(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515926
(P2025-515926A)
(43)公表日　令和7年5月20日(2025.5.20)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/14 (2006.01)		C07D	401/14		4C086
C07D 413/14 (2006.01)		C07D	413/14		
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	116	
C07D 491/048 (2006.01)		C07D	491/048		
C07D 495/04 (2006.01)		C07D	495/04	105Z	

審査請求　有　予備審査請求　未請求　（全58頁）　最終頁に続く

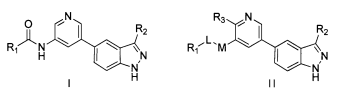
(21)出願番号　特願2024-568339(P2024-568339)
(86)(22)出願日　令和4年11月22日(2022.11.22)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月15日(2024.11.15)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/133423
(87)国際公開番号　WO2024/040768
(87)国際公開日　令和6年2月29日(2024.2.29)
(31)優先権主張番号　202211018173.7
(32)優先日　令和4年8月24日(2022.8.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　515252031
中国▲薬▼科大学
CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY
中国江▲蘇▼省南京市江▲寧▼区▲龍▼眠大道６３９号
No. 639 Longmian Road Jiangning Development Zone Nanjing, Jiangsu, China
(74)代理人　110000291
弁理士法人コスモス国際特許商標事務所
(72)発明者　李 志裕
中華人民共和国江蘇省南京市江寧区龍眠大道６３９号，２１１１９８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物、医薬組成物及び使用

(57)【要約】
本発明は、５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物、医薬組成物及び使用を開示する。当該化合物の構造は、式ＩまたはＩＩの通りであり、その異性体、薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を更に含む。係る化合物及びその医薬組成物は、ＣＬＫ２タンパク質及びＤＹＲＫ１Ａタンパク質の活性を効果的に阻害することができ、変形性関節症を治療する薬物として製造することができ、分子レベルで薬効を発揮でき、且つ治療効果がより優れ、最適はナノモル濃度レベルに達することができる。また、化合物の製造方法はシンプルで操作が容易である。

【化７２】



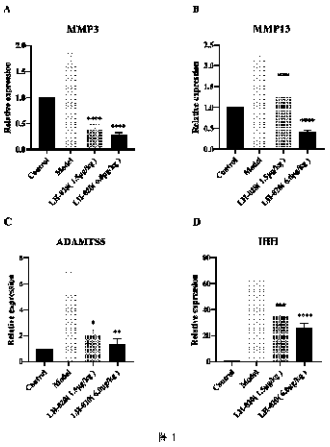
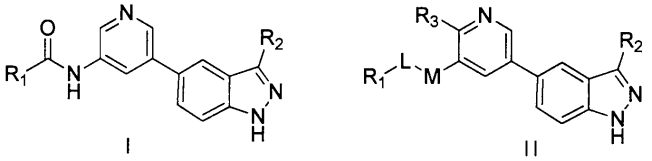


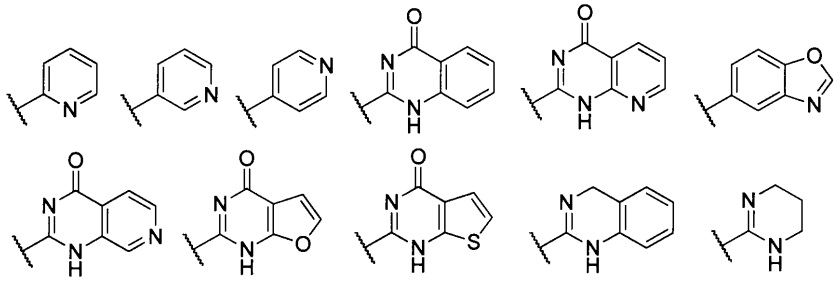
図１

【選択図】　図１

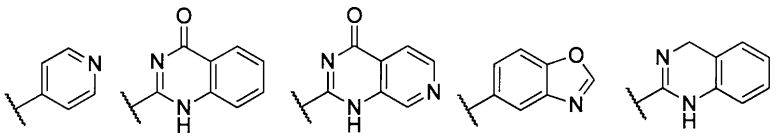
【特許請求の範囲】
【請求項１】
５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物であって、式Ｉ又はＩＩの構造を有し、前記化合物は、その異性体、薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を更に含み、
【化６８】



式中、R_1は、１つ又は複数の水素、ハロゲン、メトキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基、アジド基、スルホン酸基、３～６員環で置換された、水素、直鎖又は分岐鎖C_1～C_{10}アルキル基、フェニル基、４～６員の複素環又は４～６員環の基から選ばれ、
Ｌ、Ｍは、－CH_2－、－ＮＨ－、－Ｏ－、又は化学結合から選ばれ、
R_2は、
【化６９】

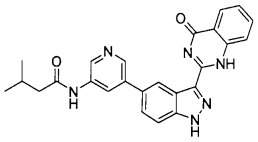
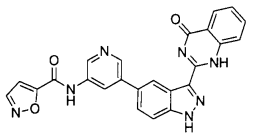
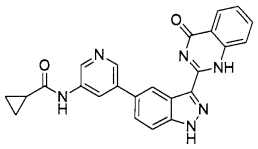
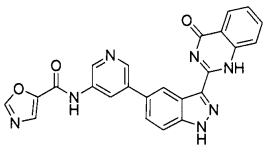
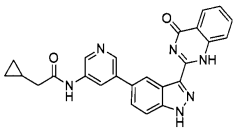
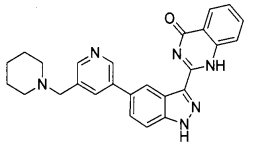
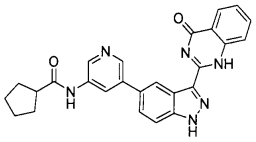
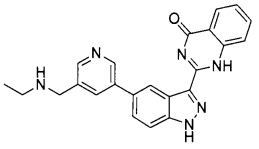
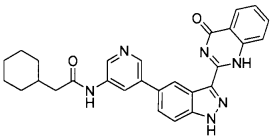
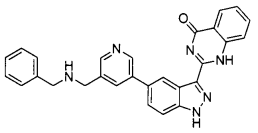
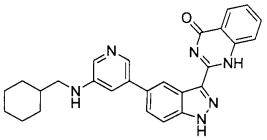
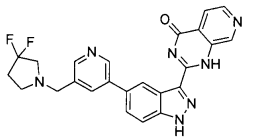
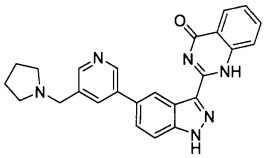
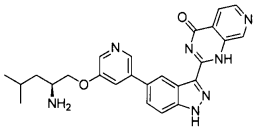
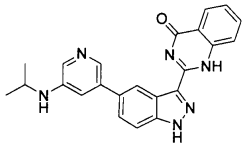
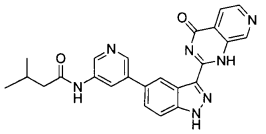
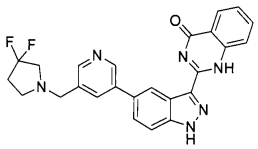
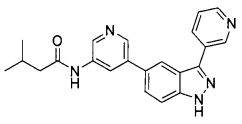


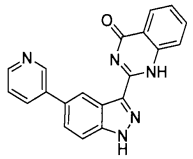
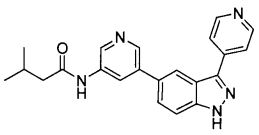
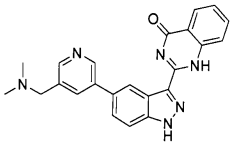
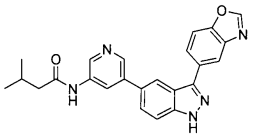
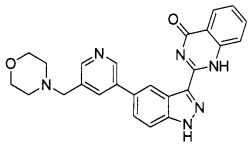
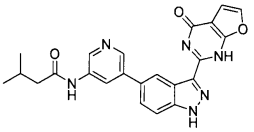
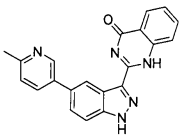
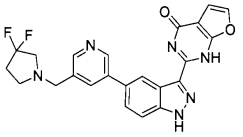
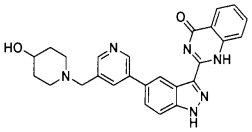
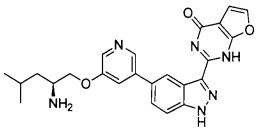
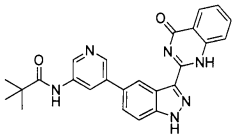
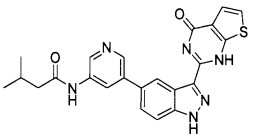
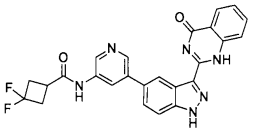
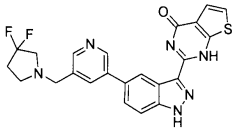
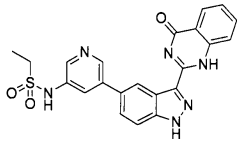
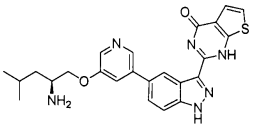
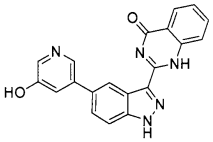
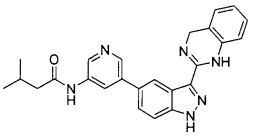
という基から選ばれ、
R_3は、水素又はC_1～C_4アルキル基から選ばれる、
ことを特徴とする５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物。
【請求項２】
前記構造において、
R_1は、イソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチル基、α－アミノイソペンチル基、３，３－ジフルオロテトラヒドロピロリル基、水素、モルホリニル基、メチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、エチルスルホニル基又はヒドロキシル基から選ばれ、
R_2は、
【化７０】

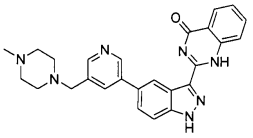
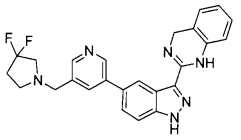
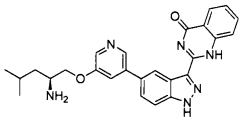
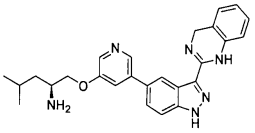
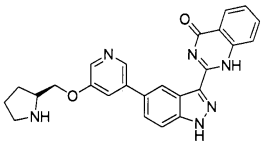
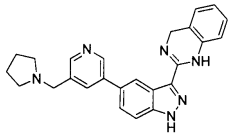
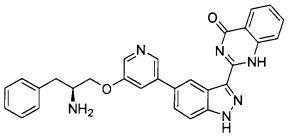
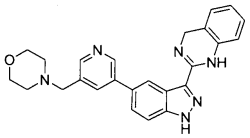
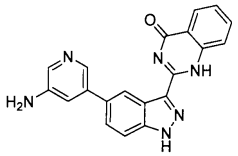
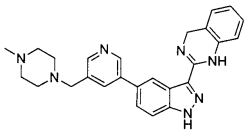
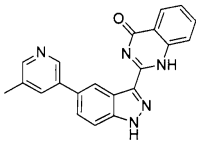
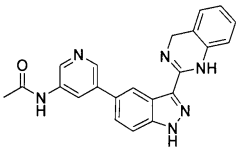
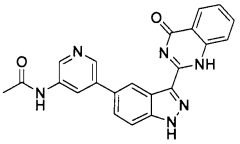
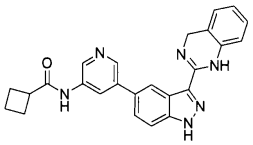
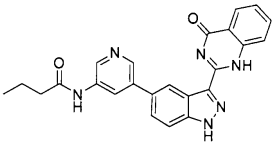
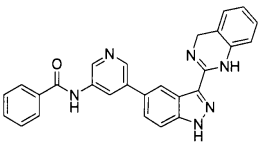
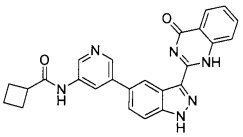
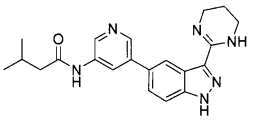


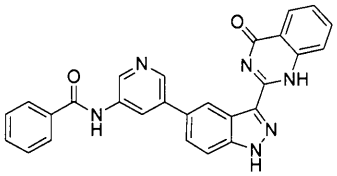
という基から選ばれる、
ことを特徴とする請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
以下の化合物の何れか１つから選ばれる、
ことを特徴とする請求項１に記載の化合物。

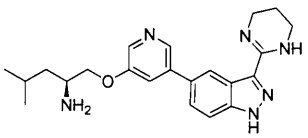
【化７１】

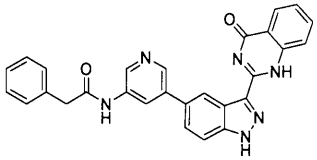
ＬＨ－００１		ＬＨ－０３１	
ＬＨ－００２		ＬＨ－０３２	
ＬＨ－００３		ＬＨ－０３３	
ＬＨ－００４		ＬＨ－０３４	
ＬＨ－００５		ＬＨ－０３５	
ＬＨ－００６		ＬＨ－０３６	
ＬＨ－００７		ＬＨ－０３７	
ＬＨ－００８		ＬＨ－０３８	
ＬＨ－００９		ＬＨ－０３９	

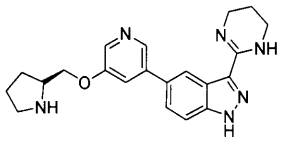
LH-010		LH-040	
LH-011		LH-041	
LH-012		LH-042	
LH-013		LH-043	
LH-014		LH-044	
LH-015		LH-045	
LH-016		LH-046	
LH-017		LH-047	
LH-018		LH-048	

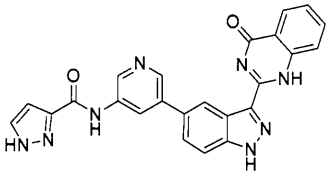
LH－019		LH－049	
LH－020		LH－050	
LH－021		LH－051	
LH－022		LH－052	
LH－023		LH－053	
LH－024		LH－054	
LH－025		LH－055	
LH－026		LH－056	
LH－027		LH－057	

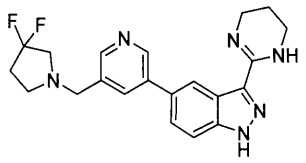
ＬＨ－０２８ 

ＬＨ－０５８ 

ＬＨ－０２９ 

ＬＨ－０５９ 

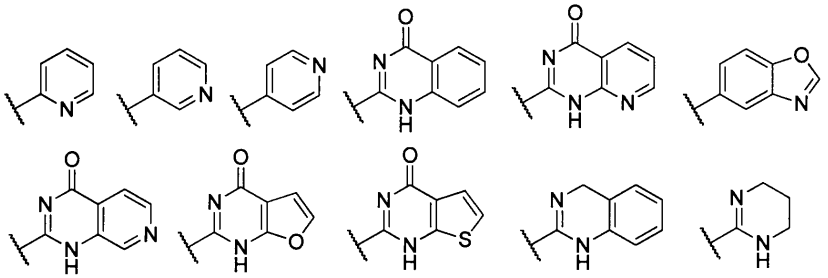
ＬＨ－０３０ 

ＬＨ－０６０ 

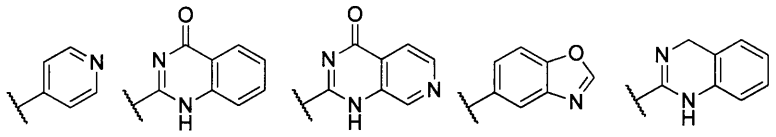
【請求項４】
前記薬学的に許容される塩は、前記化合物と、塩酸、硫酸、リン酸、炭酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、コハク酸、酢酸、マンデル酸、イソ酪酸又はマロン酸の酸とによって形成される塩である、
ことを特徴とする請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
請求項１～４の何れか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、
ことを特徴とする医薬組成物。
【請求項６】
請求項１～４の何れか一項に記載の化合物又は請求項５に記載の医薬組成物の、ＣＬＫ２タンパク質阻害剤薬物の製造における、
使用。
【請求項７】
請求項１～４の何れか一項に記載の化合物又は請求項５に記載の医薬組成物の、ＤＹＲＫ１Ａタンパク質阻害剤薬物の製造における、
使用。
【請求項８】
前記薬物は、炎症を治療するための薬物である、
ことを特徴とする請求項６又は７に記載の使用。
【請求項９】
前記炎症は、変形性関節症、腱障害、又は関節リウマチである、
ことを特徴とする請求項８に記載の使用。
【請求項１０】
前記化合物は、軟骨保護の効果を有する、
ことを特徴とする請求項９に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物、医薬組成物及び使用に関し、特に、ＣＬＫ２又はＤＹＲＫ１Ａタンパク質の活性を効果的に阻害するために製造できる５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物、医薬組成物及び使用に関する。
【背景技術】

【０００２】
変形性関節症（Ｏｓｔｅｏａｒｔｈｒｉｔｉｓ、ＯＡ）は、滑膜炎症、軟骨喪失、軟骨下骨のリモデリングを特徴とする。ＯＡ患者の滑膜には幹細胞が豊富に含まれており、関節軟骨の再生不能は幹細胞の供給不足によるものではなく、幹細胞の分化不適によるものである。Ｗｎｔ経路は、器官形成、細胞分化、及び組織リモデリングにおいて中心的役割を果たし、Ｗｎｔシグナル伝達経路の異常な活性化又は阻害は、何れもこの疾患の発症につながる。従って、Ｗｎｔシグナル伝達経路は、変形性関節症を治療するための潜在的な標的である。
【０００３】
Ｗｎｔシグナル伝達経路は、リガンドタンパク質Ｗｎｔと膜タンパク質受容体の結合によって引き起こされる一群の複数の下流チャネルのシグナル伝達経路である。この経路を通じて、細胞表面受容体の細胞内活性化プロセスにより細胞外シグナルが細胞内に伝達される。古典的なＷｎｔ経路では、細胞膜表面にＷｎｔタンパク質が存在しない場合、その下流のβ－Ｃａｔｅｎｉｎタンパク質が細胞質内でグリコーゲン合成酵素キナーゼ３（ＧＳＫ３）複合体によって分解され、これにより、それが細胞核に入り込んで関連するＷｎｔ遺伝子の転写を開始することができなくなり、これに対して、細胞膜表面にＷｎｔタンパク質が存在する場合、ＧＳＫ３複合体が阻害されて、β－Ｃａｔｅｎｉｎタンパク質が細胞核内に蓄積され、最終的にＷｎｔ経路関連遺伝子の転写が開始される。骨関節の恒常性とＷｎｔ経路の間には微妙なバランスがあり、このバランスが崩れるとＯＡが発生する可能性がある。
【０００４】
プロテインキナーゼファミリーＣＬＫ（ＣＤＫ－ｌｉｋｅｋｉｎａｓｅ）は、チロシン、セリン、又はスレオニン残基の基質タンパク質リン酸化によって細胞内シグナル伝達を制御できる二重特異性プロテインキナーゼであり、４つのアイソフォーム（ＣＬＫ１、ＣＬＫ２、ＣＬＫ３及びＣＬＫ４）に分類でき、これらの４つのアイソフォームによってコードされるタンパク質のＣセグメントは、何れも高度に保存された遺伝子配列を有し、更に同じ１つの構造的に類似したアミノ酸配列を有する。そのうち、ＣＬＫ２アイソフォームはほとんどの真核生物に存在し、ＳＲ（セリン／アルギニン）タンパク質ドメインのリン酸化に関与してＲＮＡの選択的スプライシングを調節し、肝臓における糖新生と脂肪酸酸化に重要な役割を果たし、同時に、肝臓癌、乳癌及びアルツハイマー病の治療標的でもあり、Ｗｎｔ経路や変形性関節症の潜在的な治療標的でもある。
【０００５】
二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ１Ａ（Ｄｕａｌ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ　Ｔｙｒｏｓｉｎｅ　Ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌａｔｉｏｎ　Ｒｅｇｕｌａｔｅｄ　Ｋｉｎａｓｅ　１Ａ、ＤＹＲＫ１Ａ）は、進化的に高度に保存されているＤＹＲＫファミリーに属し、哺乳動物において、ＤＹＲＫファミリーには５つの異なるアイソフォームがあり、ＤＹＲＫ１Ａのみがヒト２１番染色体のＤＳＣＲ領域に位置する。ＤＹＲＫ１Ａはｄｙｒｋ１ａ遺伝子によって発現され、コードされた成熟タンパク質は１つのプロテインキナーゼドメイン及び他の特殊な構造を含む７６３アミノ酸からなる。多くの重要なタンパク質がＤＹＲＫ１Ａの基質として機能し、ＤＹＲＫ１Ａによって調節されて細胞内のさまざまな生物学的機能に関与する。例えば、神経発達、細胞の増殖と分化、腫瘍形成、及び神経変性疾患などである。
【０００６】
現在、変形性関節症の治療に使用されるＣＬＫ２阻害剤薬物はまだ成功に市販されておらず、臨床第ＩＩＩ相に入っているのは１つの小分子薬ＳＭ－０４６９０のみであるため、臨床ニーズを満たすことができない。ＳＭ０４６９０は顕著なＣＬＫ２阻害活性を有するが、ＣＬＫファミリーに対する選択性が不十分であり、これにより、一定の副作用を引き起こす可能性があり、また、ＤＹＲＫ１Ａ標的に対する阻害活性が不十分であり、水溶性が低いため、その創薬可能性を改善する必要がある。
【発明の概要】

【０００７】
本発明の目的：既存化合物に存在するＣＬＫファミリーの選択性の不十分及びＤＹＲＫ１Ａ標的に対する阻害活性の不十分などの問題に対して、本発明は、ＣＬＫ２、ＤＹＲＫ１Ａタンパク質の活性を特異的に阻害する５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物、医薬組成物及び使用を提供することを目的とする。
【０００８】
技術案：本発明に係る第１の態様として、本発明の５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物は、式Ｉ又はＩＩの構造を有し、その異性体、薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を更に含む。
そのうち、R_1は、１つ又は複数の水素、ハロゲン、メトキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基、アジド基、スルホン酸基、３～６員環で置換された、水素、直鎖又は分岐鎖C_1～C_{10}アルキル基、フェニル基、４～６員の複素環又は４～６員環の基から選ばれ、
Ｌ、Ｍは、－CH_2－、－ＮＨ－、－Ｏ－、又は化学結合から選ばれ、
R_2は、
【化１】

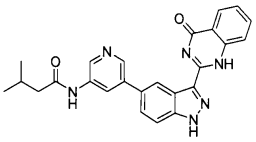
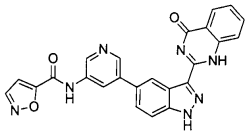
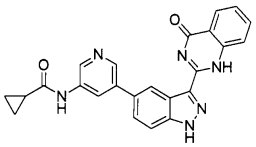
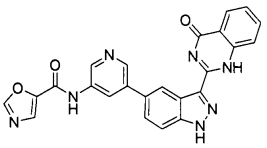
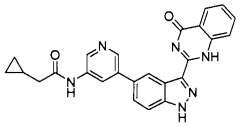
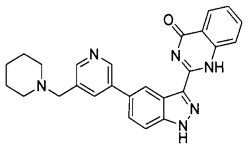
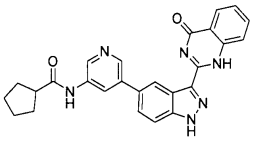
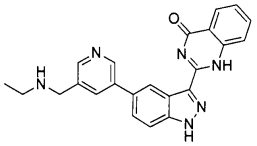
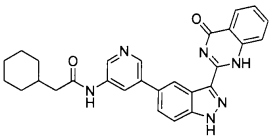
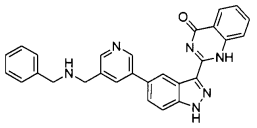
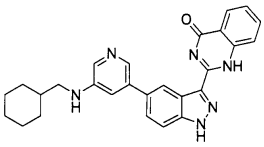
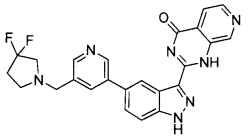
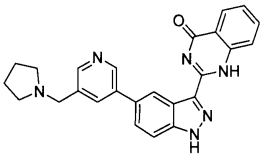
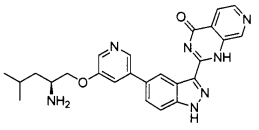
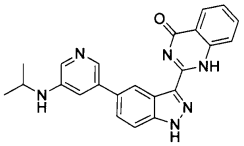
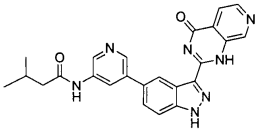
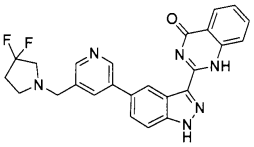
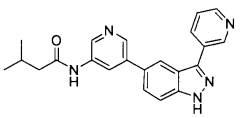


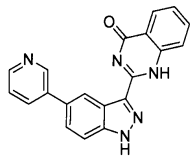
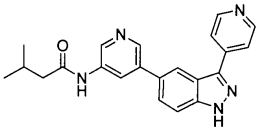
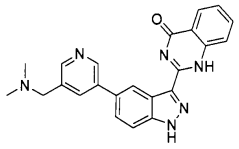
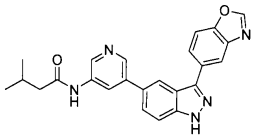
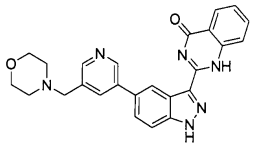
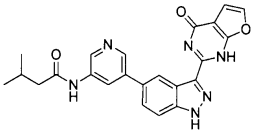
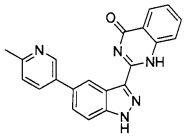
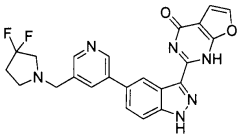
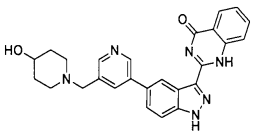
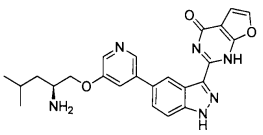
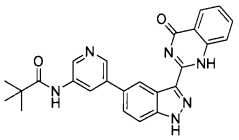
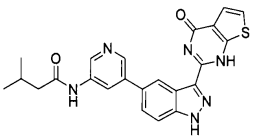
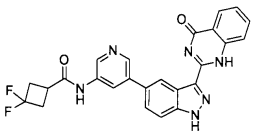
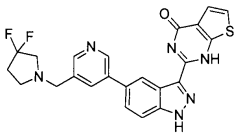
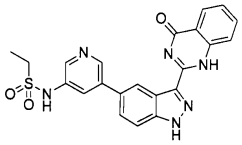
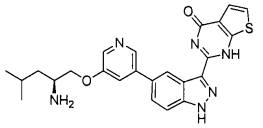
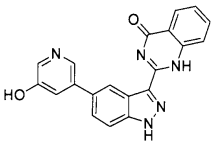
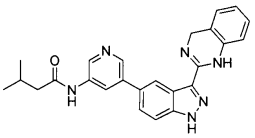
という基から選ばれ、
R_3は、水素又はC_1～C_4アルキル基から選ばれる。
【０００９】
本発明は、合理的な薬物設計を通じて一連の誘導体を合成し、生物活性の評価により、設計された化合物が顕著なＣＬＫ２阻害活性、ＣＬＫファミリーメンバーに対する比較的良好な選択性、及び顕著なＤＹＲＫ１Ａ阻害活性を有することが示される。
【００１０】
好ましくは、上記化合物の構造において、
R_1は、イソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチル基、α－アミノイソペンチル基、３，３－ジフルオロテトラヒドロピロリル基、水素、モルホリニル基、メチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、エチルスルホニル基又はヒドロキシル基から選ばれ、
R_2は、
【化２】

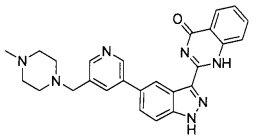
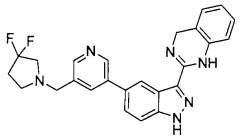
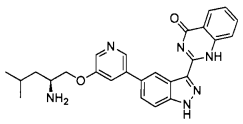
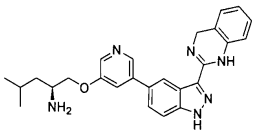
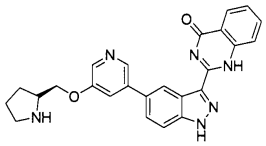
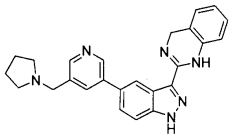
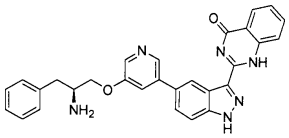
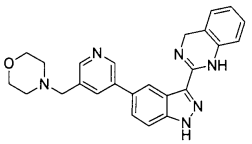
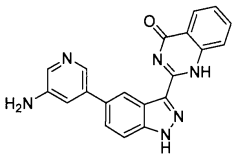
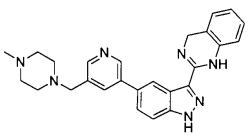
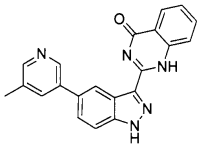
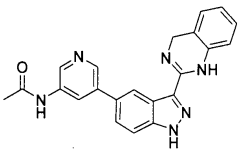
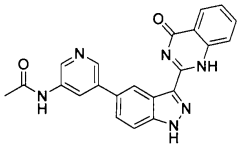
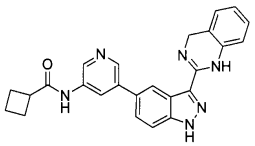
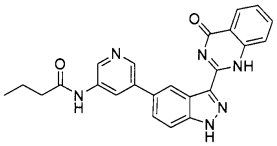
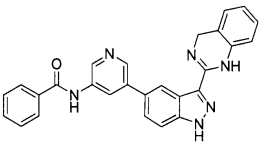
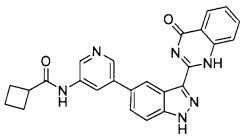
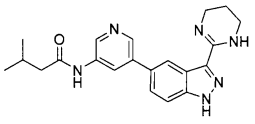


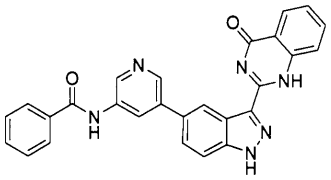
という基から選ばれる。
【００１１】
より好ましくは、上記化合物は、以下の化合物の何れかから選ばれる。

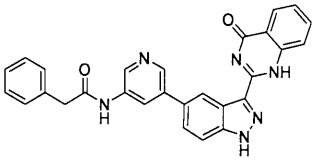
【化３】

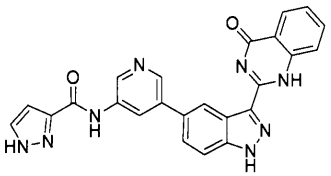
ＬＨ－００１		ＬＨ－０３１	
ＬＨ－００２		ＬＨ－０３２	
ＬＨ－００３		ＬＨ－０３３	
ＬＨ－００４		ＬＨ－０３４	
ＬＨ－００５		ＬＨ－０３５	
ＬＨ－００６		ＬＨ－０３６	
ＬＨ－００７		ＬＨ－０３７	
ＬＨ－００８		ＬＨ－０３８	
ＬＨ－００９		ＬＨ－０３９	

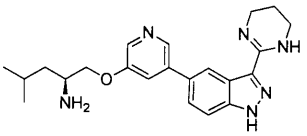
LH－010		LH－040	
LH－011		LH－041	
LH－012		LH－042	
LH－013		LH－043	
LH－014		LH－044	
LH－015		LH－045	
LH－016		LH－046	
LH－017		LH－047	
LH－018		LH－048	

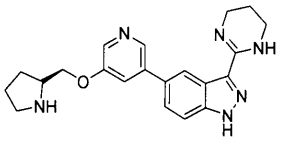
LH-019		LH-049	
LH-020		LH-050	
LH-021		LH-051	
LH-022		LH-052	
LH-023		LH-053	
LH-024		LH-054	
LH-025		LH-055	
LH-026		LH-056	
LH-027		LH-057	

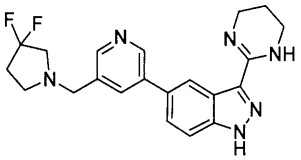
ＬＨ－０２８ 

ＬＨ－０２９ 

ＬＨ－０３０ 

ＬＨ－０５８ 

ＬＨ－０５９ 

ＬＨ－０６０ 

【００１２】

上記化合物の薬学的に許容される塩は、上記化合物と、塩酸、硫酸、リン酸、炭酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、コハク酸、酢酸、マンデル酸、イソ酪酸又はマロン酸の酸とによって形成される塩である。

【００１３】

本発明に係る第２の態様として、上記化合物及び薬学的に許容される担体は医薬組成物を形成し、通常の医薬製剤、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁剤又は注射剤に製造し、製剤に香料、甘味剤、液体／固体充填剤、希釈剤などの通常の医薬補助剤を添加することができる。

【００１４】

本発明に係る第３の態様として、上記化合物又はその医薬組成物は、ＣＬＫ２タンパク質阻害剤薬物として製造されてもよく、ＤＹＲＫ１Ａタンパク質阻害剤薬物として製造されてもよく、具体的に、変形性関節症、腱障害又は関節リウマチを含む炎症を治療するために用いられ、軟骨保護の効果を有する。

【００１５】

有益な効果：本発明は、従来の技術と比較して下記の顕著な利点を有する。

（１）係る化合物及びその医薬組成物は、ＣＬＫ２タンパク質及びＤＹＲＫ１Ａタンパク質の活性を効果的に阻害することができ、酵素レベル阻害ＩＣ$_{50}$値は何れも１００ｎＭ未満であり、最適は１０ｎＭ未満であり、また、炎症モデル動物インビボの軟骨分解に関連するプロテアーゼの発現レベルを有意にダウンレギュレートして、軟骨保護効果を発揮することができ、

（２）係る化合物及びその医薬組成物は広く使用されており、変形性関節症を治療する薬物として製造することができ、分子レベル及び動物レベルで薬効を発揮でき、且つ治療効果がより優れ、最適はナノモル濃度レベルに達することができ、

（３）化合物の製造方法はシンプルで操作が容易である。

【図面の簡単な説明】

【００１６】

【図１】ＡＣＬＴモデルラットの５週目の軟骨ＲＴ－ｑＰＣＲ結果である（＊Ｐ＜０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１）。

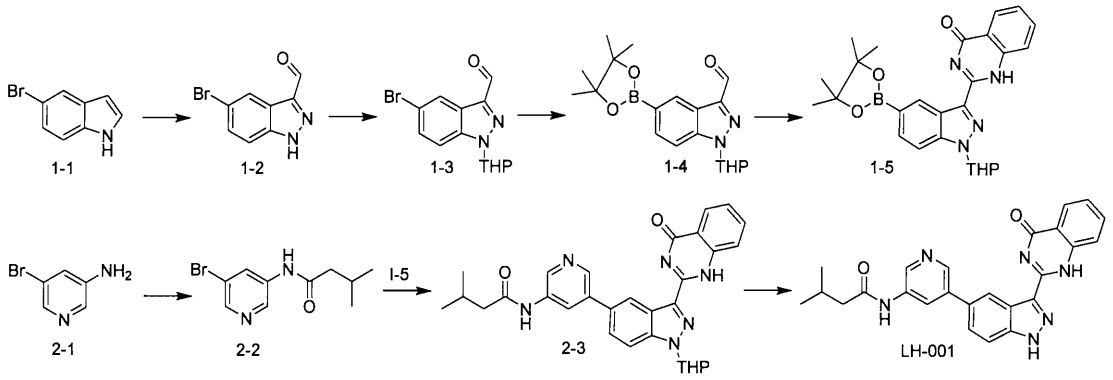
【発明を実施するための形態】

【００１７】

以下、実施例に合わせて、本発明の技術案を更に説明する。

実施例１：ＬＨ－００１の合成

【化４】



【００１８】

中間体１－２の合成：

原料１－１（５－ブロモインドール、０．１ｍｍｏｌ）、アセトンを三ツ口フラスコに加え、氷塩浴で０℃以下に降温し、亜硝酸ナトリウム水溶液（０．８ｍｍｏｌ）を滴下し、温度が０℃を超えないように保持した。滴下終了後、希塩酸（２ＮのＨＣｌ）を滴下し続けた。次いで、室温まで昇温して４ｈ反応させた。回転乾燥し、吸引濾過して粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタンでスラリー化して、赤褐色固体１－２を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．２９（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{8}$Ｈ$_{6}$ＢｒＮ$_{2}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２２４．９６６４，ｆｏｕｎｄ ２２４．９６５７。収率は６７％であった。

【００１９】

中間体１－３の合成：

中間体１－２（０．１ｍｍｏｌ）を三ツ口フラスコに加え、テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸（０．０２ｍｍｏｌ）を加え、室温で３，４－ジヒドロピラン（０．２ｍｍｏｌ）滴下し、次いで６５℃に昇温して８ｈ反応させた。ＴＬＣにより反応が完了したことが検出された後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体Ｉ－３の粗生成物を得、粗生成物を石油エーテルでスラリー化して白色固体Ｉ－３を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８０（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，２Ｈ），６．２７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．５３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{13}$Ｈ$_{14}$ＢｒＮ$_{2}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３０９．０２３９，ｆｏｕｎｄ ３０９．０２３９。収率は７４％であった。

【００２０】

中間体Ｉ－４の合成：

中間体１－３（０．１ｍｍｏｌ）を一ツ口フラスコに加え、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（０．００５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（２６ｍＬ）を加えた。還流するまで昇温して６ｈ反応させ、ＴＬＣにより反応が完了したことが検出された後、降温吸引濾過し、回転乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体１－４を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９９（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｔ，

Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{26}BN_2O_4$ [Ｍ＋Ｈ]$^+$：３５７．１９８６，ｆｏｕｎｄ ３５７．１９８３。収率は８９％であった。

【００２１】

中間体Ｉ－５の合成：

中間体１－４（０．１ｍｍｏｌ）を一ツ口フラスコに加え、エタノール：ジクロロメタン（５：１）の混合溶媒で溶解し、次いで２－アミノベンズアミド（０．１ｍｍｏｌ）、ヨウ素単体（０．１ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で還流して３０ｍｉｎ～６０ｍｉｎ反応させ、ＴＬＣにより反応が完了した後、５％チオ硫酸ナトリウムを加えて反応をクエンチし、次いでジクロロと飽和食塩水で抽出し、有機相を合わせ、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して粗生成物を得、粗生成物を（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）でスラリー化して、純品Ｉ－５を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．３５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{30}BN_4O_4$ [Ｍ＋Ｈ]$^+$：４７３．２３６０，ｆｏｕｎｄ ４７３．２３５７。収率は６８％であった。

【００２２】

中間体２－２の合成：

イソ吉草酸（０．１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．３ｍｍｏｌ）を４０ｍＬのテトラヒドロフランに溶解し、次いでＤＩＰＥＡ（０．３ｍｍｏｌ）を加え、室温で約１５分間撹拌し、次いで原料２－１（０．１ｍｍｏｌ）を加え、室温で撹拌して１～３時間反応させ、ＴＬＣにより原料２－１の反応が完了したことが検出された後、反応を停止し、カラムクロマトグラフィーにより分離精製した後、中間体２－２を得ることができた。

【００２３】

中間体２－３の合成：

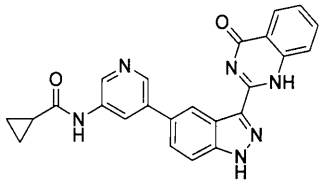
中間体２－２（０．１ｍｍｏｌ）、中間体１－５（０．１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（０．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．００５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（９ｍＬ）、水（１．５ｍＬ）を一ツ口フラスコに加え、窒素ガスで空気を４回置換し、還流するまで昇温して８ｈ反応させた。降温後、吸引濾過し、回転乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体２－３を得た。

【００２４】

ＬＨ－００１の合成：

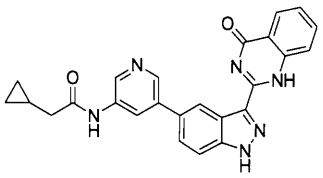
中間体２－３（０．１ｍｍｏｌ）を５ｍＬのジクロロメタンに溶解し、室温でトリフルオロ酢酸（１ｍｍｏｌ）、トリエチルシラン（０．１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６～２４時間反応させ、ＴＬＣにより反応が完了したことが検出された後、減圧濃縮し、ジクロロメタン及び飽和炭酸水素ナトリウムで抽出し、有機相を合わせ、乾燥濃縮して最終生成物ＬＨ－００１を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．１６（ｓ，１Ｈ），１０．５７（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，３Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２６－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．９８－７．８２（ｍ，４Ｈ），７．６１－７．５１（ｍ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｍ，Ｈ），１．０３（ｓ，３Ｈ），１．０１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{23}N_6O_2$ [Ｍ＋Ｈ]$^+$：４３９．１８８２，ｆｏｕｎｄ ４３９．１８７５。

【００２５】
実施例１と同様の操作を使用し、以下の化合物を製造した。
【化５】



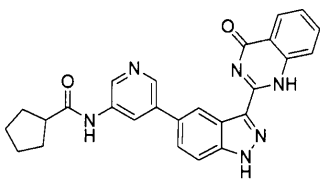
ＬＨ－００２

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．２５（ｓ，１Ｈ），１２．２７（ｓ，１Ｈ），１０．６９（ｓ，１Ｈ），８．９１－８．８２（ｍ，２Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），０．９１（ｑ，Ｊ＝７．９，５．５Ｈｚ，４Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２３．１５６９，ｆｏｕｎｄ ４２３．１５６２。
【００２６】
【化６】



ＬＨ－００３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．２８（ｓ，１Ｈ），１２．２９（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．８３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１５（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．４４（ｍ，２Ｈ），０．３２－０．２７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３７．１７２６，ｆｏｕｎｄ ４３７．１７２２。
【００２７】
【化７】



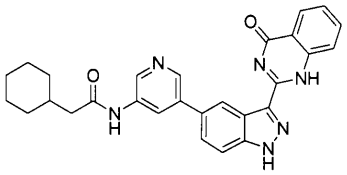
ＬＨ－００４

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．１６（ｓ，１Ｈ），１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，２Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，３Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｓ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．５７（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－Ｍ

S（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{23}N_6O_2$ [Ｍ＋Ｈ]$^+$：４５１．１８８２，ｆｏｕｎｄ ４５１．１８７９。

【００２８】

【化８】

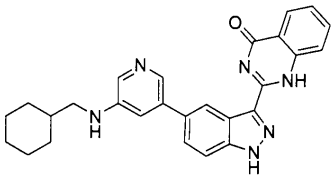


ＬＨ－００５

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．４３（ｓ，１Ｈ），１１．６６（ｓ，１Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝７．７，８．３Ｈｚ，４Ｈ），７．５５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．６６（ｍ，６Ｈ），１．２５（ｑ，Ｊ＝１１．６，１０．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｑ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{27}N_6O_2$ [Ｍ＋Ｈ]$^+$：４７９．２１９５，ｆｏｕｎｄ ４７９．２１９１。

【００２９】

【化９】

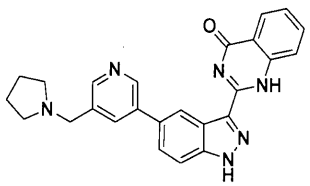


ＬＨ－００６

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．０８（ｓ，１Ｈ），１２．２１（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８２（ｓ，２Ｈ），７．５７（ｄｔ，Ｊ＝８．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{27}N_6O$ [Ｍ＋Ｈ]$^+$：４５１．２２４６，ｆｏｕｎｄ ４５１．２２４１。

【００３０】

【化１０】



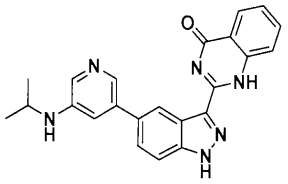
ＬＨ－００７

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．１１（ｓ，１Ｈ），１２．２２（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，２Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，７．９Ｈｚ，４Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，２

H），2．64（s，4H），1．80（d，J＝5．3Hz，4H）ppm．HR－MS（ESI）：Calculated for $C_{25}H_{23}N_6O$ [M＋H]$^+$：423．1933，found 423．1928。

【0031】

【化11】

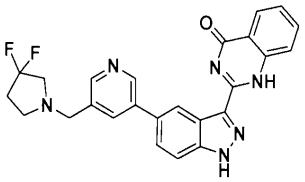


LH－008

^{1}H NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ14．15（s，1H），12．63（s，1H），8．81（s，1H），8．21（d，J＝7．9Hz，1H），8．15（s，1H），8．01（d，J＝2．5Hz，1H），7．87（d，J＝3．6Hz，2H），7．79（d，J＝2．6Hz，2H），7．55（dq，J＝8．0，3．8，3．2Hz，1H），7．23（s，1H），5．88（d，J＝7．9Hz，1H），3．75（d，J＝6．8Hz，1H），1．25（s，3H），1．23（s，3H）ppm．HR－MS（ESI）：Calculated for $C_{23}H_{21}N_6O$ [M＋H]$^+$：397．1777，found 397．1769。

【0032】

【化12】

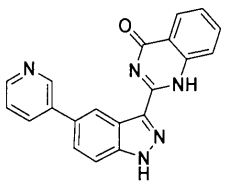


LH－009

^{1}H NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ14．14（s，1H），12．21（s，1H），8．96（d，J＝2．2Hz，1H），8．89（s，1H），8．60（s，1H），8．24－8．13（m，2H），7．88－7．69（m，4H），7．59－7．52（m，1H），3．92（s，2H），3．11（t，J＝13．2Hz，2H），2．94－2．88（m，2H），2．43－2．36（m，2H）ppm．HR－MS（ESI）：Calculated for $C_{25}H_{21}F_2N_6O$ [M＋H]$^+$：459．1745，found 459．1739。

【0033】

【化13】



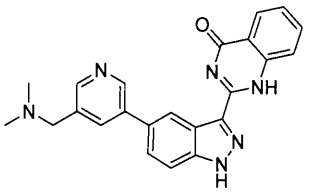
LH－010

^{1}H NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ14．27（s，1H），12．28（s，1H），9．00（d，J＝2．3Hz，1H），8．85（s，1H），8．65－8．58（m，1H），8．23－8．12（m，2H），7．83（dd，J＝9．9，6．4Hz，3H），7．73（dd，J＝8．7，1．8Hz，1H），7．56（dd，J＝8．0，4．8Hz，1H），7．49－7．42（m，1H）ppm．

HR－MS（ESI）：Calculated for $C_{20}H_{14}N_5O$ [M＋H]$^+$：340.1198，found 340.1192。

【0034】

【化14】

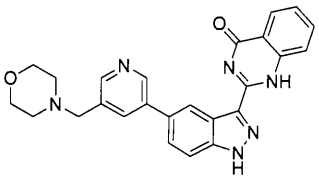


ＬＨ－０１１

^{1}H NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ14.28（s，1H），12.14（s，1H），8.89（s，2H），8.52（s，1H），8.17（d，J＝7.9Hz，1H），8.05（s，1H），7.84－7.69（m，4H），7.45（d，J＝3.5Hz，1H），3.58（s，2H），2.25（s，6H）ppm. HR－MS（ESI）：Calculated for $C_{23}H_{21}N_6O$ [M＋H]$^+$：397.1777，found 397.1771。

【0035】

【化15】

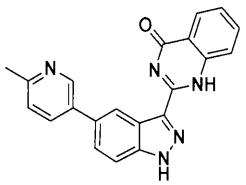


ＬＨ－０１２

^{1}H NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ14.09（s，1H），12.25（s，1H），8.91（d，J＝2.2Hz，1H），8.87（s，1H），8.57（d，J＝1.9Hz，1H），8.21（d，J＝7.9Hz，1H），8.12（d，J＝2.2Hz，1H），7.93－7.81（m，6H），7.57－7.51（m，1H），3.72（s，2H），3.64（d，J＝4.7Hz，6H）ppm. HR－MS（ESI）：Calculated for $C_{25}H_{23}N_6O_2$ [M＋H]$^+$：439.1882，found 439.1879。

【0036】

【化16】

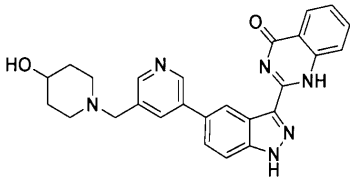


ＬＨ－０１３

^{1}H NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ14.11（s，1H），12.22（s，1H），8.61－8.47（m，3H），8.19（d，J＝7.9Hz，1H），7.91－7.78（m，3H），7.55（dt，J＝11.2，5.3Hz，2H），7.44（d，J＝5.0Hz，1H），2.36（s，3H）ppm. HR－MS（ESI）：Calculated for $C_{21}H_{16}N_5O$ [M＋H]$^+$：354.1355，found 354.1348。

【0037】

【化１７】

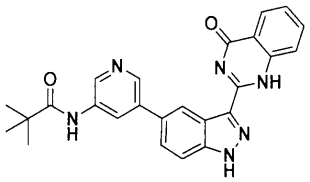


ＬＨ－０１４

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．１１（ｓ，１Ｈ），１２．２９（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，４Ｈ），７．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，６．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，１Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），１．８１（ｓ，２Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{26}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５３．２０３９，ｆｏｕｎｄ ４５３．２０４１。

【００３８】

【化１８】

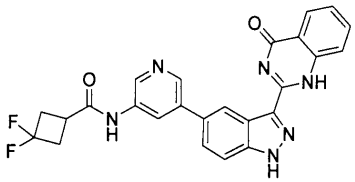


ＬＨ－０１５

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．１４（ｓ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，１Ｈ），９．６８（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－７．８９（ｍ，４Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３９．１８８２，ｆｏｕｎｄ ４３９．１８７８。

【００３９】

【化１９】

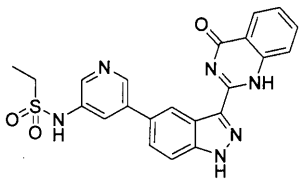


ＬＨ－０１６

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．２１（ｓ，１Ｈ），１２．２９（ｓ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），７．６３－７．５０（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，３Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_2$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７３．１５３８，ｆｏｕｎｄ ４７３．１５３２。

【００４０】

【化２０】

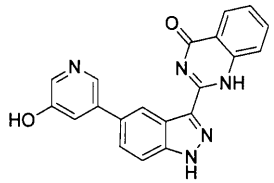


ＬＨ－０１７

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．１４（ｓ，１Ｈ），１２．３１（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，４Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），１．２５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４７．１２３９，ｆｏｕｎｄ ４４７．１２３１。

【００４１】

【化２１】

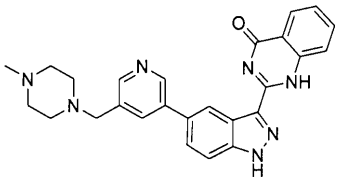


ＬＨ－０１８

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．７３（ｓ，１Ｈ），１２．２５（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，３Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{20}$Ｈ$_{14}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５６．１１４７，ｆｏｕｎｄ ３５６．１１４１。

【００４２】

【化２２】

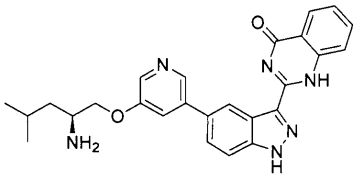


ＬＨ－０１９

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．２２（ｓ，１Ｈ），１２．３２（ｓ，１Ｈ），９．０３－８．９２（ｍ，２Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．９０（ｍ，４Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｓ，４Ｈ），２．７２（ｓ，４Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{26}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{7}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５２．２１９９，ｆｏｕｎｄ ４５２．２２０３。

【００４３】

【化２３】

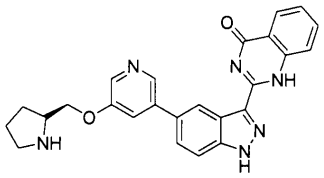


ＬＨ－０２０

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．１６（ｓ，１Ｈ），１２．３０（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８４（ｍ，４Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｓ，１Ｈ），２．９１（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｓ，１Ｈ），１．８３－１．６０（ｍ，３Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{26}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５５．２１９５，ｆｏｕｎｄ ４５５．２１９１。

【００４４】

【化２４】

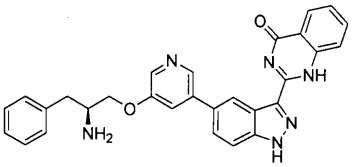


ＬＨ－０２１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．３６（ｓ，１Ｈ），１２．１８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｔ，Ｊ＝９．４，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｔ，Ｊ＝９．３，６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．４１（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３，７．６，６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．１９（ｓ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３９．１８８２，ｆｏｕｎｄ ４３９．１８７８。

【００４５】

【化２５】



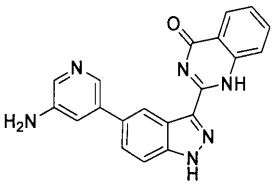
ＬＨ－０２２

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．０５（ｓ，１Ｈ），１２．５３（ｓ，１Ｈ），８．７８－８．７１（ｍ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．５１（ｍ，４Ｈ），７．４４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．０７（ｍ，４Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（

dd, J＝12.4, 6.9Hz, 1H), 3.67－3.61 (m, 1H), 3.11－2.98 (m, 1H), 2.81－2.71 (m, 1H), 1.54 (s, 2H) ppm. HR－MS (ESI)：Calculated for $C_{29}H_{25}N_6O_2$ [M＋H]$^+$：489.2039, found 489.2029。

【0046】

【化26】

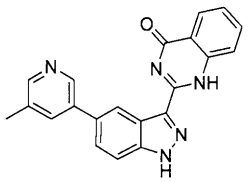


LH－023

^{1}H NMR (300MHz, DMSO－d_6) δ14.16 (s, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.79 (d, J＝1.1Hz, 1H), 8.52 (d, J＝1.3Hz, 1H), 8.36 (d, J＝1.3Hz, 1H), 8.13 (dd, J＝7.4, 2.0Hz, 1H), 7.71－7.53 (m, 3H), 7.51－7.39 (m, 2H), 7.14 (td, J＝7.5, 2.0Hz, 1H), 3.50 (s, 2H) ppm. HR－MS (ESI)：Calculated for $C_{20}H_{15}N_6O$ [M＋H]$^+$：355.1307, found 355.1301。

【0047】

【化27】

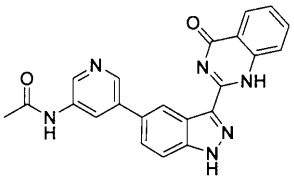


LH－024

^{1}H NMR (300MHz, DMSO－d_6) δ14.42 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 8.83－8.73 (m, 2H), 8.48 (d, J＝1.3Hz, 1H), 8.13 (dd, J＝7.4, 2.0Hz, 1H), 7.89 (t, J＝1.3Hz, 1H), 7.66 (dd, J＝7.5, 2.0Hz, 1H), 7.63－7.50 (m, 2H), 7.45 (td, J＝7.5, 2.0Hz, 1H), 7.14 (td, J＝7.5, 2.0Hz, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm. HR－MS (ESI)：Calculated for $C_{21}H_{16}N_5O$ [M＋H]$^+$：354.1355, found 354.1350。

【0048】

【化28】



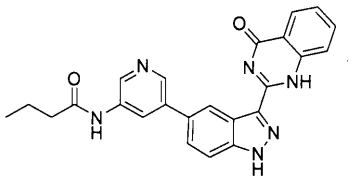
LH－025

^{1}H NMR (300MHz, DMSO－d_6) δ14.52 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.58 (d, J＝1.3Hz, 1H), 8.87－8.79 (m, 1H), 8.70 (d, J＝1.3Hz, 1H), 8.13 (dd, J＝7.5, 2.0Hz, 1H), 8.04 (t, J＝1.3Hz, 1H), 7.71－

７．５５（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{17}N_6O_2$ $[M+H]^+$：３９７．１４１３，ｆｏｕｎｄ ３９７．１４１０。

【００４９】

【化２９】

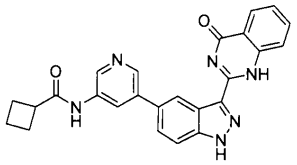


ＬＨ－０２６

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．６２（ｓ，１Ｈ），１２．１２（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，２Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{21}N_6O_2$ $[M+H]^+$：４２５．１７２６，ｆｏｕｎｄ ４２５．１７２０。

【００５０】

【化３０】

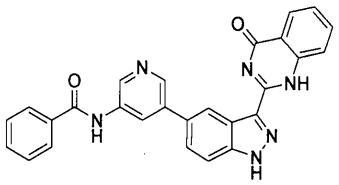


ＬＨ－０２７

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．５５（ｓ，１Ｈ），１２．１４（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．６２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．１７－１．８２（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{21}N_6O_2$ $[M+H]^+$：４３７．１７２６，ｆｏｕｎｄ ４３７．１７１９。

【００５１】

【化３１】

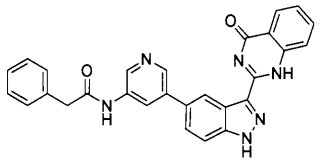


ＬＨ－０２８

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．２５（ｓ，１Ｈ），１２．２５（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．８６（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．４０（ｍ，６Ｈ），７．３１（ｄｄｔ，Ｊ＝９．６，７．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５９．１５６９，ｆｏｕｎｄ ４５９．１５６０。

【００５２】

【化３２】

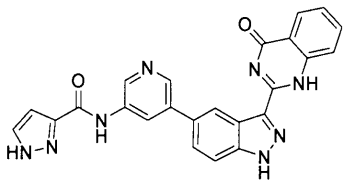


ＬＨ－０２９

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．５６（ｓ，１Ｈ），１２．１７（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄｄ，Ｊ＝１４．１，１．４Ｈｚ，２Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．２８（ｍ，６Ｈ），７．２８－７．０７（ｍ，４Ｈ），３．７６（ｓ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{28}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７３．１７２６，ｆｏｕｎｄ ４７３．１７１９。

【００５３】

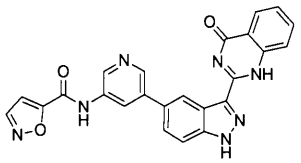
【化３３】



ＬＨ－０３０

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．１６（ｓ，１Ｈ），１２．１２（ｓ，１Ｈ），１２．３５（ｓ，１Ｈ），９．５３－９．４２（ｍ，２Ｈ），８．８３（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１９－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{2}$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４９．１４７４，ｆｏｕｎｄ ４４９．１４７０。

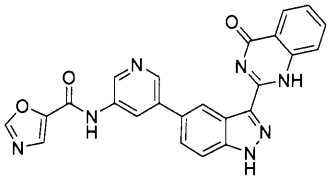
【００５４】
【化３４】



ＬＨ－０３１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．１１（ｓ，１Ｈ），１２．２７（ｓ，１Ｈ），９．４８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，２Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，２Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．９６（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５０．１３１５，ｆｏｕｎｄ ４５０．１３１０。

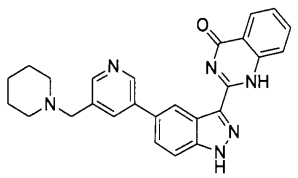
【００５５】
【化３５】



ＬＨ－０３２

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．１１（ｓ，１Ｈ），１２．２７（ｓ，１Ｈ），９．４９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５０．１３１５，ｆｏｕｎｄ ４５０．１３０９。

【００５６】
【化３６】



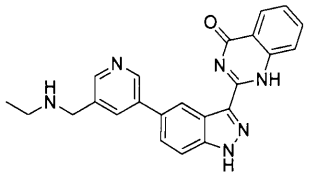
ＬＨ－０３３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４．１４（ｓ，１Ｈ），１２．２５（ｓ，１Ｈ），８．８８－８．７４（ｍ，２Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），１．６２－１．３６（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_2$

$_{6}H_{25}N_{6}O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３７．２０９０，ｆｏｕｎｄ ４３７．２０８８。

【００５７】

【化３７】

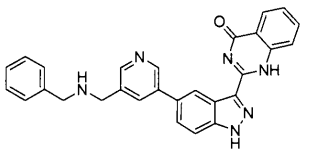


ＬＨ－０３４

^{1}H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）δ１４．６３（ｓ，１Ｈ），１２．３２（ｓ，１Ｈ），８．８６－８．７０（ｍ，３Ｈ），８．１８－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），２．５９（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｓ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{21}N_{6}O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９７．１７７７，ｆｏｕｎｄ ３９７．１７７０。

【００５８】

【化３８】



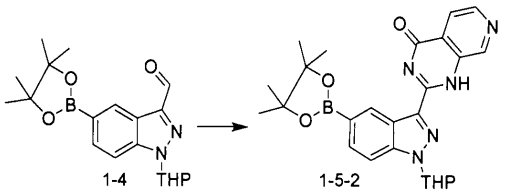
ＬＨ－０３５

^{1}H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）δ１４．５１（ｓ，１Ｈ），１２．３１（ｓ，１Ｈ），８．８４－８．７４（ｍ，２Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２０－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．２０（ｍ，６Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，４Ｈ），１．６９（ｓ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{23}N_{6}O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５９．１９３３，ｆｏｕｎｄ ４５９．１９２６。

【００５９】

実施例２：ＬＨ－０３６の合成

【化３９】



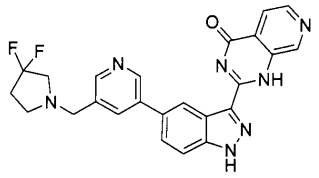
中間体１－４（０．１ｍｍｏｌ）を一ツ口フラスコに加え、５ｍＬのジメチルアセトアミドで溶解し、次いで３－アミノピリジン－４－カルボキサミド（０．１５ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸水和物（０．１５ｍｍｏｌ）、亜硫酸水素ナトリウム（０．１５ｍｍｏｌ）を加えて１２０℃で６～８時間反応させ、ＴＬＣにより反応が完了した後、酢酸エチル及び飽和食塩水で３回抽出し、有機相を合わせ、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して中間体１－５－２を得た。^{1}H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）δ１２．３１（ｓ，１Ｈ），９．４７（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．２７

（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{29}BN_5O_4$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７４．２３１３，ｆｏｕｎｄ ４７４．２３１０。
収率は７５％であった。

【００６０】

その他のステップは実施例１と同様にして、化合物ＬＨ－０３６を得た。

【化４０】



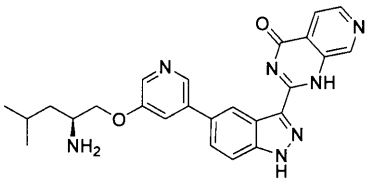
ＬＨ－０３６

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．１９（ｓ，１Ｈ），１２．６６（ｓ，１Ｈ），９．２９（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｄｑ，Ｊ＝１５．３，７．９，７．４Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{20}F_2N_7O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６０．１６９７，ｆｏｕｎｄ ４６０．１６９０。

【００６１】

実施例２と同様の操作を使用し、以下の化合物を製造した。

【化４１】

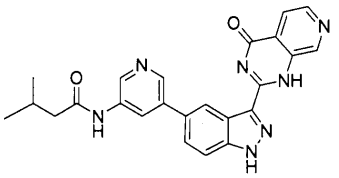


ＬＨ－０３７

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．５５（ｓ，１Ｈ），１２．３３（ｓ，１Ｈ），９．４７（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，１．２Ｈｚ，３Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｓ，２Ｈ），０．９９－０．８２（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{26}N_7O_2$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５６．２１４８，ｆｏｕｎｄ ４５６．２１４０。

【００６２】

【化４２】



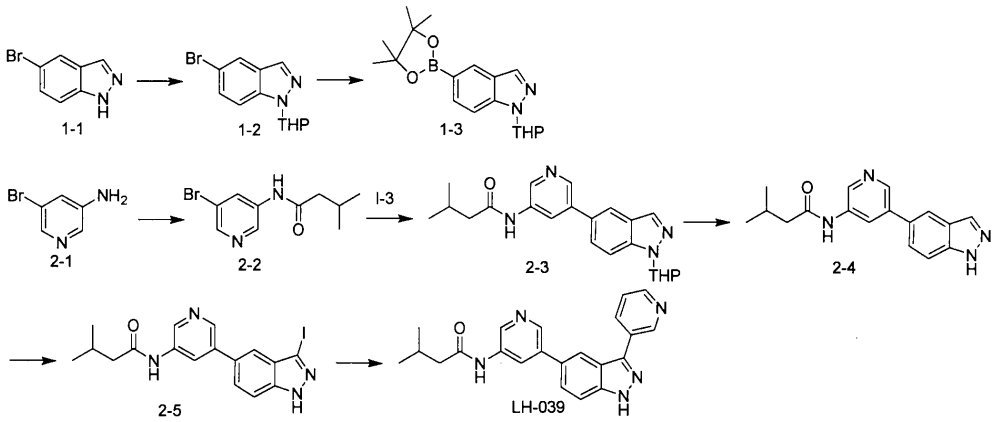
ＬＨ－０３８

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．３４（ｓ，１Ｈ），１２．２１（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），９．４７（ｓ，１Ｈ），８．８２－８．７０（ｍ，２Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．０５（ｍ，３Ｈ），１．０８－０．９３（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{2}$　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４０．１８３５，ｆｏｕｎｄ　４４０．１８３５。

【００６３】

実施例３：ＬＨ－０３９の合成

【化４３】



【００６４】

中間体１－２の合成：

中間体１－１（０．１ｍｍｏｌ）を三ツ口フラスコに加え、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸（０．０２ｍｍｏｌ）を加え、室温で３，４－ジヒドロピラン（０．２ｍｍｏｌ）滴下し、更に６５℃で８ｈ反応させた。ＴＬＣにより反応が完了した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体Ｉ－２を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．２７－６．１６（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．３２（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{12}$Ｈ$_{14}$ＢｒＮ$_{2}$Ｏ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２８１．０２９０，ｆｏｕｎｄ　２８１．０２９２。収率は８５％であった。

【００６５】

中間体１－３の合成：

中間体１－２（０．１ｍｍｏｌ）を一ツ口フラスコに加え、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（０．００５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（２６ｍＬ）を加えた。還流するまで昇温して６ｈ

反応させ、ＴＬＣにより反応が完了した後、降温吸引濾過し、回転乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体１－３を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１２Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{18}$Ｈ$_{26}$ＢＮ$_{2}$Ｏ$_{3}$　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３２９．２０３６，ｆｏｕｎｄ　３２９．２０３３。収率は８９％であった。

【００６６】

中間体２－２の合成：

原料２－１（０．１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフランに溶解し、トリエチルアミン（０．１５ｍｍｏｌ）、無水イソ吉草酸（０．１５ｍｍｏｌ）を加え、還流するまで昇温して６～８時間反応させ、ＴＬＣにより反応が完了したことが検出された後、減圧濃縮して溶媒を除去し、反応液を氷飽和水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、過剰の酸無水物を除去し、酢酸エチル及び飽和食塩水で３回抽出し、有機相を合わせ、乾燥し、濃縮して黄色の粉末状固体２－２を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８０（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{10}$Ｈ$_{14}$ＢｒＮ$_{2}$Ｏ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２５７．０２９０，ｆｏｕｎｄ　２５７．０２８６。収率は８５％であった。

【００６７】

中間体２－３の合成：

中間体２－２（０．１ｍｍｏｌ）、中間体１－３（０．１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（０．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（０．００５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（９ｍＬ）、水（１．５ｍＬ）を一ツ口フラスコに加え、窒素ガスで空気を４回置換し、還流するまで昇温して８ｈ反応させた。降温後、吸引濾過し、回転乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体２－３を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．８０（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５７（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．４８（ｍ，３Ｈ），０．９５（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{22}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７９．２１３４，ｆｏｕｎｄ　３７９．２１３２。収率は７８％であった。

【００６８】

中間体２－４の合成：

中間体２－３（０．１ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのテトラヒドロフランに溶解し、常温でｐ－トルエンスルホン酸水和物（１ｍｍｏｌ）を加え、還流するまで昇温して１６～２４時間反応させ、ＴＬＣにより反応が完了したことが検出された後、減圧濃縮し、ジクロロメタン及び飽和炭酸水素ナトリウムで抽出し、有機相を合わせ、乾燥濃縮して中間体２－４を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７５（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｔ，Ｊ＝１．５Ｈ

ｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．２４（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．０５（ｍ，３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{19}N_4O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９５．１５５９，ｆｏｕｎｄ ２９５．１５５４。収率は７４％であった。

【００６９】

中間体２－５の合成：

中間体２－３（０．１ｍｍｏｌ）を５ｍＬのジメチルホルムアミドに溶解し、水酸化カリウム（０．１５ｍｍｏｌ）、ヨウ素単体（０．１５ｍｍｏｌ）を加え、常温で１６～２４時間撹拌し、ＴＬＣにより反応が完了したことが検出された後、酢酸エチル及び飽和食塩水で３回抽出し、有機相を合わせた後、乾燥濃縮して中間体２－５を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．３５（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２２（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．０５（ｍ，３Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{18}IN_4O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２１．０５２５，ｆｏｕｎｄ ４２１．０５２５。収率は６５％であった。

【００７０】

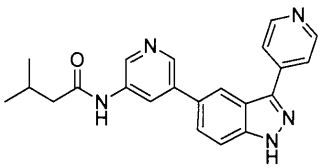
ＬＨ－０３９の合成：

中間体２－５（０．１ｍｍｏｌ）、３－ピリジンボロン酸（０．１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（０．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．００５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（９ｍＬ）、水（１．５ｍＬ）を一ツ口フラスコに加え、窒素ガスで空気を４回置換し、還流するまで昇温して８ｈ反応させた。降温後、吸引濾過し、回転乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してＬＨ－０３９を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．６２（ｓ，１Ｈ），１０．２３（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄｔ，Ｊ＝７．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４０－８．３２（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．００（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{22}N_5O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７２．１８２４，ｆｏｕｎｄ ３７２．１８１８。

【００７１】

実施例３と同様の操作を使用し、以下の化合物を製造した。

【化４４】



ＬＨ－０４０

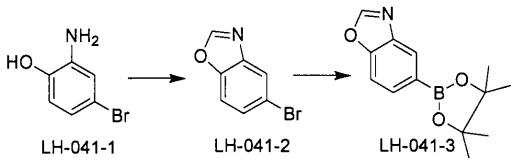
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．７４（ｓ，１Ｈ），１０．２２（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｔ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．８Ｈｚ，３Ｈ），８．４０－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．１１－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．６６（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１１（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，６．８Ｈｚ，１Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{22}N_5O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７２．１８２４，ｆｏｕｎｄ ３７２．１８１

９。

【００７２】

実施例４：ＬＨ－０４１の合成

【化４５】



原料ＬＨ－０４１－１（２－アミノ－４－ブロモフェノール、０．１ｍｍｏｌ）をオルトギ酸トリエチルに溶解して一晩還流し、減圧濃縮してカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体ＬＨ－０４１－２を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{7}$Ｈ$_{5}$ＢｒＮＯ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：１９７．９５５５，ｆｏｕｎｄ １９７．９５２３。収率は５７％であった。

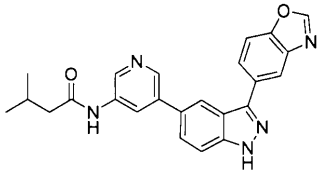
【００７３】

中間体ＬＨ－０４１－２（０．１ｍｍｏｌ）を一ツ口フラスコに加え、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（０．００５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（２５ｍＬ）を加えた。還流するまで昇温して６ｈ反応させ、ＴＬＣにより反応が完了した後、降温吸引濾過し、回転乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体ＬＨ－０４１－３を得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２５（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{13}$Ｈ$_{17}$ＢＮＯ$_{3}$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２４６．１３０１，ｆｏｕｎｄ ２４６．１２８１。収率は８８％であった。

【００７４】

その他のステップは実施例３と同様にして、化合物ＬＨ－０４１を得た。

【化４６】



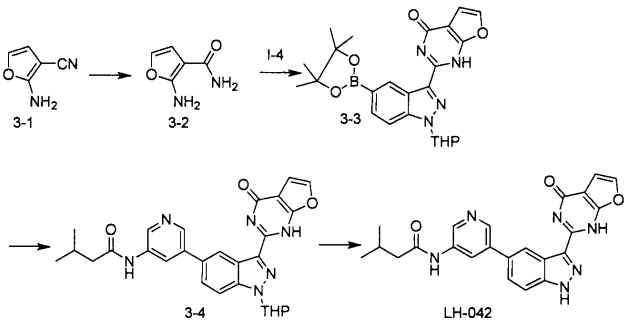
ＬＨ－０４１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４４（ｓ，１Ｈ），１０．１９（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．６７（ｍ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ． ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１２．１７７３，ｆｏｕｎｄ ４１２．１７６９。

【００７５】

実施例５：ＬＨ－０４２の合成

【化４７】



【００７６】

中間体３－２の合成：

３－１（０．１ｍｍｏｌ）を一ツ口フラスコに加え、次いで過剰の濃硫酸を加えて常温で２ｈ撹拌し、反応終了後、反応系を０℃まで降温し、混合物を１０％水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ化し、次いで酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を真空で除去し、次いでエタノールから再結晶させて３－２を得た。

【００７７】

中間体３－３の合成：

中間体３－２（０．１ｍｍｏｌ）を一ツ口フラスコに加え、エタノールで溶解し、次いで実施例１の中間体１－４（０．１ｍｍｏｌ）、ヨウ素単体（０．１ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で還流して８ｈ反応させ、ＴＬＣにより反応が完了した後、５％チオ硫酸ナトリウムを加えて反応をクエンチし、次いでジクロロと飽和食塩水で抽出し、有機相を合わせ、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して中間体３－３を得た。

【００７８】

中間体３－４の合成：

実施例１の中間体２－２（０．１ｍｍｏｌ）、中間体３－３（０．１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（０．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．００５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（９ｍＬ）、水（１．５ｍＬ）を一ツ口フラスコに加え、窒素ガスで空気を４回置換し、還流するまで昇温して８ｈ反応させた。降温後、吸引濾過し、回転乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体３－４を得た。

【００７９】

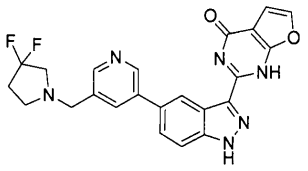
ＬＨ－０４２の合成：

中間体３－４（０．１ｍｍｏｌ）を５０ｍＬの一ツ口フラスコに加え、１０ｍＬのジクロロメタンで溶解した後、過剰のトリフルオロ酢酸（１ｍｍｏｌ）を加え、常温で一晩撹拌し、ＴＬＣにより反応が完了したことが検出された後、真空で濃縮して溶媒と過剰のトリフルオロ酢酸を除去し、製砂後、カラムクロマトグラフィーにより精製してＬＨ－０４２を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．２６（ｓ，１Ｈ），１２．２０（ｓ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．４９（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５３－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ $C_{23}H_{21}N_6O_3$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２９．１６７５，ｆｏｕｎｄ　４２９．１６７０。

【００８０】

実施例５と同様の操作を使用し、以下の化合物を製造した。

【化４８】

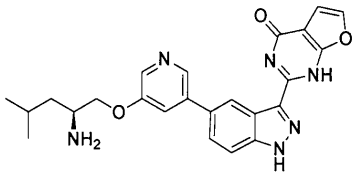


ＬＨ－０４３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６４（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１．５Ｈｚ，２Ｈ），８．０８（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４９．１５３８，ｆｏｕｎｄ ４４９．１５２８。

【００８１】

【化４９】

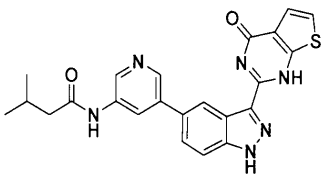


ＬＨ－０４４

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１２（ｓ，１Ｈ），１０．１５（ｓ，１Ｈ），８．７９－８．７１（ｍ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｔ，Ｊ＝１６．７，１．４Ｈｚ，３Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．０５（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．４１（ｍ，３Ｈ），１．５４（ｓ，２Ｈ），０．９９－０．８１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４５．１９８８，ｆｏｕｎｄ ４４５．１９７６。

【００８２】

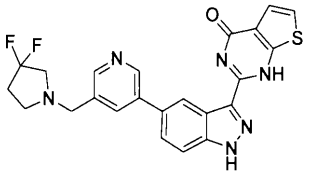
【化５０】



ＬＨ－０４５

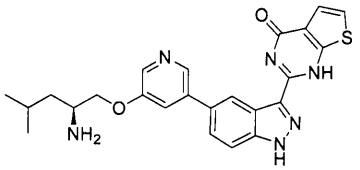
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．２４（ｓ，１Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$Ｓ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４５．１４４７，ｆｏｕｎｄ ４４５．１４３

８。
【００８３】
【化５１】



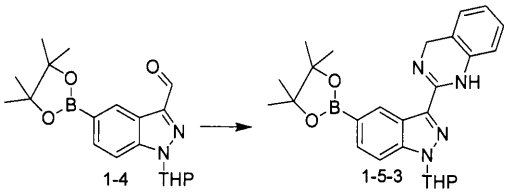
ＬＨ－０４６

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．２６（ｓ，１Ｈ），１０．１８（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．８１－８．６８（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．７５（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{23}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$ＯＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６５．１３０９，ｆｏｕｎｄ　４６５．１２９８。
【００８４】
【化５２】



ＬＨ－０４７

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．２４（ｓ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｔ，Ｊ＝１５．１，１．４Ｈｚ，３Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－２．９２（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．４１（ｍ，３Ｈ），１．５２（ｓ，２Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，６．５Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：　Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$Ｓ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６１．１７６０，ｆｏｕｎｄ　４６１．１７５６。
【００８５】
実施例６：ＬＨ－０４８の合成
【化５３】



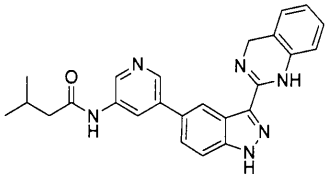
経路１の中間体１－４（０．１ｍｍｏｌ）を一ツ口フラスコに加え、１０ｍＬのジメチルアセトアミドで溶解し、次いでＯ－アミノベンジルアミン（０．１５ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸水和物（０．１５ｍｍｏｌ）、亜硫酸水素ナトリウム（０．１５ｍｍｏｌ）を加えて１２０℃で６～８時間反応させ、ＴＬＣにより反応が完了した後、酢酸エチルと飽和食塩水で３回抽出し、有機相を合わせ、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラ

フィーにより精製して中間体１－５－３を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．２４（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，１２Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{26}$Ｈ$_{32}$ＢＮ$_4$Ｏ$_3$　［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５９．２５６７，ｆｏｕｎｄ　４５９．２５５８。収率は７８％であった。

【００８６】

その他のステップは実施例１と同様にして、化合物ＬＨ－０４８を得た。

【化５４】



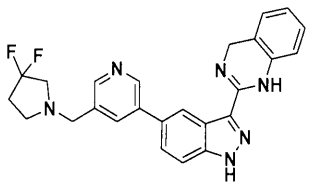
ＬＨ－０４８

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．３６（ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．５１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_6$Ｏ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２５．２０９０，ｆｏｕｎｄ　４２５．２０８８。

【００８７】

実施例６と同様の操作を使用し、以下の化合物を製造した。

【化５５】



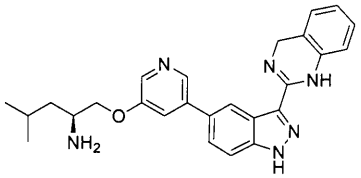
ＬＨ－０４９

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．１１（ｓ，１Ｈ），１０．２２（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），１．９１－１．７５（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$

[M+H]$^+$：445.1952，found 445.1949。

【0088】

【化56】

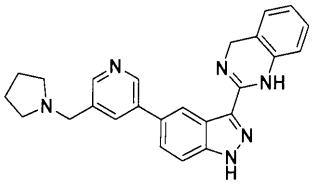


LH－050

^{1}H NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ14.21（s，1H），12.31（s，1H），8.56－8.42（m，2H），8.15（d，J＝1.3Hz，1H），7.57（dd，J＝13.9，1.2Hz，3H），7.15（ddt，J＝7.4，2.1，1.1Hz，1H），7.04（td，J＝7.5，2.1Hz，1H），6.90（td，J＝7.4，2.0Hz，1H），6.41（dd，J＝7.5，2.1Hz，1H），4.95（d，J＝1.2Hz，2H），4.33（dd，J＝12.4，7.0Hz，1H），4.08（dd，J＝12.4，7.0Hz，1H），3.13－3.07（m，1H），1.74－1.39（m，3H），1.56（s，2H），0.90（dd，J＝15.0，6.4Hz，6H）ppm. HR－MS（ESI）：Calculated for $C_{26}H_{29}N_6O$ [M+H]$^+$：441.2403，found 441.2395。

【0089】

【化57】

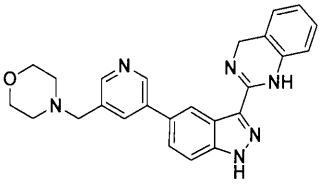


LH－051

^{1}H NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ12.32（s，1H），10.21（s，1H），8.82（d，J＝1.2Hz，1H），8.69（d，J＝1.3Hz，1H），8.49（t，J＝1.0Hz，1H），8.10（t，J＝1.3Hz，1H），7.55（s，1H），7.15（ddt，J＝7.4，2.1，1.0Hz，1H），7.04（td，J＝7.5，2.1Hz，1H），6.90（td，J＝7.4，2.0Hz，1H），6.41（dd，J＝7.4，2.1Hz，1H），3.69（s，2H），2.68－2.51（m，3H），2.60（s，4H），1.91－1.74（m，4H）ppm. HR－MS（ESI）：Calculated for $C_{25}H_{25}N_6$ [M+H]$^+$：409.2141，found 409.2098。

【0090】

【化58】



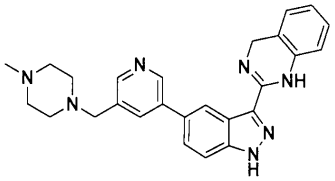
LH－052

^{1}H NMR（300MHz，DMSO－d_6）δ12.30（s，1H），10.29

（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄｄｔ，Ｊ＝７．５，２．１，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{25}N_6O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２５．２０９０，ｆｏｕｎｄ ４２５．２０８１。

【００９１】

【化５９】

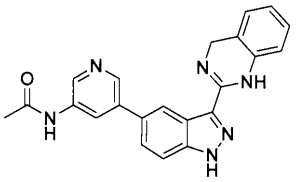


ＬＨ－０５３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．３３（ｓ，１Ｈ），１０．２１（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，２Ｈ），７．１５（ｄｄｔ，Ｊ＝７．５，２．２，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{28}N_7$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３８．２４０６，ｆｏｕｎｄ ４３８．２３９５。

【００９２】

【化６０】

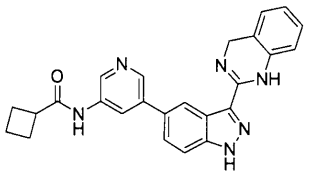


ＬＨ－０５４

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．２６（ｓ，１Ｈ），１２．２２（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄｄｔ，Ｊ＝７．４，２．１，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{19}N_6O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８３．１６２０，ｆｏｕｎｄ ３８３．１５９８。

【００９３】

【化６１】

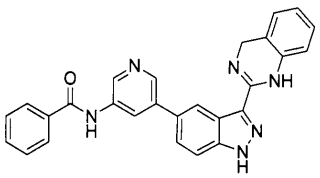


ＬＨ－０５５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．２６（ｓ，１Ｈ），１２．２２（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄｄｔ，Ｊ＝７．４，２．１，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１７－１．８２（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{6}$Ｏ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２３．１９３３，ｆｏｕｎｄ　４２３．１９１２。

【００９４】

【化６２】



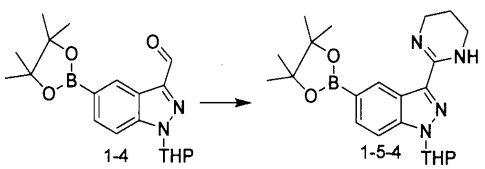
ＬＨ－０５６

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．２６（ｓ，１Ｈ），１２．２２（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），８．００－７．８８（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．３１（ｄｄｔ，Ｊ＝９．６，７．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄｔ，Ｊ＝７．４，２．２，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{27}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{6}$Ｏ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４５．１７７７，ｆｏｕｎｄ　４４５．１７６５。

【００９５】

実施例７：ＬＨ－０５７の合成

【化６３】



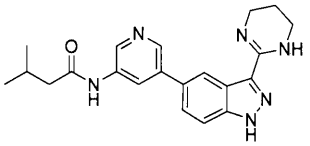
経路１の中間体１－４（０．１ｍｍｏｌ）を一ツ口フラスコに加え、５ｍＬのジメチルアセトアミドで溶解し、次いでプロピレンジアミン（０．１５ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸水和物（０．１５ｍｍｏｌ）、亜硫酸水素ナトリウム（０．１５ｍｍｏｌ）を加えて１２０℃で６～８時間反応させ、ＴＬＣにより反応が完了した後、酢酸エチル及び

飽和食塩水で３回抽出し、有機相を合わせ、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して中間体１－５－４を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．２２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．４，１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５２－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．５２（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１３Ｈ），１．２３－１．０８（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{22}$Ｈ$_{32}$ＢＮ$_{4}$Ｏ$_{3}$　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１１．２５６７，ｆｏｕｎｄ　４１１．２５６６。収率は７８％であった。

【００９６】

その他のステップは実施例１と同様にして、化合物ＬＨ－０５７を得た。

【化６４】



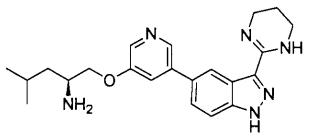
ＬＨ－０５７

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．３２（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４３（ｍ，３Ｈ），３．５２（ｄｔ，Ｊ＝９．２，５．５Ｈｚ，４Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{21}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{6}$Ｏ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７７．２０９０，ｆｏｕｎｄ　３７７．１９９８。

【００９７】

実施例７と同様の操作を使用し、以下の化合物を製造した。

【化６５】

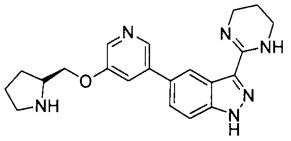


ＬＨ－０５８

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．３５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．４，１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２０－３．０４（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．３３（ｍ，６Ｈ），１．２５－１．１２（ｍ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，６．４Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{22}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{6}$Ｏ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９３．２４０３，ｆｏｕｎｄ　３９３．２４０３。

【００９８】

【化６６】

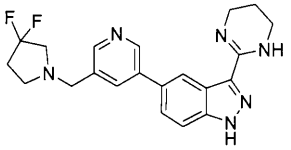


ＬＨ－０５９

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）１４．３５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，１．２Ｈｚ，３Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．４，１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｄｔ，Ｊ＝９．６，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．１８（ｍ，７Ｈ）ｐｐｍ．ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{21}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{7}$Ｏ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８９．１９６４，ｆｏｕｎｄ　３８９．１９７１。

【００９９】

【化６７】



ＬＨ－０６０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．３６（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４２（ｍ，３Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｄｔ，Ｊ＝９．２，５．５Ｈｚ，４Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，４Ｈ），１．９１（ｔｔ，Ｊ＝１５．９，６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．　ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{21}$Ｈ$_{23}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{6}$　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９７．１９５２，ｆｏｕｎｄ　３９７．１９４６。

【０１００】

実施例８：本発明の一部化合物のＣＬＫファミリー及びＤＹＥＫ１Ａタンパク質に対するインビトロ阻害活性

一、実験方法

１、１Ｘキナーゼ反応緩衝液の製造

【表Ａ】

名称	原液濃度	体積	最終濃度
Ｔｒｉｓ	１Ｍ（２５Ｘ）	２４０μＬ	４０ｍＭ
ＭｇＣｌ$_{2}$	１Ｍ（５０Ｘ）	１２０μＬ	２０ｍＭ
ＢＳＡ	７．５％（７５Ｘ）	８０μＬ	０．１％
ＤＴＴ	１Ｍ（５００Ｘ）	３μＬ	０．５ｍＭ
ｄｄＨ$_{2}$Ｏ		５５５７μＬ	

【０１０１】

２、酵素活性実験

（１）２Ｘキナーゼの製造：

【表Ｂ】

名称	原液濃度	最終濃度
ＤＹＲＫ１Ａ	２００ｎｇ／μＬ	０．２ｎｇ／μＬ
ＣＬＫ１	１００ｎｇ／μＬ	０．５ｎｇ／μＬ
ＣＬＫ２	１００ｎｇ／μＬ	０．５ｎｇ／μＬ
ＣＬＫ３	１００ｎｇ／μＬ	１ｎｇ／μＬ
ＣＬＫ４	１００ｎｇ／μＬ	０．５ｎｇ／μＬ

【０１０２】

（２）４Ｘ基質混合物の製造：

【表Ｃ】

	ＡＴＰ	基質	
名称	最終濃度	原液濃度	最終濃度
ＤＹＲＫ１Ａ	３０μＭ	５ｍｇ／ｍＬ	０．１ｍｇ／ｍＬ
ＣＬＫ１	５０μＭ	１０ｍｇ／ｍＬ	０．１ｍｇ／ｍＬ
ＣＬＫ２	５０μＭ	１０ｍｇ／ｍＬ	０．１ｍｇ／ｍＬ
ＣＬＫ３	３０μＭ	５ｍｇ／ｍＬ	０．１ｍｇ／ｍＬ
ＣＬＫ４	５０μＭ	１０ｍｇ／ｍＬ	０．１ｍｇ／ｍＬ

（１）希釈プレート中でＤＭＳＯを使用して陽性薬物を４倍勾配希釈し、化合物の最終開始濃度は１＆０．０２＆０．１μＭであった。

（２）化合物を１Ｘキナーゼ反応緩衝液に５０倍希釈し、振とう機で２０分間振とうした。

（３）１Ｘの酵素反応緩衝液を使用して２Ｘキナーゼを製造した。

（４）反応プレートの各ウェルに２μＬのキナーゼを加えた。

（５）緩衝液で希釈した化合物を各ウェルに１μＬ加え、プレートをプレートシールで密封し、１０００ｒｐｍで６０秒間遠心分離し、２５℃で１０分間インキュベートした。

（６）１Ｘの酵素反応緩衝液を使用して４ＸのＡＴＰ＆ｓｕｂ混合液を製造し、反応プレートに４ＸのＡＴＰ＆ｓｕｂ混合液を１μＬ加えた。

（７）プレートをプレートシールで密封し、１０００ｒｐｍで６０秒間遠心分離し、２５℃で６０分間インキュベートした。

（８）４μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏを３８４反応プレートに移し、１０００ｒｐｍで１ｍｉｎ遠心分離し、２５℃で４０ｍｉｎインキュベートした。

（９）８μＬのＤｅｔｅｃｔｉｏｎ溶液を３８４反応プレートに移し、１０００ｒｐｍで１ｍｉｎ遠心分離し、２５℃で４０ｍｉｎインキュベートした。

（１０）ＢＭＧ多機能プレートリーダーを使用してＲＬＵ（Ｒｅｌａｔｉｖｅ ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｃｅ ｕｎｉｔ）シグナルを読み取り、シグナル強度は、キナーゼの活性程度を特徴付けるために使用された。

【０１０３】

３、データ分析

（１）各ウェルの比率を計算した。

（２）阻害率は以下のように計算した。

化合物阻害率（％ｉｎｈ）＝１００％－（化合物－陽性対照）／（陰性対照－陽性対照）×１００％

（３）IC_{50}を計算して化合物の阻害曲線をプロットした。

以下の非線形フィッティング式を使用して化合物のＩＣ$_{50}$（半数阻害濃度）を得た：Ｇｒａｐｈｐａｄ７．０ソフトウェアを使用してデータ分析を行った。

Ｙ＝Ｂｏｔｔｏｍ＋（Ｔｏｐ－Ｂｏｔｔｏｍ）／（１＋１０＾（（ＬｏｇＩＣ$_{50}$－Ｘ）×ＨｉｌｌＳｌｏｐｅ））であり、

Ｘ：化合物濃度のＬｏｇ値、Ｙ：阻害率（％ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）であった。

【０１０４】

二、実験結果

【表１】

表１　本発明の一部化合物の酵素活性（ＩＣ$_{50}$）

ＩＤ	ＣＬＫ１	ＣＬＫ３	ＣＬＫ４	ＣＬＫ２	ＤＹＲＫ１Ａ
ＬＨ－００１	Ａ	Ａ	Ｃ	Ａ	Ｂ
ＬＨ－００３	Ａ	Ａ	Ｄ	Ａ	Ｃ
ＬＨ－００４	Ａ	Ｂ	Ｃ	Ｂ	Ｂ
ＬＨ－００５	Ｃ	Ｃ	Ｂ	Ｂ	Ｂ
ＬＨ－００６	Ｂ	Ｃ	Ｂ	Ｂ	Ｂ
ＬＨ－００９	Ａ	Ａ	Ｂ	Ａ	Ａ
ＬＨ－０１０	Ｂ	Ｂ	Ｄ	Ａ	Ｂ
ＬＨ－０１１	Ｃ	Ｃ	Ｄ	Ａ	Ｃ
ＬＨ－０１５	Ｂ	Ｂ	Ａ	Ａ	Ａ
ＬＨ－０１６	Ａ	Ｂ	Ｂ	Ａ	Ｂ
ＬＨ－０１７	Ａ	Ｄ	Ｃ	Ａ	Ａ
ＬＨ－０１８	Ｃ	Ｂ	Ａ	Ａ	Ａ
ＬＨ－０１９	Ａ	Ｄ	Ｃ	Ａ	Ｂ
ＬＨ－０２０	Ａ	Ｃ	Ｂ	Ａ	Ａ
ＬＨ－０３７	Ａ	Ａ	Ｂ	Ｂ	Ａ
ＬＨ－０３９	Ｃ	Ａ	Ｃ	Ｂ	Ｂ
ＬＨ－０４０	Ｃ	Ｂ	Ａ	Ａ	Ａ
ＬＨ－０４１	Ｂ	Ａ	Ｂ	Ａ	Ｂ
ＬＨ－０４８	Ａ	Ａ	Ｂ	Ａ	Ａ
ＬＨ－０４９	Ｃ	Ｂ	Ｄ	Ａ	Ａ

注：Ａ：＜１０ｎＭ、Ｂ：１０～５０ｎＭ、Ｃ：５０～１００ｎＭ、Ｄ：＞１００ｎＭであった。

【０１０５】

表１から明らかなように、本発明に記載の化合物は、ＣＬＫ２及びＤＹＲＫ１Ａに対して効果的な阻害活性を示した。同時に、ＬＨ－０２０のような本発明に記載の化合物は、比較的優れたＣＬＫ２阻害活性及びＣＬＫ３選択性を示し（ＣＬＫ２、ＣＬＫ３、及びＤＹＲＫ１Ａに対するＩＣ$_{50}$はそれぞれ２ｎＭ、８１ｎＭ、及び３ｎＭであり、ＣＬＫ３に対する選択性指数は４１．５である）、これは、ＬＨ－０２０がその薬理活性を発揮し、起こり得る副作用を回避するための根拠を提供した。

【０１０６】

実施例９：本発明の代表的化合物ＬＨ－０２０の変形性関節症ラットにおけるインビボ薬力学（ＰＤ）結果

一、実験方法

１、４０匹のラットをそれぞれ、Ｃｏｎｔｒｏｌ（正常ラットの関節腔内に生理食塩水

を注射）、Ｍｏｄｅｌ（ＡＣＬＴモデルラットの関節腔内に生理食塩水を注射）、低用量投与群（ＡＣＬＴモデルラットの関節腔内にＬＨ０２０（１．５μｇ／ｋｇ）を注射）、高用量投与群（ＡＣＬＴモデルラットの関節腔内にＬＨ０２０（６μｇ／ｋｇ）を注射）の４群に均等に分けた。

２、ラットの前十字靭帯切除によって変形性膝関節症を誘発した（ＡＣＬＴモデル）。

３、手術後１週間目に生理食塩水又はＬＨ－０２０（１．５μｇ／ｋｇ、６μｇ／ｋｇ）を関節腔内に注射した。

４、投与後５週間で軟骨を採取し、軟骨関連プロテアーゼ（ＭＭＰ３、ＭＭＰ１３、ＡＤＡＭＴＳ５、ＩＨＨなど）の発現をＲＴ－ｑＰＣＲによって検出した。

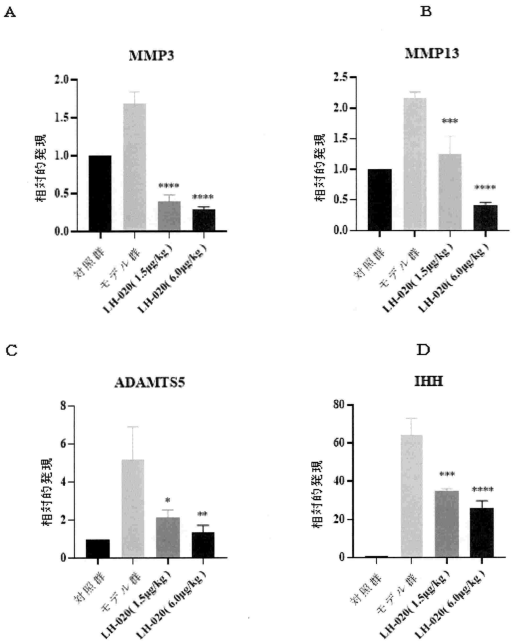
【０１０７】

二、実験結果

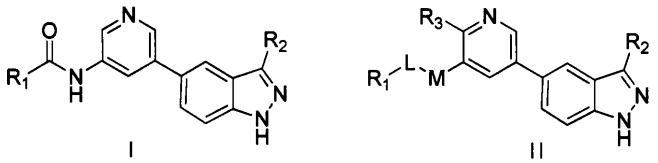
図１から明らかなように、Ｃｏｎｔｒｏｌ群（関節腔内に生理食塩水を注射）と比較して、関節炎モデルでは軟骨を分解するプロテアーゼであるＭＭＰ３、ＭＭＰ１３、ＡＤＡＭＴＳ５、ＩＨＨの発現が有意に増加した。更に、モデル群と比較して、ＬＨ－０２０の低用量群と高用量群は何れもＭＭＰ３、ＭＭＰ１３、ＡＤＡＭＴＳ５、及びＩＨＨの発現を有意にダウンレギュレートすることができ、且つ高用量群の効果は低用量群より優れており、ＬＨ－０２０が顕著な軟骨保護効果を有することを示し、これは変形性関節症の治療の薬理学的効果を発揮するための根拠を提供した。

【図面】

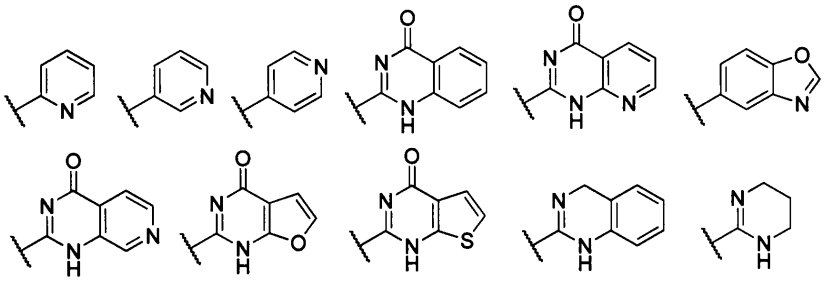
【図１】



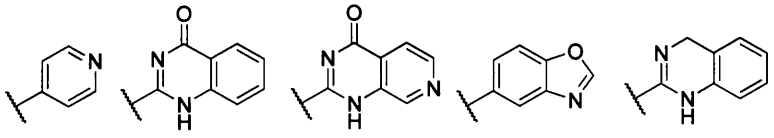
【手続補正書】
【提出日】令和6年11月15日(2024.11.15)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物であって、式Ｉ又はＩＩの構造を有し、前記化合物は、その異性体、薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を更に含み、
【化６８】



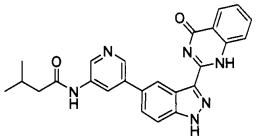
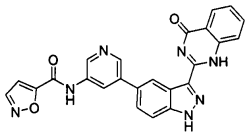
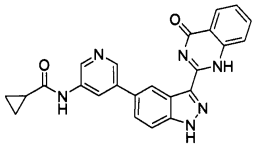
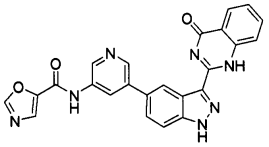
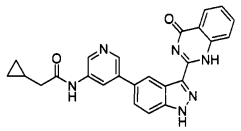
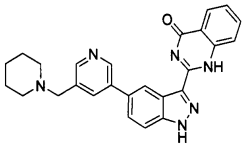
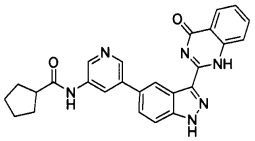
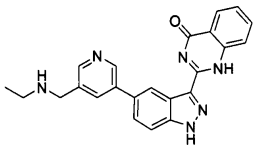
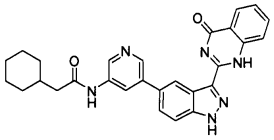
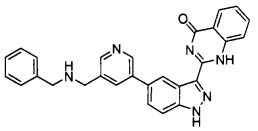
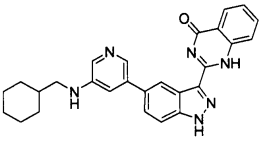
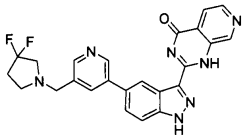
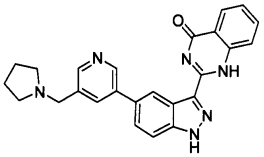
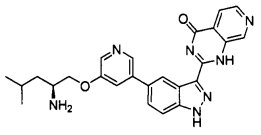
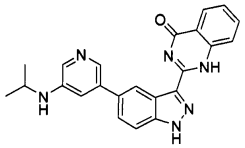
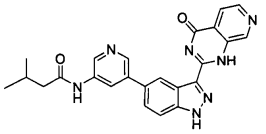
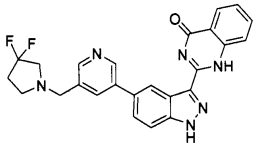
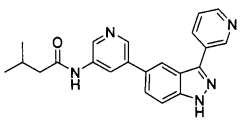
式中、R_1は、１つ又は複数の水素、ハロゲン、メトキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基、アジド基、スルホン酸基、３～６員環で置換された、水素、直鎖又は分岐鎖C_1～C_{10}アルキル基、フェニル基、４～６員の複素環又は４～６員環の基から選ばれ、
Ｌ、Ｍは、－CH_2－、－ＮＨ－、－Ｏ－、又は化学結合から選ばれ、
R_2は、
【化６９】

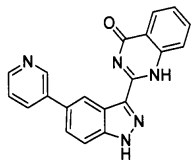
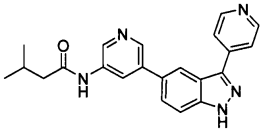
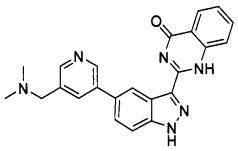
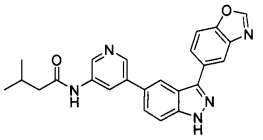
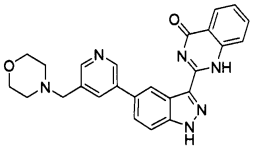
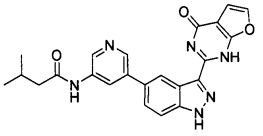
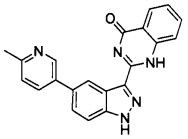
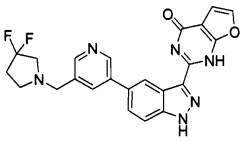
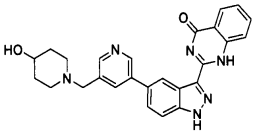
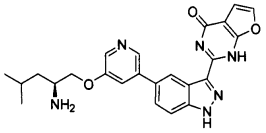
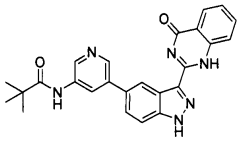
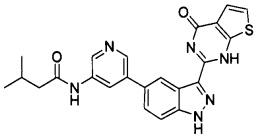
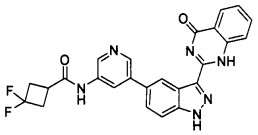
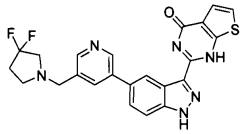
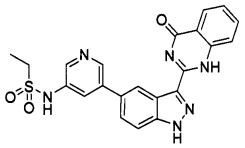
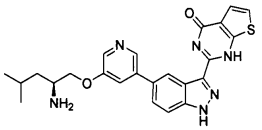
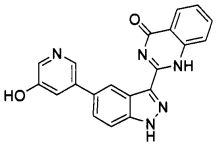
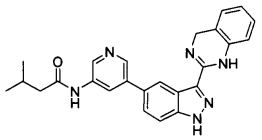


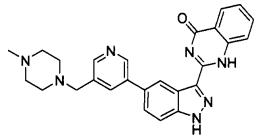
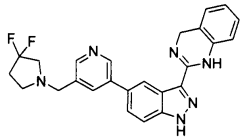
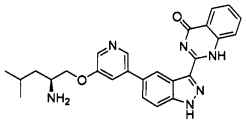
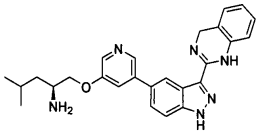
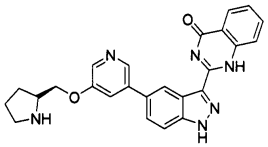
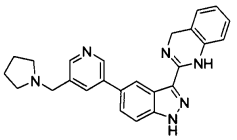
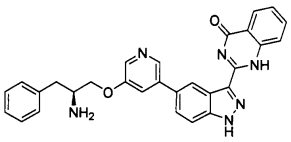
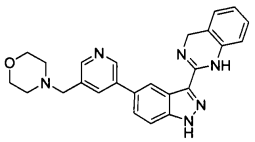
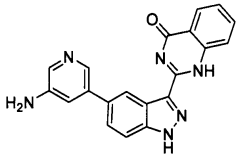
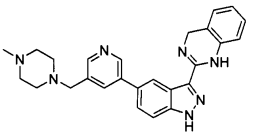
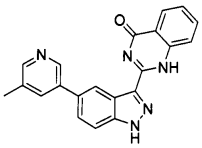
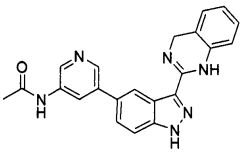
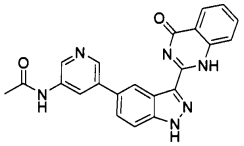
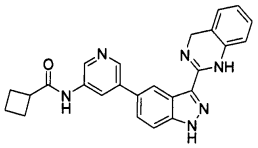
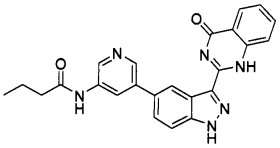
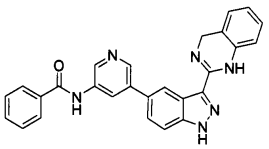
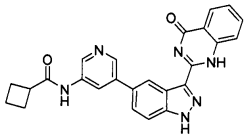
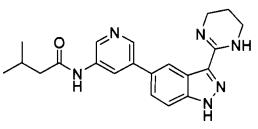
という基から選ばれ、
R_3は、水素又はC_1～C_4アルキル基から選ばれる、
ことを特徴とする５－ピリジン－１Ｈ－インダゾール系化合物。
【請求項２】
前記構造において、
R_1は、イソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチル基、α－アミノイソペンチル基、３，３－ジフルオロテトラヒドロピロリル基、水素、モルホリニル基、メチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、エチルスルホニル基又はヒドロキシル基から選ばれ、
R_2は、
【化７０】



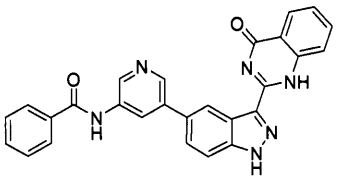
という基から選ばれる、
ことを特徴とする請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
以下の化合物の何れか１つから選ばれる、
ことを特徴とする請求項１に記載の化合物。
【化７１】

ＬＨ－００１		ＬＨ－０３１	
ＬＨ－００２		ＬＨ－０３２	
ＬＨ－００３		ＬＨ－０３３	
ＬＨ－００４		ＬＨ－０３４	
ＬＨ－００５		ＬＨ－０３５	
ＬＨ－００６		ＬＨ－０３６	
ＬＨ－００７		ＬＨ－０３７	
ＬＨ－００８		ＬＨ－０３８	
ＬＨ－００９		ＬＨ－０３９	

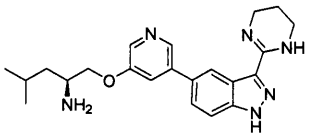
LH－010		LH－040	
LH－011		LH－041	
LH－012		LH－042	
LH－013		LH－043	
LH－014		LH－044	
LH－015		LH－045	
LH－016		LH－046	
LH－017		LH－047	
LH－018		LH－048	

LH－019		LH－049	
LH－020		LH－050	
LH－021		LH－051	
LH－022		LH－052	
LH－023		LH－053	
LH－024		LH－054	
LH－025		LH－055	
LH－026		LH－056	
LH－027		LH－057	

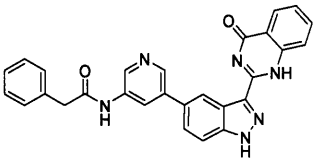
ＬＨ－０２８



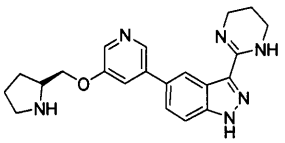
ＬＨ－０５８



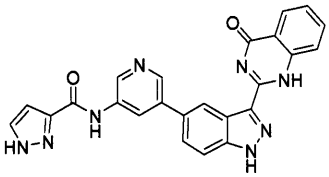
ＬＨ－０２９



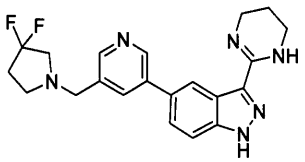
ＬＨ－０５９



ＬＨ－０３０



ＬＨ－０６０



【請求項４】
前記薬学的に許容される塩は、前記化合物と、塩酸、硫酸、リン酸、炭酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、コハク酸、酢酸、マンデル酸、イソ酪酸又はマロン酸の酸とによって形成される塩である、
ことを特徴とする請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
請求項１～４の何れか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、
ことを特徴とする医薬組成物。
【請求項６】
請求項１～４の何れか一項に記載の化合物の、ＣＬＫ２タンパク質阻害剤薬物の製造における、
使用。
【請求項７】
請求項１～４の何れか一項に記載の化合物の、ＤＹＲＫ１Ａタンパク質阻害剤薬物の製造における、
使用。
【請求項８】
請求項５に記載の医薬組成物の、ＣＬＫ２タンパク質阻害剤薬物の製造における、
使用。
【請求項９】
請求項５に記載の医薬組成物の、ＤＹＲＫ１Ａタンパク質阻害剤薬物の製造における、
使用。
【請求項１０】
前記薬物は、炎症を治療するための薬物である、
ことを特徴とする請求項６に記載の使用。
【請求項１１】
前記薬物は、炎症を治療するための薬物である、
ことを特徴とする請求項７に記載の使用。
【請求項１２】
前記薬物は、炎症を治療するための薬物である、
ことを特徴とする請求項８に記載の使用。

【請求項１３】
前記薬物は、炎症を治療するための薬物である、
ことを特徴とする請求項９に記載の使用。
【請求項１４】
前記炎症は、変形性関節症、腱障害、又は関節リウマチである、
ことを特徴とする請求項１０に記載の使用。
【請求項１５】
前記炎症は、変形性関節症、腱障害、又は関節リウマチである、
ことを特徴とする請求項１１に記載の使用。
【請求項１６】
前記炎症は、変形性関節症、腱障害、又は関節リウマチである、
ことを特徴とする請求項１２に記載の使用。
【請求項１７】
前記炎症は、変形性関節症、腱障害、又は関節リウマチである、
ことを特徴とする請求項１３に記載の使用。
【請求項１８】
前記化合物は、軟骨保護の効果を有する、
ことを特徴とする請求項１４に記載の使用。
【請求項１９】
前記化合物は、軟骨保護の効果を有する、
ことを特徴とする請求項１５に記載の使用。
【請求項２０】
前記化合物は、軟骨保護の効果を有する、
ことを特徴とする請求項１６に記載の使用。
【請求項２１】
前記化合物は、軟骨保護の効果を有する、
ことを特徴とする請求項１７に記載の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/133423

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14(2006.01)i;C07D413/14(2006.01)i;C07D471/04(2006.01)i;C07D491/048(2006.01)i;C07D495/04(2006.01)i;A61K31/506(2006.01)i;A61K31/517(2006.01)i;A61K31/519(2006.01)i;A61P29/00(2006.01)i;A61P19/02(2006.01)i;A61P19/08(2006.01)i;A61P21/00(2006.01)i;A61K31/416(2006.01)i;C07D213/16(2006.01)i;C07F9/58(2006.01)i;C07H19/048(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P C07F C07H

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

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

CNTXT; VEN; CNABS; DWPI; WPABS; ENTXT; USTXT; EPTXT; WOTXT; STN; CNKI; Elsevier Science; 超星读秀, DUXIU; 万方, WANFANG: 吡啶, 吲唑, 蛋白激酶, 抑制剂, 骨关节炎, 滑膜炎, 软骨, 双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶, WNT, osteoarthritis, os, likekinase, pyridine, Indazole, Protein kinase, Inhibitor, Synovitis, Cartilage, CLK2, DYRK1A, 通式I, general formula I, 通式II, general formula II

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 115353508 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 18 November 2022 (2022-11-18) claims 1-10	1-10
A	CN 102595899 A (EPITHERIX, LLC.) 18 July 2012 (2012-07-18) description, pp. 1-48, and compounds 1-133	1-10
A	CN 106032359 A (FUDAN UNIVERSITY et al.) 19 October 2016 (2016-10-19) entire document	1-10
A	CN 113164476 A (ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF THE UNIVERSITY OF ARIZONA) 23 July 2021 (2021-07-23) entire document	1-10
A	US 2003199511 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 23 October 2003 (2003-10-23) entire document	1-10

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 May 2023	**29 May 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/133423

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016009682 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 14 January 2016 (2016-01-14) entire document	1-10
A	US 2016009696 A1 (MILLER MICHAEL et al.) 14 January 2016 (2016-01-14) entire document	1-10
A	WO 2012078777 A1 (AMGEN INC.) 14 June 2012 (2012-06-14) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/133423

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	115353508	A	18 November 2022	None			
CN	102595899	A	18 July 2012	BR	112012002942	A2	13 October 2015
				EP	2464231	A1	20 June 2012
				EP	2464231	A4	06 February 2013
				US	2011034441	A1	10 February 2011
				CA	2770320	A1	17 February 2011
				WO	2011019648	A1	17 February 2011
				JP	2013501792	A	17 January 2013
				CA	2770116	A	17 February 2011
				EP	2464232	A1	20 June 2012
				EP	2464232	A4	06 February 2013
				IN	201202053	P4	26 April 2013
				IN	201202086	P4	26 April 2013
				IN	201306481	P4	08 August 2014
				CN	105037355	A	11 November 2015
				CA	2770116	C	13 March 2018
CN	106032359	A	19 October 2016	CN	106032359	B	20 July 2018
CN	113164476	A	23 July 2021	WO	2020069418	A1	02 April 2020
				EP	3856186	A1	04 August 2021
				EP	3856186	A4	06 July 2022
				CA	3118093	A1	02 April 2020
				US	2022041590	A1	10 February 2022
				US	2020039989	A1	06 February 2020
US	2003199511	A1	23 October 2003	US	2003187026	A1	02 October 2003
				US	6831175	B2	14 December 2004
				WO	03051366	A2	26 June 2003
				WO	03051366	A3	25 March 2004
				AU	2002353147	A1	30 June 2003
				TW	200301122	A	01 July 2003
				EP	1463505	A2	06 October 2004
				MX	2004005810	A1	01 December 2004
				JP	2005516927	A	09 June 2005
				AU	2002353147	A8	27 October 2005
US	2016009682	A1	14 January 2016	US	9440952	B2	13 September 2016
				WO	2014137728	A1	12 September 2014
				EP	2964221	A1	13 January 2016
				EP	2964221	A4	31 August 2016
				EP	2964221	B1	06 December 2017
US	2016009696	A1	14 January 2016	WO	2014134772	A1	12 September 2014
				EP	2964222	A1	13 January 2016
				EP	2964222	A4	10 August 2016
				EP	2964222	B1	30 August 2017
				US	9416126	B2	16 August 2016
				WO	2014137719	A1	12 September 2014
WO	2012078777	A1	14 June 2012	MX	2013006467	A	01 October 2013
				EP	2796456	A1	29 October 2014
				CA	2819373	A1	14 June 2012
				AU	2011338389	A1	13 June 2013
				AU	2011338389	A8	18 July 2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/133423

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		US	2014031360	A1	30 January 2014
		US	9090593	B2	28 July 2015
		JP	2014500277	A	09 January 2014
		EP	2649065	A1	16 October 2013
		MX	330866	B	18 June 2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/133423

A. 主题的分类

C07D401/14(2006.01)i;C07D413/14(2006.01)i;C07D471/04(2006.01)i;C07D491/048(2006.01)i;C07D495/04(2006.01)i;A61K31/506(2006.01)i;A61K31/517(2006.01)i;A61K31/519(2006.01)i;A61P29/00(2006.01)i;A61P19/02(2006.01)i;A61P19/08(2006.01)i;A61P21/00(2006.01)i;A61K31/416(2006.01)i;C07D213/16(2006.01)i;C07F9/58(2006.01)i;C07H19/048(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P C07F C07H

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT;VEN;CNABS;DWPI;WPABS;ENTXT;USTXT;EPTXT;WOTXT;STN;CNKI;Elsevier Science;超星读秀;万方：吡啶，吲唑，蛋白激酶，抑制剂，骨关节炎，滑膜炎，软骨，双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶，WNT, osteoarthritis, os, likekinase, pyridine, Indazole, Protein kinase, Inhibitor, Synovitis, Cartilage, CLK2, DYRK1A, 通式I, 通式II

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 115353508 A (中国药科大学) 2022年11月18日 (2022-11-18) 权利要求1-10	1-10
A	CN 102595899 A (埃皮瑟瑞克斯有限公司) 2012年7月18日 (2012-07-18) 说明书第1-48页、化合物1-133	1-10
A	CN 106032359 A (复旦大学 等) 2016年10月19日 (2016-10-19) 全文	1-10
A	CN 113164476 A (代表亚利桑那大学的亚利桑那校董会) 2021年7月23日 (2021-07-23) 全文	1-10
A	US 2003199511 A1 (ABBOTT LAB) 2003年10月23日 (2003-10-23) 全文	1-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年5月5日	2023年5月29日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 胡建朝 电话号码 (+86) 0512-88996897

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/133423

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2016009682 A1 (MERCK SHARP & DOHME) 2016年1月14日 (2016 - 01 - 14) 全文	1-10
A	US 2016009696 A1 (MILLER MICHAEL 等) 2016年1月14日 (2016 - 01 - 14) 全文	1-10
A	WO 2012078777 A1 (AMGEN INC) 2012年6月14日 (2012 - 06 - 14) 全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/133423

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
CN	115353508	A	2022年11月18日	无			
CN	102595899	A	2012年7月18日	BR	112012002942	A2	2015年10月13日
				EP	2464231	A1	2012年6月20日
				EP	2464231	A4	2013年2月6日
				US	2011034441	A1	2011年2月10日
				CA	2770320	A1	2011年2月17日
				WO	2011019648	A1	2011年2月17日
				JP	2013501792	A	2013年1月17日
				CA	2770116	A	2011年2月17日
				EP	2464232	A1	2012年6月20日
				EP	2464232	A4	2013年2月6日
				IN	201202053	P4	2013年4月26日
				IN	201202086	P4	2013年4月26日
				IN	201306481	P4	2014年8月8日
				CN	105037355	A	2015年11月11日
				CA	2770116	C	2018年3月13日
CN	106032359	A	2016年10月19日	CN	106032359	B	2018年7月20日
CN	113164476	A	2021年7月23日	WO	2020069418	A1	2020年4月2日
				EP	3856186	A1	2021年8月4日
				EP	3856186	A4	2022年7月6日
				CA	3118093	A1	2020年4月2日
				US	2022041590	A1	2022年2月10日
				US	2020039989	A1	2020年2月6日
US	2003199511	A1	2003年10月23日	US	2003187026	A1	2003年10月2日
				US	6831175	B2	2004年12月14日
				WO	03051366	A2	2003年6月26日
				WO	03051366	A3	2004年3月25日
				AU	2002353147	A1	2003年6月30日
				TW	200301122	A	2003年7月1日
				EP	1463505	A2	2004年10月6日
				MX	2004005810	A1	2004年12月1日
				JP	2005516927	A	2005年6月9日
				AU	2002353147	A8	2005年10月27日
US	2016009682	A1	2016年1月14日	US	9440952	B2	2016年9月13日
				WO	2014137728	A1	2014年9月12日
				EP	2964221	A1	2016年1月13日
				EP	2964221	A4	2016年8月31日
				EP	2964221	B1	2017年12月6日
US	2016009696	A1	2016年1月14日	WO	2014134772	A1	2014年9月12日
				EP	2964222	A1	2016年1月13日
				EP	2964222	A4	2016年8月10日
				EP	2964222	B1	2017年8月30日
				US	9416126	B2	2016年8月16日
				WO	2014137719	A1	2014年9月12日
WO	2012078777	A1	2012年6月14日	MX	2013006467	A	2013年10月1日
				EP	2796456	A1	2014年10月29日
				CA	2819373	A1	2012年6月14日
				AU	2011338389	A1	2013年6月13日
				AU	2011338389	A8	2013年7月18日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/133423

检索报告引用的专利文件	公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
		US	2014031360	A1	2014年1月30日
		US	9090593	B2	2015年7月28日
		JP	2014500277	A	2014年1月9日
		EP	2649065	A1	2013年10月16日
		MX	330866	B	2015年6月18日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517		
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
Ａ６１Ｋ	*31/4439(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439		
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｐ	*19/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/00		
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
		Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　卞 金▲レイ▼
中華人民共和国江蘇省南京市江寧区龍眠大道６３９号，２１１１９８
(72)発明者　胡 天星
中華人民共和国江蘇省南京市江寧区龍眠大道６３９号，２１１１９８
(72)発明者　劉 邁
中華人民共和国江蘇省南京市江寧区龍眠大道６３９号，２１１１９８
(72)発明者　宋 佳星
中華人民共和国江蘇省南京市江寧区龍眠大道６３９号，２１１１９８
(72)発明者　邱 志霞
中華人民共和国江蘇省南京市江寧区龍眠大道６３９号，２１１１９８
(72)発明者　呉 紅茜
中華人民共和国江蘇省南京市江寧区龍眠大道６３９号，２１１１９８
(72)発明者　徐 熙
中華人民共和国江蘇省南京市江寧区龍眠大道６３９号，２１１１９８
(72)発明者　王 ▲挙▼波
中華人民共和国江蘇省南京市江寧区龍眠大道６３９号，２１１１９８

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC37 BC42 BC46 BC67 BC69 BC70 CB09 CB22 CB26 GA07 GA08 GA09 GA13 GA14 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA96 ZB11 ZB15 ZC02