

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6097770号  
(P6097770)

(45) 発行日 平成29年3月15日 (2017. 3. 15)

(24) 登録日 平成29年2月24日 (2017. 2. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/048 (2006. 01)

C O 7 D 491/048 C S P

A 6 1 K 31/4355 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4355

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 13 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-558027 (P2014-558027)  
 (86) (22) 出願日 平成25年1月22日 (2013. 1. 22)  
 (65) 公表番号 特表2015-508085 (P2015-508085A)  
 (43) 公表日 平成27年3月16日 (2015. 3. 16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/000188  
 (87) 国際公開番号 W02013/124025  
 (87) 国際公開日 平成25年8月29日 (2013. 8. 29)  
 審査請求日 平成28年1月21日 (2016. 1. 21)  
 (31) 優先権主張番号 12001154.9  
 (32) 優先日 平成24年2月21日 (2012. 2. 21)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591032596  
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ  
 ト ベシュレンクテル ハフツング  
 Merck Patent Gesell  
 schaft mit beschräe  
 nkter Haftung  
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ  
 ルムシュタット フランクフルター シュ  
 トラーセ 250  
 Frankfurter Str. 25  
 O, D-64293 Darmstadt  
 , Federal Republic o  
 f Germany

(74) 代理人 100102842  
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

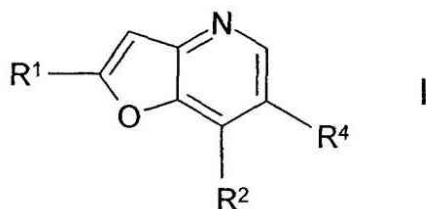
(54) 【発明の名称】 フロピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



式中、

R<sup>1</sup> は、Ar<sup>1</sup> または Het<sup>1</sup> を示し、R<sup>2</sup> は、Ar<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>2</sup>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>2</sup>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>、NHCONHA、CONH<sub>2</sub> または N<sub>3</sub> を示し、R<sup>4</sup> は、F を示し、

Ar<sup>1</sup> は、非置換であるか、あるいは、Hal、A、[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA、S(O)<sub>m</sub>A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>3</sup>、CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> および/または CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>](CH<sub>2</sub>)

$p$  OR<sup>3</sup> で、単置換、二置換または三置換されたフェニルを示し、  
 Ar<sup>2</sup> は、非置換であるか、あるいは、A、Hal、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O  
 A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S  
 O<sub>2</sub>NHA、SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA、(CH  
 2)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>、[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH[(C  
 H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>](CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>  
 OR<sup>3</sup>]NH SO<sub>2</sub>A、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>]OR<sup>3</sup>、CO  
 NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>[(CH(OR<sup>3</sup>))]<sub>p</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>、CONHR<sup>4</sup>、CONH(CH  
 2)<sub>p</sub>CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]Cyc、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N  
 (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> および/または CONHC(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>3</sup> で、単置換、二置換  
 または三置換されたフェニルを示し、

10

Het<sup>1</sup> は、ベンゾ - 1, 3 - ジオキソリルまたはインダゾリルを示し、その各々は、非  
 置換であるか、または、Aで単置換されており、

Het<sup>2</sup> は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フリル、チエ  
 ニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾ  
 リル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサ  
 ジアゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、ベ  
 ンズイミダゾリル、フロピリジニルまたはインダゾリルを示し、その各々が、非置換であ  
 るか、あるいは、Hal、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>4</sup>、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)  
 )<sub>n</sub>OA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub> および/また  
 は = Oで単置換、二置換または三置換されており、

20

Het<sup>3</sup> は、テトラゾリルまたはオキサジアゾリルを示し、その各々が、非置換であるか  
 、あるいは、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub> および  
 /または = Oで単置換または二置換されており、

Het<sup>4</sup> は、ピペリジニルまたはテトラヒドロフラニルを示し、その各々が、非置換であ  
 るか、あるいは、AまたはNH<sub>2</sub>で単置換されており、

R<sup>3</sup> は、H、または、1個、2個、3個もしくは4個のC原子を有するアルキルを示し、  
 Aは、1 ~ 10個のC原子を有する非分岐または分岐のアルキル、ここで1 ~ 7個のH原  
 子がFおよび/またはClで交換されていても、および/または、1個もしくは2個の非  
 隣接のCH<sub>2</sub>基がOおよび/またはNHで交換されていてもよい、

30

あるいは、

3 ~ 7個のC原子を有する環状アルキル、これは非置換であっても、OH、NHCOAま  
 たはNH<sub>2</sub>で単置換されていてもよい、を示し、

Cycは、3 ~ 7個のC原子を有する環状アルキルを示し、

mは、0、1または2を示し、

nは、0、1、2、3または4を示し、

pは、1、2、3または4を示す、

で表される化合物、または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体もしくは  
 立体異性体。

【請求項2】

40

以下の群

【表 1】

番号	名称
"A1"	3-[7-[5-((R)-1-アミノ-エチル)-2-メトキシ-フェニル]-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド
"A2"	ピペリジン-3-イルメチル-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-アミン
"A3"	2-[5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エチルアミン
"A4"	N1-[4-メトキシ-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンジル]-エタン-1, 2-ジアミン
"A5"	N-((R)-2-アミノ-3-メトキシ-プロピル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A6"	1-(2-アミノ-エチル)-6-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン
"A7"	(R)-1-ピペリジン-3-イルメチル-[4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン
"A8"	2-[6-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンゾイミダゾール-1-イル]-エチルアミン
"A9"	3-[7-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド
"A10"	N-((R)-2-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシ-プロピル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A11"	N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A12"	N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A13"	7-(6-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン
"A14"	4-[7-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-3-メトキシ-フェノール

10

20

30

40

【表 2】

"A15"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-3-[2-(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A16"	N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A17"	N-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロピル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	10
"A18"	2-[4-[7-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-3-メトキシ-フェノキシ]-エチルアミン	
"A19"	N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A20"	N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロピル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	20
"A21"	1-[4-メトキシ-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-フェニル]-エタノール	
"A22"	N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A23"	N-(2-アミノ-2-シクロプロピル-エチル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	30
"A24"	N-(3-アミノ-シクロブチル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A25"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-3-[2-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A26"	N-((S)-2-アミノ-3-メトキシ-プロピル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A27"	N-(3-アミノ-シクロブチル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	40
"A28"	N-((2S, 3R, 4R, 5R)-2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシ-ヘキシル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A29"	3-[2-[4-(2-アミノ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンズアミド	



【表 3】

"A30"	2, 7-ビス-(5-エチル-2-メトキシフェニル)-フロ [3, 2-b]ピリジン
"A31"	3-[2-(5-カルバモイル-2-メトキシフェニル)フロ [3, 2-b]ピリジン-7-イル]-4-メトキシベンズアミド
"A32"	N-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-3-[2-(3, 4, 5- トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イ ル]-ベンズアミド
"A33"	N-((1R, 2S)-2-メタンスルホニルアミノシクロヘキシ ル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A34"	N-((1R, 2S)-2-アセチルアミノシクロヘキシル)-3- [2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b] ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A35"	N-((1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)-3-フルオ ロ-5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2- b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A36"	7-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(2-エチル -5-メトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン
"A37"	1-(2-アミノエチル)-5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-1, 3-ジ ヒドロベンゾイミダゾール-2-オン
"A38"	5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b] ピリジン-7-イル]-ピリジン-2-オール
"A39"	4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b] ピリジン-7-イル]-ピリジン-2-オール
"A41"	7-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(5-エチル -2-メトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン
"A42"	N-((1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)-3-[2-(2- エチル-5-メトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン -7-イル]-ベンズアミド
"A43"	N-((1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)-3-[2-(5- エチル-2-メトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン -7-イル]-ベンズアミド
"A44"	2-[4-フルオロ-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニ ル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-フェノキシ]-エチ ルアミン

10

20

30

40

【表 4】

"A45"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-3-[2-(6-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A46"	3-{7-[3-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシルカルバモイル)-フェニル]-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル}-4-メトキシ-ベンズアミド	
"A47"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-3-[6-フルオロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	10
"A48"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-4-フルオロ-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A49"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-3-[2-(2-エチル-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A50"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-3-[2-(2-メチル-5-スルファモイル-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	20
"A51"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-3-{2-[5-(2-アミノ-エトキシ)-2-メトキシ-フェニル]-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A52"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-3-{2-[4-(2-アミノ-エトキシ)-2-メチル-フェニル]-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A53"	7-ピペラジン-1-イル-2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン	
"A54"	3-[7-(6-フルオロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド	30
"A55"	N-(2-アミノ-エチル)-3-フルオロ-5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A56"	N-(2-アミノ-エチル)-3-メチル-5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A57"	N-(3-アミノ-プロピル)-3-メチル-5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	40
"A58"	N-(3-アミノ-プロピル)-4-メトキシ-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド	
"A59"	6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン	

【表 5】

"A60"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)-3-(2-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-4-イル-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)-ベンズアミド
"A61"	N-(3-アミノ-プロピル)-3-フルオロ-5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A62"	3-[7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド
"A63"	3-[7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド
"A64"	N-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロプロピル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A65"	ジメチル-{4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-フェニル}-アミン
"A66"	3-[7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-安息香酸
"A67"	N-((3S, 4R)-4-アミノ-テトラヒドロフラン-3-イル)-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-ベンズアミド
"A68"	N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-3-[7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド
"A69"	3-[7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-4-メトキシ-ベンズアミド
"A70"	N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロピル)-3-[7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド
"A71"	N-(2-アミノ-エチル)-3-[7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-ベンズアミド
"A72"	4-メトキシ-3-[7-(1H-ピラゾール-3-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
"A73"	4-{7-[3-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシルカルバモイル)-フェニル]-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル}-3-フルオロ-ベンズアミド
"A74"	3-[7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-イソプロピル-ベンズアミド

10

20

30

40

【表 6】

"A75"	1-(2-アミノ-シクロヘキシル)-3-[2-(3, 4, 5-トリ メトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]- 尿素
"A76"	N-(2-アミノ-エチル)-4-[2-(5-カルバモイル-2 -メトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル] -3, 5-ジメトキシ-ベンズアミド
"A77"	4-メトキシ-3-[7-(2-メトキシ-5-スルファモイル- フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
"A78"	3-[7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリ ジン-2-イル]-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド
"A79"	3-[7-[5-(2-アミノエチルカルバモイル)-2-メトキシ -フェニル]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ -ベンズアミド
"A80"	3-[7-[2-(2-アミノ-エチルアミノ)-ピリジン-4-イル] -フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ-ベン ズアミド
"A81"	3-[7-[2-(2-アミノ-シクロヘキシルアミノ)-ピリジン -4-イル]-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシ -ベンズアミド
"A82"	4-メトキシ-3-[7-(1H-ピラゾール-3-イル)-フロ [3, 2-b]ピリジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド
"A83"	7-(1H-ピロール-3-イル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシ -フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン
"A84"	7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-2-[2-メトキシ-5- (1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-フロ[3, 2-b] ピリジン
"A85"	7-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-2-(2-メトキシ-5- [1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル-フェニル)-フロ [3, 2-b]ピリジン
"A86"	7-アジド-2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ [3, 2-b]ピリジン
"A87"	7-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2 -(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジ ン
"A88"	4-メトキシ-3-[7-(1H-ピラゾール-3-イル)-フロ [3, 2-b]ピリジン-2-イル]-ベンゾニトリル
"A89"	4-メトキシ-3-[7-(6-メトキシ-3H-ベンゾイミダゾー ル-5-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-ベンズ アミド
"A90"	4-メトキシ-3-(7-[2-[(S)-1-ピペリジン-3-イル メチル]-アミノ]-ピリジン-4-イル)-フロ[3, 2-b]ピ リジン-2-イル)-ベンズアミド

10

20

30

40

【表 7】

"A91"	7-(3H-イミダゾール-4-イル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン
"A92"	2-(2-メトキシ-5-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルフェニル)-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン
"A93"	3-[7-(3H-イミダゾール-4-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシベンズアミド
"A94"	4-メトキシ-3-[7-(1H-ピロール-3-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
"A95"	N-(2-アミノエチル)-4-[2-(5-カルバモイル-2-メトキシフェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-3-メトキシベンズアミド
"A96"	3-[7-[2-((1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-ピリジン-4-イル]-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシベンズアミド
"A97"	3-[7-[2-((1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-ピリジン-4-イル]-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシベンズアミド
"A98"	2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-カルボン酸アミド
"A99"	7-(5-メチル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン
"A100"	(R)-1-[4-メトキシ-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-フェニル]-エチルアミン
"A101"	(S)-1-[4-メトキシ-3-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-フェニル]-エチルアミン
"A102"	2-[5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-エチルアミン
"A103"	7-(3, 5-ジメトキシピリジン-4-イル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン
"A104"	3-[7-(3, 5-ジメトキシピリジン-4-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシベンズアミド
"A105"	3-[4-メトキシ-3-[7-(1H-ピラゾール-3-イル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-フェニル]-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

10

20

30

40

【表 8】

"A106"	C-(3-{3-[7-(2, 6-ジメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-4-メトキシフェニル}-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-メチルアミン
"A107"	4-アミノ-3-[7-(2, 6-ジメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
"A108"	3-[5-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル]-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-プロピルアミン

10

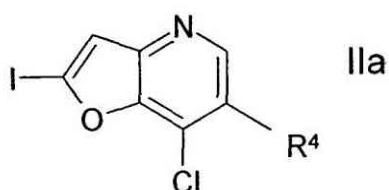
から選択される化合物、または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体もしくは立体異性体。

## 【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体あるいは立体異性体の製造方法であって、

a) 式 I I a

## 【化 2】



20

式中、 $R^4$  は、請求項 1 に示された意味を有する、  
で表される化合物を、式 I I I a



式中、 $R^1$  は、請求項 1 に示された意味を有し、

および L は、ボロン酸基またはボロン酸エステル基を示す、

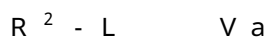
で表される化合物と、鈴木タイプカップリングで反応させることによって、式 I V a

30

## 【化 3】



式中、 $R^1$  および  $R^4$  は、請求項 1 に示された意味を有する、  
で表される化合物を得、続いて、それを、式 V a



式中、 $R^2$  は、請求項 1 に示された意味を有し、

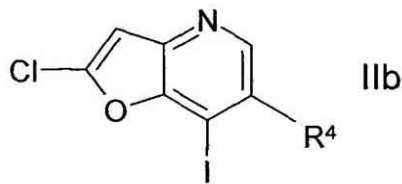
および L は、ボロン酸基またはボロン酸エステル基を示す、

で表される化合物と、鈴木タイプカップリングで反応させること、  
あるいは、

b) 式 I I b

40

## 【化 4】

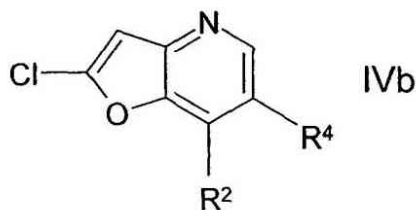


式中、 $R^4$  は、請求項 1 に示された意味を有する、  
で表される化合物を、式 V a



式中、 $R^2$  は、請求項 1 に示された意味を有し、  
および L は、ボロン酸基またはボロン酸エステル基を示す、  
で表される化合物と、鈴木タイプカップリングで反応させることによって、式 I V b

## 【化 5】



式中、 $R^2$  および  $R^4$  は、請求項 1 に示された意味を有する  
で表される化合物を得、続いて、それを、式 I I I a



式中、 $R^1$  は、請求項 1 に示された意味を有し、  
および L は、ボロン酸基またはボロン酸エステル基を示す  
で表される化合物と、鈴木タイプカップリングで反応させること、  
あるいは、

c) 式 I で表される塩基または酸を、その塩の 1 つに変換すること  
を特徴とする、前記方法。

## 【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、および / または、それらの薬学的に許容し得る塩、  
溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物の  
少なくとも 1 種を含む、医薬。

## 【請求項 5】

さらに、薬学的に許容し得る担体、賦形剤またはビヒクルを含む、請求項 4 に記載の医薬。

## 【請求項 6】

炎症状態、免疫学的状態、自己免疫状態、アレルギー状態、リウマチ状態、血栓性状態  
、がん、感染症、神経変性疾患、神経炎症性疾患、心血管病および代謝性状態の処置およ  
び / または防止のための使用のための、請求項 4 または 5 に記載の医薬であって、該処置  
および / または防止が、有効量の請求項 1 または 2 に記載の化合物を、それを必要とする  
対象に投与することを含む、前記医薬。

## 【請求項 7】

がんの処置および / または防止のための使用のための、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に  
記載の医薬であって、処置されるべきがんが、固形腫瘍または血液系もしくは免疫系の腫瘍である、前記医薬。

## 【請求項 8】

固形腫瘍が、上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳

10

20

30

40

50

、前立腺、尿 - 生殖路、リンパ系、胃、喉頭、軟骨肉腫およびユーイング肉腫を含む骨、胎児性組織腫瘍を含む生殖細胞および / または肺の腫瘍の群、単球白血病、肺腺癌、肺小細胞癌、膵臓癌、神経膠芽腫、神経線維腫、血管肉腫、乳癌および / または悪性黒色腫の群に由来する、請求項 7 に記載の医薬。

【請求項 9】

リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、多発性硬化症、骨関節炎、虚血傷害、巨細胞動脈炎、炎症性腸疾患、糖尿病、嚢胞性線維症、乾癬、シェーグレン症候群および移植臓器拒絶

の群から選択される疾患の処置および / または防止のための使用のための、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬。

10

【請求項 10】

アルツハイマー病、ダウン症候群、遺伝性アミロイド性脳出血 - オランダ型、脳アミロイド血管症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ハンチントン病、パーキンソン病

の群から選択される疾患の処置および / または防止のための使用のための、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

リーシュマニア属、*M. leprae*、*M. tuberculosis* および / または *M. avium* を含むマイコバクテリア、リーシュマニア属、プラスモジウム属、ヒト免疫不全ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、単純ヘルペスウイルス、C 型肝炎ウイルス

20

の群から選択される疾患の処置および / または防止のための使用のための、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 12】

少なくとも 1 種のさらなる医薬活性材料を含む、請求項 4 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 13】

(a) 有効量の、請求項 1 に記載の式 I で表される化合物、および / または、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、塩または立体異性体、あるいはあらゆる比率でのそれらの混合物、

ならびに、

30

(b) 有効量のさらなる医薬活性材料  
の別箇のパックからなるセット (キット)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の背景

本発明は、価値のある特性を有する新規化合物、特に医薬の調製のために使用され得るものを見出すことを目的とした。

【0002】

本発明は、化合物に、ならびにキナーゼ、特にチロシンキナーゼによるシグナル伝達の阻害、調節および / または調整における化合物の使用に、さらにはこれらの化合物を含む医薬組成物に、ならびにキナーゼ誘発性疾患の処置のための化合物の使用に関する。

40

【背景技術】

【0003】

タンパク質キナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化および細胞生存を含む、ほぼ全ての細胞プロセスを調節するため、それらは、さまざまな病態に対する治療介入のための魅力的な標的となっている。タンパク質キナーゼが中心的役割を果たす、例えば、細胞周期制御および血管新生は、例えば、これらに限定されないが、がん、炎症性疾患、異常な血管新生およびそれに関連する疾患、アテローム性動脈硬化症、黄斑変性症、糖尿病、肥満および疼痛などの、多数の疾患状態と関連する細胞プロセスである。

50



## 【 0 0 0 4 】

マスト細胞の活性化に続くシグナリング経路において重大な事象の1つは、チロシンキナーゼ Syk の活性化である。マスト細胞は、炎症誘発性メディエーターおよびサイトカインを放出することにより、喘息およびアレルギー障害において決定的な役割を果たす。IgE の高親和性受容体である Fc R J の、抗原を介する凝集は、マスト細胞の活性化という結果をもたらす。これによって、ヒスタミン、プロテアーゼ、ロイコトリエンおよびサイトカインを含むメディエーターの放出という一連のシグナリング事象が引き起こされる。これらのメディエーターは、増大した血管透過性、粘液産生、気管支収縮、組織分解および炎症を引き起こし、よって、喘息およびアレルギー性疾患の病因ならびに兆候において重大な役割を果たす。Syk キナーゼは、全ての後続シグナリングの中心的なイニシエーターとして作用し、メディエーターの放出をもたらす。シグナリング経路における Syk キナーゼの決定的な役割は、Syk キナーゼの阻害剤として機能する Syk キナーゼの SH2 ドメインを含有するタンパク質による、メディエーター放出の完全な阻害により、実証された (J. A. Taylor et al, Molec. and Cell Biol, 15: 4149-4157 (1995))

10

## 【 0 0 0 5 】

Syk (脾臓チロシンキナーゼ (Spleen-Tyrosine-Kinase)) は、とりわけ Zap70、Pyk2、Abl、Tie2、KDR および HER を含む細胞内チロシンキナーゼのサブファミリーに属する 72 kDa の非受容体チロシンキナーゼである。Syk は、FcR (Fc RI、II、III、Fc RI、Fc R) および BCR シグナリングの主要なレギュレーターであり、造血系のいたるところに、ならびに、線維芽細胞、破骨細胞、肝細胞、上皮細胞および神経細胞において発現される。SYK は、C 末端キナーゼドメインに加えて、2 つの SH2 ドメインと 10 を超える自己リン酸化部位とを呈する<sup>1</sup>。

20

## 【 0 0 0 6 】

SYK は、その両方の SH2 ドメインにより、リン酸化された ITAM (単球、マクロファージ、マスト細胞、好中球および B 細胞に発現された、Fc RI、IIA、IIIA、Fc R、Fc RI および BCR などの免疫受容体に存在する、ITAMs (免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif)) に特異的にリクルートされ、マスト細胞、B 細胞、マクロファージ、単球、好中球、好酸球、NK 細胞、DC 細胞、血小板および破骨細胞のそれらの受容体の活性化により引き起こされる免疫受容体シグナリングを特異的に仲介する<sup>1、2</sup>。

30

## 【 0 0 0 7 】

BCR 架橋の際、Ig / Ig の細胞質尾部の ITAM モチーフのチロシン残基は、Src ファミリーキナーゼ Lyn によりリン酸化され、SYK に対するドッキング部位が生じ、よって、BCR 免疫複合体にリクルートされる。その後、SYK は、Src ファミリーキナーゼ Lyn によりリン酸化され、活性化される。活性化の際、SYK は、アダプタータンパク質 BLNK をリン酸化し、BTK および PLC<sub>2</sub> の両方とのそれぞれの SH2 ドメインを介したその相互作用を可能とする。SYK リン酸化されひいては活性化された BTK は、今度は、PLC<sub>2</sub> をリン酸化し、活性化させ、IP<sub>3</sub> 形成、Ca<sup>2+</sup> 動員、PKC および MAPK 活性化、ならびにその結果として、NFAT、AP-1 および NF- $\kappa$ B 転写因子活性化を招き、B 細胞の活性化および表面マーカー発現、サイトカインの放出、生存ならびに増殖という結果をもたらす<sup>3</sup>。マスト細胞において、アレルギー活性化 Fc RI は、LYN および FYN にリン酸化され、SYK をリクルートし、SYK は、今度は LYN にリン酸化され、さらに自己リン酸化され、完全に活性化されるようになる。

40

## 【 0 0 0 8 】

活性化 SYK は、2 つのアダプター分子 NTA1 および LAT をリン酸化し、PLC<sub>1</sub>、vav、および PI3K の p85 調節サブユニットなどの SH2 含有タンパク質とのより多くのドッキング部位を作り出し、その結果、マスト細胞脱顆粒化およびサイトカイン産生がもたらされる<sup>4</sup>。マスト細胞のシグナル伝達における Syk の決定的な役割は、

50

ヒトドナーからの脱顆粒することができない好塩基球（循環マスト細胞）の10～15%が低減した量のSykタンパク質を有するという再現性のある観察により確認されている<sup>5、6</sup>。加えて、SYKは破骨細胞の骨吸収活性に必要とされる。V $\alpha$ 3インテグリンが破骨細胞を刺激する際、SYKは、おそらくc-Srcにより、DAP-12/FcRII依存性機構においてリン酸化のものとなり、SPL-76およびVav3リン酸化とそれに続く細胞骨格再構築とがもたらされる。SYK欠損破骨細胞は不活性であり、不完全な細胞骨格再構築を示す。これに相関し、SYK欠損胚は、欠陥的な骨格量を示す<sup>7、8</sup>。

#### 【0009】

リンパ節におけるBCR媒介性B細胞活性化、ならびに、関節における樹状細胞、単球、マクロファージ、好中球およびマスト細胞のFcR媒介性活性化は、リウマチ性関節炎（RA）の間に生じる細胞病態生理学的機構の不可欠な要素である。さらに、破骨細胞の活性化によって、この病理学的特質である、骨と軟骨との破壊がもたらされる<sup>9</sup>。したがって、SYKシグナリングは、関節炎の進展（development）の間に、炎症の周囲とその部位との両方において、要となる役割を果たすというべきである<sup>10</sup>。実際に、経口利用可能なSyk阻害剤R406（Rigelにより開発された）は、臨床スコアの有意な改善を誘導し、RAのマウスモデルにおいて血清サイトカイン濃度ならびに骨びらんを有意に減少させた<sup>11、12</sup>。さらに、この阻害剤は、ヒトのRA第II相試験において、有効性（ACRスコア改善）および良好な耐容性を示した<sup>13、14、15</sup>。

#### 【0010】

SLEにおいて、B細胞は、自己抗体の産生を介する病因に本質的に寄与し、その結果、免疫複合体形成、Fc受容体の刺激、最終的には炎症の過剰でかつ慢性的な活性化をもたらす。SLEのマウスモデルにおいて、Syk阻害剤による処置によって、クラススイッチした胚中心、辺縁帯、新たに形成されたB細胞および濾胞性B細胞の数の減少、したがって、疾患の緩和効果がもたらされる<sup>18</sup>。

#### 【0011】

胸腺細胞および未感作T細胞において、TCRシグナルが細胞内チロシンキナーゼZAP-70により伝達されるが、複数の研究によって、分化したエフェクターT細胞、例えば多発性硬化症（MS）または全身性エリテマトーデス（SLE）の病態生理学に關与するものなどが、TCRゼータ鎖の下方調節、TCR/CD3チェーンの同時上方調節、およびFcRとのその相互作用を示すことが、示される。それらの研究により、エフェクター細胞におけるTCR/CD3/FcRガンマ複合体が、ZAP-70、チロシンキナーゼの代わりに、Sykをリクルートし活性化させることが示されている。TCRシグナリングにおけるこの生理的なスイッチは、未感作T細胞でも記憶T細胞でもなく、もっぱらエフェクターT細胞において生じる<sup>16、17、18</sup>。そこで驚くほどのことではないが、SYK阻害剤は、SLEのマウスモデルにおいて、疾患の進行を遅らせることおよび生存を改善することを示した<sup>17、18、19、20、21</sup>。

#### 【0012】

SYK阻害剤はまた、喘息、アレルギー、多発性硬化症、ならびに、他の疾患、例えば血小板減少性紫斑病およびT細胞またはB細胞リンパ腫などにおける使用も見出されるかもしれない<sup>1、10、14、22～35</sup>。

#### 【0013】

罹患前NZB/WマウスをSyk阻害剤で処置することにより、軽減した糸球体硬化、尿細管損傷、タンパク尿およびBUNレベルにより実証されるように、腎疾患進展を阻止した<sup>18</sup>。

#### 【0014】

10

20

30

40

【表 1】

**参考文献**

1. Turner, M., Schweighoffer, E., Colucci, F., Di Santo, J.P. & Tybulewicz, V.L.  
Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling.  
*Immunol Today* **21**, 148-154 (2000).

【 0 0 1 5 】

## 【表 2】

2. Ghosh, D. & Tsokos, G.C. Spleen tyrosine kinase: an Src family of non-receptor kinase has multiple functions and represents a valuable therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity* **43**, 48-55.
3. Lindvall, J.M., *et al.* Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* **203**, 200-215 (2005). 10
4. Gilfillan, A.M. & Tkaczyk, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* **6**, 218-230 (2006).
5. Gomez, G., Schwartz, L. & Kepley, C. Syk deficiency in human non-releaser lung mast cells. *Clin Immunol* **125**, 112-115 (2007).
6. Kepley, C.L., Youssef, L., Andrews, R.P., Wilson, B.S. & Oliver, J.M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* **104**, 279-284 (1999). 20
7. Zou, W., *et al.* Syk, c-Src, the alphavbeta3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol* **176**, 877-888 (2007).
8. Reeve, J.L., *et al.* SLP-76 couples Syk to the osteoclast cytoskeleton. *J Immunol* **183**, 1804-1812 (2009). 30
9. Klareskog, L., Catrina, A.I. & Paget, S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* **373**, 659-672 (2009).
10. Wong, B.R., Grossbard, E.B., Payan, D.G. & Masuda, E.S. Targeting Syk as a treatment for allergic and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs* **13**, 743-762 (2004).
11. Braselmann, S., *et al.* R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* **319**, 998-1008 (2006). 40

## 【表 3】

12. Pine, P.R., *et al.* Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* **124**, 244-257 (2007).
13. Tomillero, A. & Moral, M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **31**, 47-57 (2009).
14. Bajpai, M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *IDrugs* **12**, 174-185 (2009). 10
15. Weinblatt, M.E., *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* **58**, 3309-3318 (2008).
16. Krishnan, S., Warke, V.G., Nambiar, M.P., Tsokos, G.C. & Farber, D.L. The FcR gamma subunit and Syk kinase replace the CD3 zeta-chain and ZAP-70 kinase in the TCR signaling complex of human effector CD4 T cells. *J Immunol* **170**, 4189-4195 (2003). 20
17. Krishnan, S., *et al.* Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J Immunol* **181**, 8145-8152 (2008).
18. Bahjat, F.R., *et al.* An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* **58**, 1433-1444 (2008). 30
19. Smith, J., *et al.* A Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Reduces the Severity of Established Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* (2009).
20. Enyedy, E.J., *et al.* Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **44**, 1114-1121 (2001). 40
21. Perl, A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity* **43**, 32-47.

## 【表 4】

22. Smith, J., *et al.* A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **21**, 231-236.
23. Sanderson, M.P., Gelling, S.J., Rippmann, J.F. & Schnapp, A. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in FcεRI-activated RBL-2H3 basophilic cells. *Cell Immunol* **262**, 28-34. 10
24. Podolanczuk, A., Lazarus, A.H., Crow, A.R., Grossbard, E. & Bussel, J.B. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* **113**, 3154-3160 (2009).
25. Bajpai, M., Chopra, P., Dastidar, S.G. & Ray, A. Spleen tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* **17**, 641-659 (2008). 20
26. Friedberg, J.W., *et al.* Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **115**, 2578-2585.
27. Gao, C., *et al.* Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require FcγRIIa and the integrin β3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* **119**, 504-511 (2009). 30
28. Marjon, K.D., Marnell, L.L., Mold, C. & Du Clos, T.W. Macrophages activated by C-reactive protein through Fc γRI transfer suppression of immune thrombocytopenia. *J Immunol* **182**, 1397-1403 (2009).
29. Chen, L., *et al.* SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **111**, 2230-2237 (2008).
30. Ponzoni, M., *et al.* Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010). 40

## 【表 5】

31. Pechloff, K., *et al.* The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* **207**, 1031-1044 (2009).
32. Uckun, F.M., Ek, R.O., Jan, S.T., Chen, C.L. & Qazi, S. Targeting SYK kinase-dependent anti-apoptotic resistance pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells with a potent SYK inhibitory pentapeptide mimic. *Br J Haematol* **149**, 508-517 (2010). 10
33. Wilcox, R.A., *et al.* Inhibition of Syk protein tyrosine kinase induces apoptosis and blocks proliferation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma cell lines. *Leukemia* **24**, 229-232 (2009).
34. Feldman, A.L., *et al.* Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* **22**, 1139-1143 (2008). 20
35. Wang, L., *et al.* Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer. *Cancer Res* **63**, 4724-4730 (2003).

## 【 0 0 1 9 】

S y k は、マスト細胞に加えて、B 細胞などの他の造血細胞で発現し、そこで、未成熟 B 細胞の成熟循環 B 細胞への移行に必要なシグナルを伝達するのに不可欠な役割を果たすと考えられている (M. Turner *et al.*, *Immunology Today*, 21: 148 (2000))。B 細胞は、紅斑性狼瘡 (O. T. Chan *et al.*, *Immunological Rev*, 169: 107-121 (1999)) およびリウマチ性関節炎 (A. Gause *et al.*, *Biodrugs*, 15(2): 73-79 (2001)) などのいくつかの炎症状態において重要な役割を果たすと報告されている。 30

## 【 0 0 2 0 】

S y k はまた、神経毒性産物の産生をもたらすベータアミロイドおよびプリオン原繊維において、シグナリングカスケードの因子であると報告された (C. K. Combs *et al.*, *J. Neurosci*, 19: 928-939 (1999))。さらに、S y k の阻害剤は、これら神経毒性産物の産生を阻止した。よって、フロピリジン誘導体は、アルツハイマー病および関連する神経炎症性疾患の処置において、潜在的に有用であろう。他の報告 (Y. Kuno *et al.*, *Blood*, 97, 1050-1055 (2001)) により、S y k が悪性進行において重要な役割を果たすことが実証されている。T E L - S y k 融合タンパク質は、造血細胞を形質転換させることが見出され、造血器悪性腫瘍の病因における役割を示唆した。したがって、フロピリジン誘導体は、あるタイプのがんの処置に有用であるかもしれない。 40

## 【 0 0 2 1 】

造血器悪性腫瘍に関与する他のタンパク質チロシンキナーゼには、A B L ( A B L 1 )、A R G ( A B L 2 )、P D G F R、P D G F a R、J A K 2、T R K C、F G F R 1、F G F R 3、F L T 3 および F R K が含まれる。

## 【 0 0 2 2 】

ヤヌスキナーゼ ( J A K ) は、J A K 1、J A K 2、J A K 3 および T Y K 2 からなるチロシンキナーゼのファミリーである。J A K は、サイトカインシグナリングにおいて決定的な役割を果たす。J A K ファミリーのキナーゼの下流の基質には、シグナル伝達性転写因子 ( S T A T ) タンパク質が含まれる。J A K / S T A T シグナリングは、多くの異 50

常免疫応答、例えばアレルギー、喘息、自己免疫疾患、例えば移植（同種移植片）拒絶など、リウマチ性関節炎、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症などの仲介において、ならびに、固形悪性腫瘍および血液悪性腫瘍、例えば白血病およびリンパ腫などに関係してきた（JAK/STAT経路への薬剤介入についての総括は、Frank, Mol. Med. 5, 432: 456 (1999), and Seidel et al, Oncogene 19, 2645-2656 (2000) を参照）。JAK2は、真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、骨髄化生随伴骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増加症候群および全身性マスト細胞症などの、骨髄増殖性疾患（MPD）の処置に強い効力を有する、十分に有効な標的である。

#### 【0023】

Fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）は、FLK-2（fetal liver kinase 2）およびSTK-1（stem cell kinase 1）としても知られ、造血系幹細胞の増殖および分化において重要な役割を果たす。FLT3受容体キナーゼは、正常造血細胞、胎盤、生殖腺および脳において発現する。しかしながら、この酵素は、骨髄性患者の、および急性リンパ芽球性白血病細胞画分の80%より多い細胞において、極めて高レベルで発現する。さらに、該酵素はまた、リンパの急性転化にある慢性骨髄性白血病の患者の細胞においても見出すことができる。FLT3キナーゼが、急性骨髄性白血病（AML）の30%で、ならびに一部の急性リンパ性白血病（ALL）においてもまた、突然変異していることが報告されている（Gilliland et al, Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt et al, Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003)）。FLT3における最も一般的な活性化突然変異は、膜近傍の領域内の遺伝子内縦列重複であるのに対し、キナーゼドメインの点突然変異、挿入または欠失はまれである。これら変異FLT3キナーゼのいくつかは構造的（constitutively）に活性である。FLT3突然変異は、予後不良に関連する（Malempati et al, Blood, 104, 11 (2004)）。12種よりも多い公知のFLT3阻害剤が開発され、いくつかはAMLに対して有望な臨床効果を示した（Levis et al Int. J. Hematol, 52, 100-107 (2005)）。

#### 【0024】

小分子FLT3阻害剤のいくつかは、FLT3を活性化する突然変異を有する細胞株においてアポトーシスを誘発すること、および、突然変異体FLT3を骨髄細胞で発現するマウスの生存期間を延長させることにおいて、有効であることが報告されている（Levis et al, Blood, 99, 3885-3891 (2002); Kelly et al, Cancer Cell, 1, 421-432 (2002); Weisberg et al, Cancer Cell, 1, 433-443 (2002); Yee et al, Blood, 100, 2941-2949 (2002)）。

#### 【0025】

特に本発明は、化合物に、ならびにSykによるシグナル伝達の阻害、調節および/または調整において役割を果たす化合物の使用に関する。

#### 【0026】

したがって、チロシンキナーゼ、特にSykによりシグナル伝達を特異的に阻害、調節および/または調整する小化合物の合成が望ましく、かつ本発明の目的である。

#### 【0027】

さらに本発明の目的は、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、アレルギー性鼻炎、ITP、多発性硬化症、白血病、乳癌および悪性黒色腫を予防および処置するための新規化合物を合成することである。驚くべきことに本発明者らは、SYK、BTK、KDR、Src、Zap70、Fak、Pyk2、Flt3もしくはJakを選択的に阻害するか、またはこれらのキナーゼの選択物を阻害するフロピリジンと同定した。

#### 【0028】

さらに、式Iで表される化合物は、セリンキナーゼGCN2を阻害する。

固形腫瘍のがん処置の多くの戦略は、できる限りの腫瘤を外科的に取り除き、続いて、放射線治療と、細胞毒性剤またはがん細胞経路をより特異的に標的とする阻害剤を用いる化学治療とによって残存腫瘍細胞のいずれをも根絶させることに焦点を当てている。しか

10

20

30

40

50



しながら、かかるアプローチの成功は限定的であり、持続しないことが多い。これは、主に、かかる細胞毒性剤の治療域が狭いこと（特異性および副作用）と、細胞毒性剤または他の阻害性の薬剤により加えられる選択圧に順応するがん細胞の能力とによる。初期処置に対する抵抗性を獲得した少数の腫瘍（幹）細胞の生存は、腫瘍が再成長するためのきっかけを与えるのに十分であり得る。これらの再発は、初発腫瘍の場合と比べて、ほとんどの場合において、処置がより困難である。結果として、腫瘍細胞の標的化をより成功させるには、腫瘍細胞の生存および回避のメカニズムを並行して標的化することが必要とされるかもしれない（Muller & Prendegast 2007）。

#### 【 0 0 2 9 】

悪性度の進展は、細胞生理の上昇(roll up)を伴う。このプロセスの間に、成長阻害シグナルに対する不死化または非感受性の基礎となるいくつかの性質が、がん細胞によって獲得される。加えて、腫瘍細胞はまた、微小環境およびその先との相互作用も変更する。後者の領域は、免疫学的監視から回避するための腫瘍細胞の戦略を含むものである（Muller & Prendegast 2007）。免疫監視は、悪性腫瘍を制限するが、[Dunn et al. 2004]に概説されるとおり、免疫応答から逃れるためのメカニズムの進化を引き起こす選択圧もまた提供する。本質的に、T細胞免疫の消失が、腫瘍発生率を上昇させるのに十分であることは頻繁に観察されており[Shankaran et al. 2001]、免疫回避が、腫瘍の休眠対進行に影響を及ぼし、浸潤および転移を促進し、治療応答に対して負の影響を与えるものと考えられる。

#### 【 0 0 3 0 】

いくつかのメカニズム研究により、免疫回避が、腫瘍微小環境内の代謝性変化との重要な接点を有することが、発見された。ここで、抗原に対する免疫寛容を仲介するのにおいて重要な役割は、インドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ（IDO）およびアルギナーゼ I（ARG）それぞれの酵素により行われる、必須アミノ酸トリプトファンおよびアルギニンの異化と関連する（Bronte and Zanovello, 2005; Muller et al., 2005b; Muller and Prendegast, 2007; Munn and Mellor, 2007; Popovic et al., 2007）。

#### 【 0 0 3 1 】

IDOは、トリプトファンのキヌレニンへの分解を触媒する単鎖のオキシドレダクターゼである。IDOは、過剰な食物トリプトファンを異化するには関与していないが、局所環境におけるトリプトファンレベルを調整する。がん患者におけるトリプトファン異化の上昇は、トリプトファンまたは異化生成物の有意に変化した血清濃度に現れ、このことは、腫瘍および流入領域リンパ節において共通して上昇されるIDOと相関した。いくつかの刊行物によると、IDO過剰発現は、がんにおける予後不良と関連する[Okamoto et al 2005; Brandacher et al, 2006]。

#### 【 0 0 3 2 】

T細胞はIDO活性化に優先的に感受性であるようであるため、トリプトファンを枯渇しているとき、それらは分割できず、その結果それらに提示された抗原により活性化ものとなることができない。MunnおよびMellorならびに共同研究者らは、IDOが、T細胞の活性化を抑制することによって、および、腫瘍抗原に対する末梢寛容を創出することによって、免疫を調整することを明らかにした（Mellor and Munn, 2004）。これらのメカニズムは、腫瘍細胞によって、その直近の微小環境または腫瘍 - 流入領域リンパ節に召集された免疫細胞の滅亡を包含する。ここで、抗原提示細胞によって除去された腫瘍抗原は、適応免疫系に対し交差提示される。直接的に寛容原性であることに加え、成熟DCは、調節性T細胞（Treg）を増やす能力を有する[Moser 2003]。

#### 【 0 0 3 3 】

トリプトファン異化に加え、アルギニンの転換は、腫瘍状態微小環境中で増加し、多数の報告が、腫瘍の成長および発育の間にアルギナーゼを活性化する役割を示している。腫瘍浸透骨髄性細胞において、アルギニンは、アルギナーゼ I（ARG1）、アルギナーゼ II（ARG2）によって、尿素およびオルニチンに変換され、誘導型の一酸化窒素シンターゼ（NOS2）によって、シトルリンおよび一酸化窒素（NO）に酸化される。

## 【 0 0 3 4 】

増大された A R G 活性は、結腸癌、乳癌、肺癌および前立腺癌を有する患者において頻繁に観察され [Cederbaum 2004]、前立腺癌において所見される A R G および N O S の過剰発現と相関する [Keskinen et al. 2001, Aaltoma et al. 2001, Wang et al. 2003]。浸透性マクロファージの A R G 活性が、抗原特異的 T 細胞応答および C D 3 受容体の発現を損なわせることが示された。さらに、腫瘍関連骨髄性細胞における A R G および N O S の累積的な活性は、最終的にアポトーシスを引き起こす抗原特異的 T リンパ球に対する阻害性シグナルを生成し得る [Bronte 2003 a; 2003b]。

## 【 0 0 3 5 】

両方の、I D O と A R G 関連性メカニズムは、各アミノ酸濃度の枯渇濃度を感知する時点で、併合される。アミノ酸枯渇の間、general control nonderepressible 2 ( G C N 2 ) と呼ばれる e I F 2 キナーゼ E I F 2 A K 4 は、細胞内に蓄積する脱アシル化 t R N A と相互作用する。その結果、G C N 2 は、自己阻害性配座から、活性立体配座へ変化し、さらに自己リン酸化により活性化すると想定される。その後、唯一の公知の基質タンパク質 e I F 2 a は、リン酸化のものとなり、その結果、翻訳開始のための複合体が阻害される [Harding et al. 2000, ]。これによって、一般的な C a p 依存性翻訳開始と、これによって対応するタンパク質産生とが減少する。他方、これによって、活性化転写因子 4 ( A T F 4 ) を介する主に c a p 非依存性の開始により、ストレス関連標的遺伝子の特異的な発現が誘導される。

## 【 0 0 3 6 】

各ストレス応答タンパク質、例えばアミノ酸代謝における酵素などを発現することによって、細胞は、特定の細胞ストレスを相殺しようとする [Wek et al. 2006]。ストレスが持続する場合、同じ経路は、プロアポトーシスの転写因子、C C A A T / エンハンサー結合タンパク質相同タンパク質 ( C H O P ) の転写を介して細胞死を促進するように切り替えるであろう [Oyadomari 2004]。トリプトファン枯渇が、細胞成長阻止をもたらす e I F 2 a リン酸化と翻訳開始とを変える T 細胞において、G C N 2 依存性ストレスシグナリング経路をトリガーすることが示された (Munn et al. 2005)。Sharma, et al. [2007] は、成熟 T r e g の直接的 I D O 誘発性および G C N 2 依存性活性化について刊行した。同様に、Fallarino et al [2006] は、C D 4 + C D 2 5 - 細胞の、I L - 1 0 および T G F  $\beta$  を産生する C D 2 5 + F o x P 3 + への、G C N 2 依存性の変換を見出した。Rodriguez et al. [2007] は、T C R シグナリングと組み合わせたトリプトファンまたはアルギニンの枯渇を介する G C N 2 経路の活性化が、C D 3 鎖の下方調節、細胞周期停止およびアネルギーをもたらすことを、同定した。

## 【 0 0 3 7 】

重要なことに、G C N 2 経路は、腫瘍免疫回避に重要であるだけでなく、腫瘍生存を直接調整するのに積極的な役割も果たす。Ye et al [2010] は、前述の転写因子 A T F 4 が、ヒト固形腫瘍において過剰発現されていること、それが腫瘍進行における重要な機能を示唆することを見出した。アミノ酸およびグルコースの枯渇は、固形腫瘍で所見される典型的なストレスであり、アミノ酸合成および輸送に関与する A T F 4 標的遺伝子を上方調節する G C N 2 経路を活性化した。G C N 2 活性化 / 過剰発現および増加したホスホ - e I F 2 a は、正常組織と比較して、ヒトおよびマウスの腫瘍で観察され、A T F 4 または G C N 2 発現の抑止は、in vivo で腫瘍成長を有意に阻害した。G C N 2 - e I F 2 a - A T F 4 経路は、腫瘍細胞において代謝ホメオスタシスを維持のために重大であるとの結論が下された。

## 【 0 0 3 8 】

現在の生物学全般にわたり、適応メカニズムによる腫瘍免疫回避にブレーキをかけるのに格好の A R G / I D O 経路を妨害する。G C N 2 機能の妨害は、I D O および A R G の 2 つの経路が併合され、ならびに腫瘍代謝を直接的に妨げる追加の機会を提供するため、ここでは特に関心のあるものである。

## 【 0 0 3 9 】

いくつかの経路阻害剤は、免疫モジュレーターであると既に考えられている。これらの阻害剤は、IDOまたはARGのタンパク質の酵素機能に、主に対処するものである (Muller and Scherle, 2006)。アルギナーゼ阻害剤のN-ヒドロキシ-nor-L-Argの適用は、マウスにおいてs.c. 3LL肺癌の成長を遮断する [Rodriguez 2004]。NCX 4016 (2-(アセチルオキシ)安息香酸3-(ニトロオキシメチル)フェニルエステル)のようなNO供与アスピリンは、骨髄細胞の阻害性酵素活性を妨害すると報告されている。経口投与されたNOアスピリンは、担癌宿主の免疫性状態を正常化し、腫瘍抗原特異的Tリンパ球の数および機能を増大し、がんワクチン接種により引き出された抗腫瘍免疫の予防有効性および治療有効性を高めた (DeSanto 2005)。

【0040】

10

基質類似体1メチル-トリプトファン(1MT)および関連分子は、がん背景および他の設定において、IDOを標的化するために広く使用されている。Friberg et al. (2002) および Uyttenhove et al. (2003)による研究により、IDOを過剰発現する腫瘍の成長を1MTが制限し得ることを実証した。しかしながら、1MTは、いくつかの腫瘍モデルにおいて、腫瘍退縮を導き出すことができず、これはIDO阻害が単一治療として適用されたときにはわずかな抗腫瘍効率のみであることを示唆する。対照的に、1MTとさまざまな細胞毒性化学治療剤との併用処置は、単剤療法のいずれにもほとんど反応しなかった定着MMTV-neu/HER2腫瘍の退縮を引き起こした [Muller et al 2005a]。処置前に、マウスからCD4+またはCD8+のT細胞を免疫枯渇すると、このモデルで観察された併用の有効性が喪失したところ、このことにより、1MTがT細胞媒介性抗腫瘍免疫の活性化により間接的に作用したという予測が裏付けられた。IDOの標的化が1MT作用に不可欠であるという重要な証拠が、IDOを遺伝的に欠失したマウスにおいて1MTが抗腫瘍活性を欠如することの実証により提供された [Hou et al., 2007]。

20

【0041】

GCN2の阻害は、アミノ酸飢餓誘発性免疫エディティング(immunoediting)の2つの経路分岐を併合することを可能とし、いずれかの分岐の阻害を逃れるための腫瘍に対する選択枝を低減させるであろう。さらに、上で詳述したとおり、GCN2の阻害は、単剤療法または他の抗癌アプローチとの併用治療の有効性を高め得る腫瘍代謝を妨害する機会を、同時に提供する。

【0042】

30

## 【表 6】

## 文献:

1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, and V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. *Anticancer Res.* 21:3101–3106.
2. Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of indoleamine 2,3- dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1144-1151.
3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5: 641–654.
4. Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzoni, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter, et al. 2003a. IL-4- induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170:270–278.
5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal, and P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302–306
6. Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla,§ Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello, and Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 March 15; 102(11): 4185–4190
7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, and R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81:S38–44.

10

20

30

【 0 0 4 3 】

40

## 【表 7】

8. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. and T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007.
9. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
10. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. et al. The combined effects fo tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006. 10
11. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M et al. (2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J Cancer* 101: 151–155
12. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell.* 2000 Nov;6(5):1099-108. 20
13. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M et al. (2007). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. *Cancer Res* 67: 792–801.
14. Keskinoglu, A., S. Elgun, and E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. *Cancer Detect. Prev.* 25:76–79. 30
15. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4: 762–774.
16. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
17. Muller, A.J. and P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006. 40
18. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 31–40.

【 0 0 4 4 】

## 【表 8】

19. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11: 312–319.
20. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831–849. 10
21. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity*. 22:633, 2005
22. Okamoto, A.; Nikaido, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaihara, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 6030-6039. 20
23. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ.* 2004 Apr;11(4):381-9.
24. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* (2008) 27, 3889–3900 30
25. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. *J Nutr* 137: 1681S–1686 S.
26. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuelo, A. Delgado, P. Correa, J. Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa, and A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. *Canc. Res.* 64:5839, 2004 40
27. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, and A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progresión. *Blood*. 109:1568, 2007.

【 0 0 4 5 】

## 【表 9】

28. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001, 410, 1107-1111.
29. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, and D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Clin. Invest.* 117:2570, 2007. 10
30. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N et al. (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 9: 1269-1274
31. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, and M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. *Urol. Oncol.* 21:117-122. 20
32. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006 Feb;34 (Pt 1):7-11.
33. Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J.* 2010 Jun 16;29(12):2082-96. 30

## 【 0 0 4 6 】

本発明による化合物およびそれらの塩が、良好な耐容性を示しつつも極めて価値のある薬理学的特性を有することを見出した。

## 【 0 0 4 7 】

本発明は、特に、S y kによるシグナル伝達を阻害、調節および/または調整する式Iで表される化合物に、これら化合物を含む組成物に、ならびに、S y k誘発性疾患および愁訴の処置のためのそれらの使用方法に関する。 40

## 【 0 0 4 8 】

さらに、式Iで表される化合物は、S y kの活性または発現を単離および調査するために使用され得る。加えて、それらは、調節されないか、または妨害されたS y k活性に関連する疾患の診断方法において使用するのが特に好適である。

## 【 0 0 4 9 】

宿主または患者は、任意の哺乳動物種、例えば、霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含む齧歯類；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属して得る。動物モデルは、実験的調査の対象とされ、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。

## 【 0 0 5 0 】

本発明による化合物での処置に対する特定の細胞の感受性は、*in vitro*試験で決定することができる。典型的には、細胞の培養物は、抗IgMなどの活性剤が、表面マーカーの発現などの細胞応答を誘発できるようにするに十分である期間、通常約1時間～1週間、さまざまな濃度の本発明による化合物と組み合わせる。*in vitro*試験は、血液または生検試料からの培養細胞を使用して実行することができる。発現した表面マーカーの量は、該マーカーを認識する特異抗体を使用してフローサイトメトリーにより評価される。

【0051】

用量は、使用する特定の化合物、特定の疾患、患者状態などに依存して変動する。治療量は、典型的には、標的組織における望ましくない細胞集団をかなり低減しつつも、患者の生存性を維持するのに十分なものである。処置は、一般に、かなりの低減、例えば負荷細胞における少なくとも約50%の低減が生じるまで継続され、本質的に所望でない細胞が体内で検出されなくなるまで継続してもよい。

10

【0052】

シグナル伝達経路の同定およびさまざまなシグナル伝達経路間の相互作用の検出のために、さまざまな科学者が、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデル（例えばKhawaja et al., *EMBO*, 1997, 16, 2783-93）およびトランスジェニック動物のモデル（例えばWhite et al., *Oncogene*, 2001, 20, 7064-7072）を開発した。シグナル伝達カスケードにおける特定のステージを決定するために、相互作用する化合物を用いて、シグナルを調整することができる（例えばStephens et al., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105）。本発明による化合物はまた、動物および/または細胞培養モデルにおいて、あるいは本出願において言及される臨床疾患において、キナーゼ依存性シグナル伝達経路を試験するための試薬として使用することができる。

20

【0053】

キナーゼ活性の測定は、当業者に周知の技術である。基質、例えばヒストン（例えばAlessi et al., *FEBS Lett.* 1996, 399, 3, pages 333-338）または塩基性ミエリンタンパク質を使用するキナーゼ活性の決定のための一般的な試験系が、論文に記載されている（例えばCampos-Gonzalez, R. and Glenney, Jr., *J.R.* 1992, *J. Biol. Chem.* 267, page 14535）。

【0054】

キナーゼ阻害剤の同定のために、さまざまなアッセイ系が利用可能である。シンチレーション近接アッセイ（Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19）およびフラッシュプレートアッセイにおいて、基質としてのタンパク質またはペプチドの放射性リン酸化をATPで測定する。阻害性化合物の存在下において、減少した放射性シグナルが検出可能であるか、または検出可能なものが全くない。さらに、均質時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（HTR-FRET）および蛍光偏光（FP）技術は、アッセイ方法として好適である（Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214）。

30

【0055】

他の非放射性ELISAアッセイ方法は、特異的なホスホ抗体（ホスホ-AB）を使用する。ホスホ-ABは、リン酸化基質にのみ結合する。この結合は、ペルオキシダーゼ結合抗ヒツジ二次抗体を使用する化学発光により検出することができる（Ross et al., 2002, *Biochem. J.*）。

40

【0056】

先行技術

他の複素環式のSyk阻害剤は、WO2008/118823、WO2009/136995、WO 2010/027500に記載されている。

【発明の概要】

【0057】

本発明は、式I



## 【化 1】



式中、

$R^1$  は、 $Ar^1$  または  $Het^1$  を示し、

$R^2$  は、 $Ar^2$ 、 $Het^2$ 、 $NH(CH_2)_n Ar^2$ 、 $O(CH_2)_n Ar^2$ 、 $NH(CH_2)_n Het^2$ 、 $NHCONHA$ 、 $CONH_2$  または  $N_3$  を示し、

$R^4$  は、 $H$  または  $F$  を示し、

$Ar^1$  は、非置換であるか、あるいは、 $Hal$ 、 $A$ 、 $[C(R^3)_2]_n CN$ 、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n OA$ 、 $(CH_2)_n COOH$ 、 $(CH_2)_n COOA$ 、 $S(O)_m A$ 、 $(CH_2)_n Het^3$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 $CONH(CH_2)_n C(R^3)_2 N(R^3)_2$  および / または  $CONH(CH_2)_p CH[(CH_2)_n OR^3](CH_2)_p OR^3$  で、単置換、二置換または三置換されたフェニルを示し、

## 【0058】

$Ar^2$  は、非置換であるか、あるいは、 $A$ 、 $Hal$ 、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n OA$ 、 $(CH_2)_n NH_2$ 、 $(CH_2)_n NHA$ 、 $(CH_2)_n NA_2$ 、 $SO_2 NH_2$ 、 $SO_2 NHA$ 、 $SO_2 NA_2$ 、 $(CH_2)_n CONH_2$ 、 $(CH_2)_n CONHA$ 、 $(CH_2)_n CONA_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $CONH(CH_2)_p CH[(CH_2)_n N(R^3)_2](CH_2)_p OR^3$ 、 $CONH(CH_2)_p CH[(CH_2)_n OR^3]NH SO_2 A$ 、 $CONH(CH_2)_p CH[(CH_2)_n OR^3]OR^3$ 、 $CONH(CH_2)_p [(CH_2)_n OR^3]_p CH_2 OR^3$ 、 $CONHR^4$ 、 $CONH(CH_2)_p CH[(CH_2)_n N(R^3)_2]Cyc$ 、 $CONH(CH_2)_n C(R^3)_2 N(R^3)_2$  および / または  $CONHC(R^3)_2 (CH_2)_p OR^3$  で、単置換、二置換または三置換されたフェニルを示し、

$Het^1$  は、ベンゾ - 1, 3 - ジオキソリルまたはインダゾリルを示し、その各々が、非置換であるか、または、 $A$  で単置換されており、

$Het^2$  は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、フロピリジニルまたはインダゾリルを示し、その各々が、非置換であるか、あるいは、 $Hal$ 、 $NH(CH_2)_n Het^4$ 、 $A$ 、 $(CH_2)_n OH$ 、 $(CH_2)_n OA$ 、 $(CH_2)_n NH_2$ 、 $(CH_2)_n NHA$ 、 $(CH_2)_n NA_2$  および / または  $=O$  で単置換、二置換または三置換されており、

## 【0059】

$Het^3$  は、テトラゾリルまたはオキサジアゾリルを示し、その各々が、非置換であるか、あるいは、 $A$ 、 $(CH_2)_n NH_2$ 、 $(CH_2)_n NHA$ 、 $(CH_2)_n NA_2$  および / または  $=O$  で単置換または二置換されており、

$Het^4$  は、ピペリジニルまたはテトラヒドロフラニルを示し、その各々が、非置換であるか、あるいは、 $A$  または  $NH_2$  で単置換されており、

$R^3$  は、 $H$ 、または、1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の  $C$  原子を有するアルキルを示し、 $A$  は、1 ~ 10 個の  $C$  原子を有する非分岐または分岐のアルキル、ここで 1 ~ 7 個の  $H$  原子が  $F$  および / または  $Cl$  で交換されていても、および / または、1 個もしくは 2 個の非隣接の  $CH_2$  基が  $O$  および / または  $NH$  で交換されていてもよい、あるいは、

10

20

30

40

50

3～7個のC原子を有する環状アルキル、これは非置換であっても、OH、NHCOAまたはNH<sub>2</sub>で単置換されていてもよい、を示し、  
Cycは、3～7個のC原子を有する環状アルキルを示し、  
mは、0、1または2を示し、  
nは、0、1、2、3または4を示し、  
pは、1、2、3または4を示す、  
で表される化合物、および、それらの薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、全ての比率でのそれらの混合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0060】

10

本発明はまた、光学活性体（立体異性体）、エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、ならびに、これら化合物の水和物および溶媒和物にも関する。

さらに、本発明は、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る誘導体に関する。

【0061】

用語、溶媒和物は、それらの相互引力により形成された、化合物上への不活性溶媒分子の付加物(adduction)を意味するものとする。溶媒和物は、例えば、一水和物もしくは二水和物またはアルコキシドなどである。

本発明はまた、塩の溶媒和物にも関すると理解される。

用語、薬学的に許容し得る誘導体は、例えば、本発明による化合物の塩、ならびにまたプロドラッグ化合物を意味するものとする。

20

【0062】

本明細書中において用いられ、および別段の指示がない限り、用語「プロドラッグ」は、生物学的条件(in vitroまたはin vivo)下で加水分解、酸化または別の反応がなされ、活性化化合物、特に式Iで表される化合物を提供する、式Iで表される化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例は、これらに限定されないが、生体加水分解性(biohydrolyzable)部分、例えば生体加水分解性アミド、生体加水分解性エステル、生体加水分解性カルバマート、生体加水分解性カルボナート、生体加水分解性ウレイドおよび生体加水分解性ホスファート類似物などを含む式Iで表される化合物の誘導体および代謝産物を含む。ある態様において、カルボキシル官能基を有するプロドラッグ化合物は、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボキシラートエステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することによって、簡便に形成される。プロドラッグは、典型的には、周知の方法、例えばBurger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) およびDesign and Application of Prodrugs (H.Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf)に記載されるものなどを使用して製造することができる。

30

【0063】

表現「有効量」は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者もしくは医師に、探索されているか、または所望されている生物学的または医学的応答を引き起こさせる医薬のまたは薬学的に活性な成分の量を示す。

加えて、表現「治療有効量」は、この量を施与されていない対応する対象と比較して、以下の転帰を有する量を表す：

40

疾患、症候群、状態、愁訴、障害もしくは副作用の、改善された処置、治癒、予防または排除、あるいはまた、疾患、愁訴または障害の進行の低減。

表現「治療有効量」はまた、正常な生理学的機能を増加させるのに有効である量も包含する。

【0064】

本発明はまた、式Iで表される化合物の混合物、例えば、2種のジアステレオマーの、例えば1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100または1:1000の比率の混合物の使用に関する。

これらは、特に好ましくは、立体異性化合物の混合物である。

50

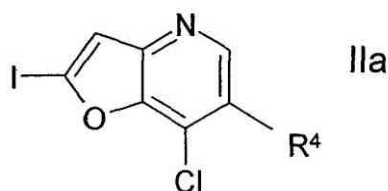
「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体に言及する。異性体の濃度は、化合物が見出される環境に依存し、例えば、化合物が固体であるか、または有機溶液もしくは水性溶液中にあるかによって異なり得る。

【 0 0 6 5 】

本発明は、式 I で表される化合物およびそれらの塩に、ならびに式 I で表される化合物ならびにそれらの薬学的に使用し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体の製造方法であって、

a) 式 I I a

【化 2】



10

式中、 $R^4$  は、請求項 1 に示された意味を有する、

で表される化合物を、式 I I I a

$R^1 - L$  I I I a

式中、 $R^1$  は、請求項 1 に示された意味を有し、

および L は、ボロン酸基またはボロン酸エステル基を示す、

で表される化合物と、鈴木タイプカップリングで反応させることによって、式 I V a

【化 3】



20

30

式中、 $R^1$  および  $R^4$  は、請求項 1 に示された意味を有する、

で表される化合物を得、続いて、それを、式 V a

$R^2 - L$  V a

式中、 $R^2$  は、請求項 1 に示された意味を有し、

および L は、ボロン酸基またはボロン酸エステル基を示す、

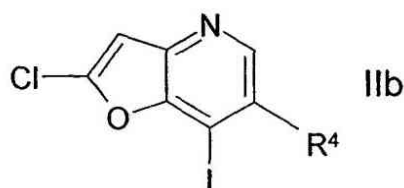
で表される化合物と、鈴木タイプカップリングで反応させること、

あるいは、

【 0 0 6 6 】

b) 式 I I b

【化 4】



40

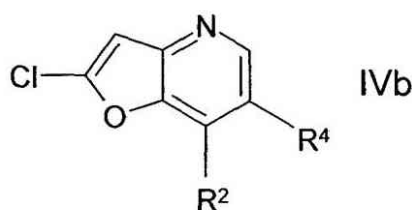
式中、 $R^4$  は、請求項 1 に示された意味を有する、

で表される化合物を、式 V a

$R^2 - L$  V a

50

式中、 $R^2$  は、請求項 1 に示された意味を有し、  
 および  $L$  は、ボロン酸基またはボロン酸エステル基を示す、  
 で表される化合物と、鈴木タイプカップリングで反応させることによって、式 I V b  
 【化 5】



10

式中、 $R^2$  および  $R^4$  は、請求項 1 に示された意味を有する、  
 で表される化合物を得、続いて、それを、式 I I I a



式中、 $R^1$  は、請求項 1 に示された意味を有し、  
 および  $L$  は、ボロン酸基またはボロン酸エステル基を示す  
 で表される化合物と、鈴木タイプカップリングで反応させること、  
 あるいは、

c) 加溶媒分解剤または水素化分解剤で処置することによって、それを、その官能性誘導  
 体の 1 つから遊離させること、

20

および / または、

式 I で表される塩基または酸を、その塩の 1 つに変換すること  
 を特徴とする、前記方法に関する。

#### 【0067】

本明細書中において、ラジカル  $R^1$  および  $R^2$  は、他に明示的に述べられなければ、式 I に対して示された意味を有する。

A は、アルキルを表し、これは非分岐（直鎖状）または分岐であり、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個または 10 個の C 原子を有する。A は、好ましくはメチル、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルまたは *tert*-ブチル、さらにまた、ペンチル、1-、2-もしくは 3-メチルブチル、1, 1-, 1, 2-もしくは 2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-, 2-, 3-もしくは 4-メチルペンチル、1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-もしくは 3, 3-ジメチルブチル、1-もしくは 2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-もしくは 1, 2, 2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えば、トリフルオロメチルを示す。

30

#### 【0068】

A は、極めて特に好ましくは、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個もしくは 6 個の C 原子を有するアルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは 1, 1, 1-トリフルオロエチルを示す。

40

さらに、A は、好ましくは、 $CH_2OCH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2NHCH_2$  または  $NHCH_2CH_3$  を示す。

環状アルキル（シクロアルキル）は、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを示す。

Cyc は、3 ~ 7 個の C 原子を有する環状アルキルを示し、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを表す。

#### 【0069】

$R^1$  は、好ましくは、 $Ar^1$  を示す。

50

$Ar^1$  は、特に好ましくは、 $(CH_2)_nOA$  で二置換または三置換されたフェニルを示す。

$Hal$  は、好ましくは、 $F$ 、 $Cl$  または  $Br$ 、ならびに  $I$  を示し、特に好ましくは  $F$  または  $Cl$  を表す。

【0070】

本発明の全体を通して、1回より多く現れる全てのラジカルは、同じであっても、異なってもよく、すなわち、互いに独立している。

式 I で表される化合物は、1つまたは2つ以上のキラル中心を有してもよく、したがって、さまざまな立体異性の形態で現れ得る。式 I は、これら全ての形態を包含する。

【0071】

式 I で表される化合物は、それらの製造のための出発材料もまた、加えて、文献において（例えば Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart などの標準学術書において）記載されているとおり、正確には知られており、かつ当該反応に好適な反応条件下で、それ自体知られている方法により製造される。ここで、ここではより詳細に言及されていない、それ自体知られている変形の使用もまたなされ得る。

【0072】

式 II および III で表される出発化合物は、一般的に知られている。しかしながら、それらが新規である場合、それらは、それ自体知られている方法により製造され得る。

使用される式 II で表されるピリダジノン は、市販されていない場合、一般的に、W. J . Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342 の方法により製造される。

【0073】

式 I で表される化合物は、好ましくは、第 1 のステップにおいて、式 II a で表される化合物を式 III a で表される化合物と反応させ、式 IV a で表される化合物を得ることにより、得られ得る。

式 III a で表される化合物において、 $L$  は、好ましくは、

【化 6】



を表す。

【0074】

反応は、一般的に鈴木タイプカップリングの条件下で実行される。

使用される条件に依存して、反応時間は、数分間～14日間であり、反応温度は、約  $-30^{\circ}$  ～  $140^{\circ}$ 、通常は  $0^{\circ}$  ～  $100^{\circ}$ 、特に約  $60^{\circ}$  ～ 約  $90^{\circ}$  である。

【0075】

好適な不活性溶媒の例は、炭化水素類、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレンなど；塩素化炭化水素類、トリクロロエチレン、1, 2 - ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタンなど；アルコール類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、 $n$  - プロパノール、 $n$  - ブタノールもしくは  $tert$  - ブタノールなど；エーテル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF) もしくはジオキサンなど；グリコールエーテル類、エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル (ダイグライム) など；ケトン類、アセトンもしくはブタノンなど；アミド類、アセトアミド、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド (DMF) など；ニトリル類、アセトニトリルなど；スルホキシド類、ジメチルスルホキシド (DMSO) など；二硫化炭素類；カルボン酸類、ギ酸もしくは酢酸など；ニトロ化合物類、ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなど；エステル類、酢酸エチルなど、または、該溶媒の混合物である。

特に好ましいのは、エタノール、トルエン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンおよび/または水である。

【0076】

第2のステップにおいて、式IVaで表される化合物を、式Vaで表される化合物と反応させる。

式Vaで表される化合物において、Lは、好ましくは、

【化7】



10

を示す。

【0077】

反応は、一般的に、上述した鈴木タイプカップリングの条件下で実行する。

【0078】

代わりに、式Iで表される化合物は、好ましくは、第1のステップにおいて、式IIbで表される化合物を式Vaで表される化合物と反応させて式IVbで表される化合物を得、続いて、これを、式IIIaで表される化合物と反応させることによって、得られ得る。

20

両方の反応ステップは、一般的に、前述した鈴木タイプカップリングの条件下で実行される。

【0079】

式Iで表される化合物を式Iで表される他の化合物に変換することが、例えば、ニトロ基をアミノ基に還元する（例えば、メタノールまたはエタノールなどの不活性溶媒中、ラネーニッケル上またはPd/炭素上で水素化させることによって）ことにより、さらに可能である。

【0080】

遊離アミノ基は、有利にはジクロロメタンまたはTHFなどの不活性溶媒中、および/または、トリエチルアミンもしくはピリジンなどの塩基の存在下、 $-60 \sim +30^{\circ}$ の温度で、酸塩化物もしくは酸無水物を使用する慣用の様式でさらにアシル化され得るか、または、非置換のもしくは置換したアルキルハロゲン化物を使用してさらにアルキル化され得る。

30

【0081】

さらに、式Iで表される化合物は、加溶媒分解、特に加水分解により、または、水素化分解により、それらの官能性誘導体から、それらを遊離することによって得ることができる。

【0082】

加溶媒分解または水素化分解のための好ましい出発材料は、1個もしくは2個以上の遊離アミノ基および/または水酸基の代わりに、対応する保護されたアミノ基および/または水酸基を含むもの、好ましくは、N原子に結合したH原子の代わりにアミノ保護基を有するもの、例えば、式Iに従うが、NH<sub>2</sub>基の代わりにNHR'基（式中、R'は、例えばBOCまたはCBZのアミノ保護基である）を含むものである。

40

【0083】

好ましいのはさらには、水酸基のH原子の代わりに水酸基保護基を担持する出発材料、例えば、式Iに従うが、ヒドロキシフェニル基の代わりにR''O-フェニル基（式中、R''は、水酸保護基である）を含むものである。

【0084】

同一の、または異なる、複数の保護アミノ基および/または水酸基が、出発材料の分子中に存在することもまた可能である。存在する保護基が互いに異なる場合、それらは多く

50

の場合、選択的に切断し除去される。

#### 【0085】

用語「アミノ保護基」は、一般用語で公知であり、化学反応に対しアミノ基を保護する（遮断する）のに好適であるが、分子内の他の部位で所望の化学反応が行われたあとの除去が容易な基に関する。かかる基の典型としては、特に、非置換の、または、アシル、アリール、アラルコキシメチルもしくはアラルキルの基で置換されている。さらに、アミノ保護基は所望の反応（または連続反応）のあとに除去されるため、それらのタイプおよび大きさはさらには重大ではない；しかしながら、好ましいのは、1～20個、特に1～8個の炭素原子を有するものである。用語「アシル基」は、本方法に関連して、最も広い意味で理解されるべきである。それには、脂肪族の、芳香脂肪族の、芳香族の、もしくは複素環式のカルボン酸またはスルホン酸、とりわけ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、特にアラルコキシカルボニルの基に由来するアシル基が含まれる。かかるアシル基の例は、アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニルおよびブチリルなどの；アラルカノイル、例えばフェニルアセチルなど；アロイル、例えばベンゾイルおよびトリリルなど；アリールオキシアルカノイル、例えばPOAなど；アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、BOCおよび2-ヨードエトキシカルボニルなど；アラルコキシカルボニル、CBZ（「カルボベンズオキシ」）、4-メトキシベンジルオキシカルボニルおよびFMOCなど；ならびにアリールスルホニル、例えばMtr、PbfおよびPmcなどである。好ましいアミノ保護基は、BOCおよびMtr、さらにはCBZ、Fmoc、ベンジルおよびアセチルである。

10

20

#### 【0086】

用語「水酸基保護基」は、同様に、一般用語で公知であり、化学反応に対して水酸基を保護するのに好適であるが、分子内の他の部位で所望の化学反応を行った後に容易に除去される基に関する。かかる基の典型は、前述した、非置換の、または、置換されたアリール、アラルキルもしくはアシルの基、さらにはまたアルキル基である。水酸基保護基の性質および大きさは重大ではない。それらが、所望の化学反応または一連の反応の後除去されるからである；好ましいのは、1～20個、特に1～10個の炭素原子を有する基である。水酸基保護基の例は、とりわけ、tert-ブトキシカルボニル、ベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチルおよびアセチルであり、ここでベンジルおよびtert-ブチルが特に好ましい。アスパラギン酸およびグルタミン酸におけるCOOH基は、好ましくは、それらのtert-ブチルエステルの形態で保護されている（例えばAsp(OBut)）。

30

#### 【0087】

式Iで表される化合物は、使用される保護基に依存して、例えば、強酸、有利にはTFAまたは過塩素酸を使用して、ならびに無機強酸、例えば塩酸または硫酸など、有機強カルボン酸、例えばトリクロロ酢酸またはベンゼン-もしくはp-トルエンスルホン酸などを使用して、それらの官能性誘導体から遊離する。追加の不活性溶媒を存在存在させることができるが、必ずしも必要ではない。好適な不活性溶媒は、好ましくは、例えば、カルボン酸類、酢酸など、エーテル類、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサンなど、アミド類、例えばDMFなど、ハロゲン化炭化水素類、例えばジクロロメタンなど、さらには有機溶媒、例えばメタノール、エタノールまたはイソプロパノールなど、および水である。前述の溶媒の混合物が、さらに好適である。TFAは、さらに溶媒を加えずに過剰で使用する事が好ましく、過塩素酸は、酢酸および70%過塩素酸の9：1の比率での混合物の形態で使用する事が好ましい。切断の反応温度は、有利には、0～約50°、好ましくは、15～30°（室温）である。

40

#### 【0088】

BOC基、OBut基、Pbf基、Pmc基およびMtr基は、例えば、好ましくは、15～30°で、ジクロロメタン中のTFAを使用するか、または、ジオキサン中の約3～5NのHClを使用して切断して除去され得、FMOC基は、15～30°で、DMF

50

中のジメチルアミン、ジエチルアミンまたはピペリジンのおおよそ5～50%溶液を使用して切断して除去され得る。

【0089】

トリチル基は、アミノ酸ヒスチジン、アスパラギン、グルタミンおよびシステインを保護するために用いられる。それらは、所望の最終生成物に依存して、TFA/10%チオフェノールを使用して切断され、トリチル基を有するすべての当該アミノ酸から切断される；TFA/アニソールまたはTFA/チオアニソールを使用する場合、His、AsnおよびGlnのトリチル基のみが切断され、一方でCys側鎖には残存したままである。

【0090】

Pbf（ペンタメチルベンゾフラニル）基は、Argを保護するために用いられる。それは、例えばジクロロメタン中のTFAを使用して切断される。

10

【0091】

水素化分解的に除去可能な保護基（例えばCBZまたはベンジル）は、例えば、触媒存在下で（例えば、パラジウムなどの貴金属触媒、有利には炭素などの支持体上で）水素を処置することによって切断される。ここで好適な溶媒は、上に示したもの、特に、アルコール類、例えばメタノールもしくはエタノールなど、またはアミド類、例えばDMFなどである。水素化分解は、一般的に0～100°の温度、1～200バールの圧力で、好ましくは20～30°および1～10バールで、実行される。CBZ基の水素化分解は、例えば、メタノール中5～10%のPd/C上、またはメタノール/DMF中Pd/C上のギ酸アンモニウムを使用して、20～30°で良好に成功する。

20

【0092】

薬学的な塩および他の形態

本発明による当該化合物は、それらの最終非塩形態で 사용할 ことができる。一方で、本発明はまた、当該技術分野において知られている手順によりさまざまな有機および無機の酸ならびに塩基から誘導され得る、それらの薬学的に許容し得る塩の形態でのこれらの化合物の使用も包含する。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩形態は、ほとんどの部分が、従来の方法により製造される。式Iで表される化合物がカルボキシル基を含む場合、その好適な塩の1つは、その化合物を好適な塩基と反応させて、対応する塩基付加塩を得ることにより、形成され得る。かかる塩基は、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムなど；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなど；アルカリ金属アルコキシド、例えばカリウム・エトキシドおよびナトリウム・プロポキシドなど；ならびに、さまざまな有機塩基類、例えばピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチル-グルタミンなどである。

30

【0093】

式Iで表される化合物のアルミニウム塩も同様に含まれる。式Iで表されるある化合物の場合、酸付加塩は、これらの化合物を、薬学的に許容し得る有機酸および無機酸、例えばハロゲン化水素、例えば、塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素のなど、他の鉱酸およびその対応する塩、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など、ならびにアルキルスルホン酸塩、例えばエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩およびモノアリールスルホン酸塩、ならびに他の有機酸およびその対応する塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などの、と処置することによって形成され得る。したがって、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩は、以下を含む：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギナート(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素化物、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸塩（粘液酸からのもの）、ガラクトuron酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン

40

50



酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸 - 水素化物、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは限定を表さない。

#### 【0094】

さらに、本発明による化合物の塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩を含むが、これが限定を表すことは意図されない。前述した塩のうち、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩類ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属類カルシウムおよびマグネシウムである。薬学的に許容し得る有機非毒性塩基に由来する式Iで表される化合物の塩は、第一級、第二級および第三級アミン、置換アミン、ならびに天然由来の置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロクロカイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)などを含むが、これが限定を表すことは意図されない。

#### 【0095】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、薬剤、例えばハロゲン化( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびtert - ブチル；ジ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル硫酸塩、例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；ハロゲン化( $C_{10} \sim C_{18}$ )アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにハロゲン化アリール( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどを使用して四級化され得る。本発明による水溶性化合物と油溶性化合物の両方が、かかる塩を使用して製造され得る。

#### 【0096】

好ましい前述の薬学的な塩は、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンを含むが、これが限定を表すことは意図されない。

#### 【0097】

特に好ましいのは、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、硫酸塩およびコハク酸塩である。

#### 【0098】

式Iで表される塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態を十分量の所望の酸と接触させ、慣用の様式で塩を形成させることにより製造される。遊離塩基は、塩形態を塩基と接触させ、慣用の様式で遊離塩基を単離することにより、再生させることができる。遊離塩基形態は、特定の物性例えば極性溶媒中での溶解性などに関し、その対応する塩形態と、

10

20

30

40

50

ある点において異なる；しかしながら、本発明の目的に対し、塩は、他の点においては、そのそれぞれの遊離塩基形態に対応する。

【0099】

前述のように、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、金属類またはアミン類、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどと形成される。好ましい金属類は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミン類は、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびプロカインである。

【0100】

本発明による酸性化合物の塩基付加塩は、遊離酸形態を十分量の所望の塩基と接触させ、慣用の様式で塩を形成させることにより製造される。遊離酸は、塩形態を酸と接触させ、慣用の様式で遊離酸を単離することにより、再生され得る。遊離酸形態は、特定の物性、例えば極性溶媒中での溶解性などに関し、その対応する塩形態と、ある点において異なる；しかしながら、本発明の目的に対し、塩は、他の点においては、そのそれぞれの遊離の酸形態に対応する。

【0101】

本発明による化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を形成させることができる1個より多い基を含む場合、本発明はまた、多重塩をも包含する。典型的な多重塩形態は、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、二メグルミン塩、二リン酸塩、二ナトリウム塩および三塩酸塩を含むが、これが制限を表すことは意図されない。

【0102】

上で述べたことに関し、本発明に関連する表現「薬学的に許容し得る塩」は、特に、この塩形態が、以前に使用されていた活性成分の遊離体または活性成分のあらゆる他の塩形態と比較して、活性成分に薬物速度論的特性を付与する場合に、式Iで表される化合物をその塩の1つの形態で含む活性材料を意味するものとする。活性材料の薬学的に許容し得る塩はまた、従前有していなかった所望の薬物速度論的特性を有するこの活性成分を初めて提供することもでき、また体内での治療効果に関し、この活性材料の薬力学に対して正の影響すら有することができる。

【0103】

同位体

さらに、式Iで表される化合物がその同位体で標識されたその形態を含むことが意図される。式Iで表される化合物の同位体標識された形態は、化合物の1個または2個以上の原子が通常天然に存在する原子の原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子（単数）または原子（複数）によって置き換えられているという事実以外は、この化合物と同一である。容易に商業的に入手でき、周知の方法によって式Iで表される化合物に包含させることができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ および $^{36}\text{Cl}$ を含む。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体の1種または2種以上を含む式Iで表される化合物、そのプロドラッグまたは薬学的に許容し得る塩が、本発明の一部であることが意図される。

【0104】

式Iで表される同位体標識した化合物を、多数の有益な方法において使用することができる。例えば、放射性同位体、例えば $^3\text{H}$ または $^{14}\text{C}$ などが包含された式Iで表される同位体標識化合物は、医薬および/または基質組織分布アッセイに適している。これらの放射性同位体、つまりトリチウム（ $^3\text{H}$ ）および炭素14（ $^{14}\text{C}$ ）は、単純な調製および優れた検出能のために特に好ましい。より重い同位体、例えば重水素（ $^2\text{H}$ ）の式Iで表される化合物中への包含は、この同位体標識化合物のより高い代謝安定性のために治療的利点を有する。より高い代謝安定性は、増加したin vivoでの半減期またはより低い投与量へと直接的に転換され、これは、ほとんどの状況下での本発明の好ましい態様を表す

10

20

30

40

50

。式 I で表される同位体標識化合物は、本文中の合成スキームおよび関連する記載に、例の部に、ならびに製造の部に開示した手順を、容易に利用可能な同位体標識反応体により非同位体標識反応体を置き換えて実行することによって、製造することができる。

【0105】

重水素 ( $^2\text{H}$ ) をまた、化合物の酸化的代謝を一次反応的な速度の論的同位体効果(primary kinetic isotope effect)によって操作するための目的で、式 I で表される化合物に包含させることもできる。一次反応的な速度の論的同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応のための速度の変化であり、それは次に、この同位体交換の後に共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化によって順に引き起こされる。より重い同位体の交換の結果、通常、化学結合のための基底状態エネルギーの低下がもたらされ、したがって律速的な結合破壊においての速度の低下が生じる。結合破壊が、多重生成物反応の座標配位に沿った鞍点領域において、またはその近辺で生じる場合には、生成物分布比を、実質的に変化させることができる。説明のために：重水素が炭素原子に交換可能でない位置において結合する場合には、 $k_M / k_D = 2 \sim 7$  の速度差が、典型的である。この速度差を、酸化を受けやすい式 I で表される化合物に首尾よく成功に適用する場合には、*in vivo* でこの化合物のプロフィールを大幅に修正し、改善された薬物動態学的特性をもたらすことができる。

10

【0106】

治療薬を発見し、開発するとき、当業者は、薬物動態学的パラメーターを最適化し、同時に所望の *in vitro* 特性を保持することを試みる。乏しい薬物動態学的プロフィールを有する多くの化合物が酸化的代謝を受けやすいものと推測することは、合理的である。現在利用可能な *in vitro* での肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての有用な情報を提供し、それによって次に、かかる酸化的代謝に対する耐性によって改善された安定性を有する式 I で表される重水素化された化合物の合理的な設計が可能になる。式 I で表される化合物の薬物動態学的プロフィールにおける著しい改良が、それによって得られ、*in vivo* 半減期 ( $t/2$ )、最大の治療効果における濃度 ( $C_{max}$ )、用量反応曲線下面積 (AUC) および F の増加の点において；ならびに低下したクリアランス、用量および物質コストの点において定量的に表すことができる。

20

【0107】

以下は、上記のものを例示することを意図する：酸化的代謝のための攻撃の複数の潜在的な部位、例えばベンジル水素原子および窒素原子に結合した水素原子を有する式 I で表される化合物を、水素原子のさまざまな組み合わせが重水素原子によって置き換えられ、したがってこれらの水素原子のいくつか、ほとんど、または、全てが重水素原子によって置き換えられている一連の類似体として製造する。半減期決定によって、酸化的代謝に対する耐性の改善が改善される程度の程度の好ましく、かつ正確な決定が可能になる。このようにして、基本化合物の半減期を、このタイプの重水素 - 水素交換の結果、最高 100 % まで延長することができることが決定される。

30

【0108】

式 I で表される化合物における重水素 - 水素交換をまた使用して、所望ましくされない有毒な代謝産物を減少させるか、または消失させるための出発化合物の代謝産物範囲の好ましい修正を達成するために使用することもできる。例えば、有毒な代謝産物が酸化的炭素 - 水素 (C-H) 結合切断によって生じる場合には、重水素化された類似体が、特定の酸化が律速ステップでない場合であっても不要な代謝産物の産生を大幅に減少させるか、または消失させるであろうことを合理的に推測することができる。重水素 - 水素交換に関しての最先端技術に関するさらなる情報は、例えば Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994 および Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993 に見出され得る。

40

【0109】

本発明は、さらに、式 I で表される化合物、および / または、それらの薬学的に許容し

50

得る誘導体、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物の少なくとも１種と、任意に賦形剤および／またはアジュバントとを含む医薬に関する。

#### 【 0 1 1 0 】

医薬製剤は、予め決定した量の投薬単位毎に活性成分を含む投与単位の形態で投与され得る。かかる単位は、例えば、0.5 mg ~ 1 g、好ましくは1 mg ~ 700 mg、特に好ましくは5 mg ~ 100 mgの本発明による化合物を含み得、処置される疾患、投与方法および年齢、体重および患者の状態に応じるか、または、医薬製剤は、予め決定した量の投薬単位毎に活性成分を含む投薬単位の形態で投与され得る。好ましい投薬単位製剤は、先に示されるように、活性成分の１日用量または部分用量、あるいはその対応する画分を含むものである。さらに、このタイプの医薬製剤は、薬学の分野において一般的に知られている方法を使用して製造され得る。

10

#### 【 0 1 1 1 】

医薬処方物は、任意の所望する好適な方法を介する投与に適合され得、例えば、経口（口腔または舌下を含む）、経直腸、経鼻、局所（頬、舌下または経皮を含む）、経膈または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）の方法による。かかる製剤は、薬学の分野で知られているあらゆる方法を使用して、例えば、活性成分に賦形剤（単数または複数）またはアジュバント（単数または複数）を組み合わせることにより調製され得る。

#### 【 0 1 1 2 】

経口投与に適合された医薬製剤は、例えば、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性もしくは非水性の液体中の溶液または懸濁液；食用泡(edible foam)または泡食品(foam food)；あるいは、水中油滴型液体エマルジョンまたは油中水滴型液体エマルジョンなど、別個の単位として投与され得る。

20

#### 【 0 1 1 3 】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合、活性成分の成分は、例えば、エタノール、グリセリン、水などの経口用の、無毒性である薬学的に許容し得る不活性賦形剤と組み合わせられ得る。粉末は、化合物を好適な微細サイズの粉末状にし、それを同様のやり方で粉末状にした、例えばデンプンまたはマンニトールなどの、例えば食用炭水化物などの薬学的賦形剤と混合することにより調製される。フレーバー剤、保存料、分散剤および色素も、同様に存在してもよい。

30

#### 【 0 1 1 4 】

カプセルは、前記のように粉末混合物を調製し、これでゼラチンの殻を充填することにより製造される。例えば固体形態の、高分散ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールなどの流動促進剤および潤滑剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えてもよい。例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤もまた、カプセルが摂取された後の医薬の利用率を高めるために、同様に加えてもよい。

#### 【 0 1 1 5 】

加えて、所望の場合または必要な場合、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに色素も、同様に混合物中に組み入れてもよい。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはベータ-ラクトースなど、トウモロコシから作られる甘味料、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどを含む。これらの剤形に使用される潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されない。

40

#### 【 0 1 1 6 】

錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化するか、または乾式プレスし、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体を圧縮して錠剤が得ることにより処方される。

50

粉末混合物は、前記のように、好適な方法で粉末化された化合物を、希釈剤または基剤と、および任意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなど、溶解遅延剤、例えばパラフィンなど、吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム塩などおよび/または吸収剤、例えばペントナイト、カオリンまたはリン酸ニカルシウムなどと混合することにより調製される。

#### 【0117】

粉末混合物は、それを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アカシア粘液またはセルロースまたはポリマー材料の溶液などにより湿潤させ、ふるいを通してそれを圧縮することにより顆粒化することができる。顆粒化の代替として、粉末混合物は、打錠機に通され、砕かれて顆粒を形成する不均一な形状の塊が得られ得る。顆粒は、錠剤の型に付着することを防ぐために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加により潤滑化され得る。潤滑化された混合物は、次に圧縮され、錠剤が得られる。本発明による化合物はまた、自由に流動する(free-flowing)不活性賦形剤と組み合わせられて、次に直接圧縮され、顆粒化または乾式プレスを行わずに錠剤が得られ得る。セラックシーリング層、糖またはポリマー材料の層およびワックスの光沢層からなる、透明なまたは不透明な保護層が存在してもよい。色素は、異なる投薬単位を差別化することを可能にするために、これらの被膜に添加され得る。

10

#### 【0118】

例えば、溶液、シロップおよびエリキシルなどの経口液体は、所定の量が予め特定された量の化合物を含むような、投与単位の形態で調製され得る。シロップは、水溶液中で好適なフレーバー剤とともに化合物を溶解させることにより調製することができ、一方、エリキシルは、無毒性アルコールビヒクルを使用して調製される。懸濁液は、無毒性ビヒクル中の化合物の分散により処方され得る。例えばエトキシ化されたイソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存料、例えばペパーミント油または天然甘味料またはサッカリンなどのフレーバー添加剤あるいは他の人工甘味料なども、同様に添加され得る。

20

#### 【0119】

経口投与のための投薬単位製剤は、所望の場合、マイクロカプセルにカプセル化され得る。製剤はまた、放出が延長または遅延されるように、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に粒子状材料を被覆すること、または包埋することなどによっても調製され得る。

30

#### 【0120】

式Iで表される化合物、および、それらの塩、それらの溶媒和物、ならびに、生理学的官能性誘導体はまた、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態でも投与され得る。リポソームは、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどのさまざまなリン脂質から形成され得る。

#### 【0121】

式Iで表される化合物、および、それらの塩、それらの溶媒和物、ならびに、生理学的官能性誘導体はまた、化合物分子が結合している個々の担体としてのモノクローナル抗体を使用しても送達され得る。化合物はまた、標的医薬担体として可溶性ポリマーに結合され得る。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルで置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリジンを包含してもよい。化合物は、さらに、医薬の制御放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリ-イブシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレートおよび架橋または両親媒性の、ヒドロゲルのブロックコポリマーなどと結合されていてもよい。

40

#### 【0122】

経皮投与に適合された医薬製剤は、独立した膏薬として、レシピエントの表皮との広範

50

かつ密接な接触のために、投与され得る。よって、例えば、活性成分は、一般論としてPharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に記載されるように、膏薬からイオン泳動により送達され得る。

【0123】

局所投与に適合された薬学的化合物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方され得る。

【0124】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、製剤は、好ましくは、局所的軟膏またはクリームとして適用される。軟膏を得るための製剤の場合において、活性成分は、パラフィン性または水混和性のクリーム基剤のいずれかとともに用いられ得る。代替的に、活性成分は処方され、水中油滴型クリーム基剤または油中水滴型基剤を有するクリームとして得られ得る。

10

【0125】

眼への局所適用に適合された医薬製剤は、活性成分が、好適な担体に、特に水性溶媒に溶解されるか、または懸濁された点眼剤を含む。

【0126】

口腔中の局所適用に適合された医薬製剤は、薬用キャンディー、トローチおよびマウスウォッシュを包含する。

【0127】

直腸投与に適合された医薬製剤は、坐薬または浣腸の形態で投与され得る。

20

【0128】

担体物質が固体である、経鼻投与に適合された医薬製剤は、例えば200～500ミクロンの範囲の粒径を有し、鼻から吸い込んで摂取される方法で、すなわち鼻の近傍に保持され、粉末を含有する容器から鼻腔を経由した急速な吸入により投与される粗粉末を含む。担体物質として液体を伴う鼻腔用スプレーまたは点鼻剤に好適な製剤は、水または油中の活性成分溶液を包含する。

【0129】

吸入による投与に適合された医薬製剤は、エアロゾル、噴霧器または吸入器を備えた種々の加圧ディスペンサーにより発生させることができる、微粒子ダストまたはミストを包含する。

30

【0130】

膣内投与に適合された医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡またはスプレー製剤として投与され得る。

【0131】

非経口投与に適合された医薬製剤は、抗酸化剤、緩衝液、静菌物質(bacteriostatics)および溶質を含み、それにより製剤は処置されるべきレシピエントの血液と等張とされる水性および非水性の滅菌注射溶液；ならびに、懸濁媒体および増粘剤を含んでもよい水性および非水性の滅菌懸濁液を含む。製剤は、例えば密封アンプルおよびバイアルなどの単回用量または複数回投与容器で投与されることができ、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵されることができ、使用直前の、例えば注射用の水などの滅菌担体溶液の添加のみが必要とされるようにできる。レシピに従って調製された注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製され得る。

40

【0132】

特に前述した構成成分に加え、製剤はまた、特定のタイプの製剤に関し、当該技術分野において通常の他の剤をも含んでもよいことは言うまでもない；よって、例えば、経口投与に好適な製剤は、フレーバー剤を含んでもよい。

【0133】

式Iで表される化合物の治療有効量は、複数の因子に応じて、例えば、動物の年齢および体重、処置が求められる正確な疾患、その重症度、製剤の性質および投与の方法が含まれ、最終的には処置する医師または獣医により決定される。しかしながら、本発明による

50

化合物の有効量は、一般的に、1日当たりレシピエント（哺乳動物）の体重の0.1～100mg/kgの範囲であり、特に典型的には、1日当たり体重の1～10mg/kgの範囲である。よって、70kgの体重である成体の哺乳動物について、1日当たりの実際の量は、通常70～700mgであり、ここで、この量を、1日当たり単回用量でまたは通常1日あたり一連の部分用量（例えば2、3、4、5または6など）で投与することができ、これにより1日の全体用量が同一となる。それらの塩もしくは溶媒和物、または、それらの生理学的に機能的な誘導体の有効量は、本発明による化合物自体の有効量の割合として決定され得る。類似の用量も前述の他の疾患の処置に好適であると想定され得る。

#### 【0134】

開示された式Iで表される化合物は、RA（リウマチ性関節炎）の処置のための薬剤などの、他の公知の治療剤と併用して投与することができる。本明細書で用いられる、用語「RAの処置のための薬剤」は、RAを処置する目的で、RAを有する患者に投与される任意の薬剤に関する。

10

#### 【0135】

以下の医薬は、好ましくは、式Iで表される化合物と併用されるが、排他的にはない：

#### 【0136】

1. NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）および鎮痛剤
2. グルココルチコイド（低経口用量）
3. 慣用の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）
  - メトトレキサート
  - レフルノミド
  - スルファサラジン
  - ヒドロキシクロロキン
  - アザチオプリン
  - シクロスポリン
  - ミノサイクリン
  - 金

20

#### 【0137】

4. 生物学的応答モディファイヤー（BRM） 炎症プロセスに關与する標的分子/免疫細胞であって、以下の薬剤を含む：

30

- TNF阻害剤
  - エタネルセプト（Enbrel）
  - インフリキシマブ（Remicade）
  - アダリムマブ（Humira）
- B細胞指向性療法
  - リツキシマブ（Rituxan）
- T細胞/B細胞共活性化シグナル阻害剤
  - アバタセプト（Orencia）
- IL-1受容体アンタゴニスト
  - アナキンラ（Kineret）

40

#### 【0138】

【表 10】

	作用のメカニズム	
ゴリムマブ	TNFに対する完全ヒト化モノクローナル抗体	
セルトリズマブペゴール	ポリエチレン グリコールに付着された Fab部分のみによる抗TNF剤	
トシリズマブ	膜に発現した可溶性のIL-6受容体に結合するヒト化モノクローナル抗IL-6抗体	10
オクレリズマブ	B細胞を枯渇させるヒト化－第二世代の抗CD20抗体	
オフアツムマブ	ヒトモノクローナル抗CD20 IgG1抗体	
デノスマブ	核内因子kBリガンドのための受容体アクチベーターに結合し阻害する完全ヒト化モノクローナル抗体	
TRU-015	CD20指向性タンパク質治療法の新規クラス	
経口小分子(JAK、Syk、MAPキナーゼインヒビター)	細胞質の標的	20
免疫寛容原(dnaJP1)	T細胞寛容化に基づく免疫治療	

## 【0139】

このタイプの併用処置は、処置の個々の成分の同時の、連続の、または別個の施与により、達成され得る。このタイプの併用製品は、本発明による化合物を用いる。

## 【0140】

本発明は、さらに、式 I で表される少なくとも 1 種の化合物、および / または、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物と、少なくとも 1 種のさらなる医薬活性材料を含む医薬に関する。

## 【0141】

本発明はまた、

(a) 有効量の式 I で表される化合物、および / または、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物およびその立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物、ならびに、

(b) 有効量のさらなる医薬活性材料  
の個別のバックからなるセット(キット)にも関する。

## 【0142】

セットは、好適な容器、例えば箱、個別の瓶、袋またはアンプルなどを含む。セットは、例えば、それぞれが、有効量の式 I で表される化合物および / またはそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物、ならびに、溶解されたか、または凍結乾燥された形態での有効量のさらなる医薬活性材料を含む、小分けされたアンプルを含む。

## 【0143】

本明細書で使用される「処置する」は、障害もしくは疾患に関連する症状の全体でまたは一部の緩和、あるいは、それらの症状のさらなる進行もしくは悪化の遅延または停止、あるいは、疾患もしくは障害を発症するリスクがある対象における該疾患もしくは該障害の防止(prevention)または予防(prophylaxis)を意味する。

## 【0144】

式(I)で表される化合物に関係する用語「有効量」は、障害もしくは疾患に関連する症状の全部または一部を緩和すること、あるいは、それらの症状のさらなる進行もしくはは

10

20

30

40

50



悪化を遅らせることまたは止めること、あるいは、炎症状態、免疫学的状態、がん、代謝性状態、あるいは、キナーゼもしくはキナーゼ経路、一態様において、Syk、FLT-3、JAK1および/またはJAK2経路の阻害によって処置可能または予防可能な状態などの本明細書に開示される疾患を有する対象もしくは該疾患を発症するリスクがある対象において疾患もしくは障害の阻止または予防を可能にする量を意味し得る。

【0145】

一態様において、式(I)で表される化合物の有効量は、例えばin vitroまたはin vivoなどで細胞中のキナーゼを阻害する量である。いくつかの態様において、有効量の式(I)で表される化合物は、細胞中のキナーゼを、非処置の細胞中のキナーゼの活性と比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または99%阻害する。例えば医薬組成物中の、式(I)で表される化合物の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベルであってもよい；例えば、経口投与および非経口投与の両方のための単位投薬において、対象の体重の約0.005mg/kg～対象の体重の約10mg/kg。

10

【0146】

使用

本発明の化合物は、哺乳動物に対して、特にヒトに対して、チロシンキナーゼ誘発性疾患の処置における薬学活性材料として好適である。

【0147】

本発明は、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、アレルギー性鼻炎、ITP、多発性硬化症、白血病、乳癌および悪性黒色腫の処置または防止のための医薬の調製のための、式Iで表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用を包含する。

20

【0148】

炎症性疾患の例は、リウマチ性関節炎、乾癬、接触皮膚炎、遅延型過敏反応などを含む。

【0149】

哺乳動物におけるチロシンキナーゼ誘発性疾患もしくはチロシンキナーゼにより誘発される疾患の処置および/または防止のための医薬の調製のための、式Iで表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用もまた包含され、ここで、この方法について、治療有効量の本発明による化合物を、かかる処置を必要とする疾患の哺乳動物に投与する。治療量は、特定の疾患に従って変動し、過度の努力なしに当業者により決定することができる。

30

【0150】

本発明はまた、網膜血管化の処置または防止のための医薬の調製における、式Iで表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用も包含する。

【0151】

「チロシンキナーゼ誘発性疾患または状態」という表現は、1種または2種以上のチロシンキナーゼの活性に依存する病態を指す。チロシンキナーゼは、増殖、付着および遊走ならびに分化を含む、さまざまな細胞活性のシグナル伝達経路に、直接的または間接的のいずれかで、関与する。チロシンキナーゼ活性に関連する疾患は、腫瘍細胞の増殖、固形腫瘍の成長を促進する病的血管新生、眼性血管新生（糖尿病性網膜症、年齢により誘発される黄斑変性など）および炎症（乾癬、リウマチ性関節炎など）を含む。

40

【0152】

本発明は特に、Sykの阻害、調節および/または調整が役割を果たす疾患の処置に使用するための、式Iで表される化合物、および、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に、関する。

【0153】

50

本発明は特に、S y k の阻害に使用するための、式 I で表される化合物、および、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に、関する。

【 0 1 5 4 】

本発明は、治療有効量の式 I で表される化合物をそれらを必要とする対象に投与することを含む、増殖性、自己免疫性、抗炎症性または感染性の疾患、障害の処置方法に関する。

好ましくは、本発明は、疾患ががんである方法に関する。

【 0 1 5 5 】

特に好ましくは、本発明は、疾患ががんである方法であって、投与が、少なくとも 1 種の他の活性薬剤の投与と同時に、連続であるか、または、交互に行う該方法に関する。

【 0 1 5 6 】

開示される式 I で表される化合物は、抗癌剤を含む他の公知の治療剤と併用して投与され得る。本明細書中で使用される用語「抗癌剤」は、がんを処置する目的で、がんを有する患者に投与される薬剤のいずれにも関する。

【 0 1 5 7 】

本明細書において定義される抗癌処置は、単独治療として適用されてもよく、本発明の化合物に加えて、従来の手術または放射線治療もしくは化学治療を含んでもよい。かかる化学治療は、1 種または 2 種以上の以下のカテゴリーの抗腫瘍剤を含んでもよい：

【 0 1 5 8 】

( i ) 内科的腫瘍学において使用される、抗増殖剤 / 抗新生物剤 / D N A 損傷剤およびこれらの組み合わせ、例えば、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソウレア）；代謝拮抗物質（抗葉酸、例えばフルオロピリミジン類、5 - フルオロウラシルおよびテガフルなど、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレアならびにゲムシタビン）；抗腫瘍抗生物質（例えばアントラサイクリン類、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシン C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンなど）；抗有糸分裂剤（ピンカアルカロイド、例えばピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンなど、ならびにタキソイド、例えばタキソールおよびタキソテルなど）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えばエピポドフィロトキシシン、エトポシドおよびテニポシドなど、アムサクリン、トポテカン、イリノテカンならびにカンプトテシン）、ならびに、細胞分化剤（例えば、全トランス型レチノイン酸、1 3 - シスレチノイン酸およびフェンレチニド）など；

【 0 1 5 9 】

( i i ) 細胞分裂阻害剤、例えば、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェンおよびヨードキシフェン）、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（例えば、フルベストラント）、抗アンドロゲン（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、L H R H アンタゴニストまたは L H R H アゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステロン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボロゾールおよびエキセメスタンとして）、ならびに、5 - レダクターゼの阻害剤、例えばフィナステリドなど；

【 0 1 6 0 】

( i i i ) がん細胞浸潤を阻害する薬剤（例えば、メタロプロテイナーゼ阻害剤、エピポドフィロトキシシンなど、およびウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）；

【 0 1 6 1 】

( i v ) 成長因子機能の阻害剤、例えば、かかる阻害剤は、成長因子抗体、成長因子受容体抗体（例えば、抗 e r b b 2 抗体トラスツズマブ [ Herceptin<sup>TM</sup> ] および抗 e r b b

10

20

30

40

50

1 抗体セツキシマブ [C225] )、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン/トレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤 (例えば、N - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルホリノプロポキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ( ゲフィチニブ、AZD1839 )、N - ( 3 - エチニルフェニル ) - 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ( エルロチニブ、OSI-774 ) および 6 - アクリルアミド - N - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 7 - ( 3 - モルホリノプロポキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ( CI 1033 ) などの E G F R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤)、例えば血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、ならびに、例えば肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤を含む；

#### 【 0 1 6 2 】

10

( v ) 抗血管新生剤、例えば血管内皮成長因子の作用を阻害するものなど (例えば、血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ [Avastin<sup>TM</sup>]、化合物、例えば公開された国際特許出願 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 および WO 98/13354 に公開されたものなど)、ならびに、他のメカニズムにより働く化合物 (例えば、リノミド、インテグリン  $\alpha_v \beta_3$  機能の阻害剤およびアンギオスタチン)；

#### 【 0 1 6 3 】

( v i ) 血管損傷剤、例えばコンプレタスタチン A 4 など、ならびに、国際特許出願 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 および WO 02/08213 に開示された化合物；

#### 【 0 1 6 4 】

20

( v i i ) アンチセンス治療、例えば、ISIS 2503、抗 R a s アンチセンスなど、先にリスト化された標的とするものなど；

#### 【 0 1 6 5 】

( v i i i ) 遺伝子治療アプローチ、例えば、異常な遺伝子、例えば異常 p 5 3 あるいは異常 B R C A 1 または B R C A 2 などの置き換えのためのアプローチ、G D E P T ( 遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法 )、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロレダクターゼ酵素を用いるもの、ならびに化学療法および放射線療法に対する患者耐性を増加させるためのアプローチ、例えば多剤抵抗性遺伝子治療など；ならびに

#### 【 0 1 6 6 】

30

( i x ) 免疫アプローチ、例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインを用いるトランスフェクション、T 細胞アネルギーを低減させるためのアプローチ、サイトカインがトランスフェクトされた樹状細胞などのトランスフェクトされた免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインがトランスフェクトされた腫瘍細胞株を使用するアプローチ、および、抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチなど、患者の腫瘍細胞の免疫原性を上げるための ex-vivo および in-vivo アプローチなど。

#### 【 0 1 6 7 】

以下の表 1 からの医薬は、好ましくは、しかし排他的ではなく、式 I で表される化合物と併用するが、これらに限らない。

40

【表 1 1】

表1.		
アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金剤	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン	カルボプラチン ZD-0473 (AnorMED) ロバプラチン (Aetema)

【 0 1 6 8 】

【表 1 2】

	カルボキシフタレート白金 テトラプラチン オルミプラチン イプロプラチン	サトラプラチン (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)	
代謝拮抗物質	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデソキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデソキシシチジン メトトレキサート イダトレキサート	トムデックス トリメトレキサート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシウレア デシタビン (SuperGen) クロファラビン (Bioenvision) イロフルベン (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン (Taiho)	10          20
トポイソメラーゼ インヒビター	アムサクリン エピルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン イリノテカン (CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシ カンプトテシン トポテカン デクスラゾキサン (TopoTarget) ピキサントロン (Novuspharma) レベッカマイシンアナログ (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	ルビテカン (SuperGen) メシル酸エキサテカン (Daiichi) キナメド (ChemGenex) ジャイマテカン (Sigma-Tau) ジフロモテカン (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) エルサミトルシン (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)	30
抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン (アクチノマイシンD) ドキシソルビシン (アドリアマイシン) デオキシソルビシン バルルビシン ダウノルビシン (ダウノマイシン) エピルビシン テラルビシン イダルビシン	アモナファイド アゾナファイド アントラピラゾール オキサントラゾール ロソキサントロン 硫酸ブレオマイシン (ブレノキサン) ブレオマイシン酸 ブレオマイシンA ブレオマイシンB	40

【表 1 3】

	ルビダゾン プリカマイシン ポルフィロマイシン シアノモルホリノドキシソルビシン ミトキサントロン(ノバントロン)	マイトマイシンC MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
抗有糸分裂剤	パクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ビンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン10 (NCI) リゾキシシン (Fujisawa) ミボブリン (Warner-Lambert) セマドチン (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) エポチロン B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) クリプトフィシン52 (Eli Lilly) ビンフルニン (Fabre) アウリスタチンPE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) タクサオプレキシシン (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) コンブレタスタチンA4 (BMS) イソホモハリコンドリリンB (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-パクリタキセル (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) アザエポチロンB (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-プロドラッグ (OXiGENE) ドラスタチン-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
アロマターゼ インヒビター	アミドグルテチミド レトロゾール アナストラゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
チミジル酸シンターゼ インヒビター	ペメトレキシド (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	ノラトレキシド (Eximias) CoFactorTM (BioKeys)
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン (PharmaMar) グルホスファミド (Baxter International) アルブミン+32P (Isotope Solutions)	マホスファミド (Baxter International) アパジコン (Spectrum Pharmaceuticals) O6-ベンジルグアニン

【表 1 4】

	チメクタシン (NewBiotics) エドトレオチド (Novartis)	(Paligent)
ファルネシル トランスフェラーゼ インヒビター	アルグラビン (NuOncology Labs) ロナファルニブ (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	チピファルニブ (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール (DOR BioPharma)
ポンプインヒビター	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダル (Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダル三塩酸塩 (Eli Lilly) ビリコダルジクエン酸塩 (Vertex)
ヒストン アセチル トランスフェラーゼ インヒビター	タセジナリン (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	ピバロイルオキシメチル酪酸 塩 (Titan) デプシペプチド (Fujisawa)
メタロプロテイナーゼ インヒビター リボヌクレオシド レダクターゼ インヒビター	ネオバスタット (Aeterna Laboratories) マリマスタット (British Biotech) ガリウムマルトラート (Titan) トリアピン (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) テザシタビン (Aventis) ジドックス (Molecules for Health)
TNFアルファ アゴニスト/アンタ ゴニスト	ビルリジン (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド (Celgene)
エンドセリンA 受容体アンタゴニスト	アトラセンタン (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸 受容体アゴニスト	フェンレチニド (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン (Ligand)
免疫モジュレーター	インターフェロン オンコファージ (Antigenics) GMK (Progenics) アデノカルシノーマワクチン (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax ワクチン (CTL Immuno) メラノーマワクチン (CTL Immuno)	デキソソーム療法 (Anosys) ペントリックス (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) がんワクチン (Intercell) ノレリン (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-アレチン (Dovetail) CLL-テラ (Vasogen)

【表 15】

	p21-RASワクチン (GemVax)	
ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン 結合型エストロゲン エチニルエストラジオール クロロトリアニセン イデンストロール カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾロン プレドニゾロン アミノグルテチミド ロイプロリド ゴセレリン ロイボレリン ビカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04 (Novogen) 2-メトキシエストラジオール (EntreMed) アルゾキシフェン (Eli Lilly)
光線力学剤	タラポルフィン (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) モテキサフィン-ガドリニウム (Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオフォルビ ド (Yeda) ルテチウム-テキサフリン (Pharmacyclics) ヒペリシン
チロシinkinase インヒビター	イマチニブ (Novartis) レフルノミド (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) エルロチニブ (Oncogene Science) カネルチニブ (Pfizer) スクアラミン (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) バタラニブ (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	カハラリドF (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) フェノクソディオールO トラスツズマブ (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
様々な剤	SR-27897 (CCK-Aインヒビター、 Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (PNPインヒビター、 BioCryst)



【表 16】

	<p>トクラデシン (環状AMPアゴニスト、Ribapharm)</p> <p>アルボシジブ (CDKインヒビター、Aventis)</p> <p>CV-247 (COX-2インヒビター、Ivy Medical)</p> <p>P54 (COX-2インヒビター、Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (CYP450刺激薬、Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-100 (gal3アンタゴニスト、GlycoGenesys)</p> <p>G17DTイムノゲン (ガストリンインヒビター、Aphoton)</p> <p>エファプロキシラル (人工肺、Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (ヘパラーゼインヒビター、Progen)</p> <p>テスミリフェン (ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences)</p> <p>ヒスタミン (ヒスタミンH2受容体アゴニスト、Maxim)</p> <p>チアゾフリン (IMPDHインヒビター、Ribapharm)</p> <p>シレンジタイド (インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (IL-1アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (mTORキナーゼインヒビター、Wyeth)</p> <p>エクシスリンド (PDE-Vインヒビター、Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (PDE-Vインヒビター、Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (GARTインヒビター、Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (プラスミノゲンアクチベーターインヒビター、Wilex)</p> <p>PBI-1402 (PMN刺激薬、ProMetic LifeSciences)</p> <p>ボルテゾミブ (プロテアソームインヒビター、Millennium)</p> <p>SRL-172 (T細胞刺激薬、SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (グルタチオンSトランスフェラーゼインヒビター、Telik)</p> <p>PT-100 (成長因子アゴニスト、</p>	<p>ランビルナーゼ (リボスクレゼ刺激薬、Alfacell)</p> <p>ガラルビシン (RNA合成インヒビター、Dong-A)</p> <p>チラパザミン (還元剤、SRI International)</p> <p>N-アセチルシステイン (還元剤、Zambon)</p> <p>R-フルルビプロフェン (NF-カッパBインヒビター、Encore)</p> <p>3CPA (NF-カッパBインヒビター、Active Biotech)</p> <p>セオカルシトール (ビタミンD受容体アゴニスト、Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (DNAアンタゴニスト、TransMolecular)</p> <p>エフロールニチン (ODCインヒビター、ILEX Oncology)</p> <p>ミノドロン酸 (破骨細胞インヒビター、Yamanouchi)</p> <p>インジスラム (p53刺激薬、Eisai)</p> <p>アプリジン (PPTインヒビター、PharmaMar)</p> <p>リツキシマブ (CD20抗体、Genentech)</p> <p>ゲムツズマブ (CD33抗体、Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (造血プロモーター、Pharmagenesis)</p> <p>Immunol™ (トリクロサンマウスウオッシュ、Endo)</p> <p>トリアセチルウリジン (ウリジンプロドラッグ、Wellstat)</p> <p>SN-4071 (肉腫剤、Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (抗毒素、KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (アポトーシスプロモーター、Procyon)</p> <p>ドラニダゾール (アポトーシスプロモーター、Pola)</p> <p>CHS-828 (細胞毒性剤、Leo)</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	---	--	---

【表 17】

	Point Therapeutics) ミドスタウリン (PKCインヒビター、Novartis) ブリオスタチン-1 (PKC刺激薬、GPC Biotech) CDA-II (アポトーシスプロモーター、Everlife) SDX-101 (アポトーシスプロモーター、Salmedix) Ceflatonin (アポトーシスプロモーター、ChemGenex)	トランス型レチノイン酸 (ディファレンシエーター、NIH) MX6 (アポトーシスプロモーター、MAXIA) アポミン (アポトーシスプロモーター、ILEX Oncology) ウロシジン (アポトーシスプロモーター、Bioniche) Ro-31-7453 (アポトーシスプロモーター、La Roche) ブロスタリシン (アポトーシスプロモーター、Pharmacia)
--	---	---

10

## 【0174】

本発明は特に、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、アレルギー性鼻炎、ITP、多発性硬化症、白血病、乳癌、悪性黒色腫の処置に使用するための、式Iで表される化合物およびそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

20

## 【0175】

本発明は特に、炎症状態、免疫性状態、自己免疫状態、アレルギー状態、リウマチ状態、血栓性状態、がん、感染症、神経変性疾患、神経炎症性疾患、心血管病または代謝性状態の処置または防止方法であって、有効量の式Iで表される化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体もしくは溶媒和物を、それらを必要とする対象に投与することを含む、該方法に関する。

## 【0176】

もう1つの側面において、キナーゼを発現する細胞において該キナーゼの阻害方法であって、有効量の式Iで表される化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体もしくは溶媒和物を、該細胞に接触させることを含む該方法を、本明細書において提供する。一態様において、該キナーゼは、Syk、FLT3、JAK1もしくはJAK2もしくはJAK3またはBTK、あるいはそれらの突然変異体もしくはイソフォーム、あるいは、それらの2種または3種以上の組み合わせである。

30

## 【0177】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な免疫性状態は、これらに限定されないが、ベーチェット症候群、非アレルギー性のマスト細胞疾患（例えばマスト細胞症、アナフィラキシーの処置）、強直性脊椎炎、変形性関節症、リウマチ性関節炎（RA）、多発性硬化症、紅斑性狼瘡、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、グレーブス病、移植片拒絶、体液性移植片拒絶、非体液性移植片拒絶、細胞性移植片拒絶、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、特発性血小板減少性紫斑病、糖尿病、細菌感染症、寄生虫感染症、寄生蠕虫感染症またはウイルス感染に対する免疫応答、湿疹、皮膚炎、移植片対宿主病、グッドパスチャー症候群、新生児溶血性疾患、自己免疫溶血性貧血、抗リン脂質症候群、ANCA関連血管炎、チャージ-ストラウス症候群、ヴェグナー肉芽腫症、尋常性天疱瘡、血清病、混合性クリオグロブリン血症、IgM抗体関連末梢性神経障害、顕微鏡的多発血管炎、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、線維化性の疾患（先天的もしくは適応的な免疫系または局所的な間葉細胞に依存したものなど）または原発性胆汁性肝硬変症を含む。

40

## 【0178】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な自己免疫状態は、これらに限定されないが、自己免疫溶血性貧血（AIHA）、ベーチェット症候群、クローン病

50

、Ⅰ型糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変症、リウマチ性関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、またはヴェグナー肉芽腫症を含む。

【0179】

式Ⅰで表される化合物が処置または防止に有効である代表的なアレルギー状態は、これらに限定されないが、アナフィラキシー、花粉症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、粘膜障害、組織障害および特定の胃腸障害を含む。

【0180】

式Ⅰで表される化合物が処置または防止に有効である代表的なリウマチ状態は、これらに限定されないが、リウマチ性関節炎、痛風、強直性脊椎炎または変形性関節炎が含まれる。

【0181】

式Ⅰで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な炎症状態は、これらに限定されないが、非ANCA（抗好中球細胞質自己抗体）血管炎（例えば、ここでSyk機能は、好中球の付着、漏出および/または活性化に関連する）、乾癬、喘息、アレルギー性リウマチ、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹、皮膚の掻痒、アナフィラキシー、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、痛風、クローン病、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、腸管抗原に対するアレルギー（グルテン性腸症）、糖尿病（例えば、Ⅰ型糖尿病およびⅡ型糖尿病）および肥満を含む。いくつかの態様において、炎症状態は、皮膚科学的状態、例えば、乾癬、蕁麻疹、皮膚の掻痒、湿疹、強皮症または皮膚炎などである。他の態様において、炎症状態は、炎症性肺状態、例えば、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）または成人/急性呼吸窮迫症候群（ARDS）などである。他の態様において、炎症状態は、胃腸管性状態、例えば、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、特発性炎症性腸疾患、過敏性腸症候群または痙攣性結腸などである。

【0182】

式Ⅰで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な感染症は、これらに限定されないが、細菌、寄生虫、プリオン、ウイルス感染症または蠕虫寄生を含む。

【0183】

式Ⅰで表される化合物が処置または防止に有効である代表的ながんは、これらに限定されないが、頭部、頸部、眼、口腔、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、精巣または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血、リンパ節、腎臓、肝臓、膵臓、脳、中枢神経系のがん、固形腫瘍および血液由来の腫瘍を含む。

【0184】

式Ⅰで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な心血管病は、これらに限定されないが、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、およびその影響（consequences）、例えば脳卒中、心筋梗塞、心臓、肺、胃腸、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓または脳に対する虚血性障害などである。

【0185】

式Ⅰで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な代謝性状態は、これらに限定されないが、肥満および糖尿病（例えばⅠ型およびⅡ型の糖尿病）を含む。特別な態様において、インスリン抵抗性の処置または防止方法を本明細書において提供する。ある態様において、糖尿病（例えばⅡ型糖尿病）を引き起こすインスリン抵抗性の処置または防止方法を本明細書において提供する。他の態様において、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病、遅発性Ⅰ型糖尿病、尿崩症（例えば、神経原性尿崩症、腎性尿崩症、口渇誘発尿崩症または黄体ホルモン尿崩症）、真性糖尿病、妊娠糖尿病、多嚢胞性卵

10

20

30

40

50

巣症候群、成人発症型糖尿病、若年性糖尿病、インスリン依存性糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、栄養不良関連糖尿病、ケトosis傾向の糖尿病、糖尿病前症（例えばグルコース代謝の障害）、嚢胞性線維症に関連する糖尿病、ヘモクロマトーシスおよびケトosis抵抗性の糖尿病の処置または防止方法を本明細書において提供する。

【0186】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な神経変性疾患および神経炎症性疾患は、これらに限定されないが、ハンチントン病、アルツハイマー病、ウイルス（例えばHIV）または細菌関連性脳炎および傷害が含まれる。

【0187】

もう1つの態様において、線維症および線維性障害の処置または防止方法を本明細書において提供する。特別な態様において、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、脂肪線維症および脂肪性肝炎の処置または防止方法を本明細書において提供する。

10

【0188】

他の態様において、これらに限定されないが、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞および虚血性脳卒中などの血栓事象関連疾患の処置または防止方法を本明細書において提供する。

【0189】

本発明は特に、炎症状態、免疫性状態、自己免疫状態、アレルギー状態、リウマチ状態、血栓性状態、がん、感染症、神経変性疾患、神経炎症性疾患、心血管病または代謝性状態の処置および/または防止のための使用のための式Iで表される化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物であって、該方法が有効量の式Iで表される化合物をそれらを必要とする対象に投与することを含む、該化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

20

【0190】

さらに、本発明は特に、がんの処置および/または予防のための使用のための化合物であって、処置されるべきがんが固形腫瘍または血液系および免疫系の腫瘍である該化合物に関する。

【0191】

30

さらに、本発明は特に、がんの処置および/または予防のための使用のための化合物であって、該腫瘍が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および/または慢性リンパ性白血病の群に由来する該化合物に関する。

【0192】

さらに、本発明は特に、がんの処置および/または予防のための使用のための化合物であって、該固形腫瘍が上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿 - 生殖路、リンパ系、胃、喉頭、骨（軟骨肉腫およびユーイング肉腫を含む）、生殖細胞（胎児性組織腫瘍）および/または肺の腫瘍の群、単球白血病、肺腺癌、肺小細胞癌、膵臓癌、神経膠芽腫、神経線維腫、血管肉腫、乳癌および/または悪性黒色腫の群に由来する該化合物に関する。

40

【0193】

さらに、本発明は特に、以下の群から選択される疾患の処置および/または予防のための使用に関する：

リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、多発性硬化症、骨関節炎、虚血傷害、巨細胞動脈炎、炎症性腸疾患、糖尿病、嚢胞性線維症、乾癬、シェーグレン症候群および移植臓器拒絶。

【0194】

さらに、本発明は特に、以下の群から選択される疾患の処置および/または予防のための使用のための化合物に関する：

アルツハイマー病、ダウン症候群、遺伝性アミロイド性脳出血 - オランダ型、脳アミロイ

50

ド血管症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ハンチントン病、パーキンソン病。

#### 【0195】

さらに、本発明は特に、以下の群から選択される疾患の処置および/または予防のための使用のための化合物に関する：

リーシュマニア属、マイコバクテリア (*M. leprae*、*M. tuberculosis* および/または *M. avium*)、リーシュマニア属、プラスモジウム属、ヒト免疫不全ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、単純ヘルペスウイルス、C型肝炎ウイルス。

#### 【0196】

以下の略語はそれぞれ、次の定義を指す：

aq (水性の)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、mg (ミリグラム)、MHz (メガヘルツ)、min. (分間)、mm (ミリメートル)、mmol (ミリモル)、mM (ミリモラー)、m.p. (融点)、eq (当量)、mL (ミリリットル)、L (マイクロリットル)、ACN (アセトニトリル)、AcOH (酢酸)、CDCl<sub>3</sub> (重水素化クロロホルム)、CD<sub>3</sub>OD (重水素化メタノール)、CH<sub>3</sub>CN (アセトニトリル)、c-hex (シクロヘキサン)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM (ジクロロメタン)、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、DIEA (ジイソプロピルエチル - アミン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMSO-d<sub>6</sub> (重水素化ジメチルスルホキシド)、EDC (1 - (3 - ジメチル - アミノ - プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド)、ESI (エレクトロスプレイイオン化)、EtOAc (酢酸エチル)、Et<sub>2</sub>O (ジエチルエーテル)、EtOH (エタノール)、HATU (ジメチルアミノ - ([1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - メチレン] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスファート)、HPLC (高速液体クロマトグラフィ)、i-PrOH (2 - プロパノール)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (炭酸カリウム)、LC (液体クロマトグラフィ)、MeOH (メタノール)、MgSO<sub>4</sub> (硫酸マグネシウム)、MS (質量分析)、MTBE (メチルtert - ブチルエーテル)、NaHCO<sub>3</sub> (炭酸水素ナトリウム)、NaBH<sub>4</sub> (水素化ホウ素ナトリウム)、NMM (N - メチルモルホリン)、NMR (核磁気共鳴)、PyBOP (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、RT (室温)、Rt (保持時間)、SPE (固相抽出)、TBTU (2 - (1 - H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)、TEA (トリエチルアミン)、TFA (トリフルオロ酢酸)、THF (テトラヒドロフラン)、TLC (薄層クロマトグラフィ)、UV (紫外線)。

#### 【0197】

##### in vitro アッセイの説明

##### S Y K フラッシュプレートアッセイ

キナーゼアッセイを、(例えばトップカウント(Topcount)測定では) 384 ウェルのフラッシュプレートアッセイ、または(リードシーカー(LEADseeker)測定では) 384 ウェルイメージフラッシュプレートアッセイのいずれかとして実施する。

#### 【0198】

2.5 nM の S Y K、400 nM のピオチン - A h a - A h a - K E D P D Y E W P S A K K および 10 μM の A T P (0.3 μCi の 33 P - A T P / ウェルを添加された) を、試験化合物とともにまたは試験化合物なしで、50 μl の全量 (60 mM の H e p e s、10 mM の M g C l<sub>2</sub>、1.2 mM のジチオスレイトール、0.02 % の B r i j 35、0.1 % の B S A、pH 7.5) で、30 で 1 時間インキュベートする。反応を、25 μl の 200 mM の E D T A で停止する。30 で 30 Min 後、液を除去し、各ウェルを 100 μl の 0.9 % 塩化ナトリウム溶液で 3 回洗浄する。非特異的な反応を、0.1 μM のスタウロスポリンの存在下で、決定する。放射能を、それぞれトップカウント (フラッシュプレートを使用する場合) またはリードシーカー (イメージフラッシュプレ

ートを使用する場合)で測定する。結果(例えばIC50値)を、IT部門(例えば、Symyx Assay Explorer、Genedata Screener)により提供されるプログラムツールで算出する。

【0199】

in vivoアッセイ

CIA

コラーゲン誘発関節炎(CIA)を誘導するために、オスDBA/1マウスに、500 µlのプリスタン-21日にi.p.注射する。0日に、マウスを、フロイント完全アジュバント(CFA)中100 µgのニワトリII型コラーゲン(CII)により、0日に、耳介とその裏側の一部位とに分けて経皮的に免疫する。21日に、マウスに、PBS中可溶性CIIを、i.p.追加免疫(100 µg)を行う。Syk阻害剤の投薬は、予防的なものである：0日に開始し、10日まで続けられ、ブースト前の20日に開始し、30日まで続けられる。化合物を、3、10および30 mg/kgの用量で、1日2回経口投与する。

【0200】

体重および臨床スコアを毎日記録する。関節炎重症度を、個々の肢において、炎症のアセスメントに基づく臨床スコア化システムを使用して格付けする。この臨床スコアのスケールは、個々の肢それぞれにつき0~4の範囲である。

【0201】

GIA

グルコース-6-ホスファートイソメラーゼ誘発関節炎(GIA)を誘導するために、メスDBA/1マウスに、フロイント完全アジュバント(CFA)中100 µgのG6P Iにより、0日に、耳介とその裏側の一部位とに分けて経皮的に免疫する。Syk阻害剤の投薬は、予防的に0日に開始し、14日まで継続する。化合物を、3、10および30 mg/kgの用量で、1日に2回経口的に投与する。

【0202】

体重と臨床スコアを毎日記録する。関節炎の重症度は、個々の肢において、炎症のアセスメントに基づく臨床スコア化システムを使用して格付けする。この臨床スコアのスケールは、個々の肢それぞれにつき0~4の範囲である。

【0203】

本明細書において、全ての温度は で表される。以下の例において、「慣用のワークアップ」は、次を意味する：必要ならば水を添加し、pHは、最終産物の構成に応じて、必要ならば2~10の値に調整し、混合物は、酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相は硫酸ナトリウム上で乾燥し、および蒸発され、残渣は、シリカゲル上のクロマトグラフィによって、および/または結晶化によって精製される。シリカゲルのRf値；溶出液：酢酸エチル/メタノール 9：1。

【0204】

後述する例において提供されるHPLCデータ(所定の保持時間)は、以下のようにして得られた。

方法：1 min 99%A；2.5 minに、99%A~100%B；次いで1.5 min 100%B、および1 min 99%A；カラムChromolith SpeedRod RP-18e；5.0~4.6 mm；検出220 nm(溶媒A：H<sub>2</sub>O(0.1% TFA)、溶媒B：ACN(0.1% TFA))。

【0205】

例において提供されるLCMSデータは、保持時間、純度および/またはm/zでの質量で与えられる。結果が以下のようにして得られた：質量スペクトル：LC/MS Waters ZMD(ESI)またはHP 1100シリーズのHewlett Packard System(イオン源：エレクトロスプレイ(正モード))；走査：100~1000 m/z；フラグメンテーション電圧：60 V；ガス温度：300、DAD：220 nm；流速：2.4 ml/min。使用されたスプリッターは、流速を、MSのDAD後に0.75 ml/minまで下げた；カラム：Ch

romolith Speed ROD RP-18e 50-4.6 ; 溶媒 : Merck KGaA社のLiChrosolv品質または方法において述べたとおりである。

【 0 2 0 6 】

方法 C : A - 1 0 m M、B - M E O H : フロー 1 . 0 m l / m i n、カラム : XBridge C8 ( 3 0 × 2 . 1 m m 3 . 5 U m、+ v e モード )。

【 0 2 0 7 】

方法 D : A - H<sub>2</sub>O 中 0 . 1 % T F A、B - A C N 中 0 . 1 % T F A : フロー - 2 . 0 m l / m i n ; カラム : XBridge C8 ( 5 0 × 4 . 6 m m 3 . 5 U m、+ v e モード )。

【 0 2 0 8 】

方法 E : 2 . 8 m i n 以内に、9 6 % C ~ 1 0 0 % D、次いで 0 . 5 m i n 1 0 0 % D、および 0 . 1 m i n 以内に 9 6 % C にまで。カラム Chromolith SpeedRod RP-18e ; 5 0 ~ 4 . 6 m m ; 検出 2 2 0 n m ; 溶媒 C : H<sub>2</sub>O ( 0 . 0 5 % H C O O H )、溶媒 D : A C N ( 0 . 0 5 % H C O O H )。

10

【 0 2 0 9 】

分取 H P L C を、Agilent 1200 で実施した ; カラム : Chromolith prep RP 18e Merck KGaA ; 移動相 : 水中 0 . 1 % ギ酸 / アセトニトリル中 0 . 1 % ギ酸。

【 0 2 1 0 】

<sup>1</sup>H NMR を、内部基準として重水素化溶媒の残留信号を使用して、Bruker DPX-300、DRX-400 または AVII-400 スペクトロメータに記録した。化学シフト ( ) を、残留溶媒信号 ( DMSO - d<sub>6</sub> において <sup>1</sup>H NMR で = 2 . 4 9 p p m ) と比較した p p m で報告する。<sup>1</sup>H NMR データを以下のようにして報告する : 化学シフト ( 多重度、結合定数、および水素の数 )。多重度を以下のように省略する : s ( 一重項 )、d ( 二重項 )、t ( 三重項 )、q ( 四重項 )、m ( 多重項 )、b r ( ブロード )。

20

【 0 2 1 1 】

マイクロ波化学は、単一モードのマイクロ波反応器である、Personal Chemistry の EmrysTM Optimiser で実施する。

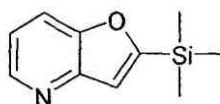
【 0 2 1 2 】

反応物質の製造

2 - ( トリメチルシリル ) フロ ( 3 , 2 - b ) ピリジン

【 化 8 】

30



【 0 2 1 3 】

エチニルトリメチルシラン ( 3 2 . 5 m l、0 . 2 2 9 8 m o l )、ヨウ化銅 ( I ) ( 2 . 2 g、0 . 0 1 1 4 m o l ) および塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ( 4 . 1 g、0 . 0 0 5 7 m o l ) を、ジオキサン ( 2 0 m l ) 中の 2 - ブロモピリジン - 3 - オール ( 2 0 g、0 . 1 1 4 9 m o l ) の脱気した溶液に加える。混合物を窒素下で 5 m i n 撹拌したのちに、トリエチルアミン ( 8 0 m l、0 . 5 7 4 7 m o l ) を加える。混合物を 5 0 0 で 1 8 h 加熱し、RT まで冷却し、セライトに通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮する。粗材料を、石油エーテルおよび酢酸エチル ( 9 0 : 1 0 ) を溶離液として使用して、カラムクロマトグラフィーで精製し、茶色液体として表題の化合物を得る ( 2 2 g、5 6 % )。TLC : ヘキサン / 酢酸エチル : ( 9 / 1 ) : R f = 0 . 5 0 ; LCMS ( 方法 B ) : 4 . 8 7 5 m i n ( 純度 9 8 . 4 % ) ;

40

【数 1】

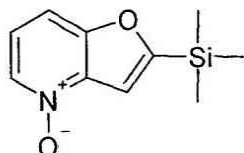
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  [ppm] 8.50-8.48 (1H, dd,  $J_1=1$  Hz,  $J_2=4.6$  Hz), 8.015-7.9923 (1H, dd,  $J_1=1$  Hz,  $J_2=8.32$  Hz), 7.352-7.350 (1H, d,  $J_1=0.8$  Hz), 7.314-7.280 (1H, m), 0.372-0.355 (9H, s).

【0214】

2 - (トリメチルシリル) フロ (3, 2 - b) ピリジン N - オキシド

【化 9】

10



【0215】

DCM (80 ml) 中 m-CPBA (17 g, 0.098 mmol) の溶液を、0 で乾燥 DCM (50 ml) 中の 2 - (トリメチルシリル) フロ (3, 2 - b) ピリジン (7.5 g, 0.0392 mol) の溶液に加える。反応混合物を RT で 4 h 撹拌した後、DCM (100 ml) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (2 x 100 ml) および飽和ブライン (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させ、薄茶色油として表題の化合物を得る (6 g, 73.5%)。TLC: クロロホルム/メタノール (9/1) : Rf = 0.8 ;

20

【数 2】

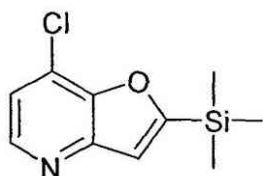
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  [ppm] 8.21-8.19 (1H, d,  $J_1=6.4$  Hz), 7.693-7.671 (1H, d,  $J_1=8.52$  Hz), 7.465-7.163 (1H, d,  $J_1=1$  Hz), 7.333-7.296 (1H, dd,  $J_1=6.36$  Hz,  $J_2=8.48$  Hz), 0.372-0.355 (9H, s).

30

【0216】

7 - クロロ - 2 - (トリメチルシリル) フロ (3, 2 - b) ピリジン

【化 10】



40

【0217】

POCl<sub>3</sub> (150 ml) 中の 2 - (トリメチルシリル) フロ (3, 2 - b) ピリジン N - オキシド (32 g, 0.153 mol) の溶液を、100 で 2 h、密封した圧力管中で加熱する。反応混合物を RT まで冷却し、真空下で濃縮し、残渣を DCM (500 ml) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム (100 ml x 2)、水 (50 ml x 2) で、および sat ブライン (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮する。粗材料を、石油エーテル/酢酸エチル (9:1) を溶離液として使用するカラムクロマトグラフィで精製し、薄茶色油として表題の化合物を得る (18 g, 52%)。TLC: ヘキサン/酢酸エチル: (8/2) : Rf = 0.80 ;



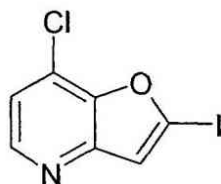
【数 3】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ [ppm] 8.461-8.448 (1 H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.502-7.477 (2 H, m), 0.372-0.355 (9H, s); LCMS (method C): 3.29 min (purity 95.8 %),  $M+H^+$  226.0.

【0218】

7 - クロロ - 2 - ヨード - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン

【化 1 1】



10

【0219】

N - ヨードスクシンイミド ( 1 1 0 g、0 . 4 8 6 m o l ) およびフッ化カリウム ( 3 . 2 g、0 . 0 5 3 m o l ) を、R T で乾燥アセトニトリル ( 6 5 m l ) 中の 7 - クロロ - 2 - ( トリメチルシリル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 1 1 g、0 . 0 4 8 6 m o l ) の攪拌溶液に加える。反応混合物を 5 0 で 2 h、窒素下で加熱し、R T まで冷却し、減圧下で蒸発する。残渣を、酢酸エチル ( 5 0 0 m l ) に溶解し、飽和チオ硫酸ナトリウム ( 1 0 0 m l  $\times$  2 )、水 ( 1 0 0 m l  $\times$  2 ) および飽和ブライン ( 1 0 0 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、灰白色固体として表題の化合物を得る ( 1 0 . 5 g、7 7 . 3 % )。T L C : ヘキサン / 酢酸エチル : ( 8 / 2 ) : R f = 0 . 6 0 ; L C M S ( 方法 D ) : 3 . 4 9 m i n ( 純度 9 7 . 7 % )、

20

【数 4】

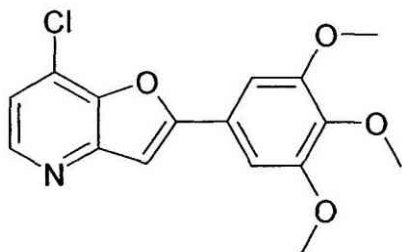
$M+H^+$  279.8;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  [ppm] 8.41-8.405 (1 H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.545 (1 H, s), 7.448-7.435 (1 H, d,  $J=5.2$  Hz).

30

【0220】

7 - クロロ - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン

【化 1 2】



40

【0221】

7 - クロロ - 2 - ヨード - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 1 , 4 6 7 m m o l )、3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゼンボロン酸 ( 1 , 5 3 9 m m o l )、酢酸パラジウム ( I I ) ( 0 , 0 7 6 m m o l )、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル ( 0 , 1 4 6 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 4 , 3 9 9 m m o l ) を、1 , 4 - ジオキサン ( 1 1 m l ) 中に懸濁し、水 ( 1 , 0 0 m l ) を加える。懸濁液を、マイクロ波中で 1 5 0 で 4 5 m i n にわたって加熱する。溶媒を真空で除去する。生成物を、カラムクロマトグラフィ (  $SiO_2$ 、ヘプタン、酢酸エチル ) で精製する。生成物を、黄

50

色粉末として単離する（収率 57 %）；LCMS（方法 E）：2.43 min（純度 100 %）、

【数 5】

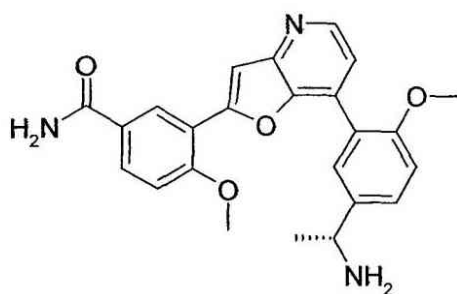
$M+H^+$  320.0;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.45 (d,  $J = 5.3$ , 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.49 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 7.29 (s, 2 H), 3.91 (s, 6H), 3.75 (s, 3 H).

【0222】

例 1

3 - { 7 - [ 5 - ( ( R ) - 1 - アミノ - エチル ) - 2 - メトキシ - フェニル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 1 ” )

【化 13】



【0223】

3 - ブロモ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 107 mg ; 0.500 mmol ) を加える前に、( R ) - ( + ) - t - ブチルスルフィンアミド ( 66 mg ; 0.550 mmol ) を、乾燥 THF ( 8 ml ) 中に溶解する。オルトチタン酸テトラエチル ( 0.231 ml ; 1.100 mmol ) を加え、混合物を 70 ° で 1 h 攪拌する。1 h 後、反応混合物を RT まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、少量の水 / 1 N の HCl へ加え、有機相を分離し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、ろ過し、真空蒸発させ、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル ) - メタ - ( E ) - イリデンアミド ( 170.000 mg ; 0.534 mmol ) を得る。

【0224】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル ) - メタ - ( E ) - イリデンアミド ( 170.000 mg ; 0.534 mmol ) を、 $N_2$  下で 8 ml のジクロロメタン中に溶解し、2 ml のジクロロメタン中 THF / トルエン 1 : 3 ( 3.8 ml ; 5.342 mmol ) 中メチルマグネシウムブロミド溶液 1.4 M の溶液を、 $N_2$  下、RT で分割してゆっくり加え、反応混合物を 1 h 攪拌する。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和  $NH_4Cl$  溶液で洗浄する。有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、ろ過し、真空蒸発させ、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [ ( R ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - アミド ( 180.000 mg ; 0.495 mmol ) を得る。

【0225】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [ ( R ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - アミド ( 180.000 mg ; 0.538 mmol )、( ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 167.439 mg ; 0.646 mmol )、酢酸カリウム ( 158.543 mg ; 1.615 mmol ) を組み合わせ、ジオキサン中に懸濁する。懸濁液を  $N_2$  でパージし、触媒ビス ( トリフェニルホスフィン ) - パラジウム ( II ) - クロリド ( 15.2 % Pd ) ( 11.339 mg ; 0.016 mmol ; 3.00 mmol % ) を加える。反応容器を  $N_2$  下で密封し、マイクロ波により 1 時間 130 ° に加熱する。反応混合物を、セライトに通して吸引ろ過する。ろ液を真空蒸発させ、2 - メチル - プロ

10

20

30

40

50

パン - 2 - スルフィン酸 { ( R ) - 1 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラ  
メチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - エチル } - アミド  
( 483 . 000 mg ; 0 . 849 mmol ) を得る。

【 0226 】

7 - クロロ - 2 - ヨード - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 0 , 021 mol ; 95 , 0  
0 mol % )、2 - メトキシ - 5 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 ( 5 , 000 g  
; 22 , 620 mmol ; 100 , 00 mol % ) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 0 , 068 mol  
1 ) を DMF ( 60 , 000 ml ) 中に懸濁し、水 ( 6 ml ) を加える。反応溶液を  $\text{N}_2$   
で 5 min パージし、その後、ビス ( トリフェニルホスフィン ) - パラジウム ( II ) -  
クロリド ( 15 , 2 % Pd ) ( 2 , 262 mmol ) を加える。反応物を 16 h、100  
に加熱する。溶媒を真空下で除去し、EtOH 中に懸濁し、ろ過する。沈殿物を水と Et  
で洗浄する。生成物 3 - ( 7 - クロロ - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - 4 -  
メトキシ - 安息香酸メチルエステルを固体 ( 6 . 08 g ) として得る ; LCMS (ESI+) [M+H]  
] 318。

10

【 0227 】

3 - ( 7 - クロロ - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メトキシ - 安息香  
酸メチルエステル ( 6 , 080 g ) を THF ( 250 ml ) 中に懸濁し、水 ( 100 , 0  
00 ml ) 中  $\text{LiOH}$  ( 2 , 196 g ) に加える。反応物を 60 で 16 h 撹拌する。T  
HF を真空下で除去し、2 n の HCl で pH を 2 に調整する。沈殿物をろ過し、真空乾燥  
する。3 - ( 7 - クロロ - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メトキシ - 安  
息香酸を無色固体 ( 5 , 6 g ) として得る ; LCMS (ESI+) [M+H] 304。

20

【 0228 】

3 - ( 7 - クロロ - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メトキシ - 安息香  
酸 ( 6 . 4 g ) を DCM ( 250 ml ) 中に懸濁し、DMF ( 0 , 053 ml ) を加える  
。懸濁液を 0 まで冷却し、塩化オキサリル ( 4 , 340 ml ) をゆっくりと加える。反  
応溶液を RT になるようにし、2 h 撹拌する。溶媒を真空中で除去し、ジオキサン中の  $\text{NH}_3$   
( 0 . 5 N ; 100 ml ) を加え、1 . 5 h 撹拌する。反応溶液を aq  $\text{NH}_3$  ( 32  
%、100 , 000 ml ) 中へ注ぎ、30 min 撹拌する。3 - ( 7 - クロロ - フロ [ 3  
, 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メトキシ - ベンズアミドを白色粉末 ( 5 , 3 g )  
として得る ; Rt 2.36 min ; LCMS (ESI+) [M+H] 303.1 m/z ;

30

【 0229 】

3 - ( 7 - クロロ - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メトキシ - ベンズ  
アミド ( 100 , 00 mg ; 0 , 330 mmol ; 100 , 00 mol % )、2 - メチル  
- プロパン - 2 - スルフィン酸 { ( R ) - 1 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 -  
テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - エチル } -  
アミド ( 151 , 169 mg ; 0 , 396 mmol ; 120 , 00 mol % )、パラジウ  
ム ( II ) - アセタート ( 47 % Pd ; 0 , 017 mmol ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 13  
6 , 972 mg ; 0 , 991 mmol ; 300 , 00 mol % ) を組み合わせて、ジオキ  
サン / 水中に懸濁し、懸濁液を  $\text{N}_2$  でパージし、触媒 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ -  
2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル ( 6 , 781 mg ; 0 , 017 mmol ; 5 , 00 m  
ol % ) を加え、混合物を  $\text{N}_2$  下で密封し、マイクロ波 : 160 / 0 , 75 h で加熱す  
る。反応混合物を珪藻土に通してろ過し、ろ液を真空濃縮し、残りの沈殿物を DCM で抽  
出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ろ過後、ろ液を真空濃縮し、生成物を無色粉末として得  
る ( 280 mg ; 含量 48 %、LCMS (ESI+) [M+H] 522.2 m/z )。

40

【 0230 】

4 - メトキシ - 3 - ( 7 - { 2 - メトキシ - 5 - [ ( R ) - 1 - ( ( R ) - 2 - メチル  
- プロパン - 2 - スルフィニルアミノ ) - エチル ] - フェニル } - フロ [ 3 , 2 - b ]  
ピリジン - 2 - イル ) - ベンズアミド ( 280 , 000 mg ; 0 , 258 mmol ) を乾燥  
ジクロロメタン ( 10 , 000 ml ) 中に溶解し、塩化水素溶液 ( 1 , 4 - ジオキサン中  
、4 N ) ( 0 , 386 ml ; 1 , 546 mmol ) を加え、反応物を rt で 0 , 5 h 撹拌

50

する。ジエチルエーテルを吸引ろ過した反応混合物に加える。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製し、3 - { 7 - [ 5 - ( ( R ) - 1 - アミノ - エチル ) - 2 - メトキシ - フェニル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( 65 . 000 mg ; 0 . 156 mmol ) を得る ;

【数 6】

LCMS (ESI+)

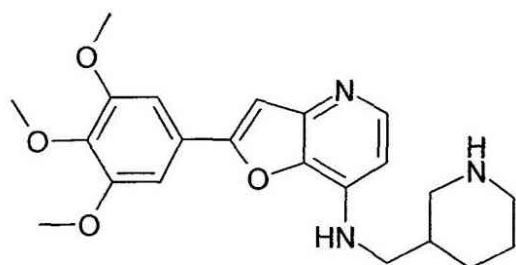
[M+H]<sup>+</sup> 418.2 m/z; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, rotamers) δ [ppm] 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 – 6.93 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.27 (dt, J = 3.7, 1.8 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H).

【 0 2 3 1 】

例 2

ピペリジン - 3 - イルメチル - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - アミン ( “ A 2 ” )

【化 1 4】



【 0 2 3 2 】

窒素雰囲気下、7 - クロロ - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 100 mg ; 0 , 313 mmol )、2 - ( ジシクロヘキシルホスフィノ ) - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル 1 , 1 ' - ビフェニル ( 2 mg ; 0 , 003 mmol )、クロロ [ 2 - ( ジシクロヘキシルホスフィノ ) - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリ - i - プロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル ] [ 2 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ] パラジウム ( II ) ( 3 mg ; 0 , 003 mmol ) および tert - ブチルナトリウム ( 61 mg ; 0 , 626 mmol ) を、乾燥 1 , 4 - ジオキサン ( 1 , 5 ml ) に溶解する。3 - ( アミノメチル ) - 1 - Boc - ピペリジン ( 80 mg ; 0 , 375 mmol ) を、マイクロ波反応器中 110 ° で 2 h 加熱した混合物に加える。混合物を真空蒸発させ、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ ( ジクロロメタン / MeOH 9 : 1 ) で精製し、鮮黄色固体として 3 - { [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルアミノ ] - メチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 144 mg ; 0 , 289 mmol ) を得る。固体をジオキサン中 4 M の HCl ( 5 . 7 ml ) 中に溶解し、16 h 攪拌する。沈殿物をろ別し、ジオキサンで洗浄し、50 ° で 16 h 乾燥させ、114 mg のピペリジン - 3 - イルメチル - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - アミンを塩酸塩として得る ;

## 【数 7】

HPLC: Rt 2.35 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 398.2 m/z; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 14.36 – 14.02 (m, 1H), 9.28 – 9.10 (m, 1H), 9.10 – 8.88 (m, 1H), 8.79 – 8.58 (m, 1H), 8.39 – 8.02 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.04 – 6.84 (m, 1H), 3.93 (s, 7H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 2.75 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.27 – 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.54 (m, 1H), 1.40 – 1.23 (m, 1H).

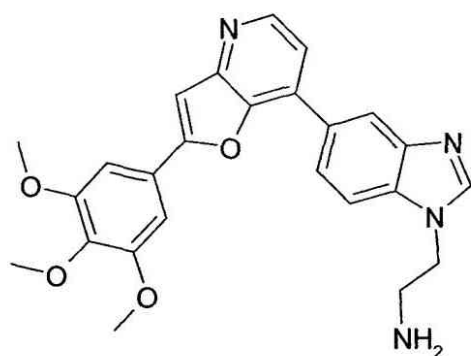
10

## 【0233】

## 例 3

2 - { 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - エチルアミン ( “ A 3 ” )

## 【化 1 5】



20

## 【0234】

例 1 に類似したものに従った鈴木反応。

2 - { 2 - ニトロ - 4 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - フェニルアミノ } - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 156 . 200 mg ; 0 . 219 mmol ; 100 . 00 mol % ) を、メタノール ( 6 . 3 ml ) と THF ( 5 . 6 ml ) との混合物中に溶解する。スポンジニッケル触媒 ( 100 mg ) を、水素雰囲気下で 2 h 撹拌した混合物に加える。混合物をセライトに通してろ過し、真空蒸発させ、2 - { 2 - アミノ - 4 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - フェニルアミノ } - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 65 , 00 mg ; 0 , 112 mmol ) を得る。

30

## 【0235】

2 - { 2 - アミノ - 4 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - フェニルアミノ } - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 48 mg ; 75 , 2 μmol ) を、オルトギ酸トリメチル ( 500 μl ; 4 , 570 mmol ) 中に溶解する。トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム ( III ) ( 0 , 50 mg ; 0 , 806 μmol ) を、RT で 22 h 撹拌した溶液に加える。混合物を 20 ml の酢酸エチルに注ぎ、水とブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上でろ過し、真空蒸発させる。粗生成物を、分取 HPLC ( Agilent Chemstation、Chromolith RP18 e ; 100-25、勾配 : 99 % H<sub>2</sub>O ( 0 , 1 % TFA ) + 1 % ACN ( 0 , 1 % TFA ) ~ 70 % ACN ( 0 , 1 % TFA ) 、220 nm ; フロー : 50 ml / min ) で精製する。蒸発すると、2 - { 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - エチル ) - カルバミ

40

50

ン酸 *tert*-ブチルエステル (16, 20 mg; 28, 706  $\mu$ mol) を得る。

【0236】

2 - { 5 - [ 2 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - エチル ) - カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (16, 20 mg; 28, 706  $\mu$ mol) を、2 - プロパノール中の HCl (0, 37 ml; 2, 009 mmol) で処置し、50 で 18 h 攪拌する。得られる懸濁液に水を加え、混合物を凍結乾燥し、2 - { 5 - [ 2 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - エチルアミン (13, 00 mg; 0, 027 mmol) を得る；

【数8】

10

HPLC: Rt 2.36 min; LCMS (ESI+)

[M+H<sup>+</sup>] 445.2 m/z; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 9.20 (s, 1H), 8.72 – 8.61 (m, 2H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 4.79 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 7H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 11.2, 5.5 Hz, 2H).

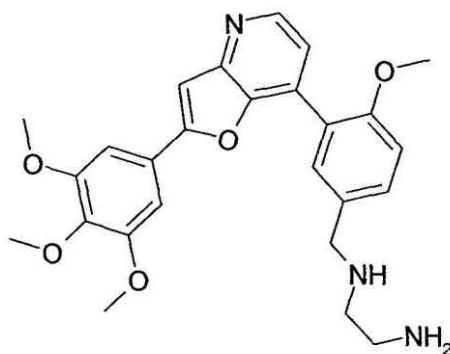
【0237】

類似の反応によって、以下の化合物が得られる：

20

N1 - { 4 - メトキシ - 3 - [ 2 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンジル } - エタン - 1, 2 - ジアミン ( “ A4 ” )

【化16】



30

HPLC: Rt 2.33 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 464.2 m/z;

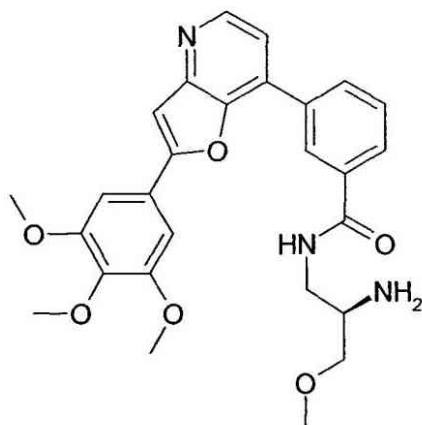
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] 9.34 (s, 2H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 3H), 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 – 7.68 (m, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.90 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.25 – 3.13 (m, 4H);

40

【0238】

N - ( ( R ) - 2 - アミノ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 - [ 2 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A5 ” )

## 【化 1 7】



10

HPLC: Rt 2.49 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 492.2 m/z;

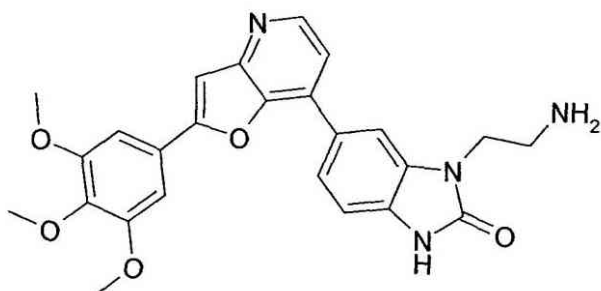
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.37 – 8.32 (m, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (t, J = 11.8 Hz, 6H), 3.34 (s, 3H);

20

## 【 0 2 3 9 】

1 - ( 2 - アミノ - エチル ) - 6 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( “ A 6 ” )

## 【化 1 8】



30

HPLC: Rt 2.43 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 461.2 m/z;

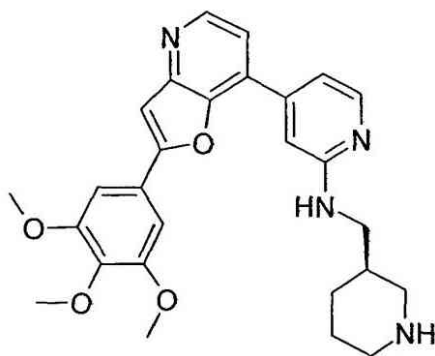
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.33 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.80 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 7H), 3.75 (s, 4H), 3.19 (d, J = 5.7 Hz, 3H);

40

## 【 0 2 4 0 】

( R ) - 1 - ピペリジン - 3 - イルメチル - { 4 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ピリジン - 2 - イル } - アミン ( “ A 7 ” )

【化 19】



10

HPLC: Rt 2.44 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 475.2 m/z;

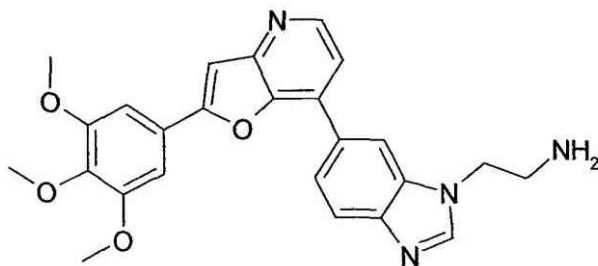
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.95 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 3.94 (s, 8H), 3.75 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 22.1, 10.7 Hz, 2H), 2.21 – 2.06 (m, 1H), 1.91 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 1H);

20

【 0 2 4 1 】

2 - { 6 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - エチルアミン ( “ A 8 ” )

【化 20】



30

HPLC: Rt 2.4 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 445.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 3H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H);

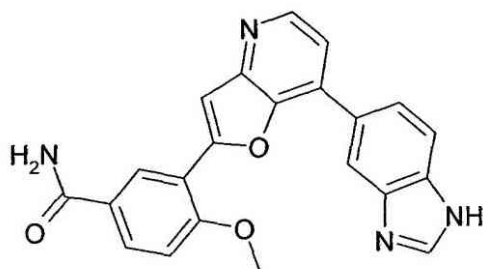
40

【 0 2 4 2 】

3 - [ 7 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 9 ” )



## 【化 2 1】



HPLC: Rt 2.36 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 385.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.76 (s, 1H), 8.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.1 Hz, 3H);

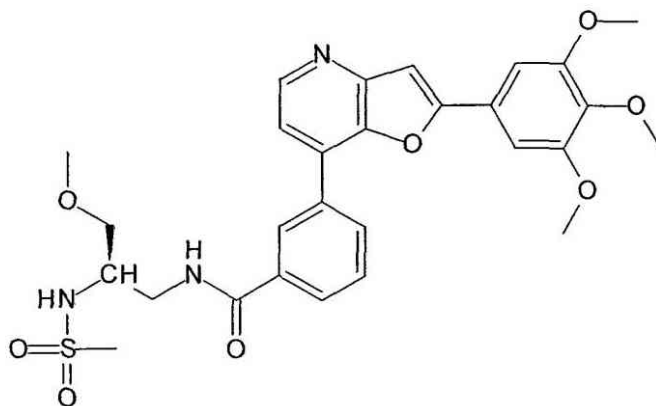
10

## 【 0 2 4 3 】

N - ( ( R ) - 2 - メタンスルホニルアミノ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 1 0 ” )

20

## 【化 2 2】



30

HPLC: Rt 2.57 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 570.2 m/z;

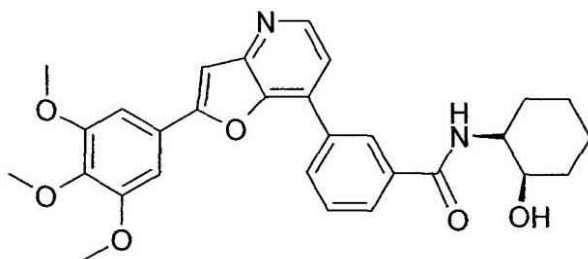
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (d, J = 46.0 Hz, 13H), 3.29 (s, 3H), 2.92 (s, 3H);

40

## 【 0 2 4 4 】

N - ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 1 1 ” )

## 【化 2 3】



HPLC: Rt 2.63 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 503.2 m/z;

10

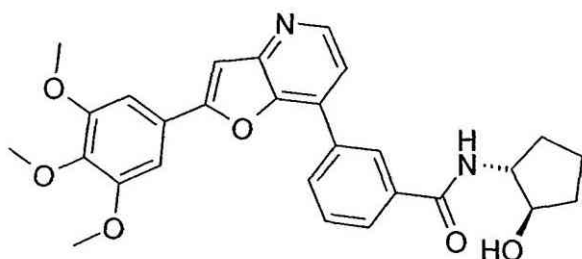
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.81 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 11.2, 7.8 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.34 (s, 2H);

## 【 0 2 4 5 】

N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 1 2 ” )

20

## 【化 2 4】



HPLC: Rt 2.57 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 489.2 m/z;

30

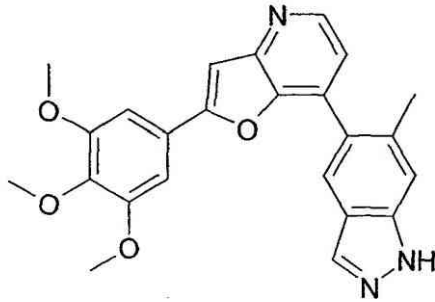
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.79 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 3H), 7.37 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.87 (dt, J = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.58 – 1.43 (m, 2H);

## 【 0 2 4 6 】

7 - ( 6 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 1 3 ” )

40

## 【化 2 5】



10

HPLC: Rt 2.53 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 416.2 m/z;

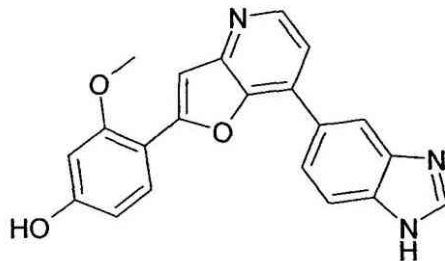
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 13.12 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 2.37 (s, 3H);

## 【 0 2 4 7 】

4 - [ 7 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 3 - メトキシ - フェノール ( “ A 1 4 ” )

## 【化 2 6】

20

HPLC: Rt 1.79 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 358.1 m/z;

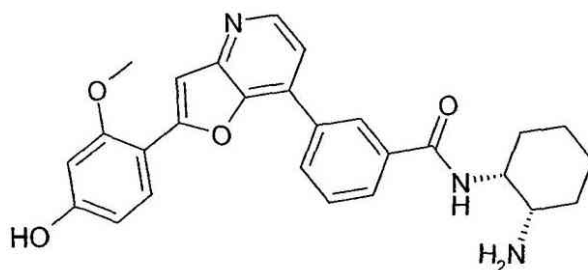
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.57 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 10.9, 5.1 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 4H);

30

## 【 0 2 4 8 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 1 5 ” )

## 【化 2 7】



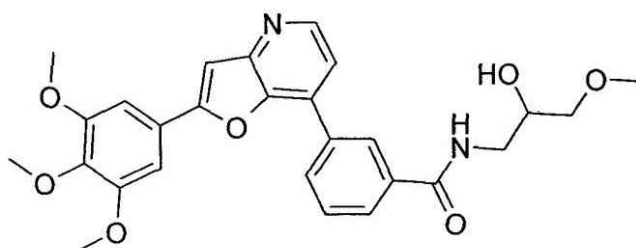
HPLC: Rt 1.98 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 458.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 3H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.93 (s, 4H), 1.99 – 1.79 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 29.3, 11.3 Hz, 4H), 1.42 (s, 2H);

## 【 0 2 4 9】

N - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 1 6 ” )

## 【化 2 8】



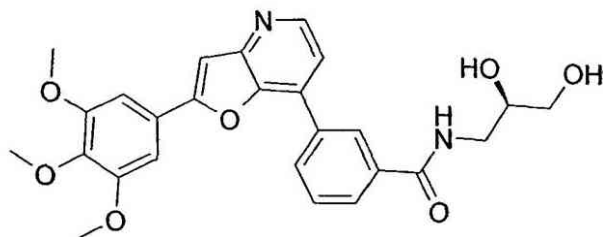
HPLC: Rt 2.49 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 493.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.86 (s, 1H), 8.71 – 8.60 (m, 2H), 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.82 (dd, J = 11.3, 5.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.32 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 5H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz, 2H);

## 【 0 2 5 0】

N - ( ( R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 1 7 ” )

## 【化 29】



HPLC: Rt 2.47 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 479.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.85 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 – 7.66 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 3.93 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 3.71 – 3.56 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.24 (dd, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H);

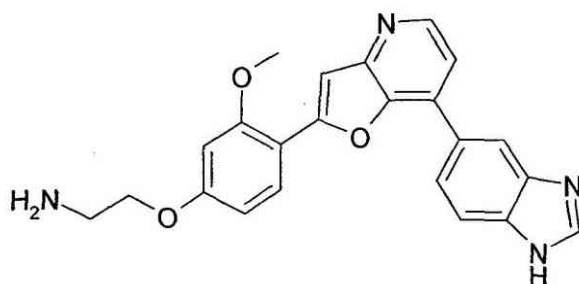
10

## 【 0 2 5 1 】

2 - { 4 - [ 7 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 3 - メトキシ - フェノキシ } - エチルアミン ( “ A 1 8 ” )

20

## 【化 30】



HPLC: Rt 1.67 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 401.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.47 (s, 1H), 8.69 – 8.61 (m, 2H), 8.27 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 10.8, 5.5 Hz, 3H);

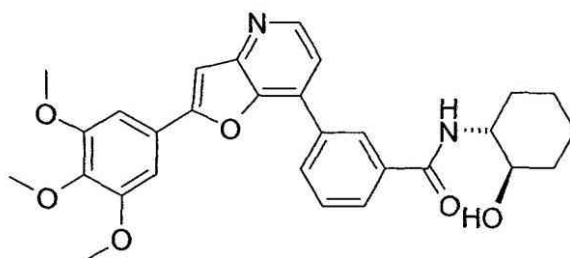
30

## 【 0 2 5 2 】

N - ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 1 9 ” )

40

## 【化 3 1】



HPLC: Rt 2.60 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 503.2 m/z;

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.81 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.27 (d, J = 8.4 Hz, 4H);

## 【 0 2 5 3 】

N - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 2 0 ” ) 20

## 【数 9】

HPLC: Rt 2.45 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 479.2 m/z;

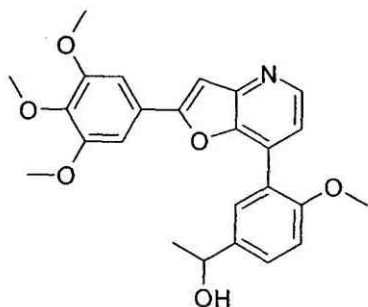
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.85 (s, 1H), 8.63 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 3H), 7.38 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 3.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.29 – 3.14 (m, 1H);

30

## 【 0 2 5 4 】

1 - { 4 - メトキシ - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - フェニル } - エタノール ( “ A 2 1 ” )

## 【化 3 2】



10

HPLC: Rt 2.52 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 436.2 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.50 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 5.14 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J$  = 6.3, 4.2 Hz, 1H), 3.86 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 9H), 3.72 (s, 3H), 1.38 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H);

## 【 0 2 5 5 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 2 2 ” )

20

## 【 数 1 0 】

HPLC: Rt 2.51 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 489.2 m/z;

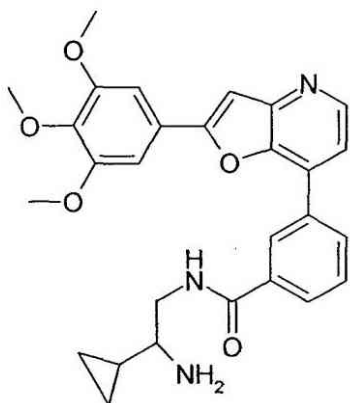
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.81 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.29 – 8.19 (m, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.78 – 7.62 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 4.69 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J$  = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 1.80 (dddd,  $J$  = 16.6, 15.6, 14.1, 10.2 Hz, 4H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.53 (dd,  $J$  = 8.6, 5.1 Hz, 1H);

30

## 【 0 2 5 6 】

N - ( 2 - アミノ - 2 - シクロプロピル - エチル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 2 3 ” )

## 【化 3 3】



10

HPLC: Rt 2.43 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 488.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.40 – 8.31 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 1.09 – 0.94 (m, 1H), 0.68 – 0.53 (m, 2H), 0.49 (td, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 0.36 (td, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H);

20

## 【 0 2 5 7 】

N - ( 3 - アミノ - シクロブチル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 2 4 ” )

## 【化 3 4】



30

HPLC: Rt 2.02 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 474.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 3H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.70 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 7H), 3.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.49 (dd, J = 6.1, 4.3 Hz, 4H DMSO ピーク下);

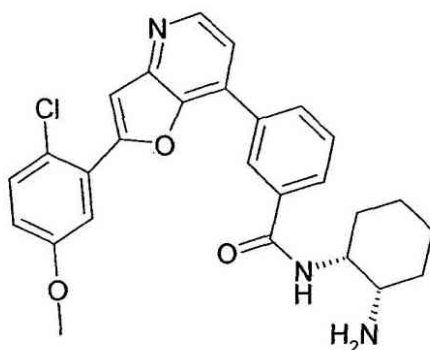
40

## 【 0 2 5 8 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 2 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 2 5 ” )



## 【化 3 5】



10

HPLC: Rt 2.28 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 476.2 m/z;

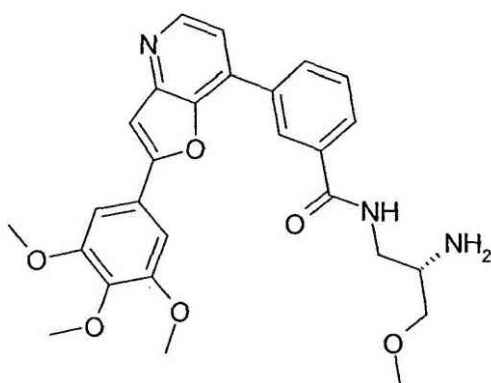
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 – 8.31 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 3H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 4H), 1.42 (t, J = 10.5 Hz, 2H);

20

## 【 0 2 5 9 】

N - ( ( S ) - 2 - アミノ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 2 6 ” )

## 【化 3 6】



30

HPLC: Rt 2.05 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 492.2 m/z;

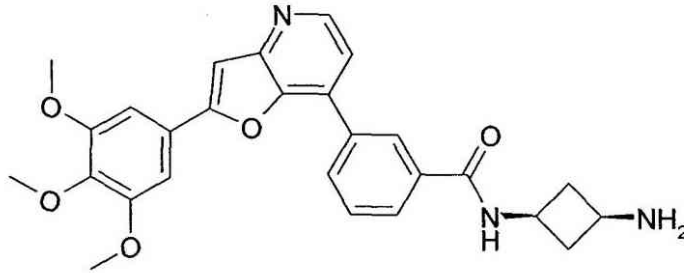
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.16 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.44 – 8.35 (m, 1H), 8.32 (s, 3H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 3.95 (s, 7H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 6H), 3.34 (s, 3H);

40

## 【 0 2 6 0 】

N - ( 3 - アミノ - シクロブチル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 2 7 ” )

## 【化 3 7】



10

HPLC: Rt 2.02 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 474.2 m/z;

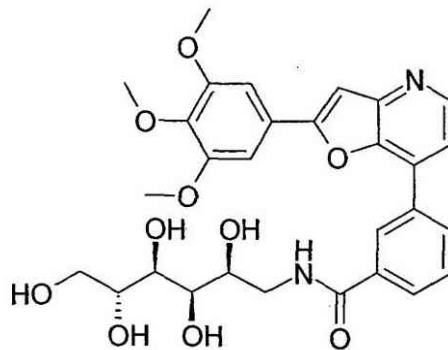
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 3H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 3.93 (s, 7H), 3.76 (s, 4H), 3.50 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.27 (ddd, J = 17.9, 8.9, 2.7 Hz, 2H);

## 【 0 2 6 1】

20

N - ( ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 R ) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 2 8 ” )

## 【化 3 8】



30

HPLC: Rt 2.40 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 569.2 m/z;

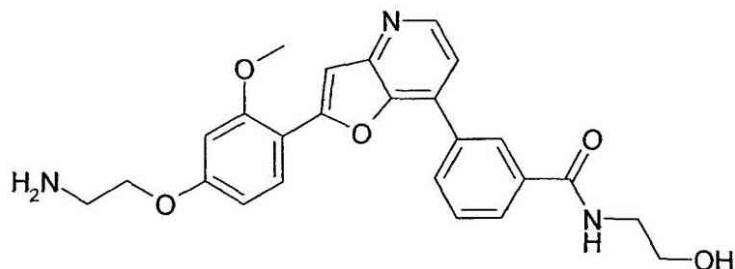
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 3H), 7.38 (s, 2H), 3.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H), 3.62 – 3.45 (m, 4H), 3.41 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 3.37 – 3.28 (m, 1H);

40

## 【 0 2 6 2】

3 - { 2 - [ 4 - ( 2 - アミノ - エトキシ ) - 2 - メトキシ - フェニル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル } - N - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ベンズアミド ( “ A 2 9 ” )

## 【化 3 9】



10

HPLC: Rt 1.79 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 448.1 m/z;

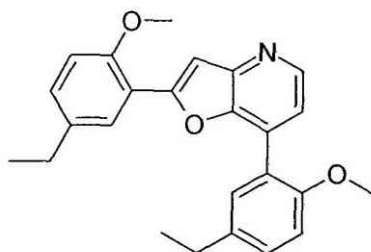
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 3H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.26 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 3H);

## 【 0 2 6 3】

20

2, 7 - ビス - ( 5 - エチル - 2 - メトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 3 0 ” )

## 【化 4 0】



30

HPLC: Rt 2.88 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 388.1 m/z;

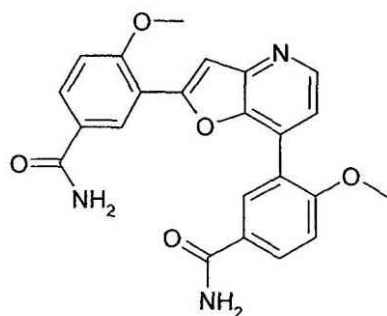
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 15.8, 8.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

## 【 0 2 6 4】

40

3 - [ 2 - ( 5 - カルバモイル - 2 - メトキシ - フェニル ) フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 3 1 ” )

## 【化 4 1】



10

HPLC: Rt 2.37 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 418.1 m/z;

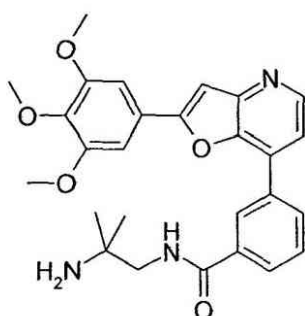
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 – 8.03 (m, 2H), 8.00 – 7.87 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H);

## 【 0 2 6 5 】

N - ( 2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 3 2 ” )

20

## 【化 4 2】



30

HPLC: Rt 0.42 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 476.2 m/z;

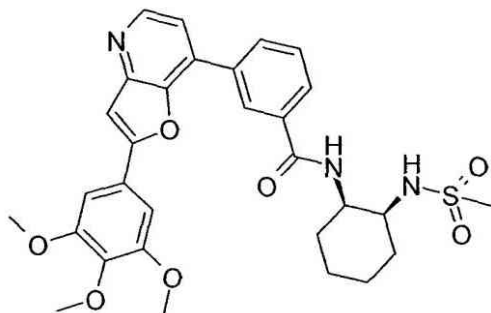
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.87 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 5H), 7.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 3.92 (s, 7H), 3.75 (s, 4H), 3.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H);

## 【 0 2 6 6 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - メタンシルホニルアミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 3 3 ” )

40

## 【化 4 3】



10

HPLC: Rt 2.61 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 580.2 m/z;

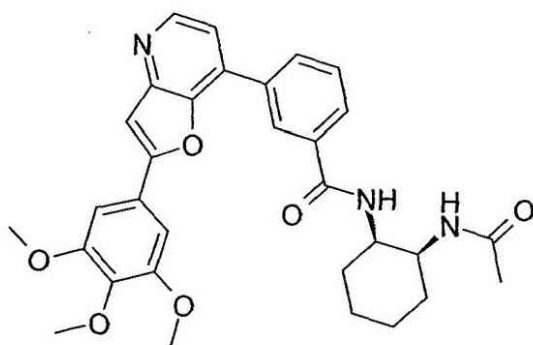
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.82 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.0, 5.9 Hz, 2H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.82 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 1.75 – 1.54 (m, 5H), 1.49 – 1.27 (m, 2H);

20

## 【 0 2 6 7 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アセチルアミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 3 4 ” )

## 【化 4 4】



30

HPLC: Rt 2.56 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 544.3 m/z;

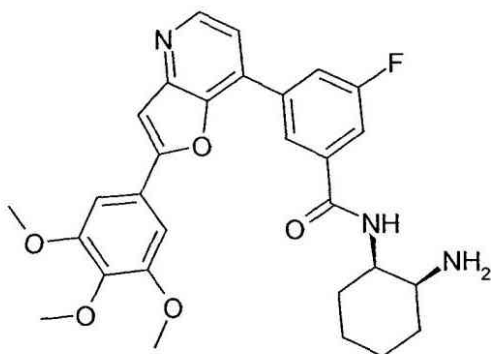
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37 – 8.27 (m, 1H), 8.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 4.21 – 4.06 (m, 2H), 3.98 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 3.81 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.69 (dddd, J = 35.1, 23.0, 13.1, 8.6 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 2H);

40

## 【 0 2 6 8 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - フルオロ - 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 3 5 ” )

## 【化 4 5】



10

HPLC: Rt 2.53 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 520.3 m/z;

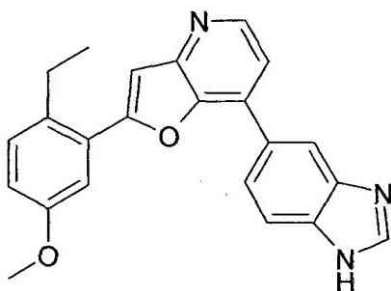
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.74 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 3H), 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.61 (m, 5H), 1.51 – 1.33 (m, 2H);

20

## 【 0 2 6 9 】

7 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 2 - エチル - 5 - メトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 3 6 ” )

## 【化 4 6】



30

HPLC: Rt 2.08 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 370.2 m/z;

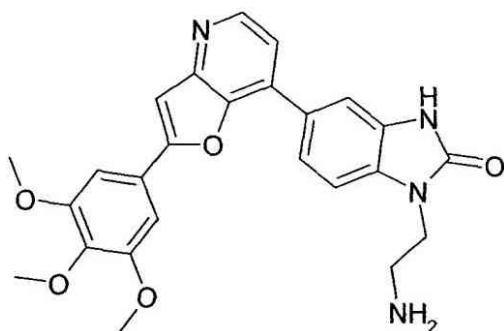
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.78 (s, 1H), 8.99 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 20.5, 5.7 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

40

## 【 0 2 7 0 】

1 - ( 2 - アミノ - エチル ) - 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ( “ A 3 7 ” )

## 【化 4 7】



10

HPLC: Rt 2.41 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 461.2 m/z;

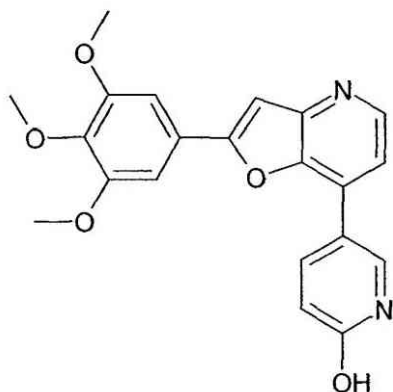
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.34 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.76 (s, 4H), 3.18 (d, J = 5.8 Hz, 2H);

## 【 0 2 7 1 】

20

5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ピリジン - 2 - オール ( “ A 3 8 ” )

## 【化 4 8】



30

HPLC: Rt 2.43 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 379.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.58 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.75 (s, 3H).

40

## 【 0 2 7 2 】

4 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ピリジン - 2 - オール ( “ A 3 9 ” )

## 【 数 1 1 】

HPLC: Rt 2.44 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 379.1 m/z;

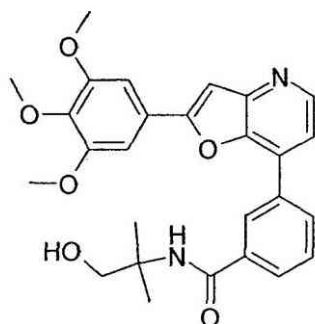
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.75 (s, 3H);

## 【 0 2 7 3 】

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメ  
トキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 4  
0 ” )

10

## 【 化 4 9 】



20

HPLC: Rt 2.57 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 477.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.82 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 2H), 3.94 (s, 8H), 3.75 (s, 4H), 3.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H);

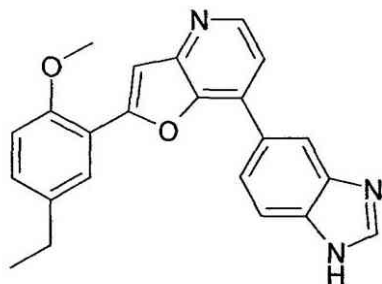
30

## 【 0 2 7 4 】

7 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 5 - エチル - 2 - メトキシ - フェ  
ニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 4 1 ” )



【化 5 0】

HPLC: Rt 2.15 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 370.1 m/z;

10

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.58 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 4H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

【 0 2 7 5 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 2 - エチル - 5 - メトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 4 2 ” )

20

【 数 1 2 】

HPLC: Rt 2.27 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 470.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 3H), 7.89 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 14.4, 5.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.88 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86 (ddd, J = 26.4, 13.2, 5.6 Hz, 2H), 1.79 – 1.59 (m, 4H), 1.41 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

30

【 0 2 7 6 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 5 - エチル - 2 - メトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 4 3 ” )

## 【 数 1 3 】

HPLC: Rt 2.34 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 470.1 m/z;

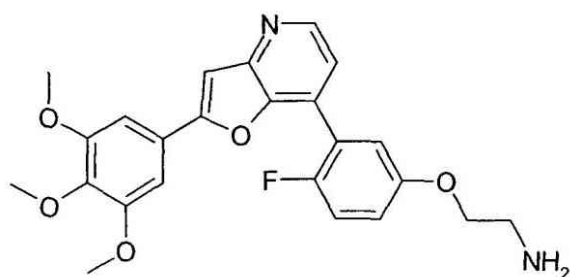
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 3H), 7.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.68 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.73 (ddd, J = 35.1, 9.2, 3.5 Hz, 4H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

10

## 【 0 2 7 7 】

2 - { 4 - フルオロ - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - フェノキシ } - エチルアミン ( “ A 4 4 ” )

## 【 化 5 1 】



20

HPLC: Rt 2.48 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 493.1 m/z;

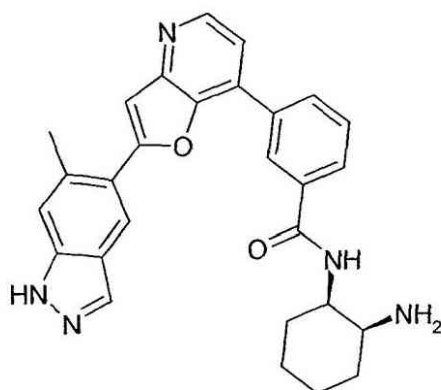
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 4.26 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 10.5, 5.4 Hz, 2H);

30

## 【 0 2 7 8 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 6 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 4 5 ” )

【化52】



10

HPLC: Rt 2.41 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 466.2 m/z;

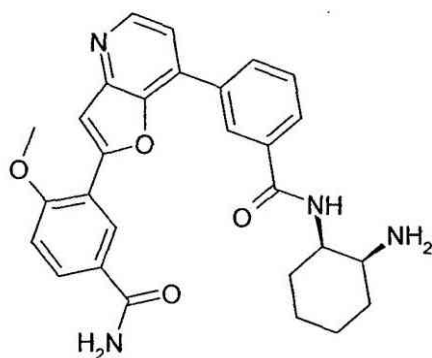
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 3H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.39 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.69 (ddd, J = 23.3, 16.9, 9.4 Hz, 4H), 1.40 (s, 2H);

20

【0279】

3 - { 7 - [ 3 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシルカルバモイル ) - フェニル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 46 ” )

【化53】



30

HPLC: Rt 2.39 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 485.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.71 – 8.63 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 7.91 (s, 3H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.58 (m, 4H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H);

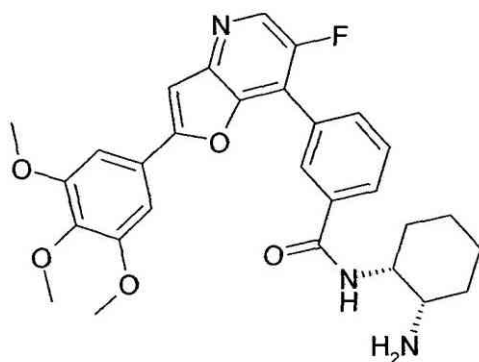
40

【0280】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 6 - フルオロ - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 47 ” )

50

## 【化 5 4】



10

HPLC: Rt 2.48 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 520.2 m/z;

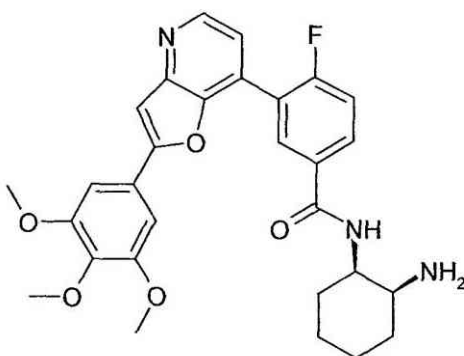
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (ddd, J = 9.6, 6.1, 3.4 Hz, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.59 (m, 4H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H);

20

## 【 0 2 8 1】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - ミノ - シクロヘキシル ) - 4 - フルオロ - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 4 8 ” )

## 【化 5 5】



30

HPLC: Rt 2.47 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 520.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 1H), 7.90 (s, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 1.91 – 1.56 (m, 6H), 1.41 (s, 2H);

40

## 【 0 2 8 2】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 2 - エチル - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 4 9 ” )

【数 1 4】

HPLC: Rt 2.22 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 440.1 m/z;

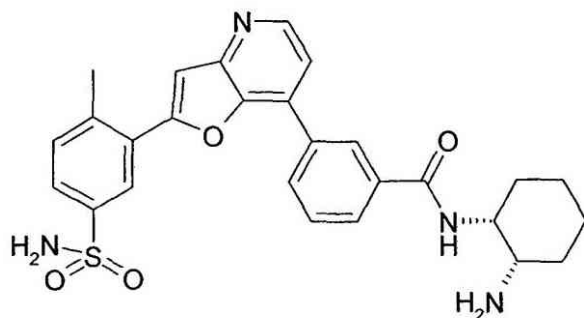
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 – 7.36 (m, 3H), 4.36 (dd, J = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 2.95 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88 (ddd, J = 26.6, 12.4, 4.7 Hz, 2H), 1.79 – 1.59 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

10

【0 2 8 3】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 2 - メチル - 5 - スルファモイル - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 5 0 ” )

【化 5 6】



20

HPLC: Rt 1.96 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 505.2 m/z;

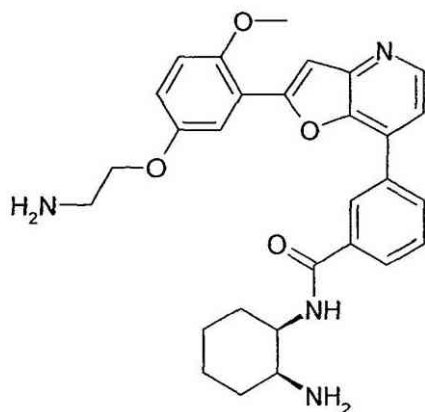
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 3H), 7.85 (dd, J = 5.5, 3.6 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 4H), 1.41 (s, 2H);

30

【0 2 8 4】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - { 2 - [ 5 - ( 2 - アミノ - エトキシ ) - 2 - メトキシ - フェニル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル } - ベンズアミド ( “ A 5 1 ” )

【化 5 7】



10

HPLC: Rt 2.52 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 501.3 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 8.14 (s, 3H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.25 (dd, J = 10.4, 5.3 Hz, 2H), 1.90 (ddd, J = 25.7, 13.7, 6.3 Hz, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 4H), 1.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H);

20

【 0 2 8 5 】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - { 2 - [ 4 - ( 2 - アミノ - エトキシ ) - 2 - メチル - フェニル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル } - ベンズアミド ( “ A 5 2 ” )

30

【数 1 5】

HPLC: Rt 2.51 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 485.3 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.68 – 8.61 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 4H), 8.07 (s, 3H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 4H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H);

40

【 0 2 8 6 】

7 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 5 3 ” )

## 【数 1 6】

HPLC: Rt 1.74 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 370.2 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 9.64 (s, 2H), 8.35 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (s, 4H);

## 【0 2 8 7】

3 - [ 7 - ( 6 - フルオロ - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 5 4 ” )

10

## 【数 1 7】

HPLC: Rt 2.52 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 378.1 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.63 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.07 (s, 4H), 2.36 (s, 3H);

## 【0 2 8 8】

20

N - ( 2 - アミノ - エチル ) - 3 - フルオロ - 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 5 5 ” )

## 【数 1 8】

HPLC: Rt 2.40 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 466.2 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 9.02 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.77 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.65 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 4H), 7.86 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.04 (dd,  $J = 11.8, 5.9$  Hz, 2H);

30

## 【0 2 8 9】

N - ( 2 - アミノ - エチル ) - 3 - メチル - 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 5 6 ” )

## 【数 1 9】

HPLC: Rt 2.43 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 462.2 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.89 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.69 – 8.59 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 4H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 3.02 (dd,  $J = 11.9, 6.0$  Hz, 2H), 2.53 (s, 3H);

40

## 【0 2 9 0】

N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - 3 - メチル - 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 5 7 ” )

## 【数 2 0】

HPLC: Rt 2.44 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 476.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.65 – 8.56 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.8 Hz, 5H), 7.39 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 15.2, 6.7 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 2H);

## 【 0 2 9 1】

10

N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - 4 - メトキシ - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 5 8 ” )

## 【数 2 1】

HPLC: Rt 2.4 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 492.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 7.54 (td, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 7H), 3.73 (s, 4H), 3.34 (dd, J = 12.6, 6.5 Hz, 2H), 2.84 (dd, J = 14.2, 6.3 Hz, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H);

20

## 【 0 2 9 2】

6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 5 9 ” )

## 【数 2 2】

HPLC: Rt 2.11 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 352.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.74 (s, 3H);

30

## 【 0 2 9 3】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - ( 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - ベンズアミド ( “ A 6 0 ” )

## 【数 2 3】

HPLC: Rt 2.13 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 456.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.39 (dd, J = 18.4, 7.7 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.16 – 6.99 (m, 2H), 6.29 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.72 (ddd, J = 13.8, 6.9, 3.6 Hz, 4H), 1.43 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 2H);

40

## 【 0 2 9 4】

N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - 3 - フルオロ - 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 6 1 ” )



## 【数 2 4】

HPLC: Rt 2.40 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 480.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 3.94 (s, 7H), 3.73 (d, J = 16.4 Hz, 5H), 3.38 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 3H), 2.88 (dd, J = 14.5, 6.1 Hz, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H);

10

## 【0 2 9 5】

3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 6 2 ” )

## 【数 2 5】

HPLC: Rt 2.41 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 405.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.71 (d, J = 9.4 Hz, 6H);

20

## 【0 2 9 6】

3 - [ 7 - ( 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 6 3 ” )

## 【数 2 6】

HPLC: Rt 2.32 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 363.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.39 – 8.34 (m, 1H), 8.21 – 8.09 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.50 (t, J = 7.3 Hz, 3H);

30

## 【0 2 9 7】

N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロプロピル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 6 4 ” )

## 【数 2 7】

HPLC: Rt 2.36 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 460.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.81 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 – 8.00 (m, 4H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 7H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (ddd, J = 8.4, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 1.31 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 1.02 (dd, J = 12.2, 5.2 Hz, 1H);

40

## 【0 2 9 8】

ジメチル - { 4 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ]

50

ピリジン - 7 - イル } - フェニル } - アミン ( “ A 6 5 ” )

【 数 2 8 】

LCMS (ESI+) [M+H+] 405.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H),  
8.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H),  
6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (s, 6H);

【 0 2 9 9 】

3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メトキシ - 安息香酸 ( “ A 6 6 ” ) 10

【 数 2 9 】

HPLC: Rt 2.48 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 406.1 m/z;

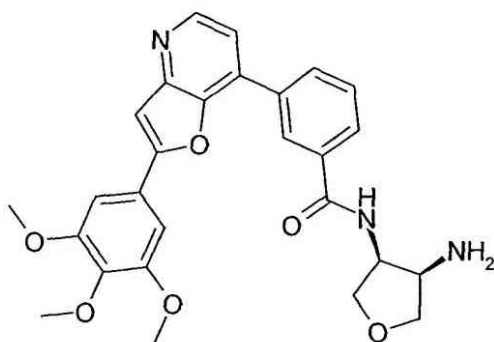
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.82 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H),  
7.50 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H),  
6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.50 (dt, J = 3.5, 1.7 Hz, 6H);

20

【 0 3 0 0 】

N - ( ( 3 S , 4 R ) - 4 - アミノ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル } - ベンズアミド ( “ A 6 7 ” )

【 化 5 8 】



30

HPLC: Rt 2.37 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 490.2 m/z;

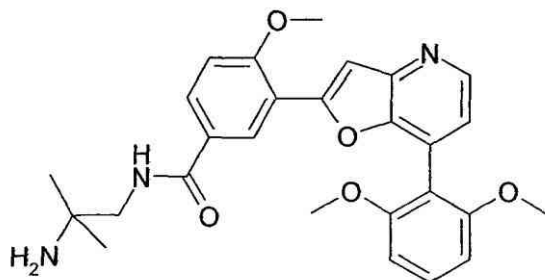
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.92 (s, 1H), 8.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H),  
8.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 3.5 Hz, 3H),  
8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 4.84 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 3H), 3.94 (s, 7H), 3.93 – 3.86 (m, 4H);

40

【 0 3 0 1 】

N - ( 2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル ) - 3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 6 8 ” )

【化59】

HPLC: Rt 2.36 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 476.2 m/z;

10

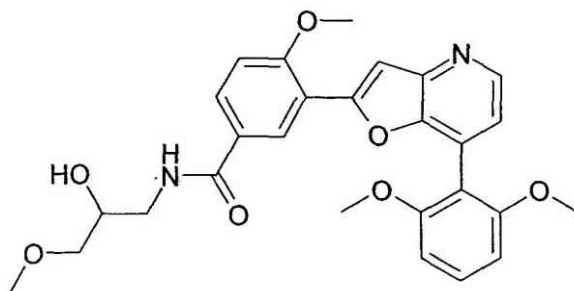
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.74 (s, 9H), 3.42 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H);

【0302】

3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - N - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 6 9 ” )

20

【化60】

HPLC: Rt 2.4 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 493.2 m/z;

30

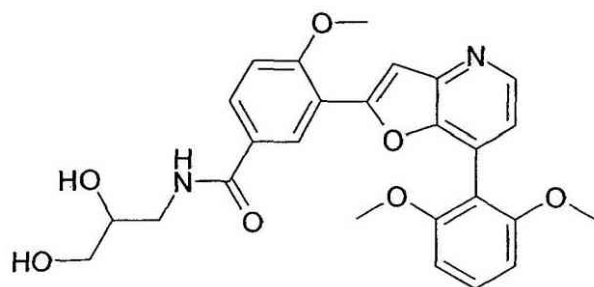
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.75 (s, 11H), 3.35 (dt, J = 13.1, 5.7 Hz, 2H), 3.29 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 3.19 – 3.12 (m, 1H);

40

【0303】

N - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル ) - 3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 7 0 ” )

## 【化 6 1】



HPLC: Rt 2.37 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 479.2 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.58 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.39 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.75 (s, 9H), 3.65 – 3.58 (m, 6H), 3.42 – 3.30 (m, 4H), 3.21 – 3.14 (m, 1H);

## 【 0 3 0 4 】

N - ( 2 - アミノ - エチル ) - 3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 7 1 ” ) 20

## 【 数 3 0 】

HPLC: Rt 2.35 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 448.2 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.70 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 3H), 7.56 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 7.52 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.73 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 8H), 3.50 (dd,  $J$  = 11.9, 6.0 Hz, 6H), 3.00 – 2.92 (m, 2H);

## 【 0 3 0 5 】

4 - メトキシ - 3 - [ 7 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 7 2 ” )

## 【 数 3 1 】

HPLC: Rt 1.85 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 335.1 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.60 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H);

## 【 0 3 0 6 】

4 - { 7 - [ 3 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシルカルバモイル ) - フェニル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - フルオロ - ベンズアミド ( “ A 7 3 ” )

## 【数 3 2】

HPLC: Rt 1.94 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 473.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.76 – 8.68 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.18 (m, 2H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.96 – 7.89 (m, 3H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H);

10

## 【0 3 0 7】

3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - イソプロピル - ベンズアミド ( “ A 7 4 ” )

## 【数 3 3】

HPLC: Rt 2.36 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 417.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 7H), 3.38 (dd, J = 13.7, 6.8 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H);

20

## 【0 3 0 8】

1 - ( 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - 尿素 ( “ A 7 5 ” )

## 【数 3 4】

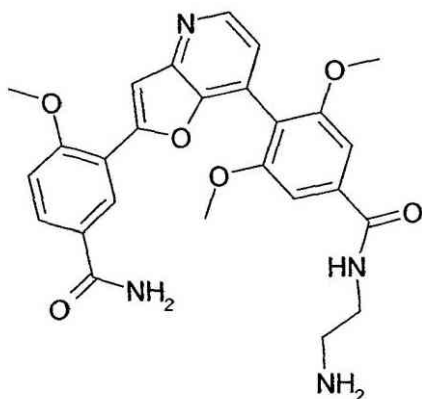
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.76 (s, 4H), 2.99 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 19.4, 10.2 Hz, 6H), 1.43 – 1.27 (m, 2H);

30

## 【0 3 0 9】

N - ( 2 - アミノ - エチル ) - 4 - [ 2 - ( 5 - カルバモイル - 2 - メトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - 3 , 5 - ジメトキシ - ベンズアミド ( “ A 7 6 ” )

## 【化 6 2】



10

HPLC: Rt 1.81 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 491.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.98 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 3H), 7.95 (t, J = 16.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (d, J = 6.0 Hz, 7H), 3.64 – 3.54 (m, 3H), 3.06 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H);

20

## 【 0 3 1 0 】

4 - メトキシ - 3 - [ 7 - ( 2 - メトキシ - 5 - スルファモイル - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 7 7 ” )

## 【 数 3 5 】

HPLC: Rt 1.94 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 454.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.84 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 9.2, 7.0 Hz, 2H), 7.37 – 7.18 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 3.93 (s, 3H);

30

## 【 0 3 1 1 】

3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド ( “ A 7 8 ” )

## 【 数 3 6 】

HPLC: Rt 2.14 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 441.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.75 (s, 6H);

40

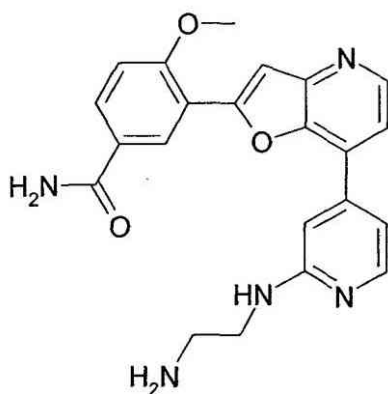
## 【 0 3 1 2 】

3 - [ 7 - [ 5 - ( 2 - アミノエチルカルバモイル ) - 2 - メトキシ - フェニル ] フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 7 9 ” )

COc1ccc(cc1OC(=O)N)Oc2cc3c(cc2O)nccc3C(=O)NCCN

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.90 (s, 3H), 7.59 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 20.6, 14.1 Hz, 2H), 4.10 – 4.05 (s 3H), 3.93 – 3.89 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 2H), 2.99 (dt, J = 11.8, 5.9 Hz, 2H);

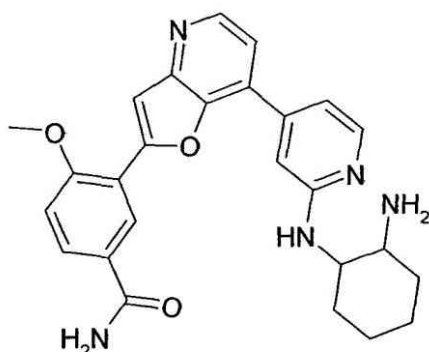
【化 6 4】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.61 (dd, J = 5.0, 2.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.49 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.96 (t, J = 6.2 Hz, 3H);

3 - { 7 - [ 2 - ( 2 - アミノ - シクロヘキシルアミノ ) - ピリジン - 4 - イル ] - フロ

[ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 8 1 ” )  
【 化 6 5 】



10

HPLC: Rt 1.87 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 459.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.58 – 8.51 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 2H), 8.03 – 7.94 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.55 (dt, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.37 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 17.6, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.81 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.07 (t, J = 15.7 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.80 – 1.53 (m, 4H), 1.29 (ddt, J = 32.2, 23.2, 14.0 Hz, 3H);

20

【 0 3 1 5 】

4 - メトキシ - 3 - [ 7 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ A 8 2 ” )

【 数 3 7 】

HPLC: Rt 1.84 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 371.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H);

30

【 0 3 1 6 】

7 - ( 1 H - ピロール - 3 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 8 3 ” )

【 数 3 8 】

HPLC: Rt 2.43 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 351.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.43 – 11.34 (m, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.00 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 4.2, 2.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 7H), 3.76 (s, 3H);

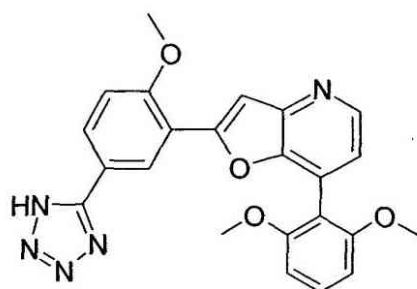
40

【 0 3 1 7 】

50



7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - 2 - [ 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 8 4 ” )  
 【化 6 6】



10

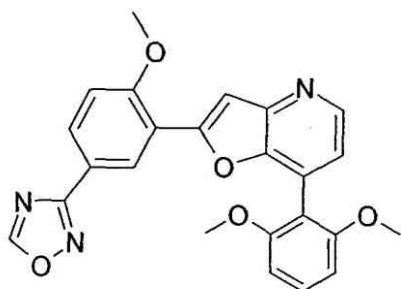
HPLC: Rt 2.24 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 430.2 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.50 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.74 (s, 7H);

【 0 3 1 8 】

20

7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシ - 5 - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 8 5 ” )  
 【化 6 7】



30

HPLC: Rt 2.50 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 430.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.66 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.73 (d, J = 10.7 Hz, 6H);

【 0 3 1 9 】

40

7 - アジド - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 8 6 ” )  
 【数 3 9】

HPLC: Rt min; LCMS (ESI+) [M+H+] 327.2 m/z;

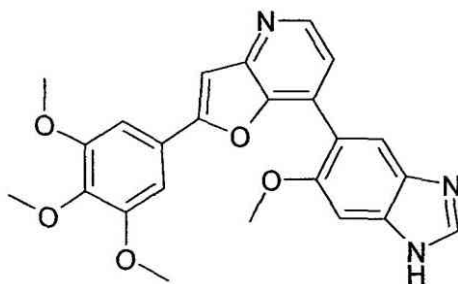
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 3.75 (d, J = 4.1 Hz, 3H);

【 0 3 2 0 】

50

7 - ( 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリ  
メトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 8 7 ” )

【化 6 8】



10

HPLC: Rt 1.97 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 432.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H),  
7.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 3.93  
– 3.87 (m, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.74 – 3.66 (m, 3H);

【 0 3 2 1 】

4 - メトキシ - 3 - [ 7 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジ  
ン - 2 - イル ] - ベンゾニトリル ( “ A 8 8 ” )

20

【数 4 0】

HPLC: Rt 2.09 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 317 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J =  
14.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.88 –  
7.77 (m, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m,  
1H), 4.14 (s, 3H);

【 0 3 2 2 】

30

4 - メトキシ - 3 - [ 7 - ( 6 - メトキシ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - フ  
ロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 8 9 ” )

【数 4 1】

HPLC: Rt 2.41 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 415 m/z;

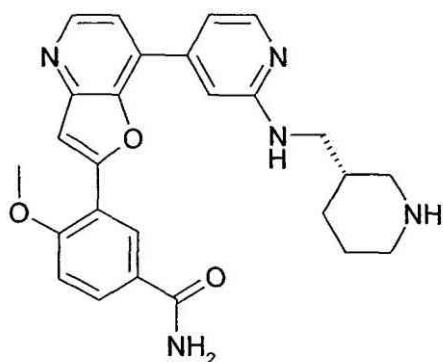
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.35 – 9.25 (m, 1H), 8.60 (d, J = 5.0  
Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s,  
1H), 7.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.08 (s,  
3H), 3.92 (s, 3H);

40

【 0 3 2 3 】

4 - メトキシ - 3 - ( 7 - { 2 - [ ( ( S ) - 1 - ピペリジン - 3 - イルメチル ) - アミ  
ノ ] - ピリジン - 4 - イル } - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - ベンズアミド  
( “ A 9 0 ” )

## 【化 6 9】



10

HPLC: Rt 2.32 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 458.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.59 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.99 – 2.79 (m, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 2.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 1H), 1.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H);

20

## 【 0 3 2 4 】

7 - ( 3 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 9 1 ” )

## 【 数 4 2 】

HPLC: Rt 1.95 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 352.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.91 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 3.96 (s, 7H), 3.77 (s, 4H);

30

## 【 0 3 2 5 】

2 - ( 2 - メトキシ - 5 - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル - フェニル ) - 7 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 9 2 ” )

## 【 数 4 3 】

HPLC: Rt 2.19 min; LCMS (ESI+) [M+H<sup>+</sup>] 360.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 13.48 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 4H);

40

## 【 0 3 2 6 】

3 - [ 7 - ( 3 H - イミダゾール - 4 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 9 3 ” )

【 数 4 4 】

HPLC: Rt 1.75 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 335 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.87 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.57 – 8.49 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H);

【 0 3 2 7 】

10

4 - メトキシ - 3 - [ 7 - ( 1 H - ピロール - 3 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 9 4 ” )

【 数 4 5 】

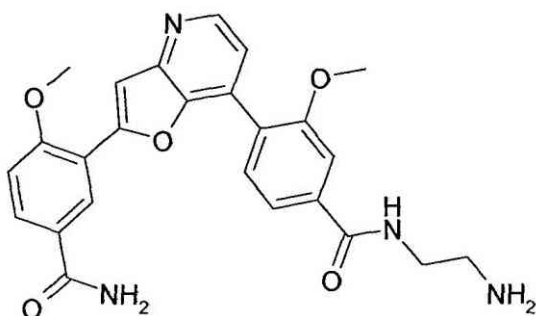
HPLC: Rt 1.76 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 334 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 1H), 4.10 (s, 3H);

20

【 0 3 2 8 】

N - ( 2 - アミノエチル ) - 4 - [ 2 - ( 5 - カルバモイル - 2 - メトキシ - フェニル ) フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 9 5 ” )  
【 化 7 0 】



30

HPLC: Rt 1.80 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 461 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.00 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 29.5, 14.8 Hz, 4H), 7.86 – 7.64 (m, 5H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (dt, J = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 3.07 (dq, J = 11.6, 5.6 Hz, 2H);

40

【 0 3 2 9 】

3 - { 7 - [ 2 - ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - アミノ - シクロヘキシルアミノ ) - ピリジン - 4 - イル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 9 6 ” )

【 数 4 6 】

HPLC: Rt 2.37 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 458.2 m/z;

【 0 3 3 0 】

50

3 - { 7 - [ 2 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシルアミノ ) - ピリジン - 4 - イル ] - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 9 7 ” )

【 数 4 7 】

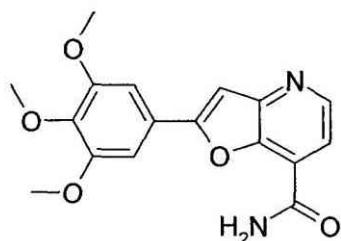
HPLC: Rt 2.37 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 458.2 m/z;

【 0 3 3 1 】

2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - カルボン酸アミド ( “ A 9 8 ” )

【 化 7 1 】

10



HPLC: Rt 1.49 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 329.1 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] 8.69 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.98 (d,  $J = 4.1$  Hz, 6H), 3.93 (s, 3H);

20

【 0 3 3 2 】

7 - ( 5 - メチル - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 9 9 ” )

【 数 4 8 】

HPLC: Rt 2.39 min; LCMS (ESI+) [M+H+] 368.1 m/z;

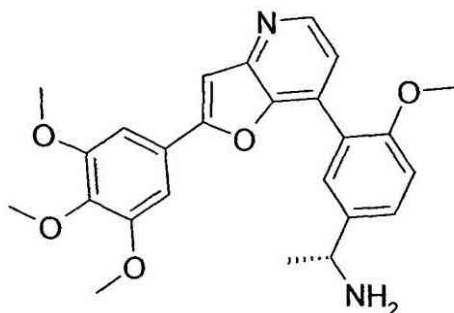
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.68 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.76 (d,  $J = 3.9$  Hz, 3H), 2.70 (s, 3H);

30

【 0 3 3 3 】

( R ) - 1 - { 4 - メトキシ - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - フェニル } - エチルアミン ( “ A 1 0 0 ” )

【化 7 2】



10

HPLC: Rt kein HPLC min; LCMS (ESI+) [M+H+] 435.2 m/z;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.56 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.32 – 8.10 (m, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.48 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.51 (dt,  $J$  = 3.6, 1.8 Hz, 3H), 1.57 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H);

【 0 3 3 4 】

20

( S ) - 1 - { 4 - メトキシ - 3 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - フェニル } - エチルアミン ( “ A 1 0 1 ” )

【 数 4 9 】

HPLC: Rt kein HPLC min; LCMS (ESI+) [M+H+] 435.2 m/z;

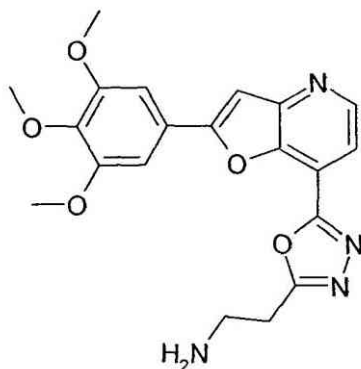
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.54 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.43 – 4.27 (m, 1H), 3.88 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 9H), 3.73 (s, 3H), 1.48 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H);

30

【 0 3 3 5 】

2 - { 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル } - エチルアミン ( “ A 1 0 2 ” )

## 【化 7 3】



10

HPLC: Rt 1.97 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 397.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.46 – 3.33 (m, 5H);

## 【 0 3 3 6 】

7 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( “ A 1 0 3 ” ) 20

## 【数 5 0】

HPLC: Rt 2.08 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 423.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.28 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 3.89 (d, J = 7.4 Hz, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 3H);

## 【 0 3 3 7 】

3 - [ 7 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - ピリジン - 4 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド ( “ A 1 0 4 ” ) 30

## 【数 5 1】

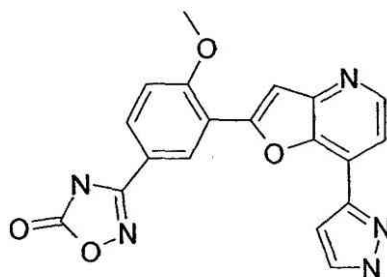
HPLC: Rt 1.84 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 406.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 11.7, 7.0 Hz, 3H), 4.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.86 (s, 6H);

## 【 0 3 3 8 】

3 - { 4 - メトキシ - 3 - [ 7 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - フェニル } - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オン ( “ A 1 0 5 ” ) 40

## 【化 7 4】



10

HPLC: Rt 2.07 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 376.1 m/z;

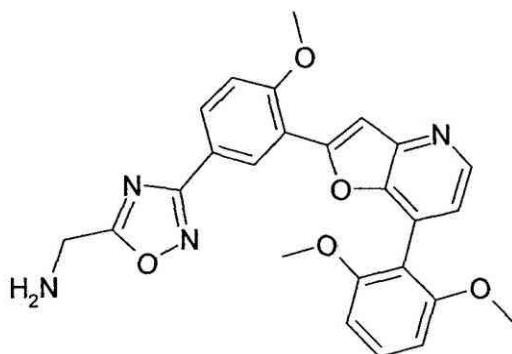
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 13.44 (s, 1H), 13.11 (s, 1H), 8.58 – 8.42 (m, 2H), 8.06 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 19.5, 9.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.13 (s, 4H);

## 【 0 3 3 9】

C - ( 3 - { 3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メトキシ - フェニル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - メチルアミン ( “ A 1 0 6 ” )

20

## 【化 7 5】



30

HPLC: Rt 2.00 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 459.2 m/z;

## 【 0 3 4 0】

4 - アミノ - 3 - [ 7 - ( 2 , 6 - ジメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( “ A 1 0 7 ” )

## 【数 5 2】

HPLC: Rt 2.03 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 390.1 m/z;

40

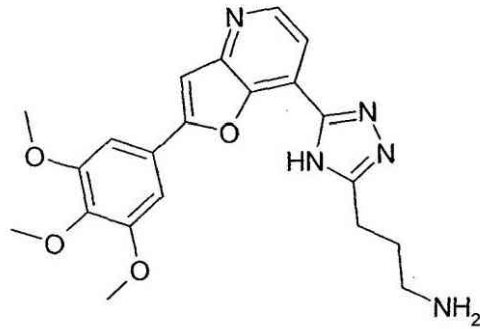
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.63 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H);

## 【 0 3 4 1】

3 - { 5 - [ 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル ] - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル } - プロピルアミン ( “ A 1 0 8 ” )



【化 7 6】



10

HPLC: Rt 1.84 min; LCMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup> 410.1 m/z;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 2.95 (dt, J = 19.8, 6.8 Hz, 4H), 2.16 – 2.03 (m, 2H).

【 0 3 4 2】

薬理学データ

【表 1 8】

20

表 2 式 I で表されるいくつかの  
代表的な化合物の Syk および GCN2 の阻害

化合物 番号	IC <sub>50</sub> SYK (酵素 アッセイ)	IC <sub>50</sub> GCN2 (酵素 アッセイ)	化合物 番号	IC <sub>50</sub> SYK (酵素 アッセイ)	IC <sub>50</sub> GCN2 (酵素 アッセイ)
"A1"	A		"A55"	A	
"A2"	C		"A56"	B	
"A3"	B		"A57"	B	
"A4"	B		"A58"	B	
"A5"	B		"A59"	C	
"A6"	C		"A60"	B	
"A7"	B		"A61"	C	
"A8"	B		"A62"	B	
"A9"	AA		"A63"	B	
"A10"	B		"A64"	B	

30

40

【 0 3 4 3】

【表 19】

"A11"	B		"A65"	C	
"A12"	B		"A66"	B	
"A13"	B		"A67"	C	
"A14"	B		"A68"	B	
"A15"	B		"A69"	B	
"A16"	C		"A70"	B	
"A17"	C		"A71"	B	
"A18"	B		"A72"	AA	
"A19"	C		"A73"	C	
"A20"	C		"A74"	C	
"A21"	A		"A75"	C	
"A22"	C		"A76"	AA	
"A23"	B		"A77"	B	
"A24"	B		"A78"	B	
"A25"	B		"A79"	B	
"A26"	C		"A80"	AA	
"A27"	B		"A81"	AA	
"A28"	C		"A82"	AA	
"A29"	C		"A83"	AA	
"A30"	C		"A84"	AA	
"A31"	B		"A85"	AA	
"A32"	C		"A86"	C	
"A33"	C		"A87"	B	
"A34"	C		"A88"	AA	
"A35"	B		"A89"	B	
"A36"	C		"A90"	AA	
"A37"	B		"A91"	A	
"A38"	B		"A92"	AA	
"A39"	B		"A93"	A	
"A40"	B		"A94"	A	

10

20

30

40

【 0 3 4 4 】

【表 20】

"A41"	B		"A95"	A	
"A42"	C		"A96"	AA	
"A43"	B		"A97"	AA	
"A44"	B		"A98"	B	
"A45"	B		"A99"	B	
"A46"	B		"A100"	B	
"A47"	B		"A101"	B	
"A48"	B		"A102"	C	
"A49"	C		"A103"	AA	
"A50"	B		"A104"	A	
"A51"	B		"A105"	AA	
"A52"	B		"A106"	AA	
"A53"	C		"A107"	A	
"A54"	C		"A108"	A	

10

20

IC: <0.1  $\mu\text{M}$  = AA; 0.1- 0.3  $\mu\text{M}$  = A;  
0.3 - 3  $\mu\text{M}$  = B; 3-50  $\mu\text{M}$  = C

## 【0345】

表1に示される化合物は、本発明による特に好ましい化合物である。

## 【0346】

以下の例は医薬に関する：

30

## 例A：注射バイアル

100gの式Iで表される活性材料および5gのリン酸水素二ナトリウムを3lの2回蒸留水に溶解した溶液を、2Nの塩酸を使用してpH6.5に調整し、滅菌ろ過し、注射バイアル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下でシールする。各々の注射バイアルは5mgの活性材料を含む。

## 【0347】

## 例B：座剤

20gの式Iで表される活性材料と100gの大豆レシチンおよび1400gのココアバターとの混合物を溶融し、型へ注ぎ入れ、放冷する。各座剤は20mgの活性材料を含む。

40

## 【0348】

## 例C：溶液

1gの式Iで表される活性材料、9.38gの $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48gの $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および0.1gの塩化ベンザルコニウムを940mlの2回蒸留水中に溶解したのから、溶液を調製する。pHを6.8に調整し、溶液を1lにし、放射線により滅菌する。この溶液は点眼剤の形態で用いることができる。

## 【0349】

## 例D：軟膏

500mgの式Iで表される活性材料を、無菌条件下で、99.5gのワセリンと混合する。

50

## 【 0 3 5 0 】

## 例 E : 錠剤

1 k g の式 I で表される活性材料、4 k g のラクトース、1 . 2 k g のジャガイモデンプン、0 . 2 k g のタルクおよび 0 . 1 k g のステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の様式で圧縮して、錠剤を得、各錠剤が 1 0 m g の活性材料を含むようにする。

## 【 0 3 5 1 】

## 例 F : 糖衣錠

錠剤を、例 E に類似させて圧縮し、続いて、慣用の様式で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆する。

## 【 0 3 5 2 】

## 例 G : カプセル

2 k g の式 I で表される活性材料を、慣用の様式で、硬質ゼラチンカプセル中に導入し、各カプセルが 2 0 m g の活性材料を含むようにする。

## 【 0 3 5 3 】

## 例 H : アンプル

1 k g の式 I で表される活性材料を 6 0 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を滅菌ろ過し、アンプル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下でシールする。各アンプルは、1 0 m g の活性材料を含む。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	33/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	33/02	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	31/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	31/08	
			A 6 1 P	31/06	

(72)発明者 ブルクドルフ, ラルス

ドイツ連邦共和国 6 0 3 8 9 フランクフルト アム マイン、 ガーベルスベルガーシュトラ  
ーセ 2 1

(72)発明者 ロス, タチアナ

ドイツ連邦共和国 6 5 7 6 0 エッシュボルン、タウヌスブリック 1 3

(72)発明者 ドイッチ, カール

ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット、ディーブルガー シュトラーセ 2 1 4 ア  
ー

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特表2003-502272(JP, A)

特許第5789300(JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 9 1 / 0 4 8

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