

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7261793号

(P7261793)

(45)発行日 令和5年4月20日(2023.4.20)

(24)登録日 令和5年4月12日(2023.4.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 471/10 (2006.01)

C 0 7 D 471/10

1 0 1

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 15 (全95頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-517549(P2020-517549)

(86)(22)出願日 平成30年9月26日(2018.9.26)

(65)公表番号 特表2020-535172(P2020-535172  
A)

(43)公表日 令和2年12月3日(2020.12.3)

(86)国際出願番号 PCT/GB2018/052735

(87)国際公開番号 WO2019/063996

(87)国際公開日 平成31年4月4日(2019.4.4)

審査請求日 令和3年9月24日(2021.9.24)

(31)優先権主張番号 1715637.3

(32)優先日 平成29年9月27日(2017.9.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 1810765.6

(32)優先日 平成30年6月29日(2018.6.29)

最終頁に続く

(73)特許権者 518132352

エクソネイト リミテッド

英国, ケンブリッジ ケンブリッジシャ  
ー, ミルトン ロード, ケンブリッジ サ  
イエンス パーク, イノベーション セン  
ター ユニット 2 3

(74)代理人 110000671

I B C ー番町弁理士法人

(72)発明者  
バクスター, アンドリュー ダグラス  
英国, サセックス ホーシャム, ワージ  
ング ロード, アフロン ビルディング  
セカンド フロア(72)発明者  
モリス, ジョナサン  
オーストラリア, ニュー サウス ウェー  
ルズ, シドニー, ユニバーシティ オブ  
最終頁に続く

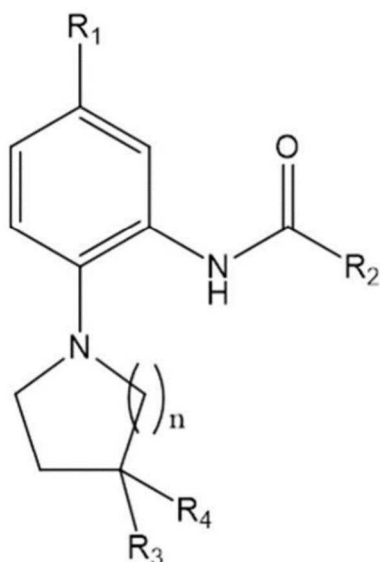
(54)【発明の名称】 S R P K 1 阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式( I )の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物。

## 【化 2】



(I)

この際、

$n = 1, 2$ , または  $3$  であり；

$R_1$  は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシであり；

$R_2$  は、4 - テトラヒドロピラニルもしくは 4 - ピリジル置換基を有するフラニルまたは 2 - ピリジルであり；

$R_3$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、カルボキシ、アミノ、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；

$R_4$  は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；または

$R_3$  および  $R_4$  は、隣接する炭素原子と一緒に結合して、3 員から 6 員までの炭素環または複素環を形成する；そして

$R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択され；または

$R_5$  および  $R_6$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

## 【請求項 2】

$R_2$  が、4 - テトラヒドロピラニルで置換されたフラニルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R_3$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、メチル、カルボキシ、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；そして

$R_4$  は、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；そして

$R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択され；または

$R_5$  および  $R_6$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R_3$  は、ヒドロキシルであり；そして

$R_4$  は、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルである、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R_3$  は、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；  
 $R_4$  は、メチルであり；そして  
 $R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素とメチルから選択され；または  
 $R_5$  および  $R_6$  は一緒に結合して窒素含有複素環を形成する、  
 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

$R_3$  および  $R_4$  は、隣接する炭素原子と一緒に結合して、3 員から 6 員までの炭素環または複素環を形成し、この際、前記炭素環または前記複素環が 5 または 6 員飽和炭素環または複素環である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

$n = 1$  または 3 であり；そして  
 この際、前記化合物は鏡像異性的に純粋である、  
 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

$n = 1$  または 3 であり；  
 $R_3$  は、ヒドロキシル、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；  
 $R_4$  は、水素またはメチルであり；  
 $R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素とメチルから選択され；または  
 $R_5$  および  $R_6$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成し；そして  
 この際、前記化合物は R 鏡像異性体または S 鏡像異性体である、  
 請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R_1$  は、クロロ、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

$R_3$  は、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；そして、  
 $R_5$  および  $R_6$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成し；そして  
 この際、前記窒素含有複素環は、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン複素環である、  
 請求項 1 ~ 3 および 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を、眼内注射、眼への局所投与または全身投与に適した形態で含む医薬組成物。

【請求項 12】

眼の血管新生の治療または予防における使用のための、または、加齢性黄斑変性症もしくは黄斑浮腫の治療または予防における使用のための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に定義される式 (I) の化合物。

【請求項 13】

哺乳動物対象の抗血管新生治療における使用のための、または哺乳動物対象における癌の治療のための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に定義される式 (I) の化合物。

【請求項 14】

小血管の透過性亢進障害の治療または予防、または VEGF xxx アイソフォームの血管新生促進前透過性特性の調節、または透過性の増加なしの上皮細胞生存のサポート、または上皮濾過膜の開窓の性質の低減における使用のための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に定義される式 (I) の化合物。

【請求項 15】

神経障害および神経変性障害の治療または予防における使用のための、またはインビゴまたはインビトロで神経保護剤または神経再生剤として使用するための、または疼痛の治療または予防に使用するための、または哺乳動物対象における線維症の治療または予防に使用するための、または哺乳動物対象における特発性肺線維症の予防に使用するための、

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に定義される式 ( I ) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、抗血管新生治療、および、例えば、眼の血管新生、特に加齢性黄斑変性症および黄斑浮腫によって特に特徴付けられる状態の抗血管新生治療に使用するための化合物に関する。

【0002】

本発明はまた、腫瘍の治療、例えば癌の治療、および癌の治療に使用するための化合物に関する。

10

【0003】

本発明はまた、透過性亢進障害の治療、および透過性亢進障害の治療に使用するための化合物に関する。

【0004】

本発明はまた、例えば、アルツハイマー病などの神経障害性および神経変性障害の治療、および神経障害性および神経変性障害の治療に使用するための化合物に関する。

【0005】

本発明はまた、疼痛治療、および疼痛の治療に使用するための化合物に関する。

【0006】

20

本発明はまた、子癇前症のリスクを低下させる方法、およびそのような方法で使用するための化合物に関する。

【背景技術】

【0007】

発明の背景

黄斑の中央領域に影響を与える失明を引き起こす疾患である加齢性黄斑変性症 (AMD) は、50 歳以上の人々の失明の主な原因である。滲出性 AMD は、黄斑の下脈絡膜循環から主に発生し、脈絡膜血管新生 (CNV) を特徴とする最も重篤な AMD の形態である。脈絡膜から網膜色素上皮 (RPE) への新しい血管の異常な成長である CNV は、RPE の下の血液および漿液の漏出による視力低下を引き起こし、最終的に視細胞の喪失、網膜剥離および濃い黄斑瘢痕を引き起こす。血管新生および血管漏出の重要な因子である血管内皮増殖因子 (VEGF) は、CNV の進行中にアップレギュレートされ、滲出性 AMD の治療の主要な治療標的となっている。

30

【0008】

黄斑浮腫は、網膜の損傷した血管から黄斑内に体液の異常な漏出および蓄積がある場合に発生する。黄斑浮腫の一般的な原因は糖尿病性網膜症であるが、加齢性黄斑変性症に関連して、または眼に影響を与える炎症性疾患の結果として、眼の手術後にも発生する可能性がある。網膜の血管に損傷を与える病気は、黄斑浮腫を引き起こす可能性がある。AMD と同様に、VEGF はこの疾患の進行中にアップレギュレートされるため、治療の魅力的な治療標的となる。

40

【0009】

VEGF は、複数のアイソフォームのファミリーを形成するために選択的にスプライシングされる複雑な遺伝子であり、各アイソフォームは生物学的特性、活性および機能が異なる。ほとんどの細胞は一般に VEGF<sub>121</sub>、VEGF<sub>165</sub>、および VEGF<sub>189</sub> のアイソフォームを発現するが、VEGF<sub>145</sub> および VEGF<sub>206</sub> は比較的まれである。VEGF アイソフォームの大部分には、エクソン 1 ~ 5 (VEGF<sub>111</sub> は例外) が含まれているが、ヘパリン硫酸 (HS) 結合ドメインをコードするエクソン 6 および 7 の異なる部分が含まれている。これらのエクソンの使用法の変更は、細胞表面のヘパリン硫酸プロテオグリカンに結合して血管新生因子を放出する能力など、選択的にスプライスされたアイソフォームの生物学的特性を変化させる。

50



## 【 0 0 1 0 】

2002年に、8番目のエクソンの異なるスプライシングが近位スプライス部位（PSS）から下流66塩基の遠位スプライス部位（DSS）に示された。この領域での選択的スプライシングにより、抗血管新生特性が認められた2番目のアイソフォームファミリー（VEGF<sub>xxx</sub>b）が生成された。その内容全体が参照により本明細書に組み込まれるWO03/102105は、選択的にスプライシングされたアイソフォーム、およびそれらの治療的意義を記載している。

## 【 0 0 1 1 】

病的な血管新生の間に、血管新生促進アイソフォームは選択的にアップレギュレートされ、VEGF<sub>xxx</sub>とVEGF<sub>xxx</sub>bは別々の制御経路を持っている可能性があることを示唆している。VEGF<sub>165</sub>bやVEGF<sub>121</sub>bなどのこれらの抗血管新生アイソフォームは、眼内注射後の網膜および脈絡膜血管新生の動物モデルで強力に抗血管新生を示し、内皮細胞および網膜上皮細胞の細胞保護をもたらす。

10

## 【 0 0 1 2 】

2004年12月に血管新生AMDの治療のためにFDAが承認した最初の治療法は、VEGF<sub>165</sub>、VEGF<sub>189</sub>、およびVEGF<sub>206</sub>特異的アプタマーであるペガブタニブナトリウム（Macugen）だった。臨床試験中、ペガブタニブは重度の視力低下のリスクを用量依存的に低下させ、血管新生性AMDの進行を遅らせたが、視力の有意な改善には至らなかった。2006年、新規のヒト化抗VEGF抗体フラグメントであるラニビズマブ（ルセンティス）は、血管新生性AMDの治療のためにFDAの承認を受けた。その承認は3つの臨床試験の結果に基づいており、1年で偽薬（sham）の対照処理グループでは11%であるのと比較し、ルセンティス（0.5mg）で毎月治療された患者の約95%は視力（15文字未満の喪失として定義）を維持し、40%以上は視力が改善（15文字以上の獲得として定義）された。ただし、現在の治療計画では、月に1回の頻度で眼内注射によるルセンティス投与が必要であり、これは、患者にとって不快だけでなく、眼内圧の上昇と、眼内炎およびその他の重篤な副作用のリスクをもたらす。さらに、ルセンティスが由来する抗VEGF抗体であるベバシズマブ（Avastin）は、VEGF<sub>165</sub>bをVEGF<sub>165</sub>と同等の効力で結合することが示されているため、血管新生促進および抗血管新生VEGFアイソフォームの両方を標的としている。

20

## 【 0 0 1 3 】

VEGFの抗血管新生および血管新生アイソフォームは同じ遺伝子に由来するため、アイソフォームファミリーの制御は選択的スプライシングの制御の結果である。近位スプライス部位でのVEGFのスプライシングを制御する経路の一部が特定されており、RNA結合タンパク質SRSF1とそのキナーゼSRPK1が、細胞による近位スプライス部位の使用を決定し、VEGFの血管新生促進アイソフォームを生成するための重要な要件として関係している。SRPK1のノックダウンは、腫瘍内のVEGFを介した血管新生を強力に減少させ、SRPK1と2の阻害は、生体内の血管新生を減少させた。

30

## 【 0 0 1 4 】

WO2005/063293は、SRPIN340およびその誘導体および類似体を含むSRPK阻害剤のクラスを記載している。WO2014/060763、WO2015/159103、およびWO2017/064512は、特に抗血管新生剤、神経保護剤、透過性亢進障害の治療または予防に使用するための薬剤、疼痛を治療するための薬剤、および子癇前症のリスクの低減または治療のための薬剤として使用するためのSRPK1を標的とするSRPK阻害剤を記載している。

40

## 【 0 0 1 5 】

本発明は、特に抗血管新生剤、神経保護剤、透過性亢進障害の治療または予防に使用するための薬剤、疼痛を治療するための薬剤、および子癇前症のリスク低減または治療のための薬剤として使用するためのSRPK1を標的とする新しい小分子阻害剤に一部基づいている。

## 【 0 0 1 6 】

50

ますます、現代の治療計画は薬剤を組み合わせるようになってきている。一般的に使用される多数の薬剤は、チトクローム P 4 5 0 (CYP) 酵素によって代謝される。さらに、このクラスの酵素の多くは多形性であり、特に CYP 1 A 2、CYP 2 C 9、CYP 2 C 1 9、CYP 2 D 6 および CYP 3 A 4 である。これらの酵素を過剰発現している患者は「高代謝者」として知られ、これらの酵素を発現していない患者は「低代謝者」として知られている。これらの酵素を阻害する薬剤は、薬剤間相互作用を引き起こす可能性があり、組み合わせる使用される他の薬剤の毒性曝露につながる可能性がある。

【 0 0 1 7 】

本発明はまた、これらの低分子量化合物が以前に知られている S R P K 1 阻害剤に関連する CYP 阻害を示さないという驚くべき発見に少なくとも部分的に基づいている。

10

【 0 0 1 8 】

したがって、本発明の化合物は、以前に記載された S R P K 1 阻害剤よりも広範な治療用途を見出すであろう。

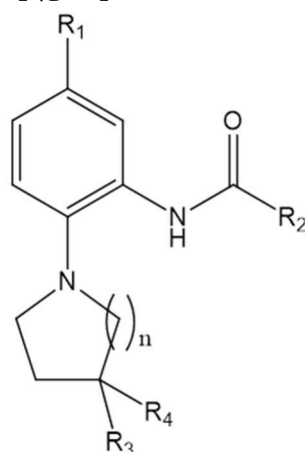
【発明の概要】

【 0 0 1 9 】

第 1 の態様では、本発明は、式 ( I ) の化合物あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグを提供する：

【 0 0 2 0 】

【化 1 】



20

(I)

30

【 0 0 2 1 】

ここで

$n = 1, 2, \text{または} 3$  であり；

$R_1$  は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシであり；

$R_2$  は、任意に 4 - テトラヒドロピラニルまたは 4 - ピリジル置換基を有するフラニル、または 2 - ピリジルであり；

40

$R_3$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、カルボキシ、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；

$R_4$  は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；または

$R_3$  および  $R_4$  は、隣接する炭素原子と一緒に結合して炭素環または複素環を形成し；そして

$R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択され；または

$R_5$  および  $R_6$  は一緒に結合して窒素含有複素環を形成し；

眼の血管新生の治療または予防に使用される。

50

## 【 0 0 2 2 】

「眼の新血管形成」という表現は、その範囲内に、例えば加齢性黄斑変性症などの脈絡膜の新血管形成を含む、眼の新血管形成を特徴とする疾患および障害を含む。「眼の血管新生」という用語はまた、その範囲内に、網膜の血管新生を特徴とする疾患および障害を含む。例えば、用語「眼の血管新生」はまた、その範囲内に、例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病の合併症によって引き起こされ得る糖尿病性黄斑浮腫などの黄斑浮腫のような疾患および状態を含む。

## 【 0 0 2 3 】

第2の態様では、本発明は、眼の血管新生の局所治療または予防に使用するための式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物またはプロドラッグを提供する。

10

## 【 0 0 2 4 】

本発明の第1および第2の態様はまた、式(I)の化合物をそのような治療を必要とする対象に投与することによる眼の血管新生の治療または予防のそれぞれの方法、および式(I)の化合物の眼の血管新生の治療または予防のための、例えば、用量依存的治療および/または局所治療としての薬剤の調製における、それぞれの使用を提供する。

## 【 0 0 2 5 】

本発明で使用される化合物が眼の血管新生の用量依存的または局所的治療または予防を可能にすることは、驚くべきことである。先行技術から予想されない用量依存治療は本質的に予測可能ではないが、効果的な治療には非常に望ましく、有益である。

20

## 【 0 0 2 6 】

CYP阻害における新しい化学物質の効果の評価は、医薬品としての適合性を決定する上で重要である。CYP酵素(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6およびCYP3A4を含むチトクロームP450酵素ファミリー)は、薬剤およびその他の外因性物質の代謝の主要な部位である。薬剤候補によるCYP酵素の強力な阻害は、対象者における毒性レベルまでの薬剤の蓄積、および不利な薬剤間相互作用(DDI)につながり、組み合わせて使用される2番目の薬剤の代謝が阻害または防止され、併用薬の暴露および毒性の問題が予想よりも高くなる可能性がある。

## 【 0 0 2 7 】

表3からわかるように、WO2015/159103およびWO2017/064512の先行技術の化合物は強力なSRPK1阻害剤だが、少なくともCYP2C9、CYP2C19、CYP2D6およびCYP3A4酵素の強力な阻害剤であるため、それらは全身投与には適さない。本発明の化合物が、依然として強力なSRPK1阻害剤である一方で、従来技術の化合物のCYP阻害問題のいずれをも示さないことは、驚くべきことであり、従来技術からは予想されない。

30

## 【 0 0 2 8 】

式(I)の特定の化合物、および式(I)の化合物の好ましいまたは例示されたサブクラスは、本発明における使用のために特に言及され得る。

## 【 0 0 2 9 】

誤解を避けるために、

40

## 【 0 0 3 0 】

## 【 化 2 】



## 【 0 0 3 1 】

は、隣接する炭素原子間のアルキル架橋単位を指す。したがって、上記の部分は、 $n = 1$ ではメチレン( $\text{CH}_2$ )ブリッジであり； $n = 2$ ではエチレンブリッジ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )であり； $n = 3$ ではプロピレンブリッジ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )である。

50

## 【 0 0 3 2 】

これらの式 ( I ) の化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物またはプロドラッグは新規であり、それ自体化合物として ( 眼の血管新生の治療または予防におけるそれらの使用と同様 ) 本発明のさらなる態様を構成する。

## 【 0 0 3 3 】

抗血管新生治療 ( 異常または過剰な血管新生を特徴とする障害および疾患の治療および予防を含む )、透過性亢進障害の治療、神経障害性および神経変性障害の治療、非炎症性疼痛の治療、および子癇前症のリスクを低減する方法に、本明細書に記載される新規化合物を含む医薬組成物、ならびに新規化合物および医薬組成物の使用は、本発明のさらなる態様を構成する。

10

## 【 0 0 3 4 】

したがって、本発明はまた、式 ( I ) の化合物をそれを必要とする患者に投与することを含む、 ( i ) 本明細書で定義される異常または過剰な血管新生を特徴とする障害および疾患を治療または予防する方法 ; ( i i ) 本明細書で定義されている透過性亢進障害を治療または予防する方法 ; ( i i i ) 本明細書で定義される神経障害および神経変性障害を治療または予防する方法 ; ( i v ) 疼痛を治療または予防する方法 ; ( v ) 子癇前症のリスクを低下させる方法を提供する。

## 【 0 0 3 5 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、 $R_3$  が  $C_1 \sim C_3$  アルキルである、すなわち、メチル、エチルおよびプロピルから選択される化合物であり得る。

20

## 【 0 0 3 6 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、以下の化合物であり得る :  $R_3$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、メチルまたはカルボキシであり ; そして  $R_4$  はメチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルである。

## 【 0 0 3 7 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、 $R_3$  がヒドロキシルであり、 $R_4$  がメチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルである化合物であり得る。

## 【 0 0 3 8 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、以下の化合物であり得る :

30

$R_3$  は、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり ;

$R_4$  は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり ;

$R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択され ; または

$R_5$  および  $R_6$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

## 【 0 0 3 9 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、 $n = 1$  または  $3$  である化合物であり、化合物は鏡像異性的に純粋であり得る。

## 【 0 0 4 0 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、以下の化合物であり得る :

40

$n = 1$  または  $3$  であり ;

$R_3$  は、ヒドロキシル、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり ;

$R_4$  は水素またはメチルであり ;

$R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素とメチルから選択され ; または

$R_5$  および  $R_6$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する ; そして

ここで、化合物は R 鏡像異性体または S 鏡像異性体である。

## 【 0 0 4 1 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、 $R_1$  がクロロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシ、例えばクロロ、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルである化合物であり得る。

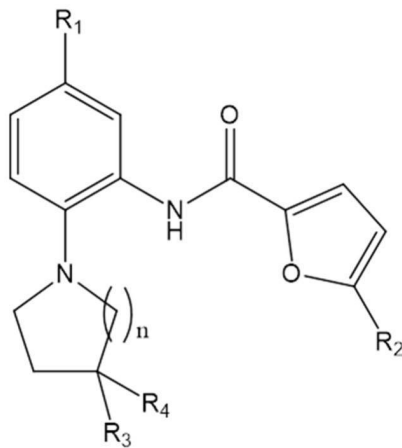
50

【 0 0 4 2 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、式 ( I I ) の化合物あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグであり得る：

【 0 0 4 3 】

【 化 3 】



(II)

【 0 0 4 4 】

ここで、

$n = 1$ 、 $2$ 、または $3$ であり；

$R_1$ は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシであり；

$R_2$ は、 $4$ -テトラヒドロピラニルまたは $4$ -ピリジルであり；

$R_3$ は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、カルボキシ、 $-C(O)NR_5R_6$ または $CH_2NR_5R_6$ であり；

$R_4$ は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；そして

$R_5$ および $R_6$ は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択される；または

$R_5$ および $R_6$ は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

【 0 0 4 5 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、式 ( I I a ) の化合物あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグであり得る。

【 0 0 4 6 】

10

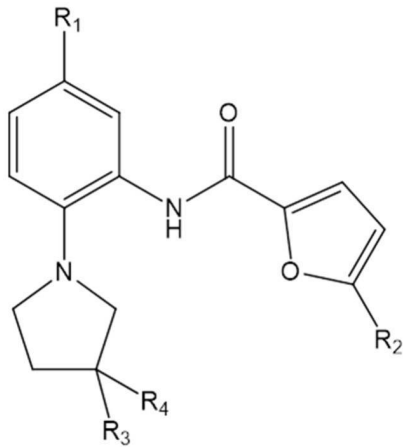
20

30

40

50

## 【化 4】



(IIa)

## 【 0 0 4 7 】

ここで、

$R_1$  は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシであり；

$R_2$  は、4 - テトラヒドロピラニルまたは 4 - ピリジルであり；

$R_3$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、カルボキシ、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；

$R_4$  は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；そして

$R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択される；または

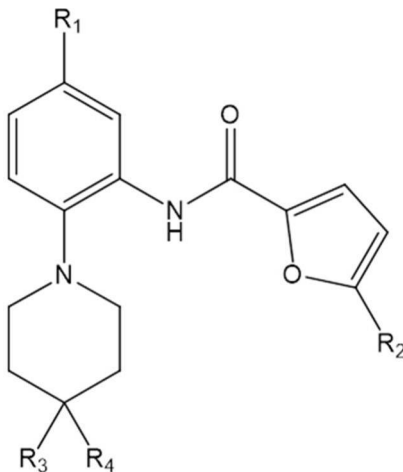
$R_5$  および  $R_6$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

## 【 0 0 4 8 】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、式 (IIb) の化合物あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグであり得る。

## 【 0 0 4 9 】

## 【化 5】



(IIb)

## 【 0 0 5 0 】

ここで、

$R_1$  は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシであり；

$R_2$  は、4 - テトラヒドロピラニルまたは4 - ピリジルであり；

$R_3$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、カルボキシ、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；

$R_4$  は水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；そして

$R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択される；または

$R_5$  および  $R_6$  は一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

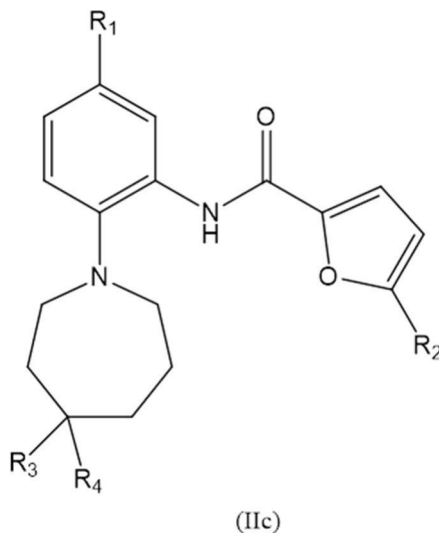
10

【0051】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、式 (IIc) の化合物あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグであり得る。

【0052】

【化6】



20

30

【0053】

ここで、

$R_1$  は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシであり；

$R_2$  は、4 - テトラヒドロピラニルまたは4 - ピリジルであり；

$R_3$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、カルボキシ、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；

$R_4$  は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；そして

$R_5$  および  $R_6$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択される；または

40

$R_5$  および  $R_6$  は一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

【0054】

いくつかの例では、式 (II)、(IIa)、(IIb) または (IIc) の化合物は、 $R_3$  が  $C_1 - C_3$  アルキルである、すなわち、メチル、エチルおよびプロピルから選択される化合物であり得る。

【0055】

いくつかの例では、式 (II)、(IIa)、(IIb) または (IIc) の化合物は、以下の化合物であり得る：

$R_3$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、メチル、カルボキシ、 $-C(O)$

50

)  $\text{NR}_5\text{R}_6$  または  $\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$  であり ;

$\text{R}_4$  は、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり ; そして

$\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択される ; または

$\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

【 0 0 5 6 】

いくつかの例では、式 ( I I )、( I I a )、( I I b ) または ( I I c ) の化合物は、 $\text{R}_3$  がヒドロキシルであり ; そして  $\text{R}_4$  はメチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルである。

10

【 0 0 5 7 】

いくつかの例では、式 ( I I )、( I I a )、( I I b ) または ( I I c ) の化合物は、以下の化合物であり得る :

$\text{R}_3$  は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$  または  $\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$  であり ;

$\text{R}_4$  はメチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり ; そして

$\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は、独立して水素およびメチルから選択される ; または

$\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は一緒に結合して窒素含有複素環、例えば 5 または 6 員窒素含有複素環、例えば 5 または 6 員不飽和複素環を形成する。

【 0 0 5 8 】

20

いくつかの例では、式 ( I I )、( I I a )、( I I b ) または ( I I c ) の化合物は、 $\text{R}_3$  が  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$  または  $\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$  であり ; そして、 $\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は一緒に結合して窒素含有複素環を形成する ; ここで、窒素含有複素環は、ピロリジン、ペリジンまたはモルホリン複素環である。

【 0 0 5 9 】

いくつかの例では、式 ( I I )、( I I a )、( I I b ) または ( I I c ) の化合物は、 $n = 1$  または 3 であり ; 化合物は鏡像異性的に純粋でありうる。

【 0 0 6 0 】

いくつかの例では、式 ( I I )、( I I a )、( I I b ) または ( I I c ) の化合物は、以下の化合物であり得る :

30

$n = 1$  または 3 であり ;

$\text{R}_3$  は、ヒドロキシル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$  または  $\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$  であり ;

$\text{R}_4$  は、水素またはメチルであり ;

$\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は、独立して水素およびメチルから選択される ; または

$\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する ; そして

ここで、化合物は R 鏡像異性体または S 鏡像異性体である。

【 0 0 6 1 】

いくつかの例では、式 ( I I )、( I I a )、( I I b ) または ( I I c ) の化合物は、 $\text{R}_1$  がクロロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシであり、例えばクロロ、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルである化合物であり得る。

40

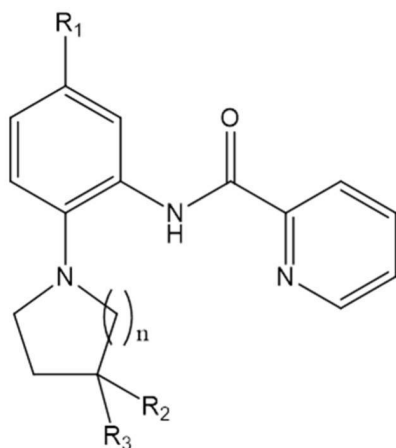
【 0 0 6 2 】

いくつかの例では、式 ( I ) の化合物は、式 ( I I I ) の化合物あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグであり得る。

【 0 0 6 3 】



## 【化 7】



(III)

10

## 【 0 0 6 4 】

ここで、

$n = 1、2、$ または $3$ であり；

$R_1$  は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシであり；

20

$R_2$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、カルボキシ、 $-C(O)NR_4R_5$ または $CH_2NR_4R_5$ であり；

$R_3$  は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；そして

$R_4$ および $R_5$ は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択される；または $R_4$ および $R_5$ は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

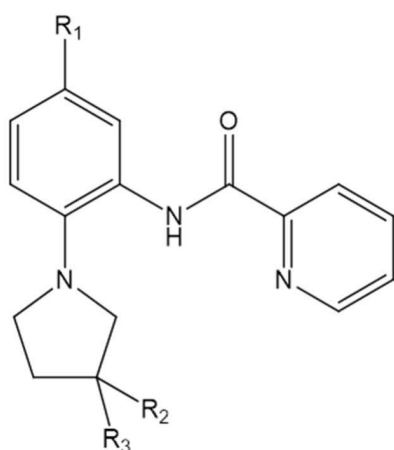
## 【 0 0 6 5 】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、式 (IIIa) の化合物あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグであり得る。

30

## 【 0 0 6 6 】

## 【化 8】



(IIIa)

40

## 【 0 0 6 7 】

ここで、

$R_1$  は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、

50

メトキシまたはトリフルオロメトキシであり；

$R_2$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、カルボキシ、  
 $-C(O)NR_4R_5$  または  $CH_2NR_4R_5$  であり；

$R_3$  は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロ  
 ピルメチルであり；そして

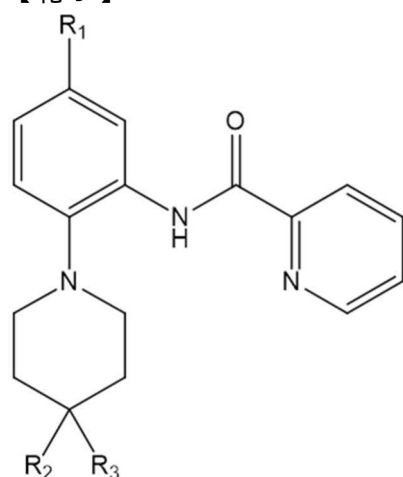
$R_4$  および  $R_5$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択される；または  
 $R_4$  および  $R_5$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

【0068】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、式 (IIIb) の化合物あるいはその薬学的  
 に許容される塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグであり得る。

【0069】

【化9】



(IIIb)

【0070】

ここで、

$R_1$  はハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メ  
 トキシまたはトリフルオロメトキシであり；

$R_2$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、カルボキシ、  
 $-C(O)NR_4R_5$  または  $CH_2NR_4R_5$  であり；

$R_3$  は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロ  
 ピルメチルであり；そして

$R_4$  および  $R_5$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択される；または  
 $R_4$  と  $R_5$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

【0071】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、式 (IIIc) の化合物あるいはその薬学的  
 に許容される塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグであり得る。

【0072】

10

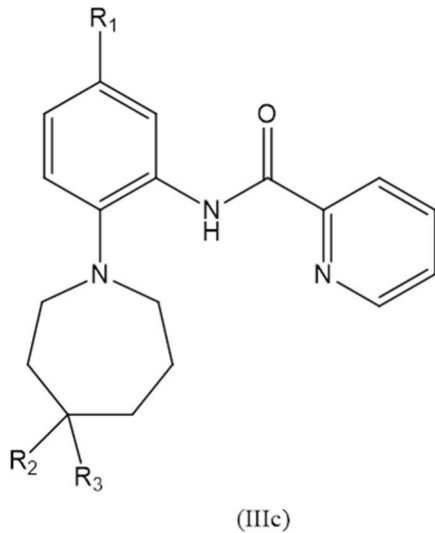
20

30

40

50

## 【化 10】



10

## 【0073】

ここで、

$R_1$  は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシであり；

20

$R_2$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、カルボキシ、 $-C(O)NR_4R_5$  または  $CH_2NR_4R_5$  であり；

$R_3$  は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；そして

$R_4$  および  $R_5$  は、独立して水素、メチル、エチルまたはプロピルから選択される；または  $R_4$  および  $R_5$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する。

## 【0074】

いくつかの例において、式 (III)、(IIIa)、(IIIb) または (IIIc) の化合物は、 $R_3$  が  $C_1 - C_3$  アルキルである、すなわち、メチル、エチルおよびプロピルから選択される化合物であり得る。

30

## 【0075】

いくつかの例では、式 (III)、(IIIa)、(IIIb) または (IIIc) の化合物は、以下の化合物であり得る：

$R_2$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、メチルまたはカルボキシであり；そして

$R_3$  は、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルである。

## 【0076】

いくつかの例では、式 (III)、(IIIa)、(IIIb) または (IIIc) の化合物は、 $R_2$  がヒドロキシルである化合物であり；そして、 $R_3$  は、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルである。

40

## 【0077】

いくつかの例では、式 (III)、(IIIa)、(IIIb) または (IIIc) の化合物は、以下の化合物であり得る：

$R_2$  は、 $-C(O)NR_4R_5$  または  $CH_2NR_4R_5$  であり、

$R_3$  は、メチル、エチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルまたはシクロプロピルメチルであり；そして

$R_4$  および  $R_5$  は、独立して水素およびメチルから選択される；または

$R_4$  および  $R_5$  は、一緒に結合して窒素含有複素環、例えば 5 または 6 員窒素含有複素環、例えば 5 または 6 員不飽和複素環を形成する。

50

## 【 0 0 7 8 】

いくつかの例では、式 ( I I I )、( I I I a )、( I I I b ) または ( I I I c ) の化合物は、以下の化合物であり得る：

$R_3$  は、 $-C(O)NR_5R_6$  または  $CH_2NR_5R_6$  であり；そして、

$R_5$  および  $R_6$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する；そして

ここで、窒素含有複素環は、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン複素環である。

## 【 0 0 7 9 】

いくつかの例では、式 ( I I I )、( I I I a )、( I I I b ) または ( I I I c ) の化合物は、 $n = 1$  または  $3$  である化合物であり；ここで、化合物は鏡像異性的に純粋でありうる。

## 【 0 0 8 0 】

いくつかの例では、式 ( I I I )、( I I I a )、( I I I b ) または ( I I I c ) の化合物は、以下の化合物であり得る：

$n = 1$  または  $3$  であり；

$R_2$  は、ヒドロキシル  $-C(O)NR_4R_5$  または  $CH_2NR_4R_5$  であり；

$R_3$  は、水素またはメチルであり；

$R_4$  および  $R_5$  は、独立して水素およびメチルから選択される；または

$R_4$  および  $R_5$  は、一緒に結合して窒素含有複素環を形成する；そして

ここで、化合物は R 鏡像異性体または S 鏡像異性体である。

## 【 0 0 8 1 】

いくつかの例では、式 ( I I I )、( I I I a )、( I I I b ) または ( I I I c ) の化合物は、 $R_1$  がクロロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシである、例えばクロロ、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルである化合物であり得る。

## 【 0 0 8 2 】

いくつかの例では、式 ( I )、( I I )、( I I a )、( I I b ) または ( I I c ) の化合物は、 $R_1$  および  $R_2$  が上記で定義されたとおりであり、 $R_3$  および  $R_4$  が隣接するメチレン基（すなわち、環炭素原子）と一緒に炭素環または複素環、例えば 3 ~ 6 員の炭素環または 3 ~ 6 員の複素環を形成し、したがってスピロ化合物を形成する。炭素環または複素環、例えば 3 ~ 6 員の炭素環または 3 ~ 6 員の複素環は、芳香族または非芳香族の炭素環または複素環であり得る。複素環は、O、N または S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含むことができる。例えば、炭素環または複素環がそれぞれが置換基を有する 5 または 6 員の炭素環または複素環、特にそれぞれ置換基を持っている非芳香族の 5 員または 6 員の炭素環または複素環である化合物が挙げられる。いくつかの例では、5 または 6 員の複素環は 1 つの窒素原子を含む。いくつかの例において、5 または 6 員複素環は、1 つの窒素原子、ならびに O、N および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む。5 または 6 員炭素環の特定の例には、シクロペンチル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシルおよびフェニルが含まれる。5 または 6 員複素環の特定の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、ピペラジニルが含まれ、これらのそれぞれは、1 つ以上の置換基を有し得る。いくつかの例では、5 または 6 員の炭素環または複素環は、 $C_1$  - 6 アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1$  - 6 アルコキシ、オキソ、シアノ、アミノから選択される置換基を含む。

## 【 0 0 8 3 】

いくつかの例では、式 ( I I I )、( I I I a )、( I I I b ) または ( I I I c ) の化合物は、 $R_1$  が上記で定義されたとおりであり、 $R_2$  および  $R_3$  が隣接するメチレン基（すなわち、環炭素原子）と一緒に結合して炭素環または複素環を、例えば 3 から 6 員の炭素環または 3 から 6 員の複素環を形成し、こうしてスピロ化合物を形成する。炭素環または複素環、例えば 3 ~ 6 員の炭素環または 3 ~ 6 員の複素環は、芳香族または非芳香族の炭素環または複素環であり得る。複素環は、O、N または S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含むことができる。例えば、炭素環または複素環がそれぞれが置換基を有する

10

20

30

40

50

5 または 6 員の炭素環または複素環、特にそれぞれ置換基を持っている非芳香族の 5 員または 6 員の炭素環または複素環である化合物が挙げられる。いくつかの例では、5 または 6 員の複素環は 1 つの窒素原子を含む。いくつかの例において、5 または 6 員複素環は、1 つの窒素原子、ならびに O、N および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む。5 または 6 員炭素環の特定の例として、シクロペンチル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシルおよびフェニルが挙げられる。5 または 6 員の複素環の特定の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、ピペラジニルが挙げられ、これらのそれぞれは、1 つ以上の置換基を有し得る。いくつかの例では、5 または 6 員の炭素環または複素環は、C<sub>1</sub>-6 アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ、オキソ、シアノ、アミノから選択される置換基を含む。

10

## 【0084】

いくつかの例では、式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb) または (IIIc) の化合物は、R<sub>1</sub> は、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードから選択されるハロゲンである。いくつかの例では、式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb) または (IIIc) の化合物は、R<sub>1</sub> がクロロである化合物でありうる。

## 【0085】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、少なくとも 5 μM、例えば少なくとも 6 μM、例えば少なくとも 7 μM、例えば少なくとも 8 μM、例えば少なくとも 9 μM、例えば少なくとも 10 μM、例えば少なくとも 15 μM、例えば少なくとも 20 μM、例えば少なくとも 25 μM、例えば約 30 μM の CYP1A2 に対する IC<sub>50</sub> を有し得る。

20

## 【0086】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、少なくとも 5 μM、例えば少なくとも 6 μM、例えば少なくとも 7 μM、例えば少なくとも 8 μM、例えば少なくとも 9 μM、例えば少なくとも 10 μM、例えば少なくとも 15 μM、例えば少なくとも 20 μM、例えば少なくとも 25 μM、例えば約 30 μM の CYP2C9 に対する IC<sub>50</sub> を有し得る。

## 【0087】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、少なくとも 5 μM、例えば少なくとも 6 μM、例えば少なくとも 7 μM、例えば少なくとも 8 μM、例えば少なくとも 9 μM、例えば少なくとも 10 μM、例えば少なくとも 15 μM、例えば少なくとも 20 μM、例えば少なくとも 25 μM、例えば約 30 μM の CYP2C19 に対する IC<sub>50</sub> を有し得る。

30

## 【0088】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、少なくとも 5 μM、例えば少なくとも 6 μM、例えば少なくとも 7 μM、例えば少なくとも 8 μM、例えば少なくとも 9 μM、例えば少なくとも 10 μM、例えば少なくとも 15 μM、例えば少なくとも 20 μM、例えば少なくとも 25 μM、例えば約 30 μM の CYP2D6 に対する IC<sub>50</sub> を有し得る。

## 【0089】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、少なくとも 5 μM、例えば少なくとも 6 μM、例えば少なくとも 7 μM、例えば少なくとも 8 μM、例えば少なくとも 9 μM、例えば少なくとも 10 μM、例えば少なくとも 15 μM、例えば少なくとも 20 μM、例えば少なくとも 25 μM、例えば約 30 μM の CYP3A4 に対する IC<sub>50</sub> を有し得る。

40

## 【0090】

いくつかの例では、式 (I) の化合物は、表 2 の化合物であり得る。特に言及された式 (I) の化合物は、以下を含む：

N - (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピコリンアミド；

N - (5 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - フェニル)ピコリンアミド；

N - (5 - シクロプロピル - 2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)フェニル) - ピコリンアミド；

50

[illegible]

リフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ( 4 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

4 - メチル - 1 - ( 2 - ( 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

4 - メチル - 1 - ( 2 - ( 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

10

N - ( 2 - ( 4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ( 4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;  
1 - ( 2 - (ピコリンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

N - ( 2 - ( 4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピコリンアミド ;

N - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

20

N - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - フェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ( 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ( 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - フェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 5 - シクロプロピル - 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

30

N - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 5 - メチルフェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

40

( R ) - N - ( 5 - シクロプロピル - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - フラン - 2 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 5 - シクロプロピル - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - フラン - 2 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド ;

50

50





[illegible]

カルボキサミド)フェニル)-N、N、4-トリメチル-ピペリジン-4-カルボキサミド  
 1-(4-メトキシ-2-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)フェニル)-N、N、4-トリメチル-ピペリジン-4-カルボキサミド  
 1-(4-シクロプロピル-2-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)フェニル)-N、N、4-トリメチル-ピペリジン-4-カルボキサミド  
 N、N、4-トリメチル-1-(4-メチル-2-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド  
 N-(2-(4-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(4-メチル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(4-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(5-クロロ-2-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-5-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(5-シクロプロピル-2-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(4-メチル-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(4-メチル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(4-メチル-4-(モルホリノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(2-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(2-メチル-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド  
 N-(2-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボ

10

20

30

40

50

## キサミド

N - ( 2 - ( 4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 5 - ( クロロ ) フェニル ) - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 5 - ( クロロ ) フェニル ) - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 5 - ( メチル ) フェニル ) - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 5 - ( メチル ) フェニル ) - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 5 - ( シクロプロピル ) フェニル ) - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 5 - ( シクロプロピル ) フェニル ) - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 2 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド

N - ( 2 - ( 2 - メチル - 2 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド。

## 【 0 0 9 1 】

本明細書の式 ( I ) の定義において : 「 C<sub>1-6</sub> アルキル基 」 とは、 1 ~ 6 の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキル基であり、炭素数 1 ~ 6 の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を除いた一価の基である。具体的には、C<sub>1-6</sub> アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、1 - プロピル基、2 - プロピル基、2 - メチル - 1 - プロピル基、2 - メチル - 2 - プロピル基、1 - ブチル基、2 - ブチル基、1 - ペンチル基、2 - ペンチル基、3 - ペンチル基、2 - メチル - 1 - ブチル基、3 - メチル - 1 - ブチル基、2 - メチル - 2 - ブチル基、3 - メチル - 2 - ブチル基、2 , 2 - ジメチル - 1 - プロピル基、1 - ヘキシル基、2 - ヘキシル基、3 - ヘキシル基、2 - メチル - 1 - ペンチル基、3 - メチル - 1 - ペンチル基、4 - メチル - 1 - ペンチル基、2 - メチル - 2 - ペンチル基、3 - メチル - 2 - ペンチル基、4 - メチル - 2 - ペンチル基、2 - メチル - 3 - ペンチル基、3 - メチル - 3 - ペンチル基、2 , 3 - ジメチル - 1 - ブチル基、3 , 3 - ジメチル - 1 - ブチル基、2 , 2 - ジメチル - 1 - ブチル基、2 - エチル - 1 - ブチル基、3 , 3 - ジメチル - 2 - ブチル基、2 , 3 - ジメチル - 2 - ブチル基が挙げられる。

## 【 0 0 9 2 】

ここで、「 1 つ以上の置換基を有していてもよい 」 とは、基または化合物が置換可能な位置に 1 つ以上の置換基を任意に選択または組み合わせてもよいことを意味する。具体的

10

20

30

40

50

には、置換基には、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メルカプト、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、オキソ、イミノ、 $C_{1-6}$ アルキル（例えばメチル）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ）、 $C_{1-6}$ チオアルキル（例えばチオメチル）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル； $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{5-10}$ シクロアルキル、 $C_{5-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-10}$ アリール、ベンジル、ヘテロアリール、フェニル、あるいは1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メルカプト、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、オキソ、イミノ、 $C_{1-6}$ アルキル（例えばメチル）、 $C_{1-6}$ チオアルキル（例えばチオメチル）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル； $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、または $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、メトキシ）で置換された $C_{5-10}$ シクロアルキル、 $C_{5-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-10}$ アリールまたはベンジルまたはフェニルまたはヘテロアリールが含まれる。

#### 【0093】

「 $C_{2-6}$ アルケニル基」は、2～6の炭素を含む直鎖状または分岐鎖状アルケニル基を指す。具体的には、 $C_{2-6}$ アルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、およびヘキセニル基が挙げられる。

#### 【0094】

「 $C_{2-6}$ アルキニル基」は、2～6の炭素を含む直鎖状または分岐鎖状アルキニル基を指す。具体的には、 $C_{2-6}$ アルキニル基としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

#### 【0095】

「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、上記で定義された「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合しているオキシ基を指す。具体的には、 $C_{1-6}$ アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、および2,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基が挙げられる。

#### 【0096】

「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは、上記で定義された「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合しているチオ基を指す。具体的には、「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、およびペンチルチオ基が挙げられる。

#### 【0097】

「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」とは、上記で定義された「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」が結合しているカルボニル基を指す。具体的には、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、および2-プロピルオキシカルボニル基が挙げられる。

#### 【0098】

「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」とは、上記で定義した「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したスルホニル基を指す。具体的には、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基としては、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、1-プロピルスルホニル基、および2-プロピルスルホニル基が挙げられる。

【0099】

「複素環」または「複素環式基」は、環内に二重結合を含み得る芳香族または非芳香族環を指し、環を構成する原子の少なくとも1つ、例えば1つまたは2つはヘテロ原子である。

【0100】

「ヘテロ原子」は、硫黄原子、酸素原子、または窒素原子を指す。

10

【0101】

発明の詳細な説明

本発明の化合物は、SRPK1特定阻害剤であり、したがって、SRPK1が関与するあらゆる疾患または状態を治療または予防する方法において使用され得る。そのような状態および治療は以下に記載されている。化合物はまた、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C129、CYP2D6、またはCYP3A4のいずれも、臨床的に著しい程度まで阻害しないため、言及された疾患または状態の治療または予防のための全身投与に特に適している。

【0102】

抗血管新生治療

20

本発明の化合物は、抗血管新生治療において使用され得る。抗血管新生治療は、好ましくは、異常な血管新生または血管新生促進性VEGFアイソフォーム( $VEGF_{xxx}$ )の異常な過剰産生に関連する疾患または障害の治療または予防を含む。そのような疾患および障害には、例えば、血管疾患(例えば、血管収縮および血管収縮によって特徴付けられる障害、ならびに心血管疾患)、悪性および良性腫瘍(例えば、血管新生依存性癌、例えば腫瘍性癌)、腫瘍転移、炎症性障害、糖尿病、糖尿病性網膜症および他の糖尿病の合併症(例えば、糖尿病性血管新生または糖尿病性黄斑浮腫)、トラコーマ、水晶体後膜過形成、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性症、黄斑浮腫、血管腫、移植された角膜組織の免疫拒絶、眼球損傷に関連する角膜血管新生または感染症、オスラーウェバー症候群、心筋血管新生、創傷肉芽腫、毛細血管拡張症、血友病関節、血管線維腫、毛細血管拡張症乾癬性強皮症、化膿性肉芽腫、ルーベオシス、肥満、関節炎(例えば、慢性関節リウマチ性血管炎)、造血、脈管形成、歯肉炎、アテローム性動脈硬化症、子宮内膜症、新内膜過形成、乾癬、多毛症および増殖性網膜症が含まれる。本発明による抗血管新生治療はまた、例えば美容目的のための血管発達を阻害する、健康な対象に対して行われる非治療の治療を含み得る。異常な血管新生に関連する疾患および障害、ならびに抗血管新生治療に関するさらなる詳細については、WO2008/110777を参照されたい。その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0103】

特に、本発明の化合物は、網膜血管新生または脈絡膜血管新生、例えば加齢性黄斑変性または黄斑浮腫を含み得る眼の血管新生の治療または予防に使用され得る。さらに、本発明の化合物は、悪性腫瘍または癌、例えば前立腺癌および乳癌の治療または予防に使用することができる。

40

【0104】

微小血管透過性亢進障害、上皮細胞生存の障害および上皮濾過膜開窓の障害

本発明の化合物は、SRPK1阻害剤として、選択的にスプライシングされた $VEGF_{xxx}b$ アイソフォームが関与している他の障害を治療する際の治療薬としても使用され得る。例えば、その内容が参照により本明細書に組み込まれるWO2010/058227に、 $VEGF_{xxx}b$ が一連の微小血管透過性亢進障害、上皮細胞生存の障害および上皮濾過膜の開窓の障害に対して活性であることが示されている。

【0105】

50

微小血管透過性亢進、VEGF<sub>xxx</sub>アイソフォームの血管新生促進透過性特性の調節障害、上皮細胞の生存と透過性の障害、および/または上皮濾過膜の開窓変化の性質（例えば、数密度および/またはサイズ）の障害および/または内皮グリコカリックスの調節（例えば、厚さ、電荷、化学成分 - その場で生成されるか、または血漿から吸着される）は、多くの深刻な病状および透過性亢進状態の根底にある。

【0106】

そのような状態の例には、例えば、タンパク尿、尿毒症、微量アルブミン尿、低アルブミン血症、腎過剰濾過、ネフローゼ症候群、腎不全、肺高血圧症、毛細血管透過性亢進、微小動脈瘤、脳浮腫および糖尿病の血管合併症が含まれる。

【0107】

糖尿病のそのような血管合併症の例には、例えば、増殖性および非増殖性の両方の糖尿病性網膜症、および糖尿病性腎症が含まれる。糖尿病の血管合併症は、I型またはII型糖尿病のいずれかに関連している可能性がある。

【0108】

血液からのタンパク質の損失は、例えば血栓症、特に脳内の血栓症や感染症への感受性など、さらなる合併症を引き起こす可能性がある。血液からの天然タンパク質の損失は、がん治療の効果を著しく損なう可能性がある。

【0109】

微小血管透過性亢進障害は、特に腎障害、例えばGFBの透過性障害、例えば有足細胞の透過性障害であり得る。

【0110】

上皮細胞の生存をサポートする治療が効果的である障害の例は次のとおりである。

【0111】

重大な多臓器疾患および腎疾患における敗血症に関連する全身性毛細血管分子漏出、急性肺線維症、成人呼吸窮迫症候群、成人呼吸窮迫症候群、進行癌、アレルギー性呼吸器疾患、肺胞損傷、血管新生、関節炎、腹水、喘息、火傷後の喘息または浮腫、アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、骨吸収、類天疱瘡を含む表皮下水疱形成に関連する水疱性障害、心血管疾患、糸球体またはメサンギウム細胞の増殖に関連する特定の腎臓病、慢性およびアレルギー性炎症、慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、肝硬変（*cirrhosis*）、角膜血管新生、角膜疾患、冠状および脳側副血管新生、冠状動脈再狭窄、心疾患後の損傷、疱疹状皮膚炎、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、内毒素性ショック、多形紅斑、線維症、糸球体腎炎（*glomerulonephritis*）、糸球体腎炎（*graft rejection*）、移植片拒絶反応、グラム陰性敗血症、血管腫、肝硬変（*hepatic cirrhosis*）、肝不全、带状疱疹、宿主対移植片反応（虚血再灌流障害、腎臓、肝臓、心臓、皮膚の同種移植片拒絶反応）、創傷治癒障害感染、単純ヘルペスによる感染、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による感染、炎症、癌、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、炎症状態、ステント内再狭窄、ステント内狭窄、虚血、虚血性網膜静脈閉塞、虚血性網膜症、カボジ肉腫、ケロイド、急性炎症時の肝疾患、肺同種移植片拒絶（閉塞性気管支炎）、リンパ性悪性腫瘍、未熟児黄斑変性網膜症、骨髄異形成症候群、心筋血管新生、血管新生緑内障、インスリン非依存性（*NIDDM*）、閉塞性細気管支炎、眼の状態または疾患、網膜血管増殖に関連する眼疾患、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、変形性関節症、卵巣過刺激症候群、パジェット病、脾炎、類天疱瘡、多発性嚢胞腎、ポリープ、閉経後骨粗しょう症、子癇前症、乾癬、肺水腫、肺線維症、肺サルコイドーシス、再狭窄、再狭窄、再狭窄糖尿病性網膜症、未熟児網膜症および加齢性黄斑変性症を含む網膜症；関節リウマチ、関節リウマチ、ルーペオーシス、サルコイドーシス、敗血症、脳卒中、滑膜炎、全身性エリテマトーデス、甲状腺炎、血栓性微小血管症候群、移植拒絶、外傷、腫瘍関連血管新生、血管移植再狭窄、血管移植再狭窄、フォンヒッペルリンダウ病、創傷治癒。

【0112】

本発明は、黄斑ジストロフィーの治療に使用することができる。これには、シュタルガ

10

20

30

40

50

ルト病 / 眼底黄色斑シュタルガルト様黄斑ジストロフィー ; シュタルガルト様黄斑ジストロフィー ; 常染色体優性「ブルズアイ」黄斑ジストロフィー 最高の黄斑ジストロフィー ; 成人の卵黄様ジストロフィー ; パターンジストロフィー ; ドインハニカム網膜ジストロフィー ; ノースカロライナ黄斑ジストロフィー ; M C D R 1 に類似した常染色体優性黄斑ジストロフィー ; 難聴に関連するノースカロライナのような黄斑ジストロフィー ; 進行性の二焦点性脈絡網膜萎縮 ; ソルスビーの眼底ジストロフィー ; 中央乳輪脈絡膜ジストロフィー ; 支配的な嚢胞性黄斑ジストロフィー ; 若年性網膜分離 ; 潜在性黄斑ジストロフィー ; 非家族性潜在性黄斑ジストロフィーが含まれる。

【 0 1 1 3 】

障害は特に、地図状萎縮または加齢性黄斑変性症などの網膜上皮の障害であり得る。

10

【 0 1 1 4 】

微小血管透過性亢進障害、上皮細胞生存の障害および上皮濾過膜の開窓の障害、ならびにそれらの治療のさらなる詳細については、W O 2 0 1 0 / 0 5 8 2 2 7 を参照されたい。その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 1 1 5 】

神経障害性および神経変性疾患

本発明の化合物は、S R P K 1 阻害剤として、選択的にスプライシングされた V E G F<sub>x x x b</sub> アイソフォームが関与している他の障害を治療する際の治療薬としても使用される。例えば、V E G F<sub>x x x b</sub> が神経保護効果および神経再生効果を有することが、W O 2 0 0 9 / 1 0 6 8 5 5 に示されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

20

【 0 1 1 6 】

本発明に従って治療または予防される神経障害は、神経障害性疼痛ならびに糖尿病性および他の神経障害を含む。

【 0 1 1 7 】

本発明に従って治療または予防される神経変性障害には、認知型および非認知型の神経変性、神経筋変性、運動感覚性神経変性、眼神経変性が含まれる。

【 0 1 1 8 】

V E G F<sub>x x x b</sub> ファミリーのタンパク質の活性は、状態と障害を積極的に防止し、かつ積極的に逆転させると予測されている。

【 0 1 1 9 】

30

さらに、軽度の認知機能障害は、特定のクラスの健康な人々、例えば高齢者、ストレス下の人々、疲労または疲弊した人々の正常な状態に関連することが多いため、本発明は、健康な人々の思考、記憶、学習、集中力、推論などの認知機能と行動を調整し、または正常化する非治療的治療にも適用可能である。

【 0 1 2 0 】

さらに、神経再生は、精神異常または行動異常を有する対象における脳神経ネットワークの正常化を支援できるため、これらが1つ以上の認識された精神状態として診断可能かどうかにかかわらず、本発明は、精神障害を有する人の治療的処置、および正常な状態に向かって認知と行動を調整するための身体的に健康な人々の非治療的治療にも適用可能である。

40

【 0 1 2 1 】

例えば、本発明は、疼痛（例えば、神経障害性疼痛）、認知症、加齢性認知障害、アルツハイマー病、アルツハイマー型の老年性認知症（S D A T）、レビー小体型認知症、血管性認知症、パーキンソン病、脳炎後性パーキンソニズム、うつ病、統合失調症、顔面肩甲上腕筋ジストロフィー（F S H）を含む筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィーとブルース型筋ジストロフィー、フックス型ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、角膜ジストロフィー、反射性交感神経性ジストロフィー症候群（R S D S A）、神経血管性ジストロフィー、重症筋無力症、ランパートイートン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）を含む運動ニューロン疾患、多発性硬化症、姿勢性低血圧、例えば脳卒中後または事故後の外傷性神経障害または神経変

50



性など（例えば、外傷性頭部外傷や脊髄損傷など）、バッテン病、コケイン症候群、ダウン症候群、皮質基底核変性症、多系統萎縮症、大脳萎縮、オリブ橋小脳萎縮症、歯状核萎縮症、淡蒼球萎縮症、脊髄萎縮症、視神経炎、硬化性汎脳炎（SSPE）、注意欠陥障害、ウイルス後脳炎、ポリオ後症候群、ファール症候群、ジュベール症候群、ギランバレー症候群、滑脳症、モヤモヤ病、ニューロン移動障害、自閉症症候群、ポリグルタミン疾患、ニーマンピック病、進行性多巣性白質脳症、偽腫瘍性大脳、レフサム病、ゼルウィガー症候群、核上性麻痺、フリードライヒ運動失調、脊髄小脳性運動失調2型、レット症候群、シャイ・ドラガー症候群、結節性硬化症、ピック病、慢性疲労症候群、遺伝性神経障害、糖尿病性神経障害、有糸分裂性神経障害を含む神経障害、クロイツフェルトヤコブ病（CJD）、バリアントCJD、新しいバリアントCJD、ウシ海綿状脳症（BSE）、GSS、FFI、クル、アルパー症候群などのプリオンベースの神経変性、ジョセフ病、急性播種性脳脊髄炎、くも膜炎、中枢神経系の血管病変、四肢の神経機能の喪失、シャルコー・マリー・トゥース病、クラベ病、白質ジストロフィー、心不全に対する感受性、喘息、てんかん、聴覚神経変性、黄斑変性症、色素性網膜炎、緑内障による視神経変性、の治療または予防を提供する。

10

#### 【0122】

一般的に言えば、関連する行動や思考が個人に重大な苦痛を与えたり、個人の日常的な機能を破壊したりしない限り、精神障害は「精神疾患」と診断されない。したがって、診断可能な障害とその治療が非治療的であると見なされるべきであるが、それほど深刻ではない、または破壊的でない心理的機能との間には境界線がある（以下を参照）。

20

#### 【0123】

本発明が関係する精神障害の例には、制限なしに、不安障害（例えば、急性ストレス障害、パニック障害、広場恐怖症、社会恐怖症、特定の恐怖症、強迫性障害、性的不安障害、外傷後ストレス障害、身体異形障害および全般性不安障害）、小児期障害（例えば、注意欠陥多動性障害（ADHD）、アスペルガー障害、自閉症障害、行動障害、反対挑戦の障害、分離不安障害およびトゥレット障害）、摂食障害（例えば、神経性拒食症および神経性過食症）、気分障害（例えば、うつ病、大うつ病性障害、双極性障害（躁うつ病）、季節性情動障害（SAD）、気分循環性障害および気分変調性障害）、睡眠障害、認知精神障害（例えば、せん妄、健忘障害）、人格障害（例えば、妄想性性格障害、統合失調性人格障害、統合失調型人格障害、反社会性人格障害、境界性人格障害、歴史的人格障害、自己愛性人格障害、回避性人格障害、依存性人格障害および強迫性人格障害）、精神病性障害（例えば、統合失調症、妄想障害、短期精神病性障害、統合失調症性障害、統合失調感情障害および共有精神病性障害）、および物質関連障害（例えば、アルコール依存症、アンフェタミン依存症、大麻依存症、コカイン依存症、幻覚剤依存症、吸入依存症、ニコチン依存症、オピオイド依存症、フェンシクリジン依存症および鎮静依存症）が含まれる。

30

#### 【0124】

神経障害および神経変性障害、ならびにその治療に関するさらなる詳細については、WO 2009/106855を参照されたい。その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0125】

##### 疼痛の治療

本発明の化合物は、SRPK1阻害剤として、選択的にスプライシングされたVEGF<sub>xxx</sub>bアイソフォームが関与している他の障害を治療する際の治療薬としても使用され得る。本発明の化合物は、SRPK1阻害剤として、例えば、神経損傷または他のニューロン異常の結果として疼痛を感じている対象における疼痛を緩和するために使用され得る。本発明の化合物は、また、SRPK1阻害剤として、神経損傷または他のニューロン異常のない、疼痛を感じている対象の疼痛を緩和するために使用することもできる。本発明の化合物は、SRPK1阻害剤として、疼痛を感じている対象における炎症性または非炎症性疼痛を緩和するために使用され得る。例えば、その内容は参照により本明細書に組み込まれるWO 2011/148200号に、VEGF<sub>xxx</sub>bが哺乳動物のVEGFR2媒介

40

50

非炎症性疼痛に鎮痛効果を及ぼすことが示されている。

【 0 1 2 6 】

本発明に従って治療または予防される V E G F R 2 媒介非炎症性疼痛には、V E G F R 2 受容体が疼痛の原因または伝達に關与する非炎症性神経因性および侵害性疼痛が含まれる。例えば、本発明による化合物は、非炎症性異痛および疼痛に対する活性（抗異痛および鎮痛活性）を有すると予測される。

【 0 1 2 7 】

このタイプの疼痛の状態には、断続的であろうと一定したものでであろうと、慢性的な疼痛が含まれる。そのような疼痛状態には、例えば、腰痛、神経痛、異型の顔の疼痛などの異型の疼痛、手術後、損傷後（例えば、手術または神経損傷を引き起こす損傷後）示された疼痛、または癌または細胞毒性または放射線療法などの癌療法に関連した疼痛、または糖尿病に関連するニューロパシー（糖尿病性神経障害、インスリン神経炎）、または他の全身性もしくは自己免疫疾患または病理、またはその治療、アルコール依存症または H I V 感染、加齢性神経障害、または原因不明の神経障害が含まれる。

【 0 1 2 8 】

V E G F R 2 アゴニストのタンパク質、例えば、V E G F <sub>x x x</sub> b ファミリーの活性は、V E G F R 2 が媒介する非炎症性疼痛を積極的に予防し、積極的に逆転させると予測されている。しかしながら、V E G F <sub>x x x</sub> b ファミリーのタンパク質の抗血管新生活性を考慮した本発明の化合物の使用は、血管新生の可能な阻害が患者に有害ではない状況における疼痛に制限されるであろう。

【 0 1 2 9 】

本発明で使用される化合物は、前記 1 つ以上の異なる疼痛治療薬で治療される（または同時治療される）対象の疼痛に対する感受性を正常化する目的で、1 つ以上の異なる疼痛治療薬と組み合わせて使用することができる。「正常化」という用語は、対象者の疼痛感受性を正常レベルに向けて動かすことを意味し、1 つ以上の異なる鎮痛剤が疼痛に対する感覚または感受性を過分に低下させる場合の感受性の増強を含み得る。

【 0 1 3 0 】

1 つ以上の異なる疼痛治療薬は、現在知られている、またはまだ考案されていない疼痛治療薬から選択することができる。そのような選択は、当業者の技能の範囲内である。そのような併用治療は、対象の疼痛感受性の細かい制御、および対象の特定の状態および必要性に応じた全体的な副作用の最小化を可能にすることができる。

【 0 1 3 1 】

疼痛およびその治療のさらなる詳細については、その内容が参照により本明細書に組み込まれる W O 2 0 1 1 / 1 4 8 2 0 0 号を参照されたい。

【 0 1 3 2 】

子癇前症のリスクの軽減

本発明の化合物は、S R P K 1 阻害剤として、選択的にスプライシングされた V E G F <sub>x x x</sub> b アイソフォームが關与している他の障害を治療する際の治療薬としても使用される。例えば、その内容は参照により本明細書に組み込まれる W O 2 0 1 1 / 0 3 6 4 2 9 号に示されているが、妊娠中の雌哺乳動物における V E G F <sub>x x x</sub> b レベルの低下は、雌哺乳動物が子癇前症を発症するリスクを高める。

【 0 1 3 3 】

したがって、本発明の化合物は、子癇前症またはそれに関連する合併症を発症する子癇前症雌哺乳動物、または母親の子癇前症に関連する胎児または新生児の欠陥を発症する雌哺乳動物の胎児のリスクを低減するために、妊娠雌哺乳動物における V E G F <sub>x x x</sub> b レベルを増加させるために使用され得る。

【 0 1 3 4 】

ヒトの子癇前症は、妊娠 2 0 週という早さで発症する可能性がある。妊娠の約 3 4 週間前に発症する子癇前症は、通常「早期子癇前症」または「早期発症子癇前症」と呼ばれる。妊娠約 3 4 週間後に発症する子癇前症は、通常「後期子癇前症」または「後期発症子癇

10

20

30

40

50

前症」と呼ばれる。さらに、子癇前症は、英国王立産婦人科医協会によって確立された基準に従って「重症子癇前症」として分類できる。これらの基準では、「重症子癇前症」の患者は、169 mmHgを超える収縮期血圧（BP）または109 mmHgを超える拡張期血圧（1g/24時間を超えるタンパク尿を伴う）になるか、または、HELLP症候群（溶血、肝酵素の上昇、血小板数の低下）の発生を示す。

#### 【0135】

子癇前症の詳細、および妊娠中の雌哺乳動物が子癇前症またはそれに関連する合併症を発症するリスク、または母親の子癇前症に関連する胎児または新生児の欠陥を発症する雌哺乳動物の胎児のリスクを低減する方法については、その内容が参照により本明細書に組み込まれるWO2011/036429号を参照のこと。

10

#### 【0136】

##### 活性化化合物

本発明の化合物は、式（I）によって定義されたとおりであり、キナーゼSRPK1の阻害剤であることが示されており、したがって、本明細書に記載されるような治療において有用である。本発明の化合物は、任意の既知の方法により合成され得る。例示的な合成は、以下の実施例に記載されている。

#### 【0137】

##### 同時投与

本発明の化合物は、必要に応じて、1つ以上の追加の活性剤、例えば、これらに限定されないが、コリンエステラーゼ阻害剤、ドーパミンアゴニスト（例えば、L-ドーパ）、COMT阻害剤、MAO-B阻害剤、抗コリン作用薬、アセチルコリンアゴニスト、セロトニンアゴニスト、AMPA受容体アゴニスト、GABA受容体アゴニスト、NMDA受容体アゴニスト、 $\alpha$ -アドレナリン受容体アゴニスト、ジゴキシン、ドブタミン、抗炎症薬、神経栄養因子、スタチン、アデノシンA<sub>2a</sub>受容体アンタゴニスト、アルドースレダクターゼ阻害剤、免疫調節剤、カンナビノイドアゴニスト、インターフェロンまたは三環系抗うつ薬から選択される1つ以上の薬剤と同時投与することができる。

20

#### 【0138】

##### 塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグ

本明細書で使用される場合、「塩」という用語は、それが本発明による化合物で形成される薬学的に許容される塩である限り、特に限定されない。そのような塩には、例えば、無機酸塩、有機塩、無機塩基塩、有機塩基塩、および酸性または塩基性アミノ酸塩が含まれる。

30

#### 【0139】

好ましい無機酸塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、およびリン酸塩が含まれる。好ましい有機塩の例には、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩が含まれる。好ましい無機塩基塩の例には、ナトリウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；ならびにアンモニウム塩が含まれる。好ましい有機塩基塩の例には、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、およびN、N'-ジベンジルエチレンジアミン塩が含まれる。好ましい酸性アミノ酸塩の例には、アスパラギン酸およびグルタミン酸が含まれる。好ましい塩基性アミノ酸塩の例には、アルギニン塩、リジン塩、およびオルニチン塩が含まれる。

40

#### 【0140】

本発明の化合物は、空気中に放置すると、時々水分を吸収し、時々吸収された水に付着するか、または水和物に変換される。このような水和物も本発明に含まれる。

#### 【0141】

さらに、本発明の化合物は、いくつかの他の溶媒を吸収して溶媒和物に変換されることがある。このような溶媒和物も本発明に含まれる。

#### 【0142】

50

原則として、本発明の化合物の溶媒和物を調製するために、任意の有機溶媒を使用することができる。溶媒和物は、1つ以上の有機溶媒と共に水も含み得る。したがって、例えば、溶媒和物は、ケトン、アルコール、エーテル、エステル、芳香族溶媒、および、可能な場合、互いの、他の有機溶媒および/または水との混合物から選択されてもよい。式(I)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ形態は、本発明において使用され得る。「薬学的に許容されるプロドラッグ」とは、健全な医学的および獣医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなく、ヒトおよび下等動物の組織との接触での使用に適した化合物のプロドラッグを意味し、合理的な利益/リスク比に見合った、意図した用途、および可能な場合は化合物の双性イオン形態に効果的である。「プロドラッグ」という用語は、例えば血液中での加水分解により、インビボで急速に変換されて上記の親化合物を生じる化合物を意味する。インビボでの代謝的開裂によって急速に変換され得る官能基は、カルボキシル基と反応する一群の基を形成する。化合物の代謝的に開裂可能な基が生体内で開裂するのが容易であるため、そのような基を有する化合物はプロドラッグとして作用する。プロドラッグの徹底的な議論は、以下に提供されている: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder et al., Ed., Academic Press, 42, p. 309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; Design and Applications of Prodrugs p. 113-191, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p. 1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al., 32, p. 692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, これらは参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0143】

##### 組成物および投与

本発明による化合物は、活性剤および任意の適切な追加の成分を含む組成物の形態で投与され得る。組成物は、例えば、局所投与（例えば、点眼剤またはクリームまたはローションとして）または腸内投与などの全身投与（例えば、錠剤、糖剤、糖衣錠、カプセルまたは液体形態）または非経口投与（例えば、注射、埋め込みまたは注入）に適した医薬組成物（薬剤）であってよい。あるいは、組成物は、例えば、食料品、食品サプリメント、飲料または飲料サプリメントであってもよい。

#### 【0144】

本発明の文脈における用語「医薬組成物」または「薬剤」は、活性剤を含み、さらに1つ以上の医薬的に許容される担体を含む組成物を意味する。組成物は、例えば、希釈剤、アジュバント、賦形剤、ビヒクル、保存剤、充填剤、分解剤、保湿剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、潤滑剤および分散剤から選択される成分を、投与方法および剤形の性質に応じて、さらに含み得る。

#### 【0145】

組成物は、例えば、錠剤、糖衣錠、粉末、エリキシル剤、シロップ、懸濁液を含む液体製剤、スプレー、吸入剤、錠剤、糖剤、乳液、溶液、カシェ剤、顆粒、カプセルおよび坐剤、ならびにリボソーム製剤を含む注射用液体製剤の形態をとり得る。技術と処方は、一般に Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co. Easton, PA, late

s t e d i t i o n . にみられる。

【 0 1 4 6 】

液体形態の調製物には、溶液、懸濁液、および乳濁液が含まれる。例として、非経口注射または局所投与のための水または水 - プロピレングリコール溶液が挙げられる。液体製剤は、ポリエチレングリコール水溶液の溶液として処方することもできる。

【 0 1 4 7 】

使用直前に、局所投与、経口投与または非経口投与のいずれかのための液体形態調製物に変換されることが意図される固体形態調製物もまた含まれる。そのような液体形態には、溶液、懸濁液、および乳濁液が含まれる。これらの特定の固体形態の調製物は、単位用量形態で提供されることが最も好都合であり、したがって、単一の液体投薬単位を提供するために使用される。あるいは、十分な固体を提供して、液体形態への変換後、シリンジ、ティースプーン、または他の容量容器または装置を用いて液体形態調製物の所定の体積を測定することにより、複数の個別の液体用量を得ることができる。液体形態への変換が意図された固形製剤は、活性物質に加えて、香料、着色剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含み得る。液体形態の調製物を調製するために利用される液体は、水、等張水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコールなど、ならびにそれらの混合物であり得る。当然、利用される液体は、投与経路に関して選択されるであろう。例えば、大量のエタノールを含有する液体調製物は、局所的または非経口的使用には適していない。

【 0 1 4 8 】

組成物は、局所適用を意図した製剤であってもよい。製剤は、放出を制御し、したがって局所適用後の活性剤の利用可能性を制御するためのゲル化製剤であってもよい。製剤は、1つ以上のゲル化剤、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。製剤は、1つ以上の界面活性剤、例えば、非イオン性液体ポリマーを含み得、その例には、チロキサポール、およびBASF製Pluronic<sup>®</sup>（登録商標）ポロキサマーが含まれる。製剤は、1つ以上の可溶化剤、例えば、デキストロースまたはソルビトールを含み得る。製剤は、1つ以上の抗菌剤または防腐剤、例えば塩化ベンザルコニウムを含み得る。上記のゲル化剤、界面活性剤、可溶化剤および抗菌剤は単に例として挙げられており、これらの機能を実行する他の薬剤が知られていることが理解されよう。

【 0 1 4 9 】

投薬量は、患者の必要条件、治療されている状態の重症度、および使用されている化合物に応じて変動し得る。特定の状況に対する適切な投与量の決定は、当業者の技術の範囲内である。一般に、治療は、化合物の最適用量よりも少ない少量で開始される。その後、状況下で最適な効果が得られるまで、投与量を少しずつ増やす。便宜上、必要に応じて、1日の総投与量を分割し、1日の間に少しずつ投与してもよい。

【 0 1 5 0 】

活性剤の投与のための投与計画は、例えば、1  $\mu\text{g}$  まで、例えば500 ngまで、例えば50 ngまで、例えば20 ng未満の、例えば1 ~ 14日の範囲の投薬期間の間の活性剤の総用量を含み得る。例えば、18 ng、17 ng、16 ng、15 ng、14 ng、13 ng、12 ng、11 ngまたは10 ng未満の総用量を投与することができる。

【 0 1 5 1 】

式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグは、治療的有效量で投与され得る。CNVの治療のための局所投与のための式(I)の化合物の治療的有效量は、少なくとも約5  $\mu\text{g}$  / 10  $\mu\text{L}$  の送達ビヒクルであり得る。あるいは、治療有効量は、少なくとも約100  $\mu\text{g}$  / mL、例えば少なくとも約200  $\mu\text{g}$  / mL、少なくとも約300  $\mu\text{g}$  / mL、少なくとも約400  $\mu\text{g}$  / mL、少なくとも約500  $\mu\text{g}$  / mL、少なくとも約600  $\mu\text{g}$  / mL、少なくとも約700  $\mu\text{g}$  / mL、少なくとも約800  $\mu\text{g}$  / mL、少なくとも約900  $\mu\text{g}$  / mL、または少なくとも約1000  $\mu\text{g}$  / mLであり得る。あるいは、治療有効量は、少なくとも約1 mg / mL、例えば少なくとも約2 mg / mL、少なくとも約3 mg / mL、少なくとも約4 mg / mL

、少なくとも約 5 mg / mL であり得る。あるいは、治療有効量は、約 5 mg / mL 未満、例えば、約 4 mg / mL 未満、約 3 mg / mL 未満、約 2 mg / mL 未満、約 1 mg / mL 未満であり得る。治療的有效量は、例えば、1 ~ 14 日の範囲の投薬期間の間、毎日投与することができる。治療的有效量は、例えば、1 日 2 回など、分割して分けて投与することができる 1 日の総投与量であってもよい。

#### 【0152】

哺乳動物被験体の抗血管新生治療のための、または微小血管透過性亢進障害の治療もしくは予防における、または VEGF<sub>xxx</sub> アイソフォームの血管新生促進前透過性特性の調節、または透過性を増加させずに上皮細胞の生存をサポートする、または上皮濾過膜の開窓の性質（例えば、数密度および/またはサイズ）を減少させるための使用、または神経障害性および神経変性障害の治療または予防で使用するため、またはインビボまたはインビトロでの神経保護もしくは神経再生剤としての使用、または VEGFR2 を介した非炎症性疼痛の治療または予防での使用、または子癇前症またはそれに関連する合併症を発症する雌哺乳類のリスク、または母子癇前症に関連する胎児または新生児の欠陥を発症している雌哺乳動物の胎児のリスクの低減での使用のために、式 (I) の化合物の治療的有效量は治療される対象者の体重に応じて計算することができ、少なくとも約 20 mg / kg、例えば少なくとも約 30 mg / kg、少なくとも約 40 mg / kg、少なくとも約 50 mg / kg、少なくとも約 60 mg / kg、少なくとも約 70 mg / kg、少なくとも約 80 mg / kg、少なくとも約 90 mg / kg、少なくとも約 100 mg / kg であり得る。あるいは、治療的有效量は、約 100 mg / kg 未満、例えば約 90 mg / kg 未満、約 80 mg / kg 未満、約 70 mg / kg 未満、約 60 mg / kg、約 50 mg / kg 未満、約 40 mg / kg 未満、約 30 mg / kg 未満、または約 20 mg / kg 未満、例えば約 10 mg / kg 未満、約 5 mg / kg 未満であり得る。

#### 【0153】

「治療または予防」

本明細書で使用される「治療または予防」という表現および類似の用語は、障害を除去または回避すること、またはその症状を軽減することを目的としたあらゆる形態のヘルスケアを指し、一般的な医学的および精神医学的实践に従って利用可能なテストに従って判断された予防、治療、緩和ケアを含む。特定の結果を達成するために妥当な期待を持って目指すが、常にそうであるとは限らない介入は、「治療または予防」という表現に含まれる。障害の進行の遅延または停止に成功する介入は、「治療または予防」という表現に含まれる。

#### 【0154】

特定の神経障害および精神障害は、個人が一連の可能な症状の一部またはすべてを示したり、軽度の形態の障害しか示さない「スペクトル」状態と見なされる。さらに、多くの神経学的および精神医学的状态は進行性であり、比較的軽度の異常症状から始まり、より重度の異常症状へと進行する。本発明は、いかなる種類および病期のすべての神経および精神状態の治療および予防を含む。

#### 【0155】

「影響を受けやすい」

本明細書で使用される表現「影響を受けやすい」および類似の用語は、個人または障害の既知の危険因子を使用して評価される、医学的または精神的障害または人格変化を発症する通常のリスクより高い個人を特に指す。そのような個人は、例えば、薬剤が処方されるか、および/または特別な食事、ライフスタイルまたは類似の推奨がその個人に対してなされる程度まで、1 つ以上の特定の障害または人格変化を発症する実質的なリスクを有するとして分類され得る。

#### 【0156】

「非治療的方法」

本明細書で使用される表現「非治療的方法」は、神経学的または心理学的に正常な範囲内にある個人に行われ、神経学的または心理学的な種類の機能を正常化または増強または

10

20

30

40

50

改善する介入を特に指す。

【 0 1 5 7 】

非治療的に適切に治療できる神経学的機能には、例えば、認知（思考、推論、記憶、想起、想像、学習を含む）、集中力と注意力、特に条件の穏やかな方への集中、軽度の異常行動または性格特性が含まれ得る。非治療的に適切に治療され得る心理的機能には、例えば、人間の行動、気分、性格および社会的機能、例えば、悲しみ、不安、抑うつ、イライラ感、不機嫌、10代の気分、睡眠パターンの乱れ、鮮明な夢、悪夢、夢遊病が含まれ得る。

【 0 1 5 8 】

診断可能な神経障害および精神障害と、正常範囲内の（診断不能な）神経機能および心理機能との間には境界がある。したがって、本発明の非治療的方法に従って治療可能な上記の神経学的および心理学的機能の例に加えて、関連する行動または思考が個人に重大な苦痛をもたらさないか、または個人の日常的な機能を妨害しないために診断できない軽度の形態の神経学的および精神医学的障害もまた、本発明に従って非治療的に治療可能な状態と見なされるべきである。

10

【 0 1 5 9 】

「正常化する」

本明細書で使用される「正常化する」という表現および類似の用語は、正常であると特徴付けられる状態に実際に到達するかどうかにかかわらず、一般的に正常な神経学的または精神医学的健康に特徴的な状態に対する生理的調整を特に指す。

20

【 0 1 6 0 】

哺乳類

本発明は、ヒトの治療に有用であることに加えて、一連の哺乳動物にも有用である。そのような哺乳動物には、例えば動物園の非ヒト霊長類（例えば、類人猿、サル、キツネザル）、猫や犬などのコンパニオンアニマル、犬、馬、ポニーなどの作業用およびスポーツ用の動物、ブタ、ヒツジ、山羊、鹿、牛（oxen and cattle）などの家畜、げっ歯類などの実験動物（ウサギ、ラット、マウス、ハムスター、スナネズミ、モルモットなど）が含まれる。治療される障害または機能がヒトに限定される場合、治療される哺乳動物はヒトであることが理解されよう。治療される障害または機能がその種に限定される場合、同じことがそれぞれ他の哺乳類の種にもあてはまる。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 1 6 1 】

図面の簡単な説明

次に、本発明の実施形態を、単に例として、添付の図面を参照して説明する。

【図1】（a）および（b）は、CNVのレーザー誘発モデルマウスにおける病変サイズにおける本発明の化合物の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 1 6 2 】

方法

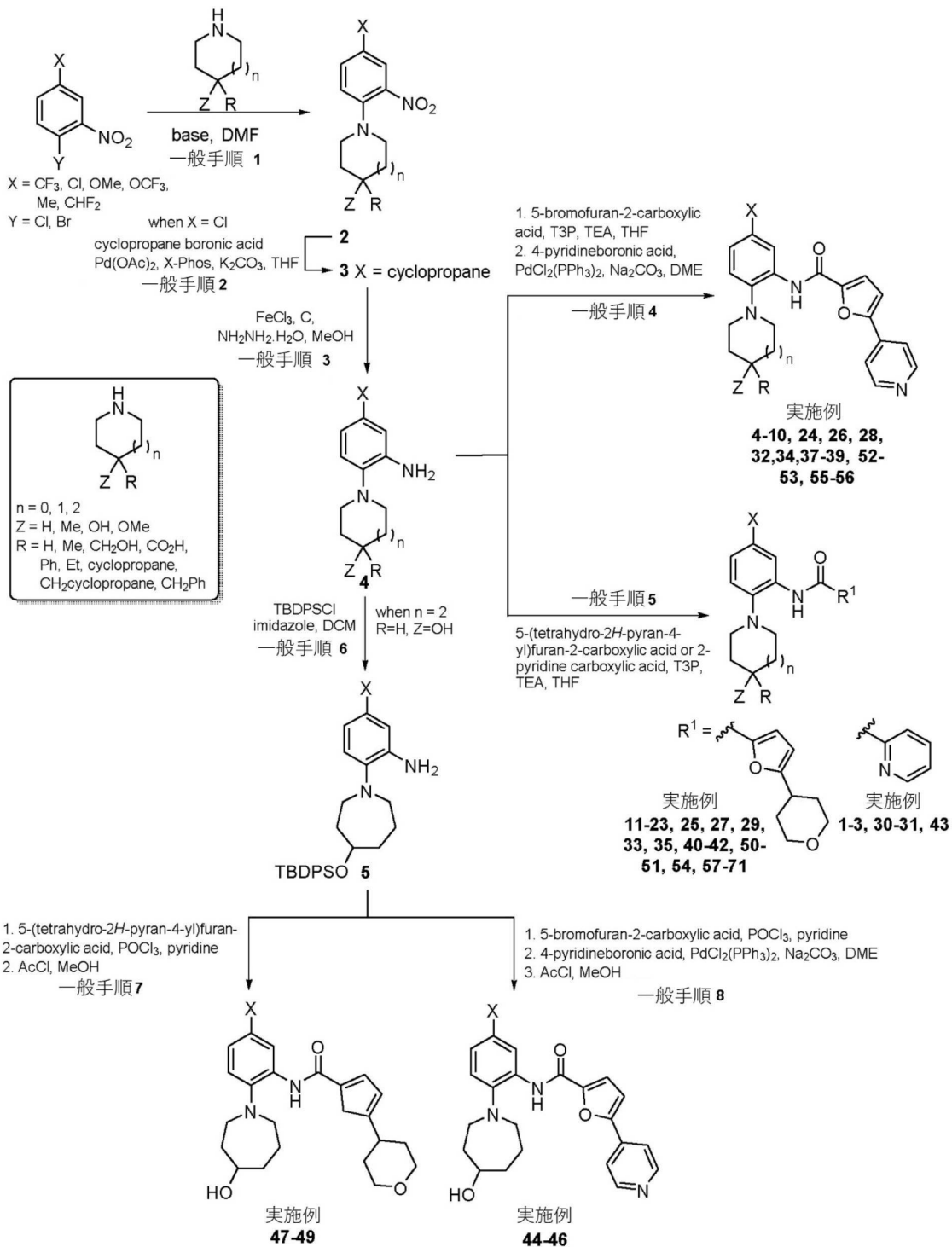
合成プロトコル

40

化合物の一般的な合成プロトコルをスキーム1～3に示し、以下で詳細に説明する。置換基は、本明細書で定義されているとおりである。本明細書に記載される他の化合物を合成するためのこのプロトコルのバリエーションは、当業者の範囲内である。

【 0 1 6 3 】

## 【化 1 1】



スキーム 1

## 【 0 1 6 4 】

10

20

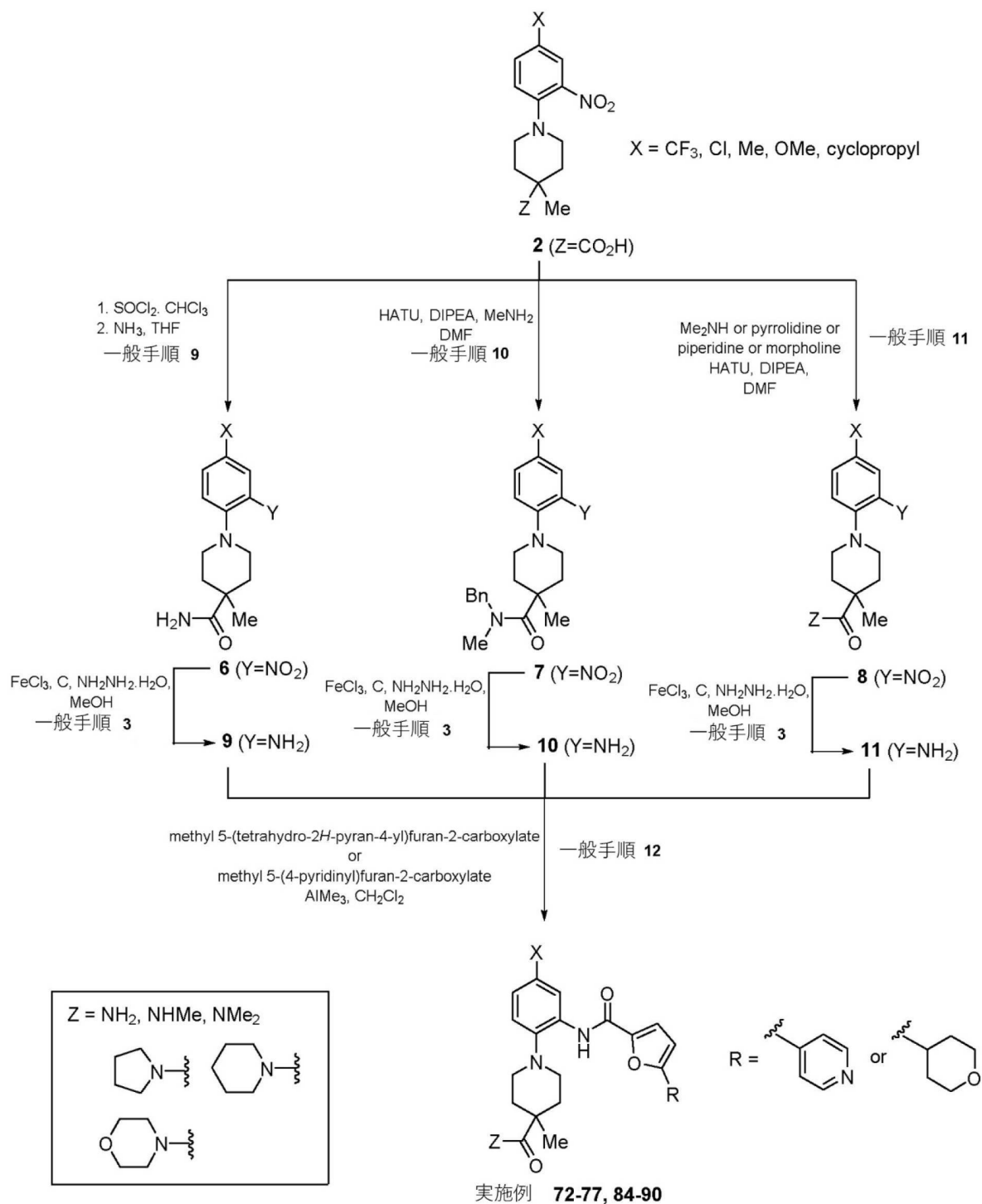
30

40

50



【化 1 2】



スキーム 2

【 0 1 6 5】

10

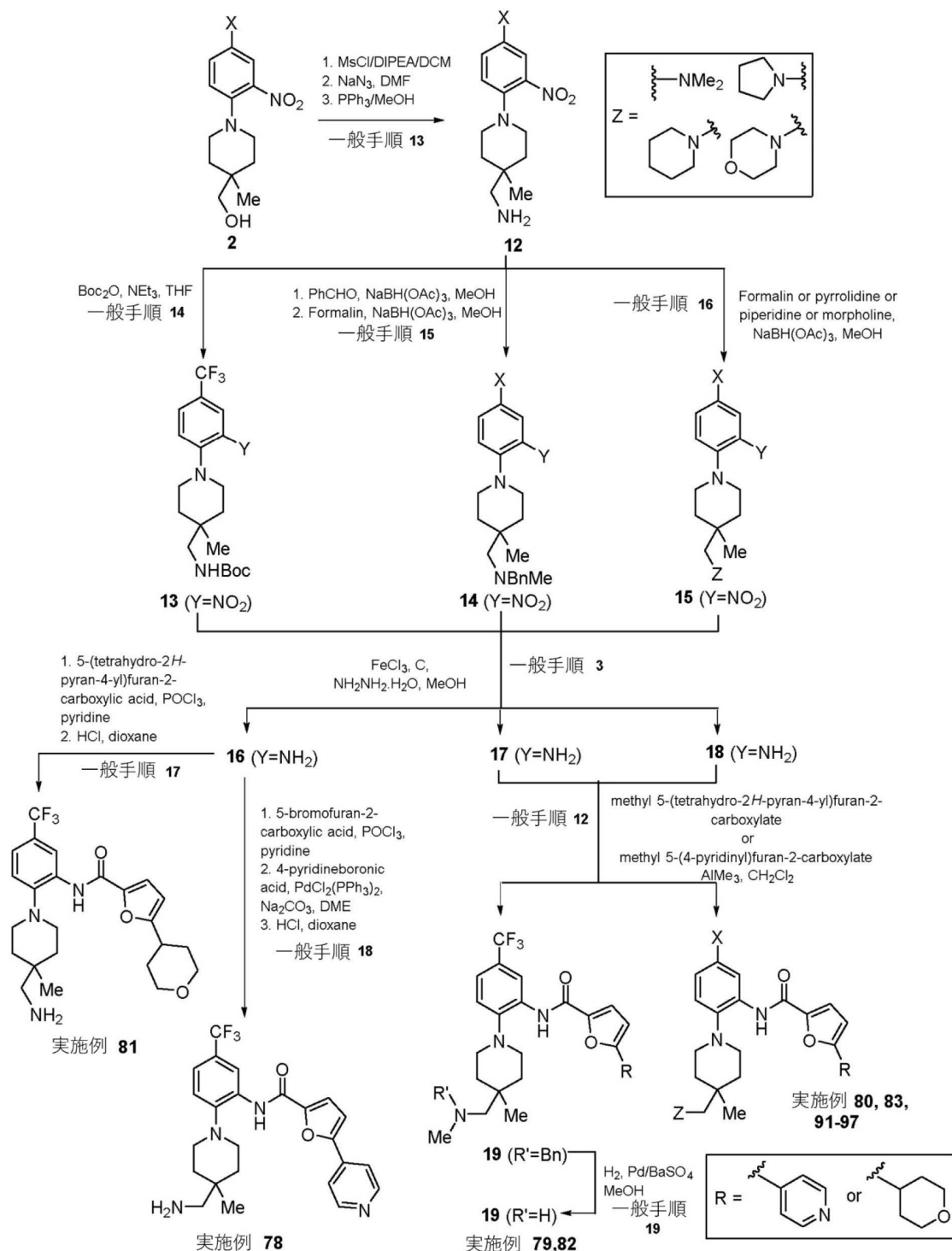
20

30

40

50

## 【化 1 3】



スキーム 3

## 【 0 1 6 6】

## 一般手順 1 - 求核芳香族置換

置換ニトロベンゼン 1 (1 当量)、飽和アザ複素環 2 (1.1 当量)、および固体炭酸ナトリウム (2.5 当量) の無水 THF (3 M) 溶液を 16 時間加熱還流した。溶液を室温に放冷し、反応溶液をセライトのパッドを通して酢酸エチルで溶出して濾過した。有機濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 2 (X = Cl、CF<sub>3</sub>、OMe、OCF<sub>3</sub>、Me、CHF<sub>2</sub>) を得た。

## 【 0 1 6 7】

10

20

30

40

50

## 一般手順 2 - シクロプロパンビルディングブロックの合成

酢酸パラジウム (I I) (4.65 mol %) および X - p h o s (10 mol %) を T H F (0.18 M) 中、クロロ化合物 3 (0.35 g、1.29 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (3.8 当量) および炭酸カリウム (3 当量) の攪拌懸濁液に加えた。30 分間窒素パージした後、得られた反応混合物を 70 °C に 2 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いでセライトの短いパッドを通して酢酸エチルで溶出して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (×3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 3 (X = シクロプロピル) を得た。

10

## 【0168】

## 一般手順 3 - ニトロ化合物の還元

ヒドラジン水和物 (25 当量) を、0 °C のメタノール (0.1 M) 中、化合物 2 (X = Cl、CF<sub>3</sub>、OMe、OCF<sub>3</sub>、Me、CHF<sub>2</sub>) または 3 (X = シクロプロパン) (1 当量)、塩化鉄 (I I I) 六水和物 (0.24 当量) および木炭 (出発物質のミリモルあたり 0.05 g) の溶液に滴下した。得られた反応混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、次いでセライトの短いパッドを通して酢酸エチルで溶出して濾過した。濾液を減圧下で除去した。残留物を水 (70 mL) で希釈し、酢酸エチル (×3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 4 を得た。

20

## 【0169】

一般手順 4 - 5 - (4 - ピリジル) フラン類似体の合成 (実施例 4 - 10、24、26、28、32、34、37 - 42、52 - 53、55 - 56)

(a) トリエチルアミン (2 当量) と T3P (1.5 当量) を、酢酸エチル (0.25 M) 中、一般手順 3 のアニリン (1 当量) と 5 - ブロモフラン - 2 - カルボン酸 (1.2 当量) の溶液に加えた。得られた反応混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (×3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を得た。

30

## 【0170】

(b) 1, 2 - ジメトキシエタン (0.08 M) 中、臭化物 (1.3 当量)、ピリジン - 4 - ボロン酸 (1 当量)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.042 当量)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.8 当量) の溶液を窒素雰囲気下で 17 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で過剰の DME を除去した。2 M 塩酸水溶液を使用して、残渣の pH を pH ~ 1 に調整した。溶液をジクロロメタン (×3) で抽出した。ジクロロメタン抽出物は廃棄した。残りの水溶液を固体重炭酸ナトリウムを使用して pH ~ 9 に中和し、酢酸エチル (×3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を得た。

40

## 【0171】

一般手順 5 - アニリンのアシル化 (実施例 1 - 3、11 - 23、25、27、29 - 31、33、35 - 36、40 - 42、50 - 51、57)

トリエチルアミン (2 当量) および T3P (1.5 当量) を、酢酸エチル (0.25 M) 中、一般手順 3 のアニリン (1 当量) および 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボン酸 (1.2 当量) の溶液に加えた。得られた反応混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチ

50

ル ( × 3 ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を得た。

【 0 1 7 2 】

一般手順 6 - アザパノールのシリル化

イミダゾール ( 2 . 5 当量 ) をジクロロメタン ( 0 . 1 6 M ) 中、アゼパン - 4 - オール 5 ( 1 当量 ) の溶液に室温で一度に加えた。次に、tert - ブチル ( クロロ ) ジフェニルシラン ( 1 . 3 5 当量 ) を加え、得られた反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、ジクロロメタン ( × 3 ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物 7 を得た。

10

【 0 1 7 3 】

一般手順 7 - アザパノール骨格のアシル化 ( 実施例 4 7 ~ 4 9 )

( a ) ピリジン ( 1 0 当量 ) およびオキシ塩化リン ( 7 . 2 当量 ) を、ジクロロメタン ( 3 m L ) 中、5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボン酸 ( 1 当量 ) の溶液に窒素雰囲気下 0 で加えた。ジクロロメタン ( 0 . 2 6 M ) 中、アニリン ( 6 ) ( 1 . 3 3 当量 ) の溶液を混合物に加え、得られた反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を希釈 H C l 溶液で酸性化し、ジクロロメタン ( × 3 ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を得た。

20

【 0 1 7 4 】

( b ) 密閉バイアル内で、メタノール ( 5 4 当量 ) と塩化アセチル ( 0 . 3 4 当量 ) を窒素雰囲気下、0 で 2 0 分間撹拌し、次に得られた混合物をメタノール ( 0 . 1 5 M ) 中、アミド ( 1 当量 ) の撹拌溶液に 0 で滴下した。得られた反応混合物を 8 0 で 1 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した ( × 3 ) 。有機抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、水中の 1 0 m M 重炭酸アンモニウムおよびアセトニトリルを移動相として使用する分取 H P L C により精製した。

30

【 0 1 7 5 】

一般手順 8 - アザパノール骨格の 5 - ( 4 - ピリジル ) フラン類似体の合成 ( 実施例 4 4 - 4 6 )

( a ) トリエチルアミン ( 2 当量 ) と T 3 P ( 1 . 5 当量 ) を、酢酸エチル ( 0 . 2 5 M ) 中、一般手順 3 のアニリン ( 1 当量 ) および 5 - ブロモフラン - 2 - カルボン酸 ( 1 . 2 当量 ) の溶液に加えた。得られた反応混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル ( × 3 ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を得た。

40

【 0 1 7 6 】

( b ) 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 0 . 0 8 M ) 中、臭化物 ( 1 当量 ) 、ピリジン - 4 - ボロン酸 ( 1 . 2 当量 ) 、  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ( 0 . 0 5 当量 ) 、 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 当量 ) の溶液を窒素雰囲気下で 1 7 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で過剰の D M E を除去した。2 M 塩酸水溶液を使用して、残渣の pH を pH ~ 1 に調整した。溶液をジクロロメタン ( × 3 ) で抽出した。ジクロロメタン抽出物は廃棄した。残りの水溶液を固体重炭酸ナトリウムを使用して pH ~ 9 に中和し、酢酸エチル ( × 3 ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次いで無水

50

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を得た。

【0177】

(c) 密閉バイアル内で、メタノール(54当量)と塩化アセチル(0.34当量)を窒素雰囲気下、0 で20分間攪拌し、次に得られた混合物をメタノール(0.15M)中、アミド(1当量)の攪拌溶液に0 で滴下した。得られた反応混合物を80 で1時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチル( $\times 3$ )で抽出した。有機抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次いで無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、水中の10 mMの重炭酸アンモニウムおよびアセトニトリルを移動相として使用する分取HPLCにより精製した。

10

【0178】

一般手順9 - 第一級アミド前駆体の合成

酸2(1当量)および塩化チオニル(1.5当量)のクロロホルム(0.18M)溶液を1時間加熱還流した。減圧下で濃縮した後、得られた残留物をTHFに溶解し、得られた反応混合物を室温で2時間、アンモニアガスでパージした。得られた反応混合物を水で冷却し、酢酸エチル( $\times 3$ )で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、次いで無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の80%酢酸エチルを使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0179】

一般手順10 - N - メチルアミド前駆体の合成

N, N - ジイソプロピルアミン(3.1当量)およびHATU(1.5当量)を、DMF(0.3M)中、酸(2)(1当量)の溶液に0 で窒素雰囲気下に加え、15分間攪拌した。THF中メチルアミン溶液(2M、1.2当量)の溶液を反応混合物に加え、混合物を2時間攪拌した。得られた反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル( $\times 3$ )で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、次いで無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の30%酢酸エチルを使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

30

【0180】

一般手順11 - N, N - ジメチルアミド前駆体の合成

N, N - ジイソプロピルアミン(3.1当量)およびHATU(1.5当量)を酸(2)(1当量)のDMF(0.3M)溶液に0 で窒素雰囲気下に加え、15分間攪拌した。THF中メチルアミン溶液(2M、1.2当量)の溶液を反応混合物に加え、混合物を2時間攪拌した。得られた反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル( $\times 3$ )で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、次いで無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、次のステップで使用するのに十分な純度の物質を得た。

【0181】

一般手順12 - 実施例72 - 77、84 - 90の合成

トルエン(3当量)中のトリメチルアルミニウムの2.0M溶液を、アニリン(9または10または11)(1当量)のジクロロメタン(0.075M)溶液に、窒素雰囲気下、0 で滴下した。混合物を室温で1時間攪拌した後、5 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボン酸メチルまたは5 - (4 - ピリジニル)フラン - 2 - カルボン酸メチルのいずれかの溶液(1当量)のジクロロメタン(0.15M)溶液を、窒素雰囲気下、室温で滴下した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に重炭酸ナトリウム飽和水溶液で希釈し、ジクロロメタン( $\times 3$ )で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗物質を、溶離剤としてクロロホルム中の2%メタノールを使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

40

50

## 【 0 1 8 2 】

一般手順 1 3 - アミノメチル置換ピペラジン前駆体の合成

( a ) N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 7 当量 ) および塩化メシル ( 1 . 1 当量 ) を、ピペリジン 2 (  $Z = CO_2H$  ) ( 1 当量 ) のジクロロメタン ( 1 M ) 溶液に、0 で窒素雰囲気下に加え、および得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和重炭酸アンモニウム溶液で冷却し、水溶液が酢酸エチル (  $\times 3$  ) で抽出された。有機抽出物を合わせ、5 % クエン酸溶液で洗浄し、次に無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、次のステップで使用するのに十分な純度の物質を得た。

## 【 0 1 8 3 】

( b ) アジ化ナトリウム ( 5 当量 ) を、DMF ( 0 . 3 4 M ) 中のメシル誘導体 ( 4 ) ( 1 当量 ) の溶液に加え、得られた混合物を 1 1 0 で 1 6 時間加熱した。冷却後、得られた反応混合物を冷水で冷却し、酢酸エチル (  $\times 3$  ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、冷ブライン (  $\times 2$  ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、次のステップで使用するのに十分な純度のアジドを得た。

## 【 0 1 8 4 】

( c ) トリフェニルホスフィン ( 1 当量 ) を乾燥メタノール ( 1 . 1 M ) 中のアジド ( 1 当量 ) の溶液に加え、得られた反応混合物を 1 5 分間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、冷水 ( 1 0 0 mL ) で希釈し、得られた水溶液を酢酸エチル (  $\times 3$  ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、冷ブライン (  $\times 2$  ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてクロロホルム中の 5 % メタノールを使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、アミン 1 2 を得た。

## 【 0 1 8 5 】

一般手順 1 4 - アミンの Boc 保護

窒素雰囲気下、室温で Boc 無水物 ( 1 . 2 当量 ) とトリエチルアミン ( 1 . 5 当量 ) をアミン 1 2 ( 1 当量 ) の THF ( 0 . 3 9 M ) 溶液に加え、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で冷却し、酢酸エチル (  $\times 3$  ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (  $\times 2$  ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の 1 0 % 酢酸エチルを使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

## 【 0 1 8 6 】

一般手順 1 5 - ベンジル保護メチルアミンの合成

( a ) アニリン 1 2 ( 1 当量 ) とベンズアルデヒド ( 1 当量 ) のメタノール ( 0 . 2 4 M ) 溶液を周囲温度で 3 0 分間、窒素雰囲気下で攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 2 当量 ) を 0 で反応混合物に少しずつ加えた。室温で 1 6 時間攪拌した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチル (  $\times 3$  ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の 3 5 % 酢酸エチルを使用するシリカのカルムクロマトグラフィーにより精製した。

## 【 0 1 8 7 】

( b ) メタノール ( 0 . 1 4 M ) 中、ベンジルアミン ( 1 当量 ) 、ホルマリン ( 3 7 - 4 1 % w / v ホルムアルデヒド水溶液 ) ( 1 0 当量 ) の溶液を、窒素雰囲気下、周囲温度で 3 0 分間攪拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 2 当量 ) を 0 で反応混合物に少しずつ加えた。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチル (  $\times 3$  ) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の 3 5 % 酢酸エチルを使用するシリカのカルムクロマトグラフィーにより精製した。

## 【 0 1 8 8 】

一般手順 1 6 - ジメチルアミノメチルピペラジン前駆体を合成する還元的アミノ化

メタノール（0.14 M）中、ベンジルアミン（1当量）、ホルマリン（37 - 41 % w/vホルムアルデヒド水溶液）（10当量）の溶液を周囲温度で窒素雰囲気下で30分間撹拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（2当量）を0で反応混合物に少しずつ加えた。得られた反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチル（×3）で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の35%酢酸エチルを使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0189】

一般的な手順17 - 実施例81の合成

(a) ピリジン（10当量）とオキシ塩化リン（7.2当量）を、5 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボン酸（1当量）のジクロロメタン（0.18 M）溶液に、窒素雰囲気下0で加えた。アニリン（1.33当量）のジクロロメタン（0.11 M）溶液を混合物に加え、得られた反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を氷冷水にゆっくりと注いだ。飽和重炭酸アンモニウム溶液（50 mL）でpH ~ 8まで塩基性化し、ジクロロメタン（×3）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和硫酸水素カリウム溶液（×2）およびブラインで洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の20%酢酸エチルを使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0190】

(b) ジオキサン（10当量）中の4N HClを、ジオキサン（0.19 M）中のアミド（0.22 g、0.38 mmol）の溶液に、窒素雰囲気下、0で滴下し、得られた反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を使用してpH ~ 9に中和し、酢酸エチル（×4）で抽出した。有機抽出物を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、次に無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、水中10 mMの炭酸水素アンモニウムおよびアセトニトリルを移動相として使用する分取HPLCにより精製して、表題化合物を生成した。

【0191】

一般的な手順18 - 実施例78の合成

(a) 5 - ブロモフラン - 2 - カルボン酸（9）（0.246 g、1.29 mmol）のジクロロメタン（7 mL）溶液に、ピリジン（1.02 g、12.90 mmol）とオキシ塩化リン（1.39 g、9.03 mmol）を窒素雰囲気下、0の温度で加えた。次に、上記の反応混合物に、ジクロロメタン（8 mL）中のアニリン（8）（0.5 g、1.29 mmol）の溶液を加え、得られた反応混合物を室温で15分間撹拌した。反応混合物を氷冷水にゆっくりと注いだ。飽和重炭酸アンモニウム溶液（50 mL）でpH ~ 8まで塩基性化し、ジクロロメタン（×3）で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和硫酸水素カリウム（×2）およびブラインで洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の8%酢酸エチルを使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0192】

(b) 臭化物（1当量）、ピリジン - 4 - ボロン酸（1.2当量）、PdCl<sub>2</sub>(PPH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>（0.05当量）、2 M炭酸ナトリウム水溶液（2当量）の1, 2 - ジメトキシエタン（0.08 M）溶液を窒素雰囲気下で17時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で過剰のDMEを除去した。2 M塩酸水溶液を使用して、残渣のpHをpH ~ 1に調整した。溶液をジクロロメタン（×3）で抽出した。ジクロロメタン抽出物は廃棄した。残りの水溶液を固体重炭酸ナトリウムを使用してpH ~ 9に中和し、酢酸エチル（×3）で抽出した。有機抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチルの混合物を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を得た。

## 【0193】

(c) ジオキサン (10 当量) 中の 4 N HCl をアミド (0.22 g、0.38 mmol) のジオキサン (0.19 M) 溶液に窒素雰囲気下で滴下し、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を使用して pH ~ 9 に中和し、酢酸エチル (x 4) で抽出した。有機抽出物を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、次に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、水中 10 mM の炭酸水素アンモニウムおよびアセトニトリルを移動相として使用する分取 HPLC により精製して、表題化合物を生成した。

## 【0194】

一般手順 19 - ベンジルアミンの水素化分解 - 実施例 79 および 82 の合成

10

メタノール (1 M) 中のベンジル誘導体 (11) (1 当量) の溶液を、窒素雰囲気下でメタノール (1 M) 中のローゼンムント触媒 (20 % w/w) のスラリーに加えた。得られた反応混合物を水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。得られた反応溶液をセライトの短いパッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗物質を、水中 10 mM の炭酸水素アンモニウムおよびアセトニトリルを移動相として使用する分取 HPLC により精製した。

## 【0195】

すべての化合物の分析データを表 2 に示す。

## 【0196】

特に明記しない限り、ピロリジンまたはアゼパン環に立体中心を有する表 2 および表 3 の化合物は R および S エナンチオマーのラセミ混合物として合成し、試験した。

20

## 【0197】

インビトロ SRPK1 アッセイ

WO 2017/064512 A1 に以前に記載されているように、キナーゼ - G10 アッセイを使用して、候補化合物を SRPK1 阻害について試験した。

## 【0198】

CYP 阻害アッセイ

プロトコルの要約：

## 【0199】

30

40

50



## 【表 1】

表1:CYP阻害プロトコル

試験システム	ヒト肝ミクロソーム(CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6および3A4)
試験化合物濃度	30. 00, 9. 99, 3. 33, 1. 11, 0. 37 および0. 12μM
培養時間	10分
複製数	2(2)
最終タンパク質濃度	0. 2 mg/mL
基板	CYP1A2(タクリン), CYP2C9(ジクロフェナク), CYP2C19 (S-メフェニトイン), CYP2D6(デキストロメトルファン)および CYP3A4 (ミダゾラム),
阻害剤	CYP1A2(アルファナファタフラボン), CYP2C9(スルファフェナゾール), CYP2C19(N-3-ベンジルニルバノール), CYP2D6(キニジン)および CYP3A4 (ケトコナゾール)
NADPH最終濃度	1mM
リン酸カリウム緩衝生理食塩水 7. 4 pH 7. 4	100mM
最終DMSO濃度	<0. 3%
結果	活性率、阻害率およびIC <sub>50</sub>
バイオ分析	LC-MS/MS

10

20

30

## 【0200】

アッセイ手順：

158 μLのヒト肝ミクロソームワーキングストック溶液を反応プレートに加える(0. 253 mg/mL、158 μL/ウェル)。次に、2 μLのテスト化合物/ポジティブ阻害剤作業溶液を反応プレートに加える(2 μL/ウェル)。コントロールのために、DMSO(阻害剤なし)を含む2 μLのアセトニトリル(ACN)を反応プレートに加える。20 μLの基質プールを反応プレートのすべてのウェルに加える。サンプルをボルテクスで混合し、37 °Cで20分間プレインキュベートする。NADPH溶液を37 °Cで5分間予熱する。予熱したNADPH溶液20 μLを反応プレートに加え、37 °Cで10分間インキュベートする。反応は、反応混合物に冷たいACN(200 μL/ウェル)を加え、4,000 rpmで20分間遠心分離することにより停止する。遠心分離後、上清を分離し、LC-MS/MSで分析する。

40

## 【0201】

阻害率とIC<sub>50</sub>は、Graphpad Prismソフトウェアを使用して計算される。

## 【0202】

SRPK1アッセイおよびCYP阻害アッセイの結果を表3に示す。

## 【0203】

50

参照化合物として、以下の化合物を試験した：

参考実施例 1：N - ( 2 - ( 4 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド；

参考実施例 2：N - ( 2 - ( 4 - ( フラン - 2 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド；

参考実施例 3：N - ( 2 - ( 4 - ( ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - フェニル ) - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド；

参考実施例 4：N - ( 2 - ( 4 - ( オキサゾール - 4 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) フラン - 2 - カルボキサミド；そして

参考実施例 5：5 - ( ピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ( 5 - ( チアゾール - 2 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) フラン - 2 - カルボキサミド。

#### 【 0 2 0 4 】

見て分かるように、本発明のすべての化合物は、参照化合物とは異なり、SRPK1の強力な阻害剤であるだけでなく、許容レベルのCYP阻害も示す。CYP阻害の許容レベルについては、候補化合物がCYP酵素を阻害する能力が低いほど、有害な薬剤間相互作用のリスクや毒性に関連する他の副作用が少ないと一般に考えられている。さらに、CYP活性の許容レベルは、特定の化合物のSRPK1活性の関数 ( function ) として測定できる。特に、SRPK1阻害剤よりもCYP阻害剤の効力が低く、この点で少なくとも100倍効力の低い化合物 ( IC<sub>50</sub>測定値を参照して決定 ) は、先行技術化合物よりも臨床的に有意な改善を示す有利な化合物とも見做される。

#### 【 0 2 0 5 】

より一般的には、候補薬剤化合物のIC<sub>50</sub>が薬剤代謝に関連するコアCYP酵素 ( CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6およびCYP3A4 ) のいずれかで1 μM ( 1000 nM ) を超える場合、好ましくない薬剤間相互作用のリスクまたは他の毒性問題は、許容できるほど十分に低いと見做される。試験したCYPのいずれについても、10 μM ( 10000 nM ) を超えるCYP活性プロファイルが特に好ましい。

#### 【 0 2 0 6 】

これらのコアCYPは、95%を超える薬剤や他の生体異物の代謝に関与しているが、このコアグループ内では、CYP2D6とCYP3A4が最も重要であると考えられている。したがって、特にこれら2つの酵素の適度に強力な阻害剤でさえ、全身投与に適した候補薬とは見なされない。

#### 【 0 2 0 7 】

眼の新血管形成の局所治療などの局所適用の場合、局所的 ( 眼など ) に投与された化合物はCYPアクティビティの大部分が行われる肝臓で代謝される可能性が低いため、CYP活性はそれほど問題ではないことに注目すべきである。

#### 【 0 2 0 8 】

インビボ血管新生アッセイ：レーザー誘発脈絡膜血管新生 ( CNV ) プロトコル

6 - 8 週齢の雌 C57 / B6 マウスを、50 mg / kg ケタミンおよび 0.5 mg / kg メデトミジンの混合物の腹腔内注射で麻酔した。瞳孔は、5%塩酸フェニレフリンおよび1%トロピカミドなどの拡張薬を用いた局所 ( 点眼 ) 塗布によって直ちに拡張された。4つの光凝固病変は、緑のMeril las 532 レーザー ( 450 mW、130 ms ) を使用して、それぞれの目に1~2のディスク直径の距離にある乳頭周囲分布の血管がない、透明な空間にある「大きな」網膜血管間に送達された。治療時に網膜下の気泡を伴うきれいなレーザー病変のみが研究に含まれた。レーザー光凝固の直後に、動物に候補化合物の局所点眼薬を1日2回投与した ( 2 mg / mL、10 μl、動物の拭き取りを防ぐた

10

20

30

40

50

めに目を30秒間保持する)。

【0209】

1週間後、マウスを50mg/kgケタミンおよび0.5mg/kgメドトミジンの混合物の腹腔内注射で麻酔した。瞳孔は、5%塩酸フェニレフリンおよび1%トロピカミドなどの拡張薬を用いた局所(点眼)塗布によって直ちに拡張された。マウスにフルオレセインナトリウム(10%)の腹腔内注射を行った。位相差および緑色蛍光眼底画像は、血管造影顕微鏡および各病変に焦点を合わせたカメラで撮影された。マウスはスケジュール1の方法で殺され、眼は網膜剥離とタンパク質抽出のために固定されていないか、または固定されて除核され、脈絡膜が染色されて検査された。

【0210】

450nmに設定されたマイクロプレートリーダーを使用して、各ウェルの光学密度を直ちに測定した。

【0211】

図1(a)は、化合物12が病変サイズにおける抗血管新生活性を改善し、CNVのレーザー誘発モデルマウスの参照化合物と同じ有効性を示し、データの基になる光学画像が図1(b)に示される。

【0212】

10

20

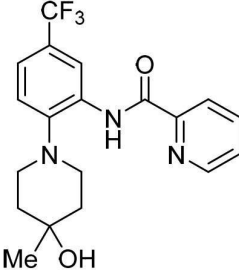
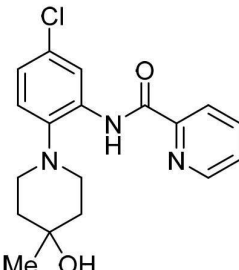
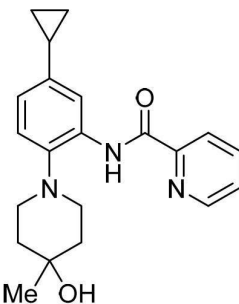
30

40

50

## 【表 2 - 1】

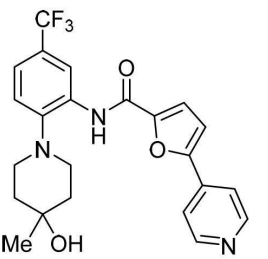
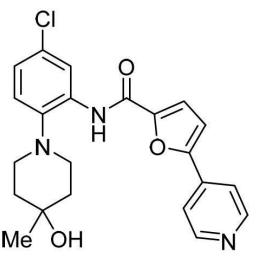
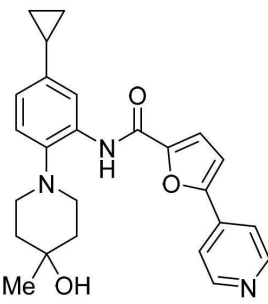
表2:分析データ

例	構造	データ
1		<p>N-(2-(4-(ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピコリンアミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.27 (s, 3H), 1.70–1.73 (m, 2H), 1.85 (t, <math>J</math> = 10 Hz, 2H), 2.83–2.86 (m, 2H), 3.03–3.08 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.73 (dd, <math>J</math> = 4.8, 6.4 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.75–8.79 (m, 2H), 11.00 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 380.16, found 380.29</p>
2		<p>N-(5-クロロ-2-(4-(ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-フェニル)ピコリンアミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.25 (s, 3H), 1.67–1.71 (m, 2H), 1.78–1.81 (m, 2H), 2.72–2.75 (m, 2H), 2.99 (t, <math>J</math> = 10 Hz, 2H), 7.15 (d, <math>J</math> = 6.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.70–7.73 (m, 1H), 8.09–8.20 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 11.06 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 97.25%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{18}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 346.13, found 346.23</p>
3		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4-(ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-ピコリンアミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0.61–0.69 (m, 2H), 0.86–0.97 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.66–1.70 (m, 2H), 1.77–1.84 (m, 2H), 1.88–1.94 (m, 1H), 2.69–2.71 (m, 2H), 2.50–2.99 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 6.83 (dd, <math>J</math> = 2, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <math>J</math> = 8 Hz, 1H), 7.67–7.71 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.18–8.22 (m, 2H), 8.73 (d, <math>J</math> = 4.4 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 352.20, found 352.17</p>

【 0 2 1 3 】

## 【表 2 - 2】

表2:分析データ(つづき)

4		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.23 (s, 3H), 1.70–1.81 (m, 4H), 2.86 (d, <math>J</math> = 11.6 Hz, 2H), 3.06 (t, <math>J</math> = 9.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 7.50–7.51 (m, 3H), 7.56 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <math>J</math> = 5.6 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.70 (d, <math>J</math> = 6 Hz, 2H), 9.71 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.02%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 446.17, found 446.42</p>
5		<p>N-(5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.23 (s, 3H), 1.70–1.80 (m, 4H), 2.74–2.77 (m, 2H), 2.97–3.03 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 7.20 (dd, <math>J</math> = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <math>J</math> = 3.6, 1H), 7.56 (d, <math>J</math> = 3.6, 1H), 7.83–7.85 (m, 2H), 8.33 (d, <math>J</math> = 2.4 Hz, 1H), 8.69–8.73 (m, 2H), 9.76 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{22}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 412.14, found 411.97</p>
6		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0.61–0.65 (m, 2H), 0.93–0.97 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.70–1.77 (m, 4H), 1.88–1.94 (m, 1H), 2.68–2.72 (m, 2H), 2.95–3.01 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.86 (dd, <math>J</math> = 1.6, 8 Hz, 1H), 7.22 (d, <math>J</math> = 8 Hz, 1H), 7.43 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <math>J</math> = 4 Hz, 1H), 7.83–7.84 (m, 2H), 8.06 (d, <math>J</math> = 2 Hz, 1H), 8.70 (d, <math>J</math> = 6 Hz, 2H), 9.77 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 418.21, found 418.20</p>

## 【 0 2 1 4 】

10

20

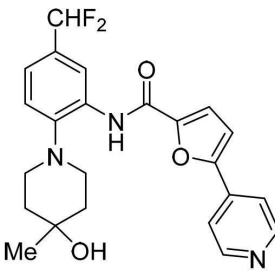
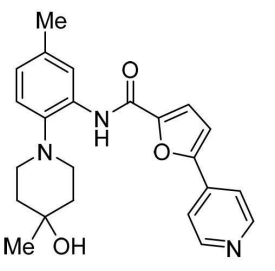
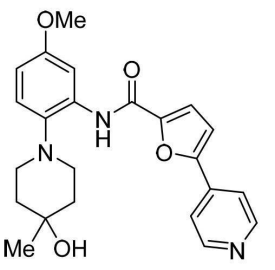
30

40

50

## 【表 2 - 3】

表2:分析データ(つづき)

7		<p>N-(5-(ジフルオロメチル)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド<sup>*</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 4H), 2.80-2.83 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 7.05 (t, J = 56 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 9.73 (s, 1H). HPLC purity: 96.71% MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 428.18, found 428.19</p>
8		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド<sup>*</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23 (s, 3H), 1.73-1.78 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.69-2.72 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 9.78 (s, 1H). HPLC purity: 97.55% MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 392.20, found 392.24</p>
9		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-メトキシフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド<sup>*</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (s, 3H), 1.73-1.74 (m, 4H), 2.67-2.70 (m, 2H), 2.97-2.98 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 0.8, 4.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 0.8, 4.8 Hz, 2H), 9.91 (s, 1H). HPLC purity: 100% MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 408.19, found 408.26</p>

## 【 0 2 1 5 】

10

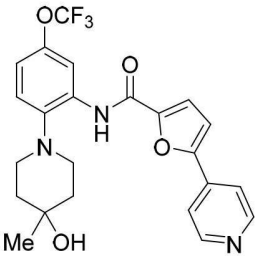
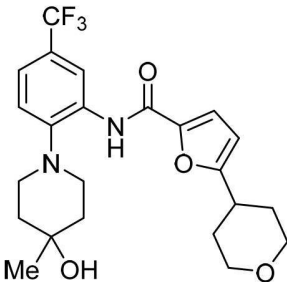
20

30

40

【表 2 - 4】

表2: 分析データ(つづき)

10		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (s, 3H), 1.72–1.82 (m, 4H), 2.77–2.80 (m, 2H), 3.00–3.06 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 7.13–7.15 (m, 1H), 7.45–7.49 (m, 2H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 9.80 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 95.95%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 462.16, found 462.00</p>
11		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23 (s, 3H), 1.67–1.79 (m, 6H), 1.91–1.95 (dd, J = 1.6, 12.8 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.02–3.08 (m, 3H), 3.45 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 6.46–6.47 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44–7.50 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.26%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 453.20, found 453.38</p>

【 0 2 1 6 】

10

20

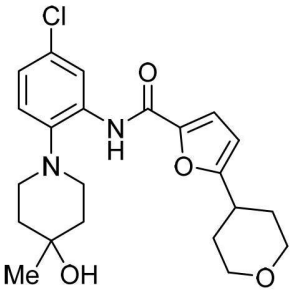
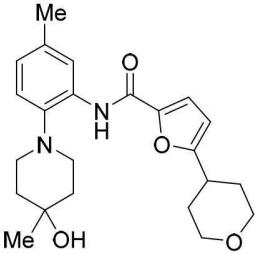
30

40

50

## 【表 2 - 5】

表2: 分析データ(つづき)

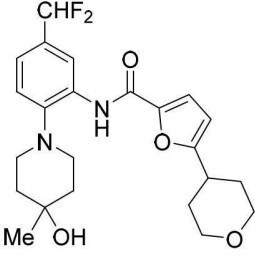
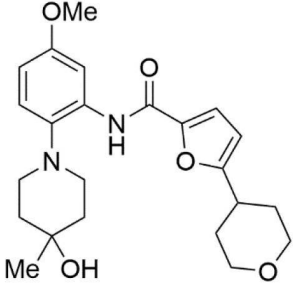
12		<p>N-(5-(シクロプロピル-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.22 (s, 3H), 1.66–1.76 (m, 6H), 1.92 (dd, <math>J</math> = 1.6, 12.8 Hz, 2H), 2.68–2.71 (m, 2H), 2.97–3.08 (m, 3H), 3.45 (td, <math>J</math> = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, <math>J</math> = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 6.46 (dd, <math>J</math> = 0.4, 3.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, <math>J</math> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.25%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{22}\text{H}_{28}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 419.17, found 419.03</p>	10
13		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.22 (s, 3H), 1.66–1.76 (m, 6H), 1.93 (dd, <math>J</math> = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.65 (dd, <math>J</math> = 4, 7.6 Hz, 2H), 2.95–3.07 (m, 3H), 3.45 (td, <math>J</math> = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, <math>J</math> = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 6.43 (dd, <math>J</math> = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, <math>J</math> = 1.6, 8 Hz, 1H), 7.17–7.21 (m, 2H), 8.17 (d, <math>J</math> = 1.2 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 399.23, found 399.27</p>	20

## 【 0 2 1 7 】



## 【表 2 - 6】

表2: 分析データ(つづき)

14		<p>N-(5-(ジフルオロメチル)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.23 (s, 3H), 1.67–1.78 (m, 6H), 1.93 (dd, <math>J</math> = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.75 (dd, <math>J</math> = 3.6, 8 Hz, 2H), 3.00–3.08 (m, 3H), 3.45 (td, <math>J</math> = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.92–3.95 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.45 (dd, <math>J</math> = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.03 (t, <math>J</math> = 56 Hz, 1H), 7.23 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <math>J</math> = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 96.04%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 435.21, found 435.25</p>
15		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.22 (s, 3H), 1.68–1.77 (m, 5H), 1.93 (d, <math>J</math> = 11.2 Hz, 2H), 2.55–3.64 (m, 3H), 2.96–3.05 (m, 3H), 3.42–3.48 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.93 (dd, <math>J</math> = 2.4, 11.2 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 6.44 (dd, <math>J</math> = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, <math>J</math> = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, <math>J</math> = 2.8 Hz, 1H), 9.73 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.74%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 415.22, found 415.27</p>

【 0 2 1 8 】

10

20

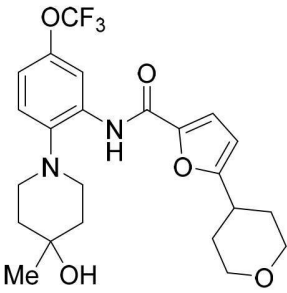
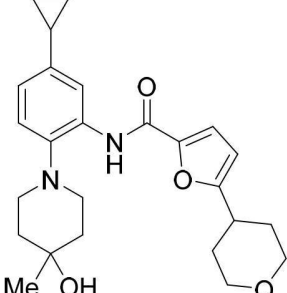
30

40

50

## 【表 2 - 7】

表2: 分析データ(つづき)

16		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.93 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 2H), 2.71-2.73 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 3H), 3.45 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.96%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [MH]<sup>+</sup> 469.20, found 469.16</p>
17		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.59-0.63 (m, 2H), 0.91-0.96 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.87-1.94 (m, 3H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 3H), 3.45 (dd, J = 9.6, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.96%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 425.24, found 425.24</p>

## 【 0 2 1 9 】

10

20

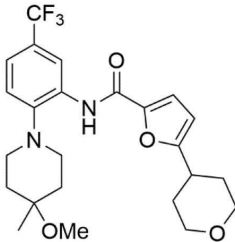
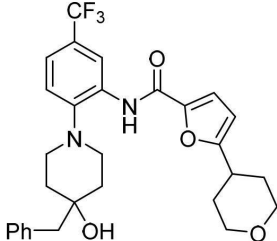
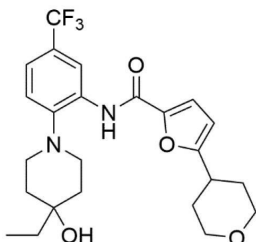
30

40

50

## 【表 2 - 8】

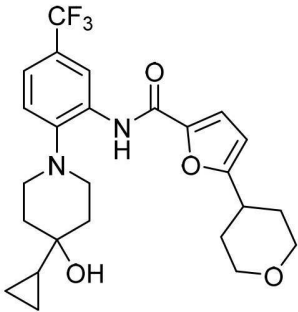
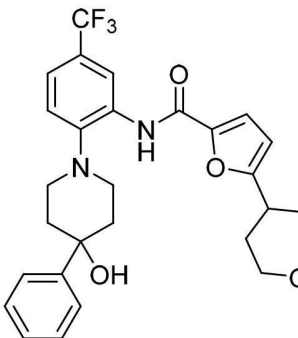
表2:分析データ(つづき)

18		<p>N-(2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> 1.21 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 4H), 1.91-1.94 (m, 4H), 2.81 (d, <math>J = 11.6</math> Hz, 2H), 2.95 (d, <math>J = 9.6</math> Hz, 2H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.45 (dd, <math>J = 10, 11.6</math> Hz, 2H), 3.94 (dd, <math>J = 2, 11.6</math> Hz, 2H), 6.47 (d, <math>J = 3.2</math> Hz, 1H), 7.25 (d, <math>J = 3.6</math> Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 467.22, found 467.16</p>	10
19		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルアゼパン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> 1.61 (d, <math>J = 12.8</math> Hz, 2H), 1.74-1.83 (m, 4H), 1.98 (dd, <math>J = 2, 13.2</math> Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.83 (d, <math>J = 11.2</math>, 2H), 3.02 (t, <math>J = 10.8</math> Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.50 (td, <math>J = 2, 11.6</math> Hz, 2H), 3.98 (dd, <math>J = 2, 11.6</math> Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 6H), 7.46-7.49 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.51%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 528.22, found 529.05</p>	20
20		<p>N-(2-(4-エチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> 0.91 (t, <math>J = 7.6</math> Hz, 3H), 1.48 (q, <math>J = 7.6</math> Hz, 2H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.92 (dd, <math>J = 1.6, 12.8</math> Hz, 2H), 2.82 (d, <math>J = 11.2</math> Hz, 2H), 3.00-3.09 (m, 3H), 3.43 (td, <math>J = 2, 11.6</math> Hz, 2H), 3.93 (dd, <math>J = 2, 11.6</math> Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.46 (dd, <math>J = 0.8, 3.6</math> Hz, 1H), 7.25 (d, <math>J = 3.6</math> Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.89%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 467.22, found 467.11</p>	40

【 0 2 2 0 】

## 【表 2 - 9】

表2: 分析データ(つづき)

21		<p>N-(2-(4-(シクロプロピル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0.24-0.29 (m, 2H), 0.38-0.42 (m, 2H), 0.87-0.91 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 6H), 1.93 (dd, <math>J</math> = 1.6, 12.8 Hz, 2H), 2.86 (d, <math>J</math> = 11.6 Hz, 2H), 3.04 (m, 3H), 3.42 (td, <math>J</math> = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.91 (dd, <math>J</math> = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 6.47 (dd, <math>J</math> = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 95.52%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 479.22, found 479.17</p>
22		<p>N-(2-(4-(シクロプロピル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.58-1.65 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 4H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 3H), 3.16-3.27 (m, 4H), 3.75 (dd, <math>J</math> = 2, 11.6 Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.44 (dd, <math>J</math> = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.40 (t, <math>J</math> = 7.2 Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 515.22, found 515.03</p>

## 【 0 2 2 1 】

10

20

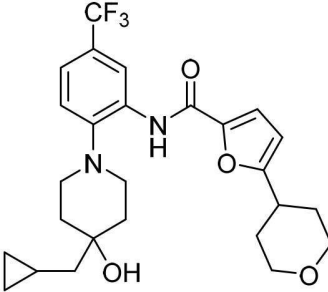
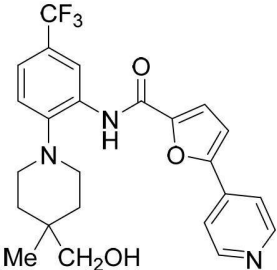
30

40

50

## 【表 2 - 1 0】

表2: 分析データ(つづき)

23		<p>N-(2-(4-(シクロプロピルメチル)-4-ヒドロキシ ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)- 5-(2-(4-(2,2-ヒラン-4-イル)フラン-2- カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.04-0.07 (m, 2H), 0.44-0.48 (m, 2H), 0.86-0.90 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.64-1.82 (m, 6H), 1.90 (dd, J = 2, 13.2 Hz, 2H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 3H), 3.41 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 6.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> <p>HPLC: 99.60%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for, C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, [MH]<sup>+</sup> 493.23, found 493.00</p>
24		<p>N-(2-(4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペリジン- 1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5- (ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.99 (s, 3H), 1.46-1.49 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 4H), 3.29 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 4H), 7.87 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 2H), 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 9.63 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.90%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, [MH]<sup>+</sup> 460.18, found 460.19</p>

## 【 0 2 2 2】

10

20

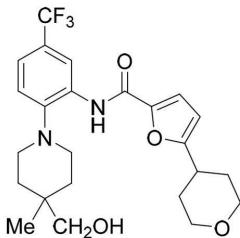
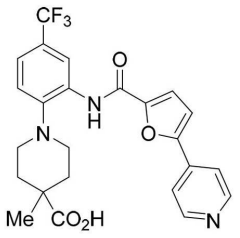
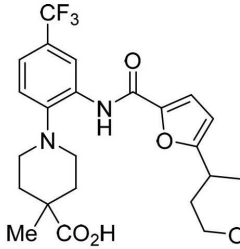
30

40

50

## 【表 2 - 1 1】

表2:分析データ(つづき)

25		<p>N-(2-(4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 0.99 (s, 3H), 1.45–1.48 (m, 2H), 1.65–1.77 (m, 4H), 1.95 (dd, <math>J = 2, 12.8</math> Hz, 2H), 2.87–2.90 (m, 4H), 3.03–3.09 (m, 1H), 3.28 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 2H), 3.47 (td, <math>J = 2, 11.6</math> Hz, 2H), 3.92–3.96 (m, 2H), 4.62 (t, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 6.46 (dd, <math>J = 0.8, 3.6</math> Hz, 1H), 7.25 (d, <math>J = 3.6</math> Hz, 1H), 7.46 (dd, <math>J = 1.6, 8.4</math> Hz, 1H), 7.52 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 8.65 (d, <math>J = 1.6</math> Hz, 1H), 9.40 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.01%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 467.22, found 467.11</p>	10
26		<p>4-メチル-1-(2-(5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 1.26 (s, 3H), 1.69–1.74 (m, 2H), 2.18–2.22 (m, 2H), 2.80–2.84 (m, 2H), 3.02–3.03 (m, 2H), 7.05–7.51 (m, 3H), 7.57 (d, <math>J = 4</math> Hz, 1H), 7.85 (d, <math>J = 6</math> Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.71 (d, <math>J = 6</math> Hz, 2H), 9.68 (s, 1H), 12.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 474.16, found 474.12</p>	20
27		<p>4-メチル-1-(2-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 1.25 (s, 3H), 1.63–1.76 (m, 4H), 1.92–1.95 (m, 2H), 2.19–2.22 (m, 2H), 2.78 (t, <math>J = 9.6</math> Hz, 2H), 2.96–3.05 (m, 3H), 3.43–3.49 (m, 2H), 3.94 (d, <math>J = 9.2</math> Hz, 2H), 6.47 (d, <math>J = 3.2</math> Hz, 1H), 7.26 (d, <math>J = 3.6</math> Hz, 1H), 7.45 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 12.45 (br s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 95.73%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 481.20, found 481.13</p>	30

10

20

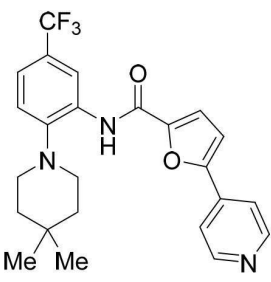
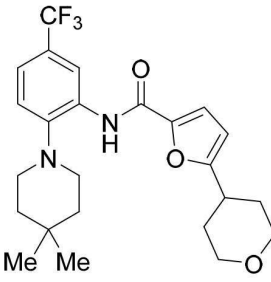
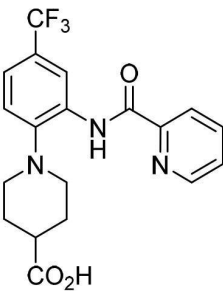
30

40

## 【 0 2 2 3】

## 【表 2 - 1 2】

表2:分析データ(つづき)

28		<p>N-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.04 (s, 6H), 1.61 (t, <math>J</math> = 5.2 Hz, 4H), 2.92 (t, <math>J</math> = 5.2 Hz, 4H), 7.50–7.57 (m, 4H), 7.87 (dd, <math>J</math> = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.71 (dd, <math>J</math> = 1.6, 4.8 Hz, 2H), 9.65 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 444.19, found 444.12</p>
29		<p>N-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 1.09 (s, 6H), 1.66 (t, <math>J</math> = 5.2 Hz, 4H), 1.87–1.91 (m, 2H), 2.02–2.05 (m, 2H), 2.91 (t, <math>J</math> = 5.2 Hz, 4H), 2.98–3.02 (m, 1H), 3.56 (td, <math>J</math> = 2, 11.6 Hz, 2H), 4.10 (dd, <math>J</math> = 2.4, 12 Hz, 2H), 6.25 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 1H), 7.30–7.37 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.41%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 451.22, found 451.13</p>
30		<p>1-(2-(ピコリンアミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.92–2.04 (m, 5H), 2.79–2.84 (m, 2H), 3.09–3.11 (m, 2H), 7.42 (<math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.47–7.49 (m, 1H), 7.72–7.75 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.22 (d, <math>J</math> = 8 Hz, 1H), 8.70 (d, <math>J</math> = 4 Hz, 1H), 8.80 (d, <math>J</math> = 1.2 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.32 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.80%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 394.14, found 394.25</p>

## 【 0 2 2 4】

10

20

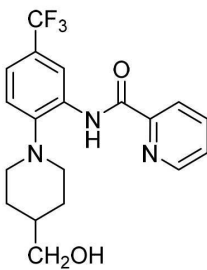
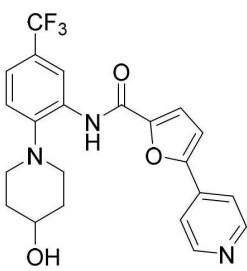
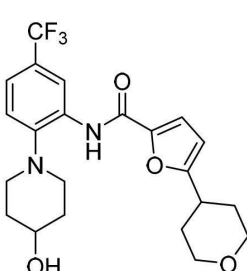
30

40

50

## 【表 2 - 1 3】

表2: 分析データ(つづき)

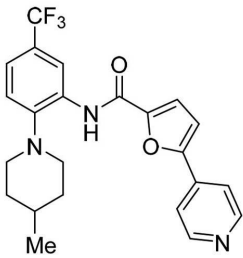
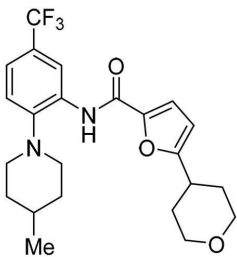
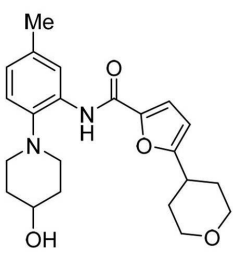
31		<p>N-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピコリンアミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.53–1.56 (m, 3H), 1.84 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.10–3.13 (m, 2H), 3.40 (br s, 2H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42–7.49 (m, 2H), 7.72–7.75 (m, 1H), 8.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.20–8.22 (m, 1H), 8.75 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> 380.15, found 380.22</p>	10
32		<p>N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.73 (dd, J = 9.2, 18 Hz, 2H), 1.96–1.99 (m, 2H), 2.82 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.07–3.10 (m, 2H), 3.74–3.75 (m, 1H), 4.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47–7.51 (m, 3H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 9.83 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 432.15, found 432.20</p>	20
33		<p>N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64–1.76 (m, 4H), 1.95–1.98 (m, 4H), 2.78 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.02–3.08 (m, 3H), 3.47 (dd, J = 9.2, 11.6 Hz, 2H), 3.71–3.72 (m, 1H), 3.93 (d, J = 10 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45 (br s, 2H), 8.57 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.63%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 439.18, found 439.17</p>	30

## 【 0 2 2 5】



## 【表 2 - 1 4】

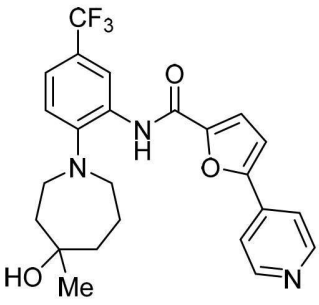
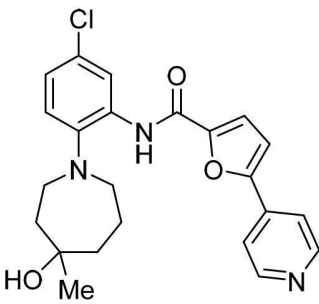
表2: 分析データ(つづき)

34		<p>N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42–1.51 (m, 2H), 1.54–1.59 (m, 1H), 1.79–1.82 (m, 2H), 2.73–2.78 (m, 2H), 3.07–3.10 (m, 2H), 7.45–7.52 (m, 3H), 7.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 9.69 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.07%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for <math>\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 430.17, found 430.27</p>	10
35		<p>N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40–1.47 (m, 2H), 1.55–1.60 (m, 1H), 1.69–1.84 (m, 4H), 1.93 (dd, J = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 9.6, 11.6 Hz, 2H), 3.00–3.09 (m, 3H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.93–3.96 (m, 2H), 6.47 (d, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 97.81%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for <math>\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 437.21, found 437.06</p>	20
36		<p>N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.63–1.75 (m, 4H), 1.91–1.99 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.67–2.72 (m, 2H), 2.88–2.91 (m, 2H), 3.00–3.08 (m, 1H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.68–3.69 (m, 1H), 3.91–3.94 (m, 2H), 4.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.2, 8 Hz, 1H), 7.16–7.18 (m, 2H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.00%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for <math>\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 485.21, found 485.18</p>	30

## 【 0 2 2 6】

## 【表 2 - 1 5】

表2: 分析データ(つづき)

37		<p>N-(2-(4-(ヒドロキシ-4-メチルアゼパン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.11 (s, 3H), 1.63–1.77 (m, 4H), 1.89–1.95 (m, 1H), 2.00–2.02 (m, 1H), 2.99–3.13 (m, 2H), 3.19–3.32 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46–7.53 (m, 3H), 7.92 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.68–8.70 (m, 2H), 9.92 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.67%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 460.18, found 460.19</p>
38		<p>N-(5-クロロ-2-(4-(ヒドロキシ-4-メチルアゼパン-1-イル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.16 (s, 3H), 1.60–1.64 (m, 1H), 1.74–1.80 (m, 2H), 1.84–1.96 (m, 3H), 2.83–2.88 (m, 1H), 2.95 (td, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 3.00–3.11 (m, 1H), 3.12–3.15 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69–8.70 (m, 2H), 9.84 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 426.16, found 425.99</p>

## 【 0 2 2 7 】

10

20

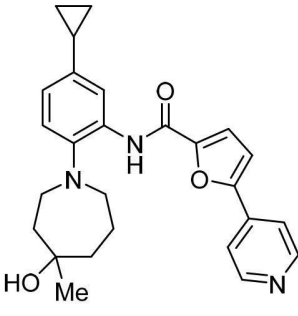
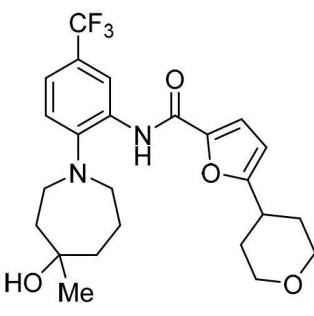
30

40

50

## 【表 2 - 1 6】

表2: 分析データ(つづき)

39		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルアゼパン-1-イル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0.60–0.64 (m, 2H), 0.91–0.96 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.60–1.62 (m, 1H), 1.80 (t, <math>J</math> = 4.8 Hz, 2H), 1.84–1.98 (m, 4H), 2.80–2.85 (m, 1H), 2.88–2.92 (m, 1H), 2.96–3.00 (m, 1H), 3.05–3.10 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 6.84 (dd, <math>J</math> = 2, 8 Hz, 1H), 7.18 (d, <math>J</math> = 8 Hz, 1H), 7.43 (d, <math>J</math> = 4 Hz, 1H), 7.54 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.88 (d, <math>J</math> = 6 Hz, 2H), 7.93 (d, <math>J</math> = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, <math>J</math> = 6 Hz, 2H), 9.81 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.84%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 432.23, found 432.15</p>
40		<p>N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルアゼパン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.19 (s, 3H), 1.59–1.68 (m, 3H), 1.71–1.90 (m, 4H), 1.93–1.96 (m, 3H), 2.89–2.93 (m, 1H), 3.00–3.10 (m, 3H), 3.22–3.27 (m, 1H), 3.42–3.51 (m, 3H), 3.93 (dd, <math>J</math> = 2, 11.6 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 6.44 (d, <math>J</math> = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.39 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, <math>J</math> = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, <math>J</math> = 1.6 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 467.22, found 467.11</p>

## 【 0 2 2 8 】

10

20

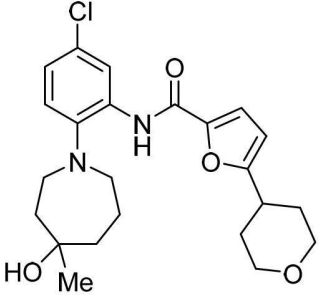
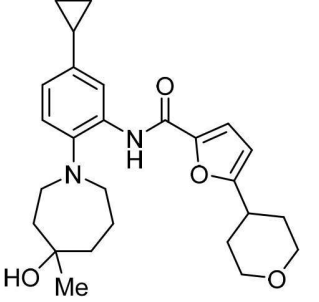
30

40

50

## 【表 2 - 17】

表2: 分析データ(つづき)

41		<p>N-(5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルアゼパン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.20 (s, 3H), 1.61–1.74 (m, 3H), 1.80–1.85 (m, 4H), 1.93–1.96 (m, 3H), 2.75–2.79 (m, 1H), 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.01–3.08 (m, 1H), 3.12–3.15 (m, 1H), 3.41–3.47 (m, 2H), 3.92–3.94 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 6.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 433.19, found 433.15</p>
42		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルアゼパン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.58–0.62 (m, 2H), 0.90–0.95 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.60–1.73 (m, 3H), 1.80–1.96 (m, 8H), 2.71–2.75 (m, 1H), 2.88–2.90 (m, 2H), 3.03–3.11 (m, 2H), 3.44 (td, J = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.16–7.20 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 439.26, found 439.16</p>

## 【0229】

10

20

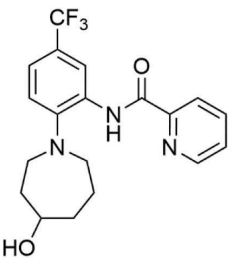
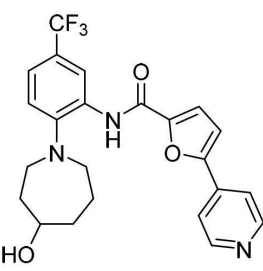
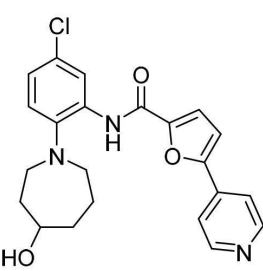
30

40

50

## 【表 2 - 18】

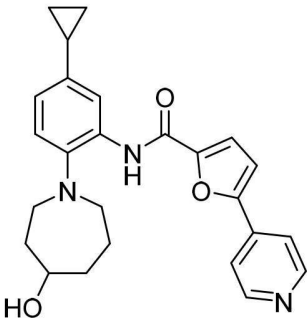
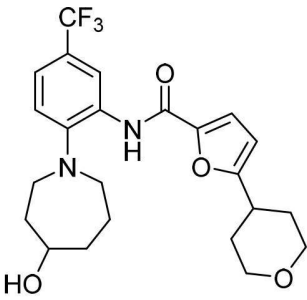
表2:分析データ(つづき)

43		<p>N-(2-(4-ヒドロキシアゼパン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)ピコリンアミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 1.69–1.72 (m, 1H), 1.78–1.84 (m, 1H), 1.87–1.91 (m, 2H), 2.03–2.07 (m, 2H), 2.99–3.06 (m, 3H), 3.11–3.16 (m, 1H), 3.99–4.02 (m, 1H), 4.63 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.72–7.75 (m, 1H), 8.11–8.14 (m, 1H), 8.21 (d, <math>J</math> = 7.6 Hz, 1H), 8.74–8.76 (m, 2H), 11.13 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.05%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 380.15, found 380.25</p>	10
44		<p>N-(2-(4-ヒドロキシアゼパン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 1.67–1.73 (m, 2H), 1.76–1.82 (m, 1H), 1.86–1.91 (m, 2H), 2.00–2.05 (m, 1H), 3.09–3.17 (m, 3H), 3.24–3.28 (m, 1H), 3.85–3.86 (m, 1H), 4.60 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.53 (d, <math>J</math> = 4 Hz, 1H), 7.89–7.91 (m, 2H), 8.06 (d, <math>J</math> = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (dd, <math>J</math> = 1.6, 4.8 Hz, 2H), 9.92 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.63%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 446.17, found 446.02</p>	20
45		<p>N-(5-クロロ-2-(4-ヒドロキシアゼパン-1-イル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 1.68–2.08 (m, 6H), 2.97–3.05 (m, 4H), 3.94 (br s, 1H), 4.66 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, <math>J</math> = 2, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, <math>J</math> = 5.6 Hz, 2H), 8.19 (d, <math>J</math> = 2 Hz, 1H), 8.70 (d, <math>J</math> = 5.6 Hz, 2H), 9.82 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{22}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 412.14, found 412.07</p>	30

## 【0230】

## 【表 2 - 1 9】

表2: 分析データ(つづき)

46		<p>N-(5-(シクロプロピル-2-(4-ヒドロキシアゼパン-1-イル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0.60–0.63 (m, 2H), 0.92–0.96 (m, 2H), 1.65–1.69 (m, 1H), 1.74–1.84 (m, 2H), 1.86–1.96 (m, 3H), 2.06–2.10 (m, 1H), 2.88–3.05 (m, 4H), 3.93–3.96 (m, 1H), 4.64 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, <math>J</math> = 2, 8 Hz, 1H), 7.18 (d, <math>J</math> = 8 Hz, 1H), 7.43 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.86 (d, <math>J</math> = 5.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.70 (d, <math>J</math> = 6 Hz, 2H), 9.78 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.57%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 418.21, found 418.08</p>
47		<p>N-(2-(4-ヒドロキシアゼパン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.63–1.79 (m, 5H), 1.91–2.03 (m, 5H), 2.99–3.06 (m, 4H), 3.08–3.17 (m, 1H), 3.46 (td, <math>J</math> = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.88–3.94 (m, 3H), 4.60 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 6.44 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, <math>J</math> = 2, 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <math>J</math> = 2 Hz, 1H), 9.62 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 97.36%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 453.20, found 453.03</p>

## 【 0 2 3 1 】

10

20

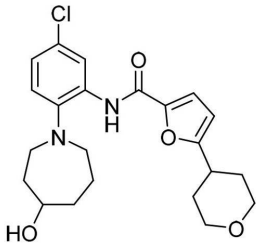
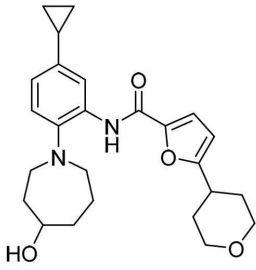
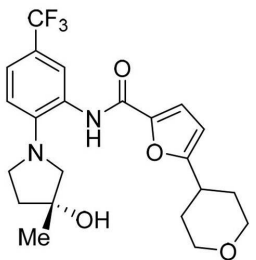
30

40

50

## 【表 2 - 20】

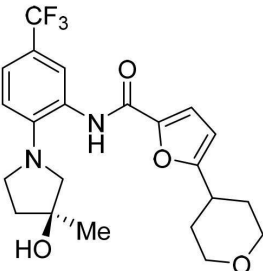
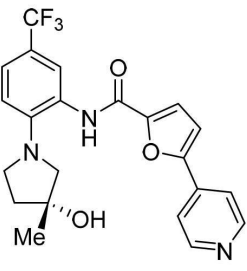
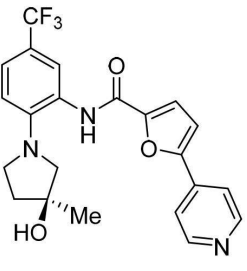
表2: 分析データ(つづき)

48		<p>N-(5-クロロ-2-(4-ヒドロシアゼパン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63-1.80 (m, 5H), 1.87-2.04 (m, 5H), 2.88-3.07 (m, 5H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.91-3.94 (m, 3H), 4.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.67 (br s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.89%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 419.17, found 419.18</p>	10
49		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4-ヒドロシアゼパン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.59-0.62 (m, 2H), 0.91-0.95 (m, 2H), 1.64-1.85 (m, 5H), 1.86-1.99 (m, 6H), 2.87-3.06 (m, 5H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.91-3.94 (m, 3H), 4.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.21%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 425.24, found 425.14</p>	20
50		<p>(R)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.27 (s, 3H), 1.63-1.85 (m, 4H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 6.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 9.80 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.96%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 439.18, found 439.21</p>	30

## 【0232】

## 【表 2 - 2 1】

表2:分析データ(つづき)

51		<p>(S)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.27 (s, 3H), 1.64–1.85 (m, 4H), 1.89–1.92 (m, 2H), 2.96–3.02 (m, 1H), 3.21–3.23 (m, 1H), 3.37–3.39 (m, 2H), 3.42–3.47 (m, 2H), 3.52–3.56 (m, 1H), 3.90–3.92 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39–7.41 (m, 2H), 9.79 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.15%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for <math>\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 439.18, found 439.21</p>	10
52		<p>(R)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.26 (s, 3H), 1.78–1.85 (m, 2H), 3.25–3.27 (m, 1H), 3.37–4.00 (m, 2H), 3.56–3.60 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43–7.49 (m, 4H), 7.93 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.69 (d, J = 4 Hz, 2H), 10.22 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.77%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for <math>\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 432.15, found 432.17</p>	20
53		<p>(S)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.26 (s, 3H), 1.77–1.86 (m, 2H), 3.25–3.27 (m, 1H), 3.37–4.10 (m, 2H), 3.59–3.60 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41–7.45 (m, 3H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.69 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 2H), 10.22 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 95.02%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for <math>\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 432.15, found 432.05</p>	30

10

20

30

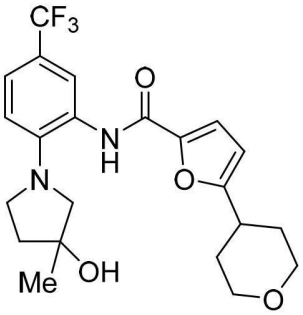
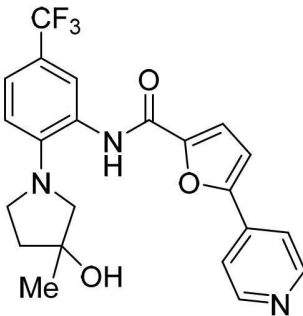
40

## 【 0 2 3 3 】



## 【表 2 - 2 2】

表2: 分析データ(つづき)

54		<p>N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.27 (s, 3H), 1.63–1.73 (m, 2H), 1.77–1.92 (m, 4H), 2.96–3.02 (m, 1H), 3.22 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.32–3.34 (m, 2H), 3.45 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.52–3.59 (m, 1H), 3.91 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39–7.41 (m, 2H), 9.78 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 95.10%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for <math>\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 439.18, found 439.06</p>
55		<p>N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.26 (s, 3H), 1.75–1.86 (m, 2H), 3.26 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.56–3.62 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.49 (m, 4H), 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 6 Hz, 2H), 10.21 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.83%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for <math>\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 432.15, found 432.00</p>

## 【 0 2 3 4 】

10

20

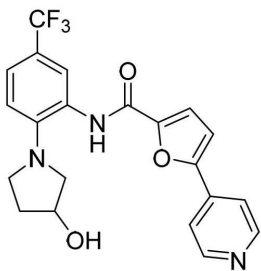
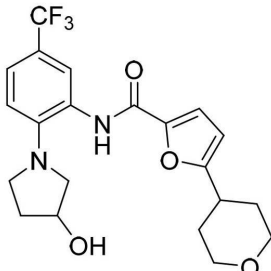
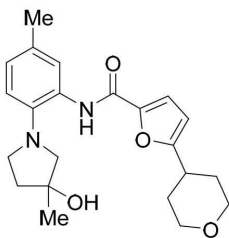
30

40

50

## 【表 2 - 23】

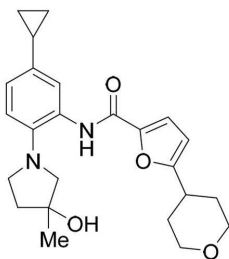
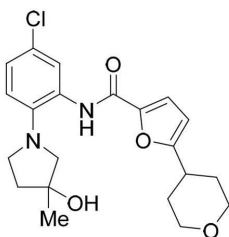
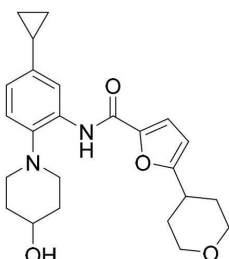
表2:分析データ(つづき)

56		<p>N-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.82-1.83 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H), 3.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 9.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 10.56 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.74%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 418.14, found 418.13</p>	10
57		<p>N-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.72 (m, 2H), 1.82-1.83 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 3H), 2.97-2.99 (m, 1H), 3.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.00-3.33 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 3H), 3.56 (dd, J = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 9.83 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 95.21%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 425.17, found 425.19</p>	20
58		<p>N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (s, 3H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.44 (td, J = 2, 11.2 Hz, 2H), 3.92-3.93 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.49%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 385.21, found 385.32</p>	30

## 【0235】

## 【表 2 - 2 4】

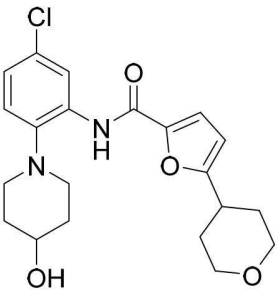
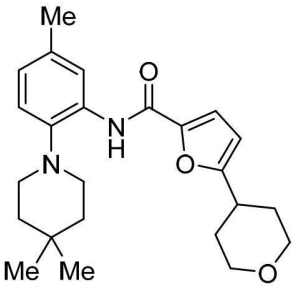
表2:分析データ(つづき)

59		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.55-0.57 (m, 2H), 0.86-0.89 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 5H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.10-3.12 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.91 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 6.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 96.86%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 411.22, found 411.22</p>	10
60		<p>N-(5-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (s, 3H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 4H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 3H), 3.91 (d, J = 10 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 6.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.38%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 405.15, found 405.11</p>	20
61		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.60-0.63 (m, 2H), 0.92-1.96 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 4H), 1.86-1.99 (m, 5H), 2.68 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 3.03-3.04 (m, 1H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.67-3.68 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 2H), 4.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 97.67%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 411.23, found 411.17</p>	30

## 【 0 2 3 6】

## 【表 2 - 25】

表2: 分析データ(つづき)

62		<p>N-(5-クロロ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60–1.75 (m, 4H), 1.91–1.98 (m, 4H), 2.68–2.74 (m, 2H), 2.92–2.95 (m, 2H), 3.01–3.07 (m, 1H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.69–3.70 (m, 1H), 3.91–3.94 (m, 2H), 4.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 97.88%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 405.16, found 405.06</p>	10
63		<p>N-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.03 (s, 6H), 1.55–1.58 (m, 4H), 1.68–1.78 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 2, 12.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.76–2.79 (m, 4H), 3.01–3.07 (m, 1H), 3.45 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 0.4, 3.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.29%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 397.25, found 397.19</p>	20

30

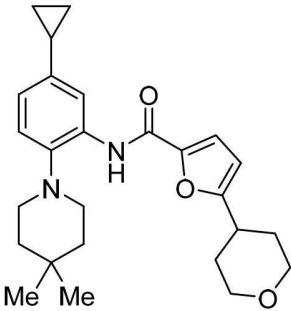
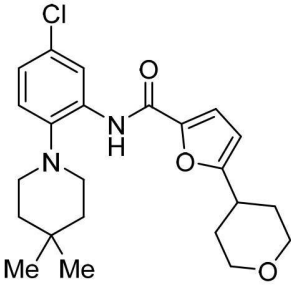
## 【0237】

40

50

## 【表 2 - 2 6】

表2:分析データ(つづき)

64		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.61-0.62 (m, 2H), 0.93-0.95 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 1.56 (br s, 4H), 1.72-1.75 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 3H), 2.77 (br s, 4H), 3.04 (br s, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.93-3.95 (m, 2H), 6.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 95.55%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 423.26, found 423.19</p>
65		<p>N-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.03 (s, 6H), 1.56-1.58 (m, 4H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.94%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 417.19, found 417.22</p>

## 【 0 2 3 8 】

10

20

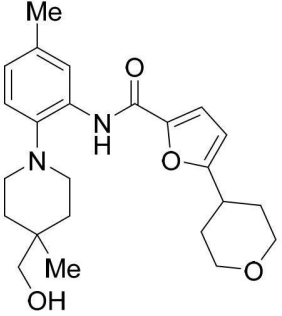
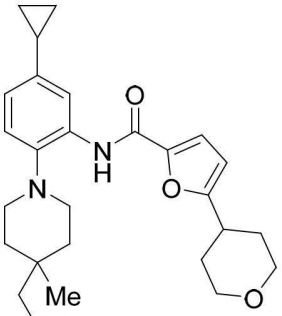
30

40

50

## 【表 2 - 27】

表2: 分析データ(つづき)

66		<p>N-(2-(4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.98 (s, 3H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.95 (dd, J = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.73-2.80 (m, 4H), 3.01-3.04 (m, 1H), 3.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 2, 11.2 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 1.6, 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.47%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 413.24, found 413.32</p>
67		<p>N-(5-(シクロプロピル)-2-(4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.59-0.63 (m, 2H), 0.91-0.96 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 4H), 1.87-1.97 (m, 3H), 2.73-2.81 (m, 4H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.46 (td, J = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.87%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 439.26, found 439.32</p>

## 【0239】

10

20

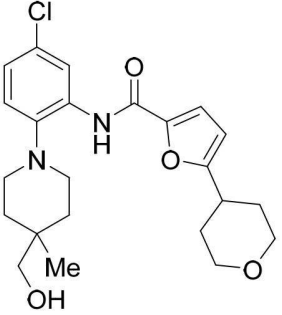
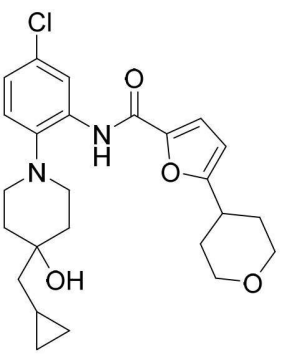
30

40

50

## 【表 2 - 28】

表2: 分析データ(つづき)

68		<p>N-(5-クロロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.98 (s, 3H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.94 (dd, J = 1.6, 12.4 Hz, 2H), 2.77-2.83 (m, 4H), 3.05-3.07 (m, 1H), 3.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.45-6.46 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.12%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 433.18, found 433.15</p>
69		<p>N-(5-クロロ-2-(4-(シクロプロピルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (s, 6H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.93 (br s, 4H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.93-3.96 (m, 2H), 6.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (br s, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.77-7.78 (m, 2H), 8.50 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.83%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 543.26, found 543.26</p>

【 0 2 4 0 】

10

20

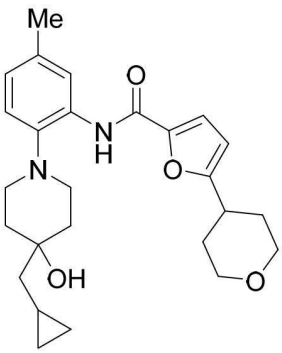
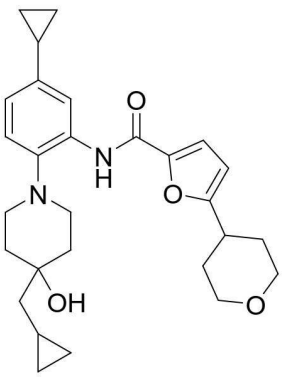
30

40

50

## 【表 2 - 29】

表2: 分析データ(つづき)

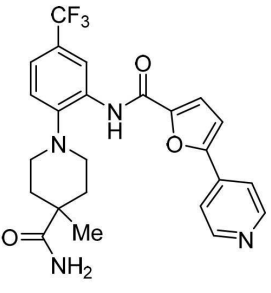
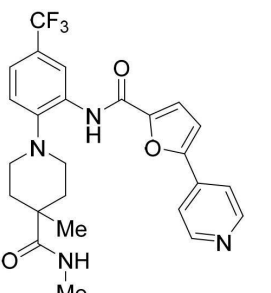
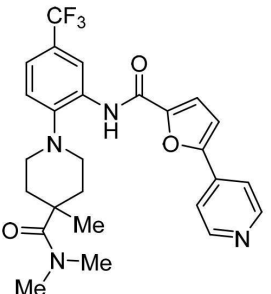
70		<p>N-(2-(4-(シクロプロピルメチル)-4-ヒドロキシ ピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-(テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.02-0.06 (m, 2H), 0.42-0.46 (m, 2H), 0.85-0.89 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.63-1.79 (m, 6H), 1.88 (dd, J = 1.6, 12.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 3H), 3.39 (td, J = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.2, 8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H). HPLC: 99.35% MS (ESI-MS): m/z calcd for, C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, [MH]<sup>+</sup> 439.26, found 439.32z</p>
71		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4-(シクロプロピルメチル)- 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキ サミド</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.03-0.04 (m, 2H), 0.42-0.46 (m, 2H), 0.58-0.62 (m, 2H), 0.88-0.95 (m, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.63-1.78 (m, 6H), 1.85-1.90 (m, 3H), 2.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.98-3.03 (m, 3H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H). HPLC: 98.87% MS (ESI-MS): m/z calcd for, C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, [MH]<sup>+</sup> 465.28, found 465.32z</p>

## 【0241】



## 【表 2 - 3 0】

表2:分析データ(つづき)

72		<p>4-メチル-1-(2-(5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピペリジン-4-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.21 (s, 3H), 1.66–1.71 (m, 2H), 2.19–2.23 (m, 2H), 2.80–2.85 (m, 2H), 2.96–3.00 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.48–7.50 (m, 3H), 7.56 (d, <math>J</math> = 4 Hz, 1H), 7.83 (dd, <math>J</math> = 1.6, 4.8 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.72 (d, <math>J</math> = 6 Hz, 2H), 9.68 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 473.18, found 473.17</p>	10
73		<p>N, 4-ジメチル-1-(2-(5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピペリジン-4-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.18 (s, 3H), 1.66–1.71 (m, 2H), 2.19–2.23 (m, 2H), 2.61 (d, <math>J</math> = 4.4 Hz, 3H), 2.78–2.83 (m, 2H), 2.96–2.99 (m, 2H), 7.48–7.50 (m, 3H), 7.56 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.63 (q, <math>J</math> = 4.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, <math>J</math> = 1.6, 4.8 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.70 (dd, <math>J</math> = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 9.68 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.78%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 487.20, found 487.02</p>	20
74		<p>N, N, 4-トリメチル-1-(2-(5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピペリジン-4-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.33 (s, 3H), 1.78–1.83 (m, 2H), 2.28–2.33 (m, 2H), 2.86–2.90 (m, 2H), 2.92–3.02 (m, 8H), 7.46–7.50 (m, 3H), 7.55 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <math>J</math> = 6 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.70 (d, <math>J</math> = 5.6 Hz, 2H), 9.71 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 501.21, found 501.07</p>	30

10

20

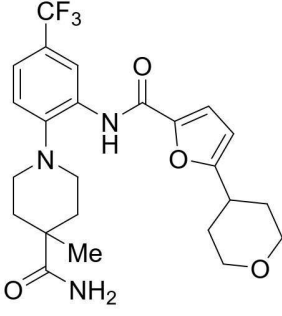
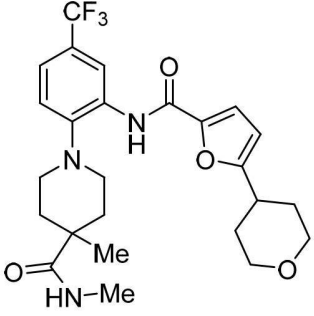
30

40

## 【 0 2 4 2】

## 【表 2 - 3 1】

表2: 分析データ(つづき)

75		<p>4-メチル-1-((2-((5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)-4-(トリフルオロメチル)-フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.93 (s, 3H), 1.60–1.74 (m, 4H), 1.91–1.94 (m, 2H), 2.19–2.22 (m, 2H), 2.75–2.80 (m, 2H), 2.90–2.94 (m, 2H), 3.00–3.07 (m, 1H), 3.43–3.48 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 97.78%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 480.21, found 480.12</p>
76		<p>N、4-ジメチル-1-((2-((5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)-4-(トリフルオロメチル)-フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18 (s, 3H), 1.61–1.74 (m, 4H), 1.92 (d, J = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.20–2.23 (m, 2H), 2.64 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.90–2.94 (m, 2H), 3.01–3.08 (m, 1H), 3.45 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.90–3.94 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 494.23, found 494.12</p>

## 【 0 2 4 3 】

10

20

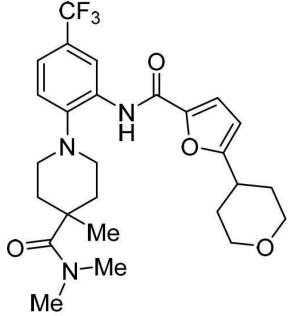
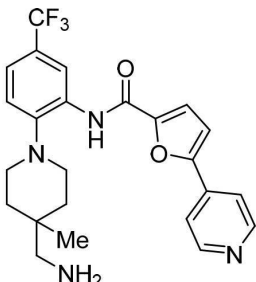
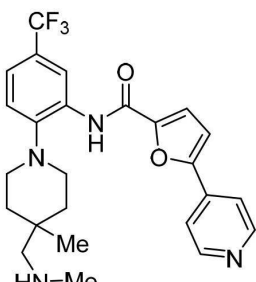
30

40

50

## 【表 2 - 3 2】

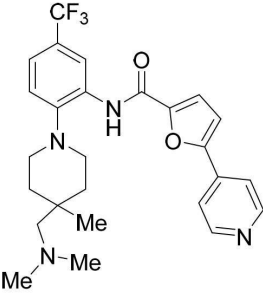
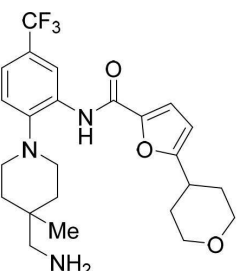
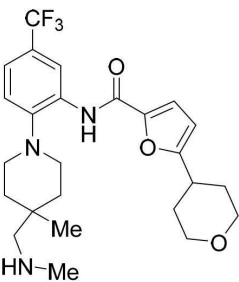
表2: 分析データ(つづき)

77		<p>N, N, 4-トリメチル-1-(2-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)-4-(トリフルオロメチル)-フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.32 (s, 3H), 1.64–1.77 (m, 4H), 1.92 (dd, <math>J</math> = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.27–2.32 (m, 2H), 2.83 (t, <math>J</math> = 8.8 Hz, 2H), 2.92–2.97 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 3.04–3.08 (m, 1H), 3.45 (td, <math>J</math> = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.92 (dd, <math>J</math> = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.45–6.46 (m, 1H), 7.25 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 97.39%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 508.24, found 508.07</p>	10
78		<p>N-(2-(4-(アミノメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0.96 (s, 3H), 1.52 (br s, 2H), 1.67 (br s, 2H), 2.42 (br s, 4H), 2.91 (br s, 4H), 7.50–7.55 (m, 4H), 7.86 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.71 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 2H), 9.64 (br s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 96.76%.</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 459.20, found 459.20</p>	20
79		<p>N-(2-(4-メチル-4-(メチルアミノ)-メチル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.06 (s, 3H), 1.58–1.61 (m, 2H), 1.69–1.71 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.69 (br s, 2H), 2.85–3.02 (m, 5H), 7.50–7.57 (m, 4H), 7.87 (d, <math>J</math> = 6 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.73 (br s, 2H), 9.65 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 473.22, found 473.20</p>	30

## 【 0 2 4 4 】

## 【表 2 - 3 3】

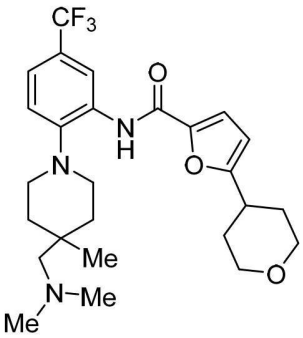
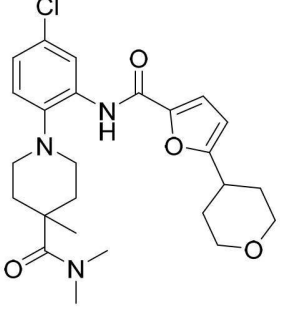
表2:分析データ(つづき)

80		<p>N-(2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル- ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)- 5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01 (s, 3H), 1.49–1.52 (m, 2H), 1.62–1.67 (m, 2H), 2.17 (br s, 8H), 2.91–2.92 (m, 4H), 7.48–7.56 (m, 4H), 7.86 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 9.61 (s, 1H). HPLC purity: 100% MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> 487.23, found 487.10</p>	10
81		<p>N-(2-(4-(アミノメチル)-4-メチルピペリジン-1- イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.97 (s, 3H), 1.49–1.52 (m, 2H), 1.61–1.76 (m, 4H), 1.93 (dd, J = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 2.85–2.88 (m, 4H), 3.02–3.09 (m, 1H), 3.45 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 2, 11.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.44–7.53 (m, 2H), 8.64 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.40 (br s, 1H). HPLC purity: 97.60%. MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 466.23, found 466.37</p>	20
82		<p>N-(2-(4-メチル-4-((メチルアミノ)メチル)- ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (s, 3H), 1.68–1.79 (m, 6H), 1.89–1.92 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.88–2.93 (m, 6H), 3.06–3.12 (m, 1H), 3.44–3.49 (m, 2H), 3.95–3.97 (m, 2H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.48–7.50 (m, 1H), 7.54–7.56 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.41 (s, 1H). HPLC purity: 96.99% MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 480.25, found 480.22</p>	30

## 【 0 2 4 5 】

## 【表 2 - 3 4】

表2: 分析データ(つづき)

83		<p>N-(2-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.04 (s, 3H), 1.52–1.55 (m, 2H), 1.59–1.77 (m, 4H), 1.92–1.96 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.83–2.91 (m, 4H), 3.02–3.07 (m, 1H), 3.43–3.49 (m, 2H), 3.95 (dd, <math>J</math> = 2, 11.6 Hz, 2H), 6.47 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <math>J</math> = 3.6 Hz, 1H), 7.43–7.47 (m, 1H), 7.53–7.55 (m, 1H), 8.63 (d, <math>J</math> = 1.6 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 494.26, found 494.37</p>
84		<p>1-(4-クロロ-2-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)フェニル)-N,N,4-トリメチル-ピペリジン-4-カルボキサミド</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.31 (s, 3H), 1.67–1.72 (m, 4H), 1.90–1.94 (m, 2H), 2.26 (br s, 2H), 2.73–2.78 (m, 2H), 2.84–2.86 (m, 2H), 2.99–3.04 (m, 7H), 3.45 (t, <math>J</math> = 10.8 Hz, 2H), 3.91–3.93 (m, 2H), 6.44 (d, <math>J</math> = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, <math>J</math> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <math>J</math> = 3.2 Hz, 1H), 7.29 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, <math>J</math> = 2 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <math>m/z</math> calcd for <math>\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_4</math> <math>[\text{MH}]^+</math> 474.22, found 474.16</p>

## 【 0 2 4 6 】

10

20

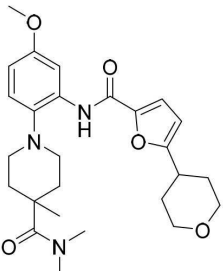
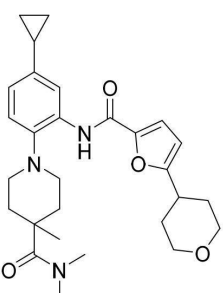
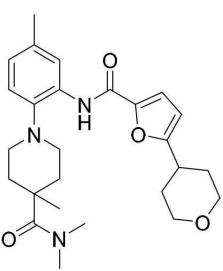
30

40

50

## 【表 2 - 3 5】

表2:分析データ(つづき)

85		<p>1-(4-メトキシ-2-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)フェニル)-N, N, 4-トリメチルーピペリジーン-4-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (s, 3H), 1.67-1.72 (m, 4H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.27-2.32 (m, 5H), 2.71-2.75 (m, 2H), 2.80-2.82 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 7H), 3.44 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.91-3.93 (m, 2H), 6.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 454.27, found 454.21</p>
86		<p>1-(4-シクロプロピル-2-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)フェニル)-N, N, 4-トリメチルーピペリジーン-4-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.60 (br s, 2H), 0.91-0.93 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.69 (br s, 4H), 1.90-1.93 (m, 4H), 2.25 (br s, 2H), 2.72-2.81 (m, 4H), 2.99 (br s, 6H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.20%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 480.29, found 480.42</p>
87		<p>N, N, 4-トリメチルー1-(4-メチル-2-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド)フェニル)ピペリジーン-4-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (s, 3H), 1.70 (br s, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.72-2.80 (m, 4H), 2.99 (br s, 7H), 3.44 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.91-3.93 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 9.69 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.29%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH]<sup>+</sup> 470.27, found 470.21</p>

## 【 0 2 4 7 】

10

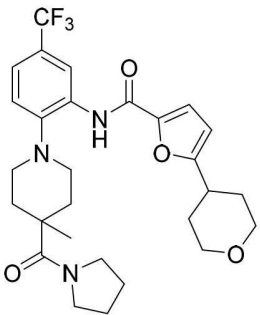
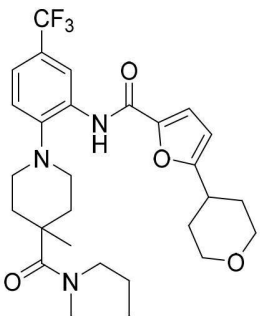
20

30

40

## 【表 2 - 3 6】

表2: 分析データ(つづき)

88		<p>N-(2-(4-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)- -ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)- フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (s, 3H), 1.66–1.82 (m, 8H), 1.92–1.96 (m, 2H), 2.23–2.25 (m, 2H), 2.82–2.86 (m, 2H), 2.94–2.98 (m, 2H), 3.04–3.10 (m, 1H), 3.41–3.49 (m, 6H), 3.92–3.95 (m, 2H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 97.01%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 534.26, found 534.08</p>
89		<p>N-(2-(4-メチル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)- -ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)- 5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2- カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (s, 3H), 1.47 (br s, 4H), 1.59–1.75 (m, 6H), 1.91–1.95 (m, 2H), 2.23–2.27 (m, 2H), 2.82–2.86 (m, 2H), 2.93–2.97 (m, 2H), 3.02–3.08 (m, 1H), 3.42–3.48 (m, 2H), 3.53 (br s, 4H), 3.92 (dd, J = 2, 12.4 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.64%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 548.27, found 548.08</p>

## 【 0 2 4 8 】

10

20

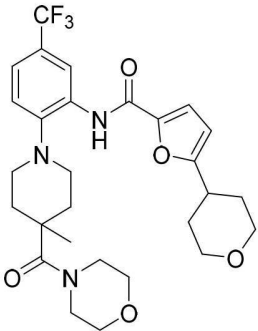
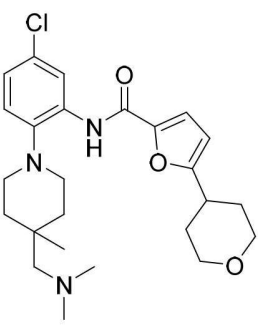
30

40

50

## 【表 2 - 3 7】

表2: 分析データ(つづき)

90		<p>N-(2-(4-メチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (s, 3H), 1.67–1.74 (m, 4H), 1.91–1.94 (m, 2H), 2.24–2.27 (m, 2H), 2.85–2.87 (m, 2H), 2.93–2.95 (m, 2H), 3.00–3.10 (m, 1H), 3.41–3.47 (m, 2H), 3.58 (br s, 8H), 3.91–3.93 (m, 2H), 6.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 97.95%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH]<sup>+</sup> 550.25, found 550.08</p>
91		<p>N-(5-クロロ-2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.04 (s, 3H), 1.54–1.60 (m, 4H), 1.70–1.74 (m, 2H), 1.92–1.95 (m, 2H), 2.20–2.27 (m, 8H), 2.78–2.82 (m, 4H), 2.90–3.10 (m, 1H), 3.40–3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.76%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 460.24, found 460.21</p>

## 【 0 2 4 9 】

10

20

30

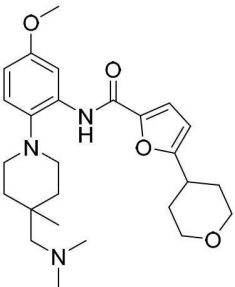
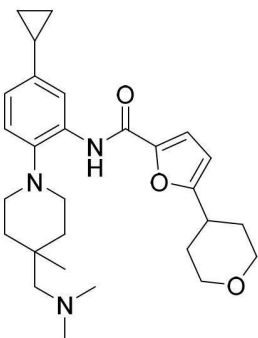
40

50



## 【表 2 - 3 8】

表2: 分析データ(つづき)

92		<p>N-(2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.03 (s, 3H), 1.49–1.60 (m, 4H), 1.70–1.77 (m, 2H), 1.94 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.68–2.71 (m, 2H), 2.77–2.81 (m, 2H), 3.00–3.06 (m, 1H), 3.43–3.49 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.94 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 456.29, found 456.21</p>
93		<p>N-(5-シクロプロピル-2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.58–0.62 (m, 2H), 0.90–0.95 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.49–1.58 (m, 4H), 1.70–1.76 (m, 2H), 1.85–1.96 (m, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.66–2.79 (m, 4H), 2.98–3.07 (m, 1H), 3.40–3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 96.28%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 466.31, found 466.40</p>

【 0 2 5 0 】

10

20

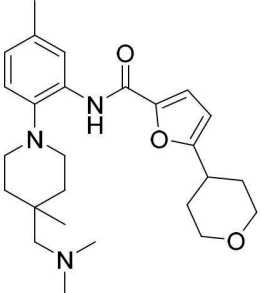
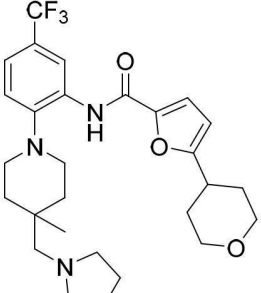
30

40

50

## 【表 2 - 3 9】

表2: 分析データ(つづき)

94		<p>N-(2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル- ピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-(テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.03 (s, 3H), 1.49-1.61 (m, 4H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.94 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.20-2.27 (m, 11H), 2.67-2.82 (m, 4H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.61%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 440.29, found 440.21</p>
95		<p>N-(2-(4-メチル-4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)- 5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2- カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.05 (s, 3H), 1.54-1.74 (m, 10H), 1.93-1.96 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.60 (br s, 4H), 2.86-2.87 (m, 4H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 520.28, found 520.17</p>

## 【 0 2 5 1 】

10

20

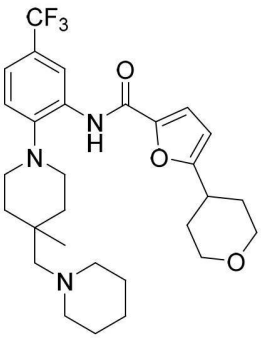
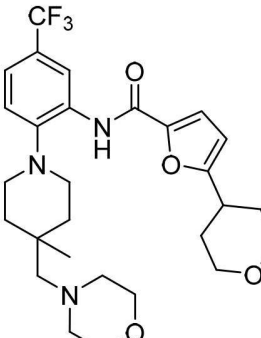
30

40

50

## 【表 2 - 4 0】

表2: 分析データ(つづき)

96		<p>N-(2-(4-メチル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01 (s, 3H), 1.34 (br s, 2H), 1.47-1.59 (m, 8H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.50 (br s, 4H, merged in DMSO residual), 2.86-2.87 (m, 4H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 534.29, found 534.18</p>
97		<p>N-(2-(4-メチル-4-(モルホリノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.04 (s, 3H), 1.58-1.61 (m, 4H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.50 (br s, 4H, merged in DMSO residual), 2.86-2.87 (m, 4H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.56 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.95 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.46 (m, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 96.57%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 536.27, found 536.13</p>

## 【 0 2 5 2 】

10

20

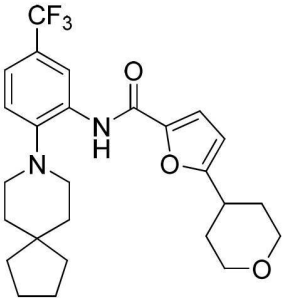
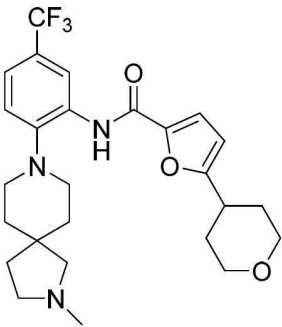
30

40

50

## 【表 2 - 4 1】

表2: 分析データ(つづき)

98		<p>N-(2-(8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.51-1.52 (m, 4H), 1.63-1.77 (m, 10H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.93-3.95 (m, 2H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 95.08%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 477.23, found 477.17</p>
99		<p>N-(2-(2-メチル-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 6H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.50 (br s, 2H, merged with DMSO residual), 2.84 (br s, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.92-3.94 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 98.21%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 492.25, found 492.07</p>

## 【 0 2 5 3 】

10

20

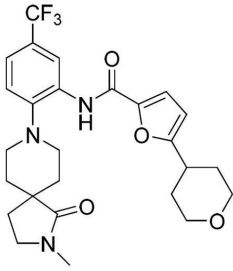
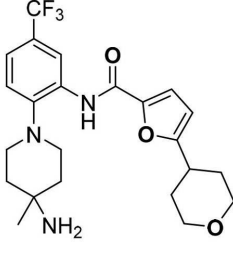
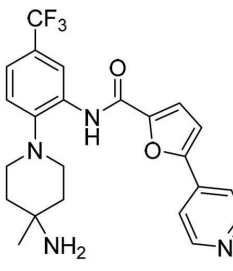
30

40

50

## 【表 2 - 4 2】

表2: 分析データ(つづき)

100		<p>N-(2-(2-メチル-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.52-1.56 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.81-2.86 (m, 2H), 3.01-3.04 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 2H), 3.53 (td, J = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.44 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.48 (br s, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [MH]<sup>+</sup> 506.23, found 506.20</p>	10
101		<p>N-(2-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.29 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 4H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 3H), 3.37 (br s, 3H, merged with residual moisture in DMSO), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 2.4, 10 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.75%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> 452.22, found 452.16</p>	20
102		<p>N-(2-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (s, 3H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 9.69 (br s, 1H).</p> <p>HPLC purity: 99.57%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> 445.19, found 445.10</p>	30

## 【 0 2 5 4 】

## 【表 3 - 1】

表3:SRPK1およびCYP活性アッセイデータ

実施例	SRPK1 (IC <sub>50</sub> /nM)	CYP阻害活性(IC <sub>50</sub> /nM)				
		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
参考 実施例 1	3.2	>30000	170	230	740	310
参考 実施例 2	0.4	21800	610	690	260	1180
参考 実施例 3	3.5	>30000	230	610	7078	4160
参考 実施例 4	1.3	>30000	170	290	550	830
参考 実施例 5	27.5	15160	250	230	200	610
1	9	15300	17750	16000	>30000	20940
2	25	5890	13470	18200	>30000	10050
3	19	14390	11980	7160	>30000	17100
4	5	23240	2480	2480	3450	4900
5	0.5	8130	660	2180	5130	670
6	1.7	11660	790	1010	4830	1050
7	1.7	4000	600	1400	2300	1200
8	14.4	11100	1100	2900	6100	1700
9	4.4	4990	350	890	5100	360
10	6	14360	1770	2670	5420	3780
11	3	17920	9310	10240	15410	16330
12	0.3	13910	6980	11850	23180	2660
13	17.4	>30000	7600	15100	>30000	23200
14	7.3	19000	3800	7700	25900	7700
15	5.2	6270	2970	7690	19120	10570
16	16	26720	5690	9550	10480	27260
17	2	>30000	3770	9570	>30000	15230
18	54	>30000	5160	4910	15760	9800
19	39	15290	12670	12260	>30000	18840
20	6	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

50

## 【表 3 - 2】

表3: SRPK1およびCYP活性アッセイデータ(続き)

21	9	>30000	6350	6140	7140	20890
22	35	15290	12670	12260	>30000	18840
23	64	2510	220	260	30	2650
24	2	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000
25	2	>30000	4960	15780	>30000	>30000
26	5.6	>30000	2150	12910	>30000	4440
27	3.6	>30000	12580	>30000	>30000	>30000
28	15	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000
29	6	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000
30	76	nd	nd	nd	nd	nd
31	41	nd	nd	nd	nd	nd
32	0.8	2900	1500	1100	2100	4200
33	0.9	10000	7600	8100	15200	>30000
34	422	4000	5600	4000	5500	7300
35	56.1	4700	>30000	27800	>30000	>30000
36	3.7	6590	4940	7500	21550	>30000
37	17	24070	610	1230	240	960
38	4	21680	7670	7500	15400	10030
39	35	17640	11500	12350	>30000	18300
40	1.6	>30000	8450	10360	26850	10860
41	3	2660	810	370	380	2610
42	13	>30000	610	530	16630	10280
43	3.4	nd	nd	nd	nd	nd
44	1.5	24270	11190	8570	25270	26250
45	30	550	410	100	660	1430
46	8.7	6240	1060	1180	1520	2130
47	10.4	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000
48	15	16820	10330	6000	15740	21130
49	5.2	7340	7250	6730	21190	17230
50	28.8	5300	9000	24500	>30000	>30000

10

20

30

40

【 0 2 5 6 】

## 【表 3 - 3】

表3: SRPK1およびCYP活性アッセイデータ(続き)

51	96	>30000	>30000	20120	>30000	>30000
52	216	4360	200	540	150	1190
53	169	2810	450	1190	10	1330
54	35	>30000	6350	6140	7140	20890
55	26	13020	>30000	22890	>30000	>30000
56	101	960	140	130	40	2420
57	75	9160	5550	14540	11470	>30000
58	204	>30000	>30000	>30000	>30000	23200
59	54	10500	15000	10500	23900	>30000
60	71	>30000	>30000	22600	>30000	>30000
61	1.2	>30000	7600	10600	>30000	>30000
62	1.5	>30000	11000	12200	24800	>30000
63	25	>30000	14200	>30000	>30000	>30000
64	5.6	>30000	15800	>30000	>30000	>30000
65	9.8	>30000	14000	>30000	>30000	>30000
66	10	>30000	2000	11400	>30000	>30000
67	4.1	>30000	3300	7900	>30000	>30000
68	1.2	>30000	2800	11400	16100	10900
69	4.2	>30000	1600	2700	2300	3600
70	11	>30000	1800	2200	4700	4400
71	2.9	>30000	5420	2700	8790	4190
72	1.9	>30000	2360	7540	4130	2370
73	5.6	>30000	690	1870	1610	470
74	2.9	>30000	1130	2890	1550	720
75	2.8	>30000	4400	10830	11780	10340

【 0 2 5 7 】

10

20

30

40

50



## 【表 3 - 4】

表3: SRPK1およびCYP活性アッセイデータ(続き)

76	3.2	>30000	1700	4250	8680	750
77	1.6	>30000	1440	4780	9540	970
78	9.1	>30000	9130	20050	1290	8320
79	263	>30000	>30000	17800	400	4500
80	42	>30000	7640	7340	1040	3540
81	2.6	>30000	23000	12330	5010	21160
82	35	>30000	>30000	29200	2800	6200
83	3.2	>30000	24320	>30000	3200	20990
84	23	>30000	600	8000	12400	2200
85	43	>30000	800	21700	>30000	20700
86	9.0	>30000	200	4100	19200	1100
87	27	>30000	800	14300	>30000	5900
88	11	>30000	300	4600	10300	1000
89	14	>30000	2500	14100	18900	2800
90	5.5	>30000	1000	10300	11600	2800
91	41	>30000	14900	20800	200	19000
92	150	>30000	10400	>30000	1500	>30000
93	28	>30000	13700	25700	24300	29500
94	167	>30000	17200	25100	300	23100
95	24	>30000	10100	>30000	400	7300
96	49	>30000	17800	>30000	200	7700
97	6.0	>30000	200	2700	8100	9400
98	7.5	>30000	18600	>30000	>30000	>30000
99	4.8	>30000	>30000	>30000	3000	18000
100	2.6	>30000	7300	3200	13800	2700
101	15.1	>30000	>30000	>30000	4800	>30000
102	44.6	>30000	14100	9400	100	3900

## 【 0 2 5 8 】

化合物および関連する態様を特定の例を参照して説明したが、当業者は、本開示の精神から逸脱することなく、様々な修正、変更、省略、および置換を行うことができることを理解するであろう。したがって、本化合物および関連する態様は、以下の特許請求の範囲によってのみ限定されることが意図されている。とはいえ、以下の特許請求の範囲によって提供される保護は、文字通りの範囲に限定されず、同等または変形の化合物および関連する側面に拡張され、同等または変形が同じ方法で同じ技術的效果を達成することが明らかである。例えば、生物学的活性に大きな逸脱を伴わないクロロ置換基のプロモ置換基による置換などに、及ぶことが理解されよう。

10

20

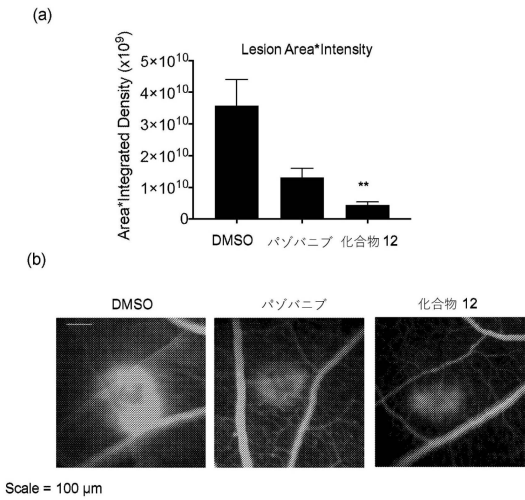
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 K	31/453 (2006.01)	A 6 1 K	31/453
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/4025 (2006.01)	A 6 1 K	31/4025
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/438 (2006.01)	A 6 1 K	31/438
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04

## (33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

ニュー サウス ウェールズ , デパートメント オブ ケミストリー

## (72)発明者 モーリー , アンドリュウ デヴィット

英国 , チェシャー , マックルズフィールド , ケンジントン スクエア 2

審査官 中島 芳人

## (56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 0 4 2 7 0 ( J P , A )

特表 2 0 1 7 - 5 1 8 3 6 0 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 7 / 0 6 4 5 1 2 ( W O , A 1 )

REGISTRY ( STN ) [online] , 2015年05月15日 , [検索日 2022.08.05] , CAS Registry Number: 1705453-84-4

BATSON J. et al. , Development of Potent, Selective SRPK1 Inhibitors as Potential Topical Therapeutics for Neovascular Eye Disease , ACS chemical biology , 2017年03月17日 , Vol.12, No.3 , p.825-832

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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