

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6177828号  
(P6177828)

(45) 発行日 平成29年8月9日(2017.8.9)

(24) 登録日 平成29年7月21日(2017.7.21)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/437	(2006.01)	A 61 K 31/437
A 61 K 31/444	(2006.01)	A 61 K 31/444
A 61 K 31/4545	(2006.01)	A 61 K 31/4545
A 61 K 31/496	(2006.01)	A 61 K 31/496
A 61 K 31/498	(2006.01)	A 61 K 31/498

請求項の数 19 外国語出願 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-94508 (P2015-94508)	(73) 特許権者	511137345 ギリアード コネチカット、 インコーポ レイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 04, フォスター シティー, レイク サイド ドライブ 333
(22) 出願日	平成27年5月5日(2015.5.5)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(62) 分割の表示	特願2012-557294 (P2012-557294) の分割	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
原出願日	平成23年3月11日(2011.3.11)	(72) 発明者	ピーター ブロムグレン アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 04, フォスター シティー, レイク サイド ドライブ 333
(65) 公開番号	特開2015-164938 (P2015-164938A)		
(43) 公開日	平成27年9月17日(2015.9.17)		
審査請求日	平成27年5月5日(2015.5.5)		
(31) 優先権主張番号	61/312,771		
(32) 優先日	平成22年3月11日(2010.3.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/313,223		
(32) 優先日	平成22年3月12日(2010.3.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

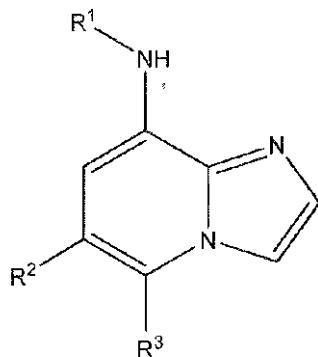
(54) 【発明の名称】イミダゾピリジンSYK阻害剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物

## 【化 8 2】



(I)

(式中、

R<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリル（前記フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリルはそれぞれ、場合により置換されている）から選択され、前記フェニル、ピリジニル、

20

ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルはそれぞれ、複素環基またはヘテロアリール基（前記複素環基、ヘテロアリール基はそれぞれ、場合により置換されている）と場合によりさらに縮合しており、

R<sup>2</sup> は、2 , 3 - ジメチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル、1 H - インダゾリル - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン - 6 - イル、1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 ( 3 H ) - オン - 5 - イル、3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イル、1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル、1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル、2 - ヒドロキシキノキサリン - 7 - イル、3 - アミノキノリン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル、1 H , 2 H , 3 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - オン、( 3 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル、ベンゾチアゾリル、2 - アミノキナゾリン - 6 - イル、3 , 3 - ジメチルインドリン - 2 - オン、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン、4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル、5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル、および3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イルから選択され、

R<sup>3</sup> は水素および低級アルキルから選択されるが、但し、R<sup>1</sup> が5 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - ピリジン - 2 - イルである場合 R<sup>3</sup> は低級アルキルである）

および薬学的に許容可能なその塩から選択される少なくとも 1 種の化学的実体を含む医薬組成物であって、がん、アレルギー性障害または自己免疫障害を治療するための第 2 の作用物質と組み合わされる、医薬組成物。

### 【請求項 2】

R<sup>1</sup> がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルから選択され、前記フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリルはそれぞれ、

ヒドロキシ；

- N R<sup>b</sup> R<sup>c</sup> ( 式中、R<sup>b</sup> は、水素ならびにヒドロキシおよび - O C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択され、R<sup>c</sup> は、水素ならびにヒドロキシおよび - O C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立に選択される )

；

ヒドロキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OH、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - NH<sub>2</sub>、- N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- NH ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- C ( O ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- C ( O ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OH ) および - O C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されているヘテロシクロアルキル；

ヒドロキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OH、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - NH<sub>2</sub>、- N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- NH ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) および - O C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている - O C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル；ならびに

ヒドロキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OH、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、- C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - NH<sub>2</sub>、- N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル )、- NH ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) および - O C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル

から選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換されている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

### 【請求項 3】

10

20

30

40

50

$R^1$  がピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルから選択され、前記ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリルはそれぞれ、

ヒドロキシ；

-  $N R^b R^c$  (式中、 $R^b$  は、水素ならびにヒドロキシおよび -  $O C_1 \sim C_4$  アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され、 $R^c$  は、水素ならびにヒドロキシおよび -  $O C_1 \sim C_4$  アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立に選択される) ;

ヒドロキシ、-  $O C_1 \sim C_4$  アルキル、-  $C_1 \sim C_4$  アルキル - OH および  $C_1 \sim C_4$  アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されているヘテロシクロアルキル；

ヒドロキシ、-  $O C_1 \sim C_4$  アルキル、-  $NH_2$ 、-  $N(C_1 \sim C_4$  アルキル) H および -  $N(C_1 \sim C_4$  アルキル) ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) から選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている -  $O C_1 \sim C_6$  アルキル；ならびに

ヒドロキシで場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル

から選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換されている、請求項 2 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 4】

$R^1$  が、

3, 4 - デメトキシフェニル、

4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) フェニル、

5, 6 - デメトキシピリジン - 2 - イル、

5 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル、

(R) - 5 - (2 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) ピリジン - 2 - イル、

(S) - 5 - (2 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) ピリジン - 2 - イル、

6 - アミノピリジン - 2 - イル、

5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル、

5 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル、

5 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル、

5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル、

5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピリジン - 2 - イル、

5 - (エチル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル、

5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル、

5 - (4 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル、

5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル、

ピリミジン - 4 - イル、

2 - メトキシピリミジン - 4 - イル、

1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、

1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、

1 - エチル - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、

1, 5 - デメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、

1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、

5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、

6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル、および

2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル

から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 5】

$R^1$  が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチア

10

20

30

40

50

ゾリル（前記フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリルはそれぞれ、場合により置換されている）から選択され、前記フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルはそれぞれ、複素環基またはヘテロアリール基（前記複素環基、ヘテロアリール基はそれぞれ、場合により置換されている）と場合により縮合している、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項6】**

R<sup>1</sup>が、場合により置換されているピラゾリルであり、前記ピラゾリルは、複素環基またはヘテロアリール基（前記複素環基またはヘテロアリール基はそれぞれ、場合により置換されている）と縮合している、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項7】**

R<sup>1</sup>が、

6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル、  
5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、および

5-メタンスルホニル-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル

から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項8】**

R<sup>2</sup>が1H-インダゾリル-6-イル、1-メチル-1H-インダゾール-5-イル、  
1-メチル-1H-インダゾール-6-イル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン-6-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル、3-アミノキノリン-6-イル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル、および2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン-6-イルから選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項9】**

R<sup>3</sup>が水素およびメチルから選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項10】**

R<sup>3</sup>が水素である、請求項9に記載の医薬組成物。

**【請求項11】**

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン、

N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5,6-ジメトキシピリジン-2-アミン、

N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ピリミジン-4-アミン、

N-[6-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5,6-ジメトキシピリジン-2-アミン、

7-{8-[5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}キノキサリン-2-オール、

6-{8-[5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1H-インダゾール-3-アミン、

N-[6-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5,6-ジメトキシピリジン-2-アミン、

N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン、

6-{8-[1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、

6-{8-[1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]

a ] ピリジン - 6 - イル } キナゾリン - 2 - アミン、  
 1 , 5 - ジメチル - N - [ 6 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン、  
 1 , 5 - ジメチル - N - [ 6 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン、  
 2 - N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] ピリジン - 2 , 6 - ジアミン、  
 1 - ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール、  
 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - N - { 4 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 3 , 2 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン、  
 6 - ( 8 - { [ 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリダジン - 3 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン；  
 [ ( 2 S ) - 4 - ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) モルホリン - 2 - イル ] メタノール；  
 [ ( 2 R ) - 4 - ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) モルホリン - 2 - イル ] メタノール；  
 N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - アミン；  
 N - { 4 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 3 , 2 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル } - 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン；  
 1 - メチル - N - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン；  
 N - ( 5 - メチル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン；  
 1 , 5 - ジメチル - N - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン；  
 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 8 - { [ 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - オン；  
 2 - [ エチル ( { 6 - [ ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } ) アミノ ] エタン - 1 - オール；  
 1 - ( 4 - { 6 - [ ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } ピペラジン - 1 - イル ) エタン - 1 - オン；

2 - [ 4 - ( { 6 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1H - インドール - 6 - イル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル } アミノ ) フェニル ] - 2 - メチルプロパン - 1 - オール ;  
 1 - { 4 - [ 6 - ( { 6 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1H - インドール - 6 - イル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル } アミノ ) ピリジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } エタン - 1 - オン ;  
 2 - { 5 - メチル - 3 - [ ( 6 - { 1H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } アミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } エタン - 1 - オール ;  
 6 - ( 8 - { [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 2 - オン ;  
 6 - [ 8 - ( { 5 - アセチル - 4H , 5H , 6H , 7H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル } アミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 2 - オン ;  
 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - { 6 - [ ( 6 - { 1H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } ピペラジン - 1 - イル ) エタン - 1 - オン ;  
 6 - ( 8 - { [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 2 - オン ;  
 { 1 - メチル - 3 - [ ( 6 - { 1H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] - 1H - ピラゾール - 5 - イル } メタノール ;  
 6 - [ 8 - ( { 5 - メタンスルホニル - 4H , 5H , 6H , 7H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル } - 6 - { 1H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;  
 6 - ( 8 - { [ 5 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 2 - オン ; および  
 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - N - ( 6 - { 1H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;

から選択される少なくとも 1 種の化学的実体または薬学的に許容可能なその塩を含む医薬組成物であって、がん、アレルギー性障害または自己免疫障害を治療するための第 2 の作用物質と組み合わされる、医薬組成物。

#### 【請求項 12】

前記第 2 の作用物質が、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤、アルキル化剤、チューブリン指向剤および生物学的作用物質から選択される、請求項 1 ~ 1 のいずれかに記載の医薬組成物。

#### 【請求項 13】

Syk 活性の阻害に応答する疾患を有するヒトを治療するための請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、有効量の少なくとも 1 種の化学的実体を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 14】

前記医薬組成物が前記ヒトに静脈内、筋肉内、非経口または経口的に投与されることを特徴とする、請求項 13 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 15】**

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患ががんである、請求項 1\_3 に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が B 細胞リンパ腫または白血病である、請求項 1\_3 に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、成人呼吸窮迫症候群 (A R D s) 、アレルギーにより誘発される炎症性疾患、多発性硬化症、自己免疫疾患、炎症性疾患、急性炎症反応、アレルギー性障害または多発性囊胞腎疾患である、請求項 1\_3 に記載の医薬組成物。 10

**【請求項 18】**

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が、B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病または急性リンパ性白血病である、請求項 1\_3 に記載の医薬組成物。

**【請求項 19】**

S y k 活性の阻害に応答する疾患有するヒトを治療するための医薬の調製における請求項 1 ~ 1\_1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】****(発明の分野)**

本明細書において提供されるのは、ある特定のイミダゾピリジン、組成物、ならびにそれらの製造および使用の方法である。

**【背景技術】****【0 0 0 2】****(背景)**

ヒト酵素の最大のファミリーであるタンパク質キナーゼは、500 をはるかに上回るタンパク質を包含する。脾臓チロシンキナーゼ (S y k) は、チロシンキナーゼの S y k ファミリーのメンバーであり、初期 B 細胞発生、ならびに成熟 B 細胞の活性化、シグナル伝達および生存の調節因子である。 30

**【0 0 0 3】**

S y k は、B 細胞、マクロファージ、単球、マスト細胞、好酸球、好塩基球、好中球、樹状細胞、血小板および破骨細胞を含む様々な細胞型における免疫受容体媒介性およびインテグリン媒介性シグナル伝達において重大な役割を果たす非受容体チロシンキナーゼである。本明細書で記載する通りの免疫受容体は、古典的免疫受容体および免疫受容体様分子を含む。古典的免疫受容体は、B 細胞および T 細胞抗原受容体ならびに種々の免疫グロブリン受容体 (F c 受容体) を含む。免疫受容体様分子は、構造上免疫受容体に関係しているかまたは同様のシグナル変換経路に関与しているかのいずれかであり、好中球活性化、ナチュラルキラー細胞認識および破骨細胞活性を含む非適応免疫機能に主として関わっている。インテグリンは、白血球接着ならびに先天性免疫および適応免疫両方における活性化の制御において主要な役割を果たす細胞表面受容体である。 40

**【0 0 0 4】**

リガンド結合は、免疫受容体およびインテグリン両方の活性化を招き、これが S r c ファミリーキナーゼを活性化させ、受容体関連膜貫通アダプターの細胞質面における免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ (I T A M) のリン酸化をもたらす。S y k は、アダプターのリン酸化 I T A M モチーフと結合して、S y k の活性化およびその後のリン酸化ならびに下流シグナル伝達経路の活性化を招く。

**【0 0 0 5】**

S y k は、B 細胞受容体 (B C R) シグナル伝達による B 細胞活性化に必須である。S y k は、リン酸化 B C R と結合すると活性化され、故に B C R 活性化に続いて初期シグナ 50

ル伝達事象を開始する。B C R を介するB 細胞シグナル伝達は広範な生物学的アウトプットを招き得、これはまたB 細胞の発達段階によって決まる。B C R シグナルの振幅および持続時間は、正確に調節されなくてはならない。異常なB C R 媒介性シグナル伝達は、複数の自己免疫性および／または炎症性疾患を招くB 細胞活性化の調節不全および／または病原性自己抗体の形成を引き起こし得る。S y k 欠乏マウスは、B C R 刺激時に、B 細胞の成熟低下、免疫グロブリン産生の減弱、T 細胞非依存性免疫応答の悪化および持続的カルシウムサインの顕著な減衰を示す。

#### 【 0 0 0 6 】

大半の証拠が、自己免疫および／または炎症性疾患の病因におけるB 細胞および体液性免疫系の役割を裏付けるものである。B 細胞を枯渇させるために開発されたタンパク質ベースの治療剤（リツキサン等）は、若干数の自己免疫および炎症性疾患の治療へのアプローチを代表するものである。自己抗体およびそれらの結果として生じる免疫複合体は、自己免疫疾患および／または炎症性疾患において病因的役割を果たすことが公知である。これらの抗体に対する病原性応答は、F c 受容体を介するシグナル伝達に依存し、該シグナル伝達がさらにS y k に依存する。B 細胞活性化およびF c R 依存性シグナル伝達におけるS y k の役割に起因して、S y k の阻害剤は、自己抗体産生を含むB 細胞媒介性病原性活性の阻害剤として有用となり得る。したがって、細胞中のS y k 酵素活性の阻害が、自己抗体産生に対するその影響による自己免疫疾患の治療として提案される。

#### 【 0 0 0 7 】

S y k は、F C e R I 媒介性マスト細胞脱顆粒および好酸球活性化においても主要な役割を果たす。故に、S y k は、喘息を含むアレルギー性障害に関係している。S y k は、そのS H 2 ドメインを介してF C e R I のリン酸化ガンマ鎖と結合し、下流シグナル伝達に必須である。S y k 欠損マスト細胞は、不完全な脱顆粒、アラキドン酸およびサイトカイン分泌を実証する。これは、マスト細胞中のS y k 活性を阻害する薬理剤についても示された。S y k アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、喘息の動物モデルにおいて好酸球および好中球の抗原により誘発される浸潤を阻害する。S y k 欠損好酸球は、F C e R I 刺激に応答して活性化低下も示す。したがって、S y k の低分子阻害剤は、喘息を含むアレルギーにより誘発される炎症性疾患の治療に有用となるであろう。

#### 【 0 0 0 8 】

S y k は、マスト細胞および単球においても発現し、これらの細胞の機能にとって重要なことが示してきた。例えば、マウスにおけるS y k 欠損は、T N F - アルファおよび他の炎症性サイトカイン放出の顕著な減退となって現れるI g E 媒介性マスト細胞活性化の低下に関連する。S y k キナーゼ阻害剤は、細胞ベースのアッセイにおいてマスト細胞脱顆粒を阻害することも示されている。加えて、S y k 阻害剤は、ラットにおいて、抗原により誘発される受身皮膚アナフィラキシー、気管支収縮および気管支浮腫を阻害することが示されている。

#### 【 0 0 0 9 】

故に、S y k 活性の阻害は、S L E 、関節リウマチ、多発性血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（I T P ）、線維症、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（C O P D ）、成人呼吸窮迫症候群（A R D S ）および喘息等の、アレルギー性障害、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療に有用となり得る。加えて、S y k は、B 細胞における重要な生存シグナルであることが公知のB 細胞受容体を介するリガンド非依存性の持続的な（t o n i c ）シグナル伝達において重要な役割を果たすことが報告されている。故に、S y k 活性の阻害は、B 細胞リンパ腫および白血病を含むある特定の種類のがんを治療する上で有用となり得る。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【 0 0 1 0 】

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

（項目1）

10

20

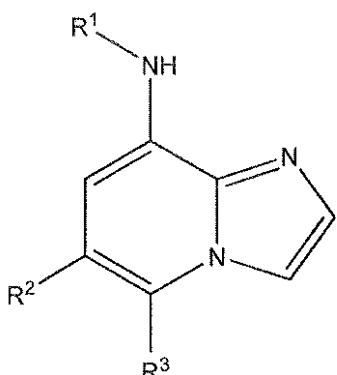
30

40

50

式 I の化合物 :

【化 8 1】



(I)

10

(式中、

R<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリル（前記フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリルはそれぞれ、場合により置換されている）から選択され、前記フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルはそれぞれ、複素環基またはヘテロアリール基（前記複素環基、ヘテロアリール基はそれぞれ、場合により置換されている）と場合によりさらに縮合しており、

R<sup>2</sup> は置換アリールおよび場合により置換されているヘテロアリールから選択され、

R<sup>3</sup> は水素、低級アルキル、ハロゲン、カルボキシアミドまたはCO<sub>2</sub>Hから選択されるが、但し、R<sup>2</sup> が3 - (4 - (tert-ブチル)ベンズアミド) - 2 - メチルフェニルである場合R<sup>3</sup> は低級アルキルであり、但し、R<sup>1</sup> が5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 2 - イルである場合R<sup>3</sup> は低級アルキルである）

および薬学的に許容されるその塩から選択される少なくとも1種の化学的実体であって、但し、さらに式 I の化合物が6 - (6 - フェニル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 8 - イルアミノ) - ニコチン酸エチルエステルでも（6 - フェニル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 8 - イル) - ピリジン - 2 - イル - アミンでもない化学的実体。

(項目 2 )

R<sup>1</sup> がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルから選択され、前記フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリルはそれぞれ、

ヒドロキシ；

-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> (式中、R<sup>b</sup> は、水素ならびにヒドロキシおよび-O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルから選択される1または2個の基で場合により置換されているC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルから選択され、R<sup>c</sup> は、水素ならびにヒドロキシおよび-O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルから選択される1または2個の基で場合により置換されているC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルから独立に選択される)

；

ヒドロキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル-OH、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)、-NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル-OH)および-O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキルから選択される1または2個の基で場合により置換されているヘテロシクロアルキル；

ヒドロキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル-OH、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル-NH<sub>2</sub>

20

30

40

50

、 - N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) 、 - NH ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) および - OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている - OC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル ; ならびに

ヒドロキシ、 C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OH 、 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - NH<sub>2</sub> 、 - N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) 、 - NH ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) および - OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル

から選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換されている、項目 1 に記載の少なくとも 1 種の化学的実体。

(項目 3)

R<sup>1</sup> が、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルから選択され、前記ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリルはそれぞれ、

ヒドロキシ；

- NR<sup>b</sup> R<sup>c</sup> (式中、 R<sup>b</sup> は、水素ならびにヒドロキシおよび - OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択され、 R<sup>c</sup> は、水素ならびにヒドロキシおよび - OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立に選択される) ;

ヒドロキシ、 - OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、 - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - OH および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されているヘテロシクロアルキル；

ヒドロキシ、 - OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、 - NH<sub>2</sub> 、 - N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) H および - N ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル ) から選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている - OC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル ; ならびに

ヒドロキシで場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換されている、項目 2 に記載の少なくとも 1 種の化学的実体。

(項目 4)

R<sup>1</sup> が、

3 , 4 - ジメトキシフェニル、

4 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) フェニル、

5 , 6 - ジメトキシピリジン - 2 - イル、

5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル、

( R ) - 5 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) モルホリノ ) ピリジン - 2 - イル、

( S ) - 5 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) モルホリノ ) ピリジン - 2 - イル、

6 - アミノピリジン - 2 - イル、

5 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) ( メチル ) アミノ ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ( ( 2 - メトキシエチル ) ( メチル ) アミノ ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ( 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ( エチル ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシアセチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル、

5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル、

ピリミジン - 4 - イル、

2 - メトキシピリミジン - 4 - イル、

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、

10

20

30

40

50

1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、  
 1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、  
 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、  
 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、  
 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、  
 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリダジン - 3 - イル、および  
 2 - モルホリノチアゾール - 4 - イルから選択される、項目 1 に記載の少なくとも 1 種の化学的実体。

## (項目 5)

R<sup>1</sup> が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリル（前記フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリルはそれぞれ、場合により置換されている）から選択され、前記フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルはそれぞれ、複素環基またはヘテロアリール基（前記複素環基、ヘテロアリール基はそれぞれ、場合により置換されている）と縮合している、項目 1 に記載の少なくとも 1 種の化学的実体。 10

## (項目 6)

R<sup>1</sup> が、場合により置換されているピラゾリルであり、前記ピラゾリルは、複素環基またはヘテロアリール基（前記複素環基またはヘテロアリール基はそれぞれ、場合により置換されている）と縮合している、項目 1 に記載の少なくとも 1 種の化学的実体。 20

## (項目 7)

R<sup>1</sup> が、  
 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル、  
 5 - アセチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル、および  
 5 - メタンスルホニル - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルから選択される、項目 1 に記載の少なくとも 1 種の化学的実体。 30

## (項目 8)

R<sup>2</sup> が、場合により置換されているヘテロアリール、オキソおよびC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルで場合により置換されているジヒドロインドリルならびにオキソで場合により置換されているジヒドロベンゾオキサジニルから選択される、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化学的実体。 30

## (項目 9)

R<sup>2</sup> が 2 , 3 - ジメチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル、1 H - インダゾリル - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン - 6 - イル、1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 ( 3 H ) - オン - 5 - イル、3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イル、1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル、1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル、2 - ヒドロキシキノキサリン - 7 - イル、3 - アミノキノリン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル、1 H , 2 H , 3 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - オン、( 3 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル、ベンゾチアゾリル、2 - アミノキナゾリン - 6 - イル、3 , 3 - ジメチルインドリン - 2 - オン、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン、4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル、5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル、および 3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イルから選択される、項目 8 に記載の少なくとも 1 種の化学的実体。 40

## (項目 10)

R<sup>2</sup> が 1 H - インダゾリル - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン - 6 - イル、1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3 - アミノ 50

キノリン - 6 - イル、1H - ピロロ[3,2-b]ピリジン - 6 - イル、および2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン-6-イルから選択される、項目9に記載の少なくとも1種の化学的実体。

(項目11)

R<sup>3</sup>が水素およびメチルから選択される、項目1から10のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化学的実体。

(項目12)

R<sup>3</sup>が水素である、項目11に記載の少なくとも1種の化学的実体。

(項目13)

前記式Iの化合物が:

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン、

N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5,6-ジメトキシピリジン-2-アミン、

N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ピリミジン-4-アミン、

N-[6-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5,6-ジメトキシピリジン-2-アミン、

7-{8-[ (5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}キノキサリン-2-オール、

6-{8-[ (5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-1H-インダゾール-3-アミン、

N-[6-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5,6-ジメトキシピリジン-2-アミン、

N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン、

6-{8-[ (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、

6-{8-[ (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}キナゾリン-2-アミン、

1,5-ジメチル-N-[6-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1H-ピラゾール-3-アミン、

N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-アミン、

N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-2-メトキシピリミジン-4-アミン、

N-[6-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン、

N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン、

1,5-ジメチル-N-[6-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1H-ピラゾール-3-アミン、

2-N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ピリジン-2,6-ジアミン、

1-(6-{ [6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)-4-メチルピベリジン-4-オール、

2-[ (6-{ [6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ]エタン-1-オール、

10

20

30

40

50

6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - N - { 4 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 3 , 2 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン、  
2 - N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - N - メチルピリジン - 2 , 5 - ジアミン、  
N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリダジン - 3 - アミン；  
1 - エチル - N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン；  
6 - ( 8 - { [ 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリダジン - 3 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサン - 3 - オン；  
1 - ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) アゼチジン - 3 - オール；  
1 - ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール；  
1 - [ ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) オキシ ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール；  
[ ( 2 S ) - 4 - ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) モルホリン - 2 - イル ] メタノール；  
N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン；  
[ ( 2 R ) - 4 - ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) モルホリン - 2 - イル ] メタノール；  
N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - アミン；  
N - { 4 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 3 , 2 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル } - 30  
6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン；  
1 - メチル - N - ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン；  
N - ( 5 - メチル - 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン；  
1 , 5 - ジメチル - N - ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン；  
1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 8 - { [ 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - オン；  
2 - [ エチル ( { 6 - [ ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } ) アミノ ] エタン - 1 - オール；  
1 - ( 4 - { 6 - [ ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } ピペラジン - 1 - イル ) エタン - 1 - オン；  
2 - [ 4 - ( { 6 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル } アミノ ) フェニル ] - 2 - メチルプロパン - 50

1 - オール ;

1 - { 4 - [ 6 - ( { 6 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル } アミノ ) ピリジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } エタン - 1 - オン ;

2 - { 5 - メチル - 3 - [ ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エタン - 1 - オール ;

6 - ( 8 - { [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン ;

6 - [ 8 - ( { 5 - アセチル - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル } アミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン ;

2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - { 6 - [ ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } ピペラジン - 1 - イル ) エタン - 1 - オン ;

6 - ( 8 - { [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン ;

{ 1 - メチル - 3 - [ ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } メタノール ;

6 - [ 8 - ( { 5 - メタンスルホニル - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル } アミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン ;

N - { 5 - メタンスルホニル - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル } - 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;

6 - ( 8 - { [ 5 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン ;

5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - N - ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;

2 - ( 6 - ( 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノール ;

N - ( 5 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;

N - ( 5 - メチル - 6 - ( 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン ;

6 - ( 8 - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イルアミノ ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;

1 - ( 2 - ( 6 - ( 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 5 ( 4 H ) - イル ) エタノン ;

6 - ( 8 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オ

10

20

30

40

50

ン；

2 - ( 6 - ( 8 - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノール；

5 - ( 8 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 ( 3 H ) - オン；

2 - ( 3 - ( 6 - ( 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - オール；

N - ( 6 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン；

N - ( 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン；

6 - ( 8 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン；

6 - ( 8 - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン；

N - ( 6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン；

N - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン；

6 - ( 8 - ( 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン；

2 - ( 6 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル ) エタノール；

2 - ( 6 - ( 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル ) エタノール；

N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン；

N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン；

6 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン；

2 - ( 6 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノール；

6 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド；

5 - メチル - N - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン；

1 - メチル - 6 - ( 5 - メチル - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン；

6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチル - N - ( 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン；

10

20

30

40

50

5 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 5  
- メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) -  
1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 ( 3 H ) - オン ;

N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 6  
- ( 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 -  
アミン ;

5 - エチル - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6  
- ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;

5 - エチル - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6  
- ( 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ; 10

6 - ( 5 - エチル - 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル  
アミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;

2 - ( 1 - メチル - 6 - ( 5 - メチル - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ  
) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノ  
ール ;

5 - クロロ - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6  
- ( 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;

6 - ( 5 - クロロ - 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル  
アミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;

5 - クロロ - 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - N - ( 5 - ( 4 - イソプロピルピ  
ペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミ  
ン ; 20

2 - ( 6 - ( 5 - クロロ - 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2  
- イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 3 -  
イル ) エタノール ;

2 - ( 6 - ( 5 - クロロ - 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2  
- イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - イン  
ドール - 3 - イル ) エタノール ;

5 - クロロ - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6  
- ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ; 30

6 - ( 5 - クロロ - 8 - ( 5 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2  
- イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;

2 - ( 6 - ( 5 - クロロ - 8 - ( 5 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) ピリジ  
ン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - メチル - 1 H  
- インドール - 3 - イル ) エタノール ;

2 - ( 6 - ( 5 - クロロ - 8 - ( 5 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) ピリジ  
ン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール  
- 3 - イル ) エタノール ;

5 - ( 5 - クロロ - 8 - ( 5 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2  
- イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチ  
ル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 ( 3 H ) - オン ; 40

N - ( 6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル  
) - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 2 -  
アミン ;

N - ( 6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル  
) - 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - アミン ;

5 - フルオロ - 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - N - ( 5 - ( 4 - イソプロピル  
ピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - ア  
ミン ;

N - ( 6 - ( 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a 50

] ピリジン - 8 - イル ) - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミン ;  
 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;  
 ( 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - イル ) メタノール ;  
 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ; および  
 メチル 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレートから選択される、項目 1 に記載の少なくとも 1 種の化学的実体。  
 10

( 項目 14 )

項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化学的実体を、担体、アジュバントおよび添加剤から選択される少なくとも 1 種の薬学的に許容されるビヒクルと一緒に含む医薬組成物。

( 項目 15 )

S y k 活性の阻害に応答する疾患を有する患者を治療するための方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化学的実体を投与するステップを含む方法。

( 項目 16 )

前記患者がヒトである、項目 15 に記載の方法。

( 項目 17 )

有効量の前記少なくとも 1 種の化学的実体が、静脈内、筋肉内および非経口から選択される方法によって投与される、項目 15 に記載の方法。

( 項目 18 )

有効量の前記少なくとも 1 種の化学的実体が、経口投与される、項目 15 に記載の方法。

( 項目 19 )

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患ががんである、項目 15 に記載の方法。

( 項目 20 )

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が B 細胞リンパ腫および白血病である、項目 19 に記載の方法。

( 項目 21 )

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が関節リウマチである、項目 15 に記載の方法。

( 項目 22 )

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患がアレルギー性鼻炎である、項目 15 に記載の方法。

( 項目 23 )

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D ) である、項目 15 に記載の方法。

( 項目 24 )

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が成人呼吸窮迫症候群 ( A R D S ) である、項目 15 に記載の方法。

( 項目 25 )

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患がアレルギーにより誘発される炎症性疾患である、項目 15 に記載の方法。

( 項目 26 )

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が多発性硬化症である、項目 15 に記載の方法。

( 項目 27 )

50

20

30

40

50

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が自己免疫疾患である、項目 15 に記載の方法。  
 (項目 28)

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が炎症性疾患である、項目 15 に記載の方法。  
 (項目 29)

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が急性炎症反応である、項目 15 に記載の方法。  
 (項目 30)

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患がアレルギー性障害である、項目 15 に記載の方法。  
 (項目 31)

前記 S y k 活性の阻害に応答する疾患が多発性嚢胞腎疾患である、項目 15 に記載の方法。 10  
 (項目 32)

試料中の S y k の存在を決定するための方法であって、前記試料を、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化学的実体と、 S y k 活性の検出を可能にする条件下で接触させるステップと、前記試料中の S y k 活性のレベルを検出するステップと、そこから前記試料中の S y k の有無を決定するステップとを含む方法。

(項目 33)

B 細胞活性を阻害するための方法であって、 S y k を発現している細胞を、 B 細胞活性をインピトロで検出可能に減少させるのに十分な量の、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化学的実体と接触させるステップを含む方法。 20  
 (項目 34)

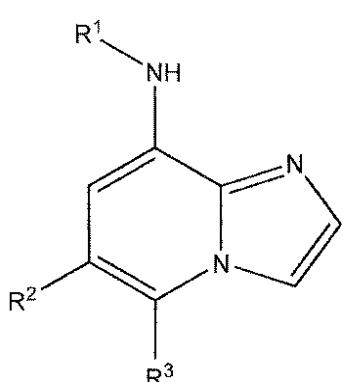
A T P 加水分解を阻害するための方法であって、 S y k を発現している細胞を、 A T P 加水分解のレベルをインピトロで検出可能に減少させるのに十分な量の、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化学的実体と接触させるステップを含む方法。

(発明の要旨)

式 I の化合物：

【0011】

【化 1】



(I)

(式中、 R<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリル（これらはそれぞれ場合により置換されている）から選択され、このフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルはそれぞれ、複素環基またはヘテロアリール基（これらはそれぞれ場合により置換されている）と場合によりさらに縮合しており、

R<sup>2</sup> は置換アリールおよび場合により置換されているヘテロアリールから選択され、

R<sup>3</sup> は水素、低級アルキル、ハロゲン、カルボキシアミドまたは C O<sub>2</sub> H から選択されるが、但し、 R<sup>2</sup> が 3 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) ベンズアミド ) - 2 - メチルフェニルである場合 R<sup>3</sup> は低級アルキルであり、但し、 R<sup>1</sup> が 5 - ( モルホリン - 4 - カルボニル

10

20

30

40

50

) - ピリジン - 2 - イルである場合 R<sup>3</sup> は低級アルキルである)

および薬学的に許容されるその塩から選択される少なくとも 1 種の化学的実体であって、但し、さらに式 I の化合物が 6 - ( 6 - フェニル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - ニコチン酸エチルエステルでも ( 6 - フェニル - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - ピリジン - 2 - イル - アミンでもない化学的実体が提供される。

#### 【 0 0 1 2 】

本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体を、担体、アジュvant および添加剤から選択される少なくとも 1 種の薬学的に許容されるビヒクルと一緒に含む医薬組成物も提供される。

10

#### 【 0 0 1 3 】

Syk 活性の阻害に応答する疾患を有する患者を治療するための方法であって、該患者に、有効量の本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体を投与するステップを含む方法も提供される。

#### 【 0 0 1 4 】

がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、急性炎症反応およびアレルギー性障害から選択される疾患を有する患者を治療するための方法であって、該患者に、有効量の本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体を投与するステップを含む方法も提供される。多発性囊胞腎疾患有する患者を治療するための方法であって、該患者に、有効量の本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体を投与するステップを含む方法も提供される。

20

#### 【 0 0 1 5 】

化学療法に対するがん細胞の感受性を増大させるための方法であって、化学療法剤による化学療法を受けている患者に、該化学療法剤に対するがん細胞の感受性を増大させるのに十分な量の、本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体を投与するステップを含む方法も提供される。

#### 【 0 0 1 6 】

ATP 加水分解を阻害するための方法であって、Syk を発現している細胞を、ATP 加水分解のレベルをインピトロで検出可能に減少させるのに十分な量の、本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体と接触させるステップを含む方法も提供される。

30

#### 【 0 0 1 7 】

試料中の Syk の存在を決定するための方法であって、該試料を、本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体と、Syk 活性の検出を可能にする条件下で接触させるステップと、該試料中の Syk 活性のレベルを検出するステップと、そこから該試料中の Syk の有無を決定するステップとを含む方法も提供される。

#### 【 0 0 1 8 】

B 細胞活性を阻害するための方法であって、Syk を発現している細胞を、B 細胞活性をインピトロで検出可能に減少させるのに十分な量の、本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体と接触させるステップを含む方法も提供される。

40

#### 【 0 0 1 9 】

これまでのところ、本発明で使用するための選択された化合物は、

N - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン、

N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 , 6 - ジメトキシピリジン - 2 - アミン、

N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] ピリミジン - 4 - アミン、

N - [ 6 - ( 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 , 6 - ジメトキシピリジン - 2 - アミン、

50

7 - { 8 - [ ( 5 , 6 - ジメトキシピリジン - 2 - イル ) アミノ ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル } キノキサリン - 2 - オール、  
 6 - { 8 - [ ( 5 , 6 - ジメトキシピリジン - 2 - イル ) アミノ ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル } - 1H - インダゾール - 3 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 , 6 - ジメトキシピリジン - 2 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 1 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミン、  
 6 - { 8 - [ ( 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン、  
 6 - { 8 - [ ( 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル } キナゾリン - 2 - アミン、  
 1 , 5 - ジメチル - N - [ 6 - ( 1 - メチル - 1H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 1H - ピラゾール - 3 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 1 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミン、  
 N - [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミン、  
 1 , 5 - ジメチル - N - [ 6 - ( 1 - メチル - 1H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 1H - ピラゾール - 3 - アミン、  
 2 - N - [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] ピリジン - 2 , 6 - ジアミン、  
 1 - ( 6 - { [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール、  
 2 - [ ( 6 - { [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) ( メチル ) アミノ ] エタン - 1 - オール、  
 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) - N - { 4H , 6H , 7H - ピラゾロ [ 3 , 2 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン、  
 2 - N - [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - N - メチルピリジン - 2 , 5 - ジアミン、  
 N - [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリダジン - 3 - アミン；  
 1 - エチル - N - [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミン；  
 6 - ( 8 - { [ 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリダジン - 3 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン；  
 1 - ( 6 - { [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) アゼチジン - 3 - オール；  
 1 - ( 6 - { [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール；  
 1 - [ ( 6 - { [ 6 - ( 1H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) オキシ ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オー 50

ル；

[ ( 2 S ) - 4 - ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) モルホリン - 2 - イル ] メタノール；

N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン；

[ ( 2 R ) - 4 - ( 6 - { [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] アミノ } ピリジン - 3 - イル ) モルホリン - 2 - イル ] メタノール；

N - [ 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ] - 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - アミン；

N - { 4 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 3 , 2 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル } - 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン；

1 - メチル - N - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン；

N - ( 5 - メチル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン；

1 , 5 - ジメチル - N - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン；

1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 8 - { [ 5 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - オン；

2 - [ エチル ( { 6 - [ ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } ) アミノ ] エタン - 1 - オール；

1 - ( 4 - { 6 - [ ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } ピペラジン - 1 - イル ) エタン - 1 - オン；

2 - [ 4 - ( { 6 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル } アミノ ) フェニル ] - 2 - メチルプロパン - 1 - オール；

1 - { 4 - [ 6 - ( { 6 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル } アミノ ) ピリジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } エタン - 1 - オン；

2 - { 5 - メチル - 3 - [ ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エタン - 1 - オール；

6 - ( 8 - { [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン；

6 - [ 8 - ( { 5 - アセチル - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル } アミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン；

2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - { 6 - [ ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } ピペラジン - 1 - イル ) エタン - 1 - オン；

6 - ( 8 - { [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -

10

20

30

40

50

インドール - 2 - オン ;

{ 1 - メチル - 3 - [ ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) アミノ ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } メタノール ;

6 - [ 8 - ( { 5 - メタンスルホニル - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル } アミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン ;

N - { 5 - メタンスルホニル - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル } - 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;

6 - ( 8 - { [ 5 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] アミノ } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - オン ;

5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) - N - ( 6 - { 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;

2 - ( 6 - ( 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノール ;

N - ( 5 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;

N - ( 5 - メチル - 6 - ( 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン ;

6 - ( 8 - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イルアミノ ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;

1 - ( 2 - ( 6 - ( 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 5 ( 4 H ) - イル ) エタノン ;

6 - ( 8 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;

2 - ( 6 - ( 8 - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノール ;

5 - ( 8 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 ( 3 H ) - オン ;

2 - ( 3 - ( 6 - ( 1 H - ピロ口 [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - オール ;

N - ( 6 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン ;

N - ( 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン ;

6 - ( 8 - ( 5 - シクロプロビル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;

10

20

30

40

50

6 - ( 8 - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン -  
 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;  
 N - ( 6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル  
 ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミ  
 ン ;  
 N - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( 1 H - インダゾール  
 - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;  
 6 - ( 8 - ( 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イ  
 ルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;  
 2 - ( 6 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ  
 ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル ) エタ  
 ノール ;  
 2 - ( 6 - ( 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ]  
 ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル ) エタノール ;  
 N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - イ  
 ンダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;  
 N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - イ  
 ンドール - 6 - イル ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;  
 6 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 5  
 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;  
 2 - ( 6 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ  
 ) - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 3 -  
 イル ) エタノール ;  
 6 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 5  
 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - インドール  
 - 3 - カルボキサミド ;  
 5 - メチル - N - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3  
 - b ] ピリジン - 5 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;  
 1 - メチル - 6 - ( 5 - メチル - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミ  
 ダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;  
 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチル - N - ( 5 - ( ピペラジン - 1 - イ  
 ル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;  
 5 - ( 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 5  
 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) -  
 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 6  
 - ( 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 -  
 アミン ;  
 5 - エチル - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6  
 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;  
 5 - エチル - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6  
 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;  
 6 - ( 5 - エチル - 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル  
 アミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オン ;  
 2 - ( 1 - メチル - 6 - ( 5 - メチル - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ  
 ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノ  
 ノール ;  
 5 - クロロ - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6  
 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ;  
 6 - ( 5 - クロロ - 8 - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル

10

20

30

40

50

アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)インドリン-2-オン;  
 5-クロロ-6-(1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-(4-イソプロピルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン;  
 2-(6-(5-クロロ-8-(5-(4-エチルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-3-イル)エタノール;  
 2-(6-(5-クロロ-8-(5-(4-エチルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;  
 10  
 5-クロロ-N-(5-(4-エチルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン;  
 6-(5-クロロ-8-(5-(4-イソプロピルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)インドリン-2-オン;  
 2-(6-(5-クロロ-8-(5-(4-イソプロピルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;  
 2-(6-(5-クロロ-8-(5-(4-イソプロピルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-3-イル)エタノール;  
 20  
 5-(5-クロロ-8-(5-(4-イソプロピルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン;  
 N-(6-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン;  
 N-(6-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-5-メチルイソオキサゾール-3-アミン;  
 5-フルオロ-6-(1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-(4-イソプロピルビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン;  
 30  
 N-(6-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン;  
 6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド;  
 (6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)メタノール;  
 6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸;および  
 40  
 メチル6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキシレート、ならびに薬学的に許容されるその塩を含むがこれらに限定されない。

### 【発明を実施するための形態】

#### 【0020】

(発明の詳細な説明)

定義および一般的パラメーター

本明細書において使用される場合、任意の変数が化学式中に複数回出現するとき、出現したそれぞれにおいてその定義は、出現した他のすべてのその定義とは無関係である。特許における「a」および「the」の通常の意味に従って、例えば「ある1つの(a)」

キナーゼまたは「特定の( the )」キナーゼへの言及は、1つまたは複数のキナーゼを含んでいる。

#### 【0021】

本明細書において使用される場合、下記の語、語句および符号は、概して、それらが使用されている文脈に別段の指示がある場合を除き、以下で説明する通りの意味を有することが意図されている。下記の略語および用語は、全体を通して指示されている意味を有する。

#### 【0022】

2つの文字または符号の間にあるのではないダッシュ(「-」)は、置換基の結合点を指示するために使用される。例えば、-CONH<sub>2</sub>は、炭素原子を介して結合している。

10

#### 【0023】

「任意選択の」または「場合により」が意味するのは、その後に記載される事象または出来事が起こっても起らなくてもよいこと、該記述が、事象または出来事が起こる事例および起こらない事例を含むことである。例えば、「場合により置換されているアルキル」は、以下で定義する通りの「アルキル」および「置換アルキル」の両方を包含する。1個または複数の置換基を含有する任意の基に関して、そのような基は、立体的に非実用的な、合成的に実行不可能なかつ／または本質的に不安定ないかなる置換または置換パターンを導入することも意図されていないことが、当業者には理解されよう。

#### 【0024】

「アルキル」は、指示されている数の炭素原子、通常は1から20個までの炭素原子、例えば、1から6個の炭素原子等の1から8個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖を包含する。例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、1から6個までの炭素原子の直鎖および分枝鎖両方のアルキルを包含する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、3-メチルペンチル等を含む。アルキレンは、アルキルと同じ残基を指すが2つの結合点を有する、アルキルの別のサブセットである。アルキレン基は、通常、2から20個までの炭素原子、例えば、2から6個までの炭素原子等の2から8個の炭素原子を有することになる。例えば、C<sub>0</sub>アルキレンは共有結合を指示し、C<sub>1</sub>アルキレンはメチレン基である。特定数の炭素を有するアルキル残基を命名する場合、その数の炭素を有するすべての幾何異性体が包含されることが意図され、故に、例えば「ブチル」は、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルを含むように意味付けられており、「プロピル」はn-プロピルおよびイソプロピルを含む。「低級アルキル」は、1から4個の炭素を有するアルキル基を指す。

20

#### 【0025】

「アルケニル」は、親アルキルの隣接する炭素原子から水素1分子の除去によって誘導される少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する不飽和分枝鎖または直鎖アルキル基を指示する。該基は、二重結合(複数可)についてシスまたはトランス配置のいずれであってもよい。定型的なアルケニル基は、エテニル；プロパ-1-エン-1-イル、プロパ-1-エン-2-イル、プロパ-2-エン-1-イル(アリル)、プロパ-2-エン-2-イル等のプロペニル；ブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、2-メチル-プロパ-1-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル等のブテニル等を含むがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2から20個までの炭素原子を、他の実施形態において、2から6個までの炭素原子を有する。

30

#### 【0026】

「シクロアルキル」は、規定数の炭素原子、通常は3から7個までの環炭素原子を有する飽和炭化水素環基を指示する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、ならびにノルボルナン等の架橋型およびケ-

40

50

ジ型飽和環基を含む。

【0027】

「アルコキシ」が意味するのは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシ等の、酸素橋を介して結合した指示されている数の炭素原子のアルキル基である。アルコキシ基は、通常、酸素橋を介して結合した1から6個までの炭素原子を有することになる。「低級アルコキシ」は、1から4個の炭素を有するアルコキシ基を指す。

【0028】

「アミノカルボニル」は、式 - (C = O) N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> の基 [式中、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、水素および後述する「置換アミノ」の任意選択の置換基から独立に選択される] を包含する。

【0029】

「アシル」は、基(アルキル)-C(O)-、(シクロアルキル)-C(O)-、(アリール)-C(O)-、(ヘテロアリール)-C(O)-、および(ヘテロシクロアルキル)-C(O)-を指し、ここで、該基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合しており、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、本明細書において記載されている通りである。アシル基は、指示されている数の炭素原子を有し、ケト基の炭素は番号付けされた炭素原子に含まれる。例えば、C<sub>2</sub>アシル基は、式 C H<sub>3</sub> (C = O) - を有するアセチル基である。

【0030】

「アルコキシカルボニル」が意味するのは、アルコキシ基が指示されている数の炭素原子を有するカルボニル炭素を介して結合した式(アルコキシ)(C = O) - のエステル基である。故に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基は、その酸素を介してカルボニルリンカーに結合した1から6個までの炭素原子を有するアルコキシ基である。

【0031】

「アミノ」が意味するのは、基-NH<sub>2</sub>である。

【0032】

「アリール」は、  
5および6員の炭素環式芳香環、例えば、ベンゼン；  
少なくとも1個の環が炭素環式および芳香族である二環式環系、例えば、ナフタレン、インダンおよびテトラリン；ならびに  
少なくとも1個の環が炭素環式および芳香族である三環式環系、例えば、フルオレンを包含する。

【0033】

例えば、アリールは、N、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する5から7員のヘテロシクロアルキル環と縮合した5および6員の炭素環式芳香環を含む。環の1つのみが炭素環式芳香環であるそのような縮合二環式環系では、結合点は炭素環式芳香環またはヘテロシクロアルキル環にあってよい。置換ベンゼン誘導体から形成され、かつ環原子に遊離原子価を有する二価のラジカルは、置換フェニレンラジカルと命名される。遊離原子価を有する炭素原子からの1個の水素原子の除去により、名称が「-イル」で終わる一価の多環式炭化水素ラジカルから誘導される二価のラジカルは、対応する一価のラジカルの名称に「-イデン」を追加することによって命名され、例えば、2つの結合点を有するナフチル基はナフチリデンと称される。しかしながら、アリールは、以下で別個に定義するヘテロアリールを包含せず、それと全く重複もしない。それ故、1個または複数の炭素環式芳香環がヘテロシクロアルキル芳香環と縮合した場合、結果として生じる環系は、本明細書において定義される通り、アリールではなくヘテロアリールである。

【0034】

10

20

30

40

50

用語「アリールオキシ」は、基 - O - アリールを指す。

**【0035】**

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含み、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。

**【0036】**

「ヘテロアリール」は、

N、OおよびSから選択される、1個または複数の（例えば、1から4個まで、またはいくつかの実施形態において、1から3個までの）ヘテロ原子を含有し、残りの環原子は炭素である、5から7員の芳香族単環式環；ならびに

N、OおよびSから選択される、1個または複数の（例えば、1から4個まで、またはいくつかの実施形態において、1から3個までの）ヘテロ原子を含有し、残りの環原子は炭素であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環中に存在する、二環式ヘテロシクロアルキル環を包含する。 10

**【0037】**

例えれば、ヘテロアリールは、5から7員のシクロアルキル環と縮合した5から7員のヘテロシクロアルキル芳香環を含む。環の1つのみが1個または複数のヘテロ原子を含有するそのような縮合二環式ヘテロアリール環系では、結合点はヘテロ芳香環またはシクロアルキル環にあってよい。ヘテロアリール基中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、それらのヘテロ原子は互いに隣接していない。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基中のSおよびO原子の総数は、2以下である。いくつかの実施形態において、芳香族複素環中のSおよびO原子の総数は、1以下である。ヘテロアリール基の例は、（優先順位1位が割り当てられた結合位置から番号付けした場合）、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ピラジニル、3,4-ピラジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,3-ピラゾリニル、2,4-イミダゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、チアジアゾリニル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリニル、インドリニル、ピリジジニル（pyridiziny1）、トリアゾリル、キノリニル、ピラゾリルおよび5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンを含むがこれらに限定されない。遊離原子価を有する原子からの1個の水素原子の除去により、名称が「-イル」で終わる一価のヘテロアリールラジカルから誘導される二価のラジカルは、対応する一価のラジカルの名称に「-イデン」を追加することによって命名され、例えれば、2つの結合点を有するピリジル基はピリジリデンである。ヘテロアリールは、上記で定義した通りのアリールを包含せず、それと重複もしない。 20

**【0038】**

置換ヘテロアリールは、ピリジニルN-オキシド等の1個または複数のオキシド(-O-)置換基で置換されている環系も含む。

**【0039】**

用語「ヘテロアリールオキシ」は、基 - O - ヘテロアリールを指す。

**【0040】**

「ヘテロシクロアルキル」が意味するのは、通常3から7個の環原子を有し、酸素、硫黄および窒素、ならびに前述のヘテロ原子の少なくとも1つを含む組合せから独立に選択される1～3個のヘテロ原子に加えて少なくとも2個の炭素原子を含有する、单一脂肪族環である。適切なヘテロシクロアルキル基は、例えば、（優先順位1位が割り当てられた結合位置から番号付けした場合）、2-ピロリニル、2,4-イミダゾリジニル、2,3-ピラゾリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニルおよび2,5-ピペラジニルを含む。2-モルホリニルおよび3-モルホリニル（酸素に優先順位1位を割り当てて番号付けした）を含むモルホリニル基も企図されている。置換ヘテロシクロアルキルは、ピペリジニルN-オキシド、モルホリニル-N-オキシド、1-オキソ-1-チオモルホリニルおよび1,1-ジオキソ-1-チオモルホリニル等の1つまたは複数のオキソ部分で置換されている環系も含む。 40

## 【0041】

用語「ヘテロシクロアルキルオキシ」は、基 - O - ヘテロシクロアルキルを指す。

## 【0042】

用語「ニトロ」は、基 - NO<sub>2</sub> を指す。

## 【0043】

用語「ホスホノ」は、基 - PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> を指す。

## 【0044】

「チオカルボニル」は、基 - C(=O)SH を指す。

## 【0045】

用語「場合により置換されているチオカルボニル」は、下記の基：

10

- C(=O)S - (場合により置換されている(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル)、 - C(=O)S - (場合により置換されているアリール)、 - C(=O)S - (場合により置換されているヘテロアリール)およびC(=O)S - (場合により置換されているヘテロシクロアルキル)を含む。

## 【0046】

用語「スルファニル」は、基： - S - (場合により置換されている(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル)、 - S - (場合により置換されているアリール)、 - S - (場合により置換されているヘテロアリール)および - S - (場合により置換されているヘテロシクロアルキル)を含む。それ故、スルファニルは、基 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルファニルを含む。

20

## 【0047】

用語「スルフィニル」は、基： - S(O) - H、 - S(O) - (場合により置換されている(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル)、 - S(O) - (場合により置換されているアリール)、 - S(O) - (場合により置換されているヘテロアリール)、 - S(O) - (場合により置換されているヘテロシクロアルキル)および - S(O) - (場合により置換されているアミノ)を含む。

## 【0048】

用語「スルホニル」は、基： - S(O<sub>2</sub>) - H、 - S(O<sub>2</sub>) - (場合により置換されている(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル)、 - S(O<sub>2</sub>) - (場合により置換されているアリール)、 - S(O<sub>2</sub>) - (場合により置換されているヘテロアリール)、 - S(O<sub>2</sub>) - (場合により置換されているヘテロシクロアルキル)、 - S(O<sub>2</sub>) - (場合により置換されているアルコキシ)、 - S(O<sub>2</sub>) - (場合により置換されているアリールオキシ)、 - S(O<sub>2</sub>) - (場合により置換されているヘテロアリールオキシ)、 - S(O<sub>2</sub>) - (場合により置換されているヘテロシクリルオキシ)および - S(O<sub>2</sub>) - (場合により置換されているアミノ)を含む。

30

## 【0049】

用語「置換されている」は、本明細書において使用される場合、指定された原子または基上の任意の1個または複数の水素が、指示されている基からの選択肢で置き換えられているが、但し、該指定された原子の正常な原子価を超えないことを意味する。置換基がオキソ(すなわち、=O)である場合、原子上の2個の水素が置き換えられる。置換基および/または変数の組合せは、そのような組合せが安定化合物または有用な合成中間体をもたらす場合にのみ容認できる。安定化合物または安定構造は、反応混合物からの単離、および少なくとも現実的有用性を有する作用物質としてのその後の製剤化に耐え抜くのに十分強固な化合物を暗示するように意味付けられている。別段の規定がない限り、コア構造に置換基の名称を入れる。例えば、可能な置換基として(シクロアルキル)アルキルが収載されている場合、この置換基のコア構造との結合点はアルキル部にあることを理解されたい。

40

## 【0050】

用語「置換」アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール(ピリジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピロリル、チアゾリルおよびイミダゾリル基を含むがこれらに限定されない)は、別段の明示的な定義がな

50

い限り、それぞれ、1個または複数（例えば、最大5個などであり、例えば、最大3個）の水素原子が、-R<sup>a</sup>、-OR<sup>b</sup>、-O(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル)O-（例えば、メチレンジオキシ-）、-SR<sup>b</sup>、グアニジン、グアニジンの水素の1個または複数が低級アルキル基で置き換えられているグアニジン、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、ハロ、シアノ、オキソ（ヘテロシクロアルキルの置換基として）、ニトロ、-COR<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>b</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>および-NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>

から独立に選択される置換基によって置き換えられている、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール（ピリジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピロリル、チアゾリルおよびイミダゾリル基を含むがこれらに限定されない）を指し、

ここで、

R<sup>a</sup>は、場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されているヘテロアリールから選択され、

R<sup>b</sup>は、H、場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換されているアリールおよび場合により置換されているヘテロアリールから選択され、かつ

R<sup>c</sup>は、水素および場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルから選択されるか、または、

R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>ならびにそれらが結合した窒素は、場合により置換されているヘテロシクロアルキル基を形成し、

ここで、場合により置換されている基はそれぞれ、非置換であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル-、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルフェニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルフェニル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ（ヘテロアリールの置換基として）、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-CONH<sub>2</sub>、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フェニル、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、-OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>(フェニル)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH(フェニル)、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(フェニル)、および-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル)から独立に選択される、1個もしくは複数（1、2もしくは3個等）の置換基で独立に置換されている。

#### 【0051】

用語「置換アシリ」は、基（置換アルキル）-C(O)-、（置換シクロアルキル）-C(O)-、（置換アリール）-C(O)-、（置換ヘテロアリール）-C(O)-および（置換ヘテロシクロアルキル）-C(O)-を指し、ここで、該基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合しており、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは本明細書において記載されている通りである。

#### 【0052】

用語「置換アルコキシ」は、アルキル成分が置換されているアルコキシ（すなわち、-O-（置換アルキル））を指し、ここで「置換アルキル」は本明細書において記載されて

10

20

30

40

50

いる通りである。

**【0053】**

用語「置換アルコキシカルボニル」は、基(置換アルキル)-O-C(O)-を指し、ここで、該基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合しており、置換アルキルは本明細書において記載されている通りである。

**【0054】**

用語「置換アリールオキシ」は、アリール成分が置換されているアリールオキシ(すなわち、-O-(置換アリール))を指し、ここで「置換アリール」は本明細書において記載されている通りである。

**【0055】**

用語「置換ヘテロアリールオキシ」は、アリール成分が置換されているヘテロアリールオキシ(すなわち、-O-(置換ヘテロアリール))を指し、ここで「置換ヘテロアリール」は本明細書において記載されている通りである。

**【0056】**

用語「置換シクロアルキルオキシ」は、シクロアルキル成分が置換されているシクロアルキルオキシ(すなわち、-O-(置換シクロアルキル))を指し、ここで「置換シクロアルキル」は本明細書において記載されている通りである。

**【0057】**

用語「置換ヘテロシクロアルキルオキシ」は、アルキル成分が置換されているヘテロシクロアルキルオキシ(すなわち、-O-(置換ヘテロシクロアルキル))を指し、ここで「置換ヘテロシクロアルキル」は本明細書において記載されている通りである。

**【0058】**

用語「置換アミノ」は、基-NH<sup>d</sup>または-NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>を指し、ここで、各R<sup>d</sup>は、ヒドロキシ、場合により置換されているアルキル、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されているアシル、アミノカルボニル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクロアルキル、アルコキシカルボニル、スルフィニルおよびスルホニルから独立に選択され、それぞれが本明細書において記載されている通りであるが、但し、1個のR<sup>d</sup>のみがヒドロキシルであってよい。用語「置換アミノ」は、それぞれ上述した通りの基-NH<sup>d</sup>およびNR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>のN-オキシドも指す。N-オキシドは、対応するアミノ基の、例えば過酸化水素またはm-クロロペルオキシ安息香酸での処理によって調製できる。当業者は、N-酸化を行うための反応条件に精通している。

**【0059】**

本明細書において記載されている化合物は、その光学異性体、ラセミ体、およびそれらの他の混合物を含むがこれらに限定されない。それらの状況において、単一の鏡像異性体またはジアステレオマー、すなわち光学活性形態は、不斉合成によってまたはラセミ体の分割によって取得できる。ラセミ体の分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、または例えばキラル高压液体クロマトグラフィー(HPLC)カラムを使用するクロマトグラフィー等の従来の方法によって遂行できる。加えて、そのような化合物は、炭素-炭素二重結合を有する化合物のZおよびE形態(またはシスおよびトランス形態)を含む。本明細書において記載されている化合物が種々の互変異性形態で存在する場合、化学的実体は該化合物のすべての互変異性形態を含む。そのような化合物は、多形体および包接体を含む結晶形態も含む。

**【0060】**

式Iの化合物は、例えば、該化合物の多形体、擬似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体(無水物を含む)、配座多形体および非晶質形態、ならびにそれらの混合物を含む、これらの化合物の結晶形態および非晶質形態も含む。「結晶形態」、「多形体」および「新規形態」は、本明細書においては交換可能に使用され得、特定の結晶形態または非晶質形態に言及されていない限り、例えば、多形体、擬似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体(無水物を含む)、配座多形体および非晶質形態、ならびにそれらの混合物

10

20

30

40

50

を含む、化合物のすべての結晶形態および非晶質形態を含むように意味付けられている。式Iの化合物は、キレート、非共有結合複合体、プロドラッグ、およびそれらの混合物を含む、列挙されている化合物の薬学的に許容される形態も含む。

#### 【0061】

式Iの化合物は異なる濃縮同位体、例えば<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび/または<sup>14</sup>Cの含量が高められた化合物も含む。いくつかの実施形態では、化合物は重水素化されている。こうした重水素化形態は、米国特許第5,846,514号および同第6,334,997号に記載されている手順で作製することができる。米国特許第5,846,514号および同第6,334,997号に記載されているように、重水素化すると効率を向上させ、薬物の作用期間を延長させることができる。

10

#### 【0062】

重水素置換化合物は、Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000年; 6巻(10号)] 2000年、110頁; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989年、45巻(21号)、6601~21頁およびEvans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981年、64巻(1~2号)、9~32頁に記載されているものなどの様々な方法を用いて合成することができる。

20

#### 【0063】

化学的実体は、本明細書において記載されている化合物およびその薬学的に許容される形態すべてを含むがこれらに限定されない。したがって、「化学的実体」および「化学的実体(複数)」という用語は、薬学的に許容される塩も包含する。

#### 【0064】

「薬学的に許容される塩」は、塩酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩等の塩等、無機酸との塩；ならびに、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、およびアルカン酸塩[酢酸塩、HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH {式中、nは0~4である}等]の塩等、有機酸との塩を含むがこれらに限定されない。同様に、薬学的に許容されるカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウムを含むがこれらに限定されない。

30

#### 【0065】

加えて、本明細書において記載されている化合物が酸付加塩として取得される場合、遊離塩基は酸塩の溶液を塩基性化することによって取得できる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解させ、溶液を酸で処理することによって生成できる。当業者であれば、非毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために使用され得る種々の合成方法論を認識するであろう。

40

#### 【0066】

上記した通り、プロドラッグも式Iの化合物の範囲内に入る。いくつかの実施形態において、本明細書において記載されている「プロドラッグ」は、患者に投与された場合、例えばプロドラッグの代謝的プロセシング時に式Iの化合物になる任意の化合物を含む。プロドラッグの例は、式Iの化合物中の、カルボン酸基等、官能基の誘導体を含む。カルボン酸基の例示的なプロドラッグは、アルキルエステル、ヒドロキシアルキルエステル、アリールアルキルエステルおよびアリールオキシアルキルエステル等のカルボン酸エ斯特ル

50

を含むがこれらに限定されない。

【0067】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物との相互作用によって形成される。用語「化合物」は、化合物の溶媒和物を含むことが意図されている。同様に、「塩」は、塩の溶媒和物を含む。適切な溶媒和物は、一水和物および半水和物を含む水和物等の薬学的に許容される溶媒和物である。

【0068】

「キレート」は、化合物の2つ(以上)の点における金属イオンへの配位によって形成される。用語「化合物」は、化合物のキレートを含むことが意図されている。同様に、「塩」は、塩のキレートを含む。

10

【0069】

「非共有結合複合体」は、化合物と別の分子との相互作用によって形成され、ここで、該化合物と該分子との間に共有結合は形成されない。例えば、複合体化は、ファンデルワールス相互作用、水素結合および静電相互作用(イオン結合とも呼ばれる)を介して起こり得る。そのような非共有結合複合体は、用語「化合物」に含まれる。

【0070】

用語「水素結合」は、電気陰性原子(水素結合アクセプターとしても公知である)と第2の相対的電気陰性原子に結合している水素原子(水素結合ドナーとしても公知である)との間の会合の形態を指す。適切な水素結合ドナーおよびアクセプターは、医薬品化学においてよく理解されている(G. C. PimentelおよびA. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960年; R. TaylorおよびO. Kennard, 'Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals', Accounts of Chemical Research, 17巻, 320~326頁(1984年))。

20

【0071】

「水素結合アクセプター」は、酸素または窒素、特に、sp<sup>2</sup>混成されている酸素もしくは窒素、エーテル酸素、またはスルホキシドもしくはN-オキシドの酸素を含む基を指す。

【0072】

30

用語「水素結合ドナー」は、酸素、窒素、または環窒素を含有する水素基もしくは環窒素を含有するヘテロアリール基を担持するヘテロ芳香族炭素を指す。

【0073】

本明細書において使用される場合、用語「基」、「ラジカル」または「断片」は同義であり、分子の結合または他の断片に結合可能な分子の官能基または断片を指示することが意図されている。

【0074】

用語「活性剤」は、生物学的活性を有する化学的実体を指示するために使用される。いくつかの実施形態において、「活性剤」は、薬学的有用性を有する化合物である。例えば、活性剤は抗がん治療剤であってよい。

40

【0075】

本明細書において記載されている化学的実体の「治療有効量」という用語は、ヒトまたは非ヒト患者に投与された場合に、症状の寛解、疾患進行の緩徐化または疾患の予防等の治療上の利益を提供するのに有効な量を意味し、例えば、治療有効量は、Syk活性の阻害に応答する疾患の症状を減少させるのに十分な量であり得る。いくつかの実施形態において、治療有効量は、がん症状、アレルギー性障害の症状、自己免疫および/もしくは炎症性疾患の症状、または急性炎症反応の症状を低減させるのに十分な量である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、生体内における検出可能ながん細胞の数を減少させ、がん性腫瘍の成長を検出可能に緩徐化し、または停止するのに十分な量である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、がん性腫瘍を縮小させるのに十分な量である。い

50

くつかの実施形態において、がんに罹患している患者は侵されている症状を提示しないことがある。いくつかの実施形態において、化学的実体の治療有効量は、患者の血液、血清または組織中のがん細胞またはがんマーカーの有意な増大を予防するのに、または検出可能なレベルのそれらを有意に低減させるのに十分な量である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、患者に投与された場合に、疾患の進行を検出可能に緩徐化するのに、あるいは、化学的実体を与えられている患者が、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患ならびに／または急性炎症応答の症状を示すことを予防するのに十分な量であってもよい。いくつかの実施形態において、治療有効量は、患者の血液または血清中のマーカータンパク質または細胞型の量における検出可能な減少を生じさせるのに十分な量であってもよい。いくつかの実施形態において、治療有効量は、B 細胞の活性を有意に減少させるのに十分な、本明細書において記載されている化学的実体の量である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、重症筋無力症疾患患者の血液中の抗アセチルコリン受容体抗体のレベルを減少させるのに十分な、本明細書において記載されている化学的実体の量である。

#### 【 0 0 7 6 】

用語「阻害」は、生物学的活性または過程のベースライン活性における有意な減少を指す。「S y k 活性の阻害」は、本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体の存在に対する直接または間接応答としての S y k 活性における、上記少なくとも 1 種の化学的実体の不在下での S y k の活性と比較した減少を指す。活性の減少は、化合物と S y k との直接相互作用によるものであってもよく、または本明細書において記載されている化学的実体（複数可）とさらに S y k 活性に影響を及ぼす 1 つもしくは複数の他の要因との相互作用によるものであってもよい。例えば、化学的実体（複数可）の存在は、S y k と直接結合することによって、S y k 活性を減少させるための別の要因を（直接的にまたは間接的に）引き起こすことによって、または細胞もしくは生体内に存在する S y k の量を（直接的にまたは間接的に）減少させることによって、S y k 活性を減少させ得る。

#### 【 0 0 7 7 】

S y k 活性の阻害は、後述する A T P 加水分解アッセイ等、S y k 活性の標準的な生化学アッセイにおける S y k 活性の観察可能な阻害も指す。いくつかの実施形態において、本明細書において記載されている化学的実体は、1 マイクロモル濃度以下の I C 5 0 値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、1 0 0 ナノモル濃度以下の I C 5 0 値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、1 0 ナノモル濃度以下の I C 5 0 値を有する。

#### 【 0 0 7 8 】

「B 細胞活性の阻害」は、本明細書において記載されている少なくとも 1 種の化学的実体の存在に対する直接または間接応答としての B 細胞活性における、少なくとも 1 種の化学的実体の不在下での B 細胞の活性と比較した減少を指す。活性の減少は、化合物と S y k との、またはさらに B 細胞活性に影響を及ぼす 1 つもしくは複数の他の要因との直接相互作用によるものであってよい。

#### 【 0 0 7 9 】

B 細胞活性の阻害は、後述するアッセイ等の標準的なアッセイにおける C D 8 6 発現の観察可能な阻害も指す。いくつかの実施形態において、本明細書において記載されている化学的実体は、1 0 マイクロモル濃度以下の I C 5 0 値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、1 マイクロモル濃度以下の I C 5 0 値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、5 0 0 ナノモル濃度以下の I C 5 0 値を有する。

#### 【 0 0 8 0 】

「B 細胞活性」は、1 つまたは複数の種々の B 細胞膜受容体、または膜結合型免疫グロブリン、例えば、I g M、I g G および I g D の、活性化、再分布、再構築またはキャッピングも含む。ほとんどの B 細胞は、抗原抗体複合体または凝集 I g G のいずれかの形態で、I g G の F c 部に対する膜受容体も有する。B 細胞は、補体、例えば、C 3 b、C 3

10

20

30

40

50

d、C4およびC1qの活性化した成分用の膜受容体も保有する。これらの種々の膜受容体および膜結合型免疫グロブリンは膜可動性を有し、シグナル変換を開始し得る再分布およびキャッピングを受けることができる。

#### 【0081】

B細胞活性は、抗体または免疫グロブリンの合成または產生も含む。免疫グロブリンはB細胞系によって合成され、一般的な構造的特色および構造単位を有する。5つの免疫グロブリンクラス、すなわち、IgG、IgA、IgM、IgDおよびIgEは、アミノ酸配列およびポリペプチド鎖の長さを含むそれらの重鎖の構造差に基づいて認識される。所与の抗原に対する抗体は、免疫グロブリンのすべてもしくは数種のクラスにおいて検出され得るか、または免疫グロブリンの單一のクラスもしくはサブクラスに制限され得る。自己抗体または自己免疫抗体は、同様に免疫グロブリンの1または数種のクラスに属し得る。例えば、リウマチ因子(IgGに対する抗体)は、ほとんどの場合IgM免疫グロブリンとして認識されるが、IgGまたはIgAからなっていてもよい。

10

#### 【0082】

加えて、B細胞活性は、抗原結合および他の細胞からのサイトカインシグナルに伴って起こる、前駆Bリンパ球からのB細胞クローン性拡大(増殖)および抗体合成形質細胞への分化を招く一連の事象を含むことも意図されている。

#### 【0083】

「B細胞増殖の阻害」は、がん性B細胞、例えばリンパ腫B細胞等の異常なB細胞の増殖の阻害、および/または正常な非疾患B細胞の阻害を指す。用語「B細胞増殖の阻害」は、インビトロまたはインビボのいずれかでのB細胞の数における任意の有意な減少を指す。故に、インビトロでのB細胞増殖の阻害は、化学的実体(複数可)と接触していない匹敵する試料と比較した場合の、本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体と接触したインビトロ試料中のB細胞の数における任意の有意な減少である。

20

#### 【0084】

B細胞増殖の阻害は、後述するアッセイ等、B細胞増殖の標準的なチミジン取り込みアッセイにおけるB細胞増殖の観察可能な阻害も指す。いくつかの実施形態において、化学的実体は、10マイクロモル濃度以下のIC50値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、1マイクロモル濃度以下のIC50値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、500ナノモル濃度以下のIC50値を有する。

30

#### 【0085】

「アレルギー」または「アレルギー性障害」は、物質(アレルゲン)に対する後天的過敏性を指す。アレルギー状態は、湿疹、アレルギー性鼻炎または鼻感冒、花粉症、気管支喘息、蕁麻疹(発斑)および食物アレルギー、ならびに他のアトピー状態を含む。

#### 【0086】

「喘息」は、炎症、気道狭窄および吸入物質に対する気道の反応性増大を特徴とする呼吸器系の障害を指す。喘息は、アトピーまたはアレルギー症状と高頻度で関連しているが、必ずしもそうとは限らない。

#### 【0087】

「有意な」が意味するのは、スチューデントのt検定等の統計的有意性の標準的なパラメトリック試験において統計的に有意な任意の検出可能な変化であり、ここで $p < 0.05$ である。

40

#### 【0088】

「Syk活性の阻害に応答する疾患」は、Sykキナーゼを阻害することによって、症状の寛解、疾患進行の減少、疾患発症の予防もしくは遅延、またはある特定の細胞型(単球、B細胞およびマスト細胞)の異常な活性の阻害等の治療上の利益がもたらされる、疾患である。

#### 【0089】

「治療」または「治療すること」は、

- a) 疾患を予防すること、すなわち、疾患の臨床症状を発生させないこと、

50

- b) 疾患を阻害すること、
  - c) 臨床症状の発生を緩徐化もしくは阻止すること、および／または
  - d) 疾患を緩和すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと
- を含む、患者における疾患の任意の治療を意味する。

**【0090】**

「患者」は、治療、観察または実験の対象となってきた、または対象となる哺乳動物等の動物を指す。本明細書において記載されている方法は、ヒト療法および獣医用途の両方において有用となり得る。いくつかの実施形態において、患者は哺乳動物であり、いくつかの実施形態において、患者はヒトであり、いくつかの実施形態において、患者はネコおよびイヌから選択される。

10

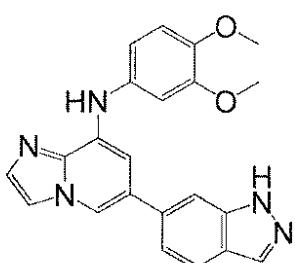
**【0091】**

命名法

本発明の化合物の名称は、化合物を命名するための A C D / 命名ソフトウェア ( Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto ) を用いて提供する。他の化合物または基は、一般名称または体系的もしくは非体系的名称を用いて命名することができる。本発明の化合物の命名および番号付けを代表的な式 I の化合物：

**【0092】**

**【化2】**



20

で例示する。これは N - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミンと命名される。

**【0093】**

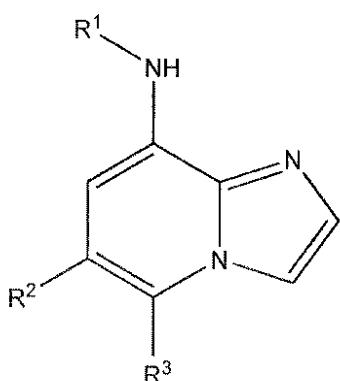
30

式 I の化合物

したがって、典型的な実施形態では、本発明は、 Syk 阻害剤として機能する化合物を提供する。典型的な実施形態では、本発明は式 I の化合物：

**【0094】**

**【化3】**



40

(I)

(式中、

50

$R^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリル（これらはそれぞれ場合により置換されている）から選択され、このフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルはそれぞれ、複素環基またはヘテロアリール基（これらはそれぞれ場合により置換されている）と場合によりさらに縮合しており、

$R^2$  は置換アリールおよび場合により置換されているヘテロアリールから選択され、

$R^3$  は水素、低級アルキル、ハロゲン、カルボキシアミドまたは  $\text{CO}_2\text{H}$  から選択されるが、但し、 $R^2$  が 3 - (4 - (tert-ブチル)ベンズアミド) - 2 - メチルフェニルである場合、 $R^3$  は低級アルキルであり、但し、 $R^1$  が 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ピリジン - 2 - イルである場合、 $R^3$  は低級アルキルである）

および薬学的に許容されるその塩であって、

但し、さらに式 I の化合物が 6 - (6 - フェニル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) - ニコチン酸エチルエステルでも（6 - フェニル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - ピリジン - 2 - イル - アミンでもない化合物および薬学的に許容されるその塩に関する。

#### 【0095】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルから選択され、このフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルはそれぞれ、

ヒドロキシ；

-  $\text{NR}^b\text{R}^c$  (式中、 $R^b$  は、水素ならびにヒドロキシおよび  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルから選択され、 $R^c$  は、水素ならびにヒドロキシおよび  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルから独立に選択される) ;

ヒドロキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル) ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{OH}$ ) および  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されているヘテロシクロアルキル；

ヒドロキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル) ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル) および  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル；ならびに

ヒドロキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル -  $\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル) ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル)、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル) および  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル

から選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換されている。

#### 【0096】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルから選択され、このピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルはそれぞれ、

ヒドロキシ；

-  $\text{NR}^b\text{R}^c$  (式中、 $R^b$  は、水素ならびにヒドロキシおよび  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルから選択され、 $R^c$  は、水素ならびにヒドロキシおよび  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルから選択される 1

10

20

30

40

50

または 2 個の基で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立に選択される) ;

ヒドロキシ、 -OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、 -C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル-OH および C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されているヘテロシクロアルキル;

ヒドロキシ、 -OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、 -NH<sub>2</sub>、 -N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)H および -N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) から選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されている -OC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル; ならびに

ヒドロキシで場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル

から選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換されている。

10

#### 【0097】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、3,4-ジメトキシフェニル、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル、5,6-ジメトキスピリジン-2-イル、5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル、(R)-5-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)ピリジン-2-イル、(S)-5-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)ピリジン-2-イル、6-アミノピリジン-2-イル、5-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル、5-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イル、5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル、5-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル、5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル、5-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル、5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル、5-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル、5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、2-メトキスピリミジン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-(モルホリン-4-イル)ピリダジン-3-イル、および 2-モルホリノチアゾール-4-イルから選択される。

20

#### 【0098】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリル(これらはそれぞれ場合により置換されている)から選択され、このフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリルおよびチアゾリルはそれぞれ、複素環基またはヘテロアリール基(これらはそれぞれ場合により置換されている)と縮合している。

#### 【0099】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、場合により置換されているピラゾリルであり、このピラゾリルは、複素環基またはヘテロアリール基(これらはそれぞれ場合により置換されている)と縮合している。

40

#### 【0100】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル、5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、および 5-メタンスルホニル-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルから選択される。

#### 【0101】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup> は、場合により置換されているヘテロアリール、オキソおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルで場合により置換されているジヒドロインドリルならびにオキソで場合により置換されているジヒドロベンゾオキサジニルから選択される。

50

## 【0102】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル、1H-インダゾリル-6-イル、1-メチル-1H-インダゾール-6-イル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン-6-イル、1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン-5-イル、3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル、2-ヒドロキシキノキサリン-7-イル、3-アミノキノリン-6-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル、1H,2H,3H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン、(3-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-イル、ベンゾチアゾリル、2-アミノキナゾリン-6-イル、3,3-ジメチルインドリン-2-オン、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン、4-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル、5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル、および3-アミノ-1H-インダゾール-6-イルから選択される。

## 【0103】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は1H-インダゾリル-6-イル、1-メチル-1H-インダゾール-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-6-イル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン-6-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル、3-アミノキノリン-6-イル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル、および2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン-6-イルから選択される。

## 【0104】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、水素およびメチルから選択される。

## 【0105】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は水素である。

## 【0106】

上記例のすべてにおいて、化学的実体は、単独でか、他の活性薬剤との混合物としてか、またはそれらを組み合わせて投与することができる。

## 【0107】

一般的合成法：

本発明の化合物は、本明細書で開示する方法および本明細書での開示から明らかなその慣行的な改変形態ならびに当業界で周知の方法を用いて調製することができる。本明細書の教示に加えて慣用的で周知の合成方法を用いることができる。本明細書において記載されている典型的な化合物、例えば式Iの1つまたは複数で表される構造を有する化合物の合成は、以下の実施例に記載される通り、実現することができる。

## 【0108】

本発明による典型的な実施形態の化合物は、以下に記載する一般的反応スキームを用いて合成することができる。一般的スキームは、出発材料を類似構造を有する他の材料で置き換えることによって変えることができ、対応した異なる生成物をもたらすことができることは本明細書の記載から明らかである。合成法の説明に統一して、対応する生成物を提供するために出発材料をどのように変え得るかという多くの実施例を提供する。置換基が定義されている所望生成物を考慮すると、必要な出発材料は一般に検査によって決定することができる。

## 【0109】

出発材料は一般に、市場の供給業者から入手するかまたは公開されている方法を用いて合成される。本発明の実施形態である化合物を合成するために、合成する化合物の構造の検査によって、各置換基の特定がなされることになる。最終生成物の特定は一般に、本明細書の実施例で示される簡単な検査方法によって、必要な出発材料の特定が明らかなものとなる。

## 【0110】

一般的方法として、本発明の化合物は典型的には、ジハロゲン化されたコア（A）を所望R<sup>1</sup>部分（B）のアミノ誘導体と反応させてR<sup>1</sup>置換中間体（C）を提供することによって合成される。次いでこの中間体（C）を適切に置換されたボロン酸またはジオキサボロラン誘導体（D）と反応させ、それによってR<sup>1</sup>結合コアに所望R<sup>2</sup>部分を結合する。反応が実質的に完了したら、式Iの生成物を慣用的手段で単離する。

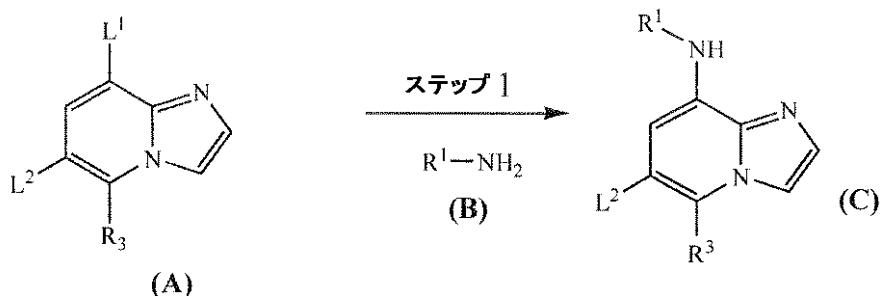
## 【0111】

反応スキーム1

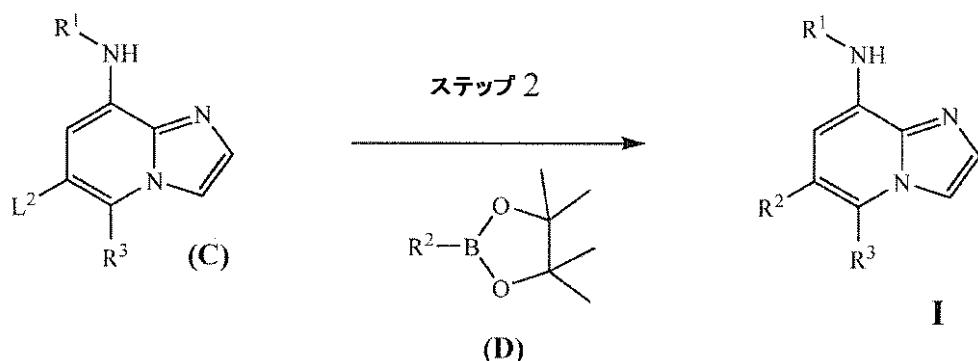
## 【0112】

## 【化4】

10



20



30

反応スキーム1、ステップ1を参照して、N,N-ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒中の化合物（B）の溶液を、化合物（A）（L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>はプロミドおよび/またはクロリドなどの同じであっても異なっていてもよい脱離基である）に対して過剰に（例えば約1.3当量）加える。N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基を加え、混合物を約80～120で約12～24時間攪拌する。生成物である化合物（C）を単離し、場合により精製する。

## 【0113】

反応スキーム1、ステップ2を参照して、過剰の化合物（D）（例えば約1.1当量）および化合物（C）を、塩基の水溶液（例えば、1M炭酸ナトリウム）および1,4-ジオキサンなどの不活性溶媒に溶かす。反応混合物を窒素でスパージし、約5～20分間攪拌する。得られた混合物を約0.1当量のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）で処理し、マイクロ波照射下、約110～135で約30分間～1時間反応させる。得られた生成物である式Iの化合物を単離し、場合により精製する。

40

## 【0114】

式（B）および（D）の化合物は市場から入手するかまたは新たに合成することができる。R<sup>1</sup>および/またはR<sup>2</sup>部分の付加の前か後に様々なR置換基を変更または付加することができることを理解されよう。例えば、特定の実施形態では、R<sup>2</sup>部分を、R<sup>1</sup>置換基の付加の前にコアに結合させることができる。また、R<sup>1</sup>置換基がヘテロアリール環を含む場合、その環を、R<sup>1</sup>部の付加の前か後に合成し環化させることができる。

50

**【 0 1 1 5 】**

任意の置換基の付加は、複数の異性体生成物の生成をもたらすことができ、そのいずれかまたはすべては、慣用的な手法を用いて単離し精製できることも理解されよう。

**【 0 1 1 6 】**

任意選択のコアの合成

コア化合物（A）を新たに合成する場合、化合物のR<sup>3</sup>成分は一般に、コア合成に適した反応物を選択することによって確立される。所望のR<sup>3</sup>置換基を提供するための追加的な改変は、以下の実施例で例示するような慣用的手法を用いて導入することができる。

**【 0 1 1 7 】**

他の実施形態

10

したがって、S y k 活性の阻害に応答する疾患有する患者、例えばヒト等の哺乳動物を治療する方法であって、そのような疾患有する患者に、有効量の本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体を投与するステップを含む方法が提供される。

**【 0 1 1 8 】**

いくつかの実施形態において、本明細書において記載されている化学的実体は他のキナーゼも阻害し得るため、これらのキナーゼに関連する疾患、病状および状態も治療される。

**【 0 1 1 9 】**

治療方法は、S y k 活性の阻害に応答する疾患有する患者において、有効濃度の本明細書において記載されている選択された少なくとも1種の化学的実体を投与することによって、インビボで、S y k でATP結合もしくは加水分解を阻害することまたは何らかの他の機序による、S y k 活性を阻害するステップおよび／またはB細胞活性を阻害するステップも含む。有効濃度の一例は、S y k 活性をインビトロで阻害するのに十分な濃度である。有効濃度は、実験的に、例えば化学的実体の血中濃度をアッセイすることによって、または理論的に、例えばバイオアベイラビリティを算出することによって、確認され得る。

20

**【 0 1 2 0 】**

いくつかの実施形態において、S y k 活性および／またはB細胞活性の阻害に応答する状態は、がん、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患、ならびに／または急性炎症反応である。

30

**【 0 1 2 1 】**

有効量の本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体を投与することによって、がん、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患、ならびに／または急性炎症反応を有する患者を治療する方法も提供される。

**【 0 1 2 2 】**

いくつかの実施形態において、本明細書において記載されている化学的実体を使用して影響を及ぼすことができる状態および疾患は、湿疹、アレルギー性鼻炎または鼻感冒、花粉症、気管支喘息、蕁麻疹（発斑）および食物アレルギー、ならびに他のアトピー状態を含むがこれらに限定されないアレルギー性障害；乾癬、クローン病、過敏性腸症候群、シェーゲレン病、組織移植片拒絶および移植臓器の超急性拒絶、喘息、全身性エリテマトーデス（および関連する糸球体腎炎）、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎（ANC A関連および他の血管炎）、自己免疫性溶血性および血小板減少性状態、グッドパスチャーリウマチ、慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血性ショック、重症筋無力症等を含むがこれらに限定されない自己免疫および／または炎症性疾患；皮膚日焼け、骨盤内炎症性疾患、炎症性腸疾患、尿道炎、ブドウ膜炎（uveitis）、副鼻腔炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、脾炎および胆囊炎（cholecystitis）を含むがこれらに限定されない急性炎症反応；多発性嚢胞腎疾患、ならびにB細胞リンパ腫、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含む）、

40

50

有毛細胞白血病、多発性骨髄腫、慢性および急性骨髓性白血病ならびに慢性および急性リンパ性白血病を含むがこれらに限定されないがんを含むがこれらに限定されない。

#### 【0123】

Sykは、リンパ腫B細胞におけるアポトーシスの公知の阻害剤である。アポトーシスの欠損は、ヒト白血病およびリンパ腫の病因および薬物耐性に寄与する。故に、Sykを発現している細胞においてアポトーシスを促進するかまたは誘発する方法であって、該細胞を本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体と接触させるステップを含む方法がさらに提供される。

#### 【0124】

##### 併用治療

10

本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体が患者に与えられる唯一の活性剤である治療方法も提供され、本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体が、1種または複数の追加の活性剤と組み合わせて患者に与えられる治療方法も含む。

#### 【0125】

故に、いくつかの実施形態において、がん、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患、ならびに／または急性炎症反応を治療する方法は、それを必要とする患者に、有効量の本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体を、がん、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患、ならびに／または急性炎症反応を治療するのに有用となり得る第2の活性剤と一緒に投与するステップを含む。例えば、第2の剤は、抗炎症剤であってよい。第2の活性剤による治療は、本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体による治療の前、同時または後であってよい。いくつかの実施形態において、本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体を、单一剤形中で別の活性剤と組み合わせる。本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体と組み合わせて使用され得る適切な抗腫瘍治療剤は、化学療法剤、例えば、マイトイシンC、カルボプラチニン、タキソール、シスプラチニン、パクリタキセル、エトポシド、ドキソルビシン、または前述の化学療法剤の少なくとも1つを含む組合せを含むがこれらに限定されない。放射線治療抗腫瘍剤を、単独で、または化学療法剤と組み合わせて使用してもよい。

20

#### 【0126】

30

本明細書において記載されている化学的実体は、化学増感剤として有用となり得、故に、他の化学療法薬物、特にアポトーシスを誘発する薬物と組み合わせて有用となり得る。

#### 【0127】

化学療法に対するがん細胞の感受性を増大させるための方法であって、化学療法を受けている患者に、化学療法剤を、化学療法剤に対するがん細胞の感受性を増大させるのに十分な量の、本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体と一緒に投与するステップを含む方法も、本明細書において提供される。

#### 【0128】

本明細書において記載されている化学的実体と組み合わせて使用され得る他の化学療法薬物の例は、トポイソメラーゼI阻害剤（カンプトテシンまたはトポテカン）、トポイソメラーゼII阻害剤（例えば、ダウノマイシンおよびエトポシド）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メルファランおよびBCNU）、チューブリン指向剤（例えば、タキソールおよびビンブラスチニン）、ならびに生物学的作用物質（例えば、抗CD20抗体等の抗体、IDEC8、免疫毒素およびサイトカイン）を含む。

40

#### 【0129】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載されている化学的実体は、リツキシマブ、またはCD20+B細胞を選択的に枯渇させることによって働く他の作用物質と組み合わせて使用される。

#### 【0130】

本明細書には、本明細書において記載されている少なくとも1種の化学的実体が抗炎症

50

剤と組み合わせて投与される治療方法が含まれる。抗炎症剤は、N S A I D、非特異的およびC O X - 2 特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトレキサート、腫瘍壞死因子受容体 (T N F) 受容体アンタゴニスト、免疫抑制薬ならびにメトレキサートを含むがこれらに限定されない。

#### 【0131】

N S A I D の例は、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセンおよびナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールとの組合せ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、ケトプロフェン、ナトリウムナブメトン、スルファサラジン、トルメチンナトリウム、ならびにヒドロキシクロロキンを含むがこれらに限定されない。N S A I D の例は、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブおよび / またはロフェコキシブ等のC O X - 2 特異的阻害剤（すなわち、C O X - 1 に対するI C 5 0 よりも少なくとも 5 0 倍低いI C 5 0 でC O X - 2 を阻害する化合物）も含む。10

#### 【0132】

いくつかの実施形態において、抗炎症剤はサリチレートである。サリチレートは、アセチルサリチル酸すなわちアスピリン、サリチル酸ナトリウム、ならびにサリチル酸コリンおよびサリチル酸マグネシウムを含むがこれらに限定されない。

#### 【0133】

抗炎症剤はコルチコステロイドであってもよい。例えば、コルチコステロイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニソロン、リン酸プレドニゾロンナトリウムおよびプレドニソンから選択され得る。20

#### 【0134】

いくつかの実施形態において、抗炎症治療剤は、金チオリンゴ酸ナトリウムまたはオーラノフィン等の金化合物である。

#### 【0135】

いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、メトレキサート等のジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤またはレフルノミド等のジヒドロオロット酸デヒドロゲナーゼ阻害剤等の代謝阻害剤である。

#### 【0136】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の抗炎症化合物が、抗C 5 モノクローナル抗体（エクリズマブまたはペキセリズマブ等）、エタネルセプト (entanercept p t ) 等のT N F アンタゴニスト、または抗T N F - アルファモノクローナル抗体のインフリキシマブである組合せが使用される。30

#### 【0137】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の活性剤が、メトレキサート、レフルノミド、シクロスボリン、タクロリムス、アザチオプリンまたはミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制化合物である組合せが使用される。

#### 【0138】

##### 医薬組成物および投与

例えば 1 日当たり体重 1 キログラムにつきおよそ 0 . 1 m g から 1 4 0 m g までの投薬量レベルが、上に示した状態の治療において有用となり得る（患者 1 人につき 1 日当たり 0 . 5 m g から 7 g ）。単一剤形を生成するためにビヒクルと組み合わせられ得る活性成分の量は、治療されている宿主および特定の投与モードに応じて変わることになる。投薬単位形態は、概して 1 m g から 5 0 0 m g までの活性成分を含有することになる。

#### 【0139】

投薬の頻度も、使用される化合物および治療されている特定の疾患に応じて変わり得る。いくつかの実施形態において、例えば、アレルギー性障害ならびに / または自己免疫および / もしくは炎症性疾患の治療には、1 日 4 回以下の投薬計画が使用される。いくつかの実施形態において、1 日 1 または 2 回の投薬計画が使用される。しかしながら、任意の4050

特定の患者のための特定の用量レベルは、用いられる特定化合物の活性、ならびに療法を受けている患者の年齢、体重、全般的健康、性別、食習慣、投与時期、投与経路、排泄率、薬物組合せおよび特定の疾患の重症度を含む様々な要因によって決まることが理解されるであろう。

#### 【0140】

本明細書において記載されている化学的実体の標識化形態は、キナーゼの活性を本明細書において記載されている通りに変調する機能を有する化合物を同定および／または取得するための診断剤として使用され得る。加えて、本明細書において記載されている化学的実体は、バイオアッセイを検証し、最適化し、かつ標準化するために使用され得る。

#### 【0141】

本明細書において「標識化」が意味するのは、検出可能なシグナルを提供する標識、例えば、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、磁性粒子等の粒子、化学発光タグ、または特異的結合分子等により化合物が直接的または間接的に標識化されていることである。特異的結合分子は、ビオチンおよびストレプトアビシン、ジゴキシンおよび抗ジゴキシン等の対を含む。特異的結合メンバーについて、通常は、相補的メンバーが、上で概説した通りの公知の手順に従って、検出を提供する分子により標識化されるであろう。標識は、検出可能なシグナルを直接的にまたは間接的に提供し得る。

#### 【0142】

本発明によって提供される化合物は通常医薬組成物の形態で投与される。したがって、本発明は、記載される化合物の1つもしくは複数または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（活性成分として）ならびに1つもしくは複数の薬学的に許容される添加剤、不活性固体賦形剤およびフィラーを含む担体、滅菌水溶液および様々な有機溶媒を含む賦形剤、透過促進剤、可溶化剤ならびにアジュバントを含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は単独でかまたは他の治療剤と併用して投与することができる。こうした組成物は、製薬業界で周知の方法で調製される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia、PA、第17版（1985年）；およびModern Pharmaceutics、Marcel Dekker, Inc. 第3版（G.S. Bunker & C.T. Rhodes, Eds.）を参照されたい。

#### 【0143】

医薬組成物は、経直腸、頸側、鼻腔内および経皮経路で、動脈内注射により、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所で、吸入剤として、または例えばステントなどの含浸もしくはコーティングしたデバイスまたは動脈内挿入型円筒状ポリマーによる投与方式を含む、類似した有用性をもつ薬剤の許容される投与方式のいずれか、例えば参考として援用される特許および特許出願に記載されているような方式によって単回投与かまたは複数回投与で投与することができる。

#### 【0144】

投与のための1つの方式は非経口、特に注射によるものである。注射により投与するために本発明の新規な組成物をその中に組み込むことができる形態には、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油またはピーナッツ油ならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロースまたは滅菌水溶液および同様の薬学的ビヒクルを用いた水性もしくは油性の懸濁剤または乳剤が含まれる。生理食塩水の水溶液も注射用に慣用的に使用されるが、本発明の関連ではあまり好ましくはない。エタノール、グリセロール、プロピレン glycole、液体ポリエチレン glycoleなど（およびその適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体および植物油も使用することができる。適切な流動性は例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、分散液の場合所要粒径を維持することによって、また、界面活性剤を使用することによって維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどで行うことができる。

#### 【0145】

10

20

30

40

50

滅菌注射液剤は、本発明による化合物を上記のような様々な他の成分と一緒に適切な溶媒中に所要量で混ぜ込み、必要に応じて、続いて濾過により滅菌して調製する。一般に、分散液剤は、様々な滅菌活性成分を基礎分散媒体および上記のようなものからの必要な他の成分を含む滅菌ビヒクル中に混ぜ込んで調製する。滅菌注射液剤の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分と任意の追加所望成分との粉末を、予め滅菌濾過されたその溶液からもたらす、真空乾燥法および凍結乾燥法である。

#### 【0146】

経口投与は、本発明による化合物の投与のための別の経路である。投与は、カプセル剤もしくは腸溶コーティング錠剤または同様のものによってよい。少なくとも1つの本明細書において記載されている化合物を含む医薬組成物の製造において、活性成分は通常添加剤で希釈され、かつ／またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であってよいキャリヤの中に封入される。添加剤が賦形剤の役目を果たす場合、添加剤は固体、半固体または液体材料（上記のような）の形態であってよく、これは活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として機能する。したがって組成物は、例えば最大で10重量%の活性化合物を含む錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤（固体としてまたは液媒体中の）、軟膏剤の形態、軟ゼラチンおよび硬ゼラチンカプセル剤、滅菌注射液剤ならびにパッケージ化された滅菌散剤の形態であってよい。

#### 【0147】

適切な添加剤のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネット、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップおよびメチルセルロースが含まれる。処方物は、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；メチルヒドロキシベンゾエートおよびプロピルヒドロキシベンゾエートなどの保存剤；甘味剤ならびに香味剤を追加で含むことができる。

#### 【0148】

本発明の組成物を、当業界で公知の手法を用いて、患者に投与した後、活性成分が迅速、持続または遅延放出されるように製剤化することができる。経口投与のための制御放出薬物送達系には、浸透圧ポンプ系およびポリマーコーティングされたリザーバーまたは薬物-ポリマーマトリックス処方物を含む溶解系が含まれる。制御放出系の例は米国特許第3,845,770号、同第4,326,525号、同第4,902,514号および同第5,616,345号に記載されている。本発明の方法で使用するための他の処方物は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。こうした経皮パッチは、本発明の化合物を制御された量で連続または不連続注入するのに使用することができる。薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は当業界で周知である。例えば米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号および同第5,001,139号を参照されたい。こうしたパッチは、薬剤の連続、パルスまたはオンデマンド送達用に構築することができる。

#### 【0149】

組成物は単位剤形で製剤化することが好ましい。「単位剤形」という用語は、ヒト被験体および他の哺乳動物用の単位投薬量として適切な物理的に別々の単位を指し、各単位は、適切な薬学的添加剤と一緒に、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含む（例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル剤）。化合物は通常薬剤として有効な量で投与される。好ましくは、経口投与のためには各投薬単位は1mg～2gの本明細書において記載されている化合物を含み、非経口投与のためには好ましくは0.1～700mgの本明細書において記載されている化合物を含む。しかし、実際に投与される化合物の量は通常、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などを含む関係する環境に照らして、医師によって判断されることになることを理解されよう。

10

20

30

40

50

## 【0150】

錠剤などの固体状組成物を調製するためには、主要活性成分を薬学的添加剤と混合して本発明の化合物の均一混合物を含む固体状の予備処方組成物を形成させる。これらの予備処方組成物が均一であるということは、その組成物を錠剤、丸剤およびカプセル剤などの均等に有効な単位剤形に容易に分割できるように、活性成分が組成物全体にわたって一様に分散していることを意味する。

## 【0151】

持続的作用の利点をもたらす剤形を提供するか、または胃の酸性条件から保護するために、本発明の錠剤または丸剤をコーティングするかあるいは他の方法で配合することができる。例えば、錠剤または丸剤は内側投薬成分と外側投薬成分を含むことができ、これは後者が前者の周りを包む形態である。2つの成分を、胃中での崩壊に抵抗し、内側成分を損なわぬで十二指腸へと通過させるかまたは放出を遅延させる役目を果たす腸溶性の層で分離することができる。こうした腸溶性の層またはコーティング用に様々な材料を使用することができ、こうした材料には、いくつかのポリマー酸ならびにセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような材料とのポリマー酸の混合物が含まれる。

10

## 【0152】

吸入または吹送用の組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機性溶媒またはその混合物の液剤および懸濁剤ならびに散剤が含まれる。液体または固体組成物は、上記のような薬学的に許容される適切な添加剤を含むことができる。組成物は、局所的または全身的作用のために、経口または経鼻による呼吸経路で投与することが好ましい。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスを用いて噴霧させることができる。噴霧された液剤は噴霧デバイスから直接吸入させるか、またはその噴霧デバイスを、フェイスマスクテントまたは間欠的陽圧人工呼吸器に取り付けることができる。溶液、懸濁液または粉末状組成物は、その処方物を適切な仕方で送達するデバイスから好ましくは経口または経鼻で投与することができる。

20

## 【実施例】

## 【0153】

下記の非限定的な例によって本発明をさらに例証する。

## 【0154】

以下の実施例において、下記の略語は下記の意味を有する。略語が定義されていない場合には、その一般に認められている意味を有する。

30

D M E = ジメチルエーテル

D M E M = ダルベッコ変法イーグル培地

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

E t<sub>2</sub> O = ジエチルエーテル

g = グラム

h = 時間

m g = ミリグラム

m i n = 分

40

m L = ミリリットル

m m o l = ミリモル

m M = ミリモル濃度

n g = ナノグラム

n m = ナノメートル

n M = ナノモル濃度

P B S = リン酸緩衝生理食塩水

μ L = マイクロリットル

μ M = マイクロモル濃度

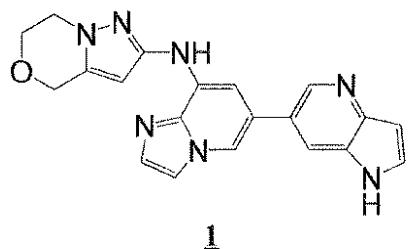
(実施例1)

50

N - { 4 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 3 , 2 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 -イル } - 6 - { 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 -イル } イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ( 1 ) の調製。

【 0 1 5 5 】

【化 5】

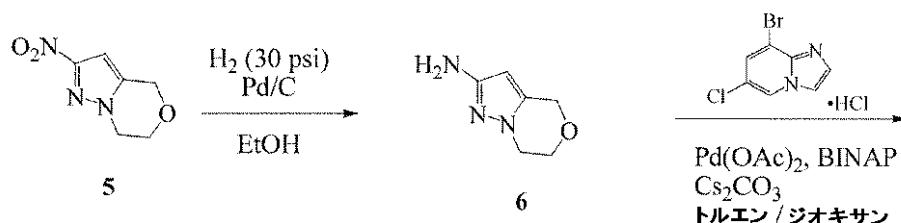
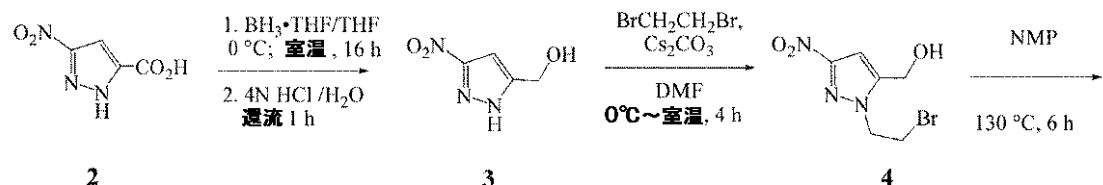


10

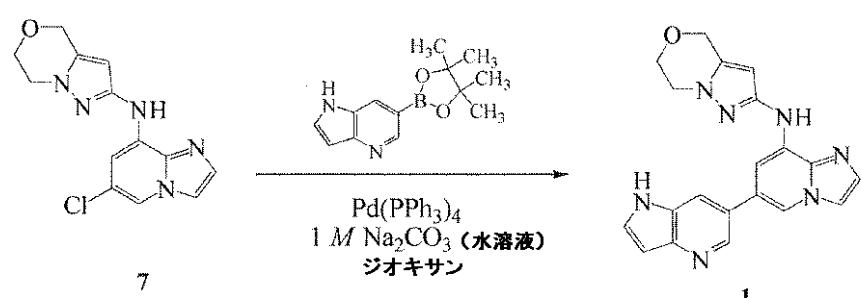
## 反応スキーム 2

〔 0 1 5 6 〕

【化 6】



20

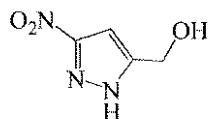


30

(3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(3)。

( 0 1 5 7 )

【化7】



3

機械的攪拌機、添加漏斗および窒素流入口を備えた3 L三つ口丸底フラスコを窒素でページし、これに3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(2)(28.0 g, 1

50

7.8 mmol) および THF (420 mL) を入れ、氷／アセトン浴を用いて -5 に冷却した。ボラン - THF 錯体溶液 (1.0 M, 535 mL, 535 mmol) を、内部反応温度が 5 未満に維持される速度で加えた。添加が完了したら、冷却浴を取り外し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。続いて、氷／アセトン浴を用いて反応物を -5 に冷却し、水 (70 mL) および 4 N 塩酸 (70 mL) を加え、反応物を還流下で 1 時間攪拌してピラゾールとのボラン錯体を分解させた。反応物を室温に冷却し、約 30 mL の容積まで減圧下で濃縮した。酢酸エチル (175 mL) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。水層を分離し、酢酸エチル (4 × 200 mL) で抽出した。一緒にした有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2 × 50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して (3) を淡黄色固体として得た。  
10

【0158】

【化8】

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

13.90 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H); 5.58 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz), 4.53 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz);

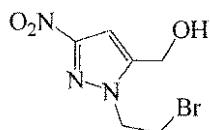
MS (ESI+) m/z 144.0 (M + H)。

【0159】

(1-(2-ブロモエチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール  
(4)。  
20

【0160】

【化9】



4

機械的攪拌機および温度調節器を備えた 1 L 三つ口丸底フラスコを窒素でバージし、これに 3 (25.0 g, 175 mmol)、DMF (250 mL) および炭酸セシウム (70.0 g, 215 mmol) を入れ、104 で 5 分間加熱した。次いで氷／アセトン浴を用いて反応混合物を 0 に冷却し、ジブロモエタン (329 g, 1.75 mol) を少量ずつ添加した（発熱なし）。反応物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温で 4 時間攪拌した。続いて、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (40 g) の水溶液 (400 mL) を徐々に加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。酢酸エチル (450 mL) を加え、水層を分離し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。一緒にした有機層を水 (200 mL)、塩水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮して粗製物 (4) を橙色油状物として得た。  
30

【0161】

【化10】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85 (s, 1H), 4.82 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 4.66 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.83 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz);

MS (ESI+) m/z 249.9 (M + H)。この物質を以下のステップで直接使用した。

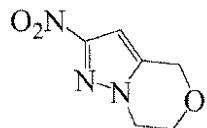
【0162】

2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン  
50

(5) の調製。

【0163】

【化11】



5

10

N - メチルピロリジノン (1.5 mL) 中の (1 - (2 - プロモエチル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (4) (650 mg、2.60 mmol) の溶液を 130 °C で 6 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、塩化メチレン (50 mL) で希釈し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、次いで塩水 (100 mL) で洗浄した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 3 : 97 メタノール / 塩化メチレン) で精製して 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c ] [1 , 4 ] オキサジン (5) を白色固体として得た。

【0164】

【化12】

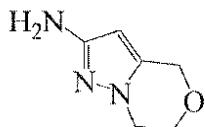
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.87 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H)

6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c ] [1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン (6) の調製。

【0165】

【化13】



30

6

500 mL パール水素化ボトルを窒素でバージし、これに 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c ] [1 , 4 ] オキサジン (5) (250 mg、1.48 mmol)、エタノール (100 mL) および 10 % パラジウム担持活性炭 (50 % 湿潤、50 mg 乾燥重量) を入れた。ボトルから気体を抜き、水素ガスを 30 psi の圧力まで入れ、パール水素化装置を用いて室温で 30 分間振とうさせた。続いて、水素を排気し、ボトルに窒素を入れた。触媒を、セライト 521 のパッドを用いて濾過により除去し、濾過ケーキをメタノール (75 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c ] [1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン (6) を淡黄色油状物として得た。

40

【0166】

【化14】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.26 (s, 1H), 5.20 (bs, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H)

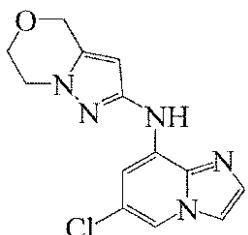
N - (6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ -

50

4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン ( 7 ) の調製。

【 0 1 6 7 】

【 化 1 5 】



10

7

トルエン ( 6 mL ) および 1 , 4 - ジオキサン ( 3 mL ) の中の 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン ( 6 ) ( 150 mg , 1 . 08 mmol ) 、 8 - プロモ - 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン塩酸塩 ( 241 mg , 0 . 899 mmol ) 、 2 , 2 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 1 , 1 ' - ビナフタレン ( 112 mg , 0 . 180 mmol ) および炭酸セシウム ( 731 mg , 2 . 24 mmol ) の混合物を 10 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いで酢酸パラジウム ( II ) ( 22 mg , 0 . 098 mmol ) を加え、反応物を 100 度で 2 . 5 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、1 : 4 メタノール / 塩化メチレンの混合液 ( 100 mL ) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 3 : 97 メタノール / 塩化メチレン ) で精製して N - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン ( 7 ) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 1 6 8 】

【 化 1 6 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

30

CDCl<sub>3</sub>)d 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50–7.49 (m, 2H), 7.47 (bs, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.15–4.14 (m, 4H);

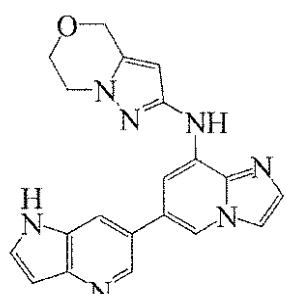
E S I M S m / z 290 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 1 6 9 】

N - ( 6 - ( 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - アミン ( 1 ) の調製。

【 0 1 7 0 】

【 化 1 7 】



1

40

50

1,4-ジオキサン(1.5mL)中のN-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミン(7)(67mg、0.23mmol)、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロ口[3,2-b]ピリジン(85mg、0.35mmol)および1M炭酸ナトリウム水溶液(0.5mL)の混合物を5分間攪拌しながら窒素でスパージした。

## 【0171】

次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(40mg、0.035mmol)を加え、反応物をマイクロ波照射下、145<sup>10</sup>で30分間加熱した。続いて、反応物を室温に冷却し、1:4メタノール/塩化メチレンの混合液(75mL)で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー(シリカ、勾配、塩化メチレン~1:9メタノール/塩化メチレン)で精製し、次いでアセトニトリルと共に摩碎し、続いて酢酸エチルと共に摩碎してN-(6-(1H-ピロ口[3,2-b]ピリジン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミン(1)を淡黄色固体として得た。mp 192~195;

## 【0172】

## 【化18】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ 11.43 (bs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.95–7.93 (m, 2H), 7.70 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.07–4.04 (m, 4H);

20

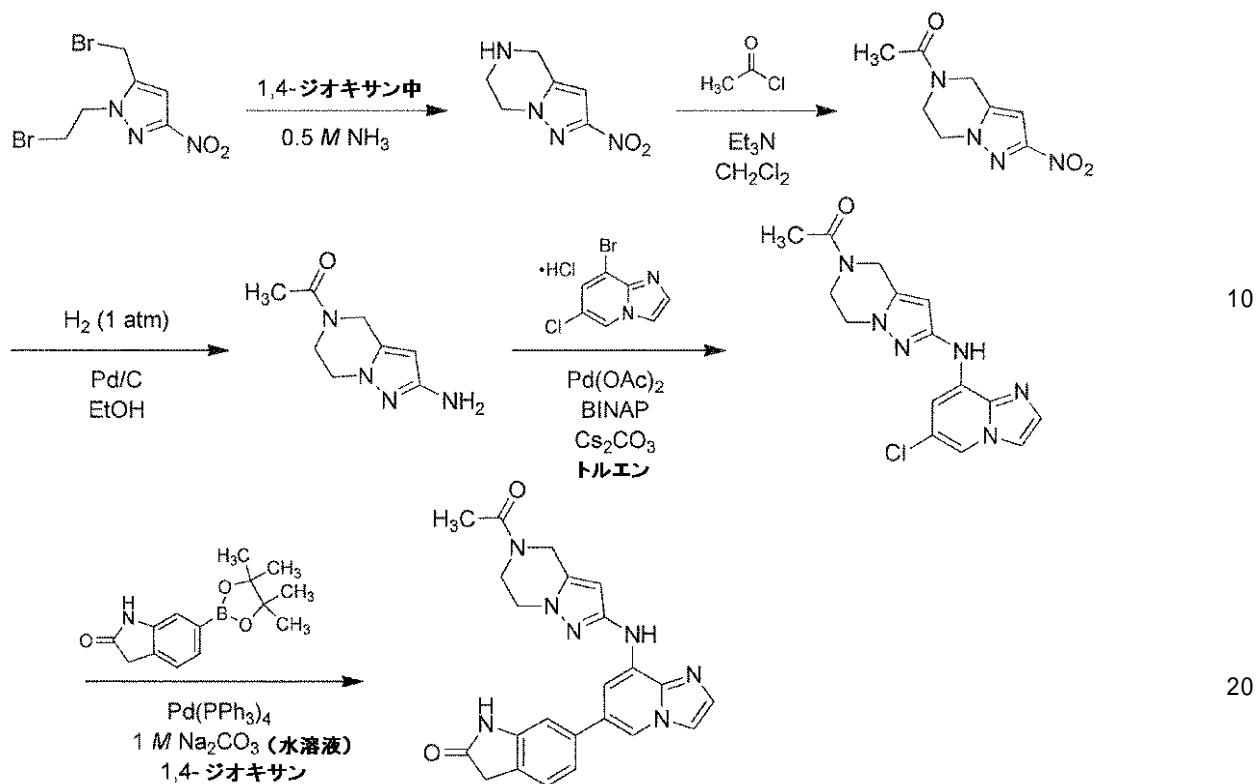
E S I M S m/z 372.0 [M+H]<sup>+</sup>; H P L C、3.56 min、>99% (A U C)。

## 【0173】

(実施例2)

## 【0174】

## 【化 1 9】



2 - ニトロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジンの調製。

## 【0175】

密封容器中で 1 , 4 - ジオキサン ( 100 mL ) 中の 1 - ( 2 - プロモエチル ) - 5 - ( プロモメチル ) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール ( 2 . 00 g, 6 . 39 mmol ) および 0 . 5 M アンモニアの溶液を 50 ℃ で 20 時間攪拌した。続いて、反応物を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 19 : 1 塩化メチレン / メタノール ) で精製して 2 - ニトロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジンを黄色固体として得た。

## 【0176】

## 【化 2 0】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ d 6.79 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (bs, 1H)

1 - ( 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 5 ( 4 H ) - イル ) エタノンの調製。

## 【0177】

塩化メチレン ( 16 mL ) 中の 2 - ニトロ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン ( 360 mg, 2 . 14 mmol ) およびトリエチルアミン ( 650 mg, 6 . 42 mmol ) の溶液を、塩化アセチル ( 202 mg, 2 . 57 mmol ) を滴下して処理し、反応物を室温で 20 時間攪拌した。続いて、反応物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を酢酸エチル ( 20 mL ) と水 ( 20 mL ) に分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル ( 20 mL ) で抽出した。一緒にした有機層を塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 49 : 1 塩化メチレン / メタノール ) で精製して 1 - ( 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 5 ( 4 H ) - イル ) エタノンを白色固体として得た。

30

40

50

【0178】

【化21】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.95–6.92 (m, 1H), 4.81–4.72 (m, 2H), 4.32–4.17 (m, 2H), 4.00–3.96 (m, 2H), 2.14–2.10 (m, 3H)

1 - (2 - アミノ - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 5 (4H) - イル) エタノンの調製。

【0179】

丸底フラスコに、1 - (2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 5 (4H) - イル) エタノン (200 mg, 0.952 mmol) 、エタノール (20 mL) および 10 % パラジウム担持活性炭 (50 % 湿潤、80 mg 乾燥重量) を入れた。フラスコを窒素でスパージし、水素ガスを 1 atm の圧力まで入れ (バルーン) 、室温で 3 時間攪拌した。続いて、水素ガスを排気し、窒素をフラスコに入れた。触媒を珪藻土のパッドで濾過して除去し、濾過ケーキをメタノール (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して 1 - (2 - アミノ - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 5 (4H) - イル) エタノンを黄色泡状物として得た。

【0180】

【化22】

<sup>1</sup>H NMR  
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.28–5.26 (m, 1H), 4.58–4.51 (m, 4H), 3.86–3.73 (m, 4H), 2.09–2.05 (m, 3H)

1 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 5 (4H) - イル) エタノンの調製。

【0181】

トルエン (4 mL) 中の 1 - (2 - アミノ - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 5 (4H) - イル) エタノン (167 mg, 0.927 mmol) 、8 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩 (207 mg, 0.773 mmol) および炭酸セシウム (630 mg, 1.93 mmol) の混合物を 10 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いで酢酸パラジウム (II) (17 mg, 0.076 mmol) および 2 , 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフタレン (96 mg, 0.154 mmol) を加え、反応物を還流下で 18 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、1 : 1 メタノール / 塩化メチレンの混合液 (20 mL) で希釈し、珪藻土で濾過し、濾過ケーキを 1 : 1 メタノール / 塩化メチレンの混合液 (80 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 19 : 1 塩化メチレン / メタノール) で精製して 1 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 5 (4H) - イル) エタノンを黄色泡状物として得た。

【0182】

【化23】

<sup>1</sup>H NMR  
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17–9.12 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77–7.75 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.07–6.03 (m, 1H), 4.74–4.64 (m, 2H), 4.15–4.01 (m, 2H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.14–2.09 (m, 3H);

E S I M S m / z 331 . 1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0183】

50

6 - ( 8 - ( 5 - アセチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オンの調製。

【 0 1 8 4 】

1 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 0 . 5 4 mL ) および 1 , 4 - ジオキサン ( 2 mL ) の中の 1 - ( 2 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 5 ( 4 H ) - イル ) エタノン ( 8 9 mg 、 0 . 2 7 mmol ) および 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) インドリン - 2 - オン ( 9 0 mg 、 0 . 3 5 mmol ) の混合物を 5 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いでテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 6 2 mg 、 0 . 0 5 4 mmol ) を加え、反応物をマイクロ波照射下、150 で 1 時間加熱した。続いて、混合物を珪藻土で濾過し、濾過ケーキを 3 : 7 メタノール / 塩化メチレンの混合液 ( 1 0 0 mL ) で洗浄した。濾液を水 ( 2 0 mL ) で洗浄し、次いで塩水 ( 2 0 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 9 : 1 塩化メチレン / メタノール ) で精製して 6 - ( 8 - ( 5 - アセチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オンを橙褐色固体として得た。mp 1 6 1 ~ 1 6 5 ;

【 0 1 8 5 】

【 化 2 4 】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 107 °C ) δ 10.09 ( bs, 1H ), 8.15–8.14 ( m, 2H ), 7.86 ( d, *J*= 1.2 Hz, 1H ), 7.78 ( d, *J*= 1.6 Hz, 1H ), 7.47 ( d, *J*= 1.2 Hz, 1H ), 7.27 ( d, *J*= 7.6 Hz, 1H ), 7.17 ( dd, *J*= 7.6, 1.6 Hz, 1H ), 7.05 ( d, *J*= 1.2 Hz, 1H ), 6.04 ( s, 1H ), 4.68 ( s, 2H ), 4.06 ( t, *J*= 5.6 Hz, 2H ), 3.93 ( t, *J*= 5.6 Hz, 2H ), 3.47 ( s, 2H ), 2.10 ( s, 3H );

E S I M S m / z 4 2 8 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>; H P L C 、 4 . 0 6 m i n 、 > 9 9 % ( A U C ) 。

【 0 1 8 6 】

( 実施例 3 )

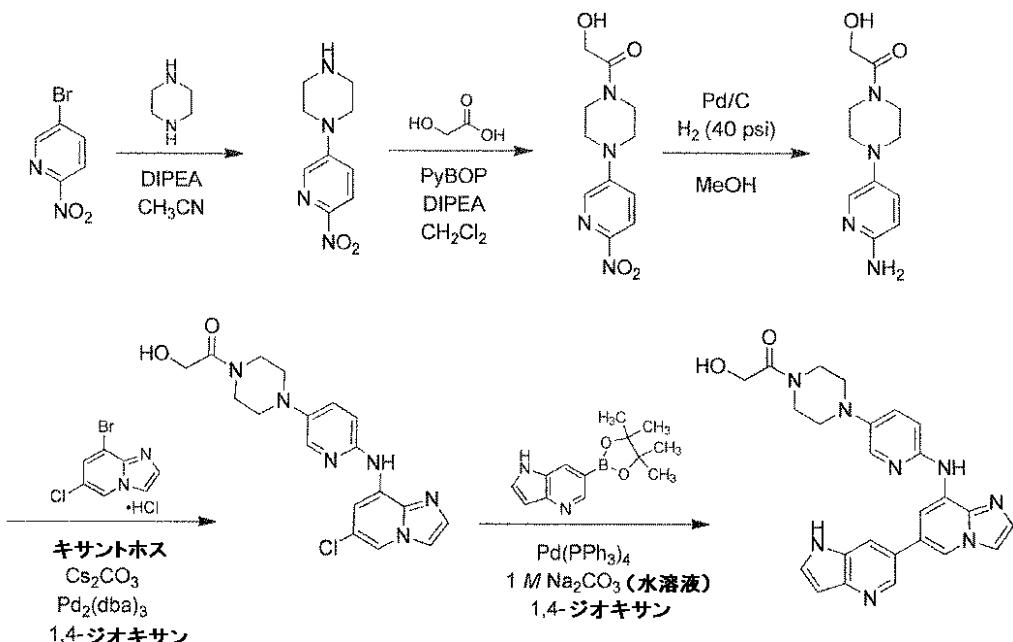
【 0 1 8 7 】

10

20

30

## 【化25】



10

20

1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジンの調製。

## 【0188】

アセトニトリル(10mL)中の5-ブロモ-2-ニトロピリジン(3.00g、14.8mmol)およびピペラジン(12.7g、147mmol)の混合物を還流下で18時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(2×25mL)で洗浄し、次いで塩水(25mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー(シリカ、勾配、ヘプタン~酢酸エチル)で精製して1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジンを黄色固体として得た。

## 【0189】

30

## 【化26】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.23 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.40 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.82 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), NH (1H, not observed)

2-ヒドロキシ-1-(4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノンの調製。

## 【0190】

40

1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン(1.00g、4.80mmol)、2-ヒドロキシ酢酸(438mg、5.76mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.24g、9.56mmol)および(ベンゾトリニアゾール-1-イルオキシ)-トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(2.18g、4.19mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。続いて、反応物を酢酸エチル(50mL)に注加し、水(2×25mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して2-ヒドロキシ-1-(4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノンを黄色固体として得た。これを精製することなく次のステップで使用した。

## 【0191】

## 【化27】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 8.26 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=9.2, 3.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.63–3.56 (m, 8H);

E S I M S m / z 2 6 7 . 1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0192】

1 - (4 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノンの調製。 10

## 【0193】

500 mL パール水素化ボトルを窒素でバージし、これに不純物含有 2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン (1.56 g, 4.80 mmol (推定))、メタノール (50 mL) および 10% パラジウム担持活性炭 (50% 湿潤、156 mg 乾燥重量) を入れた。ボトルから気体を抜き、水素ガスを 40 psi の圧力まで入れ、パール水素化装置を用いて室温で 30 分間振とうさせた。続いて、水素ガスを排気し、ボトルに窒素を入れた。触媒を珪藻土のパッドで濾過して除去し、濾過ケーキをメタノール (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して 1 - (4 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノンを褐色固体として得た。これを精製することなく次のステップで使用した。 20

## 【0194】

## 【化28】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 7.61 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=9.2, 2.8, Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.58 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.11 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 3.59–3.58 (m, 2H), 3.46–3.45 (m, 2H), 2.91–2.90 (m, 4H)

1 - (4 - (6 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノンの調製。

## 【0195】

1, 4 - ジオキサン (15 mL) 中の 8 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩 (997 mg, 3.72 mmol)、不純物含有 1 - (4 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン (1.10 g, 4.66 mmol (推定))、炭酸セシウム (3.64 g, 1.1.2 mmol) および 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (431 mg, 0.745 mmol) の混合物を 5 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いでトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (340 mg, 0.371 mmol) を加え、反応物を 100 度で 18 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、クロロホルム (100 mL) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を水 (100 mL) で洗浄し、次いで塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 : 9 メタノール / 塩化メチレン) で精製し、次いでクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 : 10 : 20 メタノール / 酢酸エチル / 塩化メチレン) で精製して 1 - (4 - (6 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノンを固体として得た。 40

## 【0196】

## 【化29】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)<sup>d</sup> 9.17 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.63–3.62 (m, 2H), 3.52–3.51 (m, 2H), 3.11–3.10 (m, 4H)

1 - (4 - (6 - (6 - (1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノンの調製。 10

## 【0197】

1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の 1 - (4 - (6 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン (250 mg, 0.646 mmol)、6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン (221 mg, 0.904 mmol) および 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.9 mL) の混合物を 5 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (75 mg, 0.065 mmol) を加え、反応物をマイクロ波照射下、150 で 45 分間加熱した。続いて、反応物を室温に冷却し、1 : 9 メタノール / 塩化メチレンの混合液 (75 mL) で希釈し、水 (75 mL) で洗浄し、次いで塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 : 9 メタノール / 塩化メチレン) で精製し、次いでアセトニトリル (10 mL) と共に摩碎して 1 - (4 - (6 - (6 - (1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノンをオフホワイトの固体として得た。mp 218 ~ 220;

## 【0198】

## 【化30】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)<sup>d</sup> 11.42 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63–8.61 (m, 2H), 8.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.99–7.96 (m, 3H), 7.71 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.63–3.61 (m, 2H), 3.51–3.49 (m, 2H), 3.10–3.08 (m, 4H);

E S I M S m / z 469.4 [M + H]<sup>+</sup>; H P L C, 3.28 min, 95.9 % (A U C)。

## 【0199】

(実施例4)

## 【0200】

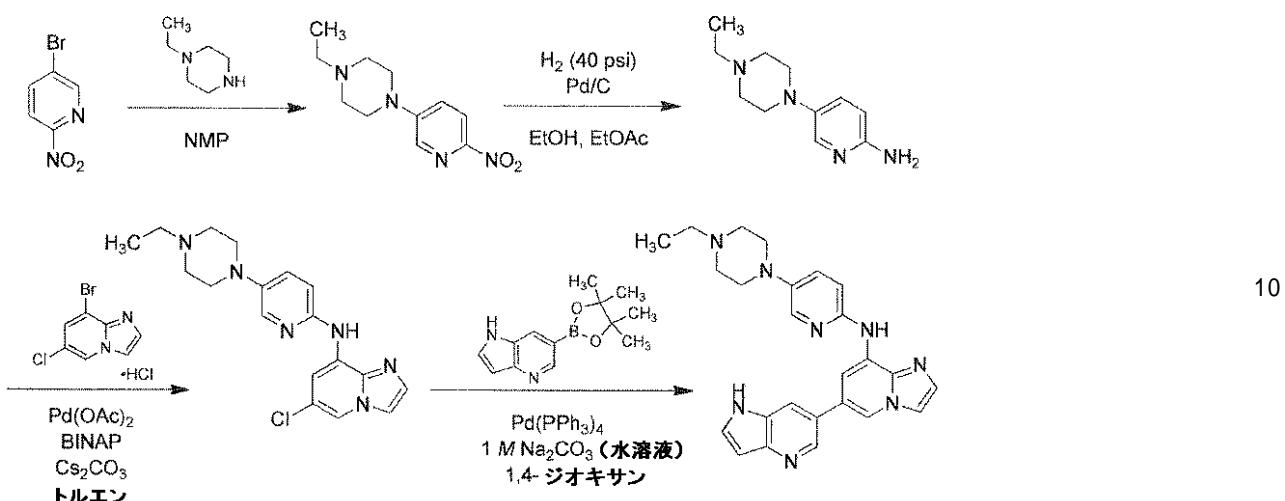
10

20

30

40

## 【化31】



1 - エチル - 4 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) ピペラジンの調製。

## 【0201】

N - メチル - 2 - ピロリジノン ( 5 mL ) 中の 5 - プロモ - 2 - ニトロピリジン ( 1 . 02 g, 5 . 02 mmol ) と 1 - エチルピペラジン ( 1 . 71 g, 15 . 0 mmol ) の混合物を 120 °C で 3 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、水 ( 100 mL ) に注加し、塩化メチレン ( 2 × 100 mL ) で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、1 : 4 9 メタノール / 塩化メチレン ~ 1 : 9 メタノール / 塩化メチレン ) で精製して 1 - エチル - 4 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) ピペラジンを黄色固体として得た。

## 【0202】

## 【化32】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.50–3.46 (m, 4H), 2.50–2.38 (m, 4H, merged with DMSO peak), 2.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

30

5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - アミンの調製。

## 【0203】

500 mL パール水素化ボトルを窒素でバージし、これに 1 - エチル - 4 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) ピペラジン ( 1 . 13 g, 4 . 78 mmol ) 、エタノール ( 60 mL ) 、酢酸エチル ( 120 mL ) および 10 % パラジウム担持活性炭 ( 50 % 湿潤、480 mg 乾燥重量 ) を入れた。ボトルから気体を抜き、水素ガスを 40 psi の圧力まで入れ、パール水素化装置を用いて室温で 1 時間振とうさせた。続いて、水素ガスを排気し、ボトルに窒素を入れた。触媒を珪藻土のパッドで濾過して除去し、濾過ケーキをエタノール ( 10 mL ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - アミンを淡黄色固体として得た。これを精製することなく次のステップで使用した。

40

## 【0204】

## 【化33】

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)d <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)d 7.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (bs, 2H), 2.93–2.91 (m, 4H), 2.50–2.49 (m, 4H, merged with DMSO peak), 2.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

6 - クロロ - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミンの調製。

## 【0205】

トルエン ( 50 mL ) 中の不純物含有 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 1.00 g, 4.85 mmol ( 推定 ) ) 、 8 - プロモ - 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン塩酸塩 ( 1.30 g, 4.85 mmol ) 、 2 , 2 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 1 , 1 ' - ピナフタレン ( 634 mg, 1.02 mmol ) および炭酸セシウム ( 4.90 g, 15.0 mmol ) の混合物を 10 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いで酢酸パラジウム ( II ) ( 120 mg, 0.491 mmol ) を加え、反応物を還流下で 18 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、1 : 1 メタノール / 塩化メチレンの混合液 ( 100 mL ) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、1 : 19 メタノール / 塩化メチレン ~ 1 : 6 メタノール / 塩化メチレン ) で精製して 6 - クロロ - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミンを黄緑色固体として得た。

## 【0206】

## 【化34】

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

9.12 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.11–3.10 (m, 4H), 2.50–2.49 (m, 4H, merged with DMSO peak), 2.38–2.37 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミンの調製。

## 【0207】

1 , 4 - ジオキサン ( 4 mL ) 中の 6 - クロロ - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ( 357 mg, 1.00 mmol ) 、 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 244 mg, 1.00 mmol ) および 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 1.8 mL ) の混合物を 15 分間攪拌しながら窒素でスパージした。

## 【0208】

次いでテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 230 mg, 0.194 mmol ) を加え、反応物をマイクロ波照射下、150 °C で 40 分間加熱した。続いて、混合物を室温に冷却し、1 : 1 メタノール / 塩化メチレン ( 20 mL ) の混合物で抽出した。有機相をシリカ上にドライでロードし、クロマトグラフィー ( シリカ、勾配、1 : 49 メタノール / 塩化メチレン ~ 1 : 9 メタノール / 塩化メチレン ) で精製し、次いでアセトニトリルと共に摩碎して N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 50

2 - a ] ピリジン - 8 - アミンを薄灰色固体として得た。mp 227 ~ 230 ;

【0209】

【化35】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 ~ 7.96 (m, 3H), 7.71 ~ 7.70 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.10 ~ 3.08 (m, 4H), 2.38 ~ 2.36 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), CH<sub>2</sub> (4H, not observed);

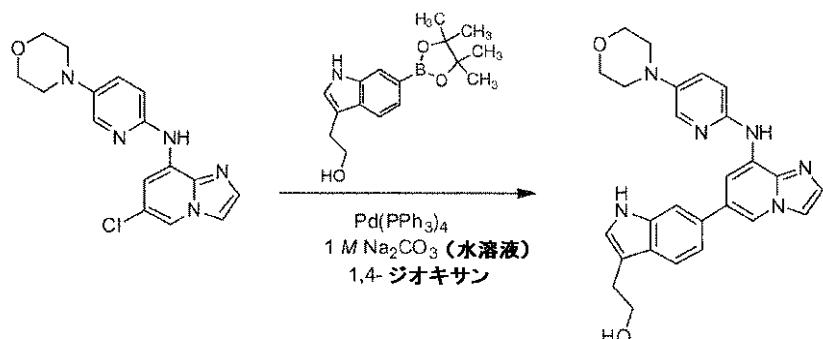
E S I M S m / z 439.6 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC, 3.06 min, > 99% 10  
(AUC)。

【0210】

(実施例5)

【0211】

【化36】



20

2 - (6 - (8 - (5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノールの調製。

【0212】

1M炭酸ナトリウム水溶液 (0.8 mL) および 1,4-ジオキサン (3 mL) の中の 30  
6 - クロロ - N - (5 - モルホリノピリジン - 2 - イル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン (231 mg、0.700 mmol) および 2 - (6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノール (220 mg、0.766 mmol) の混合物を 10 分間攪拌しながら窒素でスパークした。

【0213】

次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (97 mg、0.084 mmol) を加え、反応物をマイクロ波照射下、150 °C で 35 分間加熱した。続いて、反応物を室温に冷却し、5 : 1 塩化メチレン / メタノール (120 mL) と水 (50 mL) の混合液に分配した。層を分離し、水相を 4 : 1 塩化メチレン / メタノールの混合液 (2 × 50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー (シリカ、19 : 1 塩化メチレン / メタノール) で精製し、次いでアセトニトリルと共に摩碎して 2 - (6 - (8 - (5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノールを淡褐色固体として得た。mp 159 ~ 161 ;

【0214】

## 【化37】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.93 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97–7.95 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.62 (bs, 1H), 3.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.69–3.67 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H);

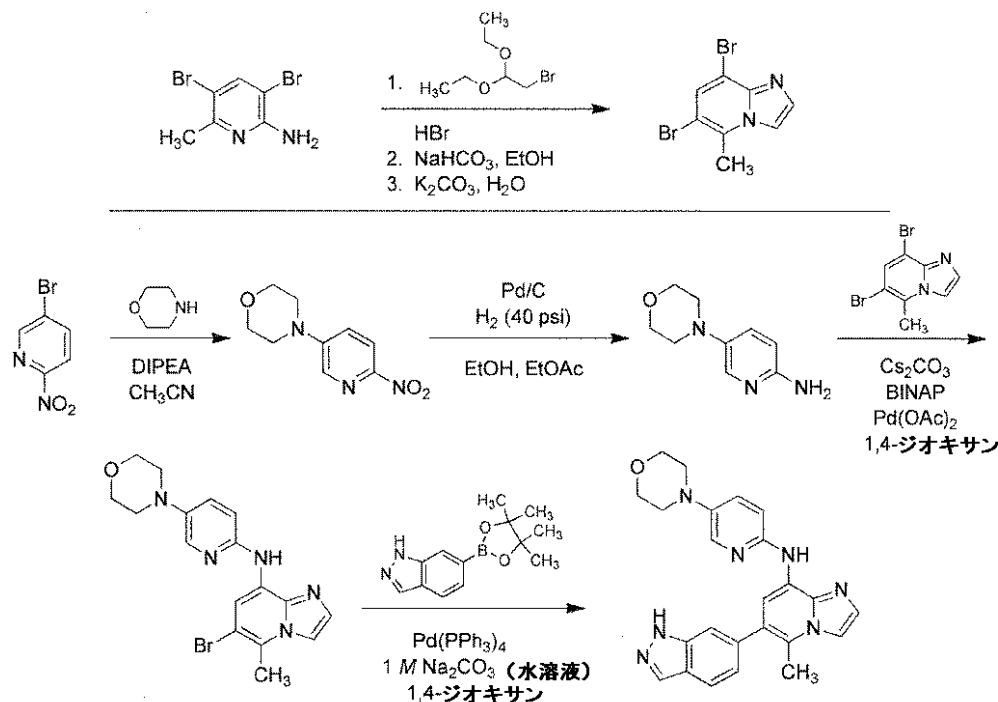
E S I M S m / z 455.3 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC, 4.29 min, > 99% 10  
(AUC)。

## 【0215】

(実施例6)

## 【0216】

## 【化38】



6,8-ジブロモ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの調製。

## 【0217】

2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン (1.78 g、9.03 mmol) と 48% 純化水素酸 (2 mL) の混合物を還流下で 2 時間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、ガスの発生が止まるまで重炭酸ナトリウムで処理した。混合物を濾過し、濾液をエタノール (10 mL) で洗浄した。次いで 3,5-ジブロモ-6-メチルピリジン-2-アミン (1.50 g、5.62 mmol) を濾液に加え、混合物を還流下で 5.5 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を 0.19 M 炭酸カリウム水溶液 (75 mL) で希釈し、室温で 1 時間攪拌した。続いて、得られた懸濁液を濾過し、濾液をクロマトグラフィー (シリカ、勾配、ヘキサン～酢酸エチル) で精製して 6,8-ジブロモ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンを淡橙色固体として得た。

## 【0218】

## 【化39】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 8.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H);

E S I M S m / z 2 8 9 . 1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0219】

4 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) モルホリンの調製。

## 【0220】

アセトニトリル (12 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン (1.00 g、4.93 mmol)、モルホリン (515 mg、5.91 mmol) および N, N - デイソブロピルエチルアミン (1.91 g、14.8 mmol) の混合物を還流下で 16 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して 4 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) モルホリンを黄色固体として得た。

## 【0221】

## 【化40】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 8.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H)

20

5 - モルホリノピリジン - 2 - アミンの調製。

## 【0222】

500 mL パール水素化ボトルを窒素でバージし、これに 4 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) モルホリン (370 mg、1.77 mmol)、エタノール (80 mL)、酢酸エチル (40 mL) および 10% パラジウム担持活性炭 (50% 湿潤、180 mg 乾燥重量) を入れた。ボトルから気体を抜き、水素ガスを 40 psi の圧力まで入れ、パール水素化装置を用いて室温で 30 分間振とうさせた。続いて、水素ガスを排気し、ボトルに窒素を入れた。触媒を珪藻土のパッドで濾過して除去し、濾過ケーキをメタノール (70 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して 5 - モルホリノピリジン - 2 - アミンを黄褐色固体として得た。これを精製することなく次のステップで使用した。

30

## 【0223】

## 【化41】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 7.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (bs, 2H), 3.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.89 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H)

6 - ブロモ - 5 - メチル - N - (5 - モルホリノピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - アミンの調製。

## 【0224】

40

トルエン (5 mL) 中の不純物含有 5 - モルホリノピリジン - 2 - アミン (259 mg、1.45 mmol (推定))、6, 8 - ジブロモ - 5 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (313 mg、1.08 mmol)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン (134 mg、0.215 mmol) および炭酸セシウム (879 mg、2.70 mmol) の混合物を 10 分間攪拌しながら窒素でスパークした。次いで酢酸パラジウム (II) (24 mg、0.098 mmol) を加え、反応物を還流下で 18 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、1 : 1 メタノール / 塩化メチレンの混合液 (100 mL) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 : 9 メタノール / 塩化メチレン) で精製して 6 - ブロモ - 5 - メチル - N - (5 - モルホリノピリジン - 2 - イル

50

) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミンをオフホワイトの固体として得た。

【 0 2 2 5 】

【 化 4 2 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 8.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.65 (s, 3H)

6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチル - N - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミンの調製。 10

【 0 2 2 6 】

1 , 4 - ジオキサン ( 4 mL ) 中の 6 - プロモ - 5 - メチル - N - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ( 250 mg, 0 . 6 44 mmol ) 、 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール ( 188 mg, 0 . 770 mmol ) および 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 0 . 9 mL ) の混合物を 5 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いでテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 111 mg, 0 . 096 0 mmol ) を加え、反応物をマイクロ波照射下、 135 °C で 20 分間加熱した。続いで反応物を室温に冷却し、 1 : 4 メタノール / クロロホルムの混合液 ( 75 mL ) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 : 9 メタノール / 塩化メチレン ) で精製し、次いでアセトニトリルと共に摩碎して 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - メチル - N - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミンを淡黄色固体として得た。 m p 160 ~ 164 °C ;

【 0 2 2 7 】

【 化 4 3 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 13.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.87 ~ 7.84 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.00 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H);

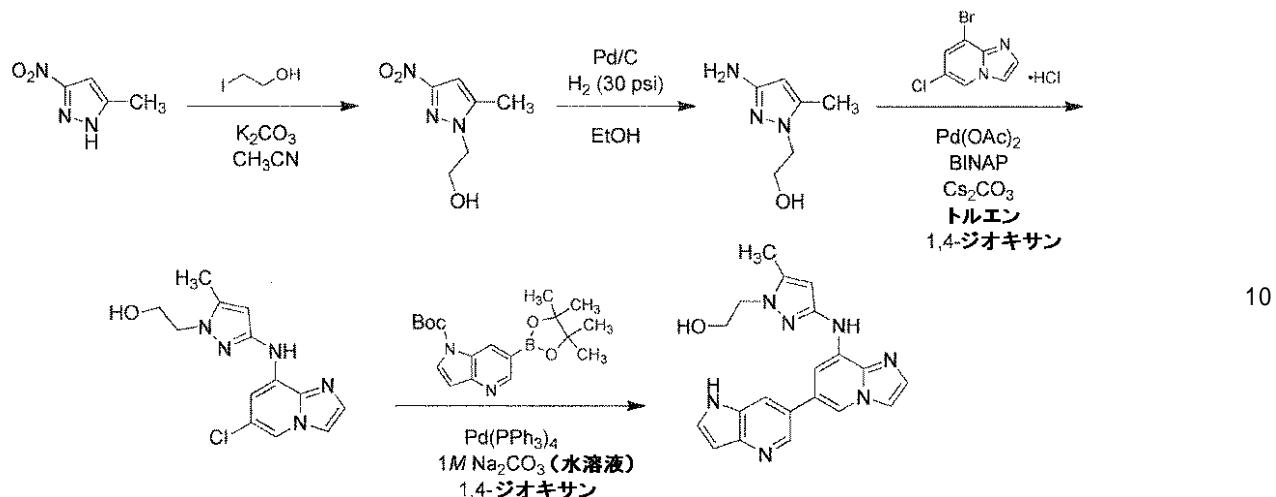
E S I M S m / z 426 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; H P L C 、 4 . 12 min 、 > 99 % ( A U C ) 。

【 0 2 2 8 】

( 実施例 7 )

【 0 2 2 9 】

## 【化44】



2-(5-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールの調製。

## 【0230】

アセトニトリル(20mL)中の5-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール(500mg、3.93mmol)および炭酸カリウム(1.08g、7.81mmol)の溶液に2-ヨードエタノール(2.00g、11.6mmol)を滴下して処理し、反応物を還流下で18時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー(シリカ、勾配、ヘプタン~1:1酢酸エチル/ヘプタン)で精製して2-(5-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを白色固体として得た。

## 【0231】

## 【化45】

<sup>1</sup>H

NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)d 6.82(s, 1H), 4.97(t, *J*=5.2Hz, 1H), 4.19(t, *J*=5.2Hz, 2H), 3.75(q, *J*=5.2Hz, 2H), 2.35(s, 3H)

30

2-(3-アミノ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールの調製。

## 【0232】

500mLパール水素化ボトルを窒素でバージし、これに2-(5-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール(426mg、2.49mmol)、エタノール(100mL)および10%パラジウム担持活性炭(50%湿潤、85mg乾燥重量)を入れた。ボトルから気体を抜き、水素ガスを30psiの圧力まで入れ、パール水素化装置を用いて室温で20分間振とうさせた。続いて、水素を排気し、ボトルに窒素を入れた。触媒を珪藻土により濾過して除去し、濾過ケーキをメタノール(75mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して2-(3-アミノ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールをオフホワイトの固体として得た。

## 【0233】

## 【化46】

<sup>1</sup>H

NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)d 5.18(s, 1H), 4.74(t, *J*=5.2Hz, 1H), 4.36(bs, 2H), 3.76(t, *J*=5.6Hz, 2H), 3.61–3.58(m, 2H), 2.10(s, 3H)

2-(3-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミノ)-5-メ

40

50

チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノールの調製。

【0234】

トルエン (3 mL) および 1, 4 - ジオキサン (3 mL) の中の 2 - (3 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール (345 mg、2.44 mmol) 、8 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン塩酸塩 (514 mg、1.92 mmol) 、2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ピナフタレン (274 mg、0.440 mmol) および炭酸セシウム (1.43 g、4.39 mmol) の混合物を 10 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いで酢酸パラジウム (II) (54 mg、0.22 mmol) を加え、反応物を 100 °C で 2 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、1 : 4 メタノール / 塩化メチレンの混合液 (150 mL) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 : 19 メタノール / 塩化メチレン) で精製して 2 - (3 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノールを緑褐色泡状物として得た。  
10

【0235】

【化47】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.12–4.09 (m, 2H), 4.06–4.04 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), OH (1H, not observed);  
20

E S I M S m/z 292.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0236】

2 - (3 - (6 - (1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノールの調製。

【0237】

1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の 2 - (3 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール (210 mg、0.720 mmol) 、tert - ブチル 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート (297 mg、0.863 mmol) および 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.6 mL) の混合物を 5 分間攪拌しながら窒素でスパージした。  
30

【0238】

次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (125 mg、0.108 mmol) を加え、反応物をマイクロ波照射下、145 °C で 30 分間加熱した。続いて、反応物を室温に冷却し、1 : 4 メタノール / 塩化メチレンの混合液 (75 mL) に溶解させ、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 : 9 メタノール / 塩化メチレン) で精製し、次いで半分取 HPLC (C18、1 : 19 アセトニトリル (0.05% TFA 含有) / 水 (0.05% TFA 含有) ~ 19 : 1 アセトニトリル (0.05% TFA 含有) / 水 (0.05% TFA 含有)、25 分間かけて) で精製した。一緒にしたカラム画分を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 : 9 メタノール / 塩化メチレン) でさらに精製して 2 - (3 - (6 - (1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イルアミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノールを淡褐色固体として得た。mp 127 ~ 130 °C;  
40

【0239】

## 【化48】

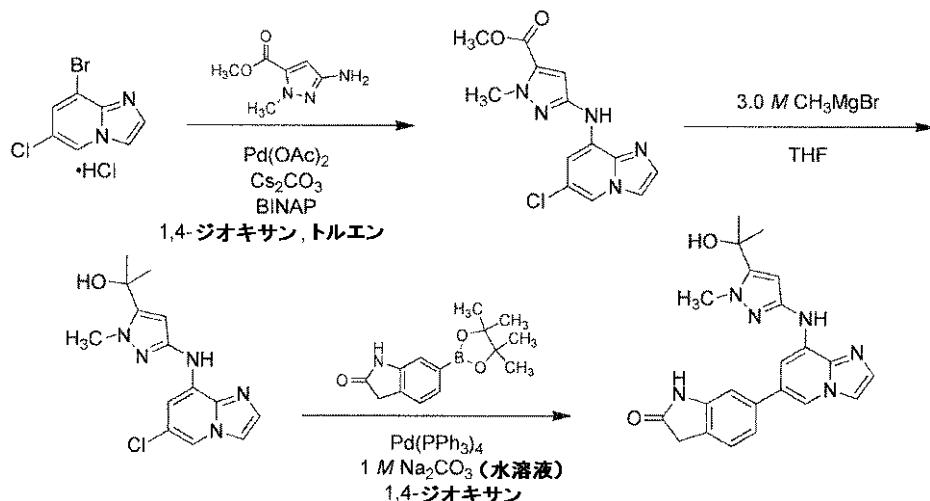
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ 11.44 (bs, 1H), 8.63–8.62 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.95–7.94 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.60–6.59 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.83 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.01–3.98 (m, 2H), 3.77–3.74 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); E S I M S m / z 374.2 [M + H]<sup>+</sup>; H P L C, 3.36 min, > 99% (A U C)。

## 【0240】

(実施例8)

## 【0241】

## 【化49】



メチル3-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの調製。

## 【0242】

トルエン (5 mL) および 1,4-ジオキサン (5 mL) の中のメチル3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (155 mg, 0.999 mmol)、8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩 (268 mg, 1.00 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン (135 mg, 0.216 mmol) および炭酸セシウム (997 mg, 3.05 mmol) の混合物を 10 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いで酢酸パラジウム (II) (25 mg, 0.11 mmol) を加え、反応物を還流下で 18 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、1:1 酢酸エチル/水の混合液 (100 mL) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー(シリカ、勾配、ヘプタン~3:7ヘプタン/酢酸エチル)で精製してメチル3-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを褐色固体として得た。

## 【0243】

## 【化50】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ 9.37 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (s, 3H);

10

20

30

40

50

E S I M S m / z 3 0 6 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 4 4 】

2 - ( 3 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - オールの調製。

【 0 2 4 5 】

テトラヒドロフラン ( 1 5 m L ) 中のメチル 3 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート ( 7 6 5 m g , 2 . 5 0 m m o l ) の溶液をドライアイス / アセトン浴中、窒素雰囲気下で - 7 8 に冷却し、3 . 0 M メチルマグネシウムプロミド ( 5 . 0 m L ) で処理した。添加が完了したら、冷却浴を取り外し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。続いて、反応物を 0 に冷却し、水 ( 2 . 0 m L ) で処理し、酢酸エチル ( 2 5 0 m L ) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して 2 - ( 3 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - オールを固体として得た。

【 0 2 4 6 】

【 化 5 1 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.49 (s, 6H);

E S I M S m / z 3 0 6 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 4 7 】

6 - ( 8 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オンの調製。

【 0 2 4 8 】

1 , 4 - ジオキサン ( 3 m L ) 中の 2 - ( 3 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルアミノ ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 2 5 0 m g , 0 . 8 1 8 m m o l ) 、 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボラン - 2 - イル ) インドリン - 2 - オン ( 2 7 5 m g , 1 . 0 6 m m o l ) および 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 . 5 m L ) の混合物を 5 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いでテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 9 4 m g , 0 . 0 8 1 m m o l ) を加え、反応物をマイクロ波照射下、1 5 0 で 6 0 分間加熱した。続いて、反応物を室温に冷却し、1 : 9 メタノール / 塩化メチレンの混合液 ( 1 5 0 m L ) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1 : 4 メタノール / 塩化メチレン ) で精製し、次いでアセトニトリルと共に摩碎し、続いてメタノールと共に摩碎して 6 - ( 8 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 6 - イル ) インドリン - 2 - オンを淡黄色固体として得た。m p 1 8 0 ~ 1 8 2 ;

【 0 2 4 9 】

【 化 5 2 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.54 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.50 (s, 6H);

E S I M S m / z 4 0 3 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; H P L C 、 4 . 3 0 m i n 、 > 9 9 %

10

20

30

40

50

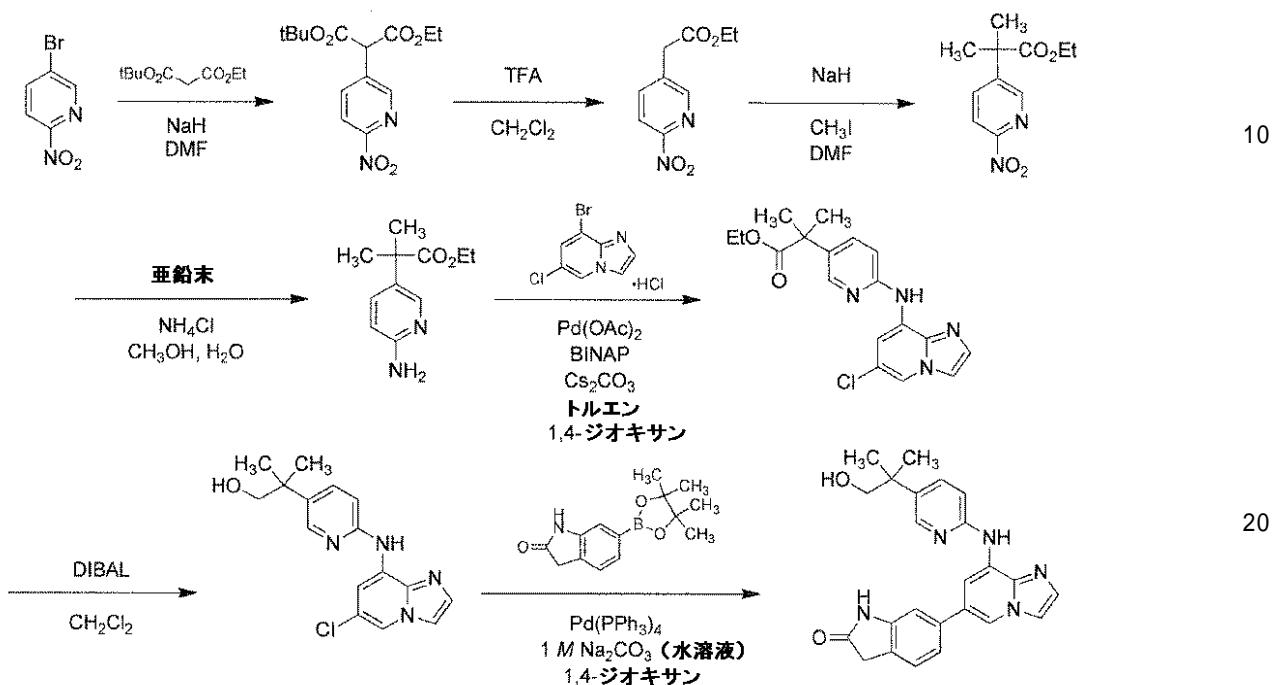
( A U C )。

【 0 2 5 0 】

( 実施例 9 )

【 0 2 5 1 】

【 化 5 3 】



1 - t e r t - プチル 3 - エチル 2 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) マロネートの調製。

【 0 2 5 2 】

N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m L ) 中の t e r t - プチルエチルマロネート ( 1 . 1 1 g 、 5 . 9 0 m m o l ) の溶液を、窒素雰囲気下、鉛油中に分散させた 6 0 % 水素化ナトリウム ( 5 6 5 m g 、 1 4 . 1 m m o l ) で処理し、室温で 3 0 分間攪拌した。次いで N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m L ) 中の 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン ( 1 . 0 0 g 、 4 . 9 3 m m o l ) の溶液を 1 0 分間かけて滴下し、反応物を室温でさらに 3 2 時間攪拌した。続いて、反応物を水 ( 1 0 0 m L ) と酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) に分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で抽出した。一緒にした有機層を水 ( 2 0 0 m L ) で洗浄し、次いで塩水 ( 2 0 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、ヘプタン ~ 1 : 1 塩化メチレン / ヘプタン ) で精製して 1 - t e r t - プチル 3 - エチル 2 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) マロネートを黄色油状物として得た。

【 0 2 5 3 】

【 化 5 4 】

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) d 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

エチル 2 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) アセテートの調製。

【 0 2 5 4 】

トリフルオロ酢酸 ( 2 0 m L ) および塩化メチレン ( 2 0 m L ) の中の 1 - t e r t -

10

20

30

40

50

ブチル3 - エチル2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) マロネート(2.40 g、7.73 mmol)の溶液を還流下で2時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を塩化メチレン(100 mL)で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮してエチル2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) アセテートを橙色油状物として得た。

## 【0255】

## 【化55】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 8.59

10

(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

エチル2 - メチル - 2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) プロパノエートの調製。

## 【0256】

N, N - ジメチルホルムアミド(12 mL)中のエチル2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) アセテート(926 mg、4.41 mmol)の溶液を窒素雰囲気下で0℃に冷却し、鉛油中に分散させた60%水素化ナトリウム(186 mg、4.65 mmol)で処理し、0℃で5分間攪拌した。次いでヨードメタン(683 mg、4.81 mmol)を加え、反応物を徐々に室温に加温した。紫色が消失したら、反応物を0℃に冷却し、鉛油中に分散させた60%水素化ナトリウム(186 mg、4.65 mmol)およびN, N - ジメチルホルムアミド(2 mL)で処理し、次いで0℃で5分間攪拌した。ヨードメタン(683 mg、4.81 mmol)の2回目の添加を行い、反応物を2時間かけて徐々に室温に加温し、次いで室温で16時間攪拌した。続いて、反応物を水(100 mL)と酢酸エチル(100 mL)に分配した。層を分離し、有機相を水(100 mL)で洗浄し、次いで塩水(2 × 100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮してエチル2 - メチル - 2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) プロパノエートを黄色油状物として得た。

20

## 【0257】

## 【化56】

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),

8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

エチル2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパノエートの調製。

## 【0258】

2 : 1メタノール / 水の混合液(30 mL)中のエチル2 - メチル - 2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) プロパノエート(1.03 g、4.32 mmol)、塩化アンモニウム(5.75 g、107 mmol)および亜鉛末(2.81 g、43.0 mmol)の混合物を室温で3時間攪拌した。続いて、反応物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を水(100 mL)で洗浄し、水層を酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮してエチル2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパノエートを橙色油状物として得た。

40

## 【0259】

## 【化57】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (bs, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

エチル2-(6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエートの調製。

## 【0260】

トルエン (5 mL) および 1,4-ジオキサン (5 mL) の中のエチル2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート (775 mg, 3.72 mmol)、8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩 (831 mg, 3.10 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン (386 mg, 0.620 mmol) および炭酸セシウム (2.02 g, 6.20 mmol) の混合物を 10 分間攪拌しながら窒素でスパーージした。次いで酢酸パラジウム (II) (76 mg, 0.34 mmol) を加え、反応物を 100 度で 2.5 時間攪拌した。続いて反応物を室温に冷却し、1:4メタノール/塩化メチレンの混合液 (150 mL) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー(シリカ、勾配、ヘプタン~2:3酢酸エチル/ヘプタン)で精製して不純物含有エチル2-(6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエートを褐色固体として得た。これをさらに精製することなく次のステップで使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) は、不純物 (25%) を含んでおり、これにより芳香族ピークの帰属が不明確となった； ESI MS m/z 359.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0261】

2-(6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オールの調製。

## 【0262】

無水塩化メチレン (15 mL) 中の不純物含有エチル2-(6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート (575 mg, 1.60 mmol (推定)) の溶液を窒素雰囲気下で 0 度に冷却し、塩化メチレン中の 1 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド (8.0 mL, 8.0 mmol) を 15 分間かけて滴下して処理した。添加が完了したら、反応物を 2 時間かけて徐々に室温に加温し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で注意深く処理し(注意：徐々に加える)、次いで酒石酸カリウムナトリウム四水和物 (400 mg, 1.42 mmol) を加え、反応物を室温でさらに 30 分間攪拌した。続いて、反応物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー(シリカ、勾配、ヘプタン~4:1酢酸エチル/ヘプタン)で精製して 2-(6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オールをオフホワイトの固体として得た。

## 【0263】

## 【化58】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 9.25 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32~8.30 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H);

10

20

30

40

50

E S I M S m / z 317.8 [M + H]<sup>+</sup>。

【0264】

6-(8-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)インドリン-2-オンの調製。

【0265】

1,4-ジオキサン(2mL)中の2-(6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オール(195mg、0.616mmol)、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-2-オン(176mg、0.679mmol)および1M炭酸ナトリウム水溶液(0.5mL)の混合物を5分間攪拌しながら窒素でスパーージした。 10

【0266】

次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(107mg、0.0925mmol)を加え、反応物をマイクロ波照射下、145で30分間加熱した。続いて、反応物を室温に冷却し、1:4メタノール/塩化メチレンの混合液(100mL)で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー(シリカ、勾配、塩化メチレン~1:19メタノール/塩化メチレン)で精製し、次いでメタノールと共に摩碎して6-(8-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)インドリン-2-オンを紅梅色~橙色の固体として得た。mp 260~266 dec; 20

【0267】

【化59】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.50 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.36~7.32 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H); 30

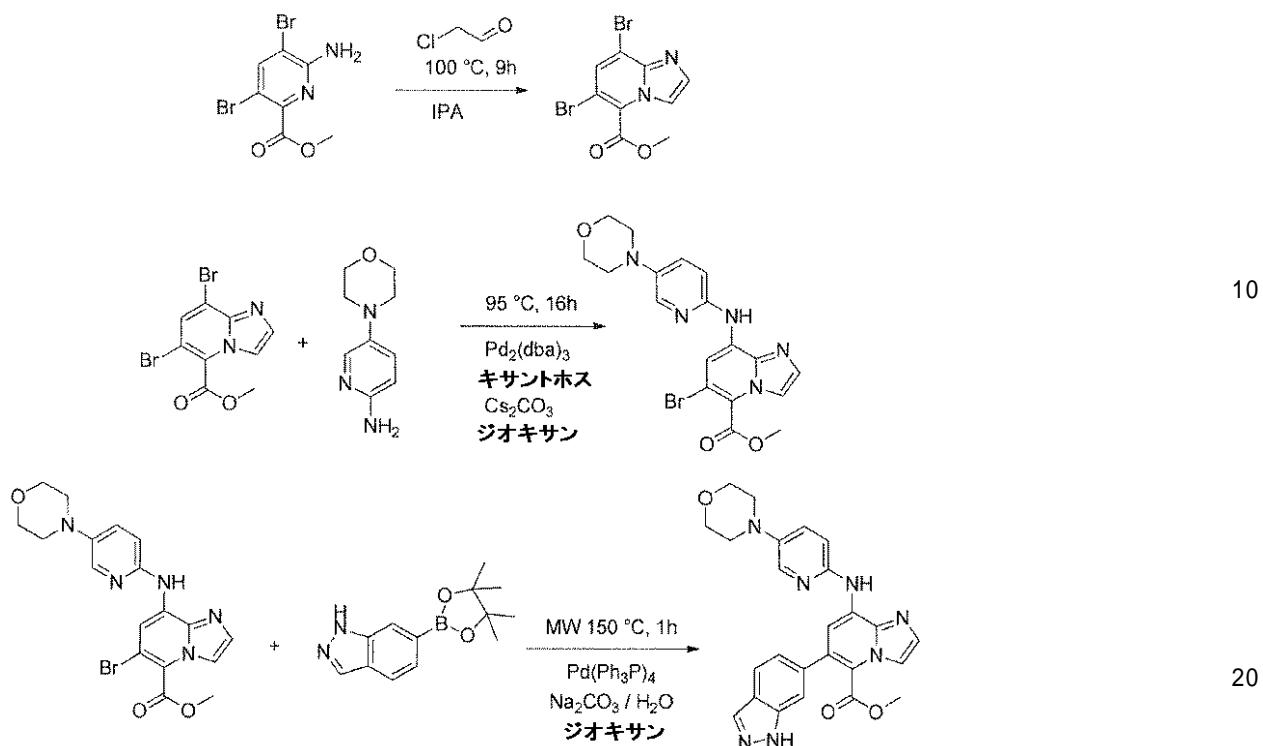
E S I M S m / z 414.4 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC、4.07min、>99% (AUC)。

【0268】

(実施例10)

【0269】

## 【化 6 0】



メチル 6 , 8 - ジブロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレート。

## 【0270】

200 mL 丸底フラスコに、メチル 6 - アミノ - 3 , 5 - ジブロモピコリネート 1 ( 8 . 6 g、0 . 0 2 7 7 mol ) 、2 - クロロアセトアルデヒド ( 1 9 . 9 3 mL、0 . 1 3 9 mol ) 、水中 4 5 % w / w およびイソプロパノール ( 1 0 0 mL ) を入れた。混合物を 1 0 0 で 9 時間攪拌した。続いて、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒をロタベーパー ( R o t a v a p o r ) で除去してメチル 6 , 8 - ジブロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た。

## 【0271】

メチル 6 - ブロモ - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレート。

## 【0272】

200 mL 丸底フラスコに、メチル 6 , 8 - ジブロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 1 . 8 6 g、0 . 0 0 5 5 mol ) 、5 - モルホリノピリジン - 2 - アミン ( 1 . 0 g、0 . 0 0 5 5 mol ) 、P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> ( 0 . 2 5 g、0 . 0 0 0 2 7 mol ) 、キサントホス ( 0 . 3 1 8 、 0 . 0 0 0 5 5 mol ) 、Cs<sub>2</sub>C<sub>0</sub><sub>3</sub> ( 3 . 5 8 g、0 . 0 1 1 mol ) およびジオキサン 1 0 0 mL を入れた。混合物を 9 5 で 1 6 時間攪拌した。続いて、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒をロタベーパーで除去してメチル 6 - ブロモ - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレートを固体として得た。

## 【0273】

メチル 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレート。

30

40

50

## 【0274】

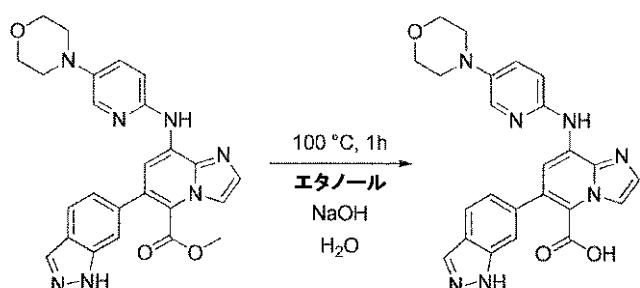
2 ~ 5 mLマイクロチューブに、メチル6 - ブロモ - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 0 . 3 g 、 0 . 0 0 0 6 9 mol ) 、 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール ( 0 . 2 g 、 0 . 0 0 0 8 3 mol ) 、 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 0 . 0 4 g 、 0 . 0 0 0 0 3 5 mol ) 、 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / H<sub>2</sub>O ( 1 . 6 mL 、 0 . 0 0 1 6 mol ) および 4 . 5 mL のジオキサンを入れた。混合物を biotage マイクロ波中、150 °C で 1 時間攪拌した。続いて、反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒をロタベーパーで除去してメチル6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た。MSスキャン ( ESI+ ) m/z : 470 . 3 ( M+H ) 。 10

## 【0275】

(実施例 11 )

## 【0276】

## 【化61】



6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボン酸。 20

## 【0277】

100 mL 丸底フラスコに、メチル6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 0 . 1 5 g 、 0 . 0 0 0 3 2 mol ) 、エタノール ( 2 0 mL ) および 1 M NaOH ( 3 . 2 mL 、 0 . 0 0 3 2 mol ) を入れた。混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。続いて、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物に 1 N HCl を加えて pH 3 に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒をロタベーパーで除去して 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 8 - ( 5 - モルホリノピリジン - 2 - イルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - カルボン酸を固体として得た。MSスキャン ( ESI+ ) m/z : 456 . 2 ( M+H ) 。 30

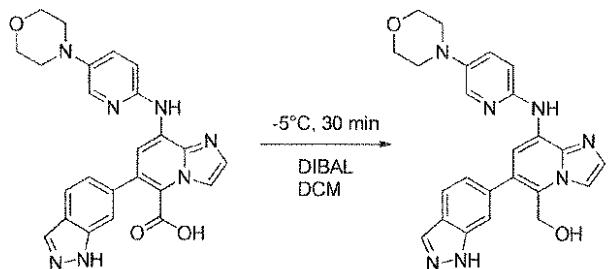
## 【0278】

(実施例 12 )

## 【0279】

40

## 【化62】



10

(6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)メタノール9。

## 【0280】

100 mL 丸底フラスコに、6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸(0.15 g, 0.00032 mol)およびジクロロメタン(30 mL)を入れた。溶液を-5に冷却し、DIBAL(1.3 mL, 0.00128 mol, ジクロロメタン中1M)をシリングで滴下した。混合物を-5で30分間攪拌した。続いて、反応混合物をメタノール(1 mL)でクエンチし、酒石酸Na/K飽和水溶液(15 mL)を加え、室温で30分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒をロタベーパーで除去して(6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)メタノールをオフホワイトの固体として得た。MSスキャン(ESI+) m/z: 442.3 (M+H)。

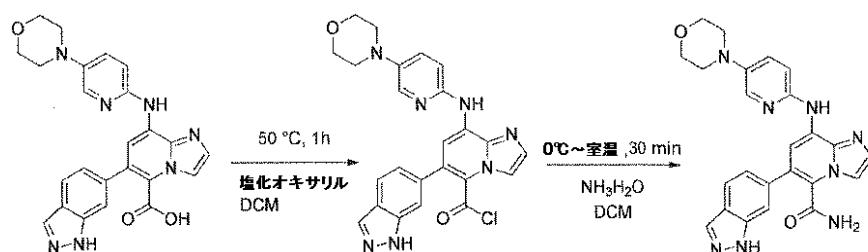
20

## 【0281】

(実施例13)

## 【0282】

## 【化63】



30

6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキサミド。

## 【0283】

40

200 mL 丸底フラスコに、6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボン酸(0.18 g, 0.0004 mol)、ジクロロメタン(80 mL)、塩化オキサリル(2.4 mL, 0.0048 mol, ジクロロメタン中2M)および1滴のDMFを入れた。混合物を50で1時間攪拌した。続いて、溶媒をロタベーパーで除去して6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボニルクロリドを固体として得た。これをジクロロメタン(50 mL)に溶解させ、NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O(20 mL)を0で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。続いて、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロタベーパーで除去して6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピ

50

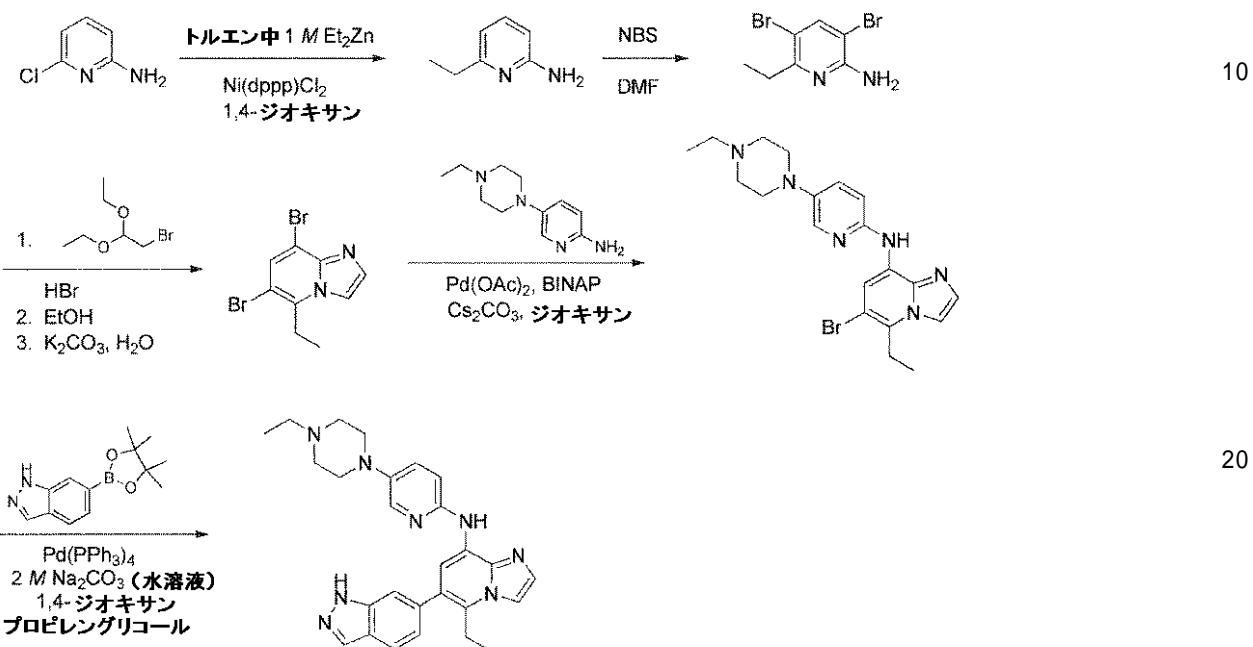
リジン - 2 - イルアミノ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミドを固体として得た。MSスキャナー (ESI+) m/z : 455.2 (M+H)。

## 【0284】

(実施例14)

## 【0285】

## 【化64】



6 - エチルピリジン - 2 - アミンの調製。

## 【0286】

無水1,4-ジオキサン(450mL)中の6-クロロ-2-アミノピリジン(15.0g、116mmol)および[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)クロリド(5.70g、10.5mmol)の混合物をトルエン中のジエチル亜鉛の1.1M溶液(225mL)で処理し、反応物を窒素雰囲気下、還流下で16時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、メタノール(200mL)で処理し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を塩水(500L)で希釈し、9:1塩化メチレン/メタノールの混合液(3×300mL)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して6-エチルピリジン-2-アミンを褐色ゲル状物として得た。これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

## 【0287】

## 【化65】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (bs, 2H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

3,5-ジブロモ-6-エチルピリジン-2-アミンの調製。

## 【0288】

N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の6-エチルピリジン-2-アミン(2.00g、16.3mmol)の混合物に10でN-ブロモスクシンイミド(5.80g、32.6mmol)を15分間かけて少量ずつ添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。続いて、反応物を氷冷水(100mL)に注加し、酢酸エチル(2×50mL)で抽

出した。一緒にした有機層を水(2×25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー(シリカ、勾配、ヘキサン～酢酸エチル)で精製して3,5-ジブロモ-6-エチルピリジン-2-アミンを黄色結晶性固体として得た。

【0289】

【化66】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (s, 1H), 4.85 (bs, 2H), 2.76 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)

10

6,8-ジブロモ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの調製。

【0290】

2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン(9.58mL、63.7mmol)と48%臭化水素酸水溶液(4.0mL)の混合物を還流下で2時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、ガスの発生が止まるまで重炭酸ナトリウム(3.50g、41.6mmol)で処理した。混合物を濾過し、濾液をエタノール(180mL)で希釈した。次いで3,5-ジブロモ-6-エチルピリジン-2-アミン(17.9g、63.9mmol)を加え、混合物を還流下で16時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、減圧下で約10mLの容積まで濃縮した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを冷エタノール(40mL)で洗浄した。濾過ケーキを水(250mL)の中に入れ、混合物を炭酸カリウムでpH約8に調節した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを真空下で恒量になるまで乾燥させて6,8-ジブロモ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンを淡褐色固体として得た。

【0291】

【化67】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.15 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)

20

6-ブロモ-5-エチル-N-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミンの調製。

【0292】

1,4-ジオキサン(200mL)中の5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(3.30g、16.0mmol)、6,8-ジブロモ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(5.00g、16.4mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(2.14g、3.44mmol)および炭酸セシウム(16.4g、50.5mmol)の混合物を10分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いで酢酸パラジウム(I)(368mg、1.51mmol)を加え、反応物を還流下で18時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、1:1メタノール/塩化メチレンの混合液(200mL)で希釈し、珪藻土のパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー(シリカ、勾配、1:24メタノール/塩化メチレン～2:23メタノール/塩化メチレン)で精製して6-ブロモ-5-エチル-N-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミンを褐色固体として得た。

【0293】

30

40

## 【化68】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.28–7.25 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.18–3.13 (m, 4H), 3.10 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.64–2.60 (m, 4H), 2.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

5 - エチル - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミンの調製。 10

## 【0294】

2 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 1 . 8 mL ) 、プロピレングリコール ( 0 . 2 mL ) および 1 , 4 - ジオキサン ( 12 mL ) の中の 6 - ブロモ - 5 - エチル - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミン ( 600 mg, 1 . 40 mmol ) および 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール ( 580 mg, 2 . 38 mmol ) の混合物を 30 分間攪拌しながらアルゴンでスパージした。

## 【0295】

次いでテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 242 mg, 0 . 210 mmol ) を加え、反応物をマイクロ波照射下、145 で 20 分間加熱した。続いて、反応物を室温に冷却し、メタノール ( 15 mL ) で希釈した。有機相をシリカゲル上にドライでロードし、カラムクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 19 : 1 塩化メチレン / メタノール ) で精製し、次いでヘキサンと共に摩碎して 5 - エチル - N - ( 5 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - アミンを褐色固体として得た。mp 216 . 6 ; 20

## 【0296】

## 【化69】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.12  
 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85–7.80 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.02–3.01 (m, 4H), 2.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); CH<sub>2</sub> (m, 6H, not observed); 30

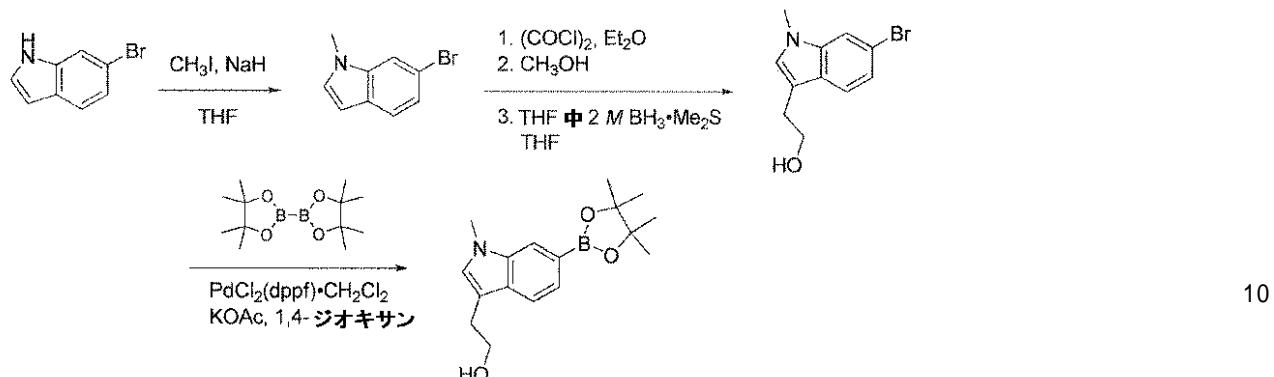
MM MS m/z 467 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup>; HPLC、11 . 1 min、98 . 4 % ( AUC )。

## 【0297】

( 実施例 15 ) 40

## 【0298】

## 【化70】



6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドールの調製。

## 【0299】

テトラヒドロフラン (150 mL) 中の 60% 水素化ナトリウム (4.88 g, 122 mmol) の攪拌懸濁液に 6 - ブロモインドール (15.0 g, 76.5 mmol) を滴下し、続いてヨウ化メチル (11.9 g, 83.8 mmol) を滴下し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。続いて、反応物を氷冷水に注加し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。一緒にした有機層を水、次いで塩水で逐次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドールを得た。

20

## 【0300】

## 【化71】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)

2 - (6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノールの調製。

## 【0301】

ジエチルエーテル (180 mL) 中の 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール (18.0 g, 85.6 mmol) の溶液に 0 で、窒素雰囲気下で塩化オキサリル (13.1 g, 103 mmol) を滴下した。得られた混合物を室温に加温し、1 時間攪拌した。続いて、メタノール (15 mL) を加え、反応物を室温でさらに 24 時間攪拌した。続いて、反応物を濾過し、濾過ケーキを水 (20 mL) で洗浄し、次いで冷ジエチルエーテル (20 mL) で洗浄した。濾過ケーキを塩化メチレン (100 mL) に溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮してメチル 2 - (6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソアセテートを得た。これを精製することなく次のステップで使用した。

30

## 【0302】

テトラヒドロフラン (200 mL) 中のメチル 2 - (6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソアセテート (18.0 g, 60.8 mmol) の懸濁液をテトラヒドロフラン中の 2 M ボランジメチルスルフィド錯体 (121 mL) で処理し、還流下で 5 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、水 (50 mL) および重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (100 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (3 × 250 mL) で抽出した。一緒にした有機層を水および塩水で逐次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して 2 - (6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノールを得た。

40

## 【0303】

## 【化72】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)

2 - (1 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノールの調製。

## 【0304】

1 , 4 - ジオキサン (160 mL) 中の 2 - (6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノール (13.0 g, 51.2 mmol) 、ビス (ピナコラト) ジボロン (16.8 g, 66.1 mmol) および酢酸カリウム (14.9 g, 152 mmol) の混合物を 20 分間攪拌しながら窒素でスパーージした。次いでジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) メチレンクロリド付加体 (9.17 g, 12.5 mmol) を加え、反応物を 90 °C で 16 時間攪拌した。続いて、混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。一緒にした有機層を塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、勾配、ヘキサン ~ 7 : 1 3 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して 2 - (1 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノールを褐色固体として得た。

## 【0305】

## 【化73】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.64–3.59 (m, 2H), 2.83–2.80 (m, 2H), 1.30 (s, 12H)

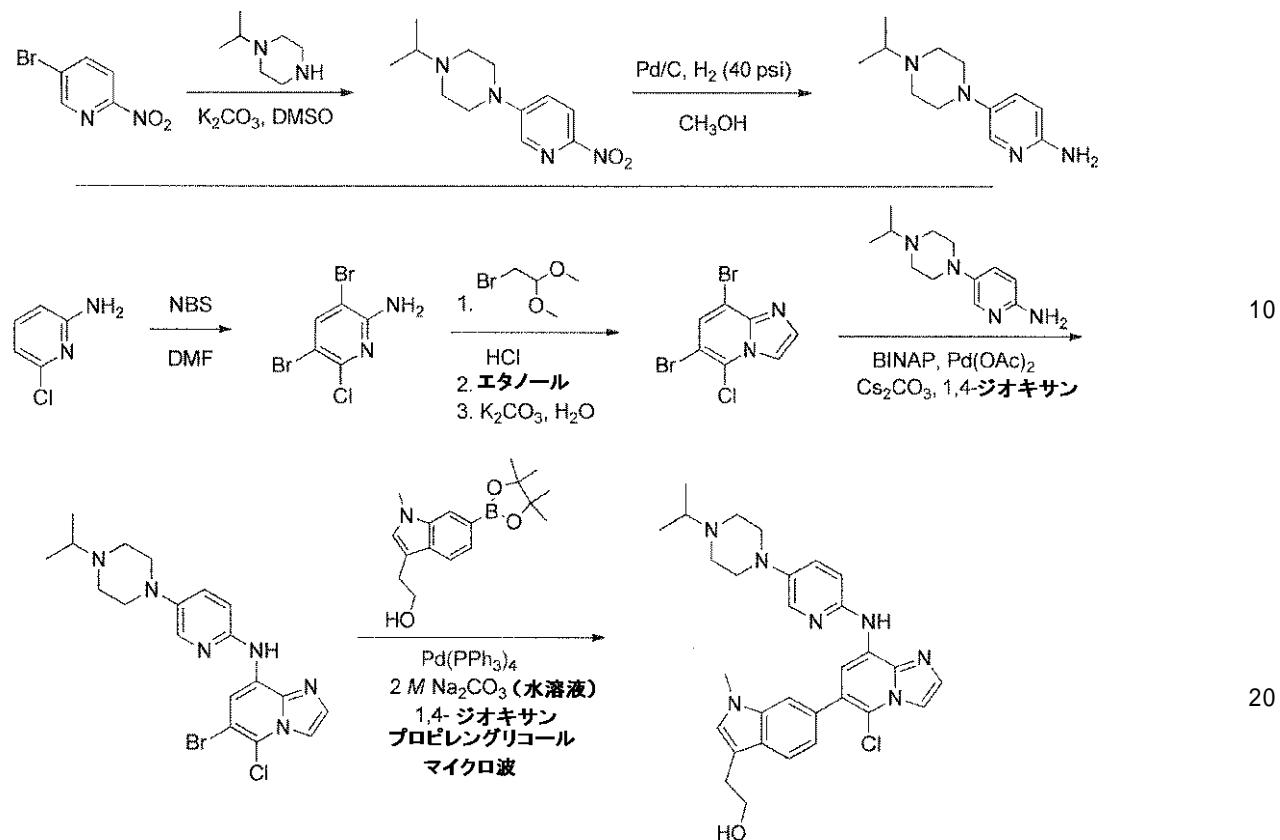
(実施例 16)  
【0306】

10

20

30

## 【化74】



1 - イソプロピル - 4 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) ピペラジンの調製。

## 【0307】

ジメチルスルホキシド ( 200 mL ) 中の 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン ( 18.0 g、88.7 mmol ) 、 N - イソプロピルピペラジン ( 17.1 g、133 mmol ) および炭酸カリウム ( 36.9 g、267 mol ) の混合物を 100 度で 16 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、氷水 ( 500 mL ) に注加し、15 分間攪拌し、次いで酢酸エチル ( 2 × 500 mL ) で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を真空下で恒量になるまで乾燥させて 1 - イソプロピル - 4 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) ピペラジンを黄色固体として得た。

## 【0308】

## 【化75】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.78–2.74 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H)

30

40

5 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - アミンの調製。

## 【0309】

500 mL パール水素化ボトルを窒素でバージし、これに 1 - イソプロピル - 4 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) ピペラジン ( 14.0 g、55.9 mmol ) 、メタノール ( 140 mL ) および 10 % パラジウム担持活性炭 ( 50 % 湿潤、4.67 g 乾燥重量 ) を入れた。ボトルから気体を抜き、水素ガスを 40 psi の圧力まで入れ、パール水素化装置を用いて室温で 5 時間振とうさせた。続いて、水素ガスを排気し、ボトルに窒素を入れた。触媒を、珪藻土のパッドを用いて濾過により除去し、濾過ケーキをメタノール ( 50 mL ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して 5 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1

50

50

- イル) ピリジン - 2 - アミンを褐色固体として得た。これを精製することなく次のステップで使用した。

【0310】

【化76】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 6H), NH<sub>2</sub> (m, 2H, not observed)

10

3 , 5 - ジプロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - アミンの調製。

【0311】

N , N - ジメチルホルムアミド (500 mL) 中の 6 - クロロピリジン - 2 - アミン (50.0 g, 388 mmol) の攪拌溶液に 0 ℃ で N - プロモスクシンイミド (175 g, 972 mmol) を少量ずつ添加した。その間、発熱が観測された。混合物を室温に加温し、2時間攪拌した。続いて、混合物を氷水 (2.0 L) に注加し、得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキを塩化メチレンに溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を真空下で恒量になるまで乾燥させて 3 , 5 - ジプロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - アミンを黄色固体として得た。

【0312】

【化77】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09

(s, 1H), 6.88 (bs, 2H);

MM MS m / z 286.8 [M + 2 + H]<sup>+</sup>.

【0313】

6 , 8 - ジプロモ - 5 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの調製。

【0314】

2 - プロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタン (117 mL, 782 mmol) と濃塩酸 (71.0 mL) の混合物を還流下で 2 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、ガスの発生が止まるまで重炭酸ナトリウム (65.7 g, 782 mmol) で処理した。混合物を濾過し、濾液をエタノール (600 mL) で希釈した。次いで 3 , 5 - ジプロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - アミン (112 g, 391 mmol) を加え、混合物を還流下で 16 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水 (500 mL) で希釈し、炭酸カリウム (108 g, 782 mmol) で処理した。沈澱した固体を濾過し、塩化メチレンに溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して 6 , 8 - ジプロモ - 5 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンを褐色固体として得た。

30

【0315】

【化78】

40

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19 (d,

*J* = 0.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H);

MM MS m / z 310.8 [M + 2 + H]<sup>+</sup>.

【0316】

6 - プロモ - 5 - クロロ - N - (5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - アミンの調製。

【0317】

1 , 4 - ジオキサン (100 mL) 中の 5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル

50

) ピリジン - 2 - アミン (1.42 g、6.44 mmol)、6,8 - ジプロモ - 5 - クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン (2.00 g、6.44 mmol)、2,2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフタレン (850 mg、1.37 mmol) および炭酸セシウム (6.50 g、19.9 mmol) の混合物を 25 分間攪拌しながら窒素でバージした。酢酸パラジウム (II) (140 mg、0.572 mmol) を加え、反応物をアルゴンでさらに 5 分間バージし、次いで還流下で 36 時間攪拌した。続いて、反応物を室温に冷却し、珪藻土のパッドで濾過し、濾過ケーキを 1:9 メタノール / 塩化メチレンの混合液で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、勾配、1:49 メタノール / 塩化メチレン ~ 1:24 メタノール / 塩化メチレン) で精製して 6 - プロモ - 5 - クロロ - N - (5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1,2-a] ピリジン - 8 - アミンを褐色固体として得た。  
10

【0318】

【化79】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.20–3.18 (m, 4H), 2.79–2.72 (m, 5H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

2 - (6 - (5 - クロロ - 8 - (5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) イミダゾ [1,2-a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノールの調製。  
20

【0319】

1,4 - ジオキサン (15.0 mL) 中の 2 - (1 - メチル - 6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノール (570 mg、1.89 mmol)、6 - プロモ - 5 - クロロ - N - (5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1,2-a] ピリジン - 8 - アミン (500 mg、1.11 mmol)、プロピレングリコール (0.1 mL) および 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.6 mL) の混合物を 5 分間攪拌しながら窒素でスパージした。次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (256 mg、0.222 mmol) を加え、反応物をマイクロ波照射下、145 で 30 分間加熱した。続いて、反応物を室温に冷却し、1:1 メタノール / 塩化メチレンの混合液 (20 mL) で希釈した。有機相をシリカゲル上にドライでロードし、カラムクロマトグラフィー (シリカ、勾配、塩化メチレン ~ 1:24 メタノール / 塩化メチレン) で精製して 2 - (6 - (5 - クロロ - 8 - (5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) イミダゾ [1,2-a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノールをオフホワイトの固体として得た。mp 181.1 °C;  
30

【0320】

【化80】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89–7.88 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70–3.65 (m, 2H), 3.09–3.08 (m, 4H), 2.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.72–2.67 (m, 5H), 1.11–1.06 (m, 6H);  
40

MM MS m/z 544.2 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC 12.14 min, 97.0% (AUC).  
50

**【0321】**

(実施例17)

下記の化合物は、上述したものと同様の手順を使用して調製した。有機成分野の当業者であれば、所望の化合物を取得するためには出発材料または反応条件をいつ変えるべきかを認識するであろう。

**【0322】**

この実施例において報告されるMSデータは、下記の通りに取得した。MS条件：エレクトロスプレーMSは、正確な質量測定のためにロックスプレー源を備えたマイクロマスLC-Tで実施する。スペクトルは、100~1000Daの陽イオンモードにて、0.1秒のスキャン間遅延を伴う1スペクトル/0.9秒の獲得速度で獲得する。機器を分解能5000(FWHM)に合わせる。5回に1回のスキャンは、ロックスプレー源の基準位置から取る。標準物質としてロイシンエンケファリン(556.2771[M+H]<sup>+</sup>)、またはロックマスを使用する。  
10

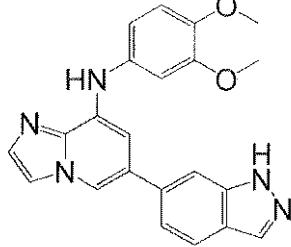
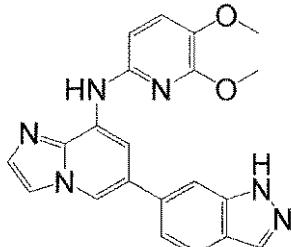
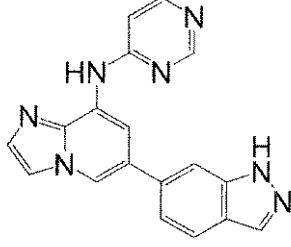
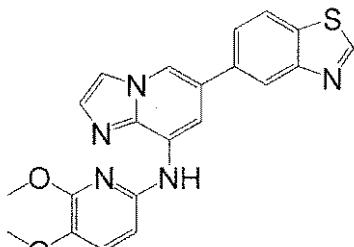
**【0323】**

Syk-40μデータは以下の実施例18で開示した方法に従って取得した。これは40μのATP溶液を使用して計算したIC<sub>50</sub>値を表す。

表1. 選択した化合物についてのSyk IC<sub>50</sub>およびMSデータ

**【0324】**

【表1-1】

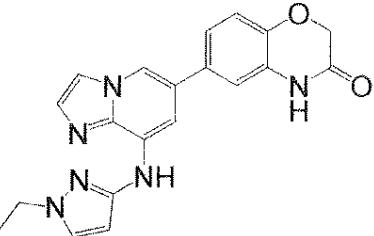
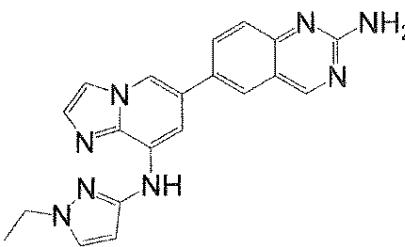
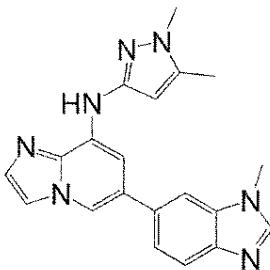
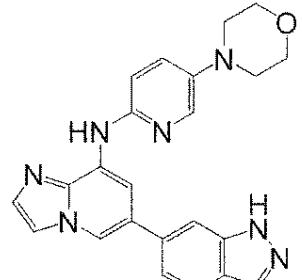
構造	名称	40μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	N-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン	1049.1	386.4
	N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5,6-ジメトキシピリジン-2-アミン	3.8	387.3
	N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]ピリミジン-4-アミン	297.2	328.3
	N-[6-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5,6-ジメトキシピリジン-2-アミン	18.2	404.6

【表 1 - 2】

構造	名称	40μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	7-[8-[(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]キノキサリン-2-オール	22.4	415.6
	6-[8-[(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-1H-インダゾール-3-アミン	13.3	402.4
	N-[6-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-5,6-ジメトキシピリジン-2-アミン	23.7	404.7
	N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン	6.2	343.9

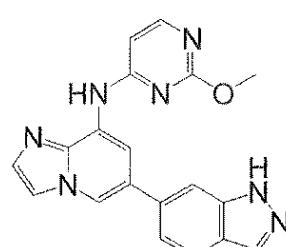
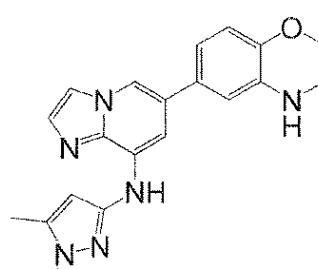
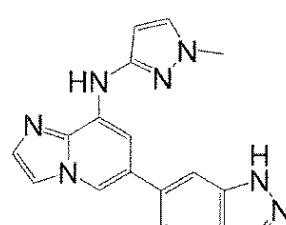
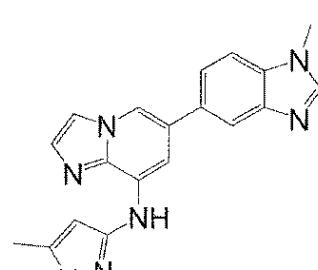
【0326】

【表1-3】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	6-[8-[(1-Ethyl-1H-pyrazole-3-yl)amino]imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-3-one	548.1	375.2
	6-[8-[(1-Ethyl-1H-pyrazole-3-yl)amino]imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]kynurenine-2-amine	171.3	371.1
	1,5-Dimethyl-N-[6-(1-methyl-1H-1,3-benzodiazepin-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]-1H-pyrazole-3-amine	181.9	358.5
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]-5-(morpholin-4-yl)pyridine-2-amine	6.6	412.4

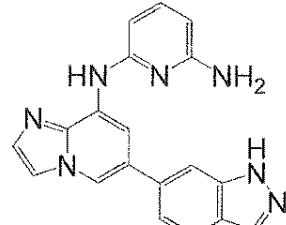
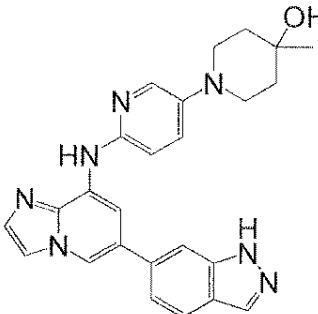
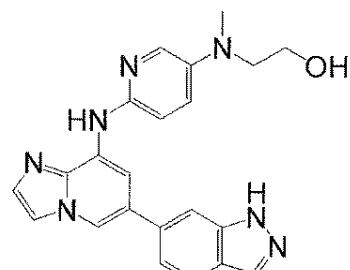
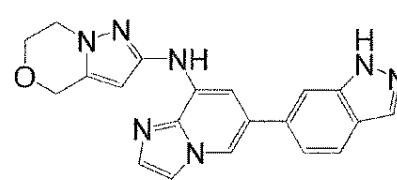
【0327】

【表1-4】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]-2-methylsipyrimidine-4-amine	40.5	358.2
	N-[6-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzodioxolo[4,3-g]sophorine-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-amine	153.7	361.8
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-3-amine	35.5	330.1
	1,5-dimethyl-N-[6-(1-methyl-1H-1,3-benzodiazepin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]-1H-pyrazole-3-amine	187.6	358.4

【0328】

【表 1 - 5】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	2-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pyridin-8-il]pyridin-2,6-diamine	23.1	342.3
	1-(6-[(6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pyridin-8-il)amino]pyridin-3-il)-4-methylpiperazine-4-ol	6	440.5
	2-[(6-[(6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pyridin-8-il)amino]pyridin-3-il)(methyl)amino]ethanol	9	400.2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4H, 6H, 7H-pyrazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il]imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine	2	372.3

【0329】

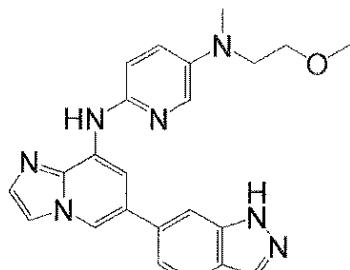
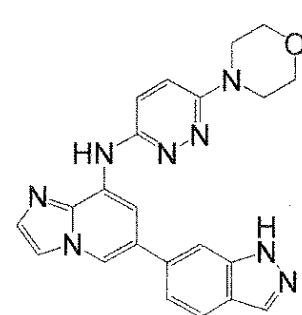
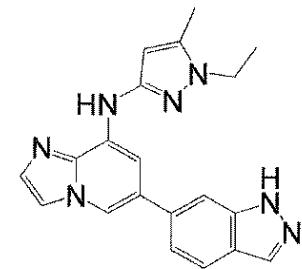
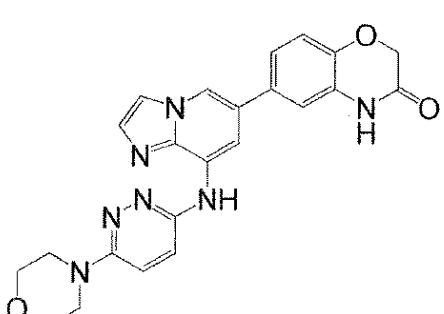
10

20

30

40

【表1-6】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	2-N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル]-5-N-(2-メキシエチル)-5-N-メチルピリジン-2, 5-ジアミン	13	414.2
	N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリダジン-3-アミン	5	413.4
	1-エチル-N-[6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン	39	358.2
	6-(8-[[6-(モルホリン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]アミノ]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン	15	444.8

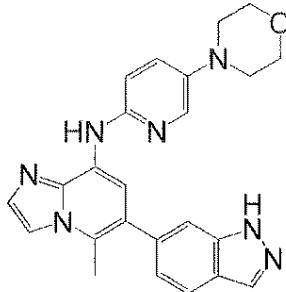
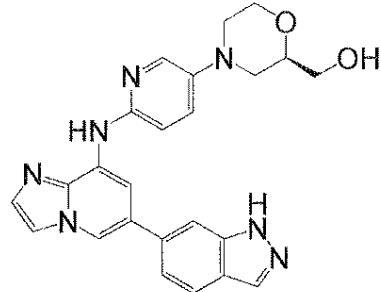
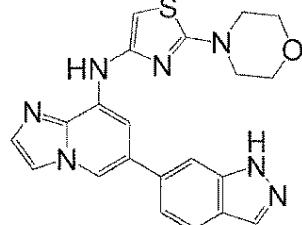
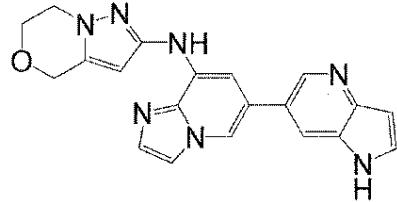
【0330】

【表1-7】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	1-(6-{[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino}pyridin-3-yl)methyl alcohol	5	398.1
	1-(6-{[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino}pyridin-3-yl)-3-methylpropan-2-ol	20	412.4
	1-{(6-{[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino}pyridin-3-yl)oxymethyl}propan-2-ol	8	415.6
	[(2S)-4-(6-{[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino}pyridin-3-yl)methyl]methanol	8	442.4

【0331】

【表1 - 8】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)-5-methylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]-5-(methylolin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-amine	15	426.2
	[(2R)-4-(6-[(6-(1H-indazol-6-yl)-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino)pyridin-3-yl]methyl]methanol	5	442.6
	N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]-2-(methylolin-4-yl)-1,3-thiazole-4-amine	290.9	418.2
	N-[4H, 6H, 7H-pyrazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-yl]-6-[1H-pyrido[3,2-b]imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino	4.5	372

【0332】

10

20

30

40

【表1-9】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	1-メチル-N-(6-[1H-ピラゾロ[3,2-b]ピリジン-6-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン	23.2	330.1
	N-(5-メチル-6-[1H-ピラゾロ[3,2-b]ピリジン-6-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-アミン	38	426
	1,5-ジメチル-N-(6-[1H-ピラゾロ[3,2-b]ピリジン-6-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン	10.5	344.1
	1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(8-[[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オン	25.2	472.1

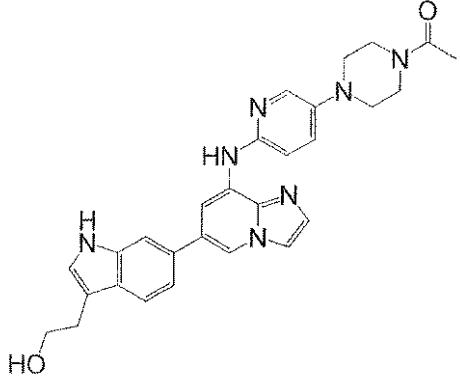
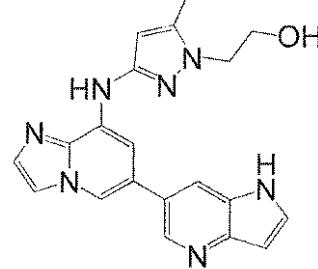
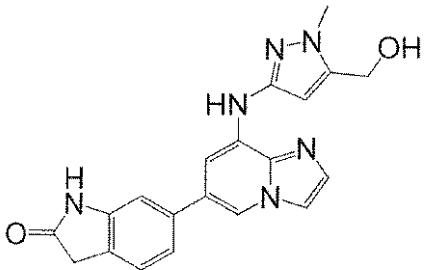
【0333】

【表 1 - 10】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	2-[エチル(6-[(6-[1H-ピリドロ[3,2-b]ピリジン-6-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)アミノ]ピリジン-3-イル)アミノ]エタン-1-オール	8.5	414.4 10
	1-(4-[(6-[(1H-ピリドロ[3,2-b]ピリジン-6-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)アミノ]ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]エタン-1-オン	4.29	453.1 20
	2-[(4-[(6-[(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル]アミノ)フェニル]-2-メチルプロパン-1-オール	138	441.4 30

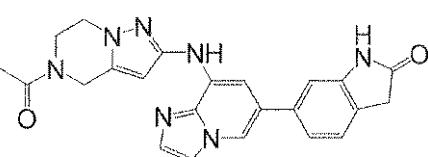
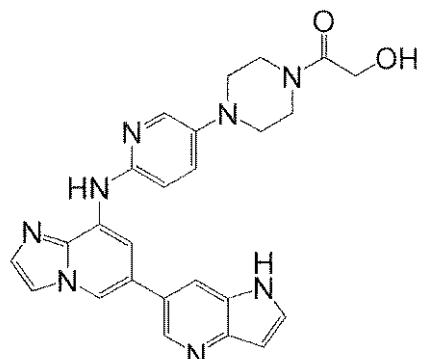
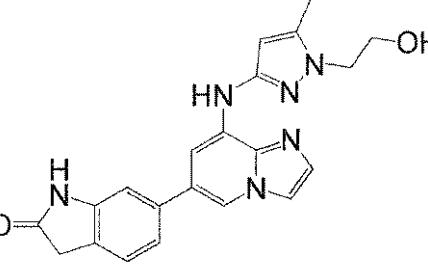
【0334】

【表1-11】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	1-[4-[6-([6-[3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル]アミノ)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-イル]エタン-1-オン	25	496.8
	2-[5-メチル-3-[(6-[1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]エタン-1-オール	54	374.2
	6-(8-[[5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン	13	375.1

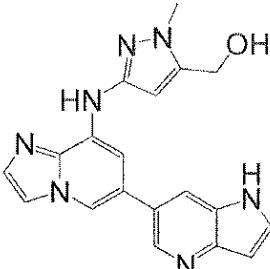
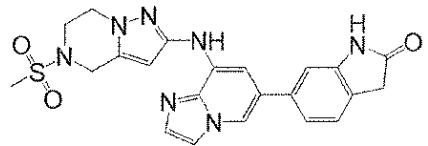
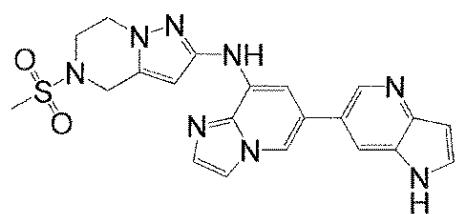
【0335】

【表 1 - 1 2】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	6-[8-((5-acetyl-4H,5H,6H,7H-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,3-dihydro-1H-indole-2-one	18	428.2
	2-hydroxy-1-(4-((6-((1H-pyrazolo[3,2-b]pyridin-6-yl)amino)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)amino)pyridin-3-yl)propanoic acid	2.6	469.4
	6-(8-((1-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-1H-pyrazole-3-yl)amino)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2,3-dihydro-1H-indole-2-one	43.2	389.5

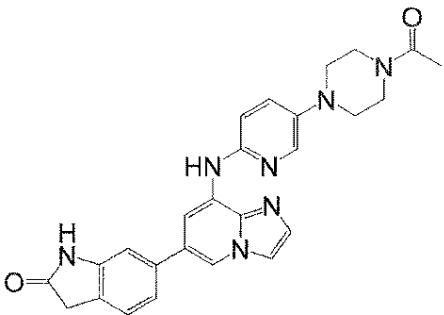
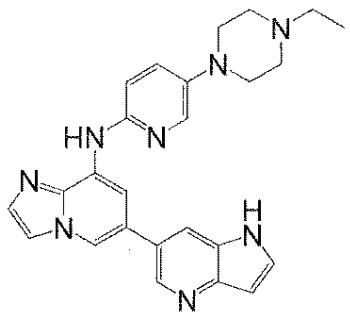
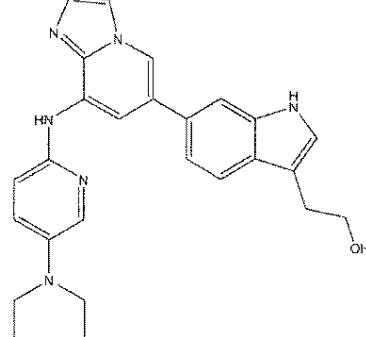
【0336】

【表1-13】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	{1-メチル-3-[(6-[1H-ピロ口[3, 2-b]ピリジン-6-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール	20.8	360.1
	6-[8-((5-メタンスルホニル)-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン	10	464.2
	N-(5-メタンスルホニル)-6-(1H-ピロ口[3, 2-b]ピリジン-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン	3.7	449

【0337】

【表1-14】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	6-(8-((5-(4-acetylpyrazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)methyl)piperazine-1-carboxylic acid	15.5	468.3
	5-(4-ethylpyrazin-1-yl)-N-(6-(1H-pyrazolo[3,2-b]pyridin-6-yl)pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)piperazine-2-amine	11.3	439.6
	2-(6-(8-(5-methoxyisopropyl)pyridin-2-ylamino)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1H-indole-3-yl)ethanol	23.9	455.3

【0338】

【表1-15】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	N-(5-(メキシメチル) -1-メチル-1H- ピラゾール-3-イル)- 6-(1H-ピロロ[3, 2- b]ピリジン-6-イル) イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-8-アミン	10.9	374.1
	N-(5-メチル-6- (1H-ピロロ[3, 2-b] ピリジン-6-イル) イミダゾ[1, 2-a]ピリジン -8-イル)-6,7- ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c][1, 4] オキサジン-2-アミン	7.7	386.2
	6-(8-(6, 7-ジヒドロ -4H-ピラゾロ[5, 1-c] [1, 4]オキサジン-2- イルアミノ)-5-メチル イミダゾ[1, 2-a]ピリジン -6-イル)インドリン-2- -オン	10.8	455.3

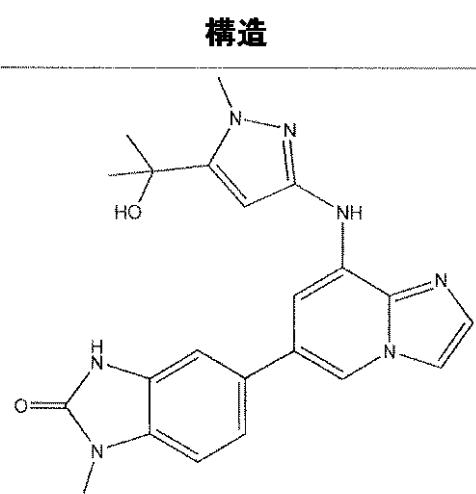
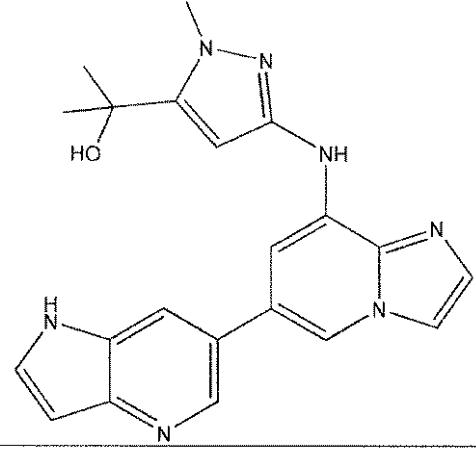
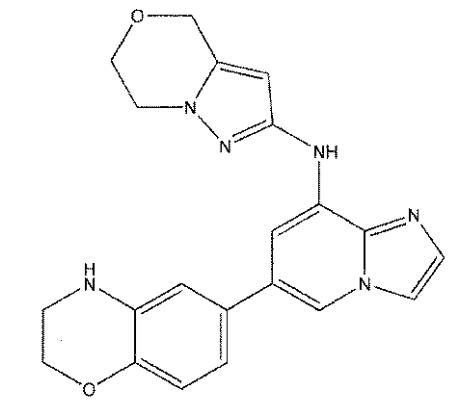
【0339】

【表 1 - 1 6】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	1-(2-(6-(1H-ピロ口 [3, 2-b]ピリジン-6- イル)イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-8-イルアミノ) -6, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a]ピラジン-5 (4H)-イル)エタノン	2.8	374.1 10
	6-(8-(5-(2- ヒドロキシプロパン-2- イル)-1-メチル-1H- ピラゾール-3-イルアミノ) )イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-6-イル) インドリン-2-オン	41.5	386.2 20
	2-(6-(8-(6, 7- ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c][1, 4]オキサジ ン-2-イルアミノ)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-6- イル)-1H-インドール- 3-イル)エタノール	7.1	401.2 30

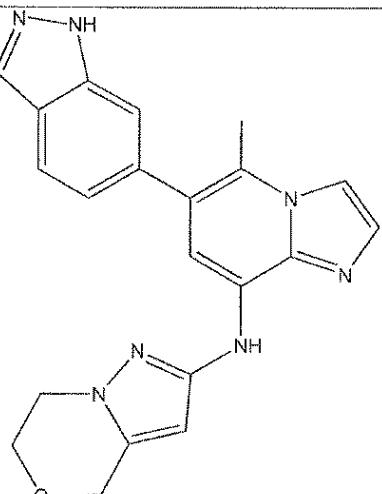
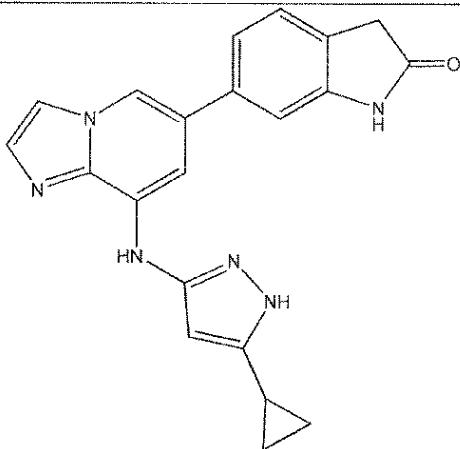
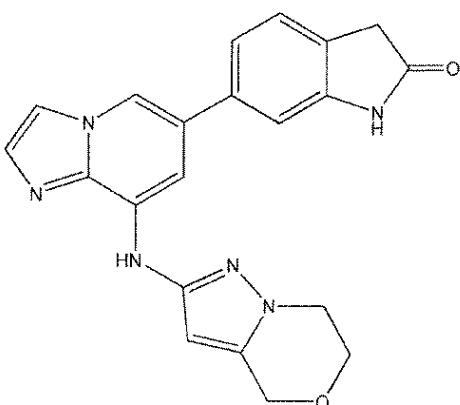
【0340】

【表 1 - 17】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	5-(8-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン	19.7	413.5
	2-(3-(6-(1H-ピロ口[3, 2-b]ピリジン-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン-2-オール	44.8	403.1
	N-(6-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-アミン	49.3	415.6

【0341】

【表1-18】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	N-(6-(1H-indazol-6-yl)-5-methylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amine	12.8	418.1
	6-(8-(5-cyclopropyl-1H-indazol-1-ylamino)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-indolin-2-one	26	388.1
	6-(8-(6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ylamino)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-indolin-2-one	34	389.7
			40

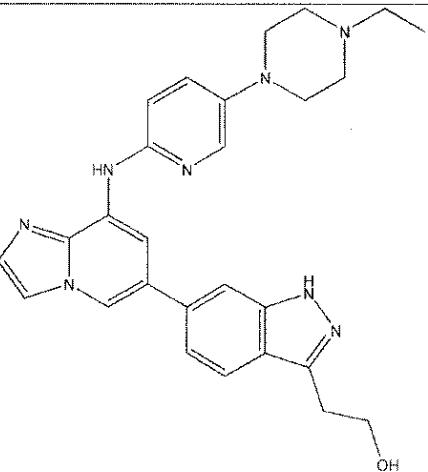
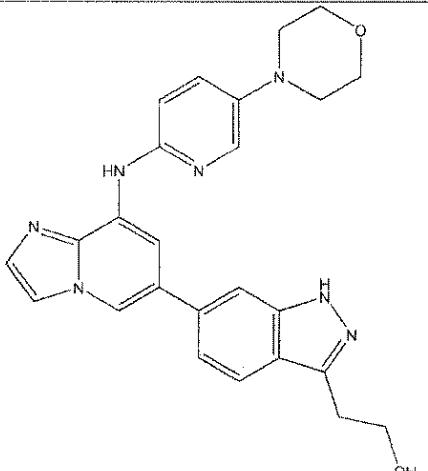
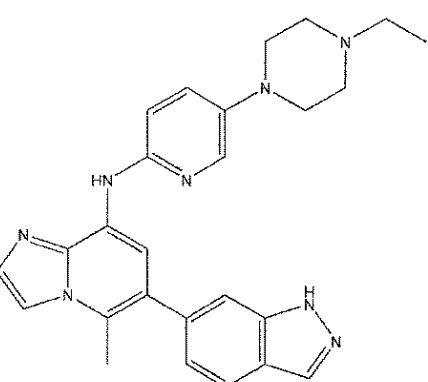
【0342】

【表 1 - 19】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	N-(6-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミン	13	386.1 10
	N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン	22	371 20
	6-(8-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)インドリン-2-オン	19	387.4 30

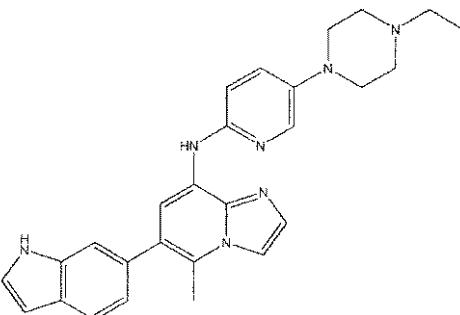
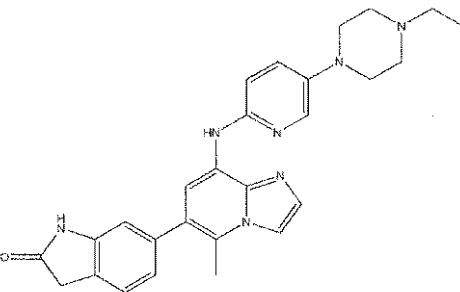
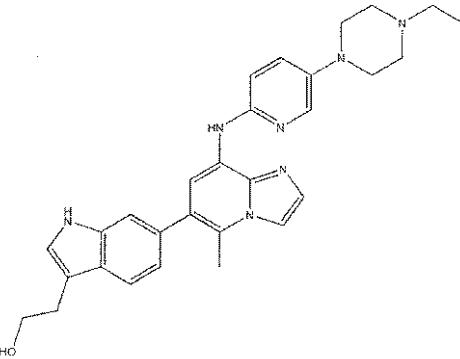
【0343】

【表 1 - 20】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH <sup>+</sup> m/z
	2-(6-(8-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1H-インダゾール-3-イル)エタノール	92	371.2
	2-(6-(8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1H-インダゾール-3-イル)エタノール	17	356.3
	N-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1H-インダゾール-6-イル)-5-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン	17	414.4

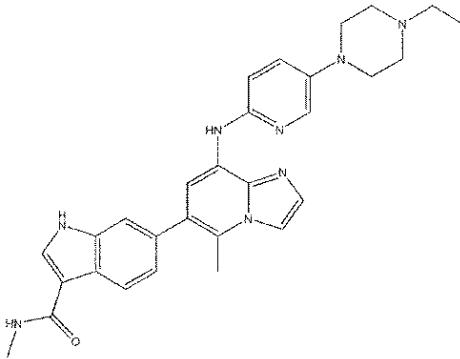
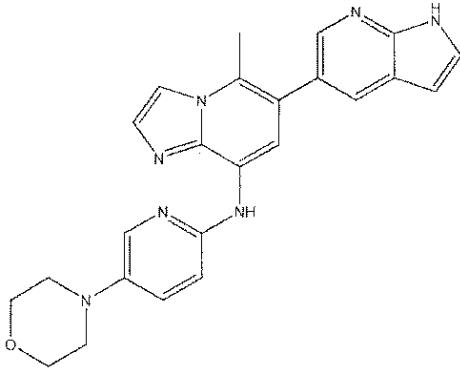
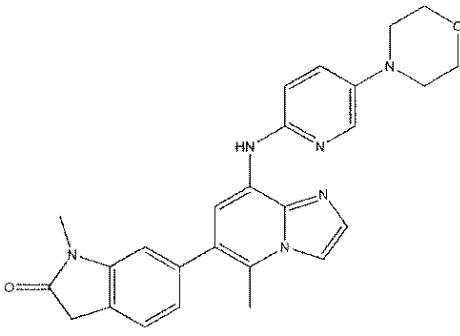
【0344】

【表1-21】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	N-(5-(4-ethylpiperazine-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(1H-indol-2-yl)-5-methylimidazol[1,2-a]pyridin-8-amin	42	483.6
	6-(8-(5-(4-ethylpiperazine-1-yl)pyridin-2-ylamino)-5-methylimidazol[1,2-a]pyridin-6-yl)-indolin-2-one	71	456.2
	2-(6-(8-(5-(4-ethylpiperazine-1-yl)pyridin-2-yl)-5-methylimidazol[1,2-a]pyridin-6-yl)-1H-indol-3-yl)-ethanol	301	453.2

【0345】

【表 1 - 2 2】

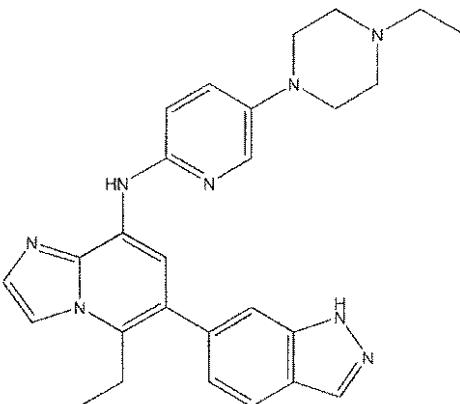
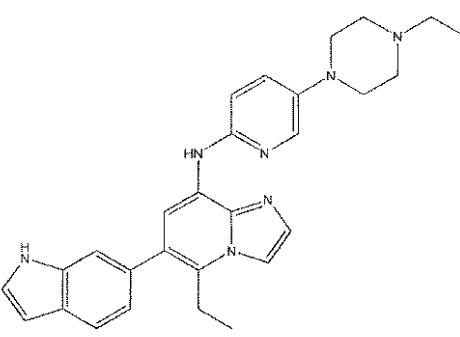
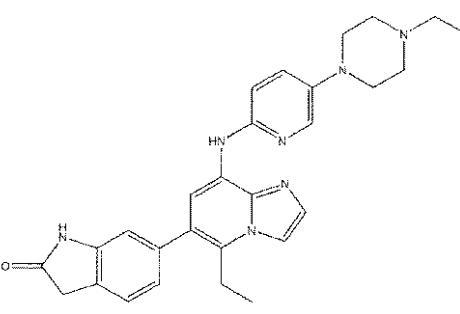
構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH <sup>+</sup> m/z
	6-(8-(5-(4-エチルピリジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-N-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド	883	452.3
	5-メチル-N-(5-メチルホリノピリジン-2-イル)-6-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン	166	468.3
	1-メチル-6-(5-メチル-8-(5-メチルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)インドリン-2-オン	1029	496.2

【0 3 4 6】

【表 1 - 2 3】

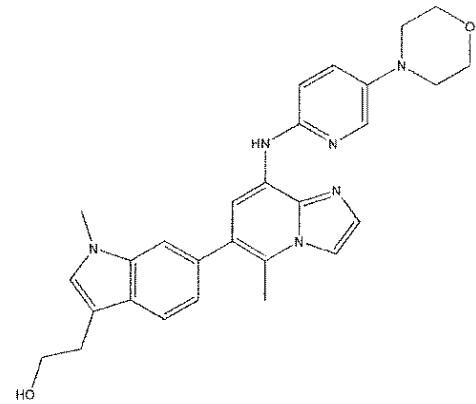
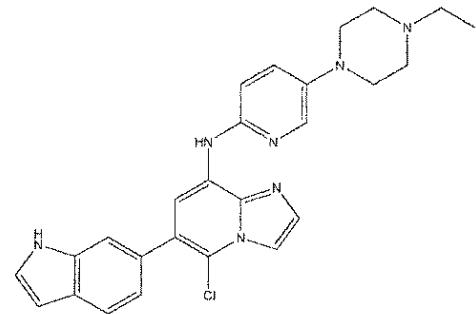
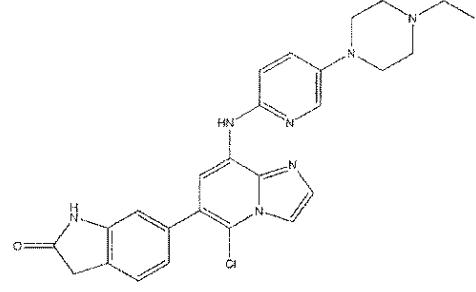
構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	6-(1H-インダゾール-1-イル)-5-メチル-N-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン	128	509.2
	5-(8-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-メキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン	55	426.1
	N-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-6-(2-メチル-1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン	423	455.1

【表 1 - 2 4】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	5-エチル-N-(5-(4-エチルピラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1H-インダゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン	252	425.2 10
	5-エチル-N-(5-(4-エチルピラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン	272	527.2 20
	6-(5-エチル-8-(5-(4-エチルピラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)インドリン-2-オン	532	466.2 30

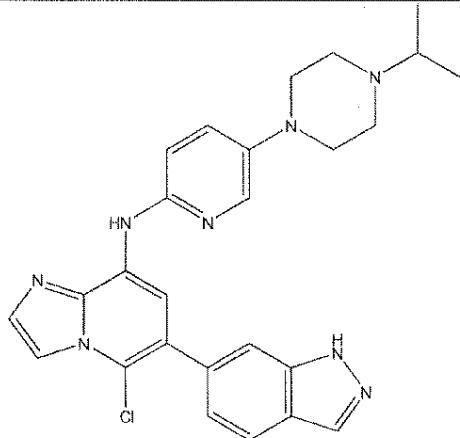
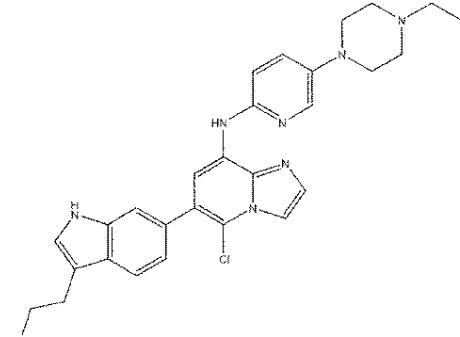
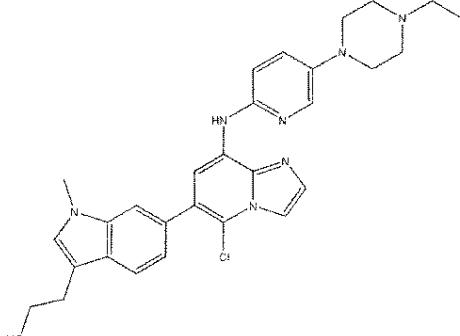
【0348】

【表1-25】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	2-(1-メチル-6-(5-メチル-8-(5-メチルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-3-イル)エタノール	320	467.2 10
	5-クロロ-N-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン	271	466.2 20
	6-(5-クロロ-8-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)インドリン-2-オン	80	482.2 30

【0349】

【表 1 - 2 6】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	5-クロロ-6-(1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン	32	483.2
	2-(6-(5-クロロー-8-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-3-イル)エタノール	215	472.1
	2-(6-(5-クロロー-8-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール	278	488.1

【0350】

【表 1 - 27】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	5-クロロ-N-(5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1H-インダゾール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミン	14	487.1
	6-(5-クロロ-8-(5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-オニ	17	516.2
	2-(6-(5-クロロ-8-(5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール	218	530.2

【0351】

【表1-28】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	2-(6-(5-クロロ-8-(5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-3-イル)エタノール	15	473.1
	5-(5-クロロ-8-(5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン	12	502.1
	N-(6-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-アミン	72	544.2

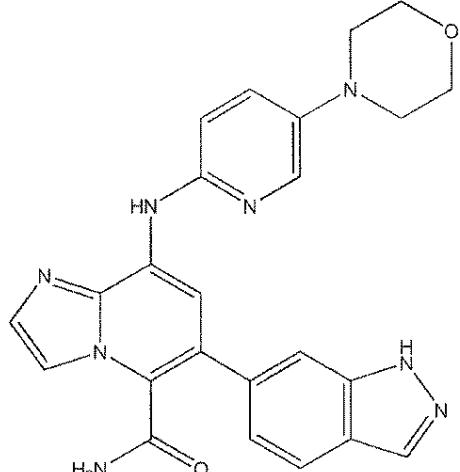
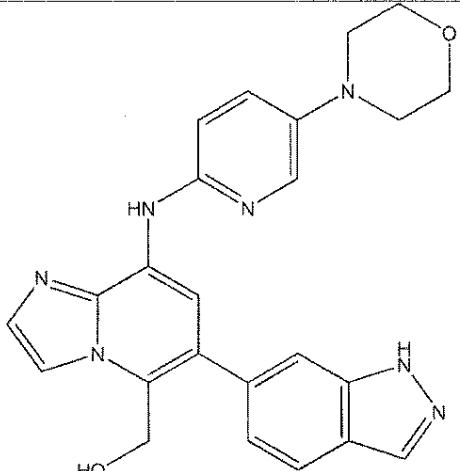
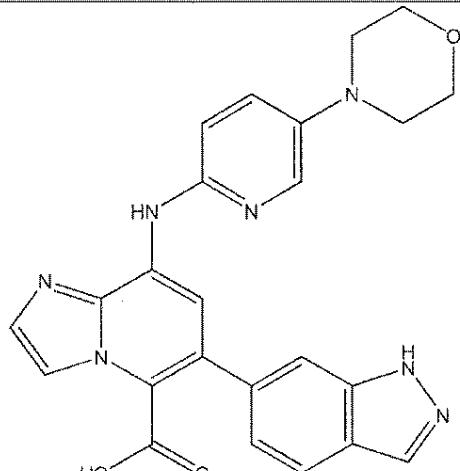
【0352】

【表1-29】

構造	名称	40 μMのATP での IC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	N-(6-(1H-indol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)-5-methylisoxazolo[3-amin]	49	530.2
	5-fluoro-6-(1H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-N-(5-(4-isopropylpiperazine-1-yl)pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-ylamine	68	561.2
	N-(6-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamine	26.38	401.1

【0353】

【表1-30】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-カルボキサミド	569.46	330.1
	(6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)メタノール	75.48	471.2
	6-(1H-インダゾール-6-イル)-8-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-カルボン酸	4227.2	386.2

【0354】

【表1-31】

構造	名称	40 μMのATP でのIC <sub>50</sub>	MH+ m/z
	メチル6-(1H- インダゾール-6-イル) -8-(5- モルホリノピリジン-2- イルアミノ)イミダゾ[1, 2- a]ピリジン-5- カルボキシレート	43.29	455.2

## 【0355】

(実施例18)

20

## 生化学S y k アッセイ

本出願において開示されている化合物を試験するために使用され得る1つの標準的な生化学S y k キナーゼアッセイの汎用手順は、下記の通りである。

## 【0356】

1 × 細胞シグナル伝達キナーゼ緩衝液 (25 mMのトリス-HCl、pH 7.5、5 mMのベータ-グリセロホスフェート、2 mMのジチオトレイトル、0.1 mMのNa<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、10 mMのMgCl<sub>2</sub>)、0.5 μMのPromega PTKビオチン化ペプチド基質1、0.01%カゼイン、0.01%トリトン-X100、および0.25%グリセロールを含有するマスター・ミックスマイナスS y k 酵素を調製する。1 × 細胞シグナル伝達キナーゼ緩衝液、0.5 μMのPTKビオチン化ペプチド基質1、0.01%カゼイン、0.01%トリトン-X100、0.25%グリセロールおよび0.4 ng / ウェルのS y k 酵素を含有するマスター・ミックスプラスS y k 酵素を調製する。バキュロウイルスに発現させたS y k 酵素は、Cell Signaling Technologyから購入され、N末端GSTタグ完全長ヒト野生型S y k (受託番号NM-00377)である。

30

## 【0357】

S y kタンパク質を、グルタチオンアガロースを使用して1ステップで精製する。最終タンパク質調製物の純度を、SDS-PAGEおよびクマシー染色法によって評価する。200 μMのATP溶液を水で調製し、1 NのNaOHでpH 7.4に調整する。5% DMSO中1.25 μLの分量の化合物を96ウェル1/2面積Costarポリスチレンプレートに移す。

40

## 【0358】

化合物を個々に11点用量応答曲線を用いて試験する(出発濃度は10~1 μM; 1:2希釈である)。18.75 μLの分量のマスター・ミックスマイナス酵素(陰性対照として)およびマスター・ミックスプラス酵素を、96ウェル1/2面積Costarポリスチレンプレート内の適切なウェルに移す。最終ATP濃度を40 μMにするために、96ウェル1/2面積Costarポリスチレンプレート内の混合物に200 μMのATPを5 μL添加する。

## 【0359】

反応物を室温で1時間インキュベートする。30 mMのEDTA、80 nMのSA-A

50

P C および 4 nM の P T 6 6 A b を含有する Perkin Elmer 1 × 検出緩衝液で、反応を停止させる。励起フィルター 330 nm、発光フィルター 665 nm および第 2 の発光フィルター 615 nm を使用する Perkin Elmer Envision により、時間分解蛍光を使用してプレートを読み取る。その後、線形回帰アルゴリズムを使用して IC<sub>50</sub> 値を算出する。

#### 【0360】

(実施例 19)

##### ラモス細胞 pBLNK (Y96) アッセイ

本出願において開示されている化合物を試験するために使用され得る標準的な細胞 Syk キナーゼアッセイの別の汎用手順は、下記の通りである。

10

#### 【0361】

ラモス細胞を、縦型 T175 Falcon TC フラスコ内、無血清 RPMI 中 2 × 10<sup>6</sup> 細胞 / ml で 1 時間血清飢餓させる。細胞を遠心分離 (1100 rpm × 5 分) し、0.5 × 10<sup>7</sup> 細胞 / ml の密度にて、試験化合物または DMSO 対照の存在下、37 度 1 時間インキュベートする。次いで、細胞を 10 µg / ml の抗ヒト IgM F(ab)<sub>2</sub> とともに 37 度 5 分間インキュベートすることによって刺激する。細胞をペレット化し、40 µl の細胞溶解緩衝液中で溶解させ、Invitrogen SDS-PAGE 負荷緩衝液と混合する。各試料について 20 µl の細胞溶解物を SDS-PAGE および抗ホスホ BLNK (Tyr96) 抗体 (Cell Signaling Technology 品番 3601) を用いるウエスタンブロッティング法に供して Syk 活性および抗 Syk 抗体 (BD Transduction Labs 品番 611116) を評価し、各溶解物中の総タンパク質負荷に合わせて制御する。蛍光二次検出システムおよび LiCor オデッセイソフトウェアを使用して、画像を検出する。

20

#### 【0362】

(実施例 20)

##### B 細胞増殖アッセイ

本出願において開示されている化合物を試験するために使用され得る標準的な細胞 B 細胞増殖アッセイの汎用手順は、下記の通りである。

#### 【0363】

B 細胞単離キット (Miltenyi Biotech、カタログ番号 130-090-862) を使用して、8 ~ 16 週齢の Balb/c マウスの脾臓から B 細胞を精製する。試験化合物を 0.25% DMSO で希釈し、2.5 × 10<sup>5</sup> 個の精製マウス脾臓 B 細胞とともに 30 分間インキュベートした後、最終体積 100 µl 中 10 µg / ml の抗マウス IgM 抗体 (Southern Biotechnology Associates カタログ番号 1022-01) を添加する。24 時間のインキュベーションに続いて、1 µCi <sup>3</sup>H-チミジンを添加し、プレートを追加で 36 時間インキュベートした後、SPA [<sup>3</sup>H]チミジン取り込みアッセイシステム (Amersham Biosciences 品番 RPNQ0130) の製造業者のプロトコールを使用して収穫する。SPA ビーズベースの蛍光をマイクロベータカウンター (Wallace Triplex 1450、Perkin Elmer) で計数する。

30

#### 【0364】

(実施例 21)

##### T 細胞増殖アッセイ

本出願において開示されている化合物を試験するために使用され得る標準的な T 細胞増殖アッセイの汎用手順は、下記の通りである。

#### 【0365】

Pan T 細胞単離キット (Miltenyi Biotech、カタログ番号 130-090-861) を使用して、8 ~ 16 週齢の Balb/c マウスの脾臓から T 細胞を精製する。試験化合物を 0.25% DMSO で希釈し、そして、10 µg / ml ずつの抗 CD3 (BD 品番 553057) および抗 CD28 (BD 品番 553294) 抗体で

40

50

プレコーティングした平底透明プレート内にて、最終体積 $100\mu\text{l}$ で $2.5 \times 10^5$ 個の精製マウス脾臓T細胞とともに37度90分間インキュベートする。24時間のインキュベーションに続いて、 $1\mu\text{Ci}$  [ $^3\text{H}$ ]チミジンを添加し、プレートを追加で36時間インキュベートした後、SPA [ $^3\text{H}$ ]チミジン取り込みアッセイシステム(Amersham Biosciences 品番RPNQ0130)の製造業者のプロトコールを使用して収穫する。SPAビーズベースの蛍光をマイクロベータカウンター(ウォレストリプレックス1450、Perkin Elmer)で計数した。

### 【0366】

(実施例22)

#### CD69阻害アッセイ

本出願において開示されている化合物を試験するために使用され得るB細胞活性の阻害についての標準的なアッセイの汎用手順は、下記の通りである。

### 【0367】

赤血球溶解(BD Pharmingen 品番555899)により、8~16週齢のBalb/cマウスの脾臓から全マウス脾細胞を精製する。試験化合物を0.5%DMSOで希釈し、最終体積 $200\mu\text{l}$ で平底透明プレート(Falcon 353072)内にて、 $1.25 \times 10^6$ 個の脾細胞とともに37度60分間インキュベートする。次いで、細胞を $15\mu\text{g}/\text{ml}$ のIgM(Jackson ImmunoResearch 115-006-020)の添加によって刺激し、37度にて、5%CO<sub>2</sub>を含有する雰囲気下で16時間インキュベートする。16時間のインキュベートに続いて、細胞を円錐底透明96ウェルプレートに移し、 $1200 \times g$ での5分間の遠心分離によってペレット化する。細胞をCD16/CD32(BD Pharmingen 品番553142)によってプレブロックし、続いて、CD19-FITC(BD Pharmingen 品番553785)、CD69-PE(BD Pharmingen 品番553237)および7AAD(BD Pharmingen 品番51-68981E)で三重染色する。細胞をBD FACSCaliburで分類し、CD19<sup>+</sup>/7AAD<sup>-</sup>個体群にゲートをかける。ゲートをかけた個体群におけるCD69表面発現のレベルを試験化合物濃度と対比して測定する。

### 【0368】

(実施例23)

#### BMMC脱顆粒

本出願において開示されている化合物を試験するために使用され得る骨髄由来マウスマスト細胞(BMMC)脱顆粒についての標準的なアッセイの汎用手順は、下記の通りである。

### 【0369】

骨髄由来マスト細胞を、IL-3( $10\text{ng}/\text{ml}$ )およびSCF( $10\text{ng}/\text{ml}$ )とともに4週間超培養する。使用時にFACS分析によって細胞は90%超のcKit<sup>+</sup>/FcεRI<sup>+</sup>であると判定される。細胞( $6 \times 10^7$ 細胞/ $50\text{ml}$ )を、T150組織培養フラスコ内、IL-3の不在下、IgEa-DNPを $1\mu\text{g}/\text{ml}$ で含有するSCF中に16時間血清飢餓させる。終夜感作した細胞を、タイロード緩衝液中で2回洗浄し、再懸濁させて $5 \times 10^6$ 細胞/ $\text{ml}$ とする。 $5 \times 10^5$ 細胞( $100\mu\text{l}$ )を96ウェルマイクロタイタープレート(Falcon 353072)に入れ、試験化合物をプレート内にて37度にて、5%CO<sub>2</sub>を含有する雰囲気下で1時間、最終濃度0.25%DMSOに連続希釈する。ウェルをDNP-BSA抗原チャレンジ( $50\text{ng}/\text{ml}$ )で処理し、37度にて追加で30分間インキュベートする。上清をヘキソサミニダーゼ放出対照ウェルについてアッセイする。細胞ペレットを同時に溶解させ、総ヘキソサミニダーゼ放出について評価して特異的放出を算出する。4パラメータのロジスティックな適合(logistical fit)を利用して用量応答曲線を作成し、IC<sub>50</sub>を算出する。

### 【0370】

10

20

30

40

50

## (実施例 24)

## 受身皮膚アナフィラキシー (PCA)

下記は、マスト細胞脱顆粒の誘因となるインビボ IgE 抗DNP Ab 感作およびDNP - BSA 抗原、ならびにマウスの耳の炎症部位へのエバンスブルー染色によってモニタ - される急性血管透過性を引き起こす免疫調節因子の放出を測定するために使用される標準的なPCAモデルの手順である。

## 【0371】

試薬：抗DNP IgE：追加のタンパク質のためのBSAおよび滅菌用アジドを加えたリン酸緩衝液中 1.2 mg / ml として供給される。これを 12 µg / ml 作業ストックとして滅菌PBSで 1 : 100 希釀し、PBSでさらに希釀して注射に適切な濃度とする。さらなる 1 : 5 希釀により、2.4 ng / µl の最終 1 : 500 溶液を得る (10 µl / 耳 = 24 ng)。滅菌PBSを単独で陰性対照として使用する。  
10

## 【0372】

エバンスブルー染色：生理食塩水中 2 %ストックを滅菌濾過し、DNP - BSA 生理食塩溶液で 1 : 1 希釀して、注射のために 1 % の最終濃度とする。

## 【0373】

DNP - BSA は滅菌 ddH<sub>2</sub>O 中に 4 mg / mL で作製する。これを、使用前に滅菌生理食塩水を用いて 1 : 1 でさらに希釀する。この溶液または生理食塩水の他の希釀液を、0.02 µm フィルターで濾過し、注射前に再濾過した滅菌生理食塩水中の 2 % エバンスブルーを用いて 1 : 1 で希釀する。これらの実験のため、1 % エバンスブルー中に 0.5 mg / ml の DNP - BSA の最終溶液を使用し、200 µL の分量を尾静脈に注射する。  
20

## 【0374】

## 皮内耳感作を使用する一般的なPCAプロトコール

1) 0 日目に、イソフルオリンで麻酔をかけた動物を、29ゲージインスリンシリンジを使用する IgE 抗DNP の皮内注射によって受動感作させる。慣例により、右耳に 10 µl の抗-DNP IgE の皮内注射を受けさせ、その一方で、左耳に PBS を受けさせる。2) 感作の 20 時間後、生理食塩水中 1 % エバンスブルー色素溶液 200 µl 中の DNP - BSA の尾静脈注射によって抗原チャレンジを投与する。静脈注射前に尾を温水に浸漬する。3) この抗原チャレンジの 30 分から 2 時間前に、薬物を 10 % EtOH / 20 % クレモフォール (cremaphor) / 70 % 生理食塩水中、皮下または経口で送達する。4) 抗原チャレンジの 30 ~ 60 分後、CO<sub>2</sub> 吸入によって動物を屠殺し、耳を取り外して、500 µl のホルムアミド中、65°で終夜エバンスブルー色素を抽出する。5) 最後の頸椎脱臼の直前に血液を心穿刺によって取得し、血漿を処理して、PK 分析を提供する。6) 抽出された溶液 200 µl の吸光度をマイクロタイプレート中 620 nm で読み取ることにより、エバンスブルー色素を定量化する。  
30

## 【0375】

## 実験の研究設計

各動物は、一つの抗DNP IgE 感作耳（慣例により右耳）および一つのPBS 対照耳（慣例により左耳）を有する。群 1 ~ 8 は、ビヒクルおよび化合物試験治療群を表し；群 9 は、非抗原陰性対照を表し；群 10 は、非感作チャレンジ陰性対照を表し；群 11 は、非抗原チャレンジの非感作陰性対照群を表す（群 9 ~ 11 は、バックグラウンドレベルのみの陰性対照を表し、1 群当たり最小数の動物しか必要としない。）。  
40

## 【0376】

上記の実施例において開示されている化合物を、本明細書において記載されている Syk 生化学アッセイ（実施例 18）において試験すると、それらの化合物のうち、ある特定のものは、1 マイクロモル濃度以下の IC<sub>50</sub> 値を示した。それらの化合物のうち、ある特定のものは、100 nM 以下の IC<sub>50</sub> 値を示した。それらの化合物のうち、ある特定のものは、10 nM 以下の IC<sub>50</sub> 値を示した。それらの化合物のうち、ある特定のものは、1 nM 以下の IC<sub>50</sub> 値を示した。  
50

**【 0 3 7 7 】**

実施例 1 6 において開示されている化合物のいくつかを、B 細胞増殖アッセイにおいて（実施例 2 0 に記載されている通りに）試験すると、10 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値を示した。それらの化合物のうち、ある特定のものは、1 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値を示した。

**【 0 3 7 8 】**

それらの化合物のうち、ある特定のものは T 細胞増殖を阻害せず、本明細書において記載されている条件下で（実施例 2 0 に記載されている通りに）アッセイすると、5 マイクロモル濃度以上の I C<sub>50</sub> 値を有していた。

**【 0 3 7 9 】**

本明細書において記載されているある特定の化合物は、B 細胞増殖の阻害についてのそれらの化合物の I C<sub>50</sub> 値よりも、T 細胞増殖の阻害について、少なくとも 3 倍、場合によつては 5 倍大きい I C<sub>50</sub> 値を示した。

**【 0 3 8 0 】**

本明細書において記載されている化合物のいくつかを、B 細胞活性の阻害についてのアッセイにおいて（実施例 2 2 に記載されている条件下で）試験すると、10 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値を示した。それらの化合物のうち、ある特定のものは、1 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値を示した。

**【 0 3 8 1 】**

本明細書において記載されている化合物のいくつかは、生化学および細胞ベース活性の両方を示した。例えば、本明細書において記載されている化合物のいくつかは、本明細書において記載されている S y k 生化学アッセイ（実施例 1 8 ）で 10 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値を、本明細書において記載されている細胞ベースのアッセイ（T 細胞アッセイ以外）の少なくとも 1 つ（実施例 1 9 、 2 0 、 2 2 または 2 3 ）で 10 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値を示した。それらの化合物のうち、ある特定のものは、本明細書において記載されている S y k 生化学アッセイ（実施例 1 9 ）で 1 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値を、本明細書において記載されている細胞ベースのアッセイ（T 細胞アッセイ以外）の少なくとも 1 つ（実施例 1 9 、 2 0 、 2 2 または 2 3 ）で 10 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値を示した。それらの化合物のうち、ある特定のものは、本明細書において記載されている細胞ベースのアッセイ（T 細胞アッセイ以外）の少なくとも 1 つ（実施例 1 9 、 2 0 、 2 2 または 2 3 ）で 0.1 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値および 10 マイクロモル濃度以下の I C<sub>50</sub> 値を示した。

**【 0 3 8 2 】**

いくつかの実施形態を示し記述したが、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく、それらに対する種々の修正および代用が為され得る。例えば、請求項の解釈を目的として、以下に記載する請求項がその文字通りの言葉よりもわずかでも狭く解釈されることは意図されておらず、故に、本明細書の例示的な実施形態を請求項の意味に読み取ることは意図されていない。したがって、本発明を例証として記述したものであり、請求項の範囲に対する制限ではないことを理解されたい。

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/4985 (2006.01)	A 61K 31/4985
A 61K 31/506 (2006.01)	A 61K 31/506
A 61K 31/517 (2006.01)	A 61K 31/517
A 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/5377
A 61K 31/538 (2006.01)	A 61K 31/538
A 61K 31/5383 (2006.01)	A 61K 31/5383
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61P 43/00 111
A 61P 35/00 (2006.01)	A 61P 35/00
A 61P 35/02 (2006.01)	A 61P 35/02
A 61P 19/02 (2006.01)	A 61P 19/02
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 29/00 101
A 61P 37/08 (2006.01)	A 61P 37/08
A 61P 11/02 (2006.01)	A 61P 11/02
A 61P 11/00 (2006.01)	A 61P 11/00
A 61P 25/00 (2006.01)	A 61P 25/00
A 61P 37/06 (2006.01)	A 61P 37/06
A 61P 13/12 (2006.01)	A 61P 13/12

- (72)発明者 ケビン エス . カリー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404 , フォスター シティー , レイクサイド ドラ  
 イブ 333
- (72)発明者 ジエフリー イー . クロフ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404 , フォスター シティー , レイクサイド ドラ  
 イブ 333
- (72)発明者 スン エイチ . リー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404 , フォスター シティー , レイクサイド ドラ  
 イブ 333
- (72)発明者 スコット エー . ミッケル  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404 , フォスター シティー , レイクサイド ドラ  
 イブ 333
- (72)発明者 アーロン シー . シュミット  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404 , フォスター シティー , レイクサイド ドラ  
 イブ 333
- (72)発明者 シュー チアンジュン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404 , フォスター シティー , レイクサイド ドラ  
 イブ 333
- (72)発明者 チョンドン チャオ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404 , フォスター シティー , レイクサイド ドラ  
 イブ 333

審査官 斎藤 光介

- (56)参考文献 国際公開第2009/077334 (WO , A1)  
 国際公開第2010/006947 (WO , A1)  
 特表2012-510997 (JP , A)  
 特表2012-510998 (JP , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D

A 61 K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )