

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5225288号
(P5225288)

(45) 発行日 平成25年7月3日 (2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月22日 (2013.3.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C O 7 D 495/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C O 7 D 417/14 C S P

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545

C O 7 D 495/04 1 O 5 A

A 6 1 K 31/506

請求項の数 14 (全 120 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-543183 (P2009-543183)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月19日 (2007.12.19)
 (65) 公表番号 特表2010-514686 (P2010-514686A)
 (43) 公表日 平成22年5月6日 (2010.5.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/088124
 (87) 国際公開番号 W02008/079873
 (87) 国際公開日 平成20年7月3日 (2008.7.3)
 審査請求日 平成22年7月15日 (2010.7.15)
 (31) 優先権主張番号 60/870, 872
 (32) 優先日 平成18年12月20日 (2006.12.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

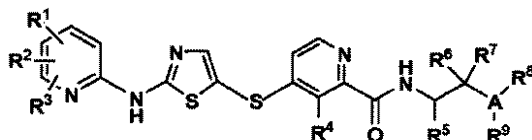
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤として有用なチアゾリル化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



(II)

〔式中、

A は、アリール、またはヘテロアリール基であり；

R¹、R² および R³ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、二置換アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、またはアルキルカルボ

10

20

ニルであり；あるいは

R¹ および R² は、一緒になって、適宜置換される炭素環またはヘテロ環を形成し；

R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロゲンであり；

R⁵、R⁶ および R⁷ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

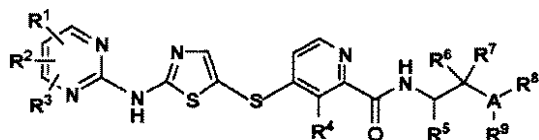
R⁸ および R⁹ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキルハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり、あるいは

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している原子とともに、一緒になって適宜置換される炭素二環、または複素二環を形成する]

によって表される式 I I の化合物、またはその医薬的に許容される塩、もしくは立体異性体。

【請求項 2】

【化 2】



(III)

〔式中、

A は、アリール、またはヘテロアリール基であり；

R¹、R² および R³ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、二置換アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、またはアルキルカルボニルであり；あるいは

R¹ および R² は、一緒になって、適宜置換される炭素環またはヘテロ環を形成し；R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロゲンであり；

R⁵、R⁶ および R⁷ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

R⁸ および R⁹ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキルハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、

アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり、あるいは

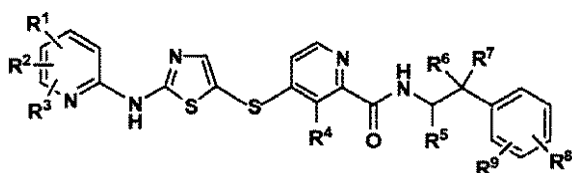
10

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している原子とともに、一緒になって適宜置換される炭素二環、または複素二環を形成する]

によって表される式 I I I の化合物、またはその医薬的に許容される塩、もしくは立体異性体。

【請求項 3】

【化 3】



20

(IV)

[式中、

R¹、R² および R³ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、ウレイド、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、またはアルキルカルボニルであり；あるいは

30

R¹ および R² は、一緒になって、適宜置換される炭素環またはヘテロ環を形成し；

R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロゲンであり；

R⁵、R⁶ および R⁷ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニル

40

50

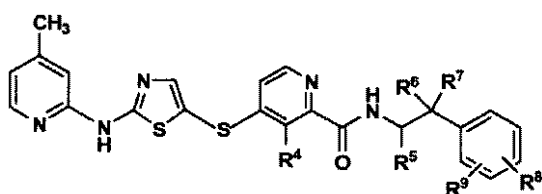
であり；

R⁸ および R⁹ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキルハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり、あるいは

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している原子とともに、一緒になって適宜置換される炭素二環、または複素二環を形成する]

【請求項 4】

【化 4】



(V)

[式中、

R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロゲンであり；

R⁵、R⁶ および R⁷ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

R⁸ および R⁹ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキルハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり、あるいは

10

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している原子とともに、一緒になって適宜置換される炭素二環、または複素二環を形成する]

によって表される式 V の化合物、またはその医薬的に許容される塩、もしくは立体異性体

20

【請求項 5】

医薬的に許容される担体、および請求項 1 から 4 の化合物の一またはそれ以上を含む医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 から 4 の化合物の一またはそれ以上を、医薬的に許容される担体、および他の抗癌剤または細胞毒性薬の一またはそれ以上と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 7】

増殖性疾患の治療剤の製造における、請求項 1 から 4 のいずれかの化合物の使用。

【請求項 8】

該増殖性疾患が癌である、請求項 7 の使用。

30

【請求項 9】

該癌が前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、甲状腺癌、神経芽細胞腫、膠芽細胞腫、髄芽腫、黒色腫、多発性骨髄腫、および急性骨髄性白血病 (AML) からなる群から選択される、請求項 8 の使用。

【請求項 10】

他の抗癌剤または細胞毒性薬の一またはそれ以上を、請求項 1 から 4 の化合物の一またはそれ以上と組み合わせて、治療が必要な温血動物に投与することをさらなる特徴とする、請求項 9 の使用。

【請求項 11】

アルツハイマー病の治療剤の製造における、請求項 1 から 4 のいずれかの化合物の使用。

40

【請求項 12】

治療が必要な哺乳類種で受容体チロシンキナーゼ活性の調節のための、薬剤の製造における、請求項 1 から 4 のいずれかの化合物の使用。

【請求項 13】

治療が必要な哺乳類で IGF-1 R 関連疾患の治療剤の製造における、請求項 1 から 4 のいずれかの化合物の使用。

【請求項 14】

該 IGF-1 R 関連疾患が、前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓

50

癌、甲状腺癌、神経芽細胞腫、膠芽細胞腫、髓芽腫、黒色腫、多発性骨髄腫、および急性骨髄性白血病（AML）からなる群から選択される癌である、請求項13の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗癌剤として有用である新規なチアゾリル化合物に関する。本発明はまた、増殖性疾患および疾患の他の種類の治療における該化合物の使用方法、並びに該化合物を含む医薬組成物にも関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、チロシンキナーゼを阻害するチアゾリル化合物、チロシンキナーゼを阻害する化合物を含む組成物、およびチロシンキナーゼ阻害剤を用いて、チロシンキナーゼ活性の過剰発現または発現上昇（upregulation）を特徴とする疾患（例えば、癌、糖尿病、再狭窄、動脈硬化症、乾癬、アルツハイマー病、血管新生疾患、および免疫不全）を治療する方法に関する（Powis, G.; Workman P. Signaling Targets For The Development of Cancer Drugs. Anti-Cancer Drug Design (1994), 9: 263-277; Merenmies, J.; Parada, L. F.; Henkemeyer, M. Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Vascular Development. Cell Growth Differ (1997) 8: 3-10; Shawver, L. K.; Lipsosn, K. E.; Fong, T. A. T.; McMahon, G.; Plowman, G. D.; Strawn, L. M. Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Inhibition of Angiogenesis. Drug Discovery Today (1997) 2: 50-63; 20
これらは、本明細書でそのまま引用により援用されている）。

【0003】

チロシンキナーゼは、細胞増殖、発癌、アポトーシス、および細胞分化のような、いくつかの細胞機能に関するシグナル伝達において決定的な役割をする。これらの酵素の阻害剤は、これらの酵素に依存している増殖性疾患の治療または予防において有用である。恒常的な細胞増殖シグナルが引き起こす、受容体プロテインチロシンキナーゼの過剰発現または活性化が、ヒト悪性腫瘍が増大する重要な要因であるということは強い疫学的証拠によって示されている。これらのプロセスに係わっているチロシンキナーゼには、Ab1、CDK、EGF、EMT、FGF、FAK、Flk-1/KDR、Flt-3、GSK-3、GSK β -3、HER-2、IGF-1R、IR、Jak2、LCK、MET、PDGF、Src、Tie-2、TrkA、TrkB、およびVEGFなどが含まれる。それ故に、チロシンキナーゼ酵素を制御するか、または阻害するために用いることのできる新規な化合物を研究する目下の必要性が存在する。

【発明の概要】

【0004】

本発明は、チロシンキナーゼ酵素を阻害して癌を治療する、式Iのチアゾリル化合物に関する。

【0005】

さらに、本発明は式Iの化合物、および適宜、一またはそれ以上の他の抗癌剤の治療上の有効量を、治療が必要な哺乳類に投与することの特徴とする、一またはそれ以上のチロシンキナーゼ阻害剤に関係する症状の治療方法に関する。

【0006】

本発明はまた、本発明の化合物を単独で、または一もしくはそれ以上の他の抗癌剤もしくは治療（例えば、放射線療法）と一緒に用いて、癌を治療する方法も提供する。

【0007】

（発明の詳細な説明）

本発明は、抗癌剤として有用である新規なチアゾリル化合物、前記の新規な化合物を用いる医薬組成物、および前記化合物の使用方法を提供する。

【0008】

本発明において、式I：

10

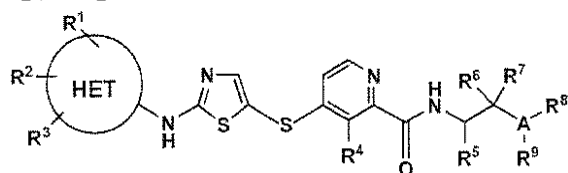
20

30

40

50

【化 1】



(I)

[式中、

H E Tは、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であり；

Aは、アリール、またはヘテロアリール基であり；

R¹、R²およびR³は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、二置換アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、またはアルキルカルボニルであり；あるいは

R¹およびR²は、一緒になって、適宜置換される炭素環またはヘテロ環を形成し；

R⁴は水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロゲンであり；

R⁵、R⁶およびR⁷は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

R⁸およびR⁹は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキルハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアル

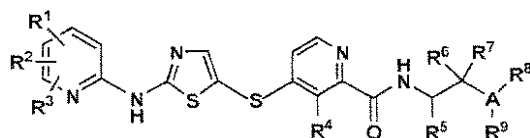
キル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり、あるいは

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している原子とともに、一緒になって適宜置換される炭素二環、または複素二環を形成する]
の化合物が開示されている。

【0009】

本発明の別の態様において、式 I I :

【化2】



(II)

[式中、

A は、アリール、またはヘテロアリール基であり；

R¹、R² および R³ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、二置換アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、またはアルキルカルボニルであり；あるいは

R¹ および R² は、一緒になって、適宜置換される炭素環またはヘテロ環を形成し；

R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロゲンであり；

R⁵、R⁶ および R⁷ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリ

ール、アリアルアルコキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルコキシ、アリアルオキシアルキル、アリアルオキシアリアル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリアルアミノ、アリアルアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリアルアルカノイルアミノ、アリアルチオ、アリアルアルキルチオ、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリアルカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

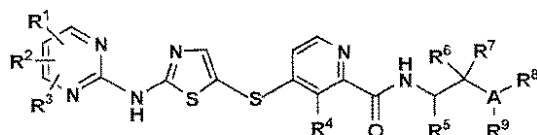
R⁸ および R⁹ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリアル、置換アリアル、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキルハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリアルオキシ、アリアルアルキル、アリアルアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、アリアルヘテロアリアル、アリアルアルコキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルコキシ、アリアルオキシアルキル、アリアルオキシアリアル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリアルアミノ、アリアルアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリアルアルカノイルアミノ、アリアルチオ、アリアルアルキルチオ、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリアルカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり、あるいは

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している原子とともに、一緒になって適宜置換される炭素二環、または複素二環を形成する]の化合物が開示されている。

【0010】

本発明の別の態様において、式 I I I :

【化3】



(III)

[式中、

A は、アリアル、またはヘテロアリアル基であり；

R¹、R² および R³ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリアル、置換アリアル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、二置換アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、置換カルバモイ

ル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、またはアルキルカルボニルであり；あるいは

R¹ および R² は、一緒になって、適宜置換される炭素環またはヘテロ環を形成し；

R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロゲンであり；

R⁵、R⁶ および R⁷ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

R⁸ および R⁹ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキルハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり、あるいは

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している原子とともに、一緒になって適宜置換される炭素二環、または複素二環を形成する]の化合物が開示されている。

【0011】

本発明の別の態様において、式 I V：

10

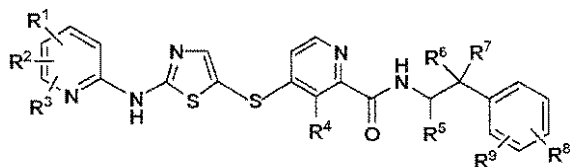
20

30

40

50

【化 4】



(IV)

[式中、

R¹、R² および R³ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、ウレイド、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、またはアルキルカルボニルであり；あるいは

R¹ および R² は、一緒になって、適宜置換される炭素環またはヘテロ環を形成し；

R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロゲンであり；

R⁵、R⁶ および R⁷ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

R⁸ および R⁹ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキルハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ

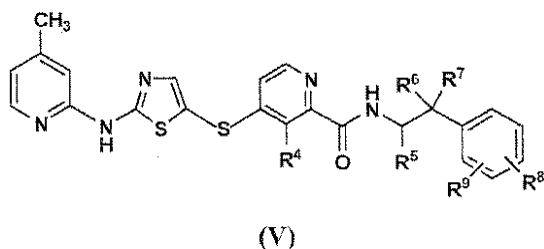
、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり、あるいは

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している原子とともに、一緒になって適宜置換される炭素二環、または複素二環を形成する]の化合物が開示されている。

【0012】

本発明の別の態様において、式 V :

【化 5】



[式中、

R⁴ は水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、シアノ、またはハロゲンであり；

R⁵、R⁶ および R⁷ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

R⁸ および R⁹ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルコキシアルキルハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールカルボ

ニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり、あるいは

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している原子とともに、一緒になって適宜置換される炭素二環、または複素二環を形成する]

の化合物が開示されている。

【0013】

代表的な本発明の化合物には、以下：

N- (2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルエチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

N- (2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

N- (2-ヒドロキシ-2- (4-メチルピリジン-2-イル) ペンチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

3-フルオロ-N- (2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

(S) -3-フルオロ-N- (2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

(R) -3-フルオロ-N- (2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

3-フルオロ-N- (2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルエチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

N- (3- (ジメチルアミノ) -2, 2-ジフェニルプロピル) -3-フルオロ-4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

3-フルオロ-N- (2-ヒドロキシ-2- (6-メチルピリジン-2-イル) ペンチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

3-フルオロ-N- (2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルエチル) -4- (2- (4-メチルピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

N- (2, 2-ジフェニルエチル) -3-フルオロ-4- (2- (4-メチルピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

3-フルオロ-N- (3- ((2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) -2, 2-ジフェニルプロピル) -4- (2- (4-メチルピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

3-フルオロ-N- (3- ((2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) -2, 2-ジフェニルプロピル) -4- (2- (4-メチルピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

(S) -3-フルオロ-N- (2- (2- (ヒドロキシメチル) フェニル) -2-フェニルエチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

(R) -3-フルオロ-N- (2- (2- (ヒドロキシメチル) フェニル) -2-フェニルエチル) -4- (2- (ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

N- (3- (エチルアミノ) -2, 2-ジフェニルプロピル) -3-フルオロ-4- (2- (4-メチルピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

4- (2- (5- ((2- (ジメチルアミノ) アセトアミド) メチル) ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) -3-フルオロ-N- (2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル) ピコリンアミド；

3-フルオロ-N- (2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル) -4- (2- (5- (メトキシメチル) ピリジン-2-イルアミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド；

10

20

30

40

50

4-(2-(5-(1-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)ピコリンアミド；

(S)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド；

3-フルオロ-N-(2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド；および

N-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルエチル)-4-(2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド、
またはこれの医薬的に許容される塩が含まれる。

【0014】

以下は、本明細書の中で用いられ得る用語の定義である。特に断りがなければ、本明細書で基または用語に関して提供される最初の定義は、本明細書にわたり単独でまたは別の基の一部として、その基または用語に適用する。

【0015】

用語「アルキル」は、直鎖または分枝鎖の炭素原子が1から20、望ましくは1から7の無置換炭化水素基を指す。用語「低級アルキル」は、炭素原子が1から4の無置換アルキル基を指す。

【0016】

用語「置換アルキル」は、例えば1つから4つの置換基、例えばハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、2つのアミノ置換基がアルキル、アリールまたはアリールアルキルから選択される二置換アミン；アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、置換アルカノイルアミノ、置換アリールアミノ、置換アラルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールアルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、スルホンアミド（例えばSO₂NH₂）、置換スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル（例えばCONH₂）、置換カルバミル（例えばCONHアルキル、CONHアリール、CONHアリールアルキル、または窒素に2つの置換基がある場合はアルキル、アリールもしくはアリールアルキルから選択され）；アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、グアニジノ、ヘテロシクリル（例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルなど）、および置換ヘテロシクリル、によって置換されたアルキル基を指す。上記において、置換基がさらに置換される場合、それはアルキル、アルコキシ、アリールまたはアリールアルキルによってされる。

【0017】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

【0018】

用語「アリール」は、環部分の炭素原子が6から12を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基を指し、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニルおよびジフェニル基などであり、そのそれぞれが置換され得る。

【0019】

用語「アリールオキシ」、「アリールアミノ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールチオ」、「アリールアルカノイルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールアルコキシ」、「アリールスルフィニル」、「アリールヘテロアリール」、「アリールアルキルチオ」、「アリールカルボニル」、「アリールアルケニル」、または「アリールアル

10

20

30

40

50

キルスルホニル」は、それぞれ、酸素；アミノ；アルキルアミノ；チオ；アルカノイルアミノ；スルホニル；アルコキシ；スルフィニル；ヘテロアリールもしくは置換ヘテロアリール；アルキルチオ；カルボニル；アルケニル；またはアルキルスルホニルに結合している、アリールまたは置換アリールを指す。

【0020】

用語「アリールスルホニルアミノカルボニル」は、アミノカルボニルに結合しているアリールスルホニルを指す。

【0021】

用語「アリールオキシアルキル」、「アリールオキシカルボニル」または「アリールオキシアリール」は、それぞれ、アルキルもしくは置換アルキル；カルボニル；またはアリールもしくは置換アリールに結合しているアリールオキシを指す。

10

【0022】

用語「アリールアルキル」は、少なくとも一つの炭素原子に結合している、少なくとも一つの水素原子がアリールまたは置換アリールに置き換わっている、アルキルまたは置換アルキルを指す。典型的なアリールアルキルには、これらに限定されないが、例えばベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、および2-ナフトフェニルエタン-1-イルが含まれる。

【0023】

用語「アリールアルキルオキシ」は、酸素結合を介して結合されているアリールアルキル（-O-アリールアルキル）を指す。

20

【0024】

用語「置換アリール」は、例えば1つから4つの置換基、例えばアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、ウレイド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、アルコキシカルボニル、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールスルホニルアミン、スルホン酸、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アリールオキシなど、によって置換されたアリール基を指す。その置換基は、さらにヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリールまたはアリールアルキルによって置換され得る。

30

【0025】

用語「ヘテロアリール」は、適宜置換された芳香族基であり、例えば少なくとも一つのヘテロ原子および少なくとも一つの炭素原子を持つ環を有する、例えばピリジン、テトラゾール、インダゾール、チオフェン、インドール、またはピリミジンのような、4から7員環単環式、7から11員環二環式、または10から15員環三環系を指す。

【0026】

用語「アルケニル」は、直鎖または分枝鎖の炭素原子が2から20、望ましくは2から15、そして最も望ましくは2から8で、二重結合を1つから4つ有する、炭化水素基を指す。

40

【0027】

用語「置換アルケニル」は、例えば、1つか2つの置換基、例えばハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換カルバミル、グアニジノ、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなどによって置換されたアルケニル基を指す。

【0028】

50

用語「アルキニル」は、直鎖または分枝鎖の炭素原子が2から20、望ましくは2から15、そして最も望ましくは2から8で、三重結合を1つから4つ有する、炭化水素基を指す。

【0029】

用語「置換アルキニル」は、置換基、例えばハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換カルバミル、グアニジノ、およびヘテロシクリル（例えばイミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル）などによって置換されたアルキニル基を指す。

10

【0030】

「アルキリデン」基は、少なくとも二つの炭素原子、および少なくとも一つの炭素-炭素二重結合からなるアルキレン基を指す。

【0031】

用語「シクロアルキル」は、望ましくは環を1つから3つ、および1つの環あたり3つから7つの炭素で、さらに不飽和C₃~C₇環状炭素と縮合し得るものを有する、適宜置換された飽和環状炭化水素環系を指す。例示される基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、およびアダマンチルが含まれる。例示される置換基には、上述した一またはそれ以上のアルキル基、またはアルキル置換基として上述した一またはそれ以上の基が含まれる。

20

【0032】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」および「ヘテロシクリル」は、適宜置換された、完全飽和もしくは不飽和な、芳香族環基もしくは非芳香族環基を指し、例えば4から7員環単環式、7から11員環二環式、または10から15員環三環系であり、少なくとも一つの炭素原子を有する環において、少なくとも一つのヘテロ原子を有する。ヘテロ原子が含まれる、ヘテロ環式基のそれぞれの環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1つ、2つもしくは3つ有してもよく、その場合に窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜酸化され得るか、また窒素ヘテロ原子は適宜四級化され得る。ヘテロ環式基は、任意のヘテロ原子または炭素原子と結合し得る。

30

【0033】

例示される単環式ヘテロ環式基には、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、ホモピペラジニル、2-オキソホモピペラジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキサゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3-ジオキサラン、並びにテトラヒドロ-1, 1-ジオキサチエニル、ジオキサニル、イソチアゾリジニル、チエタニル、チイラニル、トリアジニル、およびトリアゾリル、などが含まれる。

40

【0034】

例示される二環式ヘテロ環式基には、インドリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、キノリニル-N-オキシド、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル（例えば、フロ[2, 3-c]ピリジニル、フロ[3, 1-b]ピリジニル]

50

またはフロ〔2, 3-b〕ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル)、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズピラゾリル、1, 3-ベンゾジオキサリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、インドリニル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチリジニル、フタルアジニル、ピペロニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロトリアジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジル、チエノチエニル、などが含まれる。

【0035】

例示される置換基には、上述した一またはそれ以上のアルキル基もしくはアリールアルキル基、またはアルキル置換基として上述した一またはそれ以上の基などが含まれる。

【0036】

エポキシドおよびアジリジンのような、より小さなヘテロシクリルも含まれる。

【0037】

用語「炭素環」または「炭素環の」は、3から12の原子を含む、安定で、飽和、部分飽和もしくは不飽和な、単環式もしくは二環式炭化水素環を指す。特に、これには5もしくは6の原子を含む単環式環、または9もしくは10の原子を含む二環式環が含まれる。適したものには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ジヒドロインデニルおよびテトラヒドロナフチルが含まれる。本明細書で「炭素環」または「炭素環の」で指している用語「適宜置換された」は、その炭素環が、独立して、アルキル(望ましくは低級アルキル)、アルコキシ(望ましくは低級アルコキシ)、ニトロ、モノアルキルアミノ(望ましくは低級アルキルアミノ)、ジアルキルアミノ(望ましくはジ(低級)アルキルアミノ)、シアノ、ハロ、ハロアルキル(望ましくはトリフルオロメチル)、アルカノイル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミド(望ましくは低級アルキルアミド)、アルコキシアルキル(望ましくは低級アルコキシ(低級)アルキル)、アルコキシカルボニル(望ましくは低級アルコキシカルボニル)、アルキルカルボニルオキシ(望ましくは低級アルキルカルボニルオキシ)、並びにアリール(望ましくはフェニル)、前記アリールがハロ、低級アルキルおよび低級アルコキシの基により適宜置換されたもの、から選択される一またはそれ以上の基によって、一またはそれ以上の置換可能な環位置で置換され得ることを示す。

【0038】

用語「ヘテロ原子」には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。

【0039】

用語「アルキルスルホン」は、 $-R^k S(=O)_2 R^k$ で、その R^k がアルキルまたは置換アルキルであるものを指す。

【0040】

用語「オキソ」は、2価の基 $=O$ を指す。

【0041】

用語「カルバメート」は、 $-OC(=O)NH_2$ の基を指す。

【0042】

用語「アミド」は、 $-C(=O)NH_2$ の基を指す。

【0043】

用語「スルホンアミド」は、 $-SO_2NH_2$ の基を指す。

【0044】

用語「置換アミド」、「置換スルホンアミド」、または「置換カルバメート」は、少なくとも一つの水素がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択される基に置き換わっている、それぞれ、アミド、スルホンアミド、またはカルバメートを指す。

【0045】

置換アミドは、例えば、 $-C(=O)NR^mR^n$ で、 R^m および R^n が独立してH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択されるが、ただし R^m または R^n の少なくとも一つは置換部分である基を指す。

【0046】

置換スルホンアミドは、例えば、 $-SO_2NR^oR^p$ で、 R^o および R^p が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択されるが、ただし R^o または R^p の少なくとも一つは置換部分である基を指す。

10

【0047】

置換カルバメートは、例えば、 $-OC(=O)NR^qR^r$ で、 R^q および R^r が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択されるが、ただし R^q または R^r の少なくとも一つは置換部分である基を指す。

【0048】

用語「ウレイド」は、 $-NHC(=O)NH_2$ の基を指す。

【0049】

用語「シアノ」は、 $-CN$ の基を指す。

【0050】

用語「シクロアルキルアルキル」または「シクロアルキルアルコキシ」は、アルキルもしくは置換アルキル；またはアルコキシに結合している、それぞれ、シクロアルキル、または置換シクロアルキルを指す。

20

【0051】

用語「ニトロ」は、 $-N(O)_2$ の基を指す。

【0052】

用語「チオ」は、 $-SH$ の基を指す。

【0053】

用語「アルキルチオ」は、 $-SR^s$ で、 R^s がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである基を指す。

30

【0054】

用語「チオアルキル」は、 $-R^tS$ で、 R^t がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである基を指す。

【0055】

用語「アルキルスルホニル」は、 $-S(=O)_2R^u$ で、 R^u がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである基を指す。

【0056】

用語「アルキルスルフィニル」は、 $-S(=O)R^v$ で、 R^v がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである基を指す。

【0057】

用語「カルボキシ」は、 $-C(=O)OH$ の基を指す。

40

【0058】

用語「カルボキシアルコキシ」または「アルコキシカルボニルアルコキシ」は、アルコキシに結合している、それぞれ、カルボキシ、またはアルコキシカルボニルを指す。

【0059】

用語「アルコキシカルボニル」は、 $-C(=O)OR^w$ で、 R^w がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである基を指す。

【0060】

用語「アリールアルコキシカルボニル」は、アルコキシカルボニルに結合している、ア

50

リールまたは置換アリールを指す。

【0061】

用語「アルキルカルボニルオキシ」または「アリールカルボニルオキシ」は、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^x$ で、それぞれ、 R^x がアルキルもしくは置換アルキル、またはアリールもしくは置換アリールである基を指す。

【0062】

用語「カルバモイル」は、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^x$ 、および／または $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$ で、 R^y および R^z が独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される基を指す。

【0063】

用語「カルボニル」は、 $\text{C}(=\text{O})$ を指す。

【0064】

用語「アルキルカルボニル」、「アミノカルボニル」、「アルキルアミノカルボニル」、「アミノアルキルカルボニル」、または「アリールアミノカルボニル」は、カルボニルに結合している、それぞれ、アルキルもしくは置換アルキル；アミノ；アルキルアミノもしくは置換アルキルアミノ；アミノアルキルもしくは置換アミノアルキル；またはアリールアミノを指す。

【0065】

用語「アミノカルボニルアリール」または「アミノカルボニルアルキル」は、それぞれ、アリールもしくは置換アリール；またはアルキルもしくは置換アルキルに結合している、アミノカルボニルを指す。

【0066】

用語「スルホニル」は、 $\text{S}(=\text{O})_2$ の基を指す。

【0067】

用語「スルフィニル」は、 $\text{S}(=\text{O})$ を指す。

【0068】

用語「カルボキシアルキル」は、カルボキシが結合している、アルキルまたは置換アルキルを指す。

【0069】

本明細書において用語「ヒドロキシ」は、単独でまたは別の基の一部として、 $-\text{OH}$ を指す。

【0070】

式Iの化合物は塩を形成することができ、これもまた本発明の範囲内である。医薬的に許容される（すなわち、無毒で、生理学的に許容される）塩が望ましいが、例えば、本発明の化合物を単離または精製する上で、他の塩も有用である。

【0071】

式Iの化合物は、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムおよびリチウム）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）、有機塩基（例えば、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジン）、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リジン）などと塩を形成し得る。そのような塩は、当業者により周知な方法で形成できる。

【0072】

式Iの化合物は、様々な有機酸および無機酸と塩を形成し得る。そのような塩には、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、および他の様々な塩（例えば、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩など）によって形成されるものが含まれる。そのような塩は、当業者により周知な方法で形成できる。

【0073】

また、双性イオン（「分子内塩」）も形成され得る。

【0074】

さらに理解されるべきことは、式 I の化合物の溶媒和物（例えば、水和物）もまた、本発明の範囲内にあることである。溶媒和の方法は、一般に、当技術分野で周知である。

【0075】

本発明の化合物に関するあらゆる立体異性体は、混合の、または純粋な、もしくは実質的に純粋な形のいずれかで考慮されている。本発明の化合物の定義は、可能な全ての立体異性体、およびそれらの混合物を包含する。その定義は特に、特定の活性を有する、ラセミ体および分離された光学異性体を包含する。ラセミ体は、物理的方法（例えば、分別結晶法、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離など）を用いて分離することができる。個々の光学異性体は、従来の方法（例えば、光学活性酸とともに塩を形成し、その後結晶化する）を用いてラセミ化合物から得ることができる。

10

【0076】

式 I の化合物はまた、プロドラッグの形も有し得る。プロドラッグは、医薬品に関する多くの望まれる性質（例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造など）を高めることが知られているので、本発明の化合物はプロドラッグの形で提供され得る。ゆえに本発明は、特許請求されている化合物のプロドラッグ、それ、およびそれを含む組成物を運搬する方法を包含することも意図されている。「プロドラッグ」には、そのようなプロドラッグが対象の哺乳類に投与された場合に、インビボで本発明の活性親薬物を放出する、任意の共有結合担体も含まれることが意図されている。本発明のプロドラッグは、化合物に存在する官能基を修飾することによって製造され、その修飾は、通常操作またはインビボで開裂されて、親化合物になるという方法である。プロドラッグには、本発明のプロドラッグが対象の哺乳類に投与された場合に、開裂して遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基、または遊離スルフヒドリル基を形成するいずれかの基に、それぞれ、ヒドロキシ基、アミノ基、またはスルフヒドリル基が結合している、本発明の化合物が含まれる。プロドラッグの例には、これらに限定されないが、本発明の化合物中のアルコールおよびアミン官能基を有する酢酸、ギ酸、および安息香酸エステルおよびアミド誘導体が含まれる。

20

【0077】

プロドラッグの様々な形が当技術分野で周知である。そのようなプロドラッグ誘導体の例として：

30

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)、および、Methods in Enzymology, Vol. 112, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)；

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs,」 by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991)；並びに

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)を参照。

【0078】

本発明のさらなる形態として、温血動物（例えば、ヒト）に関する抗増殖効果生成剤の、製造における、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。

40

【0079】

本発明のさらなる特徴として、治療が必要な温血動物（例えば、ヒト）に関して、抗増殖効果を生成する方法が提供される。その方法は、本明細書で既に定義したように、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量を、前記動物に投与することを特徴とする。

【0080】

上記本明細書で定義した抗増殖治療は、単独療法として適用され得るか、あるいは本発明の化合物に加えて、一以上の他の物質および／または治療を含み得る。そのような治療は、治療におけるそれぞれの成分を同時に、連続的に、または別々に投与することによ

50

て達成し得る。本発明の化合物はまた、周知の抗癌剤および細胞毒性薬、並びに放射線治療のような治療と併用しても有用であり得る。もし固定用量として製剤するなら、そのような併用製品は、下記に記載されている用量域の範囲内で本発明の化合物を、および承認されている用量域の範囲内で、他の医薬的に活性な薬剤を用いる。組み合わせ製剤が不適切な場合に、式 I の化合物は周知の抗癌剤および細胞毒性薬、並びに放射線治療のような治療と一緒に、連続して用いることができる。

【0081】

用語「抗癌」剤には、癌治療に有用であるいずれの周知である薬剤も含まれ、例えば以下：17 α -エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックス；マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤；抗VEGF抗体（アバスタチン（登録商標））のようなVEGF阻害剤、および小分子（例えば、ZD6474およびSU6668）；パタラニブ、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632、およびCEP-7055；HER1および、抗HER2抗体（ハーセプチン）のようなHER2阻害剤；EGFR阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ABX-EGF、EMD72000、11F8、およびセツキシマブ）；Eg5阻害剤（例えば、SB-715992、SB-743921、およびMKI-833）；p

anHer阻害剤（例えば、カネルチニブ、EKB-569、CI-1033、AEE-788、XL-647、mAb2C4、およびGW-572016）；Src阻害剤（例えば、グリベック（登録商標）およびダサチニブ）；カソデックス（登録商標）（ピカルタミド、アストラゼネカ）、タモキシフェン；MEK-1キナーゼ阻害剤、MAPKキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤；イマチニブのようなPDGF阻害剤；固形癌への血流を遮断することによって、癌細胞から栄養を取り除き癌細胞を休止状態にさせる、抗血管新生剤および抗血管剤；アンドロゲン依存性の癌を非増殖性にする、去勢；チロシンキナーゼ非受容体および受容体の阻害剤；インテグリンシグナル伝達阻害剤；微小管活性化剤（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンフルニン、パクリタキセル、ドセタキセル、7-O-メチルチオメチルパクリタキセル、4-デスアセチル-4-メチルカルボネートパクリタキセル、3'-tert-ブチル-3'-N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-デアセチル-3'-デフェニル-3'-N-デベンゾニル-4-O-メトキシカルボニル-パクリタキセル、C-4メチルカルボネートパクリタキセル、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、デスオキシエポチロンA、デスオキシエポチロンB、[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7-11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17オキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオン（イクサベピロン）、[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-3-[2-[2-(アミノメチル)-4-チアゾリル]-1-メチルエテニル]-7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-4-17-ジオキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオン、およびこれらの誘導体）；CDK阻害剤、抗増殖性の細胞周期阻害剤、エピドフィロトキシン（epidophyllotoxin）、エトポシド、VM-26；抗悪性腫瘍薬酵素（例えば、トポイソメラーゼI阻害剤、カンプトテシン、トポテカン、SN-38）；プロカルバジン；ミトキサントロン；白金配位複合体（例えば、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチン）；生物学的修飾物質；増殖阻害剤；抗ホルモン治療薬；ロイコボリン；テガフル；プリン拮抗薬（例えば、6-チオグアニンおよび6-メルカプトプリン）のような代謝拮抗剤；グルタミン拮抗薬、例えばDON（AT-125；d-オキソノルロイシン）；リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；mTOR阻害剤；並びに造血性成長因子などである

10

20

30

40

50

。

【0082】

付加的な細胞毒性薬には、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、シタラビン、イダトレキセート (idatrexate)、トリメトレキサート (trimetrexate)、ダカルバジン、L-アスパラギナーゼ、ビカルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、およびインターロイキンなどが含まれる。

【0083】

内科的腫瘍学の分野において、それぞれの癌患者を治すために治療の異なる形を併用して用いることは、通常の治療の範囲内である。内科的腫瘍学において、そのような治療の他の構成物には、上記本明細書で定義した抗増殖性の治療に加え、外科手術、放射線治療または化学療法があり得る。そのような化学療法は、治療薬の主要な3つのカテゴリーを包含し得る：

(i) 上記で定義したものと異なる機構によって働く血管新生阻害剤（例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能阻害剤、アンジオスタチン、ラゾキサン）；

(ii) 細胞増殖抑制剤である以下、抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン (iodoxifene)）、プロゲステロゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン）、抗ホルモン剤、抗プロゲステロゲン剤、抗アンドロゲン剤（例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド）、テストステロン 5α -ジヒドロレダクターゼ阻害剤（例えば、フィナステリド）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗浸潤剤（例えば、マリマスタットおよびウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能阻害剤のようなメタロプロテアーゼ阻害剤）、および成長因子機能阻害剤、（そのような成長因子には、例えばEGF、FGF、血小板由来成長因子および肝細胞増殖因子が含まれ、そのような阻害剤には、成長因子抗体、成長因子受容体抗体であるアバスタチン（登録商標）（ペバシズマブ）およびアービタックス（登録商標）（セツキシマブ）；チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤が含まれる）；並びに

(iii) 内科的腫瘍学で用いられている、抗増殖剤／抗悪性腫瘍剤、およびこれらの併用剤、例えば、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサートのような抗葉酸剤、5-フルオロウラシルのようなフルオロピリミジン、プリンおよびアデノシン類似体、シトシンアラビノシド）；抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、およびイダルビシンのようなアントラサイクリン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン）のインターカレーション；白金誘導体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテパ）；抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンレルビン、ビンブラスチン、およびビンフルニンのようなビンカアルカロイド）、およびタキソイド（例えば、タキソール（登録商標）（パクリタキセル）、タキソテル（登録商標）（ドセタキセル））、および最新の微小管剤 (newer microtubule agents)（例えば、エポチロン類似体（イクサベピロン）、ディスコデルモリド類似体、およびエリユテロビン類似体）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドのようなエポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン）；細胞周期阻害剤（例えば、フラボピリドル (flavopyridols)）；生物学的修飾物質およびプロテアソーム阻害剤であるベルケイド（登録商標）（ボルテゾミブ）である。

【0084】

上記のように、本発明の式Iの化合物はそれらの抗増殖効果ゆえに興味の対象となる。そのような本発明の化合物は、癌、乾癬、および関節リウマチのような症状の広範囲にわたって有用であることが期待される。

【0085】

具体的に式 I の化合物は、様々な癌で、以下に限定されないが：前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、および甲状腺癌のような癌；
神経芽細胞腫、神経膠芽腫、および髄芽腫のような中枢神経系および末梢神経系の腫瘍；
並びに
黒色腫および多発性骨髄腫のようなその他の癌
が含まれる治療において有用である。

【0086】

一般的な、細胞増殖の制御における、キナーゼの重要な働きに起因して、阻害剤は可逆的な細胞増殖抑制剤として作用することができ、それは異常な細胞増殖（例えば、良性前立腺肥大、家族性腺腫性ポリポーシス、神経線維腫症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成または血管手術後の再狭窄、肥厚性瘢痕形成、および炎症性大腸炎）を特徴とするいずれの疾患経過の治療においても有用であり得る。

【0087】

式 I の化合物は、チロシンキナーゼ活性が高頻度で発現する腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、脳癌、甲状腺癌、および膵臓癌）の治療において、特に有用である。また、本発明の化合物は、肉腫、および小児科の内腫（pediatric sarcomas）の治療においても有用であり得る。本発明の化合物の組成物（または組み合わせで）を投与することにより、哺乳類の宿主における腫瘍の増殖は減少する。

【0088】

式 I の化合物はまた、キナーゼ（例えば、Flt-3（Fms 様キナーゼ 3）、Tie-2、CDK2、VEGFR、FGFR、およびIGFR キナーゼ）を通じて働くシグナル伝達経路と関連し得る、他の癌性の疾患（例えば、急性骨髄性白血病）の治療においても有用であり得る。

【0089】

活性成分が含まれる、本発明の医薬組成物は、経口用に適した形態（例えば、錠剤、トローチ剤、ドロップ、水性もしくは油性の懸濁液、分散性の粉末もしくは顆粒、乳濁液、硬もしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤）であり得る。経口用である組成物は医薬組成物の製造のための、当技術分野で周知である任意の方法によって製造することができて、並びにそのような組成物には医薬的に優雅な（elegant）および口当たりのよい製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される薬剤の一またはそれ以上が含まれ得る。

【0090】

経口用の製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合されている硬ゼラチンカプセルとしてか、あるいは活性成分がポリエチレングリコールまたは油媒体（例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油）のような水溶性担体と混合されている軟ゼラチンカプセルとして提供され得る。

【0091】

医薬組成物は、無菌性の注射可能な水溶液の形であり得る。許容され得る、ベヒクルおよび溶媒として、水、リンガー溶液および生理食塩液が用いられ得る。

【0092】

この無菌性の注射可能な製剤はまた、活性成分が油性相に溶解している、無菌注射用の水中油型マイクロエマルションでもあり得る。例えば、活性成分はまず、ダイズ油およびレシチンの混合物に溶解され得る。油剤は次いで、水およびグリセロールの混合物に移されて、マイクロエマルションを形成するために処理される。

【0093】

注射剤またはマイクロエマルションは、局所ボーラス注入法によって患者の血流中に持ち込まれ得る。あるいは、本化合物の血中濃度を一定に維持するために、該液剤またはマ

10

20

30

40

50

イクロエマルジョンを、該方法で投与することは有利であり得る。そのような定濃度を維持するために、連続的な静脈内送達装置が利用され得る。そのような装置の一例には、デルテック (Deltec) C A D D - P L U S . T M . モデル 5 4 0 0 静脈内ポンプがある。

【0094】

医薬組成物は、筋肉内および皮下投与のための、無菌性の注射可能な、水性または油性の懸濁液の形であり得る。この懸濁液は適した分散剤または湿潤剤、および上述した懸濁剤を用いて、当技術分野で周知の方法によって製剤され得る。

【0095】

本発明の化合物がヒト患者に投与される場合、通常、1日の服用量は処方医師により決定され、その用量は一般に年齢、体重、性別、およびそれぞれの患者の反応、並びに患者の症状の重症度によって変わる。

10

【0096】

もし固定用量として製剤するなら、そのような併用製品は、上記に記載した用量域の範囲内で本発明の化合物を、および承認されている用量域の範囲内で、他の医薬的に活性な薬剤を用いる。組み合わせ製剤が不適切な場合に、式 I の化合物を周知の抗癌剤および細胞毒性薬と連続して投与してもよい。本発明は、この投与の順序に限定されないが、式 I の化合物を、周知である抗癌剤もしくは細胞毒性薬の投与の前または後のいずれに投与してもよい。

【0097】

もし固定用量として製剤するなら、併用製品は例えば、式 I の化合物の用量を上記に記載した用量域の範囲内で、および他の抗癌剤／治療剤の用量をそのような周知の抗癌剤／治療剤に関して承認されている用量域の範囲内で、利用することができる。もし併用製品が不適切なら、式 I の化合物および他の抗癌剤／治療剤は、例えば、同時にまたは連続して投与することができる。もし連続して投与するなら、本発明は、投与についていかなる特定の順序にも限定されない。例えば、式 I の化合物は、周知である抗癌剤または治療剤の投与の前または後のいずれに投与してもよい。

20

【0098】

化合物は、約 0.05 から 200 mg / kg / 日の用量域で、望ましくは 100 mg / kg / 日未満で、単回投与または 2 回から 4 回に分けて投与され得る。

【0099】

30

(生物学的アッセイ)

A. CDK2 / サイクリン E キナーゼ アッセイ

アッセイを U 型ボトム 384 ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (100 mM HEPES pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.015 % Brij 35、および 4 mM DTT) 中の、15 μl の添加の酵素、基質 (蛍光標識 CDK2 E 基質ペプチドおよび ATP) および試験化合物から調製して 30 μl とした。該反応は細菌で発現された CDK2 E を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で 60 分間インキュベートして、35 mM EDTA (30 μl) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000 を用いて分析した。阻害データは、100 % 阻害である無酵素コントロール反応液、および 0 % 阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、30 μM; FL-ペプチド、1.5 μM; CDK2 E、0.2 nM; および DMSO、1.6 %。用量応答曲線は、キナーゼ活性の 50 % を阻害するのに必要な濃度 (IC₅₀) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に 10 mM で溶解し、そして 11 個の濃度で、各 2 回評価した。IC₅₀ 値は、非線形回帰分析によって得た。

40

【0100】

B. FLT3

アッセイを U 型ボトム 384 ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、ア

50

ッセイ緩衝液（100mM HEPES pH7.4、10mM MgCl₂、0.015%Br i j 35、および4mM DTT）中の、15μlの添加の酵素、基質（蛍光標識FLT3基質ペプチドおよびATP）および試験化合物から調製して30μlとした。該反応はFLT3を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA（30μl）を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ（Caliper LabChip）3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、200μM；FL-ペプチド、1.5μM；FLT3、4.5nM；およびDMSO、1.6%。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度（IC₅₀）を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド（DMSO）中に10mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。IC₅₀値は、非線形回帰分析によって得た。

10

【0101】

C. GSK3-β

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液（100mM HEPES pH7.2、10mM MgCl₂、0.015%Br i j 35、25mM βグリセロールリン酸、および4mM DTT）中の、15μlの添加の酵素、基質（蛍光標識ペプチドFL-GSK基質およびATP）および試験化合物から調製して30μlとした。該反応はGSK3-βを、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA（30μl）を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ（Caliper LabChip）3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、30μM；FL-GSK基質、1.5μM；His-GSK3B、2.4nM；およびDMSO、1.6%。

20

【0102】

D. IGF1-受容体チロシンキナーゼアッセイ

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液（100mM HEPES pH7.4、10mM MnCl₂、0.015%Br i j 35、および4mM DTT）中の、15μlの添加の酵素、基質（蛍光標識IGF1R基質ペプチドおよびATP）および試験化合物から調製して30μlとした。該反応はIGF1-受容体を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA（30μl）を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ（Caliper LabChip）3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、25μM；FL-ペプチド、1.5μM；IGF1-受容体、14nM；およびDMSO、1.6%。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度（IC₅₀）を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド（DMSO）中に10mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。IC₅₀値は、非線形回帰分析によって得た。

30

40

【0103】

本明細書に記載されている化合物は、上記のアッセイによって実験した。下記の結果を得た。

実施例番号	I G F - 1 R I C ₅₀ (nM)
3 6	2 9 5 3
5 8	1 5 1 8
5 6	8 9 1
4 9	8 8 6
3 3	6 9 3
8 3	3 9 4
6 4	3 1 6
6 7	2 8 8
6 3	2 5 0
5 5	1 9 9
6 9	5
7 7	4
5 2	3
8 2	3
6 5	1

10

【0104】

E. インスリン受容体チロシンキナーゼアッセイ

20

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(100mM HEPES pH7.4、10mM MnCl₂、0.015%Br i j 35、および4mM DTT)中の、15μlの添加の酵素、基質(蛍光標識InsR基質ペプチドおよびATP)および試験化合物から調製して30μlとした。該反応はインスリン受容体を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA(30μl)を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ(Caliper LabChip)3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、25μM; FL-ペプチド、1.5μM; インスリン受容体、14nM; およびDMSO、1.6%。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度(IC₅₀)を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に10mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。IC₅₀値は、非線形回帰分析によって得た。

30

【0105】

F. JAK2

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(100mM HEPES pH7.2、10mM MgCl₂、0.015%Br i j 35、25mM βグリセロールリン酸、および4mM DTT)中の、15μlの添加の酵素、基質(蛍光標識ペプチドFL-JAK2基質およびATP)および試験化合物から調製して30μlとした。該反応は活性JAK2を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA(30μl)を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ(Caliper LabChip)3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、30μM; FL-JAK2ペプチド、1.5μM; His-CDK5/p25、2.6nM; およびDMSO、1.6%。

40

50

【0106】

G. LCK キナーゼ アッセイ

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(100mM HEPES pH7.4、10mM $MnCl_2$ 、0.015% Brij 35、および4mM DTT)中の、15 μ lの添加の酵素、基質(蛍光標識LCK基質ペプチドおよびATP)および試験化合物から調製して30 μ lとした。該反応はLCKを、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA(30 μ l)を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ(Caliper LabChip) 3000を用いて分析した。10
。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、3 μ M; FL-ペプチド、1.5 μ M; LCK、1nM; およびDMSO、1.6%。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度(IC_{50})を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に10mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。 IC_{50} 値は、非線形回帰分析によって得た。

【0107】

H. MapKapk2

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(100mM HEPES pH7.4、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij 35、および4mM DTT)中の、15 μ lの添加の酵素、基質(蛍光標識MK2基質ペプチドおよびATP)および試験化合物から調製して30 μ lとした。該反応はMapKapk2を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA(30 μ l)を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ(Caliper LabChip) 3000を用いて分析した。20
。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、1 μ M; FL-ペプチド、1.5 μ M; MapKapk2、0.08
30
nM; Brij 35、0.015%; およびDMSO、1.6%。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度(IC_{50})を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に10mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。 IC_{50} 値は、非線形回帰分析によって得た。

【0108】

I. Metキナーゼアッセイ

キナーゼ反応液は、30 μ lのキナーゼ緩衝液(TRIS-Cl(20mM)、 $MnCl_2$ (5mM)、BSA(0.1mg/ml)、DTT(0.5mM))中の、バキュロウイルスで発現したGST-Met(0.75ng)、poly(Glu/Tyr)(Sigma)(3 μ g)、33Py-ATP(0.12 μ Ci)、ATP(1 μ M)からなる。該反応液を1時間、30℃でインキュベートし、冷トリクロロ酢酸(TCA)を加えて停止させ、最終濃度を8%とした。TCA沈殿物をフィルターメート・ユニバーサル・ハーベスター(Filtermate universal harvester)を用いてGF/Cユニフィルター・プレート(GF/C unifilter plates)の上で収集し、そのフィルターをトップカウント96ウェル液体シンチレーションカウンタ(TopCount 96-well liquid scintillation counter)を用いて定量した。40
。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度(IC_{50})を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に10mMで溶解し、そして7個の濃度で、各3回評価した。

【0109】

J. p38 α アッセイ

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(100mM HEPES pH7.2、10mM MgCl₂、0.015% Brij 35、および4mM DTT)中の、15μlの添加の酵素、基質(蛍光標識p38α基質ペプチドおよびATP)および試験化合物から調製して30μlとした。該反応は活性化p38αを、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA(30μl)を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ(Caliper LabChip)3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、20μM; FL-ペプチド、1.5μM; p38α、6nM; およびDMSO、1.6%。

10

【0110】

K. p38βアッセイ

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(100mM HEPES pH7.2、10mM MgCl₂、0.015% Brij 35、および4mM DTT)中の、15μlの添加の酵素、基質(蛍光標識p38β基質ペプチドおよびATP)および試験化合物から調製して30μlとした。該反応は活性化p38βを、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA(30μl)を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ(Caliper LabChip)3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、20μM; FL-ペプチド、1.5μM; p38β、1nM; およびDMSO、1.6%。

20

【0111】

L. プロテインキナーゼA

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(100mM HEPES pH7.4、10mM MgCl₂、0.015% Brij 35、および4mM DTT)中の、15μlの添加の酵素、基質(蛍光標識PKA基質ペプチドおよびATP)および試験化合物から調製して30μlとした。該反応はプロテインキナーゼAを、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35mM EDTA(30μl)を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ(Caliper LabChip)3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、20μM; FL-ペプチド、1.5μM; プロテインキナーゼA、1nM、; およびDMSO、1.6%。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度(IC₅₀)を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に10mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。IC₅₀値は、非線形回帰分析によって得た。

30

40

【0112】

M. プロテインキナーゼCα

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(100mM HEPES pH7.4、10mM MgCl₂、0.015% Brij 35、および4mM DTT)中の、15μlの添加の酵素、基質(蛍光標識PKCα基質ペプチドおよびATP)および試験化合物から調製して30μlとした。該反応はプロテインキナーゼCαを、脂質、基質および試験化合物と組み合わせることによ

50

って開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、35 mM EDTA (30 μ l) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、1 μ M; FL-ペプチド、1.5 μ M; プロテインキナーゼC α 、1 nM; およびDMSO、1.6%。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度 (IC₅₀) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に10 mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。IC₅₀ 値は、非線形回帰分析によって得た。

10

【0113】

N. TrkAキナーゼアッセイ

キナーゼ反応液は、30 μ l のキナーゼ緩衝液 (MOPS (20 mM)、MgCl₂ (10 mM)、EDTA (1 mM)、Brij-35 (0.015%)、BSA (0.1 mg/ml)、 β メルカプトエタノール (0.0025%)) 中の、バキュロウイルスで発現したHis-TrkA (0.12 ng)、poly (Glu/Tyr) (Sigma) (3 μ g)、33 Py-ATP (0.24 μ Ci)、ATP (30 μ M)、からなる。該反応液を1時間、30℃でインキュベートし、冷トリクロロ酢酸 (TCA) を加えて停止させ、最終濃度を8%とした。TCA沈殿物をフィルターメート・ユニバーサル・ハーベスター (Filtermate universal harvester) を用いてGF/Cユニフィルター・プレート (GF/C unifilter plates) で収集し、そのフィルターをトップカウント96ウェル液体シンチレーションカウンター (TopCount 96-well liquid scintillation counter) を用いて定量した。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度 (IC₅₀) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に10 mMで溶解し、そして7個の濃度で、各3回評価した。

20

【0114】

O. TrkBキナーゼアッセイ

キナーゼ反応液は、30 μ l のキナーゼ緩衝液 (MOPS (20 mM)、MgCl₂ (10 mM)、EDTA (1 mM)、Brij-35 (0.015%)、BSA (0.1 mg/ml)、 β メルカプトエタノール (0.0025%)) 中の、バキュロウイルスで発現したHis-TrkB (0.75 ng)、poly (Glu/Tyr) (Sigma) (3 μ g)、33 Py-ATP (0.24 μ Ci)、ATP (30 μ M)、からなる。該反応液を1時間、30℃でインキュベートし、冷トリクロロ酢酸 (TCA) を加えて停止させ、最終濃度を8%とした。TCA沈殿物をフィルターメート・ユニバーサル・ハーベスター (Filtermate universal harvester) を用いてGF/Cユニフィルター・プレート (GF/C unifilter plates) で収集し、そのフィルターをトップカウント96ウェル液体シンチレーションカウンター (TopCount 96-well liquid scintillation counter) を用いて定量した。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度 (IC₅₀) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に10 mMで溶解し、そして7個の濃度で、各3回評価した。

30

40

【0115】

本化合物は以下のキナーゼ: Flt-3、IGF1R、IR、JAK2、Met、TrkAまたはTrkB、の少なくとも3つを、0.001から1 μ Mの間のIC₅₀ 値で阻害する。より好ましい化合物は、0.001から0.5 μ Mの間のIC₅₀ 値を有する。もっとも好ましい化合物は、0.001から0.1 μ Mの間のIC₅₀ 値を有する。代表的な化合物は、以下に記載されている:

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)ペンチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド;

N-(2,2-ジフェニルエチル)-3-フルオロ-4-(2-(ピリジン-2-イル

50

アミノ) チアゾール-5-イルチオ) ピコリンアミド;

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルエチル)-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド;

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド;

N-(3-(エチルアミノ)-2,2-ジフェニルプロピル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド;

3-フルオロ-N-(2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド;および

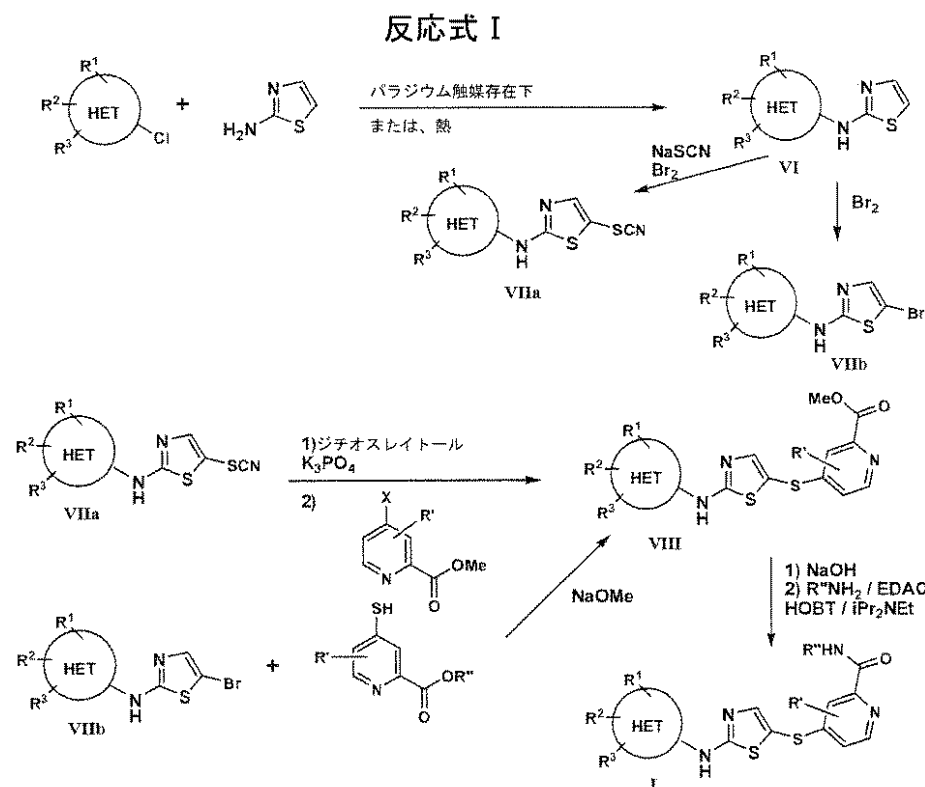
4-(2-(5-(1-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)ピコリンアミド。

【0116】

(製造方法)

一般に、式 I の化合物は、反応式 I および当業者の一般知識に基づいて製造することができる。式 I の化合物の互変異性体および溶媒和物 (例えば、水和物) もまた、本発明の範囲内にある。溶媒和の方法は一般に、当技術分野で周知である。従って本発明の化合物は、遊離または水和物の形であってもよく、反応式 I に例示する方法によって得ることができる。

【化6】



【0117】

置換アミノチアゾール中間体 V I は、ブromoもしくはクロロヘテロ環、または芳香族ヘテロ環、および 2-アミノチアゾールのパラジウム触媒反応によって製造することができる。これらのブッフバルト・ハートウィッグ型反応は当業者によく知られており、並びにこの反応はパラジウム触媒 (例えば、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、酢酸パラジウム (II

）など）、塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸ナトリウム、またはリン酸カリウム）およびリガンド（例えば、XANTPHOS（9，9-ジメチル-4，5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン）が含まれる、トルエン、THFまたはジオキサン中で行う。パラジウムカップリング反応の同じタイプは、アミノヘテロ環または芳香族ヘテロ環、および2-クロロもしくは2-ブロモチアゾールを用いて行うことができ、同様の目的アミノチアゾール中間体VIを得ることができる。他の方法において、置換アミノチアゾール中間体VIは、様々な、クロロもしくはブロモヘテロ環または芳香族ヘテロ環の、熱によって促進される置換により製造することができる。

【0118】

これらの置換アミノチアゾール中間体VIは、次いで、クロロホルム中で臭素との反応により、またはメタノール中で臭素およびチオシアン酸ナトリウムもしくはチオシアン酸カリウムの処理により、それぞれ対応する臭化物VIIbまたはチオシアン化物VIIaに、さらに置換することができる。

【0119】

臭化物VIIbは次いで、メタノール中、ナトリウムメトキシドの存在下で、2位にエステルまたはカルボン酸を有する、様々な置換チオピリジンを用いて置換することができる。別の方法において、チオシアン化物VIIaは、まずメタノール中、ジチオスレイトールと反応して、次いで塩基（例えば、水酸化ナトリウムまたはリン酸カリウム）の存在下で、2位にエステルまたはカルボン酸を有する様々な置換ハロピリジンと反応させてもよい。得られたエステル中間体VIIIを、次いで、EDAC（1-〔3-ジメチルアミノプロピル〕-3-エチルカルボジイミド塩酸塩）、ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど）の存在下、対応する酸にけん化し、様々なアミノ酸とカップリングして、タイプIの化合物を得ることができる。

【0120】

本発明は、以下の実施例によってさらに定義されている。理解されるべきことは、これらの実施例は単に例示として与えられているということである。上記の考察および本実施例に基づいて当業者は、本発明の本質的な特徴を確認することができ、並びに本発明の精神と範囲から逸脱することなく、様々な変更および修飾を本発明にし、本発明を様々な用途や条件に適応させることができる。結果として本発明は、本明細書の下記で記載されている図解の実施例によって限定されるのではなく、むしろ本明細書に添付されている特許請求によって定義される。

【0121】

本明細書で特に断わりがなければ、全ての温度は摂氏温度（℃）である。

【0122】

全ての反応は、乾燥窒素または乾燥アルゴンの雰囲気下で、連続的な磁気攪拌により行った。全ての蒸発および濃縮は、減圧下でロータリーエバポレーターにより行った。市販試薬は、さらなる精製をせず、市販のままで用いた。溶媒は市販の無水グレードであり、さらなる乾燥または精製をせずに用いた。フラッシュ・クロマトグラフィーはシリカゲル（EMerck Kieselgel 60、0.040-0.060mm）を用いて行った。

【0123】

以下の略語：n-BuOH：n-ブチルアルコール、CDCl₃：クロロホルム-d、D₂O：重水、DCM：ジクロロメタン、DMA：ジメチルアミン、DMF：ジメチルホルムアミド、DMSO：ジメチルスルホキシド、EDC：1，2-ジクロロエタン、EtOH：エタノール、EtOAc：酢酸エチル、HCl：塩酸、HOAc：酢酸、IPA：イソプロピルアルコール、K₂CO₃：炭酸カリウム、MeOH：メタノール、MgSO₄：硫酸マグネシウム、NaHCO₃：炭酸水素ナトリウム、Na₂SO₄：硫酸ナトリウム、NH₄Cl：塩化アンモニウム、NH₃：アンモニア、N₂：窒素、POCl₃：オキシ塩化リン、THF：テトラヒドロフラン、TFA：トリフルオロ酢酸、Bn：ベン

10

20

30

40

50

ジル、Me：メチル、Et：エチル、min.：分、hまたはhr：時間、L：リットル、mL：ミリリットル、μL：マイクロリットル、g：グラム、mg：ミリグラム、mol.：モル、mmol：ミリモル、meq.：ミリ当量、RTまたはrt：室温、ret. t.：HPLC保持時間（分）、satまたはsat'd：飽和した、aq.：水溶液、TLC：薄層クロマトグラフィー、HPLC：高速液体クロマトグラフィー、RP HPLC：逆相HPLC、Prep HPLC：プレパラティブ逆相HPLC、LC/MS：高速液体クロマトグラフィー／質量分析、MS：質量分析、NMR：核磁気共鳴、およびmp：融点、XANTPHOS：9,9-ジメチル-4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン、MeCN：アセトニトリル、DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、EDAC：1-[3-ジメチルアミノプロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、TMSCN：トリメチルシリルシアニド、LAH：水素化アルミニウムリチウム、MOMCl：塩化メトキシメチル、は本明細書で用いられ得る。

10

【0124】

(HPLC条件)

A：Primesphere C18、4.6×30mm、2分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A：10%MeCN-90%水-0.1%TFA、溶媒B：90%MeCN-10%水-0.1%TFA、4mL/分、220nm。

【0125】

B：Primesphere C18、4.6×30mm、2分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A：10%MeCN-90%水-5mM NH₄OAc、溶媒B：90%MeCN-10%水-5mM NH₄OAc、4mL/分、220nm。

20

【0126】

C：Zorbax SB C18、4.6×75mm、8分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A：10%MeCN-90%水-0.1%TFA、溶媒B：90%MeCN-10%水-0.1%TFA、2.5mL/分、220nm。

【0127】

D：Primesphere C18、4.6×30mm、2分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A：10%MeCN-90%水-0.1%TFA、溶媒B：90%MeCN-10%水-0.1%TFA、4mL/分、254nm。

30

【0128】

E：Primesphere C18、4.6×30mm、2分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A：10%MeCN-90%水-5mM NH₄OAc、溶媒B：90%MeCN-10%水-5mM NH₄OAc、4mL/分、254nm。

【0129】

G：Luna 5u C18、4.6×30mm、2分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A：10%MeCN-90%水-0.1%TFA、溶媒B：90%MeCN-10%水-0.1%TFA、4mL/分、220nm。

【0130】

H：Zorbax SB C18、4.6×75mm、アイソクラチック、10%MeCN-90%水-5mM NH₄OAc、2.5mL/分、254nm。

40

【0131】

I：Luna 5u C18、4.6×30mm、2分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A：10%MeCN-90%水-5mM NH₄OAc、溶媒B：90%MeCN-10%水-5mM NH₄OAc、4mL/分、254nm。

【0132】

J：Primesphere C18、4.6×30mm、8分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A：10%MeCN-90%水-5mM NH₄OAc、溶媒B：90%MeCN-10%水-5mM NH₄OAc、4mL/分、254nm。

【0133】

50

K: Zorbax SB C18、4.6×75mm、8分間グラジエント、10%MeCN-90%水-5mM NH₄OAc、2.5mL/分、254nm。

【0134】

L: Luna 5u C18、4.6×30mm、2分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A: 10%MeCN-90%水-5mM NH₄OAc、溶媒B: 90%MeCN-10%水-5mM NH₄OAc、4mL/分、220nm。

【0135】

M: Luna 5u C18、4.6×30mm、2分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A: 10%MeCN-90%水-0.1%TFA、溶媒B: 90%MeCN-10%水-0.1%TFA、4mL/分、254nm。

10

【0136】

N: Zorbax SB C18、4.6×75mm、8分間グラジエント、10%MeCN-90%水-5mM NH₄OAc、2.5mL/分、220nm。

【0137】

O: Zorbax SB C18、4.6×75mm、8分間グラジエント、B0%からB100%、溶媒A: 10%MeCN-90%水-0.1%TFA、溶媒B: 90%MeCN-10%水-0.1%TFA、2.5mL/分、254nm。

【0138】

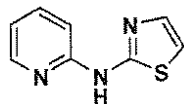
(中間体の製造)

チアゾール

20

A) N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンの合成

【化7】



2-アミノチアゾール (7.35g、73.39mmol)、2-クロロピリジン (10.0g、88.07mmol、1.2eq)、炭酸ナトリウム (10.98g、0.102mol、1.4eq)、および9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(XANTPHOS)(0.509g、0.881mmol、0.012eq)のトルエン懸濁液(160mL、アルゴンで5分間バブリングした)をアルゴンでさらに5分間、再びバブリングした。次いで、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.269g、0.293mmol、0.004eq)を懸濁液に加えて、140℃で4日間加熱した。混合物を室温まで冷却して、ろ過した。得た固形物を水中で懸濁し、これを2時間攪拌して、懸濁液をろ過した後に、淡褐色固形物を得て、それを終夜減圧下で乾燥した(10.329g)。トルエンろ液を蒸発させ、残渣をメタノールからトリチュレートして、固形物を得た(1.055g)。二つの固形物を混合して、表題化合物を得た(11.384g、87%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 6.91(1H, dd, J=7.1、5.1および0.8Hz)、7.00(1H, d, J=3.5Hz)、7.06(1H, d, J=8.3Hz)、7.38(1H, d, J=3.5Hz)、7.69(1H, ddd, J=8.3、7.1および1.8Hz)、8.29(1H, ddd, J=5.1、1.8および0.8Hz)、11.24(1H, s)。LC/MS(M+H)⁺: 178。HPLC保持時間(条件A): 0.668分。

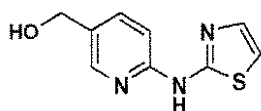
30

40

【0139】

B) (6-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノールの合成

【化8】



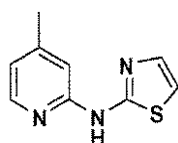
50

(6-クロロピリジン-3-イル)メタノール(11.23g、78.22mmol)、2-アミノチアゾール(9.40g、93.86mmol、1.2eq)、炭酸ナトリウム(11.6g、109.5mmol、1.4eq)およびXANTPHOS(0.543g、0.939mmol、0.012eq)のTHF懸濁液(60mL、アルゴンで5分間バブリングした)をアルゴンでさらに5分間、再びバブリングした。次いで、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.269g、0.293mmol、0.004eq)を懸濁液に加えて、120℃で4日間加熱した。混合物を室温まで冷却して、ろ過した。得た固形物をトルエンおよびテトラヒドロフランで洗浄して、水中で懸濁した。この懸濁液を～0.5時間攪拌して、次いでろ過した。得た固形物を終夜減圧下で乾燥して、表題物質を固形物として得た(15.072g、93%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 4.44(2H, d, J=5.6Hz)、5.16(1H, t, J=5.6Hz)、6.98(1H, d, J=3.7Hz)、7.04(1H, d, J=8.5Hz)、7.37(1H, d, J=3.6Hz)、7.66(1H, dd, J=8.5および2.2Hz)、8.21(1H, brd, J=1.5Hz)、11.22(1H, s)。LC/MS(M+H)⁺: 208。HPLC保持時間(条件A): 0.375分。

【0140】

C) 4-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンの合成

【化9】



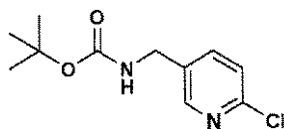
4-メチル-2-アミノピリジン(5.10g、40.0mmol)、2-アミノチアゾール(4.81g、48mmol、1.2eq)、炭酸ナトリウム(5.94g、56.0mmol、1.4eq)およびXANTPHOS(0.278g、0.48mmol、0.012eq)のTHF懸濁液(100mL、アルゴンで5分間バブリングした)をアルゴンでさらに5分間、再びバブリングした。次いで、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.146g、0.16mmol、0.004eq)を懸濁液に加えて、130℃で2日間加熱した。さらに、XANTPHOS(0.278g)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.146g)を再び加えて、反応液を130℃で、さらに4日間加熱した。混合物を室温まで冷却して、ろ過した。得た固形物を水中で懸濁して、1時間攪拌した。ろ過後、得た固形物を減圧下で終夜乾燥した。THFろ液を蒸発させ、残渣を既に単離してある固形物と合わせた。これをMeOHから沈殿させて、表題化合物を固形物として得た(5.14g、67%)。母液を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ジクロロメタンから、100%酢酸エチル)で精製して、表題物質を固形物として得た(0.825g、11%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.36(3H, s)、6.71(1H, s)、6.75(1H, brd, J=5.1Hz)、6.84(1H, d, J=3.5Hz)、7.43(1H, d, J=3.5Hz)、8.24(1H, d, J=5.3Hz)。LC/MS(M+H)⁺: 192。HPLC保持時間(条件A): 1.285分。

【0141】

D) tert-ブチル(6-(チアゾリル-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルカルバメートの合成

1. tert-ブチル(6-クロロピリジン-3-イル)メチルカルバメートの合成

【化 10】



(6-クロロピリジン-3-イル)メタンアミン(6.56g、46.01mmol)のジクロロメタン攪拌溶液(50mL)を、室温で、トリエチルアミン(11.2mL、80.51mmol、1.75eq)およびジ-tert-ブチル-ジカルボネート(12.55g、57.51mmol、1.25eq)で処理して、この混合液を終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を混合液に加えて、二相に分離した。水相をジクロロメタン(3×)で抽出し、有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題物質を固形物として得た(12.17g、>100%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.47(9H, s)、4.33(1H, d, J=6.1Hz)、4.95(1H, brs)、7.32(1H, d, 8.0Hz)、7.64(1H, brdd, J=7.8および1.5Hz)、8.33(1H, d, J=2.0Hz)。微量のNEt₃HCl塩を、NMRで検出した。LC/MS (M+H)⁺: 243。該化合物を、そのまま次の反応で用いた。

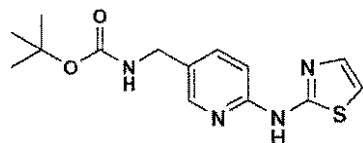
10

【0142】

2-tert-ブチル(6-(チアゾリル-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルカルバメートの合成

20

【化 11】



tert-ブチル(6-クロロピリジン-3-イル)メチルカルバメート(13.06g、~53.9mmol、粗製)、2-アミノチアゾール(8.10g、80.9mmol、1.5eq)、炭酸ナトリウム(8.00g、75.5mmol)、XANTPHOS(0.374g、0.647mmol、0.012eq)のTHF懸濁液(125mL、アルゴンで5分間バブリングした)をアルゴンでさらに5分間、再びバブリングした。次いで、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.198g、0.216mmol、0.004eq)を懸濁液に加えて、130℃で1日間加熱した。さらに、XANTPHOS(0.374g)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.198g)を再び加えて、反応液を130℃で終夜加熱した。混合物を室温まで冷却して、ろ過した。得た固形物を水中で懸濁して、1時間攪拌した。ろ過後、得た固形物を減圧下で終夜乾燥した。THFろ液を蒸発させ、残渣をメタノールからトリチュレートして、固形物を得た。該固形物を合わせて、表題物質を得た(13.91g、84%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.39(9H, s)、4.06(1H, d, J=6.1Hz)、6.99(1H, d, J=3.5Hz)、7.02(1H, d, J=8.6Hz)、7.37(1H, d, J=3.5Hz)、7.39(1H, brs)、7.58(1H, dd, J=8.6および2.0Hz)、8.15(1H, brd, J~1.8Hz)、11.21(1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 307。HPLC保持時間(条件A): 1.247分。

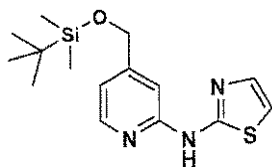
30

40

【0143】

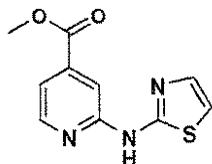
E) 4-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンの合成

【化 1 2】



1. 2-(チアゾール-2-イルアミノ)イソニコチン酸メチルの合成

【化 1 3】

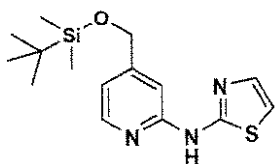


2-クロロイソニコチン酸メチル (15.0 g、87.42 mmol)、2-アミノチアゾール (10.50 g、104.9 mmol)、炭酸ナトリウム (12.97 g、122.4 mmol、1.4 eq) および XANTPHOS (0.607 g、1.049 mmol、0.012 eq) のトルエン懸濁液 (300 mL、アルゴンで5分間バブリングした) をアルゴンでさらに5分間、再びバブリングした。次いで、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.320 g、0.349 mmol、0.004 eq) を懸濁液に加えて、100℃で5日間加熱した。該混合物を室温まで冷却して、ろ過した。得た固形物を水中で懸濁して、1時間攪拌した。ろ過後、得た固形物を減圧下で終夜乾燥して、表題物質を固形物として得た (14.17、69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.90 (3H, s)、7.07 (1H, d, J = 3.54)、7.32 (1H, dd, J = 5.31, 1.26 Hz)、7.43 (1H, d, J = 3.79 Hz)、7.61 (1H, s)、8.48 (1H, d, J = 4.55 Hz)、11.56 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 236。HPLC 保持時間 (条件A): 1.182 分。

【0144】

2. 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンの合成

【化 1 4】



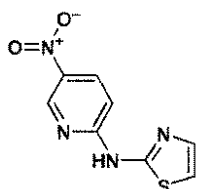
2-(チアゾール-2-イルアミノ)イソニコチン酸メチル (14.17 g、60.23 mmol) のテトラヒドロフラン攪拌懸濁液 (385 mL) を、23℃で、水素化アルミニウムリチウム (2.51 g、66.25 mmol) で処理した。反応液を23℃で1時間攪拌し、次いで水酸化ナトリウム (5N、20 mL) を混合液に加えて、さらに2時間再び攪拌した。固形物をろ過して、テトラヒドロフランおよび水で洗浄した。洗浄液およびろ液を合わせて、濃縮し、粗アルコールを得た (11.17 g)。粗アルコールをN,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) に溶解し、得た溶液を23℃で、イミダゾール (6.60 g、97.01 mmol) および tert-ブチルジメチルシリルクロリド (12.19 g、80.84 mmol) で処理した。反応液を1時間攪拌し、次いで tert-ブチルジメチルシリルクロリド (6.0 g) を再び加えて、反応液をさらに30分間攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミドを加えて、残渣をジクロロメタン/水/飽和塩化アンモニウムに移した。有機相を分離し、水相をジクロロメタン (3×) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (Biotage、0%から70%酢酸エチル/ヘキサン溶

液)により精製して、表題物質を得た(10.55g、2段階で61%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.15 (6H, s)、0.98 (9H, s)、4.76 (2H, s)、6.81 (1H, brd, $J=5.05\text{Hz}$)、6.84 (1H, d, $J=3.54\text{Hz}$)、6.95 (1H, s)、7.48 (1H, d, $J=3.54\text{Hz}$)、8.30 (1H, brd, $J=5.31\text{Hz}$)、9.79 (1H, s)。LC/MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 322。HPLC保持時間(条件A): 1.800分。

【0145】

F) N-(5-ニトロピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミンの合成

【化15】



10

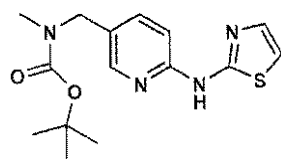
2-クロロ-5-ニトロピリジン(8.4g、53mmol)およびチアゾール-2-アミン(7.6g、76mmol)のTHF溶液(250mL)を、0℃に冷却した。ナトリウムtert-ブトキシド(30%w/w THF、80mL)を、15分かけて徐々に加えた。次いで、反応混合物を徐々に室温まで加温し、16時間攪拌した。次いで、攪拌しながら、反応混合物を氷/水(1.2L)が1/1の混合物中に注いだ。固形物をろ過し、空気乾燥して、粉末を得た(9.74g、83%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.17 (d, $J=9.35\text{Hz}$, 2H)、7.20 (d, $J=3.54\text{Hz}$, 1H)、7.49 (d, $J=3.54\text{Hz}$, 1H)、8.43 (dd, $J=9.35$, 2.78Hz, 1H)、9.15 (d, $J=2.78\text{Hz}$, 1H)、12.17 (s, 1H)。LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 223。

20

【0146】

G) tert-ブチルメチル((6-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル)カルバメートの合成

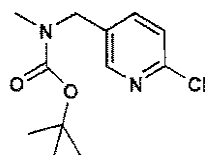
【化16】



30

1. tert-ブチル(6-クロロピリジン-3-イル)メチル(メチル)カルバメートの合成

【化17】



40

tert-ブチル(6-(チアゾリル-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルカルバメート(1.52g粗製、~6.28mmol)のTHF溶液(10mL)を、0℃で、水素化ナトリウム(鉱油中60%、0.360g、9.42mmol)で処理した。次いで、反応液を23℃で45分間攪拌し、次いでヨードメタン(0.47mL、7.53mmol)を加えて、反応液を終夜攪拌した。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、二相に分離した。水相を酢酸エチル(3×)で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製の表題物質を得た(1.50g)。残渣をBiotage(ヘキサン/エチルアセテート、3:1から1:3)で精製して、表題物質を得た(1.24g、77%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ

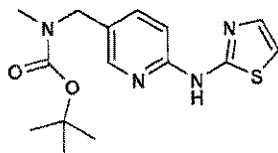
50

ppm: 1.50 (9H, s) 2.86 (2H, d, $J=19.70$ Hz) 4.42 (s, 3H) 7.33 (1H, d, $J=8.08$ Hz) 7.57 (1H, d, $J=17.94$ Hz) 8.30 (1H, d, $J=1.77$ Hz)。LCMS ($M+H$)⁺: 257、259。HPLC 保持時間 (条件B): 1.743 分。

【0147】

2. tert-ブチルメチル ((6-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル)カルバメートの合成

【化18】



10

2-アミノチアゾール (0.556 g, 5.55 mmol, 1.15 eq)、tert-ブチル (6-クロロピリジン-3-イル)メチル (メチル)カルバメート (1.24 g, 4.83 mmol)、炭酸ナトリウム (0.717 g, 6.76 mmol, 1.4 eq) および XANTPHOS (0.034 g, 0.058 mmol, 0.012 eq) の THF 懸濁液 (12 mL、アルゴンで5分間バブリングした)を、アルゴンでさらに5分間、再びバブリングした。次いで、トリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.018 g, 0.019 mmol, 0.004 eq) を該懸濁液に加えて、130℃で18時間加熱した。トリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.018 g, 0.019 mmol, 0.004 eq) および XANTPHOS (0.034 g, 0.058 mmol, 0.012 eq) を再び加えて、反応液をさらに18時間攪拌した。同じことを、2回目も繰り返した。混合物を室温まで冷却して、ろ過した。該 THF ろ液を蒸発させ、残渣 (1.72 g) を Biotage シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、1:1 から 0:1) で精製して、表題物質を得た (0.934 g, 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.52 (9H, s)、2.84 (3H, s)、4.40 (2H, s)、6.86 (1H, d, $J=3.54$ Hz)、6.92 (1H, d, $J=8.59$ Hz)、7.44 (1H, d, $J=3.79$ Hz)、7.57 (1H, d, $J=19.45$ Hz) 8.27 (1H, s)。

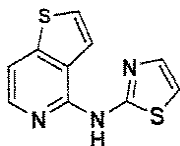
20

30

【0148】

H) N-(チアゾール-2-イル)チエノ [3, 2-c]ピリジン-4-アミンの合成

【化19】



フラスコに 4-クロロチエノ [3, 2-c]ピリジン ((New, James S. et al. J. Med. Chem., 32(6), p. 1147-1156 (1989)) (2.307 g, 13.6 mmol)、2-アミノチアゾール (1.67 g, 16.68 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.225 g, 0.25 mmol)、XANTPHOS (0.424 g, 0.73 mmol)、および K₃PO₄ (4.08 g, 19.22 mmol) を充填し、アルゴン (3×) でパージした。次いで、ジオキサン (54 mL) を加えて、混合物を再びアルゴン (5×) でパージした。アルゴン下で終夜攪拌しながら、反応液を 100℃ に加熱した。次いで、反応液を室温まで冷却して、沈殿物を得た。この混合物を THF で希釈し、セライトを通じてろ過して、THF で洗浄した。次いで、SiO₂ を加え、混合物を濃縮し、いくつかの Biotage シリカゲルクロマトグラフィー (5% から 100% 酢酸エチル/ヘキサン溶液; 10% から 100% (2:1 = ジクロロメタン:アセトン) ジクロロメタン溶液; 10% から 100% (10% メタノール/ジクロロメタン溶液) ジクロロメタン溶液) で精製して、表題物質を固形物として得た (1.97 g, 6

40

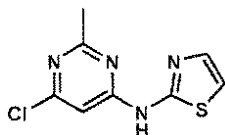
50

2%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.59 (1H, s)、8.20 (1H, d, $J=5.56$ Hz)、8.13 (1H, d, $J=5.81$ Hz)、7.80 (1H, d, $J=5.56$ Hz)、7.60 (1H, d, $J=5.56$ Hz)、7.47 (1H, d, $J=3.54$ Hz)、7.07 (1H, d, $J=3.79$ Hz)。LC/MS ($M+H$) $^+$: 234。HPLC 保持時間 (条件 I): 1.73 分。

【0149】

I) N-(6-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-アミンの合成

【化20】



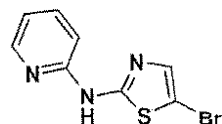
冷却下 (0℃)、2-アミノチアゾール (3.05 g、0.0305 mol)、4,6-ジクロロ-2-メチルピリジン (5.84 g、0.0358 mol) の THF 攪拌懸濁液 (50 mL) に、取り付けした漏斗を用いて 10 分にわたり $t\text{-BuOK}$ 溶液 (40 mL、30 重量% THF 水溶液、0.1069 mol) を滴下して加えた。反応液を終夜かけて、徐々に室温に戻した。反応液に水 (40 mL) を加えて、得た澄明な溶液をクロロホルム、次いでクロロホルム/メタノール (4:1) で抽出した。抽出液を合わせて、ほぼ濃縮乾固し、沈殿物を得た。固形物をろ過により回収し、表題物質を固形物として得た (3.559 g)。ろ液を濃縮乾固し、得た固形物を沸騰メタノールに溶解し、いくらかの水を加え終夜かけて沈殿させた。固形物をろ過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥して、表題物質を固形物として得た (1.451 g)。抽出液の水層を 10% HCl で酸性にし、沈殿物を形成させた。該固形物をろ過により回収し、水で洗浄して、表題物質を固形物として得た (1.559 g)。これらの固形物を合わせて、表題物質を得た (6.569 g、95%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.53 (3H, s)、6.90 (1H, s)、7.21 (1H, d, $J=3.5$ Hz)、7.46 (1H, d, $J=3.5$ Hz)、11.87 (1H, s)。LC/MS ($M+H$) $^+$: 227、229。HPLC 保持時間 (条件 E): 1.427 分。

【0150】

臭化物およびチオシアン化物

A) 5-ブロモ-N-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミンの合成

【化21】



N-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン (9.76 g、55.07 mmol) の脱気クロロホルム攪拌懸濁液 (180 mL) に、23℃で臭素 (3.11 mL、60.6 mmol、1.1 eq) を加えた。反応液を 15 分間攪拌し、続いて LC/MS を用いた。臭素 (2 × 0.3 mL) を加えて、反応を完了させた。混合物を 0℃ に冷却し、10% NaHSO₃ 水溶液 (150 mL) を加えた。懸濁液の色が変わり、固形物をろ過して、水で洗浄し、終夜減圧下で乾燥した。表題化合物を固形物として得た (10.79 g、77%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6.94–6.99 (1H, m)、7.04 (1H, d, $J=8.34$ Hz)、7.45 (1H, s)、7.74 (1H, td, $J=7.83$, 1.77 Hz)、8.31 (1H, d, $J=5.31$ Hz)、11.54 (1H, s)。LC/MS ($M+H$) $^+$: 256、258; ($M-H$) $^-$: 254、256。

【0151】

表1で述べる臭化物を、5-ブロモ-N-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-ア

10

20

30

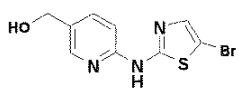
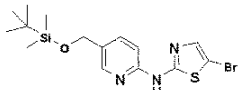
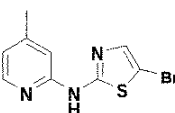
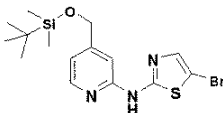
40

50

ミンを製造するために記載した手順に従って、製造した。

【表 1】

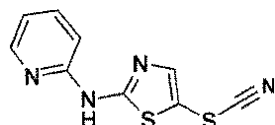
表 1

構造	化合物名	LC/MS (M+H) ⁺	保持時間 (分)	HPLC 条件
	(6-(5-ブロモチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール	286, 288	1.183	A
	5-ブロモ-N-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン	400, 402	2.523	A
	5-ブロモ-N-(4-メチルピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン	270, 272	1.407	A
	5-ブロモ-N-(4-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン	400, 402	2.398	A

【0152】

B) N-(ピリジン-2-イル)-5-チオシアナトチアゾール-2-アミンの合成

【化 2 2】

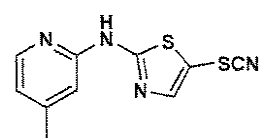


0℃で、N-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン(4.26g、24mmol)およびチオシアン酸ナトリウム(3.9g、48mmol、2eq)のメタノール懸濁液(100mL)に、臭素(1.23mL、24mmol、1eq)を2分かけて徐々に加え、次いで温度を23℃に上げて、混合物を3時間攪拌した。得た懸濁液を攪拌冷水(400mL)に加え、得た沈殿物をろ過により回収し、減圧下で乾燥した(4.5g、80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.00-7.08(1H, m)、7.11(1H, d, J=8.34Hz)、7.74-7.84(1H, m)、7.89(1H, s)、8.39(1H, d, J=5.05Hz)、11.93(1H, s)。LC/MS(M+H)⁺: 235。

【0153】

C) N-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-チオシアナトチアゾール-2-アミンの合成

【化 2 3】



4-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン(15.4g、80.5mmol)およびチオシアン酸ナトリウム(13.06g、161.05mmol)のメタノール懸濁液(250mL)に、臭素(4.55mL、88.57mmol)を20分かけて滴下して加えた。該混合物を23℃で攪拌した。1時間後、HPLCは完全な変換を示した。混合物をH₂O(700mL)で希釈し、ロータリーエバポレーター(rotovap)で濃縮して、メタノールの主要部分を除去した。得た沈殿物をろ過により回収し

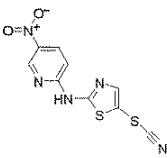
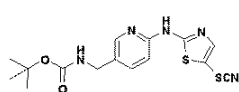
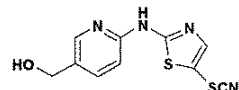
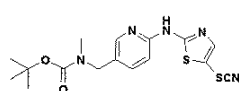
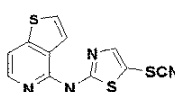
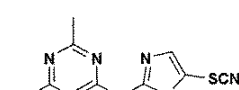
、減圧下で乾燥して、表題物質を得た（16.6g、100%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ（ppm）：2.31（3H, s）、6.89（1H, d, J=5.30 Hz）、6.91（1H, s）、7.87（1H, s）、8.24（1H, d, J=5.05 Hz）、11.85（1H, s）。HPLC保持時間（条件A）：1.585分。

【0154】

表2で示されるチオシアン化物を、N-（ピリジン-2-イル）-5-チオシアナトチアゾール-2-アミンまたはN-（4-メチルピリジン-2-イル）-5-チオシアナトチアゾール-2-アミンを製造するのに記載した手順に従って（実施例BまたはC）、製造した。

【表2】

表2

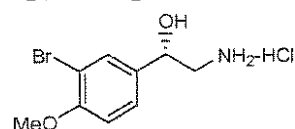
構造	化合物名	LC/MS (M+H) ⁺	保持時間 (分)	HPLC 条件
	N-（5-ニトロピリジン-2-イル）-4-チオシアナトチアゾール-2-アミン	223	1.532	B
	tert-ブチル（6-（5-チオシアナトチアゾール-2-イルアミノ）ピリジン-3-イル）メチルカルバメート	364	1.802	B
	（6-（5-チオシアナトチアゾール-2-イルアミノ）ピリジン-3-イル）メタノール	265	1.340	B
	tert-ブチルメチル（6-（5-チオシアナトチアゾール-2-イルアミノ）ピリジン-3-イル）メチル）カルバメート	378	2.102	A
	N-（5-チオシアナトチアゾール-2-イル）チエノ〔3, 2-c〕ピリジン-4-アミン	291	1.94	I
	N-（6-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル）-5-チオシアナトチアゾール-2-アミン	284, 286	1.637	E

【0155】

アミン

A）（S）-2-アミノ-1-〔3-プロモ-4-メトキシフェニル〕エタノール塩酸塩の合成

【化24】



1.（S）-1-〔4-メトキシ-3-プロモフェニル〕-2-クロロエタノールの合成

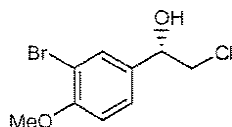
10

20

30

40

【化 2 5】

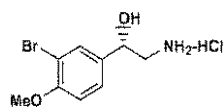


(S)－メチルーCBS－オキサザボロリジン（1 Mトルエン溶液、0.745 mL、0.745 mmol）およびBH₃－THF（8 mL、8 mmol）溶液に、BH₃－THF（19 mL、19 mmol）溶液およびクロロケトン（10.03 g、37.98 mmol）のTHF溶液（19 mL）を同時に加えた。それぞれの溶液を、30分かけて滴下して加えた。溶液を1時間攪拌し、メタノール（50 mL）を徐々に加えながら、クエンチした。溶液を濃縮し、残渣をショートシリカゲルカラム（1：1＝ヘキサン／酢酸エチル）でクロマトグラフィーし、定量的収率（10.0 g）でクロロヒドリンを油状物として得た。IR（KBr）1053、1258、3406 cm⁻¹；¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.59（s, 1H）、7.30（dd, J=2.16 Hz, 1H）、6.90（d, J=8.46 Hz, 1H）、4.83（dd, J=3.57 Hz, 1H）、3.90（s, 3H）、3.64（ddd, J=3.6, 11.1, 8.7, 2H）、2.04（bs, 1H）。¹³C NMR（CDCl₃, 75.5 MHz）δ 155.9、133.5、131.1、126.3、111.9、73.1、60.4、56.3、50.7。

【0156】

2. (S)－2－アミノ－1－[3－ブロモ－4－メトキシフェニル] エタノール塩酸塩の合成

【化 2 6】

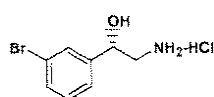


クロロヒドリン（10.0 g、37.9 mmol）のメタノール溶液（120 mL）に、－40℃でアンモニア（100 g）を加えた。該溶液を耐圧瓶に密封し、周囲温度に加熱して、48時間攪拌した。該溶液を冷却し、開栓した。アンモニアを蒸発させて、溶液を濃縮した。残渣をエタノール／酢酸エチルから結晶化して、固形物を得た（3.83 g、35%）。該物質を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム中でBoc₂Oと反応させ、95%ヘキサン／エタノールを溶離液として、chiralcel OJ カラムで、キラルHPLCを用いて分析し、98% eeまで決定した。さらなる固形物を回収し、－2.96 gと1.41 gで全部で75%の収率だった。LRMS（M+H）⁺ 246；IR（cm⁻¹, KBr）1055、1261、3001、2948、3356；¹H NMR（500 MHz, DMSO）δ 8.09（bs, 2H）、7.58（s, 1H）、7.36（dd, J=2.05, 6.45 Hz, 1H）、7.11（d, J=8.5 Hz, 1H）、6.10（s, 1H）、4.80（m, 1H）、3.84（s, 3H）、3.00（ddd, J=2.7, 12.6, 9.5 Hz, 2H）；¹³C NMR（DMSO, 75.5 MHz）δ 154.8、135.4、130.4、126.6、112.4、110.4、67.9、56.2、45.4。

【0157】

B) (S)－2－アミノ－1－[3－ブロモフェニル] エタノール塩酸塩の合成

【化 2 7】



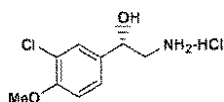
表題物質を、(S)－2－アミノ－1－[3－クロロ－4－メトキシフェニル] エタノール塩酸塩の合成で述べられた一般的な手順に従って、製造した。LRMS（M+H）⁺ 217.9；IR（KBr, cm⁻¹）3025、3443、2891；¹H NMR（5

00 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (bs, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.35 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 6.17 (s, 1H)、4.82 (m, 1H)、3.08 (ddd, $J=2.6, 12.7, 9.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75.5 MHz) δ 144.4、130.5、128.7、125.0、121.6、68.3、45.1。

【0158】

C) (S)-2-アミノ-1-[3-クロロ-4-メトキシフェニル]エタノール塩酸塩の合成

【化28】

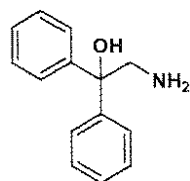


表題物質を、(S)-2-アミノ-1-[3-クロロ-4-メトキシフェニル]エタノール塩酸塩の合成で述べられた一般的な手順に従って、製造した。LRMS $[M+H]^+$ 202; IR (KBr, cm^{-1}) 3354、3003、2949、1288、1064; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (brs, 3H)、7.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.31 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H)、7.14 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)、6.11 (s, 1H)、4.81 (m, 1H)、3.84 (s, 3H)、2.99 (dd, $J=13, 3.5$ Hz, 1H)、2.83 (dd, $J=12.5, 9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 153.9、135.0、127.3、125.8、120.8、112.6、68.0、56.1、45.5; Elemental Analysis $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{-HCl}$ 計算値: C、45.39; H、5.50; N、5.88。実測値: C、45.38; H、5.43; N、5.70。

【0159】

D) 2-アミノ-1, 1-ジフェニルエタノールの合成

【化29】

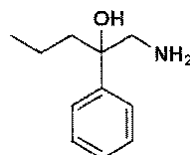


PhMgIは、Et₂O (15 mL) 中の PhI (1.45 mL、12.85 mmol) を、Et₂O (5 mL) 中の Mg (942 mg、38.66 mmol) に少量ずつ加えることによって製造した。沸騰が止まって、反応が完了すると、攪拌しながら、2-アミノアセトフェノン・HCl (517.5 mg、3.00 mmol) を少量ずつ固形物として加えた。加えるのが完了すると、反応液を40℃の水浴で2.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、氷を、続いて10% HCl 水溶液 (50 mL) を加えた。水相をエーテルで抽出し、NH₄OHで塩基性にした。有機相を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮して、該生成物を固形物として得た (383.6 mg、60%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41–7.45 (m, 2H)、7.31 (t, $J=7.45$ Hz, 2H)、7.22 (t, $J=7.33$ Hz, 1H)、3.39 (s, 1H)。

【0160】

E) 1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オールの合成

【化30】



10

20

30

40

50

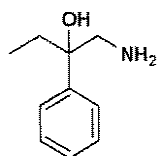
表題物質を、2-アミノ-1,1-ジフェニルエタノールの合成の手順に従って（実施例D）、製造した。n-PrMgI（n-PrI（1.20mL）およびMg（983mg）から製造）を、2-アミノアセトフェノン・HCl攪拌懸濁液（515mg、3.00mmol）に加えた。ワークアップ後、表題物質を油状物として得た（68.9mg）：¹HNMR（400MHz，CDCl₃） δ ppm 7.29–7.41（m，4H）、7.18–7.24（m，1H）、3.10（d，J=12.88Hz，1H）、2.81（d，J=12.38Hz，1H）、1.63–1.75（m，2H）、1.28–1.40（m，1H）、0.98–1.10（m，1H）、0.82（t，J=7.33Hz，3H）。

【0161】

10

F) 1-アミノ-2-フェニルブタン-2-オールの合成

【化31】



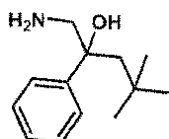
表題物質を、2-アミノ-1,1-ジフェニルエタノールの合成の手順に従って（実施例D）、製造した。EtMgI（EtI（1.05mL、12.85mmol）およびMg（944mg）から製造）を、2-アミノアセトフェノン・HCl攪拌懸濁液（514.5mg、3.00mmol）に加えた。ワークアップおよびHCl塩形成の後、表題物質を固形物として得た（195mg）。¹HNMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 7.71（s，2H）、7.43–7.46（m，2H）、7.33–7.41（m，2H）、7.27（t，J=7.20Hz，1H）、3.04–3.14（m，2H）、1.73–1.81（m，2H）、0.59（t，J=7.45Hz，3H）。

20

【0162】

G) 1-アミノ-4,4-ジメチル-2-フェニルペンタン-2-オールの合成

【化32】



30

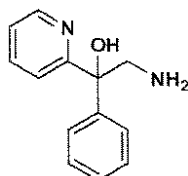
表題物質を、2-アミノ-1,1-ジフェニルエタノールの合成の手順に従って（実施例D）、製造した。2,2-ジメチルプロピルマグネシウムブロミド（2,2-ジメチルプロピルブロミド（1.65mL、12.8mmol）およびMg（942mg）から製造）を2-アミノアセトフェノン・HCl攪拌懸濁液（515mg、3.00mmol）に加えた。ワークアップ後、表題物質を油状物として得て（257mg）、それを該HCl塩に変換して固形物を得た（277mg、38%）。¹HNMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 8.20（1H，d，J=6.82Hz）、7.60–7.37（4H，m）、3.08（1H，dd，J=12.6，5.8Hz）、3.00（1H，dd，J=12.6，5.8Hz）、1.85（1H，d，J=14.4Hz）、1.79（1H，d，J=14.6Hz）、0.64（9H，s）。

40

【0163】

H) 2-アミノ-1-フェニル-1-（ピリジン-2-イル）エタノールの合成

【化33】



50

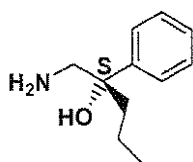
冷却下（ -78°C ）、2-ブロモピリジン（ 0.38 mL 、 4.0 mmol ）のTHF攪拌溶液（ 40 mL ）に、アルゴン下、 $t\text{-BuLi}$ （ 5.2 mL 、 8.8 mmol ）を滴下して加えた。30分後、2-アミノアセトフェノン・HCl（ 687 mg 、 4.00 mmol ）を固形物として一度に加えた。浴を温めて、反応液を徐々に室温に戻した。水を加え、反応混合物をEtOAcで抽出し、乾燥し（ MgSO_4 ）、ろ過し、濃縮して、固形物を得た。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、油状物を得た（ 68 mg ）。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz 、 CDCl_3 ） δ ppm 8.50（d, $J=4.80\text{ Hz}$, 1H）、7.70–7.19（m, 8H）、3.72（d, $J=13.14\text{ Hz}$, 1H）、3.38（d, $J=13.14\text{ Hz}$, 1H）。

【0164】

10

I) (S)-1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オールの合成

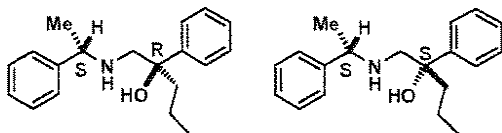
【化34】



1. (2S)-2-フェニル-1-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}ペンタン-2-オール、および(2R)-2-フェニル-1-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}ペンタン-2-オールの合成

20

【化35】



2-ブロモアセトフェノン（ 10.16 g 、 51.05 mmol ）の Et_2O （ 100 mL ）溶液を、冷却下（ 0°C ）、S-(−)- α -メチルベンジルアミン（ 12.94 g 、 106.8 mmol ）の Et_2O 攪拌溶液（ 100 mL ）に、乾燥管を備えたフラスコ内で加えた。反応液を、終夜かけて室温に戻した。反応液をろ過し、固形物をエーテルで洗浄し、ろ液を冷却して -40°C とした。該溶液に、 $n\text{-PrMgBr}$ （ Et_2O （ 100 mL ）中、 $n\text{-PrBr}$ （ 13.9 mL 、 153 mmol ）、 Mg （ 5.09 g 、 209 mmol ）から製造）溶液を、取り付けた漏斗を用いて、30分かけて滴下して加えた。反応液を室温に戻した。5時間後、反応液を氷上に注ぎ、攪拌して氷を融解し、次いで相を分離した。水相をEtOAc（ $2\times$ ）で抽出し、有機相を合わせて乾燥し（ MgSO_4 ）、ろ過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し（ $5\text{--}100\%$ EtOAc/ヘキサン溶液）、二つのジアステレオマーを油状物として得た。

30

(2S)-2-フェニル-1-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}ペンタン-2-オール： 1.602 g （ 11% ）； $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz 、 CDCl_3 ） δ ppm：7.37–7.41（2H, m）、7.28–7.36（5H, m）、7.21–7.24（3H, m）、3.65（1H, q, $J=6.57\text{ Hz}$ ）、2.94（1H, d, $J=11.62\text{ Hz}$ ）、2.63（1H, d, $J=11.62\text{ Hz}$ ）、1.56–1.64（2H, m）、1.21–1.30（4H, m）、0.90（1H, m）、0.75（3H, t, $J=7.20\text{ Hz}$ ）。

40

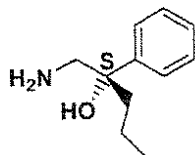
(2R)-2-フェニル-1-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}ペンタン-2-オール： 2.264 g （ 16% ）； $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz 、 CDCl_3 ） δ ppm：7.27–7.36（5H, m）、7.19–7.26（3H, m）、7.08–7.13（2H, m）、3.70（1H, q, $J=6.65\text{ Hz}$ ）、2.90（1H, d, $J=11.62\text{ Hz}$ ）、2.63（1H, d, $J=11.87\text{ Hz}$ ）、1.59–1.66（2H, m）、1.27–1.36（4H, m）、1.00（1H, m）、0.78（3H, t, $J=7.30\text{ Hz}$ ）。

50

【0165】

2. (S)-1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール

【化36】



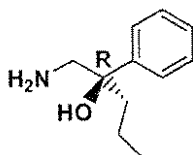
(2S)-2-フェニル-1- {[(1S)-1-フェニルエチル] アミノ} ペンタン-2-オール (0.954 g、3.37 mmol) の EtOH 溶液 (34 mL) に、Pd (OH)₂/C (10%、644 mg) を加え、次いで室温で H₂ (1 気圧) 下、終夜攪拌した。反応液にセライトを通じてろ過し、EtOH で洗浄し、ろ液を濃縮して、目的生成物を油状物として得た (609 mg、100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35–7.40 (2H, m)、7.32 (2H, t, J=7.71 Hz)、7.21 (1H, t, J=7.20 Hz)、3.10 (1H, d, J=12.38 Hz)、2.86 (1H, d, J=12.63 Hz)、2.58 (3H, s)、1.65–1.76 (2H, m)、1.28–1.39 (1H, m)、0.96–1.07 (1H, m)、0.82 (3H, t, J=7.33 Hz) ; [α]_D²⁰ = +4.2° (c=1, EtOH)。

10

【0166】

J) (R)-1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール

【化37】



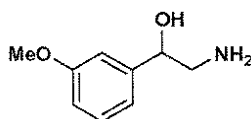
(S)-1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オールの製造で用いたのと同じ手順に従って、(2R)-2-フェニル-1- {[(1S)-1-フェニルエチル] アミノ} ペンタン-2-オール (1.364 g、4.81 mmol) から目的生成物を油状物として得た (0.768 g、89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36–7.41 (2H, m)、7.33 (2H, t, J=7.71 Hz)、7.18–7.24 (1H, m)、3.11 (1H, d, J=12.38 Hz)、2.84 (1H, d, J=12.38 Hz)、2.39 (3H, s)、1.64–1.74 (2H, m)、1.28–1.40 (1H, m)、0.97–1.08 (1H, m)、0.82 (3H, t, J=7.33 Hz) ; [α]_D²⁰ = -8.9° (c=1, EtOH)。

30

【0167】

K) 2-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)エタノールの合成

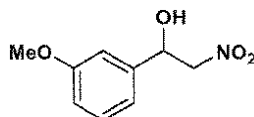
【化38】



40

1. 2-ニトロ-1-(3-メトキシフェニル)エタノールの合成

【化39】



冷却下 (0 °C)、m-アニスアルデヒド (520 mg、3.82 mmol)、ニトロメ

50

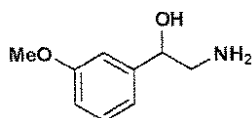
タン (0.41 mL、7.57 mmol) の MeOH 攪拌溶液 (4 mL) に、5 秒かけて 10% NaOH (0.89 mL) を加え、1 分間攪拌し、次いで 2% HOAc (6.7 mL) を加えた。反応液を 0℃ で 1 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、有機層を分離し、飽和 NaHCO₃、食塩水で洗浄して、乾燥した (MgSO₄)。ろ過し、濃縮して、わずかに不純な 2-ニトロ-1-(3-メトキシフェニル)エタノールを油状物として得た (688 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.27 (t, J = 7.83 Hz, 1H)、6.97–7.01 (m, 2H)、6.86 (dd, J = 7.83, 2.27 Hz, 1H)、5.35 (dd, J = 9.85, 3.54 Hz, 1H)、4.67 (dd, J = 12.63, 3.28 Hz, 1H)、4.54 (dd, J = 12.63, 9.86 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)。

10

【0168】

2. 2-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)エタノールの合成

【化40】



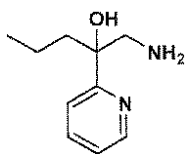
2-ニトロ-1-(3-メトキシフェニル)エタノール (688 mg、3.49 mmol)、PtO₂ (160 mg) の MeOH 懸濁液 (10 mL) を、H₂ で加圧し (40 psi)、パルスシェーカー (Parr shaker) 内で終夜振とうした。反応液を減圧し、セライトを通じてろ過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0–100% EtOAc : ヘキサン) で精製して、該生成物を油状物として得た (169 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.24 (t, J = 7.96 Hz, 1H)、6.85–6.93 (m, 2H)、6.80 (m, 1H)、4.60 (dd, J = 7.83, 4.04 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)、2.96 (dd, J = 12.76, 3.92 Hz, 1H)、2.79 (dd, J = 12.76, 7.71 Hz, 1H)、2.19 (s, 3H)。

20

【0169】

L) 1-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)ペンタン-2-オールの合成

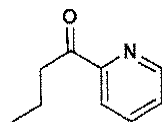
【化41】



30

1. 1-(ピリジン-2-イル)ブタン-1-オンの合成

【化42】



2-シアノピリジン (2.20 g、21.13 mmol) の Et₂O 溶液 (35 mL) を、10 分かけて、新たに製造した n-PrMgBr (Et₂O (35 mL) 中、n-PrBr (2.71 g、22.03 mmol) および Mg (0.62 g) から製造) の急速攪拌溶液に加えた。加えるのが完了すると、反応液を温水浴で 2.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、次いで水中に移し、H₂O (5 mL) で、続いて 5N H₂SO₄ (60 mL) でクエンチした。エーテル相を分離した。水相を温水で 15 分間加熱し、次いで水中で冷却し、飽和 K₂CO₃ で塩基性にした。混合物を CHCl₃ で抽出し、K₂CO₃ で乾燥した。該溶液をろ過し、濃縮し、Biotage Horizon (10–100% A = Hex, B = 2 : 1 Hex : EtOAc) で精製して、1-(ピリジン-2-イル)ブタン-1-オンを油状物として得た (1.16 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.67 (ddd, J = 4.74, 1.71, 0.88

40

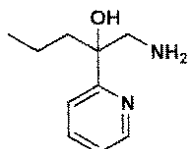
50

H z, 1 H)、8.03 (dt, $J=7.83$, 1.01 Hz, 1 H)、7.82 (td, $J=7.71$, 1.77 Hz, 1 H)、7.45 (ddd, $J=7.52$, 4.74, 1.14 Hz, 1 H)、3.15–3.21 (m, 2 H)、1.71–1.80 (m, $J=7.43$, 7.43, 7.43, 7.43, 7.43 Hz, 2 H)、1.00 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)。

【0170】

2. 1-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)ペンタン-2-オールの合成

【化43】



10

TMSCN (1.10 mL, 8.25 mmol)、続いて ZnI_2 (163 mg, 0.51 mmol) を連続して、アルゴン下で攪拌しながら、無溶媒の1-(ピリジン-2-イル)ブタン-1-オン (1.131 g, 7.58 mmol) に加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。THF (13 mL) をシアノヒドリンに加え、次いでアルゴン下で攪拌しながら、これを LAH (462 mg, 12.17 mmol) の THF 溶液 (30 mL) に、カニューレで10分かけて、徐々に滴下して加えた。加えるにつれて、反応液は温まった。加えるのが終わると、反応液を1時間加熱還流し、次いで室温まで冷却し、次いで水中で冷却した。冷却した反応混合物に、攪拌しながら $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ を加えた。反応液を終夜攪拌し、浴を温めて室温に戻した。反応液をろ過し、固形物を EtOAc で洗浄し、有機相を10% HCl (2×) で抽出し、水性抽出物を合わせて、 Et_2O で洗浄した。水相を5M NaOHで塩基性にし (pH~12)、NaClで飽和させ、次いで Et_2O (3×) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、濃縮して、1-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)ペンタン-2-オールを油状物として得た (695 mg)。 ^1H NMRは、これが ROTMS:ROH の混合物で1:1.6であることを示した。目的生成物の ^1H NMR: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.53 (m, 1 H)、7.64 (td, $J=7.58$, 1.77 Hz, 1 H)、7.58 (dt, $J=7.83$, 1.14 Hz, 1 H)、7.10 (ddd, $J=7.33$, 4.80, 1.26 Hz, 1 H)、3.32 (d, $J=13.64$ Hz, 1 H)、2.87 (d, $J=13.64$ Hz, 1 H)、0.75 (m, 3 H)。

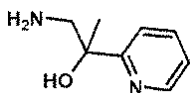
20

30

【0171】

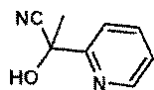
M) 1-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-オールの合成

【化44】



1. 2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)プロパニトリルの製造

【化45】



40

2-アセチルピリジン (500 mg, 4.128 mmol)、 ZnI_2 (64 mg, 0.201 mmol) の THF 攪拌溶液 (20 mL) に、TMSCN (0.61 mL, 4.57 mmol) を加え、次いで反応液を70℃に加熱した。2.5時間後、反応液を室温に戻し、2時間激しく攪拌しながら HCl (10 mL, 3M 水溶液) を加えた。反応液を H_2O および Et_2O で分液処理し、エーテル相を分離し、食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、濃縮し、目的生成物を油状物として得た (92 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.56–8.61 (1 H, m)、7.87 (1 H, td, $J=7.71$, 1.77 Hz)、7.59 (1 H, dt, $J=8.08$, 1.0

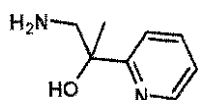
50

1 Hz)、7.40 (1H, ddd, $J=7.58, 4.80, 1.01$ Hz)、1.91 (4H, s)。

【0172】

2. 1-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール

【化46】

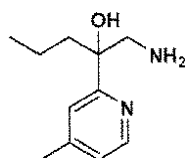


冷却下(0℃)、LiAlH₄ (57mg、1.502mmol)のTHF攪拌溶液(5mL)に、2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)プロパンニトリル(92mg、0.621mmol)のTHF溶液(5mL)を、カニューレで滴下して加えた。1時間後0℃で、粉末Na₂SO₄・10H₂Oを加え、反応液を室温に戻し、色が消失した。該固形物をろ過して除去した。ろ液を濃縮し、該生成物を油状物として得た(65mg)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm: 8.44 (1H, d, $J=4.04$ Hz)、7.76–7.86 (1H, m)、7.69 (1H, d, $J=8.08$ Hz)、7.21–7.30 (1H, m)、3.04 (1H, d, $J=13.39$ Hz)、2.86 (1H, d, $J=13.14$ Hz)、1.39 (3H, s)。

【0173】

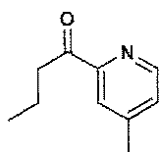
N) 1-アミノ-2-(4-メチルピリジン-2-イル)ペンタン-2-オール

【化47】



1. 1-(4-メチルピリジン-2-イル)ブタン-1-オンの合成

【化48】

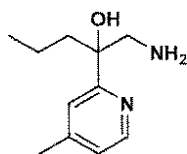


2-シアノ-4-メチルピリジン(526mg、4.45mmol)のEt₂O溶液(10mL)を、10分かけて、新たに製造したn-PrMgBr(Et₂O(10mL)中、n-PrBr(0.40mL、4.45mmol)およびMg(132mg)から製造)の急速攪拌溶液に加えた。加えるのが完了して、反応液を温水浴で2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、次いで氷中で冷却し、H₂O(1mL)、次いで5N H₂SO₄(13mL)でクエンチした。エーテル相を分離した。水相を温水で15分間加熱し、次いで氷中で冷却し、飽和K₂CO₃で塩基性にした。溶液をCHCl₃で抽出し、K₂CO₃で乾燥した。溶液をろ過し、濃縮し、1-(4-メチルピリジン-2-イル)ブタン-1-オンを油状物として得た(372mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (d, $J=4.80$ Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.27 (s, 1H)、3.17 (t, $J=7.45$ Hz, 2H)、2.41 (s, 3H)、1.69–1.79 (m, $J=7.43, 7.43, 7.43, 7.43, 7.43$ Hz, 2H)、0.99 (t, $J=7.45$ Hz, 4H)。

【0174】

2. 1-アミノ-2-(4-メチルピリジン-2-イル)ペンタン-2-オール

【化 4 9】

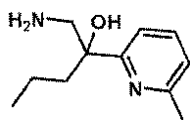


TMSCN (0.3 mL、2.28 mmol)、続いて ZnI_2 (51 mg、0.16 mmol) を連続して、アルゴン下で攪拌しながら、無溶媒の 1-(4-メチルピリジン-2-イル)ブタン-1-オン (372 mg、2.28 mmol) に加えた。反応液を室温で 4 時間攪拌した。THF (6 mL) をシアノヒドリンに加え、次いでアルゴン下で攪拌しながら、これを LAH (140 mg、3.6 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に、10 分かけてカニューレで、徐々に滴下して加えた。加えるにつれて、反応液は温まった。加えるのが終わると、反応液を 1 時間加熱還流し、次いで室温まで冷却し、次いで水中で冷却した。冷却下、攪拌しながら、反応液に $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ を加え、反応液を終夜攪拌し、浴を温めて室温に戻した。反応液をろ過し、固形物を EtOAc で洗浄し；有機相を 10% HCl (2×) で抽出した。水性抽出物を合わせ、 Et_2O で洗浄した。水相を 5M NaOH で塩基性にし (pH ~ 12)、NaCl で飽和させ、次いで Et_2O (3×) で抽出した。抽出液を合わせて乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、濃縮し、1-アミノ-2-(4-メチルピリジン-2-イル)ペンタン-2-オールを油状物として得た (330 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, $J=5.05$ Hz, 1H)、7.18 (s, 1H)、7.00 (d, $J=5.81$ Hz, 1H)、3.04 (d, $J=12.88$ Hz, 1H)、2.90 (d, $J=12.88$ Hz, 1H)、2.37 (s, 3H)、1.71 (m, 2H)、1.40 (m, 1H)、0.77-0.95 (m, 4H)。

【0175】

O) 1-アミノ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)ペンタン-2-オールの合成

【化 5 0】

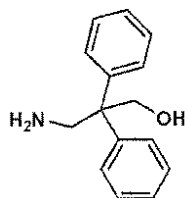


表題物質を、6-メチルピコリノニトリルおよび臭化プロピルマグネシウムを用いて、1-アミノ-2-(4-メチルピリジン-2-イル)ペンタン-2-オールの合成で記述したように (実施例 L)、製造した。LC/MS ($M+H$)⁺: 195。HPLC 保持時間 (条件 E): 1.068 分。

【0176】

P) 3-アミノ-2,2-ジフェニルプロパン-1-オールの合成

【化 5 1】



1. 3-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロパニトリルの製造

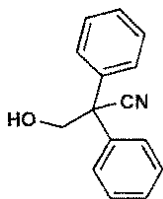
10

20

30

40

【化 5 2】

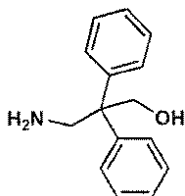


2, 2-ジフェニルアセトニトリル (2.0 g、10.35 mmol) およびパラホルムアルデヒド (1.242 g、41.399 mmol) のピリジン懸濁液 (18 mL) に、トリトン B (Triton B) (40% 水溶液、1.022 mL、2.587 mmol) を 0 °C で加えた。懸濁液は瞬時に色を変えた。冷却浴を除去し、反応液を 23 °C で、~40 時間攪拌した。次いで、反応液を酢酸 (2 mL) で酸性にし、水中 (150 mL) へ注いだ。水相をジエチルエーテル (2×) で抽出し、有機抽出物を合わせて、水 (2×)、1 N HCl (2×) および飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲル Biota g e クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 10% から 50%) で精製し、表題物質を油状物として得た (1.83 g、100%)。HPLC 保持時間 (条件 A) : 1.682 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.21 (1H, t, J = 7.20 Hz)、4.37 (2H, d, J = 6.82 Hz)、7.35–7.44 (10H, m)。

【0177】

2. 3-アミノ-2, 2-ジフェニルプロパン-1-オールの製造

【化 5 3】

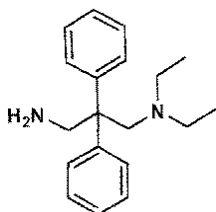


3-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルプロパニトリルのテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) を、LAH のテトラヒドロフラン懸濁液 (20 mL) に、23 °C で徐々に滴下して加えた。反応液を終夜攪拌し、次いで硫酸ナトリウム十水和物でクエンチした。得た固形物をろ過により除去し、ろ液を濃縮乾固して、表題物質を油状物として得て (0.45 g、88%)、それを次の反応でそのまま用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.49 (2H, s)、3.77 (1H, ddd, J = 6.63, 4.23 および 2.53 Hz)、3.82 (2H, s)、4.30 (2H, s)、7.25–7.36 (10H, m)。LC/MS (M+H)⁺ : 228。HPLC 保持時間 (条件 A) : 1.228 分。

【0178】

Q) N¹, N¹-ジエチル-2, 2-ジフェニルプロパン-1, 3-ジアミンの合成

【化 5 4】

1. 3-(ジエチルアミノ)-2, 2-ジフェニルプロパニトリルの製造

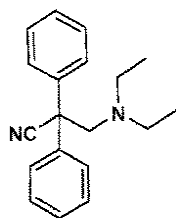
10

20

30

40

【化 5 5】

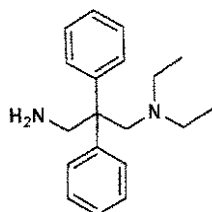


2, 2-ジフェニルアセトニトリル (0.5 g、2.59 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.155 g、5.17 mmol)、およびジエチルアミン (1.07 mL、10.35 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド混合液 (2 mL) を、100℃で1時間、電子レンジで加熱した。次いで、反応液を塩酸水 (1 N) で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。次いで、水相を飽和炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題物質を油状物として得た (0.627 g、87%)。LC/MS (M+H)⁺: 279。HPLC 保持時間 (条件 B): 2.378 分¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (6H, t, J=7.07 Hz)、2.47 (4H, q, J=7.07 Hz)、3.44 (2H, s) 7.28–7.39 (6H, m) 7.41–7.46 (4H, m)。

【0179】

2. N¹, N¹-ジエチル-2, 2-ジフェニルプロパン-1, 3-ジアミンの製造

【化 5 6】

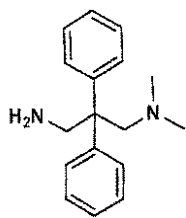


3-(ジエチルアミノ)-2, 2-ジフェニルプロパニトリル (0.627 g、2.25 mmol) のジエチルエーテル溶液 (5 mL) を、水素化アルミニウムリチウム (0.171 g、4.50 mmol) のジエチルエーテル懸濁液 (5 mL) に、0℃で徐々に加えた。得たスラリーを0℃で1.5時間攪拌した。次いで、反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、30分間攪拌して、クエンチした。次いで、反応液を酢酸エチルで希釈し、セライトを加えた。該懸濁液をろ過し、ろ液を濃縮乾固して、表題物質を油状物として得た (0.511 g、80%)。LC/MS (M+H)⁺: 283。HPLC 保持時間 (条件 B): 1.602 分¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.81 (6H, t, J=7.07 Hz)、2.19 (4H, q, J=7.07 Hz)、3.18 (2H, s)、3.51 (2H, s) 7.16–7.20 (6H, m) 7.24–7.32 (4H, m)。

【0180】

R) N¹, N¹-ジメチル-2, 2-ジフェニルプロパン-1, 3-ジアミンの合成

【化 5 7】



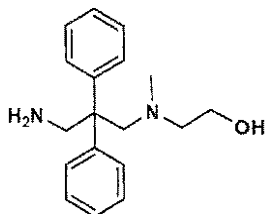
表題物質を、2-(メチルアミノ)エタノールを用いて、N¹, N¹-ジエチル-2, 2-ジフェニルプロパン-1, 3-ジアミンの合成で記述したように (実施例 Q)、製造した。

LC/MS (M+H)⁺: 255。HPLC保持時間(条件B): 1.300分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.98 (6H, s)、3.12 (2H, s)、3.54 (2H, s)、7.19–7.22 (6H, m)、7.28–7.31 (4H, m)。

【0181】

S) の合成 2-((3-アミノ-2,2-ジフェニルプロピル)(メチル)アミノ)エタノールの合成

【化58】



10

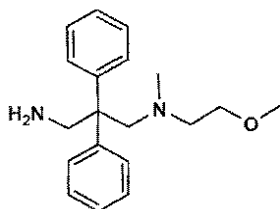
表題物質を、2-(メチルアミノ)エタノールを用いて、N¹, N¹-ジエチル-2,2-ジフェニルプロパン-1,3-ジアミンの合成で記述したように(実施例Q)、製造した。LC/MS (M+H)⁺: 285。HPLC保持時間(条件B): 1.405分。

【0182】

T) N¹-(2-メトキシエチル)-N¹-メチル-2,2-ジフェニルプロパン-1,3-ジアミンの合成

20

【化59】



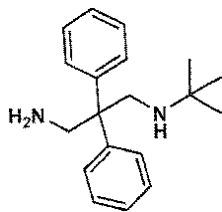
表題物質を、2-メトキシ-N-メチルエタンアミンを用いて、N¹, N¹-ジエチル-2,2-ジフェニルプロパン-1,3-ジアミンの合成で記述したように(実施例Q)、製造した。LC/MS (M+H)⁺: 299。HPLC保持時間(条件B): 1.480分。

30

【0183】

U) N¹-tert-ブチル-2,2-ジフェニルプロパン-1,3-ジアミンの合成

【化60】



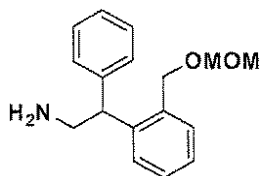
40

表題物質を、tert-ブチルアミンを用いて、N¹, N¹-ジエチル-2,2-ジフェニルプロパン-1,3-ジアミンの合成で記述したように(実施例Q)、製造した。LC/MS (M+H)⁺: 283。HPLC保持時間(条件B): 2.202分。

【0184】

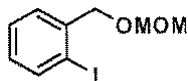
V) 2-(2-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエタンアミンの合成

【化 6 1】



1. 1-ヨード-2-((メトキシメトキシ)メチル)ベンゼンの製造

【化 6 2】

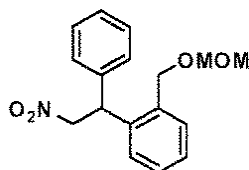


2-ヨードベンジルアルコール (6.02 g、25.72 mmol) のジクロロメタン
 攪拌溶液 (40 mL) に、連続して、ヒューニツヒ塩基 (6.8 mL、38.51 mmol)、
 続いて MOMCl (3.0 mL、39.13 mmol) を加えて、23℃で終夜攪
 拌した。反応液を飽和 NH₄Cl (30 mL) で処理し、数分間激しく攪拌し、次いで相
 を分離した。有機相をジクロロメタン (2×) で抽出した。有機物を合わせて乾燥し (M
 gSO₄)、ろ過し、琥珀色の油 (amber oil) へ濃縮し、それを Biotage Hor
 izon (10-100% (7:3 ヘキサン: EtOAc) / ヘキサン、40+M、Si
 O₂) で精製し、該生成物を油状物として得た (6.06 g)。¹H NMR (400 MHz,
 CDCl₃) δ ppm 7.83 (dd, J=7.83, 1.26 Hz, 1H)、7.45 (dd, J=7.70, 1.64 Hz, 1H)、7.35 (td, J=7.52, 1.14 Hz, 1H)、6.99 (td, J=7.58, 1.77 Hz, 1H)、4.76 (s, 2H)、4.59 (s, 2H)、3.43 (s, 3H)。

【0185】

2. 1-((メトキシメトキシ)メチル)-2-(2-ニトロ-1-フェニルエチル)ベンゼンの製造

【化 6 3】

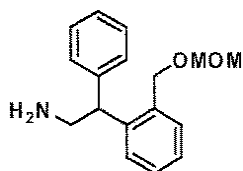


1-ヨード-2-((メトキシメトキシ)メチル)ベンゼン (4.51 g、16.22 mmol) の THF 攪拌溶液 (40 mL) に、アルゴン下、シリンジで i-PrMgBr 溶液 (9.5 mL、2.12 M Et₂O 溶液、20.14 mmol) を滴下して加えた。攪拌を 0℃で維持した。1時間後、ニトロスチレン (2.014 g、13.50 mmol) の THF 溶液 (40 mL) を、カニューレで 10分かけて加え、その間の攪拌は 0℃で維持した。30分後、反応液を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (2×) で抽出した。抽出物を合わせて乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、油状物に濃縮し、それを Biotage Horizon (10-50% EtOAc: ヘキサン、SiO₂、40+M) で精製し、該生成物を油状物として得た (2.93 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.39 (m, 1H)、7.27-7.34 (m, 3H)、7.22-7.27 (m, 5H)、5.34 (t, J=8.08 Hz, 1H)、4.94-5.03 (m, 2H)、4.73 (d, J=11.87 Hz, 1H)、4.68 (q, J=6.57 Hz, 2H)、4.57 (d, J=11.87 Hz, 1H)、3.42 (s, 3H)。

【0186】

3. 2-(2-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエタンアミンの製造

【化 6 4】



ラネーニッケル (3.4 g) をパール (Parr) フラスコに入れ、MeOH (3×) で洗浄し、次いで 1-((メトキシメトキシ)メチル)-2-(2-ニトロ-1-フェニルエチル)ベンゼン (2.93 g、9.72 mmol) を MeOH (150 mL) 中で加えた。フラスコをパールシェーカー (Parr shaker) に取り付け、まずアルゴン (3×) で、
 次いで H₂ (3×) でパージし、次いで ~35 psi に加圧して、週末かけて振とうした。反応液を減圧して、次いでろ過し、濃縮し、油状物を得た (3.22 g)。残渣を CHCl₃ に溶解し、乾燥し (MgSO₄)、セライトを通じてろ過し、濃縮して、該生成物を油状物として得た (2.57 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 (s, 4H)、7.13–7.31 (m, 5H)、4.70 (d, J = 11.87 Hz, 3H)、4.66 (s, 3H)、4.51 (d, J = 11.62 Hz, 2H)、4.35 (t, J = 6.06 Hz, 1H)、3.39 (s, 3H)。

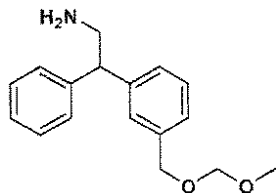
10

【0187】

W) 2-(3-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエタンアミンの合成

20

【化 6 5】



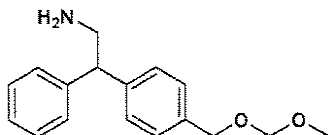
表題物質を、3-ヨードベンジルアルコールを用いて、2-(2-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエタンアミンの合成で記述したように (実施例 V)、製造した。LC/MS (M+H)⁺: 272。HPLC 保持時間 (条件 A): 1.213 分。

30

【0188】

X) 2-(4-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエタンアミンの合成

【化 6 6】



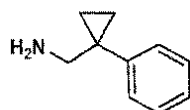
表題物質を、4-ヨードベンジルアルコールを用いて、2-(2-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエタンアミンの合成で記述したように (実施例 V)、製造した。LC/MS (M+H)⁺: 272。HPLC 保持時間 (条件 B): 1.248 分。

40

【0189】

Y) (1-フェニルシクロプロピル)メタンアミンの合成

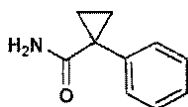
【化 6 7】



50

1. 1-フェニルシクロプロパンカルボキサミドの製造

【化68】



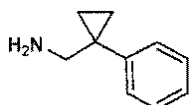
塩化チオニル（0.225 mL、3.08 mmol）を、1-フェニルシクロプロパンカルボン酸（0.50 g、3.08 mmol）の、トルエン（10 mL）およびDMF（0.3 mL）溶液に徐々に加えた。次いで、反応液を還流で2時間加熱し、次いで23℃に冷却し、アンモニア（2 Mメタノール溶液、10 mL）溶液で処理した（徐々に加えた）。次いで、反応液を23℃で終夜攪拌した。次いで、反応液を塩酸（1 N）で希釈し、酢酸エチル（3×）で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製の表題物質を固形物として得て（0.474 g、95%）、それを次の反応でそのまま用いた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：1.11（2 H, q, J=3.79 Hz）、1.60–1.66（2 H, m）、5.34（1 H, br s）、5.91（1 H, br s）、7.31–7.41（3 H, m）、7.43–7.47（2 H, m）。HPLC保持時間（条件B）：1.225分。

10

【0190】

2. (1-フェニルシクロプロピル)メタンアミンの製造

【化69】



20

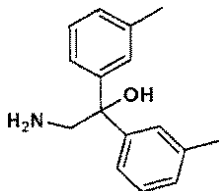
1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド（0.450 g、2.79 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（5 mL）を、LAH（0.117 g、3.07 mmol）のテトラヒドロフラン懸濁液（5 mL）に、23℃で2分かけて、徐々に加えた。次いで、反応液を65℃で6時間加熱した。反応液をロッシェル塩（1 N水溶液、10 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×）で抽出した。次いで、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗製の表題物質を油状物として得て（0.200 g、49%）、それを次の反応でそのまま用いた。アリコートでプレパラティブHPLC（酢酸アンモニウム／水／アセトニトリル）で精製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, 酢酸塩）δ：0.83–0.94（4 H, m）、1.98（3 H, s）、2.90（2 H, s）、4.98（3 H, br s）、7.23–7.37（5 H, m）。

30

【0191】

Z) 2-アミノ-1, 1-ジ-m-トリルエタノールの合成

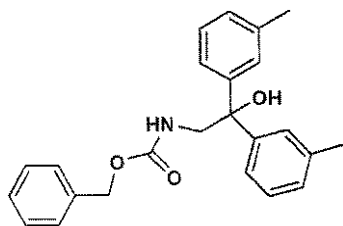
【化70】



40

1. ベンジル 2-ヒドロキシー-2, 2-ジ-m-トリルエチルカルバメートの製造

【化71】



3-プロモトルエン（0.8 mL、6.6 mmol）を、Mgターニング（turnings）

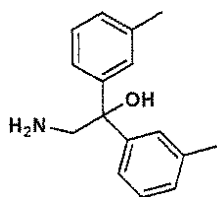
50

(0.312 g、1.3 mmol) にジエチルエーテル (5 mL) 中で加え、またヨード結晶も加えた。反応液を 30 分間攪拌した。次いで、溶液を別のフラスコに移し (ピペットで)、過剰 Mg から分離した。次いで、カルボベンジルオキシグリシンメチルエステル (0.294 g、1.32 mmol) のジエチルエーテル溶液 (3 mL) をグリニャール試薬溶液に加えて、反応液を 1 時間攪拌した。次いで、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、水相を酢酸エチル (3×) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を Biotage クロマトグラフィー (10% から 10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題物質を油状物として得た (0.309 g、62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.26 (6H, s)、3.82 (2H, d, J=5.81 Hz)、4.99 (2H, s)、5.76 (1H, s)、6.79 (1H, t, J=5.56 Hz)、7.01 (2H, d, J=7.07 Hz)、7.09–7.40 (11H, m)。LC/MS (M-H)⁻: 374。HPLC 保持時間 (条件 B): 2.133 分。

【0192】

2. 2-アミノ-1, 1-ジ-*m*-トリルエタノールの製造

【化 7 2】

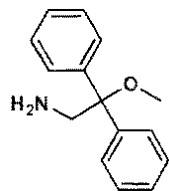


ベンジル 2-ヒドロキシ-2, 2-ジ-*m*-トリルエチルカルバメート (0.309 g、0.823 mmol) をエタノール (6 mL) 中に溶解し、5% Pd/C (~20 mg) で処理した。反応液を水素雰囲気下で (バルーン)、終夜攪拌した。反応液をろ過し、残渣を Biotage クロマトグラフィー (10% から 60% メタノール/ジクロロメタン) で精製し、表題物質を油状物として得た (0.119 g、60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.24 (6H, s)、3.16 (2H, ddd, J=3.16, 1.77 および 1.64 Hz)、4.27 (2H, s)、6.96 (2H, d, J=7.07 Hz)、7.15 (4H, m)、7.23 (2H, br s)。LC/MS (M+H)⁺: 242。HPLC 保持時間 (条件 B): 1.328 分。

【0193】

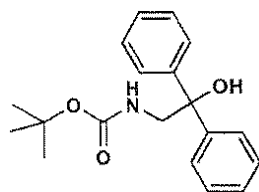
AA) 2-メトキシ-2, 2-ジフェニルエタンアミンの合成

【化 7 3】



1. tert-ブチル 2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルエチルカルバメートの製造

【化 7 4】



カルボ-tert-ブチルオキシグリシンメチルエステル (0.50 g、2.6 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、臭化フェニルマグネシウム (1 M THF 溶液、7.9 mL、7.9 mmol) を徐々に加え、反応液を 23 °C で 3 時間攪拌した。水を加え、水相を酢酸エチル (4×) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗製の表題物質を油状物として得て (0.815 g、100

10

20

30

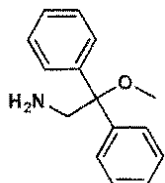
40

50

%)、それを静置して凝固させた。該化合物を次の反応でそのまま用いた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s)、3.96 (2H, d, $J=6.32$ Hz)、7.25–7.30 (2H, m)、7.32–7.38 (4H, m)、7.42–7.47 (4H, m)。

【0194】

2. 2-メトキシ-2, 2-ジフェニルエタンアミンの製造
【化75】



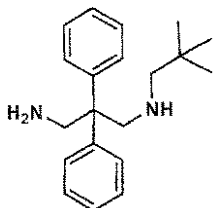
10

tert-ブチル 2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルエチルカルバメート (0.42 g、1.39 mmol) のメタノール溶液 (10 mL) を、濃硫酸 (2 mL) で処理した。反応液を 23℃ で 1 週間攪拌し、次いで 40℃ で 2 時間攪拌した。固形炭酸水素ナトリウムを反応液に加え、pH を ~6 から 7 とし、メタノールを蒸発させた。次いで、残渣を酢酸エチル/水の中に入れ、水相を酢酸エチル (3×) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC (酢酸アンモニウム/アセトニトリル/水) で精製し、表題物質を得た (0.140 g、46%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.11 (3H, s)、3.54 (2H, brs)、3.98 (2H, brs)、7.24–7.30 (2H, m)、7.31–7.36 (8H, m)。

20

【0195】

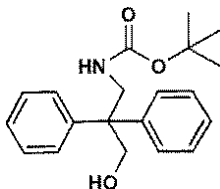
BB) N¹-ネオペンチル-2, 2-ジフェニルプロパン-1, 3-ジアミンの合成
【化76】



30

1. tert-ブチル 3-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメートの製造

【化77】

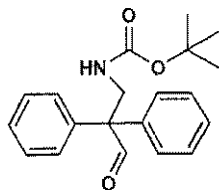


40

3-アミノ-2, 2-ジフェニルプロパン-1-オール (5.13 g、22.569 mmol、実施例 M で記述されている) のジクロロメタン溶液 (40 mL) を 23℃ で、 Boc_2O (5.91 g、27.083 mmol) で処理した。反応液を 45 分間攪拌し、次いで水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗製の表題物質を固形物として得て (7.9 g、>100%)、それを次の反応でそのまま用いた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s)、3.46 (1H, t, $J=7.33$ Hz)、4.01 (2H, d, $J=6.82$ Hz)、4.20 (2H, d, $J=7.33$ Hz)、4.55 (1H, brs)、7.18–7.22 (4H, m)、7.25 (2H, t, $J=7.33$ Hz)、7.33 (4H, t, $J=7.33$ Hz)。HPLC 保持時間 (条件 A): 1.990 分。

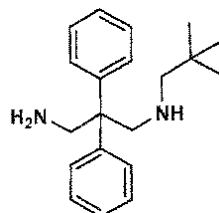
50

【0196】

2. tert-ブチル3-オキソ-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメートの製造
【化78】

塩化オキサリル (0.441 mL、5.039 mmol) のジクロロメタン攪拌溶液 (15 mL) に、 -78°C で DMSO (0.716 mL) を滴下して加えた。5 分後、tert-ブチル3-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメート (1.5 g、4.58 mmol) のジクロロメタン溶液 (7 mL) を、 -78°C で徐々に加え、反応液を -78°C で 30 分間攪拌した。次いで、トリエチルアミン (3.193 mL、22.906 mmol) を加え、反応液を -78°C で 10 分間攪拌し、次いで 23°C に加温した。次いで、反応液を水で希釈し、相を分離し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、油状物を得た。これを Biotage クロマトグラフィー (10% から 20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題物質を油状物として得た (1.15 g、77%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s)、4.09 (2H, d, $J = 6.32\text{ Hz}$)、4.79 (1H, brs)、7.22 (4H, d, $J = 7.33\text{ Hz}$)、7.32–7.43 (6H, m)、9.90 (1H, s)。

【0197】

3. N¹-ネオペンチル-2, 2-ジフェニルプロパン-1, 3-ジアミンの製造
【化79】

tert-ブチル3-オキソ-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメート (0.10 g、0.307 mmol) の DMF (4 mL) およびトリメチルオルトホルマート (4 mL) 混合液を、ネオペンチルアミン (0.054 g、0.615 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.098 g、0.461 mmol) および酢酸 (2 滴) で処理して、反応液を 23°C で終夜攪拌した。LC/MS は、イミンの形成のみを示す。次いで、反応液を水素化ホウ素ナトリウム (0.050 g、1.32 mmol) およびメタノール ($\sim 2\text{ mL}$) で処理して、 23°C で 30 分間攪拌した。反応液を 1 N HCl で酸性にし、ジエチルエーテルで洗浄した。水相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にし、ジエチルエーテル (3 $\times$) で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製の tert-ブチル3-(ネオペンチルアミノ)-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメートを油状物として得た (0.055 g、45%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.82 (9H, s)、0.92–0.96 (2H, m)、1.42 (9H, s)、2.35 (2H, s)、3.47 (2H, s)、3.86 (2H, d, $J = 4.80\text{ Hz}$)、7.15 (1H, brs)、7.17–7.26 (6H, m)、7.28–7.34 (4H, m)。HPLC 保持時間 (条件 A): 2.68 分 LC/MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 397。

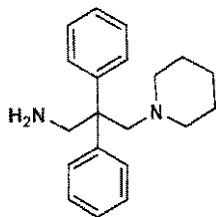
【0198】

表題物質は、粗製の tert-ブチル3-(ネオペンチルアミノ)-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメート (0.055 g) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で、 23°C で 30 分間処理することにより製造した。反応液を濃縮乾固し、残渣を次の反応でそのまま用いた。

【0199】

CC) 2, 2-ジフェニル-3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミンの合成

【化80】



tert-ブチル 3-オキソ-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメート (0.60 g、1.844 mmol) およびピペリジン (0.314 g、3.688 mmol) のエタノール混合液 (10 mL) を、チタンイソプロポキシド (1.62 mL、5.53 mmol) で処理し、これを 65℃ で終夜攪拌した。次いで、反応液を 23℃ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.279 g、7.38 mmol) を加えた。反応液をさらに 2 時間攪拌し、次いで 10% 水酸化アンモニウム (10 mL) でクエンチし、酢酸エチルで希釈して、30 分間攪拌した。固形物をろ過により除去し、ろ液を 1 N HCl で酸性にして、酢酸エチルで洗浄した。次いで、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチル (3×) で抽出した。有機抽出物を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製の表題物質を無色フィルム状物として得た (0.28 g)。これをシリカゲルクロマトグラフィー (Biotage、酢酸エチル/ヘキサン 20% から 50%) で精製し、tert-ブチル 2, 2-ジフェニル-3-(ピペリジン-1-イル)プロピルカルバメート (0.13 g、18%) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28–1.46 (6H, m)、1.41 (9H, s)、2.04–2.11 (4H, m)、3.06 (2H, br s)、3.98 (2H, d, J = 5.56 Hz)、7.19–7.30 (10H, m)。HPLC 保持時間 (条件 B): 2.633 分 LC/MS (M+H)⁺: 395。

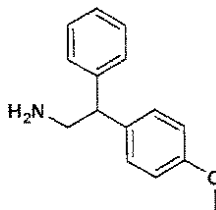
【0200】

表題物質は、tert-ブチル 2, 2-ジフェニル-3-(ピペリジン-1-イル)プロピルカルバメート (0.109 g) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で、23℃ で 45 分間処理して得た。次いで、反応液を濃縮乾固し、残渣を次の反応でそのまま用いた。

【0201】

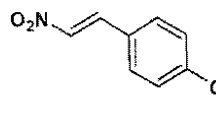
DD) 2-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエタンアミンの合成

【化81】



1. (E)-1-メトキシ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼンの製造

【化82】



冷却下 (0℃)、4-アニスアルデヒド (1.75 mL、14.3 mmol)、ニトロメタン (2.0 mL、36.9 mmol) の MeOH 攪拌溶液 (6.0 mL) に、NaOH (1 M、40 mL) を加え、室温に戻した。2.5 時間後、攪拌しながら氷水を加え、DCM (3×) で抽出し、抽出物を合わせて乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、B

10

20

30

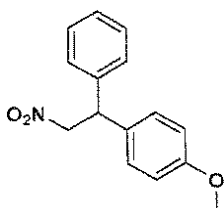
40

50

i o t a g e H o r i z o nで精製して、該生成物を固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.97 (1H, d, $J=13.64\text{ Hz}$)、7.51 (1H, d, $J=13.64\text{ Hz}$)、7.50 (1H, d, $J=8.84\text{ Hz}$)、6.95 (2H, d, $J=8.84\text{ Hz}$)、3.86 (3H, s)。

【0202】

2. 1-メトキシ-4-(2-ニトロ-1-フェニルエチル)ベンゼンの製造
【化83】



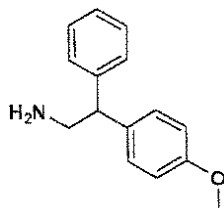
10

冷却下 (-78°C)、(E)-1-メトキシ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン (153 mg, 0.86 mmol) の THF 攪拌溶液 (20 mL) に、アルゴン下で PhLi (0.64 mL, 1.6 M) を加えた。1.5 時間後、反応液を MeOH、飽和 NH_4Cl 、および食塩水で処理して、室温に戻した。反応液を EtOAc で抽出し (3×)、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、濃縮し、次いで B i o t a g e H o r i z o n で精製し、該生成物を油状物として得た (150 mg, 68%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.32 (2H, t, $J=7.20\text{ Hz}$)、7.19–7.25 (3H, m)、7.14 (2H, d, $J=8.84\text{ Hz}$)、6.84 (2H, d, $J=8.84\text{ Hz}$)、4.90–4.96 (2H, m)、4.81–4.87 (1H, m)、3.77 (3H, s)。

20

【0203】

3. 2-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエタンアミンの製造
【化84】



30

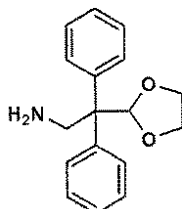
予洗浄した (3X 水、3X MeOH) RaNi (0.40 g) に、MeOH (10 mL) 中で、1-メトキシ-4-(2-ニトロ-1-フェニルエチル)ベンゼン (0.188 g, 0.73 mmol) を加え、次いで H_2 雰囲気下 (35 psi)、パールシェーカー (Parr shaker) 内で終夜振とうした。反応液にセライトを通じてろ過し、MeOH で洗浄した。ろ液を濃縮して、該生成物を固形物として得た (155 mg, 94%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.11–7.36 (7H, m)、6.79–6.89 (2H, m)、4.21 (1H, t, $J=7.45\text{ Hz}$)、3.76 (3H, s)、3.24 (2H, d, $J=8.84\text{ Hz}$)。

40

【0204】

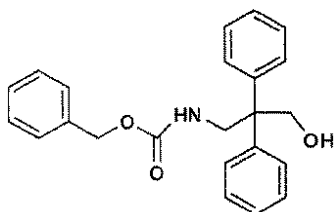
EE) 2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2,2-ジフェニルエタンアミンの合成

【化85】



50

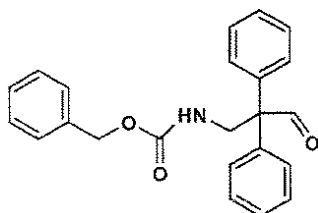
1. ベンジル 3-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメートの製造
 【化 8 6】



3-アミノ-2, 2-ジフェニルプロパン-1-オール (18.4 g、80.95 mmol) のジクロロメタン溶液 (250 mL) をトリエチルアミン (16.9 mL、121.4 mmol) で処理し、次いでクロロギ酸ベンジル (12.7 mL、89.0 mmol) を15分間にわたり滴下して加えた。反応液を23℃で攪拌し、次いで水で希釈し、さらに15分間攪拌した。相を分離し、有機相を1N HClで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製の表題物質を油状物として得た。これをシリカゲルカラム (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題物質を油状物として得た (13.9 g、47%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.29 (1 H, br s)、4.08 (2 H, d, J=6.57 Hz)、4.20 (2 H, s)、4.82 (1 H, t, J=6.06 Hz)、5.12 (2 H, s)、7.14-7.21 (4 H, m)、7.23-7.29 (2 H, m)、7.31-7.41 (9 H, M)。HPLC 保持時間 (条件C): 6.098 分 LC/MS (M+H)⁺: 362。

【0205】

2. ベンジル 3-オキソ-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメートの製造
 【化 8 7】

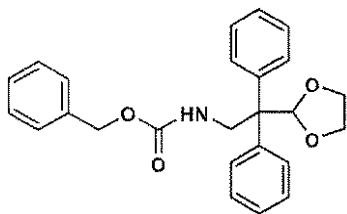


塩化オキサリル (5.39 mL、61.53 mmol) のジクロロメタン溶液 (100 mL) に、-78℃で乾燥 DMSO (6.83 mL、96.15 mmol) を滴下して加えた。10分後この温度で、ベンジル 3-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメート (13.9 g、38.46 mmol) のジクロロメタン溶液 (100 mL) を徐々に加え、-78℃で攪拌した。反応液を1時間攪拌し、トリエチルアミン (26.8 mL、192.3 mmol) を加え、反応液を-78℃でさらに10分間攪拌し、次いで23℃に戻した。反応液を1N HClで希釈し、相を分離した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗製の表題物質を油状物として得て (12.09 g、87%)、それを次の反応でそのまま用いた。HPLC 保持時間 (条件A): 2.093 分 LC/MS (M+H)⁺: 360。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.18 (2 H, d, J=6.57 Hz)、4.98 (2 H, s)、5.00 (1 H, t, J=5.81 Hz)、7.17-7.42 (15 H, 2 m)、9.90 (1 H, s)。

【0206】

3. 2-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-2, 2-ジフェニルエタンアミンの製造

【化 8 8】

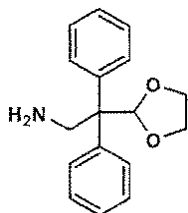


ベンジル 3-オキソ-2, 2-ジフェニルプロピルカルバメート (12.0 g、33.39 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (0.635 g、3.34 mmol)、グリコール (9.31 mL、166.94 mmol) のトルエン混合液 (300 mL) を、ディーン・スターク装置を備えたフラスコで終夜加熱還流した。次いで、反応液を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を温酢酸エチルでトリチュレートして、表題物質を固形物として得た (9.2 g、68%)。HPLC 保持時間 (条件 A) : 2.153 分 LC/MS (M+H)⁺ : 404. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.72–3.80 (2H, m)、3.83–3.90 (2H, m)、4.20 (2H, d, J = 5.56 Hz)、5.00 (2H, s)、5.07 (1H, s)、5.64 (1H, s)、7.22–7.34 (15H, m)。

【0207】

4. 2-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-2, 2-ジフェニルエタンアミンの製造

【化 8 9】

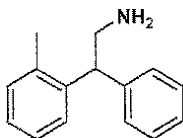


2-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-2, 2-ジフェニルエタンアミン (1.0 g、2.48 mmol) のエタノール/THF 溶液 (60 mL、1:1) に、10% Pd/C (~0.10 g) を加え、反応液を H₂ 雰囲気下 (バルーン) で激しく攪拌した。3 時間後、触媒を Whatman Autovial PTFE filter でろ過により除去し、ろ液を濃縮乾固し、表題物質を油状物として得た (0.653 g、98%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.38 (2H, br s)、3.58–3.64 (4H, m)、3.79–3.88 (2H, m)、5.77 (1H, s)、7.22–7.34 (10H, m)。

【0208】

FF) 2-フェニル-2-オトリルエタンアミンの合成

【化 9 0】



カリウム tert-ブトキシド (8.64 g、77 mmol) を一度に、冷却下 (0℃) で TosMIC (6.04 g、27.8 mmol) の DMSO 溶液 (15 mL) に加え、5 分間攪拌した。次いで、MeOH (0.2 mL) を加え、続いてフェニル (オトリル) メタノン (1.82 g、9.2 mmol) を一度に加えた。反応液を 12 時間かけて徐々に加温し、室温に戻した。反応混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルで分液処理した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、残渣を得た。TFA (3.85 mL、50 mmol) を THF (5 mL) 中で、冷却下 (0℃)、水

10

20

30

40

50

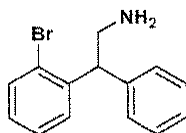
素化ホウ素ナトリウム（2.1 g、50 mmol）のTHF（5 mL）懸濁液に、10分かけて徐々に加えた。この溶液に、THF（5 mL）に溶解した残渣を5分かけて加えた。得た混合物を室温に戻し、16時間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルで分液処理した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、メタノールに溶解した。次いで、この溶液をSCX樹脂（12 g、0.78 mmol/g）に通じて、メタノールで洗浄した。これらの洗浄液を廃棄し、カートリッジをメタノール中、2 Mアンモニアで処理した。次いで、アンモニア溶液を蒸発させ、目的化合物を得た（1.322 g、63%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm: 2.22（3H, s）、3.04–3.16（2H, m）4.13（1H, t, J = 7.45 Hz）7.08–7.31（1H, m）。

10

【0209】

GG) 2-(2-ブロモフェニル)-2-フェニルエタンアミンの合成

【化91】



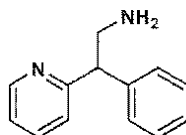
表題物質を、(2-ブロモフェニル)(フェニル)メタノンを用いて、2-フェニル-2-オトリルエタンアミンの合成で記述したように（実施例FF）、製造した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm: 3.15（2H, dd, J = 7.45, 2.65 Hz）4.36（1H, t, J = 7.45 Hz）7.12–7.20（2H, m）7.22–7.29（5H, m）7.38（1H, td, J = 7.52, 1.14 Hz）7.48（1H, dd, J = 7.71, 1.64 Hz）7.58（1H, dd, J = 7.83, 1.26 Hz）。

20

【0210】

HH) 2-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)エタンアミンの合成

【化92】



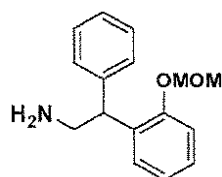
表題物質を、フェニル(ピリジン-2-イル)メタノンを用いて、2-フェニル-2-オトリルエタンアミンの合成で記述したように（実施例FF）、製造した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm: 3.09（1H, dd, J = 12.51, 6.69 Hz）3.36（1H, dd, J = 12.51, 8.21 Hz）4.10（1H, dd, J = 8.20, 6.70 Hz）7.16–7.21（3H, m）7.23–7.31（7H, m）7.64–7.70（1H, m）8.51–8.54（1H, m）。HPLC保持時間（条件L）: 1.098分 LC/MS（M+H）⁺: 199。

30

【0211】

II) 2-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-フェニルエタンアミンの合成

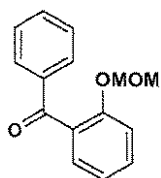
【化93】



40

1. (2-(メトキシメトキシ)フェニル)(フェニル)メタノンの製造

【化 9 4】

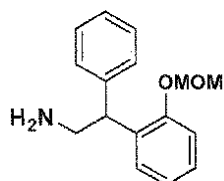


2-ヒドロキシベンゾフェノン (3.0 g、15.1 mmol) および K_2CO_3 (9.94 g、71.9 mmol) のアセトン攪拌溶液 (80 mL) に、還流下で MOMCl (2.9 mL、37.8 mmol) を加えて、終夜攪拌した。次いで、反応液を 23 °C に冷却し、EtOAc で希釈し、2N NaOH (3×) で洗浄し、有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮し、該生成物を油状物として得た (605 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.67–7.72 (2H, m)、7.63 (1H, d, $J=7.07$ Hz)、7.48–7.54 (3H, m)、7.34 (1H, dd, $J=7.33, 1.52$ Hz)、7.24 (1H, d, $J=8.34$ Hz)、7.13 (1H, t, $J=7.45$ Hz)、5.08 (2H, s)、3.13 (3H, s)。

【0212】

2-(2-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-フェニルエタンアミンの製造

【化 9 5】



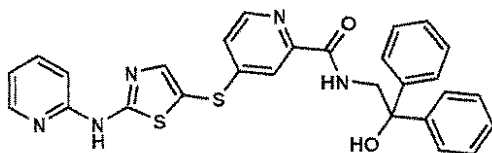
表題物質を、(2-(メトキシメトキシ)フェニル)(フェニル)メタノンを用いて、2-フェニル-2-オートリルエタンアミンの合成で記述したように (実施例 FF)、製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6.88–7.44 (9H, m)、5.16–5.18 (1H, m)、5.09–5.15 (2H, m)、3.41–3.46 (2H, m)、3.21–3.23 (3H, m)。

【0213】

実施例 1

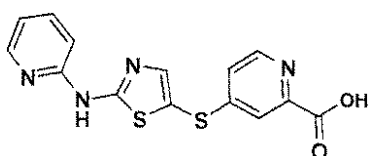
N-(2-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化 9 6】



A) 4-(2-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化 9 7】



4-クロロピコリン酸 (0.160 g、1.01 mmol) および硫化水素ナトリウム水和物 (0.225 g、3.03 mmol、3 eq) の DMF 懸濁液 (3 mL) を 100 °C に加熱した。3 時間後、懸濁液をメタノール (10 mL) で希釈し、5-ブロモ-N-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン (0.256 g、1.0 mmol、1 eq、チアゾールの合成で記述されている実施例 A) を加え、続いて 25% ナトリウムメト

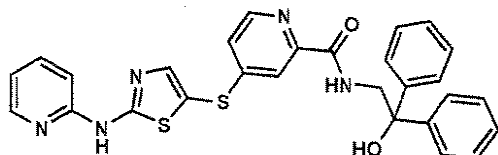
キシド溶液（2 mL）を加えた。得た混合物を80℃で15分間加熱し、濃縮して大部分のメタノールを除去し、DMFで希釈し、酢酸で酸性にした。得た溶液をプレパラティブHPLC（酢酸アンモニウム／水／アセトニトリル）で精製し、凍結乾燥し、表題化合物を固形物として得た（0.094 mg、28%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.00（1H, dd, J=6.69, 5.68 Hz）、7.12（1H, d, J=8.34 Hz）、7.34（1H, dd, J=5.31, 1.77 Hz）、7.68（1H, d, J=1.52 Hz）、7.73–7.83（2H, m）、8.31（1H, d, J=4.04 Hz）、8.48（1H, d, J=5.31 Hz）、11.80（1H, s）。LC/MS（M+H）⁺：331、（M-H）⁻：329。

【0214】

10

N-（2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルエチル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミドの合成

【化98】



4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリン酸（0.063 g、0.19 mmol）および2-アミノ-1,1-ジフェニルエタノール（0.060 g、0.28 mmol、1.5 eq、実施例Dで記述されている）のNMP溶液（3 mL）に、EDAC（0.055 g、0.28 mmol、1.5 eq）、HOBt（0.026 g、0.19 mmol、1 eq）およびジイソプロピルエチルアミン（0.100 mL、0.57 mmol、3 eq）を加えた。得た混合物を23℃で3.5時間攪拌した。混合物をプレパラティブHPLC（酢酸アンモニウム／水／アセトニトリル）で精製し、凍結乾燥し、表題化合物を固形物として得た（0.024 mg、24%）。該生成物を、酢酸エチル（2 mL）およびテトラヒドロフラン（2 mL）に溶解させ、該混合液をHCl溶液（4.0 Mジオキサン溶液、0.011 mL、0.045 mmol、1 eq）で処理することにより、HCl塩に変換した。混合物を濃縮し、次いで水で希釈し、凍結乾燥し、表題物質のHCl塩を固形物として得た（0.029 g）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 4.10（2H, d, J=5.56 Hz）、6.30（1H, s）、7.01（1H, dd, J=6.69および5.43 Hz）、7.11–7.20（3H, m）、7.28（4H, t, J=7.71 Hz）、7.37（1H, dd, J=5.31, 2.02 Hz）、7.42–7.48（4H, m）、7.66（1H, d, J=1.52 Hz）、7.79（1H, ddd, J=9.22, 6.32および1.89 Hz）、8.31（1H, dd, J=5.43および1.39 Hz）、8.40（1H, t, J=4.80 Hz）、8.41（1H, d, J=4.8 Hz）、11.86（1H, s）。LC/MS（M+H）⁺：526。保持時間：2.00（条件D）。HR MS：計算値：526.1371；実測値：526.1387。

20

30

以下の実施例を、実施例1で記述した手順に従って製造した。

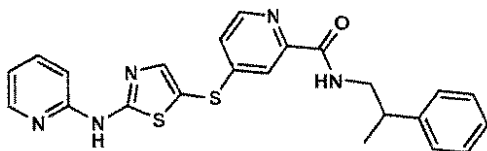
40

【0215】

実施例2

N-（2-フェニルプロピル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

【化99】



50

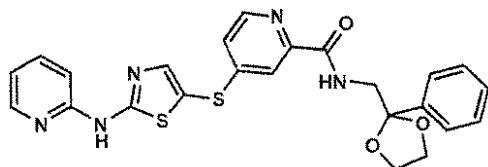
表題物質を、2-フェニルプロパン-1-アミン（市販品）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 448。保持時間: 2.04分（条件D）。HRMS計算値: 448.1266; 実測値: 448.1283。

【0216】

実施例3

N-((2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化100】



10

表題物質を、(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)メタンアミン (Adachi, J.; Sato, N. J. Org. Chem. 1972, 37, 221) を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 492。保持時間: 1.95分（条件D）。HRMS計算値: 492.1164; 実測値: 492.1162。

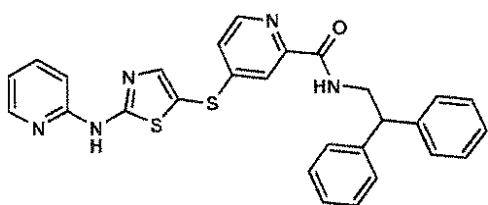
【0217】

実施例4

N-(2,2-ジフェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

20

【化101】



表題物質を、2,2-ジフェニルエタンアミン（市販品）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 510。保持時間: 2.16分（条件D）。HRMS計算値: 510.1422; 実測値: 510.1422。

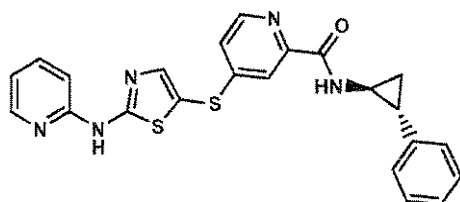
30

【0218】

実施例5

N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化102】



40

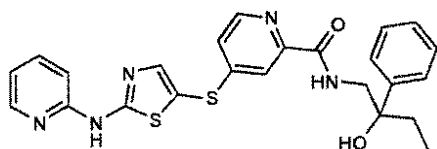
表題物質を、(1S,2R)-2-フェニルシクロプロパンアミン（市販品）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 446。保持時間: 2.00分（条件D）。HRMS計算値: 446.1109; 実測値: 446.1110。

【0219】

実施例6

N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルブチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化103】



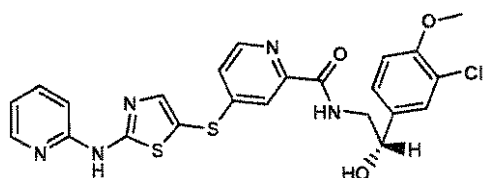
表題物質を、1-アミノ-2-フェニルブタン-2-オール（アミン合成の実施例Fで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 478。保持時間: 1.87分（条件D）。HRMS計算値: 478.1371; 実測値: 478.1388。

【0220】

実施例7

(S)-N-(2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

【化104】



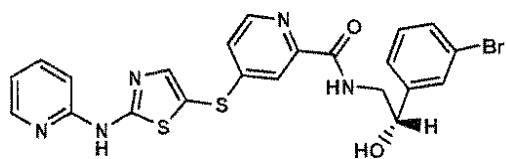
表題物質を、(S)-2-アミノ-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)エタノール（アミン合成の実施例Cで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 514、516。保持時間: 1.77分（条件D）。HRMS計算値: 514.0774; 実測値: 514.0784。

【0221】

実施例8

(S)-N-(2-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

【化105】



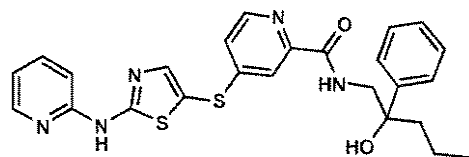
表題物質を、1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール（アミン合成の実施例Eで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 528、530。保持時間: 1.83分（条件D）。HRMS: 計算値: 528.0164; 実測値: 528.0166。

【0222】

実施例9

N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

【化106】



表題物質を、(S)-2-アミノ-1-[3-ブロモフェニル]エタノール塩酸塩（アミン合成の実施例Bで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 492。保持時間: 1.97分（条件D）。HRMS計算値: 492.1528; 実測値: 492.1526。

10

20

30

40

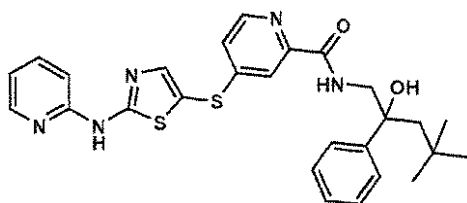
50

【0223】

実施例10

N-（2-ヒドロキシ-4，4-ジメチル-2-フェニルペンチル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミドの合成

【化107】



10

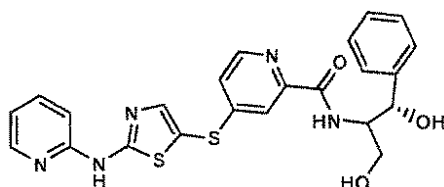
表題物質を、1-アミノ-4，4-ジメチル-2-フェニルペンタン-2-オール（アミン合成の実施例Gで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺：520。保持時間：2.22分（条件D）。HRMS計算値：520.1841；実測値：520.1827。

【0224】

実施例11

N-（（1S）-1，3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

【化108】



20

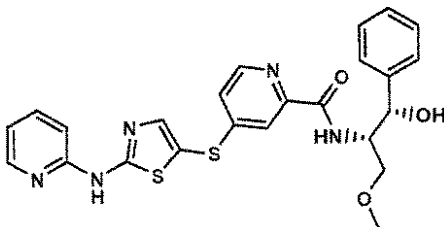
表題物質を、（1S）-2-アミノ-1-フェニルプロパン-1，3-ジオール（市販品）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺：480。保持時間：1.55分（条件D）。HRMS計算値：480.1164；実測値：480.1154。

【0225】

実施例12

N-（（1S，2S）-1-ヒドロキシ-3-メトキシ-1-フェニルプロパン-2-イル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

【化109】



30

表題物質を、（1S，2S）-2-アミノ-3-メトキシ-1-フェニルプロパン-1-オール（市販品）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺：494。保持時間：1.76分（条件D）。HRMS計算値：494.1321；実測値：494.1314。

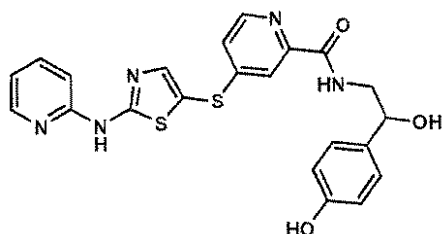
【0226】

実施例13

N-（2-ヒドロキシ-2-（4-ヒドロキシフェニル）エチル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

40

【化 1 1 0】



表題物質を、4-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェノール(市販品)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 466。保持時間: 1.51分(条件D)。HRMS計算値: 466.1008; 実測値: 466.0986。

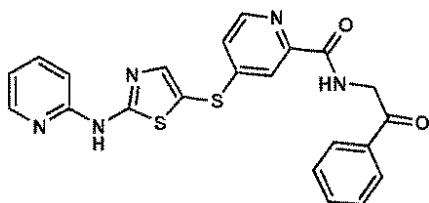
10

【0227】

実施例 14

N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 1 1】



20

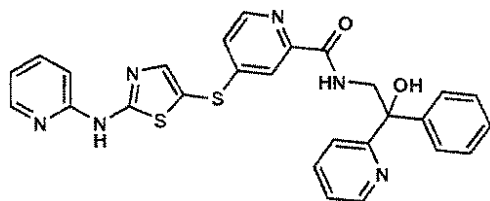
表題物質を、2-アミノ-1-フェニルエタノン(市販品)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 448。保持時間: 1.86分(条件D)。HRMS計算値: 448.0902; 実測値: 448.0896。

【0228】

実施例 15

N-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 1 2】



30

表題物質を、2-アミノ-1-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)エタノール(アミン合成の実施例Hで記述されている)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 527。保持時間: 2.04分(条件D)。HRMS計算値: 527.1324; 実測値: 527.1323。

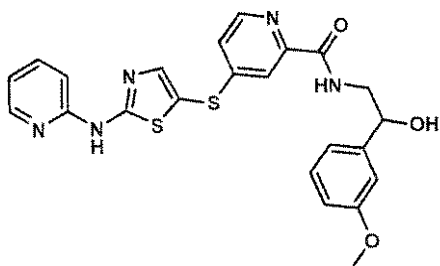
40

【0229】

実施例 16

N-(2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)エチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 1 3】



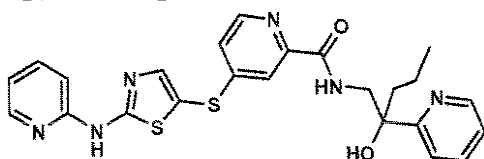
表題物質を、2-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)エタノール（アミン合成の実
施例Kで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 480。保持時
間: 1.68分（条件D）。HRMS計算値: 480.1164; 実測値: 480.11
47。

【0230】

実施例 17

N-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)ペンチル)-4-(2-(ピリジン
-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 1 4】



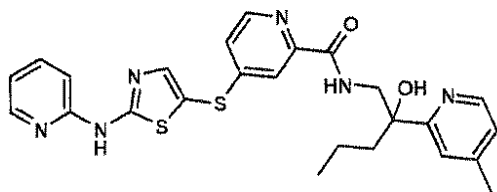
表題物質を、1-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)ペンタン-2-オール（アミン
合成の実施例Lで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 493
。保持時間: 1.99分（条件D）。HRMS計算値: 493.1480; 実測値: 49
3.1485。

【0231】

実施例 18

N-(2-ヒドロキシ-2-(4-メチルピリジン-2-イル)ペンチル)-4-(2-(
ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 1 5】



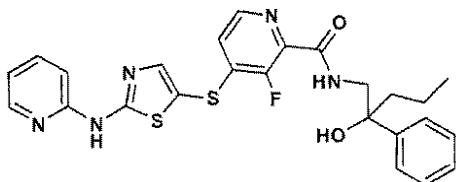
表題物質を、1-アミノ-2-(4-メチルピリジン-2-イル)ペンタン-2-オー
ル（アミン合成の実施例Mで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)
⁺: 507。保持時間: 2.06分（条件D）。HRMS計算値: 507.1637; 実
測値: 507.1654。

【0232】

実施例 19

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(ピリジン
-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 1 6】



10

20

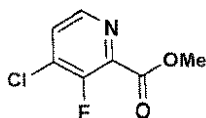
30

40

50

A. 4-クロロ-3-フルオロピコリン酸メチルの合成

【化117】

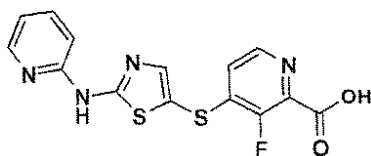


表題化合物を、Org. Prep. and Proc. Int., 29 (1), 117-122 (1997)で記述されている手順に従って製造した。4-クロロ-3-フルオロピコリン酸リチウム (20.0 g、136 mmol) および臭化ナトリウム (28.0 g、272 mmol、2 eq) の塩化チオニル懸濁液 (99 mL、1.36 μmol、10 eq) を、アルゴンフラッシュしながら加熱還流した (95℃)。反応液を2日間還流し、次いで塩化チオニル (50 mL、680 mmol、5 eq) を再び加え、反応液をさらに3日間還流した。次いで、混合物を蒸発させ、残渣を0℃に冷却した。メタノール (300 mL) を注意深く少しずつ加え、混合物を23℃で終夜攪拌した。次いで、反応液を酢酸エチル/飽和炭酸ナトリウム水溶液で分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を沸騰ヘキサンに溶解し、残留タールをデカントした。ろ液を蒸発させ、表題物質を固形物として得た (24.36 g、94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.92 (3H, s)、8.01 (1H, t, J = 5.1 Hz)、8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz)。LC/MS (M+H)⁺: 190。

【0233】

B. 3-フルオロ-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化118】

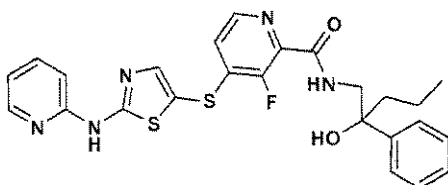


4-クロロ-3-フルオロピコリン酸メチル (0.3 g、1.58 mmol) の DMF 溶液 (3 mL) をアルゴンで10分バブリングし、次いで硫化水素ナトリウム水和物 (0.146 g、1.98 mmol、1.25 eq) を加え、混合物を穏やかに37℃で加熱した。混合物をメタノールで希釈し、次いで5-ブロモ-N-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン (0.404 g、1.58 mmol、1 eq、チアゾールの合成で記述されている実施例A) を加え、続いて25%ナトリウムメトキシド溶液 (0.725 mL、3.16 mmol、2 eq) を加えた。混合物を65℃で1時間加熱し、23℃に冷却し、水で希釈し (5 mL)、5日間攪拌した。混合物をHCl (1 N) で中和し、濃縮乾固し、水中で懸濁し、超音波処理し、得た固形物をろ過により回収した。固形物をプレパラティブHPLC (TFA/水/アセトニトリル) で精製し、フラクションを speed vac で濃縮し、表題化合物を固形物として得た (0.023 g、4%)。該化合物を、そのまま次の工程で用いた。

【0234】

C. 3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

【化119】



1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール (0.099 g、0.45 mmol、

10

20

30

40

50

1. 5 eq) を NMP (3 mL) に溶解し、この溶液に 3-フルオロ-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸 (0.101 g、0.30 mmol)、EDAC (0.089 g、0.45 mmol、1.5 eq)、HOBt (0.042 g、0.30 mmol、1 eq) およびジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.903 mmol、3 eq) を加えた。得た混合物を 23℃ で 2 時間攪拌した。次いで、混合物をプレパラティブ HPLC (酢酸アンモニウム/水/アセトニトリル) で精製し、凍結乾燥し、表題化合物を得た (0.0552 g、36%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.76 (3H, t, J=7.33 Hz)、0.84-0.96 (1H, m)、1.19-1.30 (1H, m)、1.68-1.79 (2H, m)、3.63 (2H, d, J=5.81 Hz)、5.29 (1H, s)、7.01 (1H, dd, J=6.82 および 5.56 Hz)、7.05 (1H, t, J=5.18 Hz)、7.12 (1H, d, J=8.34 Hz)、7.20 (1H, t, J=7.33 Hz)、7.31 (2H, t, J=7.71 Hz)、7.42-7.46 (2H, m)、7.78 (1H, td, J=7.77 および 1.89 Hz)、7.82 (1H, s)、8.22-8.26 (2H, m)、8.31 (1H, dd, J=5.05 および 1.01 Hz)、11.88 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 510。HPLC 保持時間 (条件 J): 6.095 分。HRMS 計算値: 510.1434; 実測値: 510.1412。

【0235】

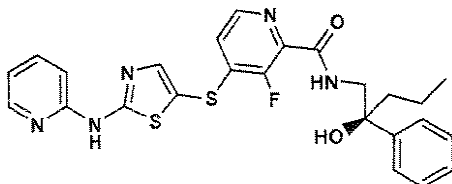
以下の実施例を、実施例 19 で記述した手順に従って製造した。

【0236】

実施例 20

(S)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化120】



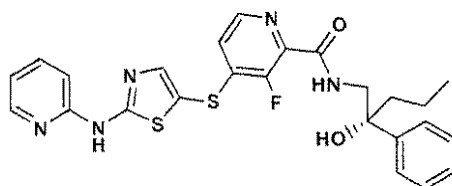
表題物質を (S)-1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール (アミン合成の実施例 I で記述されている) を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 510。保持時間: 2.02 分 (条件 E)。キラル HPLC (Chiralpack AD、4.6×250 mm、10 μm、P/N 19025、70:30 ヘプタン:エタノール、1.0 mL/分、25℃、315 nm): 99.4% ee; 保持時間: 15.92 分。

【0237】

実施例 21

(R)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化121】



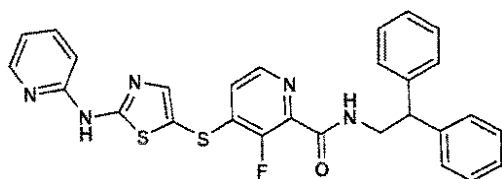
表題物質を、(R)-1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール (アミン合成の実施例 J で記述されている) を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 510。保持時間: 2.02 分 (条件 E)。キラル HPLC (Chiralpack AD、4.6×250 mm、10 μm、P/N 19025、70:30 ヘプタン:エタノール、1.0 mL/分、25℃、315 nm): 99.4% ee; 保持時間: 11.88 分。

【0238】

実施例 22

N-(2,2-ジフェニルエチル)-3-フルオロ-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化122】



10

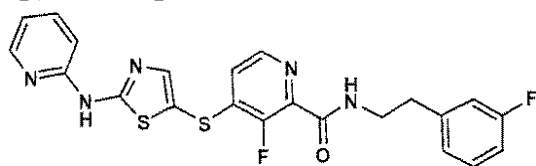
表題物質を、2,2-ジフェニルエタナミン（市販品）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 528。保持時間: 6.996分（条件C）。HRMS: 計算値: 528.1328; 実測値: 528.1340。

【0239】

実施例 23

3-フルオロ-N-(3-フルオロフェネチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化123】



20

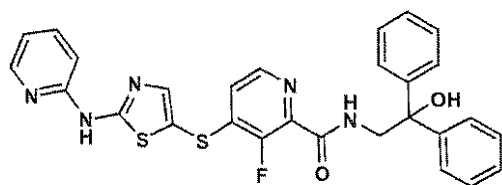
表題物質を、2-(3-フルオロフェニル)エタナミン（市販品）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 470。保持時間: 6.130分（条件C）。HRMS: 計算値: 470.0921; 実測値: 470.0929。

【0240】

実施例 24

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化124】



30

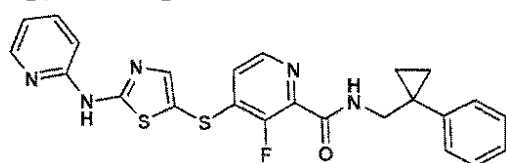
表題物質を、2-アミノ-1,1-ジフェニルエタノール（アミン合成の実施例Dで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 544。保持時間: 6.395分（条件C）。HRMS: 計算値: 544.1277; 実測値: 544.1281。

【0241】

実施例 25

3-フルオロ-N-((1-フェニルシクロプロピル)メチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化125】



40

表題物質を、2-アミノ-1,1-ジフェニルエタノール（アミン合成の実施例Vで記

50

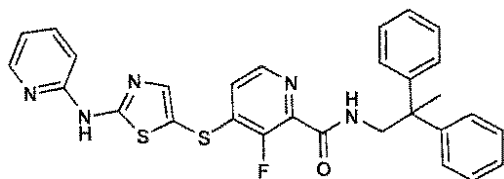
述されている)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 478。保持時間: 8.628分(条件C)。HRMS: 計算値: 478.1172; 実測値: 478.1185。

【0242】

実施例 26

N-(2,2-ジフェニルプロピル)-3-フルオロ-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化126】



10

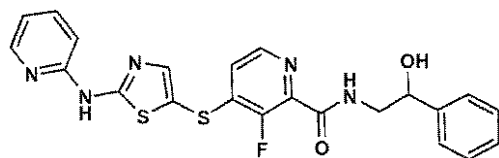
表題物質を2,2-ジフェニルプロパン-1-アミン(市販品)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 542。保持時間: 7.513分(条件C)。HRMS: 計算値: 542.1485; 実測値: 542.1465。

【0243】

実施例 27

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化127】



20

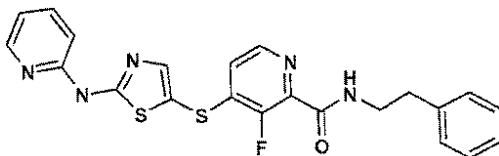
表題物質を、2-アミノ-1-フェニルエタノール(市販品)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 468。保持時間: 5.080分(条件C)。HRMS: 計算値: 468.0964; 実測値: 468.0984。

【0244】

実施例 28

3-フルオロ-N-フェネチル-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化128】



30

表題物質を、2-フェニルエタナミン(市販品)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 452。保持時間: 6.103分(条件C)。HRMS: 計算値: 452.1015; 実測値: 452.1035。

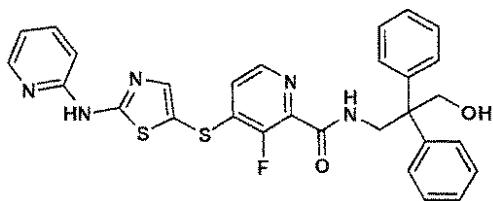
【0245】

実施例 29

3-フルオロ-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

40

【化 1 2 9】



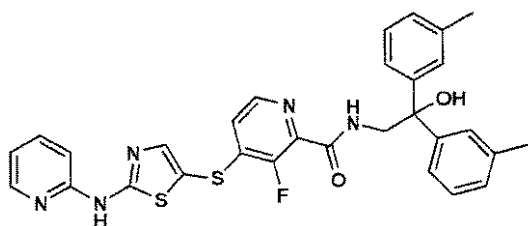
表題物質を、3-アミノ-2, 2-ジフェニルプロパン-1-オール（アミン合成の実
施例 P で記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 558。保持時
間: 6.450 分（条件 C）。HRMS: 計算値: 558.1434; 実測値: 558.1422。

【0 2 4 6】

実施例 3 0

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジ-m-トリルエチル)-4-(2-(
ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 3 0】



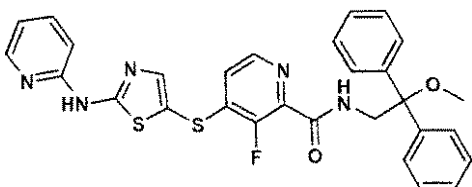
表題物質を、2-アミノ-1, 1-ジ-m-トリルエタノール（アミン合成の実施例 Z
で記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 572。保持時間: 6
.936 分（条件 C）。HRMS: 計算値: 572.1590; 実測値: 572.1606。

【0 2 4 7】

実施例 3 1

3-フルオロ-N-(2-メトキシ-2, 2-ジフェニルエチル)-4-(2-(ピリジ
ン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 3 1】



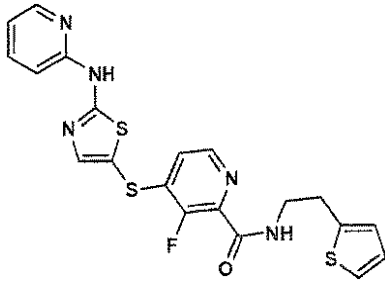
表題物質を、2-メトキシ-2, 2-ジフェニルエタンアミン（アミン合成の実施例 A
A で記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 558。保持時間:
7.311 分（条件 C）。HRMS: 計算値: 558.1434; 実測値: 558.1442。

【0 2 4 8】

実施例 3 2

3-フルオロ-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-
N-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピコリンアミド

【化 1 3 2】



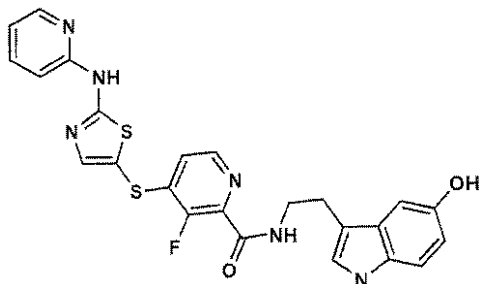
表題物質を、2-(チオフェン-2-イル)エタンアミン(市販品)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 458。保持時間: 1.83分(条件A)。 10

【0249】

実施例 33

3-フルオロ-N-(2-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 3 3】



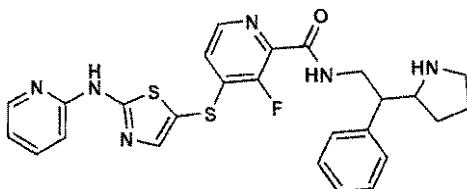
表題物質を、2-(チオフェン-2-イル)エタンアミン(市販品)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 507。保持時間: 1.57分(条件A)。 20

【0250】

実施例 34

3-フルオロ-N-(2-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)エチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 3 4】



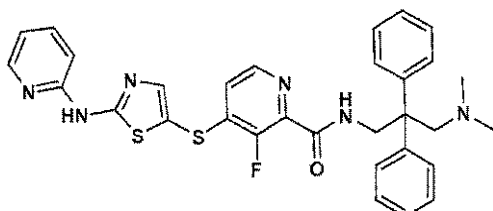
表題物質を、2-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)エタンアミン(市販品)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 521。保持時間: 1.44分(条件A)。HRMS計算値: 521.1594; 実測値: 521.1615。 30

【0251】

実施例 35

N-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジフェニルプロピル)-3-フルオロ-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 3 5】



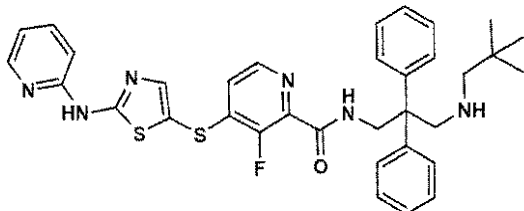
表題物質を、N¹，N¹－ジメチル－2，2－ジフェニルプロパン－1，3－ジアミン（アミン合成の実施例Rで記述されている）を用いて製造した。LC/MS（M+H）⁺：585。保持時間：5.211分（条件C）。HRMS：計算値：585.1907；実測値：585.1932。

【0252】

実施例36

3－フルオロ－N－（3－（ネオペンチルアミノ）－2，2－ジフェニルプロピル）－4－（2－（ピリジン－2－イルアミノ）チアゾール－5－イルチオ）ピコリンアミド

【化136】



10

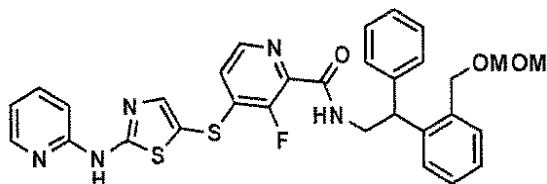
表題物質を、N¹－ネオペンチル－2，2－ジフェニルプロパン－1，3－ジアミン（アミン合成の実施例BBで記述されている）を用いて製造した。LC/MS（M+H）⁺：627。保持時間：6.305分（条件C）。HRMS：計算値：627.2376；実測値：627.2372。

【0253】

実施例37

3－フルオロ－N－（2－（2－（（メトキシメトキシ）メチル）フェニル）－2－フェニルエチル）－4－（2－（ピリジン－2－イルアミノ）チアゾール－5－イルチオ）ピコリンアミド

【化137】



30

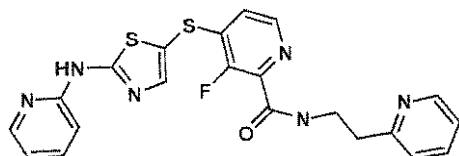
表題物質を、2－（2－（（メトキシメトキシ）メチル）フェニル）－2－フェニルエタンアミン（アミン合成の実施例Vで記述されている）を用いて製造した。LC/MS（M+H）⁺：602。保持時間：2.07分（条件E）。HRMS：計算値：602.1696；実測値：602.1699。

【0254】

実施例38

3－フルオロ－N－（2－（ピリジン－2－イル）エチル）－4－（2－（ピリジン－2－イルアミノ）チアゾール－5－イルチオ）ピコリンアミド

【化138】



40

表題物質を、2－（2－アミノエチル）ピリジン（市販品）を用いて製造した。LC/MS（M+H）⁺：453。保持時間：3.503分（条件H）。HRMS：計算値：602.1696；実測値：602.1699。

【0255】

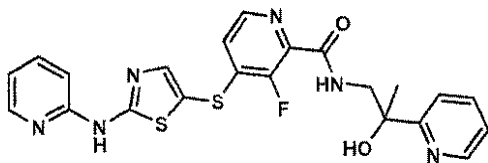
実施例39

3－フルオロ－N－（2－ヒドロキシ－2－（ピリジン－2－イル）プロピル）－4－（

50

2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

【化139】



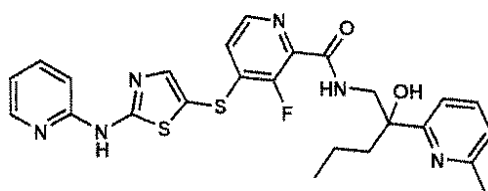
表題物質を、1-アミノ-2-（ピリジン-2-イル）プロパン-2-オール（アミン合成の実施例Mで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 483、(M-H)⁻: 481。保持時間: 6.078分（条件J）。HRMS: 計算値: 483.1073; 実測値: 483.1091。

【0256】

実施例40

3-フルオロ-N-（2-ヒドロキシ-2-（6-メチルピリジン-2-イル）ペンチル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

【化140】



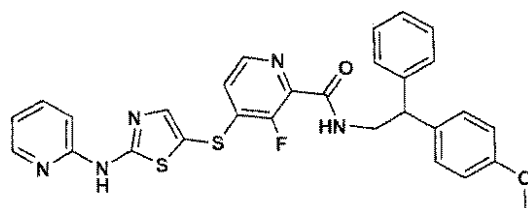
表題物質を、1-アミノ-2-（6-メチルピリジン-2-イル）ペンタン-2-オール（アミン合成の実施例Oで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 525、(M-H)⁻: 523。保持時間: 6.215分（条件J）。HRMS: 計算値: 525.1543; 実測値: 525.1552。

【0257】

実施例41

3-フルオロ-N-（2-（4-メトキシフェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

【化141】



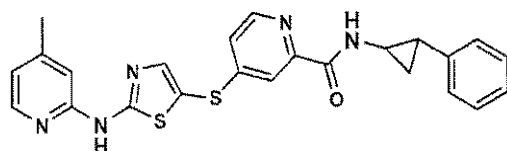
表題物質を、2-（4-メトキシフェニル）-2-フェニルエタンアミン（アミン合成の実施例DDで記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 558。保持時間: 2.07分（条件A）。HRMS: 計算値: 558.1434; 実測値: 558.1415。

【0258】

実施例42

4-（2-（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）-N-（2-フェニルシクロプロピル）ピコリンアミド

【化142】



10

20

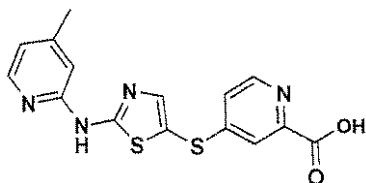
30

40

50

A. 4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化143】

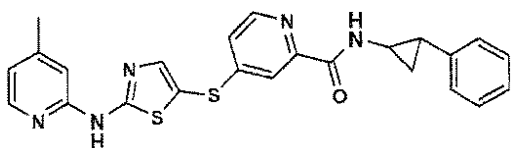


4-メルカプトピコリン酸メチル (1.40 g, 8.16 mmol, Org. Prep. and Proc. Int. vol. 29 no 1, p. 117 (1997)に記述されているように製造した)、および硫化水素ナトリウム水和物 (0.685 g, 12.24 mmol, 1.5 eq) の DMF 懸濁液 (8 mL) を、アルゴンでバブリングし、35℃に加熱した。5-ブロモ-N-(4-メチルピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン (1.103 g, 4.08 mmol, 1 eq, 臭化物の実施例 A の合成で記述されている) をメタノール中 (15 mL) で希釈し、これをメルカプトピリジンの DMF 懸濁液、続いてナトリウムメトキシド溶液 (4.6 M メタノール溶液、2.7 mL, 12.24 mmol) で処理した。反応液をアルゴンでパージし、65℃で1時間攪拌した。次いで、反応液を濃縮して大部分のメタノールを除去し、酢酸エチル/THF 中で希釈し、HCl (1 N) で酸性にした。水相を酢酸エチル (3×) で抽出したが、化合物の一部は水相に残った。二相を合わせて、蒸発させた。次いで、残渣を水酸化ナトリウム水溶液 (5 N, 8 mL, 40.8 mmol) と混合し、メタノール続いて水を加えた。反応液を23℃で終夜攪拌し、次いで HCl (1 N) で酸性にした。メタノールを蒸発させ、固形物をろ過により回収して、粗製の表題物質を固形物として得て (0.812 g, 58%)、それを次の反応でそのまま用いた。LC/MS (M+H)⁺: 345。HPLC 保持時間 (条件 B): 1.187 分。

【0259】

B. 4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(2-フェニルシクロプロピル)ピコリンアミドの合成

【化144】



4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸 (0.080 g, 0.233 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) で希釈し、2-フェニルシクロプロパンアミン (0.059 g, 0.35 mmol, 1.5 eq)、HOBt (0.041 g, 0.303 mmol, 1.3 eq)、EDAC (0.089 g, 0.466 mmol, 2 eq) およびジイソプロピルエチルアミン (0.203 mL, 1.165 mmol, 5 eq) で処理した。反応液を23℃で終夜攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残渣を DMF (2 mL) に溶解し、水を加えて沈殿させた。固形物をろ過により回収し、高減圧下で乾燥し、粗製の表題物質を得た (0.080 g)。これをプレパラティブ HPLC (酢酸アンモニウム/水/アセトニトリル) で精製した。凍結乾燥して得た固形物 (0.034 g, 32%) を、酢酸エチル/THF に溶解し、HCl (0.1 N ジオキサン溶液、0.747 mL, 0.074 mmol) で処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を凍結乾燥し、表題物質の HCl 塩を固形物として得た (0.037 g, 32%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.21 (1H, dt, J = 8.08 および 5.94 Hz)、1.43-1.50 (1H, m)、2.13 (1H, ddd, J = 9.41, 6.13 および 3.41 Hz)、2.31 (3H, s)、3.00 (1H, td, J = 8.21 および 4.80 Hz)、6.85 (1H, d, J = 5.31 Hz)、6.92 (1H, s)、7.11-7.18 (3H, m)、7.26 (2H, t, J = 7.45 Hz)、7.41 (1H, dd, J = 5.31 および 2.02 Hz)、

7. 67 (1H, d, $J=1.52\text{ Hz}$)、7. 79 (1H, s)、8. 16 (1H, d, $J=5.31\text{ Hz}$)、8. 46 (1H, d, $J=5.31\text{ Hz}$)、9. 07 (1H, d, $J=5.31\text{ Hz}$)、11. 70 (1H, s)。LC/MS ($M+H$)⁺: 460。HPLC保持時間(条件B): 2. 426分HRMS計算値: 460. 1266、実測値: 460. 1266。

【0260】

以下の実施例を、実施例42で記述した手順に従って製造した。

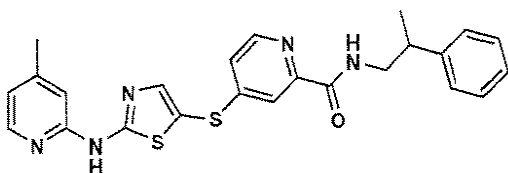
【0261】

実施例43

4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(2-フェニルプロピル)ピコリンアミド

10

【化145】



表題物質を、2-フェニルプロパン-1-アミン(市販品)を用いて製造した。LC/MS ($M+H$)⁺: 462。保持時間: 2. 456分(条件B)。HRMS: 計算値: 461. 1422; 実測値: 462. 1403。

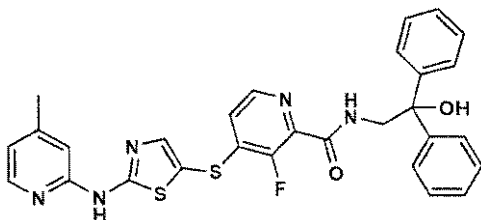
20

【0262】

実施例44

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルエチル)-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

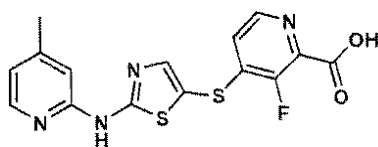
【化146】



30

A. 3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化147】



N-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-チオシアナトチアゾール-2-アミン(3. 4 g、13. 69 mmol、チオシアナ化物の合成の実施例Cで記述されている)のメタノール懸濁液(150 mL、前もってアルゴンでバブリングしてある)に、ジチオスレイトール(3. 70 g、23. 96 mmol)を加えた。反応液を23℃で10分間攪拌し、次いで4-クロロ-3-フルオロピコリン酸メチル(2. 27 g、11. 98 mmol)を、続いてNaOH水溶液(1 N、12 mL、11. 98 mmol)を加えた。得た反応混合物を1時間攪拌し、次いで体積が約4分の1になるまで濃縮した。次いで、混合物を水(200 mL)で希釈し、塩化アンモニウムで中和した。得た固形物をろ過により回収し、減圧下で乾燥して、粗製の表題物質を固形物として得た(5. 7 g)。この固形物を、シリカゲル上でBiotageクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、表題物質を固形物として得た(3. 01 g、70%)。化合物の¹H NMRは、ジチオスレイトールの混入を示した。該化合物を次の反応でそのまま用いた。

40

50

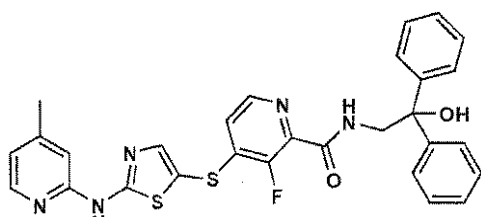
【0263】

固形物をTHF（100mL）に溶解し、溶液を水酸化ナトリウム水溶液（1N、12mL、11.95mmol）で処理した。反応液を23℃で2時間攪拌し、次いで水で希釈して、HCl水溶液（1N）で中和した。混合物を濃縮してTHFを除去し、得たオフホワイト色固形物をろ過により回収し、減圧下で乾燥し、表題物質を固形物として得た（1.86g、64%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ ppm：2.31（3H, s）、6.67–6.73（1H, m）、6.84（1H, d, J=4.55Hz）、6.92（1H, s）、7.74–7.78（1H, m）、8.04（1H, d, J=4.29Hz）、8.17（1H, t, J=4.55Hz）。

【0264】

B. 3-フルオロ-N-（2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルエチル）-4-（2-（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミドの合成

【化148】



3-フルオロ-4-（2-（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリン酸（0.25g、0.69mmol）をNMP（8mL）で希釈し、2-アミノ-1, 1-ジフェニルエタノール（0.222g、1.04mmol、1.5eq、実施例Dのアミンの合成で記載されている）、HOBt（0.121g、0.897mmol、1.3eq）、EDAC（0.193g、1.38mmol、2eq）およびジイソプロピルエチルアミン（0.60mL、3.45mmol、5eq）で処理した。反応液を23℃で終夜攪拌し、次いでプレパラティブHPLC（トリフルオロ酢酸／水／アセトニトリル）で精製した。凍結乾燥して得た固形物を、メタノールに溶解し、MP-カルボネート樹脂（3eq）で1時間処理した。該樹脂をろ過し、溶媒を蒸発させ、表題物質を得た（0.122g、32%）。これをメタノールに溶解し、HCl（0.1N

MeOH溶液、1eq）で処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を凍結乾燥し、表題物質を固形物として得た（0.130g）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ ppm：2.31（3H, s）、4.12（2H, s, J=5.56Hz）、6.86（1H, d, J=5.31Hz）、6.92（1H, s）、7.05（1H, t, J=5.31Hz）、7.20（2H, t, J=7.33Hz）、7.27–7.33（4H, m）、7.48（4H, d, J=7.33Hz）、7.80（1H, s）、8.16（1H, d, J=5.05Hz）、8.21（1H, d, J=5.05Hz）、8.31（1H, t, J=5.43Hz）、11.70（1H, s）。LC/MS（M+H）⁺：558。HPLC保持時間（条件C）：6.145分HRMS計算値：558.1434、実測値：558.1437。

以下の実施例を、実施例44で記述した手順に従って製造した。

【0265】

実施例45

3-フルオロ-N-（2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル）-4-（2-（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

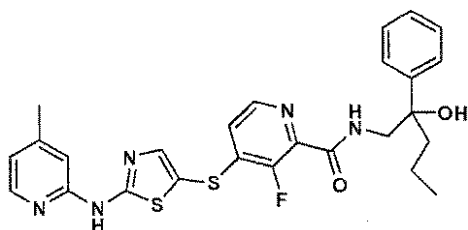
10

20

30

40

【化 1 4 9】



表題物質を、1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール（アミン合成の実施例 E で記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 524、(M-H)⁻: 522。保持時間: 6.086 分 (条件 C)。HRMS: 計算値: 524.1590; 実測値: 524.1584。

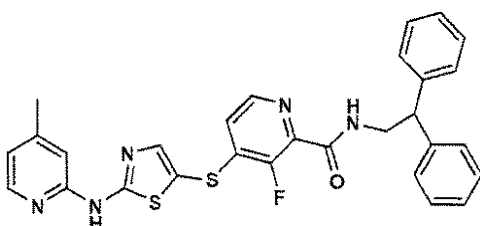
10

【0 2 6 6】

実施例 4 6

N-(2,2-ジフェニルエチル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 5 0】



20

表題物質を、2,2-ジフェニルエタンアミン（市販品）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 542、(M-H)⁻: 540。保持時間: 6.783 分 (条件 C)。HRMS: 計算値: 542.1485; 実測値: 542.1497。

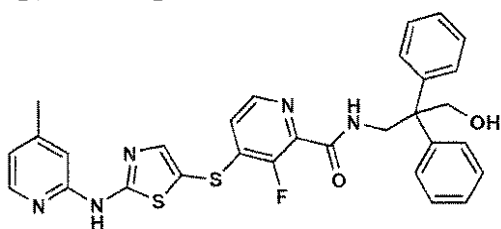
【0 2 6 7】

実施例 4 7

3-フルオロ-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピル)-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 5 1】

30



表題物質を、3-アミノ-2,2-ジフェニルプロパン-1-オール（アミン合成の実施例 P で記述されている）を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 572。保持時間: 6.275 分 (条件 C)。HRMS: 計算値: 572.1590; 実測値: 572.1597。

40

【0 2 6 8】

実施例 4 8

N-(2,2-ジフェニルエチル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

Cc1ccc(Nc2nc(C3=CC=CC=C3)sc2S4C=CC(=C4)C(=O)NC(C5=CC=CC=C5)(C6=CC=CC=C6)CN(C)C6)c7ccccc7

10

N-(2, 2-ジフェニル-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

Cc1ccc2nc(NC3=NC=C(S3)SC4=CC=C(NC(=O)C(C5=CC=CC=C5)(C6=CC=CC=C6)CN7CCCCC7)C4=C(F)C=C5)c2c1

20

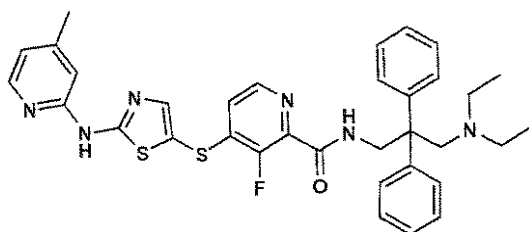
$$\frac{\text{N}-(2-(1, 3\text{-ジオキソラン}-2\text{-イル})-2, 2\text{-ジフェニルエチル})-3\text{-フルオロ}-4-(2-(4\text{-メチルピリジン}-2\text{-イルアミノ})\text{チアゾール}-5\text{-イルチオ})\text{ピコリンアミド}}$$

Cc1cccnc1Nc2nc3sc(cc3n2)S4C=CC(=C5C(=CC(=C4)N5)C(=O)NCC6(c7ccccc7)C(=O)OC6)c(F)N

40

N-(3-(ジエチルアミノ)-2,2-ジフェニルプロピル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 5 5】



表題物質を、 N^1 、 N^1 -ジエチル-2, 2-ジフェニルプロパン-1, 3-ジアミン (アミン合成の実施例Qで記述されている) を用いて製造した。LC/MS ($M+H$)⁺ : 627。保持時間: 5.573分 (条件C)。HRMS: 計算値: 627.2376; 実測値: 627.2407。

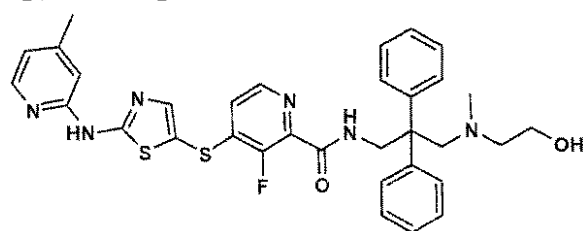
10

【0 2 7 2】

実施例 5 2

3-フルオロ-N-(3-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-2, 2-ジフェニルプロピル)-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 5 6】



表題物質を、2-((3-アミノ-2, 2-ジフェニルプロピル)(メチル)アミノ)エタノール (アミン合成の実施例Sで記述されている) を用いて製造した。LC/MS ($M+H$)⁺ : 629。保持時間: 4.893分 (条件C)。HRMS: 計算値: 629.2169; 実測値: 629.2158。

20

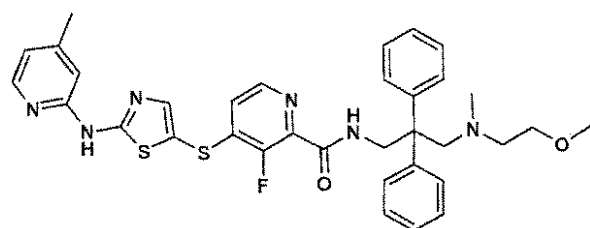
【0 2 7 3】

実施例 5 3

3-フルオロ-N-(3-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2, 2-ジフェニルプロピル)-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

30

【化 1 5 7】



表題物質を、 N^1 -(2-メトキシエチル)- N^1 -メチル-2, 2-ジフェニルプロパン-1, 3-ジアミン (アミン合成の実施例Tで記述されている) を用いて製造した。LC/MS ($M+H$)⁺ : 643。保持時間: 5.490分 (条件C)。HRMS: 計算値: 643.2325; 実測値: 643.2314。

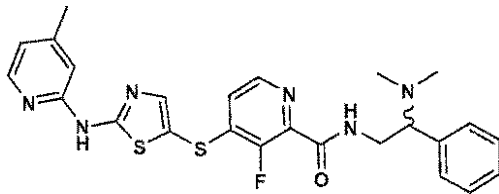
40

【0 2 7 4】

実施例 5 4

N-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 5 8】



表題物質を、 N^1 、 N^1 -ジメチル-1-フェニルエタン-1,2-ジアミン（市販品）を用いて製造した。LC/MS ($M+H$)⁺: 509。保持時間: 4.128分（条件C）。

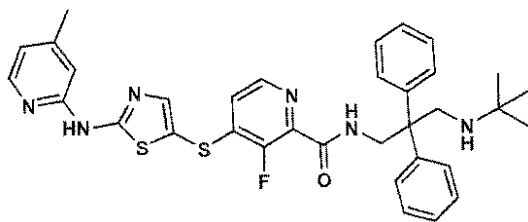
【0275】

10

実施例 5 5

N-(3-(tert-ブチルアミノ)-2,2-ジフェニルプロピル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 5 9】



20

表題物質を、 N^1 -tert-ブチル-2,2-ジフェニルプロパン-1,3-ジアミン（アミン合成の実施例Uで記述されている）を用いて製造した。LC/MS ($M+H$)⁺: 627。保持時間: 5.775分（条件C）。

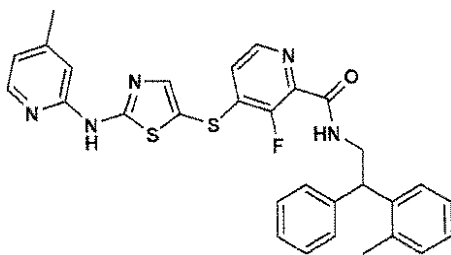
【0276】

実施例 5 6

3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(2-フェニル-2-オトリルエチル)ピコリンアミド

【化 1 6 0】

30



表題物質を、2-フェニル-2-オトリルエタンアミン（アミン合成の実施例FFで記述されている）を用いて製造した。LC/MS ($M+H$)⁺: 556。保持時間: 8.04分（条件K）。

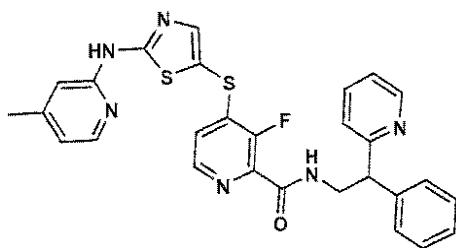
【0277】

40

実施例 5 7

3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(2-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)エチル)ピコリンアミド

【化 1 6 1】



表題物質を、2-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)エタンアミン(アミン合成の実施例HHで記述されている)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 543。保持時間: 4.461分(条件C)。

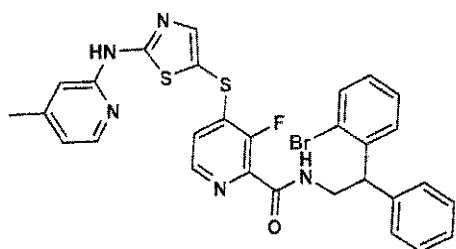
10

【0278】

実施例 58

N-(2-(2-ブロモフェニル)-2-フェニルエチル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 6 2】



20

表題物質を、2-(2-ブロモフェニル)-2-フェニルエタンアミン(アミン合成の実施例GGで記述されている)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 620、622。保持時間: 7.141分(条件C)。

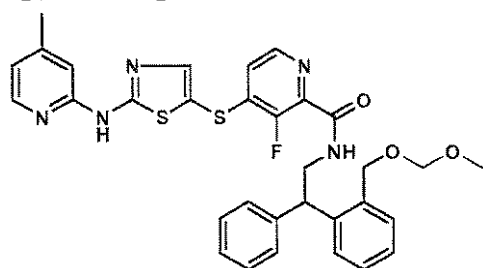
【0279】

実施例 59

3-フルオロ-N-(2-(2-(メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

30

【化 1 6 3】



表題物質を、2-(2-(メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエタンアミン(アミン合成の実施例Vで記述されている)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 616。保持時間: 2.112分(条件M)。

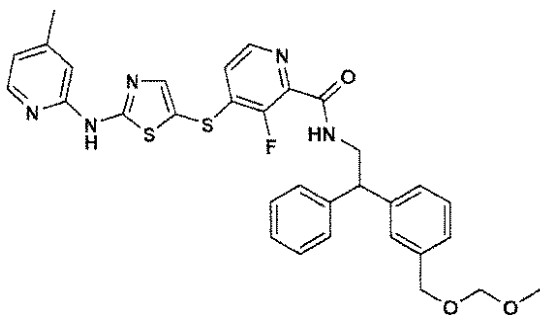
40

【0280】

実施例 60

3-フルオロ-N-(2-(3-(メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 6 4】



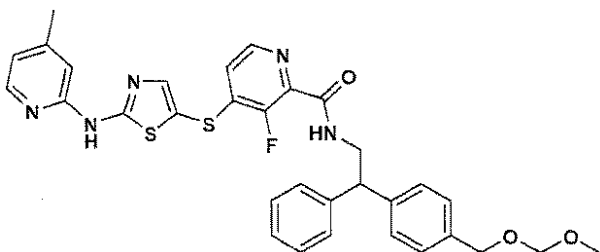
表題物質を、2-(3-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエタンアミン(アミン合成の実施例Wで記述されている)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 616。保持時間: 2.32分(条件I)。

【0281】

実施例 6 1

3-フルオロ-N-(2-(4-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 6 5】



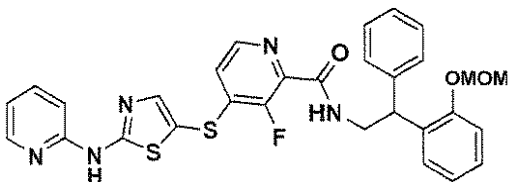
表題物質を、2-(4-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエタンアミン(アミン合成の実施例Xで記述されている)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 616。保持時間: 2.245分(条件I)。

【0282】

実施例 6 2

3-フルオロ-N-(2-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 6 6】



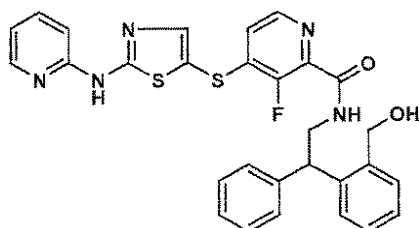
表題物質を、2-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-フェニルエタンアミン(アミン合成の実施例IIで記述されている)を用いて製造した。LC/MS (M+H)⁺: 602。保持時間: 2.30分(条件I)。

【0283】

実施例 6 3

3-フルオロ-N-(2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 6 7】



トリフルオロ酢酸（5 mL）を、3-フルオロ-N-（2-（2-（（メトキシメトキシ）メチル）フェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド（659 mg、1.10 mmol、実施例37で記述されている）のジクロロメタン攪拌溶液（20 mL）に加え、終夜攪拌した。溶液のLCMSは完全な変換を示し、目的生成物（21%）およびTFAエステル（79%）を得た。反応液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をTHF（20 mL）に溶解し、攪拌しながらNaOH（1M、20 mL）を加えた。反応液を15分間攪拌し、水およびジクロロメタンで分液処理した。ジクロロメタン層を分離し、食塩水で洗浄し、次いで乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、濃縮して油性残渣物とし、これをBiota ge（20-100% EtOAc／ヘキサン、SiO₂、40+S、ジクロロメタン溶液を注射により注入）で精製した。表題物質を固形物として得た（306 mg）。固形物をMeOH中（1 mL）で懸濁し、次いでHCl（5.5 mL、0.1 M MeOH溶液）を加え、混合物を水で希釈し、終夜凍結乾燥し、該生成物の塩を固形物として得た（281 mg）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 8.70（t, J=5.81 Hz, 1H）、8.29（d, J=4.29 Hz, 1H）、8.18（d, J=5.05 Hz, 1H）、7.80（s, 1H）、7.74-7.79（m, 1H）、7.36-7.40（m, 1H）、7.25-7.33（m, 6H）、7.16-7.23（m, 3H）、7.10（d, J=8.34 Hz, 1H）、6.97-7.03（m, 2H）、4.61-4.71（m, 2H）、4.47（d, J=13.64 Hz, 1H）；LCMS方法E：保持時間：1.98分。（M+H）⁺=558。

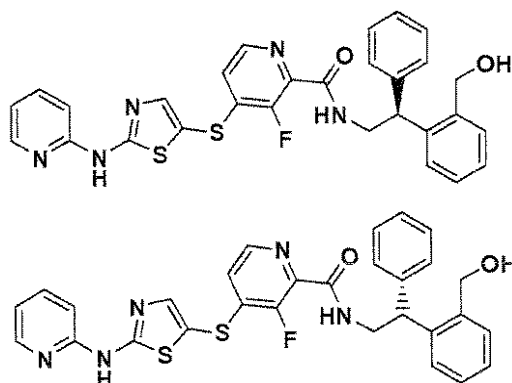
【0284】

実施例 6 4

（S）-3-フルオロ-N-（2-（2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド、および

（R）-3-フルオロ-N-（2-（2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

【化 1 6 8】



3-フルオロ-N-（2-（2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（ピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド（実施例59で記述されている）のSFCキラルプレパラティブ分離（prep separation）を、Berger MultiGram SFCインストラメント（移動相：30%

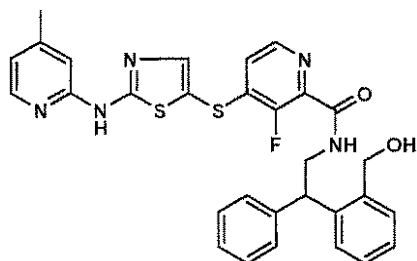
メタノール／0.1% DEA－70% CO₂）を用いて、プレパラティブ Chiralcel OD-H カラムで行った。2つのフラクション、38.5分でピーク1、および46分でピーク2を回収した。ピーク1：SFCメソッド（method）（OD-Hカラム、25%メタノール／0.1% DEA－75% CO₂）を用いて分析し、99.8%のキラル純度を示した。ピーク2：上述のように分析し、94.7%のキラル純度を示した。

【0285】

実施例65

3-フルオロ-N-（2-（2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド

【化169】



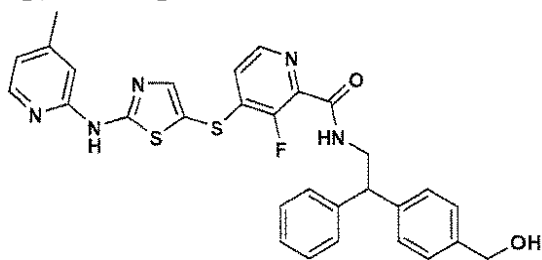
表題物質を、3-フルオロ-N-（2-（2-（（メトキシメトキシ）メチル）フェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド（実施例59で記述されている）を用いて、実施例63で記述されているように製造した。LC/MS（M+H）⁺：572。HPLC保持時間（条件M）：1.88分。

【0286】

実施例66

3-フルオロ-N-（2-（4-（ヒドロキシメチル）フェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド塩酸塩

【化170】



表題物質を、3-フルオロ-N-（2-（4-（（メトキシメトキシ）メチル）フェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド（実施例61で記述されている）を用いて、実施例63で記述されているように製造した。LC/MS（M+H）⁺：572。HPLC保持時間（条件K）：5.595分。

【0287】

実施例67

3-フルオロ-N-（2-（3-（ヒドロキシメチル）フェニル）-2-フェニルエチル）-4-（2-（4-メチルピリジン-2-イルアミノ）チアゾール-5-イルチオ）ピコリンアミド塩酸塩

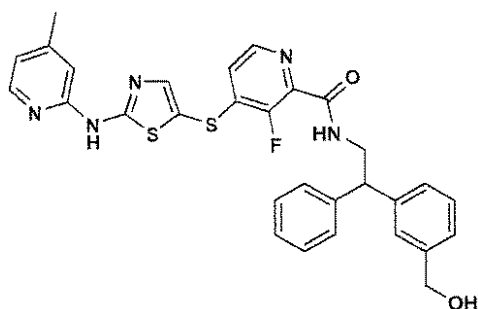
10

20

30

40

【化 1 7 1】



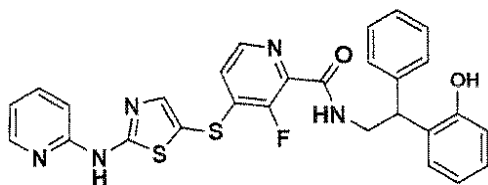
表題物質を、3-フルオロ-N-(2-(3-((メトキシメトキシ)メチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド(実施例60で記述されている)を用いて、実施例63で記述されているように製造した。LC/MS (M+H)⁺: 572。HPLC保持時間(条件K): 5.638分。

【0288】

実施例68

3-フルオロ-N-(2-(2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 7 2】



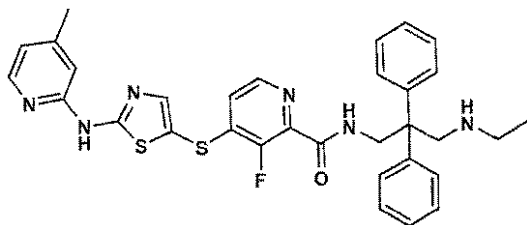
3-フルオロ-N-(2-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド(262mg、0.435mmol、実施例62で記述されている)のi-PrOH(4mL)およびTHF(4mL)攪拌溶液に、濃HCl(0.1mL)を加え、終夜攪拌した。LCMSはいくらかの変換を示し、濃HCl(0.9mL)を加えた。7時間後、LCMSは完全な反応を示した。反応液を濃縮し、MeOHに溶解し、プレパラティブHPLC(NH₄OAc)で精製した。生成物を含むフラクションを合わせて、凍結乾燥し、固形物を得て(48mg)、それをHCl塩に変換して固形物を得た(49mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.78(1H, s)、9.38(1H, s)、8.54(1H, t, J=5.94Hz)、8.16(2H, dd, J=7.71, 5.18Hz)、7.78(1H, s)、7.21-7.29(5H, m)、7.11-7.18(1H, m)、6.97-7.02(2H, m)、6.90(1H, s)、6.84(1H, d, J=4.80Hz)、6.72-6.78(2H, m)、4.69(1H, t, J=7.96Hz)、3.80-3.92(2H, m)、2.29(3H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 558。HPLC保持時間(条件M): 2.09分。

【0289】

実施例69

N-(3-(エチルアミノ)-2,2-ジフェニルプロピル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

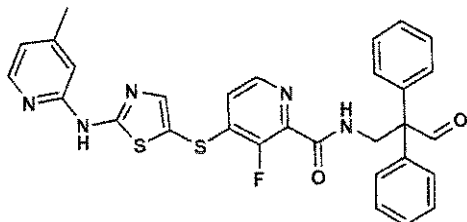
【化 1 7 3】



A. 3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(3-オキソ-2, 2-ジフェニルプロピル)ピコリンアミドの合成

10

【化 1 7 4】



N-(2-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-2, 2-ジフェニルエチル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド (0. 248 g、0. 4040 mmol、実施例 50 で記述されている) のアセトン (10 mL)、水 (5 mL)、THF (5 mL)、および濃 HCl (1 mL) 溶液を、穏やかな還流下で 10 時間加熱した。次いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和し、揮発物を蒸発させた。固形物をろ過により回収し、減圧下で乾燥し、粗製の表題物質を得た (0. 240 g、100%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2. 30 (3H, s)、4. 27 (2H, d, J=6. 32 Hz)、6. 83 (1H, d, J=4. 55 Hz)、6. 89 (1H, s)、7. 03 (1H, t, J=5. 31 Hz)、7. 22 (4H, d, J=7. 07 Hz)、7. 31-7. 37 (2H, m)、7. 40 (4H, t, J=7. 33 Hz)、7. 77 (1H, s)、8. 15 (1H, d, J=5. 05 Hz)、8. 19 (1H, d, J=5. 05 Hz)、8. 28 (1H, t, J=6. 19 Hz)。9. 99 (1H, s) 11. 82 (1H, s)

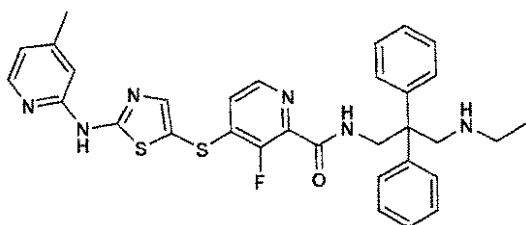
20

30

【0 2 9 0】

B. N-(3-(エチルアミノ)-2, 2-ジフェニルプロピル)-3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

【化 1 7 5】



40

3-フルオロ-4-(2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(3-オキソ-2, 2-ジフェニルプロピル)ピコリンアミド (0. 138 g、0. 242 mmol) およびエチルアミン (2 M THF 溶液、0. 242 mL、0. 484 mmol) の、DMF (2 mL) およびトリメチルオルトホルマート (2 mL) 溶液を 23 °C で 6 時間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0. 103 g、0. 484 mmol) を加え、反応液を 23 °C で 4 日間攪拌した。LC/MS は、反応を示さない。次いで、水素化ホウ素ナトリウム (40 mg) を、続いてメタ

50

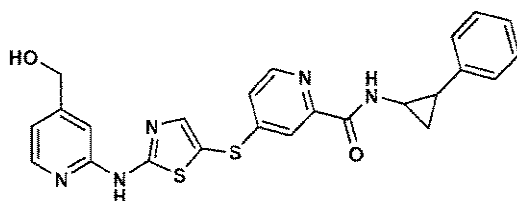
ノール加え、反応液を30分間攪拌した。次いで、反応液を90%アセトニトリル/10%水/0.05%TFAで希釈し、プレパラティブHPLC(アセトニトリル/水/TFA)で精製した。凍結乾燥して得た固形物を、メタノールに溶解し、SCX SPEカートリッジを適用し、メタノールで洗浄し、アンモニア(2M)のメタノール/THF溶液で溶離した。ろ液を蒸発させ、残渣をジエチルエーテル中でトリチュレートし、表題物質を固形物として得た(0.064g、44%)。これをアセトニトリルに溶解し、HCl(0.1Nメタノール溶液、1.07mL、0.107mmol)で処理した。該溶液を水で希釈し、凍結乾燥した。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.37(3H, t, J=7.33Hz,) 2.38(3H, s,) 3.13-3.19(2H, m)、3.85(2H, s)、4.41(2H, s)、6.86(1H, d, J=5.31Hz)、6.89(1H, s)、7.11(1H, t, J=5.31Hz)、7.27-7.31(4H, m)、7.33-7.38(2H, m)、7.39-7.45(4H, m)、7.67(1H, s)、8.14(1H, d, J=5.05Hz)、8.18(1H, d, J=5.05Hz)。LC/MS(M+H)⁺: 599。HPLC保持時間(条件C): 5.183分。HRMS計算値: 599.2063、実測値: 599.2047。

【0291】

実施例70

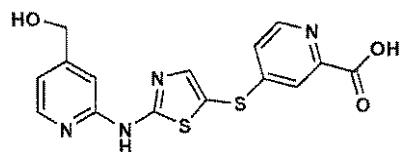
4-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(2-フェニルシクロプロピル)ピコリンアミド

【化176】



A. 4-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化177】



4-クロロピコリン酸メチル(1.40g、8.16mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(8mL)を、水硫化ナトリウム水和物(0.685g、12.24mmol)で処理した。該溶液中でアルゴンをバブリングし、反応液を室温で30分間攪拌した。次いで、得た溶液を35℃で30分間攪拌した。溶液は変色し、それを次の反応でそのまま用いた。

【0292】

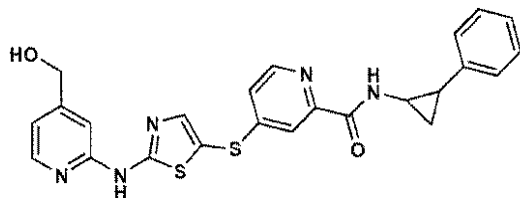
5-ブロモ-N-(4-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン(0.907g、2.27mmol、臭化物またはチオイソシアン酸の合成の実施例Aで記述されている)のメタノール溶液(15mL)を、前もって調整した、4-メルカプトピコリン酸メチルのN,N-ジメチルホルムアミドおよびナトリウムメトキシド(1.47mL、25%MeOH溶液、6.3mmol)溶液で処理した。反応液を65℃で1時間攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル/テトラヒドロフランに溶解した。反応液を塩酸(1N)で酸性にし、溶媒を蒸発させた。次いで、粗製の残渣をメタノール中(10mL)で希釈し、23℃で水酸化ナトリウム(5N、4.5mL、22.7mmol)処理し、反応液を終夜攪拌した。次いで、反応液を1N塩酸で酸性にし、溶媒を蒸発させた。残渣をN,N-ジメチルホルムア

ミド (8 mL) に溶解し、水を加えることにより沈殿させた。これを 0 °C で静置した。次いで、固形物をろ過し、高減圧下で乾燥し、表題物質を固形物として得た (0.411 g、50%)。LC/MS (M+H)⁺: 361。HPLC 保持時間 (条件 B): 1.067 分。

【0293】

B. 4-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(2-フェニルシクロプロピル)ピコリンアミドの合成

【化178】



10

4-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸 (0.080 g、0.222 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、2-フェニルシクロプロパンアミン (0.056 g、0.333 mmol)、HOBt (0.039 g、0.289 mmol)、EDAC (0.085 g、0.444 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.194 mL、1.11 mmol) で処理した。反応液を 23 °C で終夜攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残渣を DMF (2 mL) に溶解し、水 (40 mL) を加えることにより沈殿させた。固形物をろ過により回収し、減圧下で乾燥し、表題物質を固形物として得た (0.085 g)。これをプレパラティブ HPLC (酢酸アンモニウム/アセトニトリル/水) で精製し、得た固形物 (0.044 g、41%) を酢酸エチル/THF に溶解し、HCl (0.1 N ジオキサン溶液、0.919 mL、1 eq) で処理した。溶媒を蒸発させ、化合物を凍結乾燥し、表題物質の HCl 塩を固形物として得た (0.047 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.21 (1H, ddd, J=7.96, 5.94, 5.81 Hz)、1.47 (1H, ddd, J=9.60, 5.18, 4.93 Hz)、2.14 (1H, ddd, J=9.47, 6.19, 3.54 Hz)、3.00 (1H, td, J=8.21, 5.05 Hz)、4.53 (3H, s)、6.91 (1H, d, J=4.55 Hz)、7.10-7.18 (4H, m)、7.26 (2H, t, J=7.33 Hz)、7.41 (1H, dd, J=5.31, 2.02 Hz)、7.68 (1H, d, J=1.52 Hz)、7.80 (1H, s)、8.21 (1H, d, J=5.30 Hz)、8.46 (1H, d, J=5.31 Hz)、9.06 (1H, d, J=5.30 Hz)、11.85 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 476。HPLC 保持時間 (条件 B): 1.900 分。HRMS 計算値: 476.1215、実測値: 476.1200。

20

30

【0294】

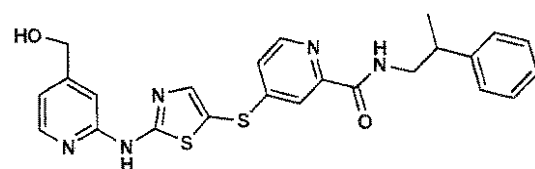
以下の実施例を、実施例 70 で記述した手順に従って製造した。

【0295】

実施例 71

4-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(2-フェニルプロピル)ピコリンアミド

【化179】



表題物質を、2-フェニルプロパン-1-アミン (市販品) を用いて、実施例 70 で記述されているように製造した。LC/MS (M+H)⁺: 478。HPLC 保持時間 (条

40

50

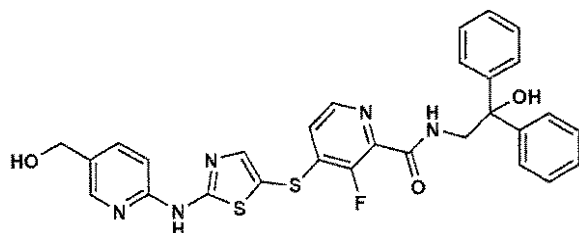
件B) : 1. 928分。

【0296】

実施例72

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルエチル)-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

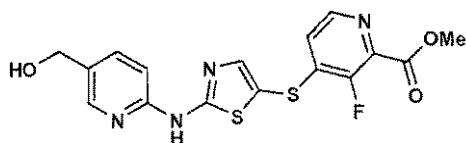
【化180】



10

A. 3-フルオロ-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチルの合成

【化181】



20

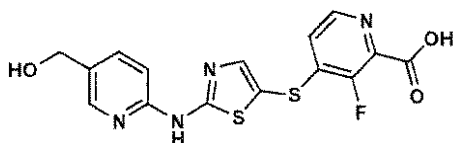
(6-(5-チオシアナトチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール(1.0g、3.78mmol)をメタノール(30mL)に溶解し、ジチオスレイトール(0.582g、3.78mmol)で処理した。反応液を23℃で1時間攪拌した。次いで、DMF(30mL)を加え、続いてK₃PO₄(0.321g、1.51mmol)および4-クロロ-3-フルオロピコリン酸メチル(0.788g、4.16mmol)を加えた。反応液を23℃で1時間攪拌し、次いでメタノールを蒸発させた。表題物質を、水(~150mL)を加えることにより沈殿させ、ろ過により回収し、高減圧下で乾燥し、表題物質を固形物として得た(1.287g、87%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.34(2H, s)、4.46(2H, d, J=5.05Hz) 5.22(1H, t, J=5.56Hz)、7.10(1H, d, J=8.34Hz)、7.15(1H, t, J=5.31Hz)、7.74(1H, dd, J=8.59, 2.27Hz)、7.84(1H, s)、8.24(1H, d, J=1.52Hz)、8.33(1H, d, J=5.05Hz)、11.89(1H, s)。LC/MS(M+H)⁺: 393。HPLC保持時間(条件N): 4.319分。

30

【0297】

B. 3-フルオロ-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化182】



40

3-フルオロ-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチル(0.750g、1.91mmol)をTHF(20mL)に溶解し、23℃でNaOH(5N、2.5mL、12.5mmol)処理した。反応液を2時間攪拌し、次いで水を加えた。反応液を濃HClで酸性にした(pH~2)。溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈した。これを酢酸エチル/THF(3×)で抽出し、次いで有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題物質を固形物として得た(0.630g、87%)。¹H NMR(400MHz, DMS

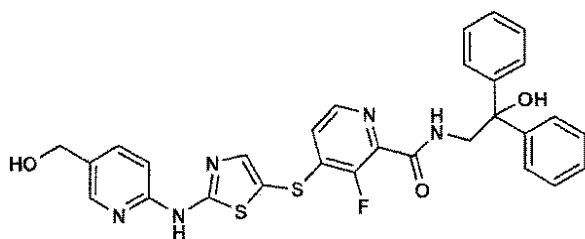
50

O-d₆) δ ppm: 4.46 (2H, s)、5.22 (1H, s)、7.04-7.12 (2H, m)、7.74 (1H, dd, J=8.34, 2.27 Hz)、7.84 (1H, brs) 8.24 (1H, d, J=1.52 Hz)、8.31 (1H, d, J=5.05 Hz)、11.89 (1H, s)、13.75 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 379。HPLC 保持時間 (条件N): 2.463 分。

【0298】

C. 3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルエチル)-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

【化183】



3-フルオロ-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸 (0.060 g、0.159 mmol) を NMP (3 mL) に溶解し、2-アミノ-1,1-ジフェニルエタノール (0.044 g、0.206 mmol)、HOBt (0.028 g、0.206 mmol)、EDAC (0.061 g、0.318 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.139 mL、0.795 mmol) で処理した。反応液を 23°C で終夜攪拌し、次いでプレパラティブ HPLC (TFA/アセトニトリル/水) で精製した。残渣を THF に溶解し、MP-カルボネート樹脂 (~3 eq) と攪拌した。溶媒を蒸発させ、表題物質を得た (0.023 g、25%)。固形物をメタノールに溶解し、HCl (0.1 N メタノール溶液、0.393 mL、1 eq) で処理した。溶媒を蒸発させ、化合物を凍結乾燥し、表題物質の HCl 塩を固形物として得た (0.024 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.12 (2H, d, J=5.56 Hz)、4.45 (2H, s)、7.05 (1H, t, J=5.31 Hz)、7.09 (1H, d, J=8.59 Hz)、7.20 (2H, t, J=7.33 Hz)、7.31 (4H, t, J=7.58 Hz)、7.48 (4H, d, J=7.07 Hz)、7.74 (1H, dd, J=8.46, 2.15 Hz)、7.81 (1H, s)、8.19-8.24 (2H, m)、8.31 (1H, t, J=5.56 Hz)、11.87 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 574。HPLC 保持時間 (条件C): 5.356 分 HRMS 計算値: 574.1383、実測値: 574.1405。

【0299】

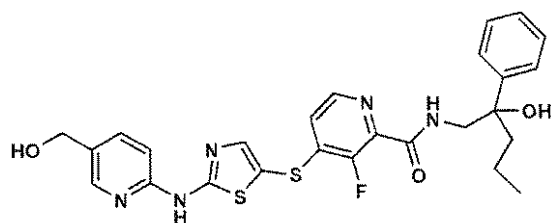
以下の実施例を、実施例 72 で記述した手順に従って製造した。

【0300】

実施例 73

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化184】



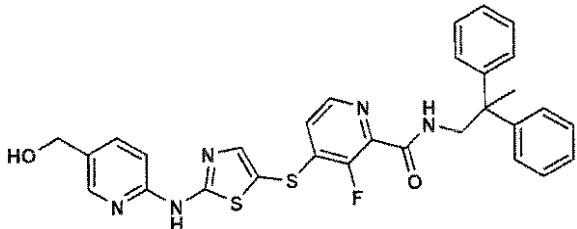
表題物質を、1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール（アミン合成の実施例Eで記述されている）を用いて、実施例72で記述されているように製造した。LC/MS (M+H)⁺: 540。HPLC保持時間（条件B）: 1.739分。HRMS計算値: 540.1539、実測値: 540.1531。

【0301】

実施例74

N-(2,2-ジフェニルプロピル)-3-フルオロ-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化185】



10

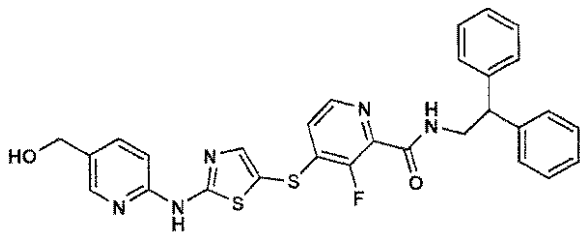
表題物質を、2,2-ジフェニルプロパン-1-アミン（市販品）を用いて、実施例72で記述されているように製造した。LC/MS (M+H)⁺: 572。HPLC保持時間（条件C）: 6.315分。HRMS計算値: 572.1590、実測値: 572.1589。

【0302】

実施例75

N-(2,2-ジフェニルエチル)-3-フルオロ-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化186】



30

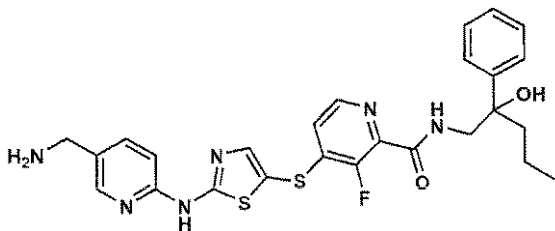
表題物質を、2,2-ジフェニルエタンアミン（市販品）を用いて、実施例72で記述されているように製造した。LC/MS (M+H)⁺: 558。HPLC保持時間（条件C）: 5.886分。HRMS計算値: 558.1434、実測値: 558.1441。

【0303】

実施例76

4-(2-(5-(アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)ピコリンアミド

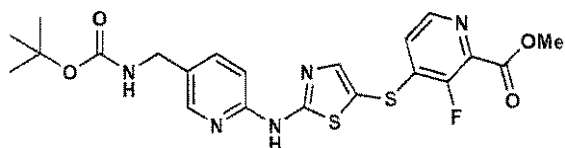
【化187】



40

A. 4-(2-(5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸メチルの合成

【化188】

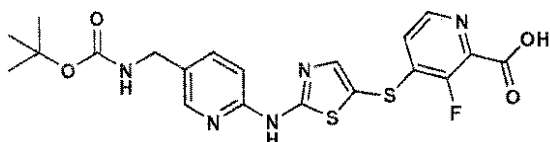


tert-ブチル(6-(5-チオシアナトチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルカルバメート(1.5g、4.13mmol)をメタノール(30mL)に溶解し、ジチオスレイトール(0.637g、4.13mmol)で処理した。反応液を23℃で1時間攪拌した。次いで、DMF(30mL)を加え、続いて K_3PO_4 (0.351g、1.65mmol)および4-クロロ-3-フルオロピコリン酸メチル(0.861g、4.53mmol)を加えた。反応液を23℃で1時間攪拌し、次いでメタノールを蒸発させた。表題物質を、水(~200mL)を加えることにより沈殿させ、ろ過により回収し、高減圧下で乾燥し、表題物質を固形物として得た(1.875g、92%)。化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage、ジクロロメタン/メタノール)で精製し、表題物質を固形物として得た。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.38(9H, s) 3.91(3H, s)、4.08(2H, d, $J=5.81$ Hz)、7.09(1H, d, $J=8.34$ Hz)、7.14(1H, t, $J=5.31$ Hz)、7.41(1H, t, $J=5.94$ Hz)、7.66(1H, dd, $J=8.46, 2.15$ Hz)、7.82-7.85(1H, m)、8.17(1H, d, $J=1.77$ Hz)、8.33(1H, d, $J=5.05$ Hz)、11.89(1H, s)。HPLC保持時間: 5.868分(条件B)。

【0304】

B. 4-(2-(5-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸の合成

【化189】

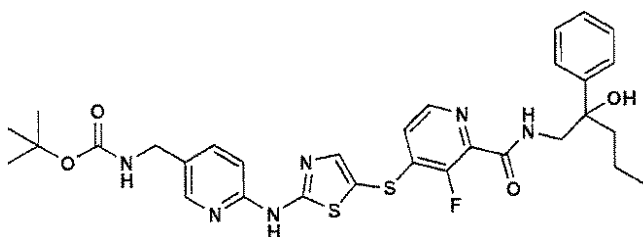


4-(2-(5-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸メチル(1.28g、2.60mmol)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)を、23℃で水酸化ナトリウム(5N、3.12mL、15.6mmol)処理した。反応液を2時間攪拌し、次いで濃HClで酸性にした(pH~2.0)。次いで水を加え、水相を酢酸エチル/THFで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題物質を固形物として得て(1.08g、87%)、それを次の反応でそのまま用いた。

【0305】

C. tert-ブチル(6-(5-(3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチルカルバモイル)ピリジン-4-イルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルカルバメートの合成

【化190】



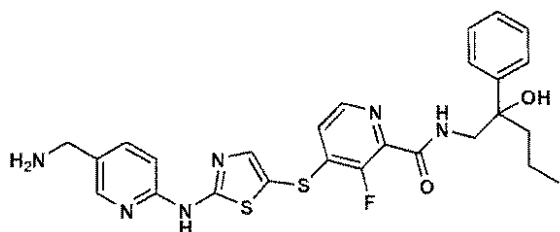
4-(2-(5-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸(0.470g、0

． 984 mmol) を NMP (10 mL) に溶解し、1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール (0.229 g、1.28 mmol)、HOBt (0.173 g、1.28 mmol)、EDAC (0.378 g、1.97 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.858 mL、4.92 mmol) で処理した。反応液を 23 °C で終夜攪拌し、次いで水 (150 mL) を加え、沈殿物を回収し、表題物質を固形物として得た (0.550 g、88%)。この化合物の一部 (~0.152 g) をプレパラティブ HPLC (TFA/アセトニトリル/水) で精製した。溶媒を蒸発させた後、表題物質を得て、THF に溶解し、MP-カルボネート樹脂 (~3 eq) と攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をメタノールに溶解し、HCl (0.1 N メタノール溶液) で処理した。溶媒を蒸発させ、化合物を凍結乾燥し、表題物質の HCl 塩を固形物として得た (0.034 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.75 (3H, t, J=7.28 Hz)、0.90 (1H, m)、1.22 (1H, m)、1.37 (9H, s)、1.68-1.77 (2H, m)、3.61 (2H, d, J=5.93 Hz)、4.06 (2H, d, J=5.93 Hz)、7.03 (1H, t, J=5.18 Hz)、7.07 (1H, d, J=8.15 Hz)、7.18 (1H, t, J=7.28 Hz)、7.29 (2H, t, J=7.78 Hz)、7.36 (1H, m)、7.43 (2H, d, J=7.16 Hz)、7.64 (1H, dd, J=8.52 および 2.1 Hz)、7.79 (1H, s)、8.15 (1H, d, J=1.73 Hz)、8.19-8.23 (2H, m)、11.83 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 639。HPLC 保持時間 (条件 C): 6.623 分。

【0306】

D. 4-(2-(5-(アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)ピコリンアミドの合成

【化191】



冷却下 (0 °C) で、tert-ブチル (6-(5-(3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチルカルバモイル)ピリジン-4-イルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルカルバメート (0.030 g、0.047 mmol) のジクロロメタン溶液 (3 mL) に、トリフルオロ酢酸 (20% ジクロロメタン溶液、3 mL) を加えた。反応液を室温まで戻し、30 分間攪拌した。次いで、反応液を炭酸ナトリウムでクエンチし、水で希釈した。これを酢酸エチル/THF で抽出し、抽出物を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製の表題物質を得た。

【0307】

次いで同じ反応を同じ量で繰り返して、両粗製物を合わせて、プレパラティブ HPLC (トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製した。溶媒を蒸発させた後、残渣を得て、これを THF に溶解し、MP-カルボネート樹脂 (~3 eq) で約 30 分間攪拌した。樹脂をろ過し、ろ液をを蒸発させ、表題物質を得た (0.026 g、52%)。これをメタノールに溶解し、HCl (0.1 N MeOH 溶液、0.048 mmol、0.48 mL) で処理した。次いで、溶媒を蒸発させ、該化合物を凍結乾燥し、表題物質の HCl 塩を固形物として得た (0.028 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.75 (3H, t, J=7.28 Hz)、0.84-0.94 (1H, m)、1.19-1.28 (1H, m)、1.68-1.76 (2H, m)、3.61 (2H, d, J=5.68 Hz)、3.97-4.04 (2H, m)、7.04 (1H, t, J=

5. 19 Hz)、7. 14 (1H, d, J=8. 64 Hz)、7. 18 (1H, t, J=7. 41 Hz)、7. 30 (2H, t, J=7. 65 Hz,) 7. 43 (2H, d, J=7. 16 Hz)、7. 83 (1H, s) 7. 86 (1H, dd, J=8. 64, 2. 22 Hz)、8. 15 (2H, s)、8. 19-8. 23 (2H, m)、8. 37 (1H, d, J=1. 98 Hz)、12. 00 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 539。HPLC保持時間(条件C): 4. 416分。HRMS計算値: 539. 1699、実測値: 539. 1718。

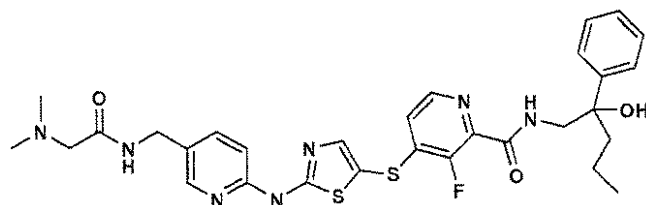
【0308】

実施例77

4-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)メチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)ピコリンアミド

10

【化192】



4-(2-(5-(アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)ピコリンアミド (0. 100 g、0. 186 mmol粗製、実施例76で製造した) 溶液を、23℃で、HOBt (0. 033 g、0. 241 mmol)、EDAC (0. 071 g、0. 372 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (0. 025 g、0. 241 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0. 162 mL、0. 93 mmol) で処理した。反応液を終夜攪拌し、次いでプレパラティブHPLC (TFA/水/アセトニトリル) で精製した。溶媒を蒸発させた後、残渣をTHFに溶解し、MP-カルボネート樹脂(〜3ep)と約30分間攪拌した。樹脂をろ過し、ろ液を蒸発させて、表題物質を得た(0. 026 g、23%)。これをメタノールに溶解し、HCl (0. 1 N、0. 042 mmol、0. 420 mL) で処理した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を凍結乾燥し、表題物質のHCl塩を得た(0. 028 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0. 76 (3H, t, J=7. 33 Hz)、0. 85-0. 94 (1H, m)、1. 20-1. 29 (1H, m)、1. 74 (2H, td, J=10. 67, 4. 42 Hz)、2. 80 (6H, d, J=4. 55 Hz)、3. 59 (3H, s)、3. 95 (2H, d, J=5. 05 Hz)、4. 33 (2H, d, J=5. 81 Hz) 7. 05 (1H, t, J=5. 18 Hz)、7. 11 (1H, d, J=8. 59 Hz)、7. 20 (1H, t, J=7. 33 Hz)、7. 31 (2H, t, J=7. 58 Hz)、7. 44 (2H, d, J=7. 33 Hz)、7. 71 (1H, dd, J=8. 46, 2. 15 Hz)、7. 83 (1H, s)、8. 22-8. 26 (3H, m) 9. 04 (1H, t, J=5. 56 Hz)、11. 94 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 624。HPLC保持時間(条件C): 4. 523分。HRMS計算値: 624. 227、実測値: 624. 2238。

20

30

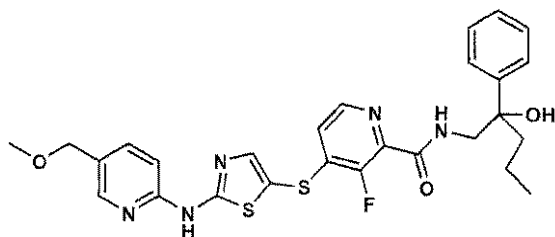
40

【0309】

実施例78

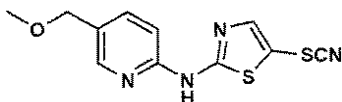
3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化 1 9 3】



A. N-(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-5-チオシアナトチアゾール-2-アミンの合成

【化 1 9 4】

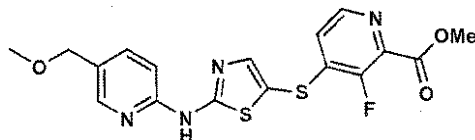


(6-(5-チオシアナトチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール(0.094 g, 0.356 mmol)を POCl_3 (3 mL)に溶解し、反応液を 85°C で3時間加熱した。次いで、 POCl_3 を蒸発させ、得た油状物を水で洗浄し、粘着性固形物を得た。メタノール(10 mL)を該固形物に加え、得た懸濁液を 23°C で1ヶ月間にわたって攪拌した。メタノールを蒸発させ、ほぼ乾燥とし、水を加えて油状物を沈殿させた。得た固形物をろ過し、減圧下で乾燥し、粗製の表題物質を得て(0.109 g, quant.)、それを次の反応でそのまま用いた。HPLC保持時間(条件A): 1.603分LC/MS(M+H)⁺: 279。

【0310】

B. 3-フルオロ-4-(2-(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチルの合成

【化 1 9 5】

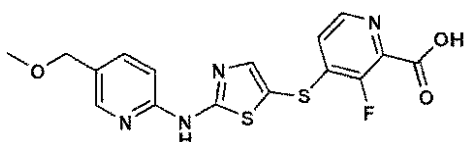


N-(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-5-チオシアナトチアゾール-2-アミン(0.109 g, 0.392 mmol)のメタノール懸濁液(15 mL)を、アルゴンで10分間バブリングし、次いでジチオスレイトール(0.079 g, 0.510 mmol)で処理した。反応液を 23°C で10分間攪拌し、次いで4-クロロ-3-フルオロピコリン酸メチル(0.0743 g, 0.392 mmol)を加え、続いてNaOH水溶液(1 N, 0.43 mL, 0.431 mmol)を加えた。得た褐色溶液を45分間攪拌し、次いで体積の約4分の1まで濃縮し、水中で(15 mL)希釈して、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した。沈殿物をろ過し、粗製の表題物質を固形物として得て(0.062 g, 39%)、それを次の反応でそのまま用いた。HPLC保持時間(条件A): 1.625分LC/MS(M+H)⁺: 407。

【0311】

C. 3-フルオロ-4-(2-(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化 1 9 6】



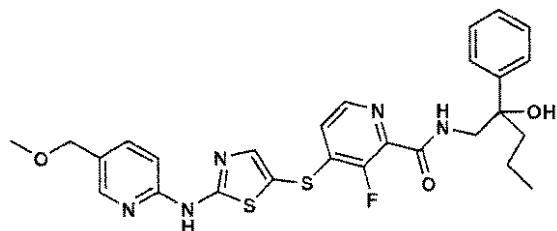
3-フルオロ-4-(2-(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチル(0.061 g, 0.150 mmol)をTH

F (5 mL) に溶解し、NaOH水溶液 (5 N、0.195 mL、0.975 mmol) で処理した。反応液を 23 °C で 30 分間攪拌し、次いで水 (1 mL) を加え、反応液をさらに 30 分間攪拌した。次いで、反応液を濃 HCl で酸性にし (pH ~ 2)、再び水を加えた。これを酢酸エチル/THF で抽出し、有機抽出物を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題物質を固形物として得て (0.035 g、59%)、それを次の反応でそのまま用いた。HPLC 保持時間 (条件 B) : 1.120 分。LC/MS (M+H)⁺ : 393。

【0312】

D. 3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン
アミドの合成

【化197】



3-フルオロ-4-(2-(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸 (0.035 g、0.0893 mmol) を NMP (4 mL) に溶解し、1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール (0.021 g、0.116 mmol)、HOBt (0.016 g、0.116 mmol)、EDAC (0.034 g、0.179 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.078 mL、0.447 mmol) で処理した。反応液を 23 °C で終夜攪拌し、次いでプレパラティブ HPLC (TFA/アセトニトリル/水) で精製した。溶媒を蒸発させた後、表題物質を得て、これを THF に溶解し、MP-カルボネート樹脂 (~3 eq) と攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物 (0.008 g、17%) をメタノールに溶解し、HCl (0.1 N メタノール溶液、0.0152 mmol、0.152 mL) で処理した。溶媒を蒸発させ、該化合物を凍結乾燥し、表題物質の HCl 塩を固形物として得た (0.009 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 0.76 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.83-0.94 (1H, m), 1.20-1.30 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.62 (2H, d, J = 5.81 Hz), 4.37 (2H, s), 7.05 (1H, t, J = 5.31 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.34 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.33 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.58 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.33 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.59, 2.02 Hz), 7.83 (1H, s), 8.21-8.28 (3H, m), 11.95 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺ : 554。HPLC 保持時間 (条件 C) : 6.273 分。HRMS 計算値 : 554.1696、実測値 : 554.1671。

【0313】

実施例 79

4-(2-(5-(1-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピル)ピコリンアミド

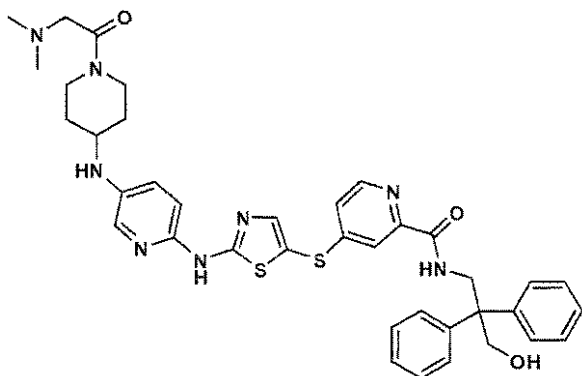
10

20

30

40

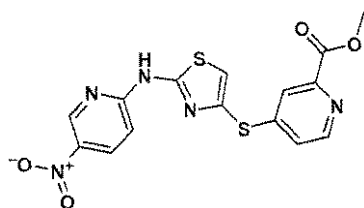
【化 1 9 8】



10

A. 4-(2-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)ピコリン酸メチルの合成

【化 1 9 9】



20

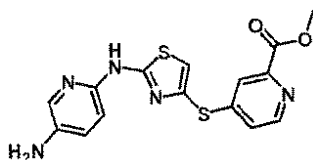
メタノール (115 mL) を 23℃ で、N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-4-チオシアナトチアゾール-2-アミン (3.24 g、11.6 mmol) およびジチオスレイトール (3.6 g、23.3 mmol) に加えた。次いで、4-クロロピコリン酸メチル (2.18 g、12.8 mmol) を加え、続いてリン酸カリウム (3.27 g、15.4 mmol) および DMF (115 mL) を加えた。反応液を終夜攪拌し、次いで氷/水 (1.5 L) の中へ注いだ。得た沈殿物をろ紙でろ過し、減圧下で乾燥して、表題物質を得た (4.05 g、90%)。LC/MS (M+H)⁺: 390、(M-H)⁻: 388。HPLC 保持時間 (条件 E): 1.683 分。

【0314】

B. 4-(2-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)ピコリン酸メチルの合成

30

【化 2 0 0】



4-(2-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)ピコリン酸メチル (1 g、2.78 mmol) の、酢酸 (20 mL)、エタノール (40 mL) および酢酸エチル (40 mL) 溶液を、圧力バイアル (pressure vial) に入れる。該バイアルを、減圧下およびアルゴンで 3 回脱気した。次いで、炭素上の白金を、アルゴン下に加える。次いで、混合物をパールシェーカー (Parr shaker) で、60 psi の水素下、16 時間にわたり水素添加する。次いで、反応液をセライトでろ過する。ろ過ケーキ (filter cake) を酢酸で洗浄し、ろ液を蒸発させ、該化合物の酢酸塩を固形物として得る (500 mg、43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.90 (s, 1H)、3.82 (s, 4H)、6.88 (d, J=8.59 Hz, 1H)、7.06 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1H)、7.37 (dd, J=5.31, 2.02 Hz, 1H)、7.68 (dd, J=12.63, 1.76 Hz, 1H)、7.68 (s, 1H)、8.50 (d, J=5.05 Hz, 1H)。LCMS (M+H)⁺: 360。HPLC 保持時間 (条件 E): 1.370 分。

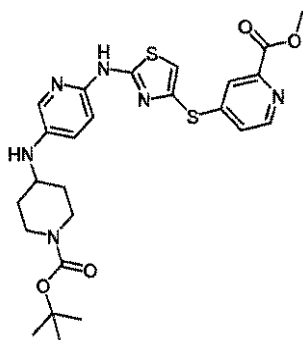
40

50

【0315】

C. 4-(2-(5-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)ピコリン酸メチルの合成

【化201】



10

4-(2-(5-アミノピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)ピコリン酸メチル(250mg、0.7mmol)のメタノール溶液(10mL)に、塩酸(2N)を室温で3滴加える。次いで、固形物の、tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(278mg、1.4mmol)、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(88mg、1.4mmol)を一度に加える。

20

【0316】

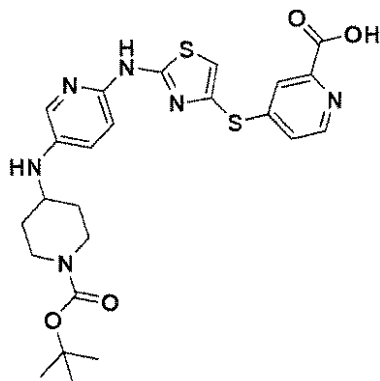
反応は90分後に完了する。塩酸(1N、10mL)を加え、10分間攪拌する。反応液を、飽和炭酸水素ナトリウムおよびクロロホルムで分液処理する。いったん有機相を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させる。次いで、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(20%アセトン/ヘキサン、から100%アセトン)で精製し、黄褐色粉末の化合物を得る(1g、77.3%)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.13-1.23(m, 2H)、1.38(s, 9H)、1.85(d, J=10.61Hz, 2H)、3.37(s, 1H)、3.82(s, 4H)、3.86(s, 1H)、5.43(d, J=8.34Hz, 1H)、6.93(d, J=8.84Hz, 1H)、7.13(dd, J=8.72, 2.65Hz, 1H)、7.38(d, J=5.31Hz, 1H)、7.69(s, 3H)、8.50(d, J=5.30Hz, 1H)、11.41(s, 1H)。LCMS(M+H)⁺: 543。HPLC保持時間(条件D): 1.560分。

30

【0317】

D. 4-(2-(5-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化202】



40

4-(2-(5-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)ピコリン酸メチル(0.33g、0.608mmol)を、THF中(5mL)で、室温で水酸化ナトリウム(1M

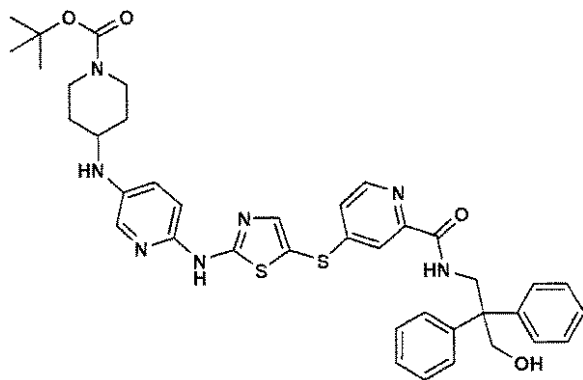
50

、2.4 mL、2.4 mmol) 処理した。混合物を30分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム(20 mL)を加え、THFを蒸発させた。固形物をろ過し、表題物質を固形物として得て(0.32 g、97%)、それを次の反応でそのまま用いた。LCMS (M+H)⁺: 529。HPLC保持時間(条件A): 1.327分。

【0318】

E. tert-ブチル 4-(6-(5-(2-(3-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピルカルバモイル)ピリジン-4-イルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化203】



10

4-(2-(5-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)ピコリン酸(0.100 g、0.189 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、3-アミノ-2,2-ジフェニルプロパン-1-オール(0.086 g、0.378 mmol)、HOBt(0.026 g、0.189 mmol)、EDAC(0.073 g、0.378 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.330 mL、1.892 mmol)で処理した。反応液を23℃で3日間攪拌し、次いで水(30 mL)を加え、沈殿物を回収して、EDACを含む表題物質を得た(0.146 g)。該化合物を次の反応でそのまま用いた。LC/MS (M+H)⁺: 738。HPLC保持時間(条件E): 2.332分。

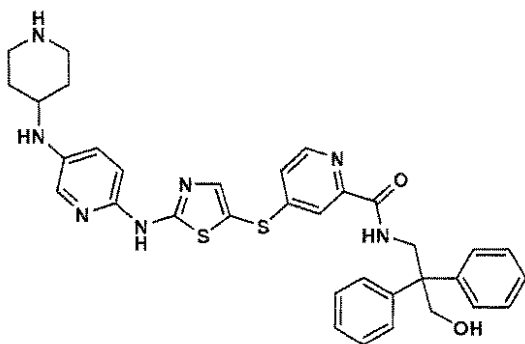
20

【0319】

F. N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピル)-4-(2-(5-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

30

【化204】



40

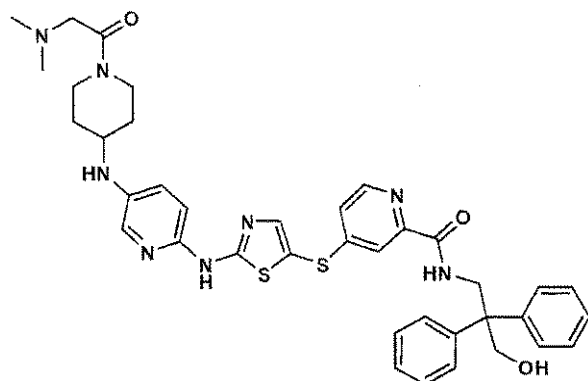
tert-ブチル 4-(6-(5-(2-(3-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピルカルバモイル)ピリジン-4-イルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.050 g、0.068 mmol)のジクロロメタン溶液(5 mL)を、23℃でトリフルオロ酢酸(20%ジクロロメタン溶液、5 mL)処理し、40分間攪拌した。反応液を蒸発させ、高減圧下で乾燥し、ビスTFA塩として粗製の表題物質を得た(0.058 g、98%)。LC/MS (M+H)⁺: 638。HPLC保持時間(条件E): 1.848分。

50

【0320】

G. 4-(2-(5-(1-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピル)ピコリンアミドの合成

【化205】



10

N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピル)-4-(2-(5-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド (0.042 g, 0.077 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、N,N-ジメチルグリシン (0.032 g, 0.307 mmol)、HOBt (0.021 g, 0.154 mmol)、EDAC (0.029 g, 0.154 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.134 mL, 0.768 mmol) で処理した。反応液を 23℃ で、~4 時間攪拌し、次いで 90% アセトニトリル/10% 水/0.1% TFA と攪拌して、プレパラティブ HPLC (アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム) で精製した。溶媒を蒸発させた後、表題物質を得て (0.024 g, 49%)、メタノールおよび水中で希釈し、HCl (0.5 N 水溶液、0.076 mL, 0.038 mmol) で処理した。この混合液を凍結乾燥し、表題物質の HCl 塩を固形物として得た (0.024 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.22-1.38 (2H, m)、1.91-2.01 (2H, m)、2.81 (6H, s)、2.96 (1H, t, J = 10.74 Hz)、3.13-3.21 (1H, m)、3.51 (1H, s)、3.59 (1H, d, J = 14.40 Hz)、4.13-4.37 (7H, m)、5.43 (1H, s)、5.56 (1H, s)、6.97 (1H, d, J = 8.84 Hz)、7.15-7.21 (7H, m)、7.24-7.28 (4H, m)、7.33 (1H, dd, J = 5.31, 2.02 Hz)、7.63 (1H, d, J = 2.02 Hz)、7.69 (1H, s)、7.73-7.76 (1H, m)、8.33 (1H, d, J = 5.31 Hz)、8.61 (1H, t, J = 5.81 Hz)、9.53 (1H, s)、11.46 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 723。HPLC 保持時間 (条件 O): 4.433 分。

20

30

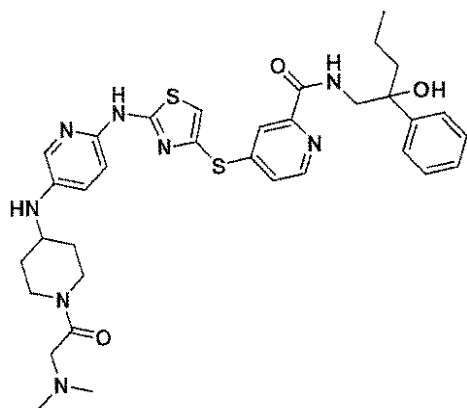
【0321】

実施例 80

4-(2-(5-(1-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イルチオ)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)ピコリンアミド

40

【化 206】



10

表題物質を、1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール（アミン合成の実施例Eで記述されている）を用いて、実施例79で記述されているように製造した。LC/MS (M+H)⁺: 675。HPLC保持時間（条件E）: 1.732分。

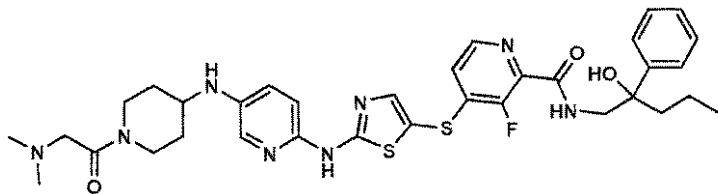
【0322】

実施例81

4-((2-((5-((1-(2-((ジメチルアミノ)アセチル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)ピコリンアミド

20

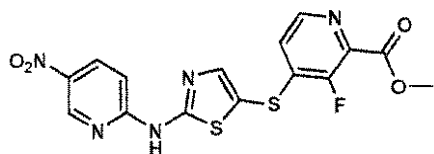
【化 207】



A. 3-フルオロ-4-((2-((5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチルの合成

【化 208】

30



N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-5-チオシアナトチアゾール-2-アミン (2.00 g、7.16 mmol) の MeOH 攪拌懸濁液 (72 mL) に、ジチオスレイトール (2.22 g、14.39 mmol) を加えた。5分後、4-クロロ-3-フルオロピコリン酸メチル (1.51 g、7.97 mmol)、K₃PO₄ (1.98 g、9.33 mmol)、および DMF (72 mL) を連続して加えた。2時間後、反応液を攪拌しながら90分かけて氷/水 (~1.4 L) 混合物中に注ぎ、水で ~3.5 L まで希釈し、終夜静置した。固形物をろ過により回収し、水で洗浄し、終夜空気乾燥した。該生成物を固形物として得た (2.384 g、82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.68 (1H, s)、9.19 (1H, d, J=2.78 Hz)、8.53 (1H, dd, J=9.35, 2.78 Hz)、8.32 (1H, d, J=5.05 Hz)、7.96 (1H, s)、7.23 (1H, d, J=9.35 Hz)、7.15 (1H, t, J=5.43 Hz)、3.89 (3H, s); LC/MS (M+H)⁺: 408。HPLC保持時間（条件B）: 1.78分。

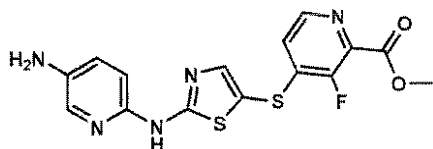
40

【0323】

B. 4-((2-((5-アミノピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸メチルの合成

50

【化 2 0 9】



3-フルオロ-4-((2-((5-アミノピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチル (1.77 g、4.34 mmol)、10% Pt/C (366 mg) の、酢酸 (5 mL) および THF (20 mL) 攪拌溶液を、H₂ (4×) でバージし、次いでスチール・ボム・リアクター (steel bomb reactor) 内で 140 psi に加圧し、終夜攪拌した。反応液を減圧し、LCMS はニトロソ中間体を主な生成物として示した。Pt/C (270 mg) を加え、反応液を 140 psi に再加圧して、終夜攪拌した。反応液を減圧し、LCMS は完全な反応を示した。反応液にセライトを通じてろ過し、THF および DCM で洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣を EtOAc およびヘキサンから再結晶化し、固形物をろ過により回収し、ヘキサンで洗浄した。該生成物を固形物として得た (828 mg、51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.43 (1H, s)、8.31 (1H, d, J = 5.05 Hz)、7.72 (1H, s)、7.66 (1H, d, J = 2.27 Hz)、7.11 (1H, t, J = 5.31 Hz)、7.06 (1H, dd, J = 8.59, 2.78 Hz)、6.87 (1H, d, J = 8.59 Hz)、4.99 (2H, s)、3.89 (3H, s); LC/MS (M+H)⁺: 378。HPLC 保持時間 (条件 E): 1.45 分。

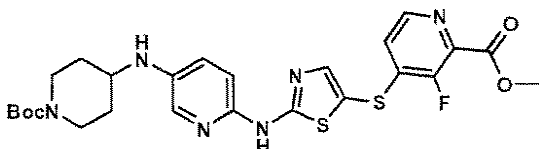
10

20

【0324】

C. 4-((2-((5-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸メチルの合成

【化 2 1 0】



アルゴン下、4-((2-((5-アミノピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸メチル (0.817 g、2.16 mmol)、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.864 g、4.34 mmol) の MeOH 攪拌溶液 (40 mL) に、HCl (濃縮された、0.1 mL)、続いて NaBH₃CN (0.274 g、4.36 mmol) を気体の発生を伴いながら加え、反応液は均一になった。2.5 時間後、反応液に HCl (10%、10 mL) を加え、15 分間攪拌した。反応液を CHCl₃ で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を分離し、水相を CHCl₃ で抽出した。有機層を合わせて乾燥し (MgSO₄)、ろ過した。SiO₂ (9 g) を加え、次いで混合物を濃縮した。残渣を Biotage Horizon (20-100% アセトン/ヘキサン、SiO₂、40+M) で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、該生成物を固形物として得た (709 mg、58%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.46 (1H, s)、8.31 (1H, s)、7.73 (1H, s)、7.69 (1H, d, J = 2.53 Hz)、7.10-7.15 (2H, m)、6.93 (1H, d, J = 8.84 Hz)、5.44 (1H, d, J = 8.59 Hz)、3.89 (3H, s)、3.84 (2H, d, J = 12.13 Hz)、3.38 (1H, d, J = 7.33 Hz)、2.88 (2H, s)、1.81-1.89 (2H, m)、1.38 (9H, s)、1.13-1.23 (2H, m); LC/MS (M+H)⁺: 561。HPLC 保持時間 (条件 E): 1.99 分。

30

40

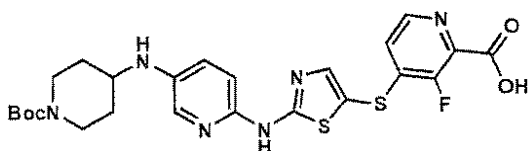
【0325】

D. 4-((2-((5-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸メチルの合成

50

ン酸の合成

【化211】

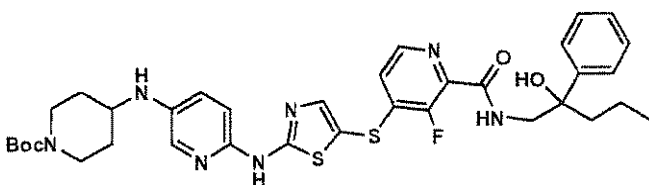


4-(2-(5-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylamino)pyridin-2-ylamino)thiazole-5-ylthio)-3-fluoropyridine-2-carboxylic acid (700 mg, 1.25 mmol) の THF 攪拌懸濁液 (12 mL) に、NaOH (1 M, 5 mL) を加えた。20 分後、反応液を飽和 NH_4Cl (40 mL) の中へ注ぎ、次いでロータリーエバポレーターで部分的に濃縮した。固形物をろ過により回収し、水で洗浄し、次いで減圧下で終夜乾燥した。該生成物を固形物として得た (700 mg, 100%)。LC/MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 547。HPLC 保持時間 (条件 B): 1.50 分。

【0326】

E. tert-butil 4-(6-(5-(3-fluoro-2-(2-hydroxy-2-phenylpentyl)carbamoyl)pyridin-4-ylthio)thiazole-2-ylamino)pyridin-3-ylamino)piperidine-1-carboxylate の合成

【化212】

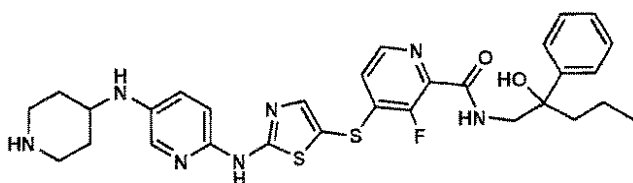


4-(2-(5-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylamino)pyridin-2-ylamino)thiazole-5-ylthio)-3-fluoropyridine-2-carboxylic acid (586 mg, 1.072 mmol)、1-amino-2-phenylpentan-2-ol (479 mg, 2.672 mmol)、EDAC (621 mg, 3.239 mmol)、HOBt (235 mg, 1.739 mmol) の NMP 攪拌溶液 (7 mL) に、i-PR₂NEt (0.93 mL, 5.339 mmol) を加え、終夜攪拌した。LCMS は完全な反応を示し、これを水中 (~50 mL) に注ぎ、固形物を沈殿させた。固形物をろ過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥した。該生成物を固形物として得た (838 mg, 100%)。LC/MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 708。HPLC 保持時間 (条件 M): 1.95 分。

【0327】

F. 3-fluoro-N-(2-hydroxy-2-phenylpentyl)-4-(2-(5-(piperidin-4-ylamino)pyridin-2-ylamino)thiazole-5-ylthio)picolinamide の合成

【化213】



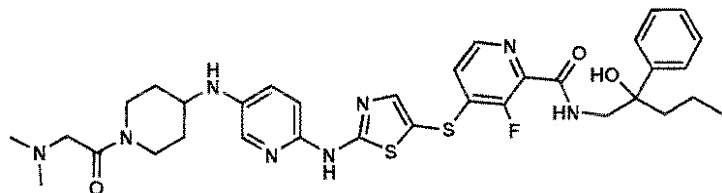
冷却下 (0°C)、tert-butil 4-(6-(5-(3-fluoro-2-(2-hydroxy-2-phenylpentyl)carbamoyl)pyridin-4-ylthio)thiazole-2-ylamino)pyridin-3-ylamino)piperidine-1-carboxylate (838 mg, 1.072 mmol) の DCM 攪拌溶液 (25 mL) に、取り付けした漏斗を用い、5 分かけて 20% TFA の DCM 溶液 (25 mL) を滴下して加えた。反応液を室温に戻した。2 時間後、反応液を NaHCO_3 (飽和水溶液) で中和し、そのときに残渣がフラ

スコの側面に沿って形成した。液相をデカントし、残渣をMeOHに溶解し、別のフラスコに移し、濃縮し、生成物を得て(737mg、95%)、それは目的生成物(89%)および脱水不純物(11%)の混合物を油状物としてであった。目的生成物に関して: LC/MS (M+H)⁺: 608。HPLC保持時間(条件L): 1.63分。脱水生成物に関して: LC/MS (M+H)⁺: 590。HPLC保持時間(条件A): 1.83分。

【0328】

G. 4-(2-(5-(1-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)ピコリンアミドの合成

【化214】



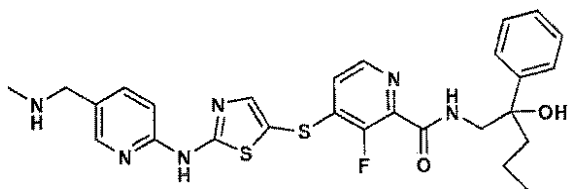
3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(5-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド(737mg、1.021mmol)、ジメチルグリシン(636mg、6.167mmol)、EDAC(590mg、3.078mmol)、HOBt(275mg、2.035mmol)のNMP攪拌懸濁液(10mL)に、i-PR₂Net(1.8mL、10.3mmol)を加えた。2時間後、反応液をPrepLC溶媒B(TFA):TFA(8mL:2mL)で希釈し、14PrepLCバイアル内へろ過し、PrepLC(YMC-Pack C1830x100mm、NH₄OAc)で精製した。生成物を含むフラクションを、SpeedVacで終夜濃縮した。該フラクションを、MeOHを用いて一緒にプールし、濃縮した。該生成物を固形物として得て(417mg、59%)、次いでHCl塩に変換した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.52(1H, s)、9.53(1H, s)、8.23(2H, t, J=5.81Hz)、7.78(1H, s)、7.72(1H, s)、7.42(2H, d, J=7.33Hz)、7.29(2H, t, J=7.58Hz)、7.18(2H, t, J=7.33Hz)、7.03(1H, t, J=5.31Hz)、6.96(1H, d, J=8.84Hz)、4.29(2H, m)、3.61(3H, d, J=5.81Hz)、3.15(1H, m)、2.93(1H, t, J=11.62Hz)、2.75-2.82(6H, m)、1.95(3H, t, J=9.98Hz)、1.65-1.78(2H, m)、1.33(2H, s)、1.17-1.26(2H, m)、0.88(1H, m)、0.74(3H, t, J=7.20Hz); LC/MS (M+H)⁺: 693。HPLC保持時間(条件M): 1.40分。

【0329】

実施例82

3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(5-(メチルアミノ)メチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

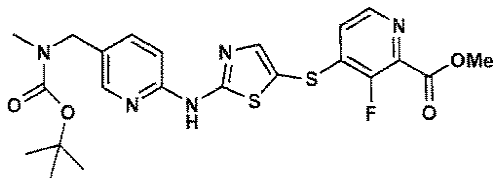
【化215】



A. 4-(2-(5-(tert-butoxycarbonyl(methyl)amino)メチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸メチルの合成

【化216】

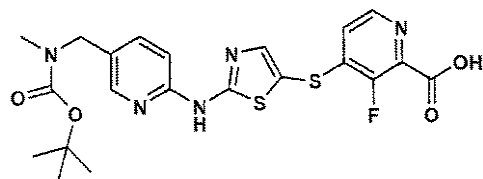


tert-ブチルメチル(6-(5-チオシアナトチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルカルバメート(100mg、0.265mmol、チオシア 10
ン化物の合成の実施例C表2で記述されている)のメタノール溶液(10mL)を、15
分間Arでバブリングした。次いで、ジチオスレイトール(1.3eq、0.344mm
ol、53mg)を加え、該溶液を23℃で15分間攪拌した。これを4-クロロ-3-
フルオロピコリン酸メチル(0.265mmol、50mg)、およびリン酸カリウム水
溶液(0.106mmol、0.4eq、1.06mL、0.1mmol/mL)で処理
した。反応液を23℃で2時間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターで体積の4分の
1まで濃縮した。反応液を水中で(40mL)希釈し、塩化アンモニウムの飽和溶液で中
和した。固形物をろ過により回収し、表題物質を固形物として得た(94mg、70%)
。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.41(9H, s)、2.
76(3H, s)、3.91(3H, s)、4.33(2H, s)、7.06-7.21 20
(2H, m)、7.67(1H, d, J=8.84Hz) 7.84(1H, s) 8.20
(1H, d, J=1.77Hz) 8.33(1H, d, J=5.05Hz) 11.92
(1H, s)。LC/MS(M+H)⁺: 506。保持時間: 1.98分(条件A)。

【0330】

B. 4-(2-(5-((tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸の合成

【化217】

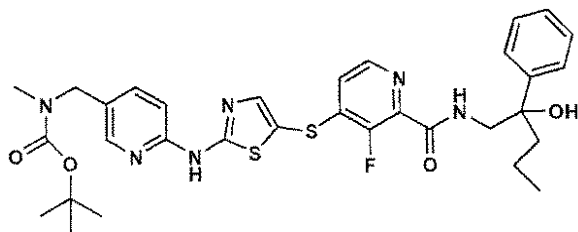


4-(2-(5-((tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)メチル)ピリ 30
ジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸メチル(2.56g、5.06mmol)のTHF溶液(100mL)を、NaOH 5N(6eq、30.4mmol、6mL)で処理し、23℃で10分間攪拌した。水(10mL)を混合物に加え、次いで23℃で2時間攪拌した。次いで、混合物を濃HClで酸性にした(pH4)。水を加え、水相をEtOAc(3×)で抽出した。有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、粗製の表題物質を褐色固 40
形物として得た(2.59g)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
1.41(9H, s)、2.75(3H, s)、4.33(2H, s)、7.04-7.18(2H, m) 7.66(1H, d, J=7.33Hz) 7.84(1H, s) 8.20(1H, d, J=1.52Hz) 8.30(1H, d, J=4.80Hz) 11.92(1H, s)。LC/MS(M+H)⁺: 492。保持時間: 1.308分(条件B)。

【0331】

C. tert-ブチル(6-(5-(3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチルカルバモイル)ピリジン-4-イルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル(メチル)カルバメートの合成

【化 2 1 8】

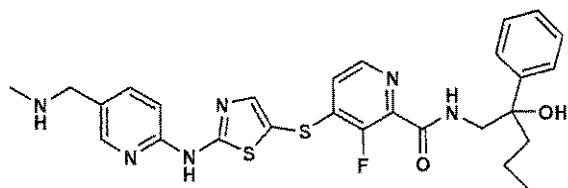


4 - (2 - (5 - ((tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)-3-フルオロピコリン酸 (120 mg、0.244 mmol) および 1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール (1.3 eq、0.317 mmol、57 mg) の NMP 溶液 (4 mL) に、HOBT (1.3 eq、0.317 mmol、43 mg)、EDAC (2 eq、0.488 mmol、94 mg)、およびジイソプロピルエチルアミン (5 eq、1.22 mmol、157 mg、213 μ L) を加えた。反応液を 23 $^{\circ}$ C で終夜攪拌した。生成物を、該反応混合物に水を加えて沈殿させた。固形物をろ過により単離し、粗製の表題物質を固形物として得て (97 mg、61%)、それを次の反応でそのまま用いた。 ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.76 (3H, t, J = 7.33 Hz)、0.90 (1H, m)、1.18-1.32 (1H, m)、1.41 (9H, s)、1.65-1.84 (2H, m)、2.75 (3H, s)、3.62 (2H, d, J = 5.81 Hz)、4.32 (2H, s) 7.04 (1H, t, J = 5.18 Hz)、7.11 (1H, d, J = 8.59 Hz)、7.20 (1H, t, J = 7.33 Hz)、7.31 (2H, t, J = 7.71 Hz)、7.44 (2H, d, J = 7.33 Hz)、7.66 (1H, s)、7.82 (1H, s)、8.13-8.32 (3H, m)、11.93 (1H, s)。LC/MS ($M+H$) $^{+}$: 653。保持時間: 2.257 (条件 A)。

【0332】

D. 3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(5-(メチルアミノ)メチル)-ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

【化 2 1 9】



tert-ブチル(6-(5-(3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチルカルバモイル)ピリジン-4-イルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル(メチル)カルバメート (97 mg、0.149 mmol) のジクロロメタン溶液 (4 mL) を、20%トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 (4 mL) で処理し、23 $^{\circ}$ C で90分間攪拌した。次いで、反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (pH 7) でクエンチし、水で希釈し、水相を EtOAc/THF で抽出した。抽出物を合わせて、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣の LC-MS は、脱水化合物の少量を示した。表題物質を得た (58 mg、71%)。残渣を MeOH に溶解し、HCl (0.1 N MeOH 溶液、1 eq、0.105 mmol、1.05 mL) を加えた。溶媒を蒸発させ、残渣を凍結乾燥し、表題物質の HCl 塩を固形物として得た (62 mg)。 ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.76 (3H, t, J = 7.07 Hz)、0.81-0.97 (1H, m)、1.21-1.28 (1H, m)、1.65-1.82 (2H, m) 2.53 (3H, s)、3.63 (2H, d, J = 5.81 Hz)、4.09 (2H, s) 7.05 (1H, t, J = 5.18 Hz)、7.14-7.24 (2H, m)、7.31 (2H, t, J = 7.58 Hz)、7.38-7.49 (2

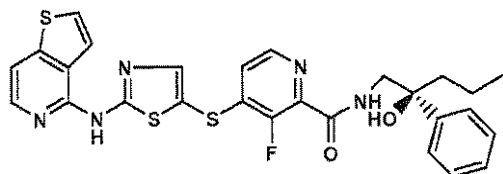
H, m)、7.86 (1H, s)、7.92 (1H, dd, $J=2.27$ および 8.58 Hz)、8.24 (1H, d, $J=5.05$ Hz)、8.41 (1H, d, $J=2.02$ Hz)。LC/MS (M+H)⁺: 553。保持時間: 4.500分 (条件C)。HRMS 計算値: 553.1856、実測値: 553.1859。

【0333】

実施例 83

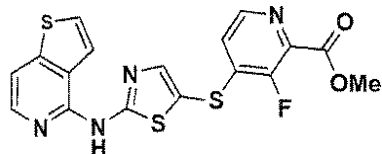
(S)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化220】



A. 3-フルオロ-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチルの合成

【化221】

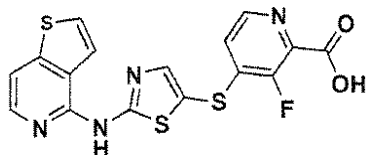


N-(5-チオシアナトチアゾール-2-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-アミン (2.20 g, 7.58 mmol、チオシアン化物の合成の実施例C表2で記述されている)のメタノール攪拌懸濁液 (300 mL) 中に、アルゴンを30分間バブリングした。次いで、ジチオスレイトール (1.52 g, 9.85 mmol) を、攪拌およびArバブリング懸濁液に加えた。3時間後、LCMSはチオールへの還元を示さなかったため、ジチオスレイトール (2.98 g) を再び加え、反応液をさらに2時間攪拌した。4-クロロ-3-フルオロピコリン酸メチル (1.44 g, 7.60 mmol)、続いてK₃PO₄を加え、継続して7日間攪拌した。LCMSは不完全な反応を示したので、クロロピリジン (1.04 g) を加え、室温で反応液を終夜攪拌し、次いで5時間還流で攪拌した。次いで、反応液を室温まで冷却し、部分的に濃縮し、水中へ注ぎ、飽和塩化アンモニウム水で中和した。粘性の塊とともに得た固形物を、ろ過により回収し、アセトンに再び溶解した。固形物をいくつかの水を加えることにより沈殿させ、それを室温で、週末かけて静置した。得た固形物をろ過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥して、表題物質を固形物として得た (3.13 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.27 (1H, s)、8.32 (1H, d, $J=5.05$ Hz)、8.23 (1H, d, $J=5.56$ Hz)、8.15 (1H, d, $J=5.56$ Hz)、7.93 (1H, s)、7.88 (1H, d, $J=5.56$ Hz)、7.70 (1H, d, $J=5.81$ Hz)、7.16 (1H, t, $J=5.31$ Hz)、3.90 (3H, s); LC/MS (M+H)⁺: 419。HPLC保持時間 (条件I): 2.00分。

【0334】

B. 3-フルオロ-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化222】



10

20

30

40

50

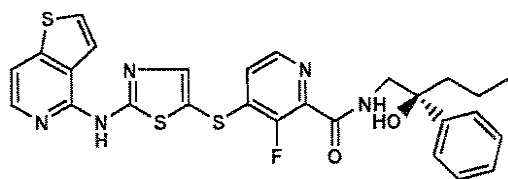
3-フルオロ-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチル溶液(3.13g、7.48mmol)を、水酸化ナトリウム水溶液(1N、12mL、12.0mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。次いで、反応液を10% HCl 水で酸性にし(pH~6)、次いで水中(300mL)に注ぎ、終夜静置して完全に沈殿させた。固形物をろ過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥して、表題物質を得た(1.86g、62%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.24(1H, s)、8.22(1H, d, J=5.56Hz)、8.18(1H, d, J=5.05Hz)、8.15(1H, d, J=5.81Hz)、7.90(1H, s)、7.87(1H, d, J=5.56Hz)、7.69(1H, d, J=5.56Hz)、6.94(1H, t, J=5.31Hz)。LC/MS (M+H)⁺: 405。HPLC保持時間(条件I): 1.28分。

10

【0335】

C. (S)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルペンチル)-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

【化223】



20

3-フルオロ-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸(310mg、0.767mmol)および(S)-1-アミノ-2-フェニルペンタン-2-オール(0.205g、1.14mmol、アミン合成の実施例Iで記述されている)のNMP溶液(4mL)に、HOBT(0.162g、1.20mmol)、EDAC(0.446g、2.33mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(0.67mL、3.85mmol)を加えた。反応液を23℃で終夜攪拌した。生成物を、該反応混合物に水(35mL)を加えることで沈殿させた。固形物をろ過により単離し、空気乾燥して、粗製の表題物質を固形物として得た(412mg)。これをBiotageシリカゲルクロマトグラフィー(10%から75%アセトン/ヘキサン溶液)で精製し、表題物質を、凝固した油状物/フィルムとして得た(0.112g、26%)。固形物をHCl(0.1Mメタノール溶液、2.0mL)で処理し、超音波処理して、全て溶解させ、水で希釈し、凍結乾燥して、表題物質のHCl塩を固形物として得た(0.092g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.28(1H, s)、8.19-8.26(3H, m, J=5.30Hz)、8.14(1H, d, J=5.56Hz)、7.91(1H, s)、7.88(1H, d, J=5.81Hz)、7.70(1H, d, J=5.56Hz)、7.43(2H, d, J=7.33Hz)、7.30(2H, t, J=7.71Hz)、7.18(1H, t, J=7.20Hz)、7.07(1H, t, J=5.18Hz)、3.61(2H, d, J=6.06Hz)、1.66-1.78(2H, m)、1.17-1.29(1H, m)、0.82-0.94(1H, m)、0.74(3H, t, J=7.33Hz)。LC/MS (M+H)⁺: 566。HPLC保持時間(条件I): 2.28分。

30

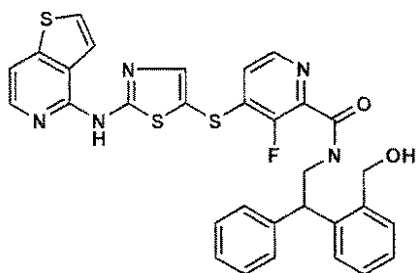
40

【0336】

実施例84

3-フルオロ-N-(2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

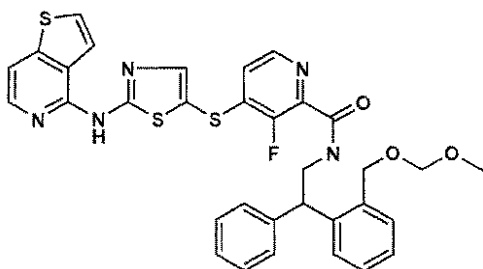
【化 2 2 4】



A. 3-フルオロ-N-(2-(2-(4-(2-(2-(2-メトキシメチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド)の合成

10

【化 2 2 5】



20

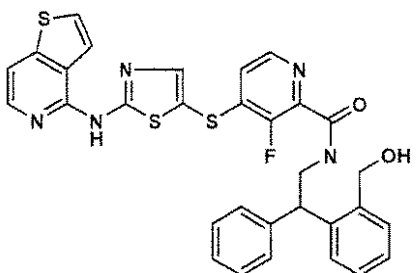
表題物質を、2-(2-(4-(2-(2-(2-メトキシメチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド)の合成

【0 3 3 7】

B. 3-フルオロ-N-(2-(2-(4-(2-(2-(2-メトキシメチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド)の合成

【化 2 2 6】

30



トリフルオロ酢酸 (5 mL) を、3-フルオロ-N-(2-(2-(4-(2-(2-(2-メトキシメチル)フェニル)-2-フェニルエチル)-4-(2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド) (0.573 g, 0.871 mmol) のジクロロメタン攪拌混濁液 (20 mL) に室温に加えた。反応液はすぐに清澄になり、そして暗くなり、終夜攪拌した。次いで、反応液を油状物に濃縮し、次いで THF (20 mL) 中で希釈し、NaOH 水 (1 M, 5 mL) で処理して、TFA エステルを加水分解した。反応液を室温で4時間攪拌し、次いで水およびジクロロメタンで分液処理し、有機相を分離した。水相をジクロロメタン (3×) で抽出し、抽出物を合わせて食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題物質を固形物として得た (0.257 g, 48%)。この固形物をメタノール中で懸濁し、次いで HCl (4.2 mL, 0.1 M MeOH 溶液) を加えた。得た溶液を水で希釈し、終夜凍結乾燥し、表題物質の HCl 塩を固形物として得た (0.244 g)。¹H NMR

40

50

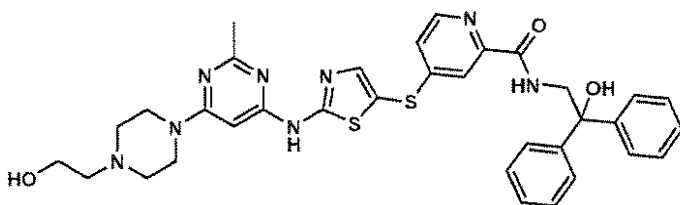
(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3.82–3.94 (2H, m)、4.49 (1H, d, $J=13.64$ Hz)、4.65–4.74 (2H, m)、7.06 (1H, t, $J=5.31$ Hz)、7.18–7.35 (7H, m)、7.40 (1H, d, $J=7.33$ Hz)、7.71 (1H, d, $J=5.56$ Hz)、7.87–7.94 (2H, m)、8.16 (1H, d, $J=5.81$ Hz)、8.18–8.26 (2H, m)、8.70 (1H, t, $J=5.81$ Hz)、12.28 (1H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 614。HPLC 保持時間 (条件 I): 2.175 分。

【0338】

実施例 85

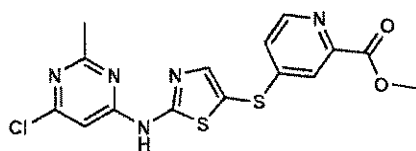
N-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルエチル)-4-(2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミド

【化227】



A. 4-(2-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチルの合成

【化228】

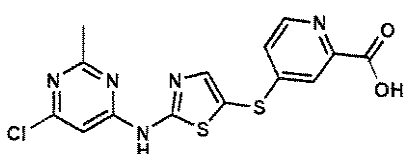


N-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-チオシアナトチアゾール-2-アミン (～0.725 g、～2.56 mmol、粗製、チオシアン化物の合成の実施例 C 表 2 で記述されている) およびジチオスレイトール (373 mg、2.418 mmol) の MeOH 溶液 (12 mL) を 2 時間攪拌し、次いで DMF (20 mL)、メチル 4-クロロ-2-ピコリンアミド (202 mg、1.177 mmol) および K₃PO₄ (127 mg、0.597 mmol) を加えた。反応液を 1.5 時間攪拌し、次いで水中 (～125 mL) に注ぎ、終夜静置して完全に沈殿させた。固形物をろ過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題物質を固形物として得た (299 mg、2 段階で 64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.39 (1H, s)、8.52 (1H, d, $J=5.31$ Hz)、7.91 (1H, s)、7.71 (1H, d, $J=1.52$ Hz)、7.37 (1H, dd, $J=5.31, 2.02$ Hz)、6.92 (1H, s)、3.82 (3H, s)、2.52 (3H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 394、396。HPLC 保持時間 (条件 I): 1.652 分。

【0339】

B. 4-(2-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化229】



4-(2-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸メチル (292 mg、0.741 mmol) の THF 攪拌溶液 (8 mL) に、NaOH (8 mL、1 M 水溶液) を加えた。6 時間後、反応液を 10% HCl

10

20

30

40

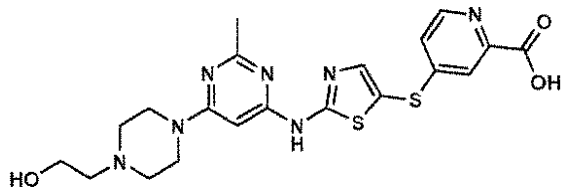
50

で酸性にして (pH ~ 6)、固形物を沈殿させた。固形物をろ過により回収し、水で洗浄し、終夜乾燥して、表題物質を固形物として得た (239 mg, 85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.55 (1H, s)、8.33 (1H, d, J = 5.31 Hz)、7.84 (1H, s)、7.57 (1H, d, J = 1.77 Hz)、7.16 (1H, dd, J = 5.31, 2.02 Hz)、6.90 (1H, s)、2.51 (3H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 380, 382。HPLC 保持時間 (条件 I): 1.175 分。

【0340】

C. 4-(2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸の合成

【化230】

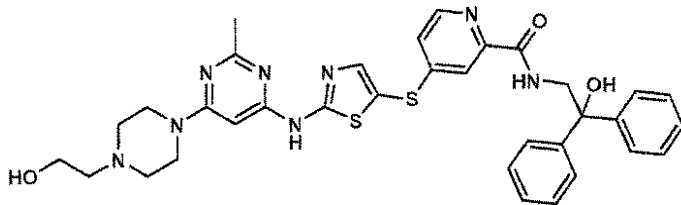


4-(2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸 (104 mg, 0.274 mmol) および 2-(ピペラジン-1-イル)エタノール (195 mg, 1.50 mmol) の n-BuOH 攪拌溶液 (2 mL) に、i-Pr₂NEt (0.20 mL, 1.15 mmol) を加えた。次いで、密封された反応容器の中で、反応液を 115 °C で終夜加熱した。反応液を室温まで冷却し、固形物をろ過により回収し、ろ過ケーキを n-BuOH で洗浄し、次いで空気乾燥して、表題物質を固形物として得た (89.5 mg, 69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.59 (1H, s)、8.27 (1H, d, J = 5.05 Hz)、7.71 (1H, s)、7.53 (1H, d, J = 2.02 Hz)、7.07 (1H, dd, J = 5.05, 2.02 Hz)、6.03 (1H, s)、4.45 (1H, t, J = 4.67 Hz)、3.49 (6H, s)、2.41 (2H, t, J = 6.32 Hz)、2.33 (3H, s)。LC/MS (M+H)⁺: 474。HPLC 保持時間 (条件 I): 1.097 分。

【0341】

D. N-(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルエチル)-4-(2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリンアミドの合成

【化231】



4-(2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-イルチオ)ピコリン酸 (43.2 mg, 0.0912 mmol) および 2-アミノ-1,1-ジフェニルエタノール (30.8 mg, 0.144 mmol)、アミン合成の実施例 D で記述されている) の NMP 溶液 (3 mL) に、HOBT (12.3 mg, 0.0910 mmol)、EDAC (27.4 mg, 0.143 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL, 0.281 mmol) を加えた。反応液を 23 °C で終夜攪拌し、PrepHPLC (水/アセトリル/酢酸アンモニウム) で精製して、表題物質を固形物として得た (26.7 mg, 44%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.51 (1H, s)、8.35-8.42 (2H, m)、7.75 (s, 1H)、7.62 (1H, d,

10

20

30

40

50

$J = 1.26 \text{ Hz}$ ）、 7.43 （ 5 H ， d ， $J = 7.07 \text{ Hz}$ ）、 7.34 （ 1 H ， dd ， $J = 5.31$ ， 2.02 Hz ）、 7.27 （ 5 H ， t ， $J = 7.71 \text{ Hz}$ ）、 7.16
 2 H ， t ， $J = 7.33 \text{ Hz}$ ）、 6.30 （ 1 H ， s ）、 6.03 （ 1 H ， s ）、 4.4
 5 （ 1 H ， t ， $J = 5.18 \text{ Hz}$ ）、 4.09 （ 2 H ， d ， $J = 5.56 \text{ Hz}$ ）、 3.5
 0 （ 7 H ， s ）、 2.41 （ 3 H ， t ， $J = 6.32 \text{ Hz}$ ）、 2.33 （ 3 H ， s ）。 LC/MS (M+H)^+ ： 669 。HPLC保持時間（条件E）： 1.84 分。HRMS計
算値： 669.2430 ；実測値： 669.2434 。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | | | | |
|----------------|--------------|------------------|----------------|--------------|--------------|
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 | |
- (74)代理人 100150500
弁理士 森本 靖
- (74)代理人 100156111
弁理士 山中 伸一郎
- (72)発明者 アンヌ・マリニエ
カナダ、エイチ9ジェイ・3イー9、ケベック、カークランド、ワン・プレイス・バロン
- (72)発明者 クロード・ケスネル
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 マルコ・ドディエ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ステファン・ロワ
カナダ、ジェイ4エス・1ワイ2、ケベック、サン・ランベール、ドルレアン314番
- (72)発明者 パトリス・ジル
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 マーク・ディ・ウィットマン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 デイビッド・アール・ラングラー
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 特表2005-506950 (JP, A)
国際公開第08/124757 (WO, A1)
米国特許出願公開第2004/0220233 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 2 8
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C 0 7 D 4 9 5 / 0 4
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)