

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-514063

(P2015-514063A)

(43) 公表日 平成27年5月18日 (2015.5.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14 C S P	4 C O 5 0
A61K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 6 3
A61K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 C O 8 6
A61K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 190 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-500716 (P2015-500716)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月21日 (2013.3.21)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年10月31日 (2014.10.31)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2013/000286
 (87) 国際公開番号 W02013/138860
 (87) 国際公開日 平成25年9月26日 (2013.9.26)
 (31) 優先権主張番号 61/614,044
 (32) 優先日 平成24年3月22日 (2012.3.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

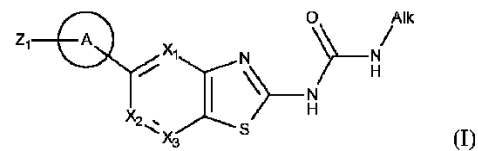
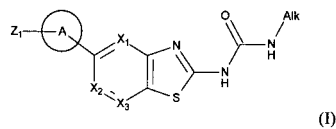
(71) 出願人 510164407
 ビオタ ヨーロッパ リミテッド
 BIOTA EUROPE LTD
 イギリス、オックスフォードシャー オー
 エックス5 1ピーエフ、ヤーントン、サ
 ンディ レーン、ベッグブローク ビジネ
 ス アンド サイエンス パーク (番地な
 し)
 Begbroke Business &
 Science Park, Sand
 y Lane, Yarnton, Ox
 fordshire OX5 1PF,
 United Kingdom
 (74) 代理人 100065248
 弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌化合物

(57) 【要約】

本発明は次の式：



の化合物、その塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグを提供する。抗菌剤としてのそれらの化合物の使用、それらを含む組成物およびそれらの製造方法も提供される。

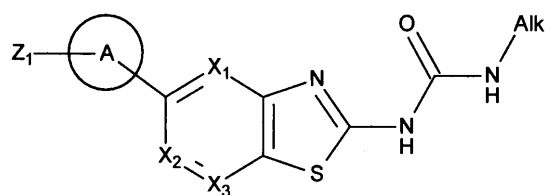
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 (I) :

【化 1】



(I)

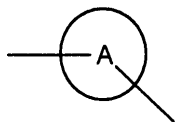
10

[式中、

X_1 は、N または $C-R_1$ (ここで、 R_1 は、H、OH、任意に置換された C_{1-3} アルキル、任意に置換された C_{2-3} アルケニル、任意に置換された C_{2-3} アルキニル、任意に置換された C_{1-3} アルコキシ、ハロ、ハロ C_{1-3} アルキル、 NH_2 、任意に置換された NHC_{1-3} アルキル、任意に置換された $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、任意に置換された SC_{1-3} アルキルおよび CN から選択される) であり ;

【化 2】

20

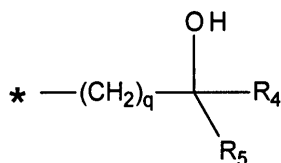


は、飽和もしくは不飽和の単環式 C_{3-7} シクロアルキル、飽和もしくは不飽和の単環式 3-7 員複素環、飽和もしくは不飽和の縮合 2 環式 C_{8-10} シクロアルキル、飽和もしくは不飽和の縮合 2 環式 8-10 員ヘテロサイクリル、 C_{6-10} アリールおよび 5-10 員ヘテロアリールから選択される環 A を表し、それは任意に置換されていてもよく ;

 Z_1 は、一般式 :

【化 3】

30



の 2 級もしくは 3 級アルコール、そのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートまたは以下で定義されるようなそのプロドラッグであるか、または Z_1 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、CN および任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ (ここで、 R^a および R^b は、それぞれ独立して、H、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび任意に置換された 4-6 員複素環から選択されるか、または R^a および R^b は一緒になって任意に置換された 4-6 員ヘテロサイクリルを形成し、それぞれの m は、0、1、2 および 3 から独立して選択される整数である) から選択され ;

40

X_2 は、N または $C-R_2$ (ここで、 R_2 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、任意に置換された $(CH_2)_m$

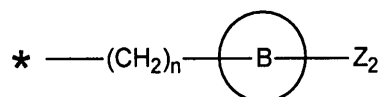
50

mC_{3-7} シクロアルキル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ フェニル、任意に置換された $(CH_2)_m$ フェニル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ -5-10員複素環、任意に置換された $(CH_2)_m$ -5-10員複素環、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、CNおよび任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ から選択される)であり;

X_3 は、Nまたは $C-R_3$ (ここで、 R_3 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、任意に置換された $(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ フェニル、任意に置換された $(CH_2)_m$ フェニル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ -5-10員複素環、任意に置換された $(CH_2)_m$ -5-10員複素環、ハロ、ハロ C_{1-3} アルキル、CNおよび任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ から選択されるか、または R_3 は、式:

10

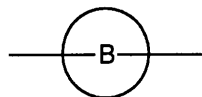
【化4】



(式中、*は、環炭素原子への結合位置を表し; nは、0、1、2および3から選択される整数であり;

【化5】

20

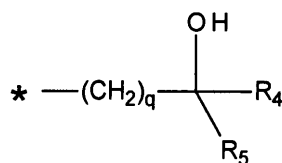


は、飽和もしくは不飽和の単環式 C_{3-7} シクロアルキル、飽和もしくは不飽和の単環式3-7員複素環、飽和もしくは不飽和の縮合2環式 C_{8-10} シクロアルキル、飽和もしくは不飽和の縮合2環式8-10員ヘテロサイクリル、 C_{6-10} アリールおよび5-10員ヘテロアリールから選択される環Bを表し、それは任意に置換されていてもよく;

Z_2 は、一般式:

【化6】

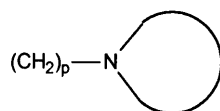
30



の2級もしくは3級アルコール、そのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートまたは以下で定義されるようなそのプロドラッグであるか、または Z_2 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、 $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、CN、任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ 、任意に置換された $(CH_2)_p$ -4-6員複素環、任意に置換された $(CH_2)_p$ -スピロ-2環式-7-11員複素環および任意に置換された

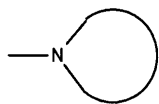
40

【化7】



(ここで、pは0、1、2および3から選択される整数であり、

【化 8】



は、任意に置換された4-6員複素環または任意に置換されたスピロ2環式7-11員複素環を表す)から選択される)

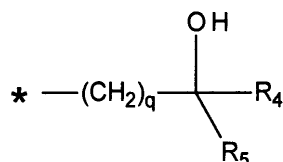
の基である)であり;

Alkは、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキルであり;そして

Z₁またはZ₂が、一般式:

10

【化 9】



(式中、qは0、1、2および3から選択される整数である)

の2級もしくは3級アルコール、そのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートまたはそのプロドラッグであるとの条件で、

20

R₄は、Hであるか、または任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₂₋₆アルケニル、任意に置換されたC₂₋₆アルキニル、任意に置換された(CH₂)_tOC₁₋₆アルキル、任意に置換された(CH₂)_tOC(=O)C₁₋₆アルキル、任意に置換された(CH₂)_tSC₁₋₆アルキル、任意に置換された(CH₂)_tS(=O)C₁₋₆アルキル、ハロ、任意に置換されたハロC₁₋₃アルキルおよび任意に置換された(CH₂)_tNR^aR^bから選択され;

R₅は、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₂₋₆アルケニル、任意に置換されたC₂₋₆アルキニル、任意に置換されたC₃₋₇シクロアルキル環、任意に置換されたフェニル、任意に置換された4-6員ヘテロサイクリル環、任意に置換された5-6員ヘテロアリール環、任意に置換された(CH₂)_tOC₁₋₆アルキル、任意に置換された(CH₂)_tOC(=O)C₁₋₆アルキル、任意に置換された(CH₂)_tSC₁₋₆アルキル、任意に置換された(CH₂)_tS(=O)C₁₋₆アルキル、ハロ、任意に置換されたハロC₁₋₃アルキルおよび任意に置換された(CH₂)_tNR^aR^bから選択され;

30

tは、1、2、3、4、5および6から選択される整数であるか;または

R₄およびR₅は、それらが結合する炭素原子と一緒に任意に置換された4-6員複素環またはC₃₋₇シクロアルキル環を形成し;

*は、環Aまたは環Bそれぞれへの結合位置を表し;さらに、存在するとき、それぞれの(CH₂)部分は、独立して任意に置換されていてもよい]

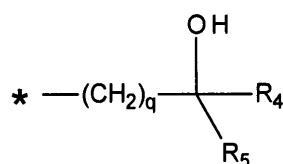
の化合物、その塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグ。

40

【請求項 2】

Z₁が、一般式:

【化 10】



(式中、q、R₄、R₅および*は、請求項1で定義されたとおりである)

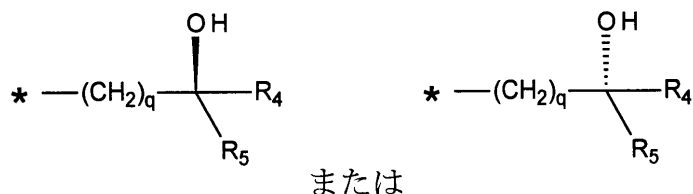
50

の2級もしくは3級アルコールである、請求項1に記載の化合物、またはそのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートもしくはプロドラッグ。

【請求項3】

Z₁が、一般式：

【化11】



10

(式中、q、R₄、R₅および*は、請求項1で定義されたとおりである、但し、R₄およびR₅は異なる)

のキラルアルコールである、請求項1または2に記載の化合物、またはそのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートもしくはプロドラッグ。

【請求項4】

X₁がC-R₁であり、X₂がC-R₂であり、X₃がC-R₃である、請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項5】

20

Aが任意に置換された5-6員ヘテロアリールである、請求項1～4のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項6】

X₁がC-R₁であり、かつR₁がHまたはハロゲンである、請求項1～5のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項7】

X₂がC-R₂(ここで、R₂は、H、OH、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₂₋₆アルケニル、任意に置換されたOC₁₋₆アルキル、任意に置換されたSC₁₋₆アルキル、任意に置換されたS(=O)C₁₋₆アルキル、任意に置換された5-6員複素環、ハロゲン、ハロゲンC₁₋₃アルキル、CNおよび任意に置換された(CH₂)_mNR^aR^bから選択される)である、請求項1～6のいずれか1つに記載の化合物。

30

【請求項8】

X₃がC-R₃であり、かつR₃がHである、請求項1～7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項9】

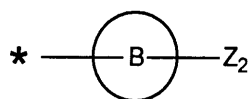
X₃がC-R₃であり、かつR₃が、任意に置換されたC₁₋₃アルキル、任意に置換されたOC₁₋₃アルキル、任意に置換された(CH₂)_mNH₂、任意に置換された(CH₂)_mNHC₁₋₃アルキルおよび任意に置換された(CH₂)_mN(C₁₋₃アルキル)₂(ここで、mは請求項1で定義されたとおりである)から選択される、請求項1～7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項10】

X₃がC-R₃であり、かつR₃が、請求項1で定義された式：

40

【化12】

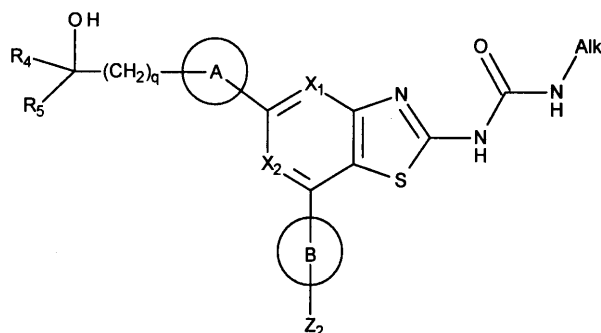


の基である、請求項1～7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項11】

前記化合物が、式(II)：

【化 1 3】



(II)

10

(式中、 X_1 、 X_2 、Alk、環A、環B、 Z_2 、 R_4 、 R_5 および q は、請求項1で定義されたとおりである)

の化合物、その塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 2】

環Bが任意に置換された5-6員ヘテロアリールである、請求項1～11のいずれか1つに記載の化合物。

20

【請求項 1 3】

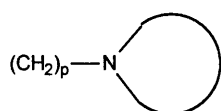
Z_2 がHである、請求項1～12のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 1 4】

Z_2 が、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、 $(CH_2)_mNH_2$ 、任意に置換された $(CH_2)_mNHC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mN(C_{1-6}アルキル)_2$ 、任意に置換された $(CH_2)_p$ -4-6員複素環、任意に置換された $(CH_2)_p$ -スピロ-二環式-7-11員複素環および任意に置換された

30

【化 1 4】

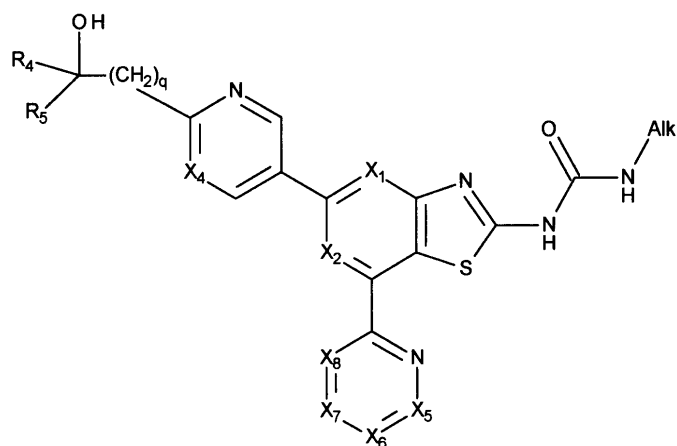


から選択される、請求項1～12のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記化合物が、一般式(III)：

【化 15】



(III)

10

[式中、 X_1 、 X_2 、Alk、 R_4 、 R_5 および q は、請求項1で定義されたとおりであり；

X_4 は、N、CH、C-ハロまたはC- C_{1-3} アルコキシであり；

X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 は、それぞれ独立して、N、C-HまたはC- Z_2 (ここで、 Z_2 は請求項1で定義されたとおりである)から選択される、但し、 X_5 、 X_6 、 X_7 または X_8 のわずか1つはNである]

20

の化合物である、請求項1に記載の化合物、その塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグ。

【請求項 16】

q が0である、請求項1～15のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が、次の：

【表 1 - 1】

- 1) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 2) 1-エチル-3-[7-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 3) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 4) 1-エチル-3-[6-フルオロ-5-[6-[ヒドロキシ(3-ピリジル)メチル]-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 5) 1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 6) 1-エチル-3-[5-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 7) 1-[5-[2-[(1S*, 2R*)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (混合物 1-[5-[2-[(1S, 2R)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; および 1-[5-[2-[(1R, 2S)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア); 30
- 8) 1-[5-[2-[(3R*, 4S*)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (混合物 1-[5-[2-[(3R, 4S)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; および 1-[5-[2-[(3S, 4R)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア); 40
- 9) 1-エチル-3-[5-[4-(1-ヒドロキシエチル)トリアゾール-1-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 10) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-ピリミジン-2-イル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 2】

- | | | |
|-----|---|----|
| 11) | 1-エチル-3-[5-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾール-1-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 12) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 13) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(メトキシメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | 10 |
| 14) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[(6-メチル-3-ピリジル)メトキシ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 15) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(メチルスルファニルメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 16) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(メチルスルフィニルメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | 20 |
| 17) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 18) | 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート; | |
| 19) | 4-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エトキシ]-4-オキソ-ブタン酸; | 30 |
| 20) | 04-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 01-メチル ブタンジオエート; | |
| 21) | 4-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エトキシ]-4-オキソ-ブタン酸; | |
| 22) | 1-エチル-3-[5-[2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | 40 |
| 23) | 1-エチル-3-[5-[2-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |

【表 1 - 3】

- 24) 1-エチル-3-[5-[6-[ヒドロキシ-(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]-3-ピリジル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 25) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[5-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 26) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 27) 1-エチル-3-[5-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-ピリジル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 28) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 29) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 30) 1-エチル-3-[7-[4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 31) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 30
- 32) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 33) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(1-モルホリノエチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 34) 1-[7-[4-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; 40
- 35) 1-エチル-3-[7-[4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 4】

- 36) 1-エチル-3-[7-[4-[[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 37) 1-[7-[4-[(3,3-ジフルオロ-1-ピペリジル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 38) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(3-モルホリノプロポキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 39) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-ピラジン-2-イル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 40) 1-[5-[2-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 41) 1-[7-(ジメチルアミノメチル)-6-ヒドロキシ-5-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 42) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 43) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(6-メチルピリミジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 44) 1-エチル-3-[6-ヒドロキシ-5-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-ピリジル]-7-(モルホリノメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 45) 1-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-3-ピリジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 46) 2-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-3-ピリジル]酢酸;
- 47) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 48) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)チアゾール-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 5】

- | | | |
|-----|--|----|
| 49) | 1-エチル-3-[5-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピラジン-2-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 50) | 1-[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-4-ピリジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸; | |
| 51) | 1-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-2-ピリジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸; | 10 |
| 52) | 1-[4-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸; | |
| 53) | 1-[7-[4-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; | 20 |
| 54) | 4-[[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-4-ピリジル]アミノ]-1-メチル-シクロヘキサンカルボン酸; | |
| 55) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 56) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[5-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | 30 |
| 57) | 1-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-プロピル-ウレア; | |
| 58) | 1-[5-[2-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; | |
| 59) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシプロピル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | 40 |
| 60) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 61) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシブチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア | |

【表 1 - 6】

- 62) [(1R)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] (2R)-2-アミノ-3-メチル-ブタノエート;
- 63) [(1S)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] (2R)-2-アミノ-3-メチル-ブタノエート;
- 64) 1-エチル-3-[7-[4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 65) 1-エチル-3-[7-[4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 66) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 67) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-ピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 68) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-メチルモルホリン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 69) 1-[7-[4-[(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; 30
- 70) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-オクタジュウテリオモルホリン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 71) 1-[7-[4-[(2,5-ジメチルモルホリン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 72) (2S)-1-[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボン酸; 40
- 73) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 7】

- | | | |
|-----|---|----|
| 74) | 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2-ピリジル]-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸; | |
| 75) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 76) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | 10 |
| 77) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 78) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-メトキシエチルアミノ)ピリミジン-2-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | 20 |
| 79) | 1-エチル-3-[7-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 80) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-メトキシエトキシ)-2-ピリジル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |
| 81) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-2-モルホリノ-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | 30 |
| 82) | 1-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-メチル-ウレア; | |
| 83) | 1-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-メチル-ウレア; | |
| 84) | 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-ピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | 40 |
| 85) | 1-エチル-3-[7-[4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリミジン-2-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; | |

【表 1 - 8】

- 86) 1-エチル-3-[7-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 87) 1-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 88) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-[4-(1-ヒドロキシエチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 89) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート;
- 90) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(4-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 91) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-モルホリノエチルアミノ)ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 92) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-メトキシエトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 93) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 94) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(4-モルホリノピリミジン-2-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 95) 1-エチル-3-[5-[6-(1-ヒドロキシエチル)-3-ピリジル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 96) 1-エチル-3-[7-(2-ピリジル)-5-[6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 97) 1-[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 98) 1-エチル-3-[5-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ-プロピル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

10

20

30

40

【表 1 - 9】

- 99) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 100) 1-[7-[4-(ジエトキシホスホリルメチル)-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 101) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 102) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[6-(モルホリノメチル)ピラジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 103) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 104) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 105) 1-エチル-3-[7-[4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 106) 1-エチル-3-[7-(5-フルオロ-4-モルホリノ-ピリミジン-2-イル)-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 30
- 107) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 108) 1-エチル-3-[7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-5-[6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 109) 1-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸; 40
- 110) 1-[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-4-ピリジル]ピペリジン-4-カルボン酸;

【表 1 - 10】

- 111) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 112) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 113) 1-エチル-3-[5-[2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 114) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-メトキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 115) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-ピリミジン-2-イル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 116) 1-エチル-3-[7-[4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]-5-[6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 117) 1-[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 118) 1-[5-[2-[(1R*, 2R*)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (混合物 1-[5-[2-[(1R, 2R)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; および 1-[5-[2-[(1S, 2S)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア); 30
- 119) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 120) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[5-(モルホリノメチル)ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 40
- 121) 1-エチル-3-[5-[2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 1 1】

- 122) 1-エチル-3-[5-[2-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 123) 4-[3-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]オキセタン-3-イル]オキシ-4-オキソ-ブタン酸;
- 124) 4-[2-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-4-オキソ-ブタン酸; 10
- 125) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 126) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル 2-アミノアセテート; 20
- 127) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロチオピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 128) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシ-1-メチル-4-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 129) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-(2-アミノエチルアミノ)アセテート; 30
- 130) 1-[5-[2-[(1R*, 2S*)-3,3-ジフルオロ-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (混合物 1-[5-[2-[(1R, 2S)-3,3-ジフルオロ-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; および 1-[5-[2-[(1S, 2R)-3,3-ジフルオロ-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア); 40

【表 1 - 1 2】

- 131) 1-エチル-3-[7-(2-ピリジル)-5-[2-[(1R*, 2S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-1, 2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (混合物 1-エチル-3-[7-(2-ピリジル)-5-[2-[(1R, 2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-1, 2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; および 1-エチル-3-[7-(2-ピリジル)-5-[2-[(1S, 2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-1, 2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア); 10
- 132) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] (2S)-2-アミノプロパノエート;
- 133) 4-[(1S)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エトキシ]-4-オキソ-ブタン酸; 20
- 134) 4-[(1R)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エトキシ]-4-オキソ-ブタン酸; 20
- 135) 1-[5-[2-(1, 2-ジヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 136) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル 2-アミノ-2-メチル-プロパノエート; 30
- 137) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル 3-アミノプロパノエート;
- 138) tert-ブチル 4-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 139) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシ-1-オキソ-チアン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 40
- 140) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-(ジメチルアミノ)アセテート;

【表 1 - 1 3】

- 141) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-モルホリノアセテート;
- 142) 1-[7-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 143) 1-[7-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 144) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 5-アミノペンタノエート;
- 145) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 5-(ジメチルアミノ)ペンタノエート;
- 146) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-アミノアセテート;
- 147) 1-[7-[4-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 148) 1-[7-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 149) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル ジハイドロジェンホスフェート;
- 150) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-メトキシエチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 151) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-モルホリノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 152) [(1R)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] ジハイドロジェンホスフェート;

【表 1 - 1 4】

- 153) [(1S)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] ジハイドロジェン ホスフェート;
- 154) 1-エチル-3-[5-[2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 155) 1-エチル-3-[7-[4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[6-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 156) 1-[7-[4-[(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 157) 1-[5-[2-[1,2-ジヒドロキシ-1-メチル-エチル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; 20
- 158) 1-エチル-3-[5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-(5-メチル-2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 159) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 160) [(1S)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] (2S)-ピロリジン-2-カルボキシレート; 30
- 161) [(1R)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] (2S)-ピロリジン-2-カルボキシレート;
- 162) tert-ブチル 3-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート;
- 163) 1-エチル-3-[5-[2-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 40
- 164) 1-[7-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;

【表 1 - 15】

165)	[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-[[(2S)-ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]アセテート;	
166)	[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] (2S)-ピロリジン-2-カルボキシレート;	
167)	4-[3-[5-[7-[4-[[(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル]-2-ピリジル]-2-(エチルカルバモイルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]オキセタン-3-イル]オキシ-4-オキソ-ブタン酸;	10
168)	1-エチル-3-[7-[5-(1-ヒドロキシエチル)-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;	
169)	[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-(2-モルホリノエチルアミノ)アセテート;	20
170)	2-[[2-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エトキシ]-2-オキソ-エチル]アミノ]酢酸;	
171)	(2S)-2-アミノ-4-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エトキシ]-4-オキソ-ブタン酸;	
172)	[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 4-アミノブタノエート;	30
173)	1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;	
174)	1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシ-4-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;	
175)	1-[7-[4-[(3-エトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;	40
176)	1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;	

【表 1 - 16】

- 177) 1-エチル-3-[6-フルオロ-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 178) 1-エチル-3-[7-(3-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 179) 3-[[2-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エトキシ]-2-オキソ-エチル]アミノ]プロパン酸; 10
- 180) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] (3R)-ピロリジン-3-カルボキシレート;
- 181) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] (3R)-モルホリン-3-カルボキシレート; 20
- 182) 1-[6-(シクロプロピルメトキシ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 183) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 184) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-(2-ホスホノオキシエチルアミノ)アセテート; 30
- 185) 1-エチル-3-[5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-[4-(チオモルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 186) 1-エチル-3-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 187) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(チオモルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 40
- 188) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 17】

- 189) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 190) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル]ジハイドロジェンホスフェート;
- 191) 1-[7-[4-[(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; 10
- 192) 1-[6-[(3,4-ジメトキシフェニル)メトキシ]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 193) 1-エチル-3-[5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 194) 1-エチル-3-[5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-6-モルホリノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 195) 1-[7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 196) 1-エチル-3-[7-[4-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 30
- 197) 1-エチル-3-[5-[5-(1-ヒドロキシエチル)-3-ピリジル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 198) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-オクタジュウテリオモルホリン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 199) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-モルホリノエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 40
- 200) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-メトキシエチルスルファニル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 201) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-メトキシエチルスルフィニル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; および

【表 1 - 18】

202) 1-エチル-3-[5-[2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物、その塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグ。

【請求項 18】

請求項1～17のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグを細菌感染症に罹患している対象に投与することを含む、前記感染症の治療方法。

10

【請求項 19】

細菌感染症の治療における使用のための、請求項1～17のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグ。

【請求項 20】

対象の細菌感染症の治療のための医薬の製造における、請求項1～17のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグの使用。

20

【請求項 21】

細菌感染症が、グラム陽性感染症、グラム陰性感染症、市中細菌性肺炎(CABP)、院内細菌性肺炎(HABP)または人口呼吸器関連細菌性肺炎(VABP)である、請求項18に記載の方法、請求項19に記載の化合物、または請求項20に記載の使用。

【請求項 22】

細菌感染症が、呼吸器感染症、皮膚もしくは皮膚組織感染症、尿路感染症、腹腔内感染症または血液感染症である、請求項18に記載の方法、請求項19に記載の化合物、または請求項20に記載の使用。

30

【請求項 23】

請求項1～17のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグを含む抗菌剤。

【請求項 24】

請求項1～17のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

【請求項 25】

ジャイレース阻害剤として使用のための、請求項1～17のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグ。

40

【請求項 26】

カップリング条件下で、式(i-a)の中間体を式(ii-a)の前駆体とカップリングさせる：

(i-a)
(ii-a)

10

$$\begin{array}{c}
 \text{Z}_1 - \text{A} - \text{C}(\text{X}_1) = \text{C}(\text{X}_2) - \text{C}(\text{W}_2) - \text{C}(\text{S}) = \text{C}(\text{N}) - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - \text{Alk} \\
 \text{(i-b)}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{R}_4 - \text{C}(\text{OH})(\text{R}_5) - (\text{CH}_2)_q - \text{B} - \text{Y}_2 \\
 \text{(ii-b)}
 \end{array}
 ;$$

20

30

40

50

保存は、該部位の阻害剤が、両方のII型トポイソメラーゼを同時に標的にすることができることを示唆している。そのような二重標的阻害剤は、それらが標的に基づく耐性発現を減少する可能性を有するので、魅力的である。

【0004】

II型トポイソメラーゼは、多くの抗菌剤の標的である。これらの剤の中で最も著名なものは、キノロン類である。初代のキノロン系抗生物質は、ナリジクス酸、シノキサシンおよびオキシリン酸を含んだ。フッ素の付加が新しいクラスの薬物、フルオロキノロン類を生み出し、それは、より幅広い抗菌スペクトルを有し、薬物動態特性を改善した。フルオロキノロン類は、ノルフロキサシン、シプロフロキサシンおよび第4世代のキノロン類、ガチフロキサシンおよびモキシフロキサシンを含む。クマリンとシクロチアリジン類は、II型トポイソメラーゼを阻害するさらなるクラスの抗生物質であるけれども、それらは、細菌への乏しい透過性、真核生物毒性および低い水溶性のために、広く用いられない。そのような抗生物質の例は、ノボピオシンおよびクーマイシンA1、シクロチアリジン、シノジン、ならびにクレロシジンを含む。

【0005】

現在、リネゾリドが、グラム陽性菌によって引き起こされる急性細菌性皮膚および皮膚組織感染症(ABSSSI)の標準的治療法である。それは、オキサゾリジノン類のクラスに属し、タンパク質合成阻害剤である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、抗生物質耐性の継続的出現は、新規なクラスの抗生物質が開発され続けることおよび細菌のトポイソメラーゼを阻害する代替化合物が必要とされることを要求する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

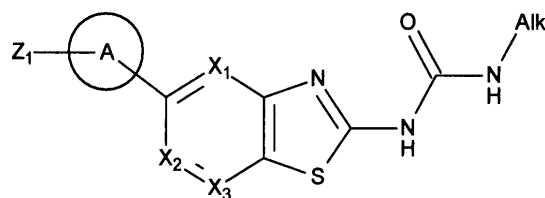
WO2007/148093、WO2009/074812、WO2009/074810およびWO2012/045124は、細菌のジャイレース活性を阻害する本出願人の以前の化合物を記載している。本出願人は、分枝、すなわち第2級または第3級置換基を有する炭素環または複素環を含む関連化合物の1つのクラスおよびそれらの化合物に有利性を与えると思われるプロドラッグを今発見した。1以上の有利性は、望ましい薬物動態特性、プロドラッグ性(prodrugability)、溶解性および(活性な鏡像体のさらなるサブクラスを与えるための)導入されたキラリティーを含む。

【0008】

要旨

第一の観点によれば、次の式(I)：

【化1】



(I)

【0009】

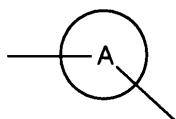
[式中、

X_1 は、NまたはC- R_1 、好ましくはC- R_1 (ここで、 R_1 は、H、OH、任意に置換された C_{1-3} アルキル、任意に置換された C_{2-3} アルケニル、任意に置換された C_{2-3} アルキニル、任意に置換された C_{1-3} アルコキシ、ハロ、ハロ C_{1-3} アルキル、 NH_2 、任意に置換された NHC_{1-3} アルキ

ル、任意に置換された $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、任意に置換された $SC_{1-3}\text{アルキル}$ およびCNから選択される)であり;

【0010】

【化2】



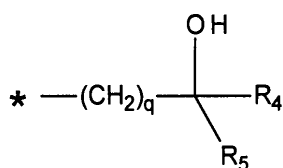
は、飽和もしくは不飽和の単環式 C_{3-7} シクロアルキル、飽和もしくは不飽和の単環式3-7員複素環、飽和もしくは不飽和の縮合2環式 C_{8-10} シクロアルキル、飽和もしくは不飽和の縮合2環式8-10員ヘテロサイクリル、 C_{6-10} アリールおよび5-10員ヘテロアリールから選択される環Aを表し、それは任意に置換されていてもよく;

10

【0011】

Z_1 は、一般式:

【化3】



20

の2級もしくは3級アルコール、そのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートまたは以下で定義されるようなそのプロドラッグであるか、または Z_1 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、CNおよび任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ (ここで、 R^a および R^b は、それぞれ独立して、H、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{3-6} シクロアルキルおよび任意に置換された4-6員ヘテロサイクリルから選択されるか、または R^a および R^b は一緒になって任意に置換された4-6員ヘテロサイクリルを形成し、それぞれのmは、0、1、2および3から独立して選択される整数である)から選択され;

30

【0012】

X_2 は、Nまたは $C-R_2$ 、好ましくは $C-R_2$ (ここで、 R_2 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、任意に置換された $(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ フェニル、任意に置換された $(CH_2)_m$ フェニル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ -5-10員複素環、任意に置換された $(CH_2)_m$ -5-10員ヘテロサイクリル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、C Nおよび任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ から選択される)であり;

40

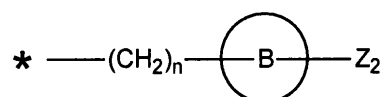
【0013】

X_3 は、Nまたは $C-R_3$ 、好ましくは $C-R_3$ (ここで、 R_3 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、任意に置換された $(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ フェニル、任意に置換された $(CH_2)_m$ フェニル、任意に置換された $(CH_2)_mO(CH_2)_m$ -5-10員複素環、任意に置換された $(CH_2)_m$ -5-10員ヘテロサイクリル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、C Nおよび任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ から選択されるか、または R_3 は、式:

50

【 0 0 1 4 】

【 化 4 】

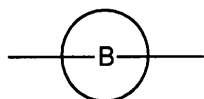


(式中、*は、環原子Cへの結合位置を表し；nは、0、1、2および3から選択される整数であり；

【 0 0 1 5 】

【 化 5 】

10



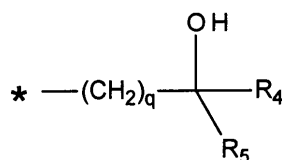
は、飽和もしくは不飽和の単環式 C_{3-7} シクロアルキル、飽和もしくは不飽和の単環式3-7員複素環、飽和もしくは不飽和の縮合2環式 C_{8-10} シクロアルキル、飽和もしくは不飽和の縮合2環式8-10員ヘテロサイクリル、 C_{6-10} アリールおよび5-10員ヘテロアリールから選択される環Bを表し、それは任意に置換されていてもよく；

【 0 0 1 6 】

Z_2 は、一般式：

20

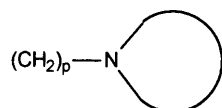
【 化 6 】



の2級もしくは3級アルコール、そのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートまたは以下で定義されるようなそのプロドラッグであるか、または Z_2 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_m\text{SC}_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_m\text{S}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、CN、任意に置換された $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^b$ 、任意に置換された $(\text{CH}_2)_p$ -4-6員複素環、任意に置換された $(\text{CH}_2)_p$ -スピロ-2環式-7-11員複素環および任意に置換された

30

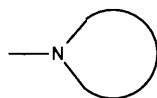
【 化 7 】



(ここで、pは0、1、2および3から選択される整数であり、

40

【 化 8 】



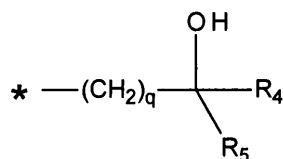
は、任意に置換された4-6員複素環または任意に置換されたスピロ2環式7-11員複素環を表す)から選択される)の基である)であり；

【 0 0 1 7 】

Alkは、任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロ

50

アルキルであり；そして
 Z_1 または Z_2 が、一般式：
 【化9】



(式中、 q は0、1、2および3から選択される整数であり、好ましくは q は0である)

の2級もしくは3級アルコール、そのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートまたはそのプロドラッグであるとの条件で、

【0018】

R_4 は、Hであるか、または任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{OC}_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{OC}(=\text{O})C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{SC}_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{S}(=\text{O})C_{1-6}$ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキルおよび任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^a\text{R}^b$ から選択され；

【0019】

R_5 は、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル環、任意に置換されたフェニル、任意に置換された4-6員ヘテロサイクリル環、任意に置換された5-6員ヘテロアリール環、任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{OC}_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{OC}(=\text{O})C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{SC}_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{S}(=\text{O})C_{1-6}$ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキルおよび任意に置換された $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^a\text{R}^b$ から選択され；

t は、1、2、3、4、5および6から選択される整数であるか；または

【0020】

R_4 および R_5 は、それらが結合する炭素原子と一緒に任意に置換された4-6員複素環または C_{3-7} シクロアルキル環を形成し；

*は、環Aまたは環Bそれぞれへの結合位置を表し；さらに、存在するとき、それぞれの $(\text{CH}_2)_t$ 部分は、独立して任意に置換されていてもよい]

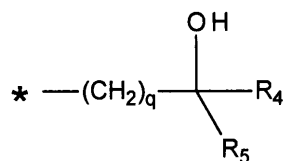
の化合物、その塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグが提供される。

【0021】

一つの態様において、式(1)の化合物、その塩およびプロドラッグが提供される。

一つの態様において、 Z_1 は、一般式：

【化10】



の2級もしくは3級アルコールまたはそのプロドラッグ(ここで、プロドラッグは、そのヒドロキシ部分から形成されるエステル、カルバメート、ホスフェートまたはサルフェートから選択される)である。

【0022】

第二の観点によれば、式(1)の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化

10

20

30

40

50

された形態もしくはプロドラッグを、細菌感染症に罹患している対象に投与することを含む、該感染症の治療方法が提供される。一つの態様において、感染症はグラム陽性菌感染症である。さらなる態様において、そのグラム陽性感染症は、*S. アウレウス* (*S. aureus*)、*E. フェカリス* (*E. faecalis*) および *S. ピオゲネス* (*S. pyogenes*)、さらに好ましくは *S. アウレウス* から選択される菌種により引き起こされる。もう一つの態様において、感染症は、グラム陰性菌感染症である。さらなる態様において、そのグラム陰性感染症は、*H. インフルエンザエ* (*H. influenzae*)、*A. バウマンニイ* (*A. baumannii*)、*E. コリー* (*E. coli*)、*K. ニューモニアエ* (*K. pneumoniae*)、*レジオネラ ニューモフィラ* (*Legionella pneumophila*)、*モラクセラ カタラーリス* (*Moraxella catarrhalis*) および *ナイセリア ゴノロエエ* (*Neisseria gonorrhoeae*) の菌種により引き起こされる。

10

【0023】

第三の観点によれば、細菌感染症の治療に使用のための、式(I)の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグが提供される。

【0024】

第四の観点によれば、式(I)の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグを含む抗菌剤が提供される。

【0025】

第五の観点によれば、式(I)の化合物またはその塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグおよび賦形剤または担体を含む組成物が提供される。一つの態様において、前記組成物は医薬組成物であり、前記塩は医薬的に許容な塩であり、前記賦形剤または担体は医薬的に許容可能である。

20

【0026】

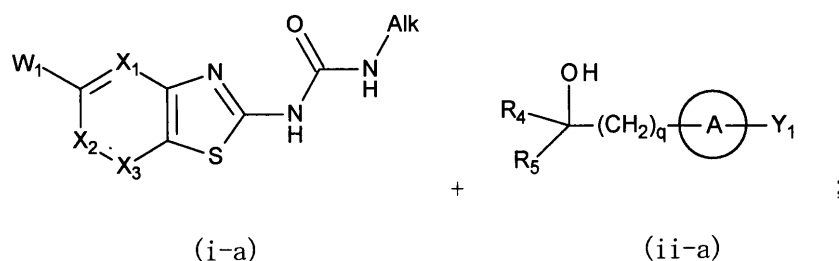
第六の観点によれば、ジャイレース阻害剤として使用のための、式(I)の化合物またはその医薬的に許容な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態もしくはプロドラッグが提供される。一つの態様において、式(I)の化合物はATPアーゼ酵素に対して活性を有する。

【0027】

第七の観点によれば、カップリング条件下で、式(i-a)の中間体を式(ii-a)の前駆体とカップリングさせる：

30

【化11】



40

【0028】

あるいは、式(i-b)の中間体を式(ii-b)の前駆体とカップリングさせる

s pyogenes)、肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、アシネトバクター バウマンニイ(*Acinetobacter baumannii*)、大腸菌(*Escherichia coli*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、レジオネラ ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)、モラクセラ カタラーリス(*Moraxella catarrhalis*)およびナイセリア ゴノロエエ(*Neisseria gonorrhoeae*)のようなグラム陽性および/またはグラム陰性のクラスの菌種に対して抗菌活性も示す。それゆえ、本発明に關与する化合物は、細菌感染症または細菌汚染の処置、例えば、とりわけグラム陽性感染症、グラム陰性感染症ならびに市中細菌性肺炎(CABPs)、院内細菌性肺炎(HABPs)および人口呼吸器関連細菌性肺炎(VABPs)の処置に役立つ。

【0035】

10

したがって、一つの態様において、式(1)の化合物は、グラム陽性菌種によって引き起こされる細菌感染症の治療に役立つ。もう一つの態様において、式(1)の化合物は、グラム陰性菌種によって引き起こされる細菌感染症の治療に役立つ。細菌感染の部位は多くあり、呼吸器感染、特に肺感染、皮膚および皮膚組織感染、尿路感染、腹腔内感染および血液(敗血症)感染を含む。

抗菌耐性の発現は、特に、病院環境で一般的である。それゆえ、入院患者は、特に、細菌の耐性菌による感染の危険性がある。

【0036】

定義

本明細書中で別に定義されていない限り、以下の用語は、次の一般的な意味を有すると理解されたい。

20

「 C_{1-6} アルキル」の用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子またはこれらの整数のいずれか二つを含む範囲を有する、任意に置換された直鎖または分枝鎖の炭化水素基を包含する。例は、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(Pr)、イソプロピル(i-Pr)、ブチル(Bu)、イソブチル(i-Bu)、sec-ブチル(s-Bu)、tert-ブチル(t-Bu)、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を含む。文脈が異なった要求をしない限り、「 C_{1-6} アルキル」の用語は、その基が二つの位置で結合するような一つ少ない水素原子を含む、すなわち二価のアルキル基も包含する。そのような基は、「 C_{1-6} アルキレン」基とも呼ばれる。 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルキレン基が好ましい。

【0037】

30

「 C_{2-6} アルケニル」の用語は、該当する場合、EまたはZのいずれかの立体化学の少なくとも一つの二重結合および2、3、4、5もしくは6個の炭素原子またはそれらの整数のいずれか二つを含む範囲を有する、任意に置換された直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。例は、ビニル、1-プロペニル、1-および2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ヘキサジエニル、ヘキサトリエニル等を含む。文脈が異なった要求をしない限り、「 C_{1-6} アルケニル」の用語は、その基が二つの位置で結合するような一つ少ない水素原子を含む、すなわち二価のアルケニル基も包含する。そのような基は、「 C_{2-6} アルケニレン」基とも呼ばれる。 C_{2-3} アルケニルおよび C_{2-3} アルケニレン基が好ましい。

【0038】

40

「 C_{2-6} アルキニル」の用語は、少なくとも一つの三重結合および2、3、4、5もしくは6個の炭素原子またはそれらの整数のいずれか二つを含む範囲を有する、任意に置換された直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。例は、エチニル、1-プロピニル、1-および2-ブチニル、2-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等を含む。文脈が異なることを示さない限り、「 C_{2-6} アルキニル」の用語は、その基が二つの位置で結合するような一つ少ない水素原子を含む、すなわち二価のアルキニル基も包含する。そのような基は、「 C_{2-6} アルキニレン」基とも呼ばれる。 C_{2-3} アルキニルおよび C_{2-3} アルキニレン基が好ましい。

【0039】

「 C_{3-8} シクロアルキル」の用語は、3、4、5、6、7もしくは8個の炭素原子またはそれら

50

の整数のいずれか二つを含む範囲を有する非芳香族の環状炭化水素基を意味し、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、シクロヘキセニル、シクロヘプチル等を含む。シクロアルキル基は、シクロヘキシルのような飽和であるか、またはシクロヘキセニルのような不飽和であってもよいことを理解されたい。 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。

「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」の用語は、基-OHを意味する。

「オキソ」の用語は、基=Oを意味する。

【0040】

「 C_{1-6} アルコキシ」の用語は、基 OC_{1-6} アルキルを意味する。例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ等を含む。酸素原子は、炭化水素鎖に沿って位置してもよく、化合物の残部にその基を結合する原子である必要はない。 C_{1-3} アルコキシ基が好ましい。

「アリアルオキシ」の用語は、基-Oアリアルを意味し、「アルコシアリアル」のようなその変形も含みうる。ここで、アリアルは本明細書で定義される。例は、次のものに限定されないが、フェノキシおよびナフトキシおよびベンジルオキシを含む。

【0041】

「ハロ」、「ハロゲン」、「ハロゲン化された」の用語および同様の用語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨード(F、Cl、Br、I)を意味する。

「 C_{1-6} アルキルハロ」の用語は、1以上のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキルを意味する。例えば-CHF₂および-CF₃のような C_{1-3} アルキルハロ基が好ましい。

「 C_{1-6} アルコキシハロ」の用語は、1以上のハロゲンで置換された C_{1-6} アルコキシを意味する。例えば-OCF₂および-OCF₃のような C_{1-3} アルコキシハロ基が好ましい。

【0042】

「カルボキシレート」または「カルボキシ」の用語は、基-COO⁻または-COOHを意味する。

「エステル」の用語は、水素が次の基で置き換えられたカルボキシ基を意味し、例えば C_{1-6} アルキル基(「カルボキシ C_{1-6} アルキル」または「アルキルエステル」、アリアルまたはアルアルキル基(「アリアルエステル」または「アルアルキルエステル」)等。例は、次のものに限定されないが、例えばメチルエステル(CO₂Me)、エチルエステル(CO₂Et)およびプロピルエステル(CO₂Pr)のようなCO₂ C_{1-3} アルキルを含み、その逆のエステル(例えば-OCOMe、-OCOEtおよび-OCOPr)を含む。

【0043】

「シアノ」の用語は、基-CNを意味する。

「ニトロ」の用語は、基-NO₂を意味する。

「アミノ」の用語は、基-NH₂を意味する。

【0044】

「置換されたアミノ」または「第2級アミノ」の用語は、水素が次の基で置き換えられたアミノ基を意味し、例えば C_{1-6} アルキル基(「 C_{1-6} アルキルアミノ」、アリアルまたはアルアルキル基(「アリアルアミノ」、「アルアルキルアミノ」)等。例えばメチルアミノ(NHMe)、エチルアミノ(NHEt)およびプロピルアミノ(NHPr)のような C_{1-3} アルキルアミノ基が好ましい。

【0045】

「ジ置換アミノ」または「第3級アミノ」の用語は、2つの水素が次の基で置き換えられたアミノ基を意味し、例えば同一または異なってもよい C_{1-6} アルキル基(「ジアルキルアミノ」、アリアルおよびアルキル基(「アリアル(アルキル)アミノ」)等。例えばジメチルアミノ(NMe₂)、ジエチルアミノ(NEt₂)、ジプロピルアミノ(NPr₂)およびその変形(例えばN(Me)(Et)等)のようなジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基が好ましい。

【0046】

「アシル」または「アルデヒド」の用語は、基-C(=O)Hを意味する。

「置換されたアシル」または「ケトン」の用語は、水素が次の基で置き換えられたアシ

ルを意味し、例えば C_{1-6} アルキル基(「 C_{1-6} アルキルアシル」または「アルキルケトン」または「ケトアルキル」)、アリール基(「アリールケトン」)、アルアルキル基(「アルアルキルケトン」)等。 C_{1-3} アルキルアシル基が好ましい。

【0047】

「アミド(amido)」または「アミド(amide)」の用語は、基- $C(O)NH_2$ を意味する。

「アミノアシル」の用語は、基- $NHC(O)H$ を意味する。

【0048】

「置換されたアミド(amido)」または「置換されたアミド(amide)」の用語は、水素原子が次の基で置き換えられたアミド基を意味し、例えば C_{1-6} アルキル基(「 C_{1-6} アルキルアミド(amido)」または「 C_{1-6} アルキルアミド(amide)」)、アリール(「アリールアミド」)、アルアルキル基(「アルアルキルアミド」)等。例えばメチルアミド(- $C(O)NHMe$)、エチルアミド(- $C(O)NHEt$)およびプロピルアミド(- $C(O)NHPr$)のような C_{1-3} アルキルアミド基が好ましく、その逆のアミド(例えば- $NHMeC(O)-$ 、- $NHEtC(O)-$ および- $NHPrC(O)-$)を含む。

10

【0049】

「ジ置換アミド(amido)」または「ジ置換アミド(amide)」の用語は、2つの水素が次の基で置き換えられたアミドを意味し、例えば C_{1-6} アルキル基(「ジ(C_{1-6} アルキル)アミド(amido)」または「ジ(C_{1-6} アルキル)アミド(amide)」)、アルアルキルおよびアルキル基(「アルキル(アルアルキル)アミド」)等。例えばジメチルアミド(- $C(O)NMe_2$)、ジエチルアミド(- $C(O)NEt_2$)およびジプロピルアミド(- $C(O)NPr_2$)およびその変形(例えば- $C(O)N(Me)Et$ 等)のようなジ(C_{1-3} アルキル)アミド基が好ましく、その逆のアミドを含む。

20

【0050】

「カルバミン酸」の用語は、基 NH_2CO_2H を意味する。

「カルバメート」の用語は、1つまたは両方のアミノ水素が次の基で独立して置き換えられたカルバミン酸基を意味し、例えば C_{1-6} アルキル基(「 C_{1-6} アルキルカルバメート」)、アリール(「アリールカルバメート」)、アルアルキル基(「アルアルキルカルバメート」)等。

【0051】

「チオール」の用語は、基-SHを意味する。

「 C_{1-6} アルキルチオ」の用語は、水素が C_{1-6} アルキル基で置き換えられたチオール基を意味する。例えばチオールメチル、チオールエチルおよびチオールプロピルのような C_{1-3} アルキルチオ基が好ましい。

30

「チオキソ」の用語は、基= S を意味する。

「スルフィニル」の用語は、基- $S(=O)H$ を意味する。

【0052】

「置換されたスルフィニル」または「スルホキシド」の用語は、水素が次の基で置き換えられたスルフィニル基を意味し、例えば C_{1-6} アルキル基(「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」または「 C_{1-6} アルキルスルホキシド」)、アリール(「アリールスルフィニル」)、アルアルキル(「アルアルキルスルフィニル」)等。例えば-SOメチル、-SOエチルおよび-SOプロピルのような C_{1-3} アルキルスルフィニル基が好ましい。

40

【0053】

「スルホニル」の用語は、基- SO_2H を意味する。

「置換されたスルホニル」の用語は、水素が次の基で置き換えられたスルホニル基を意味し、例えば C_{1-6} アルキル基(「スルホニル C_{1-6} アルキル」)、アリール(「アリールスルホニル」)、アルアルキル(「アルアルキルスルホニル」)等。例えば- SO_2Me 、- SO_2Et および- SO_2Pr のようなスルホニル C_{1-3} アルキル基が好ましい。

【0054】

「スルホニルアミド」または「スルホンアミド」の用語は、基- SO_2NH_2 を意味する。

「置換されたスルホンアミド(amido)」または「置換されたスルホンアミド(amide)」の用語は、水素が次の基で置き換えられたスルホニルアミド基を意味し、例えば C_{1-6} アルキル基(「スルホニルアミド C_{1-6} アルキル」)、アリール(「アリールスルホンアミド」)、ア

50

ルアルキル(「アルアルキルスルホンアミド」)等。例えば-SO₂NHMe、-SO₂NHEtおよび-SO₂NHPrのようなスルホニルアミドC₁₋₃アルキル基が好ましく、その逆のスルホンアミド(例えば-NHSO₂Me、-NHSO₂Etおよび-NHSO₂Pr)を含む。

【0055】

「ジ置換スルホンアミド(amido)」または「ジ置換スルホンアミド(amide)」の用語は、2つの水素が次の基で置き換えられたスルホニルアミド基を意味し、例えば同一または異なってもよいC₁₋₆アルキル基(「スルホニルアミドジ(C₁₋₆アルキル)」)、アルアルキルおよびアルキル基(「スルホンアミド(アルアルキル)アルキル」)等。例えば-SO₂NMe₂、-SO₂NEt₂および-SO₂NPr₂ならびにその変形(例えば-SO₂N(Me)Et等)のようなスルホニルアミドジ(C₁₋₃アルキル)基が好ましく、その逆のスルホンアミドを含む。

10

【0056】

「サルフェート」の用語は、基OS(O)₂OHを意味し、水素が次の基で置き換えられた基を含み、例えばC₁₋₆アルキル基(「アルキルサルフェート」)、アリール(「アリールサルフェート」)、アルアルキル(「アルアルキルサルフェート」)等。例えばOS(O)₂OMe、OS(O)₂OEtおよびOS(O)₂OPrのようなC₁₋₃サルフェートが好ましい。

【0057】

「スルホネート」の用語は、基SO₃Hを意味し、水素が次の基で置き換えられた基を含む、例えばC₁₋₆アルキル基(「アルキルスルホネート」)、アリール(「アリールスルホネート」)、アルアルキル(「アルアルキルスルホネート」)等。例えばSO₃Me、SO₃EtおよびSO₃PrのようなC₁₋₃スルホネートが好ましい。

20

【0058】

「ホスフェート」の用語は、基-OP(O)(OH)₂を意味し、それぞれの水素が次の基で独立して置き換えられた基を含み、例えばC₁₋₆アルキル基(「アルキルホスフェート」)、アリール(「アリールホスフェート」)、アルアルキル(「アルアルキルホスフェート」)等。

【0059】

「ホスホネート」の用語は、基-P(O)(OH)₂を意味し、それぞれの水素が次の基で独立して置き換えられた基を含み、例えばC₁₋₆アルキル基(「アルキルホスホネート」)、アリール(「アリールホスホネート」)、アルアルキル(「アルアルキルホスホネート」)等。

【0060】

「アリール」の用語は、炭素環式(非複素環式)芳香環を含むあらゆる基を意味し、単-、二-または三-環式の環系であってもよい。芳香環または環系は、一般的に6または10個の炭素原子から構成される。そのような基は、縮合環系(例えばナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、アントラセニル等)、結合環系(例えばビフェニル基)を含んでもよく、置換または非置換であってもよい。アリール基の例は、次のものに限定されないが、フェニル、ビフェニル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルを含む。フェニルが好ましい。

30

【0061】

「アルアルキル」の用語は、C₁₋₆アルキルで置換されたアリール基を意味する。例はベンジルおよびフェネチルを含む。

「ヘテロサイクリル」の用語は、複素環化合物の環原子から水素原子を除去することによって得られる部分を意味し、その部分は、(特別の定めのない限り)3~10個の環原子を有し、その1、2、3または4個は環ヘテロ原子であり、それぞれのヘテロ原子はO、SおよびNから独立して選択される。

40

【0062】

この明細書において、接頭辞3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-および10員は、炭素原子、ヘテロ原子にかかわらず、環原子の数または環原子の範囲を意味する。例えば、本明細書で用いられるとき、「3~10員ヘテロサイクリル」の用語は、3、4、5、6、7、8、9または10個の環原子またはそれらの整数のいずれかが2つを含む範囲を有するヘテロサイクリル基に関連する。ヘテロサイクリル基の例は、5-6員単環式ヘテロサイクリルおよび9-10員縮合二環式ヘテロサイクリルを含む。

50

【0063】

単環式のヘテロサイクリル基の例は、次のものに限定されないが、アジリジン(3員環)、アゼチジン(4員環)、ピロリジン(テトラヒドロピロール)、ピロリン(例えば3-ピロリン、2,5-ジヒドロピロール)、2H-ピロールもしくは3H-ピロール(イソピロール、イソアゾール)もしくはピロリジノン(5員環)、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン(6員環)、およびアゼピン(7員環)のような1個の窒素原子を含むもの；イミダゾリン、ピラゾリジン(ジアゾリジン)、イミダゾリン、ピラゾリン(ジヒドロピラゾール)(5員環)、ピペラジン(6員環)のような2個の窒素原子を含むもの；オキシラン(3員環)、オキセタン(4員環)、オキソラン(テトラヒドロフラン)、オキソール(ジヒドロフラン)(5員環)、オキサン(テトラヒドロピラン)、ジヒドロピラン、ピラン(6員環)、オキセピン(7員環)のような1個の酸素原子を含むもの；ジオキシラン(5員環)、ジオキサン(6員環)、およびジオキセパン(7員環)のような2個の酸素原子を含むもの；トリオキサン(6員環)のような3個の酸素原子を含むもの；チイラン(3員環)、チエタン(4員環)、チオラン(テトラヒドロチオフェン)(5員環)、チアン(テトラヒドロチオピラン)(6員環)、チエパン(7員環)のような1個の硫黄原子を含むもの；テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール(5員環)、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、オキサジン(6員環)のような1個の窒素と1個の酸素原子を含むもの；チアゾリン、チアゾリジン(5員環)、チオモルホリン(6員環)のような1個の窒素と1個の硫黄原子を含むもの；オキサジアジン(6員環)のような2個の窒素と1個の酸素原子を含むもの；オキサチオール(5員環)およびオキサチアン(チオキサン)(6員環)のような1個の酸素と1個の硫黄を含むもの；ならびにオキサチアジン(6員環)のような1個の窒素、1個の酸素および1個の硫黄原子を含むものを含む。

10

20

【0064】

ヘテロサイクリルはまた、芳香族ヘテロサイクリルおよび非芳香族ヘテロサイクリルを包含する。そのような基は、置換または非置換であってもよい。

「芳香族ヘテロサイクリル」の用語は、「ヘテロ芳香族」の用語または「ヘテロアリール」もしくは「ヘトアリール(hetaryl)」の用語と区別なく用いられうる。芳香族ヘテロサイクリル基中のヘテロ原子は、N、SおよびOから独立して選択されうる。

【0065】

「ヘテロアリール」は、芳香族性を有する複素環式基を意味するために本明細書で用いられ、芳香族の単環式の環系および1以上の芳香環を含む多環式(例えば二環式)の環系を含む。芳香族ヘテロサイクリルの用語はまた、疑似芳香族ヘテロサイクリルを包含する。「疑似芳香族」の用語は、厳密に芳香族でないが、電子の非局在化により安定で、芳香環と同じように挙動する環系を意味する。それゆえ、芳香族ヘテロサイクリルの用語は、縮合環の全てが芳香族である多環式の環系ならびに少なくとも1つの環が芳香族であるという条件で、1以上の環が非芳香族である環系を対象として含む。一緒に縮合した芳香環と非芳香環の両方を含む多環式系において、その基は、芳香環または非芳香環によって別の部分と結合しうる。

30

【0066】

ヘテロアリール基の例は、5~10員環を含む単環式および二環式の基である。例えば、ヘテロアリール基は、5員もしくは6員の単環、または縮合した5と6員環もしくは縮合した2つの6員環もしくは縮合した2つの5員から形成される二環式構造であることができる。それぞれの環は、一般的に窒素、硫黄および酸素から選択される約4個のヘテロ原子まで含む。ヘテロアリール環は、4個までのヘテロ原子、さらに一般的には3個までのヘテロ原子、さらに通常は2個まで、例えばただ1個のヘテロ原子を含む。一つの態様において、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含む。ヘテロアリール環の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合におけるように塩基性であるか、またはインドールまたはピロールの窒素の場合におけるように本質的に非塩基性であることができる。一般的に、ヘテロアリール基中の存在する塩基性窒素原子の数は、その環のあらゆるアミノ基の置換基を含めて5未満であらう。

40

50

【0067】

芳香族ヘテロサイクリル基は、5員または6員の単環芳香環系でありうる。

5員単環ヘテロアリアル基の例は、次のものに限定されないが、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル(1,2,3および1,2,4 オキサジアゾリルおよびフラザニル、すなわち1,2,5-オキサジアゾリルを含む)、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル(1,2,3、1,2,4および1,3,4 トリアゾリルを含む)、オキサトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル(1,2,3および1,3,4 チアジアゾリルを含む)等を含む。

【0068】

6員単環ヘテロアリアル基の例は、次のものに限定されないが、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、チアジアジニル等を含む。窒素を含む6員ヘテロアリアル基の例は、ピリジル(1個の窒素)、ピラジニル、ピリミジニルおよびピリダジニル(2個の窒素)を含む。ピリジルの場合に置けるように、オキソ(=O)で置換されたとき、置換されたその基は、ピリジノン基として区別なく称されうることを理解されたい。

10

【0069】

芳香族ヘテロサイクリル基はまた、二環式もしくは多環式のヘテロ芳香環系、例えば縮合環系(プリン、プテリジニル、ナフチリジニル、1H チエノ[2,3-c]ピラゾリル、チエノ[2,3-b]フリル等を含む)または結合環系(例えばオリゴチオフエン、ポリピロール等)でありうる。縮合環系はまた、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニル等のような炭素環式芳香環に縮合した芳香族5員もしくは6員のヘテロサイクリル、例えば、フェニル環に縮合した窒素を含む5員芳香族ヘテロサイクリル、フェニル環に縮合した1または2個の窒素を含む5員芳香族ヘテロサイクリルを含む、フェニル環に縮合した5-または6員の芳香族ヘテロサイクリル、および例えば6員の芳香族または非芳香族ヘテロサイクリルに縮合した5-または6員の芳香族ヘテロアリアルを含む。

20

【0070】

二環式ヘテロアリアル基は、例えば、a) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したベンゼン環；b) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したピリジン環；c) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したピリミジン環；d) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したピロール環；e) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したピラゾール環；f) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したイミダゾール環；g) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したオキサゾール環；h) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したイソオキサゾール環；i) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したチアゾール環；j) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したイソチアゾール環；k) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したチオフエン環；l) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したフラン環；m) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したシクロヘキシル環；およびn) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5-または6員環に縮合したシクロペンチル環；から選択される基でありうる。

30

40

【0071】

もう一つの5員環に縮合した5員環、すなわち8員縮合二環式環を含む二環式ヘテロアリアル基の具体例は、イミダゾチアゾール(例えばイミダゾ[2,1-b]チアゾール)およびイミダゾイミダゾール(例えばイミダゾ[1,2-a]イミダゾール)を含むがそれらに限定されない。

【0072】

5員環に縮合した6員環、すなわち9員縮合二環式環を含む二環式ヘテロアリアル基の具体例は、次のものに限定されないが、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、イソベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、

50

インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン(例えばアデニン、グアニン)、インダゾール、イミダゾピリジン(例えばイミダゾ[1,2-a]ピリジンおよびイミダゾ[4,5-b]ピリジン)、ピラゾロピリミジン(例えばピラゾロ[1,5-a]ピリミジン)、ベンゾジオキソールおよびピラゾロピリジン(例えばピラゾロ[1,5-a]ピリジン)の基を含む。5員環に縮合した6員環のさらなる例は、ピロロ[2,3-b]ピリジン基のようなピロロピリジン基である。

【0073】

二つの縮合6員環、すなわち10員縮合二環式環を含む二環式ヘテロアリアル基の具体例は、次のものに限定されないが、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン(オキソ(=O)で任意に置換された、すなわちオキソクロメンを含む)、イソクロメン、イソクロマン、ベンゾジオキサソ、キノリジン、ベンズオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジンおよびプテリジンの基を含む。

10

【0074】

芳香環と非芳香環とを含むヘテロアリアル基の例は、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロベンゾフラン、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン、ベンゾ[1,3]ジオキソール、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリン、イソインドリンおよびインダンの基を含む。

【0075】

それゆえ、炭素環式芳香環に縮合した芳香族ヘテロサイクリルの例は、次のものに限定されないが、ベンゾチオフエニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソベンズオキサゾイル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、カルボリニル等を含みうる。

20

【0076】

「非芳香族ヘテロサイクリル」の用語は、N、SおよびOからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、任意に置換された飽和および不飽和の環を包含する。

非芳香族ヘテロサイクリルは、3-7員単環式環でありうる。本明細書で用いられるとき、「3-7員単環式」の用語は、3、4、5、6もしくは7個の環原子またはこれらの整数のいずれか二つを含む範囲を有する単環式基に関する。5員非芳香族ヘテロサイクリル環の例は、2H-ピロリル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピラゾリニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、3-ジオキサラニル、チアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、2-イミダゾリニル等を含む。

30

【0077】

6員非芳香族ヘテロサイクリルの例は、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、2H ピラニル、4H ピラニル、チアニル、チアニルオキサイド、チアニルジオキサイド、ピペラジニル、ジオザニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジチアニル、1,3,5-トリオザラニル、1,3,5-トリチアニル、1,4-モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-オキサチアニル、トリアジニル、1,4-チアジニル等を含む。

40

7員非芳香族ヘテロサイクリルの例は、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル等を含む。

【0078】

非芳香族ヘテロサイクリル環はまた、結合環系(例えばウリジニル等)または縮合環系のような二環式ヘテロサイクリル環であってもよい。縮合環系は、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニル等のような炭素環式芳香環に縮合した、非芳香族の5員、6員または7員のヘテロサイクリルを含む。炭素環式芳香環に縮合した、非芳香族の5員、6員または7員のヘテロサイクリルの例は、インドリニル、ベンゾジアゼピニル、ベンズアゼピニル、ジヒドロベンゾフラニル等を含む。

50

【0079】

「スピロ環系」の用語は、環がただ1つの共有原子または「スピロ原子」具体的には4級炭素(「スピロ炭素」)によって結合している二環式の環系を意味し、スピロ二環式7-11員炭素環ならびにO、NおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む、スピロ二環式7-11員複素環を包含する。

【0080】

「アミノ酸から誘導される」の用語は、天然(L-)または非天然(D-)のアミノ酸中に存在しうるあらゆる側鎖を意味する。天然アミノ酸から誘導されるアミノ酸側鎖部分の例は、それらが誘導される括弧に示したアミノ酸を用いて誘導される、 $-H$ (グリシン)、 $-CH_3$ (アラニン)、 $-CH(CH_3)_2$ (バリン)、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ (ロイシン)、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (イソロイシン)、 $-(CH_2)_4NH_2$ (リシン)、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ (アルギニン)、 $-CH_2-(5-1\text{ H-イミダゾリル})$ (ヒスチジン)、 $-CH_2CONH_2$ (アスパラギン)、 $-CH_2CH_2CONH_2$ (グルタミン)、 $-CH_2COOH$ (アスパラギン酸)、 $-CH_2CH_2COOH$ (グルタミン酸)、 $-CH_2$ -フェニル (フェニルアラニン)、 $-CH_2$ -(4-OH-フェニル) (チロシン)、 $-CH_2$ -(3-1 H-インドリル) (トリプトファン)、 $-CH_2SH$ (システイン)、 $-CH_2CH_2SCH_3$ (メチオニン)、 $-CH_2OH$ (セリン)、 $-CH(OH)CH_3$ (トレオニン)および環状側鎖ピロリジニル (プロリン) (それによって、ピロリジニル環中の窒素と炭素の間の共有結合が主鎖を形成する)である。

10

【0081】

非天然アミノ酸から誘導されるアミノ酸側鎖部分の例は、それらが誘導される括弧に示したアミノ酸を用いて誘導される、 $-(CH_2)_2-C(O)-O-C(CH_3)_3$ (グルタミン酸t-ブチルエステル)、 $-(CH_2)_4-NH-C(O)-O-C(CH_3)_3$ (N-(tert-ブトキシカルボニル)-リシン)、 $-(CH_2)_3-NH-C(O)NH_2$ (シトルリン)、 $-CH_2-CH_2OH$ (ホモセリン)および $-(CH_2)_2-CH_2NH_2$ (オルニチン)である。例は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、(官能化および無官能化の)飽和および不飽和の複素環も含むこともできる。「アミノ酸側鎖部分」の用語は、多くの非天然アミドおよびスルホンアミド、アリールおよびヘテロアリール側鎖も含むことができる。

20

【0082】

別に定義されていない限り、本明細書で用いられる「任意に置換された」または「任意の置換基」の用語は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシアリール、ハロ、 C_{1-6} アルキルハロ(例えば CF_3 および CHF_2)、 C_{1-6} アルコキシハロ(例えば OCF_3 および $OCHF_2$)、カルボン酸、カルボキシ、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アシル、ケトン、アミド、アミノアシル、置換アミド、ジ置換アミド、カルバミン酸、カルバメート、チオール、アルキルチオ、チオキソ、サルフェート、スルホネート、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルアミド、置換スルホンアミド、ジ置換スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アリール、アル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリールおよびスピロ環系(ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリールおよびスピロ環系ならびにそれらを有する基は、さらに任意に置換されていてもよい)からなる群から選択される、1、2、3、4個またはそれより多い基、好ましくは1、2または3個、より好ましくは1または2個の基でさらに置換されていてもよいが、置換されていなくてもよい基を意味する。

30

40

【0083】

別に定義されていない限り、本発明の一つの態様における特に好ましい任意の置換基は、 C_{1-4} アルキル(具体的にはメチル)、ハロ(具体的にはF)、ハロ C_{1-3} アルキル(具体的には CHF_2 および CF_3)、OH、 C_{1-4} アルコキシ(具体的には OCH_3)、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} アルキル(具体的には CO_2CH_3)、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル(具体的には $NHCH_3$)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (具体的には $N(CH_3)_2$)、 $NHC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NHC(=O)-4-6$ 員ヘテロサイクリル、 $OP(=O)(OR)_2$ (ここで、Rはそれぞれ独立してHまたは C_{1-4} アルキルである)、 $P(=O)(OR)_2$ (ここで、Rはそれぞれ独立してHまたは C_{1-4} アルキルである)、 C_{3-6} シクロアルキル(具体的には、シクロプロピル

50

、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル)、フェニル、4-6員ヘテロサイクリル(具体的には、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、モリホリニル、チオモルホリニル、オキソチアジニル、ジオキソチアジニル、チアニル(テトラヒドロチオピラニルとしても知られる)、オキソチアニル、ジオキソチアニル、ピペリジニルおよびピペラジニル)からなる群からそれぞれ独立して選択される1、2、3または4個、好ましくは1または2個の置換基を含み、さらに、ここで、置換基単独あるいは置換基の一部としての C_{1-4} アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチルを含み、さらに任意に置換されていてもよい。

【0084】

10

Nを含む複素環、ヘテロアリアルおよびスピロ二環式複素環系の場合における任意の置換基はまた、アルキル、すなわち $N-C_{1-3}$ アルキル、より好ましくはメチル、具体的にはN-メチルを含むがそれに限定されない。

窒素を含む芳香族ヘテロサイクリルの適当な誘導体はそのN-オキサイドを含むことを理解されたい。

【0085】

態様が、以下の非限定的な例を参照して、今、記載される。

化合物

一つの態様において、 Alk は、任意に置換された C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-3} アルキルであり、さらに好ましくは非置換エチルである。

20

一つの態様において、 X_1 は $C-R_1$ であり、 X_2 は $C-R_2$ であり、 X_3 は $C-R_3$ である。

一つの態様において、 X_1 は $C-R_1$ であり、 R_1 はHまたはハロ、好ましくはHである。

【0086】

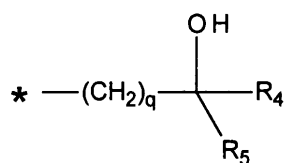
一つの態様において、環Aは、好ましくは少なくとも一つのNヘテロ原子を含む、任意に置換された5-6員ヘテロアリアルである。一つの態様において、環Aは5-員ヘテロアリアルである。好ましい5員ヘテロアリアルは、トリアゾリル、イミダゾリルおよびチアゾリル環を含む。一つの態様において、環Aは6員ヘテロアリアルであり、ピリミジン、ピリジンおよびピラジン環が最も好ましい。

【0087】

一つの態様において、 Z_1 は、一般式：

30

【化13】



の2級もしくは3級アルコール、そのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートまたはそのプロドラッグであり、ここで、 q 、 R_4 および R_5 は、前で定義されたとおりである。

40

【0088】

一つの態様において、 X_2 は $C-R_2$ (ここで、 R_2 はHである)である。もう一つの態様において、 X_2 は $C-R_2$ (ここで、 R_2 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された OC_{1-6} アルキル、任意に置換された SC_{1-6} アルキル、任意に置換された $S(=O)C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された5-6員複素環、ハロ、ハロ C_{1-3} アルキル、CNおよび任意に置換された $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^b$ から選択される)である。

【0089】

一つの態様において、 R_2 は、H、ハロ好ましくはF、OH、任意に置換された NHC_{1-3} アルキル(好ましくは、 NHCH_3 または NHCH_2CH_3)、任意に置換された $\text{N}(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ (好ましくは、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ または $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、任意に置換された SC_{1-3} アルキル(好ましくは SCH_2CH_3)、

50

任意に置換された $S(=O)C_{1-3}$ アルキル(好ましくは $S(=O)CH_2CH_3$)、任意に置換された6員複素環(好ましくは、モルホリンのような6員)および任意に置換された OC_{1-3} アルキル(好ましくは、メトキシまたはエトキシ)から選択され、ここで、任意の置換基は、例えば、OH、メトキシ、 C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピルのような)、フェニルまたは5-6員複素環(例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンのような)でありうる。

【0090】

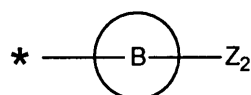
一つの態様において、 X_3 は $C-R_3$ (ここで、 R_3 はHである)である。

もう一つの態様において、 X_3 は $C-R_3$ (ここで、 R_3 は、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ から選択されるか、または式：

10

【0091】

【化14】

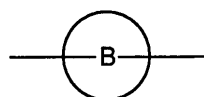


(式中、*は、炭素環原子への結合位置を表し

【0092】

【化15】

20

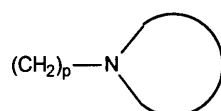


は、飽和または不飽和の単環式3-7員複素環、飽和または不飽和の縮合二環式8-10員ヘテロサイクリル、 C_{6-10} アリールおよび5-10員ヘテロアリールから選択され、任意に置換されていてもよい環Bを表し； Z_2 は2級もしくは3級のアルコールであるか、または Z_2 は、H、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ 、任意に置換された $(CH_2)_p$ -4-6員複素環、任意に置換された $(CH_2)_p$ -スピロ-二環式-7-11員複素環および任意に置換された

30

【0093】

【化16】



から選択される)の基である)である。

【0094】

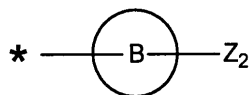
さらなる態様において、 R_3 は、任意に置換された C_{1-3} アルキル、任意に置換された OC_{1-3} アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mNH_2$ 、任意に置換された $(CH_2)_mNHC_{1-3}$ アルキルおよび任意に置換された $(CH_2)_mN(C_{1-3}アルキル)_2$ から選択される。なおさらなる特定の態様において、 R_3 は、任意に置換されたメチル(例えば、メトキシ、ジメチルアミノまたはモルホリニルのような6員複素環基で任意に置換される)または任意に置換されたメトキシ(例えば、ピリジルがメチルでさらに任意に置換されるピリジルで任意に置換される)から選択される。

40

【0095】

もう一つの態様において、 R_3 は、式：

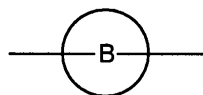
【化 1 7】



(式中、*は、炭素環原子への結合位置を表し

【0 0 9 6】

【化 1 8】



10

は、飽和または不飽和の単環式5-6員複素環(例えば、ピロリジニルおよびモルホリニル)、 C_6 アリールおよび5-6員ヘテロアリールから選択され、任意に置換されていてもよい環Bを表す)の基である。

【0 0 9 7】

好ましい態様において、環Bは、任意に置換された5-6員ヘテロアリールであり、6員ヘテロアリールが特に好ましく、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンおよびピラジンから選択される6員ヘテロアリールが最も好ましい。

【0 0 9 8】

20

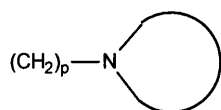
一つの態様において、 Z_2 はHである。

一つの態様において、 Z_2 は、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、 $(CH_2)_mNH_2$ 、任意に置換された $(CH_2)_mNHC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mN(C_{1-6}アルキル)_2$ 、任意に置換された $(CH_2)_p$ -4-6員複素環、任意に置換された $(CH_2)_p$ -スピロ-二環式-7-11員複素環および任意に置換された

【0 0 9 9】

【化 1 9】

30



から選択される。

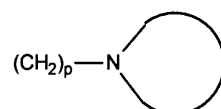
【0 1 0 0】

さらなる態様において、 Z_2 は、OH、ハロ(具体的にはF)、任意に置換された C_{1-6} アルキル(具体的には、メチル、エチルおよびプロピル、最も好ましくはメチル)、任意に置換された OC_{1-6} アルキル(具体的には、メトキシ、エトキシおよびプロポキシ)、ハロ(具体的にはF)、 $(CH_2)_mNH_2$ (具体的には NH_2)、任意に置換された $(CH_2)_mNHC_{1-3}$ アルキル(具体的には $NHCH_3$ および $NHCH_2CH_3$)、任意に置換された $(CH_2)_mNHC_{3-6}$ シクロアルキル(具体的には、 CH_2NH シクロプロピルのような CH_2NHC_{3-6} シクロアルキルおよび NH -シクロヘキシルののような NHC_{3-6} シクロアルキル)、任意に置換された $(CH_2)_mN(C_{1-3}アルキル)_2$ (具体的には、 $N(CH_3)_2$ および $N(CH_3)CH_2CH_3$)、任意に置換された $(CH_2)_p$ -4-6員複素環、任意に置換された $(CH_2)_p$ -スピロ-二環式-7-11員複素環および任意に置換された

40

【0 1 0 1】

【化 2 0】



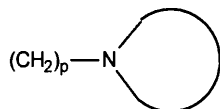
50

から選択される。

【0102】

さらにもう一つの態様において、 Z_2 は、任意に置換された

【化21】



(ここで、 p は、0、1または2、好ましくは0または1であり、さらにより好ましくは1である)

10

である。

【0103】

特に好ましい態様において、 Z_2 は、任意に置換された $(CH_2)_p$ -4-6員複素環または任意に置換された $(CH_2)_p$ -スピロ-二環式-7-11員複素環であり、ここで、 p は0、1および2から選択され、好ましくは0または1である。特に好ましい4-6員複素環は、少なくとも1個のヘテロ原子を含み、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキソチアジニルおよびジオキソチアジニルを含み、さらに任意に置換されていてもよい。特に好ましいスピロ-二環式-7-11員複素環は、オキサ-アザスピロヘプタンおよびオキサ-アザスピロノナンを含み、任意に置換されていてもよい。

20

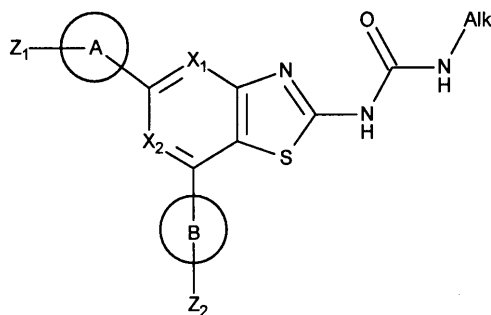
【0104】

Z_2 に対する適当な任意の置換基は、次のものに限定されないが、OH、 C_{1-3} アルキル(具体的にはメチル)、 C_{1-3} アルコキシ(具体的にはメトキシ)、ハロ(具体的にはF)、 CO_2H 、 CO_2C_{1-3} アルキル(具体的には CO_2CH_3)、 $P(=O)(OH)_2$ および $P(=O)(OC_{1-3}アルキル)_2$ から独立して選択される1個以上の置換基、好ましくは1または2個の置換基を含む。

【0105】

一つの態様において、本化合物は、式(Ia)：

【化22】



30

(Ia)

【0106】

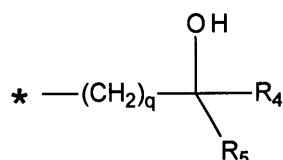
40

の化合物、その塩、異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグであり、ここで、 X_1 、 X_2 、Alk、環A、環B、 Z_1 および Z_2 は、前で定義されたとおりである。

【0107】

一つの態様において、 Z_1 は、一般式：

【化 2 3】



の 2 級もしくは 3 級アルコール、またはそのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートまたはプロドラッグであり、

ここで、q は 0、1、2 または 3 から選択される整数であり、存在するとき、それぞれの (CH₂) 部分は独立して任意に置換されていてもよく；

【 0 1 0 8 】

R₄ は、H であるか、または任意に置換された C₁₋₆ アルキル、任意に置換された C₂₋₆ アルケニル、任意に置換された C₂₋₆ アルキニル、任意に置換された (CH₂)_tOC₁₋₆ アルキル、任意に置換された (CH₂)_tOC(=O)C₁₋₆ アルキル、任意に置換された (CH₂)_tSC₁₋₆ アルキル、任意に置換された (CH₂)_tS(=O)C₁₋₆ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C₁₋₃ アルキルおよび任意に置換された (CH₂)_tNR^aR^b から選択され；

【 0 1 0 9 】

R₅ は、任意に置換された C₁₋₆ アルキル、任意に置換された C₂₋₆ アルケニル、任意に置換された C₂₋₆ アルキニル、任意に置換された C₃₋₇ シクロアルキル環、任意に置換されたフェニル、任意に置換された 4-6 員ヘテロサイクリル環、任意に置換された 5-6 員ヘテロアリール環、任意に置換された (CH₂)_tOC₁₋₆ アルキル、任意に置換された (CH₂)_tOC(=O)C₁₋₆ アルキル、任意に置換された (CH₂)_tSC₁₋₆ アルキル、任意に置換された (CH₂)_tO(=O)C₁₋₆ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C₁₋₃ アルキルおよび任意に置換された (CH₂)_tNR^aR^b から選択され；

t は、1、2、3、4、5 および 6 から選択され、好ましくは 1、2 または 3 であり；

R^a および R^b は、それぞれ独立して、H または任意に置換された C₁₋₆ アルキルから選択されるか；または

【 0 1 1 0 】

R₄ および R₅ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、任意に置換された 4-6 員複素環または C₃₋₇ シクロアルキル環を形成し；

* は、環 A への結合位置を表す。

【 0 1 1 1 】

一つの態様において、q は 0 または 1、好ましくは 0 である。

一つの態様において、R₄ は、H または任意に置換された C₁₋₃ アルキル (具体的には、メチルおよびエチル) であり；R₅ は、任意に置換された C₁₋₃ アルキル (具体的には、メチルおよびエチル)、任意に置換されたハロ C₁₋₃ アルキル (具体的には、CHF₂、CH₂CHF₂、CF₃ および CH₂CF₃)、任意に置換された C₃₋₇ シクロアルキル環 (具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル)、任意に置換された 4-6 員ヘテロサイクリル環 (具体的にはモルホリニル)、任意に置換された 5-6 員ヘテロアリール環 (具体的には、イミダゾリルおよびピリジニルのような少なくとも 1 個の窒素ヘテロ原子を含む) から選択されるか；または R₄ および R₅ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、任意に置換された 4-6 員複素環または C₃₋₆ シクロアルキル環を形成する。

【 0 1 1 2 】

R₄ および R₅ が、それらが結合する炭素原子と一緒に 4-6 員複素環は、オキセタンおよびアゼチジンのような 4 員環、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾール、テトラヒドロフランおよびチオフェンのような 5 員環ならびにピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロピランおよびテトラヒドロチオピランのような 6 員環を含む。複素環の場合の環ヘテロ原子の置換基は、=O、例えば S=O (例えば、テトラヒドロチオピランからのオキソ-チアンおよびジオキソ-チアン)、オキサイド、例えば N-オキサイドおよび C₁₋₃ アルキル

、例えばN-メチルを含む。

【0113】

R_4 および R_5 が、それらが結合する炭素原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル環は、飽和シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル環、具体的にはシクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む。

【0114】

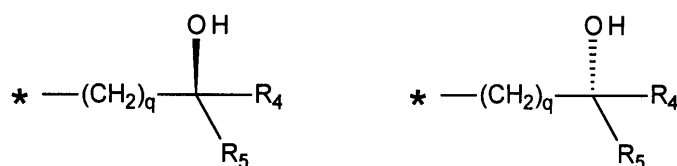
R_4 および R_5 に対する適当な任意の置換基は、次のものに限定されないが、例えば、OH、メチルのような C_{1-3} アルキル、 CHF_2 および CF_3 のようなハロ C_{1-3} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} アルキル、メトキシのような C_{1-3} アルコキシ、オキソ(=O)、 NH_2 、 NHC_{1-3} アルキルおよびN(C_{1-3} アルキル) $_2$ から独立して選択される、1個以上、好ましくは1または2個の置換基を含みうる。

10

【0115】

さらなる態様において、 Z_1 または Z_2 、好ましくは Z_1 は、一般式：

【化24】



または

20

のキラルアルコール、またはそのエステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェートもしくはプロドラッグであり、ここで、 q 、 R_4 、 R_5 および*は、前で定義されたとおりである、但し、 R_4 および R_5 は異なる。好ましい態様において、 q は、0または1、好ましくは0である。

【0116】

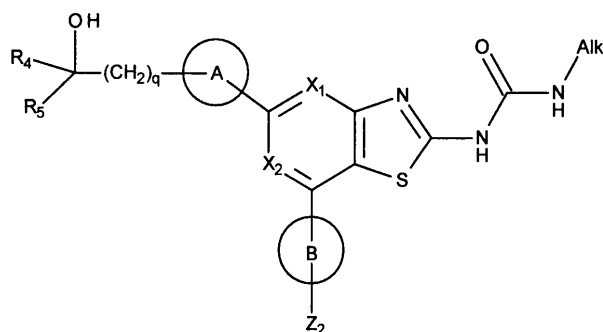
一つの態様において、 Z_1 がキラルアルコールであるとき、前で定義された式(I)または(Ia)の化合物は、ラセミ混合物、単一の鏡像体および/またはそれらの混合物の形態で存在しうる。

30

【0117】

一つの態様において、本化合物は、式(II)：

【化25】



(II)

40

の化合物、その塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグであり、ここで、 X_1 、 X_2 、Alk、環A、環B、 Z_2 、 R_4 、 R_5 および q は、前で定義されたとおりである。好ましい態様において、 q は0または1、好ましくは0である。

【0118】

好ましい態様において、 X_1 はC-Hであり、 q は0または1、好ましくは0であり、Alkはエチ

50

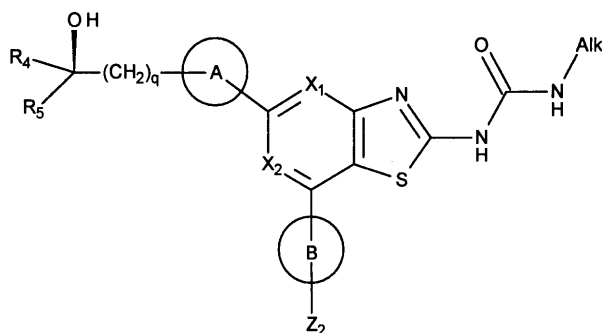
ルである。

さらにもう一つの態様において、 R_4 はHまたは任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、 R_5 は任意に置換された C_{1-6} アルキルである。さらにより特定の態様において、 R_4 はHまたは任意に置換されたメチル、エチルまたはプロピルであり、 R_5 は任意に置換されたメチル、エチルまたはプロピルである。

【0119】

一つの態様において、式(II)の化合物は、式(IIa)：

【化26】



(IIa)

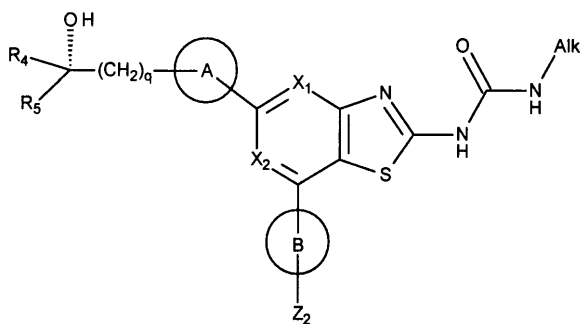
の単一の鏡像体の形態、その塩、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグであり、

ここで、 X_1 、 X_2 、Alk、環A、環B、 Z_2 、 R_4 、 R_5 およびqは、前で定義されたとおりである、但し、 R_4 および R_5 は異なる。好ましい態様において、qは0または1、好ましくは0である。

【0120】

もう一つの態様において、式Iの化合物は、式(IIb)：

【化27】



(IIb)

の単一の鏡像体の形態、その塩、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグであり、

ここで、 X_1 、 X_2 、Alk、環A、環B、 Z_2 、 R_4 、 R_5 およびqは、前で定義されたとおりである、但し、 R_4 および R_5 は異なる。好ましい態様において、qは0または1、好ましくは0である。

【0121】

一つの態様において、本化合物は、式(III)：

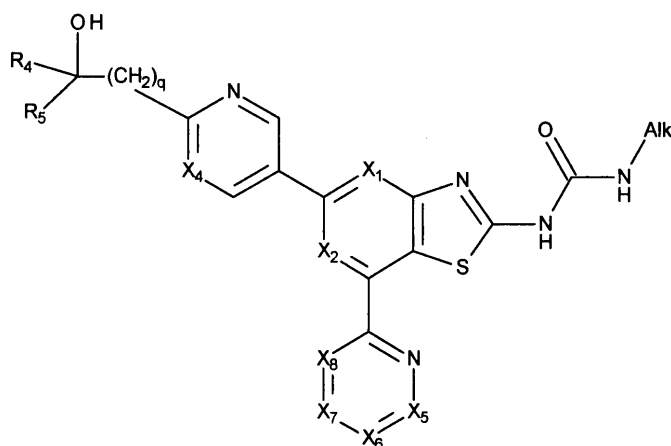
10

20

30

40

【化 2 8】



(III)

10

【0 1 2 2】

の化合物、その塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグであり、

ここで、 X_1 、 X_2 、Alk、 R_4 、 R_5 および q は、前で定義されたとおりであり；

X_4 は、N、CH、C-ハロまたはC- C_{1-3} アルコキシ、好ましくはNまたはCHであり；

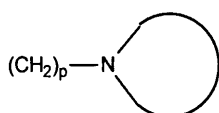
X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 は、それぞれ独立して、N、C-HまたはC- Z_2 (ここで、 Z_2 は前で定義されたとおりである)から選択される、但し、 X_5 、 X_6 、 X_7 または X_8 のわずか1つはNである。

【0 1 2 3】

好ましい態様において、 X_1 はC-Hであり、 q は0または1、好ましくは0であり、Alkはエチルである。

一つの態様において、 X_5 、 X_6 、 X_7 または X_8 のいずれか1つはC- Z_2 (ここで、 Z_2 は、OH、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mS(=O)C_{1-6}$ アルキル、ハロ、任意に置換されたハロ C_{1-3} アルキル、任意に置換された $(CH_2)_mNR^aR^b$ 、任意に置換された $(CH_2)_p$ -4-6員複素環、任意に置換された $(CH_2)_p$ -スピロ-二環式-7-11員複素環および任意に置換された

【化 2 9】



から選択される)である。

【0 1 2 4】

一つの態様において、 X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 は、それぞれ独立して、C-HまたはC- Z_2 である。

もう一つの態様において、 X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 の1つはNであり、残りのそれぞれは、独立して、C-HまたはC- Z_2 から選択される。

さらにもう一つの態様において、 R_4 はHまたは任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、 R_5 は任意に置換された C_{1-6} アルキルである。さらなるより特定の態様において、 R_4 はHまたは任意に置換されたメチル、エチルもしくはプロピルであり、 R_5 は任意に置換されたメチル、エチルまたはプロピルである。

【0 1 2 5】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物の一つの態様において、 Z_1 および/または Z_2 の2級もしくは3級アルコールは、アミノ酸およびジペプチ

40

30

50

ドから誘導されるものを含むエステル、カルバメート、ホスフェートまたはサルフェートの形態にある。

【0126】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物の一つの態様において、 Z_1 および/または Z_2 の2級もしくは3級アルコールのエステルは、一般式 $OC(=O)R_6$ [ここで、 R_6 は、5-6員複素環または任意に置換された C_{1-6} アルキル(ここで、任意の置換基は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、OH、 OC_{1-3} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-3} アルキル、任意に置換された5-6員複素環、 $NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $NHC(O)$ -5-6員複素環、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 NHC_{1-3} アルキルおよび $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ から選択される1、2、3または4個の部分から独立して選択され、ここで、 $NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 NH 10
 C_{1-3} アルキルおよび $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ は、例えば、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、5-6員複素環、 NH_2 、 NH C_{1-3} アルキルおよび $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ ならびに $OP(=O)(OR_9)_2$ (ここで、 R_9 のそれぞれは、Hまたは C_{1-3} アルキルから独立して選択される)でさらに任意に置換されうる)である]のエステルである。

【0127】

好ましい5-6員複素環は、任意に置換されたモルホリノならびに任意に置換されたピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリン、ピペリジンおよびピペラジン(例えばN-メチルピペラジン)を含む。特定の態様において、 Z_1 および/または Z_2 の2級もしくは3級アルコールのスクシネートエステルが提供される。

【0128】

もう一つの態様において、 Z_1 および/または Z_2 の2級もしくは3級アルコールのエステル(ここで、エステルはアミノ酸またはジペプチド部分から誘導される)が提供される。

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物の一つの態様において、 Z_1 および/または Z_2 の2級もしくは3級アルコールのカルバメートは、一般式 $OC(=O)NR_7R_8$ (ここで、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立して、Hおよび任意に置換された C_{1-6} アルキルまたはそれらが結合するNと一緒にあって任意に置換された5-6員複素環を形成する)のカルバメートである。好ましい5-6員複素環は、任意に置換されたモルホリノならびに任意に置換されたピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリン、ピペリジンおよびピペラジン(例えばN-メチルピペラジン)を含む。

【0129】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物のもう一つの態様において、 Z_1 および/または Z_2 の2級もしくは3級アルコールのホスフェートは、一般式 $OP(O)(OR_9)_2$ (ここで、 R_9 のそれぞれは、独立して、Hまたは任意に置換された C_{1-6} アルキルから選択される)のホスフェートである。

【0130】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物のさらなるもう一つの態様において、 Z_1 および/または Z_2 の2級もしくは3級アルコールのサルフェートは、一般式 OSO_2OR_{10} (ここで、 R_{10} はHまたは任意に置換された C_{1-6} アルキルである)のサルフェートである。

【0131】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物の一つの態様において、プロドラッグは、前で定義された2級または3級アルコールのヒドロキシ部分から形成される、エステル、カルバメート、ホスフェートまたはサルフェートから選択される。

【0132】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物の特に好ましい態様において、 Z_1 は、一般式：

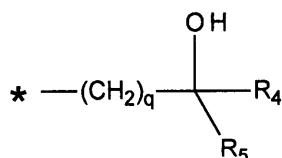
10

20

30

40

【化 3 0】



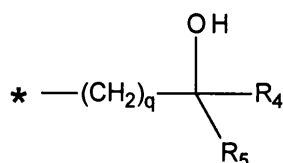
の 2 級もしくは 3 級アルコール、または前で定義されたそのエステルもしくはホスフェートである。

【 0 1 3 3】

10

したがって、式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物の一つの態様において、一般式：

【化 3 1】



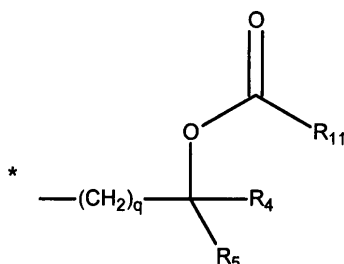
のZ₁の 2 級または 3 級アルコールのエステル（ここで、そのエステルはアミノ酸、ジペプチドから誘導される）、カルバメート、ホスフェートまたはサルフェートが提供される。

20

【 0 1 3 4】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物の一つの態様において、一般式：

【化 3 2】



30

のZ₁の 2 級または 3 級アルコールのエステルが提供され、ここで、R₁₁は、R₆またはNR₇R₈であり、ここで、R₆、R₇、R₈、q、R₄およびR₅は前で定義されたとおりである。一つの態様において、R₁₁は、任意に置換された5-6員ヘテロサイクリルまたは任意に置換されたC₁₋₆アルキルからなる群から選択される。

【 0 1 3 5】

特に好ましい5-6員ヘテロサイクリルは、ピロリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含み、C₁₋₃アルキル、好ましくはメチルで任意に置換されていてもよい。一つの態様において、R₁₁は、任意に置換されたC₁₋₆アルキルであり、ここで、特に好ましい任意の置換基は、メチル、メトキシ、OH、CO₂H、CO₂C₁₋₃アルキル(具体的にはCO₂CH₃)、任意に置換された5-6員複素環、NHC(=O)-5-6員複素環、NH₂、NHC₁₋₃アルキルおよびN(C₁₋₃アルキル)₂(具体的にはN(CH₃)₂)から独立して選択され、ここで、NHC₁₋₃アルキルは、NH₂、CO₂H、CO₂CH₃、5-6員ヘテロサイクリルおよびOP(=O)(OR₉)₂(ここで、それぞれのR₉は、HまたはC₁₋₃アルキルから独立して選択される)でさらに任意に置換されていてもよく、ここで、特に好ましい5-6員複素環は、ピロリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルを含む。

40

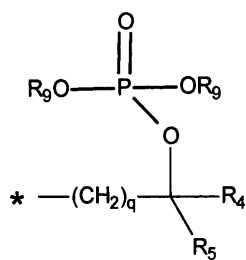
【 0 1 3 6】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)または(III)のいずれか1つの化合物のさらにもう一

50

つの態様において、一般式：

【化 3 3】



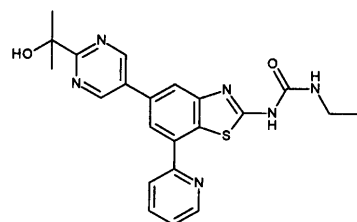
10

のZ₁の2級または3級アルコールのホスフェートが提供され、ここで、それぞれのR₉は、Hまたは任意に置換されたC₁₋₃アルキルから独立して選択され、q、R₄およびR₅は前で定義されたとおりである。一つの態様において、それぞれのR₉はHである。

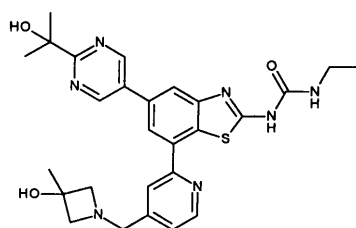
【0 1 3 7】

一つの態様において、本化合物は、化合物1～202：

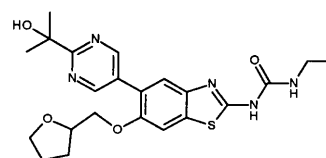
【化 3 4 - 1】



1;

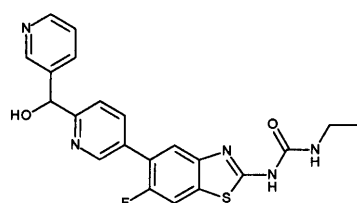


2;

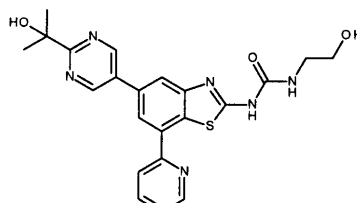


3;

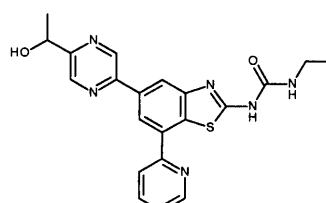
10



4;

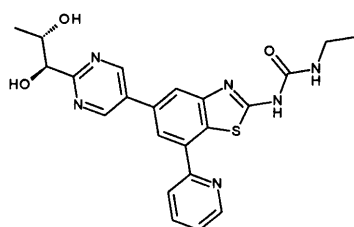


5;



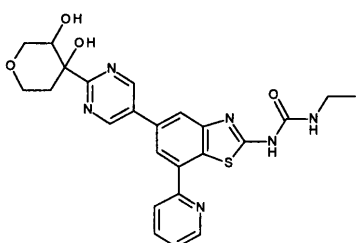
6;

20

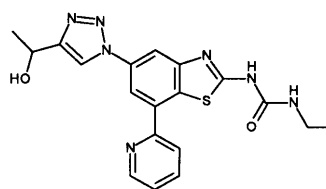


(混合物 トランス-ジオール)

7;

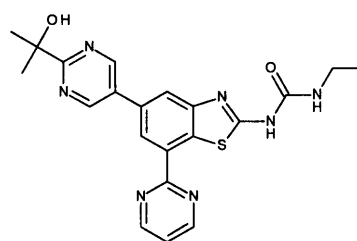


8;

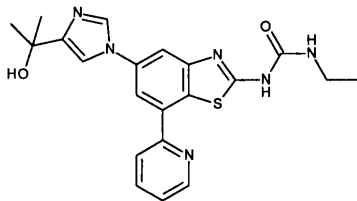


9;

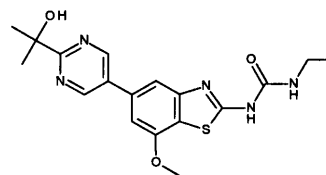
30



10;



11;

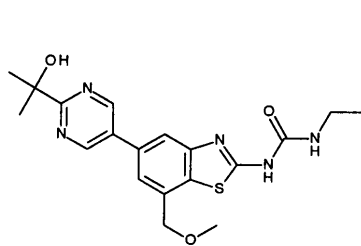


12;

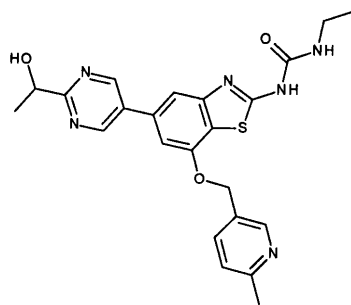
40

【 0 1 3 8 】

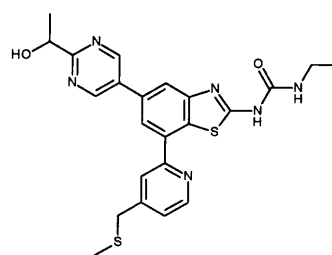
【化 3 4 - 2】



13;

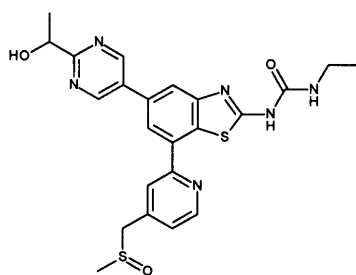


14;

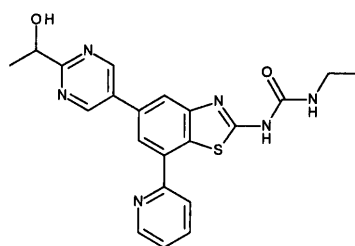


15;

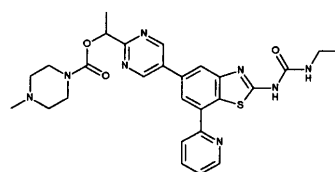
10



16;

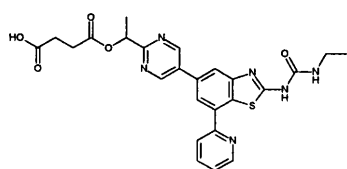


17;

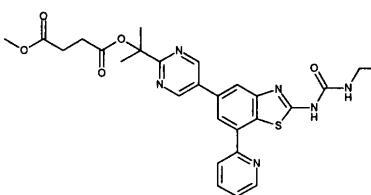


18;

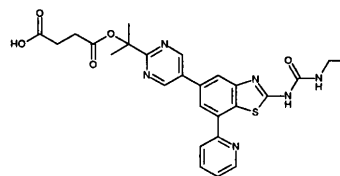
20



19;

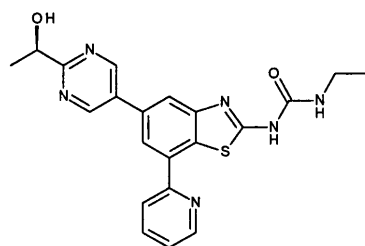


20;

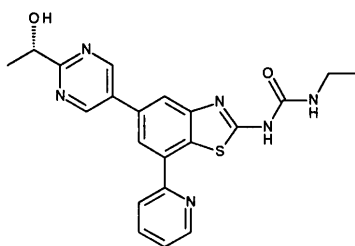


21;

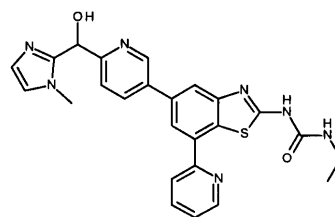
30



22;



23;

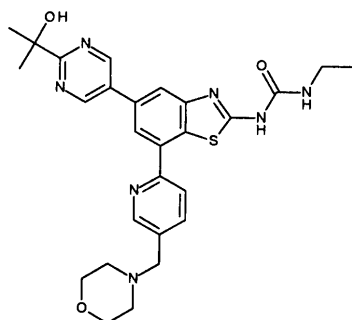


24;

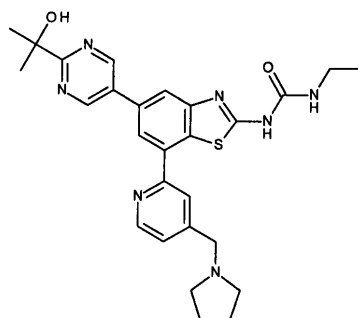
40

【 0 1 3 9 】

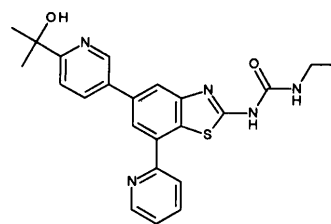
【化 3 4 - 3】



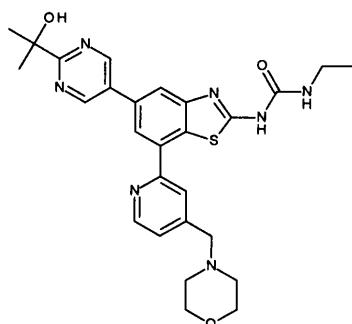
25;



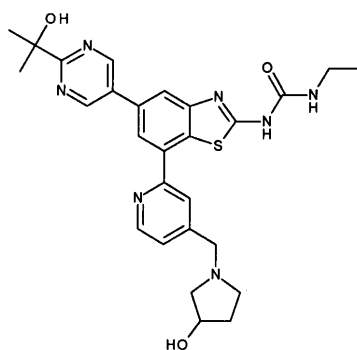
26;



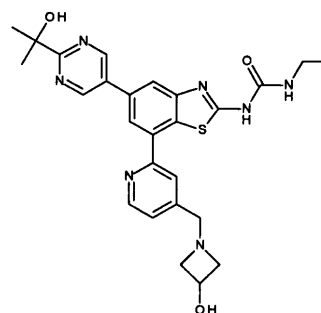
27;



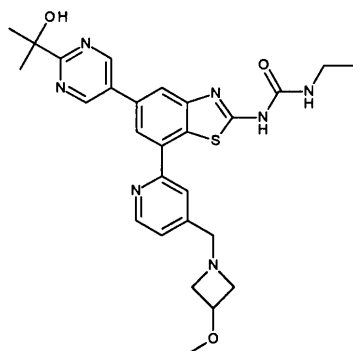
28;



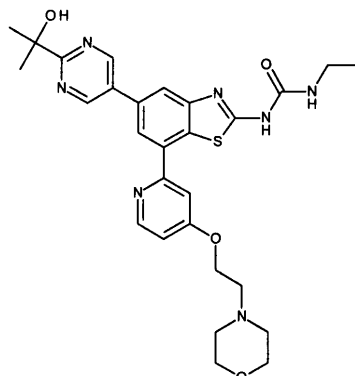
29;



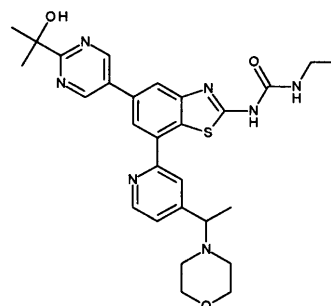
30;



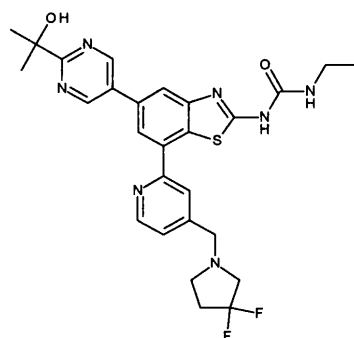
31;



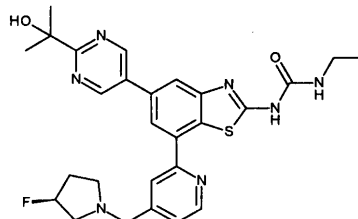
32;



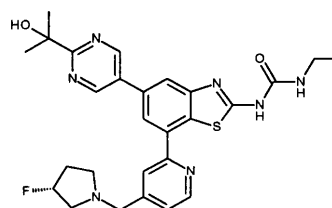
33;



34;



35;



36;

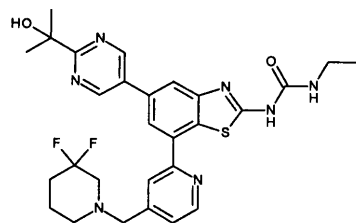
10

20

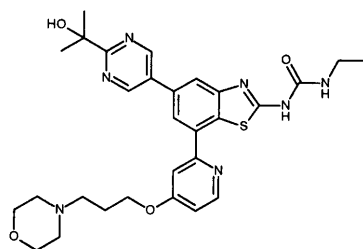
30

40

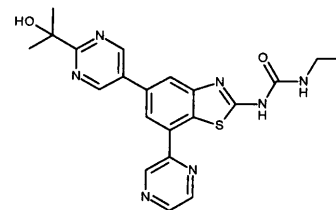
【化 3 4 - 4】



37;

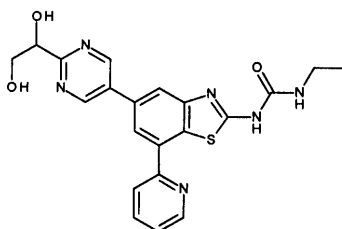


38;

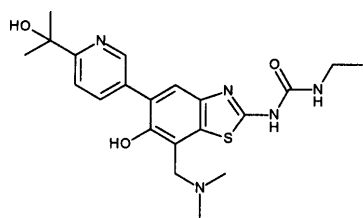


39;

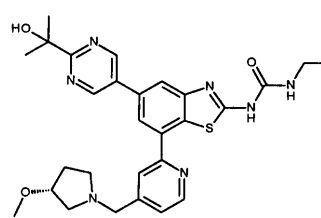
10



40;

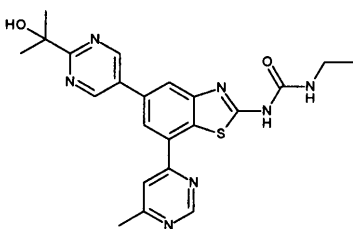


41;

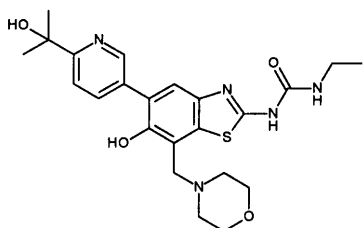


42;

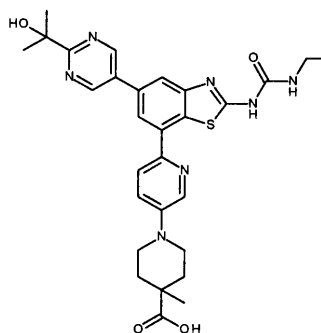
20



43;

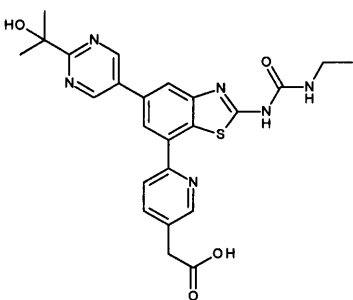


44;

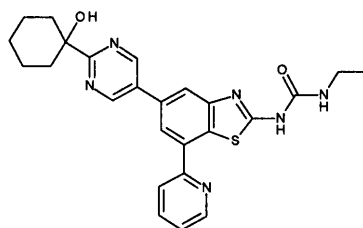


45;

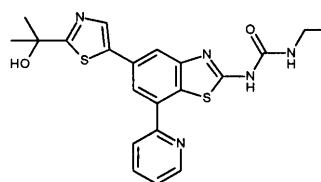
30



46;



47;

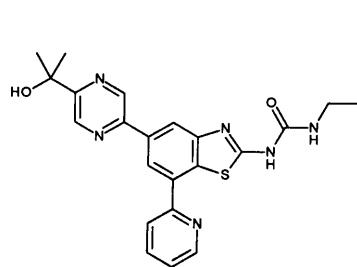


48;

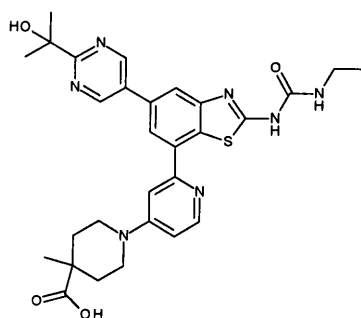
40

【 0 1 4 1 】

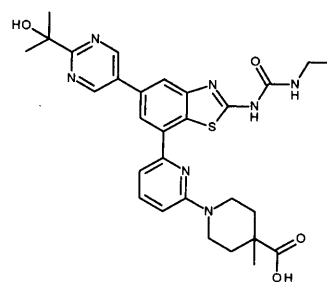
【化 3 4 - 5】



49;

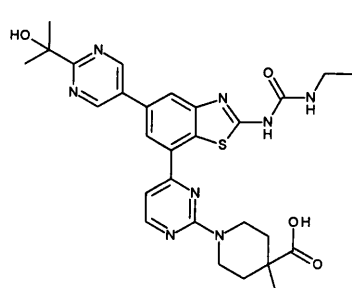


50;

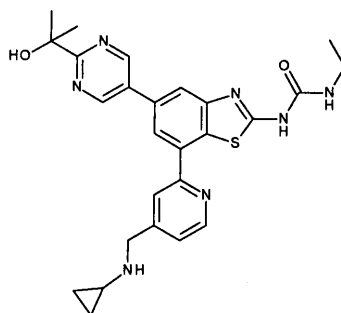


51;

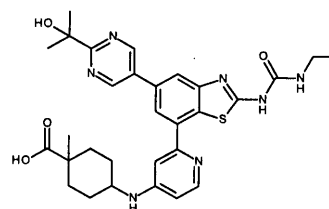
10



52;

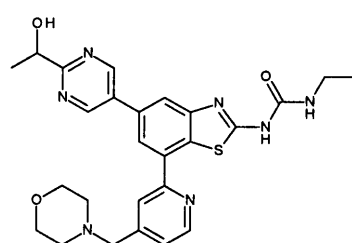


53;

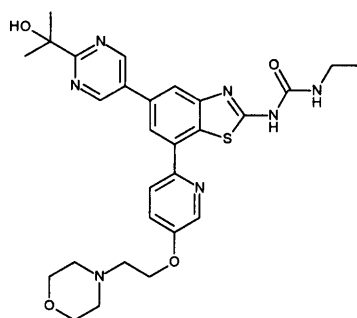


54;

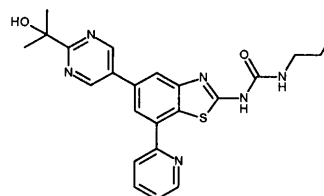
20



55;

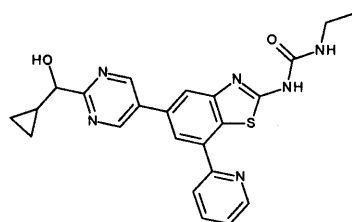


56;

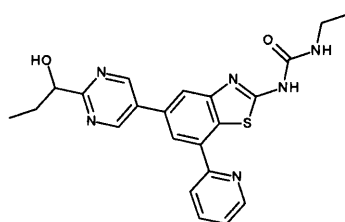


57;

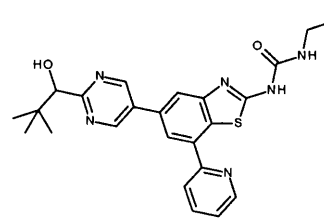
30



58;



59;

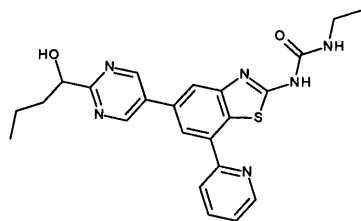


60;

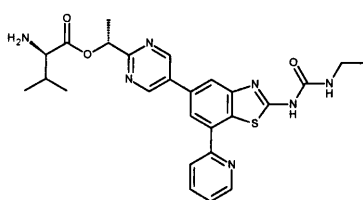
40

【 0 1 4 2 】

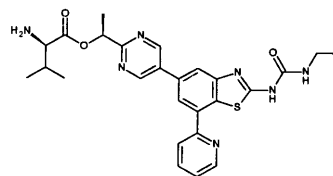
【化 3 4 - 6】



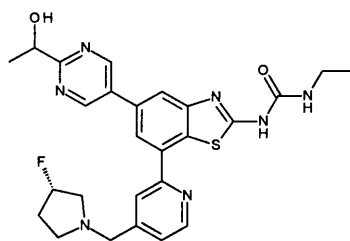
61;



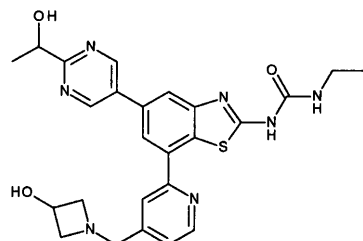
62;



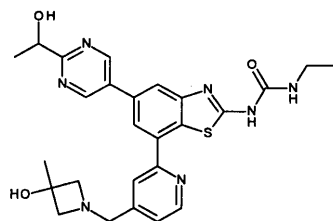
63;



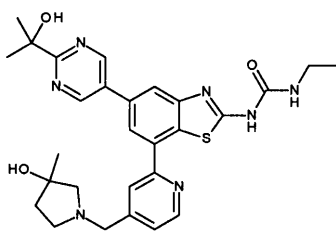
64;



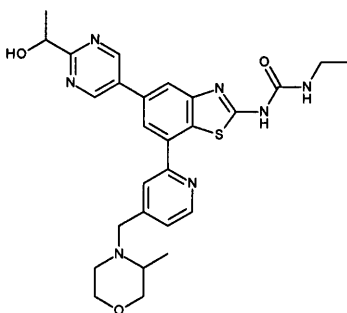
65;



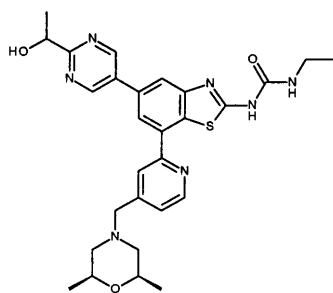
66;



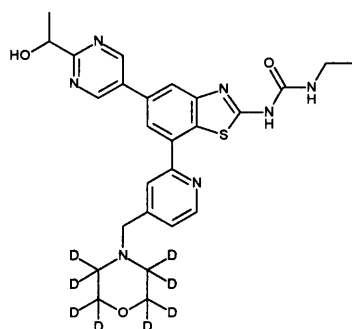
67;



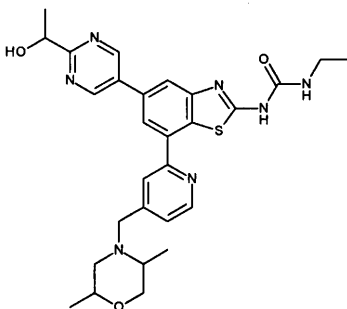
68;



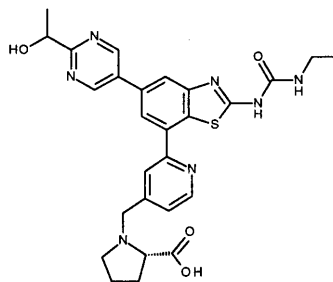
69;



70;



71;



72;

10

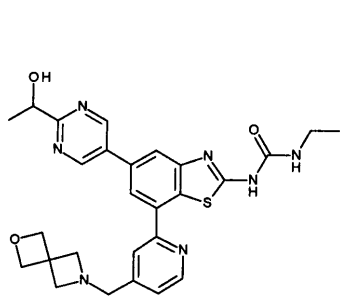
20

30

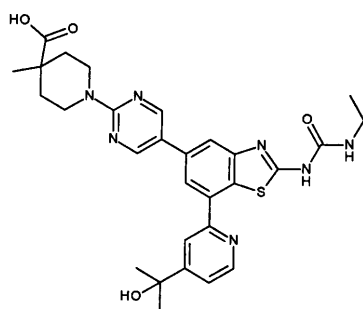
40

【 0 1 4 3 】

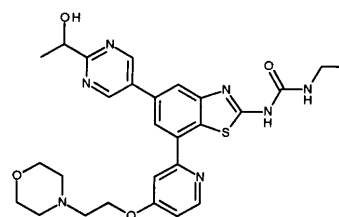
【化 3 4 - 7】



73;

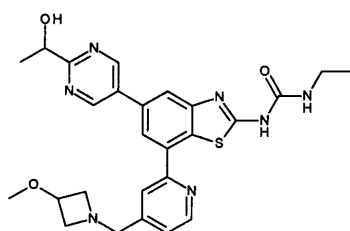


74;

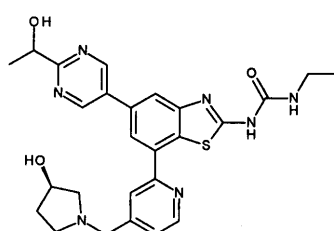


75;

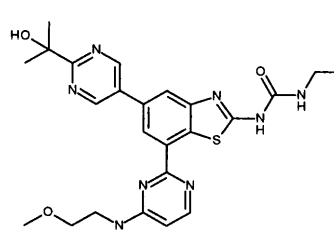
10



76;

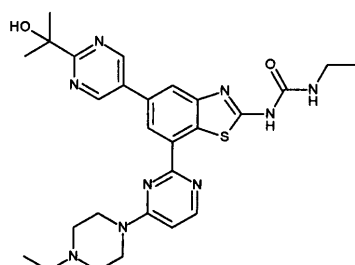


77;

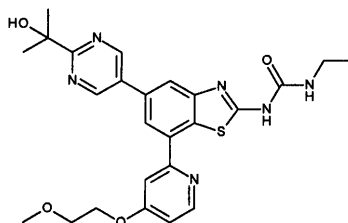


78;

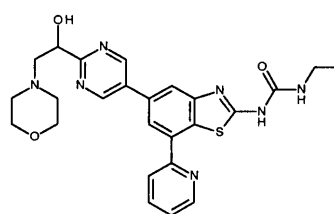
20



79;

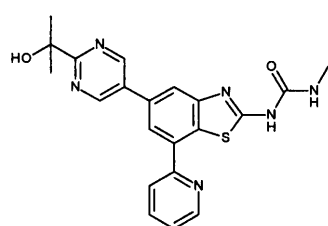


80;

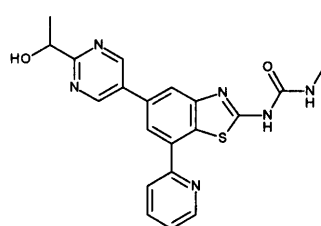


81;

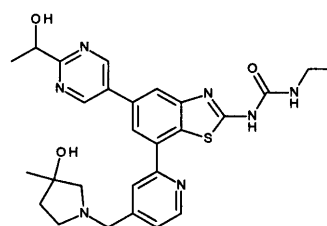
30



82;

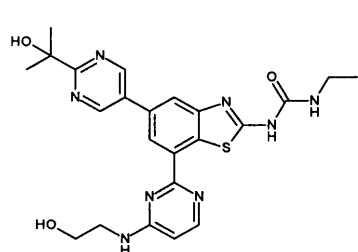


83;

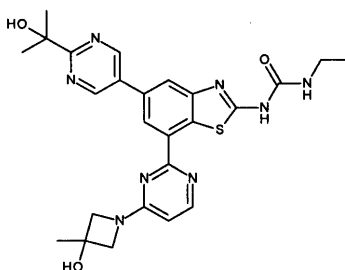


84;

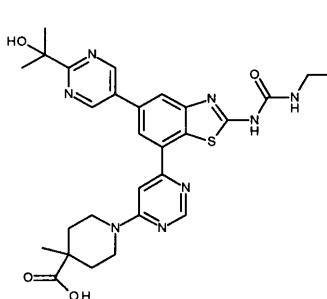
40



85;



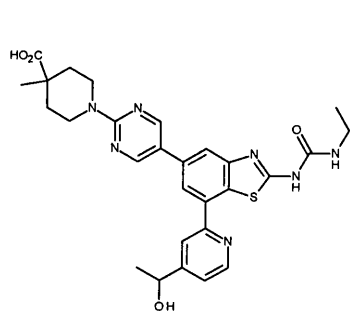
86;



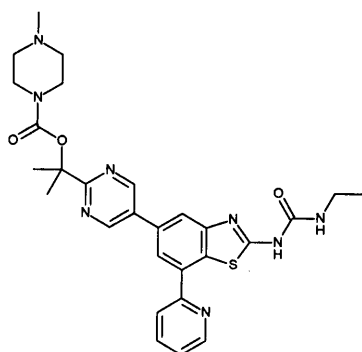
87;

【 0 1 4 4】

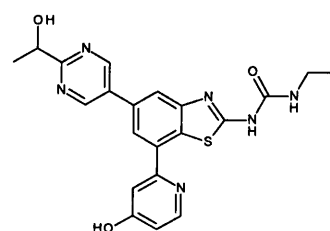
【化 3 4 - 8】



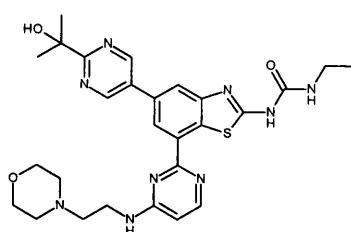
88;



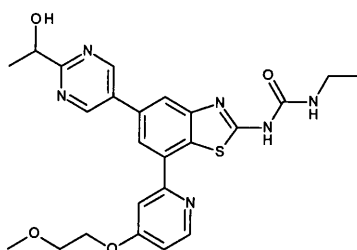
89;



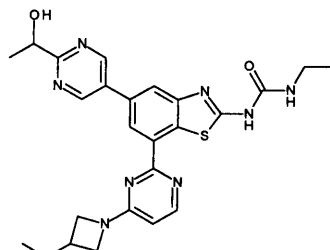
90;



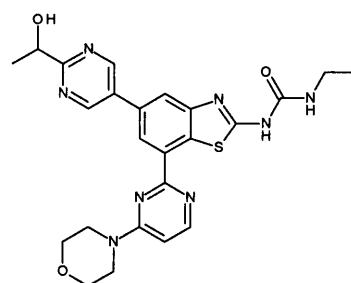
91;



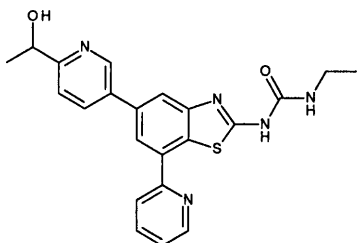
92;



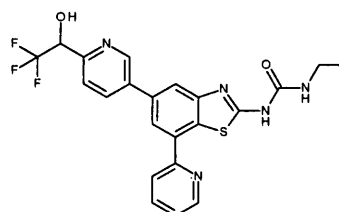
93;



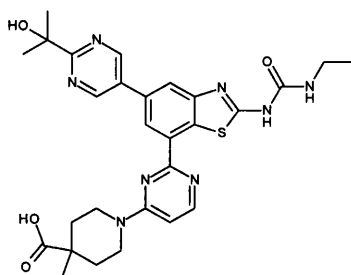
94;



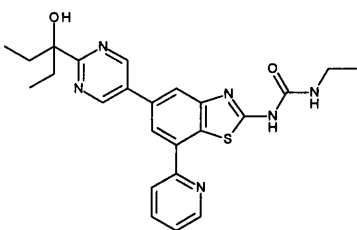
95;



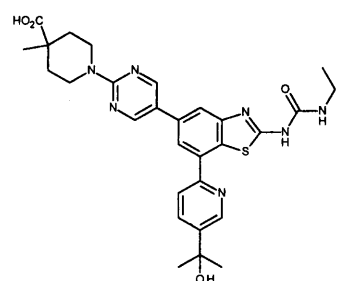
96;



97;



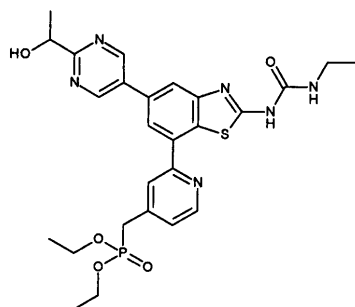
98;



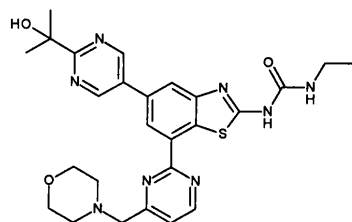
99;

【 0 1 4 5】

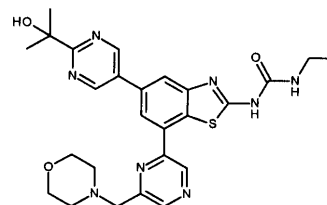
【化 3 4 - 9】



100;

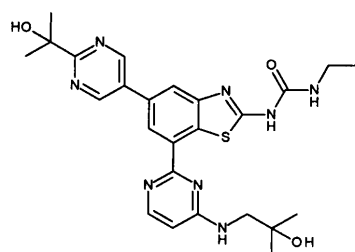


101;

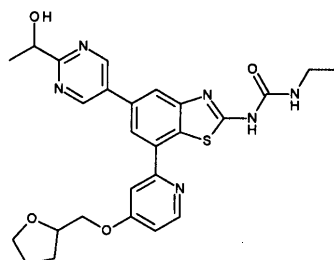


102;

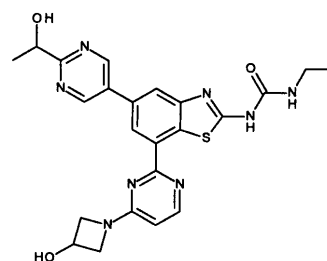
10



103;

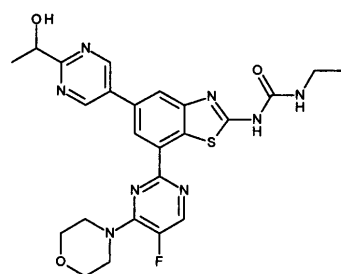


104;

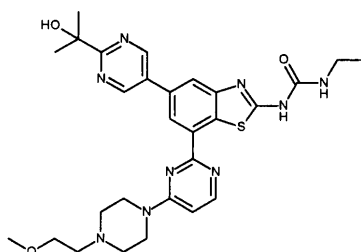


105;

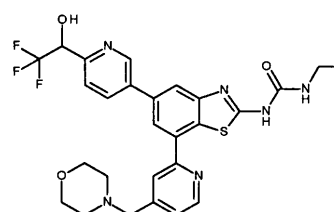
20



106;

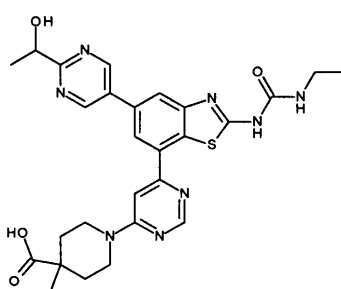


107;

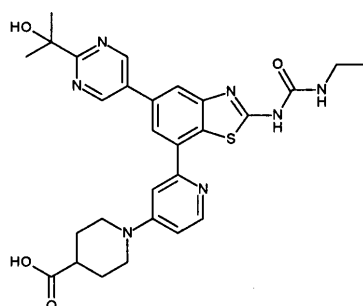


108;

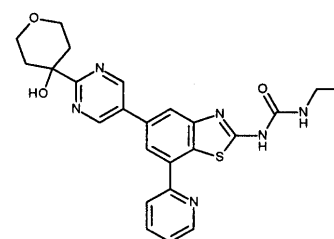
30



109;



110;

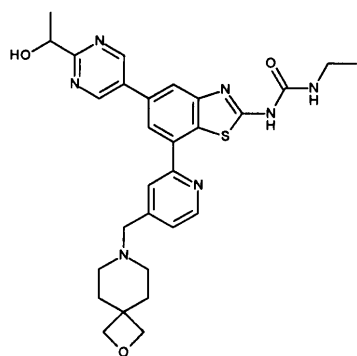


111;

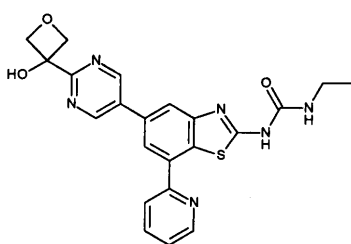
40

【 0 1 4 6 】

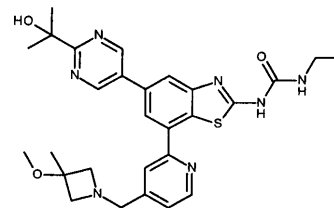
【化 3 4 - 1 0】



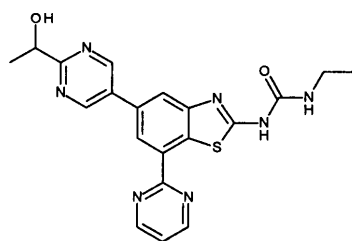
112;



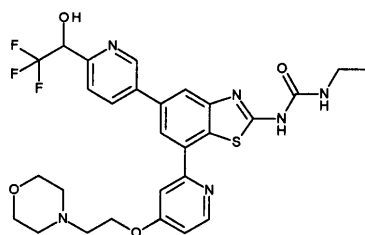
113;



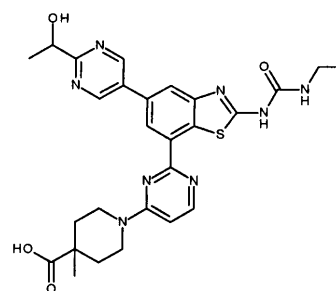
114;



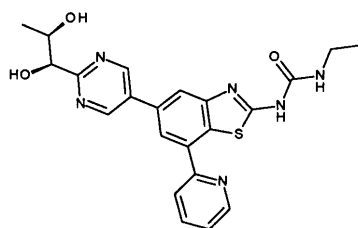
115;



116;

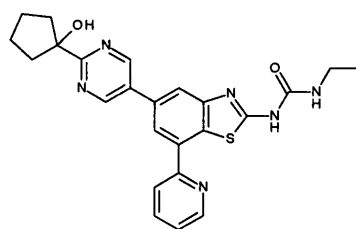


117;

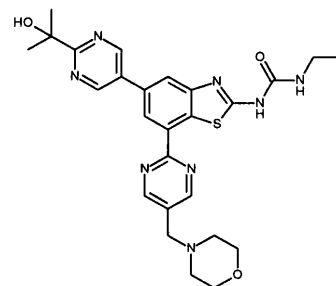


(混合物 シス-ジール)

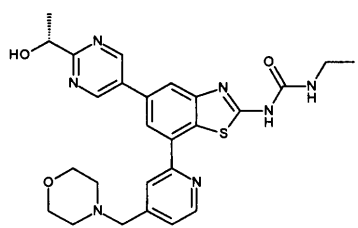
118;



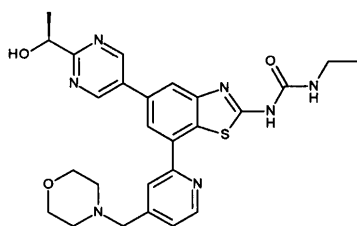
119;



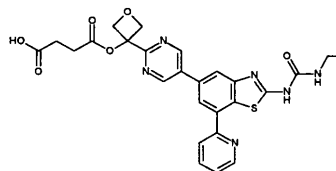
120;



121;



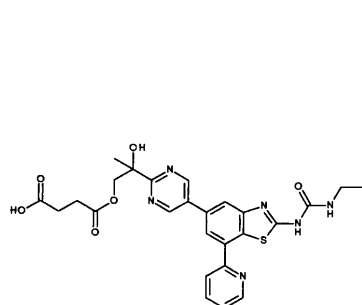
122;



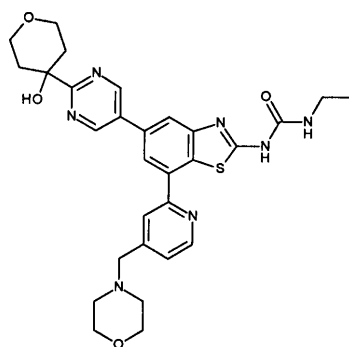
123;

【 0 1 4 7】

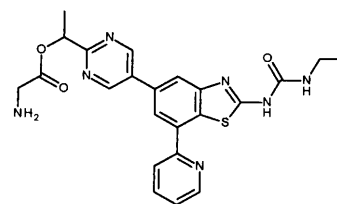
【化 3 4 - 1 1】



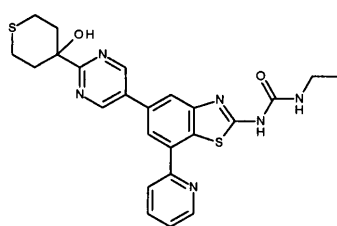
124;



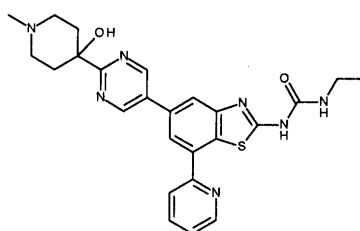
125;



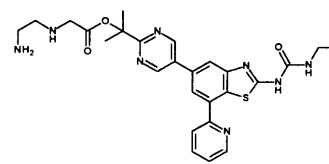
126;



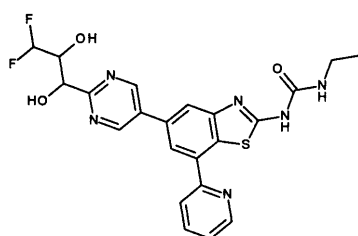
127;



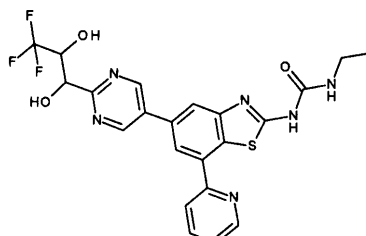
128;



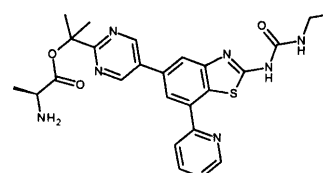
129;



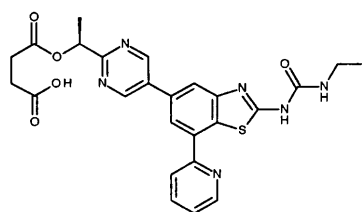
130;



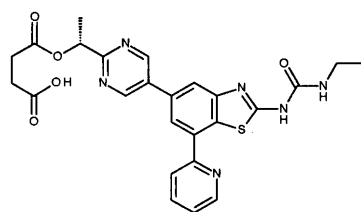
131;



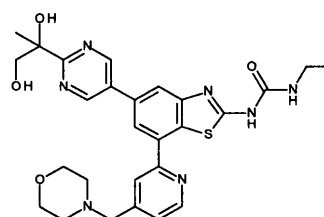
132;



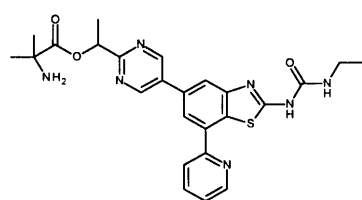
133;



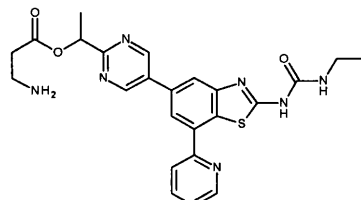
134;



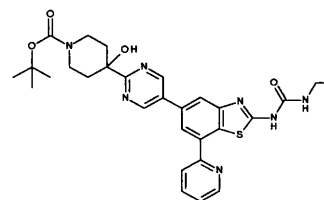
135;



136;



137;



138;

【 0 1 4 8 】

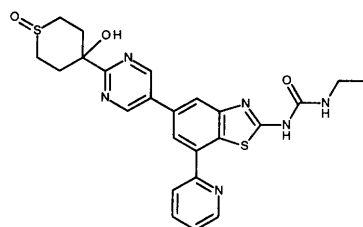
10

20

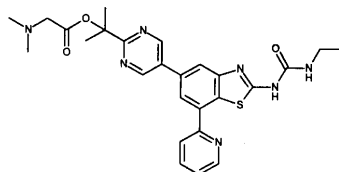
30

40

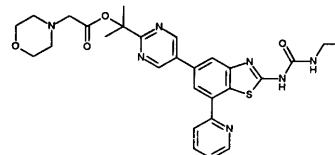
【化 3 4 - 1 2】



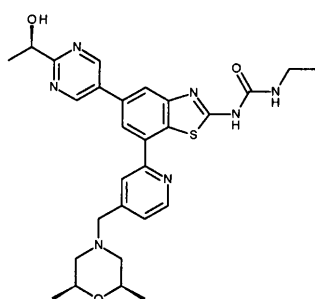
139;



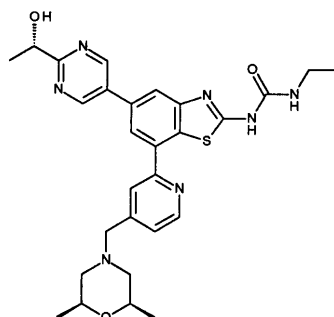
140;



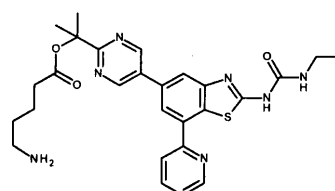
141;



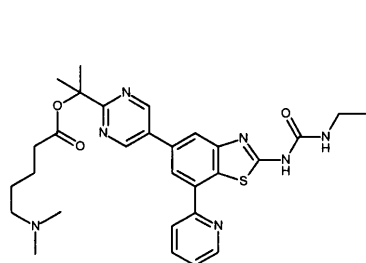
142;



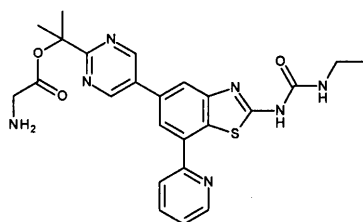
143;



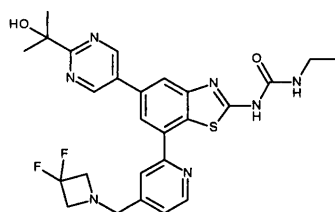
144;



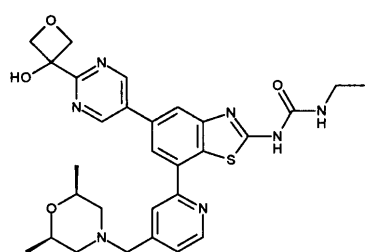
145;



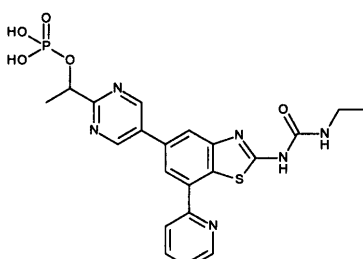
146;



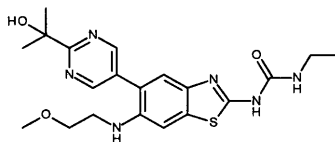
147;



148;



149;



150;

10

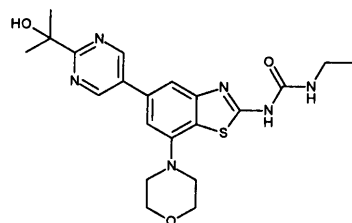
20

30

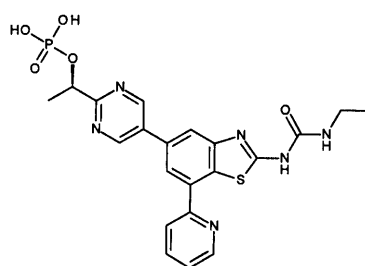
40

【 0 1 4 9 】

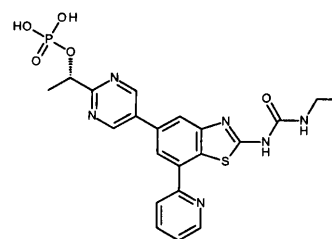
【化 3 4 - 1 3】



151;

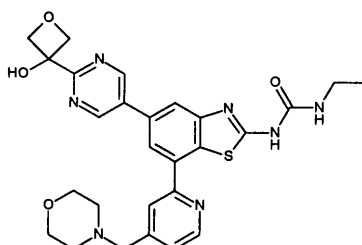


152;

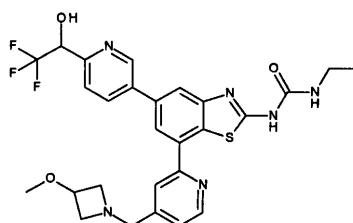


153;

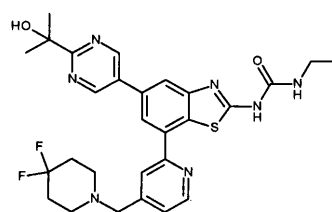
10



154;

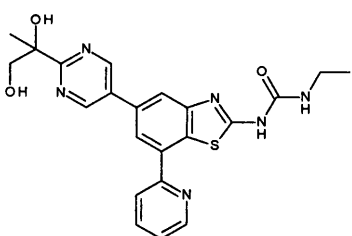


155;

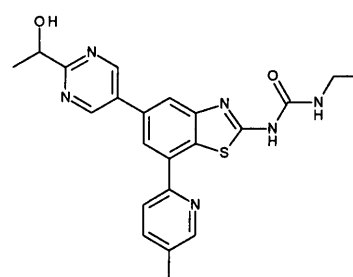


156;

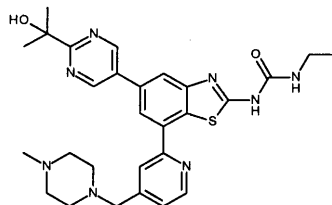
20



157;

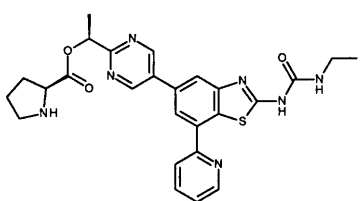


158;

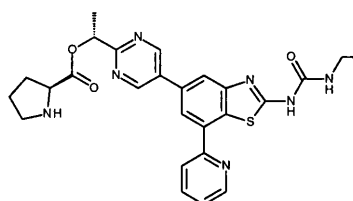


159;

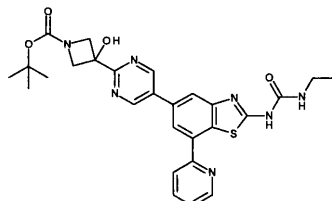
30



160;

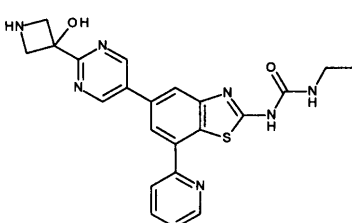


161;

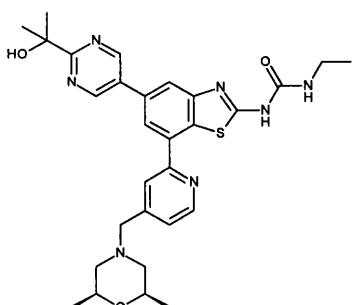


162;

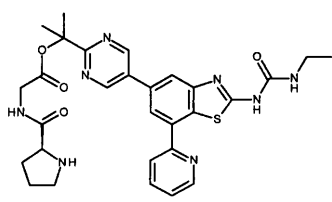
40



163;



164;

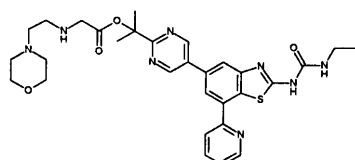


165;

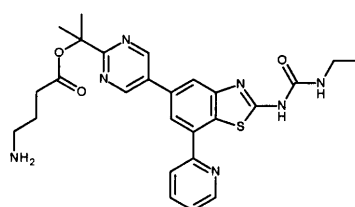
【 0 1 5 0 】

CC(C)C1=CN=C(C2=CC=C(C=C2)C3=NC(=N2)NC(=O)NCC)C=C1C(=O)N4CCCC4CCNCC(=O)Nc1nc2cc(ccc2n1)-c3cc4nc(ccc4n3)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359C3CC(C)Oc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nc(NC(=O)NCC)s3-c4nc(C(C)O)nc4

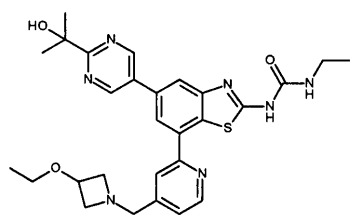
10

CC(C)C(=O)OCCNC(=O)OCCNC(=O)Nc1nc2cc(ccc2s1)-c1ccc(cc1-c1ccncc1)-c1ccncc1CC(C)(C)OC(=O)CC(N)C(=O)O

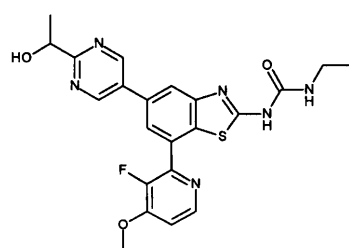
171;

CCNC(=O)Nc1nc2c(cc1)cc(cc2c3cccnc3)C4=CN=C(C5C(O)C(=O)CC54)C=NCCNC(=O)Nc1nc2c(c(s2)-c3ccccc3n1)c4ccc(cc4C5=CN=CN=C5C6(O)CCCCN6)

174;

CC(C)(O)c1nc2cc3c(cc2n1)c4cc(OC)ccc4s3NC(=O)NCCCC(C)(O)c1ncnc(c1)-c2cc3nc(NC(=O)NCC)sc3cc2F

177;

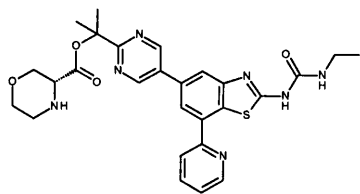
CCNC(=O)Nc1nc2c(cc1sc2-c1ccc2ccccc2n1)cc(C(C)(C)OC(=O)NCC(=O)O)cn3ccccc13CC(C)(C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)C(=O)N3CCNCC3C4=CN=CN=C4C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6C7=NC(=N6)NC(=O)NCC

180;

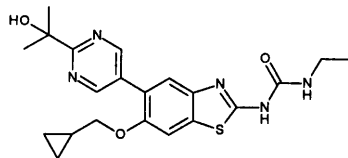
40

【 0 1 5 1 】

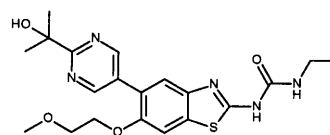
【化 3 4 - 1 5】



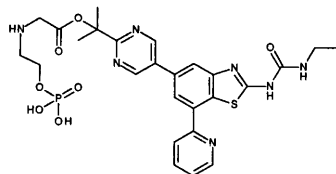
181;



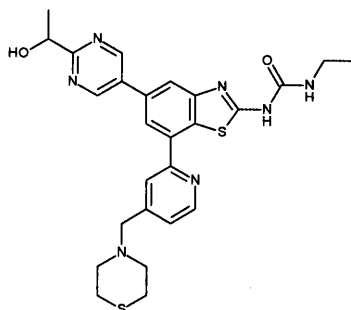
182;



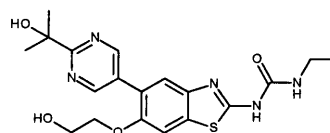
183;



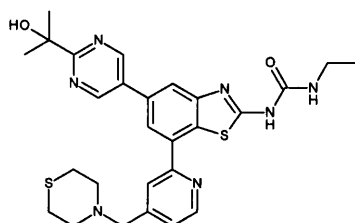
184;



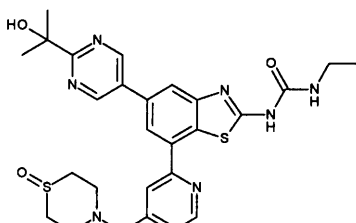
185;



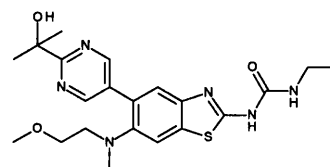
186;



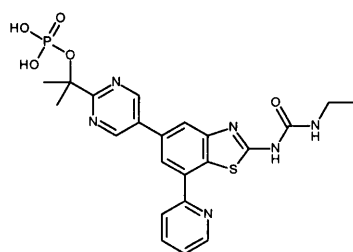
187;



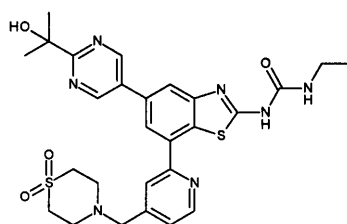
188;



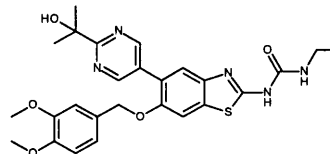
189;



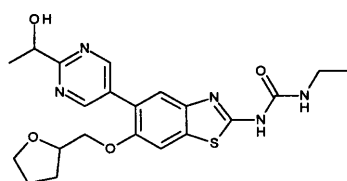
190;



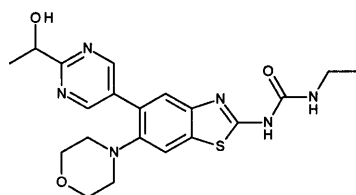
191;



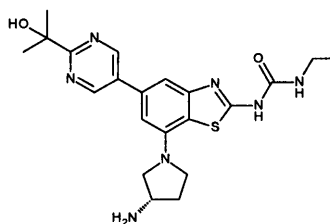
192;



193;



194;



195;

10

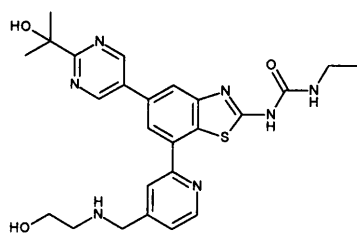
20

30

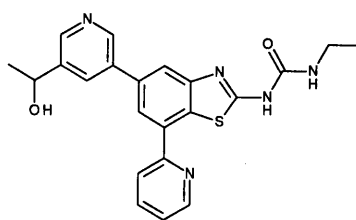
40

【 0 1 5 2】

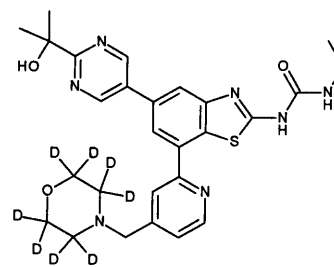
【化 3 4 - 1 6】



196;

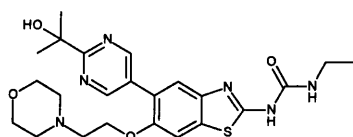


197;

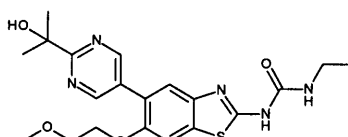


198;

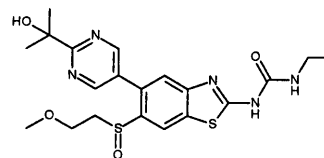
10



199;

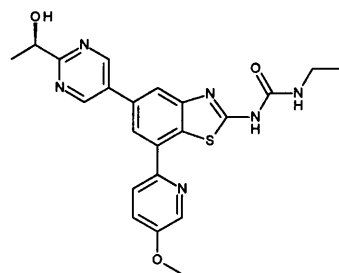


200;



201; および

20



202;

【 0 1 5 3】

、それらの塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体、エステル、カルバメート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびプロドラッグのいずれか1つからなる群から選択され、ここで、化合物1~202は、次のように命名される：

30

【 0 1 5 4】

【表 1 - 1】

- 1) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 2) 1-エチル-3-[7-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 3) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 4) 1-エチル-3-[6-フルオロ-5-[6-[ヒドロキシ(3-ピリジル)メチル]-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 5) 1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 6) 1-エチル-3-[5-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 7) 1-[5-[2-[(1S*,2R*)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (混合物 1-[5-[2-[(1S,2R)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; および 1-[5-[2-[(1R,2S)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア); 20
- 8) 1-[5-[2-[(3R*,4S*)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (混合物 1-[5-[2-[(3R,4S)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; および 1-[5-[2-[(3S,4R)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア); 30
- 9) 1-エチル-3-[5-[4-(1-ヒドロキシエチル)トリアゾール-1-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 10) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-ピリミジン-2-イル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 40
- 11) 1-エチル-3-[5-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾール-1-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 12) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 2】

- 13) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシ・1・メチル・エチル)ピリミジン・5・イル]・7・(メトキシメチル)・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 14) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシエチル)ピリミジン・5・イル]・7・[(6・メチル・3・ピリジル)メトキシ]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 15) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシエチル)ピリミジン・5・イル]・7・[4・(メチルスルファニルメチル)・2・ピリジル]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア; 10
- 16) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシエチル)ピリミジン・5・イル]・7・[4・(メチルスルフィニルメチル)・2・ピリジル]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 17) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシエチル)ピリミジン・5・イル]・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 18) 1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]エチル 4・メチルピペラジン・1・カルボキシレート;
- 19) 4・[1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]エトキシ]・4・オキソ・ブタン酸; 20
- 20) O4・[1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]・1・メチル・エチル] O1・メチル ブタンジオエート;
- 21) 4・[1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]・1・メチル・エトキシ]・4・オキソ・ブタン酸;
- 22) 1・エチル・3・[5・[2・[(1R)・1・ヒドロキシエチル]ピリミジン・5・イル]・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 23) 1・エチル・3・[5・[2・[(1S)・1・ヒドロキシエチル]ピリミジン・5・イル]・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア; 30
- 24) 1・エチル・3・[5・[6・[ヒドロキシ・(1・メチルイミダゾール・2・イル)メチル]・3・ピリジル]・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 25) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシ・1・メチル・エチル)ピリミジン・5・イル]・7・[5・(モルホリノメチル)・2・ピリジル]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 26) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシ・1・メチル・エチル)ピリミジン・5・イル]・7・[4・(ピロリジン・1・イルメチル)・2・ピリジル]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア; 40
- 27) 1・エチル・3・[5・[6・(1・ヒドロキシ・1・メチル・エチル)・3・ピリジル]・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 28) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシ・1・メチル・エチル)ピリミジン・5・イル]・7・[4・(モルホリノメチル)・2・ピリジル]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;

【 0 1 5 6 】

【表 1 - 3】

- 29) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 30) 1-エチル-3-[7-[4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 31) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 32) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 33) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(1-モルホリノエチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 34) 1-[7-[4-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; 20
- 35) 1-エチル-3-[7-[4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 36) 1-エチル-3-[7-[4-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 30
- 37) 1-[7-[4-[(3,3-ジフルオロ-1-ピペリジル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 38) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(3-モルホリノプロポキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 39) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-ピラジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 40) 1-[5-[2-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; 40
- 41) 1-[7-(ジメチルアミノメチル)-6-ヒドロキシ-5-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;

【 0 1 5 7 】

【表 1 - 4】

- 42) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 43) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(6-メチルピリミジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 44) 1-エチル-3-[6-ヒドロキシ-5-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-ピリジル]-7-(モルホリノメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 45) 1-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-3-ピリジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 46) 2-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-3-ピリジル]酢酸;
- 47) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 48) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)チアゾール-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 49) 1-エチル-3-[5-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピラジン-2-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 50) 1-[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-4-ピリジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸; 30
- 51) 1-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-2-ピリジル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 52) 1-[4-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 53) 1-[7-[4-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; 40
- 54) 4-[[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-4-ピリジル]アミノ]-1-メチル-シクロヘキサンカルボン酸;
- 55) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 5】

- 56) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[5-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 57) 1-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-プロピル-ウレア;
- 58) 1-[5-[2-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 59) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシプロピル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 60) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 61) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシブチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア
- 62) [(1R)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] (2R)-2-アミノ-3-メチル-ブタノエート;
- 63) [(1S)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] (2R)-2-アミノ-3-メチル-ブタノエート;
- 64) 1-エチル-3-[7-[4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 65) 1-エチル-3-[7-[4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 66) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 67) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-ピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 68) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-メチルモルホリン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 69) 1-[7-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 70) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-オクタジュウテリオモルホリン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

10

20

30

40

【表 1 - 6】

- 71) 1-[7-[4-[(2,5-ジメチルモルホリン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 72) (2S)-1-[[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボン酸;
- 73) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 74) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 75) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 76) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 77) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 78) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-メトキシエチルアミノ)ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 79) 1-エチル-3-[7-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 80) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-メトキシエトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 81) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-2-モルホリノ-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 82) 1-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-メチル-ウレア;
- 83) 1-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-メチル-ウレア;
- 84) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-ヒドロキシ-3-メチル-ピロリジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【 0 1 6 0 】

【表 1 - 7】

- 85) 1-エチル-3-[7-[4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリミジン-2-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 86) 1-エチル-3-[7-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 87) 1-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸; 10
- 88) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-[4-(1-ヒドロキシエチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 89) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート; 20
- 90) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(4-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 91) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-モルホリノエチルアミノ)ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 92) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-メトキシエトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 93) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 30
- 94) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(4-モルホリノピリミジン-2-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 95) 1-エチル-3-[5-[6-(1-ヒドロキシエチル)-3-ピリジル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 96) 1-エチル-3-[7-(2-ピリジル)-5-[6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 97) 1-[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸; 40
- 98) 1-エチル-3-[5-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ-プロピル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 8】

- 99) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 100) 1-[7-[4-(ジエトキシホスホリルメチル)-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 101) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 102) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[6-(モルホリノメチル)ピラジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 103) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 104) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 105) 1-エチル-3-[7-[4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 106) 1-エチル-3-[7-(5-フルオロ-4-モルホリノ-ピリミジン-2-イル)-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 107) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 30
- 108) 1-エチル-3-[7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-5-[6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 109) 1-[6-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 110) 1-[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]-4-ピリジル]ピペリジン-4-カルボン酸; 40
- 111) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 112) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 9】

- 113) 1-エチル-3-[5-[2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 114) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(3-メトキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 115) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-ピリミジン-2-イル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 10
- 116) 1-エチル-3-[7-[4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]-5-[6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル)-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 117) 1-[2-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸;
- 118) 1-[5-[2-[(1R*,2R*)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (混合物 1-[5-[2-[(1R,2R)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; および 1-[5-[2-[(1S,2S)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア); 20
- 119) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 120) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[5-(モルホリノメチル)ピリミジン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 30
- 121) 1-エチル-3-[5-[2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 122) 1-エチル-3-[5-[2-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 123) 4-[3-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]オキセタン-3-イル]オキシ-4-オキソ-ブタン酸;
- 124) 4-[2-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-4-オキソ-ブタン酸; 40
- 125) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 126) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル 2-アミノアセテート;

【表 1 - 10】

- 127) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロチオピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 128) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシ-1-メチル-4-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 129) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-(2-アミノエチルアミノ)アセテート; 10
- 130) 1-[5-[2-[(1R*,2S*)-3,3-ジフルオロ-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (混合物 1-[5-[2-[(1R,2S)-3,3-ジフルオロ-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; および 1-[5-[2-[(1S,2R)-3,3-ジフルオロ-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア);
- 131) 1-エチル-3-[7-(2-ピリジル)-5-[2-[(1R*,2S*)-3,3,3-トリフルオロ-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (混合物 1-エチル-3-[7-(2-ピリジル)-5-[2-[(1R,2S)-3,3,3-トリフルオロ-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; および 1-エチル-3-[7-(2-ピリジル)-5-[2-[(1S,2R)-3,3,3-トリフルオロ-1,2-ジヒドロキシ-プロピル]ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア); 20
- 132) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] (2S)-2-アミノプロパノエート;
- 133) 4-[(1S)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エトキシ]-4-オキソ-ブタン酸; 30
- 134) 4-[(1R)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エトキシ]-4-オキソ-ブタン酸;
- 135) 1-[5-[2-(1,2-ジヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 136) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル 2-アミノ-2-メチル-プロパノエート;
- 137) 1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル 3-アミノプロパノエート; 40
- 138) tert-ブチル 4-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレー
ト;

【0164】

【表 1 - 1 1】

- 139) 1・エチル・3・[5・[2・(4・ヒドロキシ・1・オキソ・チアン・4・イル)ピリミジン・5・イル]・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 140) [1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]・1・メチル・エチル] 2・(ジメチルアミノ)アセテート;
- 141) [1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]・1・メチル・エチル] 2・モルホリノアセテート; 10
- 142) 1・[7・[4・[(2R,6S)・2,6・ジメチルモルホリン・4・イル]メチル]・2・ピリジル]・5・[2・[(1R)・1・ヒドロキシエチル]ピリミジン・5・イル]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]・3・エチル・ウレア;
- 143) 1・[7・[4・[(2R,6S)・2,6・ジメチルモルホリン・4・イル]メチル]・2・ピリジル]・5・[2・[(1S)・1・ヒドロキシエチル]ピリミジン・5・イル]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]・3・エチル・ウレア;
- 144) [1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]・1・メチル・エチル] 5・アミノペンタノエート; 20
- 145) [1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]・1・メチル・エチル] 5・(ジメチルアミノ)ペンタノエート;
- 146) [1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]・1・メチル・エチル] 2・アミノアセテート;
- 147) 1・[7・[4・[(3,3・ジフルオロアゼチジン・1・イル)メチル]・2・ピリジル]・5・[2・(1・ヒドロキシ・1・メチル・エチル)ピリミジン・5・イル]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]・3・エチル・ウレア; 30
- 148) 1・[7・[4・[(2R,6S)・2,6・ジメチルモルホリン・4・イル]メチル]・2・ピリジル]・5・[2・(3・ヒドロキシオキセタン・3・イル)ピリミジン・5・イル]・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]・3・エチル・ウレア;
- 149) 1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]エチル ジハイドロジェンホスフェート;
- 150) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシ・1・メチル・エチル)ピリミジン・5・イル]・6・(2・メトキシエチルアミノ)・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア;
- 151) 1・エチル・3・[5・[2・(1・ヒドロキシ・1・メチル・エチル)ピリミジン・5・イル]・7・モルホリノ・1,3・ベンゾチアゾール・2・イル]ウレア; 40
- 152) [(1R)・1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]エチル] ジハイドロジェンホスフェート;
- 153) [(1S)・1・[5・[2・(エチルカルバモイルアミノ)・7・(2・ピリジル)・1,3・ベンゾチアゾール・5・イル]ピリミジン・2・イル]エチル] ジハイドロジェンホスフェート;

【表 1 - 1 2】

- 154) 1-エチル-3-[5-[2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 155) 1-エチル-3-[7-[4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[6-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-エチル]-3-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 156) 1-[7-[4-[(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; 10
- 157) 1-[5-[2-[1,2-ジヒドロキシ-1-メチル-エチル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 158) 1-エチル-3-[5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-(5-メチル-2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 159) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 160) [(1S)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] (2S)-ピロリジン-2-カルボキシレート;
- 161) [(1R)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] (2S)-ピロリジン-2-カルボキシレート;
- 162) tert-ブチル 3-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボキシレート; 30
- 163) 1-エチル-3-[5-[2-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 164) 1-[7-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 165) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-[[2S]-ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]アセテート; 40
- 166) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] (2S)-ピロリジン-2-カルボキシレート;
- 167) 4-[3-[5-[7-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]メチル]-2-ピリジル]-2-(エチルカルバモイルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]オキセタン-3-イル]オキシ-4-オキソ-ブタン酸;

【表 1 - 1 3】

- 168) 1-エチル-3-[7-[5-(1-ヒドロキシエチル)-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 169) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-(2-モルホリノエチルアミノ)アセテート;
- 170) 2-[[2-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エトキシ]-2-オキソ-エチル]アミノ]酢酸; 10
- 171) (2S)-2-アミノ-4-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エトキシ]-4-オキソ-ブタン酸;
- 172) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 4-アミノブタノエート;
- 173) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 174) 1-エチル-3-[5-[2-(4-ヒドロキシ-4-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 175) 1-[7-[4-[(3-エトキシアゼチジン-1-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 176) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 177) 1-エチル-3-[6-フルオロ-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 30
- 178) 1-エチル-3-[7-(3-フルオロ-4-メトキシ-2-ピリジル)-5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 179) 3-[[2-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エトキシ]-2-オキソ-エチル]アミノ]プロパン酸;
- 180) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] (3R)-ピロリジン-3-カルボキシレート; 40
- 181) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] (3R)-モルホリン-3-カルボキシレート;

【 0 1 6 7】

【表 1 - 1 4】

- 182) 1-[6-(シクロプロピルメトキシ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 183) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-メトキシエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 184) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 2-(2-ホスホノオキシエチルアミノ)アセテート; 10
- 185) 1-エチル-3-[5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-[4-(チオモルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 186) 1-エチル-3-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 187) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(チオモルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 20
- 188) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 189) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 190) [1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] ジハイドロジェンホスフェート;
- 191) 1-[7-[4-[(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア; 30
- 192) 1-[6-[(3,4-ジメトキシフェニル)メトキシ]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 193) 1-エチル-3-[5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 194) 1-エチル-3-[5-[2-[1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-6-モルホリノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; 40
- 195) 1-[7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア;
- 196) 1-エチル-3-[7-[4-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]-2-ピリジル]-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;

【表 1 - 15】

- 197) 1-エチル-3-[5-[5-(1-ヒドロキシエチル)-3-ピリジル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 198) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-オクタジュウテリオモルホリン-4-イル)メチル]-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 199) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-モルホリノエトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 200) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-メトキシエチルスルファニル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア;
- 201) 1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-メトキシエチルスルフィニル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア; および
- 202) 1-エチル-3-[5-[2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア。

10

20

【0169】

さらなる特定の態様において、これらの化合物およびそれらの塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体ならびにそれらの重水素化された形態のエステル、好ましくはエステルプロドラッグが好ましい。さらにもう一つのさらなる特定の態様において、これらの化合物およびそれらの塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体ならびにそれらの重水素化された形態のホスフェート、好ましくはホスフェートプロドラッグが好ましい。

【0170】

したがって、一つの態様において、本化合物は、化合物18、19、20、21、62、63、123、126、129、132、133、134、136、137、140、141、144、145、146、149、152、153、160、161、165、166、167、169、170、171、172、179、180、181、184および190、それらの塩、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体ならびにそれらの重水素化された形態のいずれか1つからなる群から選択されるエステルまたはホスフェートである。

30

【0171】

好ましくは、式(1)の化合物の塩は、医薬的に許容な塩であるが、非医薬的に許容な塩も、それらが医薬的に許容な塩の製造における中間体として役立つので、本発明の範囲の中にあると理解されるであろう。

【0172】

適当な医薬的に許容な塩は、次のものに限定されないが、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸および臭化水素酸のような医薬的に許容な無機酸の塩、または酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、ゲンチシン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、パモン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸および吉草酸のような医薬的に許容な有機酸の塩を含む。

40

【0173】

塩基塩は、次のものに限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アンモニウムのような医薬的に許容なカチオンと一緒に形成される塩、トリエチルアミンから形成される塩のようなアルキルアンモニウム、エタノールアミ

50

ンと一緒に形成される塩のようなアルコキシアンモニウムおよびエチレンジアミン、コリンまたはアルギニン、リシンもしくはヒスチジンのようなアミノ酸から形成される塩を含む。医薬的に許容な塩のタイプおよびそれらの形成に関する一般的情報は、当業者に公知であり、"Handbook of Pharmaceutical salts" P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 第1版, 2002, Wiley-VCHのような一般的教科書に記載されているとおりである。

【0174】

塩基性の窒素-含有基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルクロライド、プロマイドおよびアイオダイドのような低級アルキルハライド；ジメチルおよびジエチル硫酸のようなジアルキル硫酸；およびアルキルホスホネートまたはホスホルアミデートのようなその他のような作用剤で4級化されうる。

10

ヒドロキシ基は、酢酸および2,2-ジメチルプロピオン酸のような低級アルキルカルボン酸を含むグループを用いてエステル化されうるか、またはメチルスルホン酸のようなアルキルスルホン酸を含むグループを用いてスルホン化されうるか、またはメチレンホスホン酸のようなアルキルホスホン酸を含むグループを用いてリン酸化されうるか、またはホスホン酸エステル、ホスフィン酸エステルもしくはリン酸エステルに直接結合しうる。

【0175】

式Iの化合物は、不斉中心を有しうる、それゆえ、1以上の立体異性体の形態で存在することができることが認識されるであろう。したがって、本発明は、1以上の不斉中心での実質的に純粋な異性体の化合物、例えば、約95%または97% eeのような約90% eeより大きい、または99% eeより大きい化合物、ならびにラセミ混合物を含むそれらの混合物にも関する。そのような異性体は、例えばキラル中間体を用いる不斉合成、またはキラル分割により製造されうる。

20

【0176】

この発明は、式(I)の化合物のプロドラッグも含む。遊離のアミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボン酸基を有する式(I)の化合物は、プロドラッグに変換されうる。

カルバメート、ホスホネート、サルフェートおよびアミノ酸およびジペプチドから誘導されるものを含むエステル基のようなヒドロキシ基ならびにプロドラッグ部分の加水分解または内部環化によって親化合物を放出することが意図された部分のプロドラッグが特に好ましい。

【0177】

組成物

30

式(I)の化合物、その塩、異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像体およびそれらのプロドラッグを含む組成物も提供される。

好ましくは、前記組成物は、医薬的に許容な担体、希釈剤または賦形剤をさらに含む。

【0178】

本発明の組成物は、医薬製剤の技術分野でよく知られた技術により、例えば、慣用の固体もしくは液体のビヒクル(vehicle)または希釈剤、ならびに所望の投与様式に適したタイプの医薬的添加剤（例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、着香剤等）を用いて製剤化されうる。

【0179】

40

医薬製剤は、経口、直腸、鼻、（頬側および舌下を含む）局所、腔または（筋肉内、皮下、静脈内を含む）非経口投与用または吸入もしくは吹込(insufflation)による投与に適した形態の製剤を含む。したがって、本発明の化合物は、慣用の補助剤(adjuvant)、担体または希釈剤と共に、医薬組成物およびその投薬単位の形態中に入れられ、そのような形態で、あらゆる経口使用のための、錠剤もしくは充填カプセル剤のような固体として、または溶液、懸濁液、乳液、エリキシルもしくはそれらを充填されたカプセル剤としての液体として、直腸投与用の坐剤の形態；または（皮下を含む）非経口使用のための無菌注射溶液の形態で用いられうる。

【0180】

一つの態様において、本発明の組成物は、経口投与および/または静脈内(IV)投与用に

50

製剤化される。

もう一つの態様において、本発明の組成物は、別の抗菌剤と組み合わせて投与されるか、または別の抗菌剤をさらに含む。

【0181】

適当な抗菌剤は、当業者によく知られており、ペニシリン類、セファロスポリン類、カルバペネム類、モノバクタム類、 β -ラクタム類、グリコペプチド類、アミノグリコシド類、テトラサイクリン類、マクロライド類、ケトライド類、キノロン類、フルオロキノロン類、オキサゾリジノン類、クマリン類、シクロチアリジン類、バンコマイシンおよびそれらの誘導体を含む。

【0182】

治療方法

本発明は、細菌感染症に罹患している対象への、式(1)の化合物または医薬的に許容なその塩の投与を含む、細菌感染症の治療方法を提供する。

本発明の化合物は、あらゆる適当な手段、例えば経口的、皮下、静脈内、筋肉内もしくは嚢内注入によるような非経口的、または注入法（例えば、無菌の注射可能な水溶液もしくは非水溶液または懸濁液として）により投与されう。

【0183】

本発明は、細菌感染症の治療における使用のための、式(1)の化合物またはその医薬的に許容な塩も提供する。

「有効量」の用語は、研究者、獣医、医師またはその他の臨床医により求められる、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き起こすであろう対象組成物の量を意味する。

【0184】

本明細書中で用いられる「組成物」の用語は、特定の成分を特定の量で含む生成物、ならびに特定量での特定の成分の組合せから直接的または間接的に生じるあらゆる生成物を含むことが意図される。「医薬的に許容な」によって、担体、希釈剤または賦形剤が、製剤中の他の成分と共存できなければならないこと、およびその受容者に有害であってはならないことが意味される。

【0185】

「～の投与」およびまたは「～を投与すること」の用語は、処置の必要な個体に本発明の化合物を与えることを意味すると理解されるべきである。

【0186】

この発明の化合物の投与のための医薬組成物は、都合よく単位投与形態で提示され、薬学の技術分野でよく知られたいずれかの方法により製造されう。全ての方法は、活性成分を1以上の付属の成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般的に、医薬組成物は、活性成分を液体の担体もしくは微粉化した固体の担体または両方と均一にかつ密接に会合させ、必要なら、次いで該生成物を所望の製剤に成形することによって製造される。医薬組成物において、活性な目的化合物は、疾病の過程または状態に対して所望の効果を生じるのに十分な量で含まれる。本明細書で用いられる「組成物」の用語は、特定の成分を特定の量で含む生成物、ならびに特定量での特定の成分の組合せから直接的または間接的に生じるあらゆる生成物を含むことが意図される。

【0187】

医薬組成物は、無菌の注射可能な水性または油性の懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、前で挙げられたこれらの適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、公知の技術により製剤化されう。無菌の注射可能な製剤は、例えば1,3-ブタンジオールの溶液のような、非毒性の非経口で許容な希釈剤または溶媒の無菌の注射可能な溶液または懸濁液であってもよい。用いることができる許容なビヒクルおよび溶媒の中に、水、リンゲル溶液および等張食塩液がある。さらに、溶媒または懸濁化媒体として、無菌の固定油が慣用的に用いられる。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを含む、あらゆる無刺激性の固定油が用いられう。さらに、オレイン酸のような脂肪酸が、注射剤

10

20

30

40

50

の製造において役立つことを見出している。

【0188】

細菌感染症の治療または予防において、適当な投与量レベルは、一般的に、1日当たり、患者の体重1 kg当たり約0.01~500 mgであり、それは単回または複数回の用量で投与できる。経口投与に対して、好ましくは、本組成物は、1.0~1000 ミリグラムの活性成分を含む錠剤の形態で提供される。

【0189】

しかしながら、特定の患者に対する特定の用量レベルおよび投薬の回数は、変化するし、用いられる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、患者の年齢、体重、一般健康、性別、食事、投与の様式および時間、排泄速度、薬物の組合せ、特定の病状の重篤度、ならびに治療を受ける受容者を含む種々の因子に依存するであろうことが理解されるであろう。

10

【0190】

ヒトのような霊長類に加えて、その他の種々の哺乳動物が本発明の方法により治療される。例えば、次のものに限定されないが、雌ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたはその他のウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、齧歯動物もしくはマウス種を含む哺乳動物が、治療される。しかしながら、本方法は、鳥類（例えばニワトリ）のようなその他の種にも実施される。

【0191】

前記方法で処置される対象は、次のものに限定されないが、雌ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたはその他のウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、齧歯動物もしくはマウス種を含む哺乳動物で、好ましくはヒト、男性または女性である。

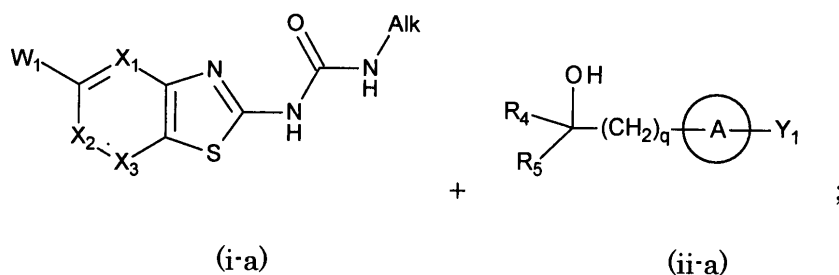
20

【0192】

製造方法

一般的に、本発明の化合物は、以下の方法および実施例におけるそれらの適当な変形または代替を含む、記載されたカップリング条件下で、式(i-a)の中間体を式(ii-a)の前駆体とカップリングさせる：

【化35】

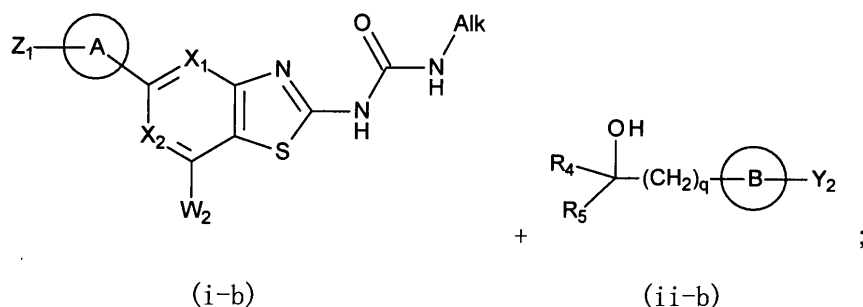


30

【0193】

あるいは、式(i-b)の中間体を式(ii-b)の前駆体とカップリングさせる

【化36】



40

ことによって製造される。本発明の化合物の塩、ラセミ体、鏡像体、エステル、カルバ

50

メート、ホスフェート、サルフェート、重水素化された形態およびそれらのプロドラッグとしての本発明の化合物の形成も記載される。

【0194】

一般的方法A

本発明の化合物は、当業者によく知られているスズキカップリング条件下で製造されうる。適当な条件は、(i) ボロン酸またはそのボロン酸エステル含む前駆体をハロ(具体的には、Cl、BrおよびI)またはトリフレートを含む中間体と(あるいは逆も同様)とカップリングさせること；(ii) 炭酸セシウムまたは炭酸カリウムのような塩基の存在下；(iii) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ のようなパラジウム触媒；および(iv) ジオキサンまたはDMFのような有機溶媒を含む。

10

【0195】

一般的方法B

本発明の化合物は、還元条件下でのケトン部分の2級アルコールへの還元によって製造されうる。適当な条件は、(i) NaBH_4 のような還元剤；および(ii) THFのような有機溶媒を含む。

【0196】

一般的方法C

ジオール部分を含む本発明の化合物は、酸化条件下でのアルケン部分の酸化によって製造されうる。適当な条件は、(i) OsO_4 のような酸化剤；および(ii) ピリジンのような有機溶媒を含む。

20

【0197】

一般的方法D

ジオール部分を含む本発明の化合物は、当業者によく知られたエポキシド開環条件下で製造されうる。

【0198】

一般的方法E

本発明の化合物は、有機金属付加による、アルデヒド部分の2級アルコールへのアルキル化によって製造されうる。適当な条件は、(i) ハロ(アルキル)マグネシウムのようなグリニャール試薬；および(ii) Et_2O のような有機溶媒を含む。

30

【0199】

一般的方法F

本発明の化合物は、当業者によく知られたスティール(Stille)カップリング条件下で製造されうる。適当な条件は、(i) ハロ(具体的には、Cl、BrおよびI)を含む前駆体をトリブチルスズのようなスタンニル化された部分を含む中間体(あるいは逆も同様)とカップリングさせること；(ii) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ のようなパラジウム触媒の存在下；および(iii) DMFのような有機溶媒を含む。

【0200】

一般的方法G

本発明の化合物は、当業者によく知られたチャン-ラム(Chan-Lam)カップリング条件下で製造されうる。適当な条件は、(i) N-H部分を含む前駆体を、ボロン酸を含む中間体(あるいは逆も同様)とカップリングさせること；(ii) 酸素雰囲気中、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ のような銅試薬の存在下を含む。

40

【0201】

一般的方法H

2級または3級アルコール部分のプロドラッグ体を含む本発明の化合物は、当業者によく知られた適当な条件下で形成されうる。プロドラッグ体は、カルバメート、ホスフェートならびにアミノ酸およびジペプチドから誘導されるものを含むエステルを含み、それらを形成するための適当な条件は、以下の実施例に記載される。

【0202】

一般的方法I

50

本発明の化合物は、当業者によく知られたブッフバルト-ハートウィッグ(Buchwald-Hartwig)カップリング条件下で製造されうる。適当な条件は、(i) ハロからなる前駆体をN-H部分からなる中間体(あるいは逆も同様)とカップリングさせること；(ii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ のようなパラジウム触媒の存在下；(iii) Xantphosのような適当なリガンド；(iv) Cs_2CO_3 のような適当な塩基；および(v) 1,4-ジオキサンのような有機溶媒を含む。

【0203】

塩形成方法

本発明の化合物の塩は、例えば、次のような当業者によく知られた条件を用いて形成されうる。

【0204】

一般的な塩形成条件

遊離塩基の原料を、有機溶媒、有機溶媒混合物または有機溶媒水混合物(例えば、DCM、THF、THF/MeOH、EtOH)に溶解または懸濁させ、同じ有機溶媒または有機溶媒混合物中の1または1より多いモル当量での酸の溶液/懸濁液を加える。酸は、ストレートでも加えられる。塩生成物は、室温で沈殿しうるか、あるいは添加が高温でなされ、それに続いて、塩生成物の沈殿を可能にするために冷却されうる。塩生成物の沈殿を可能にするため、アンチ溶媒(例えば、ヘキサン、n-ヘプタン、酢酸イソプロピル)が、酸の添加後に加えてもよく、塩生成物は真空濾過により集められ、適当な有機溶媒で洗浄される。

【0205】

塩酸塩の例

例えば、塩酸塩は、アセトニトリルのような適当な溶媒に本化合物を懸濁させ、2M塩酸水溶液を加えることによって作ることができる。混合物を水で希釈、次いで溶媒の除去が、本化合物の塩酸塩を与える。

【0206】

メタンスルホン酸塩の例

例えば、メタンスルホン酸塩は、アセトニトリルのような適当な溶媒に本化合物を懸濁させ、水中の1当量のメタンスルホン酸を加えることによって作ることができる。溶媒の除去が、本化合物のメタンスルホン酸塩を与える。

【0207】

キラル分離法と合成

本発明の化合物は、当業者によく知られたキラルHPLC条件下、それらのジアステレオ異性体または鏡像体に分離されうる。あるいは、キラル前駆体部分は、ブロックされたアミノ酸、例えばBoc-バリンのようなキラル補助基での誘導体化によりそれらのラセミ体から分割され、ヘプタンのような適当な溶媒からのジアステレオマーの分別結晶化および樹脂上または溶液中での塩基仲介開裂のような、前記補助基の開裂による鏡像異性体前駆体の再構築により分離されうる。鏡像異性的に富んだキラルアルコールの混合物のミツノブタイプの反転も、トリフェニルホスフィンのようなトリアルキル化されたホスフィンとジアルキルアゾジカルボキシレートの存在下、アルコール体を、アミノ酸、例えばBoc-バリンのようなキラル補助基とカップリングさせ、豊富なジアステレオマー混合物を上記のように分別結晶化することによって行うことができる。

【0208】

保護基

反応の間に、多くの部分を保護する必要がある。適当な保護基は、産業界でよく知られており、Protecting Groups in Organic Synthesis, Greene T W, WileyInterscience, New York, 1981のような多くの参考書に記載されている。反応の過程の間に、ヒドロキシおよびアミノ基のような基の保護基に加えて、ウレア部分が、本明細書に記載のいずれかの反応条件下で、例えば5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オンのような保護を必要としうることを理解されたい。

【0209】

官能基相互変換

10

20

30

40

50

さらに、本明細書に記載のいずれかの反応条件下で製造される本発明の化合物は、当業者によく知られた適当な条件下でさら官能基化を受けうることを理解されたい。すなわち、当業者は、化合物の広い多様性が、次のものに限定されないが、ハロゲン、エーテル、ケトン、カルボン酸、エステル、カルボネート、アミン、アミド、ウレア、カルバメート、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、複素環、ヘテロアリアル、任意に置換されたアルキル鎖延長等を含む、ヒドロキシおよびカルボキシレートの官能基相互変換によって提供されうることを理解するであろう。

【実施例】

【0210】

本明細書に記載された発明は、具体的に記載されたもの以外の変形および修飾を起こしやすいことを、当業者は理解するであろう。本発明は、限定なしに、以下の実施例を参照することにより、今、記載される。

【0211】

別に示されていなければ、実施例で用いられる略語は次のとおりである：

略語

Ac:	アセチル
ACN:	アセトニトリル
cfus:	コロニー形成単位
DCM:	ジクロロメタン
DIPEA:	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP:	N,N-ジメチルピリジン-4-アミン
DMF:	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO:	ジメチルスルホキシド
EtOAc:	酢酸エチル
Et ₂ O:	ジエチルエーテル
EtOH:	エタノール
g:	グラム
h:	時間
H ₂ O:	水

【0212】

HPLC:	高速液体クロマトグラフィー	
IPA:	プロパン-2-オール	
kg:	キログラム	
L:	リットル	
LCMS:	液体クロマトグラフィー連結質量分析	
LDA:	リチウム ジイソプロピルアミド	
M:	モル濃度	
mg:	ミリグラム	
min:	分	
mL:	ミリリットル	
MeOH:	メタノール	
mol:	モル	
mmol:	ミリモル	
MS:	質量分析	
NBS:	N-ブロモスクシンイミド	
NMP:	1-メチルピロリジン-2-オン	
NMR:	核磁気共鳴	
Pd(dppf)Cl ₂ :	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II), DCM付加物	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	

10

20

30

40

50

Pd(PPh₃)₄ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
 RT: 室温
 THF: テトラヒドロフラン
 TLC: 薄層クロマトグラフィー

【 0 2 1 3 】

化合物合成

¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance DRX 400, AC 200またはAM 300分光計のいずれかで記録された。スペクトルは、対照として残留溶媒ピークを用いて、重水素化溶媒(CDCI₃、MeOD、DMSO-d₆、CD₃CNまたはアセトン-d₆)中で記録された。ケミカルシフトは、多重度を同定するための次の規約：s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、p (ペンテット)、m (マルチプレット)および前に付けられたbr (ブロード)を用いて、百万分の一(ppm)で、スケールで示される。マスマスペクトル(ESI)は、Micro mass Platform QMSまたはThermo Finnigan LCQ Advantage分光計のいずれかで記録された。

10

【 0 2 1 4 】

フラッシュクロマトグラフィーは、40-63 μmシリカゲル 60 (Merck No. 9385)で行った。自動フラッシュクロマトグラフィーは、Combi-Flash(商標)シリカゲルカラムを用いるCombi-Flash(商標)精製システムまたはGraceResolv(商標)シリカゲルカートリッジ、Grace Reveleris(商標) C-18逆相シリカゲルカートリッジもしくはBiotage SNAP(商標)C-18逆相シリカゲルカートリッジのいずれかを用いるBiotage SP4精製システムのいずれで行った。分取HPLCは、Gilson 215リキッドハンドラーおよびHP1100 PDA 検出器を有するGilson 322ポンプまたはVarian XRs C-18 100×21.2 mm カラムを用いるAgilent 1200 Series マス検出分取LCMSのいずれかを用いて行った。特別の定めのない限り、HPLCシステムは、アセトニトリルもしくは水中の0.06 % TFA を含むアセトニトリルのいずれか、0.1 % TFAを含む水または0.1 % ギ酸を含む水を用いる、Phenomenex C8(2)カラムを用いた。

20

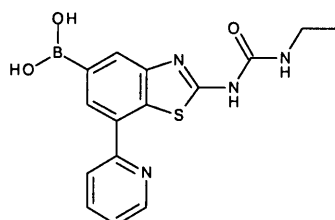
【 0 2 1 5 】

中間体の実施例

[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ボロン酸 (中間体 1)

【表 2】

30



¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.10 (t, J= 7.20 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.79 (d, J= 4.0 Hz, 1H)および10.57 (br s, 1H). MS: 343.25 [M+H]⁺.

【 0 2 1 6 】

2-アミノ-3-ブromo-5-ニトロ-フェノール (i):

40

ACN (12 L)中の2-アミノ-5-ニトロ-フェノール (500 g, 3.24 mol)の攪拌溶液に、30分間かけて臭素 (290 mL, 5.63 mol)を滴下した。混合物を30-35 °で1時間攪拌し、次いで、溶媒を乾固するまで蒸発させた。ヘキサン (2 L)を加え、混合物を蒸発乾固した。ヘキサン (5 L)を加え、混合物を1時間攪拌し、濾過した。固体 (1102 g)をヘキサン (2 L)で洗浄した。残渣を、氷冷H₂O (2.5 L)に加え、続いてチオ硫酸ナトリウムの飽和溶液 (2.5 L)を加え、EtOAc (2×10 L)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空下、40-45 °で濃縮し、i (643 g, 85%)を得た。

【 0 2 1 7 】

3-ブromo-5-ニトロ-フェノール (ii):

EtOH (13 L)中のi (643 g, 2.76 mol)の冷却溶液(-10 °)に、-10 ~ -2 °で、35分間かけ

50

て濃 H_2SO_4 (515 mL, 9.97 mol)を加えた。混合物をRTに温まるままにし、次いで、50-55 に加熱し、続いて NaNO_2 (671 g, 9.72 mol)を30分以上で少しずつ加え、混合物を還流で、3時間加熱した。混合物を3 Lまで濃縮し、0 に冷却し、続いて H_2O (5 L)を加え、EtOAc (3×6 L)で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、真空下に濃縮した。残渣を25% エーテル-ヘキサン混合物 (6 L)で処理し、1時間攪拌し、濾過し、固体をヘキサン (3 L)で洗浄し、ii (505 g, 84%)を得た。

【0218】

1-ベンジルオキシ-3-ブromo-5-ニトロ-ベンゼン (iii):

アセトン (10 L)中のii (770 g, 3.53 mol)の溶液に、 K_2CO_3 (2.45 kg, 17.75 mol)をRTで、続いて、ベンジルブロマイド (632 mL, 5.32 mol)を30分間かけて加えた。混合物を15分間攪拌し、次いで、還流で3時間加熱した。混合物をセライトにより濾過し、アセトンを留去した。残渣をEtOAc:ヘキサン (5:95)で溶出するシリカで精製し、iii (551 g, 51%)を得た。

10

【0219】

3-ベンジルオキシ-5-ブromo-アニリン (iv):

THF (11 L)中のiii (551 g, 1.78 mol)の溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.17 kg, 9.62 mol)をRTで加えた。混合物を3時間還流した。混合物を0-5 に冷却し、飽和 NaHCO_3 溶液で塩基性化し、EtOAc (4×5 L)で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、真空下に濃縮し、iv (480 g, 97%)を得た。

20

【0220】

N-[(3-ベンジルオキシ-5-ブromoフェニル)カルバモチオイル] ベンズアミド (v):

アセトン (10 L)中のiv (480 g, 1.73 mol)の溶液に、ベンゾイルイソチオシアネート (280 mL, 2.08 mol)をRTで加え、混合物を45分間攪拌した。アセトンを留去し、ヘキサン (2 L)を加え、混合物を乾固するまで濃縮した。残渣にヘキサン (4 L)を加え、混合物を30分間、40 に加熱した。固体を濾過により集め、ヘキサン (2×2 L)で洗浄し、v (648 g, 85%)を得た。

【0221】

(3-ベンジルオキシ-5-ブromo-フェニル)チオウレア (vi):

THF (12 L)中のv (648 g, 1.47 mol)の溶液に、 NaOH 溶液 (300 g, 3 L H_2O 中7.5 mol)をRTで加えた。混合物を70 で一晩加熱した。THF層をデカントして除き(decanted off)、水層をEtOAc (3×2 L)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、真空下に濃縮した。残渣を Et_2O およびヘキサン (5:95, 3.0 L)の混合物で処理し、濾過し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥し、vi (387 g, 78%)を得た。

30

【0222】

5-ベンジルオキシ-7-ブromo-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン (vii):

ACN (6 L)中のvi (372 g, 1.10 mol)の氷冷懸濁液に、臭素の溶液 (65 mL 50 mL ACN中1.26 mol)を30分間かけて滴下した。混合物を、0-5 で30分間攪拌し、次いで、RTにゆっくりと温め、1時間攪拌した。固体を濾別し、ヘキサン (2×3 L)で洗浄した。固体残渣を氷 H_2O 中に採取し、 NH_3 水溶液で塩基性化 (pH 10-12)し、5-10 で30分間攪拌した。得られる固体を濾別し、 H_2O で洗浄し、高真空下で乾燥し、vii (216 g, 59%)を得た。

40

【0223】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 5.12 (s, 2H), 6.92 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H)および7.69 (br s, 2H). MS: 334.79 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0224】

1-(5-ベンジルオキシ-7-ブromo-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレア (viii):

1,4-ジオキサン (4 L)中のvii (216 g, 0.64 mol)の懸濁液に、エチルイソシアネート (380 mL, 4.81 mol)を加えた。混合物を一晩、80-85 までに加熱した。溶媒を留去し、残渣をヘキサンと一緒に共蒸発した。残渣を78-80 で、3-5時間、 H_2O で処理した。得られる固体を濾別し、熱い H_2O で洗浄し、高真空下で乾燥し、viii (196 g, 75%)を得た。

50

【 0 2 2 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 1.08 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 3.18 (q, $J = 6.80$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.31-7.47 (m, 5H) および 10.82 (br s, 1H). MS: 405.90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 2 6 】

1-[5-ベンジルオキシ-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (ix):

DMF (1.1 L) 中の viii (110 g, 0.27 mol) の攪拌溶液に、2-トリブチルスチルニルピリジン (298 g, 0.81 mol) を加えた。得られる溶液を N_2 で 15-20 分間パージ (purge) し、続いて、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25.41 g, 0.022 mol) を添加した。得られる反応混合物を、 N_2 雰囲気下、15-16 時間、100 に加熱した。反応混合物を 40-45 に冷却し、セライトにより濾過した。セライトを DMF (500 mL) および熱い EtOAc (1.50 L) で洗浄し、合わせた濾液を真空下、60-70 で濃縮した。残渣をシリカ (20% EtOAc-ヘキサン ~ 100% EtOAc) により精製し、ix (76 g, 70%) を得た。

10

【 0 2 2 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 1.08 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 3.19 (q, $J = 6.80$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.84 (br s, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 7.20$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.78 (m, 1H) および 10.46 (br s, 1H). MS: 405.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【 0 2 2 8 】

1-エチル-3-[5-ヒドロキシ-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (x):

DCM (1.7 L) 中の ix (76 g, 0.187 mol) の攪拌溶液に、メタンスルホン酸 (270 mL, 4.17 mol) を 30 分以上で滴下した。混合物を RT で 3 時間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮した。その残渣に EtOAc (1 L) を加え、この溶液を粉砕した氷に注意深く注いだ。飽和 NaHCO_3 溶液の添加により、該溶液の pH を 8-9 に変更し、続いて EtOAc (3 x 5 L) で抽出した。合わせた有機物を H_2O 、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、真空下に濃縮した。残渣を Et_2O (1.0 L) 中、RT で 1 時間攪拌し、次いで濾過し、x (57.0 g, 97%) を得た。

【 0 2 2 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 1.08 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 9.59 (br s, 1H) および 10.41 (br s, 1H). MS: 315.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【 0 2 3 0 】

[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル] トリフルオロメタンスルホネート (xi):

DMF (1.7 L) 中の x (57 g, 0.181 mol) の攪拌溶液に、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (80.74 g, 0.226 mol) および DIPEA (28 g, 0.217 mol) を加えた。混合物を RT で 3 時間攪拌した。反応混合物を真空下、60-70 で濃縮した。その残渣に Et_2O を加え、蒸発乾固した。そのようにして得られた残渣を Et_2O (1.5 L) と一緒に 1 時間攪拌し、次いで濾過し、xi (55.0 g, 68%) を得た。

【 0 2 3 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 1.11 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.81 (br s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.84 (m, 1H) および 10.77 (br s, 1H). MS: 446.98 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【 0 2 3 2 】

[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル] ボロン酸 (中間体 1):

DMSO (250 mL) 中の xi (25 g, 56.1 mmol) の攪拌溶液に、ビス(ネオペンチルグリコレート) ジボロン (25.2 g, 112 mmol) および KOAc (16.5 g, 168 mmol) を RT で加えた。得られる反応混合物を、 N_2 を 15-20 分間パージすることによって脱気し、続いて $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6.8 g, 8.4 mmol) を加えた。該混合物を N_2 で 15-20 分間パージし、次いで 90 分間、80 に加

50

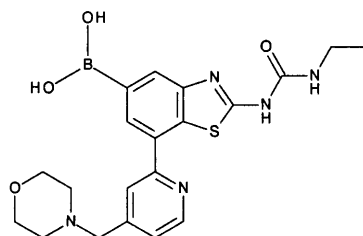
熱した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (1 L) に注いだ。得られる沈殿を濾過し、真空下で乾燥した。固体ケーキを2M NaOH (200 mL) に採取し、RTで45分間撹拌した。その溶液を濾過し、濾液をpH 5-6まで酸性化し、得られる固体を濾過により集め、中間体1 (17 g, 88%) を得た。

【0233】

以下の中間体を同様に製造した。

[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ボロン酸 (中間体 2)

【表3】



MS: 413.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【0234】

1-(5-ベンジルオキシ-7-ブromo-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレアへのC7-置換基の付加が、次のようにスティルカップリング条件の代わりにスズキカップリング条件下で行われたことを除いて、中間体1と類似の方法で製造した：

20

【0235】

1-[5-ベンジルオキシ-7-[4-(モルホリノメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (i)：

1-(5-ベンジルオキシ-7-ブromo-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレア (27.7 g, 68.3 mmol)、2-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン (18.2 g, 80.7 mmol) および酢酸カリウム (12.2 g, 124 mmol) の混合物を、DMSO (120 mL) 中に懸濁させた。その混合物を N_2 の気流で15分間脱気した。Pd(dp pf) Cl_2 (5.07 g, 6.21 mmol) を加え、混合物を85 °で6時間加熱し、次いでRTに冷却した。DMSO (20 mL) 中の前駆体 10 (13.2 g, 62.1 mmol) の溶液、続いて Cs_2CO_3 (30.3 g, 93.1 mmol) および H_2O (30 mL) を加えた。その混合物を、 N_2 気流下で10分間脱気した。Pd(PPh $_3$) $_2\text{Cl}_2$ (4.36 g, 6.21 mmol) を加え、混合物を85 °で一晩加熱した。その溶液を冷却し、水 (400 mL) で希釈し、固体が形成されるまで激しく撹拌し、上清液を捨てた。その固体をEtOAc/DCM (300 mL) 中に懸濁させ、5-10% MeOH/DCMで溶出する、シリカゲルのショートプラグ(short plug)によって濾過した。次いで、その溶液を濃縮し、DCM (500 mL) 中に溶解し、2日間、RTで、3M HCl (150 mL) と一緒に撹拌した。沈殿を濾過により集め、DCMおよび H_2O で洗浄した。得られる固体物質をEtOAc/DCM (200 mL) 中に懸濁させ、超音波処理し、固体を濾過により集め、i (25.5 g) を得た。

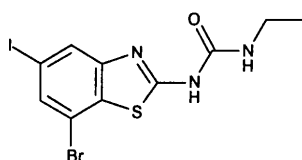
30

MS: 504.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0236】

1-(7-ブromo-5-ヨード-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレア (中間体 3)

【表4】



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.08 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 3.20 (q, $J=6.80$, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.96 (s, 1H) および 11.07 (br s, 1H). MS: 426.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【0237】

50

2-ブロモ-4,6-ジニトロアニリン (i):

H₂O (3.75 L)および酢酸 (375 mL)の攪拌混合物に、RTで2,4-ジニトロアニリン (500 g, 2.73 mol)を加え、続いて、30分以上で臭素 (210 mL, 4.09 mol)を滴下した。反応混合物をRTで15分間攪拌し、次いで、2時間、100 °Cに加熱した。反応混合物をRTに冷却し、氷冷H₂O (5-6 L)に注ぎ、アンモニア水で塩基性化 (pH 8-10)した。固体を濾過し、冷H₂Oで洗浄し、真空下で乾燥した。この固体をn-ペンタンで洗浄し、i (600 g, 84%)を得た。

【0238】

1,2-ジブロモ-3,5-ジニトロベンゼン (ii):

ACN (5 L)中のi (600 g, 2.28 mol)の攪拌溶液に、RTで亜硝酸tert-ブチル (680 mL, 5.7 mol)および臭化第二銅 (767 g, 3.43 mol)を加えた。混合物をN₂下で、1時間、70 °Cに加熱した。反応混合物をRTに冷却し、1M HCl溶液で酸性化し、H₂O (4 L)を加え、EtOAc (3×4 L)で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下に濃縮し、ii (723 g, 97%)を得た。

【0239】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.48 (d, J= 2.40 Hz, 1H)および8.68 (d, J= 2.40 Hz, 1H)。

【0240】

(2-ブロモ-4,6-ジニトロ-フェニル) チオシアネート (iii):

MeOH (7.5 L)中のii (723 g, 2.22 mol)の攪拌溶液に、RTでチオシアン酸カリウム (431 g, 4.44 mol)を加え、混合物をN₂下、16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を真空下に濃縮した。残渣をシリカ (2-6% EtOAc-ヘキサン)で精製し、iii (549 g, 81%)を得た。

【0241】

7-ブロモベンゾチアゾール-2,5-ジアミン (iv):

EtOH (8.37 L)およびH₂O (8.37 L)の攪拌混合物に、RTでiii (549 g, 1.81 mol)を加え、続いてFe粉 (2.02 kg, 36.11 mol)を加え、30分以上でHCl (12M, 527 mL)を滴下した。その混合物をRTで20分間攪拌し、次いで45分間80 °Cに加熱した。反応混合物をRTに冷却し、アンモニア水溶液の添加によりpH 8-10に塩基性化した。その溶液をセライトに通し、EtOAcで洗浄し、合わせた濾液を真空下に蒸発させた。H₂O (8 L)を加え、EtOAc (2×4 L)で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下に濃縮し、iv (412 g, 93%)を得た。

【0242】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 5.16 (br s, 2H), 6.50 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J= 1.60 Hz, 1H)および7.44 (br s, 2H)。MS: 243.86 [M+H]⁺。

【0243】

7-ブロモ-5-ヨードベンゾチアゾール-2-アミン (v):

N₂下、-78 °Cで、THF (6 L)にBF₃-エーテレート (50% 分析評価, 708 mL, 2.81 mol)を加え、続いて、THF (500 mL)中のiv (275 g, 1.02 mol)の溶液を20分以上でゆっくり加えた。次いで、その溶液に、亜硝酸tert-ブチル (548 mL, 4.61 mol)を-78 °Cで加え、混合物を同温度で40分間攪拌し、次いで、-5-0 °Cに温めた。Et₂Oを(-5-0 °Cで)加え、混合物を20分間攪拌した。固体を濾過し、0 °Cでアセトン中に採取し、続いて、KI (510 g, 3.07 mol)およびヨウ素 (519 g, 2.04 mol)を順次加え、混合物を0 °Cで30分間攪拌した。反応混合物をメタ重亜硫酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチし、EtOAc (3×5 L)で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下に45 °Cで濃縮した。残渣を塩基性アルミナ (30-35% EtOAc-ヘキサン)で精製し、v (235 g, 65%)を得た。

【0244】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7.50 (d, J= 1.20 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 1.20 Hz, 1H)および7.91 (br s, 2H)。MS: 354.90 [M+H]⁺。

【0245】

1-(7-ブロモ-5-ヨードベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチルウレア (中間体 3):

10

20

30

40

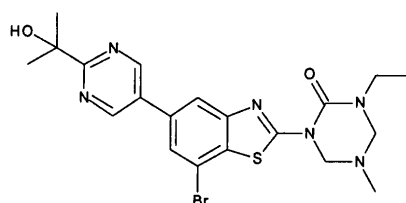
50

1,4-ジオキサン中のvi (250 g, 0.70 mol)の攪拌溶液に、RTでエチルイソシアネート (278 mL, 3.52 mol)を加えた。その混合物をN₂下、10-12時間、80 °Cに加熱した。溶媒を蒸発させ、n-ヘキサンを加え、混合物を乾固するまで濃縮した。残渣を熱いH₂O (2 L)中、60-65 °Cで30-40分間攪拌し、次いで濾過した。次いで、残留物をEt₂Oおよびn-ペンタンの混合物で処理し、濾過し、中間体3 (264 g, 88%)を得た。

【0246】

1-[7-プロモ-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (中間体 4)

【表 5】



¹HNMR (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 9.20 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.14 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 3.36 (q, J= 7.20 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)および1.12 (t, J= 7.20 Hz, 3H).

10

【0247】

2-(5-プロモピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール (i):

Et₂O (200 mL)中の5-プロモピリミジン-2-カルボン酸メチル (10 g, 46.1 mmol)の氷冷溶液に、メチルマグネシウムブロマイド (Et₂O中3.0 M, 61.4 mL, 184 mmol)を30分以上で滴下した。反応混合物をRTまでゆっくりと温め、2時間、攪拌を続けた。その混合物を0 °Cで、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、有機層を二相溶液から分離した。水相をEtOAc (2 × 250 mL)で再抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下に蒸発させた。粗残渣を20 % EtOAc : ヘキサンで溶出するシリカで精製し、i (6.0 g, 62%)を得た。

20

¹HNMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.97 (s, 2H), 5.15 (s, 1H)および1.47 (s, 6H).

【0248】

2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール (ii):

30

1,4-ジオキサン (60 mL)中のi (6.0 g, 27.6 mmol)の溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン (8.42 g, 33.2 mmol)およびKOAc (4.06 g, 41.5 mmol)を加えた。その反応物を15分間、N₂をパージすることにより脱気した。その反応混合物に、Pd₂(dba)₃ (1.43 g, 1.4 mmol)およびトリシクロヘキシルホスフィン (0.93 g, 3.31 mmol)を加え、10分間脱気した。得られる反応混合物を80 °Cで2時間加熱した。その混合物をRTに冷却し、セライドベッドにより濾過した。濾液を真空下に濃縮し、ii (5.11 g, 70%)を得た。

MS: 265.13 [M+H]⁺.

【0249】

1-(7-プロモ-5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-エチル-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (中間体 4):

40

1,4-ジオキサン : MeOH (75:50 mL)中の中間体3 (7.50 g, 15.48 mmol)およびii (5.11 g, 19.36 mmol)の溶液に、RTでリン酸カリウム (6.15 g, 29.03 mmol)を加えた。得られる混合物を15-20分間、N₂をパージすることによって脱気し、続いてPd(PPh₃)₄ (2.23 g, 1.93 mmol)を加えた。反応混合物をさらに15-20分間、再度脱気し、2時間、80 °Cまで加熱した。その混合物をRTに冷却し、セライトベッドを通し、EtOAcで洗浄した。濾液を真空下に蒸発させ、残渣を3%MeOH : DCMで溶出するシリカで精製し、中間体4 (7.50 g, 97%)を得た。

【0250】

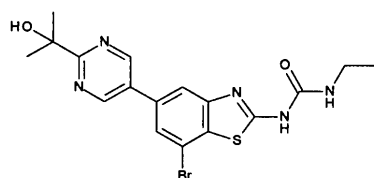
次の中間体を同様にして製造した。

1-[7-プロモ-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチア

50

ゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (中間体 5)

【表 6】



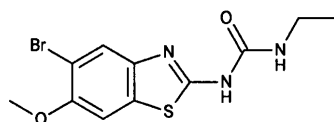
MS: 437.91 $[M+H]^+$.

【0251】

1-(5-ブロモ-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレア
(中間体 6)

10

【表 7】



MS: 329.94 & 331.91 $[M+H]^+$.

【0252】

1-エチル-3-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ウレア(i):

無水DMSO (20 mL) およびトリエチルアミン (15.5 mL, 111 mmol) 中に、6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン (5.0 g, 27.7 mmol) を溶解させ、続いて、エチルイソシアネート (4.39 mL, 55.5 mmol) を加えた。その混合物を N_2 下、4時間、RTで攪拌し、次いで H_2O (~200 mL) でクエンチし、1時間攪拌した。得られる白色の固体を濾過により集め、 H_2O 、次いでアセトン (100 mL) で洗い、濾液を水性濾液に分離して集めた。その濾液を真空下に濃縮乾固し、濾過によって集めた固体と合わせて、i (6.27 g, 90%) を得た。
MS: 251.96 $[M+H]^+$.

20

【0253】

1-(5-ブロモ-6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレア (中間体 6):

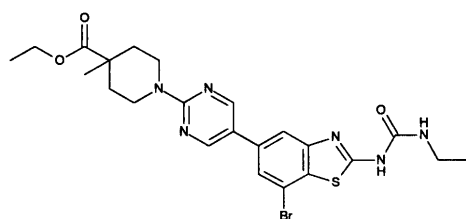
DCM (50 mL) およびMeOH (5 mL) 中に、化合物i (1.10 g, 4.38 mmol) を懸濁させ、臭素 (0.34 mL, 6.60 mmol) を加えた。混合物をRTで1.5時間攪拌し、次いで真空下に濃縮乾固し、中間体6 (2.17 g) を得た。

30

【0254】

エチル 1-[5-[7-ブロモ-2-(エチルカルバモイルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート (中間体 7)

【表 8】



1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz): δ 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.20 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.30 (q, $J=7.20$, 2H), 4.12 (q, $J=6.80$ Hz, 2H), 4.25 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.86 (s, 1H); 8.75 (s, 2H) および 10.91 (br s, 1H). MS: 547.11 $[M+H]^+$.

40

【0255】

01-tert-ブチル 04-エチル 4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (i):

THF (25 mL) 中の01-tert-ブチル 04-エチル ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (1.5 g, 5.84 mmol) の溶液を-78 に冷却し、続いて、-78 でLDA (THF中1.80 M, 6.5 mL, 11.68 mmol) を滴下した。得られる混合物を-78 で45分間攪拌し、続いてヨウ化メチル (1.

50

2 mL, 17.52 mmol)を加えた。温度をRTまでゆっくりと上げ、RTで6時間放置した。反応混合物を0 に冷却し、飽和NH₄Cl溶液 (50 mL)の滴下によってクエンチした。反応混合物をEtOAc (3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空下に濃縮した。ヘキサン中の2% EtOAcで溶出するシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、i (1.0 g, 65%)を得た。

【0256】

エチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩 (ii):

1,4-ジオキサン (10 mL)中のi (1 g, 3.68 mmol)の氷冷溶液に、HCl-1,4-ジオキサン (4.0 M, 15 mL)溶液を加え、RTで30分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、ii (0.90 g)を得た。MS: 172.16 [M+H]⁺.

10

【0257】

エチル 1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (iii):

EtOH (10 mL)中のiii (0.9 g, 4.35 mmol)の溶液に、RTでDIPEA (2.30 mL, 13 mmol)を加え、その混合物をRTで10分間撹拌し、続いて5-ブロモ-2-クロロピリミジン (0.7 g, 3.6 mmol)を加えた。混合物を70 で1時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗残渣を1.5% EtOAc : ヘキサンで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、iii (0.90 g, 75%)を得た。

【0258】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): (1.17 (s, 3H), 1.21 (t, J= 7.20 Hz, 3H) 1.40 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.20 Hz, 2H), 8.43 (s, 2H)). MS: 328.08 [M+H]⁺.

20

【0259】

エチル 4-メチル-1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (iv):

1,4-ジオキサン (250 mL)中のiii (25 g, 76.2 mmol)の溶液に、酢酸カリウム (22.4 g, 228.6 mmol)およびビス(ピナコラート)ジボロン (38.7 g, 152.4 mmol)を加えた。その混合物をN₂でパージすることによって15-20分間脱気し、続いてPd₂(dba)₃ (4.0 g, 3.80 mmol)およびトリシクロヘキシルホスフィン (2.55 gm, 9.12 mmol)を加えた。その混合物をさらに15-20分間、再度脱気し、次いで3時間、80 まで加熱した。その混合物をRTに冷却し、500 mLのEtOAcで希釈し、セライトベッドを通した。濾液を蒸発させ、iv (20 g, 70%)を得た。

30

MS: 376.30 [M+H]⁺.

【0260】

エチル 1-(5-(7-ブロモ-2-(3-エチルウレイド)ベンゾチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (中間体 7):

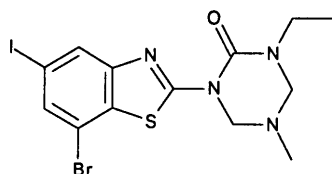
1,4-ジオキサン : MeOH (300:180 mL)中の中間体3 (22.7 g, 53.2 mmol)およびiv (20 g, 53.2 mmol)の溶液に、リン酸カリウム (17 g, 79 mmol)をRTに加えた。得られる混合物を、N₂をパージすることによって15-20分間脱気し、続いてPd(PPh₃)₄ (6.1 g, 5.32 mmol)を加えた。その反応混合物を、さらに15-20分間、再度脱気し、次いで5時間、80 まで加熱した。反応混合物をRTに冷却し、EtOAc (500 mL)で希釈し、セライトベッドを通した。濾液を蒸発させ、粗残渣を1.5% MeOH: DCMで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、中間体7 (12 g, 41%)を得た。

40

【0261】

1-(7-ブロモ-5-ヨードベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-エチル-5-メチル-1,3,5-トリアジン-2-オン (中間体 8)

【表 9】



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1.11 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 8.01 (s, 1H).

【0262】

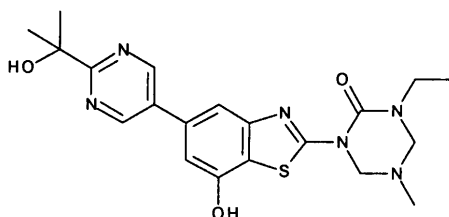
MeOH (1 L) 中の中間体3 (50 g, 117.37 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (37% 水溶液, 95 mL)、メチルアミン (THF中2M溶液, 587 mL, 1.17 mol) およびN-メチルモルホリン (130 mL, 1.17 mmol) を加えた。得られる溶液を75 °Cで5-6時間撹拌した。MeOHを真空下に蒸発させた。次いで、氷冷 H_2O を加え、混合物を30分間撹拌し、次いで濾過した。残留物を冷 H_2O 、続いてn-ヘキサンおよびEtOAcで洗浄した。残留物を高真空下で乾燥し、中間体8 (56 g, 定量的) を得た。

10

【0263】

1-エチル-3-[7-ヒドロキシ-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (中間体 9)

【表 10】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.68 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.13 – 1.08 (m, 4H). MS: 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0264】

[2-(3-エチル-5-メチル-2-オキソ-1,3,5-トリアジナン-1-イル)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル]ボロン酸 (i):

30

トルエン (10 mL) 中の中間体4 (500 mg)、酢酸カリウム (300 mg)、ビス(ネオペンチルグリコラート) ジボロン (460 mg) および $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (70 mg) の混合物を、真空下で脱気 ($\times 3$) し、次いで130 °Cで90分間加熱した。混合物を冷却し、セライトにより濾過した。濾液を濃縮し、i (465 mg) を得た。

MS: 457.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0265】

1-エチル-3-[7-ヒドロキシ-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (中間体 9):

アセトン (5 mL) 中の化合物ii (465 mg) の溶液を0 °Cに冷やし、次いで、飽和 NaHCO_3 (35 mL) 中のオキソン (940 mg) の溶液で滴下して処理した。反応混合物をRTで一晩撹拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 (5 mL) 中のオキソン (100 mg) を加えた。その混合物を1M HClで中和し、4:1 DCM:IPA (3 \times 30 mL) で抽出した。有機抽出物を食塩水 (20 mL) で洗浄し、次いで濃縮した。残渣を5% MeOH:DCM中に懸濁させ、0-10% MeOH:DCMで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、中間体9 (240mg) を得た。

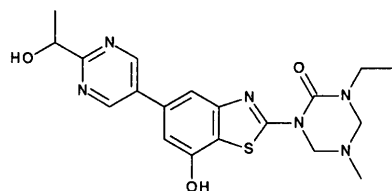
40

【0266】

次の中間体を同様にして製造した。

1-エチル-3-[7-ヒドロキシ-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (中間体 10)

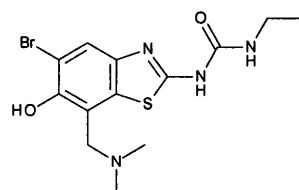
【表 1 1】

MS: 415.1 $[M+H]^+$.

【0 2 6 7】

1-[5-ブromo-7-(ジメチルアミノメチル)-6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (中間体 11) 10

【表 1 2】

MS 372.89 & 374.87 $[M+H]^+$.

【0 2 6 8】

1-(5-ブromo-6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレア (i) の製造: 20

臭化水素溶液 (6.82 mL, 47%水溶液, 59.1 mmol) 中に、中間体6 (1.30 g, 3.94 mmol) を懸濁させ、得られる懸濁液を110 に温めた。臭化水素溶液 (14 mL, 47%水溶液, 121.3 mmol) を、反応の過程で少しずつ加えた。47時間後、反応混合物をRTに、次いで氷中で冷却し、pHを水酸化ナトリウム溶液 (1 M水溶液) でpH 8に調整した。混合物を濾過し、得られる固体をH₂OおよびACNで洗浄した。該固体を干からびさせ、i (1.01 g, 81%) を得た。MS 315.87 & 317.84 $[M+H]^+$.

【0 2 6 9】

1-[5-ブromo-7-(ジメチルアミノメチル)-6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (中間体 11):

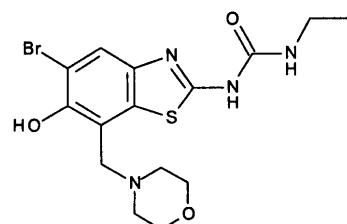
DMF (2 mL) 中の i (209 mg, 0.66 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (0.14 mL, 0.99 mmol) を加え、続いてN,N-ジメチルメチレンイミニウムクロライド (147 mg, 0.79 mmol) を加えた。混合物をRTで撹拌した。4.25時間後、さらにN,N-ジメチルメチレンイミニウムクロライド (~10 mg) を加え、撹拌を続けた。6時間後、溶媒をN₂ 気流を用いて蒸発させた。残渣をDCM (~10 mL) 中に懸濁させ、PTFEフィルターにより濾過した。固体をDCM (~15 mL) で洗浄し、濾液を真空下に濃縮し、油状物を得た。該油状物をDCM中の0-5% MeOHで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、中間体11 (176 mg, 71%) を得た。 30

【0 2 7 0】

1-[5-ブromo-6-ヒドロキシ-7-(モルホリノメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (中間体 12)

【表 1 3】

40

MS 414.93 & 416.91 $[M+H]^+$.

【0 2 7 1】

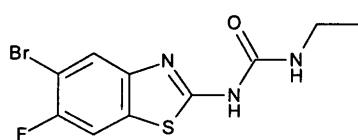
アルゴン下、無水DMF (2 mL) 中に、パラホルムアルデヒド (29 mg, 0.05 mmol) を懸濁させ、モルホリン (0.08 mL, 0.95 mmol) を加えた。混合物をRTで10分間撹拌し、次いで 50

、中間体6 (200 mg, 0.63 mmol)を加えた。混合物をRTで一晩攪拌し、2時間、90 °Cに加熱し、次いでRTに冷却した。混合物をH₂Oで希釈し、沈殿を形成した。EtOAcを加えたが、沈殿は不溶のままであった。その懸濁液をPTFEフィルターにより濾過し、固体をH₂OおよびEtOAcで洗った。二相の濾液をEtOAc (4 × 20 mL)に抽出した。合わせた有機層をH₂O (3 × 50 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に濃縮した。その物質をDCM中の0-10% MeOHで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、中間体12 (28 mg, 11%)を得た。

【0272】

1-(5-ブromo-6-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレア (中間体 13)

【表14】



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J= 6.80 Hz, 3H), 3.17 (m, 2H), 6.69 (br s, 1H), 7.92 (d, J= 6.40 Hz, 1H), 8.0 (d, J= 8.40 Hz, 1H) および 10.86 (br s, 1H).

10

【0273】

1-ベンゾイル-3-(5-ブromo-2,4-ジフルオロ-フェニル)-チオウレア (i):

アセトン (25.0 mL)中の5-ブromo-2,4-ジフルオロ-アニリン (1.0 g, 4.81 mmol)の溶液に、ベンゾイルイソチオシアネート (0.71 mL, 5.29 mmol)を滴下し、混合物をRTで30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をヘキサンおよびEt₂Oで洗浄し、i (1.70 g)を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.02-7.06 (m, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J=7.60 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 7.60 Hz, 2H), 8.67 (t, J= 7.60 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H)および12.65 (br s, 1H).

【0274】

(5-ブromo-2,4-ジフルオロ-フェニル)-チオウレア (ii):

THF (35.0 mL)中のi (1.70g, 4.60 mmol)の溶液に、H₂O (13.0 mL)中のNaOH (0.97 g, 24.25 mmol)の溶液を加えた。混合物を70 °Cで15時間攪拌した。THFを蒸発させ、H₂Oを加え、混合物をEtOAc (3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、濃縮して、ii (1.0 g, 83%)を得た。

30

MS 267.03 (M+H)⁺.

【0275】

5-ブromo-6-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミン (iii):

NMP (5.0 mL)中のiii (0.75 g, 2.80 mmol)の溶液に、NaH (0.17 g, 4.21 mmol, 油中60%分散体)を少しずつ加えた。混合物を130 °Cで2時間加熱し、次いで、粉碎した氷に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機物を蒸発させた。12% EtOAc-ヘキサンで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、iii (0.36 g, 52%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.57 (d, J=6.40 Hz, 1H), 7.66 (br s, 2H)および7.79 (d, 8.80 Hz, 1H).

【0276】

40

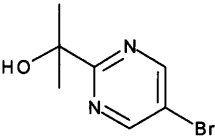
1-(5-ブromo-6-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-ウレア (中間体 13):

1,4-ジオキサン (25.0 mL)中のiii (0.36 g, 1.45 mmol)の溶液に、エチルイソシアネート (0.69 mL, 8.74 mmol)を加え、混合物を80 °Cで15時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を60 °Cで5時間、H₂Oと一緒に攪拌した。その溶液を濾過し、Et₂Oで洗浄し、中間体13 (0.30 g, 69%)を得た。

【0277】

前駆体の実施例

【表 1 5】

2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール (前駆体 1)		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.8 (s, 2H), 4.3 (s, 1H), 1.6 (s, 6H). MS: 218.78 [M+H] ⁺ .
--	---	--

【0278】

10

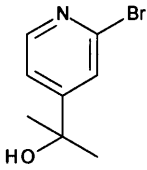
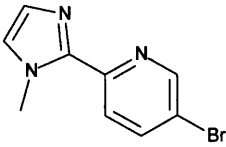
エチル 5-ブロモピリミジン-2-カルボキシレート (500 mg) を Et₂O (10 mL) 中に入れ、その混合物を 0 に冷却した。メチルマグネシウムブロマイド (Et₂O 中 3M) (1.32 mL) を滴下し、反応混合物を RT に温まるままにし、30 分間撹拌した。反応混合物を Na₂CO₃ 溶液 (飽和水溶液 2 mL) を加えてクエンチし、H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) し、真空下に濃縮した。ヘキサン中の 0-100% EtOAc の勾配で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、前駆体 1 (256 mg) を得た。

【0279】

次の前駆体を同様にして製造した。

【表 1 6】

20

2-(2-ブロモ-4-ピリジル)プロパン-2-オール (前駆体 2)	 MS: 216 & 218 [M+H] ⁺ .
5-ブロモ-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)ピリジン (前駆体 3)	 MS: 270 [M+H] ⁺ .

30

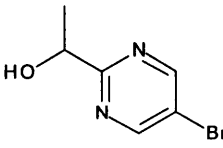
【0280】

THF (2.5 mL) 中に 5-ブロモ-2-ヨード-ピリジン (500 mg) を含むフラスコを、-5 に冷却した。イソプロピルマグネシウムクロライド (THF 中 2M) (0.92 mL) をゆっくりと加え、反応混合物を 50 分間撹拌した。1-メチルイミダゾール-2-カルバルデヒド (288 mg) を加え、混合物を 3 時間撹拌した。混合物を 0 に冷却し、2M HCl を pH ~7 まで加え、次いで、H₂O (2 mL) およびトルエン (10 mL) を加え、有機層を集め、濃縮した。これを EtOAc と H₂O との間で分配し、有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。残渣を EtOAc から結晶化して、前駆体 3 (150 mg) を得た。

40

【0281】

【表 17】

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)エタノール (前駆体 4)	 MS: 204.8 [M+H] ⁺ .
-------------------------------------	--

【0282】

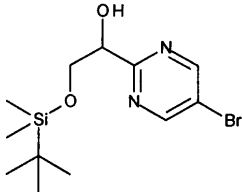
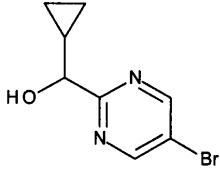
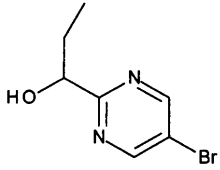
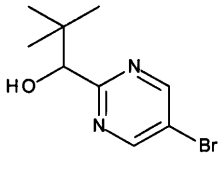
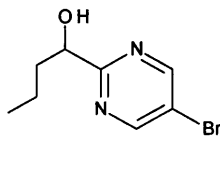
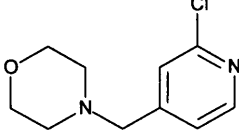
10

5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン (1 g)をTHF (15 mL)中に溶解し、クロロ(メチル)マグネシウム (Et₂O中3M, 2.34 mL)を-78 で加え、次いで、その混合物を-78 で30分間撹拌した。得られる溶液に、アセトアルデヒド (0.60 mL)を滴下し、反応混合物を30分以上で0 に温める間、撹拌を続けた。MeOHを加え、混合物を真空下に濃縮した。得られる固体をDCM/IPA (5:1; 80 mL)中に溶解し、食塩水 (50 mL)で洗浄した。ヘプタン中の0-20% EtOAcで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、前駆体4 (244 mg)を得た。

【0283】

次の前駆体を同様にして製造した。

【表 18】

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-エタノール (前駆体 5)	 <p>MS: 332.9 & 334.9, 1:1 [M+H]⁺.</p>
(5-ブロモピリミジン-2-イル)-シクロプロピル-メタノール (前駆体 6)	 <p>MS: 228.8 [M+H]⁺.</p>
1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)プロパン-1-オール (前駆体 7)	 <p>MS: 216.9 [M+H]⁺.</p>
1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オール (前駆体 8)	 <p>MS: 244.9 [M+H]⁺.</p>
1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ブタン-1-オール (前駆体 9)	 <p>MS: 230.9 [M+H]⁺.</p>
2-クロロ-4-モルホリノメチルピリジン (前駆体 10)	

10

20

30

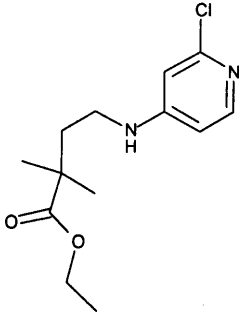
40

【0284】

THF (200 mL)中の2-クロロ-4-(クロロメチル)ピリジン (10 g)の溶液に、モルホリン (5.94 mL)およびK₂CO₃ (18.8 g)を加えた。混合物をRTで3日間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体をEtOAcで洗浄し、濾液を濃縮した。この物質をシリカのプラグ(0-50% EtOAc/DCM)で精製し、前駆体10 (6.87 g)を得た。

【0285】

【表 19】

<p>エチル 1-(2-クロロ-4-ピリジル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート (前駆体 11)</p>		<p>^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.91 (d, $J = 5.60$ Hz, 1H), 6.81–6.83 (m, 2H), 4.10 (q, $J = 6.80$ Hz, 2H), 3.64–3.70 (m, 2H), 3.01–3.08 (m, 2H), 1.97–2.01 (m, 2H), 1.39–1.46 (m, 2H) および 1.16–1.23 (m, 6H).</p>
---	---	---

10

【0286】

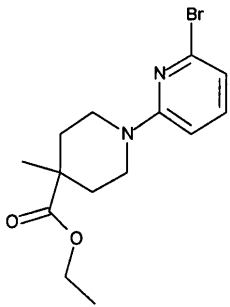
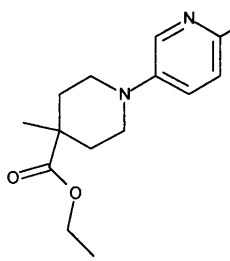
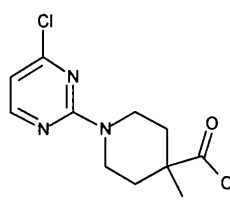
EtOH (25 mL)中の4-ブromo-2-クロロ-ピリジン (2.0 g, 10.39 mmol)の溶液に、DIPEA (5.50 mL, 31.17 mmol)、続いてエチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩 (2.60 g, 12.50 mmol)を加えた。得られる反応混合物を16時間、85℃まで加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を20% EtOAc-ヘキサンで溶出するシリカで精製し、前駆体11 (1.80 g, 75%)を得た。

20

【0287】

次の前駆体を同様にして製造した。

【表 20 - 1】

<p>エチル 1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート (前駆体 12)</p>		<p>MS: 327.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (s, 1H), 6.70 (d, J= 7.60 Hz, 1H), 6.51 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 4.16 (q, J= 6.80 Hz, 2H), 3.88-3.94 (m, 2H), 3.07-3.14 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 2H) および 1.22-1.28 (m, 6H).</p>
<p>エチル 1-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート (前駆体 13)</p>		<p>MS 283.11 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.14 (d, J= 2.40 Hz, 1H), 7.63 (dd, J= 2.40 および 9.20 Hz, 1H), 6.81 (d, J= 9.20 Hz, 1H), 4.10 (q, J= 7.20 Hz, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 2H), 1.96-2.0 (m, 2H), 1.36-1.43 (m, 2H) および 1.16-1.20 (m, 6H).</p>
<p>エチル 1-(4-クロロピリミジン-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート (前駆体 14)</p>		<p>MS 284.19 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.0 (d, J= 6.40 Hz, 1H), 6.37 (d, J= 6.40 Hz, 1H), 4.20 (q, J= 6.80 Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 2.19-2.22 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H) および 1.24-1.29 (m, 6H).</p>

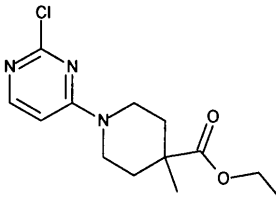
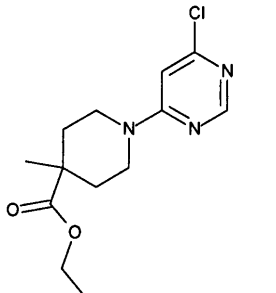
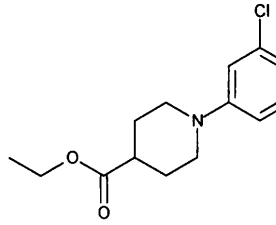
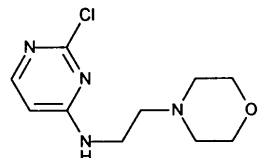
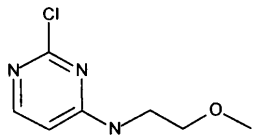
10

20

30

40

【表 20 - 2】

<p>エチル 1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート (前駆体 15)</p>		<p>MS 284.05 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 4.13 (q, J= 7.20 Hz, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.38-1.45 (m, 2H) および 1.17-1.22 (m, 6H).</p>
<p>エチル 1-(6-クロロピリミジン-4-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボキシレート (前駆体 16)</p>		<p>MS 284.09 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 2H) および 1.15-1.21 (m, 6H).</p>
<p>エチル 1-(2-クロロ-4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボキシレート (前駆体 17)</p>		<p>MS [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.92 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 4.07 (q, J= 7.20 Hz, 2H), 3.85-3.89 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H) および 1.17 (t, J= 7.20 Hz, 3H).</p>
<p>2-クロロ-N-(2-モルホリノエチル)ピリミジン-4-アミン (前駆体 18)</p>		<p>MS 243.11 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.87 (m, 2H), 6.48 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.45 (m, 6H).</p>
<p>2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)ピリミジン-4-アミン (前駆体 19)</p>		<p>MS 188.01 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.99 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 6.26 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 5.47</p>

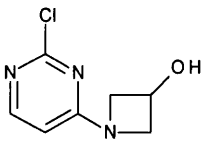
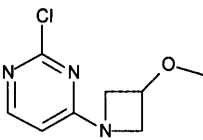
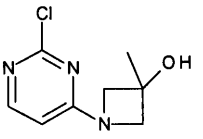
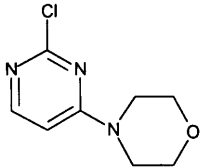
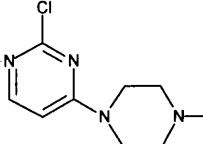
10

20

30

40

【表 20 - 3】

		(br s, 1H), 3.55 (br s, 4H) および 3.37 (s, 3H).
1-(2-クロロピリミジン -4-イル)アゼチジン-3- オール (前駆体 20)		MS 185.98 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.04 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.27 (m, 2H) および 3.79 (m, 2H).
2-クロロ-4-(3-メトキ シアゼチジン-1-イル) ピリミジン (前駆体 21)		MS 200.04 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.00 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 6.08 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.28-4.36 (m, 3H), 4.0 (m, 2H) および 3.33 (s, 3H).
1-(2-クロロピリミジン -4-イル)-3-メチル-ア ゼチジン-3-オール (前 駆体 22)		MS 200.06 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 7.96 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 6.05 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 4.04 (br s, 4H) および 1.61 (s, 3H).
4-(2-クロロピリミジン -4-イル)モルホリン (前駆体 23)		MS 200.06 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.08 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H) および 3.64 (m, 4H).
2-クロロ-4-(4-エチル ピペラジン-1-イル)ピ リミジン (前駆体 24)		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.02 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 3.67 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.48 (q, J= 7.20 Hz, 2H) および 1.12 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
2-クロロ-4-[4-(2-メト キシエチル)ピペラジン		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.03 (d, J= 6.40 Hz, 1H),

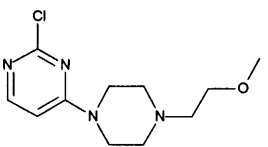
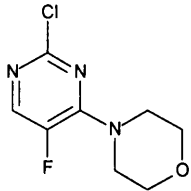
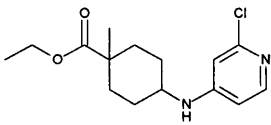
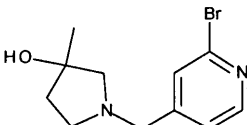
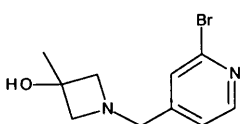
10

20

30

40

【表 20 - 4】

-1-イル]ピリミジン (前駆体 25)		6.38 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.60 (t, J= 5.20 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.64 (t, J= 5.20 Hz, 2H) および 2.60 (m, 4H).
4-(2-クロロ-5-フルオ ロ-ピリミジン-4-イル) モルホリン (前駆体 26)		MS 218.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 7.95 (d, J= 6.0 Hz, 1H)および 3.74-3.81 (m, 8H).
エチル 4-[(2-クロロ -4-ピリジル)アミ ノ]-1-メチル-シクロヘ キサンカルボキシレー ト (前駆体 27)		MS 297.07 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.76 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.45 (m, 2H), 4.11 (q, J= 7.20 Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H), 1.29-1.36 (m, 4H), 1.21 (t, J= 7.20 Hz, 3H)および 1.19 (s, 3H).
1-[(2-ブロモ-4-ピリジ ル)メチル]-3-メチル ピロリジン-3-オール (前駆体 28)		MS 271.97 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.29-8.31 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37-7.38 (d, J= 4.40 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.42-2.44 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 2H)および 1.23 (s, 3H).
1-[(2-ブロモ-4-ピリジ ル)メチル]-3-メチル アゼチジン-3-オール (前駆体 29)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.29 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.33 (s,

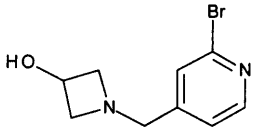
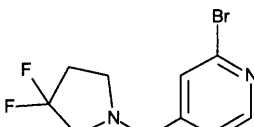
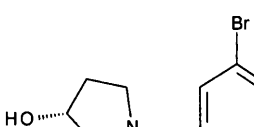
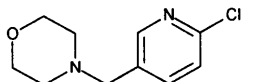
10

20

30

40

【表 20 - 5】

		2H), 2.90 (d, J= 6.40 Hz, 2H)および1.36 (s, 3H).
1-[(2-ブromo-4-ピリジル)メチル]アゼチジン-3-オール (前駆体 30)		MS 243.07 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.28 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H) および 2.77-2.81 (t, J= 6.80 Hz, 2H).
2-ブromo-4-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]ピリジン (前駆体 31)		MS 277.07 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.34 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.72 (m, 2H) および 2.27 (m, 2H).
(3R)-1-[(2-ブromo-4-ピリジル)メチル]ピロリジン-3-オール (前駆体 32)		MS 257.05 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.30 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.72 (d, J= 4.40 Hz, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H), および 2.38-2.50 (m, 1H), 2.31-2.38 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H) および 1.52-1.59 (m, 1H).
4-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]モルホリン (前駆体 33)		MS 213.04 [M+H] ⁺ .

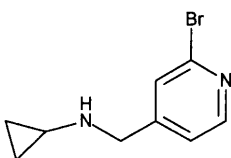
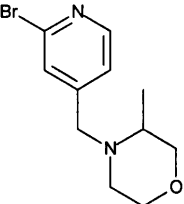
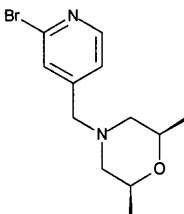
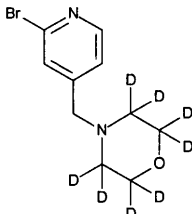
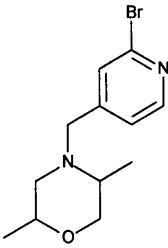
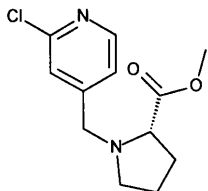
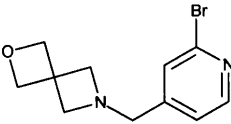
10

20

30

40

【表 20 - 6】

N-[(2-ブロモ-4-ピリジル)メチル]シクロプロパンアミン (前駆体 34)		MS 227.05 [M+H] ⁺ .
4-[(2-ブロモ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-モルホリン (前駆体 35)		MS 271.10 [M+H] ⁺ .
(2R, 6S)-4-[(2-ブロモ-4-ピリジル)メチル]-2,6-ジメチル-モルホリン (前駆体 36)		MS 285.07 [M+H] ⁺ .
4-[(2-ブロモ-4-ピリジル)メチル]-2,2,3,3,5,5,6,6-オクタジウテリオ-モルホリン (前駆体 37)		MS 265.17 [M+H] ⁺ .
4-[(2-ブロモ-4-ピリジル)メチル]-2,5-ジメチル-モルホリン (前駆体 38)		MS 285.12 [M+H] ⁺ .
メチル (2S)-1-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチル]ピロリジン-2-カルボキシレート (前駆体 39)		MS 255.06 [M+H] ⁺ .
2-[(2-ブロモ-4-ピリジル)メチル]-6-オキサ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン (前駆体 40)		MS 269.07 [M+H] ⁺ .

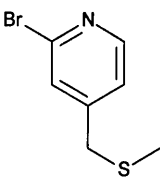
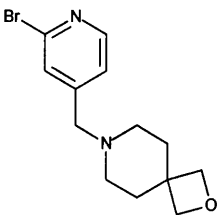
10

20

30

40

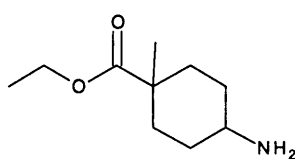
【表 20 - 7】

2-ブromo-4-(メチルスルファニルメチル)ピリジン (前駆体 41)		MS 220.0 [M+H] ⁺ .
7-[(2-ブromo-4-ピリジル)メチル]-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン (前駆体 42)		MS 297.16 [M+H] ⁺ .

10

【0294】

【表 21】

エチル 4-アミノ-1-メチルシクロヘキサンカルボキシレート (前駆体 43)		MS 186.20 [M+H] ⁺ .
--	--	--------------------------------

20

【0295】

エチル 4-アミノシクロヘキサンカルボキシレート (i):

EtOH (20 mL)中の4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (5.0 g, 34.92 mmol)の氷冷溶液に、塩化チオニル (7.60 mL, 104.76 mmol)を加えた。混合物を80 で3時間加熱した。溶媒を真空下に蒸発させ、i (7.23 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 4.19 (q, J=7.20 Hz, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), および1.25 (t, J=7.20 Hz, 3H).

30

【0296】

エチル 4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)シクロヘキサンカルボキシレート (ii):

トルエン (10 mL)中のi (0.50 g, 2.92 mmol)の溶液に、Et₃N (1.02 mL, 7.30 mmol)および無水フタル酸 (0.56 g, 3.80 mmol)を加えた。混合物を、H₂Oを除くためにディーン-スターク装置を用いて、8時間還流した。溶媒を真空下に蒸発させ、H₂O (50 mL)を加え、混合物をRTで30分間撹拌した。そのようにして得られた固体物質を濾過により集め、乾燥し、ii (0.30 g, 34%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.84 (s, 4H), 4.19 (q, J= 7.20 Hz, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), および1.23 (t, J= 7.20 Hz, 3H).

40

【0297】

エチル 4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキシレート (iii):

THF (10 mL)中のii (0.30 g, 1.0 mmol)の溶液を-78 に冷却し、続いて、-78 でLDA (THF中1.60 M, 1.88 mL, 3.0 mmol)を滴下した。混合物を-78 で30分間撹拌し、続いて、-78 でヨウ化メチル (0.311 mL, 5.0 mmol)を加えた。反応物質の温度をRTまでゆっくりと上げ、一晚撹拌放置した。反応混合物を0 に冷却し、飽和NH₄Cl溶液 (30 mL)の滴下によってクエンチした。反応混合物をEtOAc (3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機物を食

50

塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、真空下に濃縮し、iii (0.30 g, 97%)を得た。
MS 316.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0298】

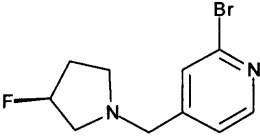
エチル 4-アミノ-1-メチルシクロヘキサンカルボキシレート (前駆体 43):

EtOH (20 mL)中のiii (0.30 g, 0.95 mmol)の氷冷溶液に、ヒドラジン水和物 (0.115 mL, 2.38 mmol)を加え、得られる反応混合物を80 で3時間加熱した。溶媒を真空下に蒸発させ、 H_2O (20 mL)を加え、EtOAc (3×50 mL)で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、真空下に濃縮し、前駆体43 (0.18 g)を得た。

【0299】

【表22】

10

(S)-2-ブromo-4-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン (前駆体 44)		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 8.29 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24-7.26 (d, $J=4.8$, 1H), 5.12-5.25 (m, 1H), 3.65 (s, 2H)および 2.70-2.91 (m, 3H), 2.45-2.51 (m, 1H), および 2.03-2.25 (m, 2H). MS 259.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
--	---	--

20

【0300】

(2-ブromoピリジン-4-イル)メタノール (i):

MeOH (150 mL)中の2-ブromoピリジン-4-カルバルデヒド (20 g, 107.52 mmol)の溶液に、不活性雰囲気下、0 で水素化ホウ素ナトリウム (12.0 g, 322.56 mmol)を少しずつ加えた。混合物をRTで1時間撹拌した。飽和 NH_4Cl 溶液を加え、続いてEtOAc (3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、真空下に蒸発させ、i (18.0 g, 90%)を得た。

30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8.30 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J=6.0$ Hz, 1H)および4.53-4.54 (d, $J=5.6$ Hz, 2H).

【0301】

2-ブromo-4-(ブromoメチル)ピリジン (ii):

トルエン (180 mL)中のi (18 g, 95.74 mmol)の溶液に、不活性雰囲気下、0 で三臭化リン (13.4 mL, 143.62 mmol)を滴下した。混合物を100 で30分間加熱した。反応混合物を0 で冷却し、 NaHCO_3 溶液を加え、続いてEtOAc (2×500 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、真空下に蒸発させた。残渣を、15% EtOAc:ヘキサンで溶出するシリカで精製し、ii (12.0 g, 50%)を得た。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.35 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)および4.34 (s, 2H). MS 251.80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0302】

(S)-2-ブromo-4-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン (前駆体 44):

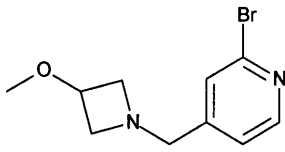
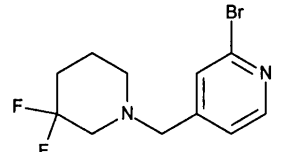
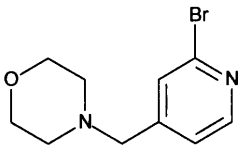
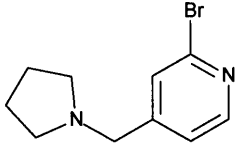
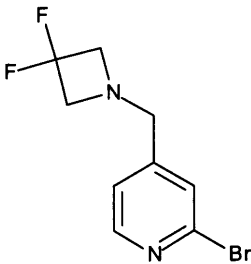
DMSO (10 mL)中のii (3.0 g, 11.95 mmol)の氷冷溶液に、不活性雰囲気下、KOH (1.0 g, 17.92 mmol)を加え、続いて、(S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (2.2 g, 17.92 mmol)を加えた。混合物を0 ~ RTで20分間撹拌した。混合物を氷冷 H_2O で希釈し、続いてEtOAc (3×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、真空下に蒸発させて、前駆体44 (3.0 g, 96%)を得た。

【0303】

50

次の前駆体を同様にして製造した。

【表 2 3】

2-ブロモ-4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル]ピリジン (前駆体 45)		MS 257.19 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 8.29 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), および 2.86-2.90 (m, 2H).
2- ブ ロ モ -4-[(3,3-ジフル オロ-1-ピペリジ ル)メチル]ピリ ジン (前駆体 46)		MS 291.02 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 8.34 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H) および 1.63-1.67 (m, 2H).
4-[(2-ブロモ-4- ピリジル)メチ ル]モルホリン (前駆体 47)		MS 257.49 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 8.26 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 3.69-3.71 (t, J= 4.80 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H) および 2.41-2.43 (t, J= 4.40 Hz, 4H).
2-ブロモ-4-(ピ ロリジン-1-イル メチル)ピリジン (前駆体 48)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 8.30 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.44 (m, 4H) および 1.70 (m, 4H).
2- ブ ロ モ -4-[(3,3-ジフル オロアゼチジン -1-イル)メチル] ピリジン (前駆体 49)		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.32 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H) および 3.66 (m, 4H).

【 0 3 0 4 】

THF (5 mL)中の2-ブロモイソニコチンアルデヒド (0.40 g, 2.15 mmol)の氷冷溶液に、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0.41 g, 3.12 mmol)およびN-メチルモルホリン (触媒)を加えた。反応混合物を0 で15分間攪拌し、続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.41 g, 6.45 mmol)を少しずつ加えた。混合物をRTで16時間攪拌した。H₂O (50 mL)を加え、続いてEtOAc (3×100 mL)で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂S

10

20

30

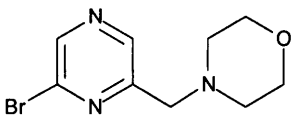
40

50

O₄)し、濾過し、真空下に濃縮した。シリカでのクロマトグラフィー (30% EtOAc-ヘキサン)により精製し、前駆体49 (0.18 g, 32%)を得た。

【0305】

【表24】

4-((6-ブロモピラジン-2-イル)メチル)モルホリン (前駆体 50)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.76 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.58 (br s, 4H) および 2.43 (br s, 4H). MS 258.0 [M+H] ⁺ .
---------------------------------------	---	--

10

【0306】

2-プロモ-6-(プロモメチル)ピラジン (i):

CCl₄ (25 mL)中の2-プロモ-6-メチル-ピラジン (3.0 g, 17.31 mmol)の溶液に、NBS (4.60 g, 26.01 mmol)およびAIBN (0.248 g, 1.734 mmol)をRTで加えた。混合物を55℃で48時間撹拌した。H₂Oを加え、続いてEtOAc (3×100 mL)で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に濃縮した。残渣を5%EtOAc:ヘキサンで溶出するシリカで精製し、i (1.40 g, 32%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)および4.50 (s, 2H).

20

【0307】

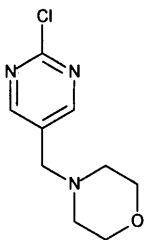
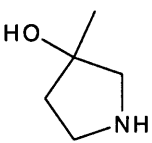
4-((6-プロモピラジン-2-イル)メチル)モルホリン (前駆体 50):

ACN (30 mL)中のi (1.29 g, 4.81 mmol)の氷冷溶液に、モルホリン (0.46 g, 5.28 mmol)を加え、混合物を0℃で45分間撹拌した。H₂Oを加え、混合物をEtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に濃縮した。残渣を90%EtOAc:ヘキサンで溶出するシリカで精製し、前駆体50 (0.6 g, 50%)を得た。

【0308】

次の前駆体を同様にして製造した。

【表25】

4-[(2-クロロピリミジン-5-イル)メチル]モルホリン (前駆体 51)		MS 214.10 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.61 (s, 2H), 3.72 (br s, 4H), 3.52 (s, 2H)および 2.48 (br s, 4H). MS [M+H] ⁺ .
3-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩 (前駆体 52)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 4.71 (s, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 1.72-1.74 (m, 2H)および 1.41 (s, 2H), 1.38 (s, 9H)および 1.28 (s, 3H). MS 202.28 [M+H] ⁺ .

30

40

【0309】

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (i):

Et₂O (20 mL)中のtert-ブチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (1.0 g, 5.40 mmol)の氷冷溶液に、不活性雰囲気下、メチルマグネシウムブロマイド (3.50 mL, 10.80

50

mmol)を滴下した。その混合物をRTで1時間攪拌し、次いでNH₄Cl溶液でクエンチし、続いてEtOAc (3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空下に濃縮した。n-ペンタンで摩砕し、i (1.0 g, 92%)を得た。

【0310】

3-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩 (前駆体 52):

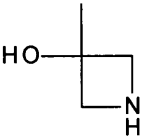
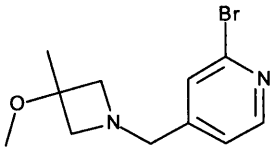
1,4-ジオキサン中の4M HClの溶液 (10 mL)に、0 でi (0.850 g, 4.22 mmol)を加え、混合物をRTで2時間攪拌した。溶媒を真空下に除去し、Et₂Oで摩砕し、前駆体52 (0.490 g)を得た。

MS 102.15 [M+H]⁺.

【0311】

次の前駆体を同様にして製造した。

【表 2 6】

3-メチルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (前駆体 53)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.81-3.83 (m, 2H), 3.69-3.72 (m, 3H), 2.83 (br s, 1H)および1.42 (s, 3H).
2-ブロモ-4-((3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン (前駆体 54)		MS 271.05 [M+H] ⁺ .

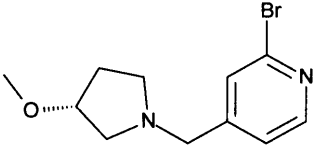
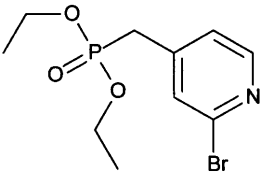
【0312】

DMF (15 mL)中の前駆体29 (0.75 g, 2.92 mmol)の氷冷溶液に、NaH (鉱油中60% 分散体, 0.175 g, 4.38 mmol)を少しずつ加えた。その混合物を0 で10分間攪拌し、続いてヨウ化メチル (0.27 mL, 4.38 mmol)を滴下した。反応混合物を0 で30分間攪拌放置した。H₂O (10 mL)を加え、続いてEtOAc (3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機物をH₂O、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に濃縮した。残渣を40% EtOAc : ヘキサンで溶出するシリカで精製し、前駆体54 (0.24 g, 30%)を得た。

【0313】

次の前駆体を同様にして製造した。

【表 2 7】

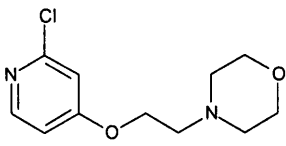
2-ブロモ-4-[[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]メチル]ピリジン (前駆体 55)		MS 271.0 [M+H] ⁺ .
2-ブロモ-4-(ジエトキシホスホリルメチル)ピリジン (前駆体 56)		MS 309.98 [M+H] ⁺ .

【 0 3 1 4 】

密封されたマイクロウェーブチューブ中で、2-ブロモ-4-(ブロモメチル)ピリジン (2.3 912 mmol; 600 mg) およびトリエチルホスファイト (2.6 mmol; 440 mg) を ACN (5 mL) 中に懸濁させ、マイクロウェーブ中、100 で1時間加熱した。その混合物を真空下に濃縮し、前駆体56 (700 mg, 95%) を得た。

【 0 3 1 5 】

【表 2 8】

<p>4-(2-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)エチル)モルホリン (前駆体 57)</p>		<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 4.19-4.22 (t, J= 5.60 Hz, 2H), 3.55-3.57 (t, J= 4.80 Hz, 4H), 2.61 (t, J= 6.40 Hz, 2H) および 2.45-2.50 (m, 4H). MS 243.09 [M+H]⁺.</p>
---	---	---

10

【 0 3 1 6 】

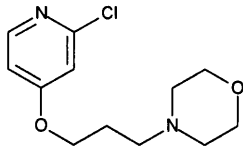
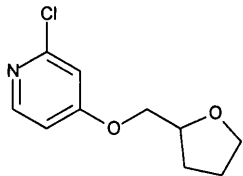
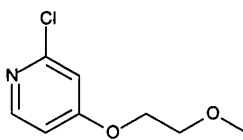
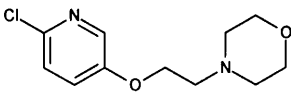
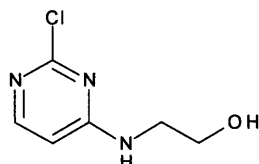
20

DMF (10 mL) 中の2-クロロピリジン-4-オール (1.0 g, 7.72 mmol) および4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (1.16 g, 7.72 mmol) の氷冷溶液にK₂CO₃ (3.20 g, 23.16 mmol) を加えた。その混合物をRTで16時間撹拌した。H₂O (20 mL) を加え、続いてEtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄) し、真空下に蒸発させた。残渣を5%MeOH: DCMで溶出するシリカで精製し、前駆体57 (0.60 g, 33%) を得た。

【 0 3 1 7 】

次の前駆体を同様にして製造した。

【表 29】

4-[3-[(2-クロロ-4-ピリジル)オキシ]プロピル]モルホリン (前駆体 58)		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.18 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.98-7.10 (dd, それぞれ $J=2.0$ Hz および 5.60 Hz, 1H), 4.13 (t, $J=6.40$ Hz, 2H), 3.55-3.57 (t, $J=4.80$ Hz, 4H), 2.34-2.40 (m, 6H) および 1.83-1.90 (m, 2H).
2-クロロ-4-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)ピリジン (前駆体 59)		MS 214.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン (前駆体 60)		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.18 (d, $J=5.60$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, $J=5.60$ Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.76 (m, 2H) および 3.43 (s, 3H).
4-[2-[(6-クロロ-3-ピリジル)オキシ]エチル]モルホリン (前駆体 61)		MS 243.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2-((2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エタノール: (前駆体 62)		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.96 (br s, 1H), 7.87 (d, $J=5.60$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=5.60$ Hz, 1H), 4.81 (m, 1H) および 3.52 (m, 4H). MS 174.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

20

30

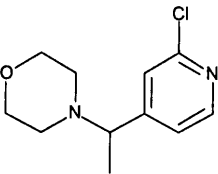
40

【0318】

DCM (10 mL) 中の 2-クロロ-N-(2-メトキシエチル)ピリミジン-4-アミン (1.0 g, 5.34 mmol) の溶液を -10°C に冷却し、続いて BBr_3 (0.70 mL, 8.02 mmol) を滴下した。その混合物を RT で 3 時間攪拌した。 NaHCO_3 溶液 (5 mL) を加え、続いて DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機物を H_2O 、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、真空下に蒸発させた。残渣を 80% EtOAc : ヘキサンで溶出するシリカで精製し、白色の固体として前駆体 62 (0.35 g, 38%) を得た。

【0319】

【表 3 0】

4-(1-(2-クロロピリジン-4-イル)エチル)モルホリン (前駆体 63)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.36 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.47 (q, J= 6.80 Hz, 1H), 2.24-2.39 (m, 4H)および1.27 (d, J= 6.80 Hz, 3H).
--	---	--

10

【 0 3 2 0 】

1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノール (i):

MeOH中の1-(2-クロロ-4-ピリジル)エタノン (1.0 g, 6.42 mmol)の氷冷溶液に、NaBH₄ (0.73 g, 19.21 mmol)を加え、その溶液をRTで30分間撹拌した。次いで、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、続いてEtOAc (3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に蒸発させ、i (0.61 g, 60%)を得た。

MS 158.10 [M+H]⁺.

【 0 3 2 1 】

1-(2-クロロピリジン-4-イル)エチル メタンスルホネート (ii):

DCM (10 mL)中のi (0.25 g, 1.58 mmol)の氷冷溶液に、Et₃N (0.43 mL, 3.16 mmol)を加え、得られる溶液を同温度で15分間撹拌し、続いて、塩化メタンスルホニル (0.18 mL, 2.37 mmol)を加えた。その混合物をRTで4時間撹拌した。反応混合物をH₂Oでクエンチし、EtOAc (3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に蒸発させ、ii (0.30 g, 80%)を得た。

MS 236.38 [M+H]⁺.

【 0 3 2 2 】

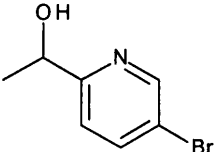
4-(1-(2-クロロピリジン-4-イル)エチル)モルホリン (前駆体 63):

DMSO (5 mL)中のii (0.30 g, 1.33 mmol)の氷冷溶液に、粉末KOH (0.11 g, 1.99 mmol)を加えた。その混合物を0 で15分間撹拌し、続いてモルホリン (0.23 g, 2.66 mmol)を加え、次いで、その混合物をRTで16時間撹拌した。反応物質に氷冷H₂Oを加え、続いてEtOAc (3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に蒸発させ、前駆体63 (0.28 g, 93%)を得た。

30

【 0 3 2 3 】

【表 3 1】

1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタノール (前駆体 64)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 8.59 (m, 1H), 8.03 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 5.50 (d, J= 4.40 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 1.34 (d, J= 6.40 Hz, 3H).
-------------------------------------	---	---

40

【 0 3 2 4 】

THF (10.0 mL)中の5-ブロモピリジン-2-カルバルデヒド (1.0 g, 5.37 mmol)の氷冷溶液に、メチルマグネシウムブロマイド (3.44 mL, 6.88 mmol, Et₂O中2M)を加えた。得られる反応混合物をRTで16時間撹拌した。H₂O (100 mL)を加え、続いてEtOAc (3×100 mL)で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空下に濃縮

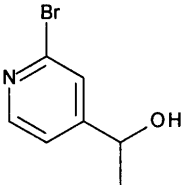
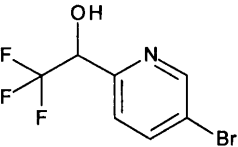
50

した。残渣をシリカ (50% EtOAc-ヘキサン) で精製し、前駆体64 (0.80 g, 74%)を得た。

【 0 3 2 5 】

次の前駆体を同様にして製造した。

【表 3 2】

1-(2-ブロモ-4-ピリジル)エタノール (前駆体 65)		MS 202 [M+H] ⁺ .
1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール (前駆体 66)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 8.73 (m, 1H), 8.17 (dd, J= 2.0および8.40 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 6.0 Hz, 1H)および5.15 (m, 1H). MS 255.88 [M+H] ⁺ .

10

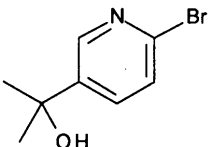
20

【 0 3 2 6 】

THF (10 mL)中の5-ブロモピリジン-2-カルバルデヒド (0.5 g, 2.69 mmol)の氷冷溶液に、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン (0.57 g, 4.03 mmol)、続いてTBAF (6.73 mL, 6.73 mmol, 1.0 M THF)を加えた。その混合物をRTで16時間撹拌した。H₂O (100 mL)を加え、続いてEtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機物を、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空下に濃縮した。残渣をシリカ (20% EtOAc-ヘキサン)で精製し、前駆体66 (0.61 g, 89%)を得た。

【 0 3 2 7 】

【表 3 3】

2-(6-ブロモ-3-ピリジル)プロパン-2-オール (前駆体 67)		MS 216 [M+H] ⁺ .
-------------------------------------	---	-----------------------------

30

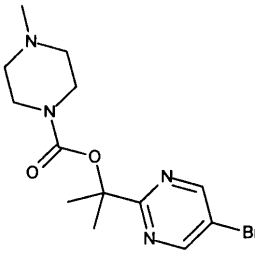
【 0 3 2 8 】

THF (20 mL)中の1-(6-ブロモ-3-ピリジル)エタノン (500 mg, 2.68 mmol)の溶液に、メチルマグネシウムブロマイド (ジエチルエーテル中3 M, 1.2 mL, 3.7 mmol)を0℃までで滴下し、その混合物をRTに温まるままにし、60分間撹拌した。その混合物を0℃に再度冷却し、NaHCO₃溶液 (100 mL)を加えた。混合物をEtOAc (100 mL)で抽出した。有機層を分離し、水層をさらなる部のEtOAc (100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、真空下に濃縮した。DCM中の0-5% メタノールで溶出するシリカでのクロマトグラフィー、続いて、n-ヘプタン中の0-50% EtOAcで溶出するシリカでのさらなるクロマトグラフィーにより精製し、前駆体67を得た。

40

【 0 3 2 9 】

【表 3 4】

<p>2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)プロパン-2-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (前駆体 68)</p>	 <p>MS 344.87 & 342.87 [M+H]⁺.</p>
--	---

10

【0330】

2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)プロパン-2-イル 4-ニトロフェニル カルボネート (i): THF (10 ml)中の前駆体1の溶液に、水素化ナトリウム (110 mg, 2.8 mmol)を0 で加え、1時間撹拌した。この混合物に4-ニトロフェニル カルボノクロリド (560 mg, 2.8 mmol)を少しずつ加え、その溶液を0 で1時間撹拌した。EtOAc (3 ml)およびH₂Oを加え、有機層を分離し、乾燥し、濃縮してi (900 mg)を得た。

【0331】

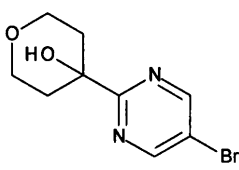
2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)プロパン-2-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (前駆体 68):

20

DMF (10 mL)中のi (1 g, 2.1 mmol)の溶液に、1-メチルピペラジン (1.05 g, 10.47 mmol)を加え、RTで18時間撹拌した。その混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAc (20 mL)とH₂O (10 mL)の間で分配し、有機層を分離し、さらなるH₂O (2×5 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、真空下に濃縮した。0-10% MeOH/DCMで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、前駆体68 (144 mg, 20%)を得た。

【0332】

【表 3 5】

<p>4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (前駆体 69)</p>	 <p>MS 258.92 & 260.88 [M+H]⁺.</p>
--	---

30

【0333】

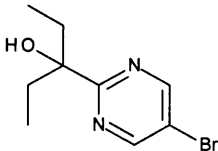
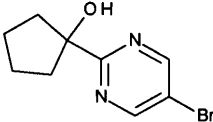
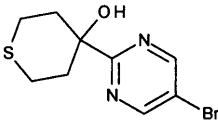
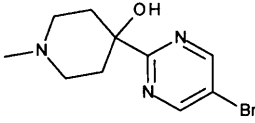
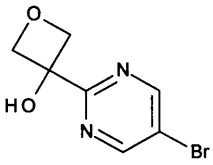
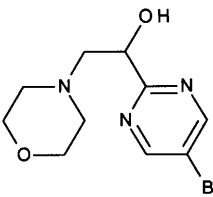
トルエン (4 mL)中の5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン (1.14 g, 4 mmol)を、トルエン (8 mL)中のn-BuLi (2.76 mL 1.52 M)の溶液に-78 で滴下した。-78 で1時間撹拌後、3A モレキュラーシーブで>30分間乾燥したテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (1.6 g, 1.5 mL, 16 mmol)を、激しく撹拌しながら一度に加えた。反応混合物をRTに温まるままにし、3時間撹拌した。反応混合物をNH₄Cl (10 mL)でクエンチし、EtOAc (4×20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中10%-45% EtOAc)により精製し、前駆体69 (535 mg, 53%)を得た。

40

【0334】

次の前駆体を同様にして製造した。

【表 3 6】

3-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ペンタン-3-オール (前駆体 70)	 MS 244.86 [M+H] ⁺ .
1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)シクロペンタノール (前駆体 71)	 MS 242.88 [M+H] ⁺ .
4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)テトラヒドロチオピラン-4-オール (前駆体 72)	 MS 276.91 [M+H] ⁺ .
4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-1-メチル-ピペリジン-4-オール (前駆体 73)	 MS 272.02 [M+H] ⁺ .
3-(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシタン-3-オール (前駆体 74)	 MS 230.96 & 232.94 [M+H] ⁺ .
1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-モルホリノエタノール (前駆体 75)	 MS 288.05 & 290.01 [M+H] ⁺ .

【0335】

5-ブロモ-2-ビニル-ピリミジン (i):

5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン (2.15 g, 7.55 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.60 mL, 9.43 mmol)およびPdCl₂(dppf) (300 mg, 0.40 mmol)を、1,4-ジオキサン (15 mL)中に溶解した。H₂O (5 mL)中のCs₂CO₃ (4.91 g, 15.1 mmol)の溶液を加え、混合物を80℃で30分間加熱した。反応混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し、H₂O、食塩水で洗浄し、分離した。有機フラクションを乾燥し、真空下に濃縮した。5-25% EtOAc / ヘプタンで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、i (1.10 g, 79%)を得た。

MS 185.11 & 187.09 [M+H]⁺.

【0336】

5-ブロモ-2-(オキシラン-2-イル)ピリミジン (ii):

酢酸 (680 μ L, 11.9 mmol)およびi (1.1 g, 5.95 mmol)を1,4-ジオキサン (30 mL)およびH₂O (80 mL)中に溶解した。その溶液を0 に冷却し、NBS (1.27 g, 7.13 mmol)を少しずつ加えた。反応混合物をRTに温まるままにし、次いで、2M NaOH (50 mL)を加え、攪拌を16時間続けた。反応混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機フラクションを食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)した。10-50% EtOAc / ヘプタンで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、ii (140 mg, 12%)を得た。

MS 200.92 & 202.91 [M+H]⁺.

【0337】

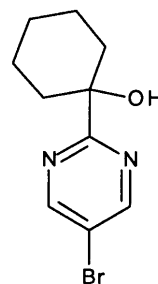
1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-モルホリノ-エタノール (前駆体 75):

モルホリン (2.0 mL)中のii (140 mg, 0.70 mmol)の溶液を、マイクロウェーブ照射下、1時間、120 で加熱した。N₂気流下で濃縮乾固し、前駆体75を得た。

【0338】

【表37】

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)シクロヘキサノール (前駆体 76)



MS 257.0 & 259.0; 1:1 [M+H]⁺.

【0339】

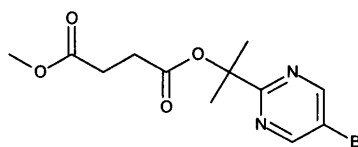
メチル 5-ブロモピリミジン-2-カルボキシレート (250 mg; 1.15 mmol)を無水THF (10 mL)中に溶解し、0 に冷却した。ペンタメチレンビス(マグネシウムプロマイド)(THF中0.5 M 3.0 mL, 1.3 mmol)を滴下して投入し、その混合物を15分間攪拌した。反応混合物をMeOH (0.5 mL)でクエンチし、EtOAc (100 mL)を用いて分配し、H₂O (100 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、真空下に濃縮した。n-ヘプタン中0-100%で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、前駆体76 (7%)を得た。

【0340】

あらゆる前記の前駆体のエステルは、次の実施例によって示されるように形成されうることを理解されたい。

【表38】

04-[1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-1-メチル-エチル] 01-メチル ブタンジオエート (前駆体 77)



MS 330.79 & 332.83 [M+H]⁺.

【0341】

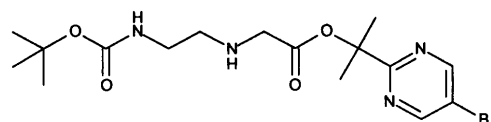
アルゴン下、前駆体1 (8.0 g, 36.9 mmol)を無水DMF (80 mL)中に溶解し、氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (1.62 g, 鋳油中60%, 40.5 mmol)を少しずつ加え、反応混合物を10分間攪拌した。メチル 4-クロロ-4-オキソブチレート (13.6 mL, 111 mmol)を加え、その混合物をRTに温めた。18時間後に、追加のメチル 4-クロロ-4-オキソブチレート (

4.50 mL, 36.9 mmol)を加え、撹拌を続けた。25.5時間後に、さらなるメチル 4-クロロ-4-オキソブチレート (4.50 mL, 36.9 mmol)を加え、撹拌を続けた。45時間後、その混合物をH₂Oでクエンチし、次いで氷浴中で冷却し、NaHCO₃ (飽和水溶液)溶液でpH 9に塩基性化した。その混合物をEtOAc (4 × 200 mL)中に抽出した。合わせた有機相をH₂Oおよび食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に濃縮乾固し、油状物を得た。その混合物を、クロマトグラフィー、Biotage SP4, 120 g Siカートリッジ、シクロヘキサン中 0-20% EtOAcにより精製し、前駆体77, 8.02 g (66%)を得た。

【 0 3 4 2 】

【表 3 9】

[1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-1-メチル-エチル] 2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ]アセテート (前駆体 78)



MS 292.69, 294.68 および 296.69 [M+H]⁺.

10

【 0 3 4 3 】

[1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-1-メチル-エチル] 2-クロロアセテート (i):

アルゴン下、前駆体1 (1.03 g, 4.75 mmol)を無水DMF (15 mL)中に溶解した。水素化ナトリウム (209 mg, 鉍油中60%, 5.22 mmol)を加え、混合物を15分間撹拌した。クロロアセチルクロライド (1.13 mL, 14.2 mmol)を加え、混合物をRTで撹拌した。18時間後、クロロアセチルクロライド (1.13 mL, 14.2 mmol)を加え、撹拌を続けた。42時間後、その混合物をH₂Oでクエンチし、EtOAc (4 × 50 mL)中に抽出した。合わせた有機相をH₂Oおよび食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に濃縮乾固した。n-ヘプタン中0-20% EtOAcで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、i (930 mg, 67%)を得た。

20

【 0 3 4 4 】

[1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-1-メチル-エチル] 2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ]アセテート (前駆体 78):

アルゴン下、DMAP (4 mg, 0.03 mmol)およびi (97 mg, 0.33 mmol)を無水THF (5 mL)中に溶解し、DIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol)およびN-Boc-エチレンジアミン (0.06 mL, 0.40 mmol)を加えた。混合物をRTで1時間撹拌し、次いで、17時間、50 °Cに温めた。追加のDIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol)、DMAP (4 mg, 0.03 mmol)およびN-Boc-エチレンジアミン (0.06 mL, 0.40 mmol)を加え、温度を60 °Cに上げた。30時間後、混合物をRTに冷却し、H₂Oでクエンチし、EtOAc (4 × 10 mL)中に抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に濃縮乾固し、前駆体78 (191 mg)を得た。

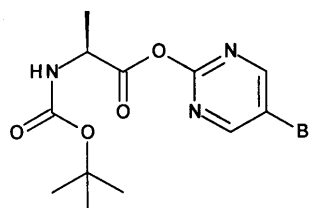
30

MS 416.97および418.95 [M+H]⁺.

【 0 3 4 5 】

【表 4 0】

(5-ブロモピリミジン-2-イル)
(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)
プロパノエート (前駆体 79)



MS 387.82 および 389.81 [M+H]⁺.

40

【 0 3 4 6 】

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (95 mg, 0.50 mmol)、前駆体1 (

50

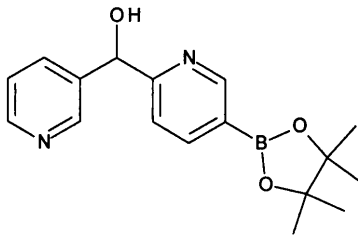
109 mg, 0.50 mmol)およびDMAP (61 mg, 0.50 mmol)を、THF (2 mL)中に溶解した。最後に、DCC (104 mg, 0.50 mmol)を加え、その反応混合物を、アルゴン下、RTで16時間撹拌した。追加の (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (95 mg, 0.50 mmol)、DMAP (61 mg, 0.50 mmol)およびDCC (104 mg, 0.50 mmol)を加え、反応混合物をRTで16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、THFで洗浄し、濾液を真空下に濃縮した。10-50% EtOAc / ヘプタンで溶出するシリカでのクロマトグラフィーによる精製、続いて、0-10% MeOH / DCMで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、前駆体79 (148 mg, 76%)を得た。

【0347】

あらゆる前記の前駆体のボロン酸およびそのエステル、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルおよび5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イルのようなボロネートは、次の実施例によって示されるように形成されうること理解されたい。

【0348】

【表41】

<p>3-ピリジル-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]メタノール (前駆体 80)</p>	 <p>MS 313.18 [M+H]⁺.</p>
---	---

【0349】

(5-プロモピリジン-2-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン (i):

THF (25.0 mL)中の3-プロモピリジン (2.50 g, 15.82 mmol)の溶液を-78 に冷却し、続いて、n-BuLi (ヘキサン中1.60 M, 11.90 mL, 18.98 mmol)を滴下した。その混合物を-78 で30分間撹拌し、続いて、最少量のTHFに溶解したメチル 5-プロモピコリネート (4.10 g, 18.98 mmol)を-78 で加えた。反応混合物の温度をRTまでゆっくりと上げ、次いで一晩撹拌した。次いで、反応混合物を0 に冷却し、飽和NH₄Cl溶液 (50 mL)を加え、続いてEtOAc (3×100 mL)で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空下に濃縮した。残渣を、25% EtOAc-ヘキサンで溶出するシリカで精製し、i (2.50 g, 60%)を得た。

MS 263.09 [M+H]⁺.

【0350】

(5-プロモピリジン-2-イル)(ピリジン-3-イル)メタノール (ii):

MeOH (25.0 mL)中のi (2.50 g, 9.50 mmol)の氷冷溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.05 g, 28.50 mmol)を少しずつ加えた。得られる混合物をRTで30分間撹拌し、次いでH₂O (50 mL)を加え、続いてEtOAc (3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空下に蒸発させ、ii (1.75 g, 70%)を得た。

MS 265.11 (M+H)⁺.

【0351】

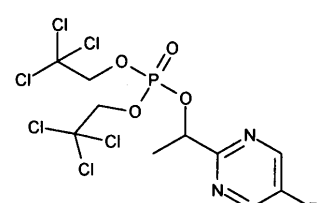
3-ピリジル-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]メタノール (前駆体 80):

1,4-ジオキサン (10 mL)中のiii (0.50 g, 1.89 mmol)の溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.53 g, 2.08 mmol)およびKOAc (0.28 g, 2.84 mmol)を加えた。反応混合物を、15分間N₂をパージすることによって脱気し、続いて、Pd₂(dba)₃ (0) (0.10 g, 0.10 mmol)

)およびトリシクロヘキシルホスフィン (0.06 g, 0.23 mmol)を加えた。反応混合物を10分間脱気し、2時間、80℃まで加熱した。得られる混合物をRTに冷却し、セライトベッドにより濾過した。濾液を真空下に濃縮して、前駆体80 (0.41 g, 70%)を得た。

【0352】

【表42】

<p>1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)エチルビス(2,2,2-トリクロロエチル)ホスフェート (前駆体 81)</p>	 <p>MS: 546.74 [M+H]⁺.</p>
--	---

10

【0353】

N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (120 mg)を、THF (10 mL)中のビス(2,2,2-トリクロロエチル)ホスホクロリデート (450 mg)および前駆体4 (200 mg)の溶液に加え、その混合物を70℃で1時間加熱した。その混合物をRTに冷却し、濾過した。濾液を真空下に濃縮し、40%EtOAc / n-ヘプタン-80%EtOAc / n-ヘプタンで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、前駆体81 (300mg, 56%)を得た。

20

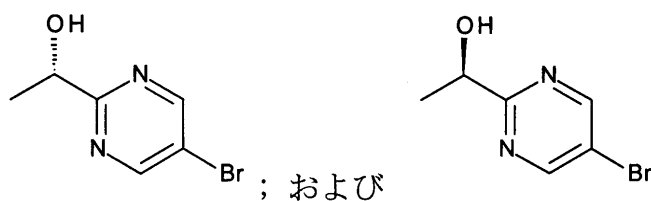
【0354】

キラルアルコールを有するあらゆる前述の前駆体は、次の実施例によって示されるように、鏡像体分割剤から合成されうる、および/またはキラルHPLCのような当業者に公知の適当なキラル分離法によりそれぞれの鏡像体に分離されうることを理解されたい。

【0355】

(1S)-1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)エタノール (前駆体 82)および(1R)-1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)エタノール (前駆体 83)

【表43】



30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (s, 2H); 4.92 (dq, J = 5.6, 6.8 Hz, 1H); 3.80 (1H, d, J = 5.6 Hz); 1.55 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0356】

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)エチル (2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノエート (i):

40

前駆体4 (27.8 g, 137 mmol)、Boc-D-バリン (32.7 g, 151 mmol)およびDMAP (10.0 g, 82.2 mmol)の混合物をTHF (200 mL)中に溶解した。その混合物を氷浴中で冷却した。THF (50 mL)中のDCC (31.1 g, 151 mmol)の溶液を加えた。10分後、冷却浴を取り除いた。混合物を一晩攪拌し、濾過し、DCU沈殿を、いくつかに分けたEtOAcで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。次いで、残渣をシリカのプラグにより溶出(20% EtOAc / ヘプタン)し、i (64.7 g)を得た。

【0357】

[(1S)-1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)エチル] (2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノエート (ii):

50

i (64.7 g)を熱いヘプタンから結晶化した。得られる固体を濾過により集め、熱いヘプタンから再結晶し、ii (15.4 g)を得た。

【0358】

(1S)-1-(5-プロモピリミジン-2-イル)エタノール (前駆体 82):

Amberlite(登録商標)塩基性イオン交換樹脂およびiii (15.4 g, 38.3 mmol)を、MeOH (50 mL)中、RTで一晩撹拌した。その懸濁液を1:1 MeOH/DCMを用いてシリカのパッドにより濾過し、濾液を真空下に濃縮した。熱いヘプタンから結晶化して、前駆体82 (5.85 g)を得た。(1S)-1-(5-プロモピリミジン-2-イル)エタノール (前駆体 83)を、Boc-L-バリンを用いて、同様に製造した。一つの鏡像体の所望の鏡像体へのミツノブ反転も用いられる。

10

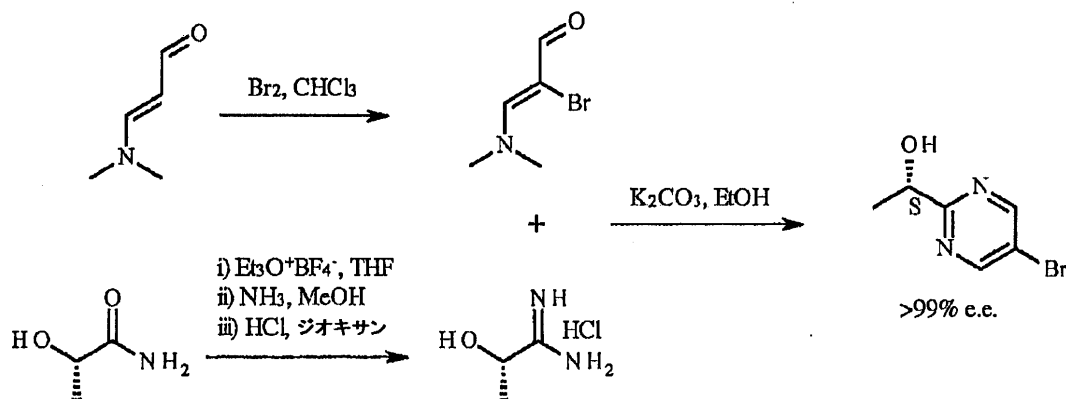
【0359】

鏡像体のキラル純度を示すために、キラルHPLC (カラム: Chirapak IC, 0.46 cm x 25 cm; 20分 定組成勾配; 5:95 EtOH : n-ヘキサン + 0.1% ジエチルアミン) 保持時間 = 14.65分 / 17.53分を用いた。

【0360】

あるいは、前駆体82 (S-鏡像体)は次のように合成される。

【化37】



20

【0361】

30

(Z)-2-プロモ-3-(ジメチルアミノ)プロペ-2-エナール:

(3-(ジメチルアミノ)アクロレイン (25 g)をクロロホルム (250 mL)中に溶解し、その混合物を氷/水浴中で冷却した。臭素 (40 g; 13 mL)を滴下し、添加が完了したら直ぐ、反応混合物を室温に温まるままにし、1時間撹拌した。反応混合物を、DCM (150 mL)で希釈し、飽和Na₂SO₅水溶液 (50 mL)および飽和NaHCO₃水溶液 (250 mL)の添加によりクエンチした。有機層を集め、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を真空下に除去した。物質が固化すると直ぐに、それを酢酸エチル:ヘプタン (1:1 - 100 mL)中に懸濁させ、得られる固形物質を濾過により集めた。酢酸エチル:ヘプタンで洗浄し、風乾し、淡黄褐色の固体として、(Z)-2-プロモ-3-(ジメチルアミノ)プロペ-2-エナール (25g, 75%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 8.85 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 3.36 (s, 6H).

40

【0362】

(2S)-2-ヒドロキシプロパンアミジン ハイドロクロライド ハイドロクロライド塩:

(2S)-2-ヒドロキシプロパンアミド (20 g)を、THF (100 mL)と一緒にフラスコに入れ、トリエチルオキソニウム テトラフルオロボレート (47 g)を加え、混合物を1時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をメタノール (100 mL)中に溶解し、反応混合物を冷水浴中で冷却し、~10分以上でアンモニア (メタノール中7M) (150 mL)を加えた。添加が完了したら直ぐ、反応混合物を室温に温まるままにした。得られる懸濁液を粘度の高い混合物まで濃縮し、酢酸エチルで希釈し、セライトにより濾過した。濾液を~10 に冷却し、HCl (ジオキサン中4M) (100 mL)を滴下した。90分間撹拌後、混合物を濾過し、白色の沈殿を集め、酢酸エチルで洗浄し、次いで、真空オーブン中、40 で乾燥し、白色の固体として、(2

50

S)-2-ヒドロキシプロパンアミジン ハイドロクロライド ハイドロクロライド塩 (12 g, 43%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) 8.8 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 4.43 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

【0363】

(1S)-1-(5-プロモピリミジン-2-イル)エタノール:

(Z)-2-プロモ-3-(ジメチルアミノ)プロペ-2-エナール (11.5 g)、炭酸カリウム (13.4 g)、エタノール (200 mL) および2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパンアミジン ハイドロクロライド (12.1 g)を、フラスコ中に入れ、その混合物を85 で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、その混合物を濾過し、エタノールで洗浄し、合わせた濾液を、シリカゲルと一緒に真空下に濃縮した。この残渣を、ヘプタン中0-50% 酢酸エチルで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、白色の固体として、(1S)-1-(5-プロモピリミジン-2-イル)エタノール (2.1g, 16%)を得た。

10

【0364】

^1H NMR (CDCl_3) 8.83 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 1.6 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

キラルHPLC: カラム: Chirapak IC, 0.46 cm x 25 cm; 20分 定組成勾配; 5:95 EtOH: n-ヘキサン + 0.1% ジエチルアミン) 保持時間 = 14.08分 (ラセミ混合物: ~14.5分: S異性体; ~17.5分: R異性体)。

20

【0365】

R-ラクタミドを用いて、前駆体83 (R-鏡像体)を形成しうる。

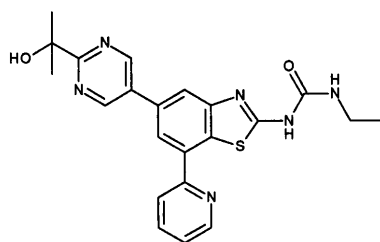
形成されると直ぐ、前駆体82または前駆体83を中間体コア(core)と結合してもよいし、次いで、任意に、必要なら、他の鏡像体を得るためにミツノブ反転条件に付してもよい。

【0366】

一般的方法Aの実施例

1-エチル-3-(5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (1)

【表44】



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 2H), 8.77 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 3.44 – 3.31 (m, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.32 – 1.15 (m, 4H). MS: 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0367】

前駆体1 (50 mg)を、中間体1 (100 mg)、 Cs_2CO_3 (67 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16 mg)、DMF (3 mL) および H_2O (0.5 mL)と一緒にフラスコ中に入れ、その混合物を85 で16時間加熱した。その混合物をRTに冷却し、 H_2O (50 mL)とEtOAc (50 mL)との間で分配した。有機層を集め、水層をEtOAc (2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO_4)し、溶媒を真空下に除去した。DCM中0 - 10 % MeOHの勾配で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、化合物1 (12 mg)を得た。

40

【0368】

代替の触媒、塩基、溶媒および反応時間が用いられうること、およびウレアが5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オンとしての保護を必要としうることに留意し、次の化合物を同様にして製造した。

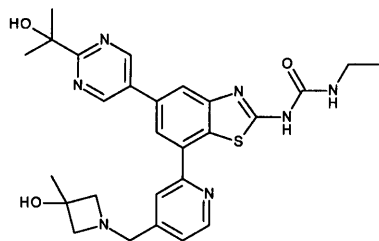
【0369】

1-エチル-3-(7-(4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル

50

)ウレア (2)

【表 4 5】



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.61 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.72 (d, $J=5.20$ Hz, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.17–3.26 (m, 4H), 2.97–2.99 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.38 (s, 3H) および 1.09 (t, $J=7.20$ Hz, 3H). MS: 534.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【0370】

1-(7-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-エチル-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (i):

トルエン (10 mL) 中の中間体4 (0.25 g, 0.51 mmol) の溶液に、ビス(ネオペンチルグリコラート) ジボロン (0.23 g, 1.01 mmol) および酢酸カリウム (0.15 g, 1.53 mmol) を加えた。反応物質を、15分間、 N_2 をパージすることによって脱気し、続いて $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.041 g, 0.091 mmol) を加えた。その混合物を10-15分間脱気し、次いで130 で30分間加熱した。その混合物をRTに冷却し、セライトにより濾過した。濾液を真空下に濃縮し、i (0.21 g, 80% 未精製) を得た。MS: 455.20 $[\text{M}-\text{H}]^+$, (対応するボロン酸のMSが観察された)。

20

【0371】

1-エチル-3-(7-(4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (ii):

1,4-ジオキサン- H_2O (9:1, 10 mL) 中のi (0.427 g, 0.81 mmol) の溶液に、前駆体29 (0.231 g, 0.90 mmol) および Cs_2CO_3 (0.791 g, 2.43 mmol) を加えた。その反応混合物を、15分間、 N_2 をパージすることによって脱気し、続いて $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.066 g, 0.08 mmol) を加えた。その混合物を、マイクロウェーブ中、110 で30分間加熱した。その混合物を H_2O で希釈し、 EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、真空下に濃縮した。残渣を、7% MeOH : DCM で溶出するシリカで精製し、ii (0.303 g, 63%) を得た。

30

【0372】

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.34 (s, 2H), 8.75 (d, $J=4.40$ Hz, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 5.23 (br s, 1H), 5.15 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), および 1.12 (t, $J=7.20$ Hz, 3H). MS: 589.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0373】

1-エチル-3-(7-(4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (2):

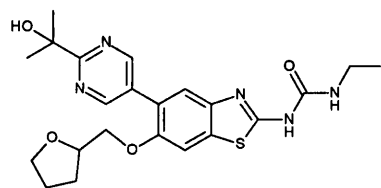
$\text{MeOH}-\text{DCM}$ (それぞれ0.50および10 mL) 中のiii (0.25 g, 0.42 mmol) の氷冷溶液を、 HCl (g) で10分間パージし、その混合物をRTで16時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を MeOH および Et_2O の混合物で摩砕し、化合物2 (0.225 g, 90%) を得た。

40

【0374】

1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (3)

【表 4 6】



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.63 (br s, 1H), 9.00 (s, 2H), 7.72 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.61 (s, 6H) および 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: 458.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【 0 3 7 5 】

2-((2-ブromo-4-ニトロフェノキシ)メチル)テトラヒドロフラン (i):

DMSO (40 mL) 中の 2-ブromo-1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン (5.0 g, 22.72 mmol) の氷冷溶液に、NaOH (1.36 g, 34.09 mmol) および (テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール (3.47 g, 34.09 mmol) を 0 で加えた。その混合物を RT で 1 時間攪拌し、次いで H_2O (50 mL) 中に注ぎ、1M HCl で pH を ~7 に調整し、EtOAc (2 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機物を H_2O 、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、真空下に濃縮し、i (6.50 g, 95%) を得た。

【 0 3 7 6 】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.46 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.20 (dd, それぞれ J = 2.40 および 9.20 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.16 (m, 2H) 3.97 (m, 1H) 3.86 (m 1H) 2.07 (m 2H) および 1.95 (m 2H).

20

【 0 3 7 7 】

3-ブromo-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)アニリン (ii):

THF (30 mL) 中の i (5.5 g, 18.2 mmol) の溶液に、塩化第一スズ二水和物 (12.3 g, 54.6 mmol) を RT で加えた。その混合物を 60 で 5 時間攪拌した。その混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機物を H_2O 、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、真空下に濃縮した。粗残渣をシリカ (50% EtOAc : ヘキサン) で精製し、ii (4.0 g, 82%) を得た。

MS: 272.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【 0 3 7 8 】

5-ブromo-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン (iii):

酢酸 (50 mL) 中の iii (3.0 g, 11.62 mmol) の溶液に、アンモニウム チオシアネート (4.18 g, 55.11 mmol) を RT で加えた。得られる混合物を RT で 15 時間攪拌し、続いて、酢酸 (5 mL) 中の臭素 (0.68 mL, 13.22 mmol) を加えた。その混合物を RT で 5 時間攪拌した。アンモニア溶液で、pH を >7 に調整し、続いて EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機物を H_2O 、食塩水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、真空下に濃縮した。残渣をシリカ (60% EtOAc-ヘキサン) で精製し、iii (1.0 g, 26%) を得た。

【 0 3 7 9 】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (br s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 1.96 (m, 2H) および 1.78 (m, 2H). MS: 329.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【 0 3 8 0 】

1-(5-ブromo-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-エチルウレア (iv):

1,4-ジオキサン (10 mL) 中の iii (1.0 g, 3.03 mmol) の溶液に、エチル イソシアネート (1.23 mL, 15.19 mmol) を RT で加えた。その混合物を 80 で 5 時間攪拌した。反応混合物を真空下に蒸発させ、 H_2O (50 mL) を加え、その混合物を 70 で 4 時間攪拌した。残渣を濾過し、真空下に乾燥し、iv (1.0 g, 83%) を得た。

50

【 0 3 8 1 】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.69 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.82 (m, 2H) および 1.09 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H). MS: 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 3 8 2 】

1-エチル-3-(5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (3):

1,4-ジオキサン: MeOH (5:3, 8.0 mL) 中の iv (0.303 g, 0.75 mmol) および前駆体1 の 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロロン-2-イル) エステル (0.20 g, 0.75 mmol) の溶液に、リン酸カルシウム (0.24 g, 1.13 mmol) を RT で加えた。その混合物を、15-20 10
分間、 N_2 をパージすることによって脱気し、続いて $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.062 g, 0.075 mmol) を加えた。その混合物を 15-20 分間脱気し、80 で 5 時間加熱した。その反応混合物を RT に冷却し、EtOAc (500 ml) で希釈し、セライトにより濾過した。濾液を真空下に蒸発させ、粗残渣をシリカ (5% MeOH-DCM) で精製し、化合物 3 (0.15 g, 43%) を得た。

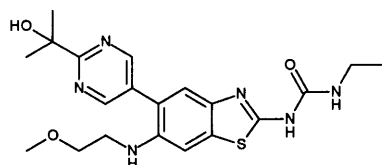
【 0 3 8 3 】

1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-6-(2-メトキシエチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (150)

1-[5-ブromo-6-(2-メトキシエチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア および 2-メトキシエタンアミン から出発し、化合物 3 と同様に、化合物 150 を製 20
造した。

【 0 3 8 4 】

【 表 4 7 】



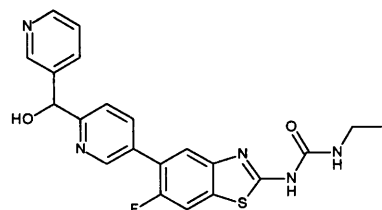
^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6): δ 10.46 (br s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.17-3.24 (m, 7H), 1.55 (s, 6H), および 1.08 (m, 3H). MS 431.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

【 0 3 8 5 】

1-エチル-3-(6-フルオロ-5-(6-(ヒドロキシ(ピリジン-3-イル)メチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (4)

【 表 4 8 】



^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6): δ 8.67 (m, 2H), 8.45 (d, $J = 3.60$ Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.73-7.81 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.21 (m, 2H) および 1.08 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H). MS: 424.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

【 0 3 8 6 】

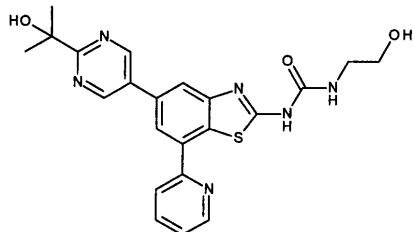
1,4-ジオキサン (5 mL) および MeOH (3 mL) 中の前駆体 80 (0.2 g, 0.6 mmol) の溶液に、中間体 13 (0.2 g, 0.6 mmol) およびリン酸カリウム (0.2 g, 0.96 mmol) を加えた。その反応物質を 15 分間、 N_2 をパージすることによって脱気し、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.05 g, 0.06 mmol) を加えた。その混合物を 10 分間脱気し、80 で 4 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、 H_2O (50 mL) を加え、その混合物を EtOAc (4 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗淨し、乾燥 (Na_2SO_4) し、真空下に濃縮した。残渣を、DCM 中 2.50 % MeOH で溶出するシ 50

リカで精製し、化合物4 (0.02 g, 10%)を得た。

【0387】

1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (5)

【表49】



^1H NMR (400 MHz; CD_3OD) δ = 9.14 (s, 2H), 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97–7.82 (m, 2H), 7.42–7.25 (m, 1H), 3.75 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H). MS: 451.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

【0388】

[2-アミノ-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル] トリフルオロメタンスルホネート (i):

[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル] トリフルオロメタンスルホネート (1.34 g, 3.0 mmol)をDMSO (10 mL)中に溶解し、160 で16時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、 H_2O 、食塩水で洗浄した。有機フラクションを真空下に濃縮し、i (1.01 g, 90%)を得た。

20

MS: 375.96 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0389】

[2-(2-ヒドロキシエチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル] トリフルオロメタンスルホネート (ii):

化合物i (445 mg, 1.18 mmol)をDMF (7 mL)中に溶解し、DMF (3 mL)中のCDI (577 mg, 3.56 mmol)の溶液を、アルゴン下、攪拌しながら、0 で滴下した。その混合物をRTに温め、16時間攪拌した。次いで、DMF (2 mL)中のエタノールアミン (710 μL , 11.85 mmol)の溶液を加え、その混合物をRTで4時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、 H_2O 、食塩水で洗浄した。有機フラクションを乾燥 (Na_2SO_4)し、真空下に濃縮した。残渣をMeOHおよび Et_2O で洗浄し、ii (253 mg, 46%)を得た。

30

MS: 463.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0390】

2-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール (iii):

前駆体1 (140 mg, 0.645 mmol)、ビスピナコラートジボロン (197 mg, 0.774 mmol)および酢酸カリウム (95 mg, 0.967 mmol)を、無水1,4-ジオキサン (5 mL)中に懸濁させた。トリシクロヘキシルホスフィン (23 mg, 0.081 mmol)および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.032 mmol)を加え、その混合物を脱気/アルゴンでパージ ($\times 3$)を行った。その反応混合物をマイクロウェーブ照射下、100 で1時間攪拌した。反応混合物をRTに冷却し、濾過し、1,4-ジオキサン (5 mL)で洗浄し、iiiを得た。

40

MS: 182.96 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ボロン酸)。

【0391】

1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (5):

1,4-ジオキサン (12 mL)中のiii (165 mg, 0.626 mmol)の溶液に、ii (193 mg, 0.417 mmol)および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (34 mg, 0.042 mmol)を加えた。 H_2O (3 mL)中の Cs_2CO_3 (410 mg, 1.30 mmol)の溶液を加え、その反応容器を密封し、次いで、排気/アルゴンでパージ ($\times 3$)を行った。次いで、その混合物をマイクロウェーブ照射下、100 で30分間加熱した。LCMS分析は、完全な変換を示した。その混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し、 H_2O 、食塩

50

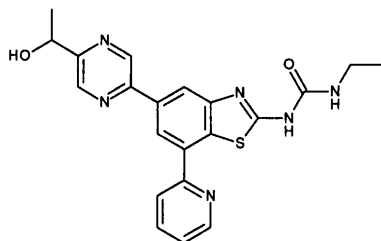
水で洗浄し、次いで分離し、乾燥(Na_2SO_4)した。有機フラクションを真空下に濃縮した。0-10% MeOH/EtOAcで溶出するシリカでのクロマトグラフィー、続いて、0-10% MeOH/DCMで溶出するシリカでのさらなるクロマトグラフィーにより精製し、化合物5 (9 mg, 5%)を得た。

【0392】

一般的方法Bの実施例

1-エチル-3-[5-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (6)

【表50】



^1H NMR (400 MHz; d_6 -DMSO): δ = 10.70 (bs, 1H), 9.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.96–8.78 (m, 2H), 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 8.14–7.94 (m, 1H), 7.49 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (bt, J = 5.4 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.00–4.84 (m, 1H), 3.29–3.15 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 421.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

20

【0393】

1-[5-(5-アセチルピラジン-2-イル)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (i):

中間体1 (171 mg, 0.5 mmol)、1-(5-クロロピラジン-2-イル)エタノン (94 mg, 0.60 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (41 mg, 0.05 mmol) を1,4-ジオキサン (8 mL) 中に懸濁させた。 H_2O (2 mL) 中の Cs_2CO_3 (488 mg, 1.50 mmol) の溶液を加えた。次いで、その混合物をマイクロウエーブ照射下、100 °C で30分間加熱した。その混合物を濾過し、 H_2O 、EtOH、MeOH および Et_2O で洗浄し、i (172 mg, 82%)を得た。

MS: 419.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0394】

1-エチル-3-(5-(5-(1-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (6):

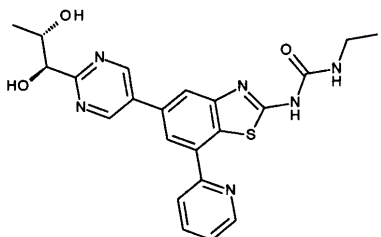
THF (5 mL) 中の i (63 mg, 0.15 mmol) の懸濁液に、 H_2O (1 mL) 中の NaBH_4 (29 mg, 0.75 mmol) の溶液を加え、その混合物をRTで30分間撹拌した。反応混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、 H_2O および食塩水で洗浄した。有機フラクションを乾燥(Na_2SO_4)し、真空下に濃縮し、化合物6 (62 mg, 98%)を得た。

【0395】

一般的方法Cの実施例

1-[5-[2-[(1S*,2R*)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (7)

【表51】



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.14–7.90 (m, 2H), 7.82 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 1.42 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS: 451.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

40

50

【 0 3 9 6 】

(5-プロモピリミジン-2-イル)メタノール (i):

H₂O (10 mL)中のNaBH₄ (510 mg, 2.70 mmol)の溶液を、THF (100 mL)中のメチル 5-プロモピリミジン-2-カルボキシレート (3.05 g, 14.1 mmol)の溶液に、0 で滴下して投入した。その混合物を、一晚、RTにゆっくりと温まるままにした。THFの大部分を蒸発させ、得られる残渣をEtOAc (200 mL)で希釈した。有機フラクションを食塩水 (200 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、0-60% EtOAc : n-ヘプタンで溶出するシリカで精製し、i (510 mg, 19%)を得た。

MS: 189.0 & 191.0; 1:1 [M+H]⁺.

【 0 3 9 7 】

5-プロモ-2-(プロモメチル)ピリミジン (ii):

塩化メタンスルホニル (0.31 mL, 4.0 mmol)を、THF (30 mL)中のi (510 mg, 2.7 mmol)およびトリエチルアミン (820 μL, 5.9 mmol)の0 で10分間の攪拌懸濁液に加えた。その溶液をTHF (25 mL)中のLiBr (1.2 g, 13 mmol)で処理し、1時間以上でRTに温める間、攪拌を続けた。大部分の反応溶媒を真空下に除去し、その混合物をEtOAc (200 mL)で希釈した。有機フラクションを、順次、飽和NH₄Cl水溶液 (2 × 100 mL)、食塩水 (1 × 100 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ii (663 mg, 98%)を得た。

MS: 251.0, 253.0 & 254.8; 1:2:1 [M+H]⁺.

【 0 3 9 8 】

5-プロモ-2-(ジエトキシホスホリルメチル)ピリミジン (iii):

化合物ii (663 mg, 2.63 mmol)を、ACNの10 mL中に溶解し、トリエチルホスファイト (0.92 mL, 5.26 mmol)を加えた。反応混合物を、マイクロウェーブ中、100 で1時間加熱した。反応混合物を真空下に濃縮し、iii (813 mg, 100%)を得た。

MS: 308.9 & 310.9; 1:1 [M+H]⁺.

【 0 3 9 9 】

1-[5-[2-(ジエトキシホスホリルメチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (iv):

中間体1 (860 mg, 2.5 mmol)、iii (813 mg, 2.63 mmol)、Cs₂CO₃ (2.57 g, 7.90 mmol)およびPd(PPh₃)₂Cl₂ (90 mg, 0.10 mmol)を、1-4-ジオキサン : H₂O (10:1; 10 mL)中に溶解し、10分間のN₂気流で脱気した。反応混合物をN₂の雰囲気下、密封し、マイクロウェーブ反応器中、100 で1時間加熱した。その混合物を真空下に濃縮し、シリカ(勾配溶出 : 0-10% DCM-MeOH)で精製し、アセトンから摩砕し、iv (410 mg, 29%)を得た。

MS: 527.1 [M+H]⁺.

【 0 4 0 0 】

1-エチル-3-[5-[2-[(E)-プロペ-1-エニル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (v):

ナトリウムメトキサイド (0.5 M MeOH溶液; 0.9 mL, 0.43 mmol)を、THF (10 mL)中のiv (104 mg, 0.198 mmol)の懸濁液に滴下した。アセトアルデヒド (40 μL, 0.69 mmol)を投入し、その混合物を90分間攪拌した。反応混合物をEtOAc (60 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(水溶液) (60 mL)で洗浄した。有機フラクションを乾燥(MgSO₄)し、真空下に濃縮し、シリカ(勾配溶出: 0-10%, DCM-MeOH)で精製し、v (79 mg, 96%)を得た。

MS: 417.1 [M+H]⁺.

【 0 4 0 1 】

1-[5-[2-[(1S⁺,2R⁺)-1,2-ジヒドロキシプロピル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (7):

四酸化オスミウム (10 mg; 60 μmol)を、THF-Me₂CO (5:1; 90 mL)中のv (230 mg, 600 μmol)、N-メチルモルホリン N-オキサイド (160 mg; 1.40 mmol)およびピリジン (20 μL)の溶液に加えた。反応混合物を飽和Na₂S₂O₅(水溶液) (20 mL)でクエンチし、EtOAc (150 mL)で抽出し、食塩水 (75 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、真空下に濃縮した。シリカ(勾配溶出: 0-10%, DCM-MeOH)で精製し、化合物7 (93 mg, 38%)を得た。

10

20

30

40

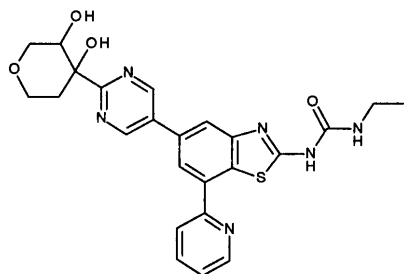
50

【 0 4 0 2 】

一般的方法Dの実施例

1-(5-(2-(3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-エチルウレア (8)

【表 5 2】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.83 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 6.94 – 6.77 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 1.81 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 493.1, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

20

【 0 4 0 3 】

5-ブromo-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン (i):

5-ブromo-2-ヨード-ピリミジン (250 mg; 0.88 mmol)および2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (196 mg, 0.92 mmol)を、1,4-ジオキサン- H_2O (10: 1; 10 mL)中に溶解し、10分間の N_2 気流で脱気した。Pd(Ph_3) $_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.04 mmol)を投入し、反応混合物を密封し、マイクロウェーブ反応器中、80℃で30分間加熱した。反応混合物を真空下に濃縮し、DCM中に再溶解し、濾過し、シリカ(勾配溶出、0-50% EtOAc-n-ヘプタン)で精製し、i (105 mg, 50%)を得た。

MS: 241.1 & 243.0; 1:1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 0 4 】

5-ブromo-2-(3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル)ピリミジン (ii):

化合物i (105 mg; 0.436 mmol)をDCM (15 mL)中に溶解し、0℃に冷却し、次いで、固体の3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (280 mg, 1.14 mmol)を加え、その混合物を一晩撹拌した。その混合物を1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水溶液) (5 mL)でクエンチし、飽和 NaHCO_3 (水溶液) (3×30 mL)、続いて食塩水 (1×30 mL)で洗浄した。有機フラクションを乾燥(MgSO_4)した。0-50% EtOAc-n-ヘプタンで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、ii (20 mg, 18%)を得た。

MS: 256.9 & 258.8; 1:1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 0 5 】

1-[5-[2-(3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-エチル-ウレア (iii):

中間体1 (29 mg, 0.085 mmol)、ii (20 mg, 78 μmol)、 Cs_2CO_3 (55 mg 0.17 mmol)およびPd(Ph_3) $_2\text{Cl}_2$ (3 mg, 4 μmol)を1,4-ジオキサン : H_2O (10:1, 10 mL)中に溶解した。その混合物を10分間の N_2 気流で脱気し、次いで、マイクロウェーブ反応器中、80℃で1時間加熱した。反応混合物を真空下に濃縮し、最少量のDCM中に再溶解し、シリカ(0-10% DC M-MeOH)でのクロマトグラフィーにより精製し、iii (23 mg 57%)を得た。

MS: 475.0, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 4 0 6 】

1-(5-(2-(3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-エチルウレア (8):

40

50

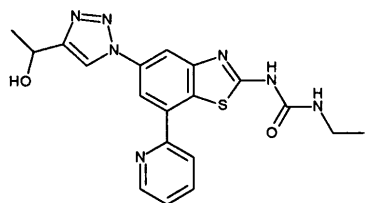
化合物iii (20 mg; 0.042 mmol)を、THF-H₂O (10:1, 11 mL)中に溶解した。濃硫酸 (20 μ L)およびp-トルエンスルホン酸 (0.7 mg, 4 μ mol)を加え、その混合物をRTで撹拌した。その混合物を真空下に濃縮し、シリカ(0-100% 0.1% FA(水溶液) -MeCN)で精製し、化合物8 (8.8 mg, 42%)を得た。

【0407】

一般的な方法Eの実施例

1-エチル-3-[5-[4-(1-ヒドロキシエチル)トリアゾール-1-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (9)

【表53】



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 7.02 (br s, 1H), 5.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 410.0 [M+H]⁺.

10

20

【0408】

1-(5-アジド-7-ブromo-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチルウレア (i):

中間体3 (3.0 g, 7.04 mmol)、アジ化ナトリウム (930 mg, 14.08 mmol)、L-アスコルビン酸ナトリウム (350 mg, 1.8 mmol)およびCuI (120 mg; 0.63 mmol)を、DMSO (100 mL)およびH₂O (24 mL)の混合物中に懸濁させた。N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (100 mg, 1.1 mmol)を加え、その懸濁液を100 °で一晩加熱した。H₂Oを加え、得られる固体を濾過により集めた。これをH₂Oで洗い、真空下に乾燥し、i (1.68 g)を得た。

MS: 342.9 [M+H]⁺.

【0409】

1-{7-ブromo-5-[4-(ジエトキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル}-3-エチル-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (ii):

化合物i (1.68 g, 4.89 mmol)をMeOH (65 mL)中に懸濁させ、ホルムアルデヒド (H₂O中37wt%, 7.94 g, 97.9 mmol)、次いでメチルアミン (MeOH中2 M; 24.5 mL, 49 mmol)を加えた。その懸濁液を5時間、80 °に加熱した。H₂Oを加え、混合物をEtOAc、次いでDCMで抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空下に濃縮し、1-(5-アジド-7-ブromo-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-エチル-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (1.31 g)を含む残渣を得た。この混合物の一部 (827 mg; 2.09 mmol)をDMF (36 mL)中に懸濁させ、0 °に冷却し、次いで3,3-ジエトキシプロピ-1-イン (535 mg, 4.17 mmol)、DIPEA (320 mg, 2.5 mmol)およびCuI (70 mg; 0.37 mmol)で処理した。氷浴を取り除き、反応混合物をRTで一晩撹拌させた。その混合物を凍結乾燥し、残渣をシリカでのクロマトグラフィー(DCM中0-5% MeOH 勾配)により精製し、残渣を得、それをEtOAで摩砕して、ii (354 mg, 13%)を得た。

30

40

【0410】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.63 (qq, J = 9.6, 7.1 Hz, 4H), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0411】

1-{5-[4-(ジエトキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-7-(ピリジン-2-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル}-3-エチル-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (iii):

50

化合物 ii (415 mg, 0.79 mmol) を DMF (5 mL) 中に懸濁させ、トリブチル(2-ピリジル)スタンナン (250 mg, 1.68 mmol) を加えた。その混合物を、真空下で反応容器を凍結乾燥することによって脱気し、アルゴンで詰め戻した。CuI (30 mg, 0.2 mmol) および Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1:2) (60 mg, 0.08 mmol) を加えた。その混合物をアルゴンを用いて脱気し、110 で一晩加熱した。その混合物をセライトにより濾過し、DMF で洗浄した。濾液を凍結乾燥し、残渣を得、シリカでのクロマトグラフィー (ヘプタン中 0-100% EtOAc 勾配) により精製し、iii (250 mg, 60%) を得た。

【 0 4 1 2 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (br s, 1H), 8.85 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.49 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 4H), 3.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS: 523.0 [M+H]⁺.

【 0 4 1 3 】

1-エチル-3-[5-(4-ホルミル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-7-(ピリジン-2-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (iv):

化合物 iii (250 mg, 0.48 mmol) を 1M HCl 溶液 (9 mL) 中に懸濁させ、その混合物を 70 で一晩加熱した。その混合物を真空下に濃縮し、iv (213 mg, 定量的) を得た。

MS: 394.0 [M+H]⁺.

【 0 4 1 4 】

1-エチル-3-{5-[4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-7-(ピリジン-2-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア (9):

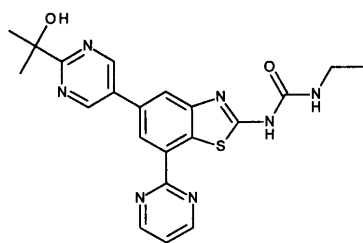
THF (0.7 mL) 中の iv (40 mg, 0.1 mmol) の懸濁液に、Et₂O 中 3M のプロモ (メチル) マグネシウム (0.250 mL, 0.1 mmol) を加え、その混合物を 40 で 1 時間加熱した。NH₄Cl (飽和水溶液) を加え、その混合物を DCM : IPA (5:1) で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで真空下に濃縮し、粗生成物を得、それを逆相 SP4 (H₂O 中の ACN 勾配) により精製し、化合物 9 (1.9 mg, 4%) を得た。

【 0 4 1 5 】

一般的方法 F の実施例

1-エチル-3-(5-(2-(2-ヒドロシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)-7-(ピリミジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (10)

【表 5 4】



¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (br s, 1H), 9.24 (s, 2H), 9.08 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.57 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 1.56 (s, 6H) および 1.12 (t, J = 7.20 Hz, 3H). MS: 436.15 [M+H]⁺.

【 0 4 1 6 】

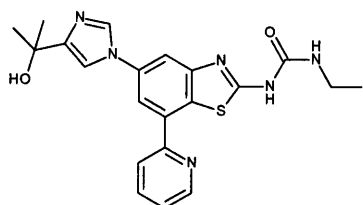
DMF (10 mL) 中の中間体 5 (0.30 g, 0.68 mmol) および 2-(トリブチルスタンニル)ピリミジン (0.253 g, 0.68 mmol) の溶液を、N₂ で 15 分間パージすることによって脱気し、続いて Pd(PPh₃)₄ (0.078 g, 0.06 mmol) を加えた。その混合物を、N₂ で 10 分間パージすることによって脱気し、次いで 16 時間、80 に加熱した。反応混合物に氷冷 H₂O を加え、続いて EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下に濃縮した。残渣をシリカ (2.50% MeOH-DCM) で精製し、化合物 10 (0.015 g, 5%) を得た。

【 0 4 1 7 】

一般的方法Gの実施例

1-エチル-3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (11)

【表 5 5】



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (td, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: 422.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【 0 4 1 8 】

2-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-2-オール (i):

メチル 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (430 mg) を、HMDS (1 mL) 中、30 分間、還流で加熱し、次いで、過剰の HMDS を留去した。残渣を真空下に置き、次いで N_2 で 2 回フラッシュした後、THF 中に溶解した。その溶液を 0 に冷却し、 MeMgBr (4.5 mL ; 3M) を 0 で滴下し、その混合物を一晩 RT に温めた。その混合物を 1 mL 飽和 NH_4Cl でクエンチし、次いで 2-3 mL H_2O で希釈した。その混合物を真空下に、水性エマルジョンまで濃縮し、12 g の C18 逆相カラムに適用した。100% ACN で溶出し残渣を得、 MeOH/DCM で溶出するシリカでのクロマトグラフィーによりさらに精製し、i (280 mg) を得た。

20

【 0 4 1 9 】

1-エチル-3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (11):

化合物 i (74 mg) および中間体 1 (100 mg) を、4A モレキュラーシーブと一緒にピリジン中に懸濁させた。その混合物を脱気し、酸素でフラッシュし、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を加えた。その混合物を再度脱気し、酸素でフラッシュし、次いで 80 で 280 分間、攪拌放置した。その反応混合物を飽和 NH_4Cl を加えることによりクエンチし、 EtOAc および H_2O で希釈した。その混合物を EtOAc で抽出し、有機物を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、蒸発乾固した。 DCM/MeOH (0-10%) で溶出するシリカでのクロマトグラフィー、続いて、 $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出する C18 カラムでの逆相クロマトグラフィーにより精製し、化合物 11 (7.5 mg) を得た。

30

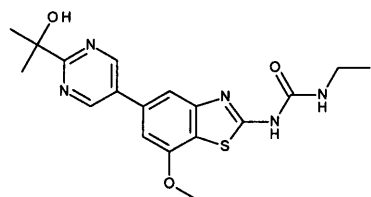
【 0 4 2 0 】

さらなる官能化の実施例

ヒドロキシ基のアルキル化

1-エチル-3-(5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (12)

【表 5 6】



^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 9.22 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.44 – 3.26 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: 388.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【 0 4 2 1 】

無水 DMF (10 mL) 中の中間体 9 (240 mg) および Cs_2CO_3 (220 mg) の溶液を 0 に冷やし、次いでヨードメタン (83.5 mg) で処理した。反応混合物を 90 分以上で RT に温め、次いで H_2O

50

でクエンチした。その混合物を真空下で濃縮し、得られる残渣をシリカ(0 - 5% MeOH:DCM)でのクロマトグラフィーによる精製のためにDCM & 最少量のMeOH中に懸濁させた。残渣をTHF (10 mL)中に懸濁させ、1M HCl (10mL)で処理した。その反応混合物をRTで90分間攪拌し、次いでNaHCO₃溶液で中和した。その混合物をEtOAc (15 mL)で希釈し、水層と有機層との間に白色の固体が形成した。その固体を濾過により集め、真空下で50 °での加熱により乾燥し、化合物12 (83 mg)を得た。

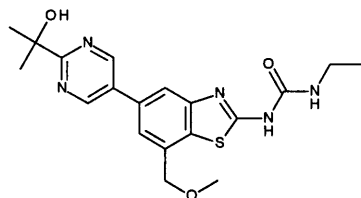
【 0 4 2 2 】

ハロ部分からアルデヒドを経るエーテル形成

1-エチル-3-(5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)-7-(メトキシメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (13)

10

【表 5 7】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.48 (dd, J = 12.1, 6.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.33 - 1.21 (m, 3H). MS 402.04 [M+H]⁺.

【 0 4 2 3 】

2-(3-エチル-5-メチル-2-オキソ-1,3,5-トリアジナン-1-イル)-5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-7-カルバルデヒド (i):

20

THF (10mL)中の中間体4 (200 mg, 0.41 mmol)の溶液を、N₂下、-80 °に冷やし、次いでnBuLi (0.89 mL, 1.22 mmol)で処理した。1分後、DMF (0.06 mL, 0.81 mmol)を加え、反応混合物を30分以上で、RTに温めた。反応混合物をNaHCO₃ (20 mL)で希釈し、次いでEtOAc (2 × 15 mL)で抽出した。有機抽出物を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。残渣をDCM中に懸濁させ、(0 - 5% MeOH :DCM)で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、i (38.5 mg, 22%)を得た。

MS 441.01 [M+H]⁺.

【 0 4 2 4 】

1-エチル-3-(5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)-7-(メトキシメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア:

30

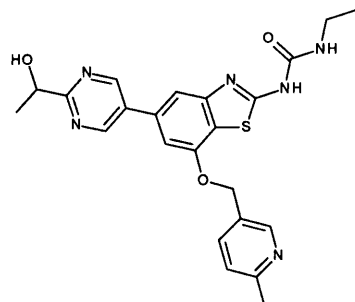
MeOH (2 mL)中のi (23 mg, 0.05 mmol)の溶液をH₂SO₄ (20 mL, 0.38 mmol)で処理し、次いでRTで90分間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃で中和し、次いでEtOAc (2 × 10 mL)で抽出した。有機抽出物を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。その粗物質をDCM (2 mL)中に懸濁させ、トリエチルシラン (50 μL, 0.31 mmol)およびBF₃OEt₂ (25 μL, 0.20 mmol)で処理した。反応混合物をRTで30分間攪拌し、MeOH (2 mL)でクエンチし、1時間攪拌した。その混合物をEtOAc (5 mL)で希釈し、NaHCO₃ (5 mL)およびH₂O (5 mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。その物質をMeCN:MeOH中に懸濁させ、逆相クロマトグラフィー (5-40-50-100% MeCN:H₂O + 0.1% FA)により精製し、化合物13 (7.3 mg, 21%)を得た。

40

【 0 4 2 5 】

1-エチル-3-(5-(2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル)-7-((6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (14)

【表 5 8】



^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.60 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 10.7$ Hz, 3H), 1.00 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 3H). MS: 465.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【0 4 2 6】

1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[(6-メチル-3-ピリジル)メトキシ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (i):

無水DCM (6 mL)中の(6-メチル-3-ピリジル)メタノール (100 mg; 0.812 mmol)およびトリエチルアミン (0.32 mL; 2.25 mmol)の溶液に、0 で塩化メタンスルホニル; (120 μL ; 1.50 mmol)を滴下して投入し、撹拌を0 で30分間続けた。その混合物をMeOH (2 mL)でクエンチし、真空下に濃縮し、シリカ(勾配溶出, 50-100%, n-ヘプタン-EtOAc)で精製し、(6-メチル-3-ピリジル)メチル メタンスルホネート (95 mg, 58%)を得た。

【0 4 2 7】

別のフラスコ中で。中間体10 (45 mg, 0.11 mmol)および K_2CO_3 (68 mg, 0.49 mmol)をDMF (10 mL)中に溶解し、DMF (3 mL)中の(6-メチル-3-ピリジル)メチル メタンスルホネート (95 mg, 0.47 mmol)の溶液をRTで加えた。反応混合物を3時間、45 に加熱した。その反応混合物を元の溶液の1/3まで濃縮し、EtOAc (100 mL)で希釈し、 H_2O (100 mL)、続いて食塩水 (100 mL)で洗浄し、水相をDCM:IPA (5:1, 100 mL)で逆抽出し、続いて、MeOH中0-10%, DCMで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、i (30 mg, 53%)を得た。

20

【0 4 2 8】

1-エチル-3-(5-(2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル)-7-((6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (14):

化合物i (30 mg; 58 μmol)をTHF (3 mL)中に懸濁させ、濃HCl (1 mL)を投入し、1.5時間、45 に加熱した。その反応混合物を真空下に濃縮し、逆相クロマトグラフィー (勾配溶出, ACN中25-80%, 0.1%FA(水溶液))により精製し、1M HCl (約3 mL)の存在下で凍結乾燥し、化合物14 (23 mg, 79%)を得た。

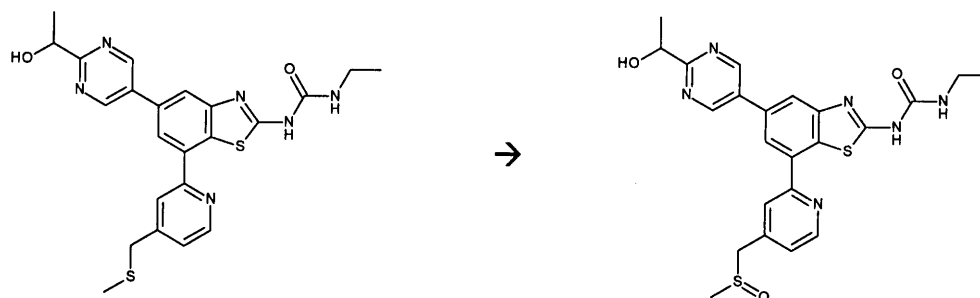
30

【0 4 2 9】

チオエーテルからスルホン形成

1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(メチルスルファニルメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (15); および1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-[4-(メチルスルフィニルメチル)-2-ピリジル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (16)

【化 3 8】



40

【0 4 3 0】

50

H₂O (0.5 mL)中のオキソン (45 mg, 0.073 mmol)の溶液を、DMF (4.5 mL)中の化合物15 (70 mg, 0.146 mmol)の溶液にRTで加え、1時間撹拌した。その混合物をEtOAc (50 mL)で希釈し、H₂Oで洗浄した。水性フラクションをNaClで飽和させ、EtOAc (3 × 50 mL)で再抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、真空下に濃縮した。残渣を0-30% MeOH/EtOAcで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、化合物16 (15 mg, 21%)を得た。

【 0 4 3 1 】

MS: 496.97 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz; d₆-DMSO): = 10.79 (bs, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (bd, J = 5.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.94 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 7.1, 5.7 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

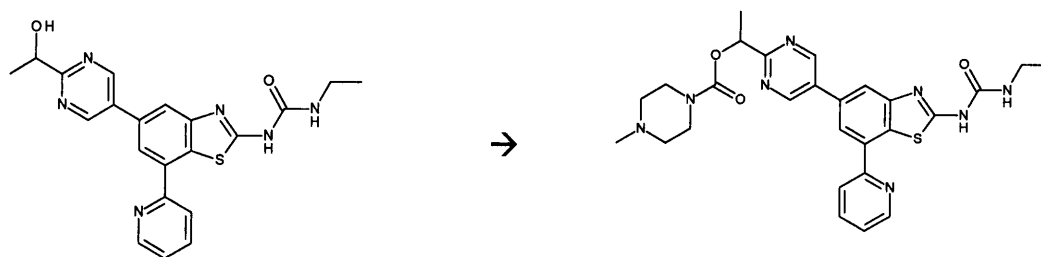
【 0 4 3 2 】

一般的方法Hの実施例

1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (17); および1-(5-(2-(3-エチルウレイド)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)エチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (18)

20

【 化 3 9 】



【 0 4 3 3 】

30

化合物1と同様にして製造した化合物17 (0.2378 mmol; 100 mg)を、DMF (1 mL)中に溶解し、ジ(イミダゾール-1-イル)メタノン (0.26 mmol; 42 mg)を加え、RTで18時間撹拌した。1-メチルピペラジン (0.29 mmol; 29 mg)を加え、その混合物をRTで18時間撹拌した。その混合物を真空下に濃縮し、残渣を、0-12% MeOH/DCMで溶出するシリカでのクロマトグラフィー、続いて逆相クロマトグラフィーにより精製し、ギ酸塩として、化合物18 (12 mg)を得た。

【 0 4 3 4 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.69 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

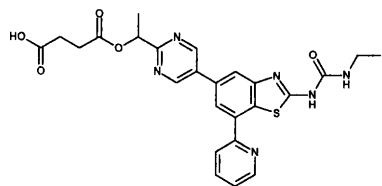
40

MS 453.01 [M+H]⁺.

【 0 4 3 5 】

4-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エトキシ]-4-オキソ-ブタン酸 (19)

【表 5 9】



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 2H), 8.70 – 8.63 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 3H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 5.83 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.13 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H). MS 521.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【0 4 3 6】

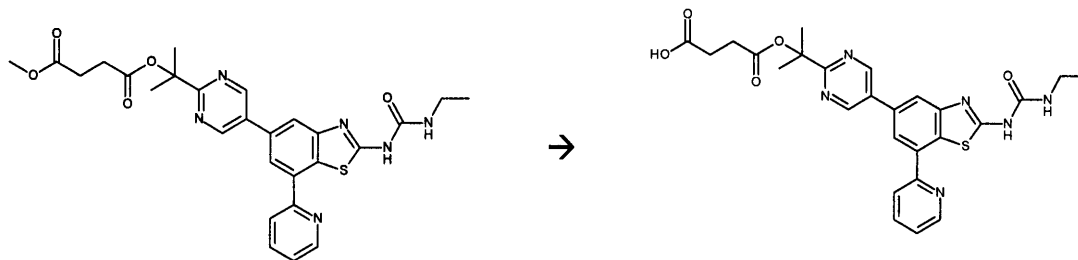
化合物17 (250 mg)の溶液を、DIPEA (230 mg)、DMAP (40 mg)および無水コハク酸 (150 mg)で処理し、次いで50 で6時間撹拌した。次いで、DIPEA (300 μL)および無水コハク酸 (100 mg)を加え、その反応混合物を一晩撹拌した。その混合物を H_2O (30 mL)で希釈し、EtOAc (3 \times 15 mL)で洗浄した。水性抽出物を濃縮し、粗製の褐色のガムを得た。DCM中の0-5% MeOHで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、固体を得、それを熱いMeOH中に懸濁させ、RTまで冷却放置し、得られる固体を濾過により集め、真空下に乾燥し、化合物19を得た。

【0 4 3 7】

04-[1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]-1-メチル-エチル] 01-メチル プタンジオエート (20); および4-((2-(5-(2-(3-エチルウレイド)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)プロパン-2-イル)オキシ)-4-オキソブタン酸 (21)

20

【化 4 0】



30

【0 4 3 8】

化合物1と同様にして製造した化合物20 (179 mg, 0.33 mmol)を、MeOH (18 mL)中に溶解し、NaOH (0.65 mL, 1 M水溶液)を加えた。その溶液をRTで撹拌し、次いで、1.5時間および3.5時間後に追加のNaOH (0.65 mL, 1 M水溶液)を加えた。7時間後に、 H_2O (0.5 mL)を加えた。その溶液をRTで一晩撹拌した。23時間後、その混合物をHCl (1 M水溶液)でpH 4.5に酸性化し、その溶液を真空下で濃縮乾固し、ACN (3 \times 20 mL)を用いて共沸させた。固体を、DCM中の0-5% MeOHで溶出するシリカでのクロマトグラフィー、続いてEtOAc中の0-50% MeOHで溶出するシリカでのさらなるクロマトグラフィーおよびDCM中の0-5% MeOHで溶出するシリカでのさらなるクロマトグラフィーにより精製し、化合物21 (47 mg, 27%)を得た。

40

【0 4 3 9】

^1H NMR (400 MHz, MeOD): 9.14 (s, 2H), 8.77 (ddd, J = 4.3, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 7.8および1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.4, 4.3, 0.8 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS: 535.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

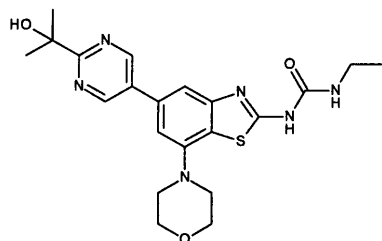
50

【 0 4 4 0 】

一般的方法Iの実施例

1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-モルホリノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (151)

【表 6 0】



^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6): δ 10.75 (br s, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.17-3.26 (m, 6H), 1.54 (s, 6H) および 1.09 (t, J = 7.20 Hz, 3H). MS: 443.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

【 0 4 4 1 】

1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-モルホリノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (i):

1,4-ジオキサン (10 mL) 中の中間体4 (0.25 g, 0.51 mmol) の溶液に、モルホリン (0.066 g, 0.77 mmol)、続いて Cs_2CO_3 (0.25 g, 0.77 mmol) を加えた。得られる溶液を窒素で30分間バージし、続いて、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.026 g, 0.025 mmol) および Xantphos (0.035 g, 0.061 mmol) を加えた。反応混合物を窒素で15分間、再度バージし、次いで一晩80 に加熱した。反応の終了(TLCでモニタリング)後、その反応混合物をRTに冷却し、セライトベッドにより濾過し、セライトベッドをEtOAcで洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。次いで、粗残渣をシリカゲル(100-200 M, 3% MeOH-DCM)で精製し、オフホワイト色の固体として、i (0.07 g, 28%)を得た。

20

【 0 4 4 2 】

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.18 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.12 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.80-3.83 (m, 4H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.21-3.23 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.54 (s, 6H) および 1.08 (t, J = 6.80 Hz, 3H).

【 0 4 4 3 】

1-エチル-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-5-イル]-7-モルホリノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (151):

THF (3 mL) 中の i (0.065 g, 0.13 mmol) の氷冷溶液に、6N-HCl (2 mL) を加えた。その混合物をRTで4時間攪拌した。反応の終了(TLCでモニタリング)後、その混合物を飽和NaHCO₃溶液に注ぎ、続いてEtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られる残渣をMeOH-Et₂Oで摩砕し、白色の固体として、化合物151 (0.035 g, 61%)を得た。

30

【 0 4 4 4 】

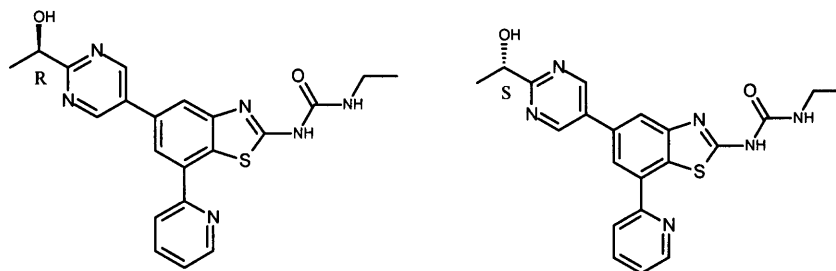
キラル分離および合成の実施例

(R)-1-エチル-3-(5-(2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (22) & (S)-1-エチル-3-(5-(2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-イル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ウレア (23)

40

【 0 4 4 5 】

【化 4 1】



【 0 4 4 6 】

10

化合物17の(R)および(S)鏡像体を、キラル 分取(pre)-HPLC:

カラム: キラルパック IC (250 × 20 mm) 5 μ
 移動相: 100% MeOH
 サンプル詳細: 0.5 mL TFAおよび0.5 mLのMeOHの混合物中25 mg
 流速: 18 mL / 分
 実行時間: 20分
 保持時間: 9.3分 ; 14.7分

により分離した。

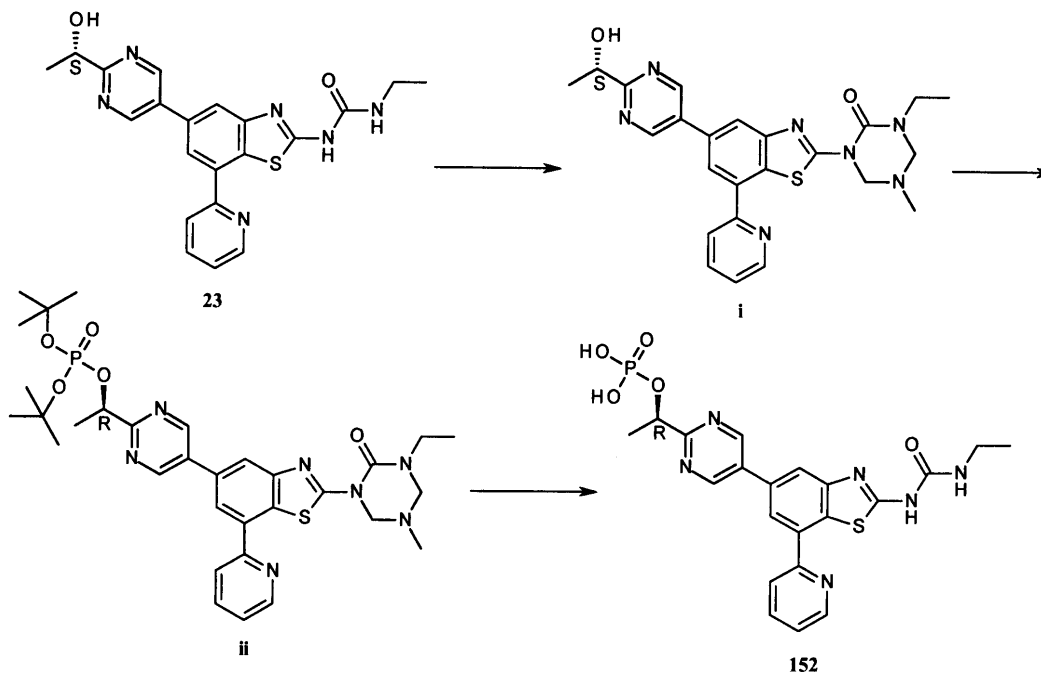
【 0 4 4 7 】

20

[(1R)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] ジハイドロジェン ホスフェート (152); & [(1S)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] ジハイドロジェン ホスフェート (153)

【 0 4 4 8 】

【化 4 2】



30

40

【 0 4 4 9 】

1-エチル-3-[5-[2-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-5-メチル-1,3,5-トリアジナン-2-オン (i):

化合物23 (12.67 g, 30.13 mmol)をMeOH (150 mL)中に懸濁させた。N-メチルモルホリン (33.1 mL, 0.301 mol)およびメチルアミン (2M THF溶液の151 mL)と一緒に、ホルムアルデヒド (48.9 mL, 0.603 mol, 37% 水溶液として)を加えた。その白色の懸濁液を70

50

で一晩加熱した。19時間後、TLCは生成物へのほとんど完全な変換を示した。その溶液を室温に冷却し、次いで、減圧下、～33%の容積まで濃縮し、H₂O (150 mL)とEtOAc (300 mL)との間で分配した。生成物が可溶化するのを促進するために二相混合物に熱を加えた。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄により濾過し、減圧下に濃縮乾固した。その固体をEtOAc (100 mL)中でスウィッシュ(swish)し、濾過し、EtOAcおよびヘプタンで洗浄し、乾燥し、白色の固体として、i (11.97 g, 76%)を得た。

MS: 475.93 [M+H]⁺.

【 0 4 5 0 】

ジ-tert-ブチル [(1R)-1-[5-[2-(3-エチル-5-メチル-2-オキソ-1,3,5-トリアジナン-1-イル)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] ホスフェート (ii):

ジ-tert-ブチル ハイドロジェン ホスフェートの製造：カリウム ジ-tert-ブチル ホスフェート (45 g)を水 (160 mL)中に溶解した。pHが～3になるまで、塩酸 (1 M水溶液)を加えた。得られる沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で一晩乾燥し、白色の固体として、ジ-tert-ブチル ホスホン酸を得た。次いで、THF中のi (18.68 g, 39.28 mmol)、トリフェニルホスフィン (17.51 g, 66.78 mmol)、およびジ-tert-ブチル ハイドロジェン ホスフェート (10.73 g, 51.06 mmol)の懸濁液に対して、トリフェニルホスフィンを無水THF (200 mL)中に懸濁させた。THF (20 mL)中のDIAD (13.5 g, 66.78 mmol)の溶液を滴下した。その混合物を室温で攪拌し、終了までLCMSでモニターし、次いで減圧下に濃縮した。Et₂O (300 mL)を加え、その混合物を超音波処理し、鮮やかな白色の固体が得られ、それを濾過し、Et₂O (100 mL)で洗浄し、風乾した。濾液はまた、いくらかの生成物を含んでいた。150 mLに濃縮後、濾液を氷中で冷やし、追加の固体物質を得た。その固体を集め、DCM中に再溶解し、詰めて(plugged)、50-100% EtOAc/DCMでミツノブの副生成物を除き、次いで、10% MeOH/DCMで所望の生成物を溶出した。該当するフラクションを白色の固体まで濃縮後、この物質をDCM / エーテル / ヘプタンから再結晶し、濾過し、ヘプタンで洗浄し、一晩乾燥し、白色の固体として、ii (17.09 g, 64%)を得た。

【 0 4 5 1 】

¹H NMR (400 MHz) 9.41 (s, 2H); 8.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 8.53 (d, J = 8 Hz, 1H); 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 8.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 8.01 (dt, J = 8, 1.6 Hz, 1H); 7.46 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz); 5.43 (m, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.38 (s, 2H); 3.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 3.32 (br s, 2H); 2.55 (s, 3H); 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.38 (s, 9H); 1.36 (s, 9H); 1.14 (t, J = 7.2 Hz).

MS: 667.78 (M+H)⁺.

キラルHPLC: カラム: Chirapak IC, 0.46 cm x 25 cm; 25分 定組成勾配 100% MeOH 保持時間 = 17.12分.

【 0 4 5 2 】

[(1R)-1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル] ジハイドロジェン ホスフェート (152):

無水THF (300 mL)中のiii (17.0 g, 25.46 mmol)の溶液を、ジオキサン中の4 M HCl (63.6 mL, 10当量)で処理した。酸の添加で直ぐに沈殿が形成され、反応を終了までLCMSによりモニターした。H₂O (50 mL)を加え、その溶液を約150 mLのTHFを除くために濃縮した、その時点で、綿状沈殿が形成し始めた。その混合物を室温で一晩攪拌し、白色の沈殿を得、それを濾過し、水で数回、続いてMeOHおよびEt₂Oで洗浄し、次いで50 で6時間乾燥し、白色の固体として化合物152 (12.0 g, 95%)を得た。

MS: 501.7 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.7 (br s 1H), 9.35 (s, 2H), 8.85 - 8.81 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 6.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.48 - 5.39 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【 0 4 5 3 】

10

20

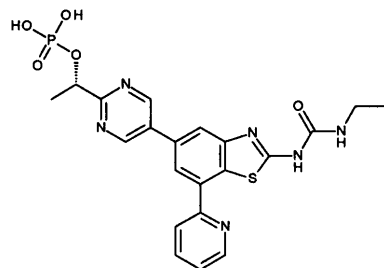
30

40

50

化合物22から出発し、同様にして化合物153を製造しうる。

【表 6 1】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.6 (br s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.85 - 8.81 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 1H), 6.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.47 - 5.38 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 501.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【 0 4 5 4 】

前に記載の一般的方法および / または実施例を参照して、次の化合物を同様にして製造した。

【 0 4 5 5 】

【表 6 2 - 1】

表 1: 化合物および特性データ

No.	観測 LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR
24	486	(DMSO- d_6): δ 10.62 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 1.15 (t, 3H)
25	534.15	(CDCl_3): δ 9.22 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.31 - 1.26 (m, 3H).
26	518.17	(CDCl_3) δ 9.18 (s, 2H), 8.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.80 (s, 4H), 1.92 (s, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.35 - 1.22 (m, 3H).
27	434.05	(CDCl_3) δ 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 4H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

30

40

【 0 4 5 6 】

【表 6 2 - 2】

28	534.18	<p>(DMSO-d₆) δ 10.63 (br s, 1H); 9.35 (s, 2H); 8.77 (d, J = 5 Hz, 1H); 8.44 (1H, s); 8.39 (1H, s); 8.15 (1H, s); 7.47 (d, J = 5 Hz, 1H); 6.90 (br s, 1H); 5.15 (s, 1H); 3.66 (s, 2H); 3.63 (s, 4H); 3.23 (m, 2H); 2.46 (s, 4H); 1.59 (s, 6H); 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H).</p> <p>メタノ スルホネート塩の形態: ¹H NMR (400 MHz; D₂O): δ = 8.70 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.21-3.02 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 534.19 [M+H]⁺</p> <p>HCl 塩の形態: ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆): δ = 12.24 (bs, 1H), 9.45 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (bs, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.46-3.29 (m, 2H), 3.29-3.09 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 534.18 [M+H]⁺</p>
29	534.3	<p>(DMSO-d₆) δ 10.80 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.75 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.67-3.78 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.17-3.24 (m, 2H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.37-2.40 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 1.56 (s, 6H)および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).</p>
30	520.25	<p>(DMSO-d₆) δ 10.67 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.73 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.36 (br s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.35 (d, J= 6.40 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (t, J= 6.40 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.85 (t, J= 6.40 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H)および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).</p>

10

20

30

40

【表 6 2 - 3】

31	534.28	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.73 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.35 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.0-4.03 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.57 (t, J= 6.40 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 1.57 (s, 6H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
32	564.3	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.61 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.34 (t, J= 5.60 Hz, 2H), 3.57-3.59 (m, 4H), 3.31-3.36 (m, 4H), 3.19-3.22 (m, 2H), 2.76 (t, J= 5.60 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
33	548.31	(DMSO-d ₆) δ 10.61 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.76 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.53-3.58 (m, 5H), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.38 (d, J= 6.80 Hz, 3H), および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
34	554.25	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.76 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 2.78 (t, J= 6.80 Hz, 2H), 2.23-2.34 (m, 2H), 1.57 (s, 6H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
35	536.28	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.75 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 6.86 (t, J= 5.20 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.18-3.33 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 2H), 2.66-2.68 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.56 (s, 6H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 4】

36	536.26	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.75 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.43 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 6.86 (t, J= 5.20 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.19-3.23 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.56 (s, 6H)および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
37	568.3	(DMSO-d ₆) δ 10.64 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.77 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.12-3.25 (m, 4H), 2.72 (t, J= 11.20 Hz, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
38	578.31	(DMSO-d ₆) δ 10.60 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.61 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.26 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.17-3.24 (m, 2H), 2.44-2.46 (m, 2H), 2.37 (br s, 4H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.56 (s, 6H)および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
39	436.19	(DMSO-d ₆) δ 10.78 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
40	437	(CDCl ₃) δ 9.04 (s, 2H), 8.79 - 8.71 (m, 1H), 8.04 - 7.76 (m, 4H), 7.31 - 7.26 (m, 3H), 4.94 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 25.6, 11.5, 4.5 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
41	429.98	(CDCl ₃) δ 8.87 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 8.13 (1 H, dd, J = 8.2 および 1.8 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.46 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 3.87 (2 H, s), 3.46 (2 H, m), 2.44 (6 H, s), 1.64 (6 H, s), 1.30 (3 H, t, J = 7.2 Hz).

10

20

30

40

【表 6 2 - 5】

42	548.34	(DMSO-d ₆) δ 9.32 (s, 2H), 8.75 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.21 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.57-1.72 (m, 1H), 1.57 (s, 6H)および1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
43	450.24	(DMSO-d ₆) δ 10.70 (br s, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)および1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
44	471.96	(CDCl ₃) δ 10.8 (1 H, br s), 8.91 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 8.11 (1 H, dd, J = 8.2 および 1.9 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.48 (1 H, dd, J = 8.2 および 0.6 Hz), 4.98 (1 H, br s), 3.92 (2 H, s), 3.80 (4 H, br s), 3.47 (2 H, m), 2.70 (4 H, br s), 1.65 (6 H, s), 1.30 (3 H, t, J = 7.3 Hz).
45	574.20 [M-H] ⁻	(DMSO-d ₆) δ 12.43 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 9.24 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.94-8.0 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 4H), 2.0-2.04 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)および1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H).
46	493.21	(DMSO-d ₆) δ 10.74 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.20-3.23 (m, 2H), 1.56 (s, 6H)および1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H).
47	475.1	(CDCl ₃) δ 10.25 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.64 (dd, J = 4.6, 0.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 3H), 7.54 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 18.7, 11.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.29 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 6】

48	440.03	(CDCl ₃) δ 8.79 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.8, 5.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
49	435.12	(DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.44 - 9.33 (m, 1H), 9.08 - 8.97 (m, 1H), 8.85 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.52 - 8.38 (m, 2H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.49 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.14 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 3H).
50	576.32	(DMSO-d ₆) δ 10.88 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.34 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 3.84-3.87 (m, 2H), 3.14-3.34 (m, 4H), 2.07-2.10 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.15 (s, 3H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H)
51	576.34	(DMSO-d ₆) δ 12.40 (br s, 1H), 10.67 (br s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.14-4.17 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.21-3.24 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.19 (s, 3H) および 1.12 (t, J = 7.20 Hz, 3H).
52	577.38	(DMSO-d ₆) δ 12.50 (br s, 1H), 10.66 (br s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.26-4.32 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.21-3.24 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.20 (s, 3H) および 1.14 (t, J = 7.20 Hz, 3H)
53	504.11	(CDCl ₃) δ 9.16 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.64 - 3.19 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.28 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 4H), 0.56 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 7】

54	590.34	(DMSO-d ₆) δ 12.20 (br s, 1H), 10.55 (br s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.20 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.50-3.52 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.29-1.38 (m, 2H)および1.09-1.13 (m, 6H).
55	520.25	(DMSO-d ₆) δ 10.70 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.75 (d, J= 4.40 Hz, 1H), 8.37-8.42 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.43 (d, J= 4.40 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.30 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 6H), 3.19 (m, 2H), 2.43-2.45 (m, 4H), 1.47 (d, J= 6.40 Hz, 3H)および1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H).
56	564.31	(DMSO-d ₆) δ 10.60 (br s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, J= 8.80 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.30 (t, J= 5.60 Hz, 2H), 3.59 (br s, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.75 (t, J= 5.60 Hz, 2H), 2.45-2.50 (m, 4H), 1.56 (s, 6H)および1.09 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
57	449.11	(DMSO-d ₆) δ = 10.58 (bs, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.84 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.92 (bt, J = 5.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.18 (dd, J = 13.0, 6.7 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.53 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
58	447.1	(DMSO-d ₆) δ 10.61 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (td, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.54 - 0.46 (m, 2H), 0.46 - 0.33 (m, 2H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 8】

59	435.1	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.90 - 8.76 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 1.98 - 1.73 (m, 2H), 1.18 - 1.06 (m, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
60	463.1	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.83 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H).
61	449.1	(DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.83 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 7.4, 5.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 2H), 1.50 - 1.27 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
62	520.06	(MeOD) δ 9.21 (s, 2H), 8.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 6.04 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.35 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 9】

63	520.04	(MeOD) δ 9.21 (s, 2H), 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 11.0, 9.8, 1.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 6.02 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 6H).
64	522.3	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.75 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 8.37-8.43 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.93-2.18 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.0 Hz, 3H) および 1.10 (t, J = 6.40 Hz, 3H).
65	506.23	(DMSO-d ₆) δ 10.73 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.72 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.29-5.36 (m, 2H), 4.86-4.89 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.80 Hz, 3H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H).
66	520.27	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.72 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.19-3.26 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 1.47 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H) および 1.09 (t, J = 7.20 Hz, 3H).
67	548.3	(DMSO-d ₆) δ 12.18 (br s, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.09-3.37 (m, 7H), 1.90-2.01 (m, 2H) 1.57 (s, 6H) および 1.06-1.21 (m, 5H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 1 0】

68	534.14	(DMSO-d ₆) δ = 10.62 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.96-4.83 (m, 1H), 4.11 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J = 10.7, 7.3, 3.2 Hz, 2H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.39 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.27-3.19 (m, 3H), 2.61 (dt, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.6, 9.8, 3.2 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	10
69	548.18	(DMSO-d ₆) δ = 10.64 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97-4.83 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.75 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	20
70	528.18	(DMSO-d ₆) δ = 10.64 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.84-8.71 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (bt, J = 5.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.24 (tt, J = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	30
71	548.19	(DMSO-d ₆) δ = 10.64 (bs, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 1H), 6.90 (bt, J = 5.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97-4.81 (m, 1H), 4.18 (d, J = 14.5 Hz, 0.5H), 3.77 (d, J = 14.5 Hz, 0.5H), 3.73-3.50 (m, 3H), 3.28-3.17 (m, 3H), 2.86-2.76 (m, 0.5H), 2.72-2.59 (m, 0.5H), 2.45-2.29 (m, 1.5H), 1.86 (dd, J = 11.4, 10.3 Hz, 0.5H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-0.95 (m, 6H).	40

【表 6 2 - 1 1】

72	548.06	(DMSO-d ₆) δ 9.32 (s, 2H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.44 (brs, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 5H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.14 (ddd, J = 16.5, 12.3, 8.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 3H), 1.13 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 3H).	10
73	532.15	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49 - 8.27 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.64 (s, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.41 (s, 4H), 3.23 (dd, J = 7.2, 5.8 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	20
74	576.19	(アセトン-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.75 (dd, J = 5.2, 0.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 4H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	
75	548.12 [M-H] ⁻	(DMSO-d ₆) δ 10.96 (br s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.68 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.13 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.81 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 5H), 1.47 (t, J = 6.40 Hz, 3H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H).	30
76	518.09 [M-H] ⁻	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.73 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 8.37-8.39 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.30 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (br s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.40 Hz, 3H) および 1.09 (t, J = 7.20 Hz, 3H).	40

【表 6 2 - 1 2】

77	518.11 [M-H] ⁻	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.74 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.30 (d, J=5.20 Hz, 1H), 4.85-4.89 (m, 1H), 4.74 (d, J=4.40 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.38-2.41 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.47 (d, J= 6.80 Hz, 3H)および 1.09 (t, J=7.20 Hz, 3H).
78	509.1	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (br s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.55 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 1.55 (s, 6H)および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
79	548.19	(DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 9.32 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, J= 6.80 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.18 (d, J= 6.80 Hz, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.18-3.22 (m, 6H), 2.34 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.29 (t, J= 7.20 Hz, 3H)および 1.09 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
80	509.16	(DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 9.31 (s, 2H), 8.65 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.14-3.18 (m, 2H), 1.55 (s, 6H)および 1.10 (t, J= 7.20 Hz, 3H).
81	506.12	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (bs, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.85 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.56-7.41 (m, 1H), 6.88 (bs, 1H), 5.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.8, 5.7 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.88 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 1 3】

82	421.06	(DMSO-d ₆) δ 10.97 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.85 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (bd, J = 4.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.77 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.59 (s, 6H).
83	407.07	(DMSO-d ₆) δ 10.75 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.91-8.79 (m, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09-7.95 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.99-4.78 (m, 1H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
84	534.13	(DMSO-d ₆) δ 10.66 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.74 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.30 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.76 (br s, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.47 (t, J = 6.40 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H) および 1.09 (t, J = 6.80 Hz, 3H).
85	495.19	(DMSO-d ₆) δ 10.64 (br s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 1.56 (s, 6H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H)
86	521.26	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.10 (br s, 4H), 3.21 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.49 (s, 3H) および 1.12 (t, J = 7.20 Hz, 3H)
87	575.23 [M-H] ⁻	(DMSO-d ₆) δ 12.54 (br s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.26-4.28 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.22 (s, 3H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 6 2 - 1 4】

88	562.18	(アセトン-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.76 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 5.02 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 4H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	
89	560.9	(CDCl ₃) δ 9.84 (br s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 11.7, 4.5 Hz, 2H), 7.83 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	10
90	435.16 [M-H] ⁻	(DMSO-d ₆) δ 10.85 (br s, 1H), 10.61 (br s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.50 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 5.31 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.40 Hz, 3H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H)	20
91	564.24	(DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 9.25 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 3.16-3.24 (m, 4H), 1.54 (s, 6H) および 1.08 (t, J = 7.20 Hz, 3H)	
92	495.27	(DMSO-d ₆) δ 10.59 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.61 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.05 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.30 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.40 Hz, 3H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H).	30
93	507.17	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.44 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 6.40 Hz, 1H), 4.45 (m, 3H), 4.04 (br s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.40 Hz, 3H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H)	40

【表 6 2 - 1 5】

94	507.27	(DMSO-d ₆) δ 10.65 (br s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 5.31 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 8H), 3.22 (m, 2H), 1.48 (d, J= 6.80 Hz, 3H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
95	420.28	(DMSO-d ₆) δ 10.61 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.51 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.98-8.02 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.45 (d, J= 4.40 Hz, 1H), 4.81 (q, J= 5.60 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.43 (d, J= 6.40 Hz, 3H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
96	474.2	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.53 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.75 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.85 (br s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.21 (m, 2H) および 1.11 (t, J= 6.8 Hz, 3H)
97	577.37	(DMSO-d ₆) δ 12.53 (br s, 1H), 10.67 (br s, 1H), 9.23 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.16 (br s, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.20 (s, 3H) および 1.12 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
98	463.11	(DMSO-d ₆) δ 10.64 (br s, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.83 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H),
99	576.22	(アセトン-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.75 (dd, J = 5.2, 0.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 4.46 (dt, J = 13.8, 4.2 Hz, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 1 6】

100	571.08	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.92 - 8.76 (m, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.4, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.84 (td, J = 11.0, 2.2 Hz, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 1.78 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
101	535.21	(DMSO-d ₆) δ 11.51 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.17 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.00 (br s, 4H), 3.62-3.64 (m, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.57 (s, 6H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H).
102	535.22	(DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 9.77 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.49 (br s, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.55 (s, 6H) および 1.09 (t, J = 7.20 Hz, 3H)
103	523.24	(DMSO-d ₆) δ 10.64 (br s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.67 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.23 (s, 6H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H)
104	521.2	(DMSO-d ₆) δ 10.64 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.60 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.84-4.89 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 3H), 3.79-3.84 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.40 Hz, 3H) および 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 1 7】

105	493.15	(DMSO-d ₆) δ 10.61 (br s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.42 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J= 6.80 Hz, 1H), 5.32 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.48 (d, J= 6.40 Hz, 3H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
106	525.22	(DMSO-d ₆) δ 10.67 (br s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.52-8.54 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.30 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 1.48 (d, J= 6.40 Hz, 3H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
107	578.28	(DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 9.29 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J= 6.40 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.06 (d, J= 6.80 Hz, 1H), 3.56-3.79 (m, 8H), 3.37 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.54 (s, 6H) および 1.09 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
108	573.21	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.43 (m, 4H) および 1.11 (t, J= 6.8 Hz, 3H)
109	563.25	(DMSO-d ₆) δ 10.97 (br s, 1H), 9.38 (s, 2H), 8.69 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.48 (d, J= 6.40 Hz, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.22 (m, 2H) および 1.09-1.12 (m, 6H)
110	562.22	(DMSO-d ₆) δ 12.29 (br s, 1H), 10.55 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.37 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 6.91 (m, 2H), 5.14 (br s, 1H), 4.08-4.11 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.91-1.94 (m, 2H), 1.60-1.62 (m, 2H), 1.57 (s, 6H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 6 2 - 1 8】

111	477.09	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.92 - 8.76 (m, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.4, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.84 (td, J = 11.0, 2.2 Hz, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 1.78 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	10
112	560.17	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.24 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.83 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	20
113	449.05	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.89 - 8.80 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.6 Hz 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (ddd, J = 12.2, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	30
114	546.21 [M-H] ⁻	(DMSO-d ₆) δ 10.61 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.73 (m, 1H), 8.38 (d, J = 6.40 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.40 (s, 3H)および1.09 (t, J = 7.20 Hz, 3H).	
115	422.2	(DMSO-d ₆) δ 10.74 (br s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.09 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.57 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.33 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.40 Hz, 3H)および1.12 (t, J = 7.20 Hz, 3H)	40

【表 6 2 - 1 9】

116	603.3	(DMSO-d ₆) δ 10.64 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.74 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.76 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (br s, 2H)および1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)	10
117	563.31	(DMSO-d ₆) δ 12.70 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.72 (br s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.53 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.49 (d, J= 6.40 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H)および1.12 (t, J= 7.20 Hz, 3H)	
118	451.1	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.83 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 6.80 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	20
119	461.12	(DMSO-d ₆) δ 10.61 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.83 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.26	30
120	535.22	(DMSO-d ₆) δ 10.72 (br s, 1H), 9.24 (s, 2H), 8.99 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.60-3.63 (m, 6H), 3.22 (m, 2H), 2.44 (br s, 4H), 1.56 (s, 6H)および1.10 (t, J= 7.20 Hz, 3H).	
121	520.13	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 4H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 4H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	40

【表 6 2 - 2 0】

122	520.13	(DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.21 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 4H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
123	549.09	(DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 8.85 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.14 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
124	551.12	(DMSO-d ₆) δ 12.18 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 8.85 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.50 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.50 - 2.38 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
125	576.18	(DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.84 (td, J = 11.0, 2.2 Hz, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 3.24 (dd, J = 7.1, 5.8 Hz, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 2.29 (td, J = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 2 1】

126	478.02	(DMSO-d ₆) δ 9.38 (s, 2H), 8.84 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.59 - 8.43 (m, 4H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (brs, 1H), 6.08 - 5.92 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 1.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
127	493.11	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.02 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
128	490.1	(DMSO-d ₆) δ 10.71 (br s, 1H), 9.38 (s, 2H), 8.87 - 8.83 (m, 1H), 8.55 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 5H), 1.83 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
129	535.11	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (br s, 1H), 9.60 (br s, 2H), 9.36 (s, 2H), 8.85 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (br s, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 6H), 1.87 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
130	487.1	(CDCl ₃) δ 8.98 (s, 2H), 8.63 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.64 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.14 - 5.66 (m, 1H), 4.92 (d, J = 55.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.10 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 1.11 (t, J = 6.7 Hz, 3H).
131	505.1	(CDCl ₃) δ 9.08 (s, 2H), 8.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.76 (m, 4H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 2 2】

132	505.88	(DMSO-d ₆) δ 10.81 (bs, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.84 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.47-8.29 (m, 4H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 7.11 (bs, 1H), 4.25-4.06 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
133	521.09	(DMSO-d ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 7.1, 5.7 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
134	521.1	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.82 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 7.1, 5.7 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
135	550.18	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.24 (dd, J = 12.9, 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
136	506.06	(DMSO-d ₆) δ 9.39 (s, 2H), 8.84 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 3H), 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.95 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 2 3】

137	492.05	(DMSO-d ₆) δ 9.39 (s, 2H), 8.84 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 3H), 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.95 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	10
138	576.2	(DMSO-d ₆) δ 10.61 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.79 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 4H), 2.10 (td, J = 13.0, 4.4 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	20
139	509.1	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.38 (s, 2H), 8.85 - 8.81 (m, 1H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 4H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	30
140	520.07	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.84 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.6, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.80 (s, 6H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	40
141	562.13	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.84 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.7, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	

【表 6 2 - 2 4】

142	548.29	(DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H) 9.32 (s, 2H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 2.72 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.73 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
143	548.27	(DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H) 9.32 (s, 2H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 2.72 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.73 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
144	534	(DMSO-d ₆) δ 10.86 (bs, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.91-8.78 (m, 1H), 8.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10-7.99 (m, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.56-7.42 (m, 1H), 7.17 (bs, 1H), 3.32-3.14 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.69-1.50 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
145	562.18	(DMSO-d ₆) δ 10.83 (bs, 1H), 10.22 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09-7.97 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.15 (bs, 1H), 3.22 (dd, J = 12.3, 6.9 Hz, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.74 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 2.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 2 5】

146	492.07	(DMSO-d ₆) δ 10.87 (bs, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 3.89 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.32-3.11 (m, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
147	540.22	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.76 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 8.38-8.41 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.69-3.76 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)および 1.09 (t, J = 7.20 Hz, 3H)
148	576.18	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 - 8.37 (m, 2H), 8.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.75 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 6H).
149 ^a	498.97 [M-H] ⁻	(DMSO-d ₆) δ 9.08 (s, 2H), 8.61 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 5.35 - 5.19 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 13.2, 6.9 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
154	548.18	(DMSO-d ₆): δ 10.62 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.55 - 8.33 (m, 2H), 8.19 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 2 6】

155	573.26	(DMSO-d ₆): δ 10.64 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.74 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.76 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (br s, 2H)および1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
156	568.28	(DMSO-d ₆): δ 10.62 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.77 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.45 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.04 (m, 4H), 1.57 (s, 6H)および1.11 (t, J= 7.2 Hz, 3H)
157	451.09	(DMSO-d ₆): δ 10.62 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.91 - 8.78 (m, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.66 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
158	435.17	(DMSO-d ₆): δ 10.64 (br s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.31 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.48 (d, J= 6.40 Hz, 3H)および1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
159	547.31	(DMSO-d ₆): δ 10.62 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.75 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)および1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)

10

20

30

【表 6 2 - 2 7】

160	518.22	(DMSO-d ₆): δ 10.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.39 (s, 2H), 9.03 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.37 - 3.17 (m, 4H), 2.45 - 2.28 (m, 1H), 2.18 (dq, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
161	518.15	(DMSO-d ₆): δ 10.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.39 (s, 2H), 9.03 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.37 - 3.17 (m, 4H), 2.45 - 2.28 (m, 1H), 2.18 (dq, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
162	548.14	(DMSO-d ₆): δ 10.41 (br s, 1H), 9.41 (s, 2H), 8.83 (dd, J = 4.8, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.86 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
163	448.1	(DMSO-d ₆): δ 10.64 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 9.19 (s, 1H), 8.84 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 2 8】

164	562.2	(DMSO-d ₆): δ 10.63 (bs, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.76-3.52 (m, 4H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.75 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 6H).
165	589.05	HCl 塩 (DMSO-d ₆): δ 10.84 (bs, 1H), 9.82 (bs, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 7.17 (bs, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.03 (qd, J = 17.8, 5.9 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 17.0, 10.5 Hz, 4H), 2.30 (dd, J = 17.4, 9.5 Hz, 1H), 1.87 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
166	531.92	HCl 塩 (DMSO-d ₆): δ 10.87 (bs, 1H), 10.07 (bs, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.85 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 8.59-8.50 (m, 1H), 8.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.0, 4.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.56-4.40 (m, 1H), 3.32-3.13 (m, 4H), 2.45-2.21 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
167	676.25	(DMSO-d ₆): δ 12.35 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 4H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 1.76 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 2 9】

168	465.21	(アセトン) δ 9.26 (s, 2H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 24.2 Hz, 1H), 5.05 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.54 (dd, J = 6.6, 4.4 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
169	605.12	(DMSO- d_6): δ 10.63 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.84 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 6H), 1.80 (s, 6H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
170	549.95	(DMSO- d_6): δ 10.86 (bs, 1H), 9.61 (bs, 2H), 9.36 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.22 (bs, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
171	549.93	HCl 塩 - (DMSO- d_6): δ 10.83 (bs, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.01 (qd, J = 17.5, 5.3 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.13 (t, J = 6.1 Hz, 3H). (COOH シグナルは H_2O によって隠される)
172	519.97	HCl 塩 - (DMSO- d_6): δ 10.88 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.85 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07-7.90 (m, 4H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.20 (bs, 1H), 3.23 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.86-1.79 (m, 8H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 3 0】

173	525.15	(DMSO-d ₆): δ 10.62 (br s, 1H), 9.40 (s, 2H), 8.86 - 8.80 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.64 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
174	476.07	(DMSO-d ₆): δ 10.61 (br s, 1H), 9.41 (s, 2H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.54 - 8.50 (m, 2H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 6H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
175	548.25	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.73 (d, J= 4.40 Hz, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.36 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.19-3.23 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)および 1.06-1.13 (m, 6H)
176	388.14	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15-3.22 (m, 2H), 1.54 (s, 6H)および 1.09 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
177	376.11	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (br s, 1H), 9.04 (s, 2H), 7.89-8.01 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.16-3.22 (m, 2H), 1.54 (s, 6H)および 1.09 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
178	469.08	(DMSO/アセトン) δ 9.20 (s, 2H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.90 - 4.81 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 6 2 - 3 1】

179	563.98	<p>HCl 塩 - (DMSO-d₆): δ 11.03 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 9.34 (s, 2H), 8.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.05 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.32 - 3.08 (m, 4H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>
180	531.94	<p>HCl 塩 - (DMSO-d₆): δ = 10.85 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.26 (bs, 1H), 8.85 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 11.1, 4.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 7.15 (bs, 1H), 3.45-3.31 (m, 3H), 3.26-3.14 (m, 4H), 2.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 16.6 Hz, 6H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
181	547.97	<p>HCl 塩 - (DMSO-d₆): δ 10.87 (bs, 1H), 10.02 (bs, 1H), 9.63 (bs, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (bs, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.76 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 17.6, 11.7 Hz, 3H), 3.15 (bs, 1H), 1.87 (d, J = 32.2 Hz, 6H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
182	428.19	<p>(DMSO-d₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.69-7.70 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.18-1.20 (m, 1H), 1.08 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.50-0.55 (m, 2H) および 0.27-0.31 (m, 2H)</p>
183	432.13	<p>(DMSO-d₆) δ 10.63 (br s, 1H), 9.01 (s, 2H), 7.71-7.74 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.20 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.16-3.20 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), および 1.09 (t, J = 7.20 Hz, 3H)</p>

10

20

30

40

【表 6 2 - 3 2】

184	616	(DMSO-d ₆): δ 10.96 (s, 1H), 9.78 - 9.06 (m, 2H), 9.34 (s, 2H), 8.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.1, 4.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.32 - 3.15 (m, 4H), 1.87 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
185	536.12	(DMSO-d ₆): δ 10.69 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 - 8.33 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.23 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 8H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
186	418.2	(DMSO-d ₆) δ 10.68 (br s, 1H), 9.06 (s, 2H), 7.71-7.73 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.88 (t, J= 5.20 Hz, 1H), 4.12 (t, J= 5.20 Hz, 2H), 3.70 (t, J= 4.80 Hz, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), および 1.08 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
187	550.23	(DMSO-d ₆) δ 10.60 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.76 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.36-8.40 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (d, J= 4.40 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20-3.23 (m, 2H), 2.66-2.69 (m, 8H), 1.57 (s, 6H) および 1.11 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
188	566.23	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.78 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.45 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.69-2.79 (m, 4H), 1.57 (s, 6H) および 1.11 (t, J= 7.60 Hz, 3H)
189	445.22	(DMSO-d ₆) δ 10.68 (br s, 1H), 8.98 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.11 (br s, 1H), 3.18 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), および 1.08 (t, J= 7.20 Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 6 2 - 3 3】

190	514.98	(DMSO-d ₆) δ 10.60 (br s, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.61 - 8.49 (m, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 5.09 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 1.88 (s 6H), 1.16 - 1.11 (m, 3H).
191	582.23	(DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 9.25 (s, 2H), 8.74 (d, J= 4.80 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.11-3.21 (m, 6H), 2.94 (m, 4H), 1.54 (s, 6H) および 1.07 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
192	524.22	(DMSO-d ₆) δ 10.64 (br s, 1H), 9.01 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 5.08-5.10 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.17-3.20 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), および 1.09 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
193	444.16	(DMSO-d ₆) δ 10.62 (br s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.27 (d, J= 5.20 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 3H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 1H), 1.46 (d, J= 6.80 Hz, 3H) および 1.09 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
194	429.24	(DMSO-d ₆) δ 10.68 (br s, 1H), 9.05 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.27 (d, J= 5.60 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.16-3.19 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 1.45 (d, J= 6.40 Hz, 3H) および 1.08 (t, J= 7.20 Hz, 3H)
195	442.31	(DMSO-d ₆) δ 9.11 (s, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.19 (m, 5H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.27-1.35 (m, 4H) および 1.08 (m, 3H)

10

20

30

40

【表 6 2 - 3 4】

196	508.09	(DMSO-d ₆): δ 9.32 (s, 2H), 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.53 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.21 (tt, J = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
197	420	(CD ₃ OD) δ 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
198	542.3	(DMSO-d ₆): δ 10.61 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
199	487.21	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (br s, 1H), 9.04 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.15-3.21 (m, 2H), 2.64 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.53 (s, 6H) および 1.08 (t, J = 7.20 Hz, 3H)
200	448.14	(DMSO-d ₆) δ 10.84 (br s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 3.37 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.11-3.15 (m, 5H), 2.98 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H), および 1.04 (t, J = 6.80 Hz, 3H)
201	464.14	(DMSO-d ₆) δ 11.06 (br s, 1H), 9.03 (s, 2H), 7.92-7.98 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 5.27 (br s, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 6H), 2.85-2.89 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), および 1.05 (t, J = 7.20 Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 6 2 - 3 5】

202	451.21	(DMSO-d ₆): δ 10.59 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.63 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 5.6, 2 Hz, 1H), 6.87 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (p, J = 6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.21 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
-----	--------	---

10

【 0 4 9 0 】

^a 化合物149は、前に記載のスズキカップリング条件下、前駆体81を中間体1とカップリングさせることによって製造され、次いで、その後次のように標的化合物に変換された。ピリジン (1.5 mL) と酢酸 (0.3 mL) の混合物中の1-[5-[2-(エチルカルバモイルアミノ)-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピリミジン-2-イル]エチル ビス(2,2,2-トリクロロエチル) ホスフェート (230 mg) の溶液に、亜鉛 (177 mg) を加え、その混合物をRTで2時間撹拌した。その混合物をセライトにより濾過し、ピリジン (3 × 10 mL) で洗浄し、真空下に濃縮した。残渣をMeOH (30 mL) で処理し、固体を得、それを濾過により集めた。これを0-100% ACN/H₂O、続いて50% MeOH/H₂O 50% アンモニアで溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製し、ビスアンモニウム塩として、化合物149 (50 mg) を得た。

20

【 0 4 9 1 】

ADMEアッセイ

プロドラッグの性質およびインビボで化合物を送達するためのそのプロドラッグの潜在的適合性を評価するために、次のアッセイを用いることができる。

【 0 4 9 2 】

化学的安定性アッセイ

化学的安定性のために、4つのpH値、すなわち2.1、4.5、7.4および9.1に渡って、および水中で、化合物が試験されうる。ストレス(stress)溶液は、10% アセトニトリルおよびDMSO備蓄(2 mM)から取り入れた試料を用いて調製され、16 μMの最終濃度にされる。試験試料は、5-100% アセトニトリル：水 + 0.1% ギ酸の溶出勾配での、C8 逆相カラム (Phenomenex Kinetex(商標) 2.6 μm C8 100 A LC Column 50 × 3 mmまたは類似)を用いるHPLCにより分析される。アッセイは、2時間毎の注入で24時間に渡って行われる。データ分析は、254 nmでのピーク面積および質量決定のためのLCMSを用いて行われる。

30

【 0 4 9 3 】

代替法において、3つの10 μM溶液を作るために、DMSO中に溶解された化合物が、5% DMSOを含むpH 7.4のHEPES中で希釈される。その試料を37 °Cで24時間インキュベートし、2容積のメタノールを加えたのち、LCMSにより分析する。残存化合物のパーセントは、ピーク面積をT0の試料と比較することによって決定される。

40

代表的な化合物19、123、133および134の化学的安定性が試験され、24時間で、95%の残存化合物を有し、pH 7.4で化学的に安定であると決定された。

【 0 4 9 4 】

熱力学的溶解性

1.5 mLのエピンドルフチューブ中で、約2 mgの化合物を、1容積のHEPES 緩衝液 pH 7.4中に再懸濁させ、5 mg/懸濁液mLを得る。そのチューブを室温で、回転式シェーカーに置き、24時間のシェーキングのあと、そのチューブを卓上遠心分離機中、1400 rpmで回転させ、溶解していない化合物をペレットにする。次いで、上清の2つの150 μLの一定量を、2つの超遠心分離機チューブに移し、20 °Cで、4時間、357440 gで回転する。次いで、それぞれのチューブからの上清の50 μLを100 μLのメタノールで希釈し、HPLCまたはLCMS

50

により分析し、標準曲線と比較することによって、溶液中の化合物の濃度を決定する。代表的な化合物19、123、134および153を試験し、pH 7.4で、2 mg/mLで高溶解性であると決定した。

【0495】

ミクロソーム安定性

96ウエル ポリプロピレンプレート中で、100 mM KPO_4 緩衝液 pH 7.4、5 mM MgCl_2 、25 $\mu\text{g/ml}$ アラメチシン、1 mg/ml (タンパク質) 肝ミクロソーム (マウス) 中、2つの100 μl 中に0.1%の最終DMSO濃度で、10 μM の化合物を調製する。そのプレートを、10分間、37 °Cであらかじめインキュベートし、その後、それぞれ1 mMおよび5 mMの最終濃度にNADPH およびUDPGAを加えることによって反応を開始させる。反応は37 °Cでインキュベートし、0、10、30および60分での100 μl のDMSOの添加によって反応を停止する。100 μl の試料を抜き取り、50 μl の氷冷メタノールに加え、回転式シェーカーを使用して10分間混合し、タンパク質を沈殿させる。次いで、試料を、4000 rpm、10 °Cで30分間遠心分離し、上清をLCMSにより分析する。ピーク面積からの一次回帰によって、 $T_{1/2}$ およびクリアランスを決定する。代表的な化合物19、123、133および134を試験し、それぞれの場合において、主な代謝物は親のアルコール体である、20分より小さい半減期を有し、不安定であると決定した。

10

【0496】

血漿安定性

96ウエル ポリプロピレンプレート中で、1% DMSOを含む純粋な血漿中の10 μM 溶液の2つの50 μl の一定量を作るために、DMSO中に溶解した化合物を希釈する。37 °Cで5時間のインキュベーション後、その試料に100 μl の氷冷アセトニトリルを加え、回転式シェーカーを使用して10分間混合し、タンパク質を沈殿させる。次いで、試料を、4000 rpm、10 °Cで30分間遠心分離し、上清をLCMSにより分析する。ピーク面積をそれぞれDMSO備蓄およびT0の試料と比較することによって、残存化合物の回収とパーセントを決定する。

20

【0497】

生物学的データ

本発明の化合物のインビトロおよびインビボの抗ウイルス活性を、次の手順を用いて決定することができる。

標的酵素アッセイ：ジャイレースATPアーゼ活性の測定

30

ジャイレースはATPをADPと無機リン酸塩に変換する。放出されたリン酸塩は、マラカイトグリーン溶液の添加で検出することができ、600 nmでの吸光度の増加をモニターすることによって測定することができる。ATPアーゼアッセイは、2 mU/ μL ジャイレース酵素(黄色ブドウ球菌からの A_2B_2 複合体)、0.08 mg/ml 二本鎖 DNA、8 mM HEPES.KOH pH 7.6、100 mM K グルタメート、2 mM Mg アセテート、2 mM DTT、0.01 mg/ml BSAを含む緩衝液および阻害剤を含む5% DMSO溶液で行われる。あるいは、ATPアーゼアッセイは、4.8 $\mu\text{g/mL}$ ジャイレース酵素(大腸菌からの A_2B_2 複合体)、0.08 $\mu\text{g/mL}$ ssDNA、35 mM Tris pH 7.5、24mM KCl、2 mM MgCl_2 、6.5% グリセロール、2 mM DTT、1.8 mM スペルミジン、0.5 mg/mL BSAを含む緩衝液および阻害剤を含む5% DMSO溶液中で行われる。反応は、1 mM の最終濃度にATPを加えることにより開始され、30 °Cで60分間インキュベートされる。反応は、200 μl のマラカイトグリーン溶液(0.034% マラカイトグリーン、10 mM モリブデン酸アンモニウム、1 M HCl、3.4% エタノール、0.01% トウィーン20)を加えることによって停止される。色を5分間展開させ、600 nmでの吸光度を分光光度法で測定する。化合物無しおよび酵素無しのコントロールを用いた吸光度測定値から IC_{50} 値を決定する。

40

【0498】

本発明の化合物は、標的酵素に活性を示し、試験された化合物の大部分は1 $\mu\text{g/mL}$ 未満のジャイレースATPアーゼ活性の IC_{50} 値を示し、これらのほとんどは0.1 $\mu\text{g/mL}$ 未満であった。

【0499】

細菌アッセイ：抗菌活性の測定

50

本発明の化合物は、液体または固体培地での感受性試験によって抗菌活性試験が行われた。それぞれの菌株に対する化合物のMICが、臨床検査標準協議会、前米国臨床検査標準委員会のガイドライン(Clinical Laboratories and Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. Document M7A7. CLSI, Wayne, Pa, 2006; Clinical Laboratories and Standards Institute)による微量液体希釈法または寒天希釈法によって測定された。試験されたグラム陽性細菌株は、S. アウレウス (黄色ブドウ球菌 (分離株ID ATCC 29213))、S. エピデルミディス (表皮ブドウ球菌 (分離株ID ATCC 12228))、E. フェカリス (大便連鎖球菌 (分離株ID ATCC 29212))、E. フェシウム (エンテロコッカス フェシウム (分離株ID ATCC 700221))、S. ピオゲネス (化膿連鎖球菌 (分離株ID ATCC 51339))およびS. ニューモニアエ (肺炎連鎖球菌 (分離株ID ATCC 49619))を含む。試験されたグラム陰性細菌株は、H. インフルエンザエ (インフルエンザ菌 (分離株ID ATCC 49247))、A. バウマンニイ (アシネトバクター バウマンニイ (分離株ID ATCC 19606))、E. コリー (大腸菌 (分離株ID ATCC 25922))、K. ニューモニアエ (肺炎桿菌 (分離株ID ATCC 13882))、L. ニューモフィラ (レジオネラ ニューモフィラ (分離株ID ATCC 33152))、M. カタラーリス (モラクセラ カタラーリス (分離株ID ATCC 25240))およびN. ゴノロエエ (ナイセリア ゴノロエエ (分離株ID ATCC 49226))を含む。

【0500】

グラム陽性抗菌活性

本発明の代表的な化合物を、1以上のグラム陽性細菌株に対する活性のために試験し、その結果を表1および2に示す。

【0501】

【表63】

表 1. S.アウレウス (ATCC 29213) 最小発育阻止濃度(MIC)

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	代表的な化合物の実施例番号
≤ 1	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 87, 88, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 100, 101, 104, 106, 107, 108, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 127, 128, 130, 131, 154, 155, 156, 157, 158, 162, 164, 168, 173, 175, 176, 177, 178, 182, 183, 185, 187, 188, 191, 192, 193, 197, 198, 202
2	16, 20, 45, 52, 65, 66, 79, 85, 91, 99, 103, 109, 110, 150, 151, 159, 196, 199
4	11, 21, 46, 51, 97, 186
8	9, 47, 72, 86, 89, 174
16	5, 41, 44, 90, 102, 105, 117, 194

【0502】

【表 6 4】

表 2. S.ピオゲネス (ATCC 51339) 最小発育阻止濃度(MIC)

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	代表的な化合物の実施例番号
≤ 1	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 127, 128, 130, 131, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 162, 164, 168, 173, 175, 176, 178, 182, 183, 185, 187, 188, 191, 192, 197
2	13, 57, 79, 89, 90, 151, 174, 177, 186, 193, 199
4	46
8	47, 72, 150, 163
16	41, 44, 102

10

20

【0503】

グラム陰性抗菌活性

本発明の選択された化合物を、グラム陰性細菌株H.インフルエンザエ (ATCC 49247) に対する活性に対しても試験試験し、その結果を表3に示す。

【0504】

【表 6 5】

表 3. H.インフルエンザエ (ATCC 49247) 最小発育阻止濃度(MIC)

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	代表的な化合物の実施例番号
≤ 2	1, 6, 7, 8, 10, 15, 17, 22, 23, 27, 28, 30, 31, 32, 35, 36, 38, 39, 40, 43, 53, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 80, 81, 82, 83, 87, 88, 92, 95, 96, 99, 100, 104, 111, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 125, 127, 130, 131, 154, 155, 157, 158, 168, 173, 175, 178, 185, 187, 198, 202

30

【0505】

薬物動態アッセイ：PKプロファイルの決定

化合物の薬物動態プロファイルは、個々にまたは5化合物までのカセットで、1または3 mg/kgの用量での化合物の単回の静脈内もしくは経口投与後、LC/MS/MSによる血漿中の化合物の濃度を測定することによって決定される。濃度は、3動物からのそれぞれの時点での平均血漿濃度として記載される。静脈内投与製剤は、尾静脈を通して単回ボラス投与として投与される。経口投与製剤は、経口強制ニードル(gavage needle)により動物に投与される。両方の場合、投与容量は5.0 mL/kgである。血液は、内頸静脈カテーテルを用いたラットから、および眼窩後方の叢に導かれたキャピラリーにより麻酔マウスから採集された。次いで、採集された血液を遠心分離し、血漿を得、化合物をメタノール中に抽出し、その後、LC/MS/MSにより化合物濃度を決定する。

40

50

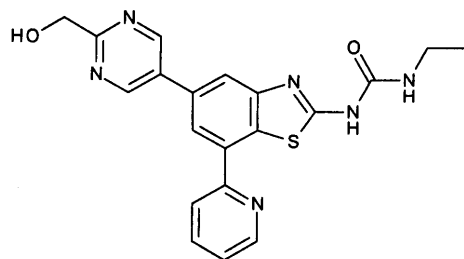
【 0 5 0 6 】

本発明の選択された化合物の薬物動態プロファイルを、ラットアッセイ(IV)において、それらの1級アルコール類似物、次の化合物AおよびBと直接比較した。

【 0 5 0 7 】

1-エチル-3-[5-[2-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-5-イル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (化合物A)

【表 6 6】



MS: 406.99 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.84 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

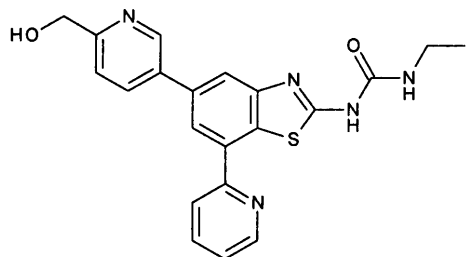
10

20

【 0 5 0 8 】

1-エチル-3-[5-[6-(ヒドロキシメチル)-3-ピリジル]-7-(2-ピリジル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]ウレア (化合物B)

【表 6 7】



MS: 406.15 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): d 10.62 (br s, 1H), 9.0 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 4.40$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30-8.32 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.49 (t, $J = 5.60$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 5.60$ Hz, 2H).

30

【 0 5 0 9 】

その結果を表4に示し、図1Aおよび1Bにグラフを使って示す、ここで、X軸は時間(時間)を表し、Y軸は血漿濃度($\mu g/mL$)を表す。 AUC_{iv} 、クリアランスおよび $T_{1/2}$ 値が、次の表に提示される、ここで、 AUC_{iv} は静脈内(IV)に対する曲線下の面積であり、 $T_{1/2}$ は化合物半減期を表す。驚くべきことに、本発明の化合物は、化合物AおよびBと比較したとき、改善されたクリアランスならびに AUC_{iv} および半減期において増加を示した。

40

【 0 5 1 0 】

【表 6 8】

表 4: ラットアッセイにおける、選択された化合物の 1 級アルコール置換類似物の化合物 A および B と比較された、選択された化合物の AUC_{iv} 、クリアランスおよび半減期。

化合物 No.	用量 (mg/kg)	AUC_{iv} (μ g. 時 間/mL)	クリアランス (mL.分/kg)	$T_{1/2}$ (分)
A	3	2	25	81
B	3	1.8	28	60
1	1	3.1	4.3	203
17	3	4	12	107
27	1	1.13	13	158

10

【0511】

感染症の動物モデル

感染症の適当なモデルは、当業者によく知られており、静脈内 (IV) または経口 (PO) 投薬に適した次のものを含む。

20

【0512】

大腿感染モデル

マウス：シクロホスファミド (-4日で150 mg/kgおよび-1日で100 mg/kg) の腹腔内投与により好中球減少状態にした雌性CD-1マウス (18-22 g) の大腿に、新鮮な一夜培養物から調製したS. アウレウス Smithの約 2×10^5 cfusを接種した。2時間後に指示されたように化合物を投与し、投薬後の種々の時間で、大腿から細胞を採取し、氷上、生理食塩水中でホモジナイズし、一夜増殖およびコロニー計数のためのチャコール含有プレート(charcoal containing plates)に、連続希釈をプレーティング(plating)することによって、cfusを数えた。例えば、30 mg/kgでIV投薬されたとき、化合物1および17は、コントロールと比較して、コロニー形成単位において 3 log 低下を示した。同様に、100 mg/kgでPO投薬されたとき、化合物1は、コントロールと比較して、コロニー形成単位において 3 log 低下を示した。

30

【0513】

ラット：シクロホスファミド (-4日と-1日で75 mg/kg) の腹腔内投与により好中球減少状態にしたSprague-Dawleyラット (250-275 g) の大腿に、S. アウレウス ATCC29213の約 1×10^7 cfusを接種した。2時間後に指示されたように化合物を投与し、投薬後の種々の時間で、大腿から細胞を採取し、氷上、PBS中でホモジナイズし、37 °Cでの増殖およびコロニー計数のためのCLED寒天プレートに、連続希釈をプレーティングすることによって、cfusを数えた。例えば、40 mg/kgでIV投薬されたとき、化合物1は、コントロールと比較して、コロニー形成単位において 3 log 低下を示した。

40

【0514】

肺感染モデル

マウス(グラム陽性)：麻酔した雌性CD-1 マウス (18-22 g) の鼻腔内に、新鮮な一夜培養物から調製したS. ニューモニアエ ATCC6301の約 10^6 cfusを、鼻孔に50 μ lの接種物を置き、マウスが吸い込むことができるようにすることによって接種した。接種後24時間に、指示されたように化合物を投与し、接種後48時間に、肺から細胞を採取し、氷上、PBS中でホモジナイズし、37 °Cで一晩増殖およびコロニー計数のためのTSA+5% 血液プレートに、連続希釈をプレーティングすることによって、cfusを数えた。例えば、30 mg/kgでIV投薬されたとき、化合物1は、コントロールと比較して、コロニー形成単位において 3 log 低下を示した。

50

【0515】

ラット(グラム陰性)：シクロホスファミドの腹腔内投与により好中球減少状態にした、麻酔Sprague-Dawleyラット (180-200 g)の気管内に、新鮮な培養物から調製したH. インフルエンザエの約 5×10^7 cfusを、溶融寒天中に0.5 mlの接種物を送達することによって接種した。接種後5時間に、指示されたように化合物を投与し、続いてさらなる毎日の処理を行い、接種後96時間に、肺から細胞を採取し、氷上、PBS中でホモジナイズし、cfu測定のための細菌増殖培地に、連続希釈をプレーティングすることによって、cfusを数えた。

【0516】

マウス生存モデル：麻酔した雌性CD-1 マウス (18-22 g)の鼻腔内に、新鮮な一夜培養物から調製したS. ニューモニアエ ATCC6301の約 10^6 cfusを、鼻孔に50 μ lの接種物を置き、マウスが吸い込むことができるようにすることによって接種した。接種後24、48および72時間に、指示されたように化合物を投与し、感染後7または9日間の生存について、マウスをモニターした。例えば、化合物1が10 mg/kgでIV投薬され、その結果が図2に示される。化合物1は、7または9日で、80%のマウス生存を有する改善された効力を示した。対照的に、リネゾリドの10 mg/kgを投薬されたマウスは、6日目までに死亡した。同様に、化合物17が30 mg/kgでIV投薬されたとき、7日目で90%のマウスが生存した。

10

【0517】

皮膚感染モデル

マウス：剃って毛を除去した後に、微細なつまみやすりで削ることによって、麻酔した雌性CD-1 マウス (18-22 g)の背面から皮膚部分をはぎ取った。新鮮な一夜培養物から調製したS. アウレウス Smithの約 10^7 cfusを含む、5 μ lの接種物を傷つけられた皮膚に置くことによって感染を引き起こした。接種後4、20、28、44、52、68および76時間後に、指示されたように化合物を投与し、接種後5日後に、創傷から細胞を採取し、氷上、PBS中でホモジナイズし、一夜増殖およびコロニー計数のためのチャコール含有プレートに、連続希釈をプレーティングすることによって、cfusを数えた。

20

【0518】

敗血症感染モデル

マウス：雌性CD-1 マウス (18-22 g)の腹腔内に、5% ブタ胃粘素中に懸濁させた、新鮮な一夜培養物から調製したS. アウレウス Smithの約 5×10^5 cfusを接種した。接種後2時間に、指示されたように化合物を投与し、感染後5日間の生存について、マウスをモニターした。

30

【0519】

この明細書および以下の特許請求の範囲を通して、文脈がそれ以外のことを要求していない限り、単語「～を含む(comprise)」ならびに「～を含む(comprises)」および「～を含んでいる(comprising)」のような変形は、規定された整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を包含し、いかなるその他の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を除外するわけではないことを意味することを理解されたい。

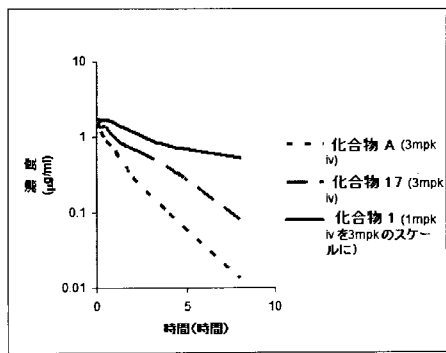
【0520】

本明細書中のあらゆる先行文献もしくはそれから誘導される情報または公知のあらゆる事項についての言及は、その先行文献もしくはそれから誘導される情報または公知の事項が、本明細書が関係する努力傾注分野における共通の一般的知識の一部を形成するという、認識または承認またはあらゆる形態の示唆と見なされないし、見なされるべきでない。

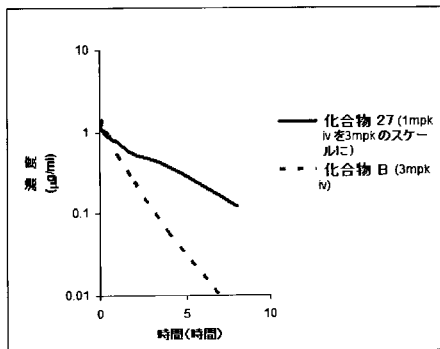
40

【図 1】

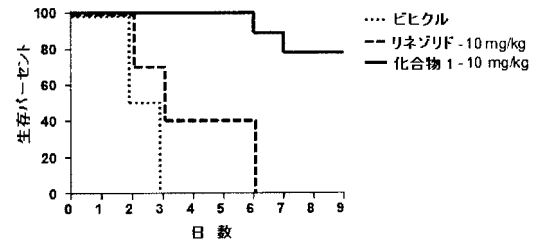
A



B



【図 2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2013/000286
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 417/14 (2006.01) C07D 417/02 (2006.01) A61K 31/429 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS and CAS Registry: Structure search based on compound of formula (I).		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 25 July 2013		Date of mailing of the international search report 25 July 2013
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999		Authorised officer Will Findlay AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2013/000286
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/148093 A1 (PROLYSIS LTD.) 27 December 2007 See abstract, compound of formula (I) and compounds 18 and 19 (page 87), 34 (page 89), 57 and 58 (page 91), 144 (page 88)	1-26
X	WO 2009/156966 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 30 December 2009 & (CAS Registry number 1202806-47-0), (CAS Registry number 1202806-94-7), (CAS Registry number 1202807-06-4), (CAS Registry number 1202807-09-7) and (CAS Registry number 1202807-17-7) See abstract, compound of formula (I)	1-26
X	WO 2009/074812 A1 (PROLYSIS LTD.) 18 June 2009 & (CAS Registry number 1160790-32-8) and (CAS Registry number 1160790-47-5). See abstract, compound of formula (I)	1-26
<p>Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)</p>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2013/000286	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2007/148093 A1	27 Dec 2007	AU 2007262791 B2	08 Nov 2012
		AU 2008334425 A1	18 Jun 2009
		BR PI0713501 A2	13 Mar 2012
		CA 2655403 A1	27 Dec 2007
		CN 101472585 A	01 Jul 2009
		EA 200900047 A1	30 Jun 2009
		EP 2034997 A1	18 Mar 2009
		EP 2034997 B1	17 Oct 2012
		JP 2009541289 A	26 Nov 2009
		KR 20090029817 A	23 Mar 2009
		MX 2008015706 A	31 Mar 2009
		NZ 574313 A	28 Oct 2011
		SG 172676 A1	28 Jul 2011
		US 2009197877 A1	06 Aug 2009
		US 7977340 B2	12 Jul 2011
		US 2011263590 A1	27 Oct 2011
		US 8389516 B2	05 Mar 2013
		US 2012004221 A1	05 Jan 2012
		US 8481544 B2	09 Jul 2013
		US 2010311766 A1	09 Dec 2010
WO 2007148093 A1	27 Dec 2007	WO 2009074810 A1	18 Jun 2009
		ZA 200900240 A	27 Jan 2010
WO 2009/156966 A1	30 Dec 2009	US 2011166088 A1	07 Jul 2011
		WO 2009156966 A1	30 Dec 2009
WO 2009/074812 A1	18 Jun 2009	CA 2709021 A1	18 Jun 2009
		CN 102015700 A	13 Apr 2011
		EA 201000993 A1	28 Feb 2011
		EA 018104 B1	30 May 2013
		EP 2231653 A1	29 Sep 2010
		EP 2231653 B1	03 Apr 2013
		JP 2011506417 A	03 Mar 2011
		KR 20100105847 A	30 Sep 2010
		MX 2010006428 A	30 Sep 2010
		NZ 586508 A	25 May 2012

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	1 0 1
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	

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

(74)代理人 100159385
弁理士 甲斐 伸二

(74)代理人 100163407
弁理士 金子 裕輔

(74)代理人 100166936
弁理士 稲本 潔

(74)代理人 100174883
弁理士 富田 雅己

(72)発明者 ルニス, クリストファー ジェームス
オーストラリア、ビクトリア 3 1 6 8、ノッティング ヒル、ブラックバーン ロード 1 0 / 5 8 5、シーノ - ビオタ サイエнтиフィック マネジメント プティ リミテッド

(72)発明者 バルマー, ジェームス ティー
オーストラリア、ビクトリア 3 1 6 8、ノッティング ヒル、ブラックバーン ロード 1 0 / 5 8 5、シーノ - ビオタ サイエнтиフィック マネジメント プティ リミテッド

(72)発明者 ビット, ゲイリー ロバート ウィリアム
オーストラリア、ビクトリア 3 1 6 8、ノッティング ヒル、ブラックバーン ロード 1 0 / 5 8 5、シーノ - ビオタ サイエнтиフィック マネジメント プティ リミテッド

(72)発明者 アックスフォード, ローライン クレール
オーストラリア、ビクトリア 3 1 6 8、ノッティング ヒル、ブラックバーン ロード 1 0 / 5 8 5、シーノ - ビオタ サイエнтиフィック マネジメント プティ リミテッド

(72)発明者 デイヴィス, デイヴィッド
イギリス、ヤーントン オックスフォードシャー オーエックス5 1 ピーエフ、サンディ レーン、ベッグブローク ビジネス アンド サイエンス パーク(番地なし)、シーノ - ビオタ ヨーロッパ リミテッド

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB02 BB07 CC15 EE01 FF01 GG01 HH04
4C063 AA03 AA05 BB01 BB08 CC62 CC72 CC73 CC78 CC95 DD12
DD31 DD62 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC84 CB22 GA02 GA04 GA07 GA08
GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA51 ZA59 ZA81 ZA89 ZB35