

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7682155号
(P7682155)

(45)発行日 令和7年5月23日(2025.5.23)

(24)登録日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4439(2006.01) A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/675(2006.01) A 6 1 K 31/675
 A 6 1 P 37/02 (2006.01) A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00

請求項の数 12 (全225頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-507589(P2022-507589)
 (86)(22)出願日 令和2年8月7日(2020.8.7)
 (65)公表番号 特表2022-543843(P2022-543843
 A)
 (43)公表日 令和4年10月14日(2022.10.14)
 (86)国際出願番号 PCT/US2020/045402
 (87)国際公開番号 WO2021/026451
 (87)国際公開日 令和3年2月11日(2021.2.11)
 審査請求日 令和5年8月4日(2023.8.4)
 (31)優先権主張番号 62/884,457
 (32)優先日 令和1年8月8日(2019.8.8)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 504294145
 ライジェル ファーマシューティカルズ、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国94080カリフォルニ
 ア州サウス・サンフランシスコ、ゲート
 ウェイ・ブルバード611、スウィー
 ト900
 (74)代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74)代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74)代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74)代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

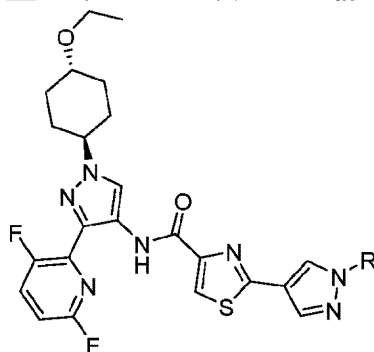
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 サイトカイン放出症候群を治療するための化合物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

サイトカイン放出症候群(CRS)に罹患しているか、又はCRSを発症する危険性のあ
 る対象における、CRSを治療及び／又は予防する方法に用いるための医薬組成物であっ
 て、式VIIで表される構造を有する化合物、又はその塩、溶媒和物若しくはN-オキシド



式 VII

(式中、

Rはアルキルホスフェートであるか；または

RはHである)

を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、以下：

ⅤⅠ-176：N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

ⅤⅠ-177：N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1s，4s）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

ⅤⅠⅠ-2：（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル二水素ホスフェート；

10

ⅤⅠⅠ-3：ジ-tert-ブチル（（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）ホスフェート；

ⅤⅠⅠ-4：（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチルホスフェート二ナトリウム塩；

20

ⅤⅠⅠ-11：N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミドヘミ酒石酸塩；

ⅤⅠⅠ-18：1-（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）エチル二水素ホスフェート；

ⅤⅠⅠ-20：1-（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）エチルホスフェート二ナトリウム塩；

30

ⅤⅠⅠ-49：1-（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）エチル二水素ホスフェートトリス塩；

ⅤⅠⅠ-63：（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル二水素ホスフェートトリス塩；

40

ⅤⅠⅠ-64：N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド塩酸塩；

ⅤⅠⅠ-65：N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミドベンゼンスルホネート；

ⅤⅠⅠ-66：N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミドタートレート；

ⅤⅠⅠ-67：N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，

50

4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドナトリウム塩；

V I I - 6 8 : N - (3 - (3, 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r, 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドヘミシトレート；

V I I - 6 9 : (4 - (4 - ((3 - (3, 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r, 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチルニ水素ホスフェートジトリス塩；

V I I - 1 0 4 : N - (3 - (3, 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r, 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドホスフェート；

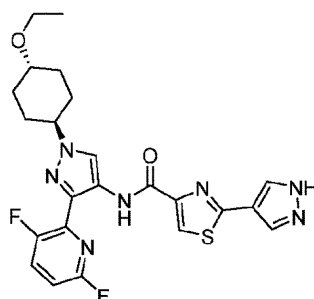
V I I - 1 0 5 : N - (3 - (3, 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r, 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドゲンチセート；又は

V I I - 1 0 6 : N - (3 - (3, 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r, 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドスクシネート

から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記化合物が、



又はその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記医薬組成物の投与の前の兆候又は症状の重症度と比較して、C R S の兆候又は症状を改善する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記兆候又は症状が、発熱である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記対象が、

C R S が既知の副作用、起こり得る副作用、又は潜在的な副作用である第 1 の治療を以前に施された対象である；又は

C R S が既知の副作用、起こり得る副作用、又は潜在的な副作用である第 1 の治療を施される予定であるか、又は現在施されている対象である、

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記第 1 の治療が、細胞療法を含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記細胞療法が、キメラ抗原受容体 (C A R) 発現療法、トランスジェニック受容体療法、又はこれらの組合せを含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

第2の治療薬と組み合わせて投与される、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記第2の治療薬が、ステロイド、抗炎症剤、免疫抑制剤、又はこれらの組合せである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記ステロイドが、アルクロメタゾン、アルゲストン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキソロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルドロコルチゾン、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロン、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロベタゾール、ハロメタゾン、ハロプレドン、ハイドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、又はこれらの任意の組合せであり；

前記抗炎症剤が、アミノサリチレート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナメート、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン、又はこれらの組合せであり；又は

前記免疫抑制剤が、メルカプトプリン、コルチコステロイド、アルキル化剤、カルシニューリン阻害剤、イノシンーリン酸脱水素酵素（IMP DH）の阻害剤、又はこれらの組合せである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記第2の治療薬が、デキサメタゾン又はプレドニゾン、又はこれらの組合せである、請求項10に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第119条（e）の下で、2019年8月8日に出願された先願である米国仮特許出願第62／884，457号の出願日の利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

本出願は、化合物、並びにその塩、溶媒和物及び／又はプロドラッグ、及びそれらを含む医薬組成物、及びサイトカイン放出症候群を治療するために、化合物、並びにその塩、溶媒和物、プロドラッグ及び／又は組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

サイトカイン放出症候群（CRS）は、インフルエンザなどの重篤なウイルス感染、癌免疫療法などの免疫療法に使用される抗体、並びにオキサリプラチン及びレナリドミドなどの非タンパク質系抗癌剤の投与を含む様々な要因から生じ得る生命に関わるおそれのある疾患である。免疫療法は、自然に発生する免疫活性化レベルを超える高いレベルの免疫活性化を含むことがあり、CRSは、結果として生じ得る非抗原特異的毒性である。免疫に基づく療法は、より強力になり、CRSは、ますます診断されるようになっている。C

RSはまた、ハプロタイプ一致ドナー由来の幹細胞移植、及び移植片対宿主病の状況において観察されている。Shimabukuro-Vornhagen et al., Journal for Immunotherapy of Cancer 6:56 (2018) (非特許文献1)。CRSは、インターロイキン(IL)-6及びインターフェロンを含むいくつかのサイトカインの上昇した血中レベルに関連付けられている。Lee et al., Blood 124(2):188-195 (10 July 2014; Epub 29 May 2014) (非特許文献2)。

【0004】

CRSは、典型的に、かなりの数のリンパ球及び／又は骨髄細胞が活性化され、炎症性サイトカインを放出するとき、臨床的に観察される。サイトカイン放出は、化学療法若しくは生物学的療法によって誘導され得、及び／又は例えば、癌治療のための免疫療法などの治療用抗体による治療に関連付けられ得る。CRSを生じ得る例示的な免疫療法としては、これらに限定されるものではないが、細胞が、キメラ抗原受容体(CAR)及び／又はT細胞受容体(TCR)などの他のトランスジェニック受容体などの組換え受容体を発現する療法が挙げられる。CAR T療法によって誘導されるCRSは、一般に、CAR T細胞増殖のピークにおけるT細胞注入の数日以内に起こる。Giavridis et al., Nat Med. 24(6):731-738 (June 2018; Epub 28 May 2018) (非特許文献3)。CRSを誘導し得るCAR T療法の例としては、アキシカブタゲンシロルユーセル(YESCARTA(登録商標)として販売されている)及びチサゲンレクロイセル(KYMRIDAH(登録商標)として販売されている)が挙げられる。

【0005】

非常に上昇したインターロイキン6(IL-6)レベルが、CRSの患者及びさらにこの疾患のマウスモデルにおいて観察されており、これは、IL-6が、CRSの病態生理において役割を果たし得ることを示す。Shimabukuro-Vornhagen, J Immunother Cancer 6(1), 56 (2018) (非特許文献1)。IL-6は、2つの異なるモードによってシグナルを送り得る。古典的IL-6シグナル伝達は、膜結合IL-6受容体へのIL-6の結合を含む。しかしながら、IL-6受容体は、細胞内シグナル伝達ドメインを有さない。その代わりに、可溶性IL-6が、膜結合IL-6受容体に結合した後、IL-6/IL-6受容体複合体は、膜結合gp130に結合し、これは、その細胞内ドメインを介してシグナル伝達を開始させる。トランスシグナル伝達(trans-signal)において、IL-6は、IL-6受容体の可溶性形態に結合し、これは、典型的に、メタロプロテイナーゼによって細胞表面から切断される。得られる可溶性IL-6/IL-6受容体複合体は、gp130に結合し、したがって、膜結合IL-6受容体を発現しない細胞型においてもシグナル伝達を誘導し得る。

【0006】

IL-6は、CRSの主要な症状の多くに寄与する。トランスシグナル伝達を介して、IL-6は、重度のCRSの特徴的症狀、すなわち、血管漏出、並びに補体の活性化及び播種性血管内凝固症候群(DIC)を誘導する凝固カスケードをもたらす。さらに、IL-6は、心筋機能障害を促進することによってCRSの患者において観察されることが多い心筋症に寄与する可能性が高い。マウスモデルにおいて、CRSは、CAR T細胞注入の2~3日以内に発生し、致死性であり得る。Giavridis et al., Nat Med. 24(6):731-738 (2018) (非特許文献3)。CRS症状は、抗体治療の開始の数分又は数時間以内に開始し得、40℃に達するか若しくは40℃を超え得る発熱、吐き気、疲労、頭痛、頻拍、低血圧、発疹、息切れ、及び／又は筋肉痛を含み得る。しかしながら、ある場合において、心機能障害、成人呼吸窮迫症候群、神経毒性、腎不全及び／又は肝不全、及び／又は播種性血管内凝固症候群を含む、より深刻な可能性のあるさらなる合併症が、発生し得る。

【0007】

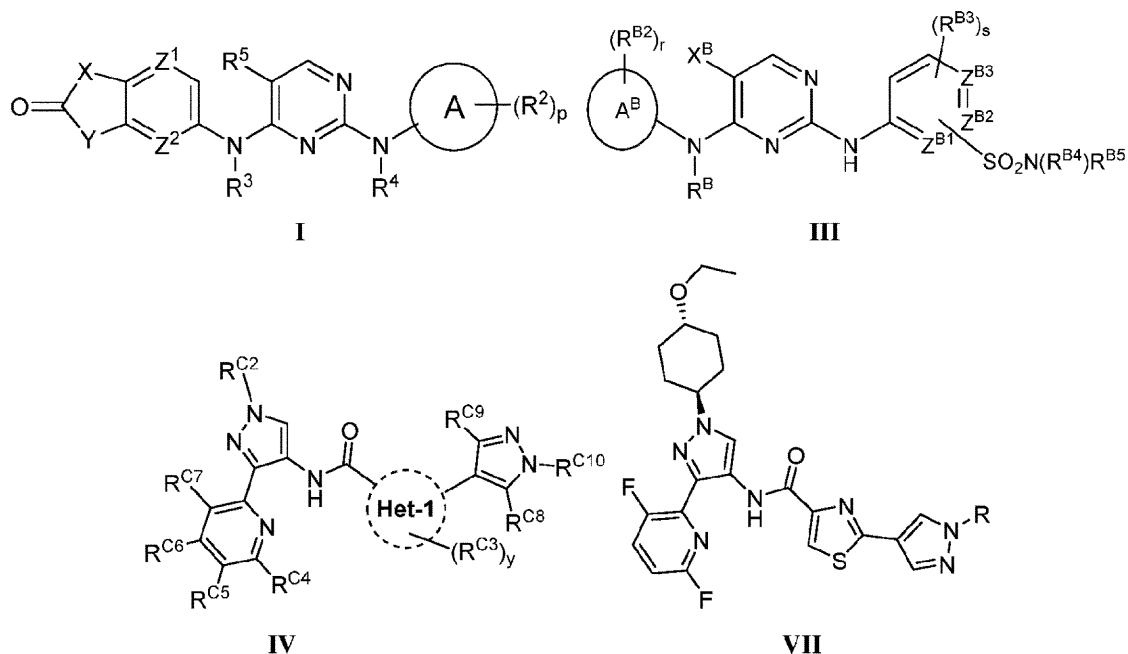
グレード 5：死亡。

【 0 0 0 9 】

【発明の概要】

【 0 0 1 0 】

本明細書では、ＣＲＳなどの、上昇したレベルの炎症性サイトカインによって引き起こされる損傷を治療又は予防するための方法の実施形態が開示される。一部の実施形態において、本方法は、ＣＲＳに罹患しているか、又はＣＲＳを発症する危険性のある対象に、有効量の化合物を投与することを含む。化合物は、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）及び／又はインターロイキン受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）調節剤及び／又は阻害剤などの、キナーゼ調節剤及び／又は阻害剤であり得る。化合物は、ピリミジンジアミン化合物であり得、及び／又は式Ⅰ若しくはⅡで表される構造、又はその塩、溶媒和物、Ｎ－オキシド及び／若しくはプロドラッグを有し得る。或いは、化合物は、ピラゾール化合物であり得、及び／又は式Ⅲ若しくはⅣで表される構造、又はその塩、溶媒和物、Ｎ－オキシド及び／若しくはプロドラッグを有し得る。



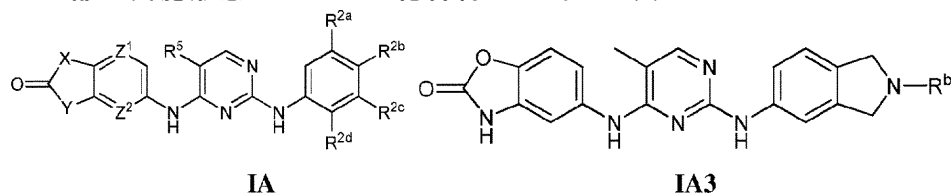
【0011】

式Iに関して、X及びYはそれぞれ、独立に、O、S、S(O)、SO₂又はNR¹であり；各R¹は、それぞれの出現時に独立に、H、C₁~6アルキル、C(O)-C₁~6アルキル、CO₂-C₁~6アルキル又はR⁵⁰であり；各R⁵⁰は、C(R⁹)₂-O-R¹⁰又はC(R⁹)₂-S-R¹⁰であり；各R⁹は、それぞれの出現時に独立に、H、C₁~6アルキル、C₆~10アリール又はC₇~16アリールアルキルであり；又は代わりに、2個のR⁹は、それらが結合されている炭素と一緒に、C₃~8シクロアルキル基又は3~8員複素脂環式を形成し；R¹⁰は、R^a又は-P(O)(OR¹¹)₂であり；各R¹¹は、それぞれの出現時に独立に、R^a又は一価カチオン性基であり；又は2個のR¹¹は、それらが結合されている原子と一緒に、4~8員環状リン酸基を形成し、又は2個のR¹¹は、一緒に、二価カチオン性基を表し；環Aは、C₆~10アリール又は5~10員ヘテロアリールであり；各R²は、それぞれの出現時に独立に、H、R^e、R^b、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換されたR^e、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換された-OR^e、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換された-SR^e、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換された-C(O)R^e、-N(R^a)R^e（ここで、R^eは、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換されている）、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換された-S(O)₂R^e、-B(OR^a)₂、-B(N(R^c)₂)₂、-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(C(R^a)₂)_m-R^b、-S-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(C(R^b)₂)_m-R^a、-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)R^b、-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-N((C(R^a)₂)_mR^b)₂、-S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂又は-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^bであり；pは、0、1、2、3又は4であり；各mは、1、2又は3であり；各nは、0、1、2又は3であり；又は2個のR²基は、それらが結合されている1つ又は複数の原子と一緒に、組み合わせられて、1個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ1個以上のR^a及び／又はR^bで置換されていてもよい、4~10員の部分的に又は完全に飽和した単環式又は二環式環を形成し；Z¹及びZ²はそれぞれ、独立に、CH、CR²又はNであり；R³は、H、C₁~6アルキル又はR⁵⁰であり；R⁴は、H、C₁~6アルキル又はR⁵⁰であり；R⁵は、ハロ

、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、アルキニル、ヒドロキシ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、ニトロ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 又は $-C(O)R^a$ である。さらに、各 R^a は、それぞれの出現時に独立に、 H 、重水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 11$ シクロアルキルアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_7\sim 16$ アリールアルキル、 $2\sim 6$ 員ヘテロアルキル、 $3\sim 10$ 員複素脂環式、 $4\sim 11$ 員複素脂環式アルキル、 $5\sim 15$ 員ヘテロアリール又は $6\sim 16$ 員ヘテロアリールアルキルであり；各 R^b は、それぞれの出現時に独立に、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、ハロ
 $C_1\sim 3$ アルキルオキシ、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ
 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、
 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^c)_2$ 、 $-OS(O)$
 R^a 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-C(O)$
 R^a 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-C(N$
 $OH)-R^a$ 、 $-C(NOH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、
 $-OC(O)N(R^c)_2$ 、 $-OC(NH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(NR^a)-N(R^c)$
 $_2$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)$
 $C(O)]_nN(R^c)_2$ 又は $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$ であり
；各 R^c は、それぞれの出現時に独立に、 R^a であり、又は、代わりに、2個の R^c は、そ
れらが結合されている窒素原子と一緒にあって、同一の又は異なる追加のヘテロ原子の1
つ以上を含んでもよくかつ同一の又は異なる R^a 及び／又は R^d 基の1つ以上で置換
されていてもよい、 $3\sim 10$ 員複素脂環式又は $5\sim 10$ 員ヘテロアリールを形成し；各 R^d
は、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、ハロ
 $C_1\sim 3$ アルキルオキシ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $=S$ 、 $-SR^a$
 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、
 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S$
 O_3R^a 、 $-S(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-O$
 $S(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2$
 R^a 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C$
 $(NOH)N(R^a)_2$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(NR^a)$
 $N(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$ 、 $-N(R^a)$
 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-S(O)_2C_1\sim 6$ ハロア
ルキル、 $-OC(O)R^a$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-S(C(R^a)_2)_m-$
 OR^a 、 $-N(R^a)C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-N(R^a)-($
 $C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)$
 $]_nN(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 又は $-N(R^a)C(O)$
 $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり；又は2個の R^d は、それらが結合されている1つ又は複数の
原子と一緒にあって、組み合わされて、1個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ
1個以上の R^a で置換されていてもよい、 $3\sim 10$ 員の部分的に又は完全に飽和した単
環式又は二環式環を形成し；各 R^e は、それぞれの出現時に独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 8$
シクロアルキル、 $C_4\sim 11$ シクロアルキルアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_7\sim 16$
アリールアルキル、 $2\sim 6$ 員ヘテロアルキル、 $3\sim 10$ 員複素脂環式、 $4\sim 11$ 員複素
脂環式アルキル、 $5\sim 15$ 員ヘテロアリール又は $6\sim 16$ 員ヘテロアリールアルキルであ
る。

【0012】

一部の実施形態において、化合物は、式IA又はIA3

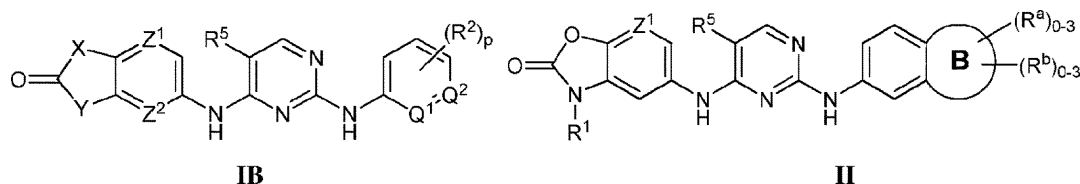


で表される構造、又はその塩、溶媒和物、N-オキシド若しくはプロドラッグを有し得る

。式 I A に関して、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、 R^2 について前に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5 は、ハロ又は $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば、F 又は CH_3 であり、及び $\diagup$ 又は Z^1 は、 CH 、 C -ハロ又は $C-C_1 \sim 6$ アルキルであり、 Z^2 は、 CH である。また、式 I A 3 に関して、 R^b は、 OH 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル又は $-S(O)_2C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0013】

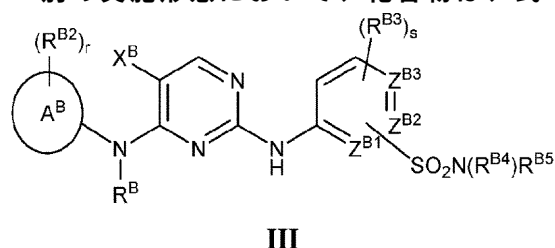
他の実施形態において、化合物は、式 I B 又は式 I I



で表される構造、又はその塩、溶媒和物、 N -オキシド若しくはプロドラッグを有する。式 I B に関して、 Q^1 及び Q^2 はそれぞれ、独立に、 N 又は CH であり、ただし、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも 1 つが N である。また、一部の実施形態において、 X 及び Y はそれぞれ、独立に、 O 又は NR^1 であり；各 R^1 は、それぞれの出現時に独立に、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は R^{50} であり； p は、 0 、 1 、 2 又は 3 であり；及び $\diagup$ 又は R^5 は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ニトロ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 又は $-C(O)R^a$ である。また、式 I I に関して、環 B は、それが結合されている 2 個のフェニル環原子と一緒に、 $N(R^c)$ 、 O 及び S から独立に選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有していてもよい 5、6 又は 7 員環を形成し；各 R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり；各 R^b は、それぞれの出現時に独立に、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。特定の実施形態において、 Z^1 は、 CH 、 C -ハロ、又は $C-C_1 \sim 6$ アルキルである。

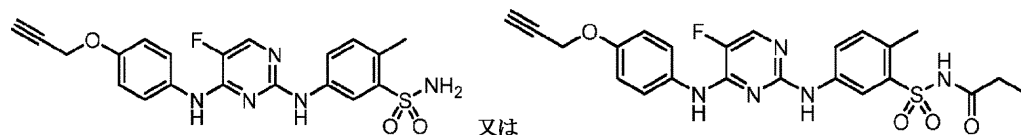
【0014】

別の実施形態において、化合物は、式 I I I



で表されるピリミジンジアミン化合物、又はその塩、溶媒和物、 N -オキシド若しくはプロドラッグである。式 I I I に関して、 X^B は、アルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、又はアルキニルであり； R^B は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はシクロアルキルであり；環 A^B は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環式であり、ここで、環 A^B は、インドリルでもベンズイミダゾリルでもなく； r は、 0 、 1 、 2 又は 3 であり；各 R^{B2} は、独立に、アルキル、アルコキシ、アミノ、アリール、アリールオキシ（すなわち、アリール- O -）、シアノ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環式、ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、炭酸エステル、スルホニル、オキソ、ニトロ又はハロ、好ましくは、アルコキシであり； Z^{B1} 、 Z^{B2} 、及び Z^{B3} はそれぞれ、独立に、炭素又は窒素であり、ここで、 Z^{B1} が窒素である場合、 Z^{B2} 及び Z^{B3} は炭素

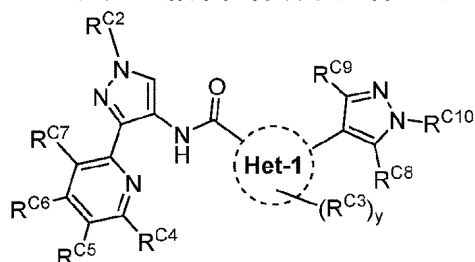
であり、 Z^{B2} が窒素である場合、 Z^{B1} 及び Z^{B3} は炭素であり、 Z^{B3} が窒素である場合、 Z^{B1} 及び Z^{B2} は炭素であり、 Z^{B1} 、 Z^{B2} 、又は Z^{B3} が窒素である場合、 $SO_2R^{B4}R^{B5}$ は、窒素に結合されず； s は、0、1、2又は3であり；各 R^{B3} は、独立に、水素、アルキル、アルコキシ、又はシクロアルキル、ハロ、又は複素環式であり； R^{B4} 及び R^{B5} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、アシル又は M^+ であり、ここで、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 又は $N(R^6)_4$ から選択される金属対イオンであり、ここで、 R^{B6} は、水素又はアルキルであり、 $SO_2NR^{B4}R^{B5}$ の窒素は N^- であり；又は R^{B4} 又は R^{B5} は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、及び Ba^{2+} から選択される二価対イオンであり、 $SO_2NR^{B4}R^{B5}$ の窒素は N^- である。特定の実施形態において、化合物は、



から選択される。

【0015】

別の実施形態において、化合物は、ピラゾール化合物であり、式IV又はその塩、プロドラッグ、溶媒和物及び／若しくはN-オキsidを有し得る。

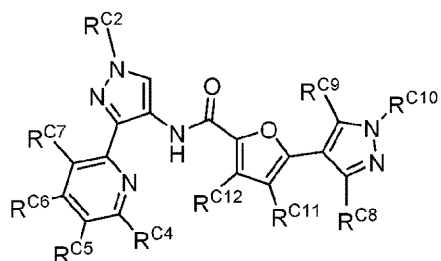


IV

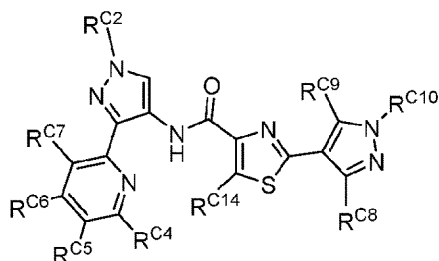
式IVに関して、Het-1は、5員ヘテロアリアル、例えばチアゾリル又はフラニルであり； y は、1～2であり； R^{C2} は、H、脂肪族、複素脂肪族、複素脂環式、アリール、アミド、ヘテロシクリル又は芳香脂肪族 (araliphatic) であり、H アルキル、ハロアルキル又はシクロアルキル、例えば、H又はアルキルであり得；各 R^{C3} は、独立に、H又は脂肪族であり； R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 及び R^{C7} はそれぞれ、独立に、H、脂肪族、複素脂肪族、アルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、芳香脂肪族、 $-O-$ ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アミド、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、スルファニル又はスルフィニルであり； R^{C8} 及び R^{C9} はそれぞれ、独立に、H、脂肪族、複素脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、スルホニル、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシルエステル、シアノ又はアミノ、例えば、H、ハロゲン、ハロアルキル、又はアルキルであり； R^{C10} は、H、脂肪族、アルコキシ、複素脂肪族、カルボキシルエステル、芳香脂肪族、 NO_2 、 CN 、 OH 、ハロアルキル、アシル、アルキルホスフェート又はアルキルホスホネート、例えば、H、アルキル、アルキルホスフェート又はアルキルホスホネートである。一部の実施形態において、 R^{C4} 、 R^{C6} 、及び R^{C7} のそれぞれは、独立に、H、ハロ、アルキル又はハロアルキルであり、H又はFであり得る。また、特定の実施形態において、 R^{C5} は、H、ハロ、脂肪族、アルコキシ、ヘテロシクリル、又は $-O-$ ヘテロシクリルであり、 R^{C5} は、H、F、 CF_3 、メトキシ、 $-O-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、モルホリン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は $-O-$ (オキセタン-3-イル) であり得る。

【0016】

一部の実施形態において、化合物は、式V又はVIで表される構造



V

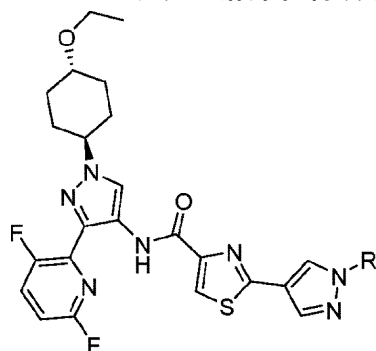


VI

又はその塩、プロドラッグ、溶媒和物及び／若しくはN－オキシドを有し、式V及びVIに関して、R^{C11}、R^{C12}及びR^{C14}のそれぞれは、独立に、H又は脂肪族である。

【0017】

別の実施形態において、化合物は、式VIIで表されるピラゾール化合物又はその塩、プロドラッグ、溶媒和物及び／若しくはN－オキシドである。



VII

又はその塩、溶媒和物若しくはN－オキシド。式VIIに関して、Rは、H、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホロアミデート、又はアルキルホスフェートである。一部の実施形態において、RはHでなく、又は代わりに、RはHであり、化合物は塩である。他の実施形態において、Rは、アルキル、アシル、カルボキシルエステル、アミド、非芳香族ヘテロシクリル、アルキルホスホロアミデート、又はアルキルホスフェートである。当業者は、化合物（ここで、RはHでない）が、例えば、対象に投与される場合、化合物（ここで、RはHである）のプロドラッグとして作用し得ることを理解する。

【0018】

方法の任意の実施形態において、対象は、CRSの兆候又は症状を示さないことがあり、及び／又はCRSを発症する危険性があり得る。このような実施形態において、化合物を投与することは、CRSを発症を実質的に予防するか、又はグレード2以上のCRSを発症を予防する。

【0019】

他の実施形態において、対象は、CRSの少なくとも1つの兆候又は症状を示し、グレード1のCRSの少なくとも1つの兆候又は症状を示し得る。或いは、対象は、グレード2以上のCRS、例えば、グレード3以上のCRSの少なくとも1つの兆候又は症状を示し得る。化合物は、兆候又は症状の発症の24時間以内に投与され得、及び／又は化合物を投与することは、CRSのグレードを、4から3、2若しくは1に、又は3から2若しくは1に、又は2から1に低下させるなど、化合物の投与前の兆候又は症状の重症度と比較して、CRSの兆候又は症状を改善し得る。或いは、対象がCRSに関連する症状をもちや生じないように、CRSの症状は、グレード1レベル未満に実質的に低下される。一部の実施形態において、兆候又は症状は、発熱であり、40℃以上の発熱であり得る。

【0020】

高いレベルの炎症性サイトカインがまた、COVID-19感染中に報告されている。これらのサイトカインは、インターフェロン、インターロイキン、ケモカイン、コロニー刺激因子、及び腫瘍壊死因子を含み、コロナウイルス感染の症状に寄与する。COVID-19感染に関連するサイトカインストームの1つの結果は、急性臓器障害であり、これは、肺障害の症例であり、急性呼吸窮迫症候群と呼ばれるより重篤な形態へと進行し得る。したがって、本発明の化合物は、COVID-19に感染した患者に、この疾患に関連する炎症を阻止、改善又は治療するため、及びその処置のために、投与され得る。

【0021】

本方法は、CRSなどの有害な炎症性サイトカイン産生が既知の副作用、起こり得る副作用、又は潜在的な副作用である第1の治療を以前に施された対象に、投与することを含み得る。第1の治療の投与は、化合物の投与の0日超～10日前に開始され得る。或いは、化合物は、CRSが既知の副作用、起こり得る副作用、及び／又は潜在的な副作用である第1の治療を施される予定であるか、又は現在施されている対象に、投与され得る。任意の実施形態において、第1の治療は、これらに限定されるものではないが、キメラ抗原受容体(CAR)発現療法及び／又はトランスジェニック受容体療法を含む細胞療法を含み得る。これらに限定されるものではないが、CAMPATH 1-H、ブリナツモマブ、及び／又はリツキシマブを含む、無細胞抗体が、この症候群、特に、T細胞を活性化するものを引き起こすことも知られている。

【0022】

一部の実施形態において、本方法は、第2の治療薬、例えば、ステロイド、抗ウイルス剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、又はこれらの組合せを投与することをさらに含み得る。ステロイドは、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン又はプレドニゾン、又はこれらの組合せであり得る。任意の実施形態において、化合物は、第2の治療薬と実質的に同時に投与され得、又は化合物及び第2の治療薬は、任意の順序で連続して投与され得る。

【0023】

[本発明1001]

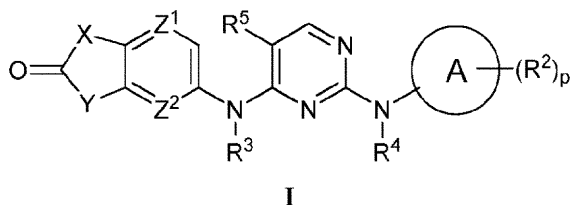
サイトカイン放出症候群(CRS)を治療及び／又は予防するための方法であって、CRSに罹患しているか、又はCRSを発症する危険性のある対象に、有効量の、キナーゼ阻害剤としての活性を有する化合物を投与する段階を含む、方法。

[本発明1002]

前記化合物が、JAK阻害剤、IRAK阻害剤、又はこれらの組合せである、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記化合物が、式Iで表されるピリミジンジアミン化合物



(式中、

X及びYはそれぞれ、独立に、O、S、S(O)、SO₂又はNR¹であり；
各R¹は、それぞれの出現時に独立に、H、C₁~6アルキル、C(O)-C₁~6アルキル、CO₂-C₁~6アルキル又はR⁵⁰であり；
各R⁵⁰は、C(R⁹)₂-O-R¹⁰又はC(R⁹)₂-S-R¹⁰であり；
各R⁹は、それぞれの出現時に独立に、H、C₁~6アルキル、C₆~10アリール又はC₇~16アリールアルキルであり；又は代わりに、2個のR⁹は、それらが結合されている炭素と一緒に、C₃~8シクロアルキル基又は3~8員複素脂環式を形成し；R¹⁰は、R^a又は-P

(O) (OR¹¹)₂であり；各R¹¹は、それぞれの出現時に独立に、R^a又は一価カチオン性基であり；又は2個のR¹¹は、それらが結合されている原子と一緒に、4～8員環状リン酸基を形成し、又は2個のR¹¹は、一緒に、二価カチオン性基を表し；

環Aは、C₆～10アリール又は5～10員ヘテロアリールであり；

各R²は、それぞれの出現時に独立に、H、R^e、R^b、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換されたR^e、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換された－OR^e、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換された－SR^e、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換された－C(O)R^e、－N(R^a)R^e（ここで、R^eは、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換されている）、同一の又は異なるR^a及び／又はR^bの1つ以上で置換された－S(O)₂R^e、
 10
 －B(OR^a)₂、－B(N(R^c)₂)₂、－(C(R^a)₂)_m－R^b、－O－(C(R^a)₂)_m－R^b、－S－(C(R^a)₂)_m－R^b、－O－(C(R^b)₂)_m－R^a、－N(R^a)－(C(R^a)₂)_m－R^b、－O－(CH₂)_m－CH((CH₂)_mR^b)R^b、
 －C(O)N(R^a)－(C(R^a)₂)_m－R^b、－O－(C(R^a)₂)_m－C(O)N(R^a)－(C(R^a)₂)_m－R^b、－N((C(R^a)₂)_mR^b)₂、－S－(C(R^a)₂)_m－C(O)N(R^a)－(C(R^a)₂)_m－R^b、
 20
 －N(R^a)－C(O)－N(R^a)－(C(R^a)₂)_m－R^b、－N(R^a)－C(O)－(C(R^a)₂)_m－C(R^a)(R^b)₂又は－N(R^a)－(C(R^a)₂)_m－C(O)－N(R^a)－(C(R^a)₂)_m－R^bであり；

各R^aは、それぞれの出現時に独立に、H、重水素、C₁～6アルキル、C₃～8シクロアルキル、C₄～11シクロアルキルアルキル、C₆～10アリール、C₇～16アリールアルキル、2～6員ヘテロアルキル、3～10員複素脂環式、4～11員複素脂環式アルキル、5～15員ヘテロアリール又は6～16員ヘテロアリールアルキルであり；

各R^bは、それぞれの出現時に独立に、＝O、－OR^a、－O－(C(R^a)₂)_m－OR^a、ハロC₁～3アルキルオキシ、＝S、－SR^a、＝NR^a、＝NOR^a、－N(R^c)₂、ハロ、－CF₃、－CN、－NC、－OCN、－SCN、－NO、－NO₂、＝N₂、－N₃、
 30
 －S(O)R^a、－S(O)₂R^a、－SO₃R^a、－S(O)N(R^c)₂、－OS(O)R^a、－OS(O)₂R^a、－OSO₃R^a、－OS(O)₂N(R^c)₂、－C(O)R^a、
 －CO₂R^a、－C(O)N(R^c)₂、－C(NR^a)－N(R^c)₂、－C(NOH)－R^a、－C(NOH)－N(R^c)₂、
 40
 －OC(O)R^a、－OC(O)OR^a、－OC(O)N(R^c)₂、－OC(NH)－N(R^c)₂、－OC(NR^a)－N(R^c)₂、
 －[N(R^a)C(O)]_nR^a、－[N(R^a)C(O)]_nOR^a、－[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂又は－[N(R^a)C(NR^a)]_n－N(R^c)₂であり；

各R^cは、それぞれの出現時に独立に、R^aであり、又は、代わりに、2個のR^cは、それらが結合されている窒素原子と一緒にあって、同一の又は異なる追加のヘテロ原子の1つ以上を含んでもよくかつ同一の又は異なるR^a及び／又はR^d基の1つ以上で置換されていてもよい、3～10員複素脂環式又は5～10員ヘテロアリールを形成し；

各R^dは、＝O、－OR^a、ハロC₁～3アルキルオキシ、C₁～6アルキル、＝S、－SR^a、＝NR^a、＝NOR^a、－N(R^a)₂、ハロ、－CF₃、－CN、－NC、－OCN、
 40
 －SCN、－NO、－NO₂、＝N₂、－N₃、－S(O)R^a、－S(O)₂R^a、－SO₃R^a、－S(O)N(R^a)₂、－S(O)₂N(R^a)₂、
 50
 －OS(O)R^a、－OS(O)₂R^a、－OSO₃R^a、－OS(O)₂N(R^a)₂、－C(O)R^a、－CO₂R^a、
 －C(O)N(R^a)₂、－C(NR^a)N(R^a)₂、－C(NOH)R^a、－C(NOH)N(R^a)₂、
 －OCO₂R^a、－OC(O)N(R^a)₂、－OC(NR^a)N(R^a)₂、
 －[N(R^a)C(O)]_nR^a、－(C(R^a)₂)_n－OR^a、－N(R^a)－S(O)₂R^a、
 －C(O)－C₁～6ハロアルキル、－S(O)₂C₁～6ハロアルキル、
 －OC(O)R^a、－O(C(R^a)₂)_m－OR^a、－S(C(R^a)₂)_m－OR^a、
 －N(R^a)C₁～6ハロアルキル、
 －P(O)(OR^a)₂、
 －N(R^a)－(C(R^a)₂)_m－OR^a、
 －[N(R^a)C(O)]_nOR^a、
 －[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂、
 －[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂又は－N(R^a)C(O)C₁～6ハロアル

キルであり；又は2個の R^d は、それらが結合されている1つ又は複数の原子と一緒にあって、組み合わされて、1個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ1個以上の R^a で置換されていてもよい、3～10員の部分的に又は完全に飽和した単環式又は二環式環を形成し；

各 R^e は、それぞれの出現時に独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 11$ シクロアルキルアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_7\sim 16$ アリールアルキル、2～6員ヘテロアルキル、3～10員複素脂環式、4～11員複素脂環式アルキル、5～15員ヘテロアリール又は6～16員ヘテロアリールアルキルであり；

p は、0、1、2、3又は4であり；

各 m は、1、2又は3であり；

各 n は、0、1、2又は3であり；

又は2個の R^2 基は、それらが結合されている1つ又は複数の原子と一緒にあって、組み合わされて、1個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ1個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、4～10員の部分的に又は完全に飽和した単環式又は二環式環を形成し；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ、独立に、 CH 、 CR^2 又は N であり；

R^3 は、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル又は R^{50} であり；

R^4 は、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル又は R^{50} であり；

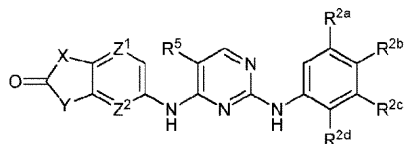
R^5 は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、アルキニル、ヒドロキシ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、ニトロ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 又は $-C(O)R^a$ である

）
又はその塩、溶媒和物、若しくは N -オキシド
である、本発明1001又は本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記化合物が、以下で表される式：

式IA：

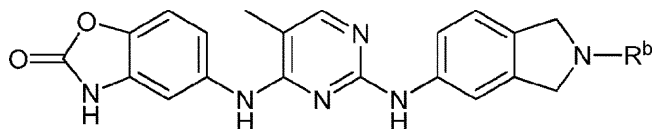


IA

又はその塩、溶媒和物、若しくは N -オキシド

(式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、 R^2 について前に定義される通りである)；

式IA3：



IA3

又はその塩、溶媒和物、 N -オキシド若しくはプロドラッグ

(式中、 R^b は、 OH 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-CO_2C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)C_1\sim 6$ アルキル又は $-S(O)_2C_1\sim 6$ アルキルである)；

式IB：

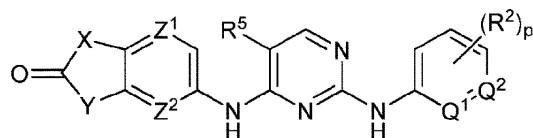
10

20

30

40

50

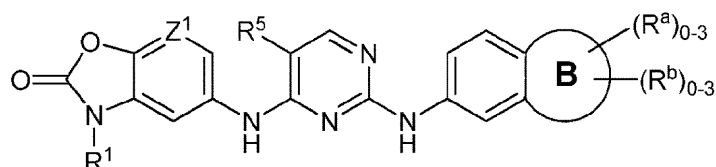


IB

又はその塩、溶媒和物、N-オキシド若しくはプロドラッグ

(式中、 Q^1 及び Q^2 はそれぞれ、独立に、N又はCHであり、ただし、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも1つがNである)；又は

式II：



II

又はその塩、溶媒和物、N-オキシド若しくはプロドラッグ

(式中、

環Bは、それが結合されている2個のフェニル環原子と一緒に、N(R^c)、O及びSから独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有していてもよい5、6又は7員環を形成し；

各 R^a は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

各 R^b は、それぞれの出現時に独立に、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルオキシ、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である)

を有する、本発明1003の方法。

[本発明1005]

前記化合物が、

N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン、又はその医薬的に許容される塩；

5-メチル-N4-[3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミン、又はその医薬的に許容される塩；

5-メチル-N4-[3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミンビス-ナトリウム塩；

N2-(3-メトキシ-5-トリフルオロメチル)フェニル-5-メチル-N4-[3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-2,4-ピリミジンジアミン、又はその医薬的に許容される塩；

N2-(3-メトキシ-5-トリフルオロメチル)フェニル-5-メチル-N4-[3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-2,4-ピリミジンジアミンビス-ナトリウム塩；

5-(2-(3-メトキシ-4,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン、又はその医薬的に許容される塩；

(5-(2-(4-フルオロ-3-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)

10

20

30

40

50

メチル二水素ホスフェート；

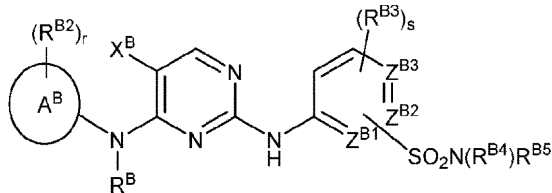
5-(2-(4-フルオロ-3-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン、又はその医薬的に許容される塩；或いは

(5-(2-(4-フルオロ-3-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)メチルホスフェートナトリウム

である、本発明1001~1004のいずれかの方法。

[本発明1006]

前記化合物が、式IIIで表されるピリミジンジアミン化合物



III

(式中、

X^B は、アルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、又はアルキニルであり；

R^B は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はシクロアルキルであり；

環 A^B は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環式であり、ここで、環Aは、インドリルでもベンズイミダゾリルでもなく；

r は、0、1、2又は3であり；

各 R^{B2} は、独立に、アルキル、アルコキシ、アミノ、アリール、アリールオキシ（すなわち、アリール-O-）、シアノ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環式、ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、炭酸エステル、スルホニル、オキソ、ニトロ又はハロ、好ましくは、アルコキシであり；

Z^{B1} 、 Z^{B2} 、及び Z^{B3} はそれぞれ、独立に、炭素又は窒素であり、ここで、 Z^{B1} が窒素である場合、 Z^{B2} 及び Z^{B3} は炭素であり、 Z^{B2} が窒素である場合、 Z^{B1} 及び Z^{B3} は炭素であり、 Z^{B3} が窒素である場合、 Z^{B1} 及び Z^{B2} は炭素であり、 Z^{B1} 、 Z^{B2} 、又は Z^{B3} が窒素である場合、 $SO_2N(R^{B4})R^{B5}$ は、前記窒素に結合されず；

s は、0、1、2又は3であり；

各 R^{B3} は、独立に、水素、アルキル、アルコキシ、又はシクロアルキル、ハロ、又は複素環式であり；

R^{B4} 及び R^{B5} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、アシル又は $M^{\pm}$ であり、ここで、 $M^{\pm}$ は、 $K^{\pm}$ 、 $Na^{\pm}$ 、 $Li^{\pm}$ 又は $\pm N(R^6)_4$ から選択される金属対イオンであり、ここで、 R^{B6} は、水素又はアルキルであり、 $SO_2NR^{B4}R^{B5}$ の窒素はNニであり；

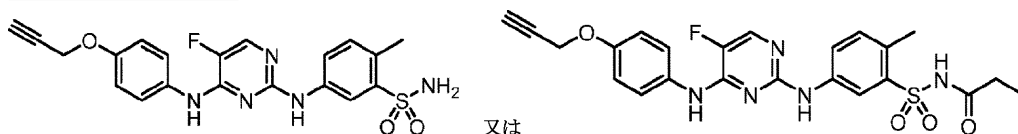
又は R^{B4} 又は R^{B5} は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、及び Ba^{2+} から選択される二価対イオンであり、 $SO_2NR^{B4}R^{B5}$ の窒素はNニである）

又はその塩、溶媒和物、N-オキシド若しくはプロドラッグ

である、本発明1001又は本発明1002の方法。

[本発明1007]

前記化合物が、



又は

10

20

30

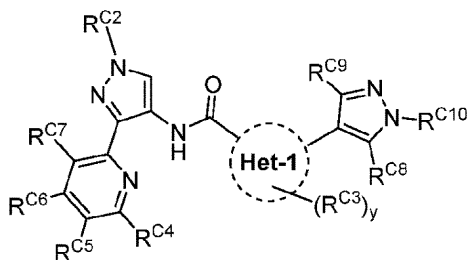
40

50

である、本発明1006の方法。

[本発明1008]

前記化合物が、式IVで表されるピラゾール化合物



IV

10

(式中、

Het-1は、5員ヘテロアリアルであり；

yは、1~2であり；

R^{C2}は、H、脂肪族、複素脂肪族、複素脂環式、アリール、アミド、ヘテロシクリル又は芳香脂肪族であり；

各R^{C3}は、独立に、H又は脂肪族であり；

R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}及びR^{C7}はそれぞれ、独立に、H、脂肪族、複素脂肪族、アルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、芳香脂肪族、-O-ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アミド、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、スルファニル又はスルフィニルであり；

20

R^{C8}及びR^{C9}はそれぞれ、独立に、H、脂肪族、複素脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、スルホニル、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシルエステル、シアノ又はアミノであり；

R^{C10}は、H、脂肪族、アルコキシ、複素脂肪族、カルボキシルエステル、芳香脂肪族、NO₂、CN、OH、ハロアルキル、アシル、アルキルホスフェート又はアルキルホスホネートである）

又はその塩、溶媒和物及び／若しくはN-オキシド

である、本発明1001又は本発明1002の方法。

30

[本発明1009]

Het-1が、チアゾリル又はフラニルであり；

R^{C10}が、H、アルキル、アルキルホスフェート又はアルキルホスホネートであり；

R^{C4}、R^{C6}、及びR^{C7}のそれぞれが、独立に、H、ハロ、アルキル又はハロアルキルであり；又は

これらの組合せ

である、本発明1008の方法。

[本発明1010]

R^{C4}、R^{C6}、及びR^{C7}のそれぞれが、独立に、H又はFであり；

R^{C5}が、H、F、CF₃、メトキシ、-O-CH₂C(CH₃)₂OH、モルホリン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は-O-（オキセタン-3-イル）であり；又は

40

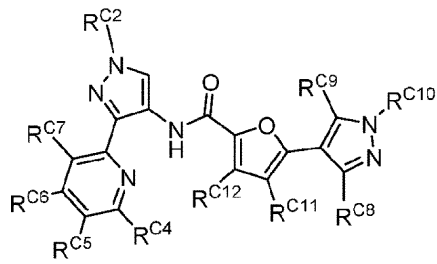
これらの組合せ

である、本発明1008又は本発明1009の方法。

[本発明1011]

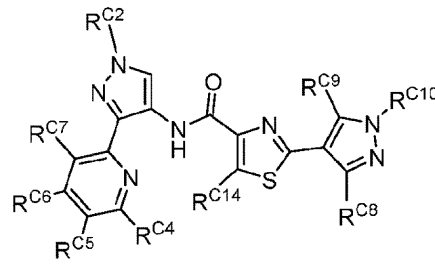
前記化合物が、式V若しくは式VIで表されるピラゾール化合物

50



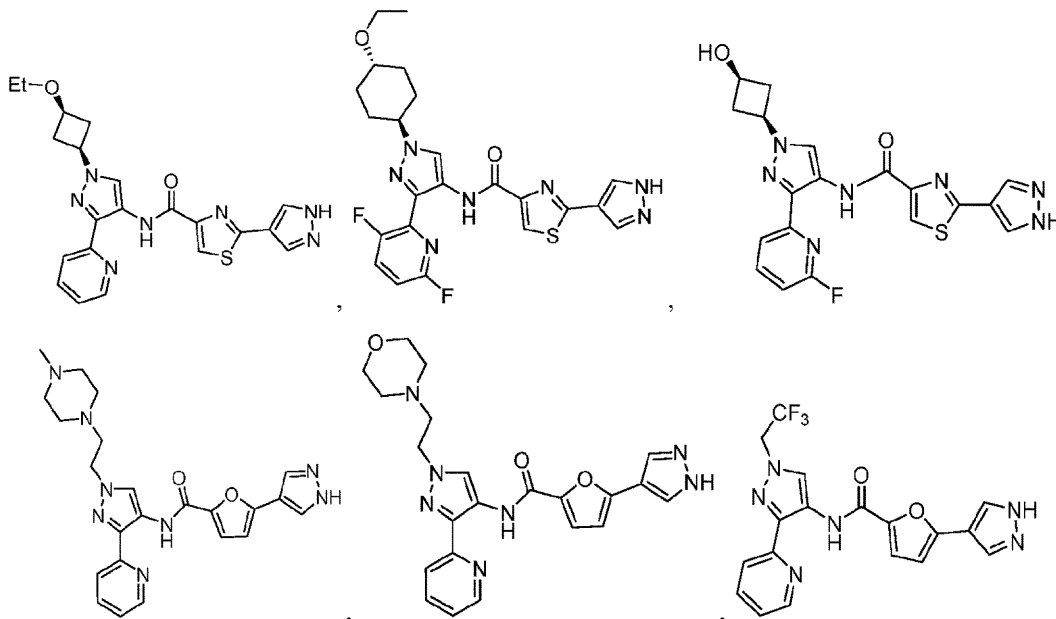
V

,若しくは



VI

(式中、

R^{C11}及びR^{C12}のそれぞれは、独立に、H又は脂肪族であり；R^{C14}は、H又は脂肪族である)又はその塩、溶媒和物及び／若しくはN-オキシドである、本発明1008～1010のいずれかの方法。[本発明1012]前記ピラゾール化合物が、又はその医薬的に許容される塩である、本発明1008～1011のいずれかの方法。[本発明1013]前記化合物が、リスト1又はリスト2から選択される、本発明1001又は本発明1002の方法。[本発明1014]前記化合物を投与する段階が、前記化合物の投与の前の兆候又は症状の重症度と比較して、CRSの兆候又は症状を改善する、本発明1001～1013のいずれかの方法。[本発明1015]前記兆候又は症状が、発熱である、本発明1014の方法。[本発明1016]投与する段階が、CRSが既知の副作用、起こり得る副作用、又は潜在的な副作用である第1の治療を以前に施された対象に、投与すること；又はCRSが既知の副作用、起こり得る副作用、又は潜在的な副作用である第1の治療を施される予定であるか、又は現在施されている対象に、投与することを含む、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

前記第1の治療が、細胞療法を含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

前記細胞療法が、キメラ抗原受容体（CAR）発現療法、トランスジェニック受容体療法、又はこれらの組合せを含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

前記化合物を投与する段階が、第2の治療薬を投与することをさらに含む、本発明1001～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

前記第2の治療薬が、ステロイド、抗炎症剤、免疫抑制剤、又はこれらの組合せである、本発明1019の方法。

[本発明1021]

前記ステロイドが、アルクロメタゾン、アルゲストン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキソロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルドロコルチゾン、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロン、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロベタゾール、ハロメタゾン、ハロプレドン、ハイドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、又はこれらの任意の組合せであり；

前記抗炎症剤が、アミノサリチレート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナメート、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン、又はこれらの組合せであり；又は

前記免疫抑制剤が、メルカプトプリン、コルチコステロイド、アルキル化剤、カルシニューリン阻害剤、イノシンーリン酸脱水素酵素（IMP DH）の阻害剤、細胞性免疫を抑制しながらレシピエントの液性免疫応答を完全に保つように設計された剤、又はこれらの組合せである、本発明1020の方法。

[本発明1022]

前記第2の治療薬が、デキサメタゾン又はプレドニゾン、又はこれらの組合せである、本発明1020の方法。

本発明の上記及び他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から一層明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0024】

詳細な説明

I. 定義

以下に示す用語及び方法の説明は、本開示をより詳細に説明するため及び本開示の実施において当業者を指導するために提供するものである。単数形「1つの（a）」、「1つの（an）」及び「その」は、文脈がそうでないことを明確に指示していない限り、1つ又は2つ以上を意味する。「又は」という語は、文脈がそうでないことを明確に指示していない限り、提示された代替的な構成要素の単一の構成要素又は2つ以上の構成要素の組合せを指す。本明細書において用いられる「含む」は、「包含する」を意味する。したがって、「A又はBを含む」は、「A、B又はA及びBを包含する」を意味し、追加の構

10

20

30

40

50

成要素を排除しない。本明細書に引用する特許及び特許出願を含む全ての参考文献は、参照により本明細書に援用される。

【0025】

特段の指定がない限り、本明細書又は特許請求の範囲において使用する成分の量、分子量、百分率、温度、時間等を表す全ての数字は、「約」という語で修飾されているものと理解すべきである。したがって、暗示的又は明示的な特段の指定がない限り、記載された数値パラメータは、求められている所望の特性及び／又は標準的な試験条件／方法下における検出限界に依存し得る近似値である。実施形態と、提示した先行技術とを直接的且つ明示的に区別する場合、その実施形態の数字は、「約」という語が記載されていない限り、近似ではない。

10

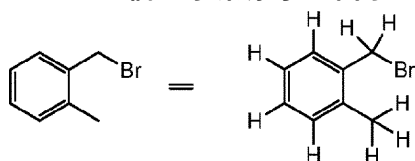
【0026】

特に説明がない限り、本明細書において使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が一般に理解する意味と同義である。本明細書に記載するものと類似の又は均等方法及び材料を本開示の実施又は試験に使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。材料、方法及び実施例は、例示のみを目的とするものであり、限定を意図するものではない。

【0027】

化学構造を図示又は説明する場合、そうでないことが明確に述べられていない限り、炭素は、全て各炭素が4価に一致するように水素を含むものとみなす。例えば、次に示す概略図の左側の構造では、9個の水素原子が存在することが暗に示されている。右側の構造

20



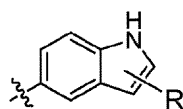
【0028】

構造内の特定の原子を文字列で、水素又は水素原子を有するものとして例えば $-CH_2CH_2-$ と記載する場合もある。当業者は、上に説明した表記法が、有機構造を簡潔且つ単純に表記するものとして化学分野において一般的であることを理解するであろう。

30

【0029】

基Rが、環系上に「固定されていない」、例えば次に示す基：



のように表記されている場合、他に定めがない限り、置換基Rは、当業者によって理解される標準的な原子価条件に従う安定な構造が形成される限り、この縮合二環系のいずれの原子上にも位置し得る。示される例において、R基は、明示的に記載される水素を置換することによってヘテロ原子を含む、インドリル環系の5員又は6員環のいずれかにおける原子上に位置し得るが、記号

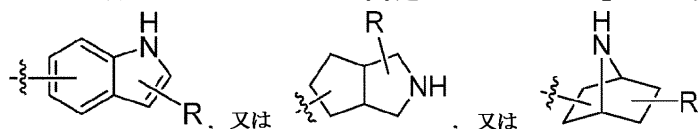
40

「 $\sim$ 」

を伴う結合を有し、炭素原子を架橋する原子を除く。

【0030】

2つ以上のこのような「固定されていない」基が表記されている場合、例えば式：

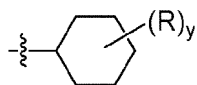


50

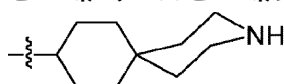
のように、2個の基がある場合、すなわち、R及び結合が、親構造への結合を示す場合；他に定めがない限り、各「固定されていない」基は、環系上のいずれの原子上にも位置し得、これはまた、環系における図示されている、暗に示されている、又は明示的に定義されている水素のそれぞれが置換され、化学的に安定した化合物が、配置などによって形成され得ることを想定している。

【0031】

R基が、飽和炭素を含む環系上に存在するものとして、例えば、次式：



のように表記されている場合、この例において、yは、環上において、その時点で図示されている水素、暗に示されている水素又は明示的に定義されている水素のそれぞれRが置換されることを想定して1を超え得；その場合、他に定めがない限り、2個のRが同一炭素上に位置し得る。単純な例は、Rがメチル基の場合である。図示した構造では、図示した環の炭素（「環状」炭素）上のジェミナルジメチルとして存在することもできる。他の例において、同一炭素上の2個のRは、その炭素を含めて環内に形成し得、したがってスピロ環（「スピロ環式」基）構造を形成する。例えば、次に示す2個のRは、



等のスピロ環配置でシクロヘキサン環と一緒にピペリジン環を形成し得る。

【0032】

当業者は、特定の化合物をさらに説明するために定義が組み合わされ得ることを理解するであろう。例えば、ヒドロキシ脂肪族は、ヒドロキシ（-OH）基で置換された脂肪族基を指し、ハロアルキルアリアルは、アルキル基で置換されたアリアル基を指し、ここで、アルキル基はまた、ハロゲンで置換され、アリアルが置換基の基本名であるため、親構造への結合点は、アリアル部分を介する。

【0033】

本明細書において用いられる「置換された」という語は、ある語において、その後に続くあらゆる修飾語を指し、例えば「置換されたアリアルC₁~₈アルキル」という語では、「C₁~₈アルキル」部位、「アリアル」部位又はアリアルC₁~₈アルキル基の両方の部位に置換が起こり得る。また、例として、アルキルは、置換されたシクロアルキル基を含む。

【0034】

「置換された」が特定の基又は部分を修飾するために使用されている場合、その特定の基又は部分の少なくとも1個の水素原子、場合により2個以上の水素原子が、独立に、以下に定義する同一の又は異なる置換基に置き換えられていることを意味する。特定の実施形態において、基、部分又は置換基は、「無置換である」又は「置換されている」のいずれかであることが明確に定義されていない限り、置換又は無置換であり得る。したがって、本明細書に定義する基のいずれも、置換又は無置換であり得る。特定の実施形態において、置換基は、置換されていることが明確に定義されていても定義されていなくてもよいが、依然として置換されていてもよいことが考えられる。例えば、「アルキル」部分又は「ピラゾリル」部分は、置換又は無置換であり得るが、「無置換のアルキル」又は「無置換のピラゾリル」は、置換されていない。

【0035】

特定の基又は部分の飽和炭素原子上の1個以上の水素原子を置換する「置換基（*substituent*）」又は「置換基（*substituent group*）」は、特段の指定がない限り、-R⁶⁰、ハロ、=O、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-N(R⁸⁰)₂、ハロアルキル、パーハロアルキル、-CN、-NO₂、=N₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₃⁻M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₃⁻M⁺、-OSO₃R⁷⁰

、 $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2^-M^+$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-C(NR^{70})(R^8)_2$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2^-M^+$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 又は $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^8)_2$ であり、 R^{60} は、 $C_1\sim 10$ 脂肪族、複素脂肪族又は脂環式、典型的には $C_1\sim 6$ 脂肪族、より典型的には $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^{60} は、置換されていてもよく；各 R^{70} は、それぞれの出現時に独立に、水素又は R^{60} であり；各 R^8 は、それぞれの出現時に独立に、 R^{70} であるか、又は代わりに、2個の R^8 基は、それらが結合されている窒素原子と一緒にあって、O、N及びSから選択される1～4個の同一の又は異なる追加のヘテロ原子を含んでいてもよい3～7員環の脂肪族複素環を形成し、そのうちのNは、 R^{70} 置換基、例えばH又は $C_1\sim C_3$ アルキル置換基を有していてもよく；各 M^+ は、正味1価の正電荷を有する対イオンである。各 M^+ は、それぞれの出現時に独立に、例えばアルカリ金属イオン、例えば K^+ 、 Na^+ 若しくは Li^+ ；アンモニウムイオン、例えば $^+N(R^{70})_4$ ；プロトン化されたアミノ酸イオン、例えばリジンイオン又はアルギニンイオン；又はアルカリ土類金属イオン、例えば $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 若しくは $[Ba^{2+}]_{0.5}$ （添え字「0.5」は、例えば、このような2価のアルカリ土類金属イオンに対する対イオンの1個が本発明の化合物のイオン化された形態であり、他がクロリド等の典型的な対イオンであり得るか、又は2個のイオン化された化合物がこの種の2価のアルカリ土類イオンに対する対イオンの役割を果たし得るか、又は、代替的に二重にイオン化された化合物がこの種の2価のアルカリ土類イオンに対する対イオンの役割を果たし得ることを意味する）である。具体例として、 $-N(R^8)_2$ は、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-NH$ -ピロリジン-3-イル、N-ピロリジニル、N-ピペラジニル、4N-メチル-ピペラジン-1-イル、N-モルホリニル等が挙げられる。単一の炭素上の任意の2個の水素原子は、例えば、 $=O$ 、 $=NR^{70}$ 、 $=N-OR^{70}$ 、 $=N_2$ 又は $=S$ で置換され得る。

【0036】

不飽和炭素を含む基の不飽和炭素原子上の水素原子を置き換える置換基は、特段の指定がない限り、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $-N(R^8)_2$ 、パーハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3^-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{-2}(M^+)_2$ 、 $-PO_3^{-2}M^{2+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2^-M^+$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-C(NR^{70})N(R^8)_2$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2^-M^+$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及び $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^8)_2$ であり、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^8 及び M^+ は、上記と同義である。アルケン又はアルキンの場合、置換基は、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 又は $-S^-M^+$ ではない。

【0037】

この種の窒素原子を含む基の窒素原子上の水素原子を置き換える置換基は、特段の指定がない限り、 $-R^{60}$ 、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $-N(R^8)_2$ 、パーハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-SO_3^-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{2-}(M^+)_2$ 、 $-PO_3^{2-}M^{2+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C$

O_2R^{70} 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 又は $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ であり、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 及び M^+ は、上記と同義である。

【0038】

一実施形態において、置換されている基は、1個の置換基、2個の置換基、3個の置換基又は4個の置換基を有する。

【0039】

また、基又は部分が、置換された置換基で置換されている実施形態において、この種の置換された置換基の入れ子は、3に制限され、それにより重合体の形成を防ぐ。したがって、第2の基（それ自体、親構造に結合されている第3の基上の置換基である）上の置換基である第1の基を含む基又は部分において、第1（最外）基は、無置換の置換基で置換されているのみであり得る。例えば、 $-(\text{アリーール}-1)-(\text{アリーール}-2)-(\text{アリーール}-3)$ を含む基において、アリーール-3は、それ自体、無置換の置換基で置換されているのみであり得る。

【0040】

「急性呼吸窮迫症候群」又は「ARDS」という語は、重度の息切れ、呼吸困難及び異常に速い呼吸、低血圧、精神錯乱及び極度の疲労によって特徴付けられる症候群を指す。この症候群は、5 cm超のH₂OのPEEPにかかわらず、300 mmHg未満のPaO₂/FiO₂比に基づいて診断され得る（Fan et al., JAMA, 319:698-711）。

【0041】

ARDSは、液体が肺胞に蓄積するとき起こる。液体により肺に十分な空気を充填できず、血流に到達する酸素の量を制限し、それにより、臓器から、それらが機能するのに必要な酸素を奪う。ARDSの症状は、その原因及び重症度に応じて、強さが変化し得る。ARDSの特徴である重度の息切れは、通常、COVID-19感染後、数時間から数日以内に発症する。ARDSを発症した多くの人は、生存できず、死亡の危険性が、加齢及び病気の重症度と共に増加する。ARDSで生存する患者のうち、完全に回復する人もいる一方、肺への長期的な損傷を有する人もいる。

【0042】

「アシル」は、 $-C(O)R$ 基を指し、Rは、H、脂肪族、複素脂肪族、複素環式又は芳香族である。例示的なアシル部分としては、これらに限定されるものではないが、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $-C(O)$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アルケニル、 $-C(O)$ シクロアルケニル、 $-C(O)$ アリーール、 $-C(O)$ ヘテロアリーール又は $-C(O)$ ヘテロシクリルである。具体例としては、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)Et$ 又は $-C(O)$ シクロプロピルが挙げられる。

【0043】

「脂肪族」は、実質的に炭化水素を基本とする基又は部分を指す。脂肪族基又は部分は、アルキル、アルケニル又はアルキニル基を含む非環式形態、その環式形態（シクロアルキル、シクロアルケニル又はシクロアルキニルを含む脂環式基又は部分等）であり得、更に直鎖及び分岐鎖配置並びにあらゆる立体及び位置異性体も含まれる。そうでないことが明確に述べられていない限り、脂肪族基は、1～25個の炭素原子を含み（ $C_1\sim 25$ ）；例えば、飽和非環式脂肪族基若しくは部分の場合、1～15個（ $C_1\sim 15$ ）、1～10個（ $C_1\sim 10$ ）、1～6個（ $C_1\sim 6$ ）、若しくは1～4個の炭素原子（ $C_1\sim 4$ ）、2～25個の炭素原子（ $C_2\sim 25$ ）；例えば、不飽和非環式脂肪族基若しくは部分の場合、2～15個（ $C_2\sim 15$ ）、2～10個（ $C_2\sim 10$ ）、2～6個（ $C_2\sim 6$ ）、若しくは2～4個の炭素原子（ $C_2\sim 4$ ）、又は脂環式基若しくは部分の場合、3～15個（ $C_3\sim 15$ ）

10

20

30

40

50

)、3~10個($C_{3\sim 10}$)、3~6個($C_{3\sim 6}$)、又は3~4個($C_{3\sim 4}$)の炭素原子を含む。脂肪族基は、「無置換の脂肪族」又は「置換された脂肪族」と明確に称されていない限り、置換又は無置換であり得る。脂肪族基は、1個又は複数の置換基(脂肪族鎖中の各メチレン炭素に関して2個の置換基まで、又は脂肪族鎖中の $-C=C-$ 二重結合の各炭素に関して1個の置換基まで、又は末端メチン基の炭素に関して1個の置換基まで)で置換され得る。

【0044】

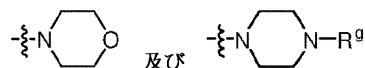
「アルコキシ」は、 $-OR$ 基を指し、 R は、置換若しくは無置換のアルキル又は置換若しくは無置換のシクロアルキル基である。特定の例において、 R は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル基又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル基である。例示的なアルコキシ基がメトキシ($-OCH_3$)及びエトキシ($-OCH_2CH_3$)である。置換されたアルコキシにおいて、 R は、置換されたアルキル又は置換されたシクロアルキルであり、その例としては、 $-OCF_2H$ 又は $-OCF_3$ 等のハロアルコキシ基が挙げられる。

【0045】

「アルキル」は、1~25個の($C_{1\sim 25}$)またはそれ以上の炭素原子、より典型的には1~10個の($C_{1\sim 10}$)炭素原子、例えば1~8個の($C_{1\sim 8}$)炭素原子、1~6個の($C_{1\sim 6}$)炭素原子又は1~4個の($C_{1\sim 4}$)炭素原子を有する飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。アルキル部分は、置換又は無置換であり得る。この語は、例えば、直鎖及び分岐ヒドロカルビル基、例えばメチル(CH_3)、エチル($-CH_2CH_3$)、 n -プロピル($-CH_2CH_2CH_3$)、イソプロピル($-CH(CH_3)_2$)、 n -ブチル($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、イソブチル($-CH_2CH_2(CH_3)_2$)、 sec -ブチル($-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$)、 t -ブチル($-C(CH_3)_3$)、 n -ペンチル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)及びネオペンチル($-CH_2C(CH_3)_3$)を含む。本明細書において用いられる「低級アルキル」は、($C_{1\sim 8}$)アルキルを意味する。

【0046】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 又は $-NRR$ 基を指し、各 R は、独立に、脂肪族、複素脂肪族、芳香族(アリール及びヘテロアリールの両方を含む)若しくは複素環式脂肪族から選択されるか、又は2個の R 基は、それらが結合されている窒素と一緒になって複素環を形成している。この種の複素環の例としては、2個の R 基が、それらが結合されている窒素と一緒になって、



基(式中、 R^g は、 R^{70} 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ 又は $-C(O)N(R^{80})_2$ である)のように、 $-O-$ 又は $-N(R^g)$ 等の1又は2個の追加のヘテロ原子基で介在されていてもよい $-(CH_2)_{2\sim 5}$ 環を形成しているものが挙げられる。

【0047】

「アミド」又は「カルボキサミド」は、 $-N(R)$ アシル基又は $-C(O)$ アミノ基を指し、 R は、水素、複素脂肪族、芳香族又は脂肪族、例えばアルキル、特に $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

【0048】

「芳香族」は、特段の指定がない限り、5~15個の環原子を有する、単環(例えば、フェニル、ピリジニル又はピラゾリル)又は少なくとも1個の環が芳香族である複数の縮合した環(例えば、ナフチル、インドリル又はピラゾロピリジニル)を有する、共役している環状の基又は部分、即ち少なくとも1個の環、任意選択的に複数の縮合した環が、連続した非局在化 π 電子系を有する基又は部分を指す。通常、面外 π 電子の数は、ヒュッケル則($4n+2$)に従う。親構造への結合点は、通常、縮合環系の芳香族部位を介する。その例を次に示す。

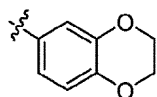
10

20

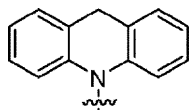
30

40

50



しかしながら、特定の例、文脈又は明示的な開示において、結合点は、縮合環系の非芳香族部位を介することを示唆する場合もある。その例を次に示す。



芳香族基又は部分は、例えば、アリール基又は部分のように環内に炭素原子のみを含み得るか、又は例えばヘテロアリール基又は部分のように、1個若しくは複数個の環炭素原子と、非共有電子対を有する1個若しくは複数個の環ヘテロ原子（例えば、S、O、N、P又はSi）とを含み得る。特段の指定がない限り、芳香族基は、置換又は無置換であり得る。

【0049】

「アリール」は、特段の指定がない限り、単環（例えば、フェニル）を有するか、又は少なくとも1個の環が芳香族である複数の縮合した環、少なくとも1個の環が芳香族である複数の縮合した環（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノン、ベンゾジオキソールなど）を有する、6～15個の炭素原子を有する芳香族炭素環式基を指し、ただし、結合点は、環系の芳香族部位を介する。芳香族環の任意の部位がヘテロ原子を含む場合、この基は、ヘテロアリールであり、アリールではない。アリール基は、例えば、単環式、二環式、三環式又は四環式であり得る。特段の指定がない限り、アリール基は、置換又は無置換であり得る。

【0050】

「芳香脂肪族（araliphatic）」は、その親に脂肪族部分を介して結合されているアリール基を指す。芳香脂肪族としては、アラルキル又はアリールアルキル基、例えばベンジル及びフェニルエチルが挙げられる。

【0051】

「カルボキシル」又は「カルボン酸」は、 $-CO_2H$ を指し、

「カルボキシレート」は、 $-C(O)O^-$ 又はその塩を指す。

【0052】

「カルボキシルエステル」又は「カルボキシレートエステル」は、 $-C(O)OR$ 基を指し、Rは、脂肪族、複素脂肪族、脂環式、複素環式、及び芳香族（アリール及びヘテロアリールの両方を含む）である。

【0053】

「組合せ」は、少なくとも1つの成分の有効期間が、少なくとも1つの他の成分の有効期間と重複するように投与される2つ以上の成分を指す。組合せ、又はその成分は、組成物であり得る。一部の実施形態において、投与される全ての成分の有効期間は、互いに重複する。3つの成分を含む組合せの例示的な実施形態において、投与される第1の成分の有効期間は、第2及び第3の成分の有効期間と重複し得るが、第2及び第3の成分の有効期間は、独立に、互いに重複しても又は重複しなくてもよい。3つの成分を含む組合せの別の例示的な実施形態において、投与される第1の成分の有効期間は、第2の成分の有効期間と重複するが、第3の成分の有効期間と重複せず；第2の成分の有効期間は、第1及び第3の成分の有効期間と重複する。組合せは、成分を含む組成物、1つ以上の成分及び別の別個の成分（若しくは複数の成分）を含む組成物又は残りの成分を含む組成物であり得、又は組合せは、2つ以上の個々の成分であり得る。一部の実施形態において、2つ以上の成分は、2つ以上の異なる時点で投与される同じ成分、実質的に同時に若しくは任意の順序で連続して、又はこれらの組合せで投与される2つ以上の異なる成分を含み得る。

【0054】

「COVID-19」という語は、中国の武漢（Wuhan, China）で最初に特定されたコロナウイルスCOVID-19（以前に2019-nCoVとして知られている）を指す。「COVID-19関連ARDS」という語は、COVID-19感染によって引き起こされるARDSを指す。COVID-19関連ARDSを有する患者は、COVID-19感染を有すると診断された可能性があり、COVID-19感染を有する別の人と接触した可能性があり、又は自身の症状に基づいてCOVID-19感染を有すると疑われ得る。

【0055】

「シアノ」は、-CN基を指す。

【0056】

「脂環式」は、単環（例えば、シクロヘキシル）又は縮合環、架橋環若しくはスピロ環系のような多環を有する環式脂肪族基を指し、この少なくとも1個は、脂肪族である。通常、親構造への結合点は、多環系の脂肪族部位を介している。脂環式は、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルを含む飽和系及び不飽和系を包含する。脂環式基は、3～25個の炭素原子；例えば、3～15個、3～10個又は3～6個の炭素原子を含み得る。特段の指定がない限り、脂環式基は、置換又は無置換であり得る。例示的な脂環式基としては、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルが挙げられる。本明細書において用いられる、低級シクロアルキルは、C₃～8シクロアルキルを指す。

【0057】

「ハロ」「ハライド」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを指す。

【0058】

「ハロアルキル」は、1個又は複数のハロゲンで置換された本明細書において定義されるアルキル部分を指す。例示的なハロアルキル部分としては、-CH₂F、-CHF₂及び-CF₃が挙げられる。

【0059】

「複素脂肪族」は、少なくとも1個のヘテロ原子及び少なくとも1個の炭素原子を有する脂肪族化合物又は基、即ち少なくとも2個の炭素原子を含む脂肪族化合物又は基の少なくとも1個又は複数の炭素原子が少なくとも1対の非共有電子対を有する原子、典型的には窒素、酸素、リン、ケイ素又は硫黄に置き換わっている脂肪族化合物又は基を指す。例えば、ヘテロアルキル部分は、複素脂肪族部分であり、基本脂肪族部分は、本明細書において定義されるアルキルである。複素脂肪族化合物又は基は、置換若しくは無置換、分岐若しくは非分岐、キラル若しくはアキラル、及び／又は非環式若しくは環式であり得、例えば複素脂環式基であり得る。

【0060】

「ヘテロアリール」は、特段の指定がない限り、5～15個の環原子を有し、少なくとも1個の炭素原子及び少なくとも1個のN、S、O、P、Si等のヘテロ原子を有する芳香族基又は部分を指す。ヘテロアリール基又は部分は、単環（例えば、ピリジニル、ピリミジニル又はピラゾリル）又は複数の縮合した環（例えば、インドリル、ベンゾピラゾリル又はピラゾロピリジニル）を含み得る。ヘテロアリール基又は部分は、例えば、単環式、二環式、三環式又は四環式であり得る。特段の指定がない限り、ヘテロアリール基又は部分は、置換又は無置換であり得る。

【0061】

「ヘテロシクリル」、「複素環（heterocyclo）」及び「複素環（heterocycle）」は、芳香族及び非芳香族環系の両方を指し、より具体的には、少なくとも1個の炭素原子、典型的には複数の炭素原子と、少なくとも1個、例えば1～5個のヘテロ原子とを含む安定な3～15員環部分を指す。ヘテロ原子は、窒素、リン、酸素、ケイ素又は硫黄原子であり得る。ヘテロシクリル部分は、単環式部分であり得るか、又は

10

20

30

40

50

例えば少なくとも1個の環がヘテロ原子を含む場合、二環式又は三環式環系のように複数の環を含み得る。この種の多環部分は、縮合環又は架橋環系に加えて、スピロ環系を含むことができ；ヘテロシクリル部分の窒素、リン、炭素、ケイ素又は硫黄原子のいずれも、酸化されていてもよく、様々な酸化状態になり得る。便宜上、窒素、特に（これに限らないが）芳香環内窒素として定義されるものは、具体例にそのようなものが明示的に定義されていないが、それらの対応するN-オキシド形態を包含することを意味する。したがって、例えばピリジニル環を有する化合物の場合、対応するピリジニル-N-オキシドは、明示的に除外されているか又は文脈により除外されていない限り、本発明の他の化合物として包含される。加えて、環内窒素原子は、4級化されていてもよい。複素環は、部分的に又は完全に飽和しているヘテロシクリル環である、ヘテロアリール部分（ヘテロシクリル部分が、芳香族である）、及び複素脂環式部分、例えばヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、又はヘテロシクロアルキニルを含む。ヘテロシクリル基の例としては、これらに限定されるものではないが、アゼチジニル、オキセタニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、パーヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、ジアザビシクロヘプタン、ジアザパン、ジアゼピン、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエリイル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル及びオキサジアゾリルが挙げられる。

【0062】

「ヒドロキシル」は、-OH基を指す。

【0063】

「ニトロ」は、-NO₂基を指す。

【0064】

「オキソ」は、=O基（二重結合酸素）を指す。

【0065】

「ホスフェート」は、-O-P(O)(OR')₂基を指し、各-OR'は、独立に、-OH；-O-脂肪族、例えば-O-アルキル若しくは-O-シクロアルキル；-O-芳香族（-O-アリール及び-O-ヘテロアリエールの両方を含む）；-O-アラルキルであるか；又は-OR'は、-OM⁺であり、M⁺は、1価の正電荷を有する対イオンである。各M⁺は、アルカリイオン、例えばK⁺、Na⁺、Li⁺；アンモニウムイオン、例えば⁺N(R'')₄（ここで、各R''は、独立にH、脂肪族、ヘテロシクリル又はアリールである）；又はアルカリ土類金属イオン、例えば[Ca²⁺]_{0.5}、[Mg²⁺]_{0.5}又は[Ba²⁺]_{0.5}であり得る。ホスホノオキシアルキルは、-アルキル-ホスフェート基、例えば-CH₂OP(O)(OH)₂又はその塩（例えば、-CH₂OP(O)(O⁻Na⁺)₂）等を指し、（（（ジアルコキシホスホリル）オキシ）アルキル）は、ホスホノオキシアルキル基のジアルキルエステル（例えば、-CH₂OP(O)(O-tert-ブチル)₂等）を指す。

10

20

30

40

50

【0066】

「ホスホネート」は、 $-P(O)(OR')_2$ 基を指し、各 $-OR'$ は、独立に、 $-OH$ ； $-O-$ 脂肪族、例えば $-O-$ アルキル又は $-O-$ シクロアルキル； $-O-$ 芳香族、($-O-$ アリール及び $-O-$ ヘテロアリのルの両方を含む)；若しくは $-O-$ アラルキルであるか；又は $-OR'$ は、 $-OM^+$ であり、 M^+ は、1価の正電荷を有する対イオンである。各 M^+ は、正電荷を有する対イオンであり、例示として、アルカリ金属イオン、例えば K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ ；アンモニウムイオン、例えば $^+N(R'')_4$ (式中、各 R'' は、独立して H 、脂肪族、ヘテロシクリル又はアリールである)；又はアルカリ土類金属イオン、例えば $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 又は $[Ba^{2+}]_{0.5}$ であり得る。ホスホノアルキルは、 $-アルキル-ホスホネート$ 基、例えば $-CH_2P(O)(OH)_2$ 又は $-CH_2P(O)(O^-Na^+)_2$ 等を指し、(ジアルコキシホスホリル)アルキルは、ホスホノアルキル基のジアルキルエステル、例えば $-CH_2P(O)(O-tert-ブチル)_2$ 等を指す。

10

【0067】

「ホスホロアミデート」は、 $-O-P(O)(OR')(N(R')_2)$ 基を指し、ここで、各 R' は、独立に、 H 、脂肪族、例えば、アルキル、アリール、又はアラルキルであり、又は $-OR'$ は $-OM^+$ であり、 M^+ は、1つの正電荷を有する対イオンである。各 M^+ は、アルカリイオン、例えば、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ ；アンモニウムイオン、例えば、 $^+N(R'')_4$ (ここで、各 R'' は、独立に、 H 、脂肪族、例えば、アルキル、ヒドロキシアルキル、又はこれらの組合せ、ヘテロシクリル、又はアリールである)；又はアルカリ土類金属イオン、例えば、 $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、又は $[Ba^{2+}]_{0.5}$ であり得る。アルキルホスホロアミデートは、 $-アルキルホスホロアミデート$ 基、例えば、 $-CH_2O-P(O)(OR')(N(R'_2'))$ 又は $-CH_2(CH_3)O-P(O)(OR')(N(R'_2'))$ 、例えば、 $-CH_2OP(O)(O-フェニル)[NHC(CH_3)CO_2イソプロピル]$ 、又は $-CH_2OP(O)(OH)(N(H)アルキル)$ 、又はその塩、例えば、 $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)(N(H)アルキル)$ を指す。

20

【0068】

「患者」又は「対象」は、哺乳動物及び他の動物、特にヒトを指す。したがって、開示された方法は、ヒトの療法にも獣医学的用途にも適用可能である。

【0069】

「医薬的に許容される添加剤」は、有効成分を含む製剤中に含有される有効成分以外の物質を指す。本明細書において用いられる添加剤は、医薬組成物の粒子内に組み込まれ得るか、又は医薬組成物の粒子と物理的に混合され得る。添加剤は、例えば、活性剤を希釈するため及び／又は医薬組成物の性質を修正するために使用され得る。添加剤としては、これらに限定されるものではないが、粘着防止剤、結合剤、コーティング、腸溶性コーティング、崩壊剤、着香剤、甘味剤、着色剤、滑剤、流動促進剤、収着剤、防腐剤、アジュバント、担体又は溶媒を挙げることができる。添加剤は、デンプン及び化工デンプン、セルロース及びセルロース誘導体、糖類及びその誘導体、例えば二糖、多糖及び糖アルコール、タンパク質、合成ポリマー、架橋ポリマー、酸化防止剤、アミノ酸又は防腐剤であり得る。例示的な添加剤としては、これらに限定されるものではないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、植物性ステアリン酸、スクロース、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ゼラチン、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレングリコール(PEG)、トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸エステル(ビタミンETPGS又はTPGSとしても知られる)、カルボキシメチルセルロース、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、セレン、システイン、メチオニン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、糖、シリカ、タルク、炭酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、タルトラジン、アスパルテーム、塩化ベンザルコニウム、ゴマ油、没食子酸プロピル、ピロ亜硫酸ナトリウム又は羊毛脂が挙げられる。

30

40

50

【0070】

「アジュバント」は、他の剤、典型的には有効成分の効果を修正する賦形剤である。アジュバントは、多くの場合、薬理作用及び／又は免疫作用を有する剤である。アジュバントは、有効成分の効果を、免疫応答を増大させることによって修正することができる。アジュバントは、製剤の安定剤として作用することもできる。例示的なアジュバントとしては、これらに限定されるものではないが、水酸化アルミニウム、ミョウバン、リン酸アルミニウム、死菌、スクアレン、界面活性剤、サイトカイン、パラフィン油及びアジュバントの組合せ、例えば完全フロイントアジュバント又は不完全フロイントアジュバントが挙げられる。

【0071】

「医薬的に許容される担体」は、担体又は溶媒である添加剤、例えば懸濁助剤、溶解助剤又はエアゾール化助剤等を指す。医薬的に許容される担体は、慣用的なものである。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005) には、1種又は複数の治療用組成物及び追加の医薬品を医薬的に送達するのに適した組成物及び配合物が記載されている。

【0072】

一般に、担体の性質は、利用する具体的な投与方式に依存することになる。例えば、非経口製剤は、通常、医薬的及び生理学的に許容される流体、例えば水、生理食塩水、平衡塩溶液、ブドウ糖水溶液、グリセロール又は溶媒等の注射可能な流体を含む。一部の例において、医薬的に許容される担体は、対象への投与（例えば、非経口、筋肉内又は皮下注射による）に適したものになるように滅菌され得る。生物学的に中性の担体に加えて、投与される医薬組成物は、少量の非毒性補助物質、例えば湿潤剤又は乳化剤、防腐剤及びpH緩衝剤並びにこれらに類するもの、例えば酢酸ナトリウム又はモノラウリン酸ソルビタンを含み得る。

【0073】

「医薬的に許容される塩」は、当業者に知られているように、様々な有機及び無機対イオンから誘導された、化合物の医薬的に許容される塩を指し、例示のみを目的として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム等を含み、分子が塩基性官能基を含む場合、有機又は無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩等を含む。「医薬的に許容される酸付加塩」は、「医薬的に許容される塩」の一部であり、相手となる酸により形成されているが、遊離塩基の生物学的有効性を維持している。特に、開示される化合物は、これらに限定されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸に加えて、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、サリチル酸、キシナホ酸、乳酸、パルミチン酸、アルキルスルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸など）、アリアルスルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など）、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸を含む様々な医薬的に許容される酸と塩を形成する。医薬的に許容される塩は、親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン又はアルミニウムイオン）によって置換されるか又は有機塩基（例えば、エタノ

10

20

30

40

50

ールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン、モルホリン、ピペリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、アンモニアなど）と配位する場合に形成される塩も含む。

【0074】

「医薬的に許容される塩基付加塩」は、「医薬的に許容される塩」の一部であり、無機塩基から誘導された例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩等である。例示的な塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩である。医薬的に許容される有機塩基から誘導された塩としては、これらに限定されるものではないが、1級、2級及び3級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等の塩が挙げられる。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである（例えば、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19を参照されたく、これは、参照により本明細書に援用される）。

【0075】

治療有効量などの「有効量」は、所望の結果を達成する、例えば、指定された障害若しくは疾患を治療するため、又はその症状の1つ若しくは複数を軽減若しくは根絶するため及び／又は疾患若しくは障害の発生を予防するのに十分な化合物の量を指す。「有効量」を構成する化合物の量は、化合物、疾患の状況及びその重症度、治療される患者の年齢などに応じて変化し得る。有効量は、当業者によって決定され得る。任意の個々の場合における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの任意の好適な技術を用いて決定され得る。

【0076】

「プロドラッグ」は、インビボで変換されて生物学的に活性な化合物、特に親化合物になる化合物を指し、例えば、腸内の加水分解又は酵素的変換により起こり得る。プロドラッグ部分の一般的な例としては、これらに限定されるものではないが、活性化形態がカルボン酸部分を有する化合物のエステル及びアミド形態が挙げられる。開示される化合物の使用に好適な医薬的に許容されるエステルの例としては、これらに限定されるものではないが、ホスフェート基及びカルボン酸のエステル、例えば脂肪族エステル、特にアルキルエステル（例えば、C₁~6アルキルエステル）が挙げられる。他のプロドラッグ部分としては、リン酸エステル、例えば-CH₂-O-P(O)(OR')₂又はその塩（式中、R'は、H又はC₁~6アルキルである）が挙げられる。更なる許容されるエステルとしては、シクロアルキルエステル及びアリールアルキルエステル、例えば、これらに限定されるものではないが、ベンジルが挙げられる。開示される化合物の医薬的に許容されるアミドの例としては、これらに限定されるものではないが、1級アミド並びに2級及び3級アルキルアミド（例えば、約1~約6個の炭素原子を有するもの）が挙げられる。開示された化合物のアミド及びエステルは、従来法に従って調製することができる。プロドラッグに関する十分な検討がT. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 of the A. C. S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で行われており、この両方

は、あらゆる目的のために参照により本明細書に援用される。

【0077】

「保護基」は、分子中の反応性官能基に結合されるとき、官能基の反応性を遮蔽し、低下させ、又は防止する原子団を指す。典型的に、保護基は、合成の過程において、必要に応じて選択的に除去され得る。保護基の例は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY及びHarrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NYに見出され得る。代表的なアミノ保護基としては、これらに限定されるものではないが、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリル-エタンスルホン（「TES」）、トリチル及び置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロベラトリロキシカルボニル（「NVOC」）などが挙げられる。代表的なヒドロキシル保護基としては、これらに限定されるものではないが、ヒドロキシル基が、アシル化又はアルキル化されるもの、例えば、ベンジル及びトリチルエーテル、並びにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル（例えば、TMS又はTIPS基）及びアリルエーテルが挙げられる。

10

【0078】

「噴霧乾燥分散体」は、ポリマーマトリックス中の1つ又は複数の化合物の単相分散体を指す。典型的に、1つ又は複数の化合物は、非晶質である。

20

【0079】

「溶媒和物」は、溶媒分子が溶質の分子又はイオンと組み合わせさせて形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、又は両方の混合物であり得る。溶媒の一部の例としては、これらに限定されるものではないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及び水が挙げられる。本明細書に記載される化合物は、水、エタノールなどの医薬的に許容される又は許容されない溶媒と組み合わせられた場合、非溶媒和形態並びに溶媒和形態で存在し得る。本開示の化合物の溶媒和及び非溶媒和形態は、本明細書に開示される実施形態の範囲に包含される。

30

【0080】

「対象」は、ヒト及び非ヒト対象を指す。

【0081】

「スルファニル」は、基又は-SH、-S-脂肪族、-S-複素脂肪族、-S-環状、-S-ヘテロシクリル（-S-アリール及び-S-ヘテロアリールを含む）を指す。

【0082】

「スルフィニル」は、基又は部分-S(O)H、-S(O)脂肪族、-S(O)複素脂肪族、-S(O)環状、-S(O)ヘテロシクリル（-S(O)アリール及び-S(O)ヘテロアリールを含む）を指す。

40

【0083】

「スルホンニル」は、基：-SO₂H、-SO₂脂肪族、-SO₂複素脂肪族、-SO₂環状、-SO₂ヘテロシクリル（-SO₂アリール及び-SO₂ヘテロアリールを含む）を指す。

【0084】

「スルホンアミド」は、基又は部分-SO₂アミノ、又は-N(R^c)スルホンニルを指し、ここで、R^cは、H、脂肪族、複素脂肪族、環状、及び複素環式（アリール及びヘテロアリールを含む）である。

【0085】

本明細書において用いられる「治療する」又は「治療」は、患者又は対象、特に、CR

50

Sに罹患しているヒトにおけるCRSの治療に関し、例として、これらに限定されるものではないが：

(i) CRSを阻害し、例えば、その進行を停止若しくは緩徐化させること；

(ii) CRSを緩和すること、例えば、CRS又はその症状を退行させること；又は

(iii) CRSがグレード及び／又は重症度を増加させるのを防ぐことによって、CRSを安定化させること

が挙げられる。

【0086】

例えば、ARDSをもたす、COVID-19関連サイトカイン増加の場合、成功した治療は、息切れの減少、呼吸困難の減少若しくは呼吸ひっ迫の減少、より高い血圧、精神錯乱の減少及び／又は疲労感の減少を含み得る。治療は、予防的に、すなわち、ARDSの発症前に投与され得る。予防的治療は、ARDSを予防し、COVID-19感染を有するか又は有する疑いがあるが、ARDSの重篤な症状を伴わない患者に投与され得る。例えば、予防的治療は、ARDSの他の症状を伴わず、咳が出る患者に投与され得る。

【0087】

本明細書において用いられる「予防」は、CRSが患者又は対象において発生するのを防ぐために、特に、このような患者又は対象がCRSを発症する危険性があるが、それを有するとまだ診断されていない場合、サイトカインレベル又はそれらの炎症作用を減少させることに関する。

【0088】

本明細書において用いられる「疾患」及び「状態」という語は、互換的に使用することもできるが、特定の不調又は状態に関して原因物質が分かっている場合があり（そのため、依然として病因が定まっていない）、したがって依然として疾患として認められていない望ましくない状態又は症候群にすぎないが、多少の特定の連続した症状が臨床家によって同定されている点で異なる場合もある。

【0089】

上に示した定義及び以下に示す一般式は、許容できない置換パターン（例えば、5個のフルオロ基で置換されたメチル）を包含することを意図していない。この種の許容できない置換パターンは、当業者によって容易に認識される。

【0090】

本明細書に示される基のいずれも、少なくとも1個、場合により2個以上の、本明細書に記載される置換基で置換されていてもよい。すなわち、置換された基は、文脈上そうでないことが示唆されていないか、又は具体的な構造式が置換を除外していない限り、少なくとも1個、場合により2個以上の、本明細書において定義される1つ又は複数の置換基で置換される置換可能な水素を有する。

【0091】

当業者は、化合物が互変異性、配座異性、幾何異性及び／又は光学異性の現象を呈し得ることを理解するであろう。例えば、特定の開示された化合物は、1個又は複数の不斉中心及び／又は二重結合を含むことができ、その結果として、立体異性体、例えば二重結合異性体（即ち幾何異性体）、エナンチオマー、ジアステレオマー及びこれらの混合物、例えばラセミ混合物として存在することができる。したがって、化合物及び組成物は、個々の純粋な鏡像異性体又はジアステレオマー、又は立体異性体混合物（ラセミ混合物を含む）として提供され得る。特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物は、実質的にエナンチオピュアな形態であるように、例えば、85%の鏡像体過剰率（e. e.）、90%の鏡像体過剰率、95%の鏡像体過剰率、97%の鏡像体過剰率、98%の鏡像体過剰率、99%の鏡像体過剰率、或いは99%超の鏡像体過剰率で、例えば実質的にエナンチオピュアな形態で、合成又は精製される。当業者は、特定のエナンチオマー又はジアステレオマーが示されるか又は記載されない限り、1つ以上の不斉中心を含む化合物、1つ又は両方の鏡像異性体又はジアステレオマーが考えられることを理解する。

【0092】

他の例として、特定の開示された化合物は、エノール型、ケト型及びこれらの混合物等の幾つかの互変異性体として存在することができる。本明細書及び特許請求の範囲における様々な化合物名、式及び化合物の図は、可能性のある互変異性体、配座異性体、光学異性体又は幾何異性体の１種のみを表し得るが、当業者は、開示された化合物が、本明細書に記載する化合物の任意の互変異性体、配座異性体、光学異性体及び／又は幾何異性体並びにこれらの様々な異なる異性体の混合物も包含することを理解するであろう。例えば、アミド結合の周りの回転又はピラゾリル又はピリジニル環の２個の直接結合されている環間の回転が制限されている場合、アトロプ異性体も可能であり、これらも同様に本発明の化合物に具体的に包含される。

【００９３】

任意の実施形態において、化合物中又は化合物の特定の基若しくは部分中に存在するあらゆる水素が重水素又は三重水素に置き換えられ得る。したがって、アルキルが言及されている場合、重水素化アルキルも包含され、１個～存在する最大数の水素が重水素に置き換えられ得る。例えば、エチルは、 C_2H_5 又は１～５個の水素が重水素に置き換わった C_2H_5 、例えば $C_2D_xH_{5-x}$ であり得る。

【００９４】

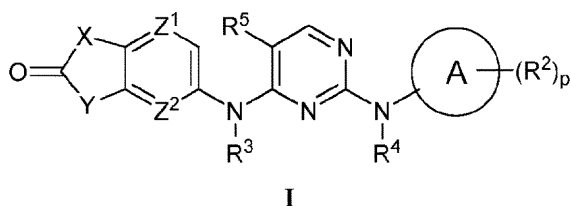
II. 化合物

本明細書では、化合物、プロドラッグ、対応する塩及び／又は溶媒和物形態、並びにＣＲＳを治療及び／又は予防するために、これらの化合物、プロドラッグ、及び塩／溶媒和物形態を使用する方法が開示される。化合物は、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）及び／又はインターロイキン受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）経路を調節する化合物であり得、及び／又はこれらに限定されるものではないが、ＪＡＫ阻害剤、例えば、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３及び／又はＪＡＫ４阻害剤；及び／又はＩＲＡＫ阻害剤、例えば、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ２、ＩＲＡＫ３及び／又はＩＲＡＫ４阻害剤を含むキナーゼ阻害剤であり得る。化合物は、ピリミジンジアミン化合物、例えば、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠⅠで表される化合物、又はピラゾール化合物、例えば、式ⅠⅤで表される化合物であり得る。

【００９５】

A. 式Ⅰで表されるピリミジンジアミン化合物

一部の実施形態において、化合物は、式Ⅰで表されるピリミジンジアミン化合物



又はその塩、溶媒和物、プロドラッグ及び／若しくはN-オキシドである。式Ⅰに関して：

X及びYはそれぞれ、独立に、O、S、S(O)、SO₂又はNR¹であり；

各R¹は、それぞれの出現時に独立に、H、C₁～₆アルキル、C(O)‑C₁～₆アルキル、CO₂‑C₁～₆アルキル又はR⁵⁰であり；

各R⁵⁰は、C(R⁹)₂‑O‑R¹⁰又はC(R⁹)₂‑S‑R¹⁰であり；

各R⁹は、それぞれの出現時に独立に、H、C₁～₆アルキル、C₆～₁₀アリール又はC₇～₁₆アリールアルキルであり；又は代わりに、２個のR⁹は、それらが結合されている炭素と一緒に、C₃～₈シクロアルキル基又は3～8員複素脂環式を形成し；R¹⁰は、R^a又は‑P(O)(OR¹¹)₂であり；各R¹¹は、それぞれの出現時に独立に、R^a又は一価カチオン性基であり；又は２個のR¹¹は、それらが結合されている原子と一緒に、4～8員環状リン酸基を形成し、又は２個のR¹¹は、一緒に、二価カチオン性基を表し；

環Aは、C₆～₁₀アリール又は5～10員ヘテロアリールであり；

各R²は、それぞれの出現時に独立に、H、R^e、R^b、同一の又は異なるR^a及び／又

は R^b の 1 つ以上で置換された R^e 、同一の又は異なる R^a 及び／又は R^b の 1 つ以上で置換された $-OR^e$ 、同一の又は異なる R^a 及び／又は R^b の 1 つ以上で置換された $-SR^e$ 、同一の又は異なる R^a 及び／又は R^b の 1 つ以上で置換された $-C(O)R^e$ 、 $-N(R^a)R^e$ (ここで、 R^e は、同一の又は異なる R^a 及び／又は R^b の 1 つ以上で置換されている)、同一の又は異なる R^a 及び／又は R^b の 1 つ以上で置換された $-S(O)_2R^e$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、 $-B(N(R^c)_2)_2$ 、 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$ 、 $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ 又は $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ であり；

各 R^a は、それぞれの出現時に独立に、H、重水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 11$ シクロアルキルアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_7\sim 16$ アリールアルキル、2～6 員ヘテロアルキル、3～10 員複素脂環式、4～11 員複素脂環式アルキル、5～15 員ヘテロアリール又は 6～16 員ヘテロアリールアルキルであり；

各 R^b は、それぞれの出現時に独立に、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルオキシ、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^c)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-C(NOH)-R^a$ 、 $-C(NOH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^c)_2$ 、 $-OC(NH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ 又は $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$ であり；

各 R^c は、それぞれの出現時に独立に、 R^a であり、又は、代わりに、2 個の R^c は、それらが結合されている窒素原子と一緒にあって、同一の又は異なる追加のヘテロ原子の 1 つ以上を含んでもよく得かつ同一の又は異なる R^a 及び／又は R^d 基の 1 つ以上で置換されていてもよい、3～10 員複素脂環式又は 5～10 員ヘテロアリールを形成し；

各 R^d は、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルオキシ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)N(R^a)_2$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-S(O)_2C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-OC(O)R^a$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-N(R^a)C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 又は $-N(R^a)C(O)C_1\sim 6$ ハロアルキルであり；又は 2 個の R^d は、それらが結合されている 1 つ又は複数の原子と一緒にあって、組み合わされて、1 個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ 1 個以上の R^a で置換されていてもよい、3～10 員の部分的に又は完全に飽和した単環式又は二環式環を形成し；

10

20

30

40

50

各 R^e は、それぞれの出現時に独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 11$ シクロアルキルアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_7 \sim 16$ アリールアルキル、 $2 \sim 6$ 員ヘテロアルキル、 $3 \sim 10$ 員複素脂環式、 $4 \sim 11$ 員複素脂環式アルキル、 $5 \sim 15$ 員ヘテロアリール又は $6 \sim 16$ 員ヘテロアリールアルキルであり；

p は、 0 、 1 、 2 、 3 又は 4 であり；

各 m は、 1 、 2 又は 3 であり；

各 n は、 0 、 1 、 2 又は 3 であり；

又は 2 個の R^2 基は、それらが結合されている 1 つ又は複数の原子と一緒にあって、組み合わされて、 1 個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ 1 個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、 $4 \sim 10$ 員の部分的に又は完全に飽和した単環式又は二環式環を形成し；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ、独立に、 CH 、 CR^2 又は N であり；

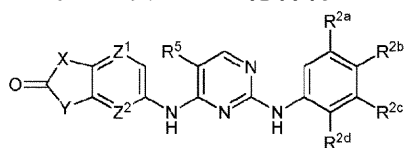
R^3 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は R^{50} であり；

R^4 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は R^{50} であり；

R^5 は、ハ口、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アルキニル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ニトロ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 又は $-C(O)R^a$ である。

【0096】

式 I で表される化合物は、式 IA で表され得る。

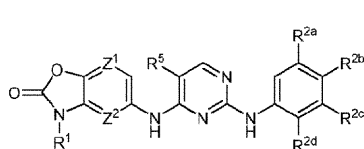


IA

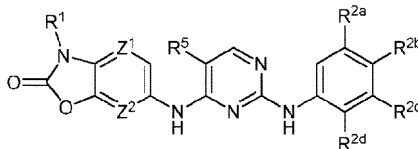
式 IA に関して、変数は、式 I について定義される通りであり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、 R^2 について前に定義される通りである。一部の実施形態において、 X 及び Y はそれぞれ、独立に、 O 又は NR^1 であり；各 R^1 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は R^{50} であり； R^5 は、ハ口、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ニトロ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 又は $-C(O)R^a$ である。特定の実施形態において、 X 及び Y の一方は O であり、他方は NR^1 である。

【0097】

式 IA の一部の実施形態において、化合物は、式 IA1 又は IA2 で表される。



IA1



IA2

また、式 IA、IA1 又は IA2 の一部の実施形態において、 R^{2d} は H であり； R^5 は、ハ口又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり； Z^1 は、 CH 、 C -ハ口又は $C-C_1 \sim 6$ アルキルであり； Z^2 は CH である。

【0098】

別の実施形態は、構造式 IA1 又は IA2 の化合物であり、ここで、 R^5 は、 F 又は CH_3 である。より特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハ口、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 又は $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ である。別のより特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{2c} はそれぞれ、独立に

、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_3$ 、ハ口、 $-CF_3$ 又は $-CN$ である。一実施形態において、 R^{2a} は CH_3 であり； R^{2b} はハ口であり； R^{2c} は CH_3 である。別の実施形態において、 R^{2a} は CH_3 であり； R^{2b} は CH_3 であり； R^{2c} はハ口である。別の実施形態において、 R^{2a} は CH_3 であり； R^{2b} は CH_3 であり； R^{2c} は CH_3 である。より特定の実施形態において、 R^{2a} は CH_3 であり； R^{2b} は CH_3 であり、 R^{2c} は CH_3 であり、 R^5 は CH_3 である。

【0099】

別の実施形態は、構造式IA1の化合物であり、ここで、 R^5 は CH_3 であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハ口 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハ口、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 又は $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ である。別のより特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{2c} はそれぞれ、独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_3$ 、ハ口、 $-CF_3$ 又は $-CN$ である。一実施形態において、 R^{2a} は CH_3 であり； R^{2b} はハ口であり； R^{2c} は CH_3 である。別の実施形態において、 R^{2a} は CH_3 であり； R^{2b} は CH_3 であり； R^{2c} はハ口である。別の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキル又はハ口 $C_1 \sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。より特定の実施形態において、 R^{2a} は CH_3 であり； R^{2b} は CH_3 であり、 R^{2c} は CH_3 である。

【0100】

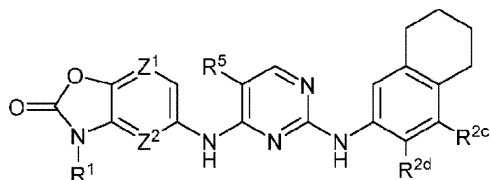
別の実施形態は、構造式IA1又はIA2の化合物であり、ここで、 R^{2b} はHであり； R^5 は、F又は CH_3 である。より特定の実施形態において、 R^{2a} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハ口、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ であり； R^{2a} 及び R^{2c} の1つが、Hでない。別の実施形態において、 R^{2a} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_3$ 、ハ口、 $-CF_3$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-CN$ である。別の実施形態において、 R^{2a} は、 $-CF_3$ 又は $-CH_3$ であり； R^{2c} は、ハ口又は $-CH_3$ である。別の実施形態において、 R^{2a} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^a$ 又は $-OCF_3$ であり； R^{2c} は、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。

【0101】

別の実施形態は、構造式IA1又はIA2の化合物であり、ここで、 R^{2c} はHであり； R^5 は、F又は CH_3 である。特定の一実施形態において、 R^{2a} 及び R^{2b} のそれぞれは、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハ口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ であり； R^{2a} 及び R^{2b} の1つが、Hでない。別の実施形態において、 R^{2a} 及び R^{2b} のそれぞれは、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_3$ 、ハ口、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-CN$ である。別の実施形態において、 R^{2b} は、 $-CF_3$ 又は $-CH_3$ であり； R^{2a} は、ハ口又は $-CH_3$ である。別の実施形態において、 R^{2a} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^a$ 又は $-OCF_3$ であり； R^{2b} は、 $-N(R^c)_2$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。さらに別の実施形態において、 R^{2a} は、 $-N(R^c)_2$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ であり； R^{2b} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^a$ 又は $-OCF_3$ である。

【0102】

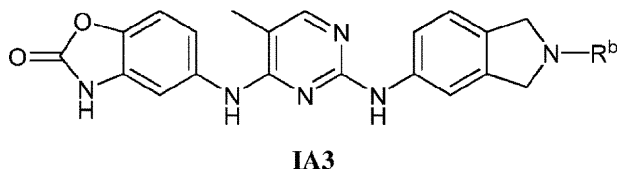
さらに別の実施形態は、構造式 I A 1 又は I A 2 の化合物であり、ここで、 R^{2c} 及び R^{2d} は、H であり、 R^5 は、F 又は CH_3 であり； R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合されている炭素と一緒に、フェニル環に縮合され、1 個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ 1 個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、4～10 員の部分的に又は完全に飽和した単環式又は二環式環を形成する。このような縮合環系を説明するのをさらに助けるために、縮合環の例は、単に命名における簡潔さのために、2 個のフェニル環原子間の不飽和の単位を無視して、シクロペンタン、ピロリジン、イミダゾリジン、1,3-ジオキサラン、オキサゾリジン、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン、モルホリン、ピペリジン、ジオキサン、オキサチアジナン、ピペラジン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、ジアゼパン、シクロオクタン、シクロオクテン、アゾカン、ヘキサヒドロアゾシン、ジアゾカン又はヘキサヒドロジアゾシンである。すなわち、例えば、 R^{2a} 及び R^{2b} によって形成される縮合環が、「シクロヘキサン」と記載される場合、式 I A 1 で表される化合物は、



であろう。

【0103】

一実施形態において、縮合環は、5 員環であり、より特定の実施形態において、5 員環は、1 個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、シクロペンタン、ピロリジン、イミダゾリジン、1,3-ジオキサラン、オキサゾリジン又はテトラヒドロフランである。特定の実施形態において、5 員環は、ピロリジンであり、さらにより特定の実施形態において、化合物は、式 I A 3：

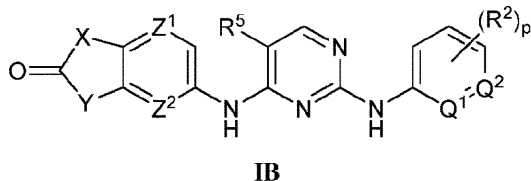


で表され、式中、 R^b は、OH、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-CO_2C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1\sim6}$ アルキル又は $-S(O)_2C_{1\sim6}$ アルキルである。別の実施形態において、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合されている炭素と一緒に、1 個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ 1 個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、6、7 又は 8 員の部分的に又は完全に飽和した単環式環を形成する。一実施形態において、環が 6 員である場合、環は、1 個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、シクロヘキサン、モルホリン、ピペリジン、ジオキサン、オキサチアジナン又はピペラジンである。別の実施形態において、環が 7 員である場合、環は、1 個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、シクロヘプタン、シクロヘプテン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン又はジアゼパンである。さらに別の実施形態において、環が 8 員である場合、環は、1 個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、シクロオクタン、シクロオクテン、アゾカン、ヘキサヒドロアゾシン、ジアゾカン又はヘキサヒドロジアゾシンである。 R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合されている炭素と一緒に、5、6、7 又は 8 員の部分的に又は完全に飽和した単環式環を形成する、上記の実施形態のそれぞれについて、0、1、2 又は 3 つ存在する、より特定の実施形態が存在し、 R^a 及び R^b 、及び R^a のそれぞれは、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり；各 R^b は、それぞれの出現時に独立に、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、ハロ $C_{1\sim3}$ アルキルオキシ、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C($

O) $N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。例えば、一実施形態において、少なくとも1つの R^b 、すなわち $=O$ ；及び任意選択的に、置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキルである R^a がある。

【0104】

或いは、化合物は、式 IB で表され得る。

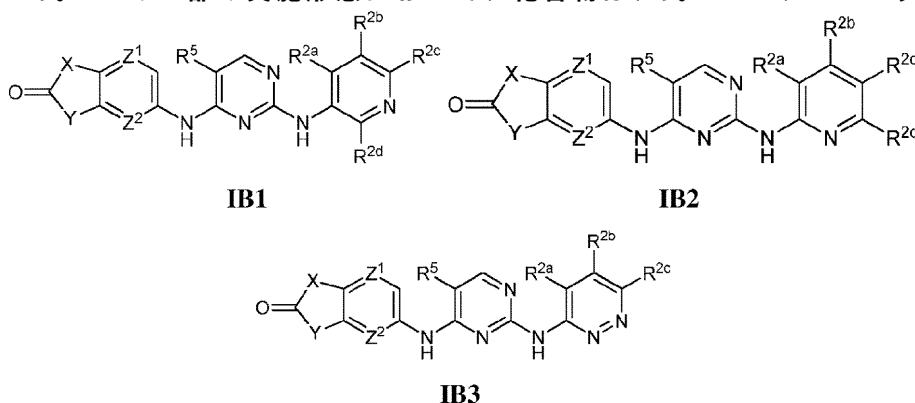


10

式 IB に関して、 Q^1 及び Q^2 はそれぞれ、独立に、N 又は CH であり、ただし、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも1つが N である。一部の実施形態において、X 及び Y はそれぞれ、独立に、O 又は NR^1 であり；各 R^1 は、それぞれの出現時に独立に、H、 $C_1\sim 6$ アルキル又は R^{50} であり；p は、0、1、2 又は 3 であり； R^5 は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、ニトロ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 又は $-C(O)R^a$ である。

【0105】

式 IB の一部の実施形態において、化合物は、式 IB1、IB2 又は IB3 で表される。



20

30

式 IB1、IB2 及び IB3 に関して、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} のそれぞれは、存在する場合、それぞれの出現時に独立に、 R^2 について定義される通りである。

【0106】

一実施形態は、構造式 IB1 又は IB2 の化合物であり、ここで、X 及び Y はそれぞれ、独立に、 NR^1 である。より特定の実施形態において、X 及び Y はそれぞれ、独立に、NH 又は $NC_1\sim 6$ アルキルである。さらにより特定の実施形態において、X 及び Y はそれぞれ、独立に、NH 又は NCH_3 である。一実施形態において、ここで、X 及び Y は、記載されるようにより具体的に定義され、 R^5 は、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルキルであり； Z^1 は、CH、 C -ハロ又は $C-C_1\sim 6$ アルキルであり； Z^2 は CH である。別の実施形態において、 R^{2a} 及び R^{2d} は、H であり； R^5 は、F 又は CH_3 である。別の実施形態において、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ であり； R^{2b} 及び R^{2c} の1つが、H でない。別のこのような実施形態において、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ である。別の実施形

40

50

態において、 R^{2b} は、H、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 又は $-CH_3$ であり； R^{2c} は、 $-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。

【0107】

別の実施形態は、構造式IB1又はIB2の化合物であり、ここで、XはOであり、Yは NR^1 である。一実施形態において、 R^5 は、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルキルであり； Z^1 は、CH、C-ハロ又は $C-C_1\sim 6$ アルキルであり； Z^2 はCHである。別の実施形態において、 R^{2a} 及び R^{2d} は、Hであり； R^5 は、F又は CH_3 である。より特定の実施形態において、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ であり； R^{2b} 及び R^{2c} の1つが、Hでない。別の実施形態において、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ である。より特定の実施形態において、 R^{2b} は、H、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 又は $-CH_3$ であり； R^{2c} は、 $-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。別の実施形態において、 R^{2b} は、H、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 又は $-CH_3$ であり； R^{2c} は、 $-N(R^c)_2$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。

【0108】

別の実施形態は、構造式IB1又はIB2の化合物であり、ここで、XはOであり；Yは NR^1 であり； Z^1 は、CH、C-ハロ又は $C-C_1\sim 6$ アルキルであり； Z^2 はCHであり； R^{2a} 及び R^{2d} は、Hであり； R^5 は、F又は CH_3 であり、 R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが結合されている炭素と一緒に、1個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ1個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、4～10員の部分的に又は完全に飽和した単環式又は二環式環を形成する。一実施形態において、環は、1個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、5、6、7又は8員の部分的に又は完全に飽和した単環式環である。一実施形態において、5、6、7又は8員の部分的に又は完全に飽和した単環式環は、1個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、シクロペンタン、ピロリジン、イミダゾリジン、1，3-ジオキサラン、オキサゾリジン、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン、モルホリン、ピペリジン、ジオキサン、オキサチアジン、ピペラジン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、ジアゼパン、シクロオクタン、シクロオクテン、アゾカン、ヘキサヒドロアゾシン、ジアゾカン又はヘキサヒドロジアゾシンである。 R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが結合されている炭素と一緒に、5、6、7又は8員の部分的に又は完全に飽和した単環式環を形成する、上記の実施形態のそれぞれについて、0、1、2又は3つ存在する、より特定の実施形態が存在し、 R^a 及び R^b 、及び R^a のそれぞれは、 $C_1\sim 6$ アルキルであり；各 R^b は、それぞれの出現時に独立に、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、ハロ $C_1\sim 3$ アルキルオキシ、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。例えば、一実施形態において、少なくとも1つの R^b 、すなわち $=O$ ；及び任意選択的に、 $C_1\sim 6$ アルキルである R^a がある。この実施形態において、IV-45、IV-46及びIV-47などの化合物が含まれる。

【0109】

一実施形態は、構造式IB3の化合物であり、ここで、XはOであり、Yは NR^1 である。一実施形態において、 R^5 は、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルキルであり； Z^1 は、CH、C-

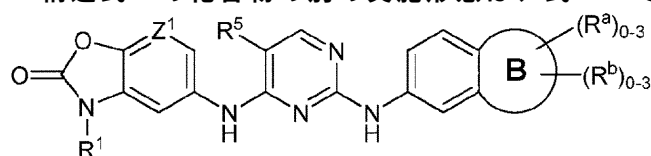
ハ口又は $C-C_1\sim_6$ アルキルであり； Z^2 は CH である。別の実施形態において、 R^{2a} は H であり； R^5 は、 F 又は CH_3 である。より特定の実施形態において、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、 H 、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハ口、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ であり； R^{2b} 及び R^{2c} の1つが、 H でない。別の実施形態において、 R^{2b} 及び R^{2c} のそれぞれは、それぞれの出現時に独立に、 H 、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $-N(R^c)_2$ 、ハ口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ 又は $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ である。より特定の実施形態において、 R^{2b} は、 H 、ハ口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 又は $-CH_3$ であり； R^{2c} は、 $-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。別の実施形態において、 R^{2b} は、 H 、ハ口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 又は $-CH_3$ であり； R^{2c} は、 $-N(R^c)_2$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。

【0110】

別の実施形態は、構造式IB3の化合物であり、ここで、 X は O であり； Y は NR^1 であり； Z^1 は、 CH 、 C -ハ口又は $C-C_1\sim_6$ アルキルであり； Z^2 は CH であり； R^{2c} 及び R^{2d} は、 H であり； R^5 は、 F 又は CH_3 であり、 R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが結合されている炭素と一緒に、1個以上のヘテロ原子を含有していてもよくかつ1個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、4～10員の部分的に又は完全に飽和した単環式又は二環式環を形成する。一実施形態において、環は、1個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、5、6、7又は8員の部分的に又は完全に飽和した単環式環である。一実施形態において、5、6、7又は8員の部分的に又は完全に飽和した単環式環は、1個以上の R^a 及び／又は R^b で置換されていてもよい、シクロペンタン、ピロリジン、イミダゾリジン、1，3-ジオキサラン、オキサゾリジン、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン、モルホリン、ピペリジン、ジオキサン、オキサチアジナン、ピペラジン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、ジアゼパン、シクロオクタン、シクロオクテン、アゾカン、ヘキサヒドロアゾシン、ジアゾカン又はヘキサヒドロジアゾシンである。 R^{2b} 及び R^{2c} は、それらが結合されている炭素と一緒に、5、6、7又は8員の部分的に又は完全に飽和した単環式環を形成する、上記の実施形態のそれぞれについて、0、1、2又は3つ存在する、より特定の実施形態が存在し、 R^a 及び R^b 、及び R^a のそれぞれは、 $C_1\sim_6$ アルキルであり；各 R^b は、それぞれの出現時に独立に、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、ハ口 $C_1\sim_3$ アルキルオキシ、 $-SR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、ハ口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 又は $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ である。

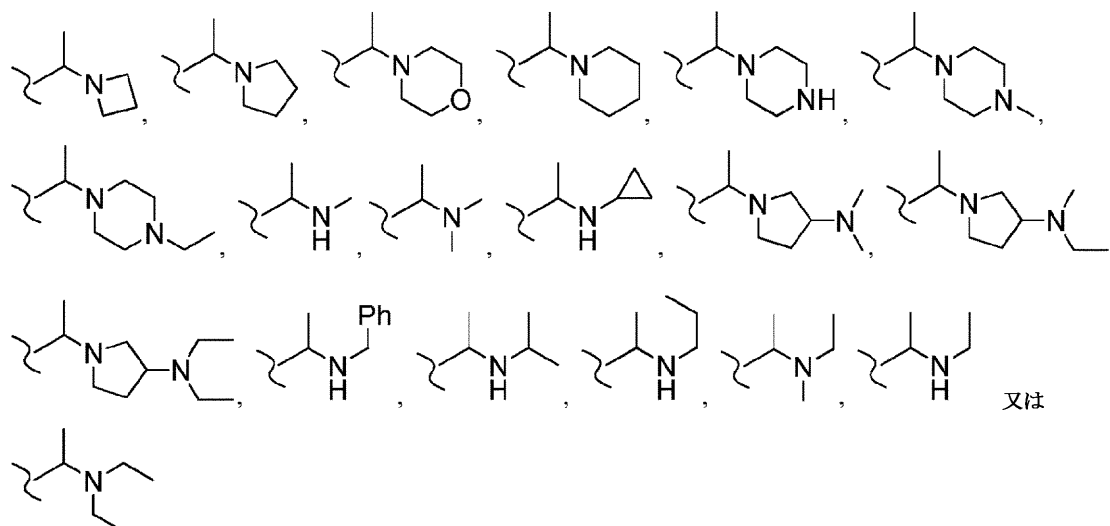
【0111】

構造式Iの化合物の別の実施形態は、式IIで表される化合物：



II

であり、式中、変数は、式Iのものと同じように定義され、さらに： R^2 の2つが組み合わされて、環Bを形成し；環Bは、それが結合されている2個のフェニル環原子と一緒に、 $N(R^c)$ 、 O 及び S から独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有していてもよい5、6又は7員環を形成し；各 R^a は、 $C_1\sim_6$ アルキルであり；各 R^b は、それぞれの出現時に独立に、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、ハ口 $C_1\sim_3$ アルキルオキシ、 $-SR^a$ 、 $-N$ (



10

である。

【0113】

一実施形態において、少なくとも1つの R^2 基は、水可溶化基、すなわち、その基を含まない類似の化合物と比較して、それが含まれる化合物の水溶性を向上又は増加させるのに十分な親水性の性質を有する基である。親水性の性質は、例えば、荷電部分（例えば、カルボン酸、スルホン酸及び塩、リン酸及び塩、アミンなど）を形成するための使用条件下でイオン化する官能基；永久荷電を含む基（例えば、第四級アンモニウム基）；及び／又はヘテロ原子又はヘテロ原子基を含むことによって達成され得る。例えば、 $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$ 、 $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 及び $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$ 。より特定の例としては、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキレン $-R^b$ 、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキレン $-R^b$ 、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキレン $-R^a$ （ここで、 R^a は、ヘテロシクリルである）、 $-N(R^a)-C_{1\sim6}$ アルキレン $-R^b$ 、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキレン $-CH((CH_2)_{1\sim2}R^b)R^b$ 、 $-C(O)N(R^a)-C_{1\sim6}$ アルキレン $-R^b$ 及び $-N((C(R^a)_2)_{1\sim3}R^b)_2$ が挙げられる。さらにより特定の例としては、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキレン $-R^b$ 、 $-S-C_{1\sim4}$ アルキレン $-R^b$ 、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキレン $-R^a$ （ここで、 R^a は、ヘテロシクリルである）、 $-N(H)-C_{1\sim4}$ アルキレン $-R^b$ 、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキレン $-CH((CH_2)_{1\sim2}R^b)R^b$ 、 $-C(O)N(H)-C_{1\sim4}$ アルキレン $-R^b$ 及び $-N((CH_2)_{1\sim3}R^b)_2$ が挙げられる。別の特定の例において、水可溶化基について上に示される式によれば、水可溶化基は、アミノ酸の窒素への結合によって分子から連結されたアミノ酸である。より特定の例において、水可溶化基は、親環、例えば環Aに、及び／又は Z^1 又は Z^2 において、 α -アミノ酸の窒素を介して結合された α -アミノ酸又はその誘導体、例えば $-N(H)C(R^a)_2-R^b$ であり、ここで、 R^b は、 $-CO_2R^a$ 又は $-C(O)N(R^c)_2$ である。別の特定の実施形態において、水可溶化基は、モルホリノ、ピペリジニル、 $N-C_{1\sim6}$ アルキルピペリジニル、ピペラジニル、 $N-C_{1\sim6}$ アルキルピペラジニル、ピロリジニル、 $N-C_{1\sim6}$ アルキルピロリジニル、ジアゼピニル、 $N-C_{1\sim6}$ アルキルアゼピニル、ホモピペラジニル、 $N-C_{1\sim6}$ アルキルホモピペラジニル、イミダゾイル(imidazolyl)などである。別の例において、水可溶化基は、アルキレン、アルキリデン、アルキリジンリンカーを介して親分子に連結された上記の環の1つである。より特定の実施形態において、水可溶化基は、 $C_{1\sim6}$ アルキレンを介して親分子に連結された上記の環の1つであり、ここで、アルキレン炭素の1つ又は2つが、独立に、O、S又はNHの1つで置換されるが、上記のヘテロ原子のいずれか2つがリンカーにおいて隣接していない。他の水可溶化基は、周知であり、例として、アルキルなどの親水性基、又はアミン、アルコール、カルボン酸、亜リン酸、

20

30

40

50

スルホキシド、炭水化物、糖アルコール、アミノ酸、チオール、ポリオール、エーテル、チオエーテル、及び第四級アミン塩の1つ以上で置換された複素脂環式基が挙げられる。

【0114】

構造式I、IA、IA1、IA2、IA3、IB、IB1、IB2、IB3及びIIの化合物の上記の実施形態のそれぞれについて、別の実施形態があり、ここで、 R^{11} は、H又は R^{50} であり； R^{50} は、 $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ であり；各 R^{11} は、それぞれの出現時に独立に、 R^a 又は一価カチオン性基であり；又は2個の R^{11} は、それらが結合されている原子と一緒に、4～8員環状リン酸基を形成し、又は2個の R^{11} は、一緒に、二価カチオン性基を表す。また、これらの実施形態のそれぞれについて、より特定の実施形態があり、ここで、各 R^{11} は、それぞれの出現時に独立に、H、*t*-ブチル、又は医薬的に許容されるカチオン、例えば、 $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$ 、 Na^+ 、 Li^+ 又は K^+ である。

10

【0115】

記載されるように、2，4-ピリミジンジアミン化合物及びプロドラッグ、並びにその塩はまた、当技術分野において周知であるように、水和物、溶媒和物、及びN-オキシドの形態であり得る。一実施形態は、式Iの化合物の医薬的に許容される塩形態である。本開示の医薬的に許容される塩は、従来手段によって、例えば、生成物の遊離塩基形態を、1当量以上の適切な酸と、塩が不溶性である溶媒若しくは媒体中で又は減圧下で除去される水などの溶媒中で反応させることによって、凍結乾燥によって、又は好適なイオン交換樹脂において、既存の塩のアニオンを別のアニオンと交換することによって形成され得る。本開示は、その範囲内に、2，4-ピリミジンジアミン化合物の溶媒和物並びにその塩及び水和物、例えば、水和されたギ酸塩を想定している。

20

【0116】

式Iで表される例示的な化合物としては、これらに限定されるものではないが、以下のリスト1に列挙されるものが挙げられる。

【0117】

リスト1：式Iで表される例示的な化合物

I-1 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-ホルミルフェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

I-2 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-アミノカルボニルフェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

30

I-3 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(4-アミノカルボニルフェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

I-4 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(4-ホルミルフェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

I-5 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-メチル-4-(1,5,7-トリメチル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

I-6 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-フルオロ-4-(1,5,7-トリメチル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

40

I-7 N4-(3-n-プロピルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-((3-メチルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

I-9 N4-(3-イソプロピルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-((3-メチルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

I-16 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-メチルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

I-17 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-

50

- (4-メチルスルホニル)フェニル) - 5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-20 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-メチルスルホニル)フェニル)-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-21 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-22 N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-(3-メチルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-23 N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-(4-メチルスルホニル)フェニル)-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-26 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-シアノフェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-27 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(4-シアノフェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-28 N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-(3-シアノフェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-29 N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-(4-シアノフェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-33 N4-(3-ホスホリルメチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-((3-メチルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-36 N4-(1,3-ジメチルベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-((3-メチルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-41 N4-(1,3-ジメチルベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-((3-メチルスルホニル)フェニル)-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-44 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-シアノフェニル)-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-45 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(4-シアノフェニル)-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-46 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-((3-モルホリニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-47 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-((3-モルホリニル)フェニル)-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-48 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-6-イル)-N2-((3-モルホリニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-49 N4-(3-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-6-イル)-N2-((3-モルホリニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-59 N2-((3-メチルスルホニル)フェニル)-N4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-60 N2-(4-メチルスルホニル)フェニル)-N4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-65 N2-((3-メチルスルホニル)フェニル)-N4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-66 N2-((4-メチルスルホニル)フェニル)-N4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 I-69 N2-((3-メチルスルホニル)フェニル)-N4-(3-メチル-2-オ

10

20

30

40

50

キソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-70 N2-((4-メチルスルホニル) フェニル) -N4-(3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-77 N2-((3-メチルスルホニル) フェニル) -N4-(3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) -5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-78 N2-((4-メチルスルホニル) フェニル) -N4-(3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) -5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-100 N2-((3-メチルスルホニル) フェニル) -N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-6-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-101 N2-((4-メチルスルホニル) フェニル) -N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-6-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-106 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル) -N2-(3-トリフルオロメトキシフェニル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミントリフルオロ酢酸塩;

I-107 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル) -N2-(3-トリフルオロメトキシフェニル) -5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミントリフルオロ酢酸塩;

I-108 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル) -N2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミントリフルオロ酢酸塩;

I-109 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル) -N2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) -5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミントリフルオロ酢酸塩;

I-110 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル) -N2-[3-トリフルオロメチル-4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-111 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル) -N2-[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-115 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル) -N2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-116 N2-(3-(ジフルオロメトキシ) -4-メトキシフェニル) -N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2(3H) -オン-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-117 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2(3H) -オン-5-イル) -N2-(4-トリフルオロメチルスルホニル) フェニル-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-118 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2(3H) -オン-5-イル) -N2-(3-トリフルオロメチルスルホニル) フェニル-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-119 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2(3H) -オン-5-イル) -N2-(3, 4, 5-トリメトキシ) フェニル-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

I-120 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2(3H) -オン-5-イル) -N2-((4-(1, 4-ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル) -3-メチル)

10

20

30

40

50

- フェニル) - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン ;
- I - 121 N4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン - 5 - イル) - N2 - (4 - (8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イルアミノ) フェニル) - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン ;
- I - 122 N4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン - 5 - イル) - N2 - ((4 - (ジヒドロ - 1H - ピリド [1, 2-a] ピラジン - 2 (6H, 7H, 8H, 9H, 9aH) - イル) - 3 - メチル) フェニル) - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン ;
- I - 123 N4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン - 5 - イル) - N2 - (4 - (8 - メチル - 2, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - イル) フェニル) - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン ;
- I - 124 N4 - (ベンゾ [d] オキサゾリン - 2 (3H) - オン - 5 - イル) - 5 - メチル - N2 - [3 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシフェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;
- I - 125 N4 - (ベンゾ [d] オキサゾリン - 2 (3H) - オン - 5 - イル) - N2 - [3 - トリフルオロメチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - イル] - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン ;
- I - 126 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 安息香酸 ;
- I - 127 N - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド ;
- I - 128 5 - {2 - [4 - (3 - ジエチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 3H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ;
- I - 129 5 - [2 - (4 - アセチル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ;
- I - 130 5 - [2 - (3 - アセチル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ;
- I - 131 2 - メチル - 5 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズニトリル ;
- I - 132 N, N - ジメチル - 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド ;
- I - 133 N - メチル - 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド ;
- I - 134 N - シクロプロピル - 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミドギ酸塩
- I - 135 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - フェニル - ベンズアミド ;
- I - 136 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - ベンズアミド ;
- I - 137 N - エチル - 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド ;
- I - 138 N - シクロブチル - 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンズアミドギ酸塩 ;
- I - 139 N - イソプロピル - 4 - [5 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒド

ローベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド;

I-140 N-シクロプロピル-4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミドギ酸塩;

I-141 2-クロロ-4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド;

I-142 N-シクロプロピル-4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩;

I-143 N-シクロプロピル-4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド;

I-144 N-シクロブチル-4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド;

I-145 4-[5-メチル-4-(2-オキソ-3-プロピオニル-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド;

I-146 ジ-tert-ブチル(5-(2-(4-カルバモイルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)メチルホスフェート;

I-147 (5-(2-(4-カルバモイルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)メチル二水素ホスフェート;

I-148 (5-(2-(4-カルバモイルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)メチルホスフェート ナトリウム;

I-150 (5-(2-(4-(シクロブチルカルバモイル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)メチル二水素ホスフェート;

I-151 (5-(2-(4-(シクロブチルカルバモイル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)メチルホスフェート ナトリウム;

I-152 ジ-tert-ブチル(5-(2-(4-(シクロブチルカルバモイル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)メチルホスフェート;

I-153 5-[2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

I-154 5-[5-メチル-2-(4-メチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

I-155 5-[5-メチル-2-(4-メチルスルファニル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

I-156 4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-ベンズアミド;

I-157 5-[2-(3-シクロペンタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

I-158 5-[5-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピ

10

20

30

40

50

リミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-159 2-メチル-4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-安息香酸メチルエステル;
 I-160 5-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-161 5-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-162 5-[2-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オントリフルオロ酢酸塩;
 I-163 5-[2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-164 5-[5-メチル-2-(4-メチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オントリフルオロ酢酸塩;
 I-165 5-{2-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ}-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-166 5-[2-(4-イソプロピル-3-メチル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-167 5-[2-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-168 5-[2-(4-エトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-169 5-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-170 2-メチル-4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-安息香酸;
 I-171 N-エチル-2-メチル-4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド;
 I-172 5-[2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-173 5-[2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-174 5-(5-メチル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-175 5-[2-(3-ブromo-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-176 5-[2-(4-クロロ-2,5-ジメチル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-177 N-{4-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-2-トリフルオロメチル-フェニル}-アセトアミド;
 I-178 5-[2-(3,4-ジメチル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;
 I-179 5-[2-(4-シクロヘキシルメトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール

10

20

30

40

50

－２－オン；

I-180 5- [2- (4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-181 5- [2- (4-クロロ-3-メトキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-182 5- [2- (4-クロロ-3-エトキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-183 5- [2- (4-フルオロ-3-メトキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-184 5- [2- (3, 5-ジクロロ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-185 5- [2- (3-ブromo-5-クロロ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-186 5- [2- (3-クロロ-5-フルオロ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-187 3-クロロ-5- [5-メチル-4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ) -ピリミジン-2-イルアミノ] -ベンズニトリル；

I-188 5- [2- (4-ブromo-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-189 5- [2- (3-ブromo-5-トリフルオロメチル-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-190 N-シクロブチル-2-メチル-4- [5-メチル-4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ) -ピリミジン-2-イルアミノ] -ベンズアミド；

I-191 5- {2- [3-クロロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-192 5- {5-メチル-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-193 5- [2- (2, 4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-194 5- [2- (3-クロロ-4-エトキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-195 5- [2- (4-シクロブチルメトキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-196 5- [2- (4-イソブトキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-197 5- {5-メチル-2- [4- (3-メチル-ブトキシ) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-198 5- [2- (3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オントリフルオロ酢酸塩；

I-199 5- [2- (3-フルオロ-5-メチル-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-200 5- [2- (2, 4-ジフルオロ-3-メトキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-201 5- (2- (4- (1- (アゼチジン-1-イル) エチル) フェニルアミノ) - 5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

10

20

30

40

50

I-202 5-(2-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-203 5-(5-メチル-2-(4-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-204 5-(5-メチル-2-(4-(1-モルホリノエチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-205 5-(2-(4-(1-(3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

10

I-206 5-(2-(4-(1-(ベンジルアミノ)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-207 5-(2-(4-(1-(イソプロピルアミノ)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-208 5-(5-メチル-2-(3-(1-(プロピルアミノ)エチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-209 5-(2-(3-(1-(イソプロピルアミノ)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

20

I-210 5-(2-(3-(1-(イソプロピルアミノ)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-211 5-(2-(3-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-212 5-(5-メチル-2-(3-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

30

I-213 5-(2-(3-(1-(ベンジルアミノ)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-214 5-(2-(3-(1-(3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-215 5-(5-メチル-2-(3-(1-(ピペリジン-1-イル)エチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-216 5-(2-(3-(1-(ジエチルアミノ)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

40

I-217 5-(5-メチル-2-(3-(1-モルホリノエチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-218 N-シクロブチル-4-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

I-219 4-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

I-220 N-シクロプロピル-2-メトキシ-4-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イル

50

アミノ) ベンズアミド;

I-221 2-メトキシ-4-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-フェニルベンズアミド;

I-222 4-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)安息香酸;

I-223 N-シクロプロピル-4-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

I-224 -(2-(3-イソブトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-225 5-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-226 5-(2-(3-シクロブトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-227 5-(2-(3-(シクロブチルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-228 5-(2-(3-重水素化メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-229 5-(2-(3-アセチル-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-230 5-(2-(3-クロロ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-231 5-(2-(3-(1-(イソプロピルアミノ)エチル)-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-232 5-(2-(3-メトキシ-5-(1-(プロピルアミノ)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-233 5-(2-(3-(1-(シクロプロピルアミノ)エチル)-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-234 5-(2-(3-メトキシ-5-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-235 5-(2-(3-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-236 5-(2-(3-メトキシ-5-(1-(メチルアミノ)エチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-237 5-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

10

20

30

40

50

I-238 5-(2-(3-(フルオロメチル)-5-メチルフェニルアミノ)-5-
 メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-239 5-(5-メチル-2-(4-メチル-3-(メチルスルホニル)フェニル
 アミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-240 5-(2-(3-フルオロ-5-モルホリノフェニルアミノ)-5-メチル
 ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-241 5-(2-(3-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェ
 ニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2
 (3H)-オン;
 I-242 5-(2-(4-フルオロ-3-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-
 5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-244 7-メチル-5-(5-メチル-2-(3-(メチルスルホニル)フェニル
 アミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-245 5-(2-(4-フルオロ-3-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-
 5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-7-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(
 3H)-オン;
 I-246 5-(5-メチル-2-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルア
 ミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-247 5-(5-メチル-2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルア
 ミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-249 7-フルオロ-5-(5-メチル-2-(3-(メチルスルホニル)フェニ
 ルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-250 7-フルオロ-5-(2-(4-フルオロ-3-(メチルスルホニル)フェ
 ニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2
 (3H)-オン;
 I-251 7-フルオロ-5-(2-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フ
 エニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-
 2(3H)-オン;
 I-252 3-メトキシ-N,N-ジメチル-5-(5-メチル-4-(2-オキソ-
 2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルア
 ミノ)ベンズアミド;
 I-253 5-(2-(3-メトキシ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル
 アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3
 H)-オン;
 I-254 5-(2-(3-メトキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル
 アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3
 H)-オン;
 I-255 5-(2-(3-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル
)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾ
 ール-2(3H)-オン;
 I-256 5-(5-メチル-2-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルア
 ミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-257 5-(5-メチル-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルア
 ミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-258 5-(2-(4-メトキシ-3-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリ
 ミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-259 5-(2-(3-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリ
 ミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
 I-260 2-メトキシ-N,N-ジメチル-5-(5-メチル-4-(2-オキソ-
 2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルア

10

20

30

40

50

ミノ) ベンズアミド;

I-261 5-(2-(4-メトキシ-3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-262 5-(2-(4-メトキシ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-263 5-(2-(4-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-264 5-(2-(3-メチル-4-トリジュウテロメトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-265 5-(2-(3-クロロ-4-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-266 5-(2-(3-メチル-5-トリジュウテロメトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-267 2-メトキシ-N,N-ジメチル-4-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド;

I-268 5-(2-(3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-269 5-(2-(3-メトキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-270 5-(2-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-271 5-(2-(3-(ジフルオロメチル)-4-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-272 5-(2-(4-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-273 5-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-274 5-(2-(3-(フルオロメチル)-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-275 N2-[4-(4,4-ジフルオロピペリジニル)-3-フルオロ]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-276 N2-[4-(4,4-ジフルオロピペリジニル)-3-トリフルオロメチル]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-277 N2-[3-クロロ-4-(4,4-ジフルオロピペリジニル)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-278 N2-[3-クロロ-4-(4-エチルピペラジノ)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-279 N2-[4-(4,4-ジフルオロピペリジニル)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-

10

20

30

40

50

2, 4-ピリミジンジアミン;

I-280 N2-(3, 5-ジメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-281 N2-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジノ)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-282 N2-[3, 5-ジフルオロ-4-(4-メチルピペラジノ)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

10

I-283 N2-[4-クロロ-3-(4-エチルピペラジノ)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-284 N2-[4-クロロ-3-(3, 4, 5-トリメチルピペラジノ)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-285 5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-N2-[3-(4-プロピルピペラジノ)-4-トリフルオロメチル]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-286 5-メチル-N2-[3-(1, 3-オキサゾール-5-イル)]フェニル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

20

I-287 N2-(3-ブromo)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-288 N2-(4-ブromo)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-289 5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-N2-[3-(ピリジン-4-イル)]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-290 5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-N2-[3-(ピリジン-3-イル)]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン;

30

I-291 5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-N2-[4-(ピリジン-3-イル)]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-292 N2-[4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-293 N2-[3-(シクロプロピルアミノカルボニルメトキシ)-4-メトキシ]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

40

I-294 N2-(3-シアノ-4-フルオロ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-295 N2-[3-シアノ-4-(1H-ピロール-1-イル)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

I-296 N2-(3-メトキシ-5-トリフルオロメチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;

50

I-297 N2-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-298 N2-{4-メトキシ-3-[(ピリジン-4-イル)メトキシ]}フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-299 N2-{4-メトキシ-3-[(ピリジン-3-イル)メトキシ]}フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-300 N2-{4-メトキシ-3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]}フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

10

I-301 N2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-302 N2-(3,5-ジメチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-303 N2-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

20

I-304 N2-[3-(1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオロエチル)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-305 N2-(3-メトキシカルボニルメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-306 5-メチル-N2-(3-メチルアミノカルボニルメトキシ)フェニル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

30

I-307 N2-(4-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-308 5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-N2-(4-フェニルカルボニルアミノ)フェニル-2,4-ピリミジンジアミン;

I-309 N2-[4-(N-アセチル-N-メチル)アミノ]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-310 N2-[3-シアノ-4-(ピロリジン-1-イル)]フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

40

I-311 N2-(4-ジフルオロメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-312 N2-(3-ジフルオロメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-313 N2-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2

50

， 4-ピリミジンジアミン；

I-314 N2- (3-クロロ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-315 N2- [3- (シクロプロピルアミノカルボニルメトキシ)] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-316 N2- [3-アミノカルボニル-4- (4-メチルピペラジノ)] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-317 N2- [4- (イソプロボキシカルボニルメトキシ)] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-318 N2- [4- (エチルアミノカルボニルアミノ)] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-319 N2- [3- (アミノカルボニルメトキシ)] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-320 5-メチル-N2- [3- (モルホリノカルボニルメトキシ)] フェニル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-321 5-メチル-N2- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] フェニル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-322 5-メチル-N2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] フェニル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-323 5-メチル-N2- [3-メチルアミノカルボニル-4- (4-メチルピペラジノ)] フェニル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-324 N2- [4- (1-アミノカルボニル-1-メチル) エトキシ] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-325 5-メチル-N2- (2-メチル-3-メチルアミノカルボニルメトキシ) フェニル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-326 N2- (3-ジメチルアミノカルボニルメトキシ) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-327 N2- (3-シアノ-4-モルホリノ) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-328 N2- (3-メトキシ-2-メチル) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-329 N2- [3-クロロ-4- (ピリジン-4-イル)] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-330 5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキ

10

20

30

40

50

サゾール-5-イル)-N2-[4-(ピリジン-4-イル)-3-トリフルオロメチル]
]フェニル-2,4-ピリミジンジアミン;

I-331 N2-[3-ヒドロキシメチル-4-(4-メチルピペラジノ)]フェニル
-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-
イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-332 5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキ
サゾール-5-イル)-N2-(4-ピペラジノ)フェニル-2,4-ピリミジンジアミ
ン;

I-333 N2-[4-(4-エチルアミノカルボニル)ピペラジノ]フェニル-5-
メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)
-2,4-ピリミジンジアミン;

10

I-334 N2-[4-(1-シアノ-1-メチル)エトキシ]フェニル-5-メチル
-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-
2,4-ピリミジンジアミン;

I-335 N2-[3-(1-アミノカルボニル-1-メチル)エトキシ]フェニル-5-
メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-
イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-336 N2-(3-メトキシ-4-メトキシカルボニル)フェニル-5-メチル-
N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2
,4-ピリミジンジアミン;

20

I-337 N2-(3-メトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,
3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-338 5-メチル-N2-(4-モルホリノ)フェニル-N4-(2-オキソ-2,
3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミ
ン;

I-339 N2-(3-シアノ-4-チオモルホリノ)フェニル-5-メチル-N4-
(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-
ピリミジンジアミン;

I-340 N2-[3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジノ)]フェニル-5-メ
チル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)
-2,4-ピリミジンジアミン;

30

I-341 N2-[3-シアノ-4-(4-メチルピペラジノ)]フェニル-5-メチ
ル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)
-2,4-ピリミジンジアミン;

I-342 N2-[3-(1-シアノ-1-メチル)エトキシ]フェニル-5-メチル
-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-
2,4-ピリミジンジアミン;

I-343 N2-[4-(4-アセチル)ピペラジノ]フェニル-5-メチル-N4-
(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-
ピリミジンジアミン;

40

I-344 N2-[4-(4-エトキシカルボニル)ピペラジノ]フェニル-5-メチ
ル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)
-2,4-ピリミジンジアミン;

I-345 N2-[3-(4-アセチル)ピペラジノ]フェニル-5-メチル-N4-
(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-
ピリミジンジアミン;

I-346 N2-[3-(4-エトキシカルボニル)ピペラジノ]フェニル-5-メチ
ル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)
-2,4-ピリミジンジアミン;

I-347 N2-(4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロ)フェニル-5-メチル-

50

N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 4 8 N 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ジフルオロメトキシ) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 4 9 N 2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 5 0 N 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 5 1 N 2 - (3 - メトキシ - 4 - メチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 5 2 N 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 5 3 N 2 - (3 - ジフルオロメトキシ - 5 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 5 4 N 2 - (3 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 5 5 N 2 - (3 , 5 - ジ - t e r t - ブチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 5 6 N 4 - { 3 - [ビス (1 , 1 - ジメチルエトキシ)] ホスフィニルオキシメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - N 2 - (3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 5 7 N 2 - (3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - [3 - (ホスホノオキシ) メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 5 8 N 2 - (3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - [3 - (ホスホノオキシ) メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミンビス - ナトリウム塩 ;
 I - 3 5 9 N 2 - (3 , 5 - ジフルオロ) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 6 0 N 2 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 6 1 N 2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 6 2 N 2 - (4 - フルオロ - 3 - メチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
 I - 3 6 3 N 2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミ

10

20

30

40

50

ジンジアミン；

I-364 N2-(3-クロロ-4-メチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-365 N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-366 N2-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-367 N2-(4-トリフルオロメチルチオ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-368 N2-(3-フルオロ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-369 N2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-370 N2-(3-カルボキサミド-5-トリフルオロメチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-371 N2-(3,5-ジイソプロピル-4-メトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-372 N2-(3-イソプロポキシ-5-トリフルオロメチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-373 N2-(3-シアノ-4-メトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-374 N2-(3,5-ジメチル-4-フルオロ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-375 N2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-376 N2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-377 N2-(4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-378 N2-(3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-379 5-メチル-N2-(3-メチル-5-トリフルオロメトキシ)フェニル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-380 N2-(4-シアノ-3-メトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミ

10

20

30

40

50

ジンジアミン；

I-381 N2- (3, 5-ジフルオロ-4-メトキシ) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-382 5-メチル-N2- (4-モルホリノメチル) フェニル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-383 N2- (4-クロロ-3-シアノ-5-エチル) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-384 N2- [3- (2-メトキシ) エトキシ-5-トリフルオロメチル] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-385 N2- (4-ジフルオロメトキシ-3, 5-ジメチル) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-386 N2- [3- (1-アミノカルボニル-1-メチル) エトキシ-4-フルオロ] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-387 N2- (4-ジフルオロメトキシ-3-メチル) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-388 N2- (3, 5-ジフルオロ-4-ジフルオロメトキシ) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-389 N2- [4- (1-アミノカルボニル-1-メチル) エトキシ-3, 5-ジメチル] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-390 N2- (3-ジフルオロメトキシ-4-メチル) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-391 N2- [4- (1-アミノカルボニル-1-メチル) エトキシ-3-メチル] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-392 N2- [3- (1-アミノカルボニル-1-メチル) エトキシ-4-メチル] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-393 N2- (3-メトキシ-5-トリフルオロメチル) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミンベシル酸塩；

I-394 N2- (4-クロロ-3, 5-ジメチル) フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-395 N2- [4- (1-アミノカルボニル-1-メチル) エトキシ-3, 5-ジフルオロ] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-396 N2- [3- (1-メトキシ-2, 2, 2-トリフルオロエチル)] フェニル-5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン；

I-397 N2- [3- (1-シアノ-1-メチル) エトキシ-4-メチル] フェニル

10

20

30

40

50

－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミン；

Ｉ－３９８ Ｎ２－（３，４－ジフルオロ）フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミン；

Ｉ－３９９ Ｎ２－（３－クロロ－４－フルオロ）フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミン；

Ｉ－４００ Ｎ２－（４－クロロ－３－フルオロ）フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミン；

10

Ｉ－４０１ Ｎ２－（３－ジフルオロメトキシ－５－フルオロ）フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミン；

Ｉ－４０２ Ｎ２－〔３－（１－アミノカルボニル－１－メチル）エトキシ－５－フルオロ〕フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミン；

Ｉ－４０３ ５－（５－メチル－２－ｍ－トリルアミノ－ピリミジン－４－イルアミノ）－３－Ｈ－ベンゾオキサゾール－２－オン；

Ｉ－４０４ ５－〔２－〔４－（３－ジメチルアミノ－プロポキシ）－３－トリフルオロメチル－フェニルアミノ〕－５－メチル－ピリミジン－４－イルアミノ〕－３－Ｈ－ベンゾオキサゾール－２－オン；

20

Ｉ－４０５ Ｎ４－〔３－〔ビス（１，１－ジメチルエトキシ）〕ホスフィニルオキシメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル〕－Ｎ２－（３，４，５－トリメチル）フェニル－５－メチル－２，４－ピリミジンジアミン；

Ｉ－４０６ ５－メチル－Ｎ４－〔３－（ホスホノオキシ）メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル〕－Ｎ２－（３，４，５－トリメチル）フェニル－２，４－ピリミジンジアミン；

Ｉ－４０７ ５－メチル－Ｎ４－〔３－（ホスホノオキシ）メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル〕－Ｎ２－（３，４，５－トリメチル）フェニル－２，４－ピリミジンジアミンビス－ナトリウム塩；

30

Ｉ－４０８ ５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－Ｎ２－（３，４，５－トリフルオロ）フェニル－２，４－ピリミジンジアミン；

Ｉ－４０９ Ｎ２－（３－メトキシ－５－トリフルオロメチル）フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミンチル酸塩；

Ｉ－４１０ Ｎ２－（３－メトキシ－５－トリフルオロメチル）フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミンメシル酸塩；

40

Ｉ－４１１ Ｎ２－（３－メトキシ－５－トリフルオロメチル）フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミン硫酸塩；

Ｉ－４１２ Ｎ２－（３－メトキシ－５－トリフルオロメチル）フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミン塩化水素塩；

Ｉ－４１３ Ｎ２－（３－メトキシ－５－トリフルオロメチル）フェニル－５－メチル－Ｎ４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）－２，４－ピリミジンジアミンナトリウム塩；

Ｉ－４１４ Ｎ２－（３－メトキシ－５－トリフルオロメチル）フェニル－５－メチル－

50

N 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン塩;

I - 4 1 5 N 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

I - 4 1 6 N 2 - [3 - (1 - シアノ - 1 - メチル) エトキシ - 5 - フルオロ] フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

I - 4 1 7 N 2 - [3 - (1 - シアノ - 1 - メチル) エトキシ - 4 - フルオロ] フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

I - 4 1 8 N 2 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメトキシ) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

I - 4 1 9 5 - (2 - (4 - イソプロピルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 2 0 5 - (2 - (4 - tert - ブチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 2 1 5 - (2 - (p - トルイジノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 2 2 5 - (2 - (3 - (イソプロポキシメチル) - 4 - メトキシフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 2 3 5 - (2 - (3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メトキシフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 2 4 5 - [2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン;

I - 4 2 5 5 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン;

I - 4 2 6 5 - {2 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン;

I - 4 2 7 5 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) - 7 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 2 8 5 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - メチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) - 7 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 2 9 5 - (2 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) - 7 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 3 0 7 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - メトキシ - 5 - メチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 3 1 7 - フルオロ - 5 - (2 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 3 2 5 - (2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 - メチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

I - 4 3 3 5 - (2 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - (フルオロメチル) フェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン; 酸塩;

I - 4 3 4 N 2 - (4 - シアノ - 3 - ジフルオロメトキシ) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2,

10

20

30

40

50

4-ピリミジンジアミン；

I-435 N2-(3-ジフルオロメトキシ-4-フルオロ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-436 5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミンナトリウム塩；

I-437 N2-(3,5-ジメチル-4-フルオロ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミンナトリウム塩；

I-438 5-(2-(3-(ジフルオロメチル)-4-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-439 5-(2-(3-(フルオロメチル)-4-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-440 5-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンギ酸塩；

I-441 5-(2-(4-d₃-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-442 5-(2-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-(ジフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンギ酸塩；

I-443 5-(5-メチル-2-(4-メチル-3-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-444 5-(5-メチル-2-(4-メチル-3-(ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-445 5-(2-(3-アセチル-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-446 5-(2-(3-(1-ヒドロキシエチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-447 5-[2-(4-d₃-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-448 5-[2-(3-クロロ-4-d₃-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-449 5-{2-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ}-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-450 N4-{3-[ビス(1,1-ジメチルエトキシ)]ホスフィニルオキシメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル}-N2-(3,5-ジメチル-4-フルオロ)フェニル-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン；

I-451 N2-(3,5-ジメチル-4-フルオロ)フェニル-5-メチル-N4-[3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-2,4-ピリミジンジアミンビスナトリウム塩；

I-452 5-(2-(3,4-ジメトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-453 5-(2-(3,4-ジメトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-7-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-

10

20

30

40

50

オン；

I-454 5- (2- (3, 4-ジメトキシ-5-メチルフェニルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) -7-フルオロベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-455 5- {2- [3-クロロ-4- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-456 5- [2- (2, 4-ジフルオロ-フェニルアミノ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-457 5- (5-メチル-2- (3- (1- (メチルアミノ) エチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-458 5- (2- (3-クロロ-4, 5-ジメトキシフェニルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-459 5- (2- (3, 5-ジメチル-4- (2-モルホリノエトキシ) フェニルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-460 5- (5-メチル-2- (3- (1- (メチルアミノ) ブチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-461 5- (2- (3- (1- (シクロプロピルアミノ) エチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-462 5- (2- (3- (1- (エチルアミノ) エチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-463 5- (5-メチル-2- (3- (1- (ピロリジン-1-イル) エチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-464 5- (2- (3- (1- (アゼチジン-1-イル) エチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-465 5- (2- (3- (1- (シクロブチルアミノ) エチル) -5- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-466 5- [2- (2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-467 5- [2- (2, 3-ジフルオロ-フェニルアミノ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-468 5- [2- (2-フルオロ-フェニルアミノ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-469 N-シクロブチル-3- [5-メチル-4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ) -ピリミジン-2-イルアミノ] -5-トリフルオロメチル-ベンズアミド；

I-470 5- [2- (4-フルオロ-フェニルアミノ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-471 5- (2- (4-フルオロ-3- (ピリジン-4-イル) フェニルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン；

I-472 5- (2- (4-フルオロ-3- (ピリジン-3-イル) フェニルアミノ)

10

20

30

40

50

－5－メチルピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オン；

I－473 5－（2－（3－（1－（イソプロピルアミノ）エチル）－5－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－5－メチルピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オン；

I－474 5－（2－（3，5－ジメチルフェニルアミノ）－5－メチルピリミジン－4－イルアミノ）－7－メチルベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オン；

I－475 7－メチル－5－（5－メチル－2－（3，4，5－トリメチルフェニルアミノ）ピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オン；

I－476 5－（2－（4－フルオロ－3，5－ジメチルフェニルアミノ）－5－メチルピリミジン－4－イルアミノ）－7－メチルベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オン；

I－477 5－[5－メチル－2－（2，3，4，5－テトラフルオロ－フェニルアミノ）－ピリミジン－4－イルアミノ]－3H－ベンゾオキサゾール－2－オン；

I－478 N2－（3－シアノ－5－ジフルオロメトキシ）フェニル－5－メチル－N4－（2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサゾール－5－イル）－2，4－ピリミジンジアミン；

I－479 5－メチル－N2－（3－メチル－5－トリフルオロメチル）フェニル－N4－（2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサゾール－5－イル）－2，4－ピリミジンジアミン；

I－480 5－[5－メチル－2－（2，3，5－トリフルオロ－フェニルアミノ）－ピリミジン－4－イルアミノ]－3H－ベンゾオキサゾール－2－オン；

I－481 5－[5－メチル－2－（2，4，5－トリフルオロ－フェニルアミノ）－ピリミジン－4－イルアミノ]－3H－ベンゾオキサゾール－2－オン；

I－482 5－（5－メチル－2－（3－メチル－4－（ピリジン－4－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オンギ酸塩；

I－483 5－（5－メチル－2－（3－メチル－4－（ピリジン－3－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オンギ酸塩；

I－484 5－（2－（3－フルオロ－4－（ピリジン－4－イル）フェニルアミノ）－5－メチルピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オン；

I－485 N2－（3，4－ジメトキシ－5－トリフルオロメチル）フェニル－5－メチル－N4－（2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサゾール－5－イル）－2，4－ピリミジンジアミン；

I－486 5－（2－（4－メトキシ－3－（ピリジン－4－イル）フェニルアミノ）－5－メチルピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オンギ酸塩；

I－487 5－（2－（4－メトキシ－3－（ピリジン－3－イル）フェニルアミノ）－5－メチルピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オンギ酸塩；

I－488 5－（2－（3，5－ジメチルフェニルアミノ）－5－メチルピリミジン－4－イルアミノ）－7－フルオロベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オン；

I－489 7－フルオロ－5－（5－メチル－2－（3，4，5－トリメチルフェニルアミノ）ピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オン；

I－490 7－フルオロ－5－（2－（4－フルオロ－3，5－ジメチルフェニルアミノ）－5－メチルピリミジン－4－イルアミノ）ベンゾ [d] オキサゾール－2（3H）－オン；

I－491 5－（2－（4－フルオロ－3－メトキシ－5－メチルフェニルアミノ）－

10

20

30

40

50

5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-7-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-492 7-フルオロ-5-(2-(4-フルオロ-3-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-493 N2-(3,4-ジメチル-2-フルオロ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-494 5-(2-(3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンギ酸塩;

10

I-495 N2-(3-クロロ-5-ジフルオロメトキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

I-496 5-[2-(3-クロロ-4-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

I-497 5-[2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

I-498 5-[2-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

20

I-499 5-(2-(o-トルイジノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-500 5-(2-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-501 5-(2-(2,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-502 5-(2-(2-エチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-503 5-(2-(3-エチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

30

I-504 5-(2-(4-エチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-505 5-(2-(3-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オントリフルオロ酢酸塩;

I-506 5-(2-(3-メトキシ-4-(ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンギ酸塩;

I-507 5-(2-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-7-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

40

I-508 5-(2-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

I-509 5-(2-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オントリフルオロ酢酸塩;

I-510 5-(2-(4-(6-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オントリフルオロ酢酸塩;

50

I-511 5-(2-(4-(6-(3-(ジメチルアミノ)プロボキシ)ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オントリフルオロ酢酸塩；

I-512 5-(5-メチル-2-(4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オントリフルオロ酢酸塩；

I-513 5-(2-(2-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-514 5-(2-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

10

I-515 5-(2-(2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-516 N2-(3-ジフルオロメトキシ-5-メチル)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン；

I-517 5-メチル-N4-[3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミンカルシウム塩；

I-518 5-[5-メチル-2-(2-メチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

20

I-519 5-(2-(5-アセチル-2-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-520 5-(2-(2-クロロフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-521 5-(2-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-522 N4-(7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-5-メチル-N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミン；

I-523 5-(2-(2-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

30

I-524 N4-{3-[ビス(1,1-ジメチルエトキシ)]ホスフィニルオキシメチル-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル}-N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン；

I-525 N4-[7-クロロ-3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-5-メチル-N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミン；

I-526 5-メチル-N4-[3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミンマグネシウム塩；

40

I-527 5-[2-(4-ヨード-3,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

I-528 N4-[7-クロロ-3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-5-メチル-N2-(3,4,5-トリメチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミンビス-ナトリウム塩；

I-529 5-(2-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

I-530 5-(2-(2-フルオロ-4,5-ジメチルフェニルアミノ)-5-メチル

50

ルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン;
 I-531 5-メチル-N4-[3-(ホスホノオキシ)メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル]-N2-(3, 4, 5-トリメチル)フェニル-2, 4-ピリミジンジアミンビス-コリン塩;
 I-532 5-(2-(2-フルオロ-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン;
 I-533 5-(2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン;
 I-534 5-(2-(2-フルオロ-3, 4, 5-トリメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン;
 I-535 5-(2-(3-メトキシ-4, 5-ジメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン;
 I-536 (5-(2-(3-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-7-メチル-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2 H) -イル)メチルホスフェート ナトリウム;
 I-537 N2-(3, 4-ジメチル-5-フルオロ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン;
 I-538 (5-(2-(4-フルオロ-3-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2 H) -イル)メチルホスフェート ナトリウム;
 II-1 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-N2-(6-ジメチルアミノピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 II-2 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-N2-(6-(1S, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-イル)-ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 II-3 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-N2-(6-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 II-4 N4-(3-n-プロピルベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-N2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 II-5 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-N2-(6-(4-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 II-6 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-N2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 II-7 N2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-N4-(3-イソプロピルベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 II-8 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-N2-(6-(4-トリフルオロメトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 II-9 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-N2-(6-(4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;
 II-10 N4-(ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3 H) -オン-5-イル)-N2-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,

10

20

30

40

50

4-ジアミン；

II-11 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(6-(3-メチル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

II-12 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

II-13 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

II-14 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-フルオロピリミジン-2,4-ジアミン；

II-15 N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

II-16 N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-フルオロピリミジン-2,4-ジアミン；

II-17 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(2-モルホリニル)ピリジン-5-イル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

II-18 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(2-モルホリニル)ピリジン-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2,4-ジアミン；

II-19 N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-(2-モルホリニル)ピリジン-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2,4-ジアミン；

II-20 N4-(1,3-ジメチルベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[2-(4-メチルピペラジノ)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

II-21 N4-(1,3-ジメチルベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[2-(4-メチルピペラジノ)ピリジン-5-イル]-5-フルオロピリミジン-2,4-ジアミン；

II-22 N2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-N4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

II-23 N2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-N4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミントリフルオロ酢酸塩；

II-24 N2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-N4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2,4-ジアミン；

II-25 6-(5-メチル-2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

II-26 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[3-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン；

II-27 N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[3-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジ

10

20

30

40

50

ン-2, 4-ジアミン;

II-28 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[3-メチル-2-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-29 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[3-メチル-2-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-5-イル]-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-30 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[3-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-31 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[2-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-32 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[2-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-33 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[2-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-5-イル]-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-34 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[2-(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)ピリジン-5-イル]-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-35 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-36 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-[2-(1H-ピペリジン-4-イル)アミノピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-37 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-[2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]oct-3-イル)アミノピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-38 N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(4-(8-メチル-2, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-39 N4-(ベンゾ[d]オキサゾリン-2(3H)-オン-5-イル)-N2-[3-トリフルオロメチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-40 N4-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-5-イル)-N2-[3-フルオロ-2-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

II-41 (S)-2-メチル-4-{5-[5-メチル-4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル;

II-42 5-[5-メチル-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

II-43 5-[2-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

II-44 5-{5-メチル-2-[6-(S)-3-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

10

20

30

40

50

II-45 5- {5-メチル-2- [6- (ピペラジン-1-カルボニル) -ピリジン-3-イルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

II-46 5- {2- [6- (4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-カルボニル) -ピリジン-3-イルアミノ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

II-47 5- {2- [6- (4-イソブチル-ピペラジン-1-カルボニル) -ピリジン-3-イルアミノ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

II-48 5- {3-フルオロ-5- [5-メチル-4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ) -ピリミジン-2-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

10

II-49 5- {3-フルオロ-5- [5-メチル-4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ) -ピリミジン-2-イルアミノ] -ピリジン-2-イル} -2, 5-ジアザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

II-50 5- {2- [5-フルオロ-6- (ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 4-c] ピロール-2-イル) -ピリジン-3-イルアミノ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

20

II-51 5- {2- [6- (2, 5-ジアザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) -5-フルオロ-ピリジン-3-イルアミノ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

II-52 5- {2- [6- (5-シクロプロピルメチル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 4-c] ピロール-2-イル) -5-フルオロ-ピリジン-3-イルアミノ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

II-53 5- {2- [6- (5-シクロプロパンカルボニル-ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 4-c] ピロール-2-イル) -5-フルオロ-ピリジン-3-イルアミノ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

II-54 5- {2- [6- (5-シクロプロピルメチル-2, 5-ジアザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) -5-フルオロ-ピリジン-3-イルアミノ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

30

II-55 (R) -5- (2- (6- (3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン;

II-56 (R) -5- (2- (6- (4- (シクロプロピルメチル) -3-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン;

II-57 (R) -5- (5-メチル-2- (6- (3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イルアミノ) ピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン;

40

II-58 (R) -ジエチル 2-メチル-4- (5- (5-メチル-4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-5-イルアミノ) ピリミジン-2-イルアミノ) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イルホスホネート;

II-59 5- (2- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン;

II-60 5- (2- (6- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン;

50

- II-61 5-(2-(6-(3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-62 5-(5-メチル-2-(5-メチル-6-(8-アセチル)-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-63 5-(5-メチル-2-(5-メチル-6-(8-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-64 5-(5-メチル-2-(5-メチル-6-(8-メチル-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-65 tert-ブチル3-(3-メチル-5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート;
- II-66 5-(2-(6-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-67 5-(2-(6-(8-(シクロプロピルメチル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-68 メチル3-(3-メチル-5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート;
- II-69 5-(5-メチル-2-(5-メチル-6-(8-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-70 (R)-5-(2-(6-(4-イソプロピル-3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-71 5-(5-メチル-2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-72 7-メチル-5-(5-メチル-2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-73 7-メチル-5-(5-メチル-2-(6-モルホリノピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-74 5-(2-(6-(シクロプロピルメチルアミノ)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-75 7-フルオロ-5-(5-メチル-2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-76 7-フルオロ-5-(5-メチル-2-(6-モルホリノピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;
- II-77 5-(2-(5-ブromoピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

10

20

30

40

50

II-79 N-(5-(5-メチル-4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド;

II-80 5-(2-(6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-81 N-(1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド;

II-82 5-(2-(6-(3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-83 2,2,2-トリフルオロ-N-(1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド;

II-84 5-(5-メチル-2-(6-(3-モルホリノピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-85 5-(2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-86 tert-ブチル-1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート;

II-87 (S)-tert-ブチルメチル-1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)カルバメート;

II-88 (R)-5-(5-メチル-2-(6-(3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-89 (R)-5-(2-(6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-90 (S)-5-(2-(6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-91 (R)-tert-ブチルメチル-1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)カルバメート;

II-92 (R)-5-(5-メチル-2-(6-(3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-94 5-(2-(6-(3-(シクロプロピルメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-95 (S)-5-(2-(6-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-96 1-エチル-3-(1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピ

10

20

30

40

50

リジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) 尿素;

II-97 1-tert-ブチル-3-(1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル) 尿素;

II-98 1-ベンジル-3-(1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル) 尿素;

II-99 (S)-5-(2-(6-(1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-100 (S)-5-(2-(6-((1-ベンジルピペリジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-101 N-(1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

II-102 N-(1-(5-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)ピバル酸アミド;

II-103 (S)-5-(5-メチル-2-(6-(メチル(ピペリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-104 (S)-5-(5-メチル-2-(6-(ピペリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-105 (S)-5-(2-(6-(1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-106 (R)-5-(2-(6-((1-ベンジルピペリジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-107 (R)-5-(5-メチル-2-(6-(ピペリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-108 (R)-5-(5-メチル-2-(6-(メチル(ピペリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

II-109 N4-(ベンゾ[d]オキサゾリン-2(3H)-オン-5-イル)-5-メチル-N2-[2-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-トリフルオロメチルピリジン-5-イル]-2,4-ピリミジンジアミン;

II-110 N4-(ベンゾ[d]オキサゾリン-2(3H)-オン-5-イル)-N2-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-トリフルオロメチルピリジン-5-イル]-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン;

II-111 N4-(ベンゾ[d]オキサゾリン-2(3H)-オン-5-イル)-N2-[3-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン;

II-112 N4-(ベンゾ[d]オキサゾリン-2(3H)-オン-5-イル)-N2-{2-[(8S)-1,4-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン-1-イル]-3-フルオロピリジン-5-イル}-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン;

10

20

30

40

50

II-113 N4- (ベンゾ [d] オキサゾリン-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- {2- [(8R) -1, 4-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン-1-イル] -3-フルオロピリジン-5-イル} -5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン;

II-114 N4- (ベンゾ [d] オキサゾリン-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- [2- (4-エチルピペラジン-1-イル) -3-フルオロピリジン-5-イル] -5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン;

II-115 N4- (ベンゾ [d] オキサゾリン-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- [3-シアノ-2- ((1S, 4S) -5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリジン-5-イル] -5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン;

II-116 N2- [3-クロロ-2- (4-メチルピペラジノ) ピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-117 5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -N2- [2- (1, 3, 5-トリメチル-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-7-イル) ピリジン-5-イル] -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-118 N2- [3-クロロ-2- (3-エチル-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.0] オクタン-7-イル) ピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-119 N2- [2- (3-エチル-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.0] オクタン-7-イル) -3-トリフルオロメチルピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-120 5-メチル-N2- [2- (3-メチル-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.0] オクタン-7-イル) ピリジン-5-イル] -N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-121 5-メチル-N2- [2- (オクタヒドロイソインドール-1-イル) ピリジン-5-イル] -N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-122 N2- [3-クロロ-2- (オクタヒドロイソインドール-1-イル) ピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-123 N2- (2-メトキシピリジン-5-イル) -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-124 N2- [2- (S-1, 4-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン-4-イル) -3-トリフルオロメチルピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-125 N2- [2- (1, 4-ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル) -3-フルオロピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-126 N2- [2- (4R-ヒドロキシ-2-メチリデン-ピロリジン-1-イル) ピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-127 5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -N2- [2- (cis-3, 4, 5-トリメチルピペラジノ) ピリジン-5-イル] -2, 4-ピリミジンジアミン;

10

20

30

40

50

II-128 N2-[2-(1,4-ジアザビシクロ[4.4.0]デカン-4-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-129 5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-N2-[2-(trans-2,4,5-トリメチルピペラジノ)ピリジン-5-イル]-2,4-ピリミジンジアミン;

II-130 N2-[2-(trans-2,5-ジメチルピペラジノ)ピリジン-5-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-131 N2-[2-(cis-3,5-ジメチルピペラジノ)ピリジン-5-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

10

II-132 N2-[2-(R-1,4-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン-4-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-133 5-メチル-N2-[2-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)ピリジン-5-イル]-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-134 5-メチル-N2-[2-(3S-メチルモルホリノ)ピリジン-5-イル]-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

20

II-135 5-メチル-N2-[2-(2R-メチルモルホリノ)ピリジン-5-イル]-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-136 N2-[2-(4-イソプロピルピペラジノ)ピリジン-5-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-137 N2-[2-(3-N,N-ジメチルアミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-5-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

30

II-138 5-メチル-N2-[2-(2S-メチルモルホリノ)ピリジン-5-イル]-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-139 5-メチル-N2-{2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]ピリジン-5-イル}-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-140 N2-(2,3-ジメトキシピリジン-5-イル)-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

40

II-141 N2-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-5-イル)-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-142 N2-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシピリジン-5-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

II-143 N2-[4-メチル-2-(4-メチルピペラジノ)ピリジン-5-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

50

II-144 N2- (2-イソプロポキシピリジン-5-イル) -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-145 N2- [2- (2-メトキシ) エトキシピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-146 N2- [2- (1-アミノカルボニル-1-メチル) エトキシピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-147 N2- (2-メトキシ-3-トリフルオロメチルピリジン-5-イル) -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

10

II-148 N2- [2- (3-ヒドロキシ) プロポキシピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-149 N2- [2- (3-メトキシ) プロポキシピリジン-5-イル] -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-150 5- (2- (6- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-イル) -5-クロロピリジン-3-イルアミノ) -5-メチルピリミジン-4-イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン;

20

II-151 5- [5-メチル-4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ) -ピリミジン-2-イルアミノ] -ピリジン-2-カルボン酸シクロブチルアミド;

II-152 N2- (5-メトキシピリジン-3-イル) -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

II-153 N2- (2, 3-ジメチルピリジン-5-イル) -5-メチル-N4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

30

III-1 N4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- (イソインドリン-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

III-2 N4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- (2-ヒドロキシイソインドリン-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

III-3 N4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- (2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

III-4 N4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- (2-メチルイソインドリン-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

40

III-5 N4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- (2-ethylイソインドリン-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

III-6 N4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- (2-n-プロピルイソインドリン-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

III-7 N4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン-5-イル) -N2- (2-シクロプロピルメチルイソインドリン-5-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン;

III-8 N4- (ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H) -オン-5-イル) -N2

50

－（２－イソブチルイソインドリン－５－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

III-9 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（２－イソペンチルイソインドリン－５－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

III-10 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（２－シクロペンチルメチルイソインドリン－５－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

III-11 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（２－（ピシクロ[2.2.1]ヘプタン－２－イルメチル）イソインドリン－５－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

10

III-12 ５－[2－（２－アセチル－２，３－ジヒドロ－１H－イソインドール－５－イルアミノ）－５－メチル－ピリミジン－４－イルアミノ]－３H－ベンゾオキサゾール－２－オン；

III-13 N－{2－[2－（２，２－ジメチル－プロピオニル）－２，３－ジヒドロ－１H－イソインドール－５－イルアミノ]－５－メチル－ピリミジン－４－イル}－N－[3－（２，２－ジメチル－プロピオニル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－ベンゾオキサゾール－５－イル]－２，２－ジメチル－プロピオンアミド；

III-14 ５－[2－（２－メタンスルホニル－２，３－ジヒドロ－１H－イソインドール－５－イルアミノ）－５－メチル－ピリミジン－４－イルアミノ]－３H－ベンゾオキサゾール－２－オン；

20

IV-1 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（７－（ピロリジン－１－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５H－ベンゾ[7]アヌレン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

IV-2 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（６，７，８，９－テトラヒドロ－５H－ベンゾ[7]アヌレン－５－オン－３－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

IV-3 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

30

IV-4 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（１H－インダゾール－６－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

IV-5 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（１，２－ベンゾイソオキサゾール－６－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

IV-6 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（１H－インダゾール－５－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

IV-7 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－[2－（ピペラジノ）ピリジン－４－イル]－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

IV-8 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－[2－（４－メチルピペラジノ）ピリジン－４－イル]－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

40

IV-9 N4－（ベンゾ[d]オキサゾール－２（３H）－オン－５－イル）－N2－（３－メチル－１，２－ベンゾイソオキサゾール－５－イル）－５－メチルピリミジン－２，４－ジアミン；

IV-10 (Z)－２－メチル－９－[5－メチル－４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－ベンゾオキサゾール－５－イルアミノ）－ピリミジン－２－イルアミノ]－３，６－ジヒドロ－２H－ベンゾ[c]アズシン－１－オン；

IV-11 ５－[2－（２，２－ジフルオロ－ベンゾ[1,3]ジオキソール－４－イルアミノ）－５－メチル－ピリミジン－４－イルアミノ]－３H－ベンゾオキサゾール－

50

2-オン；

IV-12 5-[2-(9-イソプロピルアミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

IV-13 5-{2-[9-(3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ}-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

IV-14 2-メチル-9-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゾシン-1-オン；

IV-15 6-[5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン；

IV-16 5-[2-(2,2-ジオキソ-1H-ベンゾ[e][1,3,4]オキサチアジン-7-イルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

IV-17 5-[2-(2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン；

IV-18 (Z)-5-(5-メチル-2-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

IV-19 (Z)-5-(5-メチル-2-(2-メチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

IV-20 (Z)-5-(5-メチル-2-(2-メチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

IV-21 5-(5-メチル-2-(2-メチル-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

IV-22 5,5'-((5-メチルピリミジン-2,4-ジイル)ビス(アザンジイル)ジベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

IV-23 5-(5-メチル-2-(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-8-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

IV-24 5-(5-メチル-2-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

IV-25 6-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

IV-26 5-(2-(3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-6-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

IV-27 5-(5-メチル-2-(1-メチル-2-オキソインドリン-5-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

IV-28 5-(5-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン；

10

20

30

40

50

IV-29 5-(5-メチル-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

IV-30 5-(5-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-8-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

IV-31 5-(5-メチル-2-(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

IV-32 7-(5-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

IV-33 5-(5-メチル-2-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

IV-34 5-(5-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン;

IV-35 5-メチル-N2-(3,4-メチレンジオキシ)フェニル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-36 N2-(2,2-ジフルオロ-2H-1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル)-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-37 N2-(3,4-エチレンジオキシ)フェニル-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-38 N2-(2,2-ジメチル-2H-1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル)-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-39 N2-[スピロ(2,1'-シクロヘキサン)-1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-40 N2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-41 5-メチル-N2-(1-メチルインダゾール-6-イル)-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-42 5-メチル-N2-(1-メチルインダゾール-5-イル)-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-43 5-メチル-N2-(3-メチルイソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-5-イル)-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-44 N2-[4-(2-メトキシエチル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7-イル]-5-メチル-N4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン;

IV-45 N2-[2,2-ジメチル-4-(2-メトキシエチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン-7-イル]-5-メチル-N4

10

20

30

40

50

ー (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

IV-46 5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-N2-(2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン-7-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

IV-47 5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-N2-(2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン-6-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

IV-48 5-メチル-N2-(3-メチルインダゾール-6-イル)-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

10

IV-49 5-メチル-N2-(3-メチルインダゾール-5-イル)-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

IV-50 N2-[2, 2-ジメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H)-オン-7-イル] -5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

IV-51 5-(5-メチル-2-(6-メチルピリジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H)-オン;

IV-52 5-(5-メチル-2-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H)-オン;

20

IV-53 5-[2-(イソキノリン-6-イルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

IV-54 5-[5-メチル-2-(ナフタレン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

IV-55 5-[2-(4-メトキシ-ナフタレン-2-イルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

IV-56 5-[2-(4-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

IV-57 5-[2-(イソキノリン-7-イルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

30

IV-58 N2-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン;

IV-59 5-[5-メチル-2-(2, 4, 6-トリフルオロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

IV-60 5-(2-(2, 6-ジメチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H)-オン;

IV-61 5-[5-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン;

40

IV-62 5-(2-(2-フルオロ-6-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-2 (3H)-オン;

IV-63 N2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミン; 又は

IV-64 N2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-N4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル) -2, 4-ピリミジンジアミントリフルオロ酢酸塩。

【0118】

特定の実施形態において、化合物は、

50

N 2 - (3 , 4 , 5 - トリメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、又はその医薬的に許容される塩；

5 - メチル - N 4 - [3 - (ホスホノオキシ) メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - N 2 - (3 , 4 , 5 - トリメチル) フェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、又はその医薬的に許容される塩、好ましくは、5 - メチル - N 4 - [3 - (ホスホノオキシ) メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - N 2 - (3 , 4 , 5 - トリメチル) フェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミンビス - ナトリウム塩；

N 2 - (3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - [3 - (ホスホノオキシ) メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、又はその医薬的に許容される塩、好ましくは、N 2 - (3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル) フェニル - 5 - メチル - N 4 - [3 - (ホスホノオキシ) メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミンビス - ナトリウム塩；又は

5 - (2 - (3 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン、又はその医薬的に許容される塩；

(5 - (2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 - メチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 - オキソベンゾ [d] オキサゾール - 3 (2 H) - イル) メチル二水素ホスフェート；

5 - (2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 - メチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン、又はその医薬的に許容される塩；或いは

(5 - (2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 - メチルフェニルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 - オキソベンゾ [d] オキサゾール - 3 (2 H) - イル) メチルホスフェート ナトリウム

である。

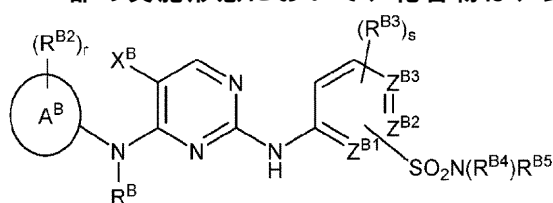
【 0 1 1 9 】

式 I の化合物に関するさらなる情報は、国際公開第 2 0 1 0 / 0 8 5 6 8 4 号パンフレット（国際出願番号 P C T / U S 2 0 1 0 / 0 2 1 8 5 6 号明細書）に見出され、その全体が参照により本明細書に援用される。

【 0 1 2 0 】

B. 式 I I I で表されるピリミジンジアミン化合物

一部の実施形態において、化合物は、式 I I I で表されるピリジンジアミン化合物



III

又はその塩、溶媒和物、N - オキシド若しくはプロドラッグである。式 I I I に関して、X^B は、アルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、又はアルキニル、好ましくは、ハロ、例えば F であり；

R^B は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はシクロアルキル、好ましくは、H であり；

環 A^B は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又は複素環式であり、ここで、環 A^B は、インドリルでもベンズイミダゾリルでもなく、一部の実施

形態において、環 A^B は、アリール、例えばフェニルであり；

r は、0、1、2 又は 3 であり、特定の実施形態において、 r は 1 であり；

各 R^{B2} は、独立に、アルキル、アルコキシ、アミノ、アリール、アリールオキシ（すなわち、アリール- O -）、シアノ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、複素環式、ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、炭酸エステル、スルホニル、オキソ、ニトロ又はハロ、好ましくは、アルコキシ、例えばプロピニルオキシであり；

Z^{B1} 、 Z^{B2} 、及び Z^{B3} はそれぞれ、独立に、炭素又は窒素であり、ここで、 Z^{B1} が窒素である場合、 Z^{B2} 及び Z^{B3} は炭素であり、 Z^{B2} が窒素である場合、 Z^{B1} 及び Z^{B3} は炭素であり、 Z^{B3} が窒素である場合、 Z^{B1} 及び Z^{B2} は炭素であり、 Z^{B1} 、 Z^{B2} 、又は Z^{B3} が窒素である場合、 $SO_2 R^{B4} R^{B5}$ は、窒素に結合されず、好ましくは、 Z^{B1} 、 Z^{B2} 、及び Z^{B3} は、炭素であり；

s は、0、1、2 又は 3、好ましくは、3 であり；

各 R^{B3} は、独立に、水素、アルキル、アルコキシ、又はシクロアルキル、ハロ、又は複素環式、好ましくは、 H 又は $C_{1\sim6}$ アルキル、例えばメチルであり；

R^{B4} 及び R^{B5} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、アシル又は M^+ であり、ここで、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 又は $N(R^{B6})_4$ から選択される金属対イオンであり、ここで、 R^{B6} は、水素又はアルキルであり、 $SO_2 N R^{B4} R^{B5}$ の窒素は N^- であり；又は R^{B4} 又は R^{B5} は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、及び Ba^{2+} から選択される二価対イオンであり、 $SO_2 N R^{B4} R^{B5}$ の窒素は N^- であり、一部の実施形態において、 R^{B4} 及び R^{B5} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、又はアシル、例えば、 H 又はアシルであり、特定の実施形態において、1つの又は R^{B4} 及び R^{B5} は、 H であり、他方は、 H 又はアシル、例えば、プロピオニルである。

【0121】

一部の実施形態において：

$r = 0$ である場合、 X^B はブromoでなく；

環 A^B がシクロアルキルである場合、 X^B はブromoでなく；

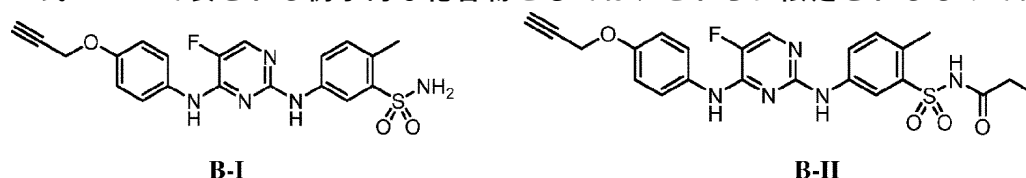
$r = 2$ であり、 R^{B2} のそれぞれが、メトキシ、ハロ、トリハロメチル又はトリハロメトキシである場合、 R^{B4} 及び R^{B5} は、1個の水素及び1個のメチルでなく；

$r = 2$ であり、 R^{B2} が、フルオロ及びメチルである場合、 R^B はアルケニルでなく；

環 A^B がフェニルであり、 $r = 1$ であり、 R^{B2} がクロロである場合、 R^{B4} 及び R^{B5} は、1個の水素及び1個のメチルでない。

【0122】

式 II で表される例示的な化合物としては、これらに限定されるものではないが、



又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、 N -オキシド若しくはプロドラッグが挙げられる。化合物 $B-I$ は、 $N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン$ とも呼ばれる。化合物 $B-II$ は、 $5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン$ とも呼ばれる。

【0123】

当業者は、化合物 $B-II$ が、化合物 $B-I$ のプロドラッグであり得ること、及び化合物 $B-II$ が、化合物 $B-I$ に転化されるまで必ずしも薬理的に不活性である必要がないことを理解するであろう。プロピオニルプロ基 (pro group) が代謝する機序は

、重要ではなく、例えば、胃の酸性条件下での加水分解によって、及び／又は消化管及び／又は身体組織若しくは器官に存在する酵素、例えば、エステラーゼ、アミダーゼ、リポラーゼ（lipolase）、ATPアーゼ及びキナーゼを含むホスファターゼ、肝臓のシトクロムP450などによって引き起こされ得る。

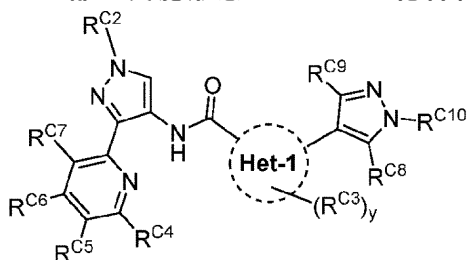
【0124】

式IIIで表される化合物、例えば、化合物B-I及びB-IIに関するさらなる情報は、国際公開第2011/017178号パンフレット（国際出願番号PCT/US2010/043592号明細書）及び国際公開第2006/133426号パンフレット（国際出願番号PCT/US2006/022590号明細書）に見出され、これらは両方とも、全体が参照により本明細書に援用される。

【0125】

C. ピラゾール化合物

一部の実施形態において、化合物は、ピラゾール化合物である。化合物は、式IV



IV

又はその塩、プロドラッグ、溶媒和物及び／若しくはN-オキシドを有し得る。式IVに関して、Het-1は、5員ヘテロアリール、例えばチアゾリル又はフラニルであり；

yは、1～2であり；

R^{C2}は、H、脂肪族、複素脂肪族、複素脂環式、アリール、アミド、ヘテロシクリル又は芳香脂肪族、例えば、Hアルキル、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、一部の実施形態において、R^{C2}は、アルキル、ハロアルキル、又はシクロアルキルであり；

各R^{C3}は、独立に、H又は脂肪族、例えば、H又はアルキルであり；

R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}及びR^{C7}はそれぞれ、独立に、H、脂肪族、複素脂肪族、アルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、芳香脂肪族、-O-ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アミド、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、スルファニル又はスルフィニルであり；

R^{C8}及びR^{C9}はそれぞれ、独立に、H、脂肪族、複素脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、スルホニル、ニトロ、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシルエステル、シアノ又はアミノ、例えば、H、ハロゲン、ハロアルキル、又はアルキルであり、一部の実施形態において、R^{C8}及びR^{C9}のそれぞれは、独立に、H又は脂肪族、例えば、H、アルキル又はハロアルキルである。

R^{C10}は、H、脂肪族、アルコキシ、複素脂肪族、カルボキシルエステル、芳香脂肪族、NO₂、CN、OH、ハロアルキル、アシル、アルキルホスフェート又はアルキルホスホネート、例えば、H、脂肪族、例えば、アルキル、カルボキシルエステル、アシル、アルキルホスフェート、アルキルホスホネート又はアラルキルであり、一部の実施形態において、R^{C10}は、H、アルキル、アルキルホスフェート又はアルキルホスホネートである。

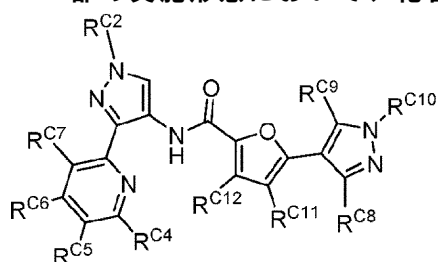
【0126】

一部の実施形態において、R^{C4}、R^{C6}、及びR^{C7}のそれぞれは、独立に、H；ハロ、例えばF；又は脂肪族、例えば、アルキル又はハロアルキル、好ましくは、CF₃であり、及び／又はR^{C5}は、H；ハロ、例えばF；脂肪族、例えば、アルキル又はハロアルキル、好ましくは、CF₃；アルコキシ、例えば、メトキシ又は-O-CH₂C(CH₃)

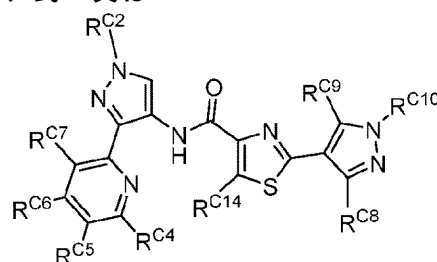
2OH；ヘテロシクリル、例えば、モルホリン-4-イル又は1-メチルピペリジン-4-イル；又は-O-ヘテロシクリル、例えば-O-（オキセタン-3-イル）である。特定の実施形態において、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 及び R^{C7} のそれぞれは、独立に、H又はFである。また、特定の実施形態において、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 及び R^{C7} の少なくとも1つが、Hでない。

【0127】

一部の実施形態において、化合物は、式V又はVI



V



VI

又はその塩、プロドラッグ、溶媒和物及び／若しくはN-オキシドを有する。式V及び式VIに関して、変数は、式IVについて前に定義される通りであり、 R^{C11} 、 R^{C12} 及び R^{C14} のそれぞれは、独立に、H又は脂肪族、例えば、H又はアルキルである。

【0128】

式IVで表される例示的な化合物としては、これらに限定されるものではないが、以下のリスト2に列挙されるものが挙げられる。

【0129】

リスト2：式IVで表される例示的な化合物

V-1：N-（1-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フラン-2-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート；

V-2：N-（1-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フラン-2-カルボキサミド；

V-3：N-（1-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（1H-ピラゾール-4-イル）フラン-2-カルボキサミド；

V-4：tert-ブチル4-（5-（（1-（2-エトキシエチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）フラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート；

V-5：N-（1-（2-メトキシエチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（1H-ピラゾール-4-イル）フラン-2-カルボキサミド；

V-6：N-（1-（2-メトキシエチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フラン-2-カルボキサミドギ酸；

V-9：N-（1-（2-メトキシエチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フラン-2-カルボキサミド；

V-10：ジ-tert-ブチル（（4-（5-（（1-（2-メトキシエチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）フラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）ホスフェート；

V-11：tert-ブチル（（4-（5-（（1-（2-メトキシエチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）フラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）水素ホスフェート；

V-12: (4-(5-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルニ水素ホスフェート;

V-13: N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-14: ナトリウム(4-(5-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェート;

V-16: N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-17: N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド塩酸塩;

V-18: N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-19: 1-(イソブチリルオキシ)エチル4-(5-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート;

V-20: tert-ブチル(S)-(1-(4-(5-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート;

V-21: 1-メチルシクロプロピル4-(5-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート;

V-22: 1-(4-メトキシベンジル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-イル4-(5-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート;

V-23: 5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-24: 5-(5-ニトロ-1H-ピロール-3-イル)-N-(1-(プロポキシメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-25: N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-26: 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-27: N-(1-(1,3-trans)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-28: N-(1-(1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

V-29: N-(1-((1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-30: 5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-31: N-(1-((1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-32: N-(1-((1,3-cis)-3-ヒドロキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

10

V-33: N-(1-((1s,3s)-3-(ジメチルアミノ)シクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-34: N-(1-((1s,3s)-3-(ジメチルアミノ)シクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-35: (4-(5-((1-((1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェートビス-ナトリウム塩;

20

V-36: (4-(5-((1-((1s,3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート;

V-37: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-38: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

30

V-39: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-40: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-41: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-42: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

40

V-43: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-イソペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-44: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-イソペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-45: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-

50

カルボキサミドホルメート；

V-46: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-47: 5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-48: 5-(1-(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート；

V-49: 5-(1-(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-52: 5-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート；

V-53: 5-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-54: (4-(5-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート；

V-55: ナトリウム(4-(5-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェート；

V-56: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート；

V-57: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-58: 5-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート；

V-59: 5-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-67: N-{1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-68: 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-{1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}フラン-2-カルボキサミド；

V-69: 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-{1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-70: tert-ブチル-3-[4-{5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート、ギ酸塩；

V-71: N-{1-(3-Mエトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩、シス異性体；

10

20

30

40

50

V-72: N- {1- (3-Mエトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} -5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド、シス異性体；

V-73: N- {1- (3-ベンジルオキシ) シクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} -5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド、トランス異性体；

V-74: tert-ブチル-3- [4- {5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド} -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート；

V-75: N- (1- (1s, 3s) -3-メトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミドホルメート；

V-76: N- (1- (1s, 3s) -3-メトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド；

V-77: N- {1-メチル-3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} -5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド、遊離塩基；

V-78: N- {1- (アゼチジン-3-イル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} -5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド、TFA塩；

V-79: N- {1- (アゼチジン-3-イル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} -5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド；

V-80: ジ-tert-ブチル- [[4- {4- (5- (1-メチル-3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) フラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル} メチル] ホスフェート；

V-81: [4- {5- (1-メチル-3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) フラン-2-イル} -1H-ピラゾール-1-イル] メチル二水素ホスフェート；

V-82: ナトリウム [4- {5- (1-メチル-3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) フラン-2-イル} -1H-ピラゾール-1-イル] メチルホスフェート；

V-83: N- {1- (1-アセチルアゼチジン-3-イル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} -5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド、遊離塩基；

V-84: 3- [4- {5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド} -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -N- (tert-ブチル) アゼチジン-1-カルボキサミド、遊離塩基；

V-85: 3- [4- {5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド} -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -N-イソプロピルアゼチジン-1-カルボキサミド、遊離塩基；

V-86: 3- [4- {5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド} -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド、遊離塩基。

[0130]

V-87: 3- [4- {5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド} -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -N-シクロプロピルアゼチジン-1-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-88: 3- [4- {5- (1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド} -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -N-シクロプロピ

10

20

30

40

50

ルアゼチジン-1-カルボキサミド；

V-89: N-[1-{1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-90: N-[1-{1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-91: N-[1-{1-ピバロイルアゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-92: N-[1-{1-ピバロイルアゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-93: 5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-{3-(ピリジン-2-イル)-1-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-94: 5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-{3-(ピリジン-2-イル)-1-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-95: N-[1-{1-イソブチリルアゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-96: N-[1-{1-イソブチリルアゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-97: N-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-{3-(ピリジン-2-イル)-1-{1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル}フラン-2-カルボキサミド、TFA塩；

V-98: N-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-{3-(ピリジン-2-イル)-1-{1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル}フラン-2-カルボキサミド；

V-99: N-[1-{1-ブチリルアゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-100: N-[1-{1-ブチリルアゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-101: N-{1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-102: N-{1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-103: N-[1-{1-(2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド、ギ酸塩；

V-104: N-[1-{1-(2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル}-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

V-105: N-(1-メチル-3-(5-モルホリノピリジン-2-イル)-1H-ピ

10

20

30

40

50

ラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-106: N-(1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-107: N-(3-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-108: N-(1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

10

V-109: N-(3-(5-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-110: N-(1-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-111: N-(1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-112: N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

20

V-113: 5-(1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-114: N-(1-((1s,3s)-3-イソプロポキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-115: N-(1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

30

V-116: N-(1-((1s,3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-117: 5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-122: 5-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-シクロブチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート;

V-123: 5-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-シクロブチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

40

V-124: N-(1-((1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-125: N-(1-((1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-126: N-(1-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イ

50

ル) フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-127: N-(1-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド;

V-128: 5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-129: 5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド;

V-130: N-(1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-131: N-(1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド;

V-132: N-(1-((1S, 3R)-3-エトキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-133: N-(1-((1S, 3R)-3-エトキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド;

V-134: N-(1-((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-135: N-(1-((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド;

V-136: N-(1-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-137: N-(1-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド;

V-138: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-139: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド;

V-140: N-(1-((1S, 3R)-3-エトキシ-2-フルオロシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-141: N-(1-((1S, 3R)-3-エトキシ-2-フルオロシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミド;

V-142: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-143: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(3-フ

10

20

30

40

50

ルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-144: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-145: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-146: 5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

10

V-147: 5-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-148: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(4-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-149: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(4-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

20

V-150: N-(3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-151: N-(3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-152: N-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-153: N-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

30

V-154: N-(1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドホルメート;

V-155: N-(1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

V-156: N-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

40

VI-1: N-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-2: 1-(イソブチリルオキシ)エチル 4-(4-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート;

VI-3: tert-ブチル(R)-(3-メチル-1-(4-(4-((1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメ

50

ート；

VI-4：2-（1-（（5-メチル-2-オキソ-1，3-ジオキサール-4-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-N-（1-メチル-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-5：1-メチルシクロブチル-4-（4-（（1-メチル-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート；

VI-6：1-（（4-メトキシベンジル）オキシ）-2-メチルプロパン-2-イル-4-（4-（（1-メチル-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート；

VI-7：ジエチル（（4-（4-（（1-メチル-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）ホスホネート；

VI-8：ナトリウム（（4-（4-（（1-メチル-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）ホスホネート；

VI-9：（（4-（4-（（1-メチル-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）ホスホン酸；

VI-10：2-（1H-ピラゾール-4-イル）-N-（3-（ピリジン-2-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-11：N-（1-（（1，3-*cis*）-3-エトキシシクロブチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-12：N-（1-（（1，3-*trans*）-3-エトキシシクロブチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-13：N-（1-（（1，3-*cis*）-3-エトキシシクロブチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-14：N-（1-（（1，3-*cis*）-3-ヒドロキシシクロブチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-15：N-（1-（（1*s*，3*s*）-3-（ジメチルアミノ）シクロブチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-16：（4-（4-（（1-（（1，3-*cis*）-3-エトキシシクロブチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチルホスフェートビス-ナトリウム塩；

VI-17：（4-（4-（（1-（（1*s*，3*s*）-3-エトキシシクロブチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル二水素ホスフェート；

VI-18：N-（1-（2-エトキシエチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド、ギ酸塩；

VI-19：N-（1-（2-エトキシエチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド、ギ酸塩；

VI-20：N-（1-（2-エトキシエチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-

10

20

30

40

50

ピラゾール-4-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-21: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド、ギ酸塩;

VI-22: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-23: 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド、ギ酸塩;

VI-24: 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-25: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-26: N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-27: 2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-28: N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-29: N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド、ギ酸塩;

VI-30: N-(1-(2-メトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-31: N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-32: 2-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-33: 2-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-34: N-(1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-35: (4-(4-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート;

VI-36: ナトリウム(4-(4-(1-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェート;

VI-37: N-(1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

VI-38: カリウム (4- (4- ((1-メチル-3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチルホスフェート;

VI-39: N- (1- (2- (2-メトキシエトキシ) エチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-40: N- (1- (2- (2-メトキシエトキシ) エチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-41: 2- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- (1- (オキセタン-3-イル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド、ギ酸塩;

10

VI-42: 2- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- (1- (オキセタン-3-イル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-43: 2- (1H-ピラゾール-4-イル) -N- (3- (ピリジン-2-イル) -1- (テトラヒドロフラン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-44: 2- (1H-ピラゾール-4-イル) -N- (3- (ピリジン-2-イル) -1- (テトラヒドロフラン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

20

VI-45: 2- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- (3- (ピリジン-2-イル) -1- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-46: 2- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- (3- (ピリジン-2-イル) -1- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-47: N- (1- ((3- (ヒドロキシメチル) オキセタン-3-イル) メチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

30

VI-48: N- (1- ((3- (ヒドロキシメチル) オキセタン-3-イル) メチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-49: N- (1- (2- (ジエチルアミノ) エチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド、ギ酸塩;

VI-50: N- (1- (2- (ジエチルアミノ) エチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-51: 2- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (1- (3-メトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

40

VI-52: N- (1- (2-フルオロエチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-53: 2- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) -N- (3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-54: tert-ブチル-3- [4- {2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-2-カルボキサミド} -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-

50

イル] アゼチジン-1-カルボキシレート、遊離塩基；

VI-55: N- {1- (アゼチジン-3-イル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド、TFA塩；

VI-56: N- {1- (アゼチジン-3-イル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-57: N- {1- (3-メトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド、遊離塩基、シス異性体；

VI-58: N- (3- (5-メトキシピリジン-2-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-59: N- (1-イソプロピル-3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-60: N- (1- (2-モルホリノエチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-61: N- (1- (2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-65: N- (3- (3-フルオロピリジン-2-イル) -1- ((1s, 3s) -3-ヒドロキシシクロブチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-66: 2- (1H-ピラゾール-3-イル) -N- (3- (ピリジン-2-イル) -1- (2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) エチル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-71: N- (1- ((1s, 3s) -3-エトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (5-フルオロ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-72: N- (1- ((1s, 3s) -3-エトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (5-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-73: N- (1- ((1s, 3s) -3-エトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (5-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート；

VI-76: N- (1- ((1s, 3s) -3-イソプロポキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-77: カリウム (4- (4- ((1- ((1s, 3s) -3-エトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチルホスフェート；

VI-78: カルシウム (4- (4- ((1- ((1s, 3s) -3-エトキシシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチルホスフェート；

VI-79: N- (1- ((1r, 3r) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；

VI-80: アンモニウム (4- (4- ((1- ((1s, 3s) -3-エトキシシクロ

10

20

30

40

50

ブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル)
チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチルホスフェート ;

VI-81 : 5 - アミノ - 5 - カルボキシペンタン - 1 - アミニウム (4 - (4 - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチルホスフェート ;

VI-82 : 1 - (4 - アミノ - 4 - カルボキシブチル) グアニジウム (4 - (4 - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチルホスフェート ;

VI-83 : (4 - (4 - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル二水素ホスフェート ;

VI-84 : 1, 3 - ジヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 2 - アミニウム (4 - (4 - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル水素ホスフェート ;

VI-85 : トリエチルアンモニウム (4 - (4 - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル水素ホスフェート ;

VI-86 : N - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

VI-87 : N - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

VI-88 : N - (1 - (ジフルオロメチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

VI-89 : N - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

VI-90 : N - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

VI-91 : N - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

VI-92 : N - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

VI-93 : 2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (1 - (1 s, 3 s) - 3 - エトキシシクロブチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

VI-94 : 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

VI-95 : N - (1 - (ジフルオロメチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イ

10

20

30

40

50

ル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-96: N-(1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-97: N-(1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-98: 2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-99: N-(1-(1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-100: 2-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-103: 2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-104: 2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-105: N-(1-(ジメチルカルバモイル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-106: N-(1-(ジメチルカルバモイル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-107: 2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-108: 2-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-117: N-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-118: N-(1-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-119: N-(1-(2-(2-フルオロエトキシ)エチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-120: N-(1-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-121: N-(1-シクロブチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-122: N-(1-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)エチル)-3-(ピリ

10

20

30

40

50

ジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)
)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-123: N - (1 - ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシシクロブチル)メチル)
 - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)
)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-124: N - (1 - ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシシクロブチル)メチル)
 - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)
)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-125: N - (1 - (ジメチルカルバモイル) - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-
 ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カル
 ボキサミドホルメート;

10

VI-126: N - (1 - (ジメチルカルバモイル) - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-
 ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カル
 ボキサミド;

VI-127: N - (1 - ((1s, 3s) - 3 - (エトキシ-d5)シクロブチル) -
 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-
 イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-128: N - (1 - (ジエチルカルバモイル) - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-
 ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カル
 ボキサミド;

20

VI-129: N - (1 - (モルホリン-4-カルボニル) - 3 - (ピリジン-2-イル)
) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-
 4-カルボキサミド;

VI-130: N - (1 - ((1s, 3s) - 3 - (2-フルオロエトキシ)シクロブチル)
 - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-
 イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-131: N - (1 - (モルホリン-4-カルボニル) - 3 - (ピリジン-2-イル)
) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-
 4-カルボキサミドホルメート;

VI-132: N - (1 - (3-フルオロシクロブタ-2-エン-1-イル) - 3 - (ピ
 リジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イ
 ル)チアゾール-4-カルボキサミド;

30

VI-133: N - (1 - (3-フルオロシクロブタ-2-エン-1-イル) - 3 - (ピ
 リジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イ
 ル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-134: N - (1 - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 3 - (ピリジン-2-
 イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-
 4-カルボキサミドホルメート;

VI-135: N - (1 - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 3 - (ピリジン-2-
 イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-
 4-カルボキサミド;

40

VI-140: N - (3 - (3-フルオロピリジン-2-イル) - 1 - (1, 4-ジオキ
 サスピロ[4.5]デカン-8-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2 - (1H-
 ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-141: 2 - (1H-ピラゾール-4-イル) - N - (3 - (ピリジン-2-イル)
) - 1 - ((1r, 3r) - 3 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)
 - 1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-142: 2 - (1H-ピラゾール-4-イル) - N - (3 - (ピリジン-2-イル)
) - 1 - ((1r, 3r) - 3 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)
 - 1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

50

VI-143: N-(1-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-144: N-(1-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-145: N-(1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-146: N-(1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

10

VI-147: N-(1-((1S, 3R)-3-エトキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-148: N-(1-((1S, 3R)-3-エトキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-149: N-(1-((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

20

VI-150: N-(1-((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-151: N-(1-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-152: N-(1-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

30

VI-153: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-154: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-155: N-(1-((1S, 3R)-3-エトキシ-2-フルオロシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-156: N-(1-((1S, 3R)-3-エトキシ-2-フルオロシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

40

VI-157: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-158: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(4-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-159: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(4-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

50

ル-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-160: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-161: 2-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-162: 2-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-163: (4-(4-((1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート; ¥

VI-164: ナトリウム(4-(4-((1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェート;

VI-165: N-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-166: N-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-167: N-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 3r)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-168: N-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 3r)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-169: N-(1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-170: N-(3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミドホルメート;

VI-171: N-(3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-172: N-(3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-173: (4-(4-((1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート;

VI-174: N-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

VI-175: N-(1-((1s, 4s)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

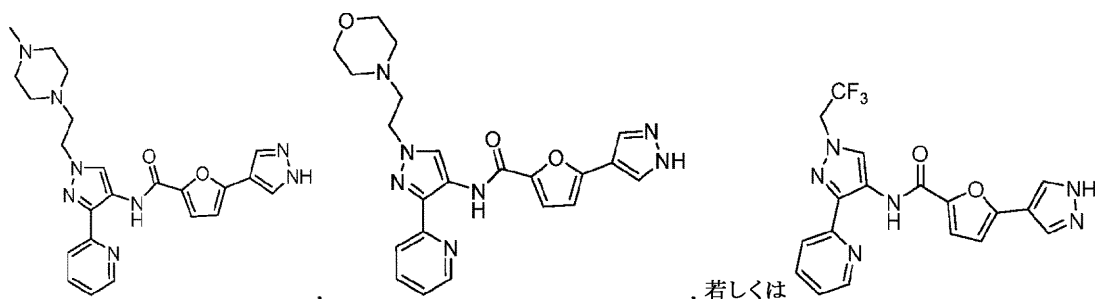
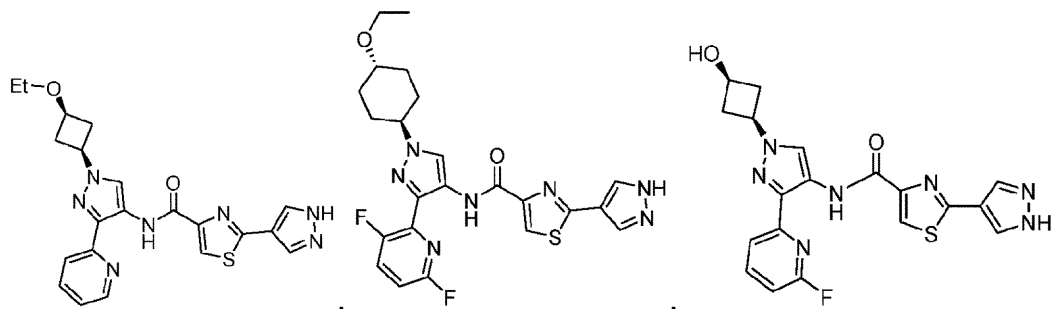
VI-176: N-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

VI-177: N-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 4s)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド; 又は

VI-180: N-(3-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド。

【0131】

特定の実施形態において、化合物は、



又はその医薬的に許容される塩である。

【0132】

式IVで表される化合物などのピラゾール化合物に関するさらなる情報は、米国特許第9,982,000号明細書に見出され、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0133】

D. さらなるピラゾール化合物

本明細書では、ピラゾール化合物、化合物を作製する方法、及び化合物を使用する方法が開示される。一実施形態において、開示される化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤であり、及び／又はIL-17シグナル伝達経路などの1つ以上のサイトカインシグナル伝達経路をブロックするのに有用であり得る。特定の実施形態について、ピラゾール化合物は、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ(IRAK)経路の阻害が治療的に有用である疾患を治療するのに有用である。一部の実施形態において、化合物は、IRAK1、IRAK2、IRAK3又はIRAK4などのIRAKタンパク質を阻害する。他の実施形態において、化合物は、IRAK阻害剤化合物を送達するのに有用であり、及び／又はIRAK阻害剤のプロドラッグであり得る。特定の実施形態において、ピラゾール化合物は、

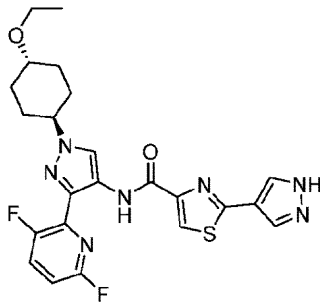
10

20

30

40

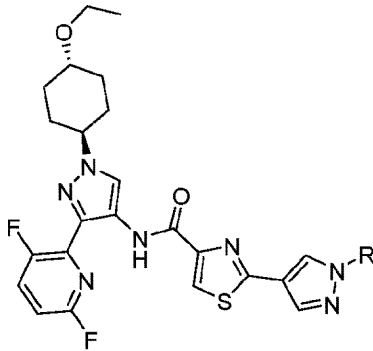
50



のプロドラッグである。

【0134】

一部の実施形態において、ピラゾール化合物は、一般式VII



式 VII

又はその塩、溶媒和物若しくはN-オキシドを有する。式VIIに関して、Rは、H、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホロアミデート、又はアルキルホスフェートである。一部の実施形態において、RはHでなく、又は代わりに、RはHであり、化合物は塩である。他の実施形態において、Rは、アルキル、アシル、カルボキシルエステル、アミド、非芳香族ヘテロシクリル、アルキルホスホロアミデート、又はアルキルホスフェートである。当業者は、化合物（ここで、RはHでない）が、例えば、対象に投与される場合、化合物（ここで、RはHである）のプロドラッグとして作用し得ることを理解する。

【0135】

一部の実施形態において、Rは、H、 $C_1 \sim 4$ アルキルホスフェート、 $C_1 \sim 4$ アルキルホスホロアミデート、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $-C(O)N(R^b)_2$ 、又は5-又は6員非芳香族ヘテロシクリルであるが、特定の実施形態において、Rは、Hでなく、又はRはHであり、化合物は塩である。

【0136】

R部分に関して、 $C_1 \sim 6$ アルキル部分は、無置換であり得るか、又はそれは、例えば、5員若しくは6員非芳香族ヘテロシクリル、OH、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-OC(O)-R^c$ 、カルボキシル、又はこれらの組合せで置換され得；

$C_1 \sim 6$ アシル部分は、無置換であり得るか、又はそれは、 $-C(O)O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 4$ アルキル- $N(R^b)_2$ 、 $N(R^b)_2$ 、 $-NHC(O)C_1 \sim 4$ アルキル、又はこれらの組合せで置換され得；

5員若しくは6員ヘテロシクリル部分は、5員若しくは6員酸素含有ヘテロシクリルであり得、及び／又はヒドロキシル、ヒドロキシメチル、又はこれらの組合せで置換され得；又は

$-C(O)O-C_1 \sim 6$ 脂肪族は、 $-OC(O)C_1 \sim 4$ アルキル、若しくは $N(R^b)_2$ で置換されていてもよい $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキルであり得、又は $-C(O)O-C_1 \sim 6$ 脂肪族は、 $C_1 \sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $-C(O)O-C_3 \sim 6$ シク

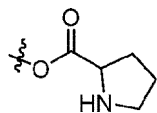
ロアルキルであり得る。

【0137】

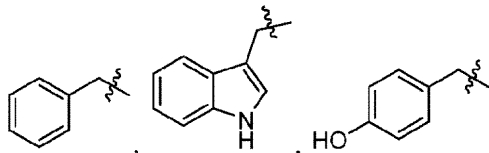
任意の実施形態において、各 R^a は、独立に、5員非芳香族ヘテロシクリル、 $-CH_2N(R^b)_2$ で置換されたアリール、カルボキシルで置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、無置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は $N(R^b)_2$ 、カルボキシル、カルボキシルエステル、 $-OC_1 \sim 6$ アシル、 $-NHC(O)(NH_2)C_1 \sim 6$ アルキル、若しくは $-(OCH_2CH_2)_{1 \sim 8}N(R^b)_2$ の1つ以上、例えば1、2又は3つで置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^b は、独立に、H、無置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^g)_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボキシルエステル、又は5員若しくは6員非芳香族ヘテロシクリルであるか、又は2個の R^b は、それらが結合されている窒素と一緒に、1又は2個の $-O-$ 又は $-N(R^g)$ で介在されていてもよい $C_3 \sim 6$ 非芳香族ヘテロシクリル部分を形成し、ここで、 R^g は、H又は $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

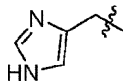
$-OC(O)-R^c$ は、 $-OC(O)-R^c$ の $-OC(O)-$ 部分がアミノ酸における酸部分に対応するアミノ酸に由来し、 R^c は、 $-N(R^b)_2$ 又は窒素含有非芳香族ヘテロシクリル、例えば5員若しくは6員不飽和窒素含有ヘテロシクリル、例えば、ピロリジニルを含む。アミノ酸は、任意のアミノ酸、例えば天然アミノ酸であり得、グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、又はプロリンから選択されるアミノ酸であり得る。当業者は、アミノ酸が1個以上の不斉中心を含むことを理解し、全ての鏡像異性体、ジアステレオマー及び／又はこれらの混合物が考えられる。例えば、アミノ酸は、L-アミノ酸、D-アミノ酸又はこれらの混合物であり得る。一部の実施形態において、アミノ酸は、L-アミノ酸である。また、特定の実施形態において、 $-OC(O)-R^c$ は、 $-OC(O)CH(NH_2)R^d$ 、



、又は $-OC(O)-(CH_2)_{1 \sim 2}C(NH_2)CO_2H$ であり、ここで、 R^d は、アミノ酸側鎖であり、及び／又はH、 $-CH_3$ 、イソプロピル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)Et$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、



、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHC(O)(NH)NH_2$ 、



、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、又は $CH_2CH_2CO_2H$ であり得る。

【0138】

任意の実施形態において、化合物は、本明細書において定義される医薬的に許容される塩などの塩であり得、一部の実施形態において、塩は、塩酸塩、クエン酸塩、ヘミクエン酸塩、ヘミ酒石酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メシル酸塩、ナトリウム、ヘミコハク酸塩、又はコハク酸塩である。

【0139】

10

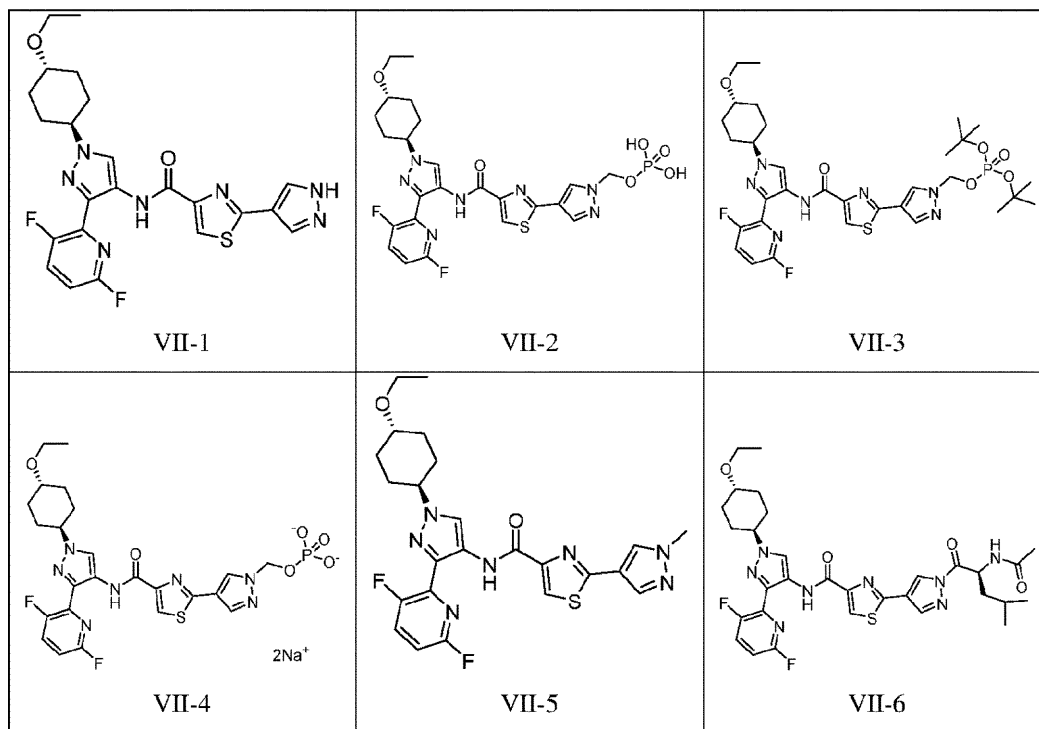
20

30

40

50

式 I で表される一部の例示的な化合物としては、以下が挙げられる：



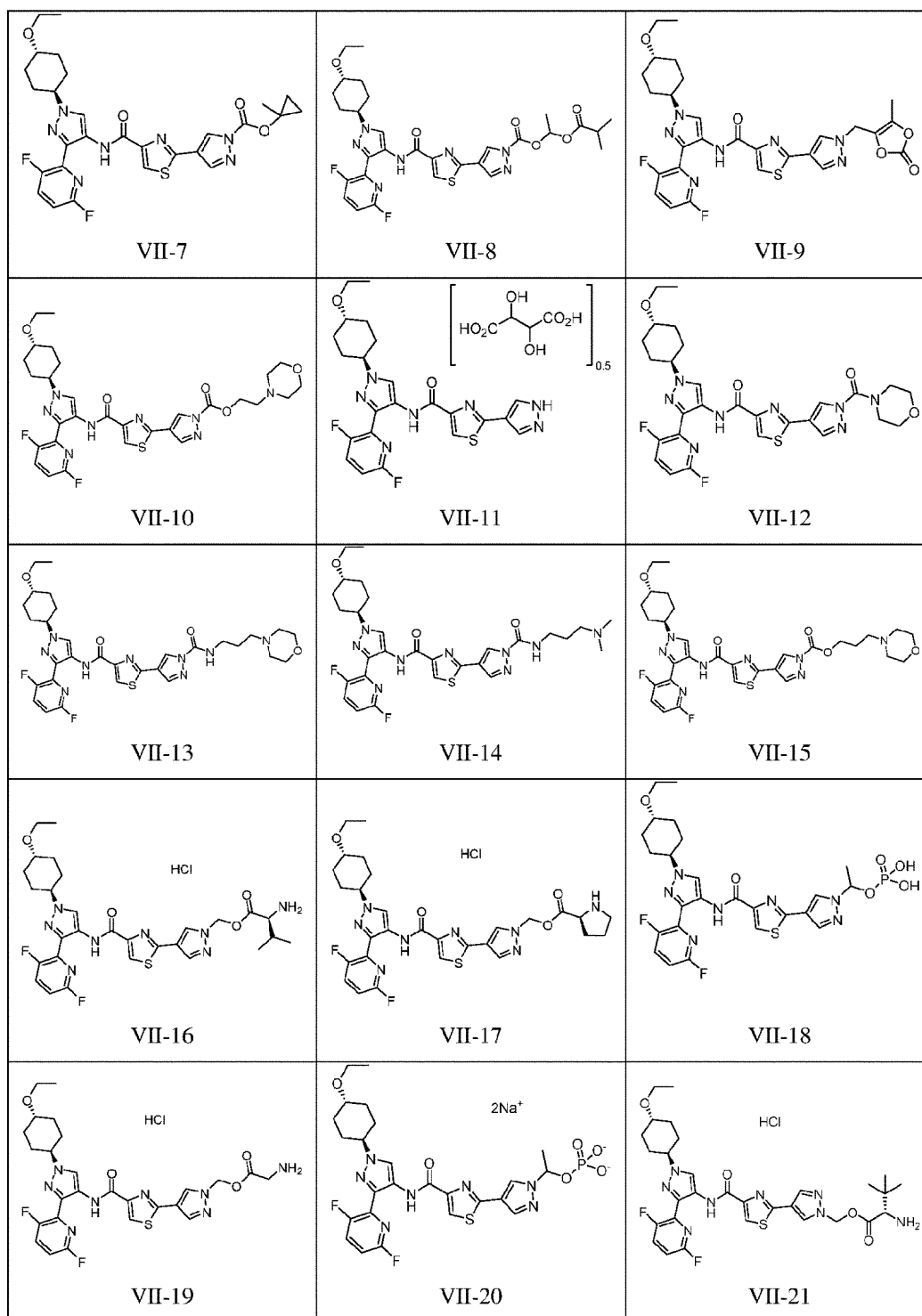
10

20

30

40

50



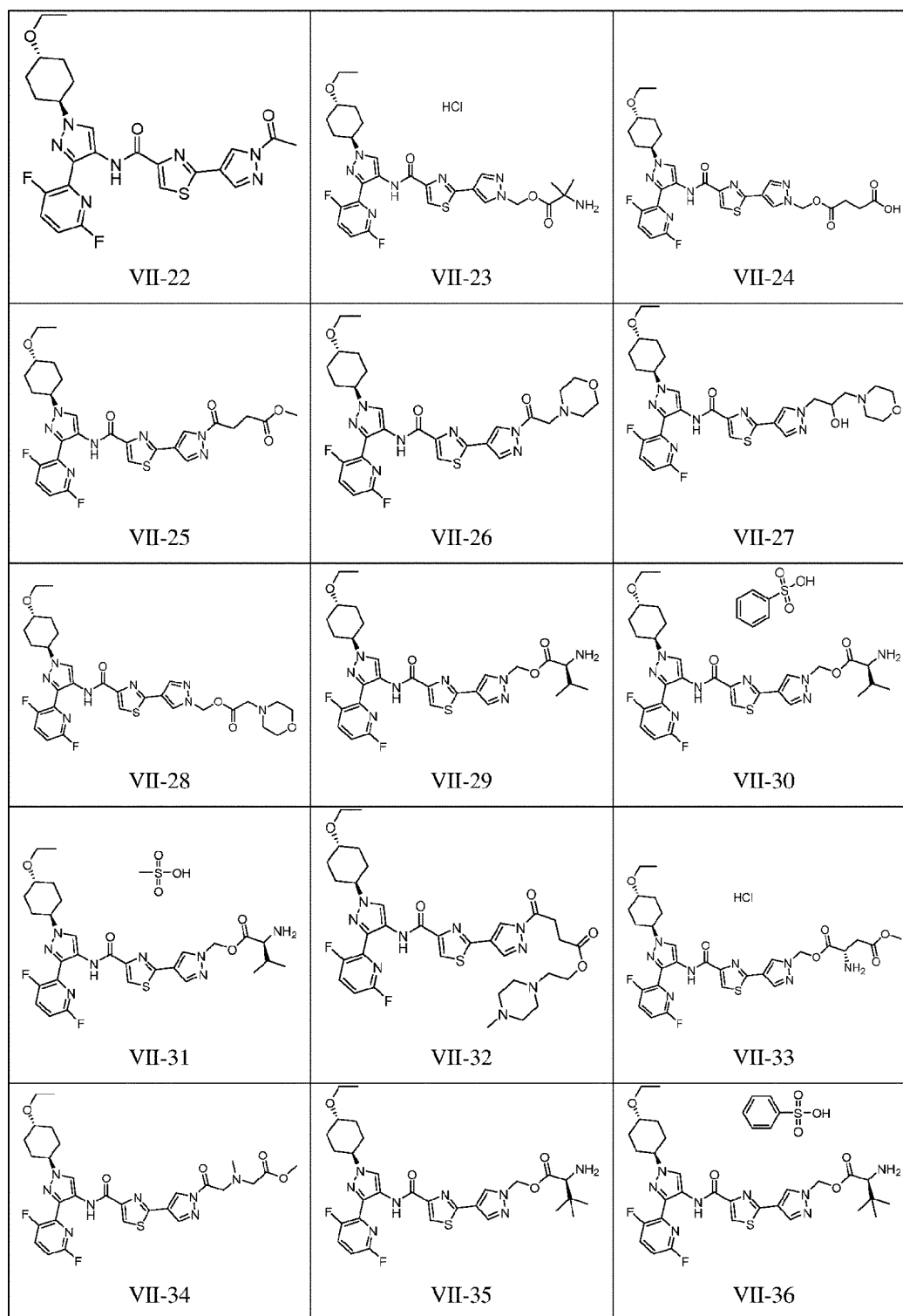
10

20

30

40

50



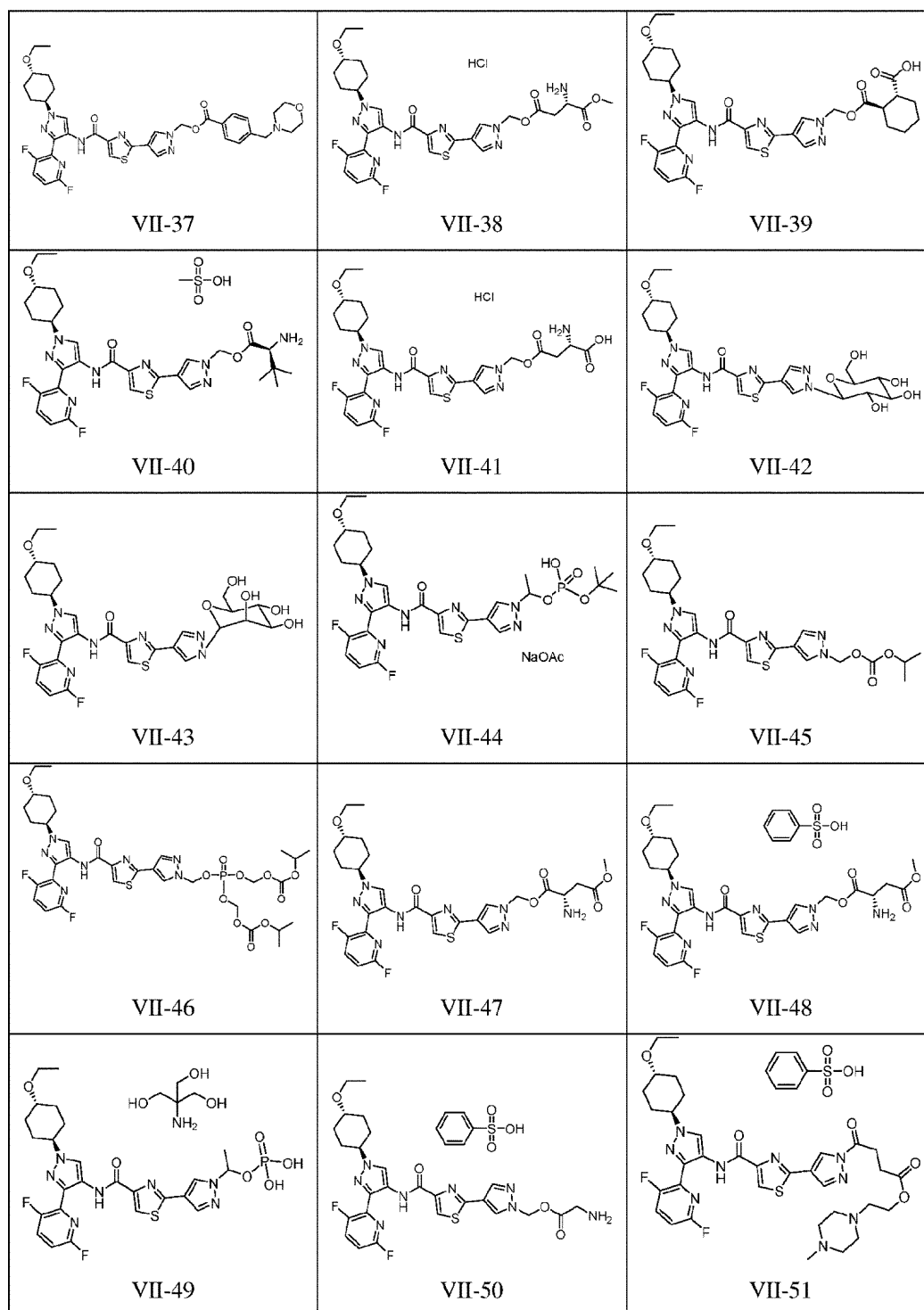
10

20

30

40

50



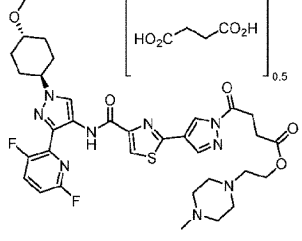
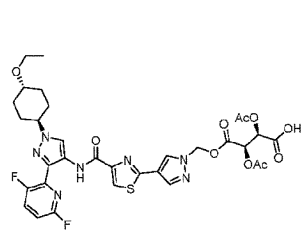
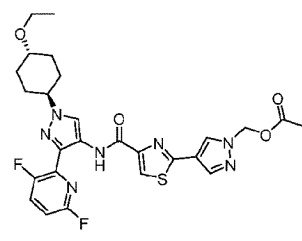
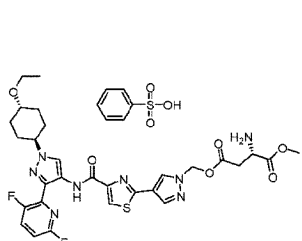
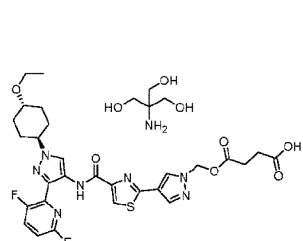
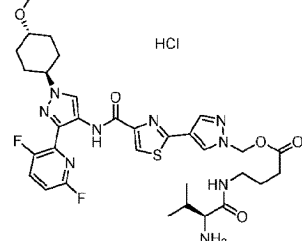
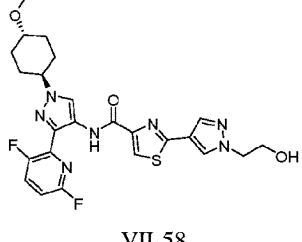
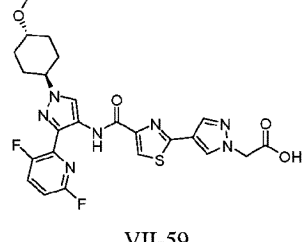
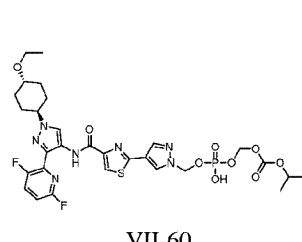
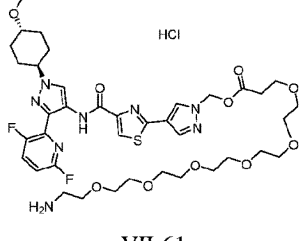
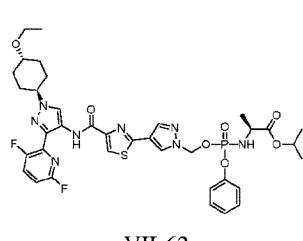
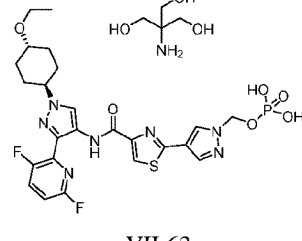
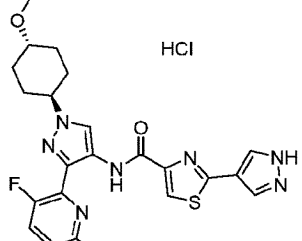
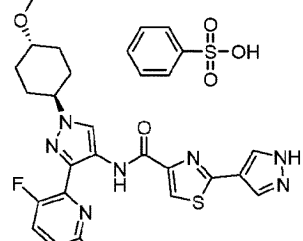
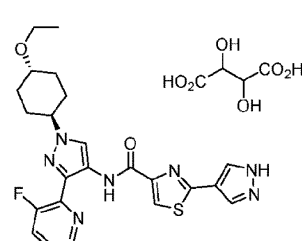
10

20

30

40

50

 VII-52	 VII-53	 VII-54
 VII-55	 VII-56	 VII-57
 VII-58	 VII-59	 VII-60
 VII-61	 VII-62	 VII-63
 VII-64	 VII-65	 VII-66

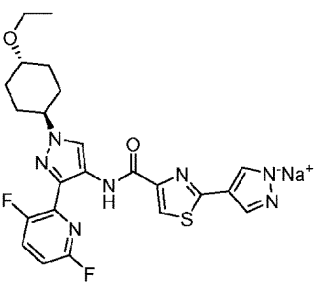
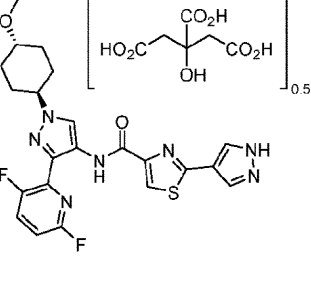
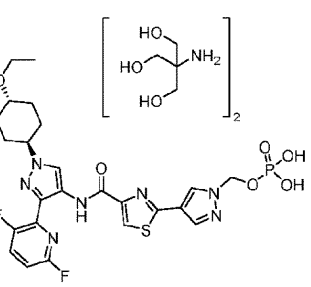
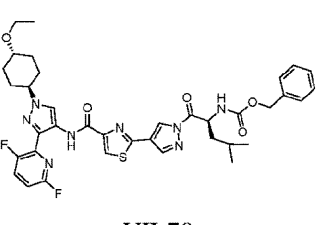
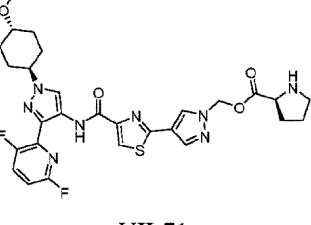
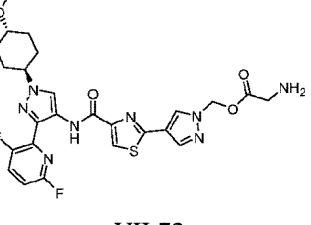
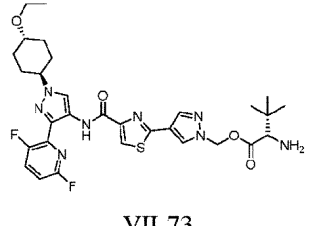
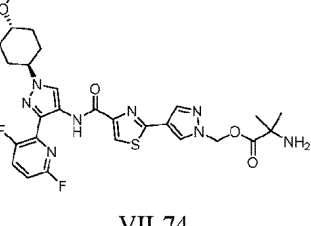
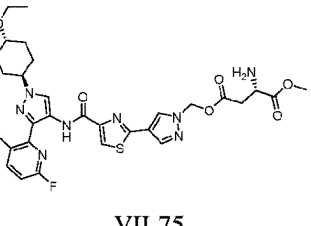
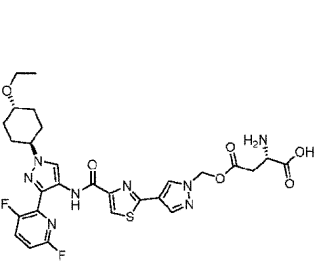
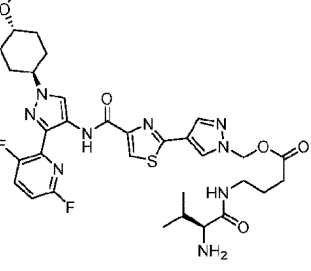
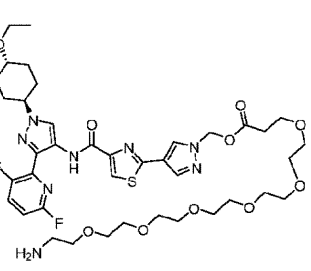
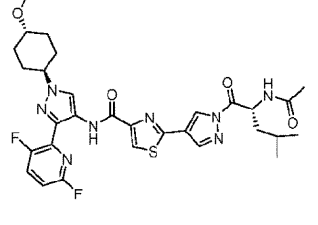
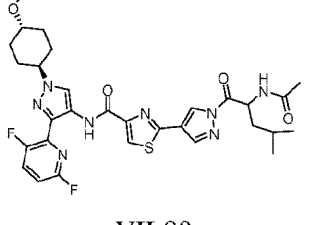
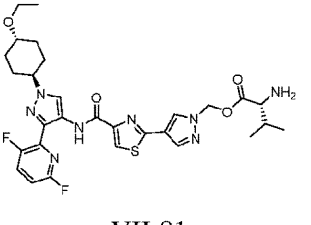
10

20

30

40

50

 VII-67	 VII-68	 VII-69
 VII-70	 VII-71	 VII-72
 VII-73	 VII-74	 VII-75
 VII-76	 VII-77	 VII-78
 VII-79	 VII-80	 VII-81

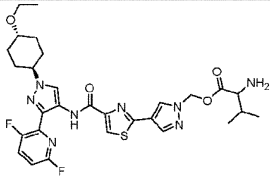
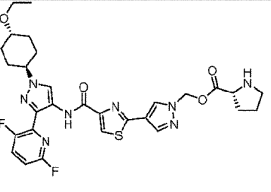
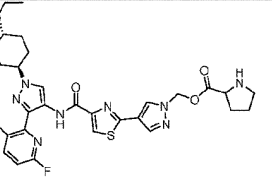
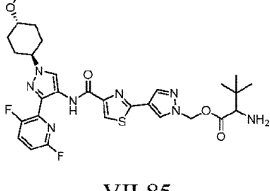
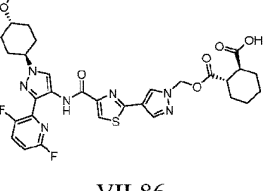
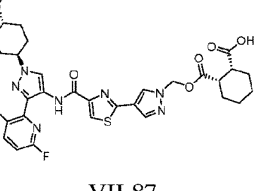
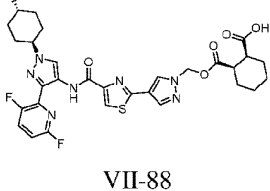
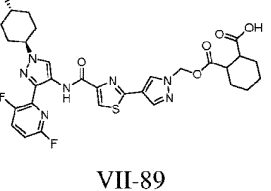
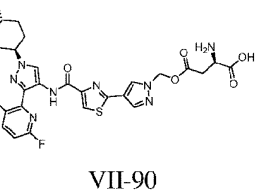
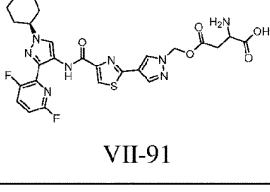
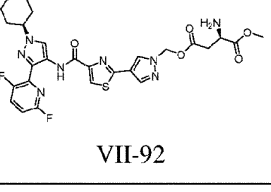
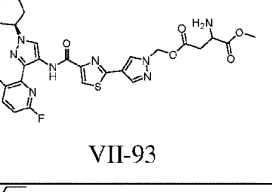
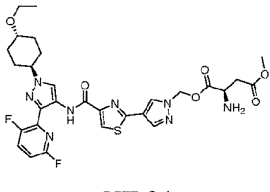
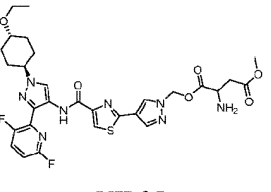
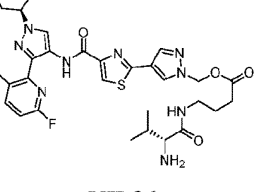
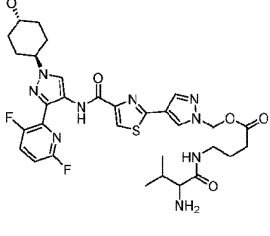
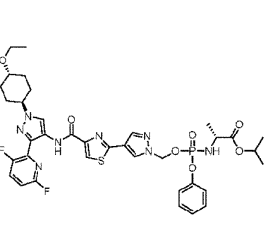
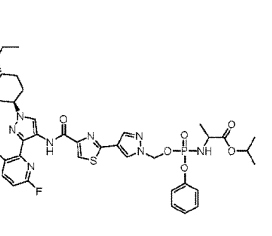
10

20

30

40

50

 VII-82	 VII-83	 VII-84
 VII-85	 VII-86	 VII-87
 VII-88	 VII-89	 VII-90
 VII-91	 VII-92	 VII-93
 VII-94	 VII-95	 VII-96
 VII-97	 VII-98	 VII-99

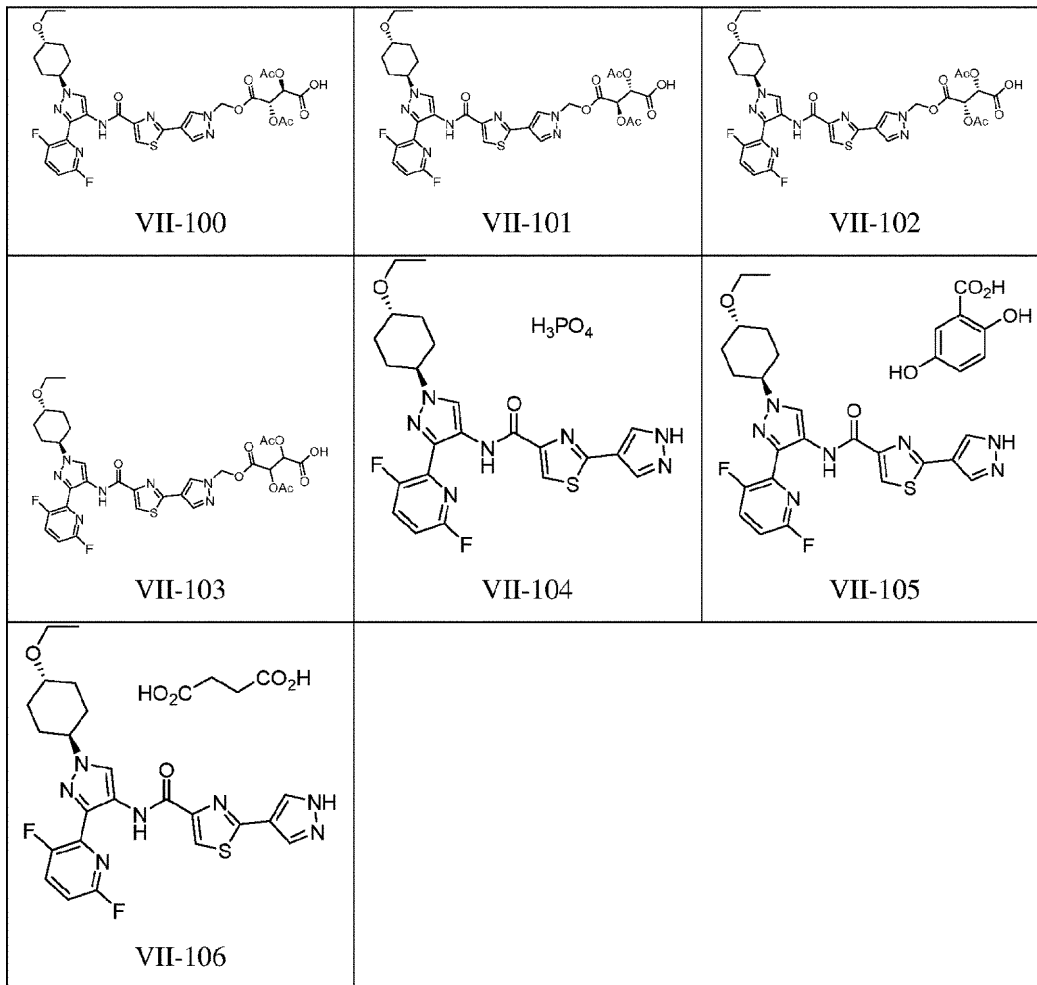
10

20

30

40

50



【 0 1 4 0 】

式 I で表される例示的な化合物としては、以下が挙げられる：

VII-1：N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

VII-2：（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル二水素ホスフェート；

VII-3：ジ-tert-ブチル（（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）ホスフェート；

VII-4：（4-（4-（（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチルホスフェート二ナトリウム塩；

VII-5：N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；

VII-6：2-（1-（アセチル-L-ロイシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミ

ド；

V I I - 7 : 1 - メチルシクロプロピル 4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート；

V I I - 8 : 1 - (イソブチリルオキシ) エチル 4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート；

V I I - 9 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - ((5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド；

V I I - 10 : 2 - モルホリノエチル 4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート；

V I I - 11 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドヘミ酒石酸塩；

V I I - 12 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド；

V I I - 13 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - ((3 - モルホリノプロピル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド；

V I I - 14 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - ((3 - (ジメチルアミノ) プロピル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド；

V I I - 15 : 3 - モルホリノプロピル 4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート；

V I I - 16 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル L - バリネート塩酸塩；

V I I - 17 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル L - プロリネート塩酸塩；

V I I - 18 : 1 - (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル二水素ホスフェート；

V I I - 19 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カル

10

20

30

40

50

バモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチルグリシネート塩酸塩;

VII-20: 1-(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) エチルホスフェートニナトリウム塩;

VII-21: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル(S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノエート塩酸塩;

VII-22: 2-(1-アセチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VII-23: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩;

VII-24: 4-(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メトキシ)-4-オキソブタン酸;

VII-25: メチル4-(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) -4-オキソブタノエート;

VII-26: N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(2-モルホリノアセチル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VII-27: N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド;

VII-28: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル2-モルホリノアセテート;

VII-29: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチルL-バリネート;

VII-30: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチルL-バリネートベンゼンスルホネート;

VII-31: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチルL-バリネートメシレート;

VII-32: 2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチル4-(4-(4-(3

10

20

30

40

50

－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－オキソブタノエート；

V I I－３３：１－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）４－メチルＬ－アスパルテート塩酸塩；

V I I－３４：メチルＮ－（２－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－オキソエチル）－Ｎ－メチルグリシネート；

10

V I I－３５：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート；

V I I－３６：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエートベンゼンスルホネート；

V I I－３７：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル４－（モルホリノメチル）ベンゾエート；

20

V I I－３８：４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）１－メチルＬ－アスパルテート塩酸塩；

V I I－３９：（１Ｒ，２Ｒ）－２－（（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）カルボニル）シクロヘキサン－１－カルボン酸；

30

V I I－４０：（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエートメシレート；

V I I－４１：（Ｓ）－２－アミノ－４－（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸塩酸塩；

V I I－４２：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；

40

V I I－４３：Ｎ－（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；

V I I－４４：tert－ブチル（１－（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリ

50

ジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)水素ホスフェート酢酸ナトリウム塩;

VII-45: (4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルイソプロピルカーボネート;

VII-46: (4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルジ((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル)ホスフェート;

VII-47: 1-(4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)4-メチルL-アスパルテート;

VII-48: 1-(4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)4-メチルL-アスパルテートベンゼンスルホネート;

VII-49: 1-(4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル二水素ホスフェートトリス塩;

VII-50: (4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルグリシネートベンゼンスルホネート;

VII-51: 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル4-(4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-オキソブタノエートベンゼンスルホネート;

VII-52: 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル4-(4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-オキソブタノエートコハク酸塩;

VII-53: (2R, 3R)-2, 3-ジアセトキシ-4-(4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸;

VII-54: (4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルアセテート;

VII-55: 4-(4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)1-メチルL-アスパルテートベンゼンスルホネート;

VII-56: 4-(4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸トリス塩;

10

20

30

40

50

V I I - 5 7 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル 4 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド) ブタノエート塩酸塩 ;

V I I - 5 8 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

V I I - 5 9 : 2 - (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 ;

10

V I I - 6 0 : (((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メトキシ) (ヒドロキシ) ホスホリル) オキシ) メチルイソプロピルカーボネート ;

V I I - 6 1 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル 1 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ヘキサオキサヘンイコサン - 2 1 - オエート塩酸塩 ;

V I I - 6 2 : イソプロピル ((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート ;

20

V I I - 6 3 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル二水素ホスフェートトリス塩 ;

V I I - 6 4 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩 ;

30

V I I - 6 5 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホネート ;

V I I - 6 6 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドタートレート ;

V I I - 6 7 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドナトリウム塩 ;

V I I - 6 8 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドヘミシトレート ;

40

V I I - 6 9 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル二水素ホスフェートジトリス塩 ;

V I I - 7 0 : ベンジル ((S) - 1 - (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバメート ;

50

- V I I - 7 1 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル L - プロリネート ;
- V I I - 7 2 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチルグリシネート ;
- V I I - 7 3 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル (R) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノエート ;
- V I I - 7 4 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノエート ;
- V I I - 7 5 : 4 - ((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) 1 - メチル L - アスパルテート ;
- V I I - 7 6 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メトキシ) - 4 - オキソブタン酸 ;
- V I I - 7 7 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル 4 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド) ブタノエート ;
- V I I - 7 8 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル 1 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ヘキサオキサヘンイコサン - 2 1 - オエート ;
- V I I - 7 9 : 2 - (1 - (アセチル - D - ロイシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;
- V I I - 8 0 : 2 - (1 - (アセチルロイシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;
- V I I - 8 1 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル D - バリネート ;
- V I I - 8 2 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチルバリネート ;
- V I I - 8 3 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル D - プロリネート ;
- V I I - 8 4 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 -

10

20

30

40

50

V I I - 9 7 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル 4 - (2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド) ブタノエート ;

V I I - 9 8 : イソプロピル ((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - D - アラニネート ;

V I I - 9 9 : イソプロピル ((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アラニネート ;

V I I - 1 0 0 : (2 R , 3 S) - 2 , 3 - ジアセトキシ - 4 - ((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メトキシ) - 4 - オキソブタン酸 ;

V I I - 1 0 1 : (2 S , 3 R) - 2 , 3 - ジアセトキシ - 4 - ((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メトキシ) - 4 - オキソブタン酸 ;

V I I - 1 0 2 : (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジアセトキシ - 4 - ((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メトキシ) - 4 - オキソブタン酸 ;

V I I - 1 0 3 : 2 , 3 - ジアセトキシ - 4 - ((4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メトキシ) - 4 - オキソブタン酸 ;

V I I - 1 0 4 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドホスフェート ;

V I I - 1 0 5 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドゲンチセート ; 又は

V I I - 1 0 6 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミドスクシネート .

【 0 1 4 1 】

I I I . 合成

A . 式 I で表されるピリミジンジアミン化合物の合成

本明細書に記載される 2 , 4 - ピリミジンジアミン化合物は、市販の出発材料及び／又は従来の合成方法によって調製される出発材料を用いて、様々な異なる合成経路によって合成され得る。本明細書に記載される 2 , 4 - ピリミジンジアミン化合物及びプロドラッグを合成するように日常的に適合され得る好適な例示的な方法が、米国特許第 5 , 9 5 8 , 9 3 5 号明細書に見出され、その開示内容が参照により本明細書に援用される。多くの 2 , 4 - ピリミジンジアミン化合物及びプロドラッグ、並びにこれらの中間体の合成を説明する特定の例が、2003 年 1 月 31 日に出願された米国特許出願第 10 / 3 5 5 , 5 4 3 号明細書 (米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 2 9 9 0 2 A 1 号明細書) に記載され、その内容が参照により本明細書に援用される。活性な 2 , 4 - 置換ピリミジンジアミン化合物を合成するように日常的に使用及び／又は適合され得る好適な例示的な方法はまた

10

20

30

40

50

、2003年1月31日に出願された国際出願番号PCT/US03/03022号明細書（国際公開第03/063794号パンフレット）、2003年7月29日に出願された米国特許出願第10/631,029号明細書、国際出願番号PCT/US03/24087号明細書（国際公開第2004/014382号パンフレット）、2004年7月30日に出願された米国特許出願第10/903,263号明細書及び国際出願番号PCT/US2004/24716号明細書（国際公開第005/016893号パンフレット）に見出され、その開示内容が参照により本明細書に援用される。本明細書に記載される化合物（プロドラッグを含む）の全てが、これらの方法の日常的な適合によって調製され得る。

【0142】

本明細書に記載される2,4-置換ピリミジンジアミンのための特定の例示的な合成方法はまた、以下の実施例1に記載されている。当業者はまた、本明細書に記載されるさらなる2,4-置換ピリミジンジアミンの合成のためにこれらの実施例を容易に適合させることができるであろう。

【0143】

本明細書に記載される2,4-ピリミジンジアミン化合物を合成するのに使用され得る様々な例示的な合成経路が、以下のスキーム(I) - (VII)に示される。これらの方法は、本明細書に記載される2,4-置換ピリミジンジアミン化合物を合成するために日常的に適合され得る。各反応工程の後、生成物は、精製され得、又は化学的性質に応じて、精製なしで次の工程に使用され得る。

【0144】

例えば、化合物は、以下のスキーム(I)に示されるように、置換又は無置換ウラシルから合成され得る。スキーム(I)において、環A、 R^5 、 $(R^2)_p$ 、X、Y、 Z^1 、及び Z^2 は、ピリミジンジアミン化合物について定義される通りである。スキーム(I)によれば、ウラシルA-1が、標準的な条件下で、標準的なハロゲン化剤、例えばPOCl₃（又は他の標準的なハロゲン化剤）を用いて2位及び4位でジハロゲン化されて、2,4-ジクロロピリミジンA-2が得られる。ピリミジンジアミンA-2中の R^5 置換基に応じて、C4位における塩化物が、C2位における塩化物より求核剤に対してより反応性である。この反応性の差を利用して、まず、2,4-ジクロロピリミジンA-2を、1当量のアミンA-3と反応させて、4N-置換-2-クロロ-4-ピリミジンアミンA-4を得て、続いてアミンA-5と反応させて、式A-6の2,4-ピリミジンジアミン（式Iの化合物、ここで、 R^3 及び R^4 のそれぞれはHである）を得ることによって、2,4-ピリミジンジアミンIを合成することができる。式Iの化合物（ここで、ピリミジンのC2及びC4におけるNH基のいずれか又は両方が置換される）は、例えば、NH基のアルキル化によって作製され得る。

10

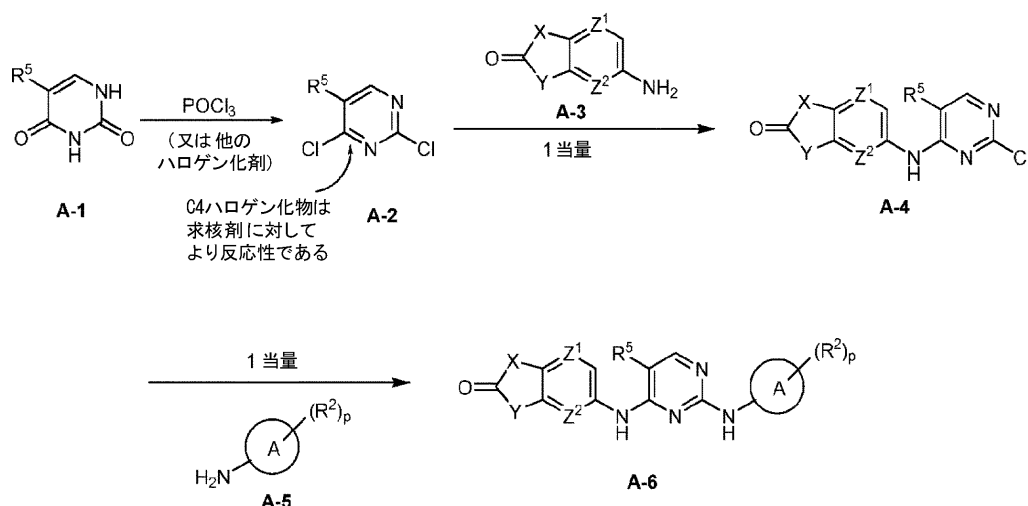
20

30

40

50

スキーム (I)



【0145】

典型的に、C 4 ハロゲン化物は、スキームに示されるように、求核剤に対してより反応性である。しかしながら、当業者によって認識されるように、R⁵ 置換基の属性は、その反応性を変化させ得る。例えば、R⁵ がトリフルオロメチルである場合、4 N-置換-4-ピリミジンアミン A-4 及び対応する 2 N-置換-2-ピリミジンアミンの 50 : 50 混合物が得られる。反応の位置選択性は、当技術分野において周知であるように、溶媒及び他の合成条件（温度など）を調整することによって制御され得る。

【0146】

スキーム (I) に示される反応は、反応混合物がマイクロ波によって加熱される場合、より迅速に進行し得る。この方法で加熱する場合、以下の条件が使用され得る：密閉管（20 バールの圧力で）中で Smith Reactor (Personal Chemistry, Uppsala, Sweden) において、5 ~ 20 分間にわたってエタノール中で 175 °C に加熱する。

【0147】

ウラシル A-1 出発材料は、商業的供給源から購入され、又は有機化学の標準的な技術を用いて調製され得る。スキーム (I) において出発材料として使用され得る市販のウラシルとしては、例として、これらに限定されるものではないが、ウラシル (Aldrich #13, 078-8; CAS Registry 66-22-8); 5-ブロモウラシル (Aldrich #85, 247-3; CAS Registry 51-20-7); 5-フルオロウラシル (Aldrich #85, 847-1; CAS Registry 51-21-8); 5-ヨードウラシル (Aldrich #85, 785-8; CAS Registry 696-07-1); 5-ニトロウラシル (Aldrich #85, 276-7; CAS Registry 611-08-5); 5-(トリフルオロメチル)-ウラシル (Aldrich #22, 327-1; CAS Registry 54-20-6) が挙げられる。さらなる 5-置換ウラシルが、Canada, Inc. (Edmonton, CA) 及び/又は Interchim (Cedex, France) の一般的な中間体から入手可能であるか、又は標準的な技術を用いて調製され得る。好適な合成方法を教示する Myriad textbook の参照が以下に示される。

【0148】

アミン A-3 及び A-5 は、商業的供給源から購入され得、又は、代わりに、標準的な技術を用いて合成され得る。例えば、好適なアミンが、標準的な化学を用いてニトロ前駆体から合成され得る。特定の例示的な反応が、実施例の項に示される。Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison We

sley Longman, Ltd. and John Wiley & Sons, Inc.
も参照されたい。

【0149】

当業者は、ある場合に、アミンA-3及びA-5及び／又はウラシルA-1における置換基Xが、合成中に保護を必要とする官能基を含み得ることを認識するであろう。使用される任意の保護基の属性は、保護される官能基の属性に依存し、当業者に明らかであろう。適切な保護基、並びにそれらの結合及び除去のための合成手法を選択するための指針が、例えば、Green & Wutsに見出される。

【0150】

したがって、保護基は、分子中の反応性官能基に結合されるとき、官能基の反応性を遮蔽し、低下させ、又は防止する原子団を指す。典型的に、保護基は、合成の過程において、必要に応じて選択的に除去され得る。保護基の例は、Green & Wuts及びHarrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NYに見出される。代表的なアミノ保護基としては、これらに限定されるものではないが、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリルエタンスルホニル（「TES」）、トリチル及び置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチロキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロベラトリロキシカルボニル（「NVOC」）などが挙げられる。代表的なヒドロキシル保護基としては、これらに限定されるものではないが、ヒドロキシル基が、酢酸エステル及び安息香酸エステルを形成するようにアシル化されるか、又はベンジル及びトリチルエーテル、並びにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテルを形成するようにアルキル化されるもの（例えば、TMS又はTIPS基）及びアリルエーテルが挙げられる。

【0151】

出発材料として5-フルオロウラシル（Aldrich #32, 937-1）を用いるスキーム（I）の特定の実施形態は、以下のスキーム（Ia）に示される。スキーム（Ia）において、環A、 $(R^2)_p$ 、X、Y、Z¹、及びZ²は、スキーム（I）について前に定義される通りである。化合物A-10、2N, 4N-二置換-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミンが、2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンA-8（市販されているか、又は例えばウラシルから出発して、例えばPOCl₃で脱ハロゲン化しながら、示されるように、A-7から作製される）を、最適には、1当量のアミンA-3と反応させて、2-クロロ-N4-置換-5-フルオロ-4-ピリミジンアミンA-9と得た後、1当量以上のアミンA-5、典型的に約1.1当量のA-5～約2当量のA-5との反応によって得られる。

10

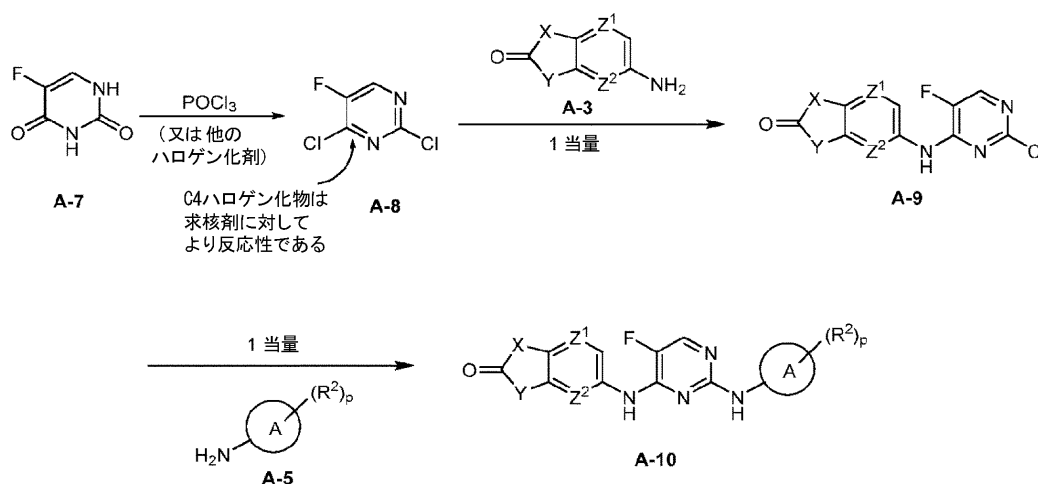
20

30

40

50

スキーム (la)



10

【0152】

上述される合成スキームの多くは、保護基の使用を示さないが、当業者は、ある場合に、特定の置換基、例えば、 R^2 及び／又は他の基が、保護を必要とする官能基を含み得ることを認識するであろう。使用される保護基の正確な属性は、特に、保護される官能基の属性及び特定の合成スキームにおいて使用される反応条件に依存し、当業者に明らかであろう。特定の用途に好適な保護基、それらの結合及び除去を選択するための指針が、例えば、Green & Wutsに見出される。

20

【0153】

本明細書に記載されるプロドラッグは、上記の方法の日常的な調節によって調製され得る。或いは、このようなプロドラッグは、好適に保護された2,4-ピリミジンジアミンを、所望のプロ基を付加するための好適な試薬と反応させることによって調製され得る。このような反応を行うため及び生成物を脱保護して本明細書に記載されるプロドラッグを得るための条件は、周知である。

【0154】

一般に、ピリミジンを合成するのに有用な方法を教示するMyriadの参照、並びにスキーム(I)～(VII)に記載される出発材料は、当技術分野において公知である。特定の指針については、読者は、Brown, D. J., "The Pyrimidines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement I (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement II (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 52 (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New Yo

30

40

50

20

B. 化合物 B-I 及び B-II の合成

30



50

プロパー-2-イニルオキシ)ニトロベンゼンを、吸引ろ過によって白色の固体(1.12 g)として単離した。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.22(d, J=9.0 Hz, 2H)、7.05(d, J=9.0 Hz, 2H)、4.80(d, J=2.4 Hz, 2H)、2.59(t, J=2.4 Hz, 1H)。

【0157】

4-(プロパー-2-イニルオキシ)ニトロベンゼン(0.910 g、5.13 mmol)、鉄(1.42 g、25.3 mmol)、及びNH₄Cl(0.719 g、12.8 mmol)を、15分間にわたって70℃で、EtOH/水(1:1、55 mL)中で激しく攪拌した。反応混合物を、珪藻土に通して高温でろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中10%の2Nのアンモニア性メタノール中で懸濁させ、超音波処理し、珪藻土に通してろ過した。濃縮により、4-(プロパー-2-イニルオキシ)アニリンを油として得て、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR(CDCl₃): δ 6.82(d, J=8.7 Hz, 2H)、6.64(d, J=8.7 Hz, 2H)、4.61(d, J=2.4 Hz, 2H)、2.50(t, J=2.4 Hz, 1H)。

【0158】

4-(プロパー-2-イニルオキシ)アニリン(0.750 g、5.10 mmol)及び2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(1.27 g、0.760 mmol、Milwaukee (Wisconsin, USA)のSigma-Aldrichから市販されている)を、18時間にわたって室温で、MeOH/水(4:1、35 mL)中で攪拌した。反応混合物を、EtOAc(200 mL)で希釈し、1NのHCl(50 mL)及び塩水(50 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:ヘキサン(1:10)への勾配にかけたヘキサン)によって精製して、2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミンを薄茶色の固体(0.514 g)として得た。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.03(d, J=2.7 Hz, 1H)、7.53(d, J=8.7 Hz, 2H)、7.02(d, J=8.7 Hz, 2H)、6.86(s, 1H)、4.71(d, J=2.4 Hz, 2H)、2.55(t, J=2.4 Hz, 1H); LCMS: 純度: 99%; MS(m/e): 279(MH⁺)。

【0159】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミン(0.514 g、1.85 mmol)、3-(アミノスルホニル)-4-メチルアニリン(0.689 g、3.70 mmol、市販の2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミドの反応によって作製され、又は後述されるように合成される)、及びトリフルオロ酢酸(0.186 mL、2.41 mmol)を、密閉バイアル中でiPrOH(6.0 mL)と組み合わせて、100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、1NのHCl(80 mL)で希釈した。N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン(B-I)を、吸引ろ過によって白色の固体(0.703 g)として単離した。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 10.08(bs, 2H)、8.19(d, J=4.5 Hz, 1H)、7.89(s, 1H)、7.74(dd, J=2.4 and 8.4 Hz, 1H)、7.58(d, J=8.7 Hz, 2H)、7.32(bs, 2H)、7.23(d, J=8.4 Hz, 1H)、6.97(d, J=8.4 Hz, 2H)、4.79(d, J=2.1 Hz, 2H)、3.59-3.55(m, 1H)、2.53(s, 3H); LCMS: 純度: 97%; MS(m/e): 428(MH⁺)。

【0160】

B-II: 5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン、B-I、(0.200 g、0.467 mmol)、DMAP (40 mg、0.33 mmol) 及びトリエチルアミン (0.118 mL、0.847 mmol) を、THF (6.0 mL) 中で撹拌した。プロピオン酸無水物 (0.180 mL、1.40 mmol) を溶液に滴下して加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (5×25 mL) 及び塩水 (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、蒸発させた。残渣を酢酸エチル (25 mL) 中で懸濁させ、超音波処理し、固体をろ過によって収集して、5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン、B-II、(0.20 g) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.01 (s, 1H)、9.44 (s, 1H)、9.26 (s, 1H)、8.16 (d, J=2.4 Hz, 1H)、8.06 (dd, J=0.3 and 3.3 Hz, 1H)、8.00 (dd, J=2.1 and 7.8 Hz, 1H)、7.69 (d, J=8.7 Hz, 2H)、7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.95 (d, J=8.7 Hz, 2H)、4.77 (d, J=2.1 Hz, 2H)、3.56 (t, J=2.1 Hz, 1H)、2.49 (s, 3H)、2.24 (q, J=7.2 Hz, 2H)、0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H) ; LCMS : 純度 : 98% ; MS (m/e) : 484 (MH⁺) .

10

【0161】

20

B-II I : 5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミンモノナトリウム塩

5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロパー-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン、B-II、(0.125 g、0.258 mmol) を、アセトニトリル (1.5 mL) 及び水 (1.5 mL) 中で懸濁させ、氷浴中で冷却した。1 NのNaOH水溶液 (0.260 mL) を滴下して加えた。反応混合物を透明になるまで撹拌し、ガラスウールに通してろ過し、凍結乾燥させて、B-II Iのナトリウム塩を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.17 (bs, 2H)、8.01 (d, J=3.6 Hz, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.78-7.69 (m, 3H)、6.99-6.92 (m, 3H)、4.76 (d, J=2.1 Hz, 1H)、2.43 (s, 3H)、1.95 (q, J=7.2 Hz, 2H)、0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H) ; LCMS : 純度 : 98% ; MS (m/e) : 484 (MH⁺) .

30

【0162】

以下の化合物を、上記のものと同様の方法で作製した。

【0163】

B-IV : 5-フルオロ-N2-[4-メチル-3-(N-プロピオニルアミノスルホニル)フェニル]-N4-[4-(2-プロピニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミンカリウム塩

40

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.16 (s, 1H)、9.14 (s, 1H)、8.01 (d, J=3.6 Hz, 1H)、7.85 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.75-7.70 (m, 3H)、6.97-6.92 (m, 3H)、4.76 (d, J=1.8 Hz, 2H)、3.55 (t, J=2.4 Hz, 1H)、2.42 (s, 3H)、1.91 (q, J=7.5 Hz, 2H)、0.85 (t, J=7.5 Hz, 3H) ; LCMS : 純度 : 97% ; MS (m/z) : 484 (親、MH⁺) .

【0164】

B-V : 5-フルオロ-N2-[4-メチル-3-(N-プロピオニルアミノスルホニル)フェニル]-N4-[4-(2-プロピニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミンカルシウム塩

50

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.16 (s, 2H)、8.00 (d, $J=3.6$ Hz、1H)、7.88 (d, $J=1.8$ Hz、1H)、7.75–7.69 (m, 3H)、6.97–6.92 (m, 3H)、4.76 (d, $J=1.8$ Hz、2H)、3.55 (t, $J=2.1$ Hz、1H)、2.43 (s, 3H)、1.94 (q, $J=7.5$ Hz、2H)、0.87 (t, $J=7.5$ Hz、3H) ; LCMS : 純度 : 98% ; MS (m/z) : 484 (親、 MH^+) .

【0165】

B-VI : 5-フルオロ-N2-[4-メチル-3-(N-プロピオニルアミノスルホニル)フェニル]-N4-[4-(2-プロピニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミンアルギニン塩

^1H NMR (D_2O) : δ 7.61 (d, $J=3.9$ Hz、1H)、7.57–7.55 (m, 1H)、7.36–7.31 (m, 1H)、7.12 (d, $J=8.7$ Hz、2H)、6.88 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、6.72 (d, $J=9.0$ Hz、2H)、4.77–4.75 (m, 2H)、3.60 (t, $J=6.0$ Hz、1H)、3.09 (t, $J=6.9$ Hz、2H)、2.84–2.81 (m, 1H)、2.35 (s, 3H)、2.03 (q, $J=5.7$ Hz、2H)、1.80–1.72 (m, 2H)、1.61–1.48 (m, 2H)、0.855 (t, $J=7.5$ Hz、3H) ; LCMS : 純度 : 98% ; MS (m/z) : 484 (親、 MH^+) .

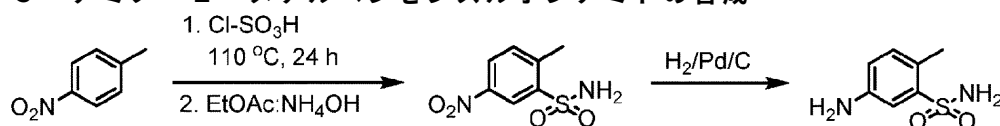
【0166】

B-VII : 5-フルオロ-N2-[4-メチル-3-(N-プロピオニルアミノスルホニル)フェニル]-N4-[4-(2-プロピニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジンコリン塩

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.16 (s, 2H)、8.00 (d, $J=3.6$ Hz、1H)、7.85 (d, $J=1.8$ Hz、1H)、7.75–7.69 (m, 3H)、6.97–6.90 (m, 3H)、5.27 (t, $J=4.8$ Hz、1H)、4.76 (d, $J=1.8$ Hz、2H)、3.86–3.77 (m, 2H)、3.56–3.54 (m, 1H)、3.40–3.54 (m, 2H)、3.08 (s, 9H)、2.42 (s, 3H) ; LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/z) : 484 (親、 MH^+) .

【0167】

5-アミノ-2-メチルベンゼンスルホンアミドの合成



4-メチルニトロベンゼン (20 mmol) を、0℃で、クロロスルホン酸 (5.29 mL、80 mmol) で処理し、次に、均一な溶液を室温にした後、それを110℃で24時間攪拌した。次に、得られたスラリーを氷水 (100 g) に注ぎ、ジエチルエーテル (3×75 mL) で抽出し、有機相を水 (75 mL) で洗浄し、次に、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。次に、溶媒を減圧下で除去して、粗塩化スルホニルを得て、それを酢酸エチルに取り込み、室温で一晩、水酸化アンモニウムと共に攪拌した。酢酸エチル層を分離した後、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に、溶媒を減圧下で除去した。得られた油を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン、次に、ヘキサン中10%、20%、50%までの酢酸エチルによって精製して、3-アミノスルホニル-4-メチルニトロベンゼン、LCMS : 純度 : 95% ; MS (m/e) : 217 (MH^+) を得た。

【0168】

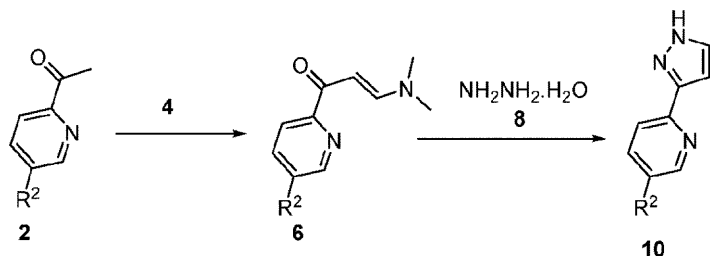
ジクロロメタン及びメタノール中の3-アミノスルホニル-4-メチルニトロベンゼンの溶液に、10%のPd/Cを加え、混合物を、水素雰囲気下で、50 psiで15分間振とうした。混合物を、珪藻土に通してろ過し、ろ過ケーキをメタノールで洗浄した。組み合わせられた有機溶媒を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それを、フラッシュカラム

クロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：1）によってさらに精製して、5-アミノ-2-メチルベンゼンスルホンアミド、LCMS：純度：87%；MS（m/e）：187（MH⁺）を得た。

【0169】

C. ピラゾール化合物の合成

開示されるピラゾール化合物は、有機合成の当業者によって理解されるように、以下に例示されるように調製され得。例示的な合成は、スキームVIIIIに従う以下の第1の反応工程を含み得る：

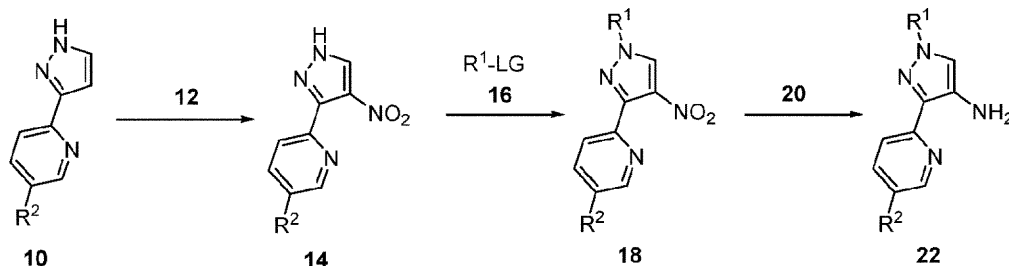


スキーム VIII

アセチル化合物 2 を、反応を促進するのに好適な温度で、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 4 と反応させて、中間化合物 6 を形成する。好適な温度は、典型的に、85℃～130℃である。次に、中間化合物 6 を、ヒドラジン水和物 8 と反応させて、ピラゾール化合物 10 を形成する。反応は、好適な溶媒、例えば、エタノール、メタノール又はイソプロパノールなどのアルコール中で行われ、典型的に、例えば還流させるように加熱される。

【0170】

例示的な合成の第2の反応工程が、スキームIXに従って以下に示される：



スキーム IX

化合物 10 を、好適な硝化試薬又は試薬 12 の混合物を用いて硝化して、化合物 14 を形成する。好適な硝化条件は、任意選択的に硫酸の存在下で、化合物 10 を硝酸、例えば発煙硝酸と反応させることを含む。典型的に、化合物 10 及び硝酸をゆっくりと一方から他方へと加えた。氷浴などによる冷却を用いて、反応温度を、約 0℃～50℃未満、0℃～20℃、又は 0℃～10℃などの好適な範囲内に維持し得る。添加が完了した後、反応が実質的に完了するまで、反応を進行させ、室温に温めて、反応を促進し得る。任意選択的に、さらなる硝化試薬、又は硝化試薬の混合物を加えて、反応を完了するまで進行させるのを促進し得る。次に、反応を、水及び／又は氷の添加などによってクエンチし、生成物を、水溶液から分離又は抽出し、必要に応じて精製した。本明細書に開示される任意の反応から生成物を精製するのに好適な精製技術としては、これらに限定されるものではないが、結晶化、蒸留及び／又はクロマトグラフィーが挙げられる。

【0171】

スキームIXを参照して続けると、次に、化合物 14 を、化合物 16 と反応させて、化合物 18 を形成する。化合物 16 は、所望の R¹ 部分及び好適な脱離基、LG を含む。好適な脱離基としては、化合物 14 への R¹ 部分の付加を促進するために脱離基として作用

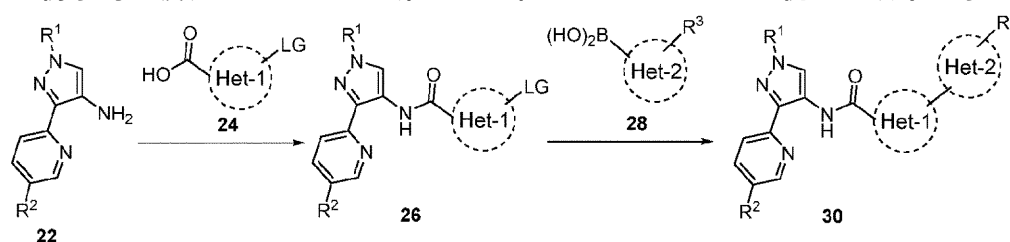
する任意の基が挙げられる。好適な脱離基としては、これらに限定されるものではないが、ハロゲン、典型的に、ブromo、クロロ又はヨード、及びトシレート又はメシレート基が挙げられる。化合物 14 を、好適な溶媒中で、及び典型的に塩基の存在下で、化合物 16 と反応させる。好適な溶媒としては、反応を促進する任意の溶媒、例えば非プロトン性溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、これらに限定されるものではないが、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、塩素化溶媒、例えば、ジクロロメタン及びクロロホルム、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、又はこれらの組合せが挙げられる。好適な塩基としては、反応を促進する任意の塩基、例えば水素化物、典型的に、水素化ナトリウム、又はカーボネート、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸セシウムが挙げられる。反応物は、必要に応じて、50℃、100℃又はそれ以上に加熱され得、又は反応物は、室温で進行し得る。次に、化合物 18 を、反応混合物から単離し、必要に応じて精製する。

【0172】

次に、化合物 18 を、ニトロ部分をアミンへと還元するのに好適な還元剤 20 と反応させる。好適な還元剤としては、これらに限定されるものではないが：触媒、例えばパラジウム触媒の存在下で、水素ガス；任意選択的に、触媒、例えばニッケル触媒の存在下で、ホウ化水素、例えば水素化ホウ素ナトリウム；酢酸中の亜鉛金属；又は水又は水及び酸中の鉄粉末が挙げられる。特定の実施形態において、水素ガスが、パラジウム炭素触媒の存在下で、及び好適な溶媒、例えば酢酸エチル又はメタノール中で使用される。一部の実施形態において、還元剤及び／又は技術の組合せが使用される。例えば、還元は、最初に、第 1 の還元剤及び／又は技術を含む第 1 の方法を用いて行われ得るが、生成物の混合物をもたらす。第 1 の方法は、繰り返されてもよく、及び／又は、第 2 の還元剤及び／又は技術を含む第 2 の方法が行われ得る。LC-MS、TLC 又は HPLC などの分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物 22 を単離し、必要に応じて精製する。

【0173】

例示的な反応シーケンスの第 3 の工程が、スキーム X に従って以下に示される：



スキーム X

化合物 22 を、カルボン酸 24 と反応させて、化合物 26 を形成する。カルボン酸 24 を、任意の好適な方法によって活性化し、次に、化合物 22 におけるアミンと反応させる。好適な活性化方法としては、これらに限定されるものではないが：塩化チオニルによる処理によって；1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)及び塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)による処理によって；カルボニルジイミダゾール(CDI)による処理によって；又はカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)若しくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)による処理によって、酸塩化物を形成することが挙げられる。

【0174】

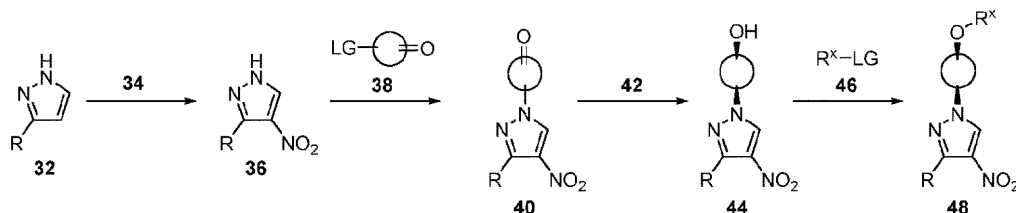
次に、2つの環の間で結合を形成するのに好適な任意のカップリング反応を用いて、化合物 26 を、化合物 28 とカップリングさせて、化合物 30 を形成する。上記の実施例において、ボロン酸カップリングが示され、ここで、化合物 26 における脱離基 LG は、典

型的に、ブロモ又はヨードである。他の好適なカップリング官能基としては、トリアルキルスズ又はボロン酸エステルが挙げられる。カップリング反応は、典型的に、好適な触媒の存在下で進行する。ボロン酸カップリングについては、触媒は、典型的に、パラジウム触媒、例えば $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ 、酢酸パラジウム及びトリフェニルホスフィン、又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。反応は、塩基、例えばナトリウム、カリウム又は炭酸セシウムの存在下で行われ、好適な溶媒又は溶媒混合物、例えばジオキサン、ジオキサン/水又はDME/エタノール/水中で行われる。反応物は、好適な温度、例えば 50°C ~ 125°C 、典型的に約 100°C で加熱され得、及び/又は好適な期間、例えば1時間~3日間、6時間~24時間、又は12時間~18時間にわたって攪拌されて、反応を完了するまで進行させるのを促進し得る。次に、化合物30を、反応混合物から単離し、好適な技術によって精製する。

10

【0175】

代替的な例示的な合成は、スキームXIに従う以下の第1の反応工程を含み得る：



スキーム XI

20

化合物32を、好適な硝化試薬又は試薬34の混合物を用いて硝化して、化合物36を形成する。好適な硝化条件は、任意選択的に、硫酸の存在下で、化合物32を、硝酸、例えば発煙硝酸と反応させることを含む。典型的に、化合物32及び硝酸をゆっくりと一方から他方へと加えた。氷浴などによる冷却を用いて、反応温度を、約 0°C ~ 50°C 未満、 0°C ~ 20°C 、又は 0°C ~ 10°C などの好適な範囲内に維持し得る。添加が完了した後、反応が実質的に完了するまで、反応を進行させ、室温に温めて、反応を促進し得る。任意選択的に、さらなる硝化試薬、又は硝化試薬の混合物を加えて、反応を完了するまで進行させるのを促進し得る。次に、反応を、水及び/又は氷の添加などによってクエンチし、生成物を、水溶液から分離又は抽出し、必要に応じて精製した。本明細書に開示される任意の反応から生成物を精製するのに好適な精製技術としては、これらに限定されるものではないが、結晶化、蒸留及び/又はクロマトグラフィーが挙げられる。

30

【0176】

スキームXIを参照して続けると、次に、化合物36を、化合物38と反応させて、化合物40を形成する。化合物38は、所望の環、例えばシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル環、及び好適な脱離基、LGを含む。好適な脱離基としては、化合物36への環の付加を促進する脱離基として作用する任意の基が挙げられる。好適な脱離基としては、これらに限定されるものではないが、ハロゲン、典型的に、ブロモ、クロロ又はヨード、及びトシレート又はメシレート基が挙げられる。化合物36を、好適な溶媒及び典型的に塩基の存在下で、化合物38と反応させる。好適な溶媒としては、反応を促進する任意の溶媒、例えば非プロトン性溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、これらに限定されるものではないが、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、塩素化溶媒、例えば、ジクロロメタン及びクロロホルム、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、又はこれらの組合せが挙げられる。好適な塩基としては、反応を促進する任意の塩基、例えば水素化物、典型的に、水素化ナトリウム、又はカーボネート、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸セシウムが挙げられる。反応物は、必要に応じて、 50°C 、 100°C 又はそれ以上に加熱され得、又は反応物は、室温で進行し得る。次に、化合物40を、反応混合物から単離し、必要に応じて精製する。

40

【0177】

次に、化合物40を、カルボニル部分をヒドロキシルへと還元するのに好適な還元剤4

50

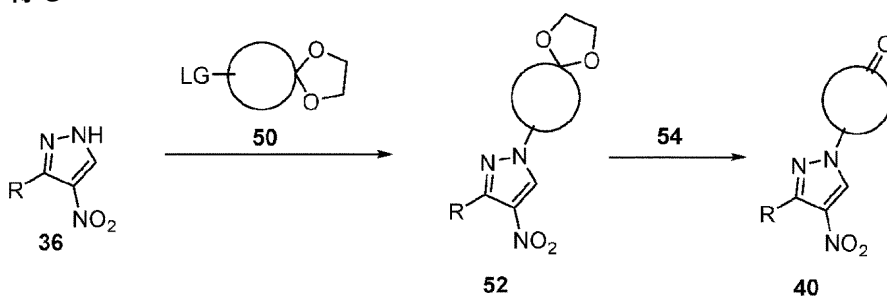
2と反応させる。好適な還元剤としては、これらに限定されるものではないが、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、又は水素化アルミニウムリチウムが挙げられる。反応は、反応を促進するのに好適な溶媒、例えばアルコール、特に、メタノール又はエタノール；THF；又はジエチルエーテル中で行われる。反応は、必要に応じて、例えば50℃、100℃以上に加熱され、例えば20℃未満、10℃未満、0℃未満又はそれ以下に冷却され得、又は反応は、室温で進行し得る。LC-MS、TLC又はHPLCなどの分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物44を単離し、必要に応じて、好適な技術、例えばカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0178】

任意選択的に、化合物44を、化合物46と反応させて、化合物48を形成する。化合物46は、所望のR^x部分及び好適な脱離基、LGを含む。好適な脱離基としては、化合物44へのR^x部分の付加を促進する脱離基として作用する任意の基が挙げられる。好適な脱離基としては、これらに限定されるものではないが、ハロゲン、典型的に、ブロモ、クロロ又はヨード、及びトシレート又はメシレート基が挙げられる。化合物44を、好適な溶媒及び典型的に塩基又は反応を促進する1つ又は複数の他の試薬の存在下で、化合物46と反応させる。好適な溶媒としては、反応を促進する任意の溶媒、例えば非プロトン性溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、これらに限定されるものではないが、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、塩素化溶媒、例えば、ジクロロメタン及びクロロホルム、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、又はこれらの組合せが挙げられる。好適な塩基又は反応を促進する試薬としては、これらに限定されるものではないが、トリフルオロメタンスルホン酸銀、2,6-ジ-*n*-ブチルピリジン、水素化ナトリウム、又はこれらの組合せが挙げられる。典型的に、化合物46を、反応物とゆっくりと組み合わせる。氷浴などによる冷却を用いて、反応温度を、約0℃～50℃未満、0℃～20℃、又は0℃～10℃などの好適な範囲内に維持し得る。添加が完了した後、反応が実質的に完了するまで、反応を進行させ、室温に温めてもよく、又は反応物を、反応を促進するために、例えば50℃、100℃以上に加熱してもよい。LC-MS、TLC又はHPLCなどの分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物48を、単離し、必要に応じて、好適な技術、例えばカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0179】

或いは、化合物40は、スキームXIIに従って、例示的な合成経路によって調製され得る：



スキームXIIに関して、化合物36を、化合物50と反応させて、化合物52を形成する。化合物50は、所望の環、例えばシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル環、好適な脱離基、LG、及び保護されたカルボニル部分、例えばアセタール又はケタールを含む。上記の実施例において、環状ケタール部分が示される。好適な脱離基としては、化合物36への環の付加を促進する脱離基として作用する任意の基が挙げられ、これらに限定されるものではないが、ハロゲン、典型的に、ブロモ、クロロ又はヨード、及びトシレート又はメシレート基が挙げられる。化合物36を、好適な溶媒及び典型的に塩基の存在下で、化合物50と反応させる。好適な溶媒としては、反応を促進する任意の溶媒

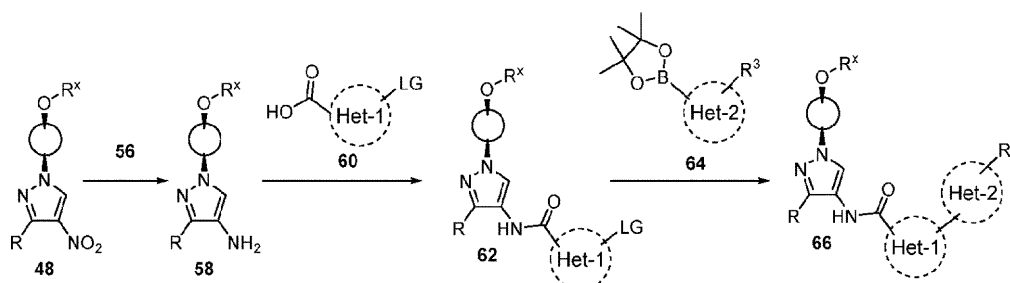
、例えば非プロトン性溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、これらに限定されるものではないが、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、塩素化溶媒、例えば、ジクロロメタン及びクロロホルム、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、又はこれらの組合せが挙げられる。好適な塩基としては、反応を促進する任意の塩基、例えば水素化物、典型的に、水素化ナトリウム、又はカーボネート、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸セシウムが挙げられる。反応物は、必要に応じて、50℃、100℃又はそれ以上に加熱され得、又は反応物は、室温で進行し得る。次に、化合物52を、反応混合物から単離し、必要に応じて、好適な技術、例えばカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0180】

次に、化合物52を、好適な試薬54と反応させて、化合物40を形成する。試薬54は、保護基を除去し、及び／又はカルボニル部分を形成するのに好適な任意の試薬であり得る。スキーム5に示される例示的な合成において、保護基は、環状ケタールであり、好適な試薬54としては、これらに限定されるものではないが、トシル酸ピリジニウム（PPTS）、パラトルエンスルホン酸、塩酸、又は酢酸が挙げられる。反応は、反応を促進するのに好適な溶媒又は溶媒の混合物、例えばアセトン、THF、酢酸、水、又はこれらの組合せ中で行われる。反応は、例えば50℃、100℃以上に、又は還流状態で加熱され得、必要に応じて、又は反応は、室温で進行し得る。次に、化合物40を、反応混合物から単離し、必要に応じて、好適な技術、例えばカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0181】

例示的な反応シーケンスの第2の工程が、スキームXIIIに従って以下に示される：



スキーム XIII

次に、化合物48を、ニトロ部分をアミンへと還元するのに好適な還元剤56と反応させる。所望の生成物化合物がヒドロキシル部分を含む特定の実施形態において、化合物44が、化合物48の代わりに使用され得る。好適な還元剤としては、これらに限定されるものではないが：触媒、例えばパラジウム触媒の存在下で、水素ガス；任意選択的に、触媒、例えばニッケル触媒の存在下で、ホウ化水素、例えば水素化ホウ素ナトリウム；酢酸中の亜鉛金属；又は水又は水及び酸中の鉄粉末が挙げられる。特定の実施形態において、水素ガスが、パラジウム炭素触媒の存在下で、及び好適な溶媒、例えば酢酸エチル又はメタノール中で使用される。一部の実施形態において、還元剤及び／又は技術の組合せが使用される。例えば、還元は、最初に、第1の還元剤及び／又は技術を含む第1の方法を用いて行われ得るが、生成物の混合物をもたらす。第1の方法が、繰り返されてもよく、及び／又は第2の還元剤及び／又は技術を含む第2の方法が行われ得る。LC-MS、TLC又はHPLCなどの分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物58を単離し、必要に応じて精製する。

【0182】

化合物58を、カルボン酸60と反応させて、化合物62を形成する。カルボン酸60を、任意の好適な方法によって活性化し、次に、化合物58におけるアミンと反応させる。好適な活性化方法としては、これらに限定されるものではないが：塩化チオニルによる処理によって；1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾ

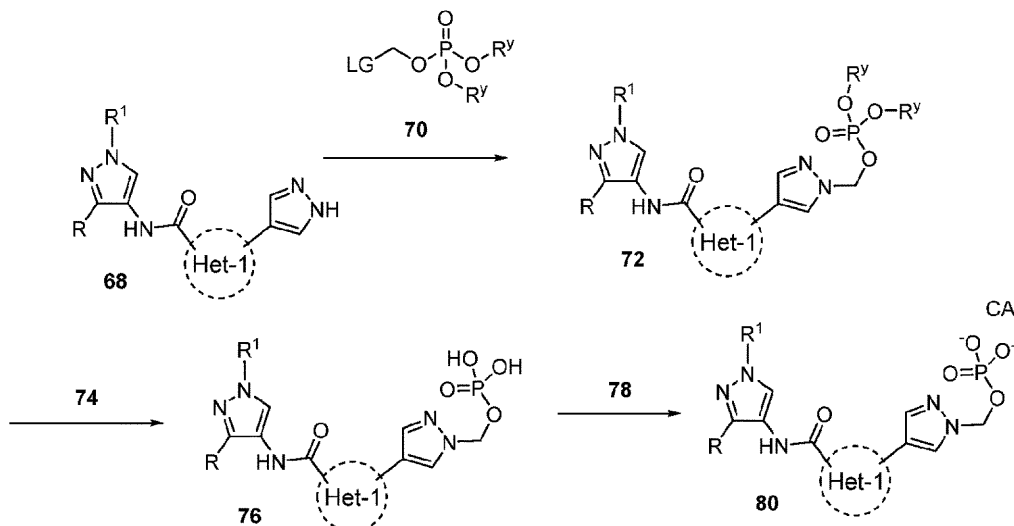
ロ〔４，５－ｂ〕ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）及び塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）による処理によって；カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）による処理によって；又はカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）若しくは１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ＥＤＣ）による処理によって、酸塩化物を形成することが挙げられる。

【０１８３】

次に、２つの環の間で結合を形成するのに好適な任意のカップリング反応を用いて、化合物６２を、化合物６４とカップリングさせて、化合物６６を形成する。上記の実施例において、ボロン酸エステルカップリングが示され、ここで、化合物６２における脱離基ＬＧは、典型的に、ブロモ又はヨードである。他の好適なカップリング官能基としては、トリアルキルスズ又はボロン酸が挙げられる。カップリング反応は、典型的に、好適な触媒の存在下で進行する。ボロン酸エステル又はボロン酸カップリングについては、触媒は、典型的に、パラジウム触媒、例えば $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ 、酢酸パラジウム及びトリフェニルホスフィン、又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）である。反応は、塩基、例えばナトリウム、カリウム又は炭酸セシウムの存在下で行われ、好適な溶媒又は溶媒混合物、例えばジオキサン、ジオキサン／水又はＤＭＥ／エタノール／水中で行われる。反応物は、好適な温度、例えば 50°C ～ 125°C 、典型的に約 100°C で加熱され得、及び／又は好適な期間、例えば１時間～３日間、６時間～２４時間、又は１２時間～１８時間にわたって攪拌されて、反応を完了するまで進行させるのを促進し得る。次に、化合物６６を、反応混合物から単離し、好適な技術によって精製する。

【０１８４】

特定の実施形態は、ホスフェート部分を含み得る。スキームＸＩＶは、特定のこのような実施形態の例示的な合成を示す：



スキーム XIV

化合物６８を、化合物７０と反応させて、化合物７２を形成する。化合物７０は、所望の R^y 部分及び好適な脱離基、ＬＧを含む。典型的な R^y 部分としては、これらに限定されるものではないが、脂肪族、例えばアルキル、典型的に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はｎ－ブチル；アリール；複素脂肪族；又は複素環式が挙げられる。２個の R^y 部分は、同一又は異なり得る。好適な脱離基としては、これらに限定されるものではないが、ハロゲン、典型的に、ブロモ、クロロ又はヨード、及びトシレート又はメシレート基が挙げられる。化合物６８を、好適な溶媒及び典型的に塩基の存在下で、化合物７０と反応させる。好適な溶媒としては、反応を促進する任意の溶媒、例えば非プロトン性溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、これらに限定されるものではないが、ＤＭＦ、Ｔ

H F、D M S O、アセトニトリル、塩素化溶媒、例えば、ジクロロメタン及びクロロホルム、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、又はこれらの組合せが挙げられる。好適な塩基としては、反応を促進する任意の塩基、例えば水素化物、典型的に、水素化ナトリウム、又はカーボネート、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸セシウムが挙げられる。反応物は、必要に応じて、50℃、100℃又はそれ以上に加熱され得、又は反応物は、室温で進行し得る。次に、化合物72を、反応混合物から単離し、必要に応じて精製する。

【0185】

次に、化合物72を、化合物74と反応させて、化合物76を形成する。化合物74は、化合物76中で酸部分を形成するのに好適な任意の化合物であり得る。化合物74は、酸性試薬、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸、若しくは臭化水素酸であり得、又はそれは、塩基性試薬、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム又は水酸化カリウムであり得る。好適な溶媒としては、これらに限定されるものではないが、塩素化溶媒、例えばジクロロメタン及びクロロホルム、アルコール、例えばメタノール及びエタノール、水、又はこれらの組合せが挙げられる。反応は、例えば50℃、100℃以上に加熱され得、必要に応じて、例えば20℃未満、10℃未満、0℃未満又はそれ以下に冷却され得、又は反応は、室温で進行し得る。LC-MS、TLC又はHPLCなどの分析技術によって示されるように、反応が完了したら、生成物化合物76を単離し、必要に応じて、好適な技術、例えばかき混ぜ、攪拌又は超音波処理によって、好適な溶媒又は溶媒系中で精製する。好適な溶媒又は溶媒系としては、これらに限定されるものではないが、アセトン／水、アセトン、ジエチルエーテル、又はアルコール／水が挙げられる。

【0186】

次に、化合物76を、化合物78と反応させて、塩化合物80を形成する。化合物78は、塩化合物80のための好適な対イオンCA、例えば水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、アンモニア、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、又はアミノ酸、例えばリジン又はアルギニンを提供する任意の化合物であり得る。当業者は、対イオンCAが、 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、又は NH_4^+ のように、1つの正電荷を有する場合、化合物80が、2つのCAイオンを含む一方、対イオンCAが、 CA^{2+} のように、2つの正電荷を有する場合、化合物80が、1つのCAイオンを含むことを理解するであろう。

【0187】

IV. 本明細書に開示される化合物を含む組成物

開示される化合物は、単独で若しくは組み合わせて、及び／又は少なくとも1つの第2の治療薬、及びさらなる化合物と併用して若しくはそれらと補助的に使用され得、及び少なくとも1つの第2の治療薬は、存在する場合、対象に投与するための組成物を形成するのに有用な任意の好適な添加剤と組み合わせて使用され得る。添加剤は、医薬組成物に様々な目的で、例えば組成物を対象に送達するために希釈すること、製剤の処理を容易にすること、製剤に有利な材料特性を付与すること、送達器具からの分散を容易にすること、製剤を安定化させること（例えば、酸化防止剤又は緩衝剤）、製剤に好ましい若しくは口に合う味又は粘稠性を付与すること等を目的として含有させることができる。典型的な添加剤としては、例として及びこれらに限定されるものではないが：担体及び／又はアジュバント、例えば単一、二及び多糖類、糖アルコール並びに他のポリオール、例えば、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプン、又はこれらの組合せ；界面活性剤、例えばソルビトール、ジホスファチジルコリン、及びレシチン；増量剤；緩衝剤、例えばリン酸及びクエン酸緩衝剤；粘着防止剤、例えばステアリン酸マグネシウム；結合剤、例えば糖（二糖類、例えばスクロース及びラクトースを含む）、多糖類（例えばデンプン、セルロース、微結晶性セルロース、セルロースエーテル（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース）、ゼラチン、合成ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール）；コーティング（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロ

ースエーテル、セラック、トウモロコシタンパク質ゼイン、及びゼラチン）；放出助剤（例えば、腸溶性コーティング）；崩壊剤（例えば、クロスポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及びデンプングリコール酸ナトリウム）；充填剤（例えば、第二リン酸カルシウム、植物性油脂、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウム）；着香剤及び甘味剤（例えば、ミント、チェリー、アニス、モモ、アンズ又は甘草、キイチゴ、及びバニラ；滑剤（例えば、鉱物、例えばタルク又はシリカ、脂肪、例えば植物性ステアリン、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸）；防腐剤（例えば、酸化防止剤、例えばビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、及びセレン、アミノ酸、例えばシステイン及びメチオニン、クエン酸及びクエン酸ナトリウム、パラベン、例えばメチルパラベン及びプロピルパラベン）；着色剤；圧縮助剤；乳化剤；カプセル化剤；ガム類；造粒剤；及びこれらの組合せを含む医薬的に許容される賦形剤が挙げられる。

【0188】

V. 治療薬の組合せ

開示される化合物は、単独で、別の開示される化合物と組み合わせて、及び／又は他の確立された療法と補助的に若しくは併用して使用され得る。別の態様において、化合物は、CRS、及び／又は他の疾患又は病態を治療するのに有用な他の治療薬と併用することができる。化合物及び／又は他の薬剤は、同時に、任意の順序で連続して、同一の投与経路によって、又は異なる経路によって投与され得る。

【0189】

一部の実施形態において、第2の治療薬は、鎮痛剤、抗生物質、抗凝血剤、抗体、抗炎症剤、免疫抑制剤、グアニル酸シクラーゼ-Cアゴニスト、腸分泌促進剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗真菌剤、又はこれらの組合せである。特定の実施形態において、第2の治療薬は、抗炎症剤、免疫抑制剤であり、及び／又はステロイドであり得る。COVID-19感染などの特定の病態において、患者はまた、本発明の化合物と組み合わせて、抗ウイルス剤、例えばレムデシビル又はGS-441524で処置される。

【0190】

抗炎症剤は、ステロイド、例えばブデソニド、デキサメタゾン、プレドニゾンなど、又は非ステロイド性抗炎症剤であり得る。特定の実施形態において、非ステロイド性抗炎症剤は、アミノサリチレート（例えば、スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン、及びバルサラジド）、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（COX-2阻害剤、例えばロフェコキシブ、セレコキシブ）、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナメート、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン、又はこれらの組合せから選択される。

【0191】

一部の実施形態において、免疫抑制剤は、メルカプトプリン；コルチコステロイド、例えばデキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン及びプレドニゾン；アルキル化剤、例えばシクロホスファミド；カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリン、シロリムス及びタクロリムス；イノシンーリン酸脱水素酵素（IMP DH）の阻害剤、例えばミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン；及び細胞性免疫を抑制しながらレシipientの液性免疫応答を完全に保つように設計された剤（様々な抗体（例えば、抗リンパ球グロブリン（ALG）、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、モノクローナル抗T細胞抗体（OKT3））及び放射線照射を含む）；又はこれらの組合せである。一実施形態において、抗体は、インフリキシマブである。アザチオプリンは、現在、Salix Pharmaceuticals, Inc. から商品名Azasanで入手可能であり；メルカプトプリンは現在、Gate Pharmaceuticals, Inc. から商品名Purinetholで入手可能であり；プレドニゾン及びプレドニゾロンは、現在、Roxane Laboratories, I

10

20

30

40

50

ncから入手可能であり；メチルプレドニゾロンは、現在、Pfizerから入手可能であり；シロリムス（ラパマイシン）は、現在、Wyeth-Ayerstから商品名Rapamuneで入手可能であり；タクロリムスは、現在、Fujisawaから商品名Prografで入手可能であり；シクロスポリンは、現在、Novartisから商品名Sandimmuneで、且つAbbottから商品名Gengrafで入手可能であり；IMP DH阻害剤、例えばミコフェノール酸モフェチル及びミコフェノール酸は、現在、Rocheから商品名Cellceptで、且つNovartisから商品名Myforticで入手可能であり；アザチオプリンは、現在、Glaxo Smith Klineから商品名Imuranで入手可能であり；抗体は、現在、Ortho Biotechから商品名Orthocloneで、Novartisから商品名Simulect（バシリキシマブ）で、且つRocheから商品名Zenapax（ダクリズマブ）で入手可能である。

【0192】

特定の実施形態において、第2の治療薬は、ステロイド、例えば、これらに限定されるものではないが、糖質コルチコイド及び／又は鉱質コルチコイドを含むコルチコステロイドであるか、又はこれらを含む。開示される化合物と組み合わせて使用するのに好適なステロイドは、合成及び非合成糖質コルチコイドを含む。開示される方法に使用するのに好適な例示的なステロイド、例えば糖質コルチコイドとしては、これらに限定されるものではないが、アルクロメタゾン、アルゲストン、ベクロメタゾン（例えば、ベクロメタゾンジプロピオネート）、ベタメタゾン（例えば17-吉草酸ベタメタゾン、ベタメタゾンナトリウムアセテート、ベタメタゾンナトリウムホスフェート、吉草酸ベタメタゾン）、ブデソニド、クロベタゾール（例えば、プロピオン酸クロベタゾール）、クロベタゾン、クロコルトロン（例えば、ピバル酸クロコルトロン）、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール（cortivazol）、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン（例えば、デキサメタゾン21-ホスフェート、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンナトリウムホスフェート）、ジフロラゾン（例えば、二酢酸ジフロラゾン）、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキサロン、フルアザコルト（fluazacort）、フルクロロニド（fluccloronide）、フルドロコルチゾン（例えば、酢酸フルドロコルチゾン）、フルメタゾン（例えば、ピバル酸フルメタゾン）、フルニソリド、フルオシノロン（例えば、フルオシノロンアセトニド）、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン（例えば、酢酸フルオロメトロン）、フルペロロン（例えば、酢酸フルペロロン）、フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾン（例えば、プロピオン酸フルチカゾン）、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロベタゾール、ハロメタゾン、ハロプレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン（例えば、ヒドロコルチゾン21-ブチレート、アセボン酸ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブテプラート、酪酸ヒドロコルチゾン、シピオン酸ヒドロコルチゾン、ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンプロブテート、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンナトリウムスクシネート、吉草酸ヒドロコルチゾン）、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン（mazipredone）、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン（メチルプレドニゾロンアセボネート、酢酸メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンヘミスクシネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート）、モメタゾン（例えば、フロ酸モメタゾン）、パラメタゾン（例えば、酢酸パラメタゾン）、プレドニカルベート、プレドニゾロン（例えば、プレドニゾロン25-ジエチルアミノアセテート、リン酸プレドニゾロンナトリウム、プレドニゾロン21-ヘミスクシネート、酢酸プレドニゾロン；ファルネシル酸プレドニゾロン、プレドニゾロンヘミスクシネート、プレドニゾロン-21（ β -D-グルクロニド）、メタスルホ安息香酸プレドニゾロン、プレドニゾロンステアグラート、テプト酸プレドニゾロン、テトラヒドロフタル酸プレドニゾロン）、プレドニゾン、プレドニバル（prednival）、プレドニリデン、リメキサロン、チキソコルトール、トリウムシノロン（例えば、トリウムシノロン

10

20

30

40

50

アセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサセトニド、トリアムシノロンアセトニド 21-パルミテート、二酢酸トリアムシノロン）、又はこれらの任意の組合せが挙げられる。ステロイド、及びその塩に関するさらなる情報は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed. 1980)に見出される。

【0193】

ある場合には、ステロイドは、グルココルチコイドであり、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、又はこれらの組合せから選択され得る。特定の例において、ステロイドは、プレドニゾンであるか、又はそれを含む。別の特定の例において、ステロイドは、デキサメタゾンであるか、又はそれを含む。

【0194】

VI. 製剤及び投与

開示される化合物（その塩、溶媒和物、N-オキシド及び／又はプロドラッグを含む）の1つ以上を含む医薬組成物は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣、磨り潰し、乳化、カプセル化、内包又は凍結乾燥プロセスによって製造され得る。組成物は、1つ以上の生理学的に許容される賦形剤、希釈剤、担体、アジュバント又は補助剤を用いて従来の方法で製剤化することにより、医薬的に使用することができる製剤を得ることができる。多種多様な好適な医薬組成物が、当技術分野において公知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, volume I and volume II. (22nd Ed., University of the Sciences, Philadelphia)を参照されたい。

【0195】

開示される化合物、又はそのプロドラッグは、医薬組成物自体で、又は溶媒和物、N-オキシド若しくは医薬的に許容される塩の形態で製剤化され得る。典型的に、このような塩は、対応する遊離酸及び塩基よりも水溶液中に溶解しやすいが、対応する遊離酸及び塩基よりも溶解性が低い塩も形成し得る。

【0196】

開示される化合物の1つ以上を含む医薬組成物は、例えば、局所、眼内、経口、頬側、全身、経鼻、注射（静脈内又は腹腔内など）、経皮、直腸内、経腔、舌下、尿道（例えば、尿道坐薬）を含む実質的にあらゆる投与方式に好適な形態、又は吸入若しくは送気投与に適した形態をとることができる。特定の実施形態において、投与方式は、経口又は注射である。

【0197】

全身用製剤としては、注射、例えば皮下、静脈内、筋肉内、髄腔内又は腹腔内注射による投与のために設計されたもの及び経皮、経粘膜、経口又は経肺投与用として設計されたものが挙げられる。

【0198】

有用な注射製剤としては、活性化合物の水性又は油性溶媒中の無菌懸濁液、溶液又は乳濁液が挙げられる。組成物は、懸濁化剤、安定剤及び／又は分散剤等の配合助剤も含むことができる。注射製剤は、単位投与形態、例えばアンプル又は複数回投与用容器で提供することができ、添加された防腐剤を含み得る。

【0199】

代わりに、注射製剤は、好適な溶媒（これらに限定されるものではないが、発熱性物質を含まない滅菌水、緩衝液、デキストロース溶液等が挙げられる）で使用前に再構成するための粉末形態で提供することもできる。この目的のために、開示された化合物を凍結乾燥等の任意の公知の技法で乾燥させ、使用前に再構成することができる。

【0200】

経粘膜投与の場合、透過される障壁に適した浸透剤が製剤に使用される。この種の浸透

10

20

30

40

50

剤は、当技術分野において知られている。

【0201】

経口投与の場合、医薬組成物は、例えば、従来の手段により医薬的に許容される添加剤、例えば結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）；フィラー（例えば、ラクトース、微結晶セルロース又はリン酸水素カルシウム）；滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）；崩壊剤（例えば、バレイショデンプン又はデンプングリコール酸ナトリウム）；及び／又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）等と一緒に調製されたトローチ剤、錠剤又はカプセル剤の形態をとることができる。錠剤は、当技術分野でよく知られている方法により、例えば糖、フィルム又は腸溶性コーティングでコーティングされ得る。

10

【0202】

さらに、経口使用に好適な形態の、有効成分としての開示される化合物又はその溶媒和物、N-オキシド、医薬的に許容される塩若しくはプロドラッグを含有する医薬組成物は、例えば、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁剤、分散性粉末若しくは顆粒、乳剤、硬若しくは軟カプセル剤、又はシロップ若しくはエリキシル剤も含み得る。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造のための技術分野において公知の任意の方法に従って調製され得、このような組成物は、医薬品として洗練された及び口に合う製剤を提供するために、甘味料、着香剤、着色剤及び防腐剤からなる群から選択される1つ以上の剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の医薬的に許容される賦形剤との混合物中で有効成分（プロドラッグを含む）を含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤（例えば、コーンスターチ、又はアルギン酸）；結合剤（例えばデンプン、ゼラチン又はアカシア）；及び滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク）であり得る。錠剤は、被覆されなくてもよく、又はそれらは、消化管における崩壊及び吸収を遅らせるために公知の技術によって被覆され得、それによって、より長い期間にわたって持続する作用を提供する。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が用いられ得る。それらはまた、制御放出のために浸透圧治療用錠剤を形成するために、米国特許第4,256,108号明細書；同第4,166,452号明細書；及び同第4,265,874号明細書に記載される技術によって被覆され得る。本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であり得る。錠剤はまた、フィルムコーティングされ得、フィルムコーティングは、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール3350、タルク、黄色酸化鉄、及び赤色酸化鉄の1つ以上を含み得る。

20

30

【0203】

経口投与用液体製剤は、例えば、エリキシル剤、液剤、シロップ剤若しくは懸濁剤の形態をとることができるか、又は水若しくは他の好適な溶媒で使用前に構成するための乾燥製品として提供することもできる。この種の液体製剤は、従来の手段で、医薬的に許容される添加剤、例えば懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は水添食用脂肪）；乳化剤（例えば、レシチン又はアラビアガム）；非水性溶媒（例えば、扁桃油、油状エステル、エチルアルコール、cremophore（商標）又は分留された植物油）；及び防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸又はソルビン酸メチル又はプロピル）と一緒に調製することができる。製剤は更に、適切であれば、緩衝塩、防腐剤、着香剤、着色剤、甘味剤を含むことができる。

40

【0204】

経口投与用製剤は、好適には、公知のように、開示された化合物が制御放出されるように製剤化することができる。

【0205】

頬側投与の場合、組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤又はトローチ剤の形態をとることができる。

【0206】

50

局所投与の場合、開示される化合物（その溶媒和物、N－オキシド又は医薬的に許容される塩及び／若しくはプロドラッグを含む）は、当技術分野で周知である液剤、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁剤などとして配合され得る。

【0207】

直腸及び経腔投与経路の場合、活性化合物は、カカオ脂又は他のグリセリド等の従来の坐剤基材を含む液剤（停留浣腸用）、坐剤又は軟膏として製剤化することができる。

【0208】

経鼻投与の場合又は吸入若しくは送気による投与の場合、開示された化合物、溶媒和物、N－オキシド、医薬的に許容される塩又はプロドラッグは、好適な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、フルオロカーボン、二酸化炭素又は他の好適な気体を使用する加圧充填物又は噴霧器からエアゾールスプレーの形態で好都合に送達することができる。加圧されたエアゾールの場合、投与単位は、計量された量を送達するための弁を設けることにより決定することができる。吸入器又は送気装置に使用するためのカプセル及びカートリッジ（例えば、ゼラチンから構成されるカプセル及びカートリッジ）は、化合物とラクトース又はデンプン等の好適な粉末基剤との粉末混合物が収容されるように製剤化することができる。

【0209】

医薬組成物は、滅菌注射用水性又は油性懸濁剤の形態であり得る。この懸濁剤は、上述された好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて公知の技術にしたがって配合され得る。滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁剤であり得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中でも、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。

【0210】

本発明によれば、ある形態の開示される化合物、その溶媒和物、N－オキシド、医薬的に許容される塩又はプロドラッグはまた、例えば：米国特許第6,241,969号明細書；米国特許第6,060,069号明細書；米国特許第6,238,647号明細書；米国特許第6,335,316号明細書；米国特許第5,364,838号明細書；米国特許第5,672,581号明細書；国際公開第96／32149号パンフレット；国際公開第95／24183号パンフレット；米国特許第5,654,007号明細書；米国特許第5,404,871号明細書；米国特許第5,672,581号明細書；米国特許第5,743,250号明細書；米国特許第5,419,315号明細書；米国特許第5,558,085号明細書；国際公開第98／33480号パンフレット；米国特許第5,364,833号明細書；米国特許第5,320,094号明細書；米国特許第5,780,014号明細書；米国特許第5,658,878号明細書；同第5,518,998号明細書；同第5,506,203号明細書；米国特許第5,661,130号明細書；米国特許第5,655,523号明細書；米国特許第5,645,051号明細書；米国特許第5,622,166号明細書；米国特許第5,577,497号明細書；米国特許第5,492,112号明細書；米国特許第5,327,883号明細書；米国特許第5,277,195号明細書；米国特許出願公開第20010041190号明細書；米国特許出願公開第20020006901号明細書；及び米国特許出願公開第20020034477号明細書を含む、当技術分野において公知の様々な吸入デバイス及び方法のいずれかによって送達され得る。

【0211】

ある形態の活性化合物を投与するのに使用され得るデバイスの中でも、当技術分野において周知のもの、例えば、定量吸入器、液体噴霧器、乾燥粉末吸入器、噴霧器、熱気化器などが含まれる。特定の2,4－ピリミジンジアミン化合物の投与のための他の好適な技術は、電氣流体力学的エアロゾライザー（aerosolizer）を含む。

【0212】

さらに、吸入デバイスは、好ましくは、使用が容易であり、便利に持ち運ぶのに十分に小さく、複数回用量を提供することが可能であり、耐久性があるという意味で実用的であ

10

20

30

40

50

る。市販の吸入デバイスのいくつかの特定の例は、Turbohaler (Astra, Wilmington, DE)、Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC)、Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC)、Ultravent 噴霧器 (Mallinckrodt)、Acorn II 噴霧器 (Marquest Medical Products, Totowa, NJ) Ventolin 定量吸入器 (Glaxo, Research Triangle Park, NC) などである。一実施形態において、開示される化合物、その溶媒和物、N-オキシド、医薬的に許容される塩若しくはプロドラッグは、乾燥粉末吸入器又は噴霧器によって送達され得る。

【0213】

当業者が、認識するように、開示される化合物、その溶媒和物、N-オキシド、医薬的に許容される塩又はプロドラッグの形態の製剤、送達される製剤の量、及び単回用量の投与の期間が、用いられる吸入デバイスのタイプ並びに他の因子に依存する。噴霧器などのいくつかのエアロゾル送達システムでは、投与の頻度及びシステムが活性化される時間の長さが、主に、エアロゾル中の開示される化合物に依存するであろう。例えば、投与のより短い期間が、噴霧器溶液中の開示される化合物のより高い濃度で使用され得る。定量吸入器などのデバイスは、より高いエアロゾル濃度を生じ得、一部の実施形態において所望の量の活性化化合物を送達するために、より短い期間にわたって操作され得る。乾燥粉末吸入器などのデバイスは、薬剤の所与の充填がデバイスから放出されるまで活性薬剤を送達する。このタイプの吸入器において、所与の量の粉末中の開示される化合物、その溶媒和物、N-オキシド、医薬的に許容される塩又はプロドラッグの量は、単回投与で送達される用量を決定する。開示される化合物の製剤は、選択される吸入デバイスにおける所望の粒径を得るように選択される。

【0214】

乾燥粉末吸入器からの投与のための開示される化合物の製剤は、典型的に、開示される化合物を含有する微粉化乾燥粉末を含み得るが、粉末は、増量剤、緩衝剤、担体、賦形剤、別の添加剤なども含み得る。添加剤は、例えば、特定の粉末吸入器からの送達に必要とされる際に粉末を希釈するため、製剤の処理を容易にするため、製剤に有利な粉末特性を付与するため、吸入デバイスからの粉末の分散を容易にするため、製剤を安定化させるため（例えば、酸化防止剤又は緩衝剤）、製剤に味を付与するためなどで、乾燥粉末製剤に含まれ得る。典型的な添加剤としては、単一、二及び多糖類；糖アルコール並びに他のポリオール、例えば、例えば、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプン、又はこれらの組合せ；界面活性剤、例えばソルビトール、ジホスファチジルコリン、又はレシチンなどが挙げられる。

【0215】

本発明の方法は、吸入による投与に好適な開示される化合物を含む医薬組成物のために実施され得る。例えば、乾燥粉末製剤は、上述された、参照により本明細書に明示的に援用される刊行物のいずれか、及び例えば、Bakerらの米国特許第5,700,904号明細書（全開示内容が、参照により本明細書に明示的に援用される）に記載されるものなどの、従来の技術を用いていくつかの方法で製造され得る。下気道における最大の堆積のために適したサイズ範囲の粒子は、微粉化、ミリングなどによって作製され得、液体製剤は、緩衝剤又は他の賦形剤を含む、適切なpHで、水などの好適な溶媒に化合物を溶解させることによって製造され得る。

【0216】

市販の経鼻噴霧器を使用する経鼻投与に適した水性懸濁製剤の具体例は、次に示す成分を含む：活性化化合物又はプロドラッグ（0.5 20mg/mL）；塩化ベンザルコニウム（0.1 0.2mg/mL）；ポリソルベート80（TWEEN（登録商標）80；0.5 5mg/mL）；ナトリウムカルボキシメチルセルロース又は微結晶セルロース（1 15mg/mL）；フェニルエタノール（1 4mg/mL）；及びデキストロース

10

20

30

40

50

(20 50 mg/mL)。最終懸濁剤のpHは、約pH5～pH7の範囲に調整することができ、典型的なpHは、約pH5.5である。

【0217】

吸入による化合物の投与に適した水性懸濁剤の他の具体例は、化合物又はプロドラッグ20 mg/mL、ポリソルベート80 (TWEEN (登録商標) 80) 1% (v/v)、サイトレート50 mM及び／又は塩化ナトリウム0.9%を含む。

【0218】

眼内投与の場合、活性化合物又はプロドラッグは眼内投与に適した液剤、乳剤、懸濁剤等に製剤化することができる。化合物を眼内投与するのに適した様々な溶媒が当技術分野において知られている。非限定的な具体例が米国特許第6,261,547号；米国特許第6,197,934号；米国特許第6,056,950号；米国特許第5,800,807号；米国特許第5,776,445号；米国特許第5,698,219号；米国特許第5,521,222号；米国特許第5,403,841号；米国特許第5,077,033号；米国特許第4,882,150号；及び米国特許第4,738,851号に記載されており、これらは、参照により本明細書に援用される。

【0219】

開示化合物を持続的に送達するために、移植又は筋肉内注射による投与のためのデポー製剤として製剤化することができる。有効成分は、好適な高分子又は疎水性物質と一緒に（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）若しくはイオン交換樹脂と一緒に又は難溶性誘導体、例えば難溶性塩として製剤化することができる。代わりに、開示化合物を経皮的に吸収させるように徐放する円形貼付剤又はパッチ剤として製造された経皮送達系を使用することもできる。この目的のために、浸透増強剤を使用して活性化合物の経皮浸透を促進し得る。好適な経皮パッチ剤は、例えば、米国特許第5,407,713号；米国特許第5,352,456号；米国特許第5,332,213号；米国特許第5,336,168号；米国特許第5,290,561号；米国特許第5,254,346号；米国特許第5,164,189号；米国特許第5,163,899号；米国特許第5,088,977号；米国特許第5,087,240号；米国特許第5,008,110号；及び米国特許第4,921,475号に記載されており、これらは、参照により本明細書に援用される。

【0220】

代わりに、他の医薬送達系を利用することもできる。リポソーム及びエマルジョンは活性化合物又はプロドラッグの送達に使用することができるよく知られている送達媒体の例である。通常、毒性がより高くなるという代償を払うが、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の特定の有機溶媒も使用することができる。一部の実施形態において、有効成分としての開示される化合物又はその溶媒和物、N-オキシド、医薬的に許容される塩若しくはプロドラッグは、錠剤の形態で経口投与される。

【0221】

医薬組成物は、必要に応じて、活性化合物を含有する1つ又は複数の単位投与形態を含むことができる包装体又は分注器具中で提供することができる。包装体は、例えば、金属又はプラスチック箔、例えばブリスターパックを含むことができる。包装体又は分注器具には投与のための取扱説明書が添付される場合もある。

【0222】

I. 噴霧乾燥製剤

本明細書では、1つ以上の開示される化合物、例えば、式VIIで表される1つ以上の化合物を含む噴霧乾燥製剤の実施形態が開示される。噴霧乾燥製剤は、分散体、例えば、ポリマーマトリックスなどの担体又はマトリックス中の式VIIで表される化合物の噴霧乾燥分散体であり得る。典型的に、噴霧乾燥製剤は、ポリマーマトリックスなどの担体中の開示される化合物の単相非晶質分散体を含む。

【0223】

噴霧乾燥製剤の実施形態は、有効量の1つ以上の化合物、例えば式VIIで表される1

10

20

30

40

50

つ以上の化合物、及び噴霧乾燥製剤を形成するのに十分な量の担体を含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。当業者は、化合物の有効量が変化し得るが、典型的に、有効量が、0.1%~50%（担体に対するw/w）又はそれ以上、例えば1%~50%、5%~40%、10%~35%、15%~30%、又は15%~25%であることを理解するであろう。特定の実施形態において、噴霧乾燥製剤は、20%w/wの開示される化合物及び80%w/wの担体、例えばポリマーマトリックスを含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。

【0224】

一部の実施形態において、担体は、ポリマー、例えば、開示される化合物とともに噴霧乾燥製剤を形成するのに好適なポリマーである。好適なポリマーとしては、これらに限定されるものではないが、セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ヒプロメロースアセテートスクシネート；HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（ヒプロメロースフタレート；HPMCP）又はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ビニルポリマー、例えばポリ（ビニルピロリドン）（PVP）、又はポリ（ビニルピロリドン-*c o*-酢酸ビニル）（PVPVA）；ラクチドポリマー、例えばポリラクチド（PLA）又はポリラクチド-*c o*-グリコリド（PLGA）；糖、例えばスクロース又はトレハロース；又はこれらの任意の組合せが挙げられる。特定の実施形態において、担体は、HPMCASである。ポリマー、例えばHPMCASは、噴霧乾燥製剤を形成するのに好適な任意のグレード、例えばグレードL、グレードM、又はグレードHのものであり得る。特定の実施形態において、グレードMが使用される。さらに、HPMCASは、細粒度グレード（F）又は顆粒グレード（G）であり、特定の実施形態において、細粒度グレードが使用される。また、特定の作用実施形態において、担体は、HPMCAS-MFである。

【0225】

一部の実施形態において、噴霧乾燥製剤は、好適なガラス転移温度を有する。ガラス転移温度は、100℃以下~120℃それ以上、例えば105℃~110℃又は107℃~110℃であり得る。特定の作用実施形態において、ガラス転移温度は、108℃~109℃である。

【0226】

一部の実施形態において、製剤は、さらなる成分を含み得る。さらなる成分は、医薬組成物に様々な目的で、例えば組成物を対象に送達するために希釈すること、製剤の処理を容易にすること、製剤に有利な材料特性を付与すること、送達器具からの分散を容易にすること、製剤を安定化させること（例えば、酸化防止剤又は緩衝剤）、製剤に好ましい若しくは口に合う味又は粘稠性を付与することなどを目的として含有させることができる。典型的なさらなる成分としては、例として、これらに限定されるものではないが：医薬的に許容される賦形剤；医薬的に許容される担体；及び／又はアジュバント、例えば、単一、二及び多糖類、糖アルコール並びに他のポリオール、例えば、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレイトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプン、又はこれらの組合せ；界面活性剤、例えばソルビトール、ジホスファチジルコリン、及びレシチン；増量剤；緩衝剤、例えばリン酸及びクエン酸緩衝剤；粘着防止剤、例えばステアリン酸マグネシウム；結合剤、例えば糖（二糖類、例えばスクロース及びラクトースを含む）、多糖類（例えばデンプン、セルロース、微結晶性セルロース、セルロースエーテル（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース）、ゼラチン、合成ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール）；コーティング（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロースエーテル、セラック、トウモロコシタンパク質ゼイン、及びゼラチン）；放出助剤（例えば、腸溶コーティング）；崩壊剤（例えば、クロスポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及びデンプングリコール酸ナトリウム）；充填剤（例えば、第二リン酸カルシウム、植物性油脂、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウム）；着香剤及び甘味剤（例えば、ミント、チ

エリー、アニス、モモ、アンズ又は甘草、キイチゴ、及びバニラ；滑剤（例えば、鉱物、例えばタルク又はシリカ、脂肪、例えば植物性ステアリン、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸）；防腐剤（例えば、酸化防止剤、例えばビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、及びセレン、アミノ酸、例えばシステイン及びメチオニン、クエン酸及びクエン酸ナトリウム、パラベン、例えばメチルパラベン及びプロピルパラベン）；着色剤；圧縮助剤；乳化剤；カプセル化剤；ガム類；造粒剤；及びこれらの組合せが挙げられる。

【0227】

II. 噴霧乾燥製剤を作製する方法

噴霧乾燥製剤を作製するための方法の実施形態も、本明細書に開示される。一部の実施形態において、1つ以上の化合物、例えば、式VIIで表される1つ以上の化合物、及びポリマーは、好適な溶媒又は溶媒の混合物に溶解され、次に噴霧乾燥される。好適な溶媒としては、開示される化合物及び担体を溶解させ、噴霧乾燥プロセスに好適な任意の溶媒又は溶媒の混合物が挙げられる。例示的な溶媒としては、これらに限定されるものではないが、アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノールなど；塩素化溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルムが挙げられる。一部の実施形態において、開示される化合物が、溶媒又は溶媒の混合物に溶解され、ポリマーが、混合物に加えられ。しかしながら、他の実施形態において、ポリマーが、まず溶解され、化合物が、続いて加えられ、又は化合物及びポリマーは、溶媒又は溶媒混合物と実質的に同時に混合される。添加の順序にかかわらず、混合物は、典型的に、開示される化合物及びポリマーが溶解され、及び／又は混合物が均一な外観を有するまで混合される。一部の実施形態において、得られた混合物は、低下した温度、例えば25℃未満、又は25℃未満～0℃、15℃～0℃、10℃～0℃、若しくは7℃～3℃、典型的に約5℃で貯蔵される。溶液はまた、光から保護され得、すなわち、暗室環境で貯蔵され得る。

【0228】

次に、溶液は、噴霧乾燥装置を用いて噴霧乾燥される。好適な噴霧乾燥装置は、当業者に公知である。一部の実施形態において、供給温度、入口温度、目標出口温度及び吸引などの噴霧乾燥装置のパラメータを、当業者によって理解される、開示される化合物及びポリマーに好適な値に設定する。特定の実施形態において、供給温度は、15℃以下～35℃以上、例えば20℃～25℃である。入口温度は、40℃以下～60℃以上、例えば45℃～55℃であり得る。目標出口温度は、30℃以下～45℃以上、例えば32℃～42℃又は34℃～40℃であり得る。及び／又は吸引器は、50%以上～100%、例えば70%～100%又は80%～100%であり得る。

【0229】

得られた噴霧乾燥固体は、少なくとも一部を除去するのに好適な温度でさらに乾燥され得、開示される化合物及び／又は担体を実質的に分解せずに残りの溶媒の実質的に全てであり得る。一部の実施形態において、固体は、25℃～100℃以上、例えば30℃～75℃、又は35℃～50℃の温度で乾燥される。分散体は、残りの溶媒の実質的に全てが除去されるまで、及び／又はさらなる重量減少が達成されなくなるまで乾燥され得る。乾燥は、1時間～48時間以上、例えば6時間～36時間、12時間～32時間、又は18時間～24時間にわたって継続し得る。得られた固体製剤は、低下した温度、例えば25℃未満、又は25℃未満～0℃、15℃～0℃、10℃～0℃、若しくは7℃～3℃、典型的に約5℃で貯蔵され得る。溶液はまた、光から保護され得、すなわち、暗室環境で貯蔵され得、及び／又は乾燥条件下で、例えば乾燥剤の存在下で、及び／若しくは又は乾燥雰囲気下で貯蔵され得る。

【0230】

VII. 投与量

開示される化合物又はその組成物は、一般に、所望の結果を達成するのに有効な量、例えば、CRSを治療又は予防するのに有効な量で使用されることになる。化合物、又はその組成物は、治療効果を達成する目的で治療的に及び／又は予防効果を達成する目的で予

防的に投与することができる。治療効果とは、患者がCRSに依然として悩まされている可能性の有無とは無関係に、感覚又は状態が改善されたと患者が報告するように、基礎にあるCRSが根絶若しくは軽減されること及び／又はCRSに関連する症状の1つ以上が根絶若しくは軽減されることを意味する。一部の実施形態において、治療的改善及び／又は成功した治療の指標は、対象が、CRS評価尺度における関連スコアにおいて1つ以上の症状を示すのを防ぐこと、例えば、対象が、グレード2以上のCRSを示すのを防ぐことを含み得る。さらに、又は代わりに、治療的改善及び／又は成功した治療の指標は、本明細書に記載される評価尺度における評価又は重症度の変化、例えば、4のスコアから3以下のスコアへの変化、又は3のスコアから2若しくは1のスコアへの変化であり得る。予防効果は、CRSが発症するのを実質的に防ぐこと、例えば、何らかの症状の発生を防ぐこと、又は1つ以上の症状がグレード1を超えて進行するのを防ぐことによって達成され得る。一部の実施形態において、予防効果とは、対象が、グレード2以上のレベルの1つ以上の症状を示すのを防ぐことを意味し得る。当業者によって知られているように、化合物の好ましい投与量はまた、治療される患者又は対象の年齢、体重、全体的健康感、及び状態の重症度を含む様々な因子に依存し得る。投与量は、吸入により投与する場合、個体の性別及び／又は個体の肺気量に合わせて調整することも必要であり得る。投与量は、2つ以上の状態に罹患している個体又は肺気量及び呼吸能力に悪影響を及ぼす更なる状態、例えば通常、気腫、気管支炎、肺炎及び呼吸器感染を有する個体に合わせて調整することもできる。開示化合物又はその組成物の投与量及び投与頻度は、化合物がCRSの急性発症の治療のために処方されるか又はCRSの予防的治療のために処方されるかにも依存することになる。当業者は、具体的な個体に最適な用量を決定することができるであろう。

10

20

【0231】

開示される化合物、又はその組成物は、CRSを誘導し得る治療の前、その間、及び／又はその後に投与され得る。一実施形態において、開示される化合物、又はその組成物は、CRSを誘導し得る治療が開始する前の48時間以内、例えば治療の24、12、6、4、又は2時間以内に投与される。別の実施形態において、開示される化合物、又はその組成物は、治療の過程で投与され得る。別の実施形態において、開示される化合物、又はその組成物は、治療の完了後に、治療の完了直後又は直ぐに（例えば、治療の完了の24、48、72又は96時間又は1週間以内）に投与され得る。別の実施形態において、開示される化合物、又はその組成物は、治療の前、その間、又はその後からなる期間の2つ以上で投与され得る。

30

【0232】

予防的投与の場合、開示される化合物、又はその組成物は、CRSを発症する危険性のある患者又は対象に投与され得る。例えば、化合物、又はその組成物は、CRSを引き起こす可能性の高い治療の開始前に、このような治療の開始と実質的に同時に、又は治療が開始された後に対象に投与され得る。化合物、又はその組成物はまた、対象が以前にCRSを発症していない場合でも、他の個体においてCRSを引き起こした治療によって繰り返し治療され得る個体に予防的に投与され得る。

【0233】

有効用量は、まず、インビトロ試験で見積もることができる。例えば、対象に使用するための初回用量は、活性化合物の循環血液中又は血清中濃度が、インビトロ試験で求められた具体的な化合物のIC₅₀又はEC₅₀に到達するか又はそれを超えるように配合することができる。用量は、具体的な化合物のバイオアベイラビリティを考慮して、このような循環血中又は血清中濃度に到達するように算出することができる。Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press及びその中に引用されている参考文献には、有効投与量に関する更なる手引きが記載されている。

40

【0234】

50

一部の実施形態において、開示化合物のEC₅₀は、0超～20 μM、例えば0超～10 μM、0超～5 μM、0超～1 μM、0超～0.5 μM又は0超～0.1 μMである。

【0235】

初回用量は、マウス及び非ヒト霊長類モデルを含む動物モデルなどのインビボデータから見積もることもできる。CRS動物モデルは、当業者に公知であり、さらなる情報が、Norelli, M., Camisa, B., Barbiera, G. et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. Nat Med. 2018; 24: 739-748、及びGiavridis, T., van der Stegen, S. J. C., Eyquem, J., Hamieh, M., Piersigilli, A., and Sadelain, M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. Nat Med. 2018; 24: 731-738に見出される。

【0236】

開示される化合物の投与量は、典型的に、約0 mg/kg/日超、例えば0.0001 mg/kg/日又は0.001 mg/kg/日又は0.01 mg/kg/日、最大で少なくとも約1000 mg/kg/日、例えば最大で100 mg/kg/日の範囲であるが、他の因子の中でも特に、化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与方式及び本明細書に記載される様々な因子に応じて、より高いか又はより低くなり得る。より典型的には、投与量（又は有効量）は、少なくとも1回/日、約0.0025 mg/kg～約1 mg/kgの範囲で投与、例えば0.01 mg/kg～約0.5 mg/kg又は約0.05 mg/kg～約0.15 mg/kgとなり得る。1日総投与量は、通常、約0.1 mg/kg/日～約5 mg/kg/日又は約20 mg/kg/日の範囲、例えば0.5 mg/kg/日～約10 mg/kg/日又は約0.7 mg/kg/日～約2.5 mg/kg/日の範囲である。投与量は、数ある因子の中でも、化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与方式及び上に述べた様々な因子に応じてより高く又はより低くなり得る。

【0237】

投与量及び投与間隔は、個体に対して、化合物の所望の治療的又は予防的効果を達成及び又は維持するのに十分な血漿中濃度が得られるように調整することができる。例えば、化合物は、数ある事項の中でも、投与方式、治療される具体的な対象疾患及び処方医師の判断に応じて、1日1回、1日複数回、週1回、週複数回（例えば、隔日）、月1回、月複数回又は年1回投与することができる。当業者は、過度な実験を行うことなく有効な局所投与量を最適化することができるであろう。一部の実施形態において、投与される組成物中の開示される化合物の量、又は本明細書に開示される方法において投与される化合物の量は、準至適用量である。本明細書において用いられる準至適用量は、単剤療法又は標準治療の組合せ治療において、患者への単回投与において典型的に使用される用量である。

【0238】

1種又は複数の開示化合物を含む組成物は、通常、1種又は複数化合物及び／又は他の治療薬を総重量パーセントで0超～99%まで含む。より典型的には、1種又は複数の開示化合物を含む組成物は、化合物及び他の治療薬を全体で約1～約20重量パーセントと、医薬的に許容される添加剤を約80～約99重量パーセントとを含む。

【0239】

好ましくは、化合物又はその組成物は、相当な毒性を示すことなく治療的又は予防効果を示すであろう。化合物の毒性は、標準的な薬学的手順を用いて決定することができる。毒性作用を示す用量及び治療（又は予防）効果を示す用量の比は、治療指数である。高い治療指数を示す化合物が好ましい。

【実施例】

【0240】

V I I I . 実施例

実施例 1

ピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

5-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの合成:

5-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(300.1mg、2.0mmol)及び2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(423.8mg、2.6mmol)を含むバイアルに、MeOH(8mL)及びH₂O(2mL)を加えた。濁った混合物を室温で64時間攪拌した。反応混合物からの沈殿物を、EtOAc(3mL×2)で洗浄しながらろ過によって収集し、減圧下でさらに乾燥させた。5-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンがオフホワイトの固体として得られた: 394mg(71%の収率); ¹H NMR(300MHz、DMSO) δ 11.68(br s, 1H)、8.62(s, 1H)、7.94(d, J=0.8, 1H)、6.97(d, J=2.0, 1H)、6.82(d, J=8.1, 1H)、6.74(dd, J=2.0, 8.1, 1H)、2.15(s, 3H); LCMS(M+) m/z 277.10.

【0241】

N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-メチルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン:(I-16)の合成

5-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(138.3mg、0.5mmol)及び3-(メチルスルホニル)ベンゼンアミン塩酸塩(207.7mg、1.0mmol)を含むバイアルに、i-PrOH(10mL)を加えた後、TFA(116μL、1.5mmol)を加えた。バイアルをしっかりと閉め、反応混合物を85~90℃で40時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をRP-HPLCによって精製した。N4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン-5-イル)-N2-(3-メチルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミンが、モノトリフルオロ酢酸塩: オフホワイトの固体として得られた、129mg(49%の収率); ¹H NMR(300MHz、DMSO) δ 11.60(s, 1H)、9.43(s, 1H)、8.43(s, 1H)、8.20(s, 1H)、8.11(br d, J=7.5, 1H)、7.96(d, J=0.8, 1H)、7.49-7.33(m, 4H)、7.27(d, J=8.5, 1H)、3.13(s, 3H)、2.16(s, 3H); LCMS(M+) m/z 412.47.

【0242】

5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの合成:

5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(298.3mg、2.0mmol)及び2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(434.1mg、2.6mmol)を含むバイアルに、MeOH(8mL)及びH₂O(2mL)を加えた。濁った溶液を室温で3日間攪拌した。反応混合物からの沈殿物を、EtOAc(3mL×2)で洗浄しながらろ過によって収集し、減圧下でさらに乾燥させた。5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンがオフホワイトの固体として得られた: 390.3mg(70%の収率); ¹H NMR(300MHz、DMSO) δ 10.69(s, 1H)、10.63(s, 1H)、9.87(s, 1H)、8.27(d, J=3.6, 1H)、7.35(d, J=1.9, 1H)、7.18(dd, J=1.9, 8.3, 1H)、6.93(d, J=8.3, 1H); LCMS(M+) m/z 279.80.

【0243】

4-(5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリンの合成:

丸底フラスコ中で、2-ブロモ-5-ニトロピリジン(5g、24.6mmol)のジ

クロロメタン (125 mL) 溶液に、モルホリン (5.4 mL、61.5 mmol) を加えた。反応物を4時間にわたって還流させ、次に室温に冷却した。溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩水で連続して洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。4-(5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリン、黄色の固体が得られた: 4.9 g (95%の収率); ¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 8.95 (d, J=2.7、1H)、8.22 (dd, J=2.7、9.6、1H)、6.92 (d, J=9.6、1H)、3.74-3.65 (m, 8H); LCMS (M+) m/z 210.34.

【0244】

6-モルホリノピリジン-3-アミンの合成:

4-(5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリン (4.9 g、23.4 mmol) の EtOH (250 mL) 溶液中に、活性炭における10%のPd、500 mgを加えた。水素化を、2時間にわたって40 psiで、室温で、Parrフラスコ中で行った。固体をろ過して取り出し、ろ液を収集した。溶媒を減圧下で除去した。6-モルホリノピリジン-3-アミンが、紫色の固体として得られた: 3.7 g (88%の収率); ¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 7.64 (d, J=2.7、1H)、6.96 (dd, J=2.7、8.8、1H)、6.65 (d, J=8.8、1H)、4.63 (s, 2H)、3.72-3.69 (m, 4H)、3.21-3.18 (m, 4H); LCMS (M+) m/z 180.08.

【0245】

N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-((2-モルホリニル)ピリジン-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2,4-ジアミン: (II-19) の合成

5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (27.6 mg、0.1 mmol) 及び6-モルホリノピリジン-3-アミン (35.8 mg、0.2 mmol) を含むバイアルに、i-PrOH (2 mL) を加えた後、TFA (10 µL、0.13 mmol) を加えた。バイアルをしっかりと閉め、濁った溶液を95℃で2日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をRP-HPLCによって精製した。N4-(ベンズイミダゾリン-2-オン-5-イル)-N2-((2-モルホリニル)ピリジン-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2,4-ジアミンが、薄いオレンジ色の固体として、ジートリフルオロ酢酸塩として得られた: 51.1 mg (79%の収率); ¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 10.61 (s, 2H)、9.79 (br s, 1H)、9.55 (br s, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.13 (d, J=4.4、1H)、7.92 (br d, J=8.8、1H)、7.22 (d, J=8.1、1H)、7.18 (s, 1H)、7.10 (br d, J=8.8、1H)、6.89 (d, J=8.1、1H)、3.78-3.75 (m, 4H)、3.50-3.47 (m, 4H); LCMS (M+) m/z 423.00.

【0246】

6-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの合成:

6-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (1.0 g、6.7 mmol) 及び2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン (1.4 g、8.7 mmol) を含むバイアルに、溶媒 MeOH (20 mL) 及びH₂O (5 mL) を加えた。濁った混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物からの沈殿物を、H₂O (3 mL×2) 及びEtOAc (3 mL×2) で洗浄しながらろ過によって収集し、減圧下でさらに乾燥させた。6-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンが淡褐色の固体として得られた: 1.59 g (86%の収率); ¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 11.59 (s, 1H)、8.87 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.28 (d, J=8.3、1H)、7.06 (d, J=8.3、1H)、2.14 (s, 3H).

【0247】

N 4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン - 6 - イル) - N 2 - ((3 - モルホリニル) フェニル) - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン : (I - 48) の合成

6 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン (27.7 mg、0.1 mmol) 及び 3 - モルホリノベンゼンアミン (26.7 mg、0.15 mmol) を含むバイアルに、i - PrOH (2 mL) を加えた後、TFA (10 μ L、 μ 0.13 mmol) を加えた。バイアルをしっかりと閉め、溶液を 95°C で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を RP - HPLC によって精製した。N 4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン - 6 - イル) - N 2 - ((3 - モルホリニル) フェニル) - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが淡褐色の固体として得られた : 32.9 mg (78% の収率) ; ¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 11.57 (s, 1H)、8.97 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.37 (d, J = 8.3、1H)、7.27 (s, 1H)、7.14 (d, J = 8.3、1H)、7.07 - 7.01 (m, 2H)、6.58 - 6.50 (m, 1H)、3.68 - 3.65 (m, 4H)、2.95 - 2.92 (m, 4H)、2.14 (s, 3H) ; LCMS (M+) m/z 419.03.

【0248】

N 4 - (ベンゾオキサゾリン - 2 - オン - 5 - イル) - N 2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - イル] - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン : (II - 13) の合成

5 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン (27.7 mg、0.5 mmol) 及び 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン (38.4 mg、1.0 mmol) を含むバイアルに、i - PrOH (2 mL) を加えた後、TFA (10 μ L、0.13 mmol) を加えた。バイアルをしっかりと閉め、反応混合物を 85°C で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を RP - HPLC によって精製した。精製された化合物 (トリフルオロ酢酸塩として) を、MeOH - H₂O (1 : 4、2 mL) に溶解させ、同じ溶媒 (1 mL) で洗浄しながら、PL - HCO₃ - MP - SPE カラムに通した。ろ液を収集し、溶媒を凍結乾燥によって除去した。N 4 - (ベンゾオキサゾリン - 2 - オン - 5 - イル) - N 2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - イル] - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが紫色の固体として得られた、23.1 mg (53% の収率) ; ¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 11.57 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.30 - 8.28 (m, 2H)、7.87 - 7.84 (m, 2H)、7.46 - 7.28 (m, 2H)、7.22 (d, J = 8.5、1H)、6.71 (d, J = 9.1、1H)、3.40 - 3.37 (m, 4H、overlapped with H₂O)、2.44 - 2.41 (m, 4H)、2.25 (s, 3H)、2.11 (s, 3H) ; LCMS (M+) m/z 433.52.

【0249】

N 4 - (ベンズイミダゾリン - 2 - オン - 5 - イル) - N 2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリミジン - 2, 4 - ジアミン : (II - 16) の合成

5 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3H) - オン (28.0 mg、0.1 mmol) 及び 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン (38.4 mg、0.2 mmol) を含むバイアルに、i - PrOH (2 mL) を加えた後、TFA (10 μ L、0.13 mmol) を加えた。バイアルをしっかりと閉め、溶液を 85°C で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を RP - HPLC によって精製した。精製された化合物 (トリフルオロ酢酸塩として) を、MeOH - H₂O (1 : 4、2 mL) に溶解させ、同じ溶媒 (1 mL) で洗浄しながら、PL - HCO₃ - MP - SPE カラムに通した。ろ液を収集し、溶媒を凍結乾燥によって除去した。N 4 - (ベンズイミダゾリン - 2 - オン - 5 - イル) -

N2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-5-フルオロピリミジン-2,4-ジアミンが紫色の固体として得られた: 26.2 mg (60%の収率); ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H)、10.52 (s, 1H)、9.16 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.27 (br d, J=2.3, 1H)、8.00 (br d, J=3.8, 1H)、7.84 (dd, J=2.3, 9.1, 1H)、7.30 (dd, J=1.7, 8.2, 1H)、7.17 (d, J=1.7, 1H)、6.86 (d, J=8.2, 1H)、6.73 (d, J=9.1, 1H)、3.40-3.37 (m, 4H, overlapped with H_2O)、2.44-2.41 (m, 4H)、2.25 (s, 3H); LCMS (M+) m/z 436.50.

【0250】

6-(5-メチル-2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン: (II-25)の合成

5-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (28.0 mg, 0.1 mmol) 及び 6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン (38.4 mg, 0.2 mmol) を含むバイアルに、i-PrOH (2 mL) を加えた後、TFA (10 μL , 0.13 mmol) を加えた。バイアルをしっかりと閉め、溶液を 85 $^{\circ}\text{C}$ で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を RP-HPLC によって精製した。精製された化合物 (トリフルオロ酢酸塩として) を、MeOH- H_2O (1:4, 2 mL) に溶解させ、同じ溶媒 (1 mL) で洗浄しながら、PL-HCO₃-MP-SPE カラムに通した。ろ液を収集し、溶媒を凍結乾燥によって除去した。6-(5-メチル-2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンが紫色の固体として得られた: 26.2 mg (60%の収率); ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H)、9.97 (s, 1H)、9.49 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.65 (d, J=11.7, 2H)、7.21 (d, J=8.8, 1H)、7.05 (d, J=8.4, 1H)、6.89 (d, J=8.9, 1H)、4.34-4.31 (m, 4H)、3.09-3.07 (m, 4H)、2.85 (s, 3H)、2.13 (s, 3H)。

【0251】

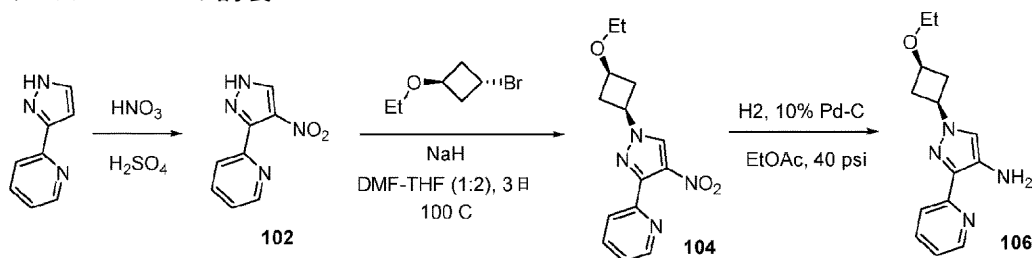
化合物 I-1~I-538、II-1~II-153、III-1~III-14 及び IV-1~IV-64 を、本明細書に記載され、及び／又は当業者に公知の方法と同様の方法によって作製した。これらの化合物に関するさらなる情報は、国際公開第 2010/085684 号パンフレットに見出され、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0252】

実施例 2

ピラゾール化合物の合成

アミン 106 の調製:



2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (10 g) を、濃縮スルホン酸 (30 mL) 中で懸濁させ、次に、発煙硝酸 (6.5 mL、2 当量) を、攪拌しながら溶液に滴下

して加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを、氷水（500 mL）中に注ぐことによってクエンチした。pHが約8に達するまで、固体炭酸ナトリウムを加えることによって水溶液を中和した。白色の沈殿物を、ろ過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させて、2-（4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン102（13 g、99%の収率）を得た。

【0253】

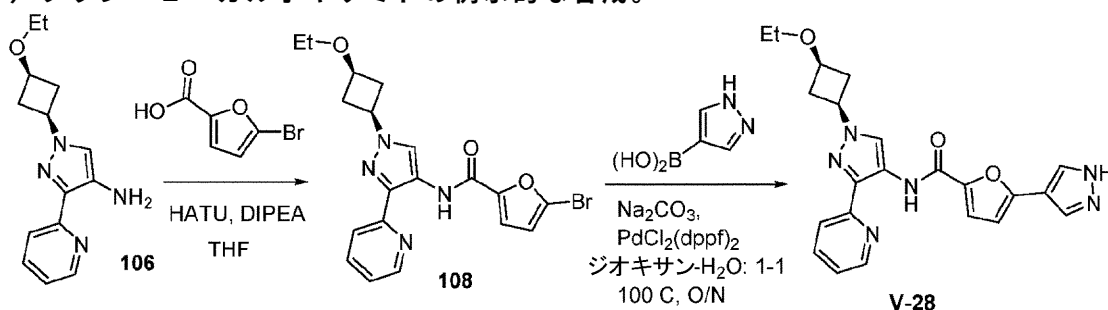
2-（4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン102（2 g）、及び1-ブromo-3-エトキシシクロブタン（90%のトランス異性体、2 g）を、THF（20 mL）及びDMF（10 mL）中で懸濁させた。水素化ナトリウム（油中60%、670 mg、1.5当量）を反応に加えた。反応溶液を100℃で3日間加熱し、次に蒸発させた。残渣を、combiflashクロマトグラフィー（ヘキサン中のEtOAc=10~100%）によって精製して、生成物104を得た。

【0254】

化合物104を、EtOAc（100 mL）に溶解させ、10%のPd-C触媒（200 mg）を充填した。反応混合物を、1時間にわたって40 psiの水素下で振とうした。LC-MSは、ニトロ基の完全な還元を示した。触媒をceliteに通してろ過し、EtOAc（5×20 mL）で洗浄した。ろ液を濃縮して、アミン106（1.4 g、2工程で52%の収率）を得た。

【0255】

V-28：N-（1-（（1,3-cis）-3-エトキシシクロブチル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（1H-ピラゾール-4-イル）フラン-2-カルボキサミドの例示的な合成。



化合物106（700 mg）、5-ブromo-2-フロ酸（622 mg、1.2当量）、及び1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（1.54 g、1.5当量）を、THF（30 mL）に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）（0.7 mL、1.5当量）を溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発させた。残渣を、combiflashクロマトグラフィー（ヘキサン中のEtOAc=10~100%）によって精製して、生成物108（1 g、87%の収率）を得た。

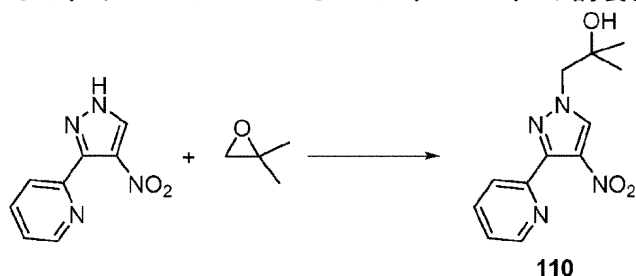
【0256】

化合物108（1 g）、ピラゾール-4-ボロン酸（780 mg、3当量）、Na₂CO₃（2.45 g、10当量）及びPdCl₂（dppf）₂（250 mg）を、ジオキサン（15 mL）及び水（15 mL）中で攪拌した。反応混合物を100℃で一晩加熱した。LC-MSは、生成物への完全な転化を示した。反応混合物を蒸発させ、combiflashクロマトグラフィー（DCM中の2.0MのNH₃/MeOH=0~20%）によって精製して、所望の生成物V-28（750 mg、77%の収率）を得た。¹H NMR（300 MHz、DMSO）δ 13.25（br, 1H）、11.63（s, 1H）、8.72（dd, J=6.0 Hz、1H）、8.39（s, 1H）、8.25（s, 1H）、8.06（d, J=6.9 Hz、1H）、7.95（m, 2H）、7.42（m, 1H）、7.26（d, J=3.9 Hz、1H）、6.77（d, J=3.3 Hz、1H）、4.60（p, J=7.8 Hz、1H）、3.83（p, J=7.5 Hz、1H）

、3.40 (q, $J=6.9$ Hz、2H)、2.79 (m, 2H)、2.41 (m, 2H)、1.13 (t, $J=6.9$ Hz、3H)；LCMS：純度：100%；MS (m/e)：419.60 (MH^+)。

【0257】

2-メチル-1-(4-ニトロ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(110)の調製。

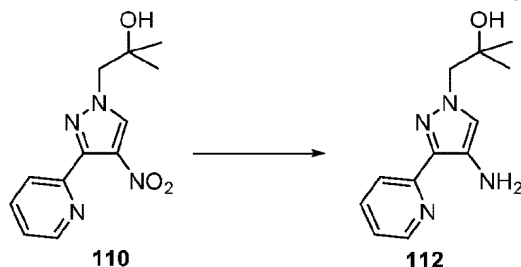


水素化ナトリウム(1.657 g、41.4 mmol)を量取り、磁気攪拌子を用いて乾燥反応管に加え、0℃に冷却した。これを、86 mLのTHF中で注意深く懸濁させ、系を窒素でバージした。2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン(3.928 g、20.7 mmol)を、40 mLのジメチルホルムアミド中に加えた後、7 mLのジメチルホルムアミド洗浄液を加えた。これを、0℃30分間、続いて室温で30分間攪拌した。次に、それを0℃に再度冷却し、酸化イソブチレン(5.5 mL、61.9 mmol)を加えた。反応物を室温に温めながら攪拌し、100℃で3時間加熱し、室温で一晩攪拌した。反応物に、水素化ナトリウム(0.445 g、11.2 mmol)及び酸化イソブチレン(1.8 mL、20.3 mmol)を再充填し、100℃でさらに2時間加熱した。反応物を水でクエンチし、濃縮乾固させ；残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルとに分けた。水性層を、酢酸エチルでさらに3回抽出し、組み合わせられた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。生成物溶液をろ過し、シリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。乾燥させた後、1.92 gの表題化合物110が、2つのバッチで得られた(35%の収率)。

^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H)、8.72–8.45 (m, 1H)、7.95–7.88 (m, 1H)、7.71–7.65 (m, 1H)、7.51–7.43 (m, 1H)、4.89 (s, 1H)、4.14 (s, 2H)、1.14 (s, 6H)。 $m/z=263$ ($M+H$) $^+$ 。

【0258】

1-(4-アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール112の調製。



2-メチル-1-(4-ニトロ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール110(0.994 g、3.8 mmol)を、100 mLの酢酸エチル中でParr反応瓶に加えた。これを窒素下に置き、(湿潤)10%のPd炭素(0.404 g、0.2 mmol)を充填した。これを、Parr水素化装置において一晩、60 psiの水素で運転した。反応物を、メタノール洗浄液と共にCeliteに通してろ過し、シリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。0.723 gの表題化合物112が、高真空で乾燥させた後に得られた(82%の収率)。

【 0 2 5 9 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H)、8.65 (ddd, $J=5.0$ 、1.8、1.0 Hz, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.02–7.90 (m, 2H)、7.41 (ddd, $J=7.2$ 、5.0、1.6 Hz, 1H)、7.27 (d, $J=3.6$ Hz, 1H)、6.88 (d, $J=3.6$ Hz, 1H)、4.77 (s, 1H)、4.11 (s, 2H)、1.12 (s, 6H). $m/z=405/407$ ($M+H$) $^+$ (臭氧同位体)。

【 0 2 6 0 】

[illegible]

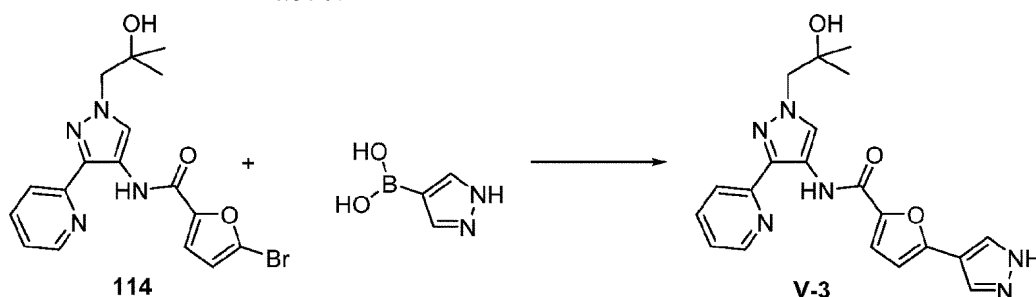
1. 7 mL の予め混合された 7 / 3 ジメトキシエタン / エタノール溶液中の 5-ブロモ-N-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド 114 (49 mg, 0.12 mmol) を、磁気攪拌子を用いてマイクロ波反応バイアルに加えた。(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸 (99 mg, 0.78 mmol) を量り取り、バイアルに加えた。2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (0.41 mL, 0.82 mmol) を加え

、反応物を、激しい表面下窒素スパージにかけた。Pd[P(Ph)₃]₂Cl₂ (16 mg、0.02 mmol)を加え、管を、窒素下で密閉し、次に、130℃で、マイクロ波中で30分間加熱した。反応物を、まず酢酸エチルで希釈しながら管中で後処理した。水性層を管の底からピペットで取ることによって、これを、塩水、1 Mの水酸化ナトリウム水溶液、及び塩水で連続して洗浄した。水性層を酢酸エチルで2回逆抽出し、組み合わされた有機層を、バイアル中で、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。生成物溶液を別のバイアル中でろ過し、蒸発させ、分取HPLCによって精製した。乾燥させた後、6 mgの表題化合物V-1が、TFA塩として得られた(10%の収率；さらなる12 mgのあまり純粋でない生成物を回収した)。

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1H)、8.75 (ddd, J=5.0、1.8、0.9 Hz、1H)、8.38 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.02 (dt, J=8.2、1.2 Hz、1H)、7.99–7.92 (m, 1H)、7.90 (d, J=0.7 Hz、1H)、7.43 (ddd, J=7.3、4.9、1.4 Hz、1H)、7.27 (d, J=3.6 Hz、1H)、6.76 (d, J=3.6 Hz、1H)、4.78 (s, 1H)、4.11 (s, 2H)、3.95 (s, 3H)、1.12 (s, 6H)。m/z = 407 (M+H)⁺。

【0261】

V-3：N-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミドの調製。



5-ブロモ-N-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド114 (0.289 g、0.71 mmol)を量取り、磁気攪拌子を用いてマイクロ波反応管に加えた。ピラゾール-4-ボロン酸 (0.511 g、4.6 mmol)を加えた後、10 mLの7:3ジメトキシエタン/エタノール溶液を加えた。炭酸ナトリウム (0.514 g、4.8 mmol)を、2.42 mLの水に溶解させ、反応に加えた。これを、激しい表面下窒素スパージにかけた。Pd[P(Ph)₃]₂Cl₂ (60 mg、0.09 mmol)を加え、管を、窒素下で密閉し、次に、130℃で、マイクロ波中で30分間加熱した。

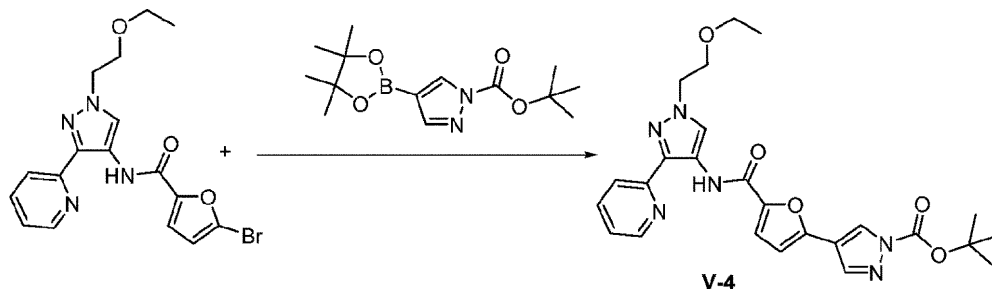
【0262】

溶液を、酢酸エチル中で希釈し、まず塩水で、次に、1 Mの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、再度塩水で洗浄してから、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。(水性層の潜在的な減少を監視するために、塩基洗浄液を所望の生成物について分析した)。生成物溶液をろ過し、シリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。0.180 gの表題化合物V-3が、乾燥後に得られた(64%の収率)。

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H)、11.67 (s, 1H)、8.74 (ddd, J=5.0、1.8、0.9 Hz、1H)、8.38 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.10–7.80 (m, 3H)、7.43 (ddd, J=7.3、5.0、1.4 Hz、1H)、7.27 (d, J=3.5 Hz、1H)、6.78 (d, J=3.5 Hz、1H)、4.78 (s, 1H)、4.11 (s, 2H)、1.13 (s, 6H)。m/z = 393 (M+H)⁺。

【0263】

V-4: tert-ブチル 4-(5-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製。



10

5-ブロモ-N-(1-(2-エトキシエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド (2.435 g、6.0 mmol) を量り取り、磁気攪拌子を用いて反応管に加えた。1-Boc-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (3.535 g、12.0 mmol) を加え、これらを、60 mL のジメチルホルムアミドに溶解させた。炭酸セシウム (3.916 g、12.0 mmol) を量り取り、加え、反応物を激しい表面下窒素スパージにかけた。Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.491 g、0.60 mmol) を加えた後、Ag₂O (1.391 g、6.0 mmol) を加えた。管を、窒素下で密閉し、室温で一晩攪拌した。次に、反応溶液を、同じ条件下で、0.64 mmol のパイロット反応試験と組み合わせて、酢酸エチル洗浄液と共に Celite に通してろ過した。ろ液を濃縮乾固させ、酢酸エチルと水とに分けた。水性層を、酢酸エチルでさらに3回抽出し、組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。生成物溶液をろ過し、シリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を組み合わせ、濃縮し、高真空で乾燥させて、2.2 g の表題化合物 V-4 (合計で 69% の収率) を得た。

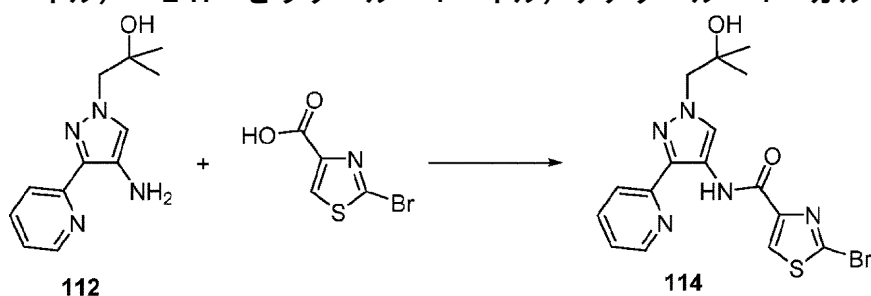
20

¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-d) δ 11.83 (s, 1H)、8.69 (ddd, J=5.0、1.9、1.0 Hz、1H)、8.60-8.33 (m, 2H)、8.29-7.91 (m, 2H)、7.79 (ddd, J=8.1、7.5、1.7 Hz、1H)、7.28-7.21 (m, 2H)、6.62 (d, J=3.6 Hz、1H)、4.35 (t, J=5.6 Hz、2H)、3.86 (t, J=5.6 Hz、2H)、3.51 (q, J=7.0 Hz、2H)、1.72 (s, 9H)、1.19 (t, J=7.0 Hz、3H)。m/z = 493 (M+H)⁺。

30

[0264]

2-ブロモ-N-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド 116 の調製。



40

2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 (0.257 g、1.2 mmol) を量り取り、磁気攪拌子を用いてフラスコに加え、53 mL のジクロロメタンに取り込んだ。ジイソプロピルエチルアミン (0.322 mL、1.8 mmol) を加えた後、HATU (0.611 g、1.6 mmol) を加え、反応物を室温で 60 分間攪拌した。1-(4-アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン

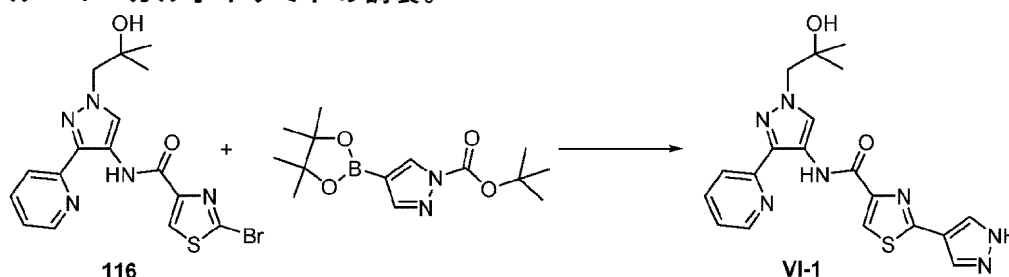
50

ー２－オール 112 (0.344 g、1.5 mmol) を、21 mL のジクロロメタン溶液中で加え、反応物を室温で一晩撹拌した。これを直接シリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有画分は全て、汚染物質としてヒドロキシアザベンゾトリアゾールを含有することが分かった。これらを濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分けた。生成物が完全に抽出されるまで、水性層を酢酸エチルで洗浄した。組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過、濃縮及び高真空での乾燥により、0.429 g の純粋な表題化合物 114 (82% の収率) が得られた。

^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H)、8.70–8.57 (m, 1H)、8.42 (d, $J=5.7$ Hz、2H)、8.06–7.87 (m, 2H)、7.39 (ddd, $J=7.3$ 、4.9、1.5 Hz、1H)、4.78 (s, 1H)、4.12 (s, 2H)、1.12 (s, 6H) . $m/z=422/424$ ($M+H$)⁺ (臭素同位体) .

【0265】

VI-1: N-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドの調製。



2-ブロモ-N-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド 116 (0.212 g、0.50 mmol) を量取り、磁気撹拌子を用いてマイクロ波反応バイアルに加えた。1-Boc-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (0.944 g、3.2 mmol) を加えた後、4.9 mL のジメトキシエタン及び2.1 mL のエタノールを加えた。炭酸ナトリウム (0.362 g、3.4 mmol) を、1.7 mL の水に溶解させ、反応に加えた。溶液を、激しい表面下窒素スパージにかけた及び $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (60 mg、0.09 mmol) を加えた。管を、窒素下で密閉し、130°C で、マイクロ波中で30分間加熱した。溶液を酢酸エチル中で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄した。乳化した層を、酢酸エチルで3回逆抽出し、組み合わされた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。これをろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、乾燥後に0.160 g の表題化合物 VI-1 を得た (78% の収率)。

^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ 13.42 (s, 1H)、12.21 (s, 1H)、8.77 (ddd, $J=5.0$ 、1.8、1.0 Hz、1H)、8.45 (s, 1H)、8.44–8.05 (br s, 2H)、8.28 (s, 1H)、8.03–7.90 (m, 2H)、7.42 (ddd, $J=7.4$ 、4.9、1.4 Hz、1H)、4.79 (s, 1H)、4.12 (s, 2H)、1.13 (s, 6H) . $m/z=410$ ($M+H$)⁺ .

【0266】

VI-11: N-(1-(1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドの調製。

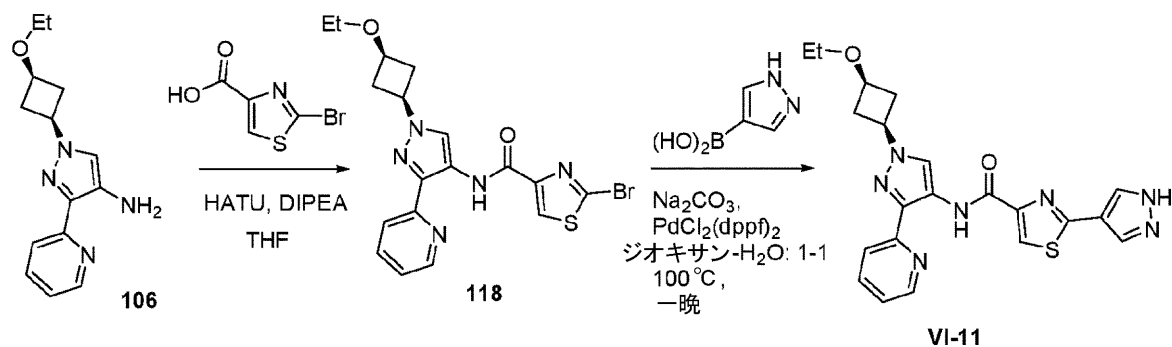
10

20

30

40

50



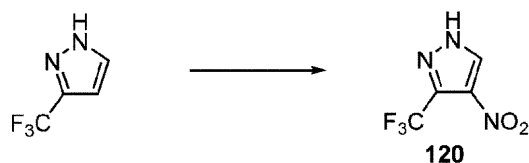
化合物106 (680mg)、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 (658mg、1.2当量)、及びHATU (1.5g、1.5当量) を、THF (30mL) に溶解させ、DIPEA (0.7mL、1.5当量) を溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発させた。残渣を、combiflashクロマトグラフィー (ヘキサン中のEtOAc=10~100%) によって精製して、生成物118 (980mg、83%の収率) を得た。

【0267】

化合物118 (1g)、ピラゾール-4-ボロン酸 (750mg、3当量)、 Na_2CO_3 (2.37g、10当量) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (200mg) を、ジオキサン (15mL) 及び水 (15mL) 中で攪拌した。反応混合物を100°Cで一晩加熱した。LC-MSは、生成物への完全な転化を示した。反応混合物を蒸発させ、combiflashクロマトグラフィー (DCM中の2.0Mの $\text{NH}_3/\text{MeOH}=0\sim20\%$) によって精製して、所望の生成物VI-11 (700mg、72%の収率) を得た。 ^1H NMR (300MHz、DMSO) δ 13.41 (br, 1H)、12.18 (s, 1H)、8.75 (d, $J=4.5\text{ Hz}$ 、1H)、8.46 (m, 2H)、8.27 (s, 1H)、8.06 (m, 2H)、7.93 (m, 1H)、7.42 (m, 1H)、4.61 (p, $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H)、3.84 (p, $J=6.9\text{ Hz}$ 、1H)、3.41 (q, $J=6.9\text{ Hz}$ 、2H)、2.80 (m, 2H)、2.44 (m, 2H)、1.13 (t, $J=6.9\text{ Hz}$ 、3H) ; LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 436.56 (MH⁺) .

【0268】

4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール120の調製。



72mLの濃縮硫酸を、磁気攪拌子を用いてフラスコに加え、0°Cに冷却した。3-(トリフルオロメチル)-ピラゾール (12.070g、88.70mmol) を量り取り、徐々に加えた。滴下漏斗を取り付け、90%の発煙硝酸 (36mL、766mmol) を充填した。これを0°Cで滴下して加え、反応物を、一晩、室温に温めながら攪拌した。次に、反応物に、室温で上記の同じ硝酸 (19mL、404mmol) を再充填し、次に停止させた。室温での攪拌を一晩続けた。

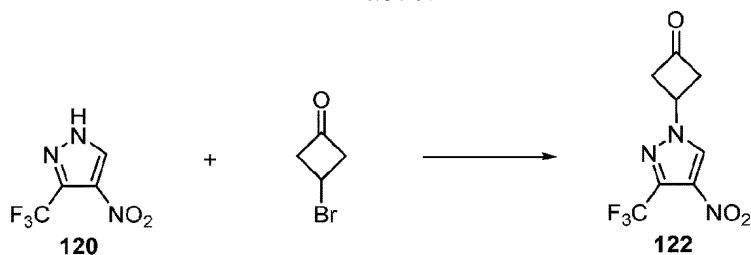
【0269】

反応物を氷上に注ぎ、200gの炭酸ナトリウムのゆっくりとした添加によって中和した。1Mの塩酸を用いてpHを6に調整し、溶液を酢酸エチルで6回抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、油になるまで濃縮した。これを結晶化し、固体を最小限のジクロロメタンで洗浄して、乾燥後に3.250gの表題化合物120を得た。第2の生成物を、ろ液から単離して、さらに1.752gの生成物 (31%の収率) を得た。さらなる生成物が、ろ液中に残った。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H). $m/z = 180$ (M-H) $^-$.

【0270】

3-(4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタン-1-オン122の調製。



10

化合物120 (1.2356 g, 6.82 mmol) を、風袋処理された反応フラスコ中で乾燥させ、秤量した。これを、22 mL のテトラヒドロフランに取り込み、磁気攪拌子を加えた。3-ブロモシクロブタン-1-オン (1.3837 g, 9.29 mmol) を、風袋処理されたバイアルに量り入れ、11 mL のテトラヒドロフラン溶液中で反応に加えた。炭酸カリウム (1.417 g, 10.25 mmol) を量り取り、加え、反応物を室温で一晩攪拌した。

【0271】

次に、反応物に、5 mL のテトラヒドロフラン中の3-ブロモシクロブタン-1-オン (1.232 g, 8.27 mmol) を再充填し、室温で一晩攪拌した。次に、混合物を濃縮して、THF を除去し、酢酸エチルと水とに分けた。水性層を、酢酸エチルでさらに3回抽出し、組み合わせられた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。これをろ過し、濃縮し、それを自然に結晶化させた。固体を収集し、最小限の体積のジクロロメタンで洗浄し、高真空で乾燥させて、677.2 mg の表題化合物122を得た。ろ液から結晶化させた後に単離された第2の生成物により、さらに432.2 mg の生成物122 (65% の収率) を得た。1D NOE 実験は、ピラゾールアルキル化のN1割り当てを確認した。

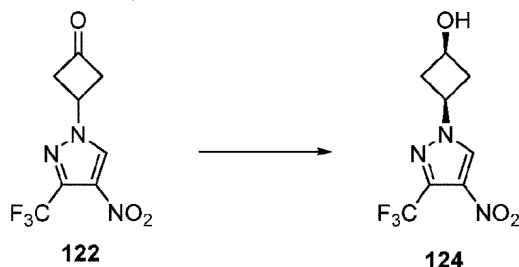
20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H)、5.34 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H)、3.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H)。親イオンは観察されない。

30

【0272】

(1s, 3s) - 3-(4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタン-1-オール124の調製。



40

化合物122 (601.0 mg, 2.41 mmol) を、風袋処理された反応フラスコ中で乾燥させ、秤量した。これを、12 mL のメタノールに溶解させ、磁気攪拌子を加え、溶液を0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (137.9 mg, 3.64 mmol) を量り取り、加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。HPLC が完了を示した後、これをシリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。乾燥させた後、536.2 mg の表題化合物124 (88% の収率) が観察された。

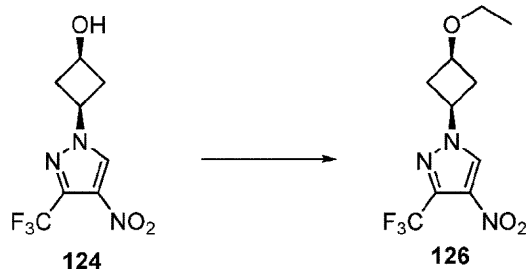
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H)、5.38 (d

50

, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H), $4.63 - 4.46 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $4.06 - 3.89 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $2.83 - 2.70 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $2.42 - 2.29 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$. $m/z = 252 \text{ (M+H)}^+$.

【0273】

1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール126の調製。

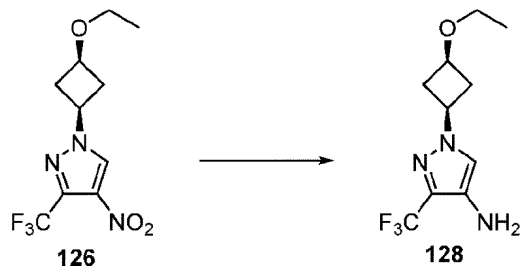


化合物124 (189.6 mg, 0.76 mmol) を、5 mL のジクロロメタン中で磁気攪拌子を用いて反応管に移した。トリフルオロメタンスルホン酸銀 (586.2 mg, 2.28 mmol) を量り取り、加え、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジンを加えた (0.58 mL, 2.62 mmol)。反応物を0℃に冷却し、ヨウ化エチルを加えた (0.20 mL, 2.50 mmol)。次に、冷却浴を除去し、それを室温で一晩攪拌した。この反応を、同じ条件下で別の (46.0 mg, 0.18 mmol) 試験と組み合わせて、ジクロロメタン洗浄液と共に Celite に通してろ過した。ろ液をシリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。乾燥させた後、172.8 mg の純粋な表題化合物126 (66% の収率) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.33 (s, 1 H), 4.46 (tt, $J = 9.0, 7.5 \text{ Hz}$, 1 H), 3.90 (tt, $J = 7.5, 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.47 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H), 3.03–2.91 (m, 2 H), 2.57–2.44 (m, 2 H), 1.23 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H). $m/z = 280 \text{ (M+H)}^+$.

【0274】

1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン128の調製。



化合物126 (231.4 mg, 0.83 mmol) を、30 mL の酢酸エチル中で Parr 反応瓶に加えた。これを窒素下に置き、(湿潤) 10% の Pd 炭素 (90.1 mg, 0.04 mmol) を充填した。これを、Parr 水素化装置において5時間にわたって50 psi の水素で実行した。反応物を、メタノール洗浄液と共に Celite に通してろ過し、濃縮乾固させた。HPLC は、複雑な混合物を示した。110.6 mg のこの残渣を、10 mL のメタノールに溶解させた。NiCl₂・ $\times$ 水和物 (六水和物として400.1 mg, 1.68 mmol) を量り取り、加え、混合物を0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (127.4 mg, 3.4 mmol) を量り取り、ゆっくりと少しずつ加えた。反応物を、室温に温めながら一晩攪拌させた。これを、メタノール洗浄液と共に Celite に通してろ過し、シリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。乾燥させた後、76.2 mg の表題化合物が油として得られた。(水素化から回

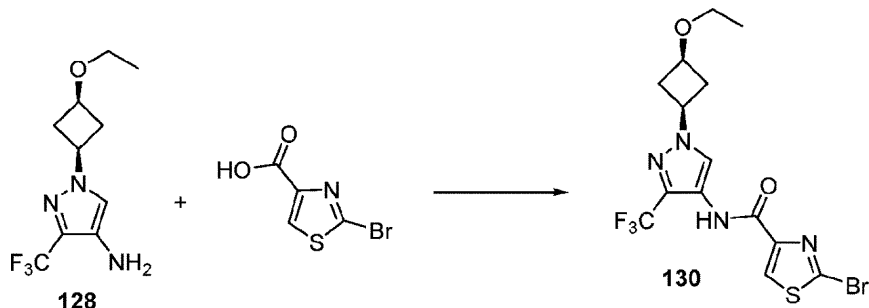
収された残渣の残りは、同様の条件を用いて還元され、さらなる46.1mgの表題化合物128が、得られた-59%の収率)。

^1H NMR (300MHz、クロロホルム-d) δ 7.17 (s, 1H)、4.31 (tt, $J=9.1, 7.5\text{ Hz}$, 1H)、3.82 (tt, $J=7.6, 6.5\text{ Hz}$, 1H)、3.44 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)、2.93-2.80 (m, 2H)、2.45-2.32 (m, 2H)、1.22 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)。 $m/z=250$ (M+H) $^+$ 。

【0275】

2-ブロモ-N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド130

10



20

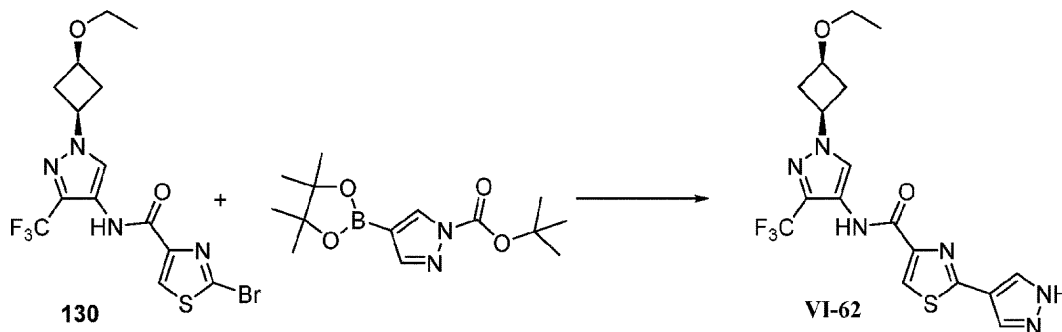
2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸(61.4mg、0.30mmol)を量り取り、磁気攪拌子を用いてフラスコに加え、12mLのジクロロメタンに取り込んだ。ジイソプロピルエチルアミン(0.077mL、0.44mmol)を加えた後、HATU(145.4mg、0.38mmol)を加え、反応物を室温で45分間攪拌した。化合物128(73mg、0.29mmol)を、5mLのジクロロメタン溶液中で加え、反応物を室温で一晩攪拌した。これを直接シリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を濃縮し、次に高真空で乾燥させることにより、71.0mgの表題化合物130(55%の収率)を得た。

^1H NMR (300MHz、クロロホルム-d) δ 9.12 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)、4.52-4.32 (m, 1H)、3.86 (tt, $J=7.6, 6.5\text{ Hz}$, 1H)、3.46 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)、2.91 (dddd, $J=9.3, 7.5, 6.5, 2.9\text{ Hz}$, 2H)、2.52 (qdd, $J=9.9, 5.2, 2.6\text{ Hz}$, 2H)、1.23 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)。 $m/z=439/441$ (M+H) $^+$ (臭素同位体)。

30

【0276】

VI-62: N-(1-((1s, 3s)-3-エトキシシクロブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドの調製。



40

化合物130(67.7mg、0.15mmol)を、溶液(4.2mLのジメトキシエタン及び3.0mLのエタノール)中で、磁気攪拌子を用いてマイクロ波反応管に移し

50

た。1-*Boc*-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (290.6 mg、1.0 mmol) を量り取り、加えた。炭酸ナトリウム (109.0 mg、1.0 mmol) を、風袋処理されたバイアルに量り入れ、1.0 mL の水に溶解させ、反応に加えた。溶液を、激しい表面下窒素スパージにかけた。Pd [P (Ph)₃]₂Cl₂ (18.4 mg、0.03 mmol) を量り取り、加え、管を窒素下で密閉した。これを、マイクロ波中で、100℃で30分間加熱した。溶液を、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分けた。水性層を、酢酸エチルでさらに3回抽出し、組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。これをろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにかけた。最も純粋な画分を濃縮して、固体を得て、それをアセトニトリルで研和し、高真空で乾燥させて、8.0 mg の表題化合物 **VI-62** を得た。(さらなるあまり純粋でない材料が回収された)。

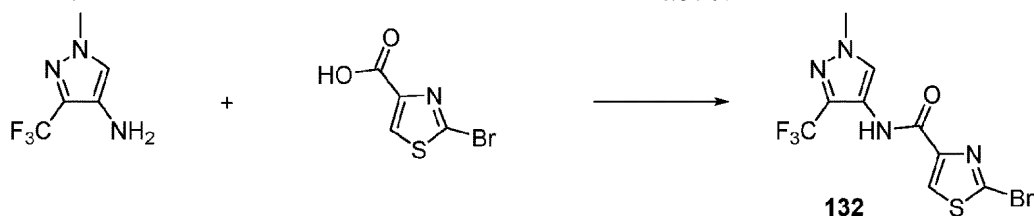
10

¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-*d*) δ 9.44 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、8.12 (s, 2H)、8.08 (s, 1H)、4.43 (ddd, *J* = 16.6、9.3、7.5 Hz、1H)、3.87 (tt, *J* = 7.7、6.4 Hz、1H)、3.47 (q, *J* = 7.0 Hz、2H)、2.92 (dddd, *J* = 9.3、7.5、6.5、3.3 Hz、2H)、2.54 (tdd, *J* = 9.3、7.7、2.9 Hz、2H)、1.23 (t, *J* = 7.0 Hz、3H)。m/z = 427 (M+H)⁺。

【0277】

2-ブromo-N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド **132** の調製。

20



ブromochiazoール-4-カルボン酸 (416.2 mg、2.00 mmol) を量り取り、磁気攪拌子を用いてフラスコに加え、40 mL のジクロロメタンに取り込んだ。ジイソプロピルエチルアミン (0.52 mL、3.0 mmol) を加えた後、HATU (990.4 mg、2.60 mmol) を加え、反応物を室温で45分間攪拌した。1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-アミン (329.4 mg、2.00 mmol) を、10 mL のジクロロメタン溶液中で加え、反応物を室温で一晩攪拌した。これを直接シリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。乾燥させた後、471.6 mg の表題化合物 **132** が得られた (66% の収率-さらなるあまり純粋でない材料が回収された)。

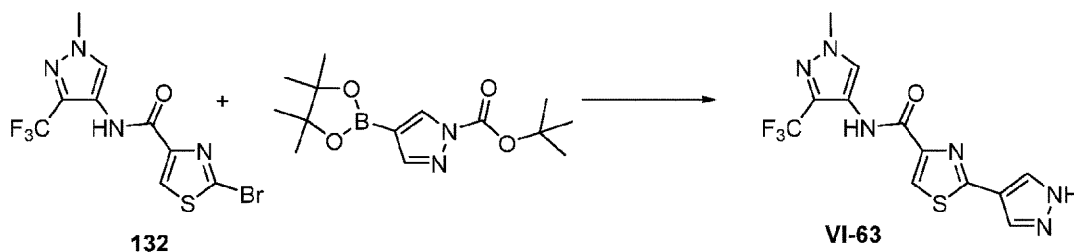
30

¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-*d*) δ 9.12 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)、3.96 (s, 3H)。m/z = 355 / 357 (M+H)⁺ (臭素同位体)。

【0278】

VI-63: N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-(1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の調製。

40

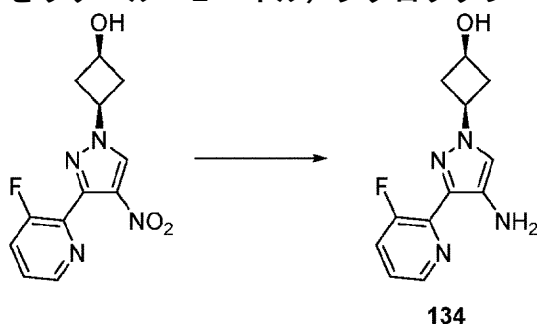


50

化合物132 (100.0 mg、0.28 mmol) 及び1-Boc-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (531.4 mg、1.80 mmol) を量り取り、磁気攪拌子を用いてマイクロ波反応管に加えた。7.7 mL のジメトキシエタン及び5.5 mL のエタノールを加えた。炭酸ナトリウム (200.2 mg、1.89 mmol) を、風袋処理されたバイアルに量り入れ、2.0 mL の水に溶解させ、反応に加えた。溶液を、激しい表面下窒素スパージにかけた。Pd [P (Ph)₃]₂Cl₂ (34.4 mg、0.05 mmol) を量り取り、加え、管を窒素下で密閉した。これを、マイクロ波中で、100℃で30分間加熱した。これを濃縮して、ジメトキシエタン及びエタノールを除去し、酢酸エチルで4回抽出した。組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。これを、分取HPLCによって精製して、化合物VI-64を得た。乾燥させた後、54.3 mg の表題化合物VI-63トリフルオロ酢酸塩として得られた。

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.25 (s, 2H)、3.95 (s, 3H). m/z = 343 (M+H)⁺. [0279]

(1s, 3s) - 3 - (4-アミノ-3-(3-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) シクロブタン-1-オール134の調製。



(1s, 3s) - 3 - (3-(3-フルオロピリジン-2-イル) - 4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) シクロブタン-1-オール (1.070 g、3.85 mmol) を量り取り、磁気攪拌子を用いてフラスコに加え、98 mL の酢酸エチルに溶解させた。これを窒素下に置き、(湿潤) 10%のPd炭素 (117.8 mg、0.014 mmol) を充填した。窒素で十分にパージした後、これを、水素のバルーン下で3時間攪拌した。次に、反応物を、過剰な酢酸エチル洗浄液と共にCeliteに通してろ過した。ろ液を濃縮し、乾燥させて、発泡体としての表題化合物134の定量的回収を得た。これを、さらに精製せずに次の反応に使用した。

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 8.47-8.31 (m, 1H)、7.79-7.62 (m, 1H)、7.35-7.22 (m, 2H)、5.26 (d, J = 6.6 Hz、1H)、4.94 (s, 2H)、4.34-4.18 (m, 1H)、3.93 (td, J = 7.4、6.0 Hz、1H)、2.71 (dtd, J = 8.7、7.1、3.0 Hz、2H)、2.27 (qd, J = 8.7、2.9 Hz、2H). m/z = 249 (M+H)⁺.

[0280]

2-ブロモ-N-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル) - 1-((1s, 3s) - 3-ヒドロキシシクロブチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) チアゾール-4-カルボキサミド136の調製。

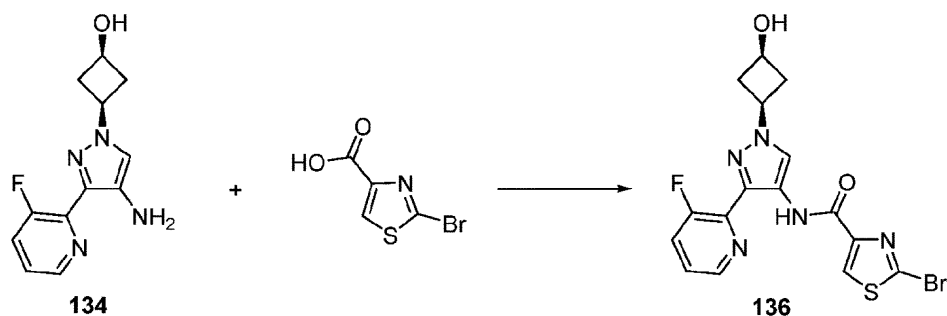
10

20

30

40

50

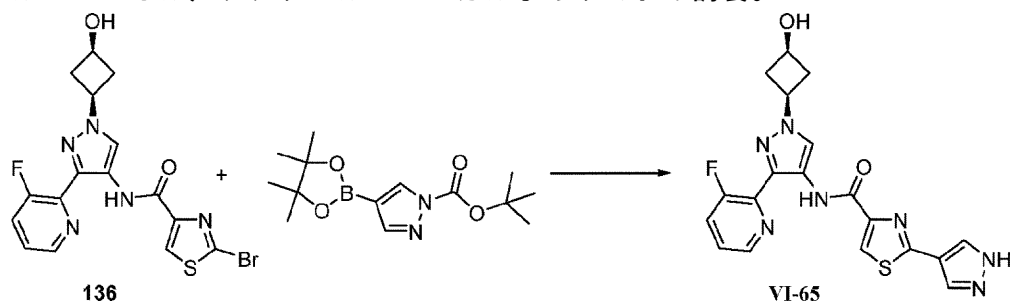


化合物134 (0.96 g、3.85 mmol) を、風袋処理された反応フラスコ中で乾燥させ、秤量した。これを、30 mL のジクロロメタンに溶解させ、10 mL のジメチルホルムアミドを、磁気攪拌子と共に加えた。2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 (800.6 mg、3.85 mmol) を量り取り、加えた。ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL、5.77 mmol) を加えた後、HATU (1.901 g、5.00 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。これを直接シリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を濃縮し、次に高真空で乾燥させることにより、1.158 g の表題化合物136 (69% の収率) を得た。

^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H)、8.57–8.48 (m, 2H)、8.44 (s, 1H)、7.91 (ddd, $J=11.5$ 、8.4、1.3 Hz、1H)、7.52 (ddd, $J=8.4$ 、4.6、3.8 Hz、1H)、5.34 (d, $J=6.9$ Hz、1H)、4.52 (tt, $J=9.1$ 、7.3 Hz、1H)、4.05–3.91 (m, 1H)、2.86–2.72 (m, 2H)、2.39 (qd, $J=8.6$ 、2.8 Hz、2H)。m/z = 438 / 440 (M+H) $^+$ (臭素同位体)。

【0281】

VI-65: N-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-((1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドの調製。



化合物136 (0.497 g、1.13 mmol) を、溶液 (13 mL のジメトキシエタン及び5.5 mL のエタノール) 中で、磁気攪拌子を用いてマイクロ波反応管に移した。1-Boc-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (1.334 g、4.53 mmol) を量り取り、加えた。炭酸ナトリウム (0.480 g、4.53 mmol) を、風袋処理されたバイアルに量り入れ、4.5 mL の水に溶解させ、反応に加えた。溶液を、激しい表面下窒素スパージにかけた。Pd[P(Ph) $_3$] $_2$ Cl $_2$ (79.6 mg、0.11 mmol) を量り取り、加え、管を窒素下で密閉した。これを、マイクロ波中で、100℃で90分間加熱した。これを濃縮して、ジメトキシエタン及びエタノールを除去し、酢酸エチルで4回抽出した。しかしながら、かなりの溶解されていない固体があった。これを収集し、メタノールで繰り返し洗浄した。乾燥させた後、これにより、90% の純度で174.0 mg の表題化合物を得た。

【0282】

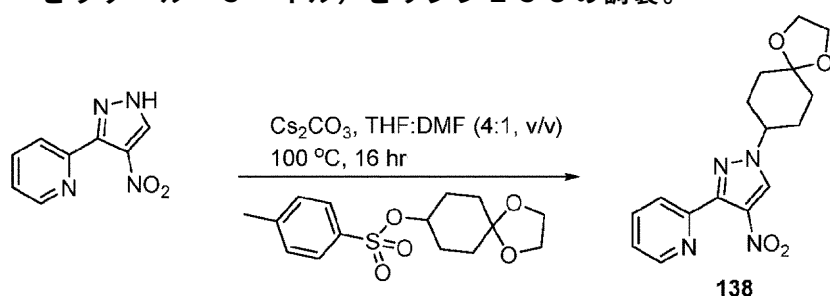
抽出からの組み合わせられた有機層を、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ

過し、沈殿した固体のメタノール洗浄液と組み合わせた。溶液をシリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分の濃縮により、固体が得られ、それを最小限のジクロロメタンで研和した。乾燥させた後、169.2mgの純粋な表題化合物VI-65が得られた。

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.43 (s, 1H)、12.09 (s, 1H)、8.66 (dt, $J=4.6, 1.4$ Hz, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.91 (ddd, $J=11.5, 8.4, 1.3$ Hz, 1H)、7.54 (ddd, $J=8.4, 4.6, 3.8$ Hz, 1H)、5.34 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.61–4.42 (m, 1H)、3.98 (h, $J=7.4$ Hz, 1H)、2.80 (ddd, $J=9.6, 6.9, 2.8$ Hz, 2H)、2.47–2.33 (m, 2H). $m/z=426$ (M+H) $^+$.

【0283】

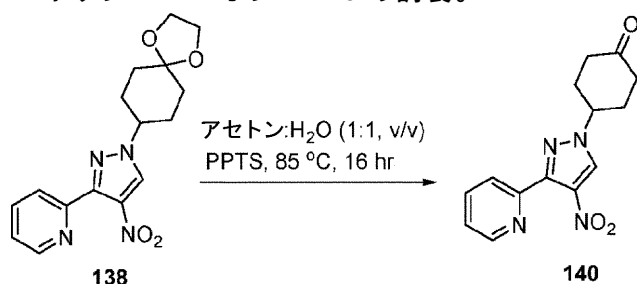
2-(4-ニトロ-1-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン138の調製。



無水THF:DMF (15mL、4:1、v/v) 中の2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (950mg、5.00mmol)、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル4-メチルベンゼンスルホネート (1.69g、5.41mmol) 及び Cs_2CO_3 (2.44g、7.50mmol) の攪拌懸濁液を100℃に加熱し、16時間攪拌した。反応混合物を水 (50mL) で希釈し、EtOAc (3×50mL) で抽出し、有機層を塩水 (50mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~100%のEtOAc、勾配) により、化合物138を薄茶色の半固体 (910mg、55.14%) として得た。MS (m/e): 330.34 (MH $^+$)。

【0284】

4-(4-ニトロ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサン-1-オン140の調製。

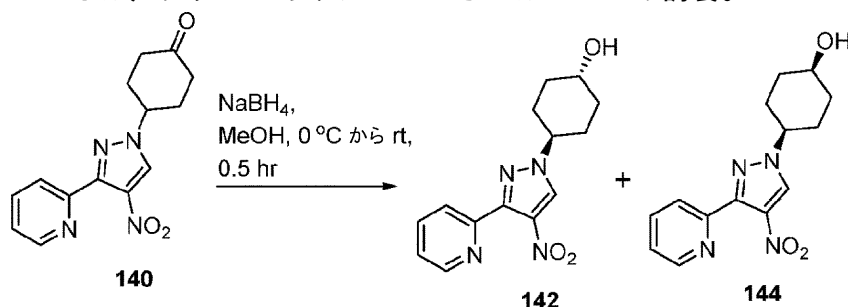


アセトン:H₂O (20mL、1:1、v/v) 中の化合物138 (910mg、2.75mmol) の攪拌溶液に、ピリジニウムp-トルエンスルホネート (1.38g、5.50mmol) を加え、反応混合物を80℃に加熱し、16時間攪拌した。アセトンを減圧下で蒸発させ、水性層を、pH=8になるまでNaOHでクエンチし、EtOAc (3×50mL) で抽出し、有機層を塩水 (50mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ

、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（DCM中0～100%のMeOH、勾配）により、化合物140を暗褐色の油（600mg、76.08%）として得た。MS（m/e）：286.29（MH⁺）。

【0285】

（trans）-4-（4-ニトロ-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）シクロヘキサン-1-オール142の調製。



10

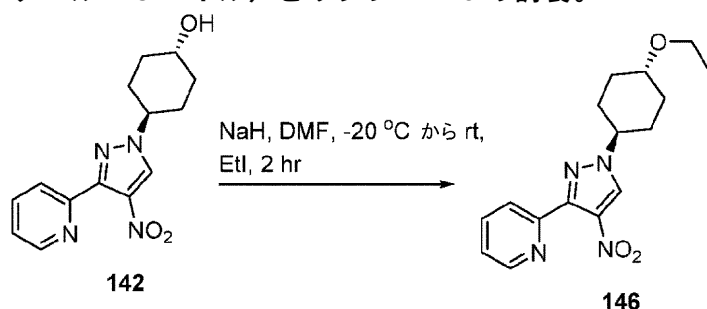
NaBH₄（20mg、0.524mmol）を、0°CでMeOH（10mL）中の2（600mg、2.10mmol）の攪拌溶液に加え、0.5時間攪拌し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（DCM中0～100%のMeOH（1MのNH₃溶液）、勾配）により、生成物142を粘性の油（362mg、60%）として得た。

¹H NMR（300MHz、クロロホルム-d）δ 8.77（d, J=4.8Hz, 1H）、8.29（s, 1H）、7.84（m, 2H）、7.36（m, 1H）、4.24（m, 1H）、3.76（m, 1H）、3.46（s, 1H）、2.14（m, 8H）。LCMS：純度：87.43%。MS（m/e）：288.31（MH⁺）。

20

【0286】

2-（1-（（trans）-4-エトキシシクロヘキシル）-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン146の調製。



30

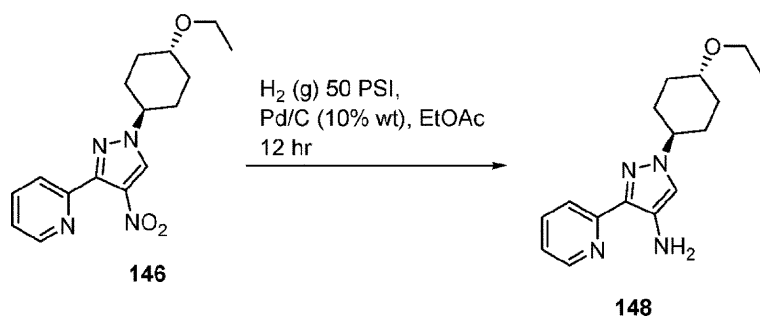
NaH（鉱油中60%の分散体、60mg、1.50mmol）を、-20°Cで無水DMF（8mL）中の化合物142（360mg、1.25mmol）及びヨードエタン（200μL、2.50mmol）の攪拌溶液に加えた。反応混合物を、2時間にわたって室温に温めた。反応混合物を水（40mL）で希釈し、EtOAc（3×50mL）で抽出し、有機層を塩水（30mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～100%のEtOAc、勾配）により、生成物146を粘性の油（296mg、74.93%）として得た。MS（m/e）：316.36（MH⁺）。

40

【0287】

1-（（trans）-4-エトキシシクロヘキシル）-3-（ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-アミン148の調製。

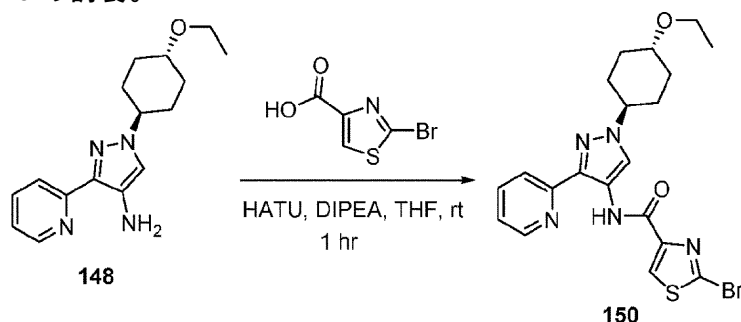
50



Pd/C (10重量%、50mg)を含むEtOAc (10mL)中の化合物146 (290g、0.917mmol)の溶液を、12時間にわたって50psiのH₂(g)下で水素化し、celiteに通してろ過し、濃縮して、化合物148を粘性の油 (230mg、87.61%)として得た。MS (m/e) : 286.38 (MH⁺)。

【0288】

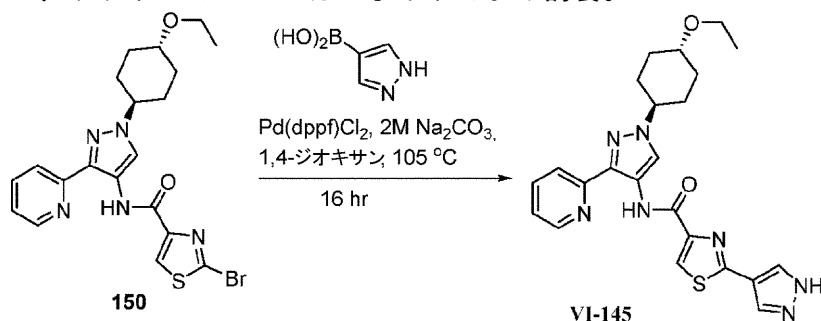
2-ブromo-N-(1-((trans)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド150の調製。



HATU (458mg、1.20mmol)を、10分間にわたって室温で無水THF (4mL)中の2-ブromoチアゾール-4-カルボン酸 (184mg、0.883mmol)及びDIPEA (280μL、1.61mmol)の攪拌溶液に加えた後、無水THF (4mL)中の化合物148 (230mg、0.803mmol)の溶液を加えた。1時間後、反応混合物を水 (10mL)で希釈し、EtOAc (3×20mL)で抽出し、有機層を塩水 (20mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~100%のEtOAc、勾配)により、生成物150を半固体として得て、それをさらに精製せずに使用した。推定定量的収率。MS (m/e) : 476.39 (MH⁺)。

【0289】

VI-145 : N-(1-((trans)-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドの調製。



10

20

30

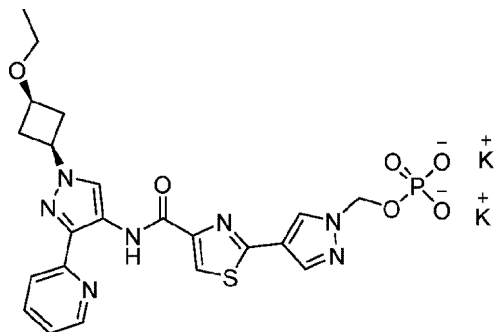
40

50

粗化合物 150 (0.803 mmol)、1H-ピラゾール-4-ボロン酸 (180 mg、1.61 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (65.6 mg、0.080 mmol)、2MのNa₂CO₃ (1.61 mL、3.21 mmol) 及び無水1,4-ジオキサン (10 mL) の混合物を、105℃で加熱し、16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出し、有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~100%のEtOAc、勾配) により、半固体を得て、それを分析的精製にかけた後、凍結乾燥させて、表題化合物 VI-145 を白色のふんわりした固体 (75 mg、20.15%) として得た。

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 13.40 (s, 1H)、12.18 (s, 1H)、8.74 (d, J=4.8 Hz、1H)、8.49 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.27 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.97 (m, 2H)、7.39 (t, J=6.9 Hz、1H)、4.29 (t, J=11.7 Hz、1H)、3.47 (td, J=7.1、5.8 Hz、2H)、3.35 (t, J=11.7 Hz、1H)、2.09 (d, J=11.6 Hz、4H)、1.87 (q, J=11.8 Hz、2H)、1.35 (q, J=11.2 Hz、2H)、1.10 (t, J=6.9 Hz、3H)。LCMS: 純度: 100%。MS (m/e): 463.56 (MH⁺)。 [0290]

VI-77: (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェートビス-カリウム塩。

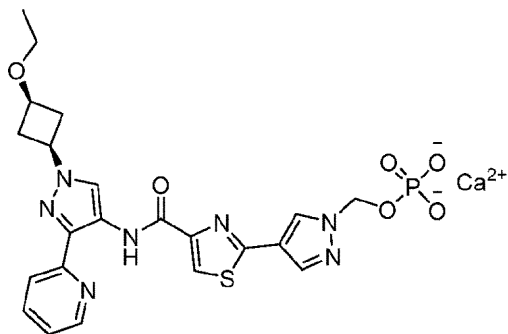


アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) 中の (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェート (300 mg) の混合物に、1.0Nの水酸化カリウム水溶液 (1.1 mL、2当量) を加えた。5分間超音波処理した後、溶液を24時間凍結乾燥させた。得られた粉末を、水 (1 mL) 及びイソプロパノール (5 mL) 中で懸濁させた。透明な溶液が形成されるまで、混合物を70℃で5分間攪拌した。溶液を室温に冷却した。得られた沈殿物を、ろ過によって収集し、イソプロパノール (3×1 mL) で洗浄し、24時間にわたって室温で、高真空下で乾燥させて、カリウム塩を白色の固体 (280 mg) として得た。

¹H NMR (300 MHz、重水) δ 7.83 (d, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.41 (m, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.17 (d, J=7.2 Hz、1H)、6.89 (m, 1H)、5.57 (d, J=8.1 Hz、2H)、4.13 (m, 1H)、3.91 (t, J=7.8 Hz、1H)、3.49 (q, J=7.2 Hz、2H)、2.83 (m, 2H)、2.19 (m, 2H)、1.14 (t, J=7.2 Hz、3H); LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 546.23 (MH⁺)。 [0291]

VI-78: (4-(4-((1-((1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)

－3－（ピリジン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル）カルバモイル）チアゾール－2－イル）－1H－ピラゾール－1－イル）メチルホスフェートカルシウム塩。



10

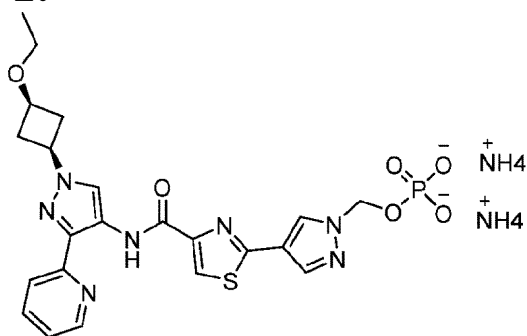
アセトニトリル（2 mL）及び水（1 mL）中の（4－（4－（（1－（（1, 3－c i s）－3－エトキシシクロブチル）－3－（ピリジン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル）カルバモイル）チアゾール－2－イル）－1H－ピラゾール－1－イル）メチルホスフェート（309 mg）の混合物に、水酸化カルシウム（42 mg、1当量）を加えた。5分間超音波処理した後、反応混合物を24時間凍結乾燥させた。得られた粉末を、水（1 mL）及びイソプロパノール（5 mL）中で懸濁させた。混合物を70℃で5分間攪拌し、次に室温に冷却した。得られた沈殿物を、ろ過によって収集し、イソプロパノール（3×1 mL）で洗浄し、24時間にわたって室温で、高真空下で乾燥させて、カルシウム塩を白色の固体（300 mg）として得た。

20

LCMS：純度：95.41%；MS（m/e）：546.22（MH+）。

【0292】

VI-80：（4－（4－（（1－（（1, 3－c i s）－3－エトキシシクロブチル）－3－（ピリジン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル）カルバモイル）チアゾール－2－イル）－1H－ピラゾール－1－イル）メチルホスフェートビス－アンモニウム塩。



30

アセトニトリル（1 mL）及び水（1 mL）中の（4－（4－（（1－（（1, 3－c i s）－3－エトキシシクロブチル）－3－（ピリジン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル）カルバモイル）チアゾール－2－イル）－1H－ピラゾール－1－イル）メチルホスフェート（200 mg）の混合物に、メタノール溶液（0.37 mL、2当量）中の2.0 Nのアンモニアを加えた。5分間超音波処理した後、溶液を24時間凍結乾燥させた。得られた粉末を、水（0.5 mL）及びイソプロパノール（3 mL）中で懸濁させた。得られた沈殿物を、ろ過によって収集し、イソプロパノール（3×1 mL）で洗浄し、24時間にわたって室温で、高真空下で乾燥させて、アンモニウム塩（180 mg）を白色の固体として得た。

40

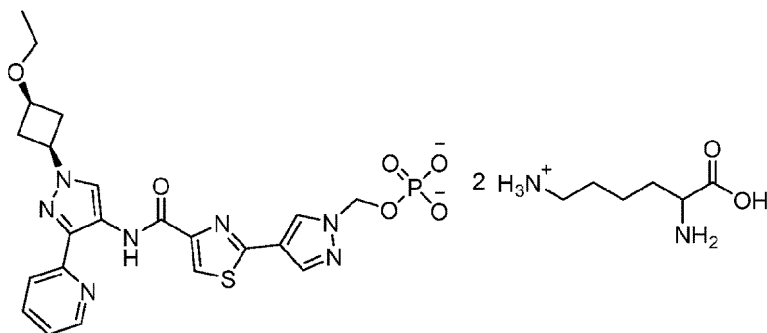
¹H NMR（300 MHz、重水）δ 7.71（s, 2H）、7.56（s, 1H）、7.33（m, 2H）、7.19（s, 1H）、7.08（d, J=8.1 Hz, 1H）、6.82（t, J=5.7 Hz, 1H）、5.53（d, J=7.8 Hz, 2H）、4.08（p, J=7.8 Hz, 1H）、3.89（m, 1H）、3.48（q, J=7.8 Hz, 1H）。

50

2 Hz、2 H)、2.79 (m, 2 H)、2.13 (m, 2 H)、1.13 (t, J = 7.2 Hz、3 H) ; LCMS : 純度 : 100% ; MS (m/e) : 546.15 (MH+).

【0293】

VI-81 : (4-(4-(1-(1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェートビス-リジン塩。



10

アセトニトリル (1 mL) 及び水 (1 mL) 中の (4-(4-(1-(1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェート (200 mg) の混合物に、L-リジン (107 mg、2 当量) を加えた。5 分間超音波処理した後、溶液を 24 時間凍結乾燥させた。得られた粉末を、水 (0.5 mL) 及びイソプロパノール (3 mL) 中で懸濁させた。得られた沈殿物を、ろ過によって収集し、イソプロパノール (3 × 1 mL) で洗浄し、24 時間にわたって室温で、高真空下で乾燥させて、ビス-リジン塩 (200 mg) を白色の固体として得た。

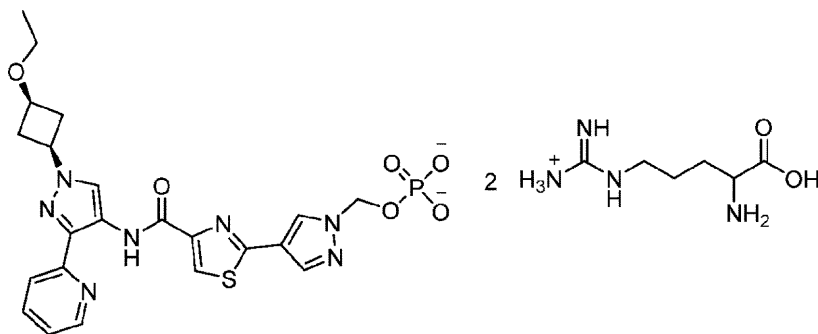
20

¹H NMR (300 MHz、重水) δ 7.82 (m, 1 H)、7.79 (s, 1 H)、7.63 (s, 1 H)、7.41 (s, 1 H)、7.39 (m, 1 H)、7.28 (s, 1 H)、7.16 (d, J = 9.0 Hz、1 H)、6.88 (m, 1 H)、5.56 (d, J = 8.1 Hz、2 H)、4.12 (m, 1 H)、3.90 (t, J = 7.8 Hz、1 H)、3.61 (t, J = 5.7 Hz、2 H)、3.48 (q, J = 6.9 Hz、2 H)、2.88 (t, J = 7.5 Hz、4 H)、2.82 (m, 2 H)、2.16 (m, 2 H)、1.80-1.72 (m, 4 H)、1.63-1.53 (m, 4 H)、1.42-1.29 (m, 4 H)、1.13 (t, J = 7.2 Hz、3 H) ; LCMS : 純度 : 100% ; MS (m/e) : 546.15 (MH+).

30

【0294】

VI-82 : (4-(4-(1-(1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェートビス-アルギニン塩。



40

アセトニトリル (1 mL) 及び水 (1 mL) 中の (4-(4-(1-(1,3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール

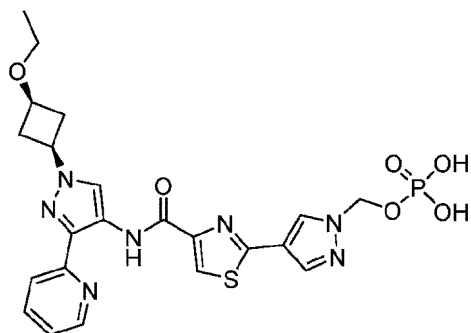
50

ー４－イル)カルバモイル)チアゾールー２－イル)ー１Ｈ－ピラゾールー１－イル)メチルホスフェート(２００mg)の混合物に、Ｌ－アルギニン(１２８mg、２当量)を加えた。５分間超音波処理した後、溶液を２４時間凍結乾燥させた。得られた粉末を、水(０．５mL)及びイソプロパノール(３mL)中で懸濁させた。得られた沈殿物を、ろ過によって収集し、イソプロパノール(３×１mL)で洗浄し、２４時間にわたって室温で、高真空下で乾燥させて、ビス－アルギニン塩(２００mg)を白色の固体として得た。塩を、水(０．５mL)及びアセトン(８mL)に再溶解させた。５０℃で１０分間加熱した後、溶液を室温に冷却した。得られた沈殿物を、ろ過によって収集し、アセトンで洗浄し、２４時間にわたって室温で、高真空下で乾燥させて、ビス－アルギニン塩(１２０mg)を白色の固体として得た。

¹H NMR (３００MHz、重水) δ ７．８８ (d, J=５．４Hz、１H)、７．８４ (s, １H)、７．６８ (s, １H)、７．４６ (s, １H)、７．４１ (d, J=６．３Hz、１H)、７．３３ (s, １H)、７．２０ (d, J=８．１Hz、１H)、６．９２ (m, １H)、５．５７ (d, J=８．７Hz、２H)、４．１５ (t, J=８．７Hz、１H)、３．９１ (t, J=６．６Hz、１H)、３．６２ (t, J=６．０Hz、２H)、３．４９ (q, J=７．２Hz、２H)、３．０８ (t, J=６．９Hz、４H)、２．８２ (m, ２H)、２．１１ (m, ２H)、１．８０－１．７２ (m, ４H)、１．６３－１．４４ (m, ４H)、１．１４ (t, J=７．２Hz、３H); LCM S: 純度: １００%; MS (m/e): ５４６．１５ (MH+).

【０２９５】

VI-83: (４-(４-(１-(１, 3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルニ水素ホスフェート。



N-(1-(1, 3-Cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(５９g)及び炭酸セシウム(８８g、２当量)を、ジメチルホルムアミド(５００mL)中で懸濁させ、ジ-tert-ブチル(クロロメチル)ホスフェート(５３g、１．５当量)を反応に加え、混合物を、室温で１６～２０時間攪拌させた。反応混合物を水(１L)で希釈し、酢酸エチル(２×８００mL)で抽出した。組み合わされた有機層を室温で蒸発させ、Torrent Combiflash(登録商標)Rfカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の酢酸エチル、２０～１００%)を用いて精製して、プロドラッグエステルを無色油(８５g、９５%の収率)として得た。LCMS: 純度: １００%; MS (m/e): ６５８．３８ (MH+).

【０２９６】

ジ-tert-ブチル((4-(4-(1-(1, 3-cis)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ホスフェート(８５g)を、無水ジクロロメタン(７００mL)に溶解させ、得られた溶液を０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸(１５０mL)を滴下して加えた。反応混合物を０℃で６時間攪拌し、LC-MS分析が酸への完全な転化を示したとき、溶液を、室温でロータリーエバポレ

ータにおいて蒸発させた。残渣を、24時間にわたって室温で、高真空下でさらに乾燥させて、淡黄色の半固体を酸として得て、それをその後、塩を形成するのに使用した。

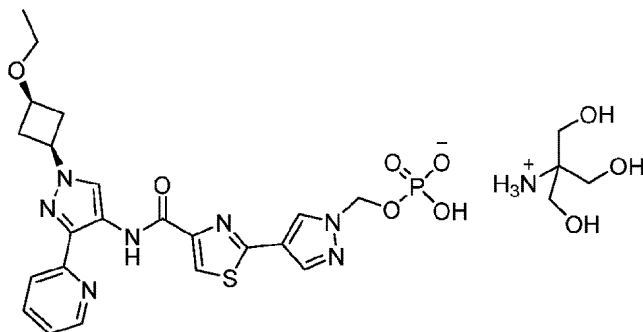
【0297】

(4-(4-(1-(1,3-*cis*)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート(100mg)を、アセトン(10mL)及び水(0.5mL)中で、50℃で一晩攪拌した。濁った溶液を室温に冷却した。白色の沈殿物を、ろ過によって収集し、アセトンで洗浄し、24時間にわたって室温で、高真空下で乾燥させた(90mg)。

^1H NMR (300MHz、DMSO-*d*6) δ 12.20 (s, 1H)、8.83 (d, $J=4.8$ Hz、1H)、8.61 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.04 (d, $J=8.1$ Hz、1H)、7.93 (t, $J=6.9$ Hz、1H)、7.40 (t, $J=6.0$ Hz、1H)、5.90 (d, $J=11.1$ Hz、2H)、4.60 (t, $J=8.4$ Hz、1H)、3.83 (t, $J=6.6$ Hz、1H)、3.41 (q, $J=6.9$ Hz、2H)、2.80 (m, 2H)、2.42 (m, 2H)、1.13 (t, $J=6.9$ Hz、3H) ; LCMS : 純度 : 100% ; MS (m/e) : 546.15 (MH⁺) .

【0298】

VI-84 : (4-(4-(1-(1,3-*cis*)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェートトリス塩。



アセトニトリル(1mL)及び水(1mL)中の(4-(4-(1-(1,3-*cis*)-3-エトキシシクロブチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェート(118mg)の混合物に、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(52mg、2当量)を加えた。5分間超音波処理した後、溶液を24時間凍結乾燥させた。得られた粉末を、水(0.5mL)及びアセトン(5mL)中で懸濁させた。溶液を50℃で30分間攪拌し、室温に冷却した。室温で1週間後、得られた沈殿物を、ろ過によって収集し、アセトン(3×1mL)で洗浄し、24時間にわたって室温で、高真空下で乾燥させて、モノトリス塩(120mg)を白色の固体として得た。

^1H NMR (300MHz、重水) δ 7.83 (m, 2H)、7.65 (s, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.40 (d, $J=7.5$ Hz、1H)、7.30 (s, 1H)、7.17 (d, $J=8.1$ Hz、1H)、6.90 (t, $J=6.0$ Hz、1H)、5.57 (d, $J=8.1$ Hz、2H)、4.13 (t, $J=7.5$ Hz、1H)、3.91 (t, $J=6.9$ Hz、1H)、3.60 (s, 6H)、3.49 (q, $J=6.9$ Hz、2H)、2.82 (m, 2H)、2.18 (m, 2H)、1.14 (t, $J=6.9$ Hz、3H) ; LCMS : 純度 : 100% ; MS (m/e) : 546.16 (MH⁺) .

【0299】

化合物V-1~V-156及びVI-1~VI-180を、本明細書に記載され、及び／又は当業者に公知の方法と同様の方法によって作製した。これらの化合物に関するさら

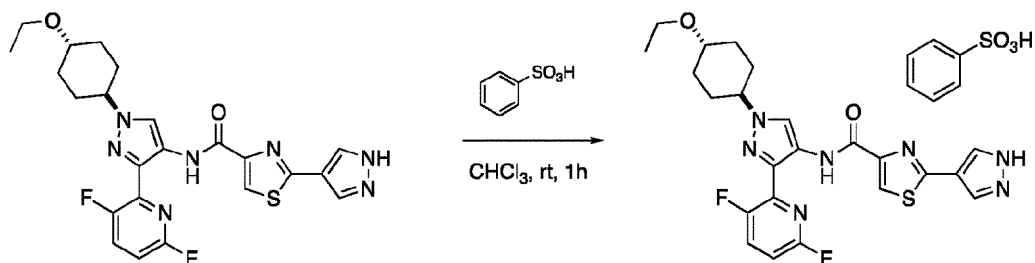
なる情報は、米国特許第9,982,000号明細書に見出され、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0300】

実施例3

式VIIで表されるピラゾール化合物の合成

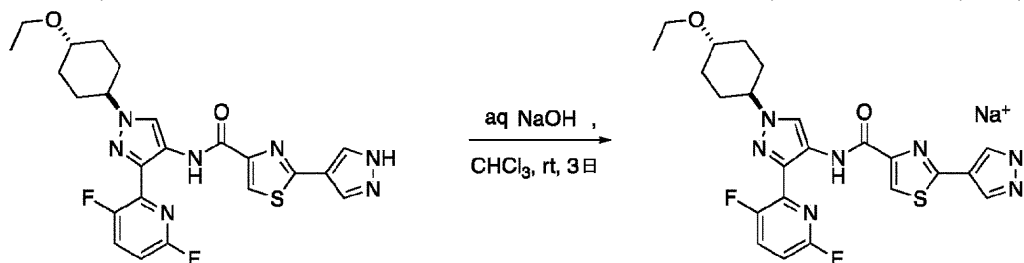
N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-(1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩(VII-65)の形成



N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-(1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(0.050g、0.100mmol、1.0当量)を、クロロホルム(1.0当量)に溶解させて、無色透明の溶液を得た。ベンゼンスルホン酸(0.019g、0.120mmol、1.2当量)を加え、沈殿物が、次の15分間にわたって形成された。反応物を室温で1時間攪拌し、沈殿物をろ過によって単離して、表題化合物(0.038g)を白色の固体として得た；¹H nmr(400 MHz、D₆-DMSO) δ 8.53(1H、s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、8.30(1H、s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.29(1H、s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.28(1H、s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.08(1H、dt、J 9.0、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.59-7.56(2H、m、C₆H₅SO₃Hの2H)、7.32-7.27(4H、m、ピリジンH-4又はH-5、C₆H₅SO₃Hの3H)、4.33(1H、tt、J 11.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.47(2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.34(1H、tt、J 10.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.08(4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.85(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6)、1.35(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10(3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)；¹⁹F nmr(380 MHz、D₆-DMSO) δ -73.0(dd, 24.5、2.5 Hz)、-124.2(ddd, J 26.0、9.5、1.5 Hz)；m/z：500 [M+H]⁺。

【0301】

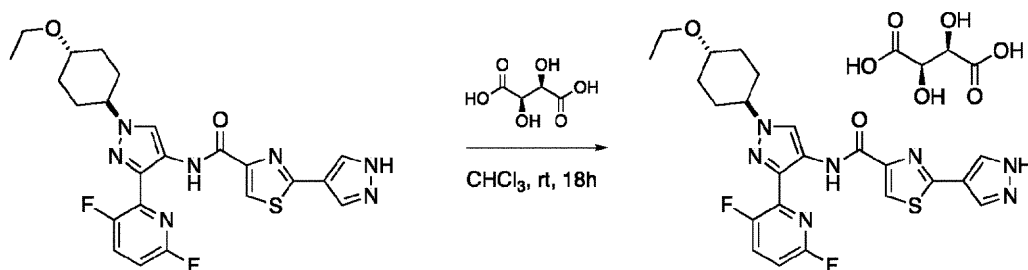
N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-(1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドナトリウム塩(VII-67)の形成



N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-(1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(0.062g、0.124mmol、1.0当量)を、クロロホルム(2.0mL)に溶解させて、透明な溶液を得た。水酸化ナトリウム(0.05mLの3M水溶液、0.149mmol、1.2当量)を加え、反応物を室温で3日間攪拌した。沈殿物が形成されなかった。反応物を濃縮し、アセトニトリル(5mL)からさらに濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た;¹H nmr(400MHz、D₆-DMSO)δ 8.53(1H、s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、8.13(3H、br s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5)、8.08(1H、dt、J 9.5、6.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.28(1H、ddd、J 9.0、3.0、2.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、4.33(1H、tt、J 11.5、3.0Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.47(2H、q、J 7.0Hz、OCH₂CH₃)、3.35(1H、tt、J 11.0、3.5Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.08(4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.85(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.35(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10(3H、t、J 7.0Hz、OCH₂CH₃);m/z:500 [M+H]⁺。

【0302】

N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-(1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド酒石酸共結晶(VII-66)の形成

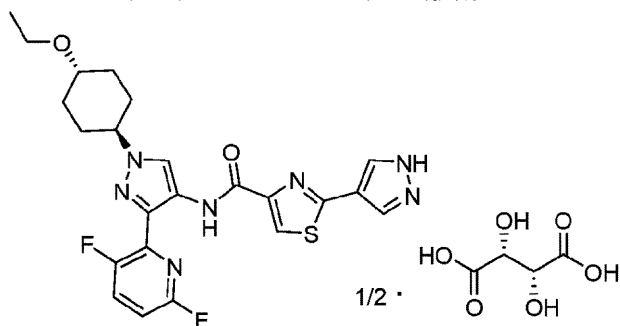


L-酒石酸(0.017g、0.110mmol、1.1当量)を、クロロホルム(1.0当量)中のN-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-(1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(0.050g 0.100mmol、1.0当量)の溶液に加えた。白色の固体がゆっくりと沈殿した。反応物を室温で18時間攪拌し、沈殿物を、ろ過によって単離して、表題化合物(0.055g、85%)を白色の固体として得た;¹H nmr(400MHz、D₆-DMSO)δ 8.53(1H、s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、8.29(3H、br s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5)、8.08(1H、dt、J 9.5、6.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.28(1H、dt、J 9.0、3.0Hz、ピリジンH-4又はH-5)、5.05(2H、br s、2×OH)、4.33(1H、tt、J 11.5、3.5Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、4.29(2H、s、COCH(OH)CH(OH)CO)、3.47(2H、q、J 7.0Hz、OCH₂CH₃)、3.34(1H、tt、J 10.5、3.5Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.08(4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.85(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.35(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.09(3H、t、J 7.0Hz、OCH₂CH₃);¹³C nmr(100MHz、D₆-DMSO)δ 173.5、161.7、157.7、157.6(d、J 236.0Hz)、153.5(dd、J 259.0、4.0Hz)、

149.2、138.2 (t, J 15.0 Hz)、132.6 (d, J 9.0 Hz)、131.9 (dd, J 22.5、9.0 Hz)、123.5、121.5、120.2、116.2、109.2 (dd, J 43.0、8.5 Hz)、76.0、72.6、63.0、60.8、30.9、30.9、16.1; ^{19}F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -73.0、-124.2; m/z: 500 [M+H]⁺.

【0303】

N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドヘミ((2R,3R)-2,3-ジヒドロキシスクシネート)(VII-11)の形成



(L)-酒石酸(750.5 mg、5 mmol)のMeOH(1.3 mL)溶液を、35℃でN-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(5.0 g、10 mmol)のCH₂Cl₂-MeOH(60 mL-5 mL)溶液に滴下して加え、さらなるMeOH(5 mL)及びCH₂Cl₂(100 mL)を、15分後に加えた。混合物を35℃でさらに20時間攪拌し、次に室温に冷却した。固体を、ろ過によって収集し、CH₂Cl₂で洗浄し、減圧下でさらに乾燥させた。表題化合物を白色の固体として得た: 3.48 g(60.7%の収率); ^1H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 13.32(br s, 1H)、12.74(br s, 1H)、11.45(s, 1H)、8.51(s, 1H)、8.27(s, 1H)、8.43-8.14(m, 2H)、8.07(ddd, J=9.8、8.8、6.3 Hz、1H)、7.27(ddd, J=8.8、2.9、2.9 Hz、1H)、5.07(br s, 1H)、4.31(tt, 部分的に重複、J=11.7、3.2 Hz、1H)、4.27(s, 1H)、3.45(q, J=7.0 Hz、2H)、3.33(tt, H₂Oと部分的に重複、J=10.7、3.6 Hz、1H)、2.08-2.03(m, 4H)、1.88-1.78(m, 2H)、1.38-1.28(m, 2H)、1.08(t, J=7.0 Hz、3H); ^{19}F NMR(376 MHz、DMSO-d₆) δ -72.97(ddd, J=28.1、6.8、3.8 Hz)、-124.18(ddd, J=28.1、10.3、3.2 Hz); LRMS(M+H) m/z 500.2.

同じ化合物の第2の生成物(1.58 g、合計収率: 88%)が、減圧下での溶媒の除去の後、ろ液から得られ、一晚35℃で、CH₂Cl₂-MeOH(25 mL-2 mL)中で再度懸濁させた。

【0304】

N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(VII-1)の調製-方法1

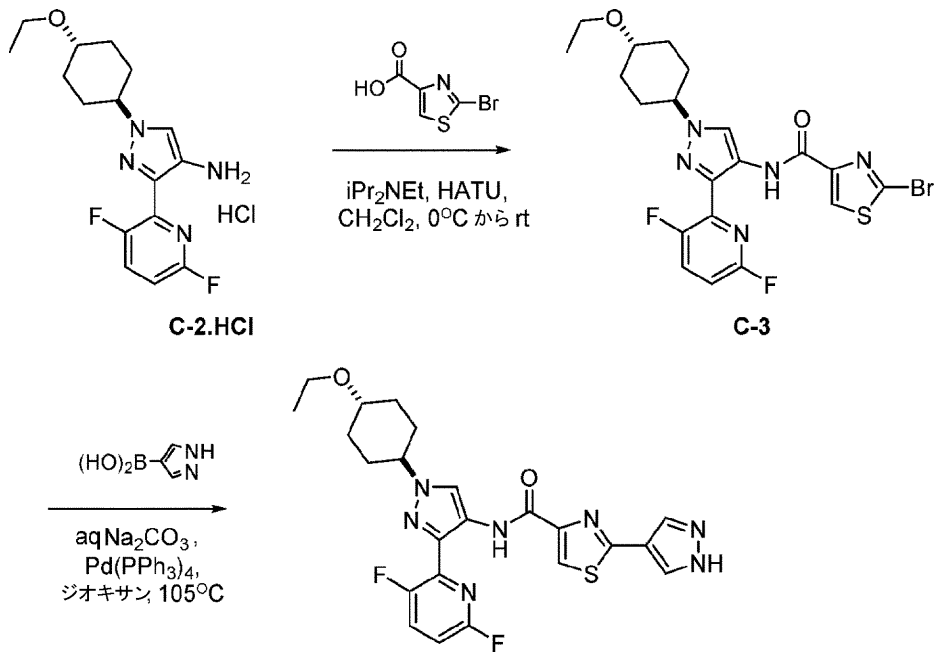
10

20

30

40

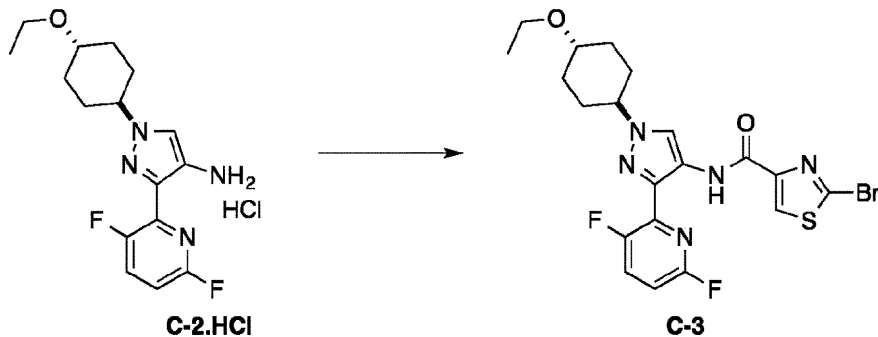
50



10

I. C 2 . H C l から の 2 - ブ ロ モ - N - (3 - (3 , 6 - ジ フ ル オ ロ ピ リ ジ ン - 2 - イ ル) - 1 - (t r a n s - 4 - エ ト キ シ シ ク ロ ヘ キ シ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ール - 4 - イ ル) チ ア ゾ ール - 4 - カ ル ボ キ サ ミ ド C - 3 の 調 製

20



30

ジクロロメタン (5 0 m L) 中のジイソプロピルエチルアミン (8 . 5 m L 、 4 8 . 9 5 m m o l 、 3 . 5 当量) を、 0 ° C で ア ミ ノ ピ ラ ゾ ール C - 2 . H C l (5 . 0 0 g 、 1 3 . 9 9 m m o l 、 1 . 0 当量) 及 ビ ブ ロ モ チ ア ゾ ール カ ル ボ ン 酸 (3 . 2 0 g 、 1 5 . 3 8 m m o l 、 1 . 1 当量) の 混 合 物 に 加 え た。 H A T U (5 . 8 5 g 、 1 5 . 3 8 m m o l 、 1 . 1 当量) を 加 え た。 反 応 物 を、 0 ° C で 1 0 分 間、 及 ビ 次 に 室 温 で 4 時 間 攪 拌 し た。 反 応 物 を C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) で 希 釈 し た。 有 機 物 を、 N a H C O ₃ (1 5 0 m L)、 N H ₄ C l (1 5 0 m L) 及 ビ 塩 水 (1 0 0 m L) で 洗 浄 し、 乾 燥 さ せ (N a ₂ S O ₄)、 減 圧 下 で 濃 縮 し た。 残 渣 を、 E t O A c - ヘ キ サ ン (1 : 1、 5 0 m L) 中 で 懸 濁 さ せ、 得 ら れ た 固 体 を、 ろ 過 に よ っ て 単 離 し た。 固 体 を、 1 時 間 に わ た っ て N a H C O ₃ (5 0 m L) 中 で 懸 濁 さ せ て、 残 留 し て い る カ ッ プ リ ン グ 剤 を 除 去 し て か ら、 ろ 過 に よ っ て 単 離 し、 減 圧 下 で 乾 燥 さ せ て、 C - 3 (5 . 3 g、 7 4 %) を オ フ ホ ワ イ ト の 固 体 と し て 得 た ; I R ν_{max} (フ ィ ル ム) 3 2 9 0、 3 1 2 1、 2 9 4 2、 2 8 6 5、 1 6 7 1、 1 6 1 5、 1 5 5 2、 1 4 8 5、 1 4 3 1、 1 3 7 7、 1 2 3 7、 1 1 5 4、 1 1 0 4、 1 0 5 6、 1 0 1 1、 8 1 9、 7 8 7、 7 3 1 c m⁻¹; ¹H n m r (4 0 0 M H z、 C D C l ₃) δ 8 . 4 2 (1 H、 d、 J 0 . 5 H z、 チ ア ゾ ール H - 5 又 は ピ ラ ゾ ール H - 5)、 8 . 0 9 (1 H、 s、 チ ア ゾ ール H - 5 又 は ピ ラ ゾ ール H - 5)、 7 . 6 3 (1 H、 t d、 J 9 . 0、 6 . 0 H z、 ピ リ ジ ン H - 4 又 は H - 5)、 6 . 8 5 (1 H、 d d d、 J 9 . 0、 3 . 5、 2 . 5 H z、 ピ リ ジ ン H - 4 又 は H - 5)、 4 . 2 6 (1 H、 t t、 J 1 1 . 5、 4 . 0 H z、 シ ク ロ ヘ キ サ ン H - 1 又 は H - 4)、 3 . 5 5 (

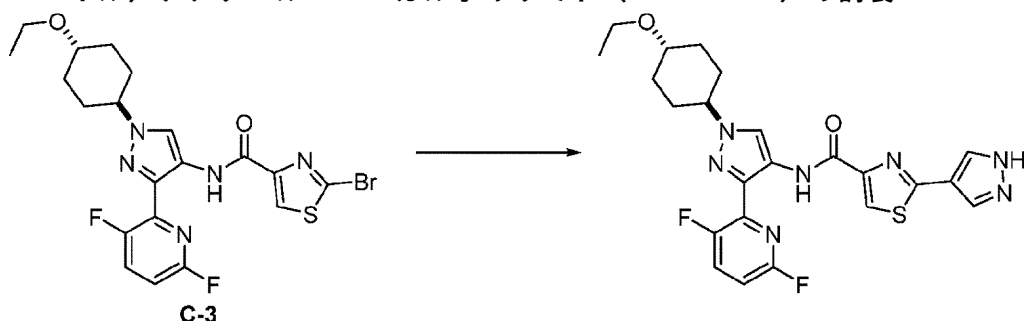
40

50

2 H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃）、3.36 (1 H、t t、J 10.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.28 (2 H、b r d、J 13.0 Hz、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2 H)、2.21 (2 H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2 H)、1.91、1.84 (2 H、2 d d A Bシステム、J 13.0、3.5 Hz、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2 H)、1.46 (2 H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2 H)、1.22 (3 H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹³C nmr (100 MHz、CDCl₃) δ 157.6 (d、J 238.0 Hz)、156.9、153.3 (d d、J 260.0、8.5 Hz)、150.0、138.6 (t、J 14.0 Hz)、136.1、133.1 (d、J 8.5 Hz)、129.8 (d d、J 23.0、8.5 Hz)、126.7、121.7、119.2、107.8 (d d、J 39.5、5.5 Hz)、76.4、63.6、61.5、31.1、30.9、15.7 ; ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.3、-124.9 ; m/z : 536、534 [M+Na]⁺、514、512 [M+H]⁺。最初の研和からのろ液を、カラムクロマトグラフィー (20→80%のEtOAc-ヘキサン) によって精製して、さらなるC-3 (0.8 g、9%) をピンク色の発泡体として得た。

【0305】

II. N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド (VII-1) の調製



ジオキサン (400 mL) を、ブロモチアゾールC-3 (25.0 g、48.8 mmol、1.0 当量) 及びピラゾール-4-ボロン酸 (8.2 g、73.2 mmol、1.5 当量) の混合物に加えた後、炭酸ナトリウムの水溶液 (73.3 mL の2 M溶液、146.5 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を、5分間にわたってアルゴンをバブリングすることによって脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.4 g、1.2 mmol、0.025 当量) を加え、反応物をさらに脱気してから、6時間にわたって105℃に加熱した。反応物を、EtOAc (200 mL) で溶離しながら、celite (登録商標) に通して高温でろ過した。ろ液を、約150 mLになるまで濃縮し、そのとき、沈殿物が形成された。沈殿物を、ろ過によって単離した。ろ液を濃縮して、残りの有機物を除去し、ろ過して、さらなる沈殿物を除去し、水-塩水 (1:2、300 mL) で希釈し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。組み合わせられた有機物を組み合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。組み合わせられた沈殿物及び抽出物をシリカに充填した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、0→10%のMeOH-CH₂Cl₂) により、表題化合物 (16.5 g、68%) を白色の固体として得た ; IR ν_{max} (フィルム) 3229、2938、2861、1663、1615、1589、1549、1482、1425、1377、1237、1104、1055、972、930、903、875、820、786、715、664 cm⁻¹ ; ¹H nmr (400 MHz、CDCl₃) δ 8.52 (1 H、s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、8.24 (2 H、s、NHピラゾールH-3、H-5)、8.07 (1 H、s、チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、7.41 (1 H、t d、J 9.0

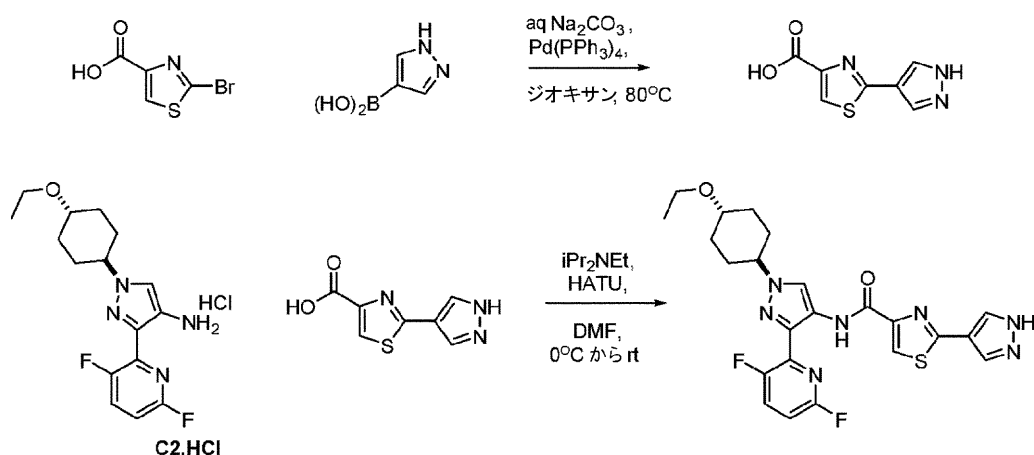
、6.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.86 (1H、ddd、J 9.0、3.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、4.28 (1H、tt、J 11.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.57 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.37 (1H、tt、J 11.0、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.26 (4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.92、1.86 (2H、2dd ABシステム、J 13.0、3.5 Hz、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.50、1.44 (2H、2dd ABシステム、J 13.0、3.5 Hz、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.23 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹³C nmr (100 MHz、CDCl₃) δ 160.6、158.6、158.3、156.3、154.8、152.2、150.2、138.9、133.0 (d、J 9.0 Hz)、129.9 (dd、J 23.5、9.0 Hz)、122.0、121.6、119.4、117.2、107.5 (dd、J 40.5、5.0 Hz)、76.4、63.7、61.5、31.1、30.9、15.7 ; ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.7 (dddd、J 27.0、9.5、5.5、4.0 Hz)、-124.3 (ddd、J 27.5、9.5、3.0 Hz) ; m/z : 500 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、500.1687、C₂₃H₂₃F₂N₇O₂S 必要値 [M+H]⁺ 500.1675) .

10

【0306】

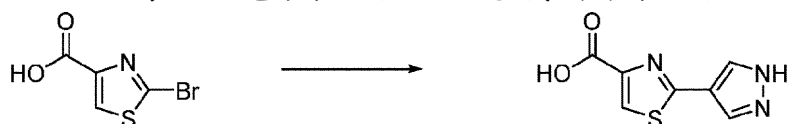
N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド (VII-1) の調製-方法2

20



30

I. 2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボン酸の形成



40

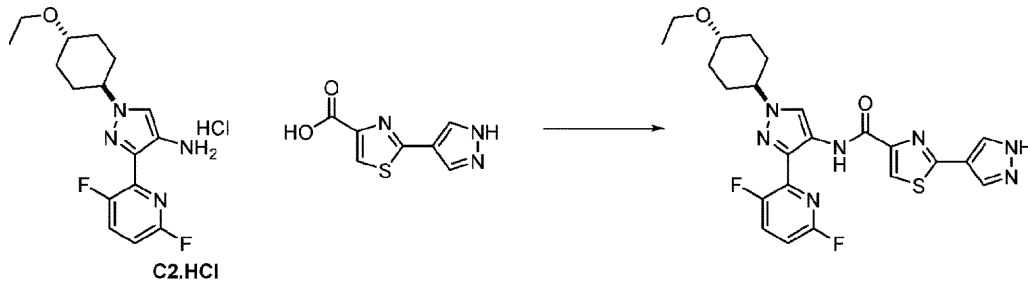
2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 (2.08 g、10 mmol、1.0 当量)、(1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸 (3.36 g、30 mmol、3.0 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.23 g、0.2 mmol、0.02 当量) 及び炭酸ナトリウム (3.18 g、30 mmol、3.0 当量) の1,4-ジオキサン-H₂O (32 mL-8 mL) 溶液を脱気し、窒素ガスで3回バックフィルした。濁った溶液を60℃で2時間 (LC-MSによる、出発材料：生成物 1:1)、次に、100℃でさらに3時間攪拌し、LC-MSによって監視した際に反応が完了するまで行った。減圧下での有機溶媒の除去の後、粗混合物を水 (100 mL) で希釈し、十分に混合した。水溶液を、celite (登録商標) パッドに通過させ、水で洗浄した。攪拌しながら、ろ液を、pH=1~2になるまで6 MのHCl水溶液 (約11 mL) で酸性化

50

した。沈殿物を、ろ過によって収集し、水で洗浄し、減圧下でさらに乾燥させて、表題化合物（1.79 g 92%の収率）を淡褐色の固体として得た； ^1H nmr（400 MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ） δ 13.11（2H、br s、NH、OH）、8.28（1H、s、チアゾールH-4）、8.17（2H、br s、ピラゾールH-3、H-5）； m/z ：196 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0307】

II. N-（3-（3，6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（trans-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド（VII-1）の調製



ジメチルホルムアミド（14 mL）中のC2・HClアミノピラゾール塩酸塩（1.00 g、2.80 mmol、1.0当量）及び2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボン酸（0.65 g、3.36 mmol、1.2当量）の混合物を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（1.22 mL、6.99 mmol、2.5当量）を加えた。溶液が得られ、それに、HATU（1.17 g、3.08 mmol、1.1当量）を加えた。溶液を、0℃で15分間及び室温で1時間攪拌してから、反応物を水（75 mL）に加えた。固体が形成され、これは崩壊してガムになった。ろ過によって固体を単離しながら、液体をデカントした。ガム及び固体を、EtOAc-MeOH（4：1、100 mL）に溶解させ、組み合わせて、減圧下で濃縮した。得られた固体を10%のEtOH-EtOAc（4 mL）から研和して、表題化合物VII-1をオフホワイトの固体（0.76 g、55%）として得た。ろ液を濃縮し、シリカに充填した。カラムクロマトグラフィー（0→10%のMeOH- CH_2Cl_2 ）により、淡黄色の固体を得て、それを、 NaHCO_3 （15 mL）と共に攪拌した。液体をデカントし、残渣を10%のEtOH-EtOAc（4 mL）で研和して、さらなる生成物をオフホワイトの固体（0.226 g、16%）として得た。全収率0.99 g、71%であり；データは上記のものと一致していた。

【0308】

アルキルホスフェート化合物の例示的な合成

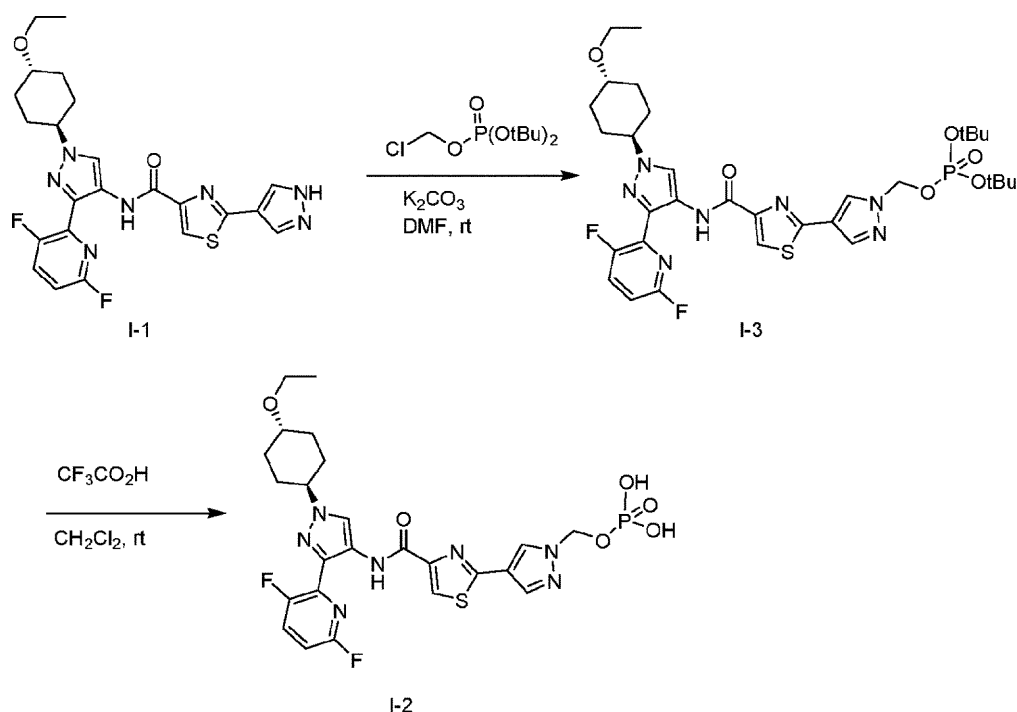
10

20

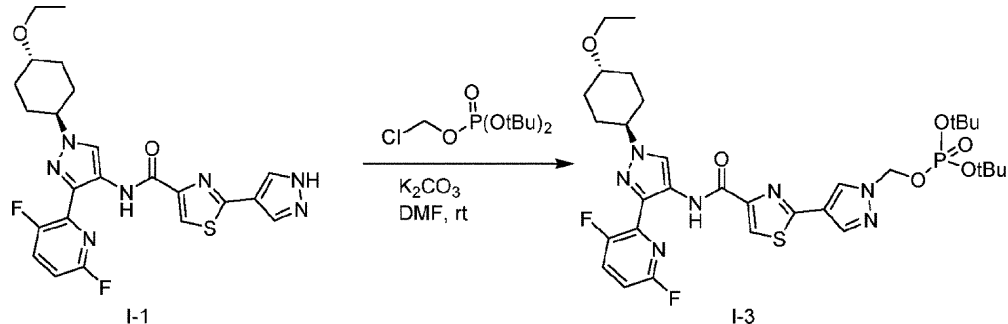
30

40

50



I. ジーtert-ブチル（（４－（４－（（３－（３，６－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－（trans-４－エトキシシクロヘキシル）－１H-ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１H-ピラゾール－１－イル）メチル）ホスフェート（VII-3）の調製

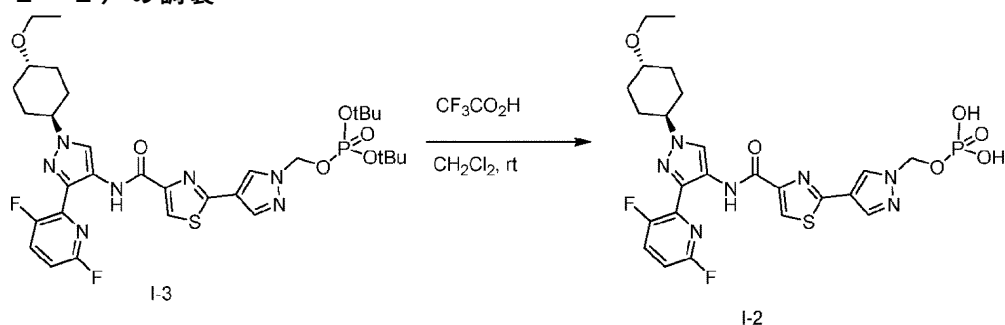


炭酸カリウム（０．４１ｇ、３．０１mmol、１．５当量）を、ジメチルホルムアミド（１４mL）中のVII-1（１．００ｇ、２．００mmol、１．０当量）の懸濁液に加えた。反応物を室温で３０分間攪拌してから、ジメチルホルムアミド（２mL）中のクロロメチルジtert-ブチルホスフェート（１．０４ｇ、４．０１mmol、２．０当量）の溶液を加えた。反応物を室温で１４時間攪拌した。さらなるクロロメチルジtert-ブチルホスフェート（０．５２ｇ、２．００mmol、１．０当量）及び炭酸カリウム（０．２１ｇ、１．５０mmol、０．７５当量）を加え、反応物をさらに２４時間攪拌した。反応物を０℃に冷却し、水（２５mL）を、４５分間にわたって滴下して加えた。粘性の固体が得られ、それを、液体をデカントすることによって単離した。液体を水（４０mL）に加え、攪拌して、さらなる固体を得て、それを、ろ過によって単離した。固体を減圧下で乾燥させ、さらに精製せずに使用した（１．７６ｇ、定量的－理論的収率１．４４ｇ）；IR $\nu_{\max}$ （フィルム）３３０８、２９７９、２９７８、２８６４、１６６８、１６１５、１５９２、１５４９、１４８２、１３７４、１２６６、１２３４、１１０４、９９８、９６５、８２２、７８７、７１４、６６６ cm^{-1} ； ^1H nmr（４００MHz、 CDCl_3 ） δ ８．５０（１H、s、ピラゾールH-５、チアゾールH-５）、８．３４（１H、s、ピラゾールH-３、H-５の１H）、８．２１（１H、s

、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.06 (1H、ピラゾールH-5、チアゾールH-5のs 1H)、7.65 (1H、td、J 9.0、6.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.88 (1H、ddd、J 9.0、3.0、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、5.93 (2H、d、J 12.5 Hz、NCH₂OP)、4.27 (1H、tt、J 12.0、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.56 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.37 (1H、tt、J 10.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.29 (2H、br d、J 12.5 Hz、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.22 (2H、br d、J 11.0 Hz、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.89 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.50 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.45 (18 H、s、2×OC(CH₃)₃)、1.22 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹³C nmr (100 MHz、CDCl₃) δ 160.0、158.2、157.5 (d、J 236.5 Hz)、153.5 (dd、J 260.0、5.0 Hz)、150.2、139.5 (d、J 6.0 Hz)、138.9 (t、J 15.0 Hz)、133.0 (d、J 9.0 Hz)、130.0 (d、J 4.5 Hz)、129.8 (d、J 9.0 Hz)、122.0、121.8、119.4、118.6、107.6 (dd、J 40.5、5.0 Hz)、83.9、83.8、77.2、76.4、63.6、61.5、31.1、30.9、29.8、29.7、15.7 ; ³¹P nmr (162 MHz、CDCl₃) δ -11.1 ; ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.4 (dt、J 27.0、5.5 Hz)、-124.5 (dd、J 27.5、9.5 Hz) ; m/z : 744 [M+Na]⁺.

【0309】

II. (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート(VII-2)の調製



ジクロロメタン(8.0 mL)中のVII-3(1.58 gの粗質量、1.80 mmol、1.0当量)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.99 mL、12.80 mmol、7.1当量)を加えた。反応物を室温で20時間攪拌し、その間に、沈殿物が形成された。20時間後、沈殿物を、ろ過によって単離した。固体をCH₂Cl₂(2×8 mL)で洗浄して、白色の固体を得た。固体を、5時間にわたってジオキサン-水(10:1、11 mL)と共に攪拌し、ジオキサン-水(10:1、11 mL)で洗浄しながらろ過して、VII-2(0.60 g、2工程で55%)を白色の固体として得た。ろ液を濃縮し、18時間にわたってジオキサン-水(10:1、11 mL)中で攪拌してから、ろ過によって単離した。固体をジオキサン-水(10:1、2×5.5 mL)で洗浄して、さらなる生成物(0.12 g、合計0.72 g、66%)を白色の固体として得た ; ¹H nmr (400 MHz、D₆-DMSO) δ 8.59 (1H、s、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.52 (1H、s、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.34 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5の1H)、8.19 (1H、s、ピラゾールH

ー5、チアゾールH-5の1H)、8.08 (1H、td、J 9.5、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.88 (1H、ddd、J 9.0、3.0、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、5.83 (2H、d、J 12.5 Hz、NCH₂OP)、4.33 (1H、tt、J 12.0、3.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.47 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.35 (1H、tt、J 10.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.29 (4H、br d、J 11.0 Hz、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.85 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.35 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹³C nmr (100 MHz、CDCl₃) δ 160.6、157.6、157.6 (d、J 234.5 Hz)、154.3 (dd、J 259.5、4.0 Hz)、149.4、137.7 (d、J 7.0 Hz)、138.2、132.6 (d、J 9.0 Hz)、131.9 (dd、J 22.0、9.0 Hz)、131.4、124.1、121.4、120.2、117.7、109.2 (d、J 38.0 Hz)、76.0、75.2、63.0、60.8、30.9 (2C)、16.1 ; ³¹P nmr (162 MHz、D₆-DMSO) δ -2.7 ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -72.8、-124.2 (ddd、J 27.0、9.5、3.0 Hz) ; m/z : 610 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、610.1451、C₂₄H₂₆F₂N₇O₆PS 必要値 [M+H]⁺ 610.1444) .

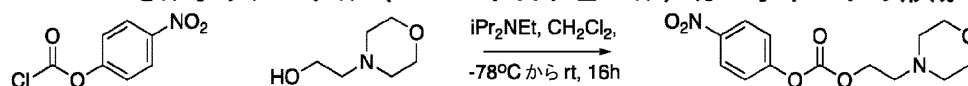
【0310】

他のホスフェート化合物を、同様の方法によって作製した。

【0311】

潜在的なIRAKプロドラッグとしてのカルバメート及び尿素の例示的な合成

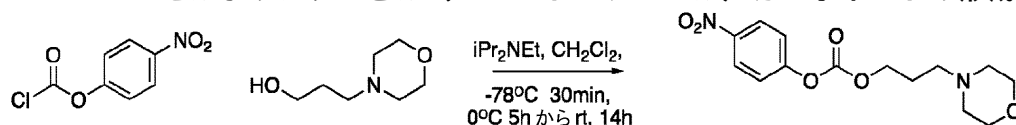
I. 2-モルホリノエチル (4-ニトロフェニル) カーボネートの形成



ジクロロメタン (20 mL) 中のクロロギ酸 4-ニトロフェノール (0.500 g、2.48 mmol、1.0 当量) の溶液を、-78°C に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (0.65 mL、3.72 mmol、1.5 当量) を加えた後、4-(2-ヒドロキシエチル) モルホリン (0.30 mL、2.48 mmol、1.0 当量) を加え、反応物を、16 時間にわたって -78°C と室温との間で撹拌した。反応物をジクロロメタン (40 mL) で希釈し、NaHCO₃ (60 mL) 及び塩水 (60 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物をオレンジ色の油として得た ; ¹H nmr (400 MHz、CDCl₃) δ 8.27 (2H、d、J 9.5 Hz、C₆H₄NO₂の2H)、7.37 (2H、d、J 9.0 Hz、C₆H₄NO₂の2H)、4.39 (2H、t、J 5.5 Hz、COOCH₂CH₂Nの2H)、3.72、3.71 (4H、2d ABシステム、J 4.5 Hz、モルホリンの4H)、2.72 (2H、t、J 5.5 Hz、COCH₂CH₂Nの2H)、2.54、2.53 (4H、2d ABシステム、J 4.5 Hz、モルホリンの4H)。

【0312】

II. 3-モルホリノプロピル (4-ニトロフェニル) カーボネートの形成

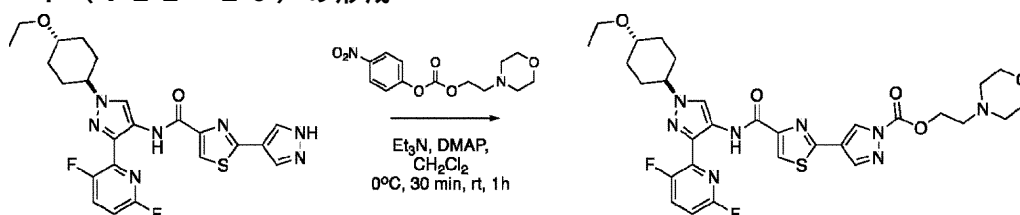


ジイソプロピルエチルアミン (0.65 mL、3.72 mmol、1.5 当量) を、-78°C でジクロロメタン (20 mL) 中のクロロギ酸 4-ニトロフェニル (0.500 g、2.48 mmol、1.0 当量) の溶液に加えた。3-(ヒドロキシプロピル) モルホリン (0.34 mL、2.48 mmol、1.0 当量) を滴下して加え、反応物を -78

℃で30分間撹拌した。反応物を凍結させ、0℃に温めた。0℃で5時間撹拌した後、反応物を、16時間にわたって室温に温めた。反応物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、NaHCO₃(3×40mL)で洗浄した。有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物を淡黄色の油として得た；¹H nmr(400MHz、CDCl₃) δ 8.26(2H、d、J 9.5Hz、C₆H₄NO₂の2H)、7.36(2H、d、J 9.0Hz、C₆H₄NO₂の2H)、4.36(2H、t、J 6.5Hz、OCH₂CH₂CH₂N)、3.70 3.69(4H、2d ABシステム、J 4.5Hz、モルホリンの4H)、2.49–2.43(6H、m、モルホリンの4H、OCH₂CH₂CH₂N)、1.93(五重線、J 6.5Hz、OCH₂CH₂CH₂N)。
【0313】

10

III. 2-モルホリノエチル4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(VII-10)の形成



20

0℃でジクロロメタン(1.0mL)中のニトロフェニルカーボネート(0.050g、0.169mmol、1.5当量)に、N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(0.056g、0.113mmol、1.0当量)及びジメチルアミノピリジン(0.001g、0.011mmol、0.1当量)を加えた。トリエチルアミン(0.023mL、0.169mmol、1.5当量)を加え、反応物を、0℃で30分間及び室温で1時間撹拌した。反応物を、CH₂Cl₂(30mL)とNaHCO₃(30mL)とに分けた。水性相をCH₂Cl₂(2×30mL)で抽出した。組み合わされた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。MPLC(20→80%のアセトン-ヘキサン、0.1%のトリエチルアミン)により、表題化合物を白色の固体として得た；¹H nmr(400MHz、CDCl₃) δ 8.75(1H、s、チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.49(1H、s、チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.35(1H、s、チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.13(1H、s、チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、7.64(1H、td、J 9.0、6.0Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.86(1H、dt、J 8.5、3.5、2.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、4.63(2H、t、J 6.0Hz、COOCH₂CH₂N)、4.26(1H、tt、J 11.5、4.0Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.70、3.68(4H、2d ABシステム、J 4.5Hz、モルホリンの4H)、3.55(2H、q、J 7.0Hz、OCH₂CH₂CH₃)、3.36(1H、tt、J 10.5、4.0Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.84(2H、t、J 6.0Hz、COOCH₂CH₂N)、2.58、2.57(4H、2d ABシステム、J 4.5Hz、モルホリンの4H)、2.28(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.20(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.88(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.45(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.21(3H、t、J 7.0Hz、OCH₂CH₃)；¹⁹F nmr(380MHz、CDCl₃) δ -72

30

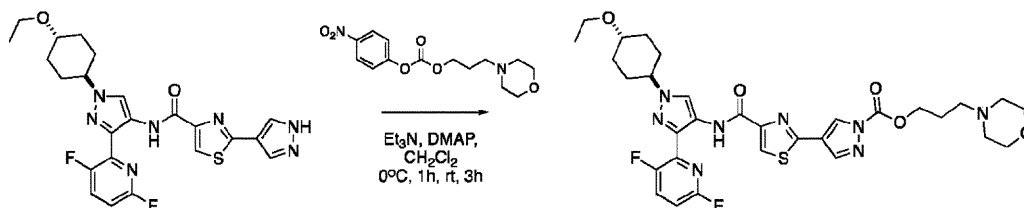
40

50

. 7 (ddd, J 27.0, 5.5, 4.0 Hz)、-124.3 (ddd, 27.0, 11.0, 9.5 Hz); m/z: 657 [M+H]⁺.

【0314】

IV. 3-モルホリノプロピル 4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (VII-15) の形成



0°Cでジクロロメタン (2.0 mL) 中のニトロフェニルカーボネート (0.068 g、0.220 mmol、1.1 当量) 及び N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド) (0.100 g、0.200 mmol、1.0 当量) の混合物に、トリエチルアミン (0.031 mL、0.220 mmol、1.1 当量) 及びジメチルアミノピリジン (0.002 g、0.020 mmol、0.1 当量) を加えた。反応物を、0°Cで1時間及び次に室温で3時間攪拌して、ほぼ透明な溶液を得た。反応物を、CH₂Cl₂ (30 mL) と NaHCO₃ (30 mL) とに分けた。水性相を CH₂Cl₂ (2×30 mL) で抽出した。組み合わせられた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。MPLC (40→100%のアセトン-ヘキサン、0.1%のトリエチルアミン) により、表題化合物 (0.077 g、57%) を白色の固体として得た; ¹H nmr (400 MHz、CDCl₃) δ 8.75 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.49 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.34 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.12 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.64 (1H, td, J 9.0, 6.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.87 (1H, ddd, J 9.0, 3.5, 2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、4.61 (2H, 6.5 Hz、OCH₂CH₂CH₂Nの2H)、4.26 (1H, tt, J 11.5, 4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.66, 3.65 (4H, 2d ABシステム、J 4.5 Hz、モルホリンの4H)、3.55 (2H, q, J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.35 (1H, tt, J 10.5, 4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.52 (2H, J 7.0 Hz、OCH₂CH₂CH₂Nの2H)、2.44 (4H, m、モルホリンの4H)、2.30-2.24 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.24-2.17 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.05 (2H, 五重線、J 6.5 Hz、OCH₂CH₂CH₂N)、1.93-1.83 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.51-1.41 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.21 (3H, t, J 7.0 Hz、OCH₂CH₃); ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.7 (ddd, J 28.5, 5.5, 4.0 Hz)、-124.3 (ddd, J 28.0, 9.5, 2.5 Hz); m/z: 671 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、671.2560、C₃₁H₃₆F₂N₈O₅S 必要値 [M+H]⁺ 671.2570)。

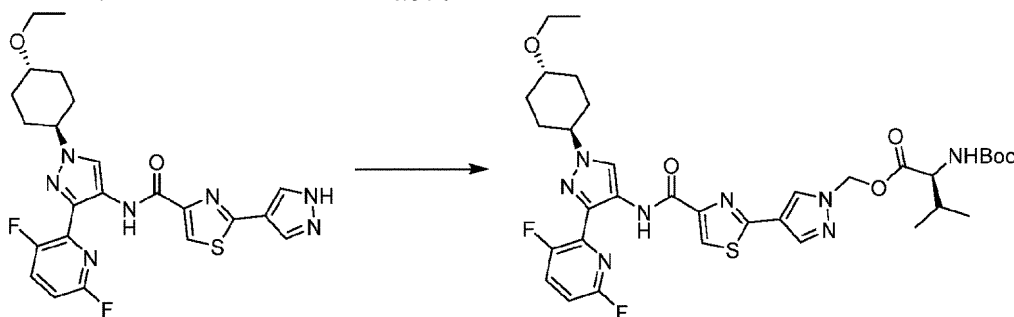
【0315】

当業者は、上記の方法がまた、出発ヒドロキシ化合物の代わりにアミンを使用すること

l、1.0当量)の溶液に、炭酸水素ナトリウム(7.74g、92.2mmol、4.0当量)及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(0.78g、2.3mmol、0.1当量)、続いて水(100mL)を加えた。混合物を10分間攪拌して、溶解させてから、0℃に冷却し、ジクロロメタン(20mL)中のクロロ硫酸クロロメチル(3.0mL、29.0mmol、1.3当量)の溶液を、20分間にわたって滴下して加えた。反応物を、0℃で1時間及び次に室温で18時間攪拌した。反応物を分け、水性相をCH₂Cl₂(20mL)で抽出した。組み合わされた有機相を、水(3×100mL)及び塩水(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物(6.10g、定量的)を無色油として得た; ¹H nmr (400MHz、CDCl₃) δ 5.87 (1H、d、J 6.0Hz、1H of OCH₂Cl)、5.61 (1H、d、J 6.0Hz、1H of OCH₂Cl)、4.97 (1H、br d、J 7.0Hz、NH)、4.27 (1H、dd、J 9.0、4.5Hz、COCHNH)、2.22–2.17 (1H、m、CHCH(CH₃)₂)、1.44 (9H、s、C(CH₃)₃)、0.99 (3H、d、J 6.5Hz、1x CH₃ of CH(CH₃)₂)、0.92 (3H、d、J 7.0Hz、1x CH₃ of CH(CH₃)₂)。

【0317】

II. (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリネートの調製

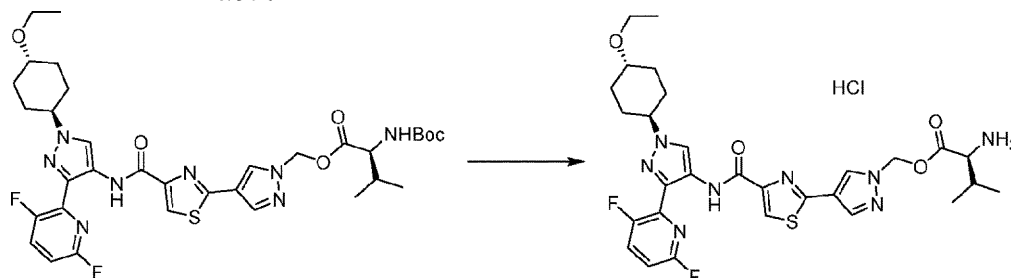


VII-1 (5.00g、10.0mmol、1.0当量)及びN-Boc-バリンクロロメチルエステル(2.93g、11.0mmol、1.1当量)の混合物に、ジメチルホルムアミド(50mL)を加えた。炭酸セシウム(3.92g、12.0mmol、1.2当量)を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。反応物を、EtOAc(150mL)と水(150mL)とに分けた。有機物を塩水(100mL)で洗浄した。組み合わされた有機物を、EtOAc(75mL)で逆抽出した。組み合わされた有機物を、水(200mL)及び塩水(150mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。MPLC(50→100%のEtOAc-ヘキサン)により、表題化合物(6.51g、89%)を白色の固体として得た; ¹H nmr (400MHz、CDCl₃) δ 8.48 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.29 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.14 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.04 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.63 (1H、td、J 9.0、6.0Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.87 (1H、ddd、J 9.0、3.5、2.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.21、6.02 (2H、2d ABシステム、J 10.5Hz、NCH₂O)、4.94 (1H、d、J 9.0Hz、NHBOc)、4.28–4.21 (2H、m、シクロヘキサンH-1又はH-4、COCHNH)、3.54 (2H、q、J 7.0Hz、OCH₂CH₃)、3.43 (1H、tt、J 10.5、4.0Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.30–2.24 (2H、m、シクロ

ヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.23-2.16 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.13-2.04 (1H、m、CHCH(CH₃)₂)、1.92-1.82 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.49-1.40 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.40 (9H、s、C(CH₃)₃)、1.20 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、0.86 (3H、d、J 6.5 Hz、CH(CH₃)₂の1×CH₃)、0.77 (3H、d、J 6.5 Hz、CH(CH₃)₂の1×CH₃) ; ¹³C nmr (100 MHz、CDCl₃) δ 171.9、159.7、158.2、15x (d、J 236.5 Hz)、155.6、153.x (dd、J 260.5、4.5 Hz)、150.2、139.8 (d、J 5.0 Hz)、138.9 (t、J 14.5 Hz)、133.0 (d、J 8.5 Hz)、130.5 (d、J 5.0 Hz)、129.9 (dd、J 22.5、9.0 Hz)、122.0、121.8、119.4、118.6、107.6 (dd、J 40.5、5.5 Hz)、80.1、77.2、76.4、72.6、63.6、61.5、58.4、31.1、31.0、30.9、28.3、18.8、17.4、15.7 ; ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.6、-124.4 ; m/z : 751 [M+H]⁺、673 [M+H-C₄H₈]⁺、629 [M+H-C₄H₈-CO₂]⁺.

【0318】

III. (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル-L-バリネート塩酸塩、VII-16の調製



酢酸エチル (25 mL) 中の Boc-保護されたバリンメチレンエステル (1.73 g、2.38 mmol、1.0 当量) の溶液／懸濁液に、ジオキサン中の塩化水素 5.94 mL の 4 M 溶液、23.76 mmol、10.0 当量) を加えた。反応物を室温で 18 時間攪拌した。ジオキサン中のさらなる塩化水素 3.0 mL の 4 M 溶液、11.88 mmol、5.0 当量) を加え、反応物をさらに 8 時間攪拌してから、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (2×30 mL) から濃縮し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (1.50 g、定量的) を白色の固体として得た ; ¹H nmr (400 MHz、D₆-DMSO) δ 8.66 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.51 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.35 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.22 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.07 (1H、td、J 9.0、6.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.25 (1H、ddd、J 8.5、3.0、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.2x、6.2x (2d、ABシステム、J Hz、NCH₂OCO)、4.32 (1H、tt、J 11.5、3.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.90 (1H、d、J 4.0 Hz、COCHNH₂)、3.45 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.30 (1H、tt、J 11.0、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.12-2.00 (5H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H、CH(CH₃)₂)、1.88-1.80 (

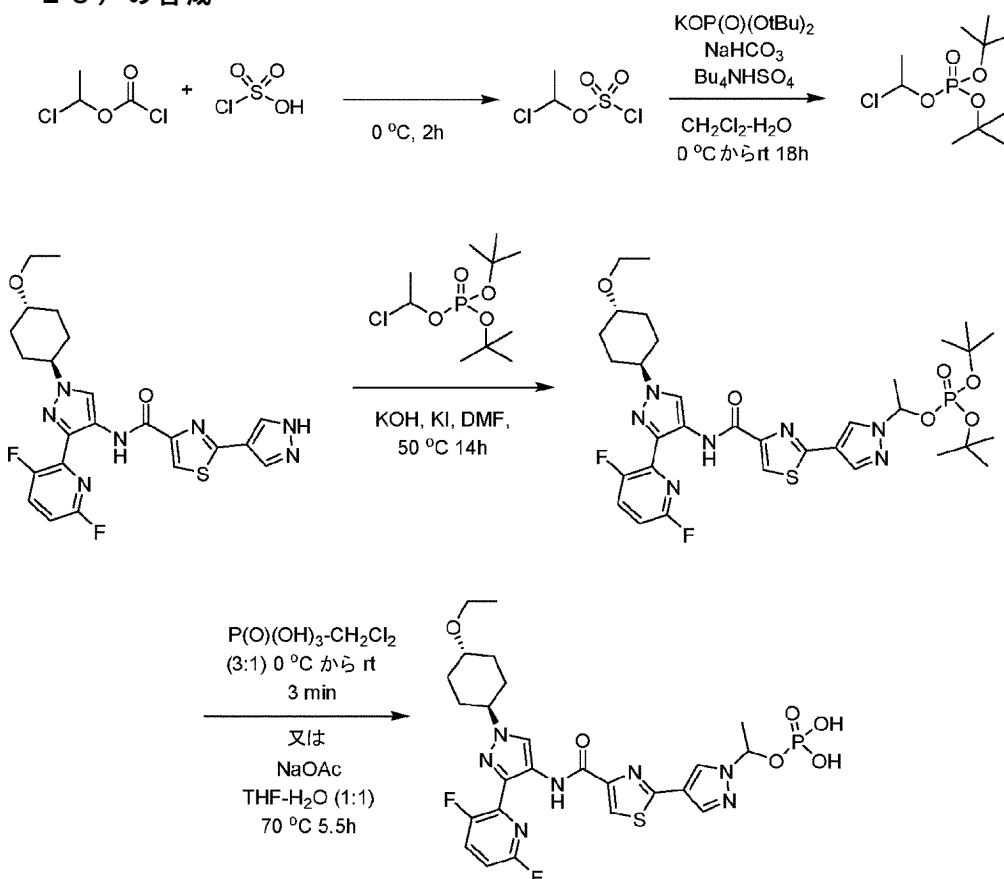
2 H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2 H)、1.38-1.29 (2 H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2 H)、1.08 (3 H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、0.87 (3 H、d、J 7.0 Hz、CH(CH₃)₂の3 H)、0.83 (3 H、d、J 7.0 Hz、CH(CH₃)₂の3 H) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -73.0 (d、J 28.5 Hz)、-124.1 (dd、J 27.0、9.5 Hz) ; m/z : 629 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、629.2477、C₂₉H₃₄F₂N₈O₄S 必要値 [M+H]⁺ 629.2465) .

【0319】

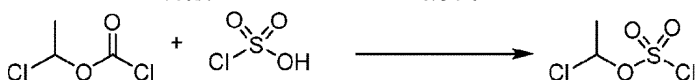
当業者は、この方法が、一般に、本明細書に開示される、任意のアミノ酸、特に、天然アミノ酸に適用可能であることを理解するであろう。

【0320】

1-(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル二水素ホスフェート(VII-18)の合成



I. クロロ硫酸クロロエチルの調製

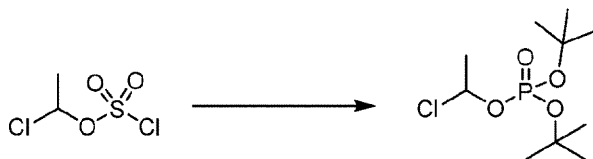


クロロスルホン酸 (4.90 mL、73.7 mmol、1.46 当量) を、20 分間にわたって 0°C でクロロギ酸クロロエチル (5.44 mL、50.4 mmol、1.0 当量) に滴下して加えた。反応物を、0°C で 2 時間及び次に室温で 10 分間攪拌した (その間、溶液温度は、5°C に上昇した)。ジクロロメタン (50 mL) を、氷 (2 g) によって注意深く加え、混合物を、混合を確実にするように迅速に攪拌した。いくつかのバブリングが観察され、黄色の溶液が、暗緑色になった。混合物を NaHCO₃ (2 × 40 mL)

で洗浄して、有機物が酸性でないようにした。有機物を塩水（40 mL）で洗浄し、乾燥させて（ Na_2SO_4 ）、透明な溶液を得て、それを減圧下で濃縮して、表題化合物（4.72 g、52%）を黒褐色の油として得た； ^1H nmr（400 MHz、 CDCl_3 ） δ 6.46（1H、q、J 6.0 Hz、 $\text{ClCH}(\text{CH}_3)\text{O}$ ）、1.97（3H、d、J 5.5 Hz、 CHCH_3 ）。

【0321】

II. 1-クロロエチルジ-tert-ブチルホスフェートの合成



10

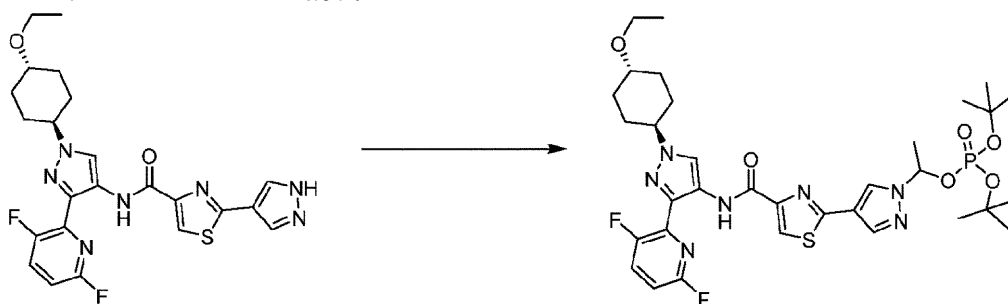
カリウムジ-tert-ブチルホスフェート（5.44 g、21.97 mmol、1.0当量）を、ジクロロメタン-水（200 mL、1：1）に溶解させ、0℃に冷却した。炭酸水素ナトリウム（7.37 g、87.74 mmol、4.0当量）及びリン酸水素テトラブチルアンモニウム（0.74 g、2.19 mmol、0.1当量）を加え、反応物を0℃で10分間攪拌した。次に、クロロ硫酸クロロエチル（20 mLのジクロロメタン中の溶液として4.72 g、26.37 mmol、1.2当量）を、0℃で30分間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を、室温で18時間迅速に攪拌し、分けた。有機物を、水（3×100 mL）及び塩水（100 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、減圧下で濃縮して、表題化合物（2.35 g、39%）を薄茶色の油として得た； ^1H nmr（400 MHz、 CDCl_3 ） δ 6.19（1H、dq、J 8.5、5.5 Hz、 $\text{ClCH}(\text{CH}_3)\text{O}$ ）、1.79（3H、dd、J 5.5、1.0 Hz、 CHCH_3 ）、1.49（9H、s、 $1\times\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ）、1.48（9H、s、 $1\times\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ）； ^{32}P nmr（380 MHz、 CDCl_3 ） δ -13.0。

20

【0322】

III. ジ-tert-ブチル（1-（4-（4-（（3-（3,6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（trans-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）エチル）ホスフェートの調製

30



脱気したジメチルホルムアミド（15 mL）中のVII-1（2.00 g、4.01 mmol、1.0当量）の懸濁液に、ヨウ化カリウム（0.07 g、0.40 mmol、0.1当量）及び水酸化カリウム（0.90 g、16.03 mmol、4.0当量）を小さいフレークとして加えた。クロロエチルジ-tert-ブチルホスフェート（5 mLのジメチルホルムアミド中の溶液として1.64 g、6.01 mmol、1.5当量）を、10分間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を、14時間にわたって50℃に加熱してから、冷却し、EtOAc（50 mL）で希釈した。反応物を、EtOAc（100 mL）と水（150 mL）とに分けた。有機物を、塩水（100 mL）、水（150 mL）及び塩水（100 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカ、50→100%のEtOAc-ヘキサン）により、表題化合物を白色の固体として得た； ^1H nmr（400 MHz、 CDCl_3 ） δ 11.

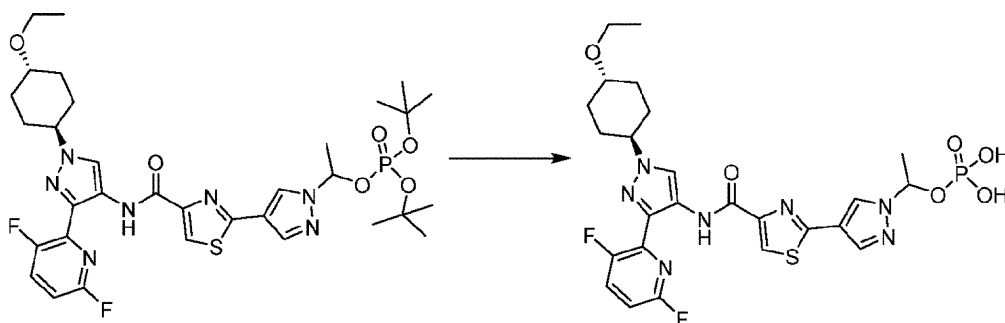
40

50

7.3 (1H, s, NH)、8.51 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.33 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.16 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.05 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.65 (1H, td, J 9.0、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.88 (1H, ddd, J 8.0、3.0、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.39 (1H, dq, J 7.5、6.5 Hz、NCH(CH₃)O)、4.27 (1H, tt, J 11.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.56 (2H, q, J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.37 (1H, tt, J 10.5、4.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.32-2.26 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.26-1.90 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.94 (3H, d, J 6.5 Hz、NCH(CH₃)O)、1.93-1.84 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.52-1.42 (11H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H、1×C(CH₃)₃)、1.37 (9H, s、1×C(CH₃)₃)、1.23 (3H, t, J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.3、-124.5 ; ³²P nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -11.9 ; m/z : 758 [M+Na]⁺

【0323】

IV. 1-(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルニ水素ホスフェートの調製



ジクロロメタン (3 mL) 中のジ-tert-ブチルホスフェート (0.202 g、0.275 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、リン酸 (85%、9 mL) を加えた。反応物を室温で 3 分間攪拌してから、水 (60 mL) に加えた。有機物を EtOAc (3×40 mL) で抽出した。組み合わされた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で約 7 mL になるまで濃縮した。沈殿物が形成され、それをろ過によって単離して、表題化合物 (0.082 g、48%) をピンク色の固体として得た ; ¹H nmr (400 MHz、D₆-DMSO) δ 11.45 (1H, s, NH)、8.55 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.50 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.30 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.13 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.06 (1H, td, J 9.5、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.24 (1H, dt, J 9.0、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.28-6.21 (1H, m、NCH(CH₃)O)、4.31 (1H, br t, J 11.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.46 (2H, q, J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.30 (1H, br t, J 10.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.1

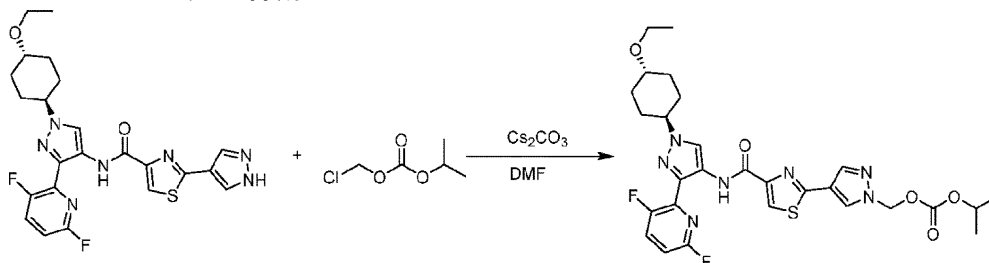
0-2.03 (4H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.88-1.78 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.77 (3H, d, J 6.0 Hz, NCH(CH₃)O)、1.38-1.29 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.08 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz, D₆-DMSO) δ -72.8, -124.2 ; ³²P nmr (380 MHz, D₆-DMSO) δ -3.3 ; m/z : 624 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺, 624.1610, C₂₅H₂₈F₂N₇O₆PS 必要値 [M+H]⁺ 624.1600) .

【0324】

テトラヒドロフラン (0.8 mL) 水 (0.8 mL、蒸留された、脱イオン化された、18 MΩ) 中のジ-tert-ブチルホスフェート (0.100 g、0.136 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、酢酸ナトリウム (0.008 g、0.010 mmol、0.75 当量) を加えた。反応物を密閉し、70°Cが5.5時間攪拌してから、冷却し、アセトン (20 mL) を加えた。沈殿物が形成され、それをろ過によって単離して、表題化合物 (0.055 g、65%) を白色の固体として得た；データは、上記のものと一致する。

【0325】

(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルイソプロピルカーボネート (VII-45) の合成

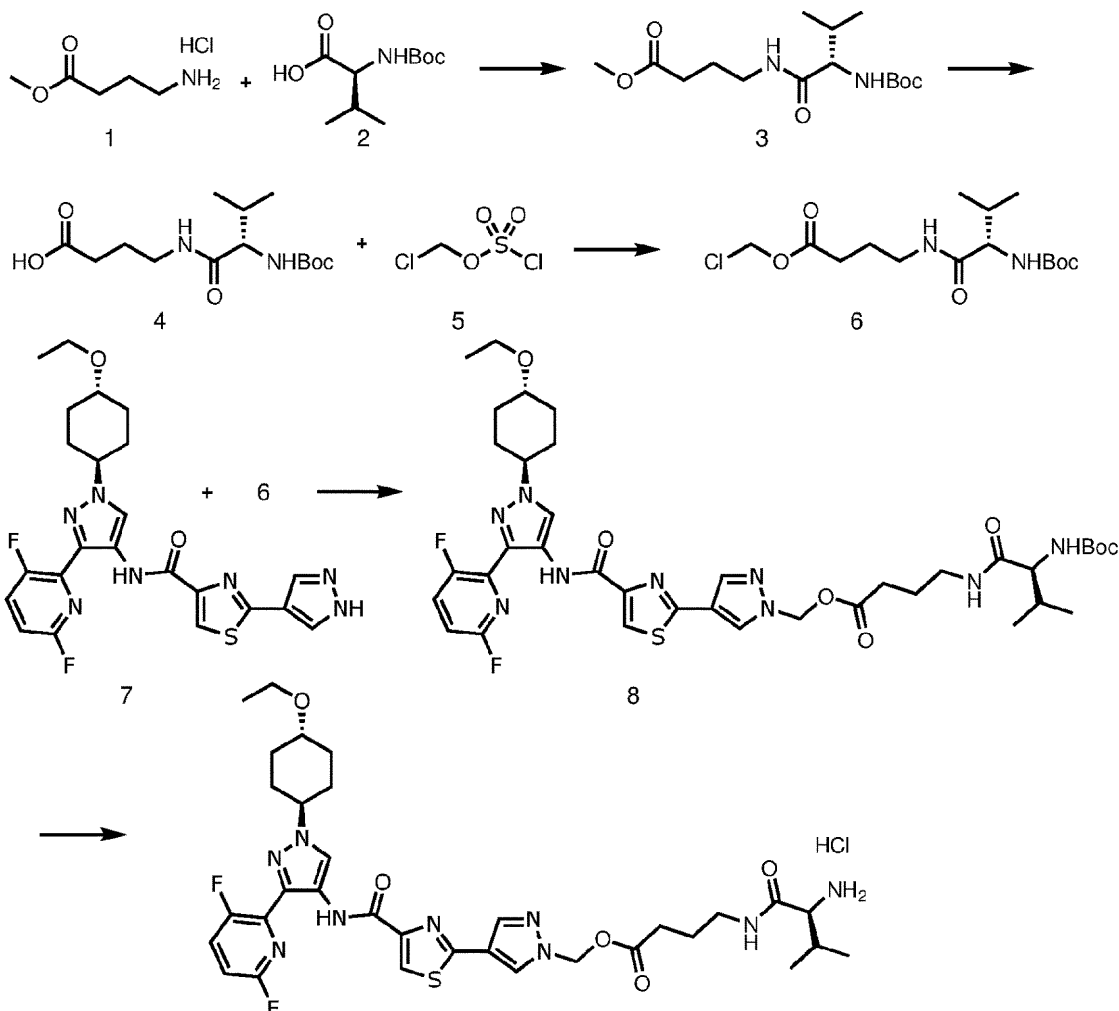


無水DMF (1 mL) 中のN-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド (50 mg、0.1 mmol) 及びクロロメチルイソプロピルカーボネート (20 mg、0.13 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (40 mg、0.12 mmol) を加えた。次に、得られた反応混合物を、一晚、周囲温度で攪拌させ、次に、水 (50 mL) で希釈して、ろ過及び乾燥により、(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルイソプロピルカーボネートを白色の固体として得た、重量49 mg (80%)。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.73 (s, 1H)、8.55-8.47 (m, 2H)、8.26-8.15 (m, 2H)、7.88 (ddd, J=9.7、8.8、6.2 Hz, 1H)、7.14-7.06 (m, 1H)、6.11 (d, J=4.3 Hz, 2H)、4.96-4.88 (m, 1H)、4.36-4.25 (m, 1H)、3.60 (qd, J=7.0、1.4 Hz, 2H)、3.52-3.42 (m, 1H)、2.31-2.18 (m, 4H)、1.97 (q, J=11.5 Hz, 2H)、1.54-1.41 (m, 2H)、1.29 (d, J=6.3 Hz, 6H)、1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H)。 MS m/e : 計算値 615.21 ; 実測値 616.2 (M+H)⁺。

【0326】

(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル4-((S)-2-アミノ-

3-メチルブタンアミド) ブタノエート塩酸塩 (VII-57) の合成



10

20

I. メチル (S) - 4 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) ブタノエート (3) の合成

無水DMF (5 mL) 中のメチル 4-アミノブタノエート塩化水素塩 1 (306 mg、2.0 mmol) 及び (tert-ブトキシカルボニル) - L - バリン 2 (433 mg、2.0 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (568 mg、0.76 mL、4.4 mmol) を加えた。次に、混合物を 0℃ に冷却し、HATU (835 mg、2.2 mmol) を加え、得られた溶液を周囲温度に温め、17 時間撹拌した。次に、水 (50 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) を加え、有機層を分離し、水 (3×30 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中 0~100% の酢酸エチルの勾配を用いたクロマトグラフィーによって精製して、メチル (S) - 4 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) ブタノエート 3 (591 mg、94%) を薄い色の粘性の油として得た。MS m/e: 計算値 316.20; 実測値 261.1 [M-tBu+H]⁺。

30

40

【0327】

II. (S) - 4 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) ブタン酸 (4) の合成

THF (4 mL) 及び MeOH (1 mL) の混合物中のメチル (S) - 4 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) ブタノエート 3 (583 mg、1.85 mmol) の溶液に、NaOH 水溶液 (1 mL、4 N、4 mmol) を加えた。得られた溶液を周囲温度で 15 時間撹拌した。溶媒混合物の大部分を減圧下

50

で除去し、水（50 mL）を得られた残渣に加えた。次に、水性層をエチルエーテル（50 mL）で洗浄し、HCl水溶液（5 mL、1 N）でpH 4になるまで酸性化し、酢酸エチル（3×40 mL）で抽出した。組み合わされた有機層を塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、（S）-4-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブタンアミド）ブタン酸4（480 mg、86%）を白色の固体として得た。MS m/e：計算値302.18；実測値247.2 [M-^tBu+H]⁺。

【0328】

III. クロロメチル（S）-4-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブタンアミド）ブタノエート（6）の合成

ジクロロメタン（7 mL）及び水（7 mL）の混合物中の（S）-4-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブタンアミド）ブタン酸4（370 mg、1.23 mmol）の溶液に、炭酸水素ナトリウム（412 mg、4.90 mmol）及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム（42 mg、0.123 mmol）、続いてクロロ硫酸クロロメチル5（233 mg、143 μL、1.41 mmol）を加えた。得られた溶液を周囲温度で2日間攪拌し、ジクロロメタン（80 mL）及び水（30 mL）を加えた。有機層を分離し、水性層をジクロロメタン（30 mL）で抽出した。組み合わされた有機層を、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それを、ヘキサン中0～100%の酢酸エチルの勾配を用いたクロマトグラフィーによってさらに精製して、クロロメチル（S）-4-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブタンアミド）ブタノエート6（369 mg、86%）を無色油として得た。MS m/e：計算値350.16；実測値251.1 [M-Boc+H]⁺。

【0329】

IV. （4-（4-（（3-（3,6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r,4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル4-（（S）-2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブタンアミド）ブタノエート（8）の合成

無水DMF（1 mL）中のクロロメチル（S）-4-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブタンアミド）ブタノエート6（45 mg、0.128 mmol）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（33.2 mg、45 μL、0.128 mmol）、続いてN-（3-（3,6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r,4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド）7（64 mg、0.128 mmol）を加えた。得られた溶液を周囲温度で2日間攪拌し、次に、水（20 mL）を加え、水溶液を酢酸エチル（2×40 mL）で抽出した。次に、組み合わされた有機層を塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、逆相HPLC（0.1%のギ酸で緩衝された水中40～100%のアセトニトリル）によって精製した。所望の画分を組み合わせ、凍結乾燥させて、（4-（4-（（3-（3,6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r,4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル4-（（S）-2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブタンアミド）ブタノエート8（26 mg、25%）を白色の発泡体として得た。MS m/e：計算値813.34；実測値814.3 [M+H]⁺。

【0330】

V. （4-（4-（（3-（3,6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1-（（1r,4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル4-（（S）-2-アミ

10

20

30

40

50

ノ-3-メチルブタンアミド)ブタノエート塩酸塩(VII-57)の合成

酢酸エチル中の(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル4-(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタンアミド)ブタノエート8(26mg、0.032mmol)の懸濁液に、HCl(0.31mL、ジオキササン中4M)を加えた。得られた溶液を、19時間にわたって周囲温度で攪拌した。濁った溶液が得られ、それをろ過し、得られた固体を、酢酸エチル及びヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル4-(S)-2-アミノ-3-メチルブタンアミド)ブタノエート塩化水素(21.4mg、89%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD)δ 8.51-8.48(m, 2H)、8.22(d, J=0.7Hz、1H)、8.20(s, 1H)、7.89(td, J=9.2、6.2Hz、1H)、7.09(ddd, J=8.8、3.4、2.6Hz、1H)、6.15(s, 2H)、4.31(ddd, J=11.7、8.4、3.7Hz、1H)、3.61(q, J=7.0Hz、2H)、3.53(d, J=5.9Hz、1H)、3.50-3.40(m, 1H)、3.27(dt, J=6.9、3.4Hz、2H)、2.48(t, J=7.4Hz、2H)、2.30-2.17(m, 4H)、2.11(dq, J=13.4、6.4Hz、1H)、2.05-1.91(m, 2H)、1.86(p, J=7.2Hz、2H)、1.47(q, J=11.8Hz、2H)、1.21(t, J=7.0Hz、3H)、1.01(dd, J=6.9、5.4Hz、6H)。MS m/e: 計算値713.29; 実測値714.3[M+H]⁺。

【0331】

(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル1-アミノ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-オエート塩酸塩(VII-61)の合成

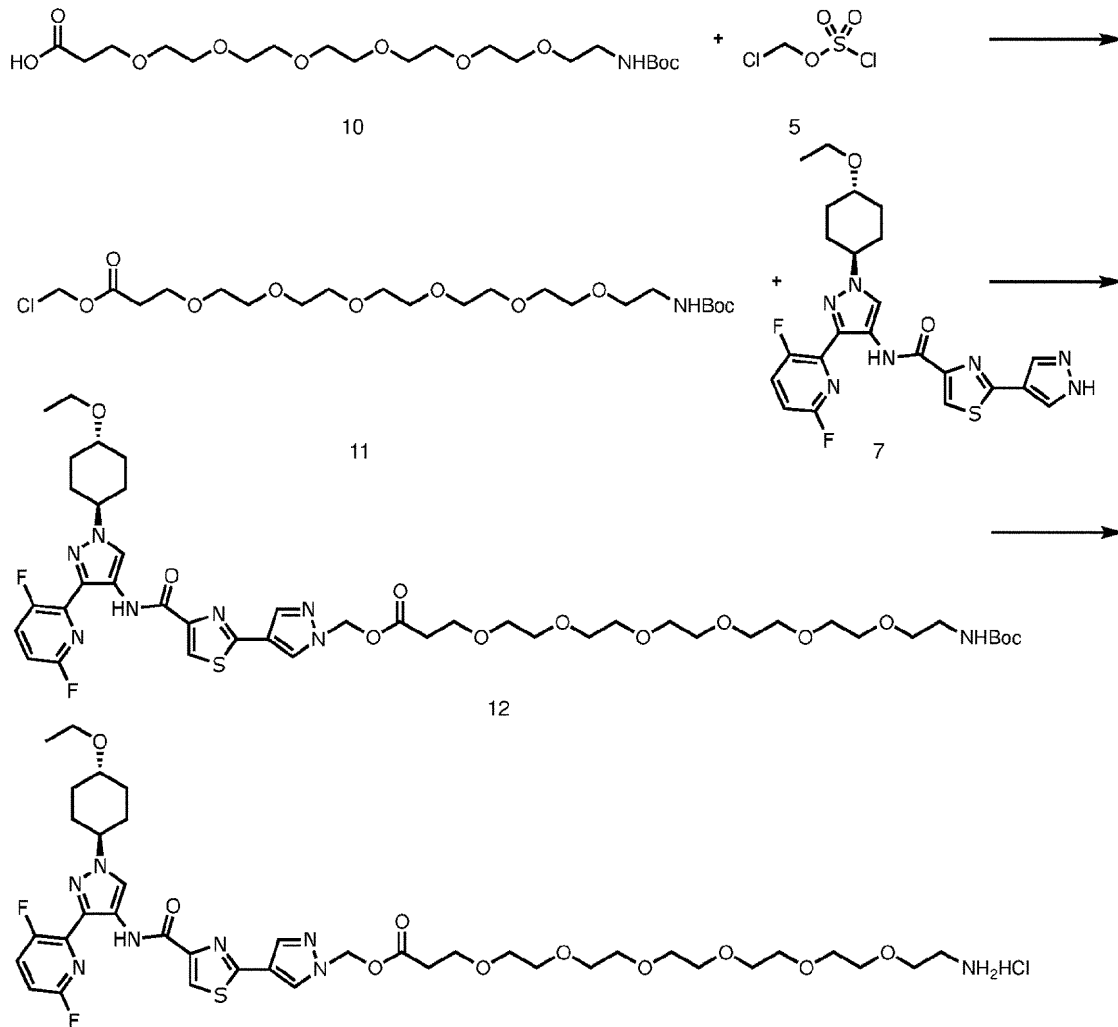
10

20

30

40

50



I. クロロメチル 2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17, 20, 23-ヘプタオキサ-5-アザヘキサコサン-26-オエート (11) の合成

ジクロロメタン (5.2 mL) 及び水 (5.2 mL) の混合物中の、2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17, 20, 23-ヘプタオキサ-5-アザヘキサコサン-26-オン酸 (250 mg、0.551 mmol) 10 の溶液に、炭酸水素ナトリウム (185 mg、2.21 mmol) 及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム (18.7 mg、0.0551 mmol) を加えた。次に、クロロ硫酸クロロメチル 5 (105 mg、64 μ L、0.634 mmol) を加え、得られた溶液を周囲温度で 18 時間攪拌した。次に、水 (10 mL) を加え、得られた水溶液をジクロロメタン (3 $\times$ 30 mL) で抽出した。組み合わされた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、クロロメチル 2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17, 20, 23-ヘプタオキサ-5-アザヘキサコサン-26-オエート 11 の粗生成物 (303 mg、100%) を 91% の純度で得た。粗生成物を、さらに精製せずに次の工程に直接使用した。MS m/e: 計算値 501.23; 実測値 402.1 [M - Boc + H]⁺。

【0332】

II. (4-(4-(3-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル 2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17, 20, 23-ヘプタオキサ-5-アザヘキサコサン-26-オエート (12) の合成

無水 DMF (1 mL) 中のクロロメチル 2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11

、14、17、20、23-ヘプタオキサ-5-アザヘキサコサン-26-オエート11 (51.8 mg、0.103 mmol) 及びN-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド7 (51.5 mg、0.103 mmol) の溶液に、無水炭酸セシウム (37 mg、0.113 mmol) を加えた。得られた反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次に、水 (20 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) を加え、有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、逆相HPLC (0.1%のギ酸で緩衝された水中30~100%のアセトニトリル) によって精製した。所望の画分を組み合わせ、凍結乾燥させて、(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20,23-ヘプタオキサ-5-アザヘキサコサン-26-オエート12 (57.4 mg、58%) を無色の粘性の油として得た。MS m/e: 計算値964.42; 実測値865.3 [M-Boc+H]⁺。

【0333】

III. (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル1-アミノ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-オエート塩酸塩 (VII-61) の合成

酢酸エチル (5 mL) 中の (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20,23-ヘプタオキサ-5-アザヘキサコサン-26-オエート12 (57.4 mg、0.0595 mmol) の溶液に、HCl (2.4 mL、エチルエーテル中1M、2.4 mmol) を加えた。得られた溶液を周囲温度で2日間攪拌した。全ての溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を、逆相HPLC (0.1%のギ酸で緩衝された水中0~70%のアセトニトリル) によって精製した。所望の画分を組み合わせ、HCl溶液 (65 µL、1N) を加え、凍結乾燥させて、(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル1-アミノ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-オエート塩酸塩 (19 mg、35%) を粘性の淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 11.71 (s, 1H)、8.50 (s, 2H)、8.28-8.16 (m, 2H)、7.90 (td, J=9.2、6.1 Hz、1H)、7.21-7.00 (m, 1H)、6.17 (s, 2H)、4.31 (ddd, J=11.8、8.3、3.7 Hz、1H)、3.76 (t, J=5.9 Hz、2H)、3.72-3.48 (m, 24H)、3.06 (t, J=5.1 Hz、2H)、2.70 (t, J=5.9 Hz、2H)、2.66 (s, 1H)、2.30-2.17 (m, 4H)、1.97 (dt, J=13.7、11.2 Hz、2H)、1.56-1.41 (m, 2H)、1.29 (s, 3H)、1.21 (t, J=7.0 Hz、3H)。MS m/e: 計算値864.37; 実測値865.3 [M+H]⁺。

【0334】

イソプロピル(((4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート (VII-62) の合成

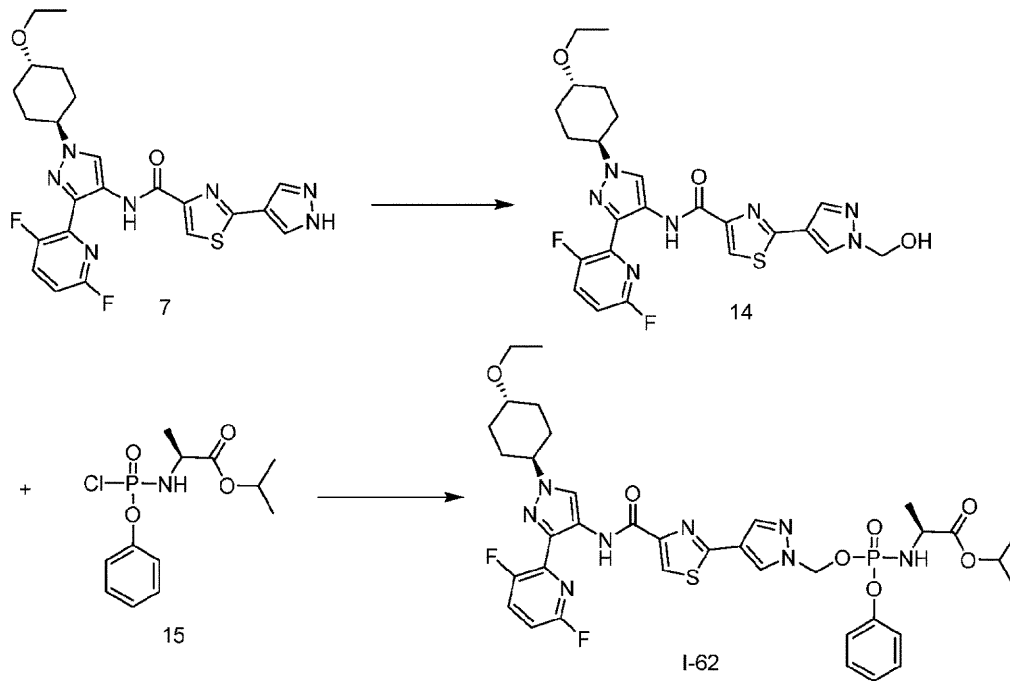
10

20

30

40

50



Ⅰ. N-((3-((3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-((1-(ヒドロキシメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド (14) の合成

無水エタノール (3 mL) 中の N-((3-((3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-((1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド 7 (501 mg、1 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド水溶液 (162 mg、0.15 mL、37 重量%、2 mmol) を加えた。得られた溶液を 50℃で 18 時間加熱し、得られた濁った反応混合物をろ過し、無水エタノール及びヘキサンで洗浄した。得られた白色の固体を、高真空下に置いて、N-((3-((3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-((1-(ヒドロキシメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド 14 (385 mg、73%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ 11.47 (s, 1H)、8.52 (d, *J*=8.5 Hz、2H)、8.31 (s, 1H)、8.10 (d, *J*=15.2 Hz、2H)、7.28 (s, 1H)、6.99 (s, 1H)、5.43 (d, *J*=7.7 Hz、2H)、4.33 (s, 1H)、3.47 (d, *J*=7.4 Hz、2H)、2.08 (d, *J*=11.9 Hz、4H)、1.86 (d, *J*=13.4 Hz、2H)、1.35 (d, *J*=12.3 Hz、2H)、1.10 (t, *J*=7.0 Hz、3H)。MS *m/z*: 計算値 529.17; 実測値 530.1 [M+H]⁺。

【0335】

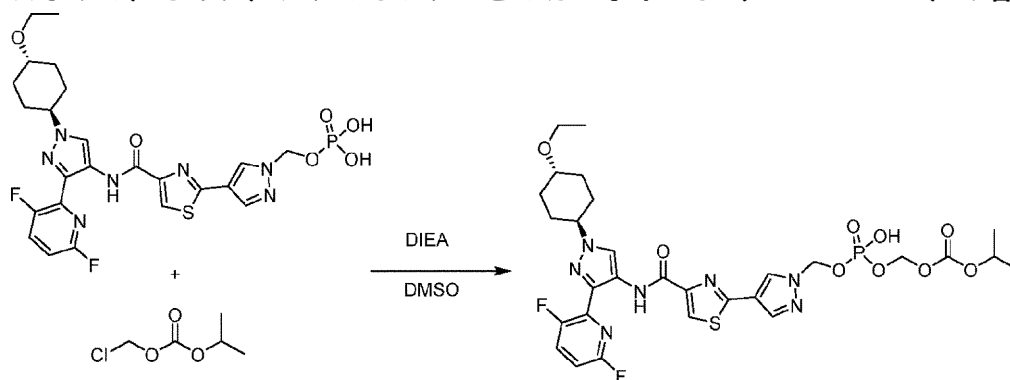
Ⅱ. イソプロピル(((4-(4-((3-((3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-*L*-アラニネート (VII-62) の合成

無水ジクロロメタン (2 mL) 中の N-((3-((3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-((1-(ヒドロキシメチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド 14 (57.3 mg、0.108 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (28 mg、38 μL、0.217 mmol) を加えた後、イソプロピル(クロロ(フェノキシ)ホスホリル)-*L*-アラニネート 15 (36.4 mg、30 μL

、0.119 mmol)を加えた。得られた溶液を周囲温度で2日間攪拌し、次に、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、逆相HPLC(0.1%のギ酸で緩衝された水中50~100%のアセトニトリル)によって精製し、所望の画分を組み合わせ、凍結乾燥させて、イソプロピル((4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-*L*-アラニネート(16 mg、19%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) δ 8.51(s, 1H)、8.48(d, *J*=14.4 Hz、1H)、8.24(d, *J*=4.5 Hz、1H)、8.22(s, 1H)、7.87(ddd, *J*=9.7、8.8、6.2 Hz、1H)、7.33-7.25(m, 2H)、7.21-7.01(m, 4H)、6.11(d, *J*=11.8 Hz、1H)、6.06(dd, *J*=11.6、2.3 Hz、1H)、4.95(pd, *J*=6.3、5.3 Hz、1H)、4.38-4.25(m, 1H)、3.99-3.81(m, 1H)、3.60(q, *J*=7.0 Hz、2H)、3.51-3.39(m, 1H)、2.32-2.14(m, 4H)、1.98(q, *J*=12.1、11.6 Hz、2H)、1.47(q, *J*=12.1 Hz、2H)、1.32(ddd, *J*=8.8、7.2、1.2 Hz、3H)、1.26-1.09(m, 9H)。MS *m/e*: 計算値798.25; 実測値799.2 [M+H]⁺。

【0336】

((4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メトキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル)オキシ)メチルイソプロピルカーボネート(VII-60)の合成



ジメチルスルホキシド(10 mL)中の(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート(1.00 g、1.64 mmol、1.0当量)の溶液に、クロロメチルイソプロピルカーボネート(2.17 mL、16.4 mmol、10当量)及びジイソプロピルエチルアミン(2.71 mL、16.4 mmol、10当量)を加えた。溶液を室温で2日間攪拌した。反応混合物を、逆相HPLC(C-18、0.1%のギ酸を含む水/アセトニトリル)によって精製して、表題化合物(309 mg、26%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 11.6(s, 1H)、8.37(s, 1H)、8.25(s, 1H)、8.03(s, 1H)、7.95(s, 1H)、7.57-7.51(m, 1H)、6.81-6.79(m, 1H)、5.97(d, *J*=10.8 Hz、2H)、5.65(d, *J*=10.8 Hz、2H)、4.93-4.87(m, 1H)、4.27-4.21(m, 1H)、3.57(q, *J*=7.2、6.8 Hz、2H)、3.41-3.35(m, 1H)、2.32-2.22(m, 4H)、1.93-1.84(m, 2H)、1.52-1.43(m, 2H)、1.33-1.24(m, 9H)。MS *m/e*: 計算値725.18; 実測値726

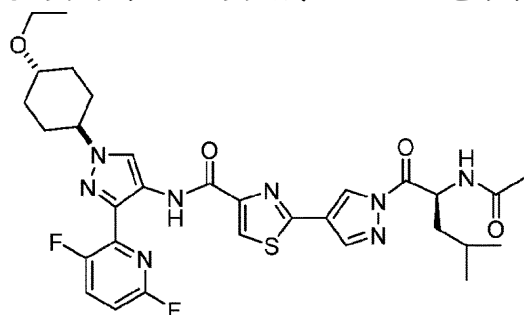
・ 2 (M+H)⁺。

【0337】

以下の例示的な化合物を、上記の方法を用いて調製した。これらのさらなる化合物についての特性評価データが以下に示される。

【0338】

VII-6: 2-(1-(アセチル-L-ロイシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド



10

¹H nmr (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (1H, s, ピラゾールH-3又はH-5)、8.50 (1H, s, チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、8.36 (1H, s, ピラゾールH-3又はH-5)、8.14 (1H, s, チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、7.65 (1H, td, J 9.0, 6.0 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、6.91 (1H, ddd, J 9.0, 3.5, 2.5 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、6.11 (1H, d, J 9.0 Hz, NHCOCH₃)、5.88 (1H, m, COCHNHCO)、4.27 (1H, tt, J 11.5, 4.0 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.56 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)、3.37 (1H, tt, J 10.5, 4.0 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.30 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、2.22 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、2.08 (3H, s, COCH₃)、1.89 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、1.86-1.76 (2H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂の2H)、1.65 (1H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂の1H)、1.33 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、1.22 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)、1.07 (3H, d, J 6.0 Hz, CH(CH₃)₂の1×CH₃)、0.97 (3H, d, J 6.5 Hz, CH(CH₃)₂の1×CH₃) ; m/z : 677 [M+Na]⁺、655 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、655・2623, C₃₁H₃₆F₂N₈O₄S 必要値 [M+H]⁺ 655・2621)。

20

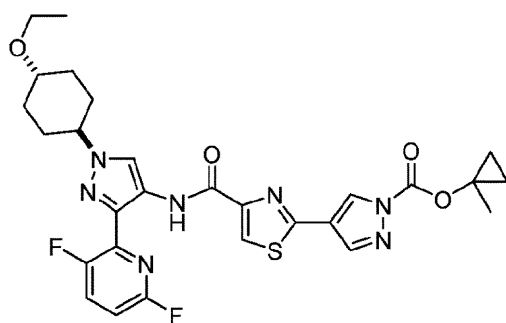
30

【0339】

VII-7: 1-メチルシクロプロピル4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート

40

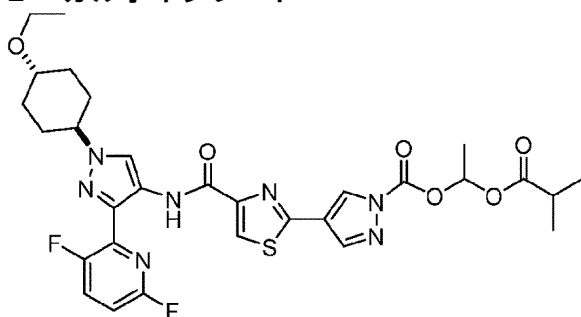
50



^1H nmr (400MHz, CDCl_3) δ 8.73 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5又はピラゾールH-3、H-5の1H)、8.50 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5又はピラゾールH-3、H-5の1H)、8.33 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5又はピラゾールH-3、H-5の1H)、8.13 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5又はピラゾールH-3、H-5の1H)、7.66 (1H, td, J 9.0, 6.0 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、6.88 (1H, ddd, J 9.0, 3.5, 2.5 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、4.28 (1H, tt, J 11.5, 4.0 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.56 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3)、3.37 (1H, tt, J 10.5, 4.0 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.30 (2H, br t, J 11.5 Hz, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.22 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.89 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.76 (3H, s, CH_3)、1.47 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.24 (2H, m, cPrH-2、H-3の2H)、1.23 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3)、0.86 (2H, m, cPrH-2、H-3の2H) ; ^{19}F nmr (380MHz, CDCl_3) δ -72.6、-124.3 ; m/z : 598 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、598.2035、 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ 必要値 [M+H]⁺ 598.2043) .

【0340】

VII-8 : 1- (イソブチリルオキシ) エチル 4- (4- ((3- (3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) -1- ((1r, 4r) -4-エトキシシクロヘキシル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキシレート

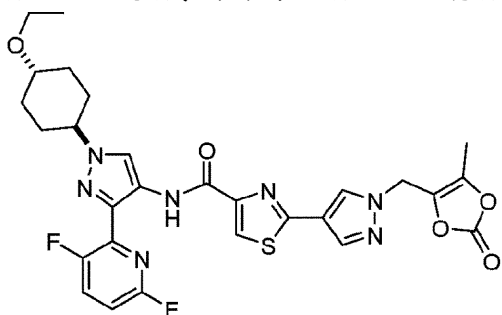


^1H nmr (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.51 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.38 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.14 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、7.66 (1H, td, J 9.0, 6.0 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、7.

1.5 (1H, q, J 5.5 Hz, OCH(CH₃)O)、6.87 (1H, ddd, J 9.0, 3.5, 2.5 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、4.28 (1H, tt, J 11.5, 4.0 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.57 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)、3.37 (1H, tt, J 10.5, 4.0 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.63 (1H, 七重線, J 7.0 Hz, COCH(CH₃)₂)、2.30 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、2.22 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、1.90 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、1.74 (3H, d, J 5.5 Hz, OCH(CH₃)O)、1.47 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、1.23 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)、1.21 (3H, d, J 7.0 Hz, (CH(CH₃)₂)₂の1×CH₃)、1.21 (3H, d, J 6.5 Hz, CH(CH₃)₂の1×CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz, CDCl₃) δ -72.6 (ddd, J 27.0, 5.5, 4.0 Hz)、-124.3 (ddd, 27.0, 9.5, 2.5 Hz) ; m/z : 658 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺, 658.2553, C₃₀H₃₃F₂N₇O₆S 必要値 [M+H]⁺ 658.2254) .

【0341】

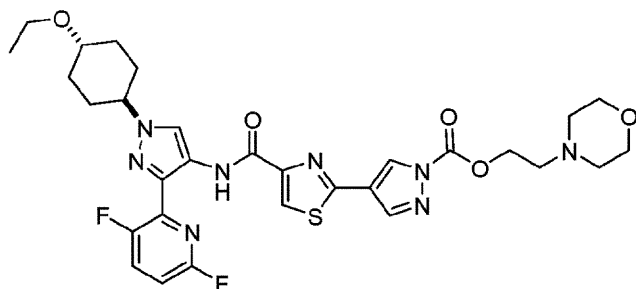
VII-9 : N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド



¹H nmr (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.49 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.11 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.09 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、7.67 (1H, td, J 9.0, 6.5 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、6.92 (1H, dt, J 9.0, 3.0 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、5.19 (1H, d, J 4.5 Hz, NCH₂Cの1H)、4.73 (1H, d, J 4.5 Hz, NCH₂Cの1H)、4.28 (1H, tt, J 11.5, 4.0 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.57 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)、3.38 (1H, tt, J 10.5, 4.0 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.36 (3H, s, CCH₃)、2.30 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、2.23 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、1.90 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、1.48 (2H, m, シクロヘキサンH-2, H-3, H-5, H-6の2H)、1.23 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz, CDCl₃) δ -73.5, -124.1 (ddd, 27.0, 9.5, 3.0 Hz) ; m/z : 612 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺, 612.1835, C₂₈H₂₇F₂N₇O₅S 必要値 [M+H]⁺ 612.1857) .

【0342】

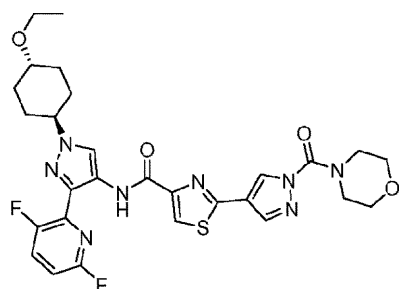
VII-10: 2-モルホリノエチル 4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート



^1H nmr (400MHz, CDCl_3) δ 8.75 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.49 (1H, s, チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.35 (1H, s、チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.13 (1H, s、チアゾールH-5、ピラゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、7.64 (1H, td, J 9.0, 6.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.86 (1H, dt, J 8.5, 3.5, 2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、4.63 (2H, t, J 6.0 Hz、 $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$)、4.26 (1H, tt, J 11.5, 4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.70、3.68 (4H、2d ABシステム、 J 4.5 Hz、モルホリンの4H)、3.55 (2H, q, J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、3.36 (1H, tt, J 10.5, 4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.84 (2H, t, J 6.0 Hz、 $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$)、2.58、2.57 (4H、2d ABシステム、 J 4.5 Hz、モルホリンの4H)、2.28 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.20 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.88 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.45 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.21 (3H, t, J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3) ; ^{19}F nmr (380MHz, CDCl_3) δ -72.7 (ddd, J 27.0, 5.5, 4.0 Hz)、-124.3 (ddd, 27.0, 11.0, 9.5 Hz) ; m/z : 657 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0343】

VII-12: N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(モルホリン-4-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

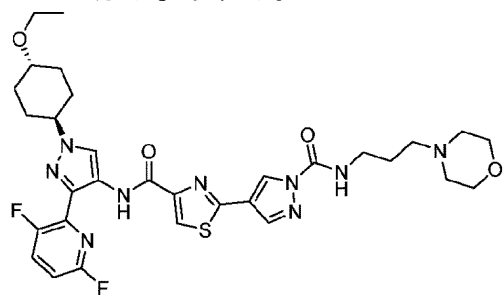


^1H nmr (400MHz, CDCl_3) δ 8.71 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.50 (1H, s、ピラゾールH

ー5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.26 (1H、d、J 0.5 Hz、)、8.10 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.64 (1H、td、J 9.0、6.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.90 (1H、ddd、J 9.0、3.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、4.27 (1H、tt、J 11.5、4.0 3.83、3.82 (4H、2d ABシステム、J 4.0 Hz、モルホリンの4H)、3.56 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.36 (1H、tt、J 11.0、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.94 (4H、br s、モルホリンの4H)、2.33-2.25 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.55-1.90 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.94-1.84 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.52-1.41 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.22 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.5、-124.4 ; m/z : 613 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、613.2163、C₂₈H₃₀F₂N₈O₄S 必要値 [M+H]⁺ 613.2152) .

【0344】

VII-13 : N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(3-モルホリノプロピル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

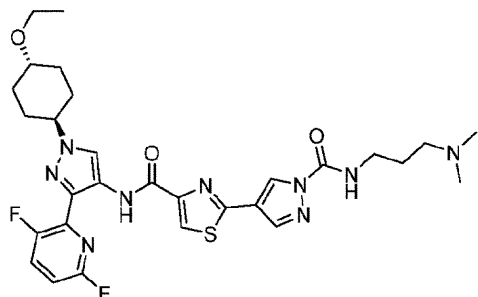


¹H nmr (400 MHz、CDCl₃) δ 8.85 (1H、t、J 5.0 Hz、CONHCH₂)、8.79 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.49 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.25 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.08 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.36 (1H、td、J 9.0、6.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.90 (1H、ddd、J 9.0、3.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、4.26 (1H、tt、J 12.0、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.85、3.84 (4H、2d ABシステム、J 4.5 Hz、モルホリンの4H)、3.60-3.56 (2H、m、CONHCH₂CH₂CH₂N)、3.55 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.36 (1H、tt、J 10.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.57-2.54 (2H、m、CONHCH₂CH₂CH₂N)、2.51 (4H、br s、モルホリンの4H)、2.30-2.26 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.23-2.18 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.93-1.84 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.84-1.78 (2H、m、CONHCH₂CH₂CH₂N)、1.51-1.41 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.21 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.6 (ddd、J 27.0、5.5、4

0 Hz)、-124.5 (ddd, J 27.0、9.5、2.5 Hz); m/z: 670 [M+H]⁺.

【 0 3 4 5 】

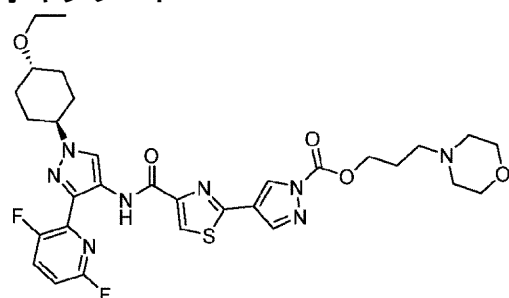
V I I - 1 4 : N - (3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - ((3 - (ジメチルアミノ) プロピル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボキサミド



^1H nmr (400MHz、 CDCl_3) δ 8.80 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.49 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.36 (1H、t、J 5.5 Hz、ピラゾールCONH)、8.20 (1H、d、J 0.5 Hz、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.08 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.63 (1H、td、J 9.0、6.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.89 (1H、ddd、J 9.0、3.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、4.26 (1H、tt、J 11.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.58-3.52 (4H、m、 OCH_2CH_3 、ピラゾールCONH CH_2)、3.36 (1H、tt、J 10.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.44 (2H、t、J 6.5 Hz、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、2.26 (6H、s、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、2.30-2.18 (4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.93-1.83 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.79 (2H、五重線、J 6.5 Hz、 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、1.51-1.41 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.21 (3H、t、J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3) ; ^{19}F nmr (380MHz、 CDCl_3) δ -72.6、-124.5 ; m/z : 628 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (実測値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、628.2628、 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$ 必要値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 628.2624) .

【 0 3 4 6 】

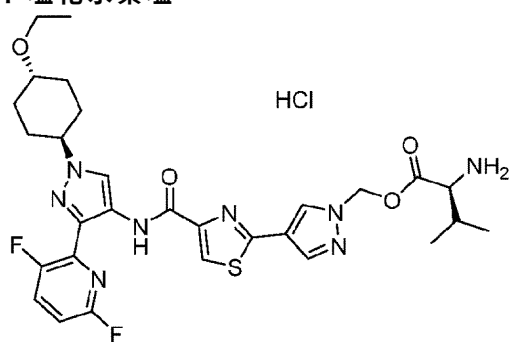
V I I - 1 5 : 3 - モルホリノプロピル 4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジ
ン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾ
ール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カル
ボキシレート



^1H nmr (400MHz、 CDCl_3) δ 8.75 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.49 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.34 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.12 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.64 (1H、td、J 9.0、6.0Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.87 (1H、dd、J 9.0、3.5、2.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、4.61 (2H、6.5Hz、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ の2H)、4.26 (1H、tt、J 11.5、4.0Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.66、3.65 (4H、2d ABシステム、J 4.5Hz、モルホリンの4H)、3.55 (2H、q、J 7.0Hz、 OCH_2CH_3)、3.35 (1H、tt、J 10.5、4.0Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.52 (2H、J 7.0Hz、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ の2H)、2.44 (4H、m、モルホリンの4H)、2.30-2.24 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.24-2.17 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.05 (2H、五重線、J 6.5Hz、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)、1.93-1.83 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.51-1.41 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.21 (3H、t、J 7.0Hz、 OCH_2CH_3) ; ^{19}F nmr (380MHz、 CDCl_3) δ -72.7 (ddd、J 28.5、5.5、4.0Hz)、-124.3 (ddd、J 28.0、9.5、2.5Hz) ; m/z : 671 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、671.2560、 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ 必要値 [M+H]⁺ 671.2570) .

【 0 3 4 7 】

V I I - 1 6 : (4 - (4 - ((3 - (3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 r , 4 r) - 4 - エトキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル L - バリネート塩化水素塩



¹H nmr (400MHz、D₆-DMSO) δ 8.66 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.51 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.35 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.22 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.07 (1H、td、J 9.0、6.0Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.25 (1H、ddd、J 8.5、3.0、2.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.2x、6.2x (2d、ABシステム、J Hz、NCH₂OCO)、4.32 (1H、tt、J 11.5、3.0Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.90 (1H、d、J 4.0Hz、COCHNH₂)、3.45 (2H、q、J 7.0Hz、OCH₂CH₃)、3.30 (1H、tt、J 11.0、4.0Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.12-2.00 (5H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H、CH(CH₃)₂)、1.88-1.80 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H

10

20

30

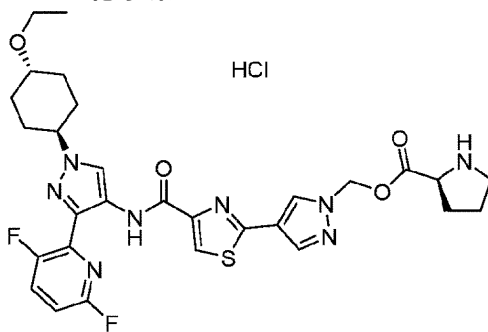
40

50

-3、H-5、H-6の2H)、1.38-1.29 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.08 (3H、t、J 7.0Hz、OCH₂CH₃)、0.87 (3H、d、J 7.0Hz、3H of CH(CH₃)₂)、0.83 (3H、d、J 7.0Hz、3H of CH(CH₃)₂) ; ¹³C nmr (100MHz、D₆-DMSO) δ 168.8、160.2、157.6、157.5 (d、J 236.0Hz)、153.5 (dd、J 259.0、4.5Hz)、149.4、139.5 (d、6.5Hz)、138.2 (t、J 14.5Hz)、132.6 (d、8.5Hz)、132.3、131.9 (dd、22.5、9.5Hz)、124.4、121.4、120.3、117.8、109.2 (br d、J 34.0Hz)、76.0、73.6、63.0、60.8、57.4、30.9 (2C)、29.8、18.6、17.7、16.1 ; ¹⁹F nmr (380MHz、D₆-DMSO) δ -73.0 (d、J 28.5Hz)、-124.1 (dd、J 27.0、9.5Hz) ; m/z : 629 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、629.2477、C₂₉H₃₄F₂N₈O₄S 必要値 [M+H]⁺ 629.2465)。

【0348】

VII-17 : (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル-L-プロリネート塩化水素塩

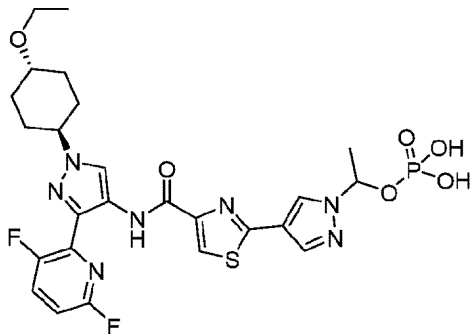


¹H nmr (400MHz、D₆-DMSO) δ 11.48 (1H、s、1×NH)、9.32 (1H、br s、1×NH)、8.66 (1H、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.51 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.35 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.22 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.07 (1H、td、J 9.5、6.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.26 (1H、dt、J 8.5、2.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.24 (2H、s、NCH₂OCOC HN)、4.42 (1H、tt、J 8.5、3.5Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.45 (2H、q、J 7.0Hz、OCH₂CH₃)、3.33 (1H、tt、J 10.0、4.0Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.23-3.11 (2H、m、COCHNHCH₂)、2.27-2.19 (1H、m、COCH(NH)CH₂の1H)、2.10-2.04 (4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.98-1.80 (5H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H、COCH(NH)CH₂CH₂の3H)、1.38-1.29 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.08 (3H、t、J 7.0Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380MHz、D₆-DMSO) δ -73.0 (d、J 27.5Hz)、-124.1 (dd、J 27.0、9.5Hz) ; m/z : 627 [M+H]⁺。

【0349】

VII-18 : 1-(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-

1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)エチル二水素ホスフェート



10

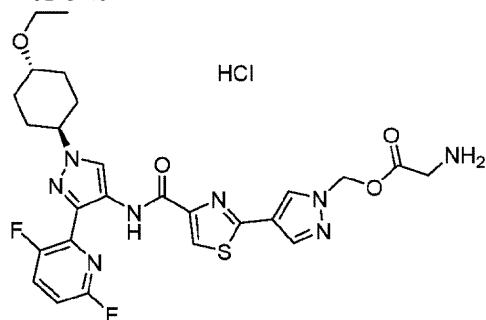
^1H nmr (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.45 (1H, s, NH)、8.55 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.50 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.30 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.13 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、8.06 (1H, td、J 9.5、6.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.24 (1H, dt、J 9.0、2.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.28-6.21 (1H, m、 $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{O}$)、4.31 (1H, br t、J 11.5Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.46 (2H, q、J 7.0Hz、 OCH_2CH_3)、3.30 (1H, br t、J 10.5Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.10-2.03 (4H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.88-1.78 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.77 (3H, d、J 6.0Hz、 $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{O}$)、1.38-1.29 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.08 (3H, t、J 7.0Hz、 OCH_2CH_3) ; ^{19}F nmr (380MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ -72.8、-124.2 ; ^{32}P nmr (380MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ -3.3 ; m/z : 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (実測値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、624.1610、 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{P}$ 必要値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 624.1600) .

20

30

【0350】

VII-19 : (4-(4-((3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチルグリシネート塩化水素塩



HCl

40

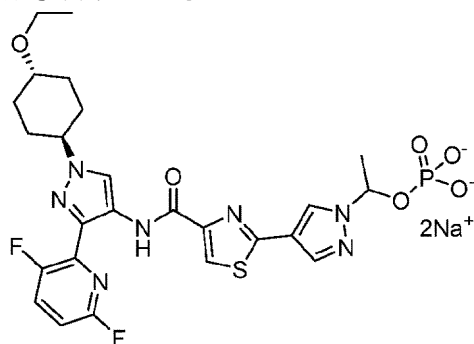
^1H nmr (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.47 (1H, s, NH)、8.67 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.52 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3

50

又はH-5の1H)、8.37 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.34 (2H、br s、NH₂)、8.23 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.09 (1H、td、J 9.5、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.27 (1H、dt、J 8.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.25 (2H、s、NCH₂O又はCOCH₂NH₂)、4.33 (1H、tt、J 11.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.89 (2H、s、NCH₂O又はCOCH₂NH₂)、3.47 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.34 (1H、tt、J 11.0、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.12-2.04 (4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.91-1.80 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.41-1.29 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -72.9、-124.1 ; m/z : 587 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、587.1996、C₂₆H₂₈F₂N₈O₄S 必要値 [M+H]⁺ 587.1995) .

【0351】

VII-20 : ナトリウム 1-(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-(1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルホスフェート

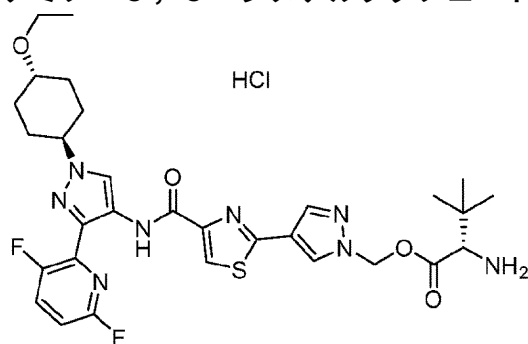


¹H nmr (400 MHz、D₂O) δ 8.05 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.86 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.55 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.52 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5)、7.37 (1H、m、ピリジンH-4又はH-5)、6.59 (1H、m、ピリジンH-4又はH-5)、6.00 (1H、t、J 7.5 Hz、NCH(CH₃)O)、3.94 (1H、m、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.56 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.43 (1H、m、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.16-2.08 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.07-2.00 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.69 (3H、d、J 6.0 Hz、NCH(CH₃)O)、1.68-1.60 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.36-1.25 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₂O) δ -72.8、-124.8 ; ³²P nmr (380 MHz、D₂O) δ 1.2 ; m/z : 624 [M+H]⁺ .

【0352】

VII-21 : (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-

((1*r*, 4*r*) - 4-エトキシシクロヘキシル) - 1*H*-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) チアゾール-2-イル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル) メチル (S) - 2-アミノ-3,3-ジメチルブタノエート塩化水素塩



10

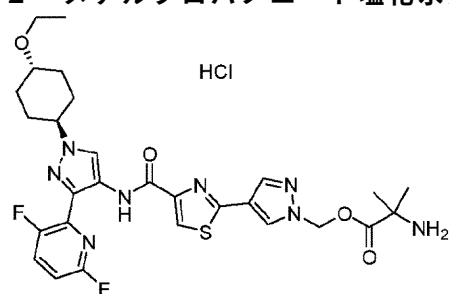
^1H nmr (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.47 (1H, s, NH)、8.68 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.52 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.43 (2H, br s、 NH_2)、8.37 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.24 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.09 (1H, td, J 9.5、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.26 (1H, br d、 J 8.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.34、6.24 (2H, 2d ABシステム、 J 11.0 Hz、 NCH_2O)、4.33 (1H, br t、 J 11.5、Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.86 (1H, s、 $\text{COCH}_2(\text{tBu})\text{NH}_2$)、3.47 (2H, q、 J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、3.38-3.30 (1H, m、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.12-2.05 (4H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.91-1.81 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.40-1.30 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H, t、 J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、0.93 (9H, s、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; ^{19}F nmr (380MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ -72.9、-124.1 ; m/z : 643 [M+H] $^+$ (実測値 [M+H] $^+$ 、643.2607、 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ 必要値 [M+H] $^+$ 643.2621) .

20

30

【0353】

VII-23 : (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*) - 4-エトキシシクロヘキシル) - 1*H*-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) チアゾール-2-イル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル) メチル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩化水素塩



40

^1H nmr (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.68 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.52 (2H, br s、2×NH)、8.52 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.37 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-

50

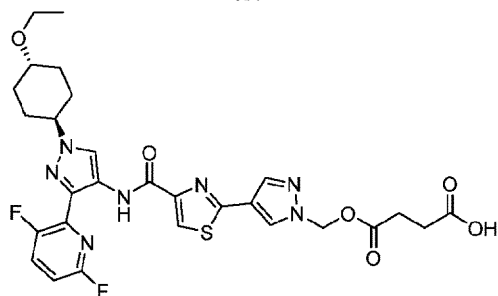
5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.24 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.09 (1H、td、J 9.0、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.26 (1H、dt、J 9.0、3.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.26 (2H、s、NCH₂O)、4.33 (1H、br t、J 12.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.47 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.34 (1H、tt、J 10.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.11-2.04 (4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.91-1.80 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.43 (6H、s、C(CH₃)₂)、1.41-1.30 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -72.9、-124.1 ; m/z : 615 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、615.2343、C₂₈H₃₂F₂N₈O₄S 必要値 [M+H]⁺ 615.2309) .

10

【0354】

VII-24 : 4-((4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸

20



¹H nmr (400 MHz、CDCl₃) δ 11.71 (1H、s、NH)、8.48 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.29 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.14 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.06 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、7.63 (1H、td、J 9.0、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.88 (1H、ddd、J 8.5、3.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.11 (2H、s、OCH₂O)、4.26 (1H、tt、J 11.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.56 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.37 (1H、tt、J 10.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.69 (4H、br s、COCH₂CH₂CO)、2.32-2.2.18 (4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.94-1.83 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.52-1.42 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.22 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹³C nmr (100 MHz、CDCl₃) δ 175.8、171.6、159.8、158.2、157.5 (d、J 237.5 Hz)、153.4 (dd、J 260.5、4.5 Hz)、150.1、139.7 (d、J 5.0 Hz)、138.7 (t、J 14.5 Hz)、133.0 (d、J 8.5 Hz)、130.4 (d、J 5.0 Hz)、129.9 (dd、J 22.5、9.0 Hz)、122.0、121.8、119.4、118.6、107.6 (dd、J 40.5、5.5 Hz)、76.4、72.4、63.7、61.5、31.0、30.9、28.7、28.5、15.7 ; ¹⁹

30

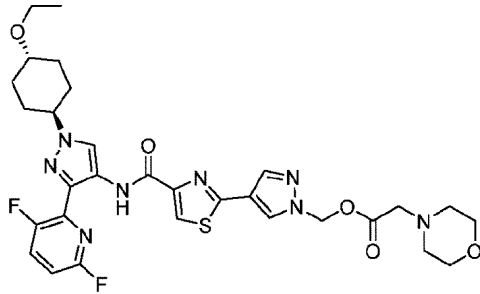
40

50

^1F nmr (380MHz、 CDCl_3) δ -72.5 dd、J 27.5、9.5 Hz)、-124.4 (ddd, J 28.5、9.5、2.5 Hz); m/z : 630 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (実測値 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 、630.1927、 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ 必要値 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 630.1941)。

【0355】

VII-28: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル2-モルホリノアセテート



^1H nmr (400MHz、 CDCl_3) δ 8.50 (1*H*, s、ピラゾール*H*-5、チアゾール*H*-5、ピラゾール*H*-3又は*H*-5の1*H*)、8.31 (1*H*, s、ピラゾール*H*-5、チアゾール*H*-5、ピラゾール*H*-3又は*H*-5の1*H*)、8.17 (1*H*, s、ピラゾール*H*-5、チアゾール*H*-5、ピラゾール*H*-3又は*H*-5の1*H*)、8.06 (1*H*, s、ピラゾール*H*-5、チアゾール*H*-5、ピラゾール*H*-3又は*H*-5の1*H*)、7.65 (1*H*, td、J 9.0、6.0 Hz、ピリジン*H*-4又は*H*-5)、6.89 (1*H*, ddd、J 8.5、3.0、2.5 Hz、ピリジン*H*-4又は*H*-5)、6.13 (2*H*, s、 NCH_2O)、4.27 (1*H*, tt、J 11.5、3.5 Hz、シクロヘキサン*H*-1又は*H*-4)、3.73、3.72 (4*H*, 2*d* ABシステム、J 4.5 Hz、モルホリンの4*H*)、3.56 (2*H*, q、J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、3.37 (1*H*, tt、J 10.5、4.0 Hz、シクロヘキサン*H*-1又は*H*-4)、3.29 (2*H*, s、 COCH_2N)、2.57、2.56 (4*H*, 2*d* ABシステム、J Hz、モルホリンの4*H*)、2.32-2.26 (2*H*, m、シクロヘキサン*H*-2、*H*-3、*H*-5、*H*-6の2*H*)、2.26-2.18 (2*H*, m、シクロヘキサン*H*-2、*H*-3、*H*-5、*H*-6の2*H*)、1.94-1.84 (2*H*, m、シクロヘキサン*H*-2、*H*-3、*H*-5、*H*-6の2*H*)、1.52-1.42 (2*H*, m、シクロヘキサン*H*-2、*H*-3、*H*-5、*H*-6の2*H*)、1.22 (3*H*, t、J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3); ^{19}F nmr (380MHz、 CDCl_3) δ -72.6 (ddd、J 27.0、7.0、2.5 Hz)、-124.4 ((ddd、J 27.0、9.5、2.5 Hz); m/z : 657 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (実測値 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 、657.2432、 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ 必要値 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 657.2414)。

【0356】

VII-29: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル-L-バリネート

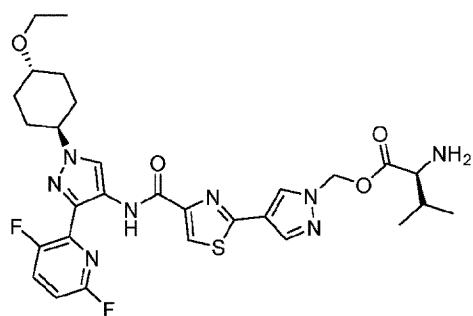
10

20

30

40

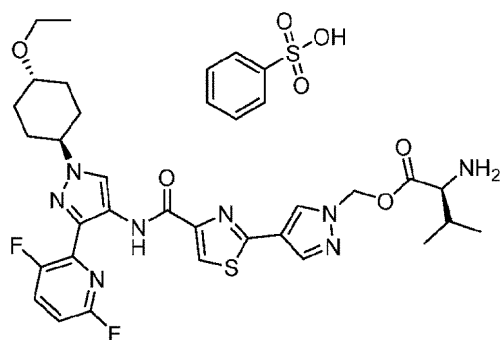
50



^1H nmr (400MHz, CDCl_3) δ 11.72 (1H, s, NH)、8.49 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.31 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.16 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.05 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、7.65 (1H, td、J 9.0、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.88 (1H, dt、J 8.5、3.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.14、6.10 (2H、2d ABシステム、J 10.5 Hz、 NCH_2O)、4.26 (1H, tt、J 11.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.45 (2H, q、J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、3.40–3.32 (2H, m、シクロヘキサンH-1又はH-4、 COCHNH_2)、2.33–2.25 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.23–2.17 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.05–2.01 (1H, m、 $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$)、1.94–1.83 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.51–1.41 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.22 (3H, t、J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、0.91 (3H, d、J 7.0 Hz、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ の1× CH_3)、0.82 (3H, d、J 6.5 Hz、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ の1× CH_3) ; ^{19}F nmr (380MHz, CDCl_3) δ -72.7、-124.4 ; m/z : 629 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、629.2474、 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ 必要値 [M+H]⁺ 629.2465) .

【0357】

VII-30 : (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル-L-バリネートベンゼンスルホン酸

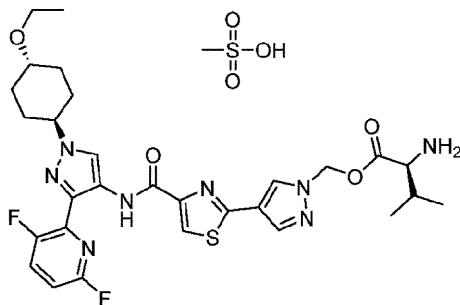


^1H nmr (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.47 (1H, s, NH)、8.68 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.53 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.37 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラ

ゾールH-3又はH-5の1H)、8.27(2H、br s、NH₂)、8.24(1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.09(1H、td、J 9.5、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.69-7.56(2H、m、C₆H₅SO₃Hの2H)、7.32-7.24(4H、m、C₆H₅SO₃Hの3H、ピリジンH-4又はH-5)、6.34、6.25(2H、2d ABシステム、J 11.0 Hz、NCH₂O)、4.33(1H、tt、J 11.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、4.03(1H、d、J 4.5 Hz、COCHNH₂)、3.47(2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.34(1H、tt、J 10.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.14-2.06(5H、m、CHCH(CH₃)₂、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.90-1.80(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.41-1.30(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10(3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、0.89(3H、d、J 6.5 Hz、CH(CH₃)₂の1×CH₃)、0.86(3H、d、J 7.0 Hz、CH(CH₃)₂の1×CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -72.6、-124.5 ; m/z : 629 [M+H]⁺.

【0358】

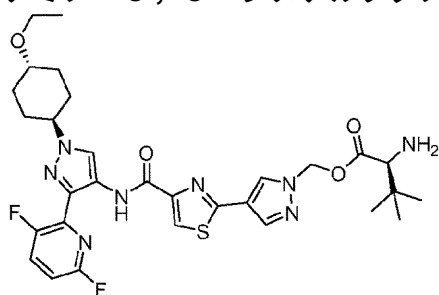
VII-31 : (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル-L-バリネートメタンスルホン酸塩



¹H nmr (400 MHz、D₆-DMSO) δ 8.68(1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.53(1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.37(1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.34(2H、br s、NH₂)、8.24(1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3又はH-5の1H)、8.09(1H、dt、J 9.0、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.26(1H、ddd、J 9.0、3.0、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.34、6.25(2H、2d ABシステム、J 11.0 Hz、NCH₂O)、4.33(1H、tt、J 11.5、3.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、4.04(1H、t、J 5.0 Hz、COCHNH₂)、3.47(2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.38-3.30(1H、m、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.31(3H、s、CH₃SO₃H)、2.16-2.04(5H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H、CHCH(CH₃)₂)、1.91-1.80(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.40-1.30(2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10(3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、0.90(3H、d、J 7.0 Hz、CH(CH₃)₂の1×CH₃)、0.86(3H、d、J 7.0 Hz、CH(CH₃)₂の1×CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -73.0、-124.1 ; m/z : 629 [M+H]⁺.

【0359】

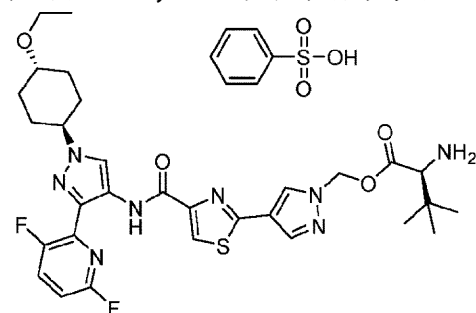
VII-35: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル(S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノエート



^1H nmr (400MHz, CDCl_3) δ 11.70 (1H, s, NH)、8.48 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.29 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.15 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.04 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、7.63 (1H, td, J 9.0、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.86 (1H, ddd, J 9.0、3.0、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.13、6.08 (2H、2d ABシステム、J 10.5 Hz、 NCH_2CO)、4.25 (1H, tt, J 11.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.54 (2H, q, J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、3.35 (1H, tt, J 11.0、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.20 (1H, s、 $\text{COCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{NH}_2$)、2.32-2.24 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.24-2.16 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.93-1.82 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.50-1.40 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.20 (3H, t, J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、0.89 (9H, s、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; ^{19}F nmr (380MHz, CDCl_3) δ -72.6、-124.4 ; m/z : 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (実測値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、643.2595、 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4$ S 必要値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 643.2621) .

【0360】

VII-36: (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル(S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノエートベンゼンスルホン酸

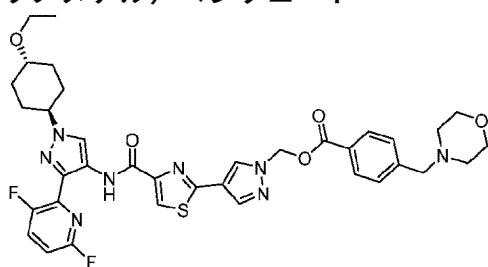


^1H nmr (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.74 (1H, s, NH)、8.

6.8 (1H, s, ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.53 (1H, s, ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.37 (1H, s, ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.29 (2H, m, 2×NH₂)、8.25 (1H, s, ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.09 (1H, dt, J 9.5, 6.5 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、7.59–7.56 (2H, m, C₆H₅SO₃Hの2H)、7.32–7.23 (4H, m, C₆H₅SO₃Hの3H、ピリジンH-4又はH-5)、6.34、6.26 (2H, 2d ABシステム, J 11.0 Hz, NCH₂CO)、4.33 (tt, J 11.5, 3.5 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.91 (1H, br s, COCH₂(C(CH₃)₃)NH₂)、3.47 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)、3.34 (1H, tt, J 10.5, 3.5 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.12–2.05 (4H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.92–1.80 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.41–1.30 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)、0.93 (9H, s, C(CH₃)₃) ; ¹³C nmr (100 MHz, D₆-DMSO) δ 168.5、160.2、157.5 (d, J 234.0 Hz)、157.5、153.5 (d, J 258.0 Hz)、149.4、148.9、139.6 (d, J 7.5 Hz)、138.1 (d, J 14.5 Hz)、132.6 (d, J 9.0 Hz)、132.4 (d, J 3.0 Hz)、128.7、128.0、125.9、124.4、121.4、120.3、117.9、76.0、73.7、63.0、60.8、33.7、30.9 (2C)、26.4、16.1 ; ¹⁹F nmr (380 MHz, D₆-DMSO) δ -72.9、-124.1 ; m/z : 643 [M+H]⁺ .

【0361】

VII-37 : (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r,4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル4-(モルホリノメチル)ベンゾエート

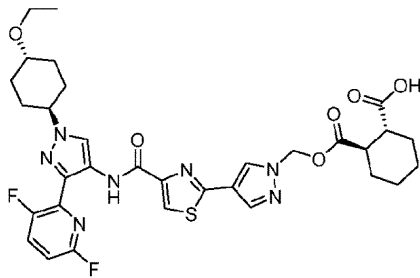


¹H nmr (400 MHz, CDCl₃) δ 11.73 (1H, s, NH)、8.50 (1H, s, ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.42 (1H, s, ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.18 (1H, s, ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.06 (1H, ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.02 (2H, d, J 8.0 Hz, C₆H₄の2H)、7.64 (1H, dt, J 9.0, 6.5 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、7.42 (1H, d, J 8.0 Hz, C₆H₄の2H)、6.85 (1H, m, ピリジンH-4又はH-5)、6.34 (2H, s, NCH₂CO)、4.27 (1H, tdd, J 11.5, 4.0, 3.5 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.70、3.69 (4H, 2d ABシステム, J 4.5 Hz, モルホリンの4H)、3.56 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)、3.54 (2H, s, C₆H₄CH₂N)、3.37 (1H, tt, J 10.5, 4.0 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.

4.2 (4H, br s、モルホリンの4H)、2.32-2.26 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.26-2.18 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.94-1.84 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.52-1.42 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.22 (3H, t, J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.5、-124.4 ; m/z : 733 [M+H]⁺.

【0362】

VII-39 : (1R, 2R) - 2 - (((4 - (4 - ((3 - (3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) - 1 - ((1r, 4r) - 4-エトキシシクロヘキシル) - 1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) チアゾール-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) メトキシ) カルボニル) シクロヘキサン-1-カルボン酸



¹H nmr (400 MHz、D₆-DMSO) δ 12.25 (1H, br s、OH)、11.47 (1H, s、NH)、8.57 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.52 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.34 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.19 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.08 (1H, dt, J 9.0、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.27 (1H, dt, J 8.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.13、6.05 (2H、2d ABシステム、J 11.0 Hz、NCH₂O)、4.33 (1H, tt, J 11.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.47 (2H, q, J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.35 (1H, tt, J 11.0、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.78-2.40 (1H, m、シクロヘキサン ジカルボン酸H-1又はH-2)、2.12-2.04 (4H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.97-1.82 (1H, m、シクロヘキサン ジカルボン酸H-1又はH-2の1H)、1.90-1.81 (4H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H、シクロヘキサン ジカルボン酸H-3、H-4、H-5、H-6の2H)、1.65 (2H, br s、シクロヘキサン ジカルボン酸H-3、H-4、H-5、H-6)、1.39-1.30 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.27-1.17 (4H, m、シクロヘキサン ジカルボン酸H-3、H-4、H-5、H-6の4H)、1.10 (3H, t, J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -72.8、-124.2 ; m/z : 684 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、684.2416、C₃₂H₃₅F₂N₇O₆S 必要値 [M+H]⁺ 684.2410) .

【0363】

VII-40 : (4 - (4 - ((3 - (3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) - 1 - ((1r, 4r) - 4-エトキシシクロヘキシル) - 1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) チアゾール-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) メチル (S) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブタノエートメタンスルホン酸塩

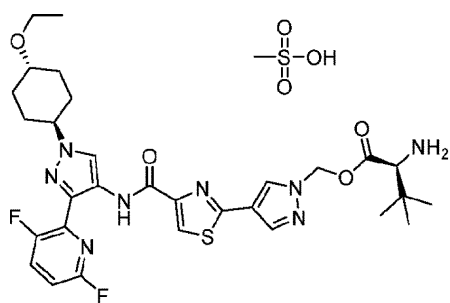
10

20

30

40

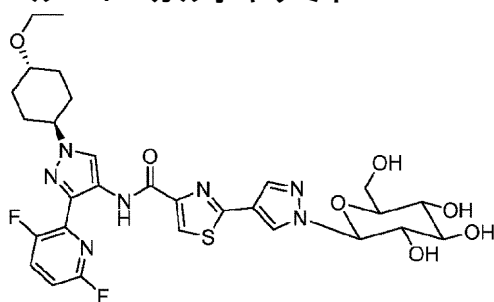
50



^1H nmr (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 12.47 (1H, br s, NH)、8.68 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.53 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.37 (1H、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.30 (2H, br s、 NH_2)、8.25 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.09 (1H, dt、J 9.5、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.27 (1H, dt、J 8.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.34、6.26 (2H, 2d ABシステム、J 11.0 Hz、 NCH_2O)、4.33 (1H, tt、J 11.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4の1H)、3.90 (1H, d、J 4.5 Hz、 $\text{COCH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{NH}_2$)、3.47 (2H, q、J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、3.39-3.31 (1H, m、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.30 (3H, s、 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)、2.12-2.04 (4H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.90-1.80 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.40-1.30 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H, t、J 7.0 Hz、 OCH_2CH_3)、0.93 (9H, s、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; ^{13}C nmr (100MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 168.5、160.2、157.6、157.5 (d, J 236.0 Hz)、155.7 (dd, J 260.0、4.5 Hz)、149.4、139.5 (d, J 6.5 Hz)、138.2 (t, J 14.0 Hz)、132.6 (d, J 8.5 Hz)、132.4、124.4、121.4、120.3、117.9、76.0、73.7、65.4、63.0、60.8、33.7、30.9 (2C)、26.4、16.1 ; ^{19}F nmr (380MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ -72.9、-124.0 ; m/z : 643 [M+H]⁺.

【0364】

VII-42 : N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 4S)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-((2S, 3S, 4R, 5R, 6S)-3,4,5-トリヒドロキシー-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

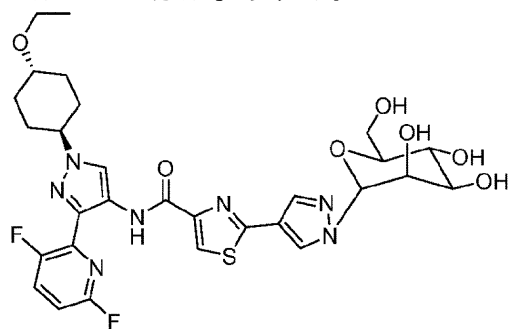


^1H nmr (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.47 (1H, s, NH)、8.66 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1

H)、8.53 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.32 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.14 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.08 (1H、td、J 9.5、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.26 (1H、dt、J 8.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、5.30 (1H、d、J 6.0 Hz、OH-2)、5.23-5.21 (2H、m、H-1、OH-3)、5.09 (1H、d、J 5.5 Hz、OH-4)、4.61 (1H、t、J 5.5 Hz、OH-6)、4.33 (1H、br t、J 11.5 Hz、cHexH-1又はH-4)、3.79 (1H、td、J 9.0、6.0 Hz、H-2)、3.70 (1H、dd、J 11.0、5.5 Hz、1×H-6)、3.47 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.45-3.32 (3H、m、cHexH-1又はH-4、H-3、1×H-6)、3.24-3.21 (1H、m、H-4)、2.12-2.04 (4H、m、4H of cHexH-2、H-3、H-5、H-6)、1.91-1.81 (1H、m、2H of cHexH-2、H-3、H-5、H-6)、1.40-1.31 (2H、m、2H of cHexH-2、H-3、H-5、H-6)、1.10 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -72.8、-124.2 ; m/z : 662 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、662.2219、C₂₉H₃₃F₂N₇O₇S 必要値 [M+H]⁺ 662.2203) .

【0365】

VII-43 : N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 4R)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((1-(2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

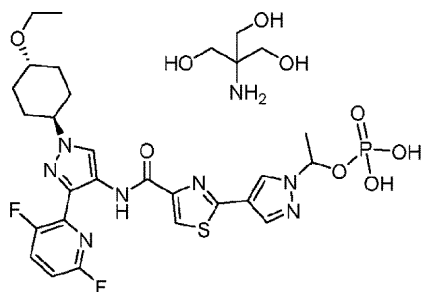


¹H nmr (400 MHz、D₆-DMSO) δ 11.49 (1H、s、NH)、8.59 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.53 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.33 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.17 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.09 (1H、td、J 9.5、6.0 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.28 (1H、dt、J 8.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、5.70 (1H、d、J 4.0 Hz、H-1)、5.15 (1H、br s、1×OH)、4.93 (2H、br m、2×OH)、4.54 (1H、br s、1×OH)、4.39 (1H、t、J 3.5 Hz、H-2)、4.33 (1H、br t、J 11.5 Hz、cHexH-1又はH-4)、3.91 (1H、dd、J 7.0、3.0 Hz、H-3)、3.63 (1H、d、J 10.0 Hz、1×H-6)、3.58-3.52 (2H、m、H-4、1×H-6)、3.47 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.45-3.42 (1H、m、H-5)、3.35 (1H、m、cHexH-1又はH-4)、2.12-2.04 (4H、m、4H of cH

e x H-2、H-3、H-5、H-6)、1.92-1.81 (2H、m、2H of c H e x H-2、H-3、H-5、H-6)、1.40-1.31 (2H、m、2H of c H e x H-2、H-3、H-5、H-6)、1.10 (3H、t、J 7.0 Hz、O C H₂ C H₃) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -72.7、-124.2 ; m/z : 662 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、662.2195、C₂₉ H₃₃ F₂ N₇ O₇ S 必要値 [M+H]⁺ 662.2203) .

【0366】

VII-49 : 1-(4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)エチル水素ホスフェートトリ塩



¹H nmr (400 MHz、D₆-DMSO) δ 11.46 (1H、s、NH)、8.51 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.49 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.28 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.07 (1H、s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.06 (1H、dt、J 10.0、6.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.28 (1H、dt、J 8.5、2.5 Hz、ピリジンH-4又はH-5)、6.12 (1H、dq、J 9.0、6.0 Hz、NCH(CH₃)OP)、4.32 (1H、br t、J 11.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.47 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.44 (6H、s、C(CH₂OH)₃)、3.35 (1H、tt、J 10.5、3.5 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.12-2.05 (4H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.91-1.81 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.66 (3H、d、J 6.0 Hz、NCH(CH₃)OP)、1.40-1.30 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃) ; ³²P nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ 0.2 ; ¹⁹F nmr (380 MHz、D₆-DMSO) δ -72.6、-124.4 ; m/z : 624 [M+H]⁺ .

【0367】

VII-50 : (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*, 4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチルグリシネートベンゼンスルホン酸塩

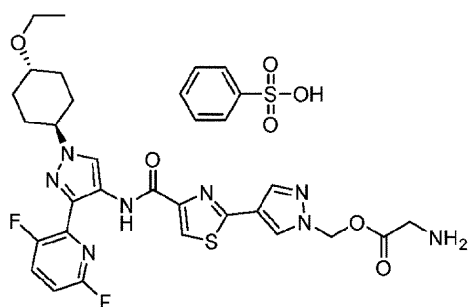
10

20

30

40

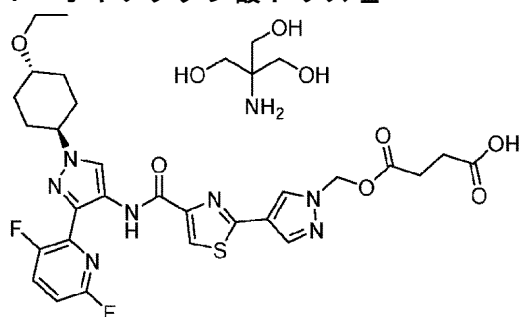
50



^1H nmr (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.47 (1H, s, NH)、8.67 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.53 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.37 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.24 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.23 (2H, br s、 NH_2)、8.09 (1H, dt、J 9.5、6.5Hz、ピリジンH-4又はH-5)、7.59-7.56 (2H, m、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ の2H)、7.32-7.25 (4H, m、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ の3H、ピリジンH-4又はH-5)、6.26 (2H, s、 NCH_2CO)、4.34 (1H, tt、J 11.5、3.5Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.92 (2H, br s、 COCH_2NH_2)、3.47 (2H, q、J 7.0Hz、 OCH_2CH_3)、3.39-3.33 (1H, m、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.12-2.05 (4H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.91-1.80 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.41-1.30 (2H, m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H, t、J 7.0Hz、 OCH_2CH_3) ; ^{19}F nmr (380MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ -73.0、-124.1 ; m/z : 587 [M+H]⁺.

【0368】

VII-56 : 4-((4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1r, 4r)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸トリス塩

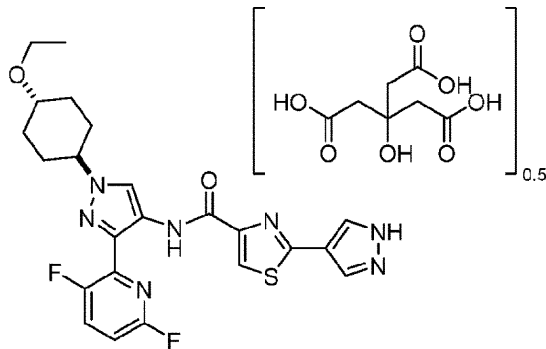


^1H nmr (400MHz, D_2O) δ 7.52 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、7.49 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、7.16 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、7.13 (1H, s、ピラゾールH-5、チアゾールH-5、ピラゾールH-3、H-5の1H)、7.13-7.07 (1H, m、ピリジンH-4又はH-5)、6.24 (1H, br d、J 8.0Hz、ピリジンH-4又はH-5)、5.69 (2H, s、 NCH_2O)、7.39 (1H, br t、J 11.5Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.

5.9 (6H, s, $3 \times \text{CCH}_2\text{OH}$)、3.55 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3)、3.37 (1H, br t, J 10.5 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.54 (2H, t, J 6.5 Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ の2H)、2.39 (2H, t, J 6.5 Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ の2H)、2.12–2.04 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.15–1.98 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.55–1.44 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.32–1.21 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3) ; ^{19}F nmr (380 MHz, D_2O) δ –73.4, –124.7 ; m/z : 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0369】

VII-68 : N-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2-(1*H*-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミドクエン酸共結晶



^1H nmr (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 8.53 (1H, s, チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、8.29 (3H, s, ピラゾールH-3、H-5、チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、8.08 (1H, td, J 9.0, 6.0 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、7.29 (1H, ddd, J 9.0, 3.0, 2.5 Hz, ピリジンH-4又はH-5)、5.14 (0.5H, br s, COH)、4.33 (1H, tt, J 11.5, 3.5 Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.47 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3)、3.35 (1H, m, シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.74, 2.64 (3H, 2d ABシステム, J 15.5 Hz, $3 \times 0.5 \text{ CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$)、2.08 (4H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の4H)、1.85 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.35 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.10 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3) ; ^{19}F nmr (380 MHz, D_6 -DMSO) δ –73.0, –124.2 ; m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0370】

VII-69 : (4-(4-(3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-((1*r*,4*r*)-4-エトキシシクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェートビス(トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン)塩

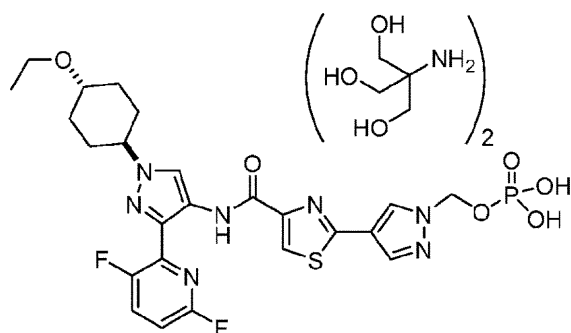
10

20

30

40

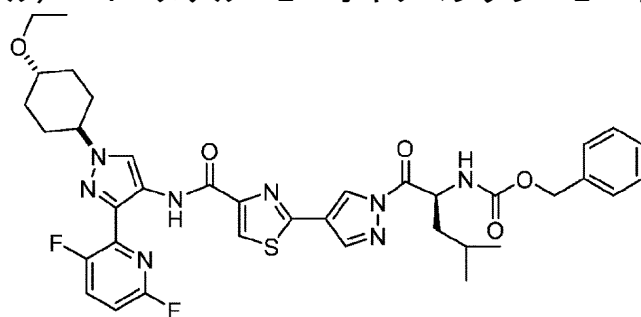
50



^1H nmr (400MHz, D_2O) δ 7.89 (1H, s, チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、7.80 (1H, s, チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、7.45 (1H, s, ピラゾールH-3又はH-5)、7.44 (1H, s, ピラゾールH-3又はH-5)、7.33 (1H, m, ピリジンH-4又はH-5)、6.53 (1H, d, J 9.0Hz, ピリジンH-4又はH-5)、5.51 (1H, d, J 6.5Hz, NCH_2OP)、3.93 (1H, tt, J 12.0, 3.0Hz, シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.58 (2H, q, J 7.0Hz, OCH_2CH_3)、3.57 (12H, s, $2 \times \text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$)、3.45 (1H, m, シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.14 (2H, br d, J 10.5Hz, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.03 (2H, br d, J 12.0Hz, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6)、1.63 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.32 (2H, m, シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.11 (3H, t, J 7.0Hz, OCH_2CH_3) ; ^{31}P nmr (162MHz, D_2O) δ 1.05 ; ^{19}F nmr (380MHz, D_2O) δ -72.8 (d, 26.0Hz)、-124.7 (dd, J 27.0, 9.5Hz) ; m/z : 610 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (実測値 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 、610.1432、 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{PS}$ 必要値 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 610.1444) .

【0371】

VII-70 : ベンジル ((S) -1-(4-(4-((3-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル) -1-((1r, 4r) -4-エトキシシクロヘキシル) -1H-ピラゾール-4-イル) カルバモイル) チアゾール-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) -4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル) カルバメート



^1H nmr (400MHz, CDCl_3) δ 8.78 (1H, s, ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.50 (1H, s, チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、8.35 (1H, s, ピラゾールH-3、H-5の1H)、8.14 (1H, s, チアゾールH-5又はピラゾールH-5)、7.65 (1H, td, J 9.0, 6.0Hz, ピリジンH-4又はH-5)、7.35-7.30 (5H, m, C_6H_5)、6.90 (1H, ddd, J 9.0, 3.0, 2.5Hz, ピリジンH-4又はH-5)、5.66 (1H, m, NCHCO)、5.50 (1H, d, J 9.0Hz, NH)、5.14、5.11 (2H, 2d ABシステム, J 12.5Hz, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、4.27 (

1H、tt、J 11.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、3.56 (2H、q、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、3.37 (1H、tt、J 10.5、4.0 Hz、シクロヘキサンH-1又はH-4)、2.29 (2H、br d、J 12.0 Hz、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、2.22 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.89 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.82 (2H、m、CHCH₂CH(CH₃)₂)、1.65 (1H、m、CHCH₂CH(CH₃)₂)、1.47 (2H、m、シクロヘキサンH-2、H-3、H-5、H-6の2H)、1.22 (3H、t、J 7.0 Hz、OCH₂CH₃)、1.07 (2H、br d、J 5.5 Hz、1×CH(CH₃)₂)、0.96 (3H、d、J 6.0 Hz、1×CH(CH₃)₂) ; ¹⁹F nmr (380 MHz、CDCl₃) δ -72.5 (d, J 27.5 Hz)、-124.4 (dd, J 27.0、9.5 Hz) ; m/z : 769 [M+Na]⁺、747 [M+H]⁺ (実測値 [M+H]⁺、747.2885、C₃₇H₄₀F₂N₈O₅S 必要値 [M+H]⁺ 747.2883)。

【0372】

実施例 4

樹状細胞 (DC) を用いた化合物スクリーニングプロトコル

A. 材料

ヒトPBMC細胞 (PPA Research Group、Cat No. 15-00021) ; RPMI培地10%のFBS ; GMCSF (Peprotech、Cat No. 300-03) 及びIL4 (Peprotech Cat No. 200-04) ; 白色透明底96ウェルプレート (Fisher、Cat No. 07-200-587、Corning #3903) ; ヒトIL-2 DuoSet ELISA (R&D Systems、Cat No. DY202) ; ヒトIL-6 DuoSet ELISA (R&D Systems、Cat No. DY206) ; Cell Titer Glo試薬 (Promega、Cat No. G7573) ; DynabeadsヒトT-活性化因子CD3/CD28 (Fisher、Cat No. 111.61D) ; 抗ヒトCD3 (BD Biosciences、Cat No. 555336) ; CD28、Clone CD28.2 (Beckman Coulter Inc. Cat No. IM1376) ; 組換えヒトIL-2タンパク質 (R&D Systems、Cat No. 202-IL-500)。

【0373】

B. 樹状細胞の分化

供給業者から入手したヒト末梢血単核細胞 (PBMC) (4億個) を、16mlのRPMI培地 (10%のウシ胎仔血清 (FBS)) を含む3つのT-175フラスコに移し、37℃で2時間インキュベートした。2時間後、浮遊PBLを除去し、細胞を、10mlの培地ですすいだ。PBL及び培地を、T細胞増殖のために取っておいた。顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GMCSF) (100 ng/ml) 及びIL4 (20 ng/ml) を含む16mlの新鮮なRPMI培地 (10%のFBS) を加え、フラスコを、37℃の培養器中に保持した。3日後、新鮮なGMCSF (100 ng/ml) 及びIL4 (20 ng/ml) を、フラスコに加え、インキュベーションを続けた。

【0374】

C. T細胞の増殖

T-175フラスコを、約2時間にわたって1 µg/mlの抗CD3 (16 µlの1 mg/mlのストック) 及び5 µg/mlの抗CD28 (400 µlの200 µg/mlのストック) を含む16mlのPBSで被覆した。沈降させた後、2×10⁸個のPBLを、60 µlのIL2を含む60mlのRPMI培地 (10%のFBS) 中で再懸濁させた。コーティング溶液を、フラスコから吸引し、細胞を、刺激フラスコに加えた。3日後、刺激フラスコを叩いて、フラスコの底に詰まった細胞を取り除いた。また、新たなT-175フラスコに、1×10⁶個の細胞/mlで60 µlのIL2を含む60mlの培地中

で再度播種した。

【0375】

D. CRS アッセイ

4日後、樹状細胞を、沈降し（1000rpm／10分）、培地を吸引することによって収集した。新鮮なRPMI培地（10%のFBS）中で細胞を再懸濁させた後、細胞を、白色透明底96ウェルプレート上で平板培養した（50μl中25K／ウェル）。2倍濃縮試験化合物を含むウェル当たり100μlのRPMI培地を、上記の細胞培養培地に加え（最終濃度は、1倍になる）、プレートを、37℃で1時間にわたってプレインキュベートした。

【0376】

1時間の化合物のプレインキュベーションの後、ウェル当たり50μlのT細胞（1.7k／ウェル）を、CD3／CD28ビーズ（1.7k／ウェル）と共に加え、プレートを、37℃で一晩インキュベートした。

【0377】

インキュベーションの後、IL6 ELISAのために80μlの上清を、及びIL2 ELISAのために80μlの上清を、各ウェルから収集した。ELISAを、R&D Systemsからの説明書に従って行った。細胞培養プレートの残っている40μl／ウェルに、25μlのCell Titer Glo試験薬を加え、混合物を、振とう器において1～2分間インキュベートした。化合物の細胞毒性を決定するために、プレートを、発光強度について読み取った。結果が、表1に示される。

【0378】

【表1】

化合物	標的	樹状細胞 + T細胞 + CD3/CD28 ビーズ IL6* ELISA EC ₅₀ (μM)	樹状細胞 + T細胞 + CD3/CD28 ビーズ IL2* ELISA EC ₅₀ (μM)	Cell Titer Glo 2 EC ₅₀ (μM)
I-432	JAK	0.052	4.41	4.55
VI-176	IRAK1/4	0.195	6.9	11.95
トファシニブ	JAK	0.108	ND**	ND**
アカラブルチニブ	Btk	ND**	ND**	ND**

* IL6 は、T細胞によって活性化される樹状細胞によって主に産生され、IL2 は、活性化されたT細胞によってのみ産生される。

**NDは、正確な阻害曲線が、化合物の不溶性、アッセイにおける人為的影響、及び/又は他の要因のために生成することができなかったことを示す。

【0379】

開示される発明の原理を適用することができる多くの可能な実施形態を考慮すると、例示した実施形態は、本発明の単に好ましい実施例にすぎないと認識すべきであり、及び本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。むしろ、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲により定義される。したがって、本発明者らは、これらの特許請求の範囲及び趣旨に包含される全てを本発明者らの発明として特許請求する。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/58 (2006.01)
 A 6 1 K 31/57 (2006.01)
 A 6 1 K 31/573 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 31/58
 A 6 1 K 31/57
 A 6 1 K 31/573
 A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 タイラー バネッサ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ヴェテランズ ブール
 バード 1 1 8 0 ライジェル ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 イサカニ サルキス

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ヴェテランズ ブール
 バード 1 1 8 0 ライジェル ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ヤン チー

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ヴェテランズ ブール
 バード 1 1 8 0 ライジェル ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 特表 2 0 1 8 - 5 1 3 1 7 7 (J P, A)

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

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

Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2018年, Vol.6:56, p.1-14

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
 N)