

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5026259号
(P5026259)

(45) 発行日 平成24年9月12日 (2012. 9. 12)

(24) 登録日 平成24年6月29日 (2012. 6. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04 C S P

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10

請求項の数 29 (全 150 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-514117 (P2007-514117)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月26日 (2005. 5. 26)
 (65) 公表番号 特表2008-500320 (P2008-500320A)
 (43) 公表日 平成20年1月10日 (2008. 1. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2005/002134
 (87) 国際公開番号 W02005/116025
 (87) 国際公開日 平成17年12月8日 (2005. 12. 8)
 審査請求日 平成20年4月30日 (2008. 4. 30)
 (31) 優先権主張番号 0411791.7
 (32) 優先日 平成16年5月26日 (2004. 5. 26)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 506138030
 サイクラセル リミテッド
 イギリス国 エヌ1 7ジェイキュー ロ
 ンドン アンダーウッド ストリート 6
 - 8
 (74) 代理人 100107984
 弁理士 廣田 雅紀
 (72) 発明者 ワン シュドン
 イギリス国 ディーディー8 2アールゼ
 ット アンガス フォルファー バーンサ
 イドミル
 (72) 発明者 ウッド ギャビン
 イギリス国 ケイワイ15 5ディーピー
 ファイフキューパー ミルバンク ウィ
 ンリグ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 増殖性障害の治療に有用な2-置換-4-ヘテロアリールーピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の

1 - (4 - { 4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピ
 リミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン [5 8]

; 及び

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イ
 ル] - (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [5 9] ;

から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

1 - (4 - { 4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピ
 リミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン [5 8]

であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項3】

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イ
 ル] - (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [5 9] であることを特徴とす
 る請求項1記載の化合物。

【請求項4】

薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は担体と混合された請求項1から3のいずれか一項
 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物の、増殖性障害を治療するための薬剤の製造における使用。

【請求項 6】

増殖性障害が、癌又は白血病である請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

増殖性障害が、糸球体腎炎、リウマチ性関節炎、乾癬又は慢性閉塞性肺障害である請求項 5 に記載の使用。

【請求項 8】

化合物が、1 つ又は複数の他の抗癌性化合物と併用投与される請求項 5 から 7 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 9】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物の、ウイルス性障害を治療するための薬剤の製造における使用。

【請求項 10】

ウイルス性障害が、ヒトサイトメガロウイルス (H C M V)、1 型単純ヘルペスウイルス (H S V - 1)、1 型ヒト免疫不全ウイルス (H I V - 1) 及び水痘帯状疱疹ウイルス (V Z V) から選択される請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物の、サイクリン依存性キナーゼ、オーロラキナーゼ、G S K、チロシンキナーゼ及び P L K 酵素の 1 つ又は複数を阻害できるさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける使用。

20

【請求項 12】

アッセイが競合的結合アッセイである請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

競合的結合アッセイが、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物を、サイクリン依存性キナーゼ、G S K、チロシンキナーゼ及び P L K から選択される酵素並びに候補化合物と接触させ、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物と前記酵素との相互作用における変化を検出することを含む請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

30

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物の、C N S 障害を治療するための薬剤の製造における使用。

【請求項 15】

C N S 障害が、アルツハイマー病又は双極性障害である請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物の、脱毛症を治療するための薬剤の製造における使用。

【請求項 17】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物の、卒中を治療するための薬剤の製造における使用。

40

【請求項 18】

化合物が、少なくとも 1 種の P L K 酵素を阻害するのに十分な量で投与される請求項 5 から 10 又は 14 から 17 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 19】

P L K 酵素が P L K 1 である請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

化合物が、少なくとも 1 種の C D K 酵素を阻害するのに十分な量で投与される請求項 5 から 10 又は 14 から 17 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 21】

C D K 酵素が、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 4、C D K 6、C D K 7、C D K

50

8 及び / 又は 9 から選ばれる 1 種または 2 種以上の酵素である請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 2】

化合物が、オーロラキナーゼを阻害するのに十分な量で投与される請求項 5 から 1 0 又は 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 3】

オーロラキナーゼが、オーロラキナーゼ A、オーロラキナーゼ B 又はオーロラキナーゼ C である請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

化合物が、少なくとも 1 種のチロシンキナーゼを阻害するのに十分な量で投与される請求項 5 から 2 3 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 2 5】

チロシンキナーゼが、A b l e s o n チロシンキナーゼ (B C R - A B L)、F M S 関連チロシンキナーゼ 3 (F L T 3)、血小板由来成長因子 (P D G F) 受容体チロシンキナーゼ、又は血管内皮成長因子 (V E G F) 受容体チロシンキナーゼである請求項 2 4 に記載の使用。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物の、糖尿病を治療するための薬剤の製造における使用。

【請求項 2 7】

糖尿病が II 型糖尿病である請求項 2 6 に記載の使用。

20

【請求項 2 8】

化合物が、G S K を阻害するのに十分な量で投与される請求項 2 6 又は 2 7 に記載の使用。

【請求項 2 9】

化合物が、G S K 3 を阻害するのに十分な量で投与される請求項 2 8 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規な 2 - 置換 - 4 - ヘテロアリール - ピリミジン誘導体及び治療におけるそれらの使用に関する。より具体的には、本発明は、溶解特性が改善された 2 - 置換 - 4 - ヘテロアリール - ピリミジン誘導体に関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

本発明者らは、以前、2 - 置換 - 4 - ヘテロアリール - ピリミジン及び増殖性障害の治療におけるそれらの使用を開示した (F i s c h e r P M , W a n g S . 国際公開第 0 1 / 0 7 2 7 4 5 号パンフレット ; C y c l a c e l L i m i t e d , U K , 2 0 0 1) 。これらの化合物は、サイクリン依存性タンパク質キナーゼ (C D K)、特に C D K 4 / サイクリン D、C D K 2 / サイクリン E、C D K 2 / サイクリン A 及び C D K 1 / サイクリン B、すなわちヒト細胞周期の進行において重要な酵素複合体を阻害する。さらに、2 - フェニルアミノ - 4 - ヘテロアリール - ピリミジンは、一連のヒト腫瘍細胞に対するインビトロ及びインビボでの選択的抗増殖性活性を有する (W a n g S , B l a k e D , C l a r k e R , D u f f S , M c C l u e S J , M c I n n e s C , M e l v i l l e J , S t e w a r t K , T a y l o r P , W e s t w o o d R , W o o d G , W u S - Y , Z h e l e v N Z , Z h e l e v a D I , W a l k i n s h a w M , L a n e D P , F i s c h e r P M . P r o c . A m e r . A s s o c . C a n c e r R e s . 2 0 0 2 ; 4 3 : 4 2 0 2) 。

40

【特許文献 1】国際公開第 0 1 / 0 7 2 7 4 5 号パンフレット

【非特許文献 1】W a n g S , B l a k e D , C l a r k e R , D u f f S , M c C l u e S J , M c I n n e s C , M e l v i l l e J , S t e w a r t K , T a y l o r P , W e s t w o o d R , W o o d G , W u S - Y , Z h e l e v N Z , Z h e l e v a D I , W a l k i n s h a w M , L a n e D P , F i s c h e r P M . P r o c . A m e r . A s s o c . C a n c e r R e s . 2 0 0 2 ; 4 3 : 4 2 0 2

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 0 3 】

本発明は、さらなる 2 - 置換 - 4 - ヘテロアリール - ピリミジンを提供しようとするものである。より具体的には、本発明は、水溶性及び / 又は生物学的利用能が改善された 2 - 置換 - 4 - ヘテロアリール - ピリミジンを提供しようとするものである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 4 】

本発明の第一の態様は、表 1 に示す化合物 [1] ~ [2 2 0] 又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物に関する。

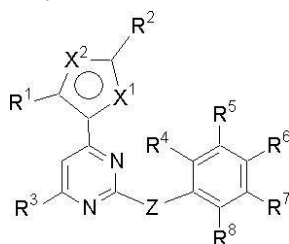
【 0 0 0 5 】

本発明の化合物は、2 - フェニルアミノ - 4 - ヘテロアリール - ピリミジン系のフェニル及び / 又はヘテロアリール環上に可溶性官能基を備える。可溶性部分による修飾は、所望のインビトロでの生物活性を保ち (CDK 及び形質転換されたヒト細胞に対する細胞毒性の阻害)、驚くべきことにそして予期せぬことに有効性を増大させる場合もあった。さらに、本明細書に示される溶解のストラテジーを用いて、インビボ吸収及び特に経口の生物学的利用能を改善することもできる。

【 0 0 0 6 】

本発明の第二の態様は、式 I :

【化 1】



I

(式中、

X^1 及び X^2 の一方は S であり、 X^1 及び X^2 の他方は N であり ;

Z は NH、NHCO、NHCOCH₂、NHCO₂、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CH=CH、O、S、SO₂ 又は SO であり ;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルキル - R^9 、アリール、アリール - R^9 、アラルキル、アラルキル - R^9 、ハロゲン、NO₂、CN、OH、O - アルキル、COR⁹、COOR⁹、O - アリール、O - R^9 、NH₂、NH - アルキル、NH - アリール、NH (アラルキル)、N - (アルキル)₂、N - (アリール)₂、N - (アルキル) (アリール)、NH - R^9 、N - (R^9) (R^{10})、N - (アルキル) (R^9)、N - (アリール) (R^9)、COOH、CONH₂、CONH - アルキル、CONH - アリール、CON - (アルキル) (R^9)、CON (アリール) (R^9)、CONH - R^9 、CON - (R^9) (R^{10})、SO₃H、SO₂ - アルキル、SO₂ - アルキル - R^9 、SO₂ - アリール、SO₂ - アリール - R^9 、SO₂NH₂、SO₂NH - R^9 、SO₂N - (R^9) (R^{10})、CF₃、CO - アルキル、CO - アルキル - R^9 、CO - アリール、CO - アリール - R^9 又は R^{11} であり、ここでアルキル、アリール、アラルキル基は、ハロゲン、NO₂、OH、O - メチル、NH₂、COOH、CONH₂ 及び CF₃ から選択される 1 個又は複数の基でさらに置換されていてもよい ;

又は R^4 ~ R^8 の 2 つが連結して 1 個又は複数の酸素を含む環状エーテルを形成し ;

R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立して :

(i) モノヒドロキシル化、ジヒドロキシル化又はポリヒドロキシル化脂環式基 ;

ジヒドロキシル化若しくはポリヒドロキシル化脂肪族又は芳香族基 ;

炭水化物誘導体 ;

10

20

30

40

50

1 個又は複数のヒドロキシル基で任意に置換されていてもよい O 及び / 又は S - 含有複素環式基 ;

カルボキサミド、スルホキシド、スルホン又はスルホンアミド官能基を含有する脂肪族又は芳香族基 ; 又は

ハロゲン化アルキルカルボニル基 ;

(ii) COOH 、 SO_3H 、 OSO_3H 、 PO_3H_2 又は OPO_3H_2 ;

(iii) Y (ここで Y は、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 、四級アミン塩、グアニジン及びアミジンの官能基の 1 個又は複数を含む脂環式、芳香族又は複素環式基から選択され、Y は :

ハロゲン ;

SO_2 - アルキル ;

OH 又はハロゲン基の 1 個又は複数で任意に置換されていてもよいアルキル ;

CO - アルキル ;

アラルキル ;

COO - アルキル ; 及び

1 個又は複数の OH 基で任意に置換されていてもよいエーテル基から選択される 1 個又は複数の置換基で置換されていてもよい) ;

(iv) 天然又は非天然アミノ酸、ペプチド又はペプチド誘導体 ;

から選択される可溶性基であり ;

各 R^{11} は、 R^9 及び R^{10} について上記の (i) 又は (iv) で定義した可溶性基であるか、又は :

(v) OSO_3H 、 PO_3H_2 又は OPO_3H_2 ;

(vi) グアニジン及び四級アミン塩を除く、上記で定義した Y ;

(vii) $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_m[\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{m'}]_p[\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{m''}]_q$ Y 又は $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_t\text{NH}(\text{CH}_2)_{t'}\text{Y}$ (式中、p 及び q はそれぞれ 0 又は 1 であり、m、m'、m''、t 及び t' はそれぞれ独立して 1 ~ 10 の整数である) ; 及び

(viii) $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{14}\text{COR}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 又は SO_2R^{16} (式中、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{16} はそれぞれ、1 個又は複数のヘテロ原子を任意に含有していてもよいアルキル基であり、これらは OH、 NH_2 、ハロゲン及び NO_2 から選択される 1 個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく、 R^{14} 及び R^{15} はそれぞれ独立して H 又はアルキルであり、n 及び n' はそれぞれ独立して 0、1、2 又は 3 である) ;

(ix) 1 個若しくは複数のヒドロキシル基又は 1 個若しくは複数の Y 基により任意に置換されていてもよいエーテル又はポリエーテル ;

(x) $(\text{CH}_2)_r\text{NH}_2$ (式中、r は 0、1、2 又は 3 である) ;

(xi) $(\text{CH}_2)_{r'}\text{OH}$ (式中、r' は 0、1、2 又は 3 である) ;

(xii) $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$ (式中、 R^{17} は H 又はアルキルであり、n'' は 0、1、2 又は 3 であり、 R^{18} は、ハロゲン、 NO_2 、OH、アルコキシ、 NH_2 、 COOH 、 CONH_2 及び CF_3 から選択される 1 個又は複数の置換基によりそれぞれ任意に置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール基である) ;

(xiii) $\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ (式中、 R^{19} 及び R^{20} はそれぞれ独立して、H、アルキル、アラルキル、CO - アルキル又はアリールであるが、但し R^{19} 及び R^{20} の少なくとも一方は H 以外であるか又は R^{19} 及び R^{20} は連結して N、O 及び S から選択される 1 個又は複数のヘテロ原子を任意に含んでもよい環状基を形成し、上記のアルキル、アリール又は環状基は、ハロゲン、 NO_2 、OH、アルコキシ、 NH_2 、 COOH 、 CH_2CO_2 - アルキル、 CONH_2 及び CF_3 から選択される 1 個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい) ;

(xiv) それぞれがアルキル、アルコキシ又は CO - アルキル基の 1 個又は複数で任意に置換されていてもよい N - ピペリジニル、N - ピロリジニル又は N - チオモルホリニル

10

20

30

40

50

から選択されるが、

但し、Zが-NH-であるとき、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも1つは：

$(CH_2)_n$ 、 $NR^{17}COR^{18}$ ；

$SO_2NR^{19}R^{20}$ 及び

アルキル、アルコキシ又はCO-アルキル基の1個又は複数でそれぞれ任意に置換されていてもよいN-ピペリジニル、N-ピロリジニル及びN-チオモルホリニル；

から選択されるか、或いは

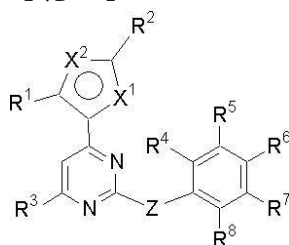
$R^4 \sim R^8$ の2つが連結して1個又は複数の酸素を含有する環状エーテルである）の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0007】

10

本発明の第三の態様は、式II：

【化2】



20

II

(式中、

X^1 及び X^2 の一方はSであり、 X^1 及び X^2 の他方はNであり；

ZはNH、NHCO、NHCOCH₂、NHCO₂、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CH=CH、O、S、SO₂ 又はSOであり；

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルキル- R^9 、アリール、アリール- R^9 、アラルキル、アラルキル- R^9 、ハロゲン、NO₂、CN、OH、O-アルキル、COR⁹、COOR⁹、O-アリール、O- R^9 、NH₂、NH-アルキル、NH-アリール、NH(アラルキル)、N-(アルキル)₂、N-(アリール)₂、N-(アルキル)(アリール)、NH- R^9 、N-(R^9)(R^{10})、N-(アルキル)(R^9)、N-(アリール)(R^9)、COOH、CONH₂、CONH-アルキル、CONH-アリール、CON-(アルキル)(R^9)、CON(アリール)(R^9)、CONH- R^9 、CON-(R^9)(R^{10})、SO₃H、SO₂-アルキル、SO₂-アルキル- R^9 、SO₂-アリール、SO₂-アリール- R^9 、SO₂NH₂、SO₂NH- R^9 、SO₂N-(R^9)(R^{10})、CF₃、CO-アルキル、CO-アルキル- R^9 、CO-アリール、CO-アリール- R^9 又は R^{11} であり、ここでアルキル、アリール、アラルキル基は、ハロゲン、NO₂、OH、O-メチル、NH₂、COOH、CONH₂ 及び CF₃ から選択される1個又は複数の基でさらに置換されていてもよく；

30

R^2 は、ピリジニル、N(アルキル)ピリジニル、NH(アラルキル) 及び N(アルキル)(アラルキル) から選択され、ここで上記のアルキル、ピリジニル及びアラルキル基は、アルキル、CF₃ 又はエーテル基の1個又は複数で任意に置換されていてもよく；

40

R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立して：

(i) モノヒドロキシル化、ジヒドロキシル化又はポリヒドロキシル化脂環式基；

ジヒドロキシル化又はポリヒドロキシル化脂肪族基又はジヒドロキシル化又はポリヒドロキシル化芳香族基；

炭水化物誘導体；

1個又は複数のヒドロキシル基により任意に置換されていてもよいO及び/又はS含有複素環式基；

カルボキサミド、スルホキシド、スルホン又はスルホンアミド官能基を含有する脂肪族

50

又は芳香族基、或いは

ハロゲン化アルキルカルボニル基；

(ii) COOH 、 SO_3H 、 OSO_3H 、 PO_3H_2 又は OPO_3H_2 ；

(iii) Y (式中、Yは、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 、四級アミン塩、グアニジン及びアミジン官能基の1個又は複数を含む脂環式、芳香族又は複素環式基から選択され、ここでYは：

ハロゲン；

SO_2 -アルキル；

OH又はハロゲン基の1個又は複数で任意に置換されていてもよいアルキル；

CO-アルキル；

アラルキル；

COO-アルキル；及び

1個又は複数のOH基により任意に置換されていてもよいエーテル基から選択される1個又は複数の置換基で任意に置換されていてもよい)；

(iv) 天然又は非天然のアミノ酸、ペプチド又はペプチド誘導体から選択される可溶性基であり；

各 R^{11} は、 R^9 及び R^{10} について上記の (i) 又は (iv) で定義した可溶性基であるか、又は：

(v) OSO_3H 、 PO_3H_2 又は OPO_3H_2 ；

(vi) グアニジン及び四級アミン塩を除く、上記で定義したY；

(vii) $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_m[\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{m'}]_p[\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{m''}]_q\text{Y}$ 又は $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_t\text{NH}(\text{CH}_2)_{t'}\text{Y}$ (式中、p及びqはそれぞれ0又は1であり、m、m'、m''、t及びt'はそれぞれ独立して1~10の整数である)；及び

(viii) $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{14}\text{COR}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 又は SO_2R^{16} (式中、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{16} はそれぞれ、1個又は複数のヘテロ原子を任意に含有していてもよいアルキル基であり、これらはOH、 NH_2 、ハロゲン及び NO_2 から選択される1個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく、 R^{14} 及び R^{15} はそれぞれ独立してH又はアルキルであり、n及びn'はそれぞれ独立して0、1、2又は3である)；

(ix) 1個又は複数のヒドロキシル基又は1個又は複数のY基により任意に置換されていてもよいエーテル又はポリエーテル；

(x) $(\text{CH}_2)_r\text{NH}_2$ (式中、rは0、1、2又は3である)；

(xi) $(\text{CH}_2)_{r'}\text{OH}$ (式中、r'は0、1、2又は3である)；

(xii) $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$ (式中、 R^{17} はH又はアルキルであり、n''は0、1、2又は3であり、 R^{18} は、それぞれがハロゲン、 NO_2 、OH、アルコキシ、 NH_2 、 COOH 、 CONH_2 及び CF_3 から選択される1個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール基である)；

(xiii) $\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ (式中、 R^{19} 及び R^{20} はそれぞれ独立して、H、アルキル、アラルキル、CO-アルキル又はアリールであるが、但し R^{19} 及び R^{20} の少なくとも一方はH以外であるか又は R^{19} 及び R^{20} は連結してN、O及びSから選択される1個又は複数のヘテロ原子を任意に含んでもよい環状基を形成し、上記のアルキル、アリール又は環状基は、ハロゲン、 NO_2 、OH、アルコキシ、 NH_2 、 COOH 、 CH_2CO_2 -アルキル、 CONH_2 及び CF_3 から選択される1個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい)；

(xiv) それぞれがアルキル、アルコキシ又はCO-アルキル基の1個又は複数で任意に置換されていてもよいN-ピペリジニル、N-ピロリジニル又はN-チオモルホリニルから選択され；

ここで、 R^6 及び R^7 の少なくとも一方は、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{14}\text{COR}^{12}$ 基又は少なくとも1つの $-\text{N}-$ を含有する脂環式基であり、該脂環式基は、アルキル、アルコキシ、

10

20

30

40

50

C O - アルキル又はアラルキル基の 1 個又は複数で任意に置換されていてもよい) の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 0 8 】

本発明の第四の態様は、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は担体と混合された上記の化合物を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 0 9 】

本発明の第五の態様は、増殖性障害、ウイルス性障害、卒中 (stroke)、糖尿病、C N S 障害及び脱毛症の 1 つ又は複数を経済するための薬剤の製造における上記の化合物の使用に関する。

【 0 0 1 0 】

本発明の第六の態様は、プロテインキナーゼを阻害するための上記の化合物の使用に関する。

【 0 0 1 1 】

本発明の第七の態様は、プロテインキナーゼを阻害できるさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける上記の化合物の使用に関する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 2 】

本明細書において用いられるように、用語「アルキル」は、1 ~ 8 の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖の両方のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを含み、用語「低級アルキル」は、1 ~ 4 の炭素原子を有する基に対して同様に用いられる。

【 0 0 1 3 】

本明細書において用いられるように、用語「アリール」は、置換 (単置換又は多置換) 若しくは未置換の単芳香族又は多芳香族系のことをいい、該多芳香族系は、縮合されていてもよいし、縮合されていなくてもよい。好ましくは、用語「アリール」は、6 ~ 10 の炭素原子を有する基、例えばフェニル、ナフチルなどを含む。用語「アリール」は、用語「芳香族」と同義である。

【 0 0 1 4 】

用語「アラルキル」は、上記の用語アルキルとアリールとの連結として用いられる。好ましいアラルキル基は、 CH_2Ph 及び $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ などを含む。

【 0 0 1 5 】

用語「脂環式」とは、環状脂肪族基のことをいう。

【 0 0 1 6 】

用語「脂肪族」とは、当該技術におけるその通常の意味であり、非芳香族基、例えばアルカン、アルケン及びアルキン並びにそれらの置換誘導体を含む。

【 0 0 1 7 】

本明細書において用いられるように、用語「炭水化物誘導体」は、一般式 $\text{C}_x(\text{H}_2\text{O})_y$ の化合物又はそれらの誘導体のことをいう。好ましくは、炭水化物は単糖、二糖又は三糖である。単糖は、直鎖又は環状のいずれかの分子として存在でき、それらが有する炭素原子の数に応じて分類される。トリオースは 3 つの炭素を有し、テトロースは 4 つ、ペントースは 5 つ及びヘキソースは 6 つである。これらの下位の群のそれぞれは、分子がアルデヒド基 (- CHO) 又はケトン基 (C = O) のどちらを有するかに基づいて、アルドース及びケトースにさらに分類してよい。単糖の典型的な例は、グルコース、フラクトース及びガラクトースを含む。二糖は 2 つの連結された単糖分子からなり、例えばマルトース及びラクトースを含む。三糖は、3 つの連結された単糖分子からなる。

【 0 0 1 8 】

本明細書において用いられる用語「誘導体」は、実体 (entity) の化学修飾を含む。このような化学修飾の例は、ハロ基、アルキル基、アシル基又はアミノ基による水素原子の置換であろう。

【 0 0 1 9 】

用語「複素環」は、環の中に1個又は複数のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和の環状基のことをいう。用語「ヘテロアリール」は、芳香族である複素環式基のことをいう。

【0020】

本発明のある好ましい実施形態において、化合物は、次から選択される。

- 1 - (4 - {3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン [3] ;
 [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン [4] ;
 N - {3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - メタンスルホンアミド [5] ;
 N - {3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - メタンスルホンアミド [6] ;
 [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [7] ;
 [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [8] ;
 N - {3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - C, C, C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド [10] ;
 N - {3 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - C, C, C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド [11] ;
 N - {3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - C, C, C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド [12] ;
 N - {4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - アセトアミド [13] ;
 N - {4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - アセトアミド [14] ;
 N - {4 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - アセトアミド [15] ;
 N - {4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - アセトアミド [16] ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン [17] ;
 (4 - メタンスルホニル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [20] ;
 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [27] ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン [28] ;
 1 - (4 - {3 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン [46] ;
 {3 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル} - メタノール [47] ;
 {3 - ヒドロキシメチル - 5 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - メタノール [48] ;
 N - {3 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - メタンスルホンアミド [49] ;
 1 - (4 - {4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン [57] ;

10

20

30

40

50

1 - (4 - { 4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン [5 8] ;
 ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [5 9] ;
 [4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [6 0] ;
 [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [6 1] ;
 [4 - (2 - ベンジルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン [1 1 7] ;
 1 - (4 - { 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン [1 1 9] ;
 { 4 - [2 - (エチル - メチル - アミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イル } - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン [1 2 0] ;
 [4 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [1 2 1] ;
 { 5 - [2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル } - メタノール [1 3 2] ;
 { 4 - [4 - メチル - 2 - (チオフェン - 2 - スルホニルメチル) - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イル } - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン [1 3 8] ;
 { 4 - [2 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イル } - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン [1 4 4] ;
 ;
 N⁴ - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - N¹ - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン [1 4 9] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - アミン [1 5 0] ;
 4 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 2 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェノール [1 5 1] ;
 (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [1 5 6] ;
 ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン [1 5 7] ;
 [4 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [1 6 9] ;
 [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン [1 8 2] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [1 9 3] ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [1 9 4] ;
 [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [1 9 5] ;
 { 4 - メチル - 5 - [2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル } - メタノール [1 9 7] ;

10

20

30

40

50

{ 5 - [2 - (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル } - メタノール [2 0 0] ;
 [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン [2 0 1] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン [2 0 2] ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン [2 0 3] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [2 0 5] ;
 [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [2 0 6] ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [2 0 7] ;
 { 4 - メチル - 5 - [2 - (3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル } - メタノール [2 0 9] ;
 シクロプロピル - (4 - { 4 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン [2 1 3] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - メトキシ - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - アミン [2 1 5] ;

10

又はそれらの薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 1 】

本発明のある好ましい実施形態において、化合物は次から選択される。

1 - (4 - { 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン [3] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン [4] ;
 N - { 3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - メタンスルホンアミド [5] ;
 N - { 3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - メタンスルホンアミド [6] ;
 [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [7] ;
 [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン [8] ;
 N - { 3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - C , C , C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド [1 0] ;
 N - { 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - C , C , C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド [1 1] ;
 N - { 3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - C , C , C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド [1 2] ;
 N - { 4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド [1 3] ;
 N - { 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド [1 4] ;
 N - { 4 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド [1 5] ;

20

30

40

50

N - { 4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド [16] ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン [17] ;
 (4 - メタンスルホニル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [20] ;
 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン [27] ;
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン [28] ;
 1 - (4 - { 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン [46] ;
 { 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル } - メタノール [47] ;
 { 3 - ヒドロキシメチル - 5 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - メタノール [48] ;
 N - { 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - メタンスルホンアミド [49] ;

又はそれらの薬学的に許容される塩。

【 0022 】

式 I の化合物

上記のように、本発明のある態様は、上記で定義される式 I の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。

【 0023 】

好ましくは、式 I の化合物は、ピリミジン環に環炭素原子の 1 つを介して結合した単置換又は二置換のチアゾール - 3 - イル若しくはチアゾール - 5 - イル基を有する。

【 0024 】

最も好ましくは、複素環がチアゾール - 5 - イル基である。つまり、本発明のある好ましい実施形態において、 X^1 が S であり、 X^2 が N である。

【 0025 】

好ましくは、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、アルキル、 NH_2 及び NH - アルキル、 N - (アルキル)₂ 及び N - (アルキル)(アリール)から選択される。

【 0026 】

より好ましくは、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、アルキル、 NH_2 及び NH - アルキルから選択される。

【 0027 】

さらにより好ましくは、 R^1 がメチル、 NH_2 、 $NHMe$ 及び $NHEt$ から選択され、 R^2 がメチルである。さらにより好ましくは、 R^1 が Me である。

【 0028 】

別の好ましい実施形態において、 R^2 、 R^5 、 R^6 又は R^7 の少なくとも 1 つは、 R^9 若しくは R^{10} 含有基であるか、又は R^{11} である。

【 0029 】

ある特に好ましい実施形態において、 X^1 は S であり、 X^2 は N であり、Z は NH であり、 R^1 は Me であり、 R^2 はアルキル又はアミノであり、 R^3 は H であり、 R^5 、 R^6 及び R^7 の 1 又は 2 は CF_3 、 OH 、 O - アルキル、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、 NH - アルキル又は N - (アルキル)₂ であり、 R^2 、 R^5 、 R^6 又は R^7 の少なくとも 1 つは R^9 若しくは R^{10} 含有基であるか又は R^{11} である。

【 0030 】

別の好ましい実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の少なくとも 1 つは R^{11} である。

【 0 0 3 1 】

ある好ましい実施形態において、 R^{11} は、上記の(i)～(iv)において R^9 及び R^{10} について定義したような可溶性基であるか、又は上記で定義される(v)～(xiv)である。

【 0 0 3 2 】

別の好ましい実施形態において、 R^{11} は、上記の(i)～(iv)において R^9 及び R^{10} について定義したような可溶性基であるか、又は上記で定義される(v)～(vii)、(ix)～(xiv)であるか、又は：

$(CH_2)_n NR^{14} COR^{12}$ (式中、 R^{12} は、1個又は複数のヘテロ原子を任意に含んでいてもよいアルキル基であり、これはOH、 NH_2 及び NO_2 から選択される1個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい)、

$(CH_2)_n \cdot NR^{15} SO_2 R^{13}$ (式中、 R^{13} は、1個又は複数のヘテロ原子を任意に含んでいてもよいアルキル基であり、これはOH、 NH_2 、ハロゲン及び NO_2 から選択される1個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい)、

$SO_2 R^{16}$ (式中、 R^{16} は、1個又は複数のヘテロ原子を任意に含んでいてもよいアルキル基であり、これはOH、 NH_2 、ハロゲン及び NO_2 から選択される1個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい)

から選択され、

R^{14} 及び R^{15} は互いに独立して、H又はアルキルであり、そしてn及びn'はそれぞれ独立して、0、1、2又は3である。

【 0 0 3 3 】

好ましくは、可溶性基は R^{11} であり：

(a) グアニジンを除く、上記で定義されるY (ここで、Yは1個又は複数の=N-基を含む脂環式、芳香族又は複素環式基である)；

(b) $NHCO(CH_2)_m [NHCO(CH_2)_m \cdot]_p [NHCO(CH_2)_m \cdot]_q Y$ 又は $NHCO(CH_2)_t NH(CH_2)_t \cdot Y$ (ここで、p及びqはそれぞれ0又は1であり、m、m'、m''、t及びt'はそれぞれ、1～10の整数である)；又は

(c) $(CH_2)_n NR^{14} COR^{12}$ 、 $(CH_2)_n \cdot NR^{15} SO_2 R^{13}$ 、又は $SO_2 R^{16}$ (ここで、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{16} はそれぞれ、1個又は複数のヘテロ原子を任意に含んでいてもよいアルキル基であり、これはOH、 NH_2 、ハロゲン及び NO_2 から選択される1個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく、 R^{14} 及び R^{15} はそれぞれ独立して、H又はアルキルであり、n及びn'はそれぞれ独立して、0、1、2又は3である)

である。

【 0 0 3 4 】

好ましくは、可溶性基は R^{11} であり、 R^{11} は：

(a) グアニジンを除く、上記で定義されるY (ここで、Yは1個又は複数の=N-基を含む脂環式、芳香族又は複素環式基である)；

(b) $NHCO(CH_2)_m [NHCO(CH_2)_m \cdot]_p [NHCO(CH_2)_m \cdot]_q Y$ (ここで、p及びqはそれぞれ0又は1であり、m、m'及びm''はそれぞれ、1～10の整数である)；

(c) $NHCO R^{12}$ 又は $NHSO_2 R^{13}$ (ここで、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ、1個又は複数のヘテロ原子を任意に含んでいてもよいアルキル基であり、これはOH、 NH_2 、ハロゲン及び NO_2 から選択される1個又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい)

である。

【 0 0 3 5 】

さらにより好ましくは、Yは、-O-、-N-、 NH_2 、-NH-、=N-、四級アミン塩又はアミジンの官能基の1個又は複数を含む脂環式基であり、ここでYは、上記で定義される1個又は複数の置換基で任意に置換されていてもよい。好ましくは、Yはピリジ

ニル以外である。

【 0 0 3 6 】

さらにより好ましくは、Yは、それぞれSO₂-アルキル、1個又は複数のOH基で任意に置換されていてもよいアルキル、CO-アルキル、アラルキル、COO-アルキル及び1個又は複数のOH基で任意に置換されていてもよいエーテル基から選択される1個又は複数の置換基で任意に置換されていてもよいホルニル又はピペラジニル基である。

【 0 0 3 7 】

本発明のある特に好ましい実施形態において、Yは2-オキソ-ヘキサヒドロ-チエン[3,4-d]イミダゾール基である。

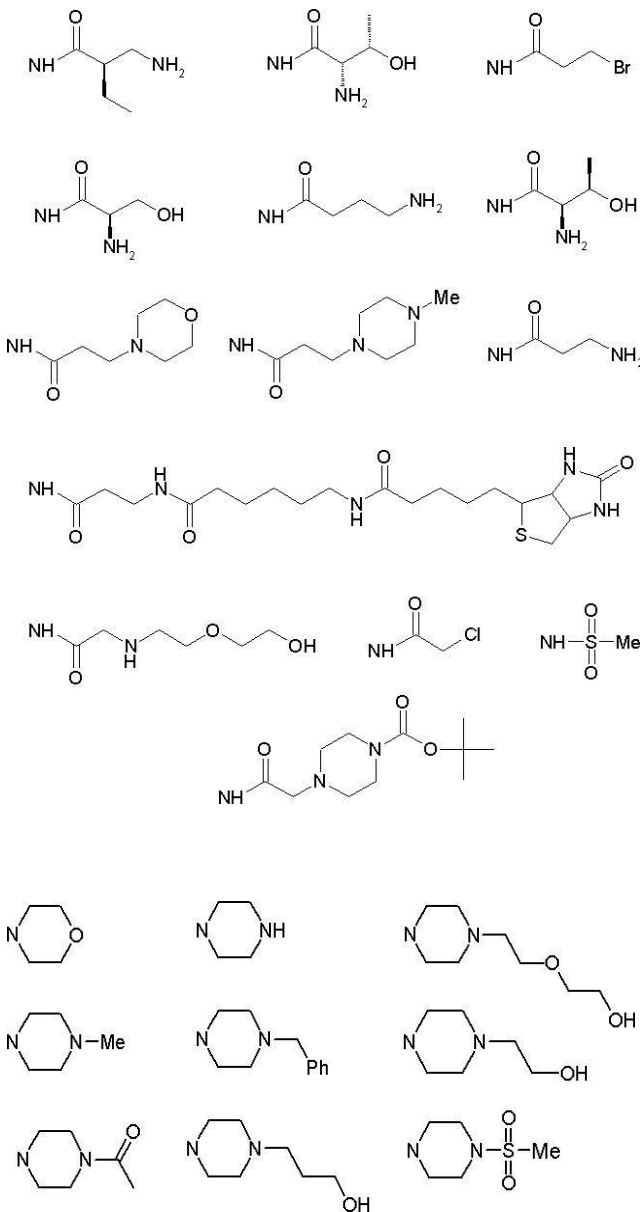
【 0 0 3 8 】

ある好ましい実施形態において、R²、R⁶又はR⁷の少なくとも1つはR¹¹である。

【 0 0 3 9 】

この実施形態について、好ましくは、R¹¹は次のものから選択される。

【 化 3 】

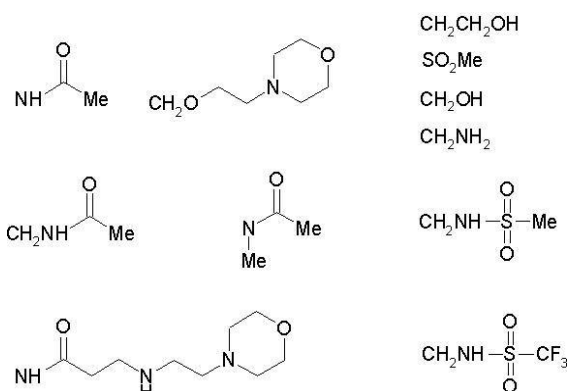


10

20

30

40



10

【 0 0 4 0 】

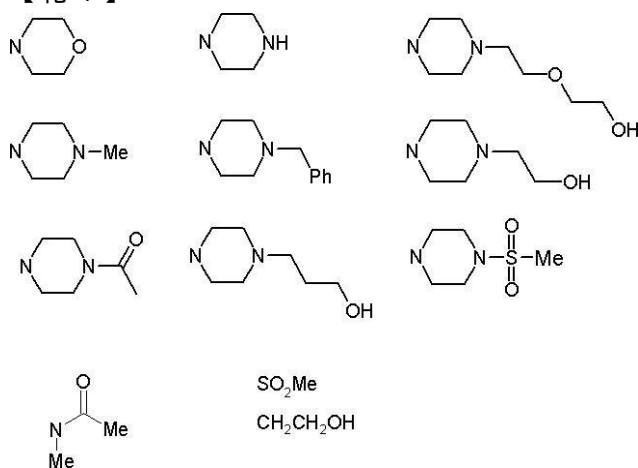
ある特に好ましい実施形態において、 R^6 又は R^7 は R^{11} である。より好ましくは、 R^6 が R^{11} であり、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 がそれぞれ独立して、アルキル、H、 CF_3 、OH、O-アルキル、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、NH-アルキル及びN-(アルキル) $_2$ から選択される。さらにより好ましくは、 R^6 が R^{11} であり、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 がそれぞれ独立して、アルキル、H、O-アルキル、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 及びNH-アルキルから選択される。さらにより好ましくは、 R^6 が R^{11} であり、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 が全てHであり、 R^2 がアルキル、O-アルキル、 NH_2 及びNH-アルキルから選択される。

【 0 0 4 1 】

20

この実施形態についてさらにより好ましくは、 R^{11} は：

【 化 4 】



30

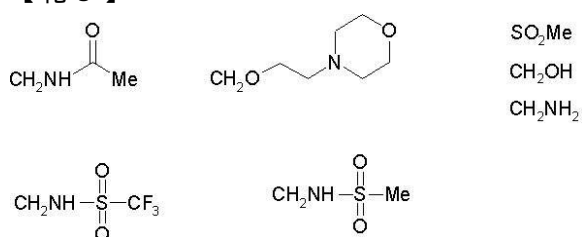
から選択される。

【 0 0 4 2 】

別の好ましい実施形態において、 R^7 は R^{11} であり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 は全てHであり、 R^2 はアルキル、O-アルキル、 NH_2 及びNH-アルキルから選択される。この実施形態について好ましくは、 R^{11} は：

40

【 化 5 】



から選択される。

【 0 0 4 3 】

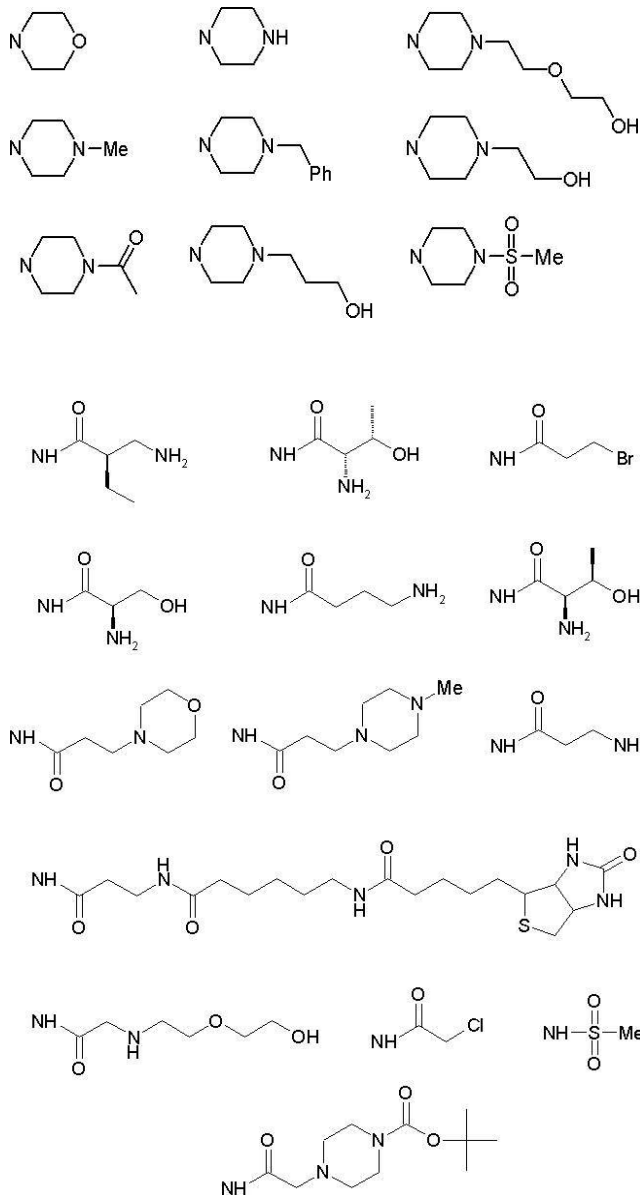
50

本発明の別の好ましい実施形態において、 R^2 又は R^6 の少なくとも1つは R^{11} である。

【0044】

この実施形態について、 R^{11} は好ましくは次から選択される。

【化6】



10

20

30

【0045】

ある特に好ましい実施形態において、 R^6 は R^{11} である。

【0046】

R^6 が R^{11} であるこの実施形態について、好ましくは、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、アルキル、H、 CF_3 、OH、O-アルキル、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、NH-アルキル及びN-(アルキル)₂ から選択される。

40

【0047】

さらに好ましくは、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、アルキル、H、O-アルキル、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 及び NH-アルキルから選択される。

【0048】

さらに好ましくは、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は全てHであり、 R^2 はアルキル、O-アルキル、 NH_2 及び NH-アルキルから選択される。

【0049】

さらに好ましくは、 R^{11} は：

50

【 0 0 5 5 】

ある好ましい実施形態において、 R^3 は H である。

【 0 0 5 6 】

本発明のある好ましい実施形態において、 R^1 はメチルであり、Z は NH であり、 R^3 は H である。

【 0 0 5 7 】

ある好ましい実施形態において、Z は NH である。

【 0 0 5 8 】

別の好ましい実施形態において、Z は NHCOCH_2 である。この実施形態について好ましくは、 R^2 は $\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、NH-アルキル、アルキルであり、より好ましくは、 NMe_2 、 NHEt 又は Me である。この実施形態について好ましくは、 R^3 が H であり、 R^1 がアルキルであり、より好ましくは、Me である。この実施形態について好ましくは、 $R^4 \sim 8$ がそれぞれ独立して、H、 NO_2 、アルコキシ及びハロゲン、より好ましくは H、 NO_2 、クロロ及び OMe から選択される。

10

【 0 0 5 9 】

ある好ましい実施形態において、Z は -NH- であり、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも 1 つは $(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$ 及び $\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ から選択される。

【 0 0 6 0 】

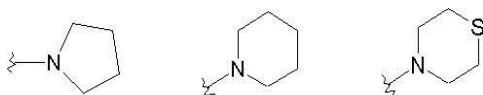
別の好ましい実施形態において、Z は -NH- であり、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも 1 つは N-ピペリジニル、N-ピロリジニル又は N-チオモルホリニルであり、これらのそれぞれはアルキル、アルコキシ又は CO-アルキル基の 1 個又は複数で任意に置換されていてもよい。この実施形態について好ましくは、 R^1 はアルキルであり、より好ましくは Me であり、 R^3 は H である。この実施形態について好ましくは、 R^1 はアルキル、 NH_2 、NH-アルキル、ヒドロキシ置換アルキル又はピリジニルであり、より好ましくは Me、 NH_2 、 NHEt 、 CH_2OH 又は 3-ピリジニルである。この実施形態について好ましくは、 $R^4 \sim R^8$ の残りはそれぞれ独立して、H、アルキル及びアルコキシ、より好ましくは H、Me 及び OMe から選択される。さらにより好ましくは、 R^6 は N-ピペリジニル、N-ピロリジニル又は N-チオモルホリニルであり、 R^7 は H、Me 又は OMe であり、 R^4 、 R^5 及び R^8 は全て H である。

20

【 0 0 6 1 】

より好ましくは、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも 1 つは：

【 化 9 】



30

から選択される。

【 0 0 6 2 】

ある好ましい実施形態において、Z は -NH- であり、 R^6 及び R^7 の一方は：

$(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$ ；

$\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ；並びに

それぞれがアルキル、アルコキシ又は CO-アルキル基の 1 個又は複数で任意に置換されていてもよい N-ピペリジニル、N-ピロリジニル及び N-チオモルホリニルから選択され、 R^6 及び R^7 の他方は H、アルキル又はアルコキシ、好ましくは H、Me 又は OMe である。

40

【 0 0 6 3 】

ある好ましい実施形態において、Z は -NH- であり、 $R^4 \sim R^8$ の 2 つが連結して 1 個又は複数の酸素を含有する環状エーテルを形成している。

【 0 0 6 4 】

より好ましくは、 R^6 と R^7 が連結して 1 個又は複数の酸素を含有する環状エーテルを

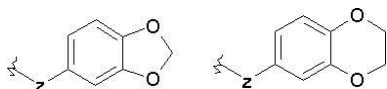
50

形成している。この実施形態について好ましくは、 R^4 、 R^5 及び R^8 は H である。この実施形態について好ましくは、 R^2 は NH - アルキル、 NH_2 、ピリジニル又は NH - アラルキル、より好ましくは $NHEt$ 、 NH_2 、3 - ピリジニル又は $NHCH_2CH_2Ph$ である。この実施形態について好ましくは、 R^1 はアルキル、より好ましくは Me である。

【0065】

さらにより好ましくは、 R^6 及び R^7 は連結して次に示す環状エーテルを形成している。

【化10】



10

【0066】

ある好ましい実施形態において、 R^6 及び R^7 の少なくとも1つは $(CH_2)_n - NR^{17}COR^{18}$ 又は $SO_2NR^{19}R^{20}$ である。

【0067】

ある特に好ましい実施形態において、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも1つは $(CH_2)_n - NR^{17}COR^{18}$ である。好ましくは、 n は1であり、 R^{17} は H であり、 R^{18} はフェニル又はピリジニルである。

【0068】

ある特に好ましい実施形態において、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも1つは $SO_2NR^{19}R^{20}$ である。

20

【0069】

より好ましくは、

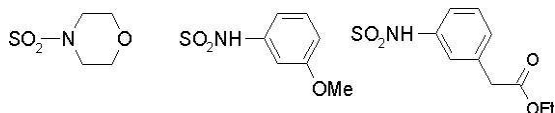
- (i) R^{19} 及び R^{20} の一方は H であり、他方はアルキル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール基であり、これらのそれぞれはアルコキシ、アルキル、OH 又は CH_2CO_2 - アルキル基の1個又は複数で任意に置換されていてもよい；
- (ii) R^{19} 及び R^{20} はそれぞれ独立してアルキルであるか；又は
- (iii) R^{19} 及び R^{20} はそれらが結合している窒素と共に連結してモルホリニル基を形成している。

30

【0070】

別の好ましい実施形態において、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも1つは：

【化11】



$CH_2NHCOPh$ 、 CH_2NHCO - ピリジニル、 $SO_2NHCOMe$ 、 SO_2NHCCH_2Ph 、 SO_2NHMe 、 $SO_2NHC(Me)_2CH_2OH$ 、 SO_2NH^iPr 、 SO_2NHEt 、 SO_2NEt_2 、 $SO_2NHCH_2CH_2OH$ 及び $SO_2NHCH_2CH_2OMe$ から選択される。

40

【0071】

ある特に好ましい実施形態において、 R^4 、 R^5 及び R^8 は全て H であり、 R^6 及び R^7 の一方は次の：

【化12】



$CH_2NHCOPh$ 、 CH_2NHCO - ピリジニル、 $SO_2NHCOMe$ 、 SO_2NHC

50

H_2Ph 、 $SO_2NHC(Me)_2CH_2OH$ 、 SO_2NHMe 、 SO_2NH^iPr 、 SO_2NHEt 、 SO_2NEt_2 、 $SO_2NHCH_2CH_2OH$ 及び $SO_2NHCH_2CH_2OMe$ から選択され、

R^6 及び R^7 の他方はH、アルキル又はアルコキシ、好ましくはH、MeO又はMeである。

【0072】

別の好ましい実施形態において、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は全てHであり、 R^6 は $SO_2NHCH_2CH_2OMe$ である。

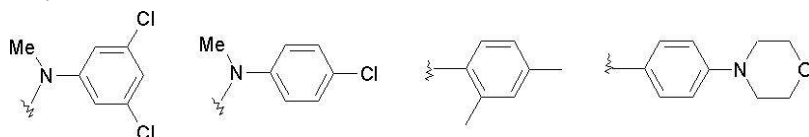
【0073】

ある好ましい実施形態において、 R^2 は、アリール、アリール- R^9 、 NH_2 、 NH (アルキル)、アルキル、 N (アルキル) $_2$ 、 N (アルキル)CO-アルキル、 N (アルキル)(アリール)、 NH (アリール)、 CH_2OH から選択され、上記のアルキル及びアリール基は、アルコキシ、ハロ、 CF_3 又は R^{11} 基の1個又は複数で任意に置換されていてもよい。

【0074】

より好ましくは、 R^2 は、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me(Et))$ 、 $NHEt$ 、 NH^tBu 、Me、 $NHCH_2CH_2OMe$ 、 NMe_2 、 CH_2OH 、 $NHPh$ 、

【化13】

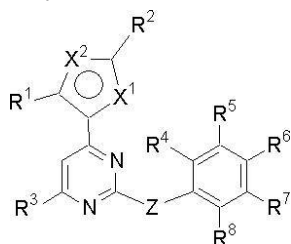


から選択される。

【0075】

本発明の別の態様は、式Iaの化合物又はその薬学的に許容される塩に関する：

【化14】



Ia

(式中、

X^1 及び X^2 の一方はSであり、 X^1 及び X^2 の他方はNであり；

ZはNH、 $NHCO$ 、 $CONH$ -アルキル、 $NHSO_2$ 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 SO -アルキル、 SO_2 -アルキル、 SO_2 、 SO 、S又はOであり

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルキル- R^9 、アリール、アリール- R^9 、アラルキル、アラルキル- R^9 、ハロゲノ、 NO_2 、CN、OH、O-アルキル、 COR^9 、 $COOR^9$ 、O-アリール、O- R^9 、 NH_2 、NH-アルキル、NH-アリール、N-(アルキル) $_2$ 、N-(アリール) $_2$ 、N-(アルキル)(アリール)、NH- R^9 、N-(R^9)(R^{10})、N-(アルキル)(R^9)、N-(アリール)(R^9)、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH$ -アルキル、 $CONH$ -アリール、 CON -(アルキル)(R^9)、 CON (アリール)(R^9)、 $CONH$ - R^9 、 CON -(R^9)(R^{10})、 SO_3H 、 SO_2 -アルキル、 SO_2 -アルキル- R^9 、 SO_2 -アリール、 SO_2 -アリール- R^9 、 SO_2NH_2 、 SO_2NH -

R^9 、 $SO_2N-(R^9)(R^{10})$ 、 CF_3 、 CO -アルキル、 CO -アルキル- R^9 、 CO -アリール、 CO -アリール- R^9 又は R^{11} であり、ここでアルキル、アリール、アラルキル基はハロゲン、 NO_2 、 OH 、 O -メチル、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 及び CF_3 から選択される1個又は複数の基でさらに置換されていてもよい；

R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立して；

(i) モノヒドロキシル化、ジヒドロキシル化又はポリヒドロキシル化脂環式基；

ジヒドロキシル化若しくはポリヒドロキシル化脂肪族又は芳香族基；

炭水化物誘導体；

1個又は複数のヒドロキシル基で任意に置換されていてもよい O 及び N 又は S 含有複素環式基；

カルボキサミド、スルホキシド、スルホン若しくはスルホンアミド官能基含有脂肪族又は芳香族基；或いは

ハロゲン化アルキルカルボニル基；

(ii) $COOH$ 、 SO_3H 、 OSO_3H 、 PO_3H_2 又は OPO_3H_2 ；

(iii) Y （ここで、 Y は、 $=N-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 、四級アミン塩、グアニジン及びアミジン官能基の1個又は複数を含む脂環式、芳香族又は複素環式基であり、 Y は：

SO_2 -アルキル；

1個又は複数の OH 基で任意に置換されていてもよいアルキル；

CO -アルキル；

アラルキル；

COO -アルキル及び

1個又は複数の OH 基で任意に置換されていてもよいエーテル基から選択される1個又は複数の置換基で任意に置換されていてもよく、 Y はピリジニル以外である）；

(iv) 天然又は非天然のアミノ酸、ペプチド又はペプチド誘導体；

から選択される可溶性基であり；

各 R^{11} は、上記の(i)又は(iv)において R^9 及び R^{10} について定義される可溶性基であるか、又は：

(v) OSO_3H 、 PO_3H_2 又は OPO_3H_2 ；

(vi) 上記で定義される Y であるが、グアニジン及び四級アミン塩は除く；

(vii) $NHCO(CH_2)_m[NHCO(CH_2)_{m'}]_p[NHCO(CH_2)_m]_qY$ 又は $NHCO(CH_2)_tNH(CH_2)_{t'}Y$ （ここで、 p 及び q はそれぞれ0又は1であり、 m 、 m' 、 m'' 、 t 及び t' はそれぞれ独立して、1～10の整数である）；

(viii) $(CH_2)_nNR^{14}COR^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{15}SO_2R^{13}$ 又は SO_2R^{16} （ここで、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{16} はそれぞれ、1個又は複数のヘテロ原子を任意に含んでもよいアルキル基であり、これらは OH 、 NH_2 、ハロゲン及び NO_2 から選択される1個又は複数の置換基で任意に置換されていてもよく、 R^{14} 及び R^{15} はそれぞれ独立して、 H 又はアルキルであり、 n 及び n' はそれぞれ独立して0、1、2又は3である）；

(ix) 1若しくは複数のヒドロキシル基又は1若しくは複数の Y 基で任意に置換されていてもよいエーテル又はポリエーテル；

(x) $(CH_2)_rNH_2$ （式中、 r は0、1、2又は3である）；

(xi) $(CH_2)_rOH$ （式中、 r は0、1、2又は3である）；

(xii) $(CH_2)_nNR^{17}COR^{18}$ （式中、 R^{17} は H 又はアルキルであり、 n は0、1、2又は3であり、 R^{18} は、ハロゲン、 NO_2 、 OH 、アルコキシ、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 及び CF_3 から選択される1個又は複数の置換基で任意に置換されていてもよいアリール基である）；

(xiii) $SO_2NR^{19}R^{20}$ （式中、 R^{19} 及び R^{20} はそれぞれ独立して、 H 、アル

10

20

30

40

50

キル又はアリールであるが、但し R^{19} 及び R^{20} の少なくとも1つはH以外であるか、又は R^{19} 及び R^{20} は連結してN、O及びSから選択される1個又は複数のヘテロ原子を任意に含有してもよい環式基を形成し、該アルキル、アリール又は環式基は、ハロゲン、 NO_2 、OH、アルコキシ、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 及び CF_3 から選択される1個又は複数の置換基で任意に置換されていてもよい)

から選択されるが、

但し、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも1つは $(CH_2)_n \cdot NR^{17}COR^{18}$ 及び $SO_2NR^{19}R^{20}$ から選択される)。

【0076】

本発明のある好ましい実施形態において、 R^6 及び R^7 の少なくとも1つは、 $(CH_2)_n \cdot NR^{17}COR^{18}$ 又は $SO_2NR^{19}R^{20}$ である。 10

【0077】

本発明の別の好ましい実施形態において、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも1つは、 $(CH_2)_n \cdot NR^{17}COR^{18}$ である。より好ましくは、 n は1であり、 R^{17} はHであり、 R^{18} はフェニルである。

【0078】

本発明のある好ましい実施形態において、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも1つは、 $SO_2NR^{19}R^{20}$ である。

【0079】

より好ましくは、 20

(i) R^{19} 及び R^{20} の一方はHであり、他方は、それぞれがアルコキシ基で任意に置換されていてもよいアルキル又はアリール基であるか；

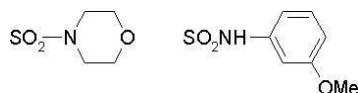
(ii) R^{19} 及び R^{20} はそれぞれ独立してアルキル基であるか；又は

(iii) R^{19} 及び R^{20} は、それらが結合している窒素と共に連結してモルホリン基を形成している。

【0080】

ある特に好ましい実施形態において、 $R^4 \sim R^8$ の少なくとも1つは：

【化15】



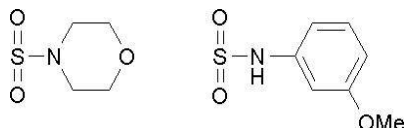
30

$CH_2NHCOPh$ 、 SO_2NHMe 、 SO_2NHEt 及び $SO_2NHCH_2CH_2OMe$ から選択される。

【0081】

さらにより好ましい実施形態において、 R^4 、 R^5 及び R^8 は全てHであり、 R^6 はH又はMeであり、 R^7 は次から選択される：

【化16】



40

CH_2 、 $NHCOPh$ 、 SO_2NHMe 及び SO_2NHEt 。

【0082】

別のより好ましい実施形態において、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は全てHであり、 R^6 は $SO_2NHCH_2CH_2OMe$ である。

【0083】

本発明のある特に好ましい実施形態において、式Iの化合物は、化合物[9]、[21]、[22]、[26]、[29]、[30]～[33]、[36]～[41]、[43] 50

〕、〔 5 2 〕～〔 5 6 〕、〔 6 2 〕～〔 7 8 〕、〔 8 0 〕～〔 8 2 〕、〔 8 4 〕、〔 9 1 〕～〔 9 8 〕、〔 1 0 2 〕、〔 1 1 0 〕、〔 1 7 7 〕～〔 1 8 1 〕、〔 1 8 3 〕、〔 1 9 3 〕～〔 1 9 5 〕、〔 1 9 7 〕～〔 1 9 9 〕、〔 2 0 1 〕～〔 2 0 9 〕及び〔 2 1 6 〕から選択される。

【 0 0 8 4 】

本発明の別の特に好ましい実施形態において、式 I a の化合物は、次から選択される。

N - { 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - ベンズアミド [9] ;

N - メチル - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド [2 1] ;

3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド [2 2] ;

3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド [2 6] ;

N - エチル - 3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド [2 9] ;

3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - エチル - ベンゼンスルホンアミド [3 0] ;

N - エチル - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド [3 1] ;

N - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド [3 2] ;

3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド [3 3] ;

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - [4 - メチル - 3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - アミン [3 6] ;

[4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - [4 - メチル - 3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - アミン [3 7] ;

[4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - [4 - メチル - 3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - アミン [3 8] ;

4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド [3 9] ;

N - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド [4 0] ;

4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド [4 1] ;

4 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド [4 3] ;

N , N - ジエチル - 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド [5 2]

【 0 0 8 5 】

式 II の化合物

上記のように、本発明の別の態様は、上記で定義される式 II の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 8 6 】

R¹、R³⁻⁶、R⁷⁻⁸、Z、X¹、X²の好ましい定義は、式 I の化合物に関して上述したとおりである。

【 0 0 8 7 】

10

20

30

40

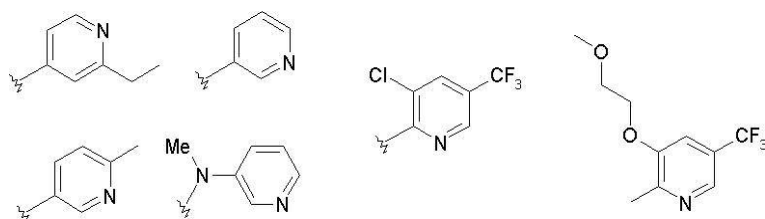
50

好ましくは、 R^2 は、ピリジニル、 N （メチル）ピリジニル、 NH （アラルキル）及び N （メチル）（アラルキル）から選択され、ここで、該ピリジニル又はアラルキル基は、1個又は複数のアルキル、 CF_3 又はエーテル基で任意に置換されていてよい。

【0088】

より好ましくは、 R^2 は、 $N(Me)CH_2Ph$ 、 $NHCH_2CH_2Ph$ 、 $NHCH_2Ph$ 、

【化17】



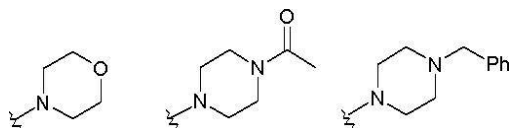
10

から選択される。

【0089】

ある好ましい実施形態において、 R^6 は、

【化18】



20

から選択される脂環式基である。

【0090】

この実施形態について好ましくは、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、 H 、アルキル、アルコキシ及びハロから選択される。より好ましくは、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は全て H である。

【0091】

別の好ましい実施形態において、 R^6 又は R^7 は、 $CH_2NHCOMe$ である。この実施形態について好ましくは、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の残りはそれぞれ独立して、 H 、アルキル、アルコキシ及びハロから選択される。より好ましくは、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の残りは全て H である。

30

【0092】

ある特に好ましい実施形態において、式IIの化合物は、化合物[99]、[100]、[101]、[103]、[104]～[109]、[117]～[119]、[122]、[126]、[127]、[153]、[156]、[158]及び[162]～[165]から選択される。

【0093】

生物活性

40

ある好ましい実施形態において、本発明の化合物は、標準的72時間MTT細胞毒性アッセイにより測定して、ヒト細胞系での抗増殖性効果を示すことができる。好ましくは、本発明の化合物は、上記のMTTアッセイにより測定して、 $10\mu M$ 未満、より好ましくは $5\mu M$ 未満、さらにより好ましくは $1\mu M$ 未満の IC_{50} 値を示す。さらにより好ましくは、該化合物は、 $0.5\mu M$ 未満、さらにより好ましくは $0.2\mu M$ 未満の IC_{50} 値を示す。

【0094】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、付随する実施例部分で記載されるアッセイにより測定して、1つ又は複数のプロテインキナーゼを阻害することができる。好ましくは、本発明の化合物は、 $10\mu M$ 未満、好ましくは $5\mu M$ 未満、さらにより好ま

50

しくは $1 \mu\text{M}$ 未満又は $0.5 \mu\text{M}$ 未満、さらにより好ましくは $0.1 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示す。

【0095】

さらにより好ましくは、上記の化合物は、 $0.01 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示す。例えば、好ましくは、該化合物は、表1の番号[5]～[7]、[13]、[18]～[28]、[30]、[31]、[34]、[35]、[38]～[40]及び[44]～[49]の化合物から選択される。

【0096】

さらにより好ましくは、上記の化合物は、 $0.005 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示す。例えば、好ましくは、該化合物は、表1の番号[5]、[6]、[19]～[22]、[24]、[26]～[28]、[31]、[34]、[35]、[39]、[40]及び[48]から選択される。

10

【0097】

さらにより好ましくは、上記の化合物は、 $0.002 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示す。例えば、好ましくは、該化合物は、表1の番号[19]、[20]、[27]、[28]、[35]及び[40]の化合物から選択される。さらにより好ましくは、該化合物は化合物[27]である。

【0098】

ある好ましい実施形態において、上記の化合物は、少なくとも4、より好ましくは少なくとも5、さらにより好ましくは少なくとも6、さらにより好ましくは少なくとも7、より好ましくは少なくとも8の pIC_{50} 値（ここで、 $\text{pIC}_{50} = -\log(\text{IC}_{50}, \text{M})$ ）を示す。

20

【0099】

ある好ましい実施形態において、本発明の化合物は、番号[59]及び[138]の化合物から選択される。

【0100】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、番号[19]、[27]、[34]、[37]、[38]、[55]及び[59]の化合物から選択される。

【0101】

ある好ましい実施形態において、本発明の化合物は、1つ又は複数の特定のキナーゼを、1つ又は複数の別のキナーゼを超えて阻害する選択性を示す。例えば、ある特に好ましい実施形態において、本発明の化合物は、CDK、GSK、オーロラ及びVEGFR2から選択される1つ又は複数のプロテインキナーゼを、1つ又は複数のその他のキナーゼを超えて阻害する活性を示す。より好ましくは、本発明の化合物は、少なくとも2倍、より好ましくは少なくとも5倍、さらにより好ましくは少なくとも10倍、さらにより好ましくは少なくとも25倍又は50倍で1つ又は複数のその他のキナーゼを超えて、CDK、GSK、オーロラキナーゼ又はVEGFR2への選択性を示す。

30

【0102】

治療的使用

本発明の化合物は、抗増殖性活性を有することが見出されており、よって、増殖性障害、例えば癌、白血病、並びに制御されない細胞増殖に関連するその他の障害、例えば乾癬及び再狭窄の治療において有用であると考えられる。

40

【0103】

よって、本発明のある態様は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の、増殖性障害を治療するための薬剤の製造における使用に関する。

【0104】

本明細書において用いられるように、「薬剤の製造」の句は、上記の化合物の1つ又は複数の薬剤としての直接の使用とともに、さらなる抗ウイルス剤及び/又は抗増殖性剤のためのスクリーニングプログラムにおけるその使用、或いはそのような薬剤の製造の任意の段階でのその使用を含む。

50

【 0 1 0 5 】

本明細書において定義されるように、本発明の範囲内での抗増殖性効果は、例えば任意の細胞系 A G S、H 1 2 9 9 又は S J S A - 1 を用いるインビトロ全細胞アッセイにおける細胞増殖を阻害する能力によるか、或いは適切なアッセイにおける H D M 2 と p 5 3 の間の相互作用の阻害を示すことにより、証明してよい。これらのアッセイは、それらを行う方法とともに、付随する実施例により詳細に記載される。このようなアッセイを用いて、本発明の関係において化合物が抗増殖性であるかを確かめてよい。

【 0 1 0 6 】

よって、ある好ましい実施形態は、増殖性障害の治療における本発明の 1 つ又は複数の化合物の使用に関する。好ましくは、増殖性障害は、癌又は白血病である。増殖性障害の用語は、本明細書において、細胞周期の制御を必要とする任意の障害、例えば循環器系障害、例えば再狭窄及び心筋症、自己免疫障害、例えば糸球体腎炎及びリウマチ性関節炎、皮膚障害、例えば乾癬、抗炎症性で抗真菌性で駆虫性の障害、例えばマラリア、肺気腫及び脱毛症を含む広い意味で用いられる。これらの障害において、本発明の化合物は、アポトーシスを誘導するか又は所望の細胞内で要求されるように、静止を維持する。

10

【 0 1 0 7 】

本発明の化合物は、細胞周期の任意の工程又は段階、例えば核膜の形成、細胞周期の静止期 (G 0) の終了 (e x i t)、G 1 期進行、染色体脱凝縮、核膜分解、S T A R T、D N A 複製の開始、D N A 複製の進行、D N A 複製の停止、中心体複製、G 2 期進行、有糸分裂又は減数分裂機能の活性化、染色体凝縮、中心体分離、微小管核形成、紡錘体の形成及び機能、微小管モータータンパク質との相互作用、染色分体の分離及び分配、有糸分裂機能の不活性化、収縮環の形成並びに細胞分裂機能を阻害できる。特に、本発明の化合物は、ある遺伝子の機能、例えばクロマチン結合、複製複合体の形成、複製のライセンス化、リン酸化又はその他の二次的な修飾活性、タンパク質分解、微小管結合、アクチン結合、セブチン結合、微小管形成中心核形成活性及び細胞周期シグナル経路の成分への結合に影響し得る。

20

【 0 1 0 8 】

ある実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも 1 種の C D K 酵素を阻害するのに十分な量で投与される。C D K 活性を測定するアッセイは、付随する実施例により詳細に記載される。

30

【 0 1 0 9 】

本発明のさらなる態様は、C D K 依存性障害の治療方法に関し、該方法は、その必要がある対象に、上記で定義される本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を、C D K を阻害するのに十分な量で投与することを含む。

【 0 1 1 0 】

別の態様は、本発明の化合物の有糸分裂阻害剤としての使用に関する。

【 0 1 1 1 】

さらに別の態様は、本発明の化合物の神経変性障害の治療のための使用に関する。

【 0 1 1 2 】

好ましくは、神経変性障害は、ニューロンアポトーシスである。

40

【 0 1 1 3 】

本発明の別の態様は、本発明の化合物の抗ウイルス剤としての使用に関する。

【 0 1 1 4 】

つまり、本発明の別の態様は、ウイルス性障害、例えばヒトサイトメガロウイルス (H C M V)、1 型単純ヘルペスウイルス (H S V - 1)、1 型ヒト免疫不全ウイルス (H I V - 1) 及び水痘帯状疱疹ウイルス (V Z V) を治療するための薬剤の製造のための本発明の化合物の使用に関する。

【 0 1 1 5 】

本発明のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ウイルス複製に関わる宿主細胞 C D K、すなわち C D K 2、C D K 7、C D K 8 及び C D K 9 の 1 つ又は複数を阻

50

害するのに十分な量で投与される [Wang D, De la Fuente C, Deng L, Wang L, Zilberman I, Eadie C, Healey M, Stein D, Denny T, Harrison LE, Meijer L, Kashanchi F. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 transcription by chemical cyclin-dependent kinase inhibitors. J. Virol. 2001; 75: 7266-7279]。

【0116】

本明細書で定義されるように、本発明の範囲内の抗ウイルス効果は、CDK2、CDK7、CDK8又はCDK9を阻害する能力により証明してよい。

【0117】

特に好ましい実施形態において、本発明は、CDK依存性又は感受性であるウイルス性障害の治療における1つ又は複数の本発明の化合物の使用に関する。CDK依存性障害は、1つ又は複数のCDK酵素の通常レベルを超える活性と関連する。このような障害は、好ましくは、CDK2、CDK7、CDK8及び/又はCDK9の異常なレベルの活性と関連する。CDK感受性障害は、CDKレベルにおける異常が主因ではないが、一次代謝異常の下流である障害である。このようなシナリオにおいて、CDK2、CDK7、CDK8及び/又はCDK9は、感受性代謝経路の一部であるということができ、よって、CDK阻害剤は、このような障害の治療において有効であり得る。

10

【0118】

別の態様は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の、糖尿病用薬剤の製造における使用に関する。

【0119】

20

特に好ましい実施形態において、糖尿病はII型糖尿病である。

【0120】

GSK3は、グリコーゲンシンターゼ(GS)をリン酸化するいくつかのプロテインキナーゼの1つである。骨格筋でのインスリンによるグリコーゲンシンターゼの刺激は、GSの脱リン酸化及び活性化に起因する。GSに対するGSK3の作用は、GSの活性解除及びそれによる筋肉でのグルコースのグリコーゲンへの変換の抑制をもたらす。

【0121】

II型糖尿病(インスリン非依存性真性糖尿病)は、多因子性の疾患である。高血糖は、インスリン分泌障害と連結した肝臓、筋肉及びその他の組織でのインスリン抵抗性による。骨格筋は、インスリン刺激グルコース取り込みの主要な部位であり、ここでグルコースは血中から除去されるか又はグリコーゲンに変換されるかのいずれかである。筋グリコーゲン堆積(deposition)は、グルコース恒常性の主要な決定因子であり、II型糖尿病は筋肉グリコーゲン貯蔵が異常である。GSK3活性の増加がII型糖尿病において重要であるという証拠がある[Chen, Y.H.; Hansen, L.; Chen, M.X.; Bjorbaek, C.; Vestergaard, H.; Hansen, T.; Cohen, P.T.; Pedersen, O. Diabetes, 1994, 43, 1234]。さらに、GSK3がII型糖尿病の筋肉細胞において過剰発現され、骨格筋GSK3活性とインスリン作用との間に逆の関係があることが証明されている[Nikoulina, S.E.; Ciraldi, T.P.; Mudaliar, S.; Mohideen, P.; Carter, L.; Henry, R.R. Diabetes, 2000, 49, 263]。

30

【0122】

40

GSK3阻害は、よって、特にII型の糖尿病、及び糖尿病性神経障害の治療において治療上重要である。

【0123】

GSK3は、GS以外の多くの基質をリン酸化することが知られており、多くの生化学的経路の調節に関与することに注目すべきである。例えば、GSKは中枢神経系及び末梢神経系において多く発現される。

【0124】

よって、別の態様は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の、CNS障害、例えば神経変性障害の治療のための薬剤の製造における使用に関する。好ましくは、該CNS障害はアルツハイマー病である。

50

【 0 1 2 5 】

タウ (T a u) は、アルツハイマー病の病因論に含まれてきた G S K - 3 基質である。健康な神経細胞において、タウは、チューブリンと共に微小管に組み立てられる。しかし、アルツハイマー病においては、タウは大きいフィラメントの濃縮体を形成し、これが神経細胞の微小管構造を破壊することにより、栄養分の輸送及び神経メッセージの伝達を損なう。

【 0 1 2 6 】

理論により結び付けられることは望まないが、G S K 3 阻害剤は、アルツハイマー病及びその他の神経変性疾患のいくつか、例えば進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症及びピック病の不変の特徴である微小管関連タンパク質タウの異常な過剰リン酸化を妨げ及び / 又は逆転させることができるであろうと考えられている。タウ遺伝子における変異は、前頭側頭型痴呆の遺伝型の原因となり、神経変性プロセスへのタウタンパク質の機能不全の関連を強調する [Goedert, M., Curr. Opin. Gen. Dev. 2001, 11, 343]。

10

【 0 1 2 7 】

別の態様は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の、双極性障害 (bipolar disorder) の治療のための薬剤の製造における使用に関する。

【 0 1 2 8 】

さらに別の態様は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の、卒中の治療のための薬剤の製造における使用に関する。

20

【 0 1 2 9 】

ニューロンアポトーシスの低減は、頭部外傷、卒中、癲癇及び運動ニューロン疾患の関係における重要な治療上の目標である [Mattson, M.P. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2000, 1, 120]。よって、神経細胞におけるアポトーシス促進性因子としての G S K 3 は、このプロテインキナーゼを、これらの疾患を治療するための阻害薬剤の設計における魅力的な治療上の標的にする。

【 0 1 3 0 】

さらに別の態様は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の、脱毛症の治療のための薬剤の製造における使用に関する。

【 0 1 3 1 】

毛髪の成長は、W n t シグナル経路、特に W n t - 3 により制御される。皮膚の組織培養モデル系において、 β -カテニンの非分解性変異体の発現は、より大きい増殖能力を有する推定上の幹細胞の集団の劇的な増加を導く [Zhu, A.J.; Watt, F.M. Development, 1999, 126, 2285]。この幹細胞の集団は、より高いレベルのカドヘリン非関連 β -カテニンを発現し [DasGupta, R.; Fuchs, E. Development, 1999, 126, 4557]、このことはそれらの高い増殖能力に貢献し得る。さらに、皮膚において切断型 β -カテニンを過剰発現するトランスジェニックマウスは、通常は胚形成の間にのみ確立される新規の毛包形態発生を受ける。よって、G S K 3 阻害剤の異所性の適用は、禿頭症の治療において及び化学療法誘導脱毛症後の毛髪増殖の保持において治療上有用であり得る。

30

【 0 1 3 2 】

本発明のさらなる態様は、G S K 3 依存性障害の治療方法に関し、該方法は、その必要がある対象に、上記で定義される本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を、G S K 3 を阻害するのに十分な量で投与することを含む。

40

【 0 1 3 3 】

好ましくは、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、G S K 3 を阻害するのに十分な量で投与される。

【 0 1 3 4 】

本発明のある実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも 1 種の P L K 酵素を阻害するのに十分な量で投与される。

【 0 1 3 5 】

本発明のさらなる態様は、P L K 依存性障害の治療方法に関し、該方法は、その必要が

50

ある対象に、上記で定義される本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を、P L Kを阻害するのに十分な量で投与することを含む。

【0136】

polo様キナーゼ (polo-like kinases (P L K)) は、セリン/スレオニンプロテインキナーゼのファミリーを構成する。キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) のpolo遺伝子座での有糸分裂変異体は、紡錘体異常を示し [Sunkel et al., J. Cell Sci., 1988, 89, 25]、poloは、有糸分裂キナーゼをコードすることが見いだされた [Llasmazares et al., Genes Dev., 1991, 5, 2153]。ヒトにおいては、3つの近接に関連するP L Kが存在する [Glover et al., Genes Dev., 1998, 12, 3777]。これらは、相同性が高いアミノ末端触媒キナーゼドメインを含み、これらのカルボキシル末端は、2又は3の保存された領域であるpoloボックスを含む。poloボックスの機能はまだ完全には理解されないままであるが、これらは、P L Kの細胞内区画への標的化 [Lee et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95, 9301; Leung et al., Nat. Struct. Biol., 2002, 9, 719]、その他のタンパク質との相互作用の媒介 [Kauselmann et al., EMBO J., 1999, 18, 5528] に携わるか、又は自己調節ドメインの一部を構成し得る [Nigg, Curr. Opin. Cell Biol., 1998, 10, 776]。さらに、poloボックス依存性P L K 1活性は、正しい中期/後期の移行及び細胞質分裂に必要である [Yuan et al., Cancer Res., 2002, 62, 4186; Seong et al., J. Biol. Chem., 2002, 277, 32282]。

10

【0137】

ヒトP L Kが、有糸分裂のいくつかの基礎的な態様を調節していることを研究が示している [Lane et al., J. Cell. Biol., 1996, 135, 1701; Cogswell et al., Cell Growth Differ., 2000, 11, 615]。特に、P L K 1活性は、G 2後期/前期初期の中心体の機能的成熟及びその後の双極紡錘体の確立に必要であると考えられている。小型干渉RNA (s i RNA) 技術による細胞P L K 1の欠乏も、このタンパク質が多数の有糸分裂プロセス及び細胞質分裂の完了に必要であることを証明している [Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, 99, 8672]。

20

【0138】

本発明のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、P L K 1を阻害するのに十分な量で投与される。

【0139】

3つのヒトP L Kのうち、P L K 1が最もよく特徴付けられている。これは、有糸分裂の開始 [Toyoshima-Morimoto et al., Nature, 2001, 410, 215; Roshak et al., Cell. Signalling, 2000, 12, 405]、DNA損傷チェックポイント活性化 [Smits et al., Nat. Cell Biol., 2000, 2, 672; van Vugt et al., J. Biol. Chem., 2001, 276, 41656]、後期促進複合体の調節 [Sumara et al., Mol. Cell, 2002, 9, 515; Golan et al., J. Biol. Chem., 2002, 277, 15552; Kotani et al., Mol. Cell, 1998, 1, 371]、プロテアソームのリン酸化 [Feng et al., Cell Growth Differ., 2001, 12, 29]、及び中心体複製及び成熟 [Dai et al., Oncogene, 2002, 21, 6195] を含むいくつかの細胞分裂サイクル効果を調節する。

30

【0140】

具体的には、有糸分裂の開始は、M期促進因子 (M P F)、サイクリン依存性キナーゼC D K 1とB型サイクリンとの複合体の活性化を必要とする [Nurse, Nature, 1990, 344, 503]。後者は、細胞周期のS期及びG 2期の間に蓄積し、W E E 1、M I K 1及びM Y T 1キナーゼにより、M P F複合体の阻害的リン酸化を促進する。G 2期の最後に、二特異性ホスファターゼC D C 2 5 Cによる対応する脱リン酸化が、M P Fの活性化を引き起こす [Nigg, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2001, 2, 21]。間期に、サイクリンBは細胞質に局在化し [Hagting et al., EMBO J., 1998, 17, 4127]、次いでこれは前期の間にリン酸化され、この事象が核の転位 (translocation) の原因となる [Hagting et al., Curr. Biol., 1999, 9, 680; Yang et al., J. Biol. Chem., 2001, 276, 3604]。前期の間の活性M P Fの核蓄積は、M期の事象を開始するのに重要であると考えられる [Taki

40

50

zawa et al., Curr. Opin. Cell Biol., 2000, 12, 658]。しかし、核のMPFは、CDC25Cにより相殺されない限り、WEE1により不活性に保たれている。間期の間に細胞質に局在化されたホスファターゼCDC25C自身が、前期の核に蓄積する[Seki et al., Mol. Biol. Cell, 1992, 3, 1373; Heald et al., Cell, 1993, 74, 463; Dalal et al., Mol. Cell. Biol., 1999, 19, 4465]。サイクリンB[Toyoshima-Morimoto et al., Nature, 2001, 410, 215]及びCDC25C[Toyoshima-Morimoto et al., EMBO Rep., 2002, 3, 341]の両方の核への移行は、PLK1によるリン酸化により促進される[Rosha et al., Cell. Signalling, 2000, 12, 405]。このキナーゼは、M期の開始の調節剤として重要である。

【0141】

10

ある特に好ましい実施形態において、本発明の化合物は、PLK1のATP拮抗的阻害剤である。

【0142】

この関係において、ATPアンタゴニズムとは、阻害剤化合物が、ATPの結合を損なうか又は廃止するような様式で酵素の活性部位に可逆的又は不可逆的に結合することにより、PLK触媒活性、すなわち、ATPから高分子PLK基質へのリン酸基転位を、減ずるか又は妨げる能力のことをいう。

【0143】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、PLK2及び/又はPLK3を阻害するのに十分な量で投与される。

20

【0144】

哺乳動物のPLK2(SNKとしても知られる)及びPLK3(PRK及びFNKとしても知られる)は、元来、前初期遺伝子産物であることが示された。PLK3キナーゼ活性は、S後期とG2期の間に頂点となるようである。これは、DNA損傷チェックポイント活性化及び厳しい酸化ストレスの間にも活性化される。PLK3は、細胞での微小管動態の調節及び中心体機能において重要な役割を演じ、調節解除されたPLK3発現は、細胞周期停止及びアポトーシスをもたらす[Wang et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22, 3450]。PLK2は、3つのPLKのうち、最も理解されていないホモログである。PLK2及びPLK3は共に、さらなる重要な有糸分裂後機能を有するだろう[Kauselmann et al., EMBO J., 1999, 18, 5528]。

30

【0145】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1種のオーロラキナーゼを阻害するのに十分な量で投与される。

【0146】

本発明のさらなる態様は、オーロラキナーゼ依存性障害を治療する方法に関し、該方法は、その必要がある対象に、上記で定義される本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を、オーロラキナーゼを阻害するのに十分な量で投与することを含む。

【0147】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1種のチロシンキナーゼを阻害するのに十分な量で投与される。

40

【0148】

好ましくは、チロシンキナーゼはAblesonチロシンキナーゼ(BCR-ABL)、FMS関連チロシンキナーゼ3(FLT3)、血小板由来成長因子(PDGF)受容体チロシンキナーゼ、又は血管内皮成長因子(VEGF)受容体チロシンキナーゼである。

【0149】

本発明のさらなる態様は、チロシンキナーゼ依存性障害を治療する方法に関し、該方法は、その必要がある対象に、上記で定義される本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を、チロシンキナーゼを阻害するのに十分な量で投与することを含む。

【0150】

別の態様は、本発明の化合物の、プロテインキナーゼを阻害するための使用に関する。

50

【 0 1 5 1 】

本発明のさらなる態様は、プロテインキナーゼを阻害する方法に関し、該方法は、該プロテインキナーゼを本発明の化合物に接触させることを含む。

【 0 1 5 2 】

好ましくは、プロテインキナーゼは、C D K、G S K、オーロラキナーゼ、P L K及びチロシンキナーゼから選択される。

【 0 1 5 3 】

この態様の好ましい実施形態において、プロテインキナーゼはサイクリン依存性キナーゼである。好ましくは、プロテインキナーゼは、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 4、C D K 6、C D K 7、C D K 8又はC D K 9であり、より好ましくはC D K 2である。

10

【 0 1 5 4 】

医薬組成物

本発明のさらなる態様は、1つ又は複数の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は担体と混合された本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。本発明の化合物（その薬学的に許容される塩、エステル及び薬学的に許容される溶媒和物を含む）は、単独で投与されるが、通常、特にヒトの治療のために、薬学上の担体、賦形剤又は希釈剤と混合して投与される。医薬組成物は、ヒト及び獣医学的薬剤におけるヒト又は動物への使用のためであってよい。

【 0 1 5 5 】

20

本明細書において記載される医薬組成物の種々の異なる形に適切なこのような賦形剤の例は、"Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and PJ Wellerに見出すことができる。

【 0 1 5 6 】

治療用途のための許容される担体又は希釈剤は、薬学技術において公知であり、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)に記載される。

【 0 1 5 7 】

適切な担体の例は、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどを含む。適切な希釈剤の例は、エタノール、グリセロール及び水を含む。

30

【 0 1 5 8 】

薬学的な担体、賦形剤又は希釈剤の選択は、意図する投与経路及び標準的な薬学的手法に関して選択できる。医薬組成物は、担体、賦形剤又は希釈剤として又はそれらに加えて、任意の適切な結合剤、滑沢剤、懸濁剤、被覆剤、可溶化剤を含んでよい。

【 0 1 5 9 】

適切な結合剤の例は、デンプン、ゼラチン、グルコース、無水ラクトース、フリーフローラクトース、 α -ラクトース、トウモロコシ甘味剤などの天然糖類、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウムのような天然及び合成のガム、カルボキシメチルセルロース並びにポリエチレングリコールを含む。

40

【 0 1 6 0 】

適切な滑沢剤の例は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。

【 0 1 6 1 】

防腐剤、安定剤、着色剤及び香料を、医薬組成物に加えてよい。防腐剤の例は、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸及びp - ヒドロキシ安息香酸を含む。抗酸化剤及び懸濁剤も用いてよい。

【 0 1 6 2 】

塩 / エステル

本発明の化合物は、塩又はエステル、特に薬学的に許容される塩又はエステルであり得

50

る。

【0163】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、その適切な酸付加物又は塩基性塩を含む。適切な薬学的塩の論評は、Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)に見出すことができる。塩は、例えば、無機強酸、例えば鉱酸、例えば硫酸、リン酸又はハロゲン化水素酸；強有機カルボン酸、例えば（例えばハロゲンにより）置換されたか又はされていない1～4の炭素原子のアルカンカルボン酸、例えば酢酸；飽和又は不飽和のジカルボン酸、例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸；ヒドロキシカルボン酸、例えばアスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸、アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸；安息香酸；又は有機スルホン酸、例えば（例えばハロゲンにより）置換されたか又はされていない（ $C_1 - C_4$ ）-アルキル-又はアリール-スルホン酸、例えばメタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸と形成される。

10

【0164】

エステルは、エステル化される官能基に応じて、有機酸又はアルコール/水酸化物のいずれかを用いて形成される。有機酸は、カルボン酸、例えば（例えばハロゲンにより）置換されたか又はされていない1～12の炭素原子のアルカンカルボン酸、例えば酢酸；飽和又は不飽和のジカルボン酸、例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸；ヒドロキシカルボン酸、例えばアスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸；アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸；安息香酸；有機スルホン酸、例えば（例えばハロゲンにより）置換されたか又はされていない（ $C_1 - C_4$ ）-アルキル-又はアリール-スルホン酸、例えばメタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸を含む。適切な水酸化物は、無機水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウムを含む。アルコールは、（例えばハロゲンにより）置換されてもされなくてもよい1～12の炭素原子のアルカンアルコールを含む。

20

【0165】

鏡像異性体/互変異性体

上記の本発明の全ての態様において、本発明は、適切である場合には、本発明の化合物の全ての鏡像異性体及び互変異性体を含む。当業者は、光学的特性（1個又は複数のキラ

30

【0166】

立体異性体及び幾何異性体

本発明の化合物のいくつかは、立体異性体及び/又は幾何異性体として存在してよい。すなわち、これらは、1個又は複数の不斉中心及び/又は幾何中心を有してよく、よって2以上の立体異性体及び/又は幾何異性体の形で存在してよい。本発明は、これらの阻害剤の全ての個別の立体異性体及び幾何異性体並びにそれらの混合物の使用を意図する。特許請求の範囲において用いられる用語は、それらの用語が適切な機能的活性を保持する（同じ程度である必要はないが）という条件においてこれらの形を含む。

40

【0167】

本発明は、該作用剤又は薬学的に許容されるそれらの塩の全ての適切な同位体的変形をも含む。本発明の作用剤又は薬学的に許容されるそれらの塩の同位体的変形は、少なくとも1つの原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量が天然において通常見出される原子質量とは異なる原子により置き換えられているものとして定義される。上記の作用剤及びその薬学的に許容される塩に組み込まれ得る同位元素の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位元素、それぞれ例えば 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl を含む。ある作用剤及びその薬学的に許容される塩の同位体的変形、例えば放射活性同位元素、例えば 3H 又は ^{14}C が組み込まれたものは、薬剤及び/又は基質の組織分布研究において有用で

50

ある。トリチウム標識、すなわち ^3H 及びカーボン - 14、すなわち ^{14}C の同位元素は、製造及び検出が容易なことから特に好ましい。さらに、同位元素、例えば重水素、すなわち ^2H での置換は、代謝的安定性がより大きい、例えばインビボ半減期が増大しているか又は必要投与量が少ないことに起因するある治療上の利点を与えるので、ある状況においては好ましいであろう。本発明の作用剤及びその薬学的に許容される塩の同位体的変形は、通常、適切な試薬の適切な同位体的変形を用いる通常の手法により製造できる。

【0168】

溶媒和物

本発明は、本発明の化合物の溶媒和物の形の使用も含む。特許請求の範囲において用いられる用語は、これらの形も意図する。

10

【0169】

多形

本発明は、さらに、種々の結晶形、多形及び（無）水和物の形の本発明の化合物にも関する。製薬工業においては、化学物質が、このような化合物の合成で用いられた溶媒から精製法及び／又は単離法をわずかに変化させることによりこのような形で単離できることは、よく確立されている。

【0170】

プロドラッグ

本発明は、さらに、プロドラッグの形の本発明の化合物を含む。このようなプロドラッグは、通常、ヒト又は哺乳動物の対象への投与の際に修飾が元に戻されるように1個又は複数の適切な基が修飾された本発明の化合物である。このような復帰は、インビボで復帰を行うためにこのようなプロドラッグと共に第二の作用剤を投与することも可能であるが、通常、このような対象に元来存在する酵素により行われる。このような修飾の例は、エステル（例えば上記のいずれもの）を含み、ここで復帰はエステラーゼなどにより行われ得る。他のこのような系は、当業者に公知である。

20

【0171】

投与

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、膣、非経口、筋肉内、腹腔内、動脈内、くも膜下腔内、気管支内、皮下、皮内、静脈内、経鼻、頬側又は舌下の投与経路に適合され得る。

【0172】

経口投与のために、具体的な使用は、圧縮錠剤、丸剤、錠剤、ゲリュール (g e l l u l e s)、ドロップ及びカプセルである。好ましくは、これらの組成物は、用量当たり1 ~ 250 mg、より好ましくは10 ~ 100 mgの有効成分を含む。

30

【0173】

投与のその他の形は、静脈内、動脈内、くも膜下腔内、皮下、皮内、腹腔内又は筋肉内で注射でき、かつ滅菌溶液又は滅菌可能な溶液から製造される溶液又はエマルジョンを含む。本発明の医薬組成物は、坐剤、膣坐剤、懸濁剤、エマルジョン、ローション剤、軟膏、クリーム、ゲル、スプレー、溶液又はダスティングパウダーの形であってもよい。

【0174】

経皮投与の別の手段は、皮膚パッチの使用による。例えば、有効成分を、ポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性エマルジョンからなるクリームに混合できる。活性成分は、1 ~ 10重量%の濃度で、必要であれば安定剤及び防腐剤と共に、ホワイトワックス又は軟性ホワイトパラフィンの基材からなる軟膏に混合することもできる。

40

【0175】

注射可能な形は、用量当たり10 ~ 1000 mg、好ましくは10 ~ 250 mgの有効成分を含んでよい。

【0176】

組成物は、単位剤形、すなわち単位用量、又は単位用量の複数若しくは分割単位 (s u b - u n i t) を含む個別のポーションの形で調剤されてよい。

【0177】

50

投与量

当業者は、過度の実験をすることなく、対象に投与するためのある当該組成物の適切な用量を容易に決定できる。典型的には、個別の患者に最適な実際の投与量を医師が決定し、それは、用いる特定の化合物の活性、代謝安定性及びその化合物が作用する長さ、年齢、体重、健康状態、性別、食餌、投与の形態及び時間、排泄速度、薬剤の併用、特定症状の重篤度、及び行われている個別の治療を含む種々の因子に依存する。本明細書に開示される投与量は、平均的な場合の例である。より高いか又はより低い投与量の範囲がよい個別の場合もちろんあり得、これらは本発明の範囲内である。

【0178】

必要に応じて、作用剤は、体重1kg当たり0.01~30mg、例えば0.1~10mg/kg、より好ましくは体重1kg当たり0.1~1mgの用量で投与してよい。

【0179】

例示的な実施形態において、10~150mg/日の1つ又は複数の用量を、悪性腫瘍の治療のために患者に投与する。

【0180】

併用

特定の好ましい実施形態において、1つ又は複数の本発明の化合物は、1つ又は複数のその他の抗癌剤、例えば市販されている現存する抗癌剤と併用投与される。このような場合、本発明の化合物は、1つ又は複数のその他の抗癌剤と連続的、同時又は逐次的に投与してよい。

【0181】

一般的に抗癌剤は、併用されるとより効果的である。特に、併用療法は、主要な毒性、作用機序及び耐性機構の重複を避けるために望ましい。さらに、ほとんどの薬剤をそれらの最大耐用量にて、これらの用量の間の時間間隔を最小にして投与することが望ましい。化学療法薬剤の併用の主な利点は、これが、生化学的相互作用を介してさらなる又は可能な相乗効果を促進し、単独の作用剤を用いた初期の化学療法に対して敏感であろう早期の腫瘍細胞における耐性の出現を減少させるだろう。併用する薬剤の選択における生化学的相互作用の使用の例は、ロイコボリンを投与して5-フルオロウラシルの活性細胞内代謝物のその標的、すなわちチミジレートシンターゼへの結合を増大させ、それによりその細胞毒性効果を増大させることにより証明される。

【0182】

癌及び白血病の現在の治療において、多くの併用が用いられる。医療行為のさらなる論評は、E. E. Vokes及びH. M. Golombにより編集され、Springerにより出版される"Oncologic Therapies"に見出すことができる。

【0183】

効果的な併用は、初期の特定の癌又はその癌由来の細胞系の治療において価値があることが知られているか又はそう考えられる作用剤を用いて、試験化合物の増殖阻害活性を研究することにより示唆されるだろう。この手順は、作用剤の投与の順序、すなわち、送達の前、同時又は後を決定するために用いることもできる。このような計画は、本明細書において同定される全ての周期作用剤の特性であり得る。

【0184】

天然/非天然アミノ酸

本発明のある好ましい実施形態において、 R^9 、 R^{10} 又は R^{11} は、天然又は非天然のアミノ酸であってよい。

【0185】

本明細書で用いられるように、「非天然のアミノ酸」の用語は、アミノ酸の誘導体のことをいい、例えば二置換アミノ酸、N-アルキルアミノ酸、乳酸、天然アミノ酸のハロゲン誘導体、例えばトリフルオロチロシン、p-Cl-フェニルアラニン、p-Br-フェニルアラニン、p-I-フェニルアラニン、L-アリル-グリシン、-アラニン、L--アミノ酪酸、L--アミノ酪酸、L--アミノイソ酪酸、L--アミノカプ

10

20

30

40

50

ロン酸、7-アミノヘプタン酸、L-メチオニンスルホン、L-ノルロイシン、L-ノルバリン、p-ニトロ-L-フェニルアラニン、L-ヒドロキシプロリン、L-チオプロリン、フェニルアラニン(Phe)のメチル誘導体、例えば4-メチル-Phe、ペンタメチル-Phe、L-Phe(4-アミノ)、L-Tyr(メチル)、L-Phe(4-イソプロピル)、L-Tic(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸)、L-ジアミノプロピオン酸及びL-Phe(4-ベンジル)を含んでよい。

【0186】

デバイス

本発明のある好ましい実施形態において、R⁹、R¹⁰又はR¹¹基は、2-フェニルアミノ-4-ヘテロアリール-ピリミジン化合物が基材上に固定化されることを可能にする。例えば、R⁹、R¹⁰又はR¹¹基は、固相、例えばマトリックス(マイクロタイタープレートのウェル、マイクロビーズ、メンブレンなど)に通常見出される官能化ポリマー(例えばアガロース、ポリアクリルアミド、ポリスチレンなど)への共有結合に用いることができるか、又は生化学的アッセイ若しくはアフィニティクロマトグラフィーに用いることができる化学官能基を有してよい。或いは、R⁹、R¹⁰又はR¹¹基は、その他の小分子(例えばビオチン)又はポリペプチド(例えば抗原)に連結してよく、これを、固定化された受容体(例えばビオチンの場合のアビジン若しくはストレプトアビジン、又は抗原の場合の特異的抗体)への結合を介する非共有結合の固定化に用いることができる。

10

【0187】

アッセイ

本発明の別の態様は、上記で定義される本発明の化合物の、次の：CDK、オーロラキナーゼ、GSK-3、PLK及び/又はチロシンキナーゼの1つ又は複数の活性に影響するさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける使用に関する。

20

【0188】

好ましくは、上記のアッセイは、CDK酵素、オーロラキナーゼ、チロシンキナーゼ、GSK又はPLK酵素の1つ又は複数を阻害できる候補化合物を同定できる。

【0189】

より好ましくは、上記のアッセイは競合的結合アッセイである。

【0190】

好ましくは候補化合物は、本発明の化合物の従来のSAR修飾によりつくられる。

30

【0191】

本明細書において用いられるように、「従来のSAR修飾」の用語は、化学的誘導体化により、与えられた化合物を変化させるための当該技術において知られる標準的な方法のことをいう。

【0192】

よって、ある態様において、同定される化合物は、別の化合物の開発のためのモデル(例えばテンプレート)として作用してよい。このような試験において用いられる化合物は、溶液中で遊離であるか、固体支持体に固定化されているか、細胞表面に保持されているか又は細胞内に位置してよい。活性の消滅又は化合物と試験される作用剤との間の結合複合体の形成を測定してよい。

40

【0193】

本発明のアッセイは、それにより多くの作用剤が試験されるスクリーニングであってよい。ある態様において、本発明のアッセイ方法は、ハイスループットスクリーニングである。

【0194】

本発明は、化合物に結合できる中和抗体が試験化合物と特異的に競合する競合薬剤スクリーニングアッセイの、化合物への結合のための使用をも意図する。

【0195】

スクリーニングの別の技術は、物質への適切な結合親和性を有する作用剤のハイスループットスクリーニング(HTS)を提供し、これはWO 84/03564に詳細に記載さ

50

れる方法に基づく。

本発明のアッセイ方法は、試験化合物の小規模及び大規模の両方のスクリーニング並びに定量的アッセイにおいても適することが期待される。

【0196】

好ましくは、競合的結合アッセイは、本発明の化合物をCDK、オーロラキナーゼ、GSK-3、PLK及び/又はチロシンキナーゼと、該CDK酵素の既知の基質の存在下に接触させ、そして該CDK酵素と既知の基質の間の相互作用における任意の変化を検出することを含む。

【0197】

本発明のさらなる態様は、リガンドのCDK、オーロラキナーゼ、GSK-3、PLK又はチロシンキナーゼ酵素への結合を検出する方法を提供し、該方法は：

(i) リガンドをCDK、オーロラキナーゼ、GSK-3、PLK及び/又はチロシンキナーゼ酵素と、該酵素の既知の基質の存在下に接触させる工程；

(ii) 上記の酵素と既知の基質との間の相互作用の任意の変化を検出する工程を含み、上記のリガンドは本発明の化合物である。

【0198】

本発明のある態様は：

(a) 上記のアッセイ方法を行う工程；

(b) リガンド結合ドメインに結合できる1個又は複数のリガンドを同定する工程；及び

(c) 1個又は複数の上記のリガンドを多量に製造する工程

を含むプロセスに関する。

【0199】

本発明の別の態様は：

(a) 上記のアッセイ方法を行う工程；

(b) リガンド結合ドメインに結合できる1個又は複数のリガンドを同定する工程；及び

(c) 1個又は複数の上記のリガンドを含む医薬組成物を製造する工程

を含むプロセスを提供する。

【0200】

本発明の別の態様は：

(a) 上記のアッセイ方法を行う工程；

(b) リガンド結合ドメインに結合できる1個又は複数のリガンドを同定する工程；

(c) リガンド結合ドメインに結合できる1個又は複数の上記のリガンドを修飾する工程；

(d) 上記のアッセイ方法を行う工程；

(e) 任意に、1個又は複数の上記のリガンドを含む医薬組成物を製造する工程

を含むプロセスを提供する。

【0201】

本発明は、上記の方法により同定されるリガンドにも関する。

【0202】

さらに別の本発明の態様は、上記の方法により同定されるリガンドを含む医薬組成物に関する。

【0203】

本発明の別の態様は、上記の方法により同定されるリガンドの、増殖性障害の治療用の医薬組成物の製造における使用に関する。

【0204】

上記の方法は、1つ又は複数のCDK酵素の阻害剤として有用なリガンドのスクリーニングに用いてよい。

【0205】

本発明を、実施例によりさらに説明する。

【実施例1】

10

20

30

40

50

【0206】

一般。化合物は、上記で概説した一般的な方法に従って製造した：Wang et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 1662-1675。NMRスペクトルは、Varian INOVA-500装置を用いて得た。ケミカルシフトは、テトラメチルシラン内部標準に対する百万分の一で報告する。質量スペクトルは、Waters ZQ2000エレクトロスプレーイオン化（ESI）シングル四重極子質量分析計を用いて得た。分析及び分取RP-HPLCは、それぞれ、Vydac 218TP54（250×4.6mm）及び218TP1022（250×22mm）カラムを用いて行った。1mL/分（分析）及び9mL/分（分取）の流速でH₂O/MeCN系（0.1%CF₃COOH含有）を用いる直線勾配溶出を行った。純度は、クロマトグラムの積分により評価した（ $\lambda = 254\text{ nm}$ ）。シリカゲル（EM Kieselgel 60、0.040~0.063mm、Merck社製）又はISOLUTEプレパックカラム（Jones Chromatography Ltd.社製、UK）をフラッシュクロマトグラフィーに用いた。

10

【0207】

化学合成。可溶性部分の共有結合は、当該技術において知られるいくつかの方法で達成できる（Wermuth CG. Preparation of water-soluble compounds by covalent attachment of solubilizing moieties. In: Practice of Medicinal Chemistry; Academic Press: London, UK, 1996; pp 755-776）。例えば、2-フェニルアミノ-4-ヘテロアリール-ピリミジン誘導体又はそれらの合成前駆体のアミノ置換基は、適切な可溶性部分前駆体のカルボニル官能基を用いるアシル化又はアルキル化できる。同様に、2-フェニルアミノ-4-ヘテロアリール-ピリミジン誘導体のカルボニル基は、適切な可溶性部分前駆体を用いてアミノ化又はアルキル化できる。フェニルアミノ-4-ヘテロアリール-ピリミジン又は前駆体の芳香族炭素上のハロゲン基は、可溶性部分前駆体の求核基により置換できる。適切な2-フェニルアミノ-4-ヘテロアリール-ピリミジン前駆体は、Fischerら（WO 01/072745及びWO 03/029248；Cyclacel Limited）の教示に従って製造できる。本発明の化合物は、WO 01/072745及びWO 03/029248に開示される方法により製造できる。

20

【実施例2】

【0208】

{3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸2-メトキシ-エチルエステル（1）。黄色の固体。Mp 182~184。元素分析RP-HPLC： $t_R = 13.8$ 分（10~70% MeCN；純度97%）。¹H-NMR（CD₃OD）：2.59（s, 3H, CH₃）、3.35（s, 3H, CH₃）、3.60（m, 2H, CH₂）、3.71（s, 2H, CH₂）、4.24（q, 2H, J = 4.5 Hz, CH₂）、7.02（d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-H）、7.06（d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H）、7.30（t, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H）、7.55（d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-H）、7.61（s, 1H, Ph-H）、8.39（d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H）。MS（ESI⁺）m/z 400.44 [M+H]⁺（C₁₉H₂₁N₅O₃S計算値：399.47）。

30

【0209】

[4-(2-tert-ブチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メチル-3-ニトロ-フェニル)-アミン（2）。1-(2-tert-ブチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-3-ジメチルアミノ-プロペノンとN-(4-メチル-3-ニトロ-フェニル)-グアニジン硝酸塩との縮合による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC： $t_R = 18.5$ 分（10~70% MeCN；純度97%）。¹H-NMR（DMSO-d₆）：1.39（s, 9H, CH₃）、2.44（s, 3H, CH₃）、2.50（s, 3H, CH₃）、6.95（d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H）、7.38（d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H）、7.89（d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H）、7.92（br. s, 1H, NH）、8.36（d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H）、8.56（d, 1

40

50

H, J = 2.5 Hz, Ph-H)、9.81 (s br, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 399.37 [M+H]⁺ (C₁₉H₂₂N₆O₂S 計算値: 398.48)。

【0210】

1 - (4 - {3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (3)。
前駆体 1 - [4 - (3 - ニトロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノンを、オレンジ色の固体として、記載されたようにして製造した (Orus et al. Pharmazie 57, 515 2004)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.15 (s, 3H, CH₃)、3.26 (dd, 2H, J = 5.5 Hz, CH₂)、3.30 (dd, 2H, J = 5.5 Hz, CH₂)、3.66 (dd, 2H, J = 5.5 Hz, CH₂)、3.80 (dd, 2H, J = 5.5 Hz, CH₂)、7.20 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ph-H)、7.40 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ph-H)、7.70 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ph-H) 及び 7.72 (s, 1H, Ph-H)。AcOH/EtOH (1:2、v/v) 中のこの化合物の混合物の Fe (3 eq) との処理、及び 80 °C で 3 時間の加熱により、90% 収率で黄色の油として対応するアニリンを得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.07 (s, 3H, CH₃)、3.05 ~ 3.12 (m, 4H, CH₂)、3.49 ~ 3.57 (m, 2H, CH₂)、3.70 ~ 3.73 (m, 2H, CH₂)、6.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、6.25 (s, 1H, Ph-H)、6.32 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H) 及び 7.00 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)。表題の化合物は、対応する N - [3 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジン を 3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノン で処理することにより得た。黄色の固体。元素分析 RP-HPLC: t_R = 10.1 分 (10 ~ 70% MeCN, 純度 99%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.03 (s, 3H, CH₃)、2.46 (s, 3H, CH₃)、2.85 (s, 3H, CH₃)、3.09 (m, 2H, CH₂)、3.16 (m, 2H, CH₂)、3.58 (m, 4H, CH₂)、6.55 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、6.89 (d, 1H, J = 6.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.12 (t, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.46 (s, 1H, Ph-H)、8.03 (m, 1H, NH)、8.32 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、9.26 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 446.49 [M+Na] (C₂₁H₂₅N₇O₂S 計算値: 423.54)。

【0211】

[4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン (4)。

この化合物は、3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンを N - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - グアニジン で処理することにより、黄色の固体として得た。元素分析 RP-HPLC: t_R = 12.7 分 (10 ~ 70% MeCN, 純度 97%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.50 (s, 6H, CH₃)、3.12 (s, 3H, CH₃)、7.18 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.50 (m, 1H, Ph-H)、7.58 (m, 1H, Ph-H)、8.01 (m, 1H, Ph-H)、8.48 (s, 1H, Ph-H)、8.58 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、10.09 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 361.29 [M+H]⁺ (C₁₆H₁₆N₄O₂S₂ 計算値: 360.46)。

【0212】

N - {3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル} - メタンスルホンアミド (5)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - アミノエチル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノン と N - (3 - メタンスルホンアミド - ベンジル) - グアニジン 硝酸塩 との縮合による。黄色の固

10

20

30

40

50

体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 13.6$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.28 (t , 3 H , $J = 7.5$ Hz , CH_3)、 2.52 (s , 3 H , CH_3)、 2.88 (s , 3 H , CH_3)、 3.36 (m , 2 H , CH_2)、 4.28 (s , 2 H , CH_2)、 6.94 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、 7.02 (d , 1 H , $J = 7.5$ Hz , Ph - H)、 7.29 (t , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、 7.51 (d , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、 7.92 (s , 1 H , Ph - H)、 8.27 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)。 MS (ESI⁺) m/z 419.33 [M + H]⁺ ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 418.54)。

【 0 2 1 3 】

N - { 3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - メタン - スルホンアミド (6)。 N' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N , N - ジメチル - ホルムアミジンと N - (3 - メタンスルホンアミド - ベンジル) - グアニジン硝酸塩との縮合による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.4$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.49 (s , 3 H , CH_3)、 2.90 (s , 3 H , CH_3)、 4.29 (s , 2 H , CH_2)、 6.94 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、 7.01 (d , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、 7.28 (d , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、 7.49 (t , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、 7.96 (s , 1 H , Ph - H)、 8.29 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)。 MS (ESI⁺) m/z 391.06 [M + H]⁺ ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 390.49)。

【 0 2 1 4 】

[4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン (7)。表題の化合物は、 1 - (4 - { 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (3) の、 2 M HCl 水溶液 / EtOH 中での加水分解により、黄色の固体として得た。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 8.5$ 分 (10 ~ 70 % MeCN , 純度 99 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.33 (s , 3 H , CH_3)、 2.43 (s , 3 H , CH_3)、 2.83 (m , 4 H , CH_2)、 3.06 (m , 4 H , CH_2)、 6.50 (d , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、 6.87 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H)、 7.06 (t , 1 H , $J = 8.5$ Hz , Ph - H)、 7.41 (s , 1 H , Ph - H)、 8.03 (m , 1 H , NH)、 8.31 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、 9.22 (s , 1 H , NH)。 MS (ESI⁺) m/z 382.47 [M + H]⁺ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{S}$ 計算値 : 381.50)。

【 0 2 1 5 】

[4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン (8)。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 9.9$ 分 (10 ~ 70 % MeCN , 純度 99 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.98 (s , 3 H , CH_3)、 2.62 (s , 3 H , CH_3)、 2.87 (m , 4 H , CH_2)、 3.06 (m , 4 H , CH_2)、 6.52 (d , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、 7.07 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H)、 7.12 (t , 1 H , $J = 8.5$ Hz , Ph - H)、 7.18 (d , 1 H , $J = 8.5$ Hz , Ph - H)、 7.52 (s , 1 H , Ph - H)、 8.50 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H)、 9.48 (s , 1 H , NH)。 MS (ESI⁺) m/z 367.40 [M + H]⁺ ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}$ 計算値 : 366.48)。

【 0 2 1 6 】

[4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン (9)。 3 - ニトロ - ベンジ

10

20

30

40

50

ルアミン塩酸塩 (1.0 g、5.3 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解し、ピリジン (3 eq、1.29 mL) を加え、その後、塩化ベンジル (1.2 eq、0.74 mL) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、2 M HCl 水溶液で洗浄した。乾燥 (Mg_2SO_4) の後に、溶媒を蒸留して無色の固体を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 石油エーテル - 酢酸エチル) により、N - (3 - ニトロ - ベンジル) - ベンズアミドを無色の固体として得た (80 % 収率)。 ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 4.66 (d, 2H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, CH_2)、6.75 (s br, 1H, NH)、7.37 (m, 2H, Ph - H)、7.45 (m, 2H, Ph - H)、7.63 (d, 1H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.74 (d, 2H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.05 (d, 1H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 及び 8.11 (s, 1H, Ph - H)。この化合物を、Pd/C の存在下で水素化して N - (3 - アミノ - ベンジル) - ベンズアミドを得た。 ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 4.34 (d, 2H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_2)、5.06 (s br, 2H, NH_2)、6.41 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、6.46 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、6.51 (s, 1H, Ph - H)、6.94 (dd, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.46 ~ 7.48 (m, 2H, Ph - H)、7.49 ~ 7.54 (m, 1H, Ph - H)、7.88 ~ 7.90 (m, 2H, Ph - H) 及び 8.91 (1H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, NH)。表題の化合物は、対応する N - (3 - グアニジノ - ベンジル) - ベンズアミドと 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロベノンとの縮合により、黄色の固体として得た。RP - HPLC : $t_R = 14.5$ 分 (10 ~ 70 % MeCN , 純度 98 %)。 ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.53 (s, 3H, CH_3)、2.60 (s, 3H, CH_3)、4.49 (d, 2H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, CH_2)、6.93 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.06 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.24 (t, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.46 ~ 7.47 (m, 2H, Ph - H)、7.50 ~ 7.54 (m, 1H, Ph - H)、7.66 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.77 (s, 1H, Ph - H)、7.88 ~ 7.90 (m, 2H, Ph - H)、8.48 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、8.99 (1H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, NH)。9.67 (s, 1H, NH)。MS (ESI^+) m/z 416.45 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$ 計算値 : 415.51)。

【0217】

N - { 3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - C, C, C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド (10)。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 17.8$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 80 %)。 ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.29 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3)、2.02 (s, 3H, CH_3)、3.36 (m, 2H, CH_2)、4.40 (s, 2H, CH_2)、6.93 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.01 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.31 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.59 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.82 (s, 1H, Ph - H)、8.28 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。MS (ESI^+) m/z 473.29 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 472.51)。

【0218】

N - { 3 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - C, C, C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド (11)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロベノンの、N - (3 - トリフルオロメタンスルホンアミド - ベンジル) - グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 20.1$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %)。 ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.65 (s, 3H, CH_3)、2.68 (s, 3H, CH_3)、4.39 (s, 2H, CH_2)、7.01 (d,

10

20

30

40

50

1 H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.05 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.31 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.55 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.91 (s, 1 H, Ph-H)、8.43 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 444.35 [M+H]⁺ (C₁₇H₁₆F₃N₅O₂S₂ 計算値: 443.47)。

【0219】

N - { 3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - C, C, C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド (12)。元素分析 RP - HPLC: t_R = 16.4 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 90%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.01 (s, 3 H, CH₃)、4.39 (s, 2 H, CH₂)、6.93 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.00 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, Ph-H)、7.31 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.65 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.74 (s, 1 H, Ph-H)、8.29 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 445.23 [M+H]⁺ (C₁₆H₁₅F₃N₆O₂S₂ 計算値: 444.46)。

【0220】

N - { 4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド (13)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - (4 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミド硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 17.3 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 98%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.28 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CH₃)、2.52 (s, 3 H, CH₃)、3.32 (s, 3 H, CH₃)、3.36 (m, 2 H, CH₂)、4.31 (s, 2 H, CH₂)、6.90 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.22 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.66 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、8.25 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 383.53 [M+H]⁺ (C₁₉H₂₂N₆O₅ 計算値: 382.48)。

【0221】

N - { 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド (14)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミド硝酸塩との縮合による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 11.6 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 90%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.52 (s, 3 H, CH₃)、2.97 (s, 3 H, CH₃)、3.35 (s, 3 H, CH₃)、4.31 (s, 2 H, CH₂)、6.91 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.23 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.66 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、8.26 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 369.54 [M+H]⁺ (C₁₈H₂₀N₆O₅ 計算値: 368.46)。

【0222】

N - { 4 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド (15)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - (4 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミド硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 13.5 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 90%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.68 (s, 3 H, CH₃)、2.70 (s, 3 H, CH₃)、3.35 (s, 3 H, CH₃)、4.33 (s, 2 H, CH₂)、7.05 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.25 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.67 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、8.26 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。

2 H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.43 (d, 1 H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 354.48 [M + H]⁺ (C₁₈H₁₉N₅O₅ 計算値: 353.44)。

【0223】

N - { 4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド (16)。N' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジンの、N - (4 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミド硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 10.9$ 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 90%)。1H - NMR (DMSO - d₆) : 2.50 (s, 3 H, CH₃)、3.35 (s, 3 H, CH₃)、4.32 (s, 2 H, CH₂)、4.51 (s br, 2 H, NH₂)、6.92 (d, 1 H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.23 (d, 2 H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.68 (d, 2 H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.28 (d, 1 H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 355.49 [M + H]⁺ (C₁₇H₁₈N₆O₅ 計算値: 354.43)。

10

【0224】

4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン (17)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - アミノエチル - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - グアニジンとの縮合による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 14.3$ 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 98%)。1H - NMR (DMSO - d₆) : 1.18 (t, 3 H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH₃)、2.51 (s, 3 H, CH₃)、3.15 (s, 3 H, CH₃)、3.28 (m, 2 H, CH₂)、7.01 (d, 1 H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.79 (m, 2 H, Ph - H)、8.02 (m, 2 H, Ph - H)、8.18 (m, 1 H, NH)、8.40 (d, 1 H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、10.01 (s, 1 H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 390.43 [M + H]⁺ (C₁₇H₁₉N₅O₂S₂ 計算値: 389.50)。

20

【0225】

3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド (18)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - スルホニルアセトアミド - フェニル) - グアニジンとの縮合による。淡黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 13.1$ 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 98%)。1H - NMR (DMSO - d₆) : 1.18 (t, 3 H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, CH₃)、2.48 (s, 3 H, CH₃)、3.27 (m, 2 H, CH₂)、6.94 (d, 1 H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.39 (m, 1 H, Ph - H)、7.45 (m, 1 H, Ph - H)、7.94 (m, 1 H, Ph - H)、8.10 (m, 2 H, NH₂)、8.32 (s, 1 H, Ph - H)、8.35 (d, 1 H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.74 (s, 1 H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 391.43 [M + H]⁺ (C₁₆H₁₈N₆O₂S₂ 計算値: 390.49)。

30

40

【0226】

3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド (19)。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 11.83$ 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 84%)。1H - NMR (DMSO - d₆) : 2.73 (s, 3 H, CH₃)、3.12 (d, 3 H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH₃)、7.20 (d, 1 H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.52 (s, 2 H, NH₂)、7.65 (d, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.70 (t, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.18 (d, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.29 (m, 1 H, NH)、8.59 (s br, 1 H, Ph - H)、8.61 (d,

50

1 H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 377.46 [M + H]⁺ (C₁₅H₁₆N₆O₂S₂ 計算値: 376.46)。

【0227】

(4 - メタンスルホニル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (20)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - メチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - グアニジンでの処理による。淡黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 14.9$ 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 98%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.87 (s, 3H, CH₃)、2.89 (s, 3H, CH₃)、3.16 (s, 3H, CH₃)、7.03 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.81 (d, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.04 (d, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.12 (m, 1H, NH)、8.41 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、10.02 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 376.20 [M + H]⁺ (C₁₆H₁₇N₅O₂S₂ 計算値: 375.47)。

10

【0228】

N - メチル - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼン - スルホンアミド (21)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - メチル - 3 - グアニジノ - ベンゼン - スルホン - アミドとの縮合による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 13.2$ 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 98%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.53 (s, 3H, CH₃)、2.57 (d, 3H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH₃)、2.99 (s, 3H, CH₃)、7.00 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.44 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.48 (t, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.80 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.33 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、8.52 (s, 1H, Ph - H)。MS (ESI⁺) m/z 391.27 (C₁₆H₁₈N₆O₂S₂ 計算値: 390.49)。

20

【0229】

3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - メチル - ベンゼン - スルホンアミド (22)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - メチル - 3 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの縮合による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 14.0$ 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 98%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.29 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH₃)、2.53 (s, 3H, CH₃)、2.58 (s, 3H, CH₃)、3.39 (m, 2H, CH₂)、6.99 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.42 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.48 (t, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.80 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.32 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、8.52 (s, 1H, Ph - H)。MS (ESI⁺) m/z 409.20 [M + H]⁺ (C₁₇H₂₀N₆O₂S₂ 計算値: 404.51)。

30

40

【0230】

[4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミン (23)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 11.1$ 分 (10 ~ 70% MeCN, 純度 > 99%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.46 (s, 3H, CH₃)、3.61 (s, 3H, CH₃)、3.61 (s, 3H, CH₃)、3.81 (s, 6H, 2 × CH₃)、6.90 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.17 (s, 2H

50

, Ph - H)、8.32 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、9.28 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 388.33 [M + H]⁺ (C₁₈H₂₁N₅O₃S 計算値: 387.46)。

【0231】

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミン (24)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 12.1 分 (10 ~ 70% MeCN, 純度 > 99%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.17 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₃)、2.45 (s, 3H, CH₃)、3.61 (s, 3H, CH₃)、3.80 (s, 6H, 2 × CH₃)、6.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.16 (s, 2H, Ph - H)、8.13 (m, 1H, NH)、8.32 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、9.27 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 402.37 [M + H]⁺ (C₁₉H₂₃N₅O₃S 計算値: 401.48)。

【0232】

[4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミン (25)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 14.1 分 (10 ~ 70% MeCN, 純度 > 99%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.07 (s, 6H, 2 × CH₃)、3.62 (s, 3H, CH₃)、3.79 (s, 6H, 2 × CH₃)、7.08 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.18 (s, 2H, Ph - H)、8.51 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、9.51 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 373.34 [M + H]⁺ (C₁₈H₂₀N₄O₃S 計算値: 372.44)。

【0233】

3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - メチル - ベンゼンスルホン - アミド (26)。N' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジンと N - メチル - 3 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの縮合による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 15.9 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 > 98%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.43 (s, 3H, CH₃)、2.44 (s, 3H, CH₃)、7.14 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、7.35 (m, 1H, Ph - H)、7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz, Ph - H)、7.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph - H)、8.30 (s, 1H, Ph - H)、8.58 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 376.28 (C₁₅H₁₆N₆O₂S₂ 計算値: 376.46)。

【0234】

(3 - メタンズルホニル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (27)。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 13.8 分 (0 ~ 60% MeCN, 純度 100%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.86 (s, 3H, CH₃)、2.87 (s, 3H, CH₃)、3.20 (s, 3H, CH₃)、6.98 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、7.46 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph - H)、7.54 (t, 1H, J = 7.5 Hz, Ph - H)、7.95 (m, 1H, Ph - H)、8.08 (m, 1H, NH)、8.38 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、8.54 (s, 1H, Ph - H)、9.87 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 376.38 [M + H]⁺ (C₁₆H₁₇N₅O₂S₂ 計算値: 375.47)。

【0235】

10

20

30

40

50

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メタンスルホン - フェニル) - アミン (28)。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 14.6$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.19 (t , 3 H , $J = 7.0$ Hz , CH_3)、2.48 (s , 3 H , CH_3)、2.63 ~ 3.17 (m , 5 H , CH_3 及び CH_2)、6.97 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.47 (d , 1 H , $J = 7.5$ Hz , Ph - H)、7.52 (t , 1 H , $J = 7.5$ Hz , Ph - H)、7.94 (m , 1 H , Ph - H)、8.16 (m , 1 H , NH)、8.38 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H)、8.51 (s , 1 H , Ph - H)、9.86 (s , 1 H , NH)。 MS (ESI $^+$) m/z 390.37 [M + H] $^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 389.50)。

10

【 0236 】

N - エチル - 3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼン - スルホンアミド (29)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - エチル - 3 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの縮合による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 14.9$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.07 (t , 3 H , $J = 7.5$ Hz , CH_3)、1.29 (t , 3 H , $J = 7.0$ Hz , CH_3)、2.53 (s , 3 H , CH_3)、2.95 (m , 2 H , CH_2)、3.39 (m , 2 H , CH_2)、6.99 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.45 (m , 2 H , Ph - H)、7.79 (d , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、8.32 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、8.51 (s , 1 H , Ph - H)。 MS (ESI $^+$) m/z 419.33 [M + H] $^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 418.54)。

20

【 0237 】

3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - エチル - ベンゼンスルホン - アミド (30)。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 13.5$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.08 (t , 3 H , $J = 7.5$ Hz , CH_3)、2.51 (s , 3 H , CH_3)、2.95 (m , 2 H , CH_2)、6.98 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.44 ~ 7.49 (m , 2 H , Ph - H)、7.89 (d , 1 H , $J = 7.5$ Hz , Ph - H)、8.34 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、8.37 (s br , 1 H , Ph - H)。 MS (ESI $^+$) m/z 391.37 [M + H] $^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 390.49)。

30

【 0238 】

N - エチル - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼン - スルホンアミド (31)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - エチル - 3 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの縮合による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 14.1$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.07 (t , 3 H , $J = 7.5$ Hz , CH_3)、2.53 (s , 3 H , CH_3)、2.96 (m , 2 H , CH_2)、2.99 (s , 3 H , CH_3)、6.99 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.47 (m , 2 H , Ph - H)、7.79 (d , 1 H , $J = 7.5$ Hz , Ph - H)、8.33 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、8.51 (s , 1 H , Ph - H)。 MS (ESI $^+$) m/z 405.29 [M + H] $^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 404.51)。

40

【 0239 】

N - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド (32)

50

。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、3 - グアニジノ - N - (3 - メトキシ - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 14.1$ (10 ~ 70 % MeCN , 純度 > 98 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.47 (s , 3 H , CH_3) 、 2.86 (s , 3 H , CH_3) 、 3.62 (s , 3 H , CH_3) 、 6.54 (m , 1 H , Ph - H) 、 6.69 (m , 2 H , Ph - H) 、 6.97 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.08 (t , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.32 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.44 (t , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.92 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.13 (s , 1 H , NH) 、 8.36 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 8.39 (s , 1 H , Ph - H) 、 9.79 (s , 1 H , NH) 、 10.25 (s br , 1 H , NH) 。 MS (ESI $^+$) m/z 483.38 [M + H] $^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値 : 482.58) 。

【 0240 】

3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド (33) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - メチル - 3 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドでの処理による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.6$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.50 (s , 3 H , CH_3) 、 2.58 (s , 3 H , CH_3) 、 3.31 (s , 3 H , CH_3) 、 6.98 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.43 (d , 1 H , $J = 7.5 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.49 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.89 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.33 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 8.37 (s , 1 H , Ph - H) 。 MS (ESI $^+$) m/z 377.03 [M + H] $^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 375.47) 。

【 0241 】

4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホン - アミド (34) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - メチル - 3 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドでの処理による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 13.2$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.62 (s , 3 H , CH_3) 、 3.01 (d , 3 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_3) 、 7.13 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.30 (s br , 2 H , NH_2) 、 7.85 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.07 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.23 (m , 1 H , NH) 、 8.52 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 。 MS (ESI $^+$) m/z 377.39 [M + H] $^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 376.46) 。

【 0242 】

4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド (35) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - メチル - 3 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドの処理による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 14.1$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.29 (t , 3 H , $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3) 、 2.13 (s , 3 H , CH_3) 、 3.40 (m , 2 H , CH_2) 、 7.13 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.30 (s br , 2 H , NH_2) 、 7.85 (d , 2 H , $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.07 (d , 2 H , $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.29 (m , 1 H , NH) 、 8.52 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 。 MS (ESI $^+$) m/z 391.31 [M + H] $^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 390.49) 。

10

20

30

40

50

【0243】

[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミン(36)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンのN-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: $t_R = 16.7$ 分(0~60% MeCN, 純度99%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.48(t, 3H, $J = 7.5\text{ Hz}$, CH_3)、2.39(s, 3H, CH_3)、2.77(s, 3H, CH_3)、2.81(m, 2H, CH_2)、3.36(m, 4H, CH_2)、3.93(m, 4H, CH_2)、7.24(d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、7.65(d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$, Ph-H)、8.32(d, 1H, $J = 8.5\text{ Hz}$, Ph-H)、8.42(t, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, Ph-H)、8.52(s, 1H, NH)、8.65(d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)。MS(ESI $^+$) m/z 475.37 [M+H] $^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値: 474.60)。

10

【0244】

[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミン(37)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-プロペノンのN-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: $t_R = 15.8$ 分(0~60% MeCN, 純度>99%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.53(s, 3H, CH_3)、2.59(s, 3H, CH_3)、2.99(s, 3H, CH_3)、3.16(m, 4H, CH_2)、3.70(m, 4H, CH_2)、6.97(d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、7.34(d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ph-H)、7.80(d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ph-H)、8.31(d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、8.41(s, 1H, Ph-H)。MS(ESI $^+$) m/z 461.45 [M+H] $^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値: 460.58)。

20

【0245】

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミン(38)。N'-[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンのN-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: $t_R = 15.5$ 分(0~60% MeCN, 純度99%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.76(s, 3H, CH_3)、2.82(s, 3H, CH_3)、3.38(m, 4H, CH_2)、3.95(m, 4H, CH_2)、7.23(d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、7.66(d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$, Ph-H)、7.83(s, 2H, NH_2)、8.41(m, 1H, Ph-H)、8.66(d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)。MS(ESI $^+$) m/z 447.29 [M+H] $^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値: 446.55)。

30

40

【0246】

4-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(39)。CH₂Cl₂(15 mL)中の4-ニトロ-ベンゼンスルホニル塩酸塩(5.9 g、0.027 mol)の溶液に、0 で2-メトキシ-エチルアミン(3.46 mL、0.04 mol)を加えた。沈殿物はほぼすぐに形成された。さらに1~2時間攪拌した後に、反応混合物を減圧下に蒸留した。得られた残渣を、生成物を2:1のEtOAc:石油エーテルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-(2-メ

50

トキシ - エチル) - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドを白色の固体として得た (4 . 9 9 g、7 2 %)。 ^1H - NMR (CD_3OD) : 3 . 1 1 (t , 2 H , J = 5 . 5 \text{ Hz} , \text{CH}_2)、3 . 2 1 (s , 3 H , \text{CH}_3)、3 . 3 7 (t , 2 H , J = 5 . 5 \text{ Hz} , \text{CH}_2)、8 . 0 8 (d , 2 H , J = 9 . 0 \text{ Hz} , \text{Ph} - \text{H})、8 . 4 0 (d , 2 H , J = 9 . 0 \text{ Hz} , \text{Ph} - \text{H}) ; MS (ESI^+) m / z 2 5 9 . 1 6 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ S 計算値 : 2 6 0 . 2 7)。この化合物 (4 . 9 5 g、0 . 0 1 9 \text{ mol}) の EtOH (2 0 \text{ mL}) 中の溶液を、Pd / C の存在下での水素化により還元した。室温で一晩攪拌した後に、反応混合物をセライトのパッドでろ過した。ろ過物を減圧下に蒸留して、4 - アミノ - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (3 . 6 g、8 2 %) を黄色の固体として得た。 ^1H - NMR (CD_3OD) : 2 . 9 6 (t , 2 H , J = 5 . 5 \text{ Hz} , \text{CH}_2)、3 . 2 5 (s , 3 H , \text{CH}_3)、3 . 3 6 (t , 2 H , J = 5 . 5 \text{ Hz} , \text{CH}_2)、6 . 7 0 (d , 2 H , J = 9 . 0 \text{ Hz} , \text{Ph} - \text{H})、7 . 5 2 (d , 2 H , J = 9 . 0 \text{ Hz} , \text{CH}_2))。MS (ESI^+) m / z 2 3 1 . 2 3 ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ S 計算値 : 2 3 0 . 2 9)。表題の化合物は、3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの 4 - グアニジノ - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド硝酸塩での処理により得た。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : t_R = 1 4 . 7 分 (0 ~ 6 0 % MeCN , 純度 > 9 8 %)。 ^1H - NMR (CD_3OD) : 1 . 1 7 (t , 3 H , J = 7 . 0 \text{ Hz} , \text{CH}_3)、2 . 5 4 (s , 3 H , \text{CH}_3)、3 . 0 3 (t , 2 H , J = 6 . 0 \text{ Hz} , \text{CH}_2)、3 . 2 7 (s , 3 H , \text{CH}_3)、3 . 3 7 (m , 2 H , \text{CH}_2)、3 . 4 8 (m , 2 H , \text{CH}_2)、7 . 0 1 (d , 1 H , J = 5 . 5 \text{ Hz} , \text{ピリミジニル} - \text{H})、7 . 7 7 (d , 2 H , J = 8 . 5 \text{ Hz} , \text{Ph} - \text{H})、7 . 9 4 (d , 2 H , J = 8 . 5 \text{ Hz} , \text{Ph} - \text{H})、8 . 3 4 (d , 1 H , J = 5 . 5 \text{ Hz} , \text{ピリミジニル} - \text{H})。MS (ESI^+) m / z 4 4 9 . 3 5 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値 : 4 4 8 . 5 6)。

【 0 2 4 7 】

N - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド (4 0)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、4 - グアニジノ - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : t_R = 1 3 . 1 分 (0 ~ 6 0 % MeCN , 純度 > 9 8 %)。 ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 2 . 5 7 (s , 3 H , \text{CH}_3)、2 . 9 7 (m , 5 H , \text{CH}_3 \text{ 及び } \text{CH}_2)、3 . 2 6 (s , 3 H , \text{CH}_3)、3 . 3 9 (m , 2 H , \text{CH}_2)、7 . 0 9 (d , 1 H , J = 5 . 5 \text{ Hz} , \text{ピリミジニル} - \text{H})、7 . 5 7 (m , 1 H , \text{NH})、7 . 7 7 (d , 2 H , J = 8 . 5 \text{ Hz} , \text{Ph} - \text{H})、8 . 0 5 (d , 2 H , J = 8 . 5 \text{ Hz} , \text{Ph} - \text{H})、8 . 1 9 (m , 1 H , \text{NH})、8 . 4 9 (d , 1 H , J = 5 . 5 \text{ Hz} , \text{ピリミジニル} - \text{H})。MS (ESI^+) m / z 4 3 5 . 3 9 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値 : 4 3 4 . 5 4)。

【 0 2 4 8 】

4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (4 1)。N' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N , N - ジメチル - ホルムアミジンの、4 - グアニジノ - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド硝酸塩での処理による。元素分析 RP - HPLC : t_R = 1 4 . 4 分 (0 ~ 6 0 % MeCN , 純度 > 9 8 %)。 ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 2 . 5 4 (s , 3 H , \text{CH}_3)、2 . 9 6 (m , 2 H , \text{CH}_2)、3 . 2 5 (s , 3 H , \text{CH}_3)、3 . 3 7 (m , 2 H , \text{CH}_2)、7 . 0 7 (d , 1 H , J = 5 . 0 \text{ Hz} , \text{ピリミジニル} - \text{H})、7 . 5 7 (m , 1 H , \text{NH})、7 . 6 5 (s b r , 2 H , \text{NH}_2)、7 . 7 6 (d , 2 H , J = 8 . 5 \text{ Hz} , \text{Ph} - \text{H})、8 . 0 5 (d , 2 H , J = 8 . 5 \text{ Hz} , \text{Ph} - \text{H})、8 . 4 8 (d , 1 H , J = 5 . 5 \text{ Hz} , \text{ピリミジニル} - \text{H})。

【0249】

(3-ブロモ-4-メチル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(42)。3-ジメチルアミノ-1-(2-メチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンの、3-ブロモ-4-メチル-フェニルグアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 15.1$ 分 (10~70% MeCN, 純度98%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.28 (s, 3H, CH_3)、2.47 (s, 3H, CH_3)、2.86 (d, 3H, $J = 4.5$ Hz, CH_3)、6.91 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)、7.23 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ph-H)、7.52 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ph-H)、8.07 (s br, 1H, NH)、8.29 (s, 1H, Ph-H)、8.34 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)、9.54 (s br, 1H, NH)。MS (ESI $^+$) m/z 390.30 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{S}$ 計算値: 390.30)。

10

【0250】

4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼン-スルホンアミド(43)。黄色の固体。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 19.3$ 分 (0~60% MeCN, 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 2.51 (s, 3H, CH_3)、2.53 (s, 3H, CH_3)、2.76 (m, 2H, CH_2)、3.03 (s, 3H, CH_3)、3.19 (m, 2H, CH_2)、7.06 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)、7.36 (s br, 1H, NH)、7.58 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ph-H)、7.83 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ph-H)、8.46 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI $^+$) m/z 420.47 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値: 419.52)。

20

【0251】

{3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸 2-メトキシ-エチルエステル(44)。黄色の固体。Mp. 193~195。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 11.3$ 分 (10~70% MeCN, 純度97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 2.52 (s, 3H, CH_3)、2.97 (s, 3H, CH_3)、3.33 (s, 3H, CH_3)、3.58 (q, 2H, $J = 4.5$ Hz, CH_2)、3.68 (s, 2H, CH_2)、4.23 (q, 2H, $J = 4.5$ Hz, CH_2)、6.91 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)、6.94 (m, 1H, Ph-H)、7.24 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ph-H)、7.51 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ph-H)、7.79 (s, 1H, Ph-H)、8.27 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI $^+$) m/z 414.34 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 計算値: 413.49)。

30

【0252】

{3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸 2-メトキシ-エチルエステル(45)。黄色の固体。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 12.3$ 分 (10~70% MeCN, 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.35 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3)、2.61 (s, 3H, CH_3)、3.33 (s, 3H, CH_3)、3.49 (m, 2H, CH_2)、3.59 (q, 2H, $J = 4.5$ Hz, CH_2)、3.71 (s, 2H, CH_2)、4.24 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz, CH_2)、7.04~7.07 (m, 2H, Ph-H及びピリミジニル-H)、7.31 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ph-H)、7.48 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ph-H)、7.66 (s, 1H, Ph-H)、8.32 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI $^+$) m/z 429.37 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 計算値: 427.52)。

40

【0253】

50

1 - (4 - { 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (4 6)。この化合物は、N - [3 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンの、3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンでの処理により得られた。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.9$ 分 (10 ~ 70 % MeCN , 純度 99 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.62 (s , 3 H , CH_3)、2.64 (s , 3 H , CH_3)、2.85 (s , 3 H , CH_3)、3.09 (m , 2 H , CH_2)、3.16 (m , 2 H , CH_2)、3.59 (m , 4 H , CH_2)、6.58 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.08 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.12 (t , 1 H , $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.20 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.56 (s , 1 H , Ph - H)、8.51 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.53 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 431.44 [M + Na] ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$ 計算値 : 408.52)。

【 0 2 5 4 】

{ 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル } - メタノール (4 7)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - (3 , 5 - ビス - ヒドロキシメチル - フェニル) - グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.0$ 分 (10 ~ 70 % MeCN , 純度 > 98 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.63 (s , 3 H , CH_3)、2.64 (s , 3 H , CH_3)、4.48 (d , 4 H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_2)、5.13 (t , 2 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, OH)、6.92 (s , 1 H , Ph - H)、7.05 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.61 (s , 2 H , Ph - H)、8.49 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.60 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 343.37 [M + H]⁺ ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ S 計算値 : 342.42)。

【 0 2 5 5 】

{ 3 - ヒドロキシメチル - 5 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - メタノール (4 8)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N - (3 , 5 - ビス - ヒドロキシメチル - フェニル) - グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 11.2$ 分 (10 ~ 70 % MeCN , 純度 > 98 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.85 (s , 3 H , CH_3)、3.29 (s , 3 H , CH_3)、4.47 (d , 4 H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_2)、5.09 (t , 2 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, OH)、6.86 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、6.91 (s , 1 H , Ph - H)、7.60 (s , 2 H , Ph - H)、8.04 (s , 1 H , NH)、8.31 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.37 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 358.43 [M + H]⁺ ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ S 計算値 : 357.43)。

【 0 2 5 6 】

N - { 3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - メタンスルホン - アミド (4 9)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - メタンスルホンアミド - ベンジル) - グアニジン硝酸塩との縮合による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 14.8$ 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 > 98 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.68 (s , 3 H , CH_3)、2.70 (s , 3 H , CH_3)、2.88 (s , 3 H , CH_3)、4.28 (s , 2 H , CH_2)、7.04 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.08 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.30 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.53 (t , 1 H , $J = 8.0$

10

20

30

40

50

H z , Ph - H)、7 . 9 4 (s , 1 H , Ph - H)、8 . 4 5 (d , 1 H , J = 5 . 5 H z , ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m / z 390 . 34 [M + H]⁺ (C₁₇ H₁₉ N₅ O₂ S₂ 計算値 : 389 . 50)。

【 0 2 5 7 】

(3 - ブロモ - フェニル) - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (50)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、3 - ブロモ - フェニルグアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : t_R = 15 . 0 分 (10 ~ 70 % MeCN , 純度 98 %)。 ¹ H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 18 (t , 3 H , J = 6 . 5 H z , CH₃)、2 . 47 (s , 3 H , CH₃)、3 . 25 (m , 2 H , CH₂)、6 . 94 (d , 1 H , J = 5 . 5 H z , ピリミジニル - H)、7 . 10 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z , Ph - H)、7 . 19 (t , 1 H , J = 8 . 0 H z , Ph - H)、7 . 61 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z , Ph - H)、8 . 17 (m , 1 H , NH)、8 . 28 (m , 1 H , Ph - H)、8 . 36 (d , 1 H , J = 5 . 5 H z , ピリミジニル - H)、9 . 65 (sbr , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m / z 390 . 37 (C₁₆ H₁₆ Br N₅ S 計算値 : 390 . 30)。

【 0 2 5 8 】

[4 - (2 - tert - ブチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - ニトロ - フェニル) - アミン (51)。1 - (2 - tert - ブチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - 3 - ジメチルアミノ - プロペノンの、N - (3 - ニトロ - フェニル) - グアニジン硝酸塩での処理による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : t_R = 17 . 2 分 (10 ~ 70 % MeCN , 純度 97 %)。 ¹ H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 39 (s , 9 H , 3 × CH₃)、2 . 47 (s , 3 H , CH₃)、6 . 98 (d , 1 H , J = 6 . 0 H z , ピリミジニル - H)、7 . 54 (t , 1 H , J = 8 . 5 H z , Ph - H)、7 . 78 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z , Ph - H)、7 . 94 (sbr , 1 H , NH)、8 . 12 (d , 1 H , J = 8 . 5 H z , Ph - H)、8 . 40 (d , 1 H , J = 6 . 0 H z , ピリミジニル - H)、8 . 82 (s , 1 H , Ph - H)、9 . 95 (sbr , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m / z 385 . 35 [M + H]⁺ (C₁₈ H₂₀ N₆ O₂ S₂ 計算値 : 384 . 46)。

【 0 2 5 9 】

N , N - ジエチル - 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド (52)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンの、N , N - ジエチル - 4 - グアニジノ - ベンゼン - スルホンアミドでの処理による。黄色の固体。 ¹ H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 05 (m , 6 H , 2 × CH₃)、2 . 89 (m , 6 H , CH₃)、3 . 14 (m , 4 H , CH₂)、7 . 00 (m , 1 H , ピリミジニル - H)、7 . 68 (m , 2 H , Ph - H)、7 . 98 (m , 2 H , Ph - H)、8 . 10 (m , 1 H , NH)、8 . 40 (m , 1 H , ピリミジニル - H)、9 . 95 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m / z 433 . 44 [M + H]⁺ (C₁₉ H₂₄ N₆ O₂ S₂ 計算値 : 432 . 57)。

【 0 2 6 0 】

3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (53)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと 3 - グアニジノ - N - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホン - アミドとの反応による。淡黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : t_R = 13 . 9 分 (0 ~ 60 % MeCN , 純度 98 %)。 ¹ H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 29 (t , 3 H , J = 7 . 5 H z , CH₃)、2 . 53 (s , 3 H , CH₃)、3 . 09 (t , 2 H , J = 5 . 5 H z , CH₂)、3 . 24 (s , 3 H , CH₃)、3 . 36 ~ 3 . 41 (m , 4 H , CH₂)、6 . 99 (d , 1 H , J = 5 . 5 H z , ピリミジニル - H)、7 . 46

(m, 2H, Ph-H)、7.77 (m, 1H, Ph-H)、8.32 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、8.53 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 449.37 (C₁₉H₂₄N₆O₃S₂ 計算値: 448.56)。

【0261】

N-(2-メトキシ-エチル)-3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド(54)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-プロペノンと3-グアニジノ-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼン-スルホンアミドとの反応による。淡黄色の固体。Mp. 205~206。元素分析 RP-HPLC: t_R = 13.1分(0~60% MeCN; 純度96%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.71 (s, 3H, CH₃)、3.10 (d, 3H, J = 4.5 Hz, CH₃)、3.17 (q, 2H, J = 6 Hz, CH₂)、3.39 (s, 3H, CH₃)、3.52~3.54 (m, 2H, CH₂)、7.19 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.70 (t, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.83 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH)、8.19 (s, 1H, Ph-H)、8.29 (d, 1H, J = 5.0 Hz, NH)、8.57 (s, 1H, Ph-H)、及び8.60 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 435.33 (C₁₈H₂₂N₆O₃S₂ 計算値: 434.54)。

【0262】

3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(55)。N'-[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンと3-グアニジノ-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミドとの反応による。淡黄色の固体。Mp. 179~180。元素分析 RP-HPLC: t_R = 12.6分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.71 (s, 3H, CH₃)、3.20 (q, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂)、3.42 (s, 3H, CH₃)、3.56~3.57 (m, 2H, CH₂)、7.18 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.60 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-H)、7.73 (t, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-H)、7.78 (s, 1H, Ph-H)、7.88 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH)、8.35 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、8.42 (s, 1H, NH)、8.62 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 421.47 (C₁₇H₂₀N₆O₃S₂ 計算値: 420.51)。

【0263】

3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(56)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンと3-グアニジノ-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミドとの反応による。淡黄色の固体。Mp. 197~198。元素分析 RP-HPLC: t_R = 16.1分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.64 (s, 3H, CH₃)、2.65 (s, 3H, CH₃)、2.95 (q, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂)、3.16 (s, 3H, CH₃)、7.15 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.38 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-H)、7.51 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH)、7.96 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、8.32 (s, 1H, Ph-H)、8.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 420.28 (C₁₈H₂₁N₅O₃S₂ 計算値: 419.52)。

【0264】

1-(4-{4-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミ

10

20

30

40

50

ジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (57)。N
 ' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル
] - N, N - ジメチル - ホルムアミジンと N - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 -
 イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。淡黄色の固体。Mp . 267 ~ 269
 。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 7.2$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %
)。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.42 (s , 3 H , CH_3)、3.00 (m , 2 H , CH_2)、3.07 (m , 2 H , CH_2)、3.29 (s , 3 H , CH_3)、3.
 58 (m , 4 H , CH_2)、6.81 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、6.89 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、7.46 (s , 2 H , NH_2)
 、7.62 (d , 2 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、8.26 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、9.19 (br . s , 1 H , NH)。 ^{13}C - NMR (DM
 SO - d_6) : 19.10、21.90、41.49、46.31、49.97、50
 .40、107.01、117.19、118.90、120.69、134.11、1
 46.38、152.43、158.26、159.33、160.38、168.94
 、169.42。MS (ESI⁺) m/z 410.52 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS}$ 計算値 : 409.51)。

【 0265 】

1 - (4 - { 4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) -
 ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (58
)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル
) - プロペノンと N - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グ
 アニジンとの反応による。淡黄色の固体。Mp . 208 ~ 209 。元素分析 RP - HP
 LC : $t_R = 9.11$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 ^1H - NMR (D
 MSO - d_6) : 1.17 (t , 3 H , $J = 4.5$ Hz , CH_3)、2.45 (s , 3
 H , CH_3)、2.99 (m , 2 H , CH_2)、3.06 (m , 2 H , CH_2)、3.2
 8 (m , 2 H , CH_2)、3.32 (s , 3 H , CH_3)、3.57 (m , 4 H , CH_2
)、6.82 (d , 1 H , $J = 6.0$ Hz , ピリミジニル - H)、6.89 (d , 2 H ,
 $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、7.62 (d , 2 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H)、8.
 05 (m , 1 H , NH)、8.26 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、
 9.18 (br . s , 1 H , NH)。 ^{13}C - NMR (DMSO - d_6) : 14.99
 、19.33、21.91、41.48、46.31、50.00、50.42、106
 .94、117.22、118.39、120.70、134.13、146.40、1
 52.65、158.22、159.29、160.28、168.91。MS (ESI⁺) m/z 438.48 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{OS}$ 計算値 : 437.56)。

【 0266 】

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 -
 イル] - (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン (59)。1 - (4 - { 4 -
 [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イ
 ルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (58) の加水分解による
 。淡黄色の固体。Mp . 245 ~ 247 。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 7.8$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 1.1
 6 (m , 3 H , CH_3)、2.45 (s , 3 H , CH_3)、2.82 (m , 4 H , CH_2
)、2.96 (m , 4 H , CH_2)、3.25 (m , 2 H , CH_2)、6.80 (d , 1
 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、6.85 (d , 2 H , $J = 6.5$ Hz , Ph - H)、7.58 (d , 2 H , $J = 6.5$ Hz , Ph - H)、8.05 (m , 1 H , NH)、8.26 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H)、9.13 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 396.35 ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{S}$ 計算値 : 395.53)。

【 0267 】

[4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - [4 - (2 - エチルア

10

20

30

40

50

ミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (60)。
3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル)
- プロペノンと N - [4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グア
ニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 10.1$ 分 (10
~ 70% MeCN; 純度 100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.16 (m, 3H, CH_3)、2.44 (s, 3H, CH_3)、3.07 (m, 4H, CH_2)、
3.23 ~ 3.35 (m, 6H, CH_2)、3.52 (s, 2H, CH_2)、6.80 (d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、6.85 (d, 2H, $J = 9.5\text{ Hz}$, Ph - H)、7.27 (m, 1H, NH)、7.34 (m, 5H, Ph - H)、7.5
8 (m, 2H, Ph - H)、8.04 (t, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, NH)、8.26 (d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.14 (s, 1H, NH)。MS (ESI $^+$) m/z 486.45 ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{S}$ 計算値: 485.65)。

【0268】

[4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル]
- (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン (61)。1 - (4 - {4 - [4 -
(2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ]
- フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (57) の加水分解による。淡黄色の固
体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 7.4$ 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.42 (s, 3H, CH_3)、3.86 (m, 4H, CH_2)、2.98 (m, 4H, CH_2)、6.79 (d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$,
ピリミジニル - H)、6.85 (d, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$, Ph - H)、7.45 (s, 2H, NH_2)、7.59 (d, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$, Ph - H)、8.26 (d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.14 (br. s, 1H, NH)。MS (ESI $^+$) m/z 368.55 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{S}$ 計算値: 367.47)。

【0269】

(3 - {4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリ
ミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホン - イルアミノ} - フェニル) - 酢酸エチル
エステル (62)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾ
ール - 5 - イル) - プロペノンと [3 - (4 - グアニジノ - ベンゼンスルホニル - アミノ)
- フェニル] - 酢酸 エチルエステルとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H
P L C : $t_R = 17.1$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.17 (t, 3H, $J = 7.0\text{ Hz}$, CH_3)、2.56 (s, 3H, CH_3)、2.94 (d, 3H, $J = 4.0\text{ Hz}$, CH_3)、3.59 (s, 2H, CH_2)、4.07 (q, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$, CH_2)、6.94 (d, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$, Ph - H)、7.02 (d, 1H, $J = 7.0\text{ Hz}$, Ph - H)、7.08 (m, 2H, Ph - H 及び ピリミジニル - H)、7.20 (t, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ph - H)、7.69 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$, Ph - H)、7.94 (d, 2H, $J = 9.0\text{ Hz}$, Ph - H)、8.45 (d, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。MS (ESI $^+$) m/z 539.36 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ 計算値: 538.64)。

【0270】

N - アセチル - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル)
- ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼン - スルホンアミド (63)。3 - ジメチルア
ミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N
- アセチル - 3 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。元
素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.5$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.56 (s, 3H, CH_3)、2.57 (s, 3H, CH_3)、2.98 (d, 3H, $J = 2.5\text{ Hz}$, CH_3)、7.08 (d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.53 (d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ph - H)、7.57 (t, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ph - H)、8.08 (d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ph - H)。

z, Ph-H)、8.47 (s, 1H, Ph-H)、8.48 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 419.46 (C₁₇H₁₈N₆O₃S₂ 計算値: 418.50)。

【0271】

N-アセチル-3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド(64)。N'-[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンとN-アセチル-3-グアニジノ-ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 11.9分(0~60% MeCN; 純度96%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.11 (s, 3H, CH₃)、2.63 (s, 3H, CH₃)、7.11 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.62~7.00 (m, 3H, Ph-H及びNH)、8.31 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、8.46 (s, 1H, Ph-H)、8.54 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 405.42 (C₁₆H₁₆N₆O₃S₂ 計算値: 404.47)。

【0272】

4-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(65)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンと4-グアニジノ-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミドとの反応による。淡黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 12.2分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.27 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₃)、2.57 (s, 3H, CH₃)、2.86 (q, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂)、3.38 (m, 2H, CH₂)、4.75 (t, 2H, J = 5.5 Hz, CH₂)、7.09 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz, OH)、7.77 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、8.06 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、8.24 (t, 1H, J = 5.5 Hz, NH)、8.48 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 435.39 (C₁₈H₂₂N₆O₃S₂ 計算値: 434.54)。

【0273】

4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド(66)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-エチル-4-グアニジノ-ベンゼンスルホンアミドとの反応による。淡黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 分(0~60% MeCN; 純度97%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.95 (m, 3H, CH₃)、2.65 (s, 3H, CH₃)、2.44 (m, 2H, CH₂)、2.67 (s, 3H, CH₃)、7.19 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.34 (m, 1H, NH)、7.71 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.99 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、8.59 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、10.14 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 390.37 (C₁₇H₁₉N₅O₂S₂ 計算値: 389.50)。

【0274】

N-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド(67)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-プロペノンと4-グアニジノ-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミドとの反応による。淡黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 11.6分(0~60% MeCN; 純度97%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.58 (s, 3H, CH₃)、2.86 (q, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂)、2.97 (d, 3

10

20

30

40

50

H, J = 5.0 Hz, CH₃), 4.75 (t, 2H, J = 5.5 Hz, CH₂), 7.09 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 7.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz, OH), 7.77 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.06 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.19 (m, 1H, NH), 8.48 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 421.35 (C₁₇H₂₀N₆O₃S₂ 計算値: 420.51)。

【0275】

4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (68)。N' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジンと4 - グアニジノ - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。淡黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 11.3 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 97%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.85 (q, 2H, J = 6.5 Hz, CH₂), 4.75 (t, 2H, J = 5.5 Hz, CH₂), 7.07 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 7.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz, OH), 7.65 (s, 2H, NH₂), 7.76 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.05 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.47 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 407.31 (C₁₆H₁₈N₆O₃S₂ 計算値: 406.48)。

【0276】

4 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホン - アミド (69)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと4 - グアニジノ - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。淡黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 10.6 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 99%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.65 (q, 2H, J = 6.5 Hz, CH₂), 4.54 (t, 2H, J = 5.5 Hz, CH₂), 7.06 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H), 7.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz, OH), 7.59 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 7.84 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 406.36 (C₁₇H₁₉N₆O₃S₂ 計算値: 405.50)。

【0277】

3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - イソプロピル - ベンゼン - スルホンアミド (70)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと3 - グアニジノ - N - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 12.6 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (CDCl₃) : 1.06 (d, 6H, J = 6.5 Hz, CH₃), 1.29 (m, 3H, CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 3.39 (m, 2H, CH₂), 6.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz, ピリミジニル - H), 7.42 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph - H), 7.49 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 7.54 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.27 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 8.59 (s, 1H, Ph - H)。MS (ESI⁺) m/z 433.38 (C₁₉H₂₄N₆O₂S₂ 計算値: 432.57)。

【0278】

N - ベンジル - 4 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホン - アミド (71)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンとN

10

20

30

40

50

- ベンジル - 4 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 17.4$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 99 %)。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 1.26 (t , 3 H , $J = 7.0$ Hz , CH_3)、2.57 (s , 3 H , CH_3)、3.38 (m , 2 H , CH_2)、4.04 (d , 2 H , $J = 6.5$ Hz , CH_2)、7.09 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.34 (m , 5 H , Ph - H)、7.79 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、8.01 (t , 1 H , $J = 6.5$ Hz , NH)、8.05 (d , 1 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、8.24 (t , 1 H , $J = 5.5$ Hz , NH)、8.48 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)。 MS (ESI⁺) m/z 481.35 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 480.61)。

10

【 0 2 7 9 】

N - ベンジル - 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼン - スルホンアミド (72)。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - ベンジル - 4 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 16.6$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 99 %)。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.57 (s , 3 H , CH_3)、2.95 (d , 3 H , $J = 4.5$ Hz , CH_3)、4.02 (d , 2 H , $J = 6.0$ Hz , CH_2)、7.08 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.35 (m , 5 H , Ph - H)、7.78 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、8.00 (t , 1 H , $J = 6.5$ Hz , NH)、8.04 (d , 1 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、8.18 (m , 1 H , NH)、8.47 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)。 MS (ESI⁺) m/z 467.54 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 466.58)。

20

【 0 2 8 0 】

4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - ベンジル - ベンゼンスルホンアミド (73)。 N' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N , N - ジメチル - ホルムアミジンと N - ベンジル - 4 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 16.2$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.53 (s , 3 H , CH_3)、4.03 (d , 2 H , $J = 6.5$ Hz , CH_2)、7.07 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.36 (m , 5 H , Ph - H)、7.64 (s , 2 H , NH_2)、7.78 (d , 2 H , $J = 8.5$ Hz , Ph - H)、8.00 (t , 1 H , $J = 6.5$ Hz , NH)、8.04 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、8.47 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)。 MS (ESI⁺) m/z 453.33 ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 452.55)。

30

【 0 2 8 1 】

N - ベンジル - 4 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド (74)。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - ベンジル - 4 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 20.7$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.51 (s , 3 H , CH_3)、2.53 (s , 3 H , CH_3)、3.82 (d , 2 H , $J = 6.5$ Hz , CH_2)、7.07 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.60 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、7.80 (t , 1 H , $J = 6.5$ Hz , NH)、7.83 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、8.47 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H)。 MS (ESI⁺) m/z 452.26 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ 計算値 : 451.57)。

40

【 0 2 8 2 】

3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン -

50

2 - イルアミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (75)
。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル)
- プロペノンと 3 - グアニジノ - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホン
アミドとの反応による。黄色の固体。Mp . 124 ~ 125 。元素分析 RP - HPLC
: $t_R = 12.5$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
: 1.41 (t , 3 H , $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3) 、 2.71 (s , 3 H , CH_3) 、 3.07 (q , 2 H , $J = 6.5 \text{ Hz}$, CH_2) 、 3.48 ~ 3.53 (m , 2 H ,
 CH_2) 、 3.61 (q , 2 H , $J = 6.5 \text{ Hz}$, CH_2) 、 7.19 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.58 (d , 1 H , $J = 7.5 \text{ Hz}$, Ph - H) 、
7.69 ~ 7.73 (m , 2 H , Ph - H 及び NH) 、 8.21 (t , 1 H , $J = 7.5$ 10
 Hz , Ph - H) 、 8.35 (t , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.55 (s ,
1 H , Ph - H) 、 及び 8.60 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 。 MS (ESI^+) m/z 435.37 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値 : 434.54
) 。

【 0283 】

N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チア
ゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド (76)
。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル)
- プロペノンと 3 - グアニジノ - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼン - スルホン
アミドとの反応による。黄色の固体。Mp . 189 ~ 190 。元素分析 RP - HPLC 20
: $t_R = 11.8$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
: 2.71 (s , 3 H , CH_3) 、 3.06 (q , 2 H , $J = 6.5$, 12.5 Hz , CH_2) 、 3.09 (d , 3 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_3) 、 3.58 ~ 3.62 (m , 2 H , CH_2) 、 7.18 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.
58 (d , 1 H , $J = 7.5 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.69 ~ 7.72 (m , 2 H , Ph -
H 及び NH) 、 8.19 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.28 (q , 1 H
 , $J = 4.5 \text{ Hz}$, OH) 、 8.56 (s , 1 H , Ph - H) 、 8.59 (d , 1 H , J
 = 5.5 Hz , ピリミジニル - H) 。 MS (ESI^+) m/z 421.39 ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値 : 420.51) 。

【 0284 】

3 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イ
ルアミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼン - スルホンアミド (77) 。 N
' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル
] - N , N - ジメチル - ホルムアミジンと 3 - グアニジノ - N - (2 - ヒドロキシ - エチ
ル) - ベンゼン - スルホンアミドとの反応による。黄色の固体。Mp . 150 ~ 151
。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 11.4$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)
。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.71 (s , 3 H , CH_3) 、 3.09 (q , 2 H
 , $J = 6.5$, 12.5 Hz , CH_2) 、 3.63 (q , 2 H , $J = 6.5$, 12.0 Hz
 , CH_2) 、 7.18 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.60 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.73 (t , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph -
H) 、 7.75 ~ 7.77 (m , 2 H , Ph - H 及び NH) 、 8.42 (s , 1 H , Ph
 - H) 、 及び 8.61 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 。 MS (ESI^+) m/z 407.35 ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値 : 406.48) 。

【 0285 】

3 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミ
ノ] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホン - アミド (78) 。 3 - ジメ
チルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと 3 - グア
ニジノ - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼン - スルホンアミドとの反応による。
黄色の固体。Mp . 184 ~ 186 。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 13.6$ 分 (0
 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.64 (s , 50
 ,

3 H, CH₃), 2.84 (q, 2 H, J = 6.5, 12.5 Hz, CH₂), 3.31 (s, 3 H, CH₃), 3.38 (q, 2 H, J = 6.5, 12.0 Hz, CH₂), 4.66 (t, 1 H, J = 5.5 Hz, NH), 7.15 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H), 7.5 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, Ph - H), 7.50 ~ 7.53 (m, 2 H, Ph - H), 及び NH), 7.97 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph - H), 8.32 (s, 1 H, Ph - H), 及び 8.56 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 406.42 (C₁₇H₁₉N₅O₃S₂ 計算値: 405.50)。

【0286】

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン (79)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - ピリジン - 3 - イルメチル - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 5.48 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 98%)。¹H - NMR (CDCl₃) : 1.15 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CH₃), 2.38 (s, 3 H, CH₃), 3.23 (m, 2 H, CH₂), 4.47 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, CH₂), 6.65 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H), 7.31 (m, 1 H, ピリジル - H), 7.72 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, ピリジル - H), 7.98 (t, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリジル - H), 8.14 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 8.40 (m, 1 H, ピリジル - H), 8.55 (s, 1 H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 327.43 (C₁₆H₁₈N₆S 計算値: 326.42)。

【0287】

N - ベンジル - 3 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホン - アミド (80)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - ベンジル - 3 - グアニジノ - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。Mp. 204 ~ 205。元素分析 RP - HPLC: t_R = 17.3 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.39 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CH₃), 2.71 (s, 3 H, CH₃), 3.45 ~ 3.51 (m, 2 H, CH₂), 4.25 (s, 2 H, CH₂), 7.19 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 7.45 ~ 7.61 (m, 5 H, Ph - H), 7.60 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, Ph - H), 7.7 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph - H), 8.2 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph - H), 8.29 (bs, 1 H, NH), 8.34 (t, 1 H, J = 5.0 Hz, Ph - H), 及び 8.6 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 480.83 (C₂₃H₂₄N₆O₂S₂ 計算値: 480.61)。

【0288】

[4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - [3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - アミン (81)。N' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジンと N - [3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - グアニジンとの反応による、黄色の固体。Mp. 215 ~ 216。元素分析 RP - HPLC: t_R = 17.4 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.57 (s, 3 H, CH₃), 2.89 (m, 4 H, CH₂), 3.63 (m, 4 H, CH₂), 7.04 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H), 7.29 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, Ph - H), 7.58 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph - H), 8.06 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph - H), 8.23 (s, 1 H, Ph - H), 8.49 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 433.48 (C₁₈H₂₀N₆O₃S₂ 計算値: 432.52)。

10

20

30

40

50

【0289】

[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミン(82)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp: 81~83。元素分析RPLC: $t_R = 18.9$ 分(10~70% MeCN; 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.58(s, 3H, CH_3)、2.71(d, 6H, $J = 6.0\text{ Hz}$, CH_3)、3.13(t, 4H, $J = 4.5\text{ Hz}$, CH_2)、3.7(t, 4H, $J = 4.5\text{ Hz}$, CH_2)、7.2(d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、7.46(d, 1H, $J = 8.5\text{ Hz}$, Ph-H)、8.08(d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ph-H)、8.29(s, 1H, Ph-H)、及び8.61(d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)。MS(ESI $^+$) m/z 446.41($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値: 445.56)。

10

【0290】

3-{4-[2-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンゼン-スルホンアミド(83)。3-ジメチルアミノ-1-[2-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-プロペノンと3-グアニジノ-ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析RPLC: $t_R = 9.77$ 分(10~70% MeCN; 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.49(s, 3H, CH_3)、3.27(s, 3H, CH_3)、3.44(t, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$, CH_2)、3.50(t, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$, CH_2)、6.94(d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、7.27(s, 2H, NH_2)、7.38(m, 1H, Ph-H)、7.45(t, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ph-H)、7.95(m, 1H, Ph-H)、8.18(m, 1H, Ph-H)、8.30(s, 1H, NH)、8.36(d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、9.75(s, 1H, NH)。MS(ESI $^+$) m/z 421.35($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値: 420.51)。

20

【0291】

3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(84)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンと3-グアニジノ-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析RPLC: $t_R = 11.1$ 分(10~70% MeCN; 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.17(m, 9H, CH_3)、2.48(s, 3H, CH_3)、3.22(m, 2H, CH_2)、3.26(m, 2H, CH_2)、3.50(t, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$, CH_2)、6.94(d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、7.17(s, 1H, NH)、7.38~7.46(m, 2H, Ph-H)、7.94(m, 1H, Ph-H)、8.11(m, 1H, Ph-H)、8.32(br.s, 1H, OH)、8.35(d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、9.74(s, 1H, NH)。MS(ESI $^+$) m/z 463.47($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 計算値: 462.59)。

30

40

【0292】

4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミン(85)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-プロペノンとグアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RPLC: $t_R = 20.7$ 分(0~60% MeCN; 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): 2.42(s, 3H, CH_3)、2.81(d, 3H, $J = 4.5\text{ Hz}$, CH_3)、6.41(s, 2H, NH_2)、6.64(d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$,

50

ピリミジニル - H)、7.89 (m, 1H, NH)、8.10 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 222.32 (C₉H₁₁N₅S₂ 計算値: 221.28)。

【0293】

4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミン (86)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンとグアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 6.0 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (CDCl₃) : 1.15 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₃)、2.41 (s, 3H, CH₃)、3.22 (m, 2H, CH₂)、6.40 (s, 2H, NH₂)、6.63 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、8.10 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 234.24 (C₁₀H₁₃N₅S 計算値: 235.31)。

10

【0294】

N - [5 - (2 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N - エチル - アセトアミド (87)。N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N - エチル - アセトアミドとグアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 10.3 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (CDCl₃) : 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃)、2.41 (s, 3H, CH₃)、2.57 (s, 3H, CH₃)、4.18 (m, 2H, CH₂)、6.64 (s, 2H, NH₂)、6.80 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、8.23 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 278.46 (C₁₂H₁₅N₅OS 計算値: 277.35)。

20

【0295】

4 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミン (88)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンとグアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 6.3 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (CDCl₃) : 2.44 (s, 3H, CH₃)、3.06 (s, 6H, CH₃)、6.43 (s, 2H, NH₂)、6.66 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、8.12 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 234.67 (C₁₀H₁₃N₅S 計算値: 235.31)。

30

【0296】

4 - クロロメチル - N - [4 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンズアミド (89)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - クロロメチル - ベンゾイル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 13.3 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (CHCl₃) : 2.63 (s, 3H, CH₃)、3.16 (s, 6H, CH₃)、4.63 (s, 2H, CH₂)、7.06 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、7.51 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ph - H)、7.93 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph - H)、8.46 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 387.90 (C₁₈H₁₈ClN₅OS 計算値: 387.89)。

40

【0297】

(3 - アミノメチル - フェニル) - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (90)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp. 183 ~ 184。元素分析 RP - HPLC: t_R = 12.0 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (CH

50

C1_3) : 2.82 (s, 3H, CH_3), 2.84 (s, 3H, CH_3), 4.17 (q, 2H, $J = 6.0$, 11.5 Hz, CH_2), 7.29 (m, 2H, Ph-H 及び ピリミジニル-H), 7.54 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ph-H), 7.92 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ph-H), 8.01 (s, 1H, Ph-H), 8.5 (br. s, 2H, NH_2)、及び 8.71 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 312.31 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$ 計算値: 311.41)。

【0298】

ピリジン-2-カルボン酸 3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル-アミド(91)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとピリジン-2-カルボン酸 3-グアニジノ-ベンジルアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析 RPLC: $t_R = 17.8$ 分 (0~60% MeCN; 純度 95%)。¹H-NMR (CHCl_3) : 2.62 (s, 3H, CH_3), 2.63 (s, 3H, CH_3), 4.52 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2), 6.62 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 6.95 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ph-H), 7.06 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H), 7.25 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ph-H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.61 (m, 1H, Ph-H), 7.75 (s, 1H, Ph-H), 8.01 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 8.07 (m, 1H, Ar-H), 8.48 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル-H), 8.64 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, NH), 9.22 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, NH)。MS (ESI⁺) m/z 417.42 ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ 計算値: 416.50)。

【0299】

2-(4-クロロ-フェニル)-N-[4-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アセトアミド(92)。3-ジメチルアミノ-1-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンと N-[2-(4-クロロ-フェニル)-アセチル]-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RPLC: $t_R = 13.8$ 分 (10~70% MeCN; 純度 100%)。¹H-NMR (CDCl_3) : 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.08 (s, 6H, CH_3), 3.85 (s, 2H, CH_2), 7.14 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, ピリミジニル-H), 7.31 (m, 4H, Ph-H), 8.46 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H), 10.60 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 388.25 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$ 計算値: 387.89)。

【0300】

N-[4-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-2-(4-ニトロ-フェニル)-アセトアミド(93)。3-ジメチルアミノ-1-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンと N-[2-(4-ニトロ-フェニル)-アセチル]-グアニジンとの反応による。黄色の固体。¹H-NMR (CDCl_3) : 2.59 (s, 3H, CH_3), 3.16 (s, 6H, CH_3), 3.23 (s, 2H, CH_2), 7.06 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, ピリミジニル-H), 7.53 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph-H), 8.20 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph-H), 8.38 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 399.22 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 計算値: 398.44)。

【0301】

N-[4-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド(94)。3-ジメチルアミノ-1-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンと N-[2-(4-メトキシ-フェニル)-アセチル]-グアニジンとの反応による。黄

10

20

30

40

50

色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.5$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.59 (s , 3 H , CH_3)、 3.16 (s , 6 H , CH_3)、 3.81 (s , 3 H , CH_3)、 4.05 (s , 2 H , CH_2)、 6.90 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、 7.01 (d , 1 H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、 7.27 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、 7.88 (s , 1 H , NH)、 8.38 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。

【 0302 】

N - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド (95)。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - アセチル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.2$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.31 (m , 3 H , CH_3)、 2.54 (s , 3 H , CH_3)、 3.32 (m , 2 H , CH_2)、 3.81 (s , 3 H , CH_3)、 4.06 (s , 2 H , CH_2)、 6.90 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、 7.02 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、 7.27 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、 8.00 (s , 1 H , NH)、 8.41 (d , 1 H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。 MS (ESI⁺) m/z 384.19 ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ S 計算値 : 383.47)。

【 0303 】

N - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド (96)。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - アセチル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.7$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.70 (s , 3 H , CH_3)、 2.73 (s , 3 H , CH_3)、 3.81 (s , 3 H , CH_3)、 4.05 (s , 2 H , CH_2)、 6.91 (d , 2 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、 7.16 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、 7.27 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、 7.95 (s , 1 H , NH)、 8.56 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。 MS (ESI⁺) m/z 354.91 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ S 計算値 : 354.43)。

【 0304 】

2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アセトアミド (97)。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - アセチル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 15.2$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.70 (s , 3 H , CH_3)、 2.73 (s , 3 H , CH_3)、 4.19 (s , 2 H , CH_2)、 7.19 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、 7.27 (m , 4 H , Ph - H)、 8.15 (s , 1 H , NH)、 8.58 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。 MS (ESI⁺) m/z 357.02 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ S 計算値 : 358.85)。

【 0305 】

N - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - アセトアミド (98)。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [2 - (4 - ニトロ - フェニル) - アセチル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 13.8$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.71 (s , 3 H , CH_3)、 2.73 (s , 3 H , CH_3)、 4.4

10

20

30

40

50

2 (s, 2H, CH₂), 7.21 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、7.53 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、8.17 (s, 1H, NH)、8.22 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、8.59 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 367.76 (C₁₇H₁₅N₅O₃S 計算値: 369.40)。

【0306】

{4-[2-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}- (4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン (99)。3-ジメチルアミノ-1-[2-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-プロペノンとN-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp. 214~215。元素分析RP-HPLC: t_R = 11.2分 (20~70% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₃), 3.25 (s, 3H, CH₃), 3.35 (q, 2H, J = 7.5, 15.0 Hz, CH₂), 3.54 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂), 4.23 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂), 7.44 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 7.61 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 8.12 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.21 (m, 1H, Ar - H), 8.27 (s, 1H, Ar - H), 9.02 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H), 9.12 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar - H)。MS (ESI⁺) m/z 458.89 (C₂₅H₂₆N₆O₅S 計算値: 458.58)。

【0307】

[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]- (4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン (100)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp. 240~242。元素分析RP-HPLC: t_R = 13.5分 (0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.75 (s, 3H, CH₃), 3.05 (m, 2H, CH₂), 3.74 (m, 4H, CH₂), 6.95 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 7.11 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 7.57 (dd, 2H, J = 5.0, 8.0 Hz, Ar - H), 7.64 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.34 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar - H), 8.52 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H), 8.71 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar - H), 9.17 (s, 1H, Ar - H)。MS (ESI⁺) m/z 431.07 (C₂₃H₂₂N₆O₅S 計算値: 430.53)。

【0308】

N-{3-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミド (101)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3-グアニジノ-ベンジル)-アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp. 209~211。元素分析RP-HPLC: t_R = 14.3分 (0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.85 (s, 3H, CH₃), 2.77 (s, 3H, CH₃), 4.28 (d, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂), 6.89 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph - H), 7.20 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 7.28 (t, 1H, J = 8.0 Hz, Ph - H), 7.57 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, Ar - H), 7.73 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph - H), 7.76 (s, 1H, Ph - H), 8.33 (t, 1H, J = 5.5 Hz, Ar - H), 8.38 (m, 1H, Ar - H), 8.58 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 8.70 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar - H), 9.19 (d, 1H, J = 5.0 Hz, NH)。MS (ESI⁺) m/z 416.93 (C₂₂H₂

${}^0\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 計算値: 416.50)。

【0309】

4 - { 4 - [2 - (2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (102)。3 - ジメチルアミノ - 1 - [2 - (2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - プロペノンと 4 - グアニジノ - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。Mp. 233 ~ 234。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 14.6$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。 ${}^1\text{H}$ - NMR (DMSO - d_6) : 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.61 ~ 2.68 (m, 2H, CH_2), 3.05 (m, 2H, CH_2), 3.14 (m, 2H, CH_2), 4.43 (t, 1H, J = 5.5 Hz, OH), 7.11 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 7.16 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH), 7.54 (m, 2H, Ar - H), 7.59 (s, 1H, Ar - H), 7.77 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.42 (t, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H), 8.45 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar - H)。MS (ESI⁺) m/z 497.01 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 計算値: 496.61)。

10

【0310】

N - { 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド (103)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp. 199 ~ 201。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 14.1$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。 ${}^1\text{H}$ - NMR (DMSO - d_6) : 1.87 (s, 3H, CH_3), 2.76 (s, 3H, CH_3), 4.21 (d, 2H, J = 6.0 Hz, CH_2), 7.18 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Py - H), 7.23 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 7.57 (dd, 1H, J = 5.0, 8.0 Hz, Ar - H), 7.74 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 8.27 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH), 8.34 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H), 8.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar - H), 8.71 (d, 1H, J = 4.5 Hz, Ar - H), 9.17 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 416.80 ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 計算値: 416.50)。

20

30

【0311】

N - (4 - { 4 - [2 - (2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ベンジル) - アセトアミド (104)。3 - ジメチルアミノ - 1 - [2 - (2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - プロペノンと N - (4 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp. 224 ~ 225。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 14.3$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。 ${}^1\text{H}$ - NMR (DMSO - d_6) : 1.56 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 3.05 (s, 3H, CH_3), 3.14 (q, 2H, J = 8.5, 11.5 Hz, CH_2), 4.48 (d, 1H, J = 6.0 Hz, CH_2), 7.48 (m, 3H, ピリミジニル - H 及び Ph - H), 7.99 (m, 3H, Ar - H 及び Ph - H), 8.06 (s, 1H, Ar - H), 8.54 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH), 8.86 (d, 1H, J = 4.5 Hz, ピリミジニル - H), 8.92 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar - H)。

40

【0312】

N - (3 - { 4 - [2 - (2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ベンジル) - アセトアミド (105)。3 - ジメチルアミノ - 1 - [2 - (2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル -

50

チアゾール - 5 - イル] - プロペノンとN - (3 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp . 180 ~ 182 。元素分析RP - HPLC : $t_R = 10.8$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 1.51 (t , 3 H , $J = 7.5$ Hz , CH_3) 、 2.06 (s , 3 H , CH_3) 、 3.00 (s , 3 H , CH_3) 、 3.14 (dd , 2 H , $J = 7.5$ Hz , CH_2) 、 4.51 (d , 1 H , $J = 6.0$ Hz , CH_2) 、 7.12 (d , 1 H , $J = 7.0$ Hz , Ph - H) 、 7.45 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H) 、 7.50 (t , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H) 、 7.79 (d , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H) 、 8.02 (s , 1 H , Ph - H) 、 8.16 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , Ar - H) 、 8.24 (s , 1 H , Ar - H) 、 8.56 (d , 1 H , $J = 4.5$ Hz , Ar - H) 、 8.82 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H) 、 8.92 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , NH) 。

【 0313 】

{ 4 - [4 - メチル - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イル } - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (106) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロペノンとN - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp . 244 ~ 245 。元素分析RP - HPLC : $t_R = 9.8$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.55 (s , 3 H , CH_3) 、 2.74 (s , 3 H , CH_3) 、 3.05 (m , 4 H , CH_2) 、 3.74 (m , 4 H , CH_2) 、 6.95 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H) 、 7.10 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H) 、 7.42 (d , 2 H , $J = 8.0$ Hz , Ph - H) 、 7.64 (d , 1 H , $J = 9.0$ Hz , Ar - H) 、 8.23 (d , 1 H , $J = 8.0$ Hz , Ar - H) 、 8.51 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H) 、 9.04 (s , 1 H , Ar - H) 、 9.49 (s , 1 H , NH) 。

【 0314 】

(4 - { 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル } - ピリミジン - 2 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (107) 。 3 - ジメチル - アミノ - 1 - { 2 - [3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル } - プロペノンとN - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp . 175 ~ 178 。元素分析RP - HPLC : $t_R = 13.8$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.77 (s , 3 H , CH_3) 、 3.06 (m , 4 H , CH_2) 、 3.75 (m , 4 H , CH_2) 、 3.84 (t , 2 H , $J = 4.0$ Hz , CH_2) 、 4.53 (t , 2 H , $J = 4.0$ Hz , CH_2) 、 6.93 (d , 2 H , $J = 8.5$ Hz , Ph - H) 、 7.13 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H) 、 7.64 (d , 2 H , $J = 8.5$ Hz , Ph - H) 、 8.10 (s , 1 H , Ar - H) 、 8.52 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H) 、 8.69 (s , 1 H , Ar - H) 、 9.49 (s , 1 H , NH) 。 MS (ESI⁺) m/z 572.84 ($\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ S 計算値 : 572.60) 。

【 0315 】

N - (3 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ベンジル) - アセトアミド (108) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - [4 - メチル - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - チアゾール - 5 - イル] - プロペノンとN - (3 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp . 227 ~ 229 。元素分析RP - HPLC : $t_R = 9.6$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 1.85 (s , 3 H , CH_3) 、 2.54 (s , 3 H , CH_3) 、 2.75 (s

10

20

30

40

50

, 3 H, CH₃), 4.27 (d, 2 H, J = 6.0 Hz, CH₂), 6.89 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, Ph-H), 7.18 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 7.28 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph-H), 7.41 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ph-H), 7.62 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.76 (s, 1 H, Ph-H), 8.25 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 8.32 (t, 1 H, J = 6.0 Hz, NH), 8.57 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 9.05 (s, 1 H, Ar-H)。MS (ESI⁺) m/z 430.96 (C₂₃H₂₂N₆O₅ 計算値: 430.53)。

【0316】

N-(3-{4-[2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンジル)-アセトアミド(109)。1-[2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-3-ジメチルアミノ-プロペノンとN-(3-グアニジノ-ベンジル)-アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp 217~218。元素分析RP-HPLC: t_R = 19.8分(10~70% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.86 (s, 3 H, CH₃), 2.80 (s, 3 H, CH₃), 4.25 (d, 2 H, J = 6.0 Hz, CH₂), 6.89 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, Ph-H), 7.25 (m, 2 H, ピリミジニル-H及びPh-H), 7.69 (m, 2 H, Ph-H及びAr-H), 8.30 (t, 1 H, NH), 8.61 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 8.65 (s, 1 H, Ar-H), 9.07 (s, 1 H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 540.88 [M+Na] (C₂₃H₁₈ClF₃N₆O₅ 計算値: 518.94)。

【0317】

N-(2-メトキシ-エチル)-4-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド(110)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンと4-グアニジノ-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミドとの反応による。黄色の固体。Mp 252~254。元素分析RP-HPLC: t_R = 16.5分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.79 (s, 3 H, CH₃), 2.90 (q, 2 H, J = 6.0, 11.5 Hz, CH₃), 3.17 (s, 3 H, CH₃), 3.30 (m, 2 H, CH₂), 7.32 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 7.51 (t, 1 H, J = 6.0 Hz, NH), 7.59 (s, 1 H, Ar-H), 7.78 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 8.01 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 8.38 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 8.67 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 8.72 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, Ar-H), 8.21 (s, 1 H, Ar-H)。MS (ESI⁺) m/z 482.82 (C₂₂H₂₂N₆O₃S₂ 計算値: 482.58)。

【0318】

[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-アミン(111)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。¹H-NMR(CD₃OD): 1.24 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, CH₃), 2.23 (s, 3 H, CH₃), 2.42 (s, 3 H, CH₃), 3.31 (m, 2 H, CH₂), 3.75 (s, 3 H, CH₃), 6.74 (m, 3 H, Ph-H及びピリミジニル-H), 6.80 (s, 1 H, Ph-H), 7.33 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 8.10 (d, 1 H, J = 6.0 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 355.98 (C₁₈H₂₁N₅O₅ 計算値: 355.46)。

【0319】

10

20

30

40

50

〔 4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル 〕 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - アミン (1 1 2) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 13.7$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (CD_3OD) : 2.21 (s , 3 H , CH_3) 、 2.54 (s , 3 H , CH_3) 、 2.61 (s , 3 H , CH_3) 、 3.77 (s , 3 H , CH_3) 、 6.74 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 6.80 (s , 1 H , Ph - H) 、 6.85 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.30 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.24 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 。 MS (ESI^+) m/z 323.02 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ 計算値 : 326.42) 。

【 0 3 2 0 】

〔 4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル 〕 - (5 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - アミン (1 1 3) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (5 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 15.6$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (CD_3OD) : 2.18 (s , 3 H , CH_3) 、 2.53 (s , 3 H , CH_3) 、 2.58 (s , 3 H , CH_3) 、 3.75 (s , 3 H , CH_3) 、 6.59 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 6.86 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.06 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.37 (d , 1 H , $J = 2.5 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.26 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 。 MS (ESI^+) m/z 326.92 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ 計算値 : 326.42) 。

【 0 3 2 1 】

〔 4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル 〕 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (1 1 4) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.3$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.61 (s , 3 H , CH_3) 、 2.64 (s , 3 H , CH_3) 、 2.52 (m , 4 H , CH_2) 、 3.07 (m , 4 H , CH_2) 、 3.52 (s , 2 H , CH_2) 、 6.88 (d , 2 H , $J = 7.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 6.99 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.27 (m , 1 H , NH) 、 7.34 (m , 5 H , Ph - H) 、 7.58 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.44 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 9.38 (s , 1 H , NH) 。 MS (ESI^+) m/z 456.96 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{S}$ 計算値 : 456.61) 。

【 0 3 2 2 】

〔 4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル 〕 - (5 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - アミン (1 1 5) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 13.2$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 98 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$) : 1.15 (t , 3 H , $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3) 、 2.16 (s , 3 H , CH_3) 、 2.41 (s , 3 H , CH_3) 、 3.23 (m , 2 H , CH_2) 、 3.73 (s , 3 H , CH_3) 、 6.59 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 6.82 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.07 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.25 (d , 1 H , $J = 2.5 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.05 (m , 1 H , NH) 、 8.25 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 8.41 (s , 1 H , NH) 。 MS (ESI^+) m/z 355

10

20

30

40

50

・ 98 (C₁₈H₂₁N₅O₅ 計算値: 355.46)。

【0323】

(3-アミノメチル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(116)。N-{3-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミドの加水分解による。黄色の固体。Mp 211~213。元素分析 RP-HPLC: t_R = 8.1分(10~70% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.79(s, 3H, CH₃), 4.02(q, 2H, J = 6.0, 11.5 Hz, CH₂), 7.16(d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-H), 7.26(d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 7.40(t, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H), 7.73(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H), 7.79(m, 1H, Ar-H), 7.93(s, 1H, Ph-H), 8.45(br.s, 2H, NH₂), 8.59(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 8.62(d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 8.81(t, 1H, J = 6.0 Hz, Ar-H), 9.05(s, 1H, Ar-H)。MS(ESI⁺) m/z 375.05(C₂₀H₁₈N₆S 計算値: 374.46)。

【0324】

[4-(2-ベンジルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]- (4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(117)。1-(2-ベンジルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-3-ジメチルアミノ-プロペノンとN-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 180~183。元素分析 RP-HPLC: t_R = 17.1分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.51(s, 3H, CH₃), 3.09(m, 4H, CH₂), 3.75(m, 2H, CH₂), 4.77(s, 2H, CH₂), 6.90(d, 1H, J = 6.0 Hz, ピリミジニル-H), 6.97(d, 2H, J = 8.5 Hz, Ph-H), 7.30(m, 3H, Ph-H), 7.37(m, 2H, Ph-H及びNH), 8.26(d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS(ESI⁺) m/z 458.96(C₂₅H₂₆N₆O₅ 計算値: 458.58)。

【0325】

N-{3-[4-(2-ベンジルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミド(118)。1-(2-ベンジルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-3-ジメチルアミノ-プロペノンとN-(3-グアニジノ-ベンジル)-アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp 181~183。元素分析 RP-HPLC: t_R = 12.6分(10~70% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.37(s, 3H, CH₃), 3.02(s, 3H, CH₃), 4.00(s, 2H, CH₂), 4.57(d, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂), 7.28(d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-H), 7.44(d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 7.63(t, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-H), 7.85(m, 2H, Ph-H), 7.96(d, 1H, J = 9.5 Hz, Ph-H), 7.99(m, 3H, Ph-H及びNH), 8.18(s, 1H, Ph-H), 8.73(t, 1H, J = 6.0 Hz, NH), 8.83(d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS(ESI⁺) m/z 444.94(C₂₄H₂₄N₆O₅ 計算値: 444.55)。

【0326】

1-(4-{4-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン(119)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 123~125。元素分析

RP - HPLC : $t_R = 9.3$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.04 (s, 3H, CH_3)、2.76 (s, 3H, CH_3)、3.03 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz, CH_2)、3.09 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz, CH_2)、3.58 (q, 4H, $J = 5.5$, 10.0 Hz, CH_2)、6.98 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph - H)、7.13 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル - H)、7.58 (m, 1H, Ar - H)、7.65 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph - H)、8.35 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar - H)、8.53 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル - H)、8.71 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, Ar - H)、9.18 (s, 1H, Ar - H)。MS (ESI⁺) m/z 493.99 [M + Na] ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_5$ 計算値 : 471.58)。

10

【0327】

{ 4 - [2 - (エチル - メチル - アミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イル } - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (120)。3 - ジメチルアミノ - 1 - [2 - (エチル - メチル - アミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 10.5$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.26 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz, CH_3)、2.57 (s, 3H, CH_3)、3.13 (m, 7H, CH_2 及び CH_3)、3.58 (m, 2H, CH_2)、3.88 (m, 4H, CH_2)、6.77 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, ピリミジニル - H)、6.92 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph - H)、7.52 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph - H)、8.18 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 409.25 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5$ 計算値 : 410.54)。

20

【0328】

[4 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (121)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 12.7$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.21 (m, 2H, CH_2)、2.63 (s, 3H, CH_3)、2.65 (s, 3H, CH_3)、3.51 (d, 2H, $J = 1.0$ Hz, CH)、3.70 (m, 2H, CH_2)、6.90 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz, Ph - H)、7.00 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、7.60 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz, Ph - H)、8.44 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、9.40 9s, 1H, NH)。

30

【0329】

1 - [4 - (4 - { 4 - [2 - (ベンジル - メチル - アミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノン (122)。1 - [2 - (ベンジル - メチル - アミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - 3 - ジメチルアミノ - プロペノンと N - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 16.9$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.04 (s, 3H, CH_3)、2.51 (s, 3H, CH_3)、3.06 (m, 2H, CH_2)、3.13 (m, 5H, CH_3 及び CH_2)、4.60 (m, 4H, CH_2)、4.77 (s, 2H, CH_2)、6.91 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, ピリミジニル - H)、6.98 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ph - H)、7.30 (m, 3H, Ph - H)、7.37 (m, 2H, Ph - H)、7.59 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph - H)、8.26 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 514.05 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5$ 計算値 : 513.66)。

40

50

【0330】

(4 - { 2 - [(3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル } - ピリミジン - 2 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (1 2 3) 。 1 - { 2 - [(3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル } - 3 - ジメチルアミノ - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 216 ~ 218 。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 18.8$ 分 (20 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.52 (s , 3 H , CH_3) 、 3.02 (t , 4 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_2) 、 3.51 (s , 3 H , CH_3) 、 3.74 (t , 4 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_2) 、 6.84 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 6.91 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.57 (m , 3 H , Ph - H) 、 7.72 (s , 2 H , Ph - H) 、 8.34 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 9.26 (s , 1 H , NH) 。 MS (ESI⁺) m/z 528.85 ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ 計算値 : 527.47) 。

10

【0331】

(4 - { 2 - [(4 - クロロ - フェニル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル } - ピリミジン - 2 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (1 2 4) 。 1 - { 2 - [(4 - クロロ - フェニル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル } - 3 - ジメチルアミノ - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 245 ~ 246 。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 16.8$ 分 (20 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.51 (s , 3 H , CH_3) 、 3.02 (t , 4 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_2) 、 3.48 (s , 3 H , CH_3) 、 3.75 (t , 4 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_2) 、 6.79 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 6.82 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.53 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.58 (s , 4 H , Ph - H) 、 8.30 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 9.20 (s , 1 H , NH) 。 MS (ESI⁺) m/z 492.83 ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{OS}$ 計算値 : 493.02) 。

20

【0332】

N - [3 - (4 - { 2 - [(3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル } - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ベンジル] - アセトアミド (1 2 5) 。 1 - { 2 - [(3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル } - 3 - ジメチルアミノ - プロペノンと N - (3 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp 213 ~ 214 。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 17.8$ 分 (20 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.36 (s , 3 H , CH_3) 、 4.00 (s , 3 H , CH_3) 、 4.64 (d , 2 H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_2) 、 7.31 (d , 1 H , $J = 7.5 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 7.48 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 、 7.68 (t , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.02 (s , 1 H , Ph - H) 、 8.06 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H) 、 8.17 (s , 1 H , Ph - H) 、 8.21 (s , 1 H , Ph - H) 、 8.76 (t , 1 H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, NH) 、 8.89 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H) 。 MS (ESI⁺) m/z 514.94 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ 計算値 : 513.44) 。

30

40

【0333】

(3 , 5 - ジクロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (1 2 6) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 276 ~ 278 。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 24.5$ 分 (20 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H} - \text{N}$

50

MR (DMSO- d_6) : 2.77 (s, 3H, CH_3), 3.11 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2), 3.7 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2), 7.27 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル-H), 7.59 (dd, 1H, $J = 5.0, 8.0$ Hz, Ar-H), 7.95 (s, 2H, Ph-H), 8.28 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 8.63 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル-H), 8.71 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, Ar-H)、及び 9.12 (s, 1H, Ar-H)。
MS (ESI⁺) m/z 500.83 ($C_{23}H_{20}Cl_2N_6OS$ 計算値: 499.42)。

【0334】

(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(127)。
3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 230~231。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 18.7$ 分(20~70% MeCN; 純度 100%)。¹H-NMR (DMSO- d_6) : 2.77 (s, 3H, CH_3), 2.94 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2), 3.74 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2), 7.18 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph-H), 7.21 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H), 7.59 (dd, 1H, $J = 5.0, 8.0$ Hz, Ar-H), 7.64 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ph-H), 8.08 (s, 1H, Ph-H), 8.32 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル-H), 8.59 (s, 1H, Ar-H), 8.71 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, Ar-H), 9.16 (s, 1H, Ar-H)。MS (ESI⁺) m/z 465.00 ($C_{23}H_{21}ClN_6OS$ 計算値: 464.97)。

【0335】

(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-(4-{2-[(3,5-ジクロロ-フェニル)-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イル)-アミン(128)。
1-{2-[(3,5-ジクロロ-フェニル)-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-イル}-3-ジメチルアミノ-プロペノンとN-(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 224~225。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 22.7$ 分(20~70% MeCN; 純度 100%)。¹H-NMR (DMSO- d_6) : 2.95 (s, 3H, CH_3), 3.31 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2), 3.92 (s, 3H, CH_3), 4.15 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2), 7.42 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H), 7.48 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph-H), 7.9 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, Ph-H), 7.98 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz, Ph-H), 8.13 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz, Ph-H), 8.46 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, Ph-H)、及び 8.81 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 562.68 ($C_{25}H_{23}Cl_3N_6OS$ 計算値: 561.91)。

【0336】

[4-(4-メチル-2-チオフェン-2-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル)-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(129)。
3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-チオフェン-2-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 247~249。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 16.7$ 分(20~70% MeCN; 純度 100%)。¹H-NMR (DMSO- d_6) : 2.68 (s, 3H, CH_3), 3.05 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2), 3.74 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2), 6.94 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph-H), 7.08 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H), 7.21 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, Ar-H), 7.63 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph-H), 7.

7.6 (d, 1H, J = 4.0 Hz, Ar-H)、7.79 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar-H)、及び 8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ph-H)。MS (ESI⁺) m/z 435.86 (C₂₂H₂₁N₅OS₂ 計算値: 435.57)。

【0337】

N - { 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンジル } - アセトアミド (130)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - グアニジノ - ベンジル) - アセトアミドとの反応による。黄色の固体。Mp 223 ~ 225。元素分析 RP - HPLC : t_R = 17.5 分 (20 ~ 70% MeCN; 純度 97%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.15 (s, 3H, CH₃)、2.99 (s, 3H, CH₃)、4.56 (d, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂)、7.18 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-H)、7.45 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、7.5 (t, 1H, J = 3.5 Hz, Ar-H)、7.56 (t, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.9 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、8.04 (s, 1H, Ph-H)、8.07 ~ 8.1 (m, 2H, Ar-H)、8.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz, NH)、8.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 421.90 (C₂₁H₁₉N₅OS₂ 計算値: 421.54)。

【0338】

1 - (4 - { 4 - [4 - (4 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (131)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 134 ~ 136。元素分析 RP - HPLC : t_R = 14.9 分 (20 ~ 70% MeCN; 純度 97%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.04 (s, 3H, CH₃)、2.68 (s, 3H, CH₃)、3.02 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂)、3.09 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂)、6.97 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.09 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、7.21 (t, 1H, J = 4.5 Hz, Ar-H)、7.64 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.76 (d, 1H, J = 4.0 Hz, Ar-H)、7.79 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar-H)、8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 476.9 (C₂₄H₂₄N₆OS₂ 計算値: 476.62)。

【0339】

{ 5 - [2 - (4 - ジメチルアミノ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル } - メタノール (132)。ヒドロキシル - アセトニトリル (0.30 mol)、ピリジン (0.37 mol) 及び Et₃N (0.14 mol) の溶液に、H₂S を反応温度が 63 に達するような速度で 20 分間吹き込んだ。H₂S の添加を 1.5 時間続けた。さらに 1.5 時間、室温で攪拌した後に、混合物を蒸留して乾燥させた。2 - ヒドロキシ - チオアセトアミドの残渣を、EtOH (0.5 mL) 中の 3 - クロロ - ペンタン - 2, 4 - ジオン (0.30 mol) で処理し、H₂SO₄ (5.0 mL) を滴下した。反応混合物を 1 時間、還流下に加熱した。冷却後、混合物を濃縮して残渣を H₂O (400 mL) で処理した。固体 Na₂CO₃ で中和した後に、混合物を EtOAc (3 × 350 mL) で抽出した。合わせた有機画分を塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、蒸留して 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - エタノン (29.5 g, 57%) をオレンジ色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) : 2.53 (s, 3H, CH₃)、2.70 (s, 3H, CH₃)、3.31 (br. s, 1H, OH)、4.92 (s, 2H, CH₂)。MS (ESI⁺) m/z 172.61 (C₇H₉NO₂S 計算値: 171.22)。この物質から、3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノン

10

20

30

40

50

を通常の方法により製造した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.71 (s, 3H, CH_3)、2.77 (br. s, 1H, OH)、2.90 (s, 3H, CH_3)、3.15 (s, 6H, CH_3)、4.90 (s, 2H, CH_2)、5.41 (d, 1H, $J = 12.2\text{ Hz}$, CH)、7.74 (d, 1H, $J = 12.2\text{ Hz}$, CH)。MS (ESI+) m/z 227.14 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 226.30)。表題の化合物を、3-ジメチルアミノ-1-(2-ヒドロキシメチル-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンのN-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-グアニジンとの通常の条件下での縮合により製造した。表題の化合物は、黄色の固体として得られた。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 10.9$ 分 (0~60% MeCN; 純度 100%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.05 (s, 3H, CH_3)、2.71 (s, 6H, CH_3)、2.90 (s, 3H, CH_3)、4.94 (s, 2H, CH_2)、6.79 (m, 2H, Ph-H)、6.88 (d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、6.94 (br. s, 1H, OH)、7.46 (d, 2H, $J = 8.3\text{ Hz}$, Ph-H)、8.38 (d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)。MS (ESI+) m/z 341.43 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 341.43)。

【0340】

(3,5-ジクロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(133)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3,5-ジクロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp > 300。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 17.1$ 分 (10~70% MeCN; 純度 100%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.45 (t, 3H, $J = 7.0\text{ Hz}$, CH_3)、2.74 (s, 3H, CH_3)、3.36 (t, 4H, $J = 4.5\text{ Hz}$, CH_2)、3.52 (m, 2H, CH_2)、3.96 (t, 4H, $J = 4.5\text{ Hz}$, CH_2)、7.23 (d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、8.2 (s, 2H, Ph-H)、8.47 (t, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$, NH)、8.63 (d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)。MS (ESI+) m/z 466.86 ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 465.40)。

【0341】

(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(134)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 273~274。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 13.4$ 分 (10~70% MeCN; 純度 100%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.18 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$, CH_3)、2.46 (s, 3H, CH_3)、2.91 (t, 2H, $J = 4.5\text{ Hz}$, CH_2)、3.26 (m, 2H, CH_2)、3.73 (t, 4H, $J = 4.5\text{ Hz}$, CH_2)、6.90 (d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、7.1 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$, Ph-H)、7.58 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$, Ph-H)、8.09 (s, 1H, Ph-H)、8.14 (d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, NH)、8.33 (d, 1H, $J = 5.5\text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、9.50 (s, 1H, NH)。MS (ESI+) m/z 431.01 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 430.01)。

【0342】

[4-(4,2'-ジメチル-[2,4']ピチアゾリル-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-モルホリン-4-イル-フェニル]-アミン(135)。3-ジメチルアミノ-1-(4,2'-ジメチル-[2,4']ピチアゾリル-5-イル)-プロペノンとN-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 262~263。元素分析 RP-HPLC: $t_R = 13.8$ 分 (10~70% MeCN; 純度 100%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.72 (s,

10

20

30

40

50

3 H, CH₃), 2.75 (s, 3 H, CH₃), 3.06 (t, 4 H, J = 4.5 Hz, CH₂), 3.74 (t, 4 H, J = 4.5 Hz, CH₂), 6.92 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 7.09 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.62 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、8.17 (s, 1 H, Ar-H)、8.49 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.44 (s, 1 H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 450.96 (C₂₂H₂₂N₆O₂ 計算値: 450.58)。

【0343】

(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(4,2'-ジメチル-
[2,4']ピチアゾリル-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(136)
。3-ジメチルアミノ-1-(4,2'-ジメチル-[2,4']ピチアゾリル-5-イル)-
プロペノンとN-(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニ
ジンとの反応による。黄色の固体。Mp 228~229。元素分析RP-HPLC: t_R = 22.7分(10~70% MeCN; 純度98%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.98 (s, 3 H, CH₃), 2.99 (s, 3 H, CH₃), 3.18 (t, 4 H, J = 4.5 Hz, CH₂), 3.99 (t, 4 H, J = 4.5 Hz, CH₂), 7.39 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 7.42 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 7.88 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 8.30 (s, 1 H, Ph-H), 8.42 (s, 1 H, Ar-H), 8.80 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 506.87 [M+Na] (C₂₂H₂₁ClN₆O₂ 計算値: 485.03)。

【0344】

(3,5-ジクロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(4,2'-ジメチル-
[2,4']ピチアゾリル-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(137)。
3-ジメチルアミノ-1-(4,2'-ジメチル-[2,4']ピチアゾリル-5-イル)-
プロペノンとN-(3,5-ジクロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-
グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp > 300。¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.75 (s, 3 H, CH₃), 2.76 (s, 3 H, CH₃), 3.12 (t, 4 H, J = 4.5 Hz, CH₂), 3.71 (t, 4 H, J = 4.5 Hz, CH₂), 7.27 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 7.96 (s, 1 H, Ph-H), 8.2 (s, 1 H, Ar-H), 8.62 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 520.79 (C₂₂H₂₀Cl₂N₆O₂ 計算値: 519.47)。

【0345】

{4-[4-メチル-2-(チオフェン-2-スルホニルメチル)-チアゾール-5-イル]-
ピリミジン-2-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(138)。
3-ジメチルアミノ-1-[4-メチル-2-(チオフェン-2-スルホニルメチル)-
チアゾール-5-イル]-プロペノンとN-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-
グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 187~189。元素分析RP-HPLC: t_R = 15.5分(10~70% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.60 (s, 3 H, CH₃), 3.05 (t, 4 H, J = 4.5 Hz, CH₂), 3.75 (t, 4 H, J = 4.5 Hz, CH₂), 5.3 (s, 2 H, CH₂), 6.9 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 7.05 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 7.28 (d, 1 H, J = 4.5 Hz, Ar-H), 7.59 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 7.76 (d, 1 H, J = 4.0 Hz, Ar-H), 8.12 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, Ar-H), 8.49 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 9.48 (s, 1 H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 520.79 (C₂₃H₂₃N₅O₃S₃ 計算値: 513.66)。

【0346】

[4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (1 3 9) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 9.8$ 分 (1 0 ~ 7 0 % MeCN ; 純度 1 0 0 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.24 (s , 3 H , CH₃) 、 2.59 (s , 3 H , CH₃) 、 2.65 (s , 3 H , CH₃) 、 3.13 (m , 4 H , CH₂) 、 3.85 (m , 4 H , CH₂) 、 6.84 (m , 1 H , Ph - H) 、 6.89 (d , 1 H , Ph - H) 、 6.92 (d , 1 H , J = 5.0 Hz , ピリミジニル - H) 、 7.33 (d , 1 H , J = 9.0 Hz , Ph - H) 、 8.28 (d , 1 H , J = 5.0 Hz , ピリミジニル - H) 。 MS (ESI⁺) m/z 381.90 (C₂₀H₂₃N₅O S 計算値 : 381.50) 。

【 0 3 4 7 】

{ 4 - [2 - (2 , 4 - ジメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イル } - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (1 4 0) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - [2 - (2 , 4 - ジメチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 191 ~ 192 。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 18.4$ 分 (1 0 ~ 7 0 % MeCN ; 純度 1 0 0 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.17 (s , 3 H , CH₃) 、 2.34 (s , 3 H , CH₃) 、 2.99 (t , 4 H , J = 4.5 Hz , CH₂) 、 3.37 (s , 3 H , CH₃) 、 3.74 (t , 4 H , J = 4.5 Hz , CH₂) 、 6.75 (d , 2 H , J = 9.0 Hz , Ph - H) 、 6.82 (d , 1 H , J = 5.5 Hz , ピリミジニル - H) 、 7.18 (d , 1 H , J = 7.5 Hz , Ph - H) 、 7.19 ~ 7.26 (m , 2 H , Ph - H) 、 7.5 (d , 2 H , J = 9.0 Hz , Ph - H) 、 8.26 (d , 1 H , J = 5.5 Hz , ピリミジニル - H) 、 9.11 (s , 1 H , NH) 。 MS (ESI⁺) m/z 381.90 (C₂₆H₂₇N₅O S 計算値 : 457.59) 。

【 0 3 4 8 】

(3 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (1 4 1) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 18.4$ 分 (1 0 ~ 7 0 % MeCN ; 純度 1 0 0 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.64 (s , 3 H , CH₃) 、 2.65 (s , 3 H , CH₃) 、 2.92 (t , 4 H , J = 4.5 Hz , CH₂) 、 3.85 (t , 4 H , J = 4.5 Hz , CH₂) 、 7.09 (d , 1 H , J = 5.5 Hz , ピリミジニル - H) 、 7.13 (d , 1 H , J = 9.0 Hz , Ph - H) 、 7.64 (m , 1 H , Ph - H) 、 7.99 (d , 1 H , J = 2.5 Hz , Ph - H) 、 8.52 (d , 1 H , J = 5.5 Hz , ピリミジニル - H) 、 9.73 (s , 1 H , NH) 。 MS (ESI⁺) m/z 401.95 (C₁₉H₂₀ClN₅O S 計算値 : 401.91) 。

【 0 3 4 9 】

(3 , 5 - ジクロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (1 4 2) 。 3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 14.31$ 分 (2 0 ~ 8 0 % MeCN ; 純度 1 0 0 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.65 (s , 3 H , CH₃) 、 2.66 (s , 3 H , CH₃) 、 3.10 (t , 4 H , J = 4.5 Hz , CH₂) 、 3.69 (t , 4 H , J = 4.5 Hz , CH₂) 、 7.16 (d , 1 H , J = 5.5 Hz , ピリミジニル - H) 、 7.92 (s , 2 H , Ph - H) 、 8.57 (d , 1 H , J = 5.5

10

20

30

40

50

H z , ピリミジニル - H)、9 . 9 6 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m / z 437 . 89 (C₁₉ H₁₉ Cl₂ N₅ O S 計算値 : 436 . 36)。

【 0350 】

[4 - (2 - tert - ブチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (143)。1 - (2 - tert - ブチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - 3 - ジメチルアミノ - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : t_R = 11 . 5 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 98 %)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 39 (s , 9 H , CH₃)、2 . 46 (s , 3 H , CH₃)、3 . 02 (t , 4 H , J = 4 . 5 Hz , CH₂)、3 . 74 (t , 4 H , J = 4 . 5 Hz , CH₂)、6 . 80 (d , 1 H , J = 5 . 5 Hz , ピリミジニル - H)、7 . 87 (d , 2 H , J = 9 . 0 Hz , Ph - H)、7 . 61 (d , 2 H , J = 9 . 0 Hz , Ph - H)、8 . 26 (d , 1 H , J = 5 . 5 Hz , ピリミジニル - H)、9 . 17 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m / z 425 . 05 (C₂₂ H₂₈ N₆ O S 計算値 : 424 . 56)。

【 0351 】

{ 4 - [2 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イル } - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (144)。3 - ジメチルアミノ - 1 - [2 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル] - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : t_R = 9 . 4 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 98 %)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2 . 45 (s , 3 H , CH₃)、3 . 03 (t , 4 H , J = 4 . 5 Hz , CH₂)、3 . 44 (q , 2 H , J = 5 . 5 Hz , CH₂)、3 . 49 (q , 2 H , J = 5 . 5 Hz , CH₂)、3 . 73 (t , 4 H , J = 4 . 5 Hz , CH₂)、6 . 81 (d , 1 H , J = 5 . 5 Hz , ピリミジニル - H)、6 . 87 (d , 2 H , J = 8 . 5 Hz , Ph - H)、7 . 61 (d , 2 H , J = 8 . 5 Hz , Ph - H)、8 . 13 (t , 1 H , J = 5 . 5 Hz , NH)、8 . 26 (d , 1 H , J = 5 . 5 Hz , ピリミジニル - H)、9 . 18 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m / z 427 . 00 (C₂₁ H₂₆ N₆ O₂ S 計算値 : 426 . 54)。

【 0352 】

[4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (145)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : t_R = 9 . 0 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 99 %)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2 . 15 (s , 3 H , CH₃)、2 . 39 (s , 3 H , CH₃)、2 . 81 (d , 3 H , J = 5 . 0 Hz , CH₃)、3 . 05 (m , 4 H , CH₂)、3 . 73 (m , 4 H , CH₂)、6 . 72 (m , 2 H , Ph - H 及び ピリミジニル - H)、6 . 79 (m , 1 H , Ph - H)、7 . 23 (d , 1 H , J = 9 . 0 Hz , Ph - H)、7 . 91 (m , 1 H , NH)、8 . 15 (d , 1 H , J = 5 . 5 Hz , ピリミジニル - H)、8 . 36 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m / z 396 . 98 (C₂₀ H₂₄ N₆ O S 計算値 : 396 . 51)。

【 0353 】

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (146)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC : t_R = 9 . 8 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 99 %)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 14 (t , 3 H , J = 6 . 5 Hz ,

CH₃)、2.16 (s, 3H, CH₃)、2.49 (s, 3H, CH₃)、3.06 (m, 4H, CH₂)、3.24 (m, 2H, CH₂)、3.73 (m, 4H, CH₂)、6.72 (m, 2H, Ph-H及びピリミジニル-H)、6.22 (m, 1H, Ph-H)、7.97 (t, 1H, J = 5.0 Hz, NH)、8.16 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、8.37 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 409.00 (C₂₁H₂₆N₆O₅計算値: 410.54)。

【0354】

{4-[4-メチル-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}- (4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン (147)。3-ジメチルアミノ-1-[4-メチル-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-プロペノンとN-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 273~274。元素分析RP-HPLC: t_R = 16.5分 (0~60% MeCN; 純度99%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.7 (s, 3H, CH₃)、3.05 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂)、3.25 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂)、3.75 (m, 8H, CH₂)、6.94 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.05 (m, 3H, Ph-H及びピリミジニル-H)、7.65 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.84 (d, 2H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.42 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 515.00 (C₂₈H₃₀N₆O₂S計算値: 514.64)。

【0355】

1-[4-(4-{4-[4-メチル-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン (148)。3-ジメチルアミノ-1-[4-メチル-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-プロペノンとN-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 250~252。元素分析RP-HPLC: t_R = 15.9分 (0~60% MeCN; 純度99%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.16 (s, 3H, CH₃)、2.77 (s, 3H, CH₃)、3.15 (m, 4H, CH₂)、3.29 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂)、3.65 (t, 2H, J = 5.0 Hz, CH₂)、3.81 (t, 2H, J = 5.0 Hz, CH₂)、3.89 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂)、6.93~6.99 (m, 5H, Ph-H及びピリミジニル-H)、7.36 (m, 1H, NH)、7.57 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.91 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、8.36 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)。MS (ESI⁺) m/z 555.94 (C₃₀H₃₃N₇O₂S計算値: 555.70)。

【0356】

N⁴-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-N¹-メチル-2-トリフルオロメチル-ベンゼン-1,4-ジアミン (149)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(4-メチルアミノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 17.4分 (10~70% MeCN; 純度95%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.61 (s, 3H, CH₃)、2.63 (s, 3H, CH₃)、2.75 (d, 3H, J = 4.9 Hz, CH₃)、5.33 (m, 1H, NH)、6.74 (d, 1H, J = 9.3 Hz, Ph-H)、7.01 (d, 1H, J = 4.9 Hz, ピリミジニル-H)、7.70 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.93 (s, 1H, Ph-H)、8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.45 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 379.01 (C₁₇H₁₆F₃N₅S計算値: 379.40)。

【0357】

10

20

30

40

50

[4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - アミン (150)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 10.2$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 96 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.51 (m , 4 H , CH_2)、2.71 (s , 6 H , CH_3)、3.55 (s , 2 H , CH_2)、3.74 (t , 4 H , $J = 4.9 \text{ Hz}$, CH_2)、6.94 (d , 1 H , $J = 4.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.04 (d , 1 H , $J = 7.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.30 (m , 2 H , Ph - H)、7.60 (m , 2 H , Ph - H 及び NH)、8.42 (d , 1 H , $J = 4.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 381.90 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$ 計算値 : 381.50)。

10

【 0358 】

4 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 2 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル (151)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - ヒドロキシ - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 8.69$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.45 (m , 4 H , CH_2)、2.61 (s , 3 H , CH_2)、2.64 (s , 3 H , CH_3)、3.59 (s , 2 H , CH_2)、3.60 (t , 4 H , $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、6.70 (d , 1 H , $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、6.97 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.40 (dd , 1 H , $J = 2.5$, 9.0 Hz , Ph - H)、7.50 (d , 1 H , $J = 2.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.43 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.32 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 398.05 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 計算値 : 397.50)。

20

【 0359 】

[4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (152)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.8$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.62 (s , 3 H , CH_2)、2.65 (s , 3 H , CH_3)、3.12 (t , 4 H , $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、3.76 (t , 4 H , $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、6.56 (dd , 1 H , $J = 2.0$, 8.0 Hz , Ph - H)、7.07 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.14 (t , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.22 (d , 1 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.51 (s , 1 H , Ph - H)、8.50 (d , 1 H , $J = 4.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.51 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 367.93 ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$ 計算値 : 367.47)。

30

【 0360 】

{ 4 - [4 - メチル - 2 - (メチル - ピリジン - 3 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イル } - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (153)。3 - ジメチルアミノ - 1 - [4 - メチル - 2 - (メチル - ピリジン - 3 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - イル] - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 211 ~ 212 。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 15.8$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.61 (s , 3 H , CH_3)、3.11 (m , 4 H , CH_2)、3.78 (t , 4 H , $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、3.80 (s , 3 H , CH_3)、6.97 (m , 3 H , Ph - H 及び ピリミジニル - H)、7.16 (t , 1 H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, Ar - H)、7.38 (d , 1 H , $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ar - H)、7.67

40

50

(m, 2H, Ph-H及びAr-H)、7.92 (m, 1H, Ar-H)、8.35 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、8.46 (d, 1H, J = 5.5 Hz, Ar-H)、9.42 (br. s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 459.92 (C₂₄H₂₅N₇O₅計算値: 459.57)。

【0361】

[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン(154)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 210~211。元素分析RP-HPLC: t_R = 12.9分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.76 (s, 3H, CH₃)、3.64 (s, 3H, CH₃)、3.83 (s, 9H, CH₃)、7.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H, ピリミジニル-H)、7.22 (s, 2H, Ph-H)、7.59 (q, J = 4.5 Hz, 1H, Ar-H)、8.28 (8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H)、8.58 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、8.71 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar-H)、9.11 (d, 1H, J = 2.0 Hz, Ar-H)。MS (ESI⁺) m/z 435.67 (C₂₂H₂₁N₅O₃S計算値: 435.50)。

10

【0362】

(3, 5-ジメトキシ-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(155)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3, 5-ジメトキシ-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 229~230。元素分析RP-HPLC: t_R = 17.8分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.77 (s, 3H, CH₃)、3.77 (s, 6H, CH₃)、6.16 (t, 1H, J = 1.89 Hz, Ar-H)、7.12 (m, 2H, Ph-H)、7.22 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.59 (q, 1H, J = 4.5 Hz, Ar-H)、8.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H)、8.60 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、8.71 (d, 1H, J = 4.5 Hz, Ar-H)、9.12 (d, 1H, J = 2.0 Hz, Ph-H)。MS (ESI⁺) m/z 406.12 (C₂₁H₁₉N₅O₂S計算値: 405.47)。

20

30

【0363】

(3-メトキシ-4-ホルホルリン-4-イル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(156)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3-メトキシ-4-ホルホルリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 212~214。元素分析RP-HPLC: t_R = 12.3分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.77 (s, 3H, CH₃)、2.92 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂)、3.72 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂)、3.84 (s, 3H, CH₃)、6.88 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.17 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.52 (s, 1H, Ph-H)、7.59 (m, 1H, Ar-H)、8.32 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H)、8.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、8.71 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar-H)、9.15 (s, 1H, Ar-H)。MS (ESI⁺) m/z 461.79 (C₂₄H₂₄N₆O₂S計算値: 460.55)。

40

【0364】

[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-

50

イル] - (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (157)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 224 ~ 226。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 10.6$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 1.17 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3)、2.45 (s, 3H, CH_3)、2.90 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2)、3.24 (m, 2H, CH_2)、3.71 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2)、3.82 (s, 3H, CH_3)、6.8 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ph - H)、7.26 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、7.5 (s, 1H, Ph - H)、8.09 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz, NH)、8.29 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、9.24 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 426.97 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 426.54)。

【0365】

[4 - (4 - メチル - 2 - フェネチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (158)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - フェネチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 226 ~ 228。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 14.3$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.46 (s, 3H, CH_3)、2.88 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2)、3.02 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2)、3.50 (m, 2H, CH_2)、3.73 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, CH_2)、6.82 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、6.87 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph - H)、7.20 ~ 7.33 (m, 5H, Ph - H)、7.61 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph - H)、8.18 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz, NH)、8.27 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、9.18 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 473.00 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ S 計算値: 472.61)。

【0366】

(3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - フェネチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (159)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - フェネチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 201 ~ 202。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 18.4$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.47 (s, 3H, CH_3)、2.89 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2)、3.46 (q, 2H, $J = 6.5$, 13.0 Hz, CH_2)、3.73 (s, 6H, CH_3)、6.1 (s, 1H, Ph - H)、6.92 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル - H)、7.06 (s, 2H, Ph - H)、7.20 ~ 7.33 (m, 5H, Ph - H)、8.26 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz, NH)、8.33 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、9.36 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 447.69 ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 447.55)。

【0367】

(3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (160)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 235 ~ 237。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 15.0$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。 ^1H - NMR (DMSO - D_6) : 1.17 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3)、2.46 (s, 3H, CH_3)、3.22 ~ 3.26 (m, 2H, CH_2)、

3.75 (s, 3H, CH₃), 6.1 (s, 1H, Ph-H), 6.91 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 7.07 (s, 2H, Ph-H), 8.14 (t, 1H, J = 5.0 Hz, NH), 8.33 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 9.36 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 372.11 (C₁₈H₂₁N₅O₂S 計算値: 371.46)。

【0368】

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-アミン(161)。N'-[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンとN-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 269~271。元素分析 RP-HPLC: t_R = 13.5分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 6H, CH₃), 6.1 (s, 1H, Ph-H), 6.9 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 7.05 (s, 2H, Ph-H), 7.51 (br. s, 2H, NH₂), 8.33 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 9.35 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 344.09 (C₁₆H₁₇N₅O₂S 計算値: 343.40)。

【0369】

{4-[4-メチル-2-(メチル-ピリジン-3-イル-アミノ)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(162)。3-ジメチルアミノ-1-[4-メチル-2-(メチル-ピリジン-3-イル-アミノ)-チアゾール-5-イル]-プロペノンとN-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 194~195。元素分析 RP-HPLC: t_R = 11.1分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.51 (s, 3H, CH₃), 3.01 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂), 3.52 (s, 3H, CH₃), 3.74 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂), 6.82 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 6.89 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 7.55 (m, 3H, Ph-H及びAr-H), 8.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 8.32 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 8.53 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar-H), 8.80 (d, 1H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 9.21 (br. s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 459.92 (C₂₄H₂₅N₇OS 計算値: 459.57)。

【0370】

1-(4-{4-[4-(4-メチル-2-フェネチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン(163)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-フェネチルアミノ-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 212~213。元素分析 RP-HPLC: t_R = 14.0分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.89 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH₂), 2.99 (t, 2H, J = 4.5 Hz, CH₂), 3.06 (t, 2H, J = 4.5 Hz, CH₂), 3.49 (q, 2H, J = 6.5, 13.0 Hz, CH₂), 3.58 (m, 4H, CH₂), 6.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 6.9 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 7.20~7.33 (m, 5H, Ph-H), 7.62 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 8.19 (t, 1H, J = 5.0 Hz, NH), 8.27 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 9.2 (br. s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 514.94 (C₂₈H₃₁N₇OS 計算値: 513.66)。

【0371】

1 - [4 - (4 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (メチル - ピリジン - 3 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノン (164)。3 - ジメチルアミノ - 1 - [4 - メチル - 2 - (メチル - ピリジン - 3 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - イル] - プロペノンと N - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 205 ~ 206。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 11.0$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.05 (s , 3 H , CH_3)、2.51 (s , 3 H , CH_3)、2.99 (t , 2 H , $J = 5.0$ Hz , CH_2)、3.05 (t , 2 H , $J = 5.0$ Hz , CH_2)、3.52 (s , 3 H , CH_3)、3.58 (q , 4 H , $J = 5.0$ 10.0 Hz , CH_2)、6.84 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、6.89 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.55 (m , 3 H , Ph - H 及び Ar - H)、8.01 (d , 1 H , $J = 7.0$ Hz , Ar - H)、8.32 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H)、8.53 (d , 1 H , $J = 4.5$ Hz , Ar - H)、8.80 (s , 1 H , Ar - H)、9.22 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 502.03 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}$ S 計算値 : 500.62)。

【 0372 】

[4 - (4 - メチル - 2 - フェネチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミン (165)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - フェネチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 184 ~ 186。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 17.1$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.46 (s , 3 H , CH_3)、2.89 (t , 2 H , $J = 7.5$ Hz , CH_2)、3.45 (q , 2 H , $J = 7.0$ Hz , CH_2)、3.61 (s , 3 H , CH_3)、3.78 (s , 6 H , CH_3)、6.91 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、7.16 (s , 2 H , Ph - H)、7.21 ~ 7.26 (m , 4 H , Ph - H)、7.31 (t , 1 H , $J = 7.5$ Hz , Ph - H)、8.26 (t , 1 H , $J = 5.5$ Hz , NH)、8.32 (d , 1 H , $J = 5.5$ Hz , ピリミジニル - H)、9.28 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 477.91 ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ S 計算値 : 477.58)。

【 0373 】

[4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - [4 - (4 - メチル - 2 - フェネチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (166)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - フェネチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 191 ~ 192。元素分析 RP - HPLC : $t_R = 14.9$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.45 (s , 3 H , CH_3)、2.88 (t , 2 H , $J = 7.5$ Hz , CH_2)、3.05 (t , 4 H , $J = 5.0$ Hz , CH_2)、3.48 (q , 2 H , $J = 7.5$, 13.0 Hz , CH_2)、3.52 (s , 2 H , CH_2)、6.81 (d , 1 H , $J = 6.0$ Hz , ピリミジニル - H)、6.85 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、7.20 (t , 1 H , $J = 7.0$ Hz , Ph - H)、7.27 ~ 7.34 (m , 1 H , Ph - H)、7.58 (d , 2 H , $J = 9.0$ Hz , Ph - H)、8.19 (t , 1 H , $J = 5.5$ Hz , NH)、8.26 (d , 1 H , $J = 5.0$ Hz , ピリミジニル - H)、9.15 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 561.98 ($\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{S}$ S 計算値 : 561.74)。

【 0374 】

[4 - (4 - メチル - 2 - フェニルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (167)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - フェニルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノン

10

20

30

40

50

とN-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 290 ~ 291。元素分析RP-HPLC: $t_R = 13.6$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.57 (s, 3H, CH_3)、3.04 (t, 4H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、3.74 (t, 4H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、6.89 (d, 2H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph-H)、6.93 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、7.01 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, Ph-H)、7.35 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph-H)、7.61 ~ 7.65 (m, 4H, Ph-H)、8.35 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、9.28 (br. s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 443.09 ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$ 計算値: 444.55)。

10

【0375】

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミン(168)。N'-[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンとN-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: $t_R = 10.9$ 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.42 (s, 3H, CH_3)、3.61 (s, 3H, CH_3)、3.79 (s, 6H, CH_3)、6.88 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、7.15 (s, 2H, Ph-H)、7.50 (s, 2H, NH_2)、8.31 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、9.26 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 373.96 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ 計算値: 373.43)。

20

【0376】

[4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-フェニル]-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(169)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-[4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-フェニル]-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: $t_R = 11.2$ 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度98%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.16 (m, 3H, CH_3)、2.19 (t, 3H, $J = 10.5 \text{ Hz}$, CH_3)、2.45 (s, 3H, CH_3)、3.26 (m, 4H, CH_2)、3.46 (d, 2H, $J = 10.5 \text{ Hz}$, CH_2)、3.69 (m, 1H, CH_2)、6.81 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、6.87 (d, 2H, $J = 9.5 \text{ Hz}$, Ph-H)、7.60 (d, 2H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph-H)、8.04 (t, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, NH)、8.26 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、9.15 (br. s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 424.99 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5$ 計算値: 424.56)。

30

【0377】

(3,5-ジメトキシ-フェニル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(170)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: $t_R = 12.8$ 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度98%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.46 (s, 3H, CH_3)、2.84 (d, 2H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、3.74 (s, 6H, CH_3)、6.10 (m, 1H, NH)、6.92 (d, 1H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, Ph-H)、7.07 (d, 2H, $J = 2.0 \text{ Hz}$, Ph-H)、8.07 (m, 1H, NH)、8.32 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル-H)、9.37 (s, 1H, Ph-H)。MS (ESI⁺) m/z 357.92 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ 計算値: 357.43)。

40

【0378】

50

(3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - フェニルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (171)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - フェニルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 191 ~ 194。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 17.0$ 分 (0 ~ 60%; = MeCN; 純度 98%)。 ^1H - NMR (CDCl₃) : 2.61 (s, 3H, CH₃)、3.78 (s, 6H, CH₃)、6.19 (m, 1H, NH)、6.89 (m, 2H, Ph - H)、6.92 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、7.19 (t, 1H, J = 7.0 Hz, Ph - H)、7.27 (s, 2H, Ph - H)、7.36 (m, 2H, Ph - H)、7.42 (m, 1H, Ph - H)、8.32 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 419.87 (C₂₂H₂₁N₅O₂S 計算値: 419.50)。

【0379】

1 - (4 - {4 - [4 - (4 - メチル - 2 - フェニルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン (172)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - フェニルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 245 ~ 246。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 14.5$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。 ^1H - NMR (CDCl₃) : 2.16 (s, 3H, CH₃)、2.62 (s, 3H, CH₃)、3.11 ~ 3.16 (m, 4H, CH₂)、3.64 (t, 2H, J = 5.0 Hz, CH₂)、3.80 (t, 2H, J = 5.0 Hz, CH₂)、6.86 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、6.94 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、7.18 (t, 1H, J = 6.5 Hz, Ph - H)、7.42 (m, 4H, Ph - H)、7.52 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、8.27 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)。MS (ESI⁺) m/z 486.03 (C₂₆H₂₇N₇OS 計算値: 485.61)。

【0380】

[4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (173)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 16.7$ 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。 ^1H - NMR (DMSO - d₆) : 2.62 (s, 3H, CH₃)、2.64 (s, 3H, CH₃)、2.91 (t, 4H, J = 4.0 Hz, CH₂)、3.71 (t, 4H, J = 4.0 Hz, CH₂)、3.80 (s, 3H, CH₃)、6.83 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph - H)、7.04 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.30 (d, 1H, J = 2.5, 9.0 Hz, Ph - H)、7.43 (d, 1H, J = 2.5 Hz, Ph - H)、8.48 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、9.47 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 397.94 (C₂₀H₂₃N₂OS 計算値: 397.50)。

【0381】

[4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - アミン (174)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 17.3$ 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。 ^1H - NMR (DMSO - d₆) : 2.34 (m, 2H, CH₂)、(2.62 (s, 3H, CH₃)、2.65 (s, 3H, CH₃)、3.28 (s, 2H, CH₂)、3.40 (br. s, 2H, CH₂)、3.57 (m, 4H, J = 4.0 Hz, CH₂)、7.07 (d

10

20

30

40

50

, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.22 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, Ph - H)、7.73 (d, 1 H, J = 3.5, 8.5 Hz, Ph - H)、8.51 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、9.64 (s, 1 H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 381.96 (C₂₀H₂₃N₅OS 計算値: 381.50)。

【0382】

(3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (175)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - グアニジンとの反応物による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 17.3 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (CDCl₃) : 2.63 (s, 3 H, CH₃)、2.65 (s, 3 H, CH₃)、3.74 (s, 6 H, CH₃)、6.14 (m, 1 H, Ph - H)、7.07 (m, 2 H, Ph - H)、7.10 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、8.52 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、9.60 (s, 1 H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 342.98 (C₁₇H₁₈N₄O₂S 計算値: 342.42)。

【0383】

[4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - [4 - (4 - メチル - 2 - フェニルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (176)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - フェニルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 227 ~ 229。元素分析 RP - HPLC: t_R = 15.2 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2.57 (s, 3 H, CH₃)、3.08 (m, 4 H, CH₂)、3.33 (m, 4 H, CH₂)、3.53 (s, 4 H, CH₂)、6.88 (d, 2 H, J = 8.0 Hz, Ph - H)、6.93 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.02 (t, 1 H, J = 7.5 Hz, Ph - H)、7.26 ~ 7.35 (m, 7 H, Ph - H)、7.50 (dd, 4 H, J = 3.36, 6.71 Hz, Ph - H)、8.34 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、9.26 (br. s, 1 H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 533.96 (C₃₁H₃₁N₇S 計算値: 533.69)。

【0384】

ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - [4 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (177)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 187 ~ 188。元素分析 RP - HPLC: t_R = 16.0 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (DMSO - D₆) : 2.75 (s, 3 H, CH₃)、5.98 (s, 2 H, CH₂)、6.90 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, Ph - H)、7.15 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.21 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, Ph - H)、7.46 (s, 1 H, Ph - H)、7.57 (m, 1 H, Ar - H)、8.32 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar - H)、8.54 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、8.70 (d, 1 H, J = 4.5 Hz, Ar - H)、9.14 (s, 1 H, Ar - H)。MS (ESI⁺) m/z 389.88 (C₂₀H₁₅N₅O₂S 計算値: 389.43)。

【0385】

ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (178)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 194 ~ 195。元素分析 RP - HPLC: t_R = 13.9 分 (0 ~ 60% Me

CN; 純度 100%)。 ^1H -NMR (DMSO- d_6) : 1.17 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3)、2.45 (s, 3H, CH_3)、3.26 (m, 2H, CH_2)、5.96 (s, 2H, CH_2)、6.81 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、6.85 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.54 (s, 1H, Ph-H)、8.10 (t, 1H, J = 5.0 Hz, NH)、8.29 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.30 (s, 1H, NH)。MS (ESI $^+$) m/z 355.87 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ S 計算値: 355.42)。

【0386】

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-アミン(179)。N'-[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジン及びN-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-グアニジンの反応による。黄色の固体。Mp 211~213。元素分析 RP-HPLC: t_R = 12.1分(0~60% MeCN; 純度98%)。 ^1H -NMR (DMSO- d_6) : 2.45 (s, 3H, CH_3)、5.96 (s, 2H, CH_2)、6.81 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、6.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.09 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ph-H)、7.50 (s, 2H, NH_2)、7.54 (s, 1H, Ph-H)、8.29 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、9.31 (s, 1H, NH)。MS (ESI $^+$) m/z 327.92 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ S 計算値: 327.36)。

【0387】

(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(180)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP-HPLC: t_R = 16.2分(0~60% MeCN; 純度100%)。 ^1H -NMR (CDCl $_3$) : 2.81 (s, 3H, CH_3)、4.30 (m, 4H, CH_2)、6.81 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、6.99 (m, 2H, ピリミジニル-H及びPh-H)、7.36 (d, 1H, J = 2.5 Hz, Ph-H)、7.43 (m, 2H, Ar-H)、8.30 (d, 1H, J = 5.5 Hz, Ar-H)、8.41 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、8.70 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar-H)、9.22 (s, 1H, NH)。MS (ESI $^+$) m/z 402.93 ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ S 計算値: 403.46)。

【0388】

(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(181)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP-HPLC: t_R = 16.2分(0~60% MeCN; 純度100%)。 ^1H -NMR (CDCl $_3$) : 1.17 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3)、2.45 (s, 3H, CH_3)、3.27 (m, 2H, CH_2)、4.20 (dd, 4H, J = 5.0, 14.5 Hz, CH_2)、6.74 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、6.84 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、7.15 (dd, 1H, J = 2.4, 8.8 Hz, Ph-H)、7.43 (d, 1H, J = 2.4 Hz, Ph-H)、8.09 (t, 1H, J = 5.0 Hz, NH)、8.28 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、9.21 (s, 1H, NH)。MS (ESI $^+$) m/z 369.93 ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ S 計算値: 369.44)。

10

20

30

40

50

【0389】

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-
-(3-メトキシ-4-ホルホルン-4-イル-フェニル)-アミン(182)。N'-
[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-
N,N-ジメチル-ホルムアミジンとN-(3-メトキシ-4-ホルホルン-4-イル-
フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R =
9.9分(0~60% MeCN; 純度98%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):
2.42(s, 3H, CH_3)、2.90(t, 4H, J = 4.5 Hz, CH_2)、3.
71(t, 4H, J = 4.5 Hz, CH_2)、3.81(s, 3H, CH_3)、6.79
(d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、6.85(d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリ
ミジニル-H)、7.27(dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz, Ph-H)、7.4
3(d, 1H, J = 2.0 Hz, Ph-H)、7.48(s, 2H, NH_2)、8.29
(d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.23(s, 1H, NH)。MS
(ESI $^+$) m/z 398.96 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 398.48)。

10

【0390】

(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-[4-(4-メチル
-2-フェネチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(
183)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-フェニルアミノ-チアゾール-
5-イル)-プロペノンとN-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-
イル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 17
.3分(0~60% MeCN; 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):
2.46(s, 3H, CH_3)、2.89(t, 2H, J = 7.5 Hz, CH_2)、3.
48(t, 2H, J = 6.5 Hz, CH_2)、4.19(m, 4H, CH_2)、6.74
(d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、6.84(d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリ
ミジニル-H)、7.13(dd, 1H, J = 2.5, 9.0 Hz, Ph-H)、7.2
0~7.33(m, 5H, Ph-H)、7.42(d, 1H, J = 2.5 Hz, Ph-H)
)、8.22(t, 1H, J = 5.5 Hz, NH)、8.28(d, 1H, J = 5.0 Hz
, ピリミジニル-H)、9.22(s, 1H, NH)。MS(ESI $^+$) m/z 44
5.88 ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 445.54)。

20

【0391】

(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-
チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(184)。3-ジメチルア
ミノ-1-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN
-(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。
元素分析RP-HPLC: t_R = 14.2分(0~60% MeCN; 純度100%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.16(s, 3H, CH_3)、2.46(s, 3
H, CH_3)、2.85(d, 3H, J = 5.0 Hz, CH_3)、3.74(s, 3H,
 CH_3)、6.83(m, 2H, Ph-H及びピリミジニル-H)、7.45(d, 1H
, J = 2.5, 8.5 Hz, Ph-H)、7.62(d, 1H, J = 2.0 Hz, Ph-
H)、8.02(m, 1H, NH)、8.27(d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジ
ニル-H)、9.16(s, 1H, NH)。MS(ESI $^+$) m/z 341.94 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 計算値: 341.43)。

30

40

【0392】

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]
-(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-アミン(185)。N'-[5-(3-ジ
メチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチ
ル-ホルムアミジンとN-(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-グアニジンとの反
応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 13.3分(0~60% Me
CN; 純度97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.16(s, 3H, CH_3)
)、2.42(s, 3H, CH_3)、3.74(s, 3H, CH_3)、6.83(d, 1

50

H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、6.83 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.46 (br. s, 1H, NH_2)、7.51 (m, 1H, Ph - H)、7.56 (d, 1H, $J = 2.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.27 (d, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.14 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 327.94 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$ 計算値: 327.41)。

【0393】

4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (186)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 17.5$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.18 (s, 3H, CH_3)、2.75 (s, 3H, CH_3)、3.77 (s, 3H, CH_3)、6.91 (d, 1H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.11 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.52 ~ 7.58 (m, 4H, Ph - H 及び Ar - H)、8.32 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.52 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、8.70 (d, 1H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, Ar - H)、9.15 (m, 1H, Ar - H)、9.47 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 389.88 ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ S 計算値: 389.47)。

【0394】

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - アミン (187)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 15.0$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。1H - NMR (DMSO - d_6) : 1.17 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3)、2.16 (s, 3H, CH_3)、2.45 (s, 3H, CH_3)、3.24 ~ 3.29 (m, 2H, CH_2)、3.74 (s, 3H, CH_3)、6.83 (m, 2H, Ph - H 及び ピリミジニル - H)、7.45 (d, 1H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.62 (br. s, 1H, Ph - H)、8.08 (t, 1H, $J = 5.5 \text{ Hz}$, NH)、8.27 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.15 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 355.94 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ S 計算値: 355.46)。

【0395】

{4 - メチル - 5 - [2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル} - メタノール (188)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: $t_R = 11.1$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 97%)。1H - NMR (DMSO - d_6) : 2.63 (s, 3H, CH_3)、3.04 (t, 4H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、3.73 (t, 4H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、4.70 (d, 2H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_2)、6.13 (t, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, OH)、6.90 (d, 2H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.02 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.62 (d, 2H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.46 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.41 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 384.06 ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ S 計算値: 383.47)。

【0396】

4 - {4 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (189)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと 4 -

(4 - グアニジノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステルとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 13.2$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.20 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3)、2.62 (s, 3H, CH_3)、2.64 (s, 3H, CH_3)、3.04 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, CH_2)、3.51 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, CH_2)、4.07 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2)、6.93 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ph - H)、6.99 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル - H)、7.62 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ph - H)、8.45 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル - H)、9.43 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 438.79 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 計算値 : 438.55)。

10

【0397】

2 - (4 - {4 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - アセトアミド (190)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと 2 - [4 - (4 - グアニジノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - N - イソプロピル - アセトアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 10.6$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.07 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz, CH_2)、2.58 (m, 4H, CH_2)、2.62 (s, 3H, CH_3)、2.64 (s, 3H, CH_3)、2.93 (s, 2H, CH_2)、3.11 (m, 4H, CH_2)、6.90 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph - H)、6.99 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、7.49 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, NH)、7.60 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Ph - H)、8.44 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル - H)、9.40 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 465.80 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 計算値 : 465.62)。

20

【0398】

[4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミン (191)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 8.1$ 分 (10 ~ 70 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 2.25 (s, 3H, CH_3)、2.46 (m, 4H, CH_2)、2.85 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz, CH_2)、3.05 (m, 4H, CH_2)、6.81 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、6.87 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz, Ph - H)、7.60 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, Ph - H)、8.00 (m, 1H, NH)、8.26 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル - H)、9.15 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 396.02 ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{S}$ 計算値 : 395.53)。

30

【0399】

[4 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミン (192)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 12.8$ 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.51 (m, 2H, CH_2)、1.63 (m, 4H, CH_2)、2.75 (s, 3H, CH_3)、3.07 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, CH_2)、6.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ph - H)、7.10 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル - H)、7.56 (q, 1H, $J = 4.5$ Hz, Ar - H)、8.34 (m, 1H, Ar - H)、8.51 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル - H)、8.70 (m, 1H, Ar - H)、9.1

40

50

7 (d, 1H, J = 2.5 Hz, Ar-H)、9.46 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 428.96 (C₂₄H₂₄N₆S 計算値: 428.55)。

【0400】

[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン(193)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 12.4分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.51 (m, 2H, CH₂)、1.62 (m, 4H, CH₂)、2.61 (s, 3H, CH₃)、2.64 (s, 3H, CH₃)、3.04 (t, 4H, J = 5.5 Hz, CH₂)、6.88 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、6.98 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.57 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、8.44 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.37 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 366.96 (C₂₀H₂₃N₅S 計算値: 365.50)。

10

【0401】

[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン(194)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 11.0分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.17 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃)、1.51 (m, 2H, CH₂)、1.62 (m, 4H, CH₂)、2.45 (s, 3H, CH₃)、3.03 (t, 4H, J = 5.5 Hz, CH₂)、3.27 (m, 2H, CH₂)、6.80 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、6.85 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.57 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、8.04 (t, 1H, J = 5.5 Hz, NH)、8.26 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、9.13 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 395.00 (C₂₁H₂₆N₆S 計算値: 394.54)。

20

【0402】

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン(195)。N'-[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンとN-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 11.0分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.51 (m, 2H, CH₂)、1.62 (m, 4H, CH₂)、2.45 (s, 3H, CH₃)、3.03 (t, 4H, J = 5.5 Hz, CH₂)、6.79 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、6.85 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.44 (s, 2H, NH₂)、7.57 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、8.26 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.13 (s, 1H, NH)。

30

40

【0403】

[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル)-アミン(196)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: t_R = 8.34分(10~70% MeCN; 純度97%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.17 (m, 3H, CH₃)、2.21 (m, 7H, CH₃ 及び CH₂)、2.42 (s, 3H, CH₃)、3.04 (m, 4H, CH₂)、6.81 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジ

50

ニル - H)、6.86 (d, 2H, J = 9.5 Hz, Ph - H)、7.59 (d, 1H, J = 9.5 Hz, Ph - H)、8.04 (m, 1H, NH)、8.26 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、9.14 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 410.02 (C₂₁H₂₇N₇S 計算値: 409.55)。

【0404】

{4 - メチル - 5 - [2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル} - メタノール (197)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 194 ~ 195。元素分析 RP - HPLC: t_R = 11.5 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.48 ~ 1.53 (m, 2H, CH₂)、1.60 ~ 1.65 (m, 4H, CH₂) 2.63 (s, 3H, CH₃)、3.05 (t, 4H, J = 5.5 Hz, CH₂)、4.70 (d, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂)、6.12 (t, 1H, J = 6.0 Hz, OH)、6.88 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、7.01 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.58 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、8.45 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、9.37 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 382.02 (C₂₀H₂₃N₅OS 計算値: 381.50)。

【0405】

[4 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン (198)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 212 ~ 214。元素分析 RP - HPLC: t_R = 12.9 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。¹H (DMSO - d₆) : 1.93 (m, 4H, CH₂)、2.74 (s, 3H, CH₃)、3.20 (t, 4H, J = 6.5 Hz, CH₂)、6.54 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、7.05 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.53 (d, 2H, J = 8.5 Hz, Ph - H)、7.57 (m, 1H, Ar - H)、8.33 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar - H)、8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、8.70 (d, 1H, J = 4.5 Hz, Ar - H)、9.16 (s, 1H, Ar - H)、9.30 (br. s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 414.95 (C₂₃H₂₂N₆S 計算値: 414.53)。

【0406】

[4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン (199)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 192 ~ 193。元素分析 RP - HPLC: t_R = 12.5 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 100%)。¹H (DMSO - d₆) : 1.93 ~ 1.96 (m, 4H, CH₂)、2.61 (s, 3H, CH₃)、2.64 (s, 3H, CH₃)、3.20 (t, 4H, J = 6.5 Hz, CH₂)、6.51 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、6.94 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.51 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、8.40 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、9.22 (s, 1H, NH)。¹³C - NMR (DMSO - d₆) : 18.56、19.67、25.60、48.28、107.92、112.21、121.94、129.70、131.70、144.45、152.32、158.53、159.60、160.70、166.80。MS (ESI⁺) m/z 350.95 (C₁₉H₂₁N₅S 計算値: 351.47)。

【0407】

{ 5 - [2 - (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル } - メタノール (200)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 180 ~ 181 。元素分析 RP - HPLC : t_R = 11.4 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 ^1H (DMSO - d_6) : 2.63 (s , 3 H , CH_3)、2.91 (t , 4 H , $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、3.71 (t , 4 H , $J = 4.5 \text{ Hz}$, CH_2)、3.82 (s , 3 H , CH_3)、4.70 (d , 2 H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_2)、6.14 (t , 1 H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, OH)、6.82 (d , 1 H , $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.06 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.26 (d , 1 H , $J = 8.5 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.53 (s , 1 H , Ph - H)、8.49 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.49 (br. s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 413.93 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 計算値 : 413.49)。

【 0408 】

[4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (201)。N' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N , N - ジメチル - ホルムアミジンと N - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 180 ~ 182 。元素分析 RP - HPLC : t_R = 10.4 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 ^1H (DMSO - d_6) : 2.08 (s , 3 H , CH_3)、2.69 (t , 4 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_2)、3.38 (m , 4 H , CH_2)、6.80 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジン - H)、6.86 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.45 (s , 2 H , NH_2)、7.61 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.26 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.18 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 385.43 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_2$ 計算値 : 384.52)。

【 0409 】

[4 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (202)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 173 ~ 174 。元素分析 RP - HPLC : t_R = 13.0 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 ^1H (DMSO - d_6) : 2.62 (s , 3 H , CH_3)、2.64 (s , 3 H , CH_3)、2.69 (t , 4 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_2)、3.40 (t , 4 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_2)、6.90 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、7.00 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、7.61 (d , 2 H , $J = 9.0 \text{ Hz}$, Ph - H)、8.45 (d , 1 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、9.42 (s , 1 H , NH)。MS (ESI⁺) m/z 384.31 ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}_2$ 計算値 : 383.54)。

【 0410 】

[4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン (203)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 207 ~ 209 。元素分析 RP - HPLC : t_R = 11.6 分 (0 ~ 60 % MeCN ; 純度 100 %)。 ^1H (DMSO - d_6) : 1.17 (t , 3 H , $J = 7.5 \text{ Hz}$, CH_3)、2.45 (s , 3 H , CH_3)、2.69 (t , 4 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_2)、3.24 ~ 3.30 (m , 2 H , CH_2)、3.38 (t , 4 H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, CH_2)、6.82 (d , 1 H , $J = 5.5 \text{ Hz}$, ピリミジニル - H)、

10

20

30

40

50

6.87 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.61 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ph-H)、8.05 (t, 1H, J = 5.0 Hz, NH)、8.27 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.17 (bs, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 413.37 (C₂₀H₂₄N₆S₂ 計算値: 412.58)。

【0411】

[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-チオモルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(204)。3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(4-チオモルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 191~193。元素分析RP-HPLC: t_R = 13.4分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H (DMSO-d₆) : 2.70 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂)、2.76 (s, 3H, CH₃)、3.42 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂)、6.94 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、7.12 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.56~7.59 (m, 1H, Ar-H)、7.64 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ph-H)、8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H)、8.52 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、8.71 (d, 1H, J = 4.5 Hz, Ar-H)、9.18 (s, 1H, Ar-H)。MS (ESI⁺) m/z 447.36 (C₂₃H₂₂N₆S₂ 計算値: 446.59)。

【0412】

[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン(205)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3-メチル-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 159~160。元素分析RP-HPLC: t_R = 12.8分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H (DMSO-d₆) : 1.52 (m, 2H, CH₂)、1.64 (m, 4H, CH₂)、2.24 (s, 3H, CH₃)、2.64 (s, 3H, CH₃)、2.74 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂)、6.95 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.01 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、7.51 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.56 (s, 1H, Ph-H)、8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.42 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 380.34 (C₂₁H₂₅N₅S 計算値: 379.52)。

【0413】

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン(206)。N'-[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N, N-ジメチル-ホルムアミジンとN-(3-メチル-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 221~223。元素分析RP-HPLC: t_R = 10.4分(0~60% MeCN; 純度100%)。¹H (DMSO-d₆) : 1.51 (m, 2H, CH₂)、1.65 (m, 4H, CH₂)、2.39 (s, 3H, CH₃)、2.43 (s, 3H, CH₃)、2.74 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH₂)、6.82 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H)、6.91 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.47 (br.s, 2H, NH₂)、7.51 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H)、7.56 (s, 1H, Ph-H)、8.28 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H)、9.18 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 381.37 (C₂₀H₂₄N₆S 計算値: 380.51)。

【0414】

[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-

イル] - (3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - アミン (207)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと5 - グアニジノ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミドとN - (3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 213 ~ 214。元素分析RP - HPLC: $t_R = 11.2$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度100%)。 ^1H (DMSO - d_6) : 1.18 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3)、1.52 (m, 2H, CH_2)、1.64 (m, 4H, CH_2)、2.24 (s, 3H, CH_3)、2.45 (s, 3H, CH_3)、2.74 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH_2)、3.24 ~ 3.29 (m, 2H, CH_2)、6.83 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、6.92 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph - H)、7.45 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph - H)、7.65 (s, 1H, Ph - H)、8.08 (t, 1H, J = 5.0 Hz, NH)、8.28 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル - H)、9.19 (br. s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 408.56 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{S}$ 計算値: 408.56)。

【0415】

(3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - [4 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (208)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンとN - (3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 200 ~ 201。元素分析RP - HPLC: $t_R = 13.3$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度100%)。 ^1H (DMSO - d_6) : 1.51 (m, 2H, CH_2)、1.64 (m, 4H, CH_2)、2.27 (s, 3H, CH_3)、2.50 (s, 3H, CH_3)、2.75 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH_2)、6.98 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph - H)、7.12 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.50 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph - H)、7.57 (m, 1H, Ar - H)、7.63 (s, 1H, Ph - H)、8.32 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar - H)、8.70 (d, 1H, J = 5.0 Hz, Ar - H)、及び9.15 (s, 1H, Ar - H)。MS (ESI⁺) m/z 443.39 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{S}$ 計算値: 442.58)。

【0416】

{4 - メチル - 5 - [2 - (3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル} - メタノール (209)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンとN - (3 - メチル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 142 ~ 144。元素分析RP - HPLC: $t_R = 11.9$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度100%)。 ^1H (DMSO - d_6) : 1.51 (m, 2H, CH_2)、1.65 (m, 4H, CH_2)、2.24 (s, 3H, CH_3)、2.64 (s, 3H, CH_3)、2.75 (t, 4H, J = 5.0 Hz, CH_2)、4.71 (d, 2H, J = 6.0 Hz, CH_2)、6.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz, OH)、6.94 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph - H)、7.04 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、7.49 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph - H)、7.61 (s, 1H, Ph - H)、8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル - H)、9.43 (br. s, 1H, NH)。

【0417】

5 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミド (210)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと5 - グアニジノ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析RP - HPLC: $t_R = 13.8$ 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 > 95%)。 ^1H (DMSO - d_6) : 2.59 (s, 3H, CH_3)、2.61 (s, 3H, CH_3)、2.86 (m, 4

10

20

30

40

50

H, CH₂), 3.70 (m, 4H, CH₂), 7.03 (d, 1H, J = 5.4 Hz, プリミジニル - H), 7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz, Ph - H), 7.45 (s, 1H, Ph - H), 7.87 (dd, 1H, J = 8.8, 2.9 Hz, Ph - H), 8.07 (d, 1H, J = 2.9 Hz, Ph - H), 8.46 (d, 1H, J = 5.4 Hz, プリミジニル - H), 8.66 (s, 1H, NH), 9.64 (1H, s, NH). MS (ESI⁺) m/z 411.27 (C₂₀H₂₂N₆O₂S 計算値: 410.49).

【0418】

5 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プリミジン - 2 - イルアミノ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミド (211)。N' - [5 - (3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジンと 5 - グアニジノ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 12.1 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 > 95%)。¹H (DMSO - d₆) : 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.84 (m, 4H, CH₂), 3.70 (m, 4H, CH₂), 6.80 (d, 1H, J = 5.4 Hz, プリミジニル - H), 7.11 (d, 1H, J = 8.8 Hz, Ph - H), 7.42 (s, 1H, NH), 7.43 (s, 2H, NH₂), 7.94 (dd, 1H, J = 8.8, 2.9 Hz, Ph - H), 7.96 (d, 1H, J = 2.9 Hz, Ph - H), 8.26 (d, 1H, J = 5.4 Hz, プリミジニル - H), 8.67 (s, 1H, NH), 9.40 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 412.22 (C₁₉H₂₁N₇O₂S 計算値: 411.48)。

【0419】

5 - [4 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プリミジン - 2 - イルアミノ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミド (212)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - エチルアミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと 5 - グアニジノ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミドとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 12.1 分 (0 ~ 60% MeCN; 純度 > 95%)。¹H (DMSO - d₆) : 1.13 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.85 (m, 4H, CH₂), 3.22 (q, 2H, J = 7.3 Hz, CH₂), 3.69 (m, 4H, CH₂), 6.82 (d, 1H, J = 5.4 Hz, プリミジニル - H), 7.12 (d, 1H, J = 8.8 Hz, Ph - H), 7.41 (s, 1H, NH), 7.87 (dd, 1H, J = 8.8, 2.9 Hz, Ph - H), 8.02 (d, 1H, J = 2.9, Ph - H), 8.04 (s, 1H, NH), 8.27 (d, 1H, J = 5.4 Hz, プリミジニル - H), 8.64 (s, 1H, NH), 9.39 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 440.31 (C₂₁H₂₅N₇O₂S 計算値: 439.54)。

【0420】

シクロプロピル - (4 - {4 - [4 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プリミジン - 2 - イルアミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン (213)。3 - ジメチルアミノ - 1 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イル) - プロペノンと N - [4 - (4 - シクロプロパンカルボニル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析 RP - HPLC: t_R = 11.6 分 (10 ~ 70% MeCN; 純度 99%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.70 (m, 4H, CH₂), 1.99 (m, 1H, CH), 2.58 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 2.99 (m, 2H, CH₂), 3.08 (m, 2H, CH₂), 3.58 (m, 2H, CH₂), 3.78 (m, 2H, CH₂), 6.90 (t, 2H, J = 9.0 Hz, Ph - H), 6.96 (d, 1H, J = 5.0 Hz, プリミジニル - H), 7.58 (d, 2H, J = 8.5 Hz, Ph - H), 8.41 (d, 1H, J = 5.5 Hz, プリミジニル - H), 9.39 (s, 1H, NH)。MS (ESI⁺) m/z 435.36 (C₂₃H₂₆N₆OS 計算値: 434.56)。

【0421】

[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メチル-3-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(214)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(4-メチル-3-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: $t_R = 15.7$ 分(10~70% MeCN; 純度94%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.16(s, 3H, CH_3)、2.59(s, 3H, CH_3)、2.61(s, 3H, CH_3)、2.82(t, 4H, $J = 4.0$ Hz, CH_2)、3.71(t, 4H, $J = 4.0$ Hz, CH_2)、7.01(d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)、7.04(d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ph-H)、7.34(dd, 1H, $J = 2.0, 8.5$ Hz, Ph-H)、7.47(s, 1H, NH)、8.46(d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)、9.47(s, 1H, NH)。MS(ESI $^+$) m/z 382.35($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$ 計算値: 381.50)。

10

【0422】

[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メトキシ-3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-アミン(215)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(4-メトキシ-3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: $t_R = 15.9$ 分(10~70% MeCN; 純度94%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.36(m, 4H, CH_2)、2.59(s, 3H, CH_3)、2.60(s, 3H, CH_3)、3.41(s, 2H, CH_2)、3.53(t, 4H, $J = 4.0$ Hz, CH_2)、3.72(s, 3H, CH_3)、6.89(d, 1H, $J = 9.0$ Hz, Ph-H)、6.96(d, 1H, $J = 5.5$ Hz, ピリミジニル-H)、7.58(dd, 1H, $J = 2.5, 9.0$ Hz, Ph-H)、7.65(d, 1H, $J = 2.5$ Hz, Ph-H)、8.42(d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル-H)、9.40(s, 1H, NH)。MS(ESI $^+$) m/z 412.24($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 411.52)。

20

【0423】

{5-[2-(3-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-チアゾール-2-イル}-メタノール(216)。3-ジメチルアミノ-1-(2-ヒドロキシメチル-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。元素分析RP-HPLC: $t_R = 12.3$ 分(0~60% MeCN; 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.57(m, 2H, CH_2)、1.74(m, 4H, CH_2)、2.68(s, 3H, CH_3)、2.92(m, 4H, CH_2)、3.94(s, 3H, CH_3)、4.80(s, 2H, CH_2)、6.96(d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ph-H)、7.05(d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル-H)、7.14(d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ph-H)、7.54(s, 1H, Ph-H)、8.42(d, 1H, $J = 5.0$ Hz, ピリミジニル-H)。MS(ESI $^+$) m/z 412.43($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 計算値: 411.52)。

30

40

【0424】

{4-メチル-5-[2-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル}-メタノール(217)。3-ジメチルアミノ-1-(2-ヒドロキシメチル-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 93~94。元素分析RP-HPLC: $t_R = 13.0$ 分(0~60% MeCN; 純度100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.23(s, 3H, CH_3)、2.60(s, 3H, CH_3)、2.75(t, 4H, $J =$

50

4.5 Hz, CH₂), 3.68 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂), 4.67 (d, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂), 6.10 (t, 1H, J = 6.0 Hz, OH), 6.94 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H), 7.01 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 7.49 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 7.60 (s, 1H, Ph-H), 8.44 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 9.43 (br. s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 18.34、18.71、52.89、61.73、67.35、108.68、118.03、119.55、122.50、131.40、132.66、136.34、146.18、152.64、158.63、159.68、160.39、175.36。MS (ESI⁺) m/z 398.38 (C₂₀H₂₃N₅O₂S 計算値: 397.50)。

10

【0425】

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(218)。N'-[5-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N, N-ジメチル-ホルムアミジンとN-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 256~257。元素分析 RP-HPLC: t_R = 11.4分(0~60% MeCN; 純度100%)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.75 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂), 3.69 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂), 6.79 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 6.91 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H), 7.44 (br. s, 2H, NH₂), 7.51 (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ph-H), 8.24 (d, 1H, J = 5.5 Hz, ピリミジニル-H), 9.18 (br. s, 1H, NH)。 ¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 18.35、19.07、49.26、52.94、67.37、107.14、112.50、117.71、118.88、119.46、122.21、132.61、136.74、145.81、152.49、158.25、159.24、160.18、169.43。MS (ESI⁺) m/z 383.44 (C₁₉H₂₂N₆O S 計算値: 382.48)。

20

【0426】

[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(219)。3-ジメチルアミノ-1-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-グアニジンとの反応による。黄色の固体。Mp 213~214。元素分析 RP-HPLC: t_R = 13.0分(0~60% MeCN; 純度100%)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.13 (m, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.74 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂), 3.24 (m, 2H, CH₂), 3.68 (t, 4H, J = 4.5 Hz, CH₂), 6.80 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 6.91 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H), 7.44 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ph-H), 7.64 (s, 1H, Ph-H), 8.05 (t, 1H, J = 5.0 Hz, NH), 8.24 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ピリミジニル-H), 9.19 (br. s, 1H, NH)。 ¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 14.90、18.33、19.28、52.93、60.41、67.37、106.96、117.74、118.48、119.48、122.17、132.55、136.75、145.79、152.73、158.23、160.15、169.01、170.99。MS (ESI⁺) m/z 411.47 (C₂₁H₂₆N₆O S 計算値: 410.54)。

30

40

【0427】

[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン(220)。3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-プロペノンとN-(3-メチ

50

ル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - グアニジンとの反応による。黄色の固体。
 Mp . 164 ~ 166 。元素分析 R P - H P L C : $t_R = 15.1$ 分 (0 ~ 60 % M e C N ; 純度 100 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (D M S O - d_6) : 2 . 23 (s , 3 H , C H $_3$) 、 2 . 59 (s , 3 H , C H $_3$) 、 2 . 61 (s , 3 H , C H $_3$) 、 2 . 76 (t , 4 H , J = 4 . 5 \text{ Hz } , C H $_2$) 、 3 . 69 (t , 4 H , J = 4 . 5 \text{ Hz } , C H $_2$) 、 6 . 95 (d , 1 H , J = 9 . 0 \text{ Hz } , \text{Ph} - \text{H}) 、 6 . 99 (d , 1 H , J = 5 . 0 \text{ Hz } , \text{ピリミジニル} - \text{H}) 、 7 . 51 (d , 1 H , J = 8 . 5 \text{ Hz } , \text{Ph} - \text{H}) 、 7 . 56 (s , 1 H , \text{Ph} - \text{H}) 、 8 . 43 (d , 1 H , J = 5 . 0 \text{ Hz } , \text{ピリミジニル} - \text{H}) 、 9 . 43 (b r . s , 1 H , \text{NH}) 。 $^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (D M S O - d_6) : 18 . 34 、 18 . 53 、 19 . 63 、 52 . 89 、 67 . 31 、 108 . 60 、 118 . 01 、 119 . 58 、 122 . 45 、 131 . 55 、 132 . 61 、 136 . 31 、 146 . 17 、 152 . 53 、 158 . 46 、 159 . 65 、 160 . 37 、 166 . 95 。 MS (E S I $^+$) m / z 382 . 41 (C $_{20}$ H $_{23}$ N $_5$ O S 計算値 : 381 . 50) 。

【実施例 3】

【0428】

キナーゼアッセイ：上記の本発明の化合物を、種々のプロテインキナーゼの酵素活性を阻害するそれらの能力について調べた (表 2) 。このことは、適切なポリペプチド基質への A T P からの放射活性ホスフェートの取り込みを測定することにより達成した。組換えプロテインキナーゼ及びキナーゼ複合体は、作製したか又は市販で入手した。アッセイは、96 ウェルプレート及び適切なアッセイバッファー (典型的には、25 mM - グリセロホスフェート、20 mM M O P S 、 5 mM E G T A 、 1 mM D T T 、 1 mM N a $_3$ V O $_3$ 、 pH 7 . 4) を用い、ここに 2 ~ 4 μ g の活性酵素を適切な基質と共に加えて行った。反応は、Mg / A T P ミックス (15 mM M g C l $_2$ + 100 μ M A T P 及びウェル当たり 30 ~ 50 k B q の [γ - 32 P] - A T P) の添加により開始し、混合物を必要に応じて 30 にてインキュベートした。反応を氷上で停止し、その後、p 81 ろ過プレート又は G F / C ろ過プレート (Whatman Polyfiltronics 社製 , Kent , UK) を通してろ過した。75 mM のオルトリン酸水溶液で 3 回洗浄した後に、プレートを乾燥し、シンチラントを加え、取り込まれた放射活性をシンチレーションカウンター (TopCount , Packard Instruments 社製 , Pangbourne , Berks , UK) で測定した。キナーゼアッセイのための化合物は、DMSO 中に 10 mM のストックとしてつくり、アッセイバッファー中で 10 % DMSO となるように希釈した。データは、カーブフィッティングソフトウェア (GraphPad Prism version 3.00 for Windows , GraphPad Software 社製 , San Diego California USA) を用いて分析して、I C $_{50}$ 値 (キナーゼ活性を 50 % 阻害する試験化合物の濃度) を決定した。

【0429】

C D K 7 及び 9 のアッセイ：C T D ペプチド基質 (ビオチン化 - A h x - (T y r - S e r - P r o - T h r - S e r - P r o - S e r) $_4$ - N H $_2$; 1 ~ 2 m g / m L) 及び組換えヒト C D K 7 / サイクリン H 、 C D K 9 / サイクリン T 1 又は C D K 9 / サイクリン K (0 . 5 ~ 2 μ g) を、96 ウェルマイクロタイタープレート中で 25 μ L の全容量の 20 mM M O P S pH 7 . 2 、 25 mM - グリセロホスフェート、5 mM E G T A 、 1 mM D T T 、 1 mM バナジン酸ナトリウム、15 mM M g C l $_2$ 及び 100 μ M A T P (微量の 32 P A T P を含有) 中の種々の量の試験化合物の存在下に、30 にて 45 分間インキュベートした。反応を、プレート氷上に 2 分間置くことにより停止した。アビジン (50 μ g) を各ウェルに加え、プレートを室温にて 30 分間インキュベートした。試料を 96 ウェルの P 81 ろ過プレートに移し、75 mM リン酸で洗浄した (ウェル当たり 4 x 200 μ L) 。Microscint40 シンチレーション液 (50 μ L) を各ウェルに加え、各試料について 32 P の取り込みを、Packard Topcount マイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて測定した。

【0430】

オーロラ - A (ヒト) キナーゼアッセイ：これは、市販で入手したオーロラ - A キナー

ゼによるリン酸化の際に、ケンプチド (Kemptide) 基質 (LRRASLG) への ATP からの放射性ホスフェートの取り込みを測定することにより達成した。アッセイは、96 ウェルプレート及び適切なアッセイバッファー (8 mM MOPS、0.2 mM EDTA、pH 7.0) を用い、ここに 5 ~ 10 ng の活性酵素と 200 μ M の基質 (ケンプチド) を加えて行った。反応は、Mg / ATP ミックス (10 mM 酢酸 Mg + 15 μ M ATP 及びウェル当たり 30 ~ 50 kBq の [33 P] - ATP) を加えることにより開始し、混合物を 40 分間、室温にてインキュベートした。反応は、3 % リン酸の添加により停止し、その後、p81 ろ過プレート (Whatman Polyfiltronics 社製, Kent, UK) を通してろ過した。75 mM のオルトリン酸水溶液で 5 回及びメタノールで 1 回洗浄した後に、プレートを乾燥し、シンチラントを加えて、シンチレーションカウンター (TopCount, Packard Instruments 社製, Pangbourne, Berks, UK) で取り込まれた放射性を測定した。キナーゼアッセイのための化合物は、DMSO 中に 10 mM のストックとしてつくり、アッセイバッファーで 10 % DMSO に希釈した。データを、カーブフィッティングソフトウェア (XLfit version 2.0.9, IDBS 社製, Guildford, Surrey, UK) を用いて分析して、 IC_{50} 値 (キナーゼ活性を 50 % 阻害する試験化合物の濃度) を決定した。

【実施例 4】

【0431】

MTT 細胞毒性アッセイ：本発明の化合物を、ATCC (American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, USA) から得たヒト腫瘍細胞系を用いる標準的細胞増殖アッセイに供した。標準的 72 時間 MTT (チアゾリルブルー; 3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド) アッセイを行った。(Haselsberger, K.; Peterson, D. C.; Thomas, D. G.; Darling, J. L. Anti Cancer Drugs 1996, 7, 331-8; Loveland, B. E.; Johns, T. G.; Mackay, I. R.; Vaillant, F.; Wang, Z. X.; Hertzog, P. J. Biochemistry International 1992, 27, 501-10)。簡単に、細胞を、倍加時間に応じて 96 ウェルプレートに播種し、37 $^{\circ}$ C にて一晩インキュベートした。試験化合物を DMSO 中でつくり、1/3 連続希釈を 100 μ L の細胞培地中に作製し、細胞に加え (三重で)、37 $^{\circ}$ C にて 72 時間インキュベートした。MTT を、細胞培地中に 5 mg/mL のストックとしてつくり、ろ過滅菌した。培地を細胞から除去し、その後、200 μ L の PBS で洗浄した。次いで、MTT 溶液をウェル当たり 20 μ L で加え、暗所で 37 $^{\circ}$ C にて 4 時間インキュベートした。MTT 溶液を除去し、細胞を 200 μ L の PBS で再び洗浄した。MTT 染料を、ウェル当たり 200 μ L の DMSO で振とうしながら溶解した。540 nm で吸光度を読み取り、データを、カーブフィッティングソフトウェア (GraphPad Prism version 3.00 for Windows, GraphPad Software 社製, San Diego California USA) を用いて分析し、 IC_{50} 値 (細胞増殖を 50 % 阻害する試験化合物の濃度) を決定した。

【実施例 5】

【0432】

新鮮なヒト PBMC 中での抗 HIV 効能評価

本発明の代表的な化合物を、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) での HIV-1 に対する抗ウイルス活性について、臨床小児 HIV 株である Rojo 又は Wejo を用いて試験した。PBMC を、細胞生存及び HIV 複製を促進する条件下で培養した。抗ウイルス活性は、DMSO 中の 100 μ M の化合物のストック溶液の 6 ~ 9 log₁₀ 連続希釈について試験した。次のパラメータを得た： IC_{50} 及び IC_{90} (ウイルス複製をそれぞれ 50 及び 90 % 阻害する濃度)、 TC_{50} (細胞生存率を 50 % 減少させる濃度) 及び TI (治療係数： TC_{50} / IC_{50})。

【0433】

HIV 及び HBV について血清陰性な新鮮 PBMC を、スクリーニングしたドナーから単離した (Interstate Blood Bank, Inc. 社, Memphis, TN)。細胞を、低速遠心及び PBS への再懸濁により、2 ~ 3 回ペレット化 / 洗浄して、混入した血小板を除去した。白色

素胞化した (Leukophoresed) 血液を、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (DPBS) で希釈し、50 mL 遠心管内のリンパ球分離培地 (LSM; Cellgro (登録商標)、Mediatech, Inc. 社製; 密度 $1.078 \pm 0.002 \text{ g/mL}$; カタログ番号 85-072-CL) に積層し、遠心した。層になった PBMC を、得られた界面から静かに吸引し、続いて、低速遠心により PBS で洗浄した。最後の洗浄の後に、細胞をトリパンブルー排除により数え、胎児ウシ血清 (FBS) 及び L-グルタミン、フィトヘマグルチニン (PHA-P, Sigma 社製) を補った RPMI 1640 に再懸濁した。細胞を、37 °C にてインキュベートした。インキュベートの後に、PBMC を遠心し、FBS、L-グルタミン、ペニシリン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、及び組換えヒト IL-2 (R&D Systems 社製) を含む RPMI 1640 に再懸濁した。IL-2 を培養培地に加えることにより、PHA 分裂促進性の刺激により開始される細胞分裂を維持する。PBMC は、アッセイプロトコルで用いるまで、2 週間ごとに培地を交換しながらこのようにして維持した。細胞を、アッセイに用いるには古すぎるとみなされて廃棄される前に、最大で 2 週間、培養で維持した。単球は、組織培養フラスコへの接着により、培養から除かれる。

【0434】

標準的な PBMC アッセイのために、少なくとも 2 人の正常ドナーからの PHA-P 刺激細胞をプールし、希釈し、96 ウェル丸底マイクロプレートのウェルの内部に入れた。1 人より多いドナーからの単核細胞のプールを用いて、HIV 感染の量的及び質的な違いと一次リンパ球集団の PHA 及び IL-2 に対する全体的な応答とに起因する、個別のドナー間に見られる変動を最小限にした。各プレートは、ウイルス/細胞コントロールウェル (細胞とウイルス)、実験ウェル (薬剤と細胞とウイルス) 及び化合物コントロールウェル (薬剤と細胞を含まない培地、細胞毒性の MTS モニタリングに必須) を含んでいた。HIV-1 は PBMC に対して細胞変性ではないので、このことにより、同じアッセイプレートを抗ウイルス活性及び細胞毒性測定のため両方に用いることが可能である。試験薬剤希釈物は、マイクロタイターチューブで作製し、各濃度を、標準的なフォーマットを用いて、適切なウェルに配置した。ウイルスストックの予め決められた希釈を、各試験ウェルに入れた (最終 MOI 0.1)。PBMC 培養を、感染後の 7 日間、37 °C にて 5% CO₂ で維持した。この期間の後に、無細胞上清試料を、逆転写酵素活性及び/又は HIV p24 含量の分析のために回収した。上清試料を除いた後に、化合物細胞毒性を、MTS を細胞生存率測定用のプレートに加えることにより行った。ウェルは顕微鏡でも観察し、任意の異常も記録した。

【0435】

逆転写酵素活性アッセイ: マイクロタイタープレートベースの逆転写酵素 (RT) 反応を用いた (Buckheit et al., AIDS Research and Human Retroviruses 7:295-302, 1991)。トリチウム化チミジン三リン酸 (^3H -TTP、80 Ci/mmol、NEN 社製) を、1 mCi/mL で 1:1 dH₂O: エタノール中に受容させた。ポリ rA: オリゴ dT 鑄型: プライマー (Pharmacia 社製) をストック溶液として調製し、その後、一定量に分けて -20 °C にて貯蔵した。RT 反応バッファーは、毎日のベースで新しく調製した。最終反応混合物は、 ^3H -TTP、dH₂O、ポリ rA: オリゴ dT ストック及び反応バッファーを合わせるにより調製した。この反応混合物を、丸底マイクロタイタープレートに入れ、ウイルスを含有する上清を加え、混合した。プレートを 37 °C において 60 分間インキュベートした。インキュベーションの後に、リン酸ナトリウムバッファー又は 2 × SSC (Life Technologies 社製) 中で、反応液体 (volume) を DE81 フィルターマット (Wallac 社製) 上にスポットした。これらを蒸留水、70% エタノールで洗浄し、乾燥した。取り込まれた放射活性 (1 分当たりのカウント、CPM) を、標準的液体シンチレーション技術を用いて定量した。

【実施例 6】

【0436】

選択された実施例化合物のキナーゼ選択性プロファイルを、本質的に、記載されたようにして測定した (Bain, J.; McLauchlan, H.; Elliott, M.; Cohen, P. Biochemical Jou

10

20

30

40

50

rnal, 2003, 371, 199.)。結果を、表 3 及び 4 に示す。表 3 に示すアッセイについて、次の ATP 濃度においてキナーゼをアッセイした：SAPK4、PKB ph、GSK3b、SAPK3、CK2、MKK1、PIM2、IKKB、ERK8 及び PRK2 は 5 μ M；JNK、PRAK、ROCK-II、SAPK2b、CDK2、CHK1、MSK1、CSK、P70S6K、PKA、CK1、MAPKAP-K2、SGK、PKCa、PDK1、NEK 7 及び MAPKAP-K3 は 20 μ M；SAPK2a、LCK、AMPK、MAPK2、DYRK1a、MAPKAP-K1a、NEK-6、NEK2a、PBK、CAMK-1、SRPK-1、JNK3、MNK2、RSK2、MNK1、PKBB、及び SmMLCK は 50 μ M。表 4 のアッセイについて、ATP 濃度は全て 100 μ M であった。

10

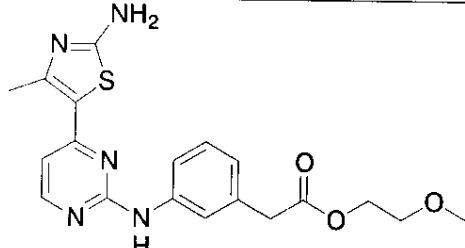
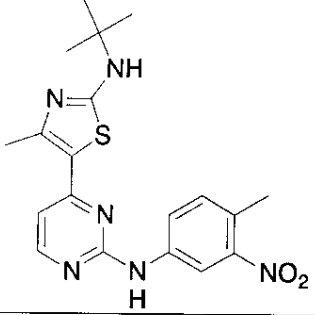
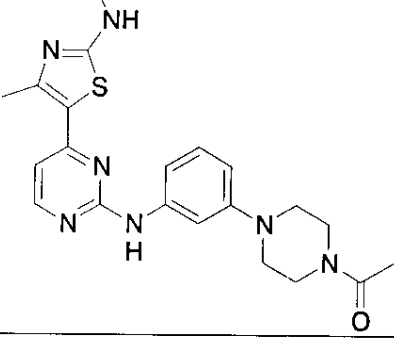
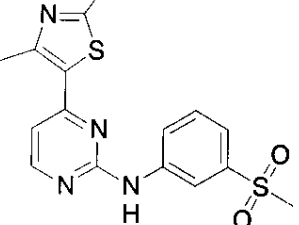
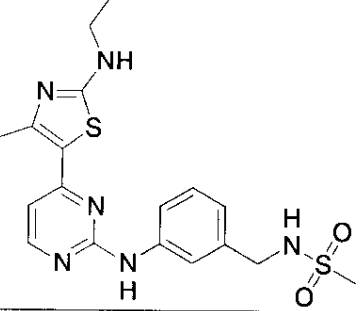
【0437】

本発明の記載された態様の種々の変更及び変形は、本発明の範囲及び意図を逸脱することなく、当業者に明らかである。本発明は、特定の好ましい実施形態との関連において記載されているが、請求される本発明は、そのような特定の実施形態に不当に限定されるべきではない。実際に、関連する分野の当業者には明らかな、本発明を行う記載された形態の種々の変更は、上記の特許請求の範囲内であることが意図される。

【0438】

【表 1】

表 1. 本発明の選択された化合物の化学構造

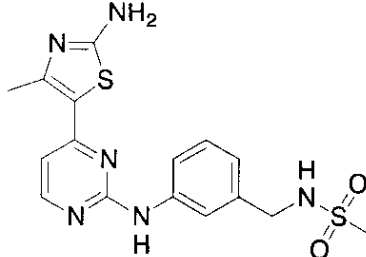
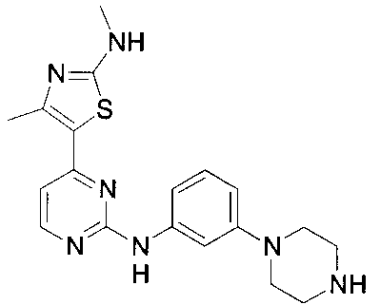
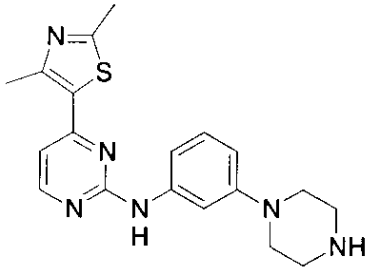
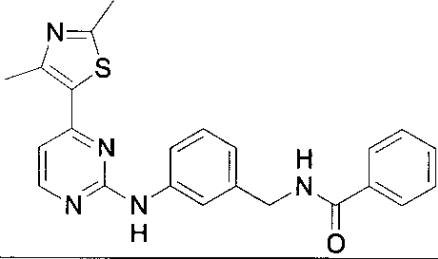
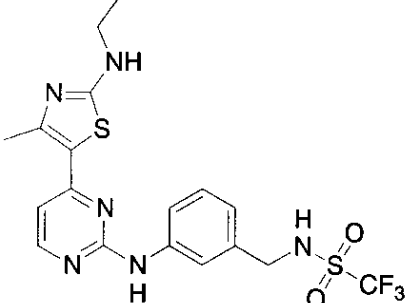
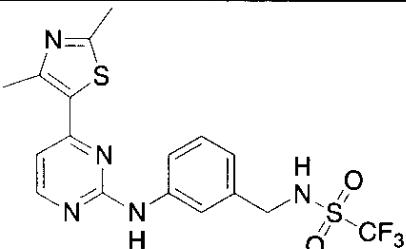
番号	構造	名称
1		{3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸2-メトキシ-エチルエステル
2		[4-(2-tert-ブチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メチル-3-ニトロ-フェニル]-アミン
3		1-(4-{3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン
4		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[3-メタンスルホニル-フェニル]-アミン
5		N-{3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-メタンスルホンアミド

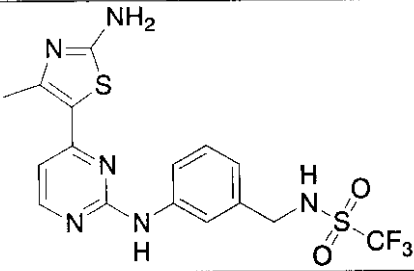
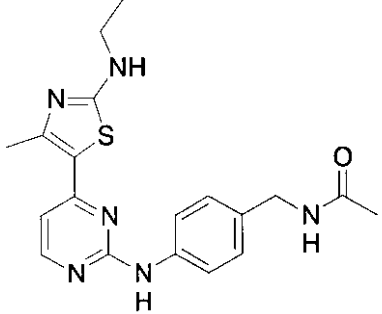
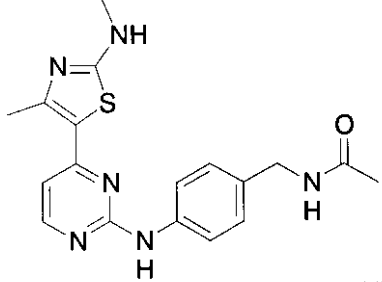
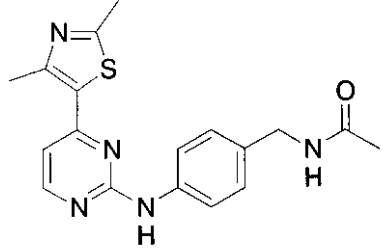
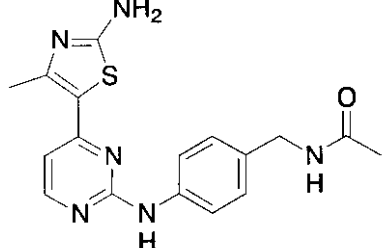
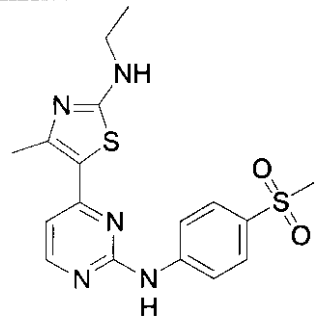
10

20

30

40

6		N-{3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-メタンスルホンアミド
7		[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミン
8		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミン
9		N-{3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-ベンズアミド
10		N-{3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-C,C,C-トリフルオロ-メタンスルホンアミド
11		N-{3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-C,C,C-トリフルオロ-メタンスルホンアミド

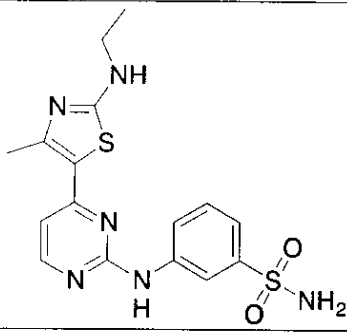
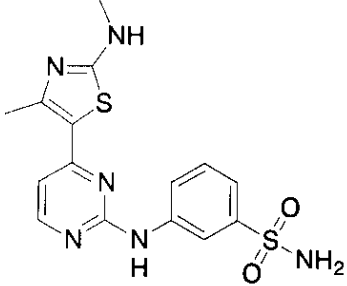
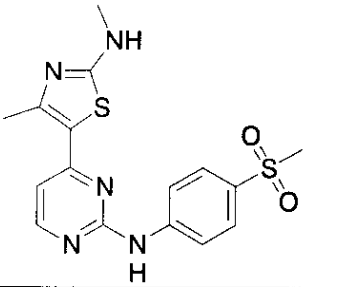
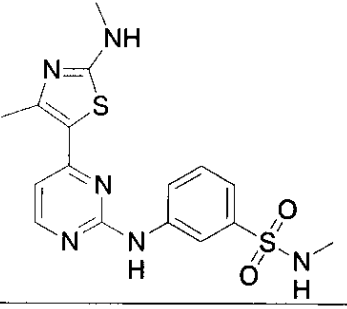
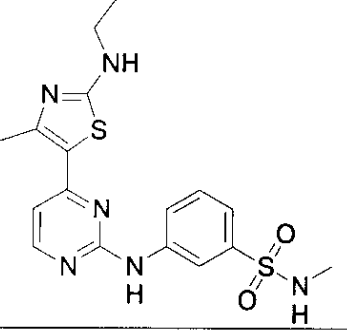
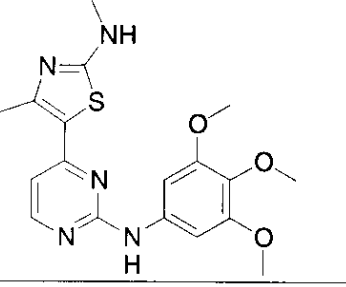
12		N-{3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-C,C,C-トリフルオロメタンスルホンアミド
13		N-{4-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミド
14		N-{4-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミド
15		N-{4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミド
16		N-{4-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミド
17		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン

10

20

30

40

18		3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
19		3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
20		(4-メタンスルホニル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
21		N-メチル-3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
22		3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド
23		[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミン

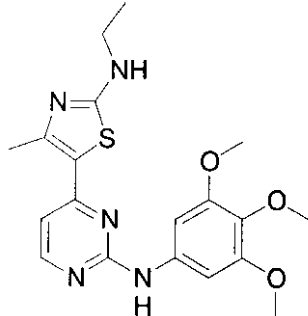
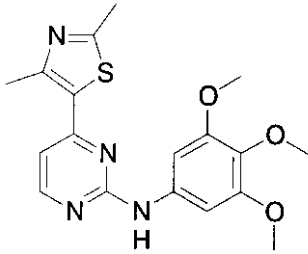
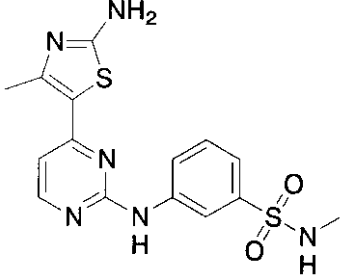
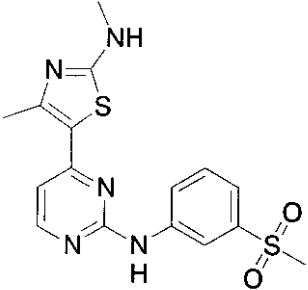
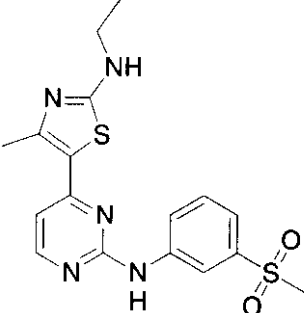
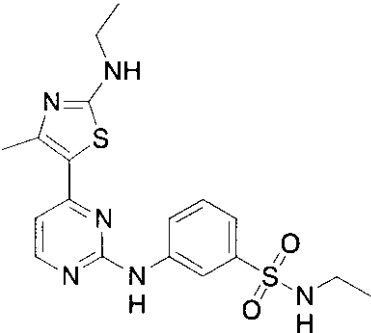
10

20

30

40

50

24		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミン
25		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミン
26		3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド
27		(3-メタンスルホニル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
28		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミン
29		N-エチル-3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

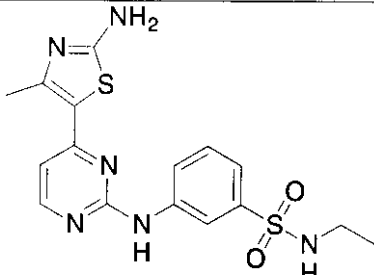
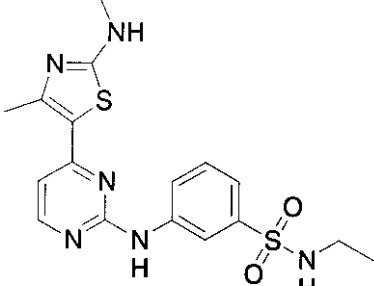
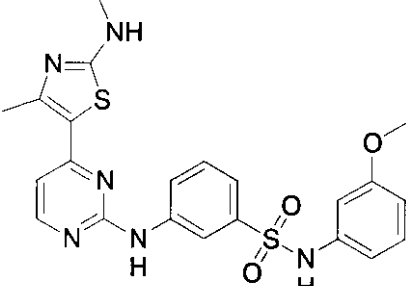
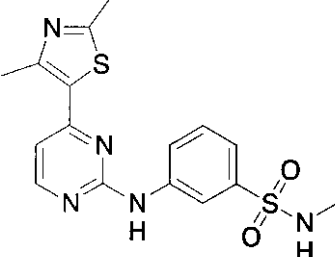
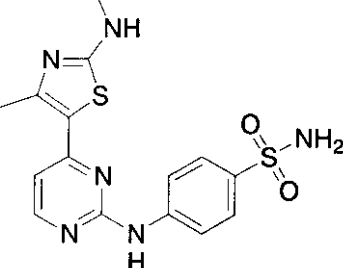
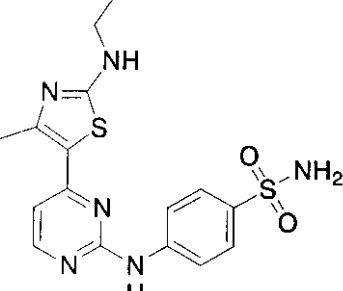
10

20

30

40

50

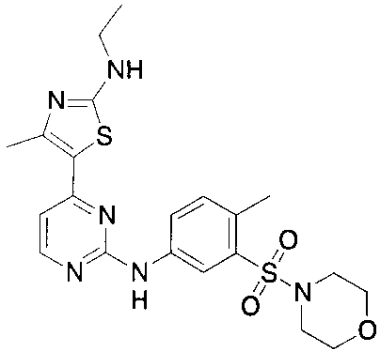
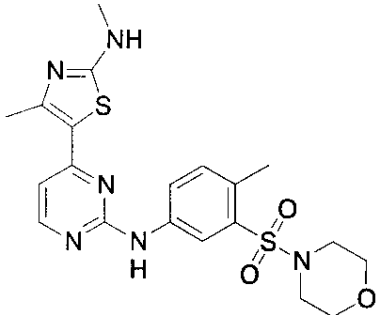
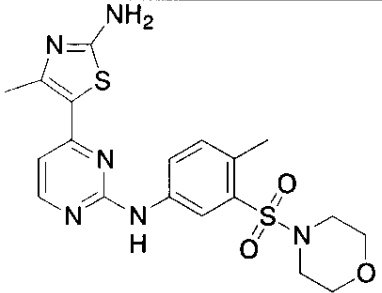
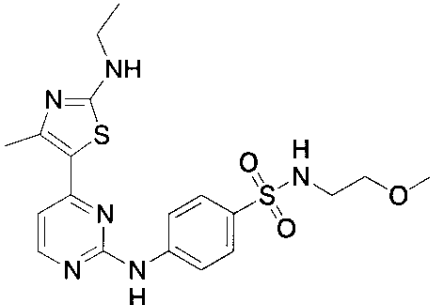
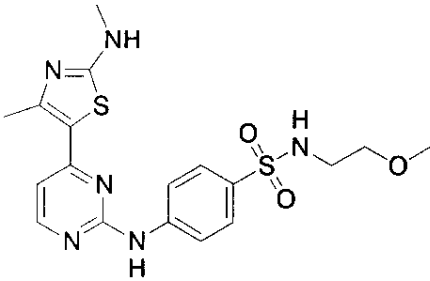
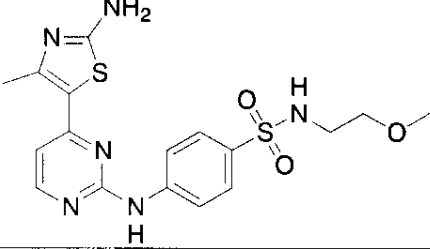
30		3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド
31		N-エチル-3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
32		N-(3-メトキシ-フェニル)-3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
33		3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド
34		4-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
35		4-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

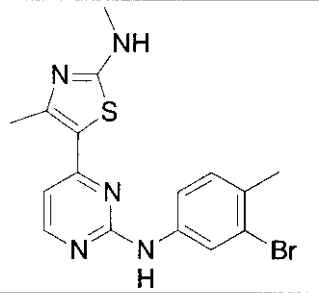
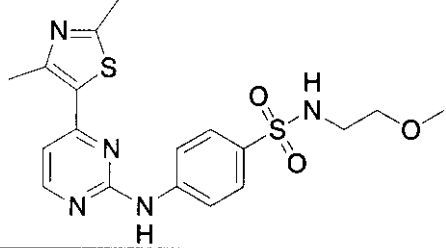
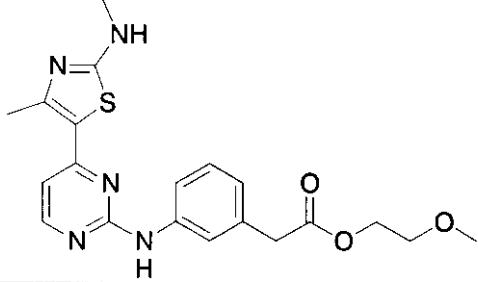
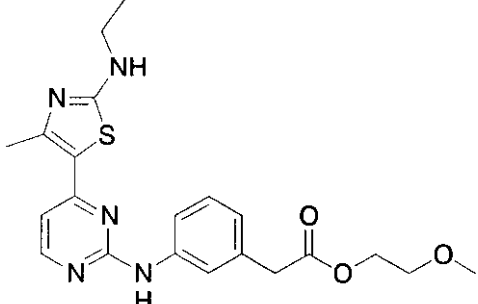
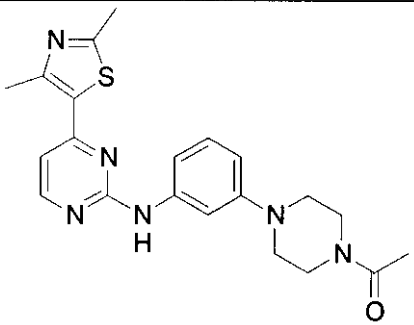
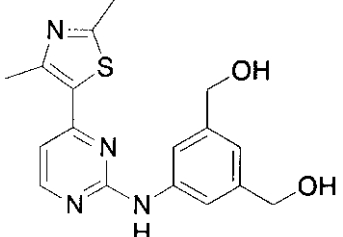
36		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミン
37		[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミン
38		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミン
39		4-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
40		N-(2-メトキシ-エチル)-4-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
41		4-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

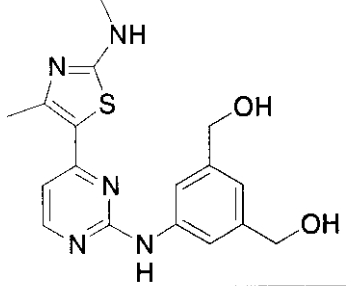
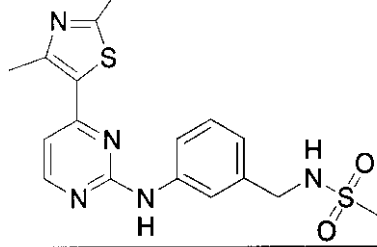
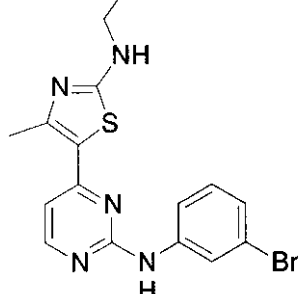
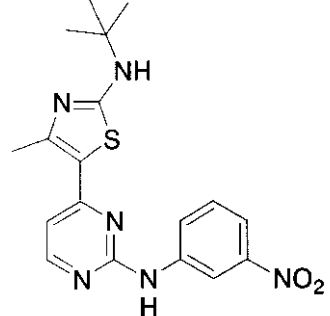
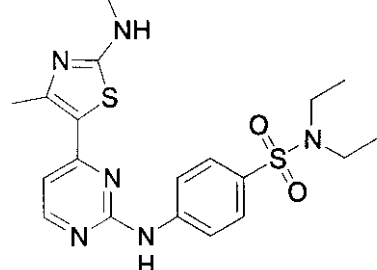
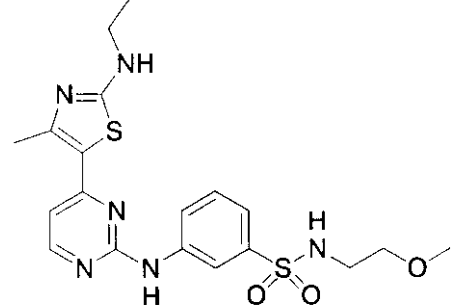
42		(3-ブロモ-4-メチル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
43		4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
44		{3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸2-メトキシ-エチルエステル
45		{3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸2-メトキシ-エチルエステル
46		1-(4-{3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン
47		{3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-5-ヒドロキシメチル-フェニル}-メタノール

10

20

30

40

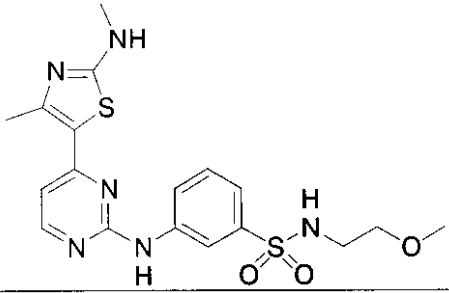
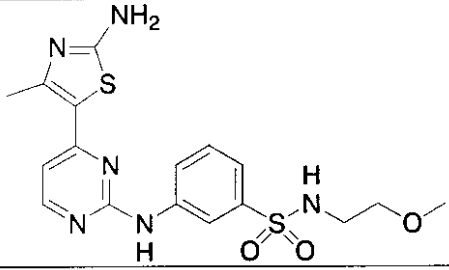
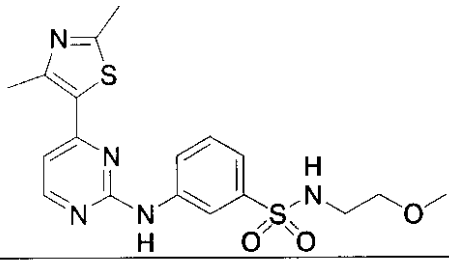
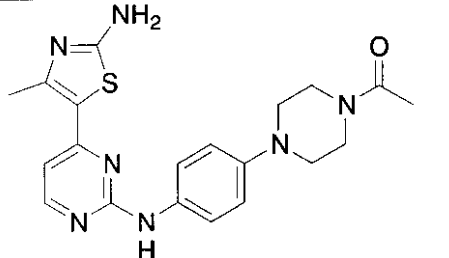
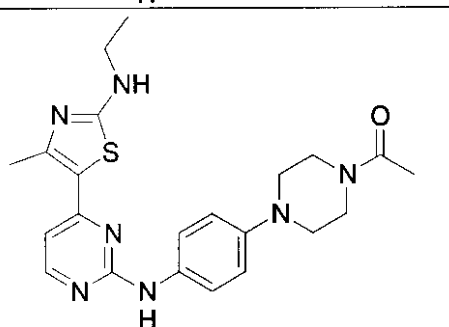
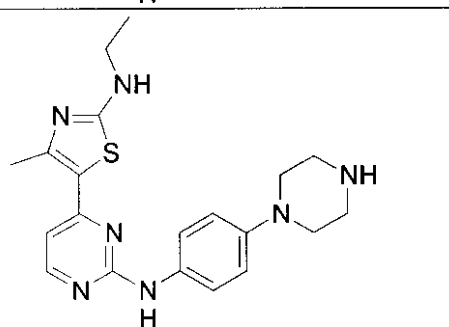
48		{3-ヒドロキシメチル-5-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノール
49		N-{3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-メタンスルホンアミド
50		(3-ブromo-フェニル)-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
51		[4-(2-tert-ブチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[3-ニトロ-フェニル]-アミン
52		N,N-ジエチル-4-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
53		3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

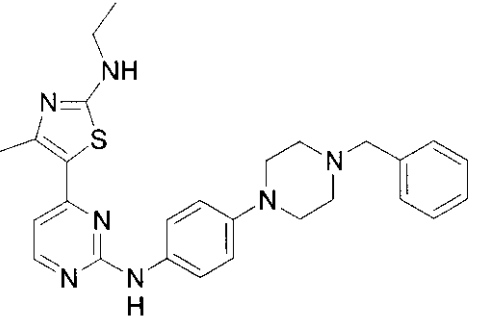
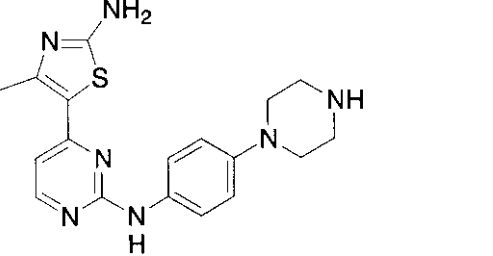
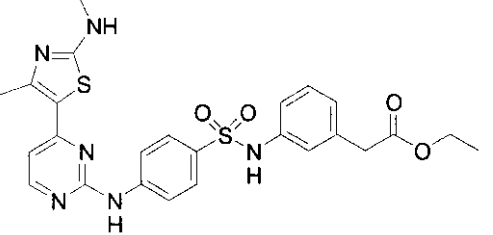
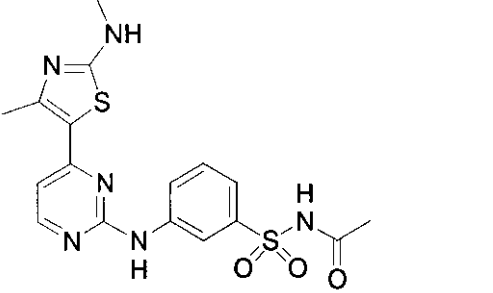
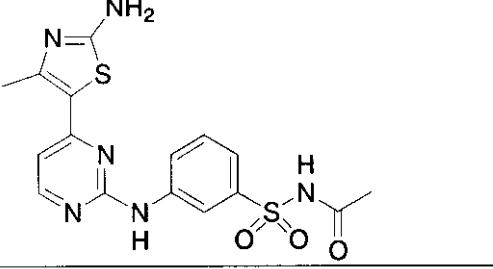
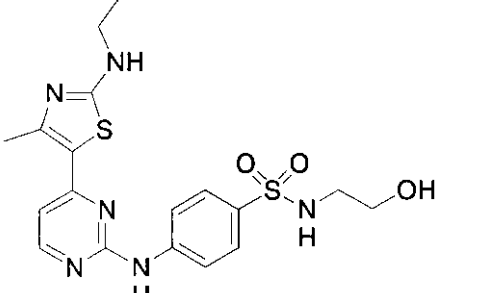
54		N-(2-メトキシ-エチル)-3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
55		3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
56		3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
57		1-(4-{4-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン
58		1-(4-{4-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン
59		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-フェニル-アミン

10

20

30

40

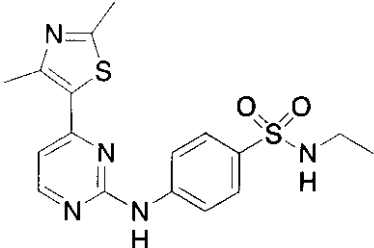
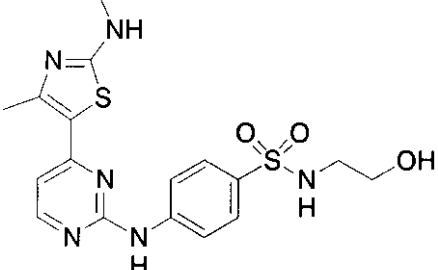
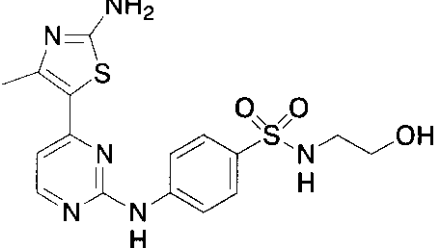
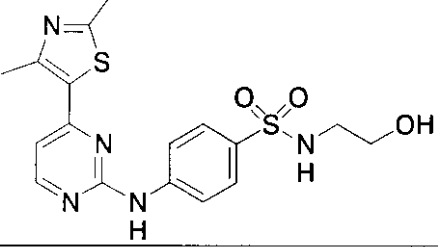
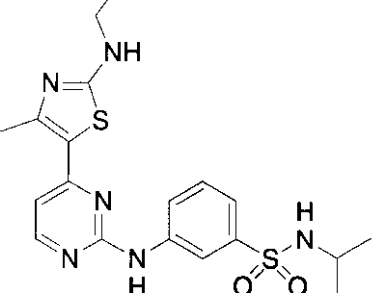
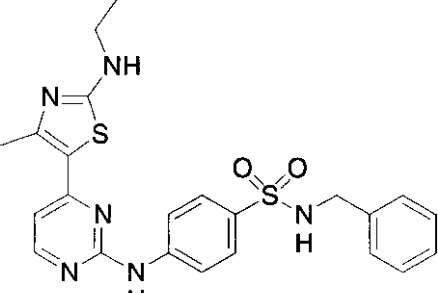
60		[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
61		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミン
62		(3-{4-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホニルアミノ}-フェニル)-酢酸エチルエステル
63		N-アセチル-3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
64		N-アセチル-3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
65		4-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

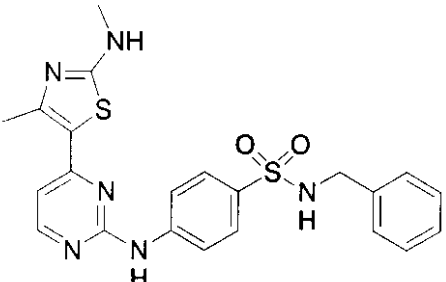
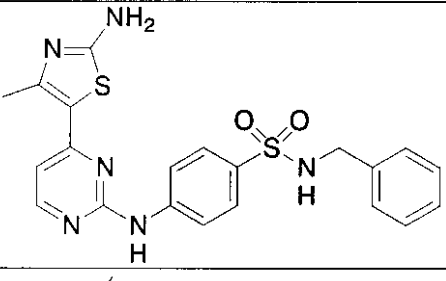
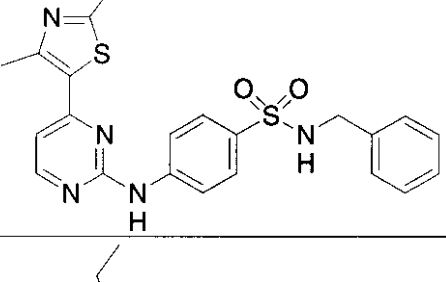
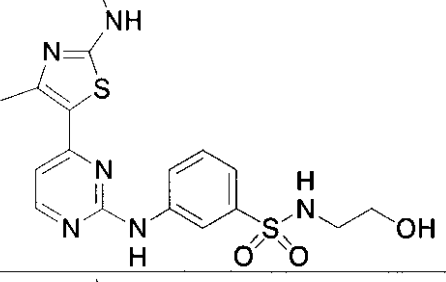
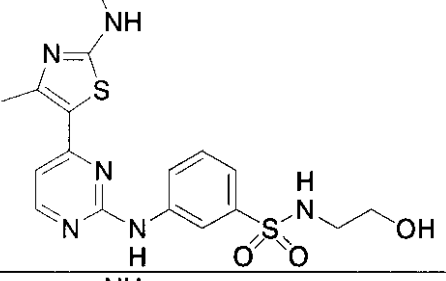
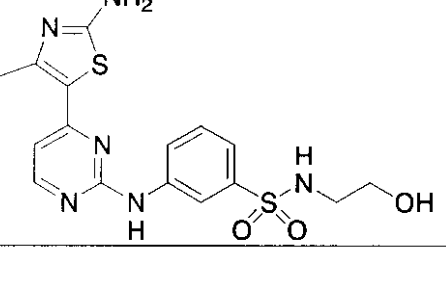
66		4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド
67		N-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
68		4-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
69		4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
70		3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド
71		N-ベンジル-4-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

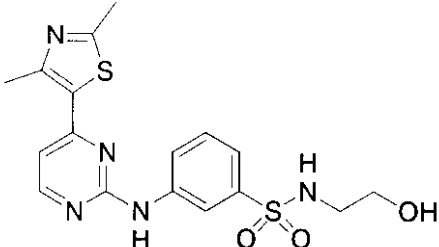
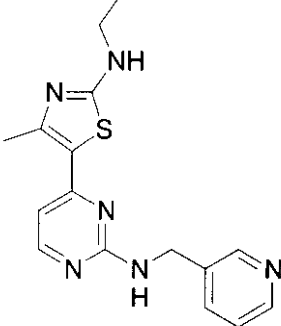
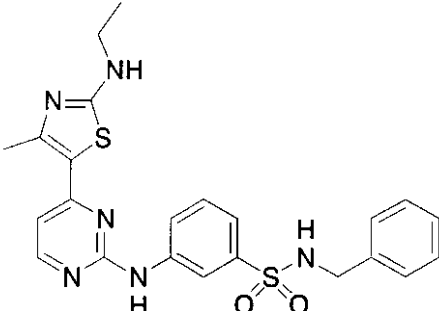
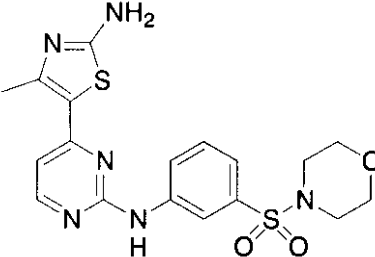
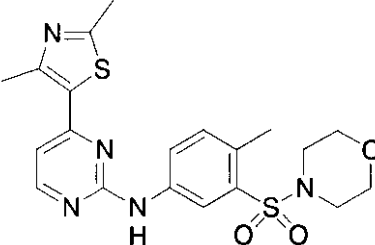
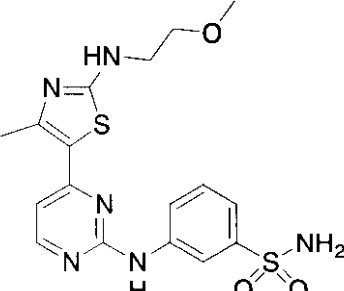
72		N-ベンジル-4-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
73		4-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-ベンジル-ベンゼンスルホンアミド
74		N-ベンジル-4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
75		3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
76		N-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
77		3-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

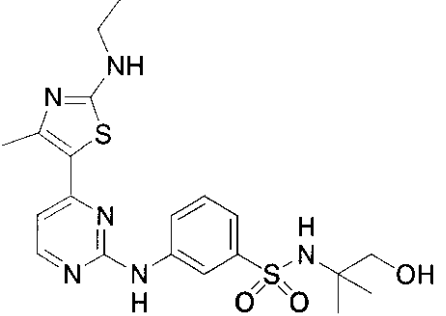
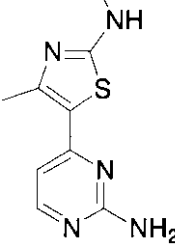
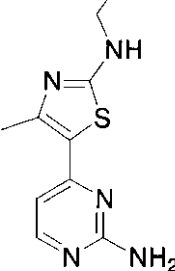
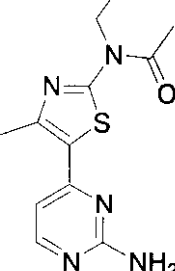
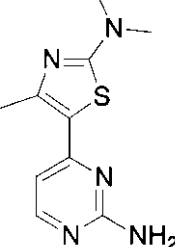
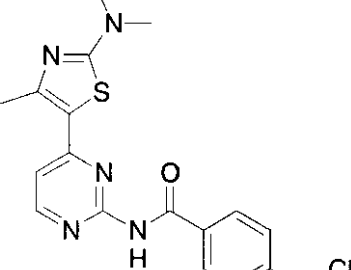
78		3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
79		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-3-イルメチル-アミン
80		N-ベンジル-3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
81		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミン
82		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メチル-3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-アミン
83		3-[4-{2-[2-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

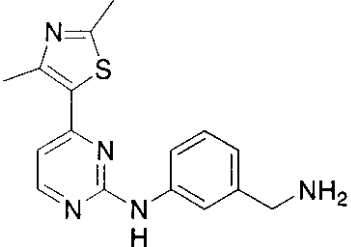
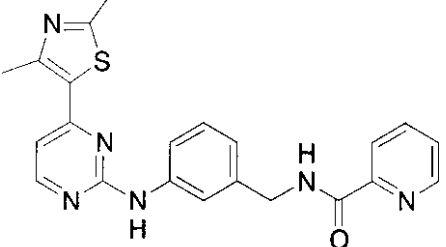
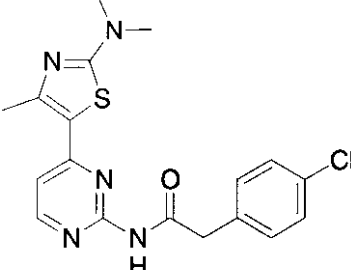
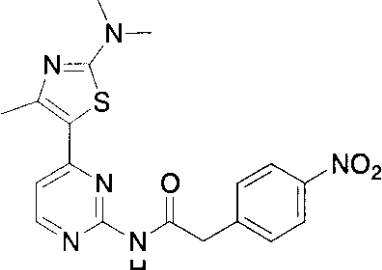
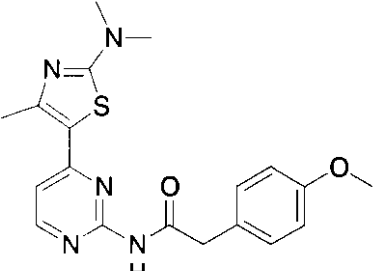
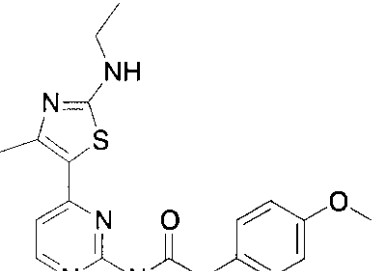
84		3-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
85		4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミン
86		4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミン
87		N-[5-(2-アミノ-ピリミジン-4-イル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-N-エチル-アセトアミド
88		4-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミン
89		4-クロロメチル-N-[4-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ベンズアミド

10

20

30

40

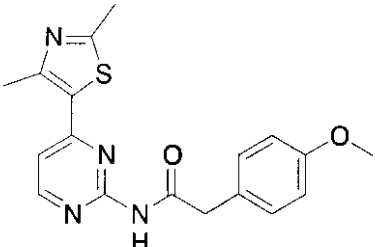
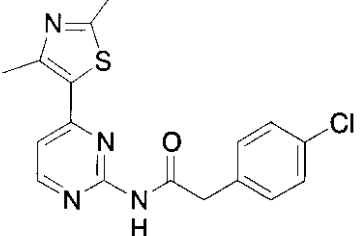
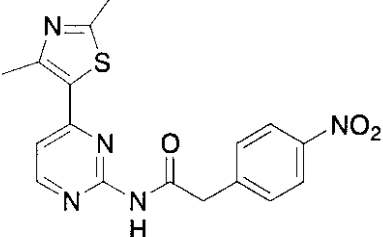
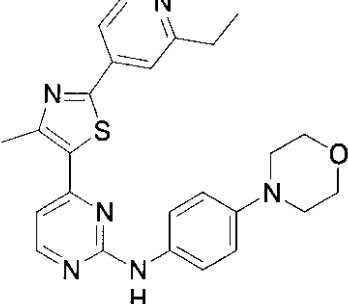
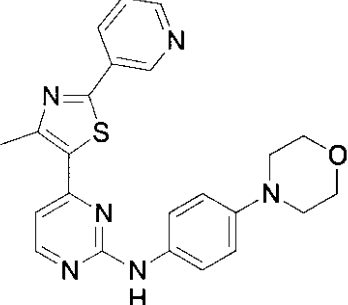
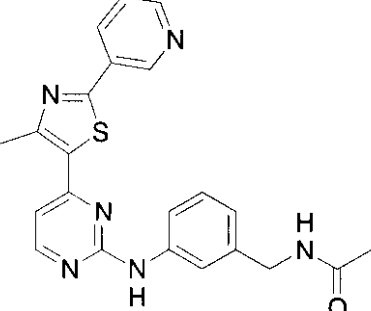
90		(3-アミノメチル-フェニル)-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
91		ピリジン-2-カルボン酸3-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジルアミド
92		2-(4-クロロ-フェニル)-N-[4-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アセトアミド
93		N-[4-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-2-(4-ニトロ-フェニル)-アセトアミド
94		N-[4-(2-ジメチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド
95		N-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド

10

20

30

40

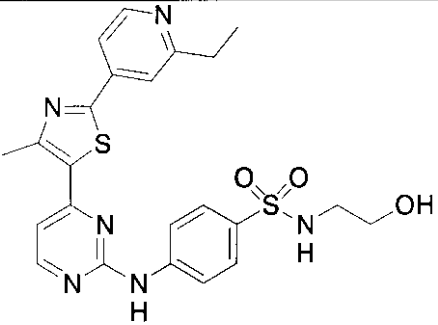
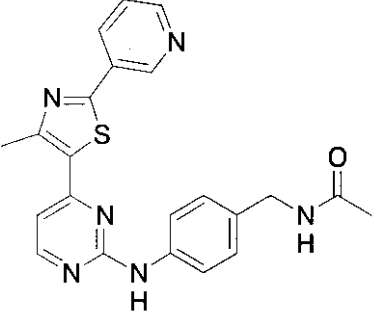
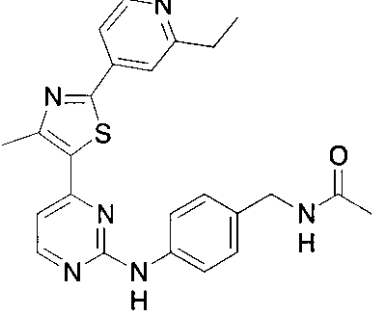
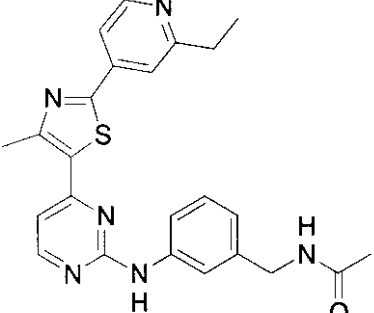
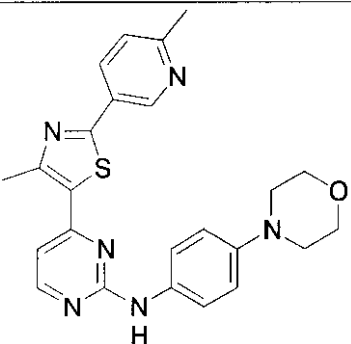
96		N-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド
97		2-(4-クロロ-フェニル)-N-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アセトアミド
98		N-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-2-(4-ニトロ-フェニル)-アセトアミド
99		{4-[2-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
100		[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
101		N-{3-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミド

10

20

30

40

102		4-{4-[2-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド
103		N-{4-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンジル}-アセトアミド
104		N-(4-{4-[2-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンジル)-アセトアミド
105		N-(3-{4-[2-(2-エチル-ピリジン-4-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンジル)-アセトアミド
106		{4-[4-メチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-[4-(モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミン

10

20

30

40

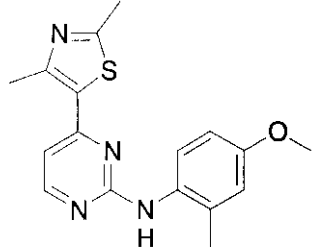
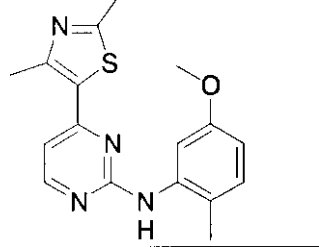
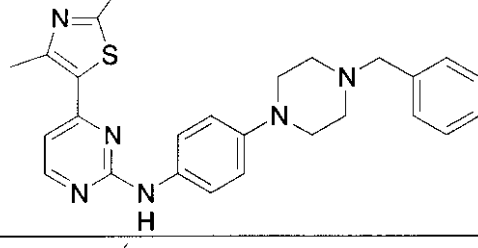
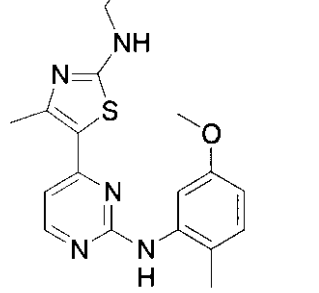
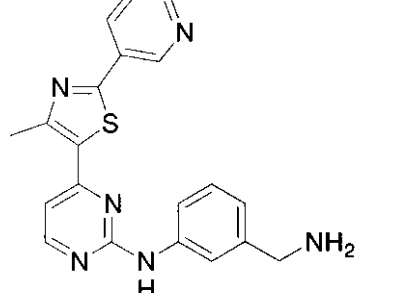
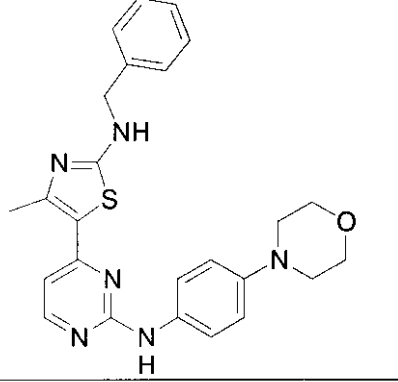
107		(4-{2-[3-(2-メトキシ-エトキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル]-4-メチル-チアゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イル)-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
108		N-(3-{4-[4-メチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンジル)-アセトアミド
109		N-(3-{4[2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンジル)-アセトアミド
110		N-(2-メトキシ-エチル)-4-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド
111		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-(2-メトキシ-2-メチル-フェニル)-アミン

10

20

30

40

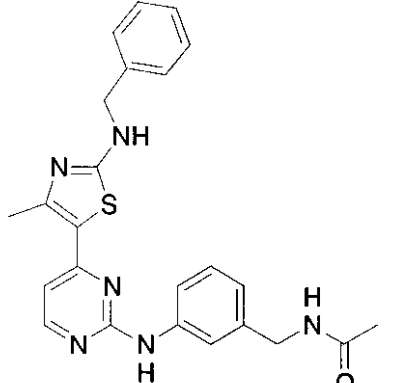
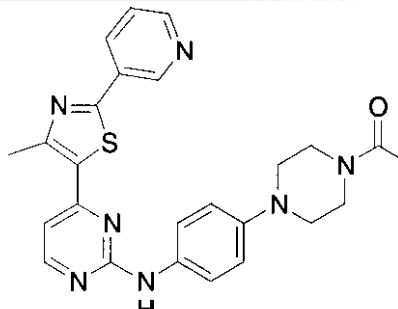
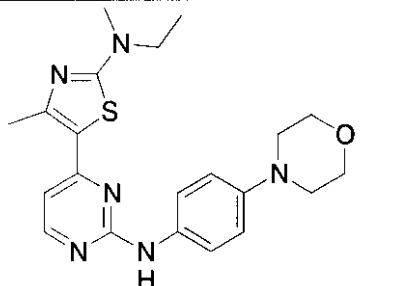
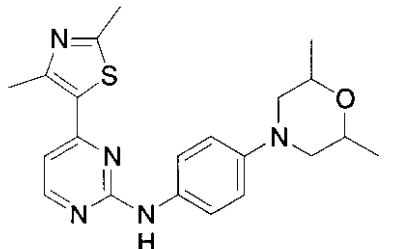
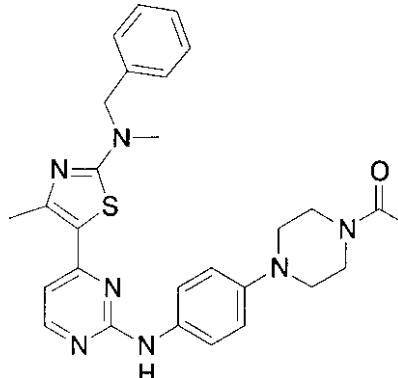
112		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-アミン
113		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-アミン
114		[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
115		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-アミン
116		(3-アミノメチル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
117		[4-(2-ベンジルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン

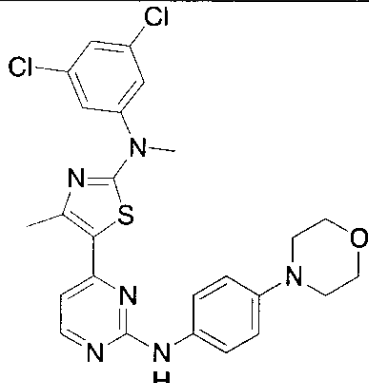
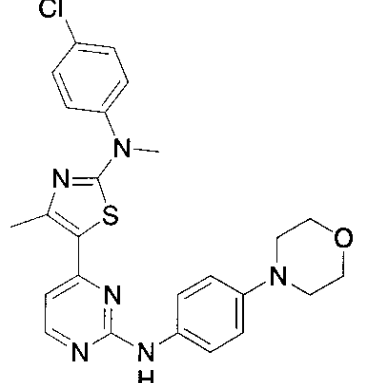
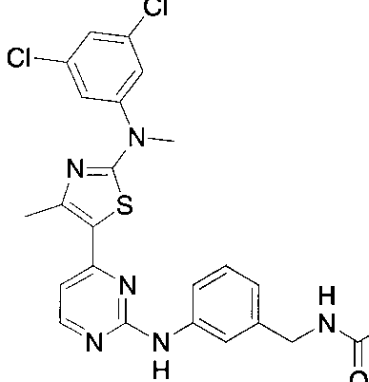
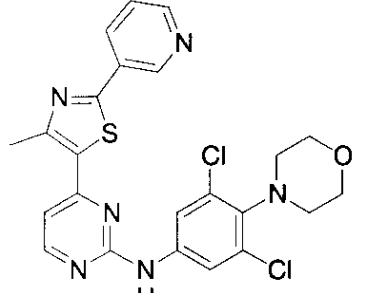
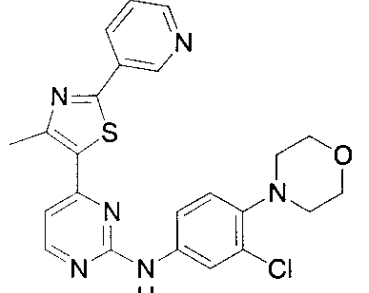
10

20

30

40

118		N-{3-[4-(2-ベンジルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミド	10
119		1-(4-{4-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン	20
120		{4-[2-(エチル-メチル-アミノ)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-{4-モルホリン-4-イル-フェニル}-アミン	30
121		[4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-フェニル]-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン	40
122		1-[4-(4-{4-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン	40

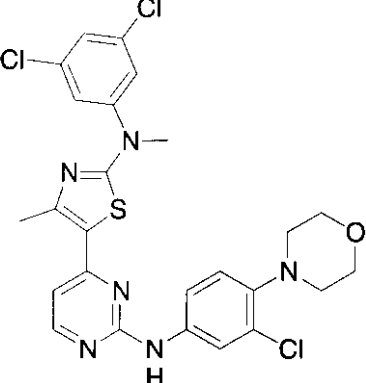
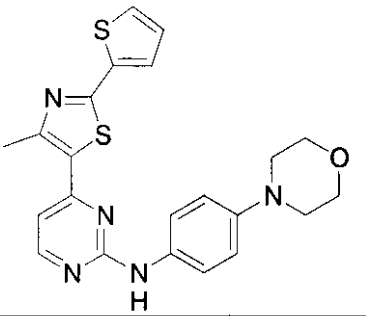
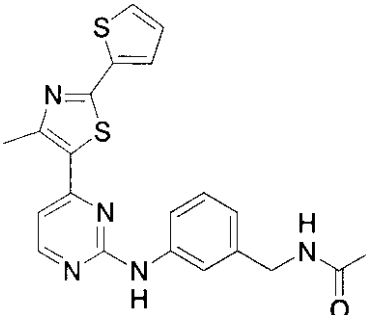
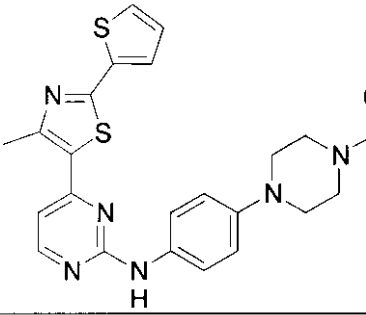
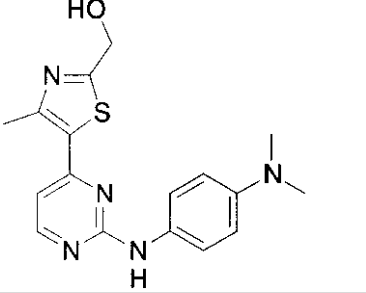
123		(4-{2-[(3,5-ジクロロ-フェニル)-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イル)-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
124		(4-{2-[(4-クロロ-フェニル)-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イル)-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
125		N-[3-(4-{2-[(3,5-ジクロロ-フェニル)-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミノ)-ベンジル]-アセトアミド
126		(3,5-ジクロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
127		(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

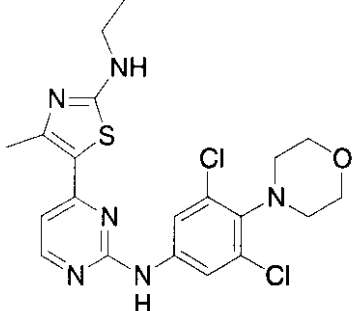
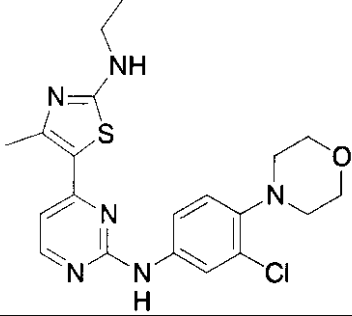
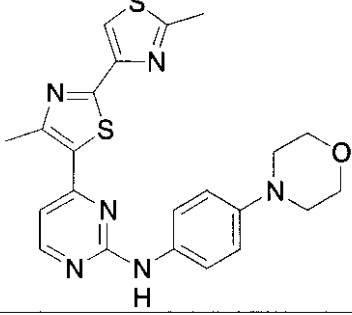
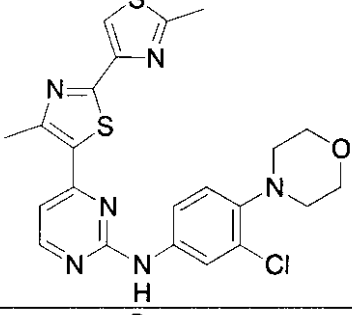
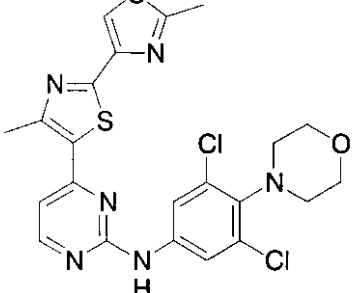
128		(3-クロロ-4-ホルホルン-4-イル-フェニル)-(4-{2-[(3,5-ジクロロ-フェニル)-メチル-アミノ]}-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル)-アミン	
129		[4-(4-メチル-2-チオフエン-2-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ホルホルン-4-イル-フェニル)-アミン	
130		N-{3-[4-(4-メチル-2-チオフエン-2-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンジル}-アセトアミド	
131		1-(4-{4[4-(4-メチル-2-チオフエン-2-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン	
132		{5-[2-(4-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-チアゾール-2-イル}-メタノール	

10

20

30

40

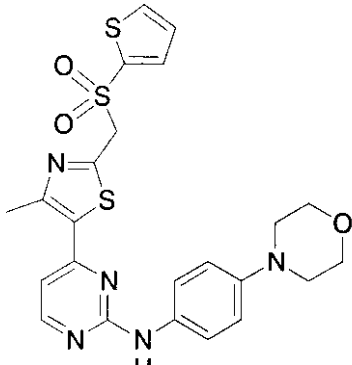
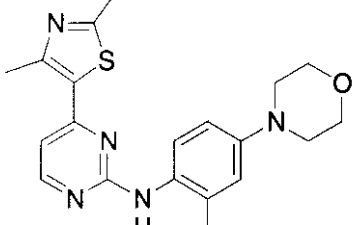
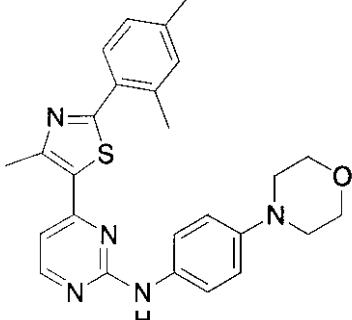
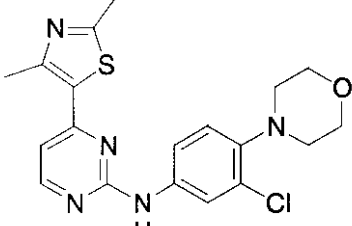
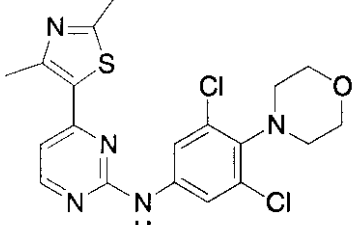
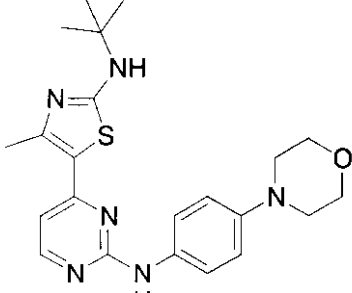
133		(3,5-ジクロロ-4-ホルホルン-4-イル-フェニル)-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
134		(3-クロロ-4-ホルホルン-4-イル-フェニル)-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
135		[4-(4,2' -ジメチル-[2,4']ピチアゾリル-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-ホルホルン-4-イル-フェニル]-アミン
136		(3-クロロ-4-ホルホルン-4-イル-フェニル)-[4-(4,2' -ジメチル-[2,4']ピチアゾリル-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
137		(3,5-ジクロロ-4-ホルホルン-4-イル-フェニル)-[4-(4,2' -ジメチル-[2,4']ピチアゾリル-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

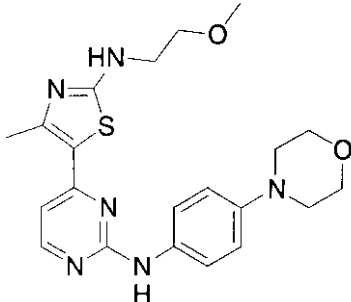
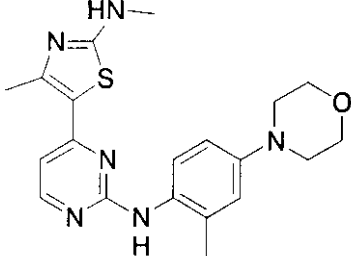
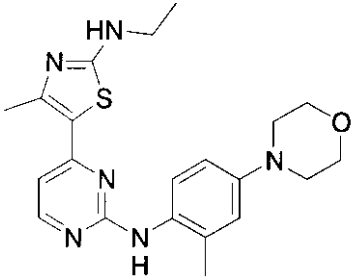
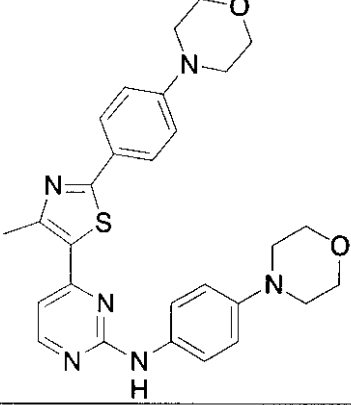
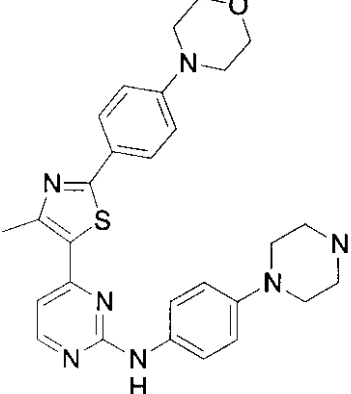
138		{4-[4-メチル-2-(チオフェン-2-スルホニルメチル)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
139		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(2-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
140		{4-[2-(2,4-ジメチル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
141		(3-クロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
142		(3,5-ジクロロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
143		[4-(2-tert-ブチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン

10

20

30

40

144		{4-[2-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
145		[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(2-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
146		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(2-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
147		{4-[4-メチル-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
148		1-[4-(4-{4-[4-メチル-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン

10

20

30

40

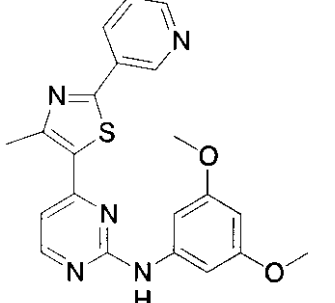
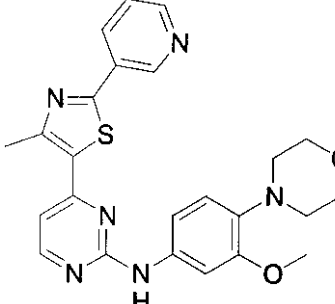
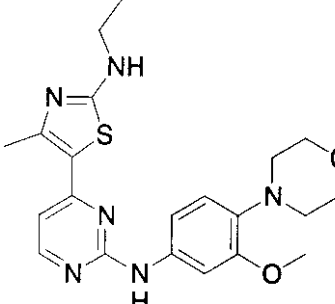
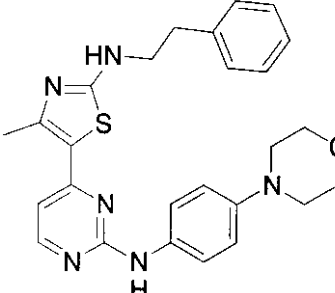
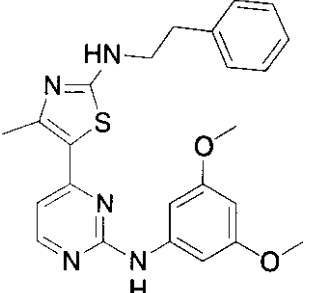
149		N ⁴ -[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-N ¹ -メチル-2-トリフルオロメチル-ベンゼン-1,4-ジアミン
150		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-アミン
151		4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-2-モルホリン-4-イルメチル-フェノール
152		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
153		{4-[4-メチル-2-(メチル-ピリジン-3-イル-アミノ)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
154		[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミン

10

20

30

40

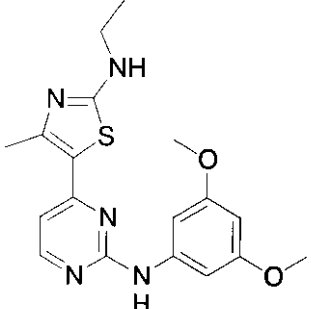
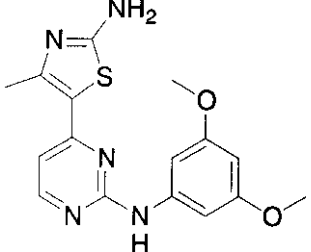
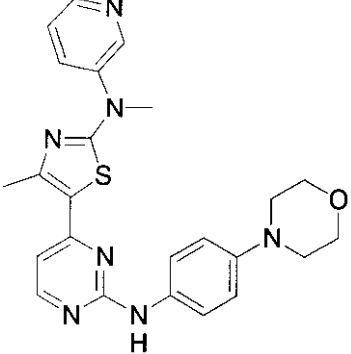
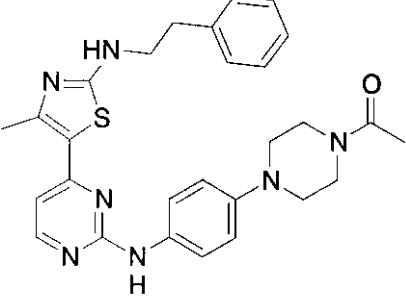
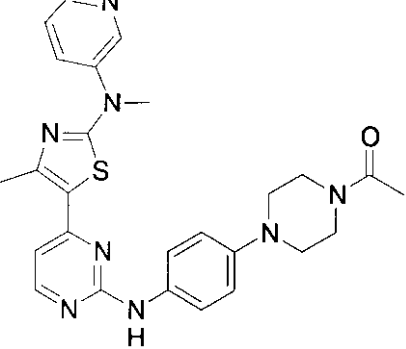
155		(3,5-ジメトキシ-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
156		(3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
157		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル]-アミン
158		[4-(4-メチル-2-フェネチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-モルホリン-4-イル-フェニル]-アミン
159		(3,5-ジメトキシ-フェニル)-[4-(4-メチル-2-フェネチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

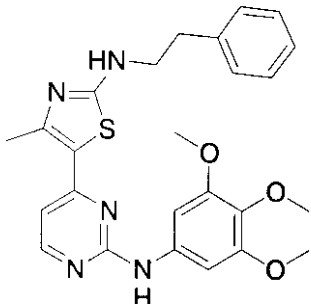
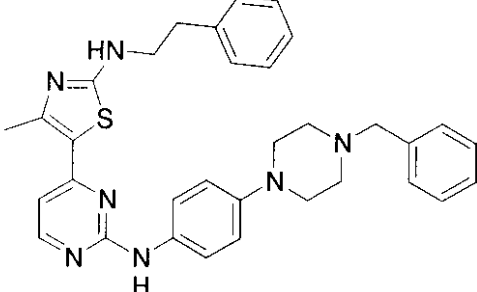
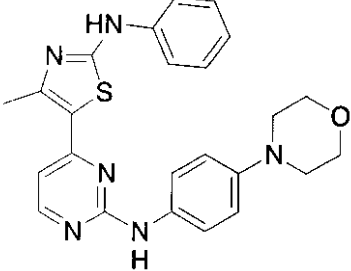
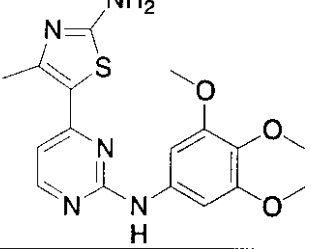
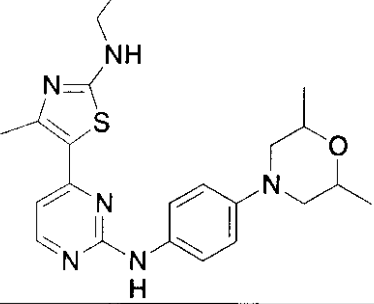
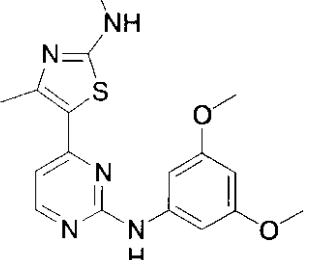
160		(3,5-ジメトキシ-フェニル)-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
161		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-アミン
162		{4-[4-メチル-2-(メチル-ピリジン-3-イル-アミノ)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
163		1-(4-{4-[4-(4-メチル-2-フェネチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン
164		1-[4-(4-{4-[4-メチル-2-(メチル-ピリジン-3-イル-アミノ)-チアゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン

10

20

30

40

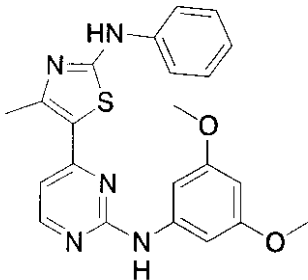
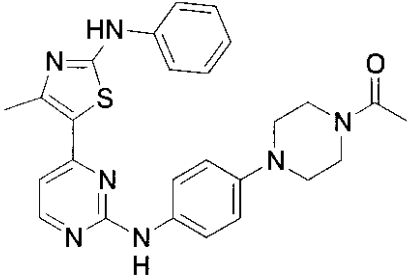
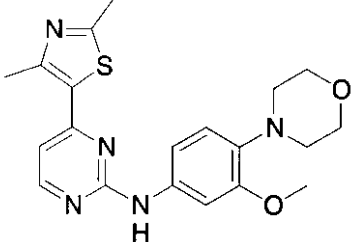
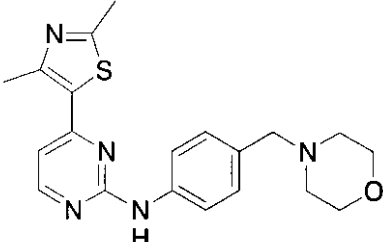
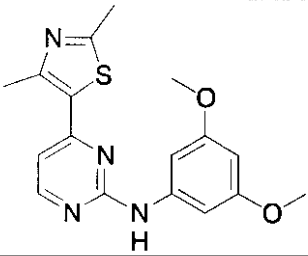
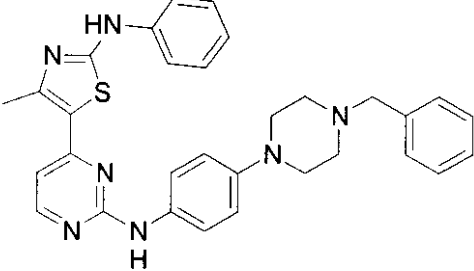
165		[4-(4-メチル-2-フェネチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミン
166		[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-[4-(4-メチル-2-フェネチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
167		[4-(4-メチル-2-フェニルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
168		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミン
169		[4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-フェニル]-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
170		(3,5-ジメトキシ-フェニル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

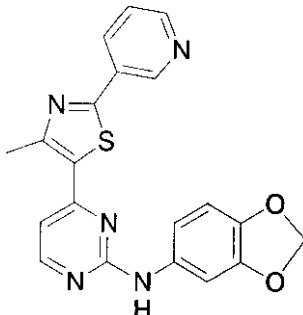
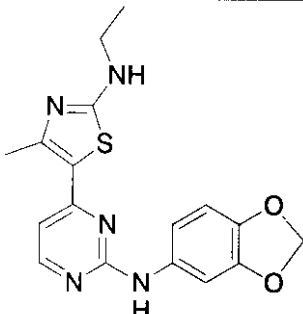
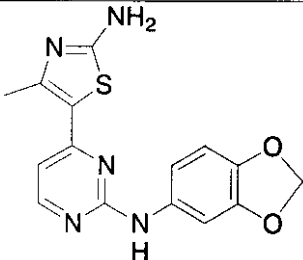
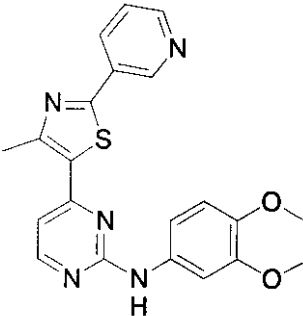
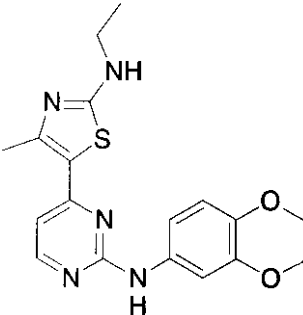
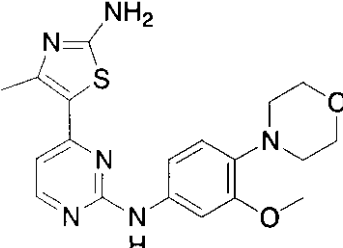
171		(3,5-ジメトキシ-フェニル)-[4-(4-メチル-2-フェニルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
172		1-(4-{4-[4-(4-メチル-2-フェニルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン
173		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
174		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-アミン
175		(3,5-ジメトキシ-フェニル)-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
176		[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-[4-(4-メチル-2-フェニルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

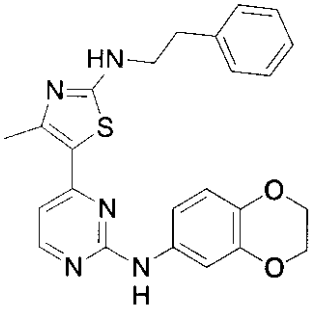
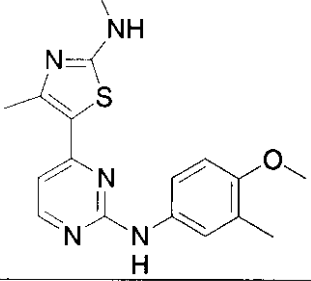
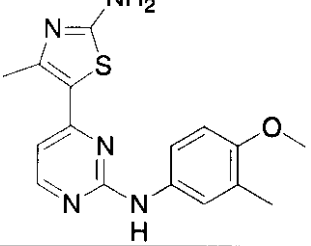
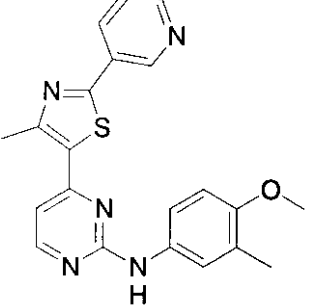
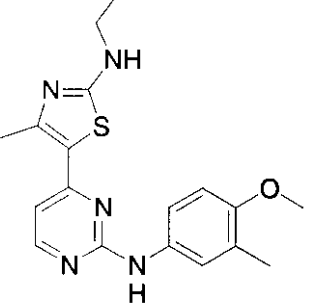
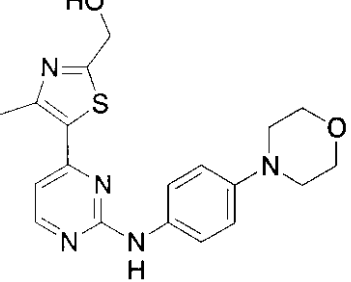
177		ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
178		ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
179		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-アミン
180		(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
181		(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
182		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン

10

20

30

40

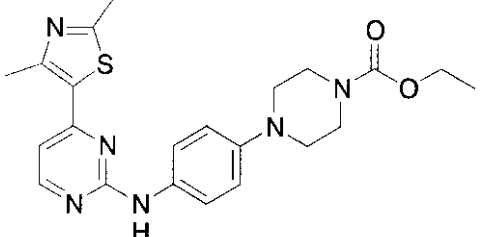
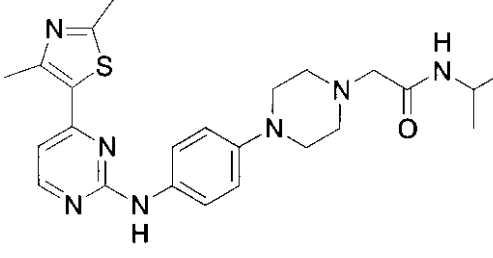
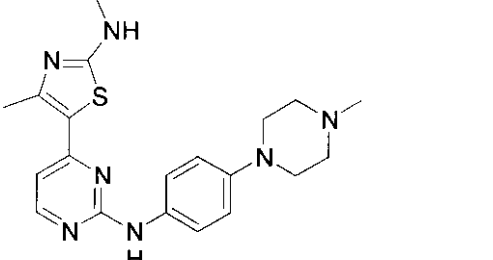
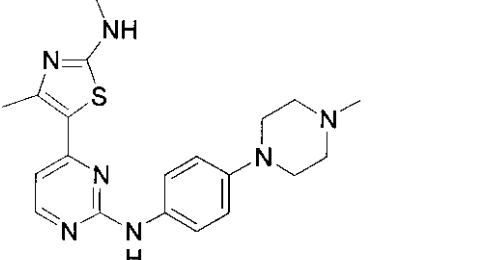
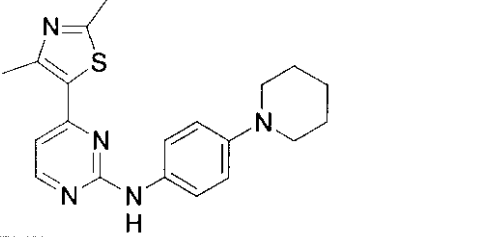
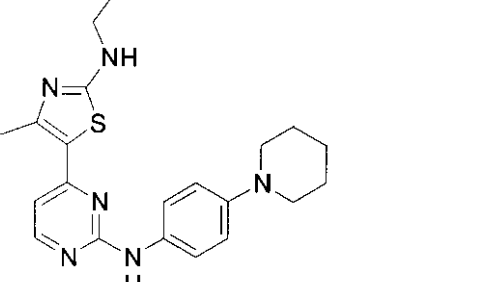
183		(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-[4-(4-メチル-2-フェネチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
184		(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
185		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メトキシ-3-メチル-フェニル]-アミン
186		(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
187		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-メトキシ-3-メチル-フェニル]-アミン
188		{4-メチル-5-[2-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル}-メタノール

10

20

30

40

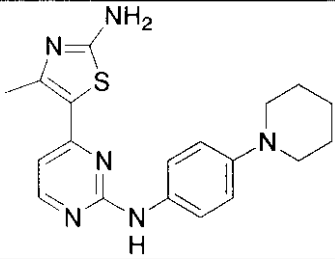
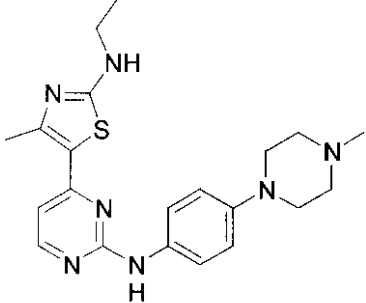
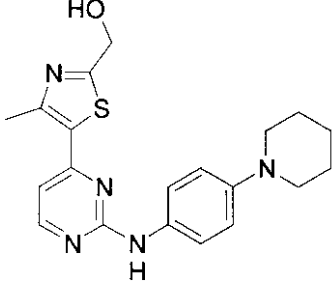
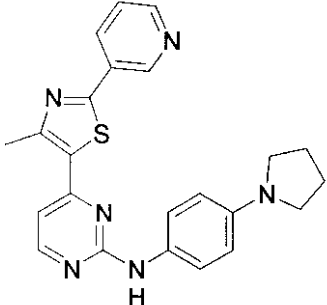
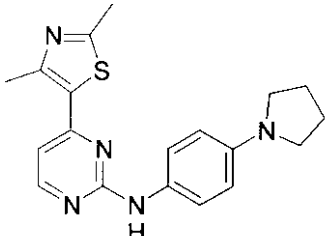
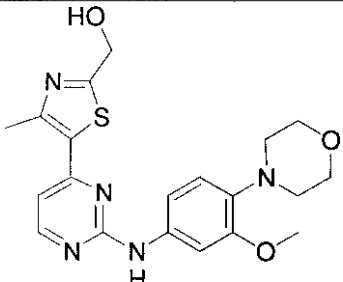
189		4-{4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル
190		2-(4-{4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-N-イソプロピル-アセトアミド
191		[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン
192		[4-(4-メチル-2-メチルアミノ-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン
193		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン
194		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン

10

20

30

40

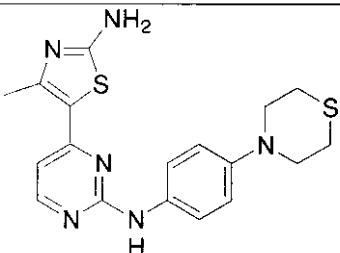
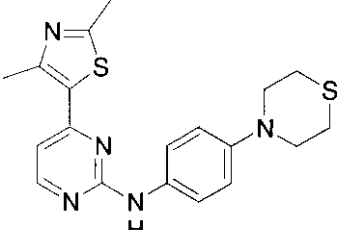
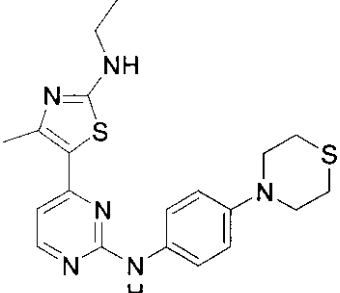
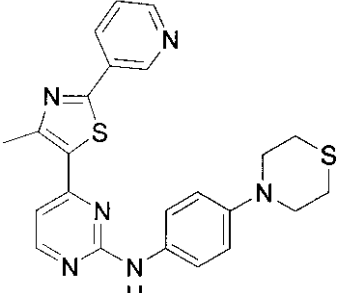
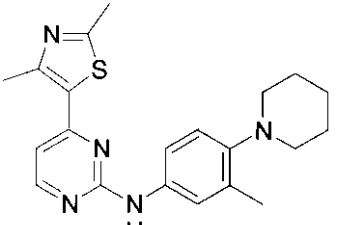
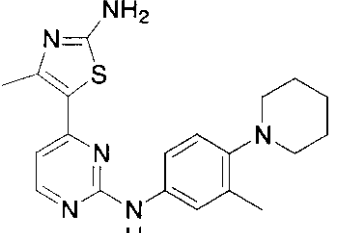
195		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン
196		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン
197		{4-メチル-5-[2-(4-ピペリジン-1-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル}-メタノール
198		[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-アミン
199		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-アミン
200		{5-[2-(3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-チアゾール-2-イル}-メタノール

10

20

30

40

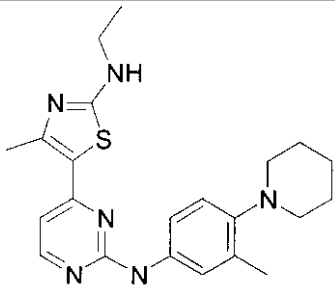
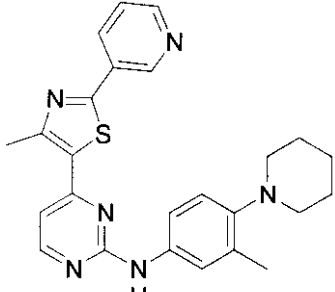
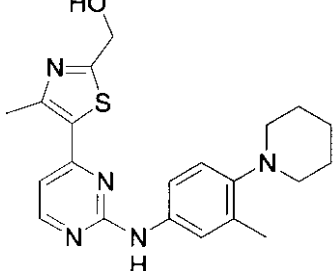
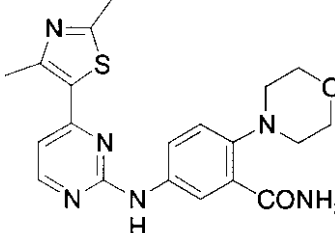
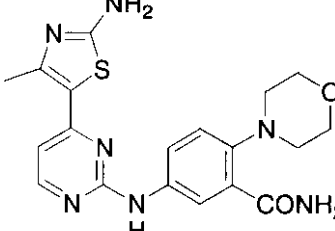
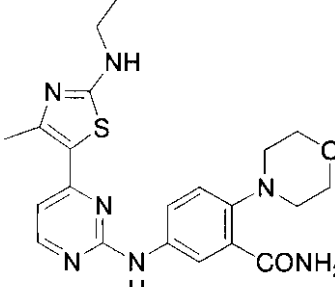
201		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-チオモルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
202		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-チオモルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
203		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-チオモルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
204		[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-チオモルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
205		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン
206		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン

10

20

30

40

207		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミン
208		(3-メチル-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
209		{4-メチル-5-[2-(3-メチル-4-ピペリジン-1-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル}-メタノール
210		5-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ベンズアミド
211		5-[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ベンズアミド
212		5-[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ベンズアミド

10

20

30

40

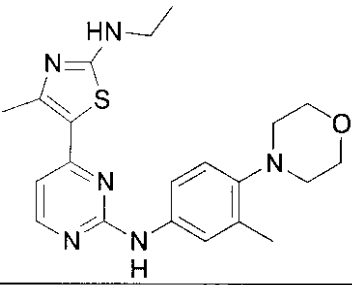
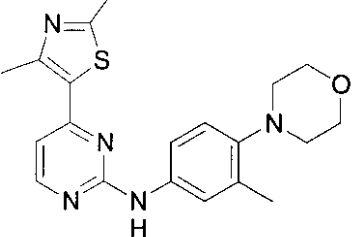
213		シクロプロピル-(4-{4-[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]}-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-メタノン
214		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メチル-3-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
215		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メトキシ-3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-アミン
216		{5-[2-(3-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-チアゾール-2-イル}-メタノール
217		{4-メチル-5-[2-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル}-メタノール
218		[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン

10

20

30

40

219		[4-(2-エチルアミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン
220		[4-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン

【 0 4 3 9 】

【表 2】

表 2. 実施例の化合物によるプロテインキナーゼの阻害 (pIC_{50} は $-\log(IC_{50}, M)$)。

番号	キナーゼ阻害 pIC_{50}								
	CDK1 - サイクリンB	CDK2 - サイクリンA	CDK2 - サイクリンE	CDK4 - サイクリンD1	CDK7 - サイクリンH	CDK9 - サイクリンT1	GSK-3 β	Flt3 ^a	オーロラA キナーゼ
1			6.0		5.5			6.9	
2	5.9		5.8	6.5	6.1	6.5	6.2		
3				5.5	5.7		5.3	7.7	7.7
4	6.3	6.0	6.5	5.9	6.0	6.6	6.4		6.6
5	5.9	6.7	6.8	6.8	6.6	7.9	6.7	7.3	7.5
6	6.0	6.4	7.0	6.7	6.9	8.1		7.3	6.9
7	5.5	5.6	6.4	6.0	6.2	6.7		7.9	6.7
8	5.3	5.3	5.7	5.6	5.7	6.3	4.9	7.3	4.4
9	6.2	6.0	6.8	6.6	5.3	6.3	5.7		6.8
10		5.2	5.8		5.2	6.5	5.2	6.8	5.7
11	5.8	5.8	6.8	5.9	6.2	5.9	5.8		6.7
12	6.2	6.3	7.2	6.2	6.7	7.0	5.7	6.1	6.6
13	6.2	6.9	7.4	7.2	6.7	7.6		7.5	7.8
14	6.4	6.2	7.4	6.9	6.1	7.1	6.2	7.1	
15	6.3	6.0	6.7	6.2	5.8	6.1	6.0	6.3	7.4
16	6.0	5.9	6.8	6.3	5.7	6.6	6.0	6.8	7.1
17	6.0	7.4	7.3	5.8	5.6	6.7	5.7	6.6	7.4
18	5.7	5.8	6.1	6.6	6.9	7.8	5.6	6.8	
19	6.7	6.8	8.3	7.8	7.3	8.6	6.8	7.5	7.4
20	6.8	7.8	8.6	5.6	5.4	7.2	6.5	6.5	
21	6.0	6.1	7.2	7.4	6.6	7.9	6.6	6.8	7.1
22	6.0	6.1	7.0	6.7	7.0	7.4		7.1	7.2
23	6.0	5.9	6.3	5.7	6.1	7.7	6.1	7.9	8.4
24	5.7	5.9	6.3	5.9	6.3	7.5		8.1	8.6
25	5.4	5.4	6.0		5.5	5.7		7.2	7.7
26	5.9	6.0	6.6	5.6	6.1	6.9	6.5	6.0	7.1
27	6.6	8.2	8.5	6.8	6.7	9.0	7.0	7.2	6.5
28		6.1	7.8	6.6	7.0	8.5	6.2	7.1	
29			6.5	6.4	6.1	8.0		6.0	7.3
30	5.7	6.0	7.0	6.1	6.4	7.7	6.5	6.7	7.8
31	6.3	5.9	6.6	7.3	6.0	7.7		7.2	7.2
32					5.3	5.6			7.9
33	6.3	6.7	7.3	6.7	6.9	8.0	6.7		5.9
34	7.4	7.9	8.4	7.0	6.0	7.5	5.9	6.5	7.5
35	7.5	8.2	8.4	7.7	7.1	8.0	6.2	7.2	7.2
36					5.9	7.4	5.4		7.9
37			5.5		5.4		5.9	6.8	6.0
38					6.2	7.6	5.7	6.7	6.3
39	7.3	7.9	7.8	6.3	6.2	6.7	5.3		6.9

10

20

30

40

40	7.1	7.8	8.5			6.8	6.3		8.3
41	7.3	7.8	8.1	6.3	5.5		6.1		7.3
42			6.5		5.2	7.4	6.0	7.1	7.6
43			8.0						6.9
44	5.7	5.7		5.7	5.5	6.6		7.2	
45	5.3	5.5	5.6	5.5	5.4	6.4		7.0	7.8
46	4.9				5.3	6.0	5.5	6.7	
47								6.7	
48	6.2	6.2	6.6	6.2				7.2	7.3
49	6.7	6.8	7.6	6.0		6.5		6.7	8.3
50						6.7			7.7
51	5.8		6.2	6.2			6.2		7.0
52			6.0						7.0
53	5.7	5.7	6.4	6.8	6.8	7.0	6.3	6.7	6.8
54			7.0	6.6	6.1	7.4	6.2	6.6	7.6
55	5.5	5.7	6.6	5.8	6.2	7.5	6.3	6.7	6.8
56		5.4			5.3	6.3	5.9		6.9
57	4.1		4.9	5.0	4.8	5.0	4.9		7.2
58	5.3	6.0	6.2	6.6	6.0	6.7	5.3	7.6	7.7
59	6.0	6.3	6.8	7.4	6.9	7.0		7.8	7.1
60	5.2	5.5	6.2	6.8	6.7	6.5		7.4	7.3
61	5.2	5.7	6.4	6.6	6.4	6.8		7.2	7.7
62		5.5	7.1			5.2			
63	5.2	5.5	6.2	6.3	5.6	6.4	5.8		5.8
64	5.2	5.6	6.4	6.4	5.8	6.6	5.8		6.7
65	7.3	7.7	7.8	7.9	6.7		6.5	6.7	6.6
66		7.3	7.2						6.5
67	7.3	7.8	8.2	6.3	5.4		5.9	6.5	6.5
68	7.7	7.7	8.0	5.8	5.7	6.7	5.9	6.7	7.2
69	8.0	7.7	8.0	6.0	5.7	6.4	5.8		7.1
70				6.8		7.0	5.3		6.0
71		5.5	6.2	5.1		6.4			
72	6.1	5.9	6.8			5.2			5.6
73	7.0	7.4	7.9		6.0	6.8			6.5
74		5.7	6.4						6.9
75	6.0	5.9	6.7	6.9	6.4	7.2	6.1	7.2	
76	5.9	5.8	6.5	7.0	6.1	7.2	6.3	7.0	7.4
77	6.0	6.0	6.9	6.9	6.4	7.6	6.5	6.8	7.0
78	5.7	5.7	6.5	6.3	5.9	6.8	6.0		6.2
79			5.2	5.5	5.2	5.8			
80						6.6	5.6		6.4
81			5.5		5.2		7.6		5.5
82			5.4		5.4	6.4	5.5		5.5
83			7.6		7.3	7.8	6.1	7.4	
84			6.2		5.8	6.8	5.6		7.6
85									6.4
86									6.0
87									6.8
88									5.8

10

20

30

40

90			6.4						
91			6.4				5.4	6.6	6.1
100								6.5	6.6
101	5.5		5.9	5.4	5.4	5.3	5.1	6.5	6.9
102									7.2
103			5.6		5.6	5.3			
104									7.2
105									6.5
107									6.5
108									5.6
109									6.2
110									6.0
111									5.5
112									5.6
113									5.3
114			5.9		6.9	5.8			6.5
118									6.3
119									7.3
120			6.1		5.5	5.7			7.5
121			5.3			5.4		6.4	7.4
122			5.7		5.8	5.9			6.7
123									7.3
124									6.7
125									5.6
126									6.6
127									
128									7.0
129									
130			6.1						6.8
131			5.6		5.8	5.6			6.6
132			6.2						7.0
134			6.7						6.9
135									5.9
138			5.4		5.5				7.3
139									5.8
140									5.8
141			6.1						6.8
143			6.9						7.3
144			6.6						7.0
145									5.4
146									5.6
147									6.3
148									6.5
149			6.6						6.4
150			5.9					6.9	6.8
151			6.7					7.2	7.2
152			6.5					7.5	7.3
153									6.1
154								7.0	7.1

10

20

30

40

156							7.0	7.0
157		6.6						7.6
158		6.0						6.7
159								6.1
160								6.1
161		6.8				8.3		7.0
162		5.5			5.5		7.2	6.9
163		5.9		5.6	6.2		6.9	7.2
164		6.4		5.4	5.7		7.6	7.5
165		5.6					7.7	7.2
168		6.4		5.9	6.5		8.3	7.5
169		5.8			5.5		7.4	7.3
170		6.5					8.0	7.2
172								6.6
173		6.1		5.5	5.5			7.4
174		5.9		6.6	6.0		6.8	7.0
175		5.9		5.3	5.8		7.4	7.1
176								5.2
177								5.7
178		6.7						6.8
179		7.0						7.1
180								5.8
181		6.3						6.7
182		6.1		5.6	6.0			7.4
183								5.9
184		6.9						7.2
185		6.6						7.4
186								6.3
187		6.1						7.0
188		5.8			5.4			7.1
189		5.7			5.7			7.0
190		6.0		5.1	5.6			7.2
191								6.5
192								6.0
193					5.4			6.7
194		6.1						7.1
195		6.1		5.8	6.4			7.4
196		6.2						6.7
197		5.6		5.1	5.5			7.0
198								5.7
199								6.2
200		5.7						7.4
201		5.8			5.8			7.2
202		5.3						6.8
203		5.7			5.5			6.9
204								6.3
205								6.4
206		5.9						6.8
207								6.3

10

20

30

40

208								6.0
209								6.6
210								6.6
211		5.6		5.2	5.7			6.8
212		6.0			5.9			7.2
213		5.8			5.6			7.4
214								6.6
215		5.8						6.7
216		5.8		5.8	6.2			7.2
217		5.9		5.1	5.4			7.3
218		5.9			5.8			7.2
219		6.0			5.5			7.2
220		5.9			5.2			7.4

^a FMS-様チロシンキナーゼ-3

【 0 4 4 0 】

【表 3】

表 3. 選択された実施例の化合物についてのキナーゼ選択性プロフィール。結果は、対照（試験化合物なし）と比較した、5 μ Mの試験化合物存在下での残存キナーゼ活性の割合（パーセント）で表す。SD：標準偏差

プロテイン キナーゼ	試験化合物番号			
	59		138	
	残存活性(%)	SD (%)	残存活性(%)	SD (%)
MKK1	25	0	21	3
MAPK2/ERK2	59	9	39	2
JNK/SAPK1c	2	1	10	4
SAPK2a/p38	39	4	33	9
SAPK2b/p38 β 2	36	8	42	4
SAPK3/p38g	69	7	74	8
SAPK4/p38d	66	3	85	4
MAPKAP-K1a	14	2	34	2
MAPKAP-K2	84	8	84	6
MSK1	45	3	69	2
PRAK	44	1	59	6
PKA	22	1	29	4
PKCa	33	1	41	2
PDK1	20	1	55	5
PKB	82	0	91	7
SGK	0	0	5	0
p70 S6K	13	2	41	2
GSK3b	37	6	21	1
ROCK-II	5	2	14	3
AMPK	2	1	28	6
CHK1	10	0	55	8
CK2	2	0	5	0
PHK	3	3	15	4
Lck	1	1	7	3
CSK	14	1	30	1
CDK2/ サイクリンA	1	1	9	3
DYRK1a	4	3	27	0
CK1	3	1	27	1
NEK6	47	0	80	6
NEK2a	9	5	6	0
MAPKAP-K1b	17	1	48	7
IKKb	7	3	34	3
smMLCK	10	6	44	6
PRK2	8	2	78	6
MNK2	20	0	27	0
CAMK-1	30	4	91	8

10

20

30

40

PIM2	80	2	93	2
NEK7	50	1	79	6
JNK3	13	0	15	10
MAPKAP-K3	87	2	104	7
ERK8	4	3	11	0
MNK1	3	1	18	0
SRPK1	88	2	110	4
PKBb	75	2	92	8
オーロラB	4	2	5	3

10

【 0 4 4 1 】

【 表 4 】

表4. 選択された実施例の化合物についてのキナーゼ選択性プロフィール

キナーゼ	キナーゼ阻害 IC ₅₀ (μM)						
	試験化合物番号						
	19	27	34	37	38	55	59
Abl	0.37	2.1	7.6	3.8	2.3	2.1	0.47
Akt/PKB	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
オーロラA	0.04	0.32	0.03	1.1	0.45	0.16	0.09
オーロラB	0.02	0.26	0.005	0.24	0.14	0.11	0.016
CaMKII	4.3	> 10	> 10	> 10	6.2	> 10	1.0
CDK1B	0.20	0.26	0.04	> 10	> 10	2.9	1.2
CDK2A	0.16	0.007	0.012	> 10	> 10	2.1	0.63
CDK2E	0.005	0.003	0.004	3.0	> 10	0.27	0.15
CDK4D1	0.017	0.18	0.11	> 10	> 10	1.6	0.046
CDK6D3	0.039	0.33	0.098	> 10	4.8	2.1	0.029
CDK7H	0.054	0.20	0.90	5.9	0.65	0.62	0.16
CDK9T1	0.003	0.001	0.029	0.022	0.028	0.03	0.11
CK2	2.0	1.0	2.0	> 10	5.9	1.5	1.5
ERK2	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
Flt3	0.03	0.065	0.32	0.17	0.20	0.18	0.017
GSK3b	0.17	0.094	1.3	1.8	2.2	0.45	> 10
GSK3a	0.16	0.012	0.22	0.65	0.96	0.29	> 10
Lck	0.49	0.50	6. 1	4.9	2.6	1.8	0.12
PDGFb	0.49	0.52	0.85	6.6	4.8	1.9	0.21
PKA	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	6.6
PKC	5.5	> 10	> 10	6.4	2.5	5.8	> 10
Plk1	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
S6	1.4	> 10	> 10	> 10	5.9	4.0	0.59
SAPK2a	0.58	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	3.3
Src	1.2						
VEGFR2	0.036	0.044	0.11	0.39		0.24	0.046

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/63	(2006.01)	A 6 1 K	31/63	
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	

(72)発明者 ダンカン ケニス

イギリス国 エフケイ7 9アールエイ スターリングシャー キャンバスバロン ハイフォード
ミル ウールカーダーズコート 7 3

(72)発明者 ミーズ クリストファー

イギリス国 ディーディー4 0ティーイー ダンディー ホワイトヘイゼルパーク チャーンサ
イドプレイス 3 2

(72)発明者 ギブソン ダーレン

イギリス国 ディーディー5 3ユーエヌ ダンディー ブローティーフェリー ロワーズドラ
イブ 9 7

(72)発明者 マクラ克蘭 ジャニス

イギリス国 ディーディー2 3ピーティー ダンディー ガレインテラス 1 1

(72)発明者 フィッシャー ピーター

イギリス国 ディーディー1 1 2イーエヌ アンガス アープロス アービルロットロード 1
デンリーロッジ

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特許第4 6 8 1 8 8 0 (J P , B 2)

特表2 0 0 3 - 5 2 8 8 7 2 (J P , A)

国際公開第1 9 9 7 / 0 1 9 0 6 5 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 3 / 0 1 1 8 3 8 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 3 / 0 2 9 2 4 8 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 4 / 0 4 3 4 6 7 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 4 / 0 4 3 9 5 3 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 4 / 0 8 7 6 9 8 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 5 / 1 1 3 5 5 0 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 2 / 0 9 6 9 0 5 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 2 / 0 7 9 1 9 3 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 417/00 - 417/14
CA/REGISTRY(STN)