

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4477492号
(P4477492)

(45) 発行日 平成22年6月9日(2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日(2010.3.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 277/20 (2006.01)

C O 7 D 277/42

C O 7 D 277/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709

請求項の数 6 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-515895 (P2004-515895)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月18日 (2003.6.18)
 (65) 公表番号 特表2005-533808 (P2005-533808A)
 (43) 公表日 平成17年11月10日 (2005.11.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/019243
 (87) 国際公開番号 W02004/001059
 (87) 国際公開日 平成15年12月31日 (2003.12.31)
 審査請求日 平成18年1月12日 (2006.1.12)
 (31) 優先権主張番号 60/390,813
 (32) 優先日 平成14年6月20日 (2002.6.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

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

最終頁に続く

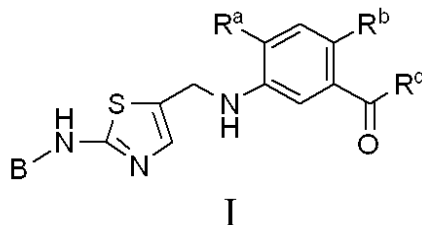
(54) 【発明の名称】 キナーゼ類のヘテロ環阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

R^a および R^b は独立して、水素、フッ素、 C_{1-4} アルキルおよび CN からなる群から選
 択され；

R^c は、OH、 $N(CH_3)_2$ 、1-ピペラジニル、4-メチルピペラジン-1-イル、
 または $NH-(CH_2)_n-R^d$ であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R^d は、 CH_3 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-4} アルケニル、アセチレニル、 NH_2 、CN
 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、フェニル、 NH_2CH_2 -フェニル、ピリジル、N-メ
 チルイミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、N-メチルベンゾイミダゾリル、チエニル、イ

20

ソキサゾリル、メチルイソキサゾリル、または、N、OおよびSからなるヘテロ原子の1または2個を含む5または6員ヘテロ環であり；

Bは、1または2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、それは臭素、メチル、COOEt、COOH、CN、フェニル、NH₂CH₂-フェニル、ピリジル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-4-イルアミノカルボニル、4-アミノピペリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-4-イルオキシ、3-アミノピロリジン-1-イルカルボニル、またはCON(R^e)-(CH₂)_m-C(R^e)₂-N(R^e)₂で置換されていてもよく；

各R^eは独立して、水素、メチルおよびエチルからなる群から選択され；

mは1または2である]

の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはその医薬的に許容される塩、または溶媒和物。

【請求項2】

Bにおける1または2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールがピリジン環である、請求項1の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはその医薬的に許容される塩、または溶媒和物。

【請求項3】

R^aおよびR^bが独立して、水素またはフッ素である、請求項1または2の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはその医薬的に許容される塩、または溶媒和物。

【請求項4】

R^dが、シクロプロピルである、請求項1～3のいずれかの化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはその医薬的に許容される塩、または溶媒和物。

【請求項5】

Bの置換基がCON(R^e)-(CH₂)_m-C(R^e)₂-N(R^e)₂である、請求項1～4のいずれかの化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはその医薬的に許容される塩、または溶媒和物。

【請求項6】

2, 4-ジフルオロ-N-メチル-5-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド；

4-フルオロ-N-メチル-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド；

N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド；

N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{2-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イル]-エチル}-ベンズアミド；

N-シクロプロピル-2, 4-ジフルオロ-5-{[2-(4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド；

N-シクロプロピル-2, 4-ジフルオロ-5-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド；

N-シクロプロピル-2, 4-ジフルオロ-5-{2-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-ベンズアミド；

6-{5-[5-(シクロプロピルカルバモイル-2, 4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イルアミノ}-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチルニコチンアミド；

6-{5-[2-(5-(シクロプロピルカルバモイル-2-フルオロ-フェニル)-エチル)-チアゾール-2-イルアミノ]-N-(2-エチルアミノ-エチル)-ニコチンアミド；

10

20

30

40

50

4 - フルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - N - チオフェン - 2 - イルメチルベンズアミド ;

N - ベンジル - 4 - フルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - N - ピリジン - 2 - イルメチルベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - プロパ - 2 - インイル - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - イソキサゾール - 3 - イル - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミド

4 - フルオロ - N - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イル) - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミド ; および

N - (2 , 2 - ジフルオロ - 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 4 - フルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミドからなる群から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

(技術分野)

本発明は、V E G F R - 2、F G F R - 1およびP D G F R - のような増殖因子受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物に関する。

【 0 0 0 2 】

(背景技術)

通常の血管形成は、胚発生、創傷治癒、肥満症および女性の生殖機能のいくつかの構成成分を含む様々なプロセスにおいて重要な役割を成している。望ましくないまたは病理的な血管形成は、糖尿病性網膜症、乾癬、癌、関節リウマチ関節炎、アテローム、カボジ肉腫および血管腫を含む病状に関係している (Fan et al, 1995, Trend Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。血管透過性の変化は、通常のプロセスおよび病態生理学的プロセスの両方において役割を成すと考えられている (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993 Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324)。

【 0 0 0 3 】

受容体チロシンキナーゼ (R T K) は、細胞の形質膜からの生化学的シグナルの伝達において重要である。このような膜透過分子は特徴として、形質膜におけるセグメントを通じて細胞内チロシンキナーゼドメインにつながる細胞外リガンド - 結合ドメインからなる。該受容体へのリガンドの結合により、該受容体および他の細胞内タンパク質の両方のチロシン残基のリン酸化に導く該受容体に付随するチロシンキナーゼ活性を刺激し、様々な細胞応答に導くことになる。現在までに、アミノ酸配列相同性で定義される少なくとも 19 の明確な R T K サブファミリーが同定されている。これらのサブファミリーの 1 つは現在、f m s 様 (fms-like) チロシンキナーゼ受容体、F l t または F l t 1 (V E G F R - 1)、キナーゼ挿入ドメイン - 含有受容体、K D R (F l k - 1 または V E G F R - 2 としても言及)、および別の f m s 様 (fms-like) チロシンキナーゼ受容体、F l t 4 (V E G F R - 3) に含まれている。これら関連する R T K の 2 つである F l t および K D R は、高い親和性で血管性内皮増殖因子 (V E G F) に結合することを示している (De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992, 187: 1579-1586)。異種細胞で表されたこれら受容体への V E G F の結合は、細胞のタンパク質のチロシンリン酸化状態およびカルシウム流動における変化に関与し

10

20

30

40

50

ている。VEGFは、酸性および塩基性線維芽細胞成長因子（aFGFおよびbFGF）と共に、インビトロ内皮細胞増殖促進活性を有するとして同定されている。その受容体の制限された表現のために、VEGFの増殖因子活性はFGFの活性と対比して、内皮細胞に対して比較的特異的である。最近明らかになったことでは、VEGFが通常のおよび病理の両方の血管形成（Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155）および血管透過性（Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024）の重要な刺激物であることを示している。

【0004】

成人の場合、内皮細胞は、創傷治癒および女性の生殖周期のような組織再構築、および脂肪生成の場合を除き、低い細胞増殖指数を有する。しかしながら、癌、遺伝による血管性疾患、子宮内膜症、乾癬、関節炎、網膜症およびアテローム性動脈硬化症のような病理的な病態において、内皮細胞は活発に増殖し、血管内に構築する。VEGFおよびbFGFのような増殖因子で血管形成の刺激に曝して、内皮細胞は細胞周期に再び入り、増殖し、遊走し、3次元ネットワークに構築する。腫瘍の拡大および転移する能力は、この血管性ネットワークの形成に依存する。

【0005】

VEGFまたはbFGFのその対応する受容体への結合により、二量化、チロシン残基における自己リン酸化および酵素活性化を生じる。これらのホスホチロシン残基は、特定の下流情報伝達分子の「ドッキング」部位として機能し、酵素活性化により内皮細胞の細胞増殖となる。これらの経路の破壊で、内皮細胞増殖が阻害される。内皮細胞を増殖するのに加え、多くの腫瘍のタイプにおいてこのキナーゼが活性化されるので、FGFR-1経路の破壊はまた、腫瘍細胞増殖に影響を与える。最終的に、最近明らかになったことでは、VEGF情報伝達の破壊が内皮細胞遊走、すなわち血管性ネットワーク形成における重要なプロセスを阻害することも示唆されている。

【0006】

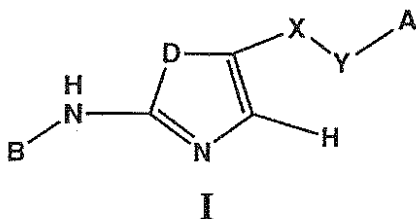
腫瘍に関連する脈管構造におけるVEGFR-2、FGFR-1およびPDGFR-の過剰発現および活性化は、腫瘍の血管形成におけるこれらの分子にとっての役割を示唆している。血管形成および続く腫瘍の増殖は、VEGFリガンドおよびVEGF受容体に対する抗体によって、および切断された（膜透過配列および細胞質キナーゼドメインの欠如）可溶性VEGFR-2受容体によって阻害される。VEGFR-2またはFGFR-1のいずれかに導入される優性の突然変異は、酵素活性を喪失させ、インビボでの腫瘍の増殖を阻害する。これらの受容体またはそれらの同族のリガンドのアンチセンスターゲットもまた、血管形成および腫瘍の増殖を阻害する。最近明らかになったことでは、腫瘍の増殖におけるこれらの受容体の時期的要求が一部解明されてきている。VEGF情報伝達が初期の腫瘍増殖に重要で、bFGFが腫瘍の拡大に関係する後の時期により重要であることが明らかとなる。

【0007】

（発明の概要）

式I：

【化1】



[式中、

AおよびBは独立して、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換された

10

20

30

40

50

ヘテロアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、低級アルキル、アリールアルキル、アルキルアリールおよびアルキルヘテロアリールからなる群から選択され；

XおよびYは独立して、 R^1CR^2 、S、O、 SO_2 、SOおよび NR^3 からなる群から選択されるが、ただし、XおよびYの少なくとも一方は R^1CR^2 であり；

Dは、S、O、および NR^4 からなる群から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、アラルキル、アリールアルキル、置換されたアラルキル、 COR^5 および SO_2R^6 からなる群から選択され；および

R^5 および R^6 は独立して、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アラルキル、置換されたアラルキル、ヘテロシクロアルキルおよび置換されたヘテロシクロアルキルからなる群から選択される]

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、並びにその医薬的に許容される塩、プロドラッグおよび溶媒和物。

【0008】

本発明はまた、活性成分として式Iの化合物を有し、医薬的に許容される担体に加えた医薬組成物を含む。

【0009】

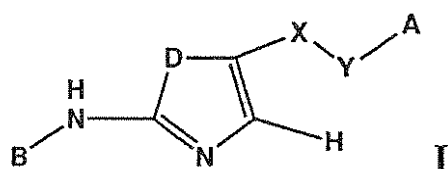
本発明はさらに、式Iの化合物のタンパク質キナーゼを阻害する有効量を、それが必要な哺乳動物に投与することからなる、増殖因子受容体のタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。

【0010】

(発明の詳細な説明)

本発明によれば、式I：

【化2】



の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、並びにその医薬的に許容される塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、VEGFR-2、FGFR-1およびPDGFR-1のような増殖因子受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する。

【0011】

式Iおよび明細書全体を通じて、置換基は以下のように定義される。

AおよびBは独立して、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、低級アルキル、アリールアルキル、アルキルアリールおよびアルキルヘテロアリールからなる群から選択される。

XおよびYは独立して、 R^1CR^2 、S、O、 SO_2 、SOおよび NR^3 からなる群から選択されるが、ただし、XおよびYの少なくとも一方は R^1CR^2 である。

Dは、S、O、および NR^4 からなる群から選択される。

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、アラルキル、アリールアルキル、置換されたアラルキル、 COR^5 および SO_2R^6 からなる群から選択される。

R^5 および R^6 は独立して、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アラルキル、置換されたアラルキル、ヘテロシクロアルキルおよび置換されたヘ

テロシクロアルキルからなる群から選択される。

【0012】

好ましい態様において、本発明の化合物は、式 I [式中、X は R^1CR^2 であり；Y は、 R^1CR^2 、 NR^3 および S からなる群から選択され；および A は、置換されたアリール、アリール、置換されたヘテロシクロ、ヘテロシクロ、置換されたヘテロアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される] の化合物である。

【0013】

別の好ましい態様において、本発明は、式 I [X は R^1CR^2 であり；Y は、 R^1CR^2 、 NR^3 および S からなる群から選択され； R^1 および R^2 は水素であり； R^3 は、水素および SO_2R^6 からなる群から選択され； R^6 は低級アルキルであり；および A は、置換されたアリール、アリール、置換されたヘテロシクロ、ヘテロシクロ、置換されたヘテロアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される] の化合物からなる。

10

【0014】

別の好ましい態様において、本発明は、式 I [X は R^1CR^2 であり；Y は R^1CR^2 または NR^3 であり； R^3 は水素であり；D は硫黄であり；および A は、置換されたアリール、置換されたヘテロシクロおよび置換されたヘテロアリールからなる群から選択される] の化合物からなる。

【0015】

さらに別の好ましい態様において、本発明は、式 I [X は R^1CR^2 であり；Y は R^1CR^2 または NR^3 であり； R^1 、 R^2 および R^3 は水素であり；D は硫黄であり；A はアミド置換されたアリールであり；および B はヘテロアリールである] の化合物からなる。好ましいアミド基は、 $(C=O)NR^7$ [式中、 R^7 は、シクロアルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、ヘテロアリールおよび置換されたヘテロアリールから選択される] である。

20

【0016】

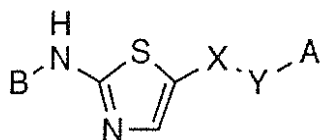
なおさらに別の好ましい態様において、本発明は、式 I [式中、A は置換されたアリールであり、該アリールは、シクロプロピルアミド、ハロ、シアノ、および低級アルキルからなる群の少なくとも1つで置換される] の化合物からなる。好ましいアリールはフェニルである。

【0017】

本発明の好ましい化合物は、式：

30

【化3】



II

40

[B は、本明細書に開示されているように 1 ~ 4 個の置換基で適宜置換されたピリジニル基であり；A は置換されたアリールであり；X および Y は独立して、 R^1CR^2 、S、O、 SO_2 、SO および NR^3 からなる群から選択されるが、ただし、X および Y の少なくとも一方は R^1CR^2 である] の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、並びにその医薬的に許容される塩、プロドラッグおよび溶媒和物である。

【0018】

好ましい態様において、本発明は R が置換されたまたは無置換のベンズアミドである式 II の化合物からなる。

【0019】

本発明の好ましい化合物には、2, 4 - ジフルオロ - N - メチル - 5 - { [2 - (ピリジ

50

ン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド;
 4 - フルオロ - N - メチル - 3 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール
 - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド;
 N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チ
 アゾール - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド;
 N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - { 2 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ)
 - チアゾール - 5 - イル] - エチル} - ベンズアミド;
 N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - {[2 - (4 - メチル - ピリジン - 2
 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド;
 N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ
) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド;
 N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ({ 2 - [5 - (4 - メチル - ピペラ
 ジン - 1 - カルボニル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - イルメチル}
 - アミノ) - ベンズアミド;
 6 - { 5 - [(5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミ
 ノ) - メチル] - チアゾール - 2 - イルアミノ} - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル)
 - N - メチルニコチンアミド;
 6 - { 5 - [2 - (5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 - フルオロ - フェニル) - エ
 チル] - チアゾール - 2 - イルアミノ} - N - (2 - エチルアミノ - エチル) - ニコチン
 アミド;
 4 - フルオロ - 3 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメ
 チル] - アミノ} - N - チオフェン - 2 - イルメチルベンズアミド;
 N - ベンジル - 4 - フルオロ - 3 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾー
 ル - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド;
 4 - フルオロ - 3 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメ
 チル] - アミノ} - N - ピリジン - 2 - イルメチルベンズアミド;
 4 - フルオロ - N - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 3 - {[2 - (ピリジ
 ン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド;
 4 - フルオロ - N - プロパ - 2 - インイル - 3 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ
) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド;
 4 - フルオロ - N - イソキサゾール - 3 - イル - 3 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルア
 ミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド;
 4 - フルオロ - N - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イル) - 3 - {[2 - (ピリ
 ジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンズアミド; お
 よび
 N - (2 , 2 - ジフルオロ - 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 4 - フルオロ -
 3 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ}
 - ベンズアミドが含まれる。

【 0 0 2 0 】

本発明はまた、式 I の化合物もしくは式 I I の化合物および医薬的に許容される担体を
 含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 1 】

本発明はまた、医薬的に許容される担体および抗癌剤もしくは細胞毒性剤と組み合わせ
 た式 I の化合物もしくは式 I I からなる医薬組成物を提供する。好ましい態様において、
 該抗癌剤または細胞毒性剤は、リノマイド(linomide); インテグリン v 3 作用阻害剤
 ; アンジオスタチン; ラゾキサラン(razoxane); タモキシフェン; トレミフェン; ラロキシ
 フェン; ドロロキシフェン; ヨードキシフェン(iodoxifene); 酢酸メゲストロール; アナ
 ストロゾール; レトロゾール; ボラゾール(borazole); エキセメスタン; フルタミド; ニ
 ルタミド; ピカルタミド; 酢酸シプロテロン; 酢酸ゴセレリン; ロイプロリド; フィナス
 テリド; メタロプロテインナーゼ阻害剤; ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受

10

20

30

40

50

容体作用阻害剤；増殖因子抗体；アバスチン（登録商標）（ベバシズマブ）およびエルビタックス（登録商標）（セツキシマブ）のような増殖因子受容体抗体；チロシンキナーゼ阻害剤；セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤；メトトレキサート；5 - フルオロウラシル；プリン；アデノシン類似体；シトシンアラビノシド；ドキソルビシン；ダウノマイシン；エピルビシン；イダルビシン；マイトマイシン - C；ダクチノマイシン；ミトラマイシン；シスプラチン；カルボプラチン；ナイトロジェンマスタード；メルファラン；クロランブシル；ブスルファン；シクロホスファミド；イホスファミドニトロソ尿素；チオテパ；ピンクリスチン；タキソール（登録商標）（パクリタキセル）；タキソテル（登録商標）（ドセタキセル）；エポシロン類似体；ディスコデルモリド類似体；エレウテロビン (eleutherobin) 類似体；エトポシド；テニポシド；アムサクリン；トポテカン；フラボピリドール体；生物学的応答調節物質およびベルケード（登録商標）（ボルテゾミブ）のようなプロテアソーム阻害剤からなる群から選択される。

10

【0022】

本発明はまた、式 I の化合物または式 I I の化合物のタンパク質キナーゼを阻害する治療上の有効量を、それが必要な哺乳動物に投与することからなる、増殖因子受容体のタンパク質キナーゼ活性の阻害方法を提供する。

【0023】

また、式 I の化合物または式 I I の化合物の治療上の有効量を、それが必要な哺乳動物に投与することからなる、少なくとも 1 つの増殖因子受容体のチロシンキナーゼ活性の阻害方法を開示する。好ましい態様において、該増殖因子受容体は、VEGFR - 2、FGFR - 1 および PDGFR - からなる群から選択される。

20

【0024】

最後に、式 I の化合物または式 I I の化合物の治療上の有効量を、それが必要な哺乳動物に投与することからなる、増殖性疾患の治療方法を開示する。好ましい態様において、該増殖性疾患は癌である。

【0025】

以下は、本出願明細書で用いられる用語の定義である。ここでの基または用語に規定される冒頭の定義は、特に断りがなければ、本明細書を通じて個々にまたは別の基の一部として該基または用語に適用される。

【0026】

用語「アルキル」とは、1 から 20 個の炭素原子、好ましくは 1 から 7 個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の無置換の炭化水素基をいう。「低級アルキル」の表現は、1 から 4 個の炭素原子の無置換のアルキル基をいう。

30

【0027】

用語「置換されたアルキル」とは、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、2 つのアミノ置換基がアルキル、アリールまたはアラルキルから選択される二置換アミン；アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、置換されたアルカノイルアミノ、置換されたアリールアミノ、置換されたアラルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アラルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、スルホンアミド（例えば、 SO_2NH_2 ）、置換されたスルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル（例えば、 CONH_2 ）、置換されたカルバミル（例えば、 CONH アルキル、 CONH アリール、 CONH アラルキル、または窒素上にアルキル、アリールまたはアラルキルから選択される 2 つの置換基がある場合；アルコキシカルボニル、アリール、置換されたアリール、グアニジノ、および例えばインドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなどのようなヘテロシクロの、1 から 4 個の置換基で置換されたアルキル基をいう。上記の場合で置換基が更に置換される場合は、アルキル、アルコキシ、アリールまたはアラルキルでされる。

40

50

【 0 0 2 8 】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素をいう。

【 0 0 2 9 】

用語「アリール」とは、環の部位に 6 から 12 個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基をいい、例えば、フェニル、ナフチル、ピフェニルおよびジフェニル基が挙げられ、それぞれ置換され得る。

【 0 0 3 0 】

用語「アラルキル」とは、アルキル基で直接結合するアリール基をいい、例えばベンジルである。

【 0 0 3 1 】

用語「置換されたアリール」とは、例えば、アルキル、置換されたアルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、ウレイド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、アミド、アルコキシカルボニル、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールスルホニルアミン、スルホン酸、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アリールオキシなどのような 1 から 4 個の置換基で置換されるアリール基をいう。該置換基は更に、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリール、置換されたアリール、置換されたアルキルまたはアラルキルで置換され得る。

【 0 0 3 2 】

用語「ヘテロアリール」とは、例えば、4 から 7 員の単環式、7 から 11 員の二環式、または 10 から 15 員の三環式の環系で、少なくとも 1 個のヘテロ原子および少なくとも 1 個の炭素原子を含有する環である、適宜置換された芳香族基をいい、例えば、ピリジン、テトラゾール、インダゾールがある。

【 0 0 3 3 】

用語「アルケニル」とは、2 から 20 個の炭素原子、好ましくは 2 から 15 個の炭素原子、最も好ましくは 2 から 8 個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の炭化水素基で、1 から 4 個の二重結合を有する炭化水素基をいう。

【 0 0 3 4 】

用語「置換されたアルケニル」とは、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換されたカルバミル、グアニジノ、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなどのような置換基の 1 から 2 個で置換されたアルケニル基をいう。

【 0 0 3 5 】

用語「アルキニル」とは、2 から 20 個の炭素原子、好ましくは 2 から 15 個の炭素、および最も好ましくは 2 から 8 個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の炭化水素基で、1 から 4 個の三重結合を有する炭化水素基をいう。

【 0 0 3 6 】

用語「置換されたアルキニル」とは、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換されたカルバミル、グアニジノ、および例えばイミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなどのようなヘテロシクロの置換基で置換されたアルキニル基をいう。

【 0 0 3 7 】

用語「シクロアルキル」とは、好ましくは 1 から 3 個の環および 1 環につき 3 から 7 個の炭素を含み、更に不飽和の $C_3 - C_7$ 炭素環系で縮合され得る、適宜置換された飽和環式炭化水素環系をいう。例示される基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペン

10

20

30

40

50

チル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、およびアダマンチルが含まれる。例示される置換基には、上述のアルキル基の1もしくはそれ以上、またはアルキル基として上述される基の1もしくはそれ以上が含まれる。

【0038】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」および「ヘテロシクロ」とは、適宜置換される、完全な飽和もしくは不飽和の、芳香族もしくは非芳香族環基で、例えば、4から7員の単環式、7から11員の二環式、または10から15員の三環式環系で、少なくとも1個の炭素原子を含有する環に少なくとも1個のヘテロ原子を有するものをいう。ヘテロ原子を含むヘテロ環基のそれぞれの環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子の1、2または3個を有し、該窒素および硫黄ヘテロ原子はまた適宜酸化され得、該窒素ヘテロ原子はまた適宜四級化され得る。ヘテロ環基は、ヘテロ原子または炭素原子で結合し得る。

10

【0039】

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

20

【0040】

例示される二環式ヘテロ環基には、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、キノリニル-N-オキシド、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロピリジニル、フロピリジニル(例えば、フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,1-b]ピリジニル]またはフロ[2,3-b]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル)、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、インドリニル、イソクロマニル、イソインドリニル、インドリル、ナフチリジニル、フタラジニル、ペロニル、プリニル、ピリドピリジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジニル、チエノチエニルなどが含まれる。

30

【0041】

例示される置換基には、1個またはそれ以上の上述のアルキルもしくはアラルキル基、または1個もしくはそれ以上のアルキル置換基として上述した基が含まれる。また、エポキシドおよびアジリジンのようなより小さなヘテロシクロも含まれる。

40

【0042】

用語「ヘテロ原子」には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。

【0043】

式Iの化合物は、本発明の範囲でもある塩を形成し得る。他の塩は、例えば本発明の化合物を単離したり、精製したりするのに有用であるが、医薬的に許容される塩(すなわち、無毒性、生理的に許容される)が好ましい。

【0044】

50

式Ⅰの化合物は、ナトリウム、カリウムおよびリチウムのようなアルカリ金属と、カルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ土類金属と、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジンのような有機塩基およびアルギニン、リジンのようなアミノ酸などと塩を形成し得る。該塩は当業者に公知のように形成され得る。

【0045】

式Ⅰの化合物は、様々な有機酸および無機酸と塩を形成し得る。かかる塩には、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸および他の様々な酸（例えば、硝酸、リン酸、ホウ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸、アスコルビン酸、サリチル酸など）と形成される塩が含まれる。かかる塩は当業者に公知のように形成され得る。さらに、

10

双性イオン（「分子内塩」）も形成され得る。

【0046】

本発明の化合物のすべての立体異性体は、混合物または純粋物または実質的に純粋な形体のいずれかと考えられる。本発明による化合物の定義には、すべての可能な立体異性体およびそれらの混合物が包含される。特にラセミ体および特定の活性を有する単離された光学異性体が包含される。ラセミ体は物理的な方法、例えば、分別結晶化、ジアステレオマー誘導体の分割もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィでの分割によって分けることができる。個々の光学異性体は、ラセミ体から通常の方法、例えば光学活性な酸との塩の形成、続く結晶化のような方法から得ることができる。

【0047】

20

式Ⅰの化合物はまた、プロドラッグ体も有し得る。インビボで変換されて、生物活性剤（すなわち、式Ⅰの化合物）が得られるすべての化合物は、本発明の範囲および意図に含まれるプロドラッグである。

【0048】

プロドラッグの様々な形体は当該技術分野でよく知られている。かかるプロドラッグ誘導体の例は、以下参照。

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

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

30

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

【0049】

さらに、式Ⅰの化合物の溶媒和物（例えば、水和物）もまた、本発明の範囲であることも理解しておくべきである。溶媒和の方法は一般的に当該技術分野で公知である。

【0050】

（用途および有用性）

本発明は、あるヘテロ環化合物がタンパク質キナーゼの阻害剤であるという発見に基づくものである。より明確には、それらはVEGFの効果を阻害し、癌のような血管形成および/または増大する血管透過性に関連する病状の治療に価値がある。本発明は、哺乳動物の過剰増殖疾患の治療における、式Ⅰの化合物の医薬組成物、またはその医薬的に許容される塩もしくは水和物、および医薬的に許容される担体に関する。特に、該医薬組成物は、VEGF、特にそれらの増殖および拡大のVEGFに有意に依存するこれらの腫瘍（例えば、膀胱、扁平細胞、頭部、結腸直腸、食道、婦人科の（例えば卵巣）、脾臓、乳房、前立腺、肺、産卵口、皮膚、脳、尿路、リンパ系（例えば甲状腺）、胃、喉頭および肺の癌が含まれる）に関連するこれらの初期のおよび再発した固形腫瘍の増殖を阻害するのに期待される。別の態様においては、本発明の化合物はまた、糖尿病、糖尿病性網膜症、乾癬、関節リウマチ関節炎、肥満症、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症（増殖性系球体腎炎および糖尿病性腎臓疾患を含む）、アテローム、動脈性再狭窄、自己免疫疾患

40

50

、急性炎症、並びに網膜血管増殖、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症および黄斑変性症を伴った視覚疾患のような癌でない障害の治療にも有用である。本発明はまた、哺乳動物における胞胚細胞の移植の予防、アテローム性動脈硬化症、湿疹、強皮症、血管腫の治療にも関する。本発明の化合物は、VEGF受容体チロシンキナーゼに対する良好な活性を有しており、一方、別のチロシンキナーゼに対する活性も持ち合わせている。

【0051】

したがって、本発明の更なる態様によれば、ヒトのような温血動物において抗血管新生および/または血管透過性減少効果の産生に用いる薬物の製造における、式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩の用途を提供する。

【0052】

本発明の更なる態様によれば、それが必要な哺乳動物における抗血管新生および/または血管透過性減少効果を産生する方法で、式Iの化合物または本明細書の上記で定義されるその医薬的に許容される塩の治療上の有効量を投与することからなる方法を提供する。

【0053】

本明細書の上記で定義される抗増殖性の、抗血管新生のおよび/または血管透過性減少の処置は、単一として適用され得るか、または本発明の化合物に加え、1またはそれ以上の他の基質および/または処置も包含され得る。かかる連結した処置は、処置の個々の構成を同時に、連続してまたは分離して投与する方法で実施され得る。本発明の化合物は、公知の抗癌剤および細胞毒性剤および治療（放射線治療を含む）と組み合わせても有用であり得る。固定化した用量で製剤化されるなら、かかる組合せ製剤は本発明の化合物を以下に記載した用量の範囲内で、他の医薬的な活性剤をその認められた用量の範囲内で用いる。組合せ製剤が不適合な場合、式Iの化合物は公知の抗癌剤もしくは細胞毒性剤および治療（放射線治療を含む）と連続して用いてもよい。

【0054】

医学的腫瘍学の分野において、各癌患者の治療に異なる治療の形態を組み合わせることは通常の実行である。医学的腫瘍学において、本明細書の上記で定義される抗増殖性の、抗血管新生のおよび/または血管透過性減少の処置に加えてかかる連結した処置の他の構成は、外科手術、放射線療法または化学療法がある。かかる化学療法は、以下の3つの主要なカテゴリーの治療剤をカバーし得る。

(i) 上記で定義されるメカニズムと異なるメカニズムで作用する抗血管新生剤（例えば、リノマイド(linomide)、インテグリン $\alpha_v \beta_3$ 作用阻害剤、アンジオスタチン、ラゾキサラン(razoxane)）；

(ii) 以下の細胞分裂停止剤、例えば、抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン(iodoxifene)）、黄体ホルモン剤（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール(borazole)、エキセメスタン）、抗ホルモン剤、抗黄体ホルモン剤、抗アンドロゲン剤（例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド）、テストステロン5 α -ジヒドロリダクターゼの阻害剤（例えば、フィナステリド）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗侵潤剤（例えば、マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤およびウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体作用阻害剤）並びに増殖因子作用阻害剤（かかる増殖因子には、例えばEGF、FGF、血小板由来増殖因子および肝細胞増殖因子が含まれ、かかる阻害剤には、増殖因子抗体、アバスタチン(登録商標)（ベバシズマブ）およびエルビタックス(登録商標)（セツキシマブ）のような増殖因子受容体抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、並びにセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤が含まれる）；および

(iii) 医学的腫瘍学において用いられるような抗増殖性薬/抗悪性腫瘍薬およびそれらの組合せ、例えば、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサートのような葉酸代謝拮抗薬、5-フルオロウラシルのようなフルオロピリミジン類、プリンおよびアデノシン類似体、シトシンアラビノシド）；インターカレティング抗腫瘍抗体（例えば、ドキソルビシ

10

20

30

40

50

ン、ダウノマイシン、エピルピシンおよびイダルピシンのようなアントラサイクリン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン)；白金誘導体(例えば、シスプラチン、カルボプラチン)；アルキル化剤(例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミドニトロソ尿素、チオテパ)；有糸分裂阻害剤(例えば、ビンクリスチンのようなピンカアルカロイド類、およびタキソール(登録商標)(パクリタキセル)、タキソテール(登録商標)(ドセタキセル)のようなタキソイド類、並びにエボシロン類似体、ディスコデルモリド類似体、およびエレウテロピン(eleutherobin)類似体のような新規な微小管阻害剤)；トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシドおよびテニポシドのようなエポドフィロトキシン類、アムサクリン、トポテカン)；細胞周期阻害剤(例えば、フラボピリドール類)；生物学的応答調節物質、およびベルケード(登録商標)(ボルテゾミブ)のようなプロテアソーム阻害剤。

10

【0055】

上述したように、本発明の式Iの化合物は、抗血管新生効果および/または血管透過性減少効果に關与する。本発明のかかる化合物は、癌、糖尿病、乾癬、関節リウマチ関節炎、カポジ肉腫、血管腫、肥満症、急性および慢性腎症、アテローム、動脈性再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、および糖尿病性網膜症のような網膜血管増殖を伴った視覚疾患を含む広範囲の病状に有用であることが期待される。

【0056】

特に、式Iの化合物は、以下を含む(これらに限定はされない)様々な癌の治療に有用である。

20

- 癌：膀胱、乳房、大腸、腎臓、肝臓、肺(小細胞肺癌を含む)、食道、胆嚢、卵巣、脾臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺、および皮膚(扁平上皮癌を含む)の癌が含まれる；
- リンパ系の造血性腫瘍：白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫およびパーキットリンパ腫が含まれる；
- 骨髄系の造血性腫瘍：急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群および前骨髄球性白血病が含まれる；
- 間葉系の腫瘍：線維肉腫および横紋筋肉腫が含まれる；
- 中枢および末梢神経系の腫瘍：星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン腫が含まれる；および
- 他の腫瘍：メラノーマ、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角膜黄色腫(keratocanthoma)、甲状腺濾胞性癌およびカポジ肉腫が含まれる。

30

【0057】

一般的な細胞増殖制御におけるキナーゼの鍵となる役割によって、異常な細胞増殖、例えば、良性前立腺肥厚化、家族性大腸ポリープ症、神経線維腫症、アテローム性動脈硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成または血管の手術に続く再狭窄、肥大型癍痕形成、炎症性腸疾患、移植拒絶反応、エンドトキシンショック、および真菌感染を特徴とするいずれかの疾患プロセスの治療に有用であり得る可逆的な細胞分裂停止剤として、阻害剤は作用し得る。

40

【0058】

式Iの化合物はアポトーシスを誘導または阻害し得る。該アポトーシスの応答は、ヒトの疾患においては異常である。式Iの化合物はアポトーシスの修飾因子であり、癌(これらに限らないが、これまで述べたタイプを含む)、ウイルス感染(これらに限らないが、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、シンドビスウイルスおよびアデノウイルスを含む)、HIV-感染者におけるAIDS発症の予防、自己免疫疾患(これらに限らないが、全身性エリテマトーデス、自己免疫性糸球体腎炎、関節リウマチ関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫糖尿病を含む)、神経変性障害(これらに限らないが、アルツハイマー病、AIDS痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性を含む)、骨髄異形性症候群、再

50

生不良性貧血、心筋梗塞に伴う虚血性傷害、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム性動脈硬化症、毒物誘導型またはアルコール性肝臓疾患、血液病（これらに限らないが、慢性貧血および再生不良性貧血を含む）、筋骨格系の変性疾患（これらに限らないが、骨粗鬆症および関節炎を含む）、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎臓疾患および癌の痛みの治療に有用である。

【0059】

式Iの化合物は、大腸、肺、および膵臓腫瘍のようなチロシンキナーゼ活性の高い発生率を有する腫瘍の治療において特に有用である。本発明の化合物の組成物（または組合せ）の投与によって、哺乳動物宿主における腫瘍の成長が減少する。

【0060】

式Iの化合物はまた、VEGFR-2のような増殖因子受容体で作動するシグナル伝達経路に係る癌以外の疾患の治療にも有用であり得る。

【0061】

本発明の化合物は、経口、静脈内または皮下投与用の医薬用のピークルまたは希釈剤で製剤化され得る。該医薬組成物は、投与の様式に適合させて固形のまたは液体のピークル、希釈剤および添加剤を用いる通常の方法で製剤化できる。経口では、該化合物は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの形状で投与され得る。該化合物は、1回投与または2から4回に分けて、約0.05から200 mg/kg/日、好ましくは100 mg/kg/日未満の投与範囲で投与され得る。

【0062】

生物学的アッセイ

以下のアッセイは、増殖因子受容体のチロシンキナーゼ活性阻害剤としての化合物の活性を確認するのに用い得る。

【0063】

VEGFR-2およびFGFR-1キナーゼアッセイ：

【表1】

試薬	最終濃度	
	VEGFR-2	FGFR-1
ストック溶液		
トリス pH 7.0	20 mM	20 mM
BSA 10 mg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml
MnCl ₂ (1M)	1.5 mM	0.5 mM
MgCl ₂ (1M)	-----	0.5 mM
DTT (1M)	0.5 mM	0.5 mM
10%グリセロール(1 mg/ml)中の酵素ストック	7.5 ng/rxn	30 ng/rxn
ポリ glu/tyr (10 mg/ml)	75 µg/ml	30 µg/ml
ATP (1mM)	2.5 µM	1.0 µM
γ-ATP (10µCi/µl)	0.5 µCi/ml	0.5 µCi/ml

VEGFR-2またはFGFR-1アッセイに用いるインキュベーション混合物には、合成基質 poly glu/tyr、(4:1)、ATP、ATP-³³PおよびMn⁺⁺および/またはMg⁺⁺を含む緩衝液、DTT、BSA、およびトリス緩衝液が含まれる。該反応は酵素の添加によって開始され、室温で60分後30%TCAを加えて、最終的に15%TCAの濃度にして終了する。阻害剤は100%DMSO中10mMにする。アッセイは4通りで96ウェル型式に調製する。化合物は、100%DMSO中1:500に希釈し、次いで水中1:10に希釈し、最終的にDMSO濃度を10%にする。10µLを10%DMSOの96ウェル型式のB-H列に加える。化合物の20µLを稼

働濃度より5倍高い濃度でA列に加える。10 μ Lを各列に移し、続いて混ぜながら6連続の希釈をし、F列で10 μ L捨てる。G列は化合物を入れないコントロールであり、H列は化合物と酵素を入れないコントロールである。酵素および基質はTomtec Quadraステーションを用いて運搬される。

【0064】

プレートは粘性のプレート蓋で覆われ、60分間27℃でインキュベートされ、次いで氷上20分間TCAで酸を沈殿させる。沈殿は、TomtecまたはPackard FilterMateハーベスターのいずれかを用いて、UniFilter-96、GF/Cマイクロプレートに移す。活性は、UniFilterマイクロプレートの各乾燥したウェルにMicroscint-20カクテルの添加に続いて、Packard TopCountマイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて組み込まれた放射活性を定量して決定する。

10

【0065】

PDGFR - アッセイ

PDGFR - ヒト受容体チロシンキナーゼは、ホスホアクセプター基質として合成ポリマー ポリ(Glu₄/Tyr)(Sigma Chemicals)を用いてアッセイした。各反応混合物は全量50 μ Lからなり、バキュロウイルス発現された酵素(200 ng)、ポリ(Glu₄/Tyr)(64 μ g/ml)、ATP(3.6 μ M)、および[⁻³³P]ATP(0.7 μ Ci)を含有した。該混合物は20 mM HEPES pH 7.0緩衝液、5 mM MnCl₂、150 mM NaCl、0.5 mM DDT、およびウシ血清アルブミン(25 μ g/ml)も含んだ。反応混合物を27℃で60分間インキュベートし、キナーゼ活性を該ポリ(Glu₄/Tyr)基質に移った放射活性のホスフェートの量の定量で決定した。取り込みは冷トリクロロ酢酸を加えて測定した。沈殿をフィルターメイト ユニバーサル ハーベスターを用いてGF/Cユニフィルタープレート(Packard Instrument Co., コネチカット州メリデン)に集め、トップカウント96ウェル液体シンチレーションカウンター(Packard Instrument Co., コネチカット州メリデン)を用いて定量した。化合物は10 mMの濃度になるようにジメチルスルホキシド(DMSO)中に溶かし、4倍に希釈した6個の濃度で、各3回評価した。キナーゼアッセイにおけるDMSOの最終濃度は0.5%で、キナーゼ活性において効果がないことを示した。IC₅₀値は非線形回帰分析で得られ、分散係数(SD/平均, n = 6) = 10%を有する。

20

30

【0066】

本化合物は、IC₅₀値が0.001 ~ 25 μ Mの範囲でVEGFR-2、FGFR-1およびPDGFR - キナーゼを阻害する。

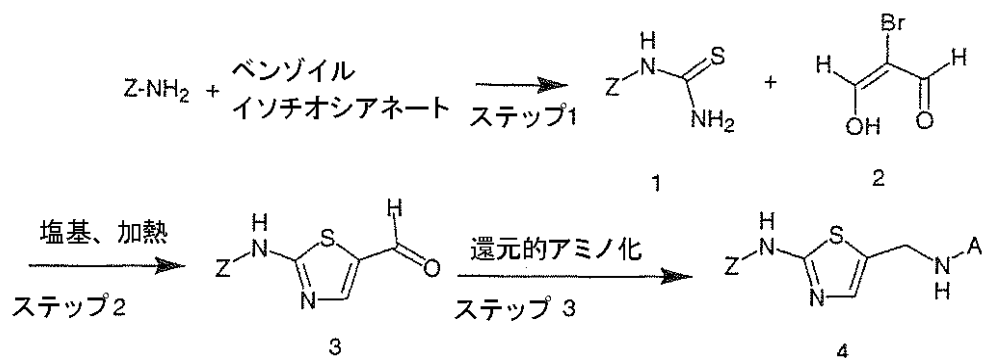
【0067】

製造方法

本発明の化合物は、以下の反応式IからIIIに記載したような方法で製造し得る。溶媒、温度、圧力、およびその他の反応条件は、当業者に容易に選択され得る。出発物質は市販品として入手可能か、当業者によって容易に製造される。

【化 4】

反応式 1



10

ステップ 1

適宜置換されたアニリンを、ベンゾイルイソチオシアネートのようなイソチオシアネートで、アセトンのような有機溶媒中、好ましくは高温で反応し、反応式 1 の式 1 のチオウレア体を得る。

【 0 0 6 8 】

ステップ 2

ピリジルチオウレアのような適宜置換されたチオウレアを、酢酸ナトリウムのような塩基の存在下、2 - ブロモ - 3 - ヒドロキシプロペナルと反応し、反応式 1 の 2 - アミノチアゾールカルボアルデヒド誘導体 3 を得ることができる。

20

【 0 0 6 9 】

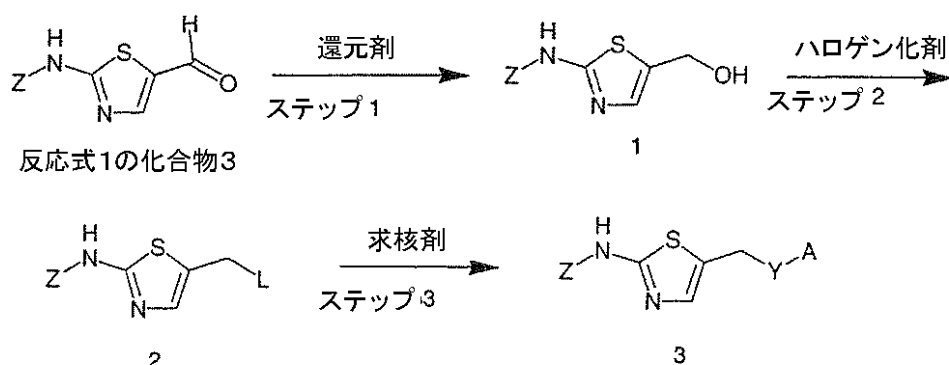
ステップ 3

反応式 1 の式 3 の化合物を次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたは T F A 存在下のトリエチルシランのような還元剤の存在下、アニリンのようなアミン化合物と処理して、反応式 1 の式 4 の化合物を形成することができる。

【 0 0 7 0 】

【化 5】

反応式 2



反応式 1 の化合物 3

1

2

3

L = ハロゲン

30

40

ステップ 1

反応式 1 の式 3 の化合物を水素化ホウ素カリウムのような還元剤で還元し、反応式 2 のアルコール誘導体化合物 1 を得ることができる。

【 0 0 7 1 】

ステップ 2

反応式 2 の式 1 の化合物を次いで、塩化チオニルのようなハロゲン化剤で処理し、反応式 2 の化合物 2 を形成することができる。

【 0 0 7 2 】

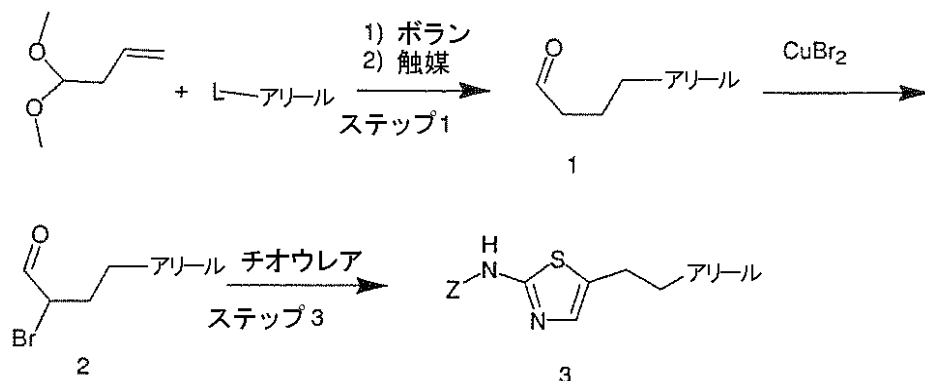
50

ステップ 3

反応式 2 の式 2 の化合物を次いで、フェノール、チオフェノールまたはアニリンのような求核剤でアルキル化し、反応式 2 の化合物 3 を得ることができる。

【 0 0 7 3 】

【 化 6 】

反応式 3

L = ハロゲン

20

ステップ 1

3 - カルボキシプロモベンゼンのようなアリールまたはヘテロアリールハライドを、パラジウム (0) のような触媒の存在下ジアルコキシブテンのようなアルケンを 9 - B B N のようなボラン誘導体で処理して得たボラン誘導体とカップリングし、続いて保護基を脱保護して、反応式 3 の式 1 のアルデヒド体を得る。

【 0 0 7 4 】

ステップ 2

反応式 3 の式 1 の化合物を次いで、臭化銅のようなハロゲン化剤で処理し、反応式 3 の化合物 2 を形成することができる。

【 0 0 7 5 】

30

ステップ 3

反応式 3 の式 2 の化合物を次いで、1 - (2 - ピリジル) - 2 - チオウレアのような適当なチオウレア体で環化して、反応式 3 の式 3 の化合物を得ることができる。

【 0 0 7 6 】

また、式 I の他の化合物は当業者に一般に公知の方法を用いて製造し得る。特に、以下の実施例は本発明の化合物の製造の別の方法を提供する。

【 0 0 7 7 】

本発明はさらに、本発明の好ましい態様である以下の実施例で記載される。すべての温度は、特に断りがなければセルシウス () である。プレパラティブ逆相 (R P) H P L C 精製は、緩衝溶液として 0 . 1 % T F A を含むまたは含まない水 / メタノール混液を用いて、C 1 8 逆相 (R P) カラムで行った。合成した化合物すべてを、少なくともプロトン N M R および L C / M S で構造確認した。他に記載がなければ、反応のワークアップ中、有機抽出物は硫酸マグネシウム (M g S O ₄) で乾燥した。以下の略号は共通に用いる試薬に用いる：N M M ; N - メチルモルホリン、D I B A L ; 水素化ジイソブチルアルミニウム、B O P 試薬；ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (トリメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、D C E ; ジクロロエタン、K ₂ C O ₃ ; 炭酸カリウム、K O H ; 水酸化カリウム、D C C ; ジシクロヘキシルカルボジイミド、E D C I ; 1 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩、R T ; 室温、H O B t ; ヒドロキシベンゾトリアゾール、D C M ; ジクロロメタン、C b z C l ; クロロ塩化ベンゾイル、N a H C O ₃ ; 炭酸水素ナトリウム、H C l ; 塩酸、T F A ; トリ

40

50

フルオロ酢酸、 NH_4Cl ；塩化アンモニウム、 DIPEA ；ジイソプロピルアミン、 Et_3N ；トリエチルアミン、 Na_2SO_4 ；硫酸ナトリウム、 DEAD ；ジエチルアゾジカルボキシレート、 DPPA ；ジフェニルホスホリルアジド、 DMF ；ジメチルホルムアミド、 THF ；テトラヒドロフラン、 EtOAc ；酢酸エチル。

【0078】

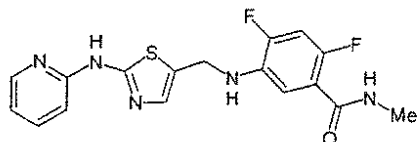
これらの実施例は制限するのではなく、むしろ例示するものであり、付随する請求の範囲で定義される本発明の精神および範囲内に含まれる他の態様があり得ると理解される。

【0079】

実施例 1

【化7】

10



2, 4 - ジフルオロ - N - メチル - 5 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミド

ステップ A

1 - (2 - ピリジル) - 2 - チオウレア (765 mg , 5.0 mmol) のアセトン (14 mL) 溶液に、2 - ブロモ - 3 - ヒドロキシプロペナル (755 mg , 5.0 mmol , 製造は J. Org. Chem. 28, 3243, 1963 を参照) のアセトン (14 mL) 溶液を 5 分間かけてゆっくり加えた。1.5 時間攪拌後、沈殿物が形成した。固形物を分けて、アセトン (10 mL) で洗浄し、次いで混合溶媒 (エタノール / 水 = 1 / 1 , 9 mL) に取った。この懸濁液に酢酸ナトリウム (1.23 g , 15.0 mmol) を加え、生じた混合物を 1 時間 75 ° に加熱した。室温に冷却後、該混合物を濾過し、該固形物を水 (10 mL) で洗浄し、真空乾燥して、固形物として化合物 A の 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボアルデヒドを得た (533 mg , 52%)。

20

LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 206$

【0080】

30

ステップ B

化合物 A (205 mg , 1.0 mmol) および 5 - アミノ - 2, 4 - ジフルオロ - N - メチル - ベンズアミド (186 mg , 1.0 mmol) のジクロロメタン (9 mL) 懸濁液に、室温でトリフルオロ酢酸 (3 mL) およびトリエチルシラン (232 mg , 2.0 mmol) を加えた。該混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (2% ~ 5% メタノール / クロロホルムで溶離) で精製し、淡黄色の固形物として実施例 1 の標題化合物を得た (280 mg , 75%)。

LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 376$.

【0081】

40

中間体の 5 - アミノ - 2, 4 - ジフルオロ - N - メチル - ベンズアミドは以下のように製造した。

ステップ A

2, 4 - ジフルオロ安息香酸 (9.985 g , 63.2 mmol) の濃硫酸 (30 mL) 懸濁液に、0 ° で発煙硝酸 (30 mL) を 30 分かけて加えた。該混合物を室温まで加温し、さらに 16 時間攪拌した。均一な混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、薄黄色の固形物として 2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ安息香酸を得た (12.56 mg , 98%)。

【0082】

ステップ B

50

2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ安息香酸 (0.998 g , 4.91 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (107 mg) を加え、該混合物を 30 psi で水素化した。2 時間後、該混合物を脱気し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、黄褐色の固形物として 2, 4 - ジフルオロ - 5 - アミノ安息香酸を得た (0.83 g , 97%)。

LC/MS (ESI); (M-H)⁻ = 172.

【 0083 】

ステップ C

2, 4 - ジフルオロ - 5 - アミノ安息香酸 (1.73 g , 10.0 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、室温で EDCI (1.62 g , 12.0 mmol)、HOBT (2.30 g , 12.0 mmol) およびメチルアミン (6.0 mL , 12.0 mmol , 2 M の MeOH 溶液) の順で連続して加えた。2 時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、NaHCO₃ (3 × 50 mL)、続いて 10% LiCl (50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、淡茶褐色の固形物として 5 - アミノ - 2, 4 - ジフルオロ - N - メチルベンズアミドを得た (0.76 g , 41%)。

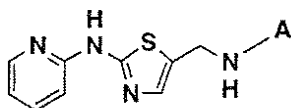
MS (M+H)⁺ = 187.

更に精製することなく用いた (HPLC で純度 > 92%)。

【 0084 】

以下の化合物は実施例 1 の製造に記載されたのと同様の方法を用いて製造した。置換基 R は以下の表に定義される。

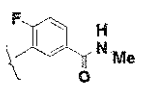
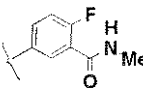
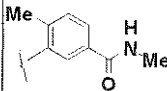
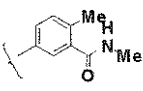
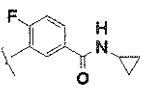
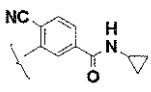
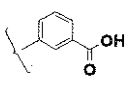
【 化 8 】



10

20

【表 2】

実施例 番号	A	名称	収率 %	LC/MS; (M+H) ⁺
2		4-フルオロ-N-メチル-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	74	358
3		2-フルオロ-N-メチル-5-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	39	358
4		4,N-ジメチル-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	50	354
5		2,N-ジメチル-5-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	62	354
6		N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	81	384
7		4-シアノ-N-シクロプロピル-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	45	391
8		3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}安息香酸	46	307

上記の実施例で要求される N - メチルアミドを含んだアニリン化合物は、市販品として入手可能な安息香酸化合物から、5 - アミノ - 2 , 4 - ジフルオロ - N - メチルベンズアミドの製造と同様の方法で製造した。

【 0 0 8 5 】

実施例 2 の 5 - アミノ - 4 - フルオロ - メチルベンズアミドは以下のように製造した。

ステップ A

3 - ニトロ - 4 - フルオロ安息香酸 (1 . 8 5 g , 1 0 . 0 m m o l) の MeOH (1 0 m L) 溶液および 5 % Pd / C (1 0 0 m g) の混合物を水素雰囲気下 6 時間攪拌した。触媒を濾過して除き、メタノールで洗浄し、揮発物を減圧留去し、淡黄色の固形物として化合物 8 A の 3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸を得た (1 . 5 0 g , 9 . 6 7 m m o l , 9 7 %) 。

【 0 0 8 6 】

ステップ B

3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸 (1 . 5 0 g , 9 . 6 7 m m o l) の DMF (3 0 m L) 溶液に、EDCI (1 . 5 7 g , 1 1 . 6 m m o l) 、HOBt (2 . 2 3 g , 1 1 . 6 m m o l) およびメチルアミン (5 . 8 m L , 1 1 . 6 m m o l , 2 M の MeOH 溶液) を連続して加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、水、飽和 NaHCO₃ (3 × 5 0 m L) 、次いで 1 0 % LiCl (5 0 m L

10

20

30

40

50

)で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、茶褐色の固形物として標題化合物を得た(0.54 g, 3.20 mmol, 33%)。

LC/MS; (M+H)⁺ = 167

更に精製せずに用いた(HPLCによる純度>91%)。

実施例7で要求されるアニリン化合物の3-アミノ-4-シアノ-N-シクロプロピルベンズアミドは、実施例2に記載の方法と同様の方法で、3-アミノ-4-シアノ安息香酸をシクロプロピルアミンとカップリングして製造した。

実施例6の化合物も、別法で製造できる。

【0087】

2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボアルデヒド(41 mg, 0.2 mmol)、3-アミノ-4-フルオロ-N-シクロプロピルベンズアミド(40.0 mg, 0.21 mmol)のTFA/DCM(1:1)(1 mL)混合液に、室温でトリエチルシラン(0.1 mL)を加えた。該混合物を添加後1時間攪拌した。該混合物を濃縮し、残渣を2N NaOH溶液でアルカリ性にした。該混合物をDCM(3×10 mL)で抽出し、抽出物を濃縮した。残渣をクロマトグラフィカラム(SiO₂; 酢酸エチル)で精製し、固形物として実施例6の化合物を得た(62 mg, 81%)

MS: m/z 384 (M+H)⁺.

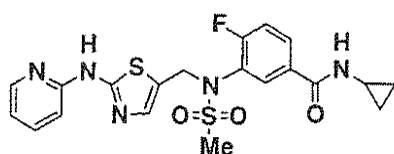
¹H NMR (DMSO-d₆) 11.10 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.03 (m, 3 H), 6.85 (m, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 4.49 (d, J = 7.65 Hz, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 0.67 (m, 2 H), 0.54 (m, 2 H)

¹³C NMR (DMSO-d₆) 167.1, 159.2, 152.6 (d, J = 221.3 Hz), 151.8, 146.4, 137.9, 135.8 (d, J = 10.1 Hz), 135.1, 131.0, 127.6, 115.9, 115.4, 114.0 (d, J = 10.1 Hz), 111.7, 110.8, 39.0, 23.1, 5.8.

【0088】

実施例9

【化9】



N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{メタンスルホニル-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルメチル]アミノ}-ベンズアミド

ステップA

2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-カルボアルデヒド(410 mg, 2 mmol)のエタノール(15 mL)およびDMF(5 mL)溶液に、水素化ホウ素カリウム(120 mg)を加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌し、10%硫酸溶液でクエンチし、減圧濃縮した。残渣をメタノールで抽出し、該メタノール溶液を濃縮した。該粗物質を水で希釈し、濾過し、該固形物を水で洗浄し、真空乾燥し、固形物として化合物9Aである[2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イル]メタノールを得た(385 mg, 93%)。

LC/MS; (M+H)⁺ = 208

【0089】

ステップB

化合物9A(20.7 mg, 0.1 mmol)、N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-メタンスルホニルアミノベンズアミド(326 mg, 0.12 mmol)、トリフェニルホスフィン(31.3 mg, 0.15 mmol)およびDEAD(20 mg,

0.15 mmol) の混合物の THF (0.5 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルで溶離) で精製し、プレパラティブ HPLC で再度精製した。適当なフラクションを集めて、炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、凍結乾燥し、無色の固形物として N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - (メタンスルホニル - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ) ベンズアミドを得た (12 mg, 26%)。

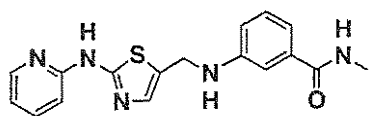
MS: $[M+H]^+ = 462$.

N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - メタンスルホニルアミノベンズアミドは、標準的な方法で、ピリジンの存在下、N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - アミノベンズアミド (実施例 1 と類似の方法で製造) をメタンスルホニルクロリドで処理して製造した。

【0090】

実施例 10

【化10】



N - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } ベンズアミド

ステップ A

[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル] メタノール (414 mg, 2 mmol) および塩化チオニル (0.2 mL) の混合物のジクロロメタン (25 mL) 溶液を、0 で 1 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。該クルードな化合物 10A である (5 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル - アミン (16 mg) を、直接次ステップに用いた。

【0091】

ステップ B

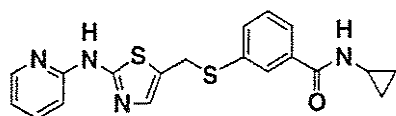
化合物 10A (16 mg, 71 μ mol) および 3 - アミノ - N - メチル - ベンズアミド (12 mg, 78 μ mol) の混合物の DMF (0.7 mL) 溶液を室温で 2.5 時間攪拌し、10% 塩化リチウム溶液で希釈し、酢酸エチル (4 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせて 10% 塩化リチウム溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (2 ~ 5% メタノール / クロロホルムで溶離) で精製し、N - メチル - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イルメチル] アミノ } ベンズアミドを得た (2.5 mg, 10%)。

MS: $[M+H]^+ = 440$.

【0092】

実施例 11

【化11】



N - シクロプロピル - 3 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - ベンズアミド

ステップ A

3 - メルカプト安息香酸 (308 mg, 2 mmol) および水素化ナトリウム (油中 60%, 160 mg, 4 mmol) の混合物を、アルゴン下室温で 10 分間攪拌し

10

20

30

40

50

、次いで0℃に冷却し、(5-クロロメチル-チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル-アミン塩酸塩(262 mg, 1 mmol)を加えた。生じた反応混合物を0℃で1時間攪拌し、1N硫酸水素カリウム溶液でpH=4まで酸性にした。該混合物を濾過し、固形物を集めて水で洗浄し、真空乾燥し、化合物11Aである3-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イルメチルスルファニル]安息香酸を得て、直接次ステップに用いた。

【0093】

ステップB

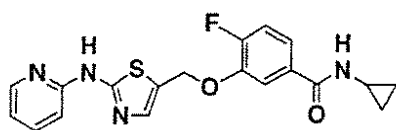
クルードな化合物11A(～1 mmol)をDMF(3 mL)に溶かし、シクロプロピルアミン(0.2 mL, 4 mmol, 過剰)およびBOP試薬(445 mg, 1 mmol)を順に加えた。該混合物を室温で1時間攪拌し、次いで水で希釈した。該固形物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。該クルードな固形物を酢酸エチルから再結晶し、標題化合物を得た(310 mg, 81%)。

MS: $[M+H]^+ = 383$.

【0094】

実施例12

【化12】



N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズアミド

ステップA

3-ヒドロキシ-4-フルオロ安息香酸(1.56 g, 10 mmol)、シクロプロピルアミン(0.6 g, 10.5 mmol)、トリエチルアミン(1.02 g, 10 mmol)およびHOBt(0.3 g, 2 mmol)の混合物のDMF(10 mL)溶液に、室温でEDCI(2.0 g, 10.5 mmol)を加えた。該混合物を室温で終夜攪拌した。該混合物を水で希釈し、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。該抽出物を水で洗浄し、濃縮し、固形物として3-ヒドロキシ-4-フルオロ-N-シクロプロピルベンズアミドを得た(1.2 g, 61.5%)。

【0095】

ステップB

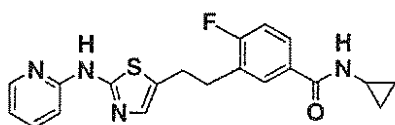
NaH(16 mg, 油中60%)のDMF(1 mL)懸濁液に、室温で3-ヒドロキシ-4-フルオロ-N-シクロプロピルベンズアミド(58.5 mg, 0.3 mmol)のDMF(1 mL)溶液を加えた。10分後、(5-クロロメチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-イルアミン塩酸塩(実施例10A)(52.4 mg, 0.2 mmol)を加えた。該混合物を室温で1時間攪拌し、氷に注いだ。該混合物を1N KHSO₄溶液で中和し、沈殿物を集めて、水および酢酸エチルで洗浄し、淡黄色の固形物として標題化合物を得た(25.2 mg, 33%)。

MS m/z 385 (M+H)⁺.

【0096】

実施例13

【化13】



10

20

30

40

50

N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - { 2 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) -
チアゾール - 5 - イル] - エチル } - ベンズアミド

ステップ A

3 - ブテナールジエチルアセタール (144 mg , 1 mmol) および 9 - BBN
(0.5 M の THF 溶液 , 2.2 mL , 1.1 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌
した。該混合物を濃縮し、残渣にベンゼン (2 mL)、EtOH (1 mL)、Na₂C
O₃ 水溶液 (2 M , 1 mL)、3 - ブロモ - 4 - フルオロ - N - シクロプロピルベンズ
アミド (127 mg , 0.5 mmol) および Pd (Ph₃P)₄ (40 mg) を加
えた。生じた混合物を 80 で 2 時間攪拌した。該混合物を次いで室温に冷却し、酢酸エ
チル (10 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。残渣をカラム
クロマトグラフィ (SiO₂ ; EtOAc / ヘキサン = 1 : 3) で精製し、N - シクロプロ
ピル - 3 - (4 , 4 - ジエトキシブチル) - 4 - フルオロベンズアミドを得た (151
mg , 93%)。この物質をアセトン (1 mL) および 3 N HCl 溶液 (0.2 mL
) に溶かし、室温で 1 時間攪拌した。該混合物を NaHCO₃ 溶液で中和し、酢酸エチル
(3 × 5 mL) で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮し、N - シクロプロピル - 4 - フル
オロ - 3 - (4 - オキシ - ブチル) - ベンズアミドを得た (110 mg , 94%)。

¹H NMR (CDCl₃) 9.76 (s, 1 H), 7.63 (dd, 1 H, J = 7.5 および 2.2 Hz,), 7.58 (m,
1 H), 7.03 (t, 1 H, J = 9.0 Hz,), 6.47 (s, NH, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.69 (t, 2 H,
J = 7.5 Hz,), 2.48 (m, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H) および 0.62 (m, 2 H)。

【 0097 】

ステップ B

上記化合物 (110 mg , 0.44 mmol) および CuBr₂ (148 mg , 0
.66 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液を、室温で 4 時間攪拌した。該混合
物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、食塩水で洗浄し、濃縮し、残渣を酢酸 (0.5
mL) に溶かした。酢酸ナトリウム (100 mg) および N - ピリジルチオウレア (6
7 mg , 0.5 mmol) を加え、該混合物を 100 で 1 時間攪拌した。揮発物を除
き、残渣を NaHCO₃ 溶液で中和し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機
抽出物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂ , EtOAc / ヘキサン =
1 : 1) で精製し、標題化合物を得た (17.0 mg , 10%)。

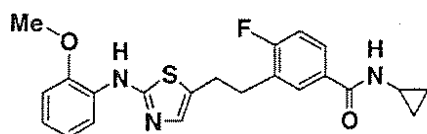
MS m/z 383 (M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-d₆) 11.03 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H, J = 4 Hz,), 8.24 (d, 1H, J = 5
Hz), 7.84 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.66 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.22 (t, 1 H, J =
7.8 Hz,), 7.04 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.88 (m, 1 H), 3.01 (t, 2 H,
J = 7.5 Hz), 2.95 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.83 (m, 1 H), 0.68 (m, 2 H), 0.56 (m,
2 H)。

【 0098 】

実施例 14

【 化 14 】



N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - { 2 - [2 - (2 - メトキシ - フェニルアミノ) -
チアゾール - 5 - イル] - エチル } - ベンズアミド

化合物 14 は実施例 13 の製造と同様の方法で、適当なチオウレアを用いて製造する。
チオウレアの製造は実施例 16 を参照。

LC/MS; (M+H)⁺ = 412

【 0099 】

実施例 15

10

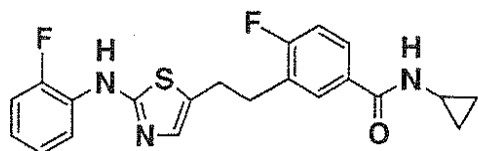
20

30

40

50

【化 1 5】



N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - { 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニルアミノ) - チアゾール - 5 - イル] - エチル } - ベンズアミド

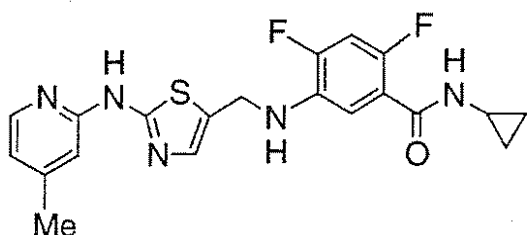
化合物 1 5 は実施例 1 3 の製造と同様の方法で、適当なチオウレアを用いて製造する。チオウレアの製造は実施例 1 6 を参照。

LC/MS; (M+H)⁺ = 400.

【 0 1 0 0 】

実施例 1 6

【化 1 6】



N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - { [2 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミド

ステップ A

2 - アミノ - 4 - メチルピリジン (1.08 g , 10 mmol) およびベンゾイルイソチオシアネート (1.63 g , 10 mmol) のアセトン (15 mL) 溶液を、室温で 1.5 時間攪拌した。形成した沈殿物を濾過し、アセトンで洗浄し、固形物として 1 - ベンゾイル - 3 - [4 - メチルピリジン - 2 - イル] - チオウレアを得た。この物質を 110 で 1 時間 2 N NaOH 溶液 (15 mL) と共に攪拌し、次いで室温まで冷却し、形成した沈殿物を水で洗浄し、乾燥し、(4 - メチルピリジン - 2 - イル) - チオウレアを得た (0.90 g , 53 %)。

MS m/z 168 (M+H)⁺.

【 0 1 0 1 】

ステップ B

(4 - メチルピリジン - 2 - イル) - チオウレア (334 mg , 2 mmol)、2 - プロモロンアルデヒド (302 mg , 2 mmol) および酢酸ナトリウム (250 mg , 3.0 mmol) の混合物の酢酸 (5 mL) 溶液を、100 で 3 時間攪拌した。該混合物を室温に冷却し、水で希釈し、形成した沈殿物を集めて、水で洗浄し、乾燥し、2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボアルデヒドを得た (350 mg , 80 %)。

MS m/z 220 (M+H)⁺.

【 0 1 0 2 】

ステップ C

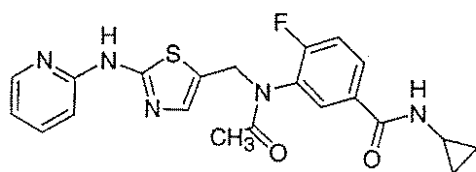
2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボアルデヒドを、実施例 1 と同様の方法で 5 - アミノ - N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロベンズアミド (製造は実施例 1 8 を参照) で処理し、標題化合物を得た。

LC/MS; (M+H)⁺ = 416.

【 0 1 0 3 】

実施例 17

【化 17】



3 - {アセチル - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル]
- アミノ } - N - シクロプロピル - 4 - フルオロベンズアミド

10

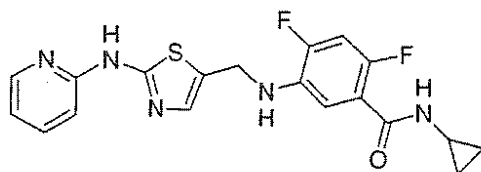
実施例 6 (16.5 mg , 0.043 mmol) のピリジン (0.3 mL) 混合物に、
室温で無水酢酸 (10 mg , 0.1 mmol) を加えた。1 時間室温で攪拌後、溶媒を
除き、残渣を水で希釈した。形成した沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥し、標題化
合物を得た (11 mg , 60%)。

MS m/z 426 (M+H)⁺.

【 0104 】

実施例 18

【化 18】



20

N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ)
- チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミド

ステップ A

2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ安息香酸 (2.03 g , 10 mmol , 実施例 1 を
参照) を、塩化チオニル (10 mL) 中 3 時間還流した。該混合物を冷却し、濃縮し、
残渣を DCM (20 mL) に溶かした。該混合物を - 40 °C に冷却し、シクロプロピル
アミン (0.57 mg , 10 mmol) およびトリエチルアミン (2.02 g , 20
mmol) を加えた。該混合物を - 40 °C で 1 時間攪拌し、室温まで加温し、1 N HCl
溶液 (10 mL) で酸性にした。DCM 層を分離し、1 N HCl 溶液、続いて NaH
CO₃ 溶液で洗浄し、次いで乾燥し、濃縮し、固形物として N - シクロプロピル - 2 , 4
- ジフルオロ - 5 - ニトロベンズアミドを得た (1.95 g , 80%)。

30

¹H NMR (CDCl₃) 8.93 (t, 1 H, J = 7.75 Hz), 7.11 (t, 1 H, J = 7.75 Hz), 6.68 (s,
1H), 2.95 (m, 1 H), 0.93 (m, 2 H), 0.66 (m, 2 H).

【 0105 】

ステップ B

上記ニトロ化合物 (1 g , 4.1 mmol) および Pd / C (10% , 0.1 g)
の混合物の酢酸エチル / エタノール (1 : 1 , 15 mL) 混合液を水素雰囲気下 2 時間
水素化した。該混合物を濾過し、濃縮し、固形物として 5 - アミノ - N - シクロプロピル
- 2 , 4 - ジフルオロベンズアミドを得た (0.85 g , 97%)。

40

MS m/z 213 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 7.53 (t, 1 H, J = 7.75 Hz), 6.80 (t, 1 H, J = 7.75 Hz), 3.74 (s,
2 H), 2.91 (m, 1 H), 0.87 (m, 2 H), 0.61 (m, 2 H).

【 0106 】

ステップ C

2 - [ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボアルデヒド (41.0 mg ,
0.2 mmol) および 5 - アミノ - N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロベ

50

ンズアミド (46.6 mg, 0.22 mmol) の混合物の TFA / DCM (1 : 1, 1 mL) 溶液を、室温で 10 分間攪拌し、トリエチルシラン (0.1 mL) を加えた。該混合物を 1 時間攪拌し、次いで濃縮し、残渣を NaHCO₃ 溶液で中和して、沈殿物が生じた。沈殿物を集めて、水で洗浄し、乾燥した。該固形物を MeOH でトリチュレートし、濾過し、灰色の固形物として標題化合物を得た (38 mg, 47%)。少量の固形物をメタノール中沸騰させ、該混合物を室温に冷却し、濾過して、白色の固形物を得た。

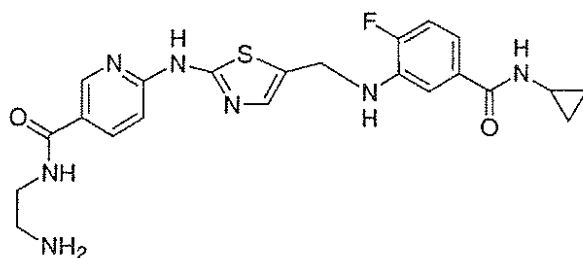
MS m/z 402 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.23 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.15 (s, 1 H), 7.65 (t, 1 H, J = 7.15 Hz), 7.26 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H, J = 8.75 Hz), 6.95 (m, 1 H), 6.89 (t, 1 H, J = 7.15 Hz), 6.12 (s, 1 H), 4.43 (m, 2 H), 2.79 (m, 1 H), 0.69 (m, 2 H), 0.51 (m, 2 H).

【0107】

実施例 19

【化19】



N - (2 - アミノ - エチル) - 6 - {5 - [(5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - メチル] - チアゾール - 2 - イルアミノ} - ニコチンアミド
ステップ A

6 - アミノ - ニコチン酸エチル (830 mg, 5 mmol) およびベンゾイルイソチオシアネート (830 mg, 5.1 mmol) のアセトン溶液を、2 時間攪拌した。該混合物を希薄なスラリーまで濃縮し、メタノールを加えた。該固形物を濾過し、メタノールで洗浄し、乾燥し、6 - (3 - ベンゾイル - チオウレイド) - ニコチン酸エチルを得た (1.35 g, 82%)。

¹H NMR (CDCl₃) 13.34 (s, 1 H), 9.04 (m, 3 H), 8.38 (s, 1 H), 7.93 (m, 2 H), 7.66 (m, 3 H), 4.42 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 1.41 (t, 3 H, J = 7.6 Hz).

この物質を 2 N NaOH 溶液 (5 mL) 中懸濁させ、1 時間還流した。該混合物を室温まで冷却し、1 N HCl 溶液で pH 4 まで酸性にした。該固形物を集めて、水、続いてメタノールで洗浄し、真空乾燥し、6 - チオウレイド - ニコチン酸を得た (0.64 g, 79%)。

MS m/z 198 (M+H)⁺.

【0108】

ステップ B

6 - チオウレイド - ニコチン酸 (197 mg, 1 mmol)、2 - ブロモマロンアルデヒド (166 mg, 1.1 mmol) および酢酸ナトリウム (100 mg) の混合物の酢酸 (2 mL) 溶液を、100 °C で 20 分間攪拌した。該混合物を次いで室温まで冷却し、水で希釈し、沈殿物を集めた。該固形物を水、次いでメタノールで洗浄し、真空乾燥し、6 - (5 - ホルミル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ニコチン酸を得た (240 mg, 96%)。

MS m/z 250 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 12.7 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.24 (d, 1 H, J = 5.6 Hz), 7.21 (d, 1 H, J = 5.6 Hz).

¹³C NMR (DMSO-d₆) 183.5, 166.0, 165.1, 153.3, 151.5, 148.8, 139.1, 131.2, 120.3, 110.0.

【 0 1 0 9 】

ステップ C

上記化合物 1 9 B を実施例 6 の製造に記載のように、3 - アミノ - 4 - フルオロ - N - シクロプロピルベンズアミドで処理し、6 - { 5 - [(5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - メチル] - チアゾール - 2 - イルアミノ } - ニコチン酸を得た (収率 8 6 %)。

MS m/z 428 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11.37 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.24 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.37 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.12 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 2.72 (m, 1 H), 0.69 (m, 2 H), 0.59 (m, 2 H).

10

【 0 1 1 0 】

ステップ D

上記化合物 1 9 C (4 2 . 7 m g , 0 . 1 m m o l)、トリエチルアミン (2 0 m g)、および N - tert - ブトキシカルボニルエチルジアミン (3 5 . 2 m g , 0 . 2 2 m m o l) の DMF (0 . 3 m L) 溶液に、室温で BOP 試薬 (5 0 m g , 0 . 1 1 m m o l) を加えた。0.5 時間室温で攪拌後、該混合物を水で希釈し、該固形物を集めて、水で洗浄し、真空乾燥した。該固形物を TFA / DCM (1 : 1 , 0 . 5 m L) に溶かし、室温で 0.5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を NaOH 溶液で pH 1 0 に調整した。該固形物を集めて、水で洗浄し、真空乾燥した。該物質を MeOH - HCl を加えて HCl 塩に変換した (2 8 m g , 5 5 %)。

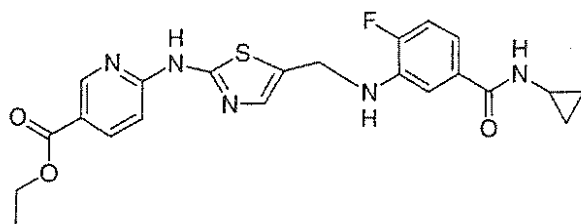
20

MS: m/z 470 (M+H)⁺.

【 0 1 1 1 】

実施例 2 0

【 化 2 0 】



30

6 - { 5 - [(5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - メチル] - チアゾール - 2 - イルアミノ } - ニコチン酸エチルエステル

ステップ A

6 - アミノ - ニコチン酸エチル (1 0 . 7 g , 6 4 . 5 m m o l) および N - Fmoc - イソチオシアネート (1 9 . 0 g , 6 7 . 7 m m o l) の THF (1 0 0 m L) 溶液を、2 時間還流し、THF のほとんどを除去した。残渣を DCM (5 0 m L) およびヘキサン (2 0 0 m L) でトリチュレートし、固形物を集めた。該固形物を 2 0 % DCM / ヘキサンので洗浄し、乾燥し、6 - (3 - Fmoc - チオウレイド) - ニコチン酸エチルを得た (2 8 . 5 g , 9 9 %)。この物質を DCM (2 0 0 m L) に溶かし、ピロリジン (5 . 5 g , 7 7 . 5 m m o l) と共に室温で 3 時間攪拌した。固形物を集めて、DCM で洗浄し、6 - チオウレイド - ニコチン酸エチルを得た (1 3 . 2 g , 9 4 %)。

40

MS m/z 226 (M+H)⁺.

【 0 1 1 2 】

ステップ B

上記化合物 2 0 A を実施例 6 の製造に記載のように、3 - アミノ - 4 - フルオロ - N - シクロプロピルベンズアミドで処理して、標題化合物を得た。

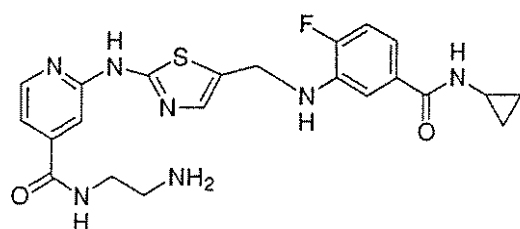
LC/MS; (M+H)⁺ = 456.5

【 0 1 1 3 】

50

実施例 2 1

【化 2 1】



N - (2 - アミノ - エチル) - 2 - { 5 - [(5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 - フ
ルオロ - フェニルアミノ) - メチル] - チアゾール - 2 - イルアミノ } - イソニコチンア
ミド 10

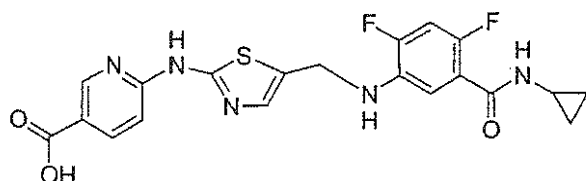
化合物 2 1 は、実施例 1 9 の製造に類似の方法で、6 - アミノニコチン酸エチルの代わ
りに 2 - アミノ - イソニコチン酸を用いて製造した。

LC/MS; (M+H)⁺ = 470.

【 0 1 1 4 】

実施例 2 2

【化 2 2】



6 - { 5 - [(5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ)
- メチル] - チアゾール - 2 - イルアミノ } - ニコチン酸 20

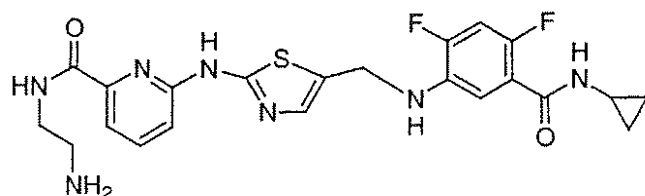
6 - (5 - ホルミル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ニコチン酸 (実施例 1 9 参照)
を実施例 6 の製造に類似の方法で、5 - アミノ - 2 , 4 - ジフルオロ - N - シクロプロピ
ルベンズアミドで処理し、標題化合物を得た (収率 9 5 %) 。 30

LC/MS; (M+H)⁺ = 446

【 0 1 1 5 】

実施例 2 3

【化 2 3】



6 - { 5 - [(5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ)
- メチル] - チアゾール - 2 - イルアミノ } - ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - アミノ
エチル) - アミド 40

標題化合物は、実施例 1 9 の製造に類似の方法で 6 - アミノニコチン酸エチルの代わり
に 6 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸を用いて製造した (収率 4 2 %) 。

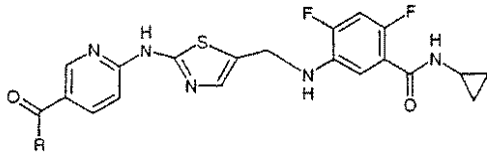
LC/MS; (M+H)⁺ = 488

【 0 1 1 6 】


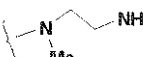
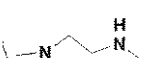

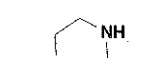
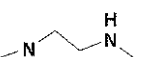

以下の化合物は、実施例 1 9 の製造の上記方法 1 9 D を利用して、適当なアミンでカッ 50

プリングして、実施例 22 から製造した。

【化 24】



【表 3】

実施例 番号	R	名称	収率 %	LC/MS; (M+H) ⁺
24		N-(2-アミノ-エチル)-6-{5-[(5-シクロプロピルカルバモイル-2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イルアミノ}-ニコチンアミド	23	488
25		N-(2-アミノ-エチル)-6-{5-[(5-シクロプロピルカルバモイル-2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イルアミノ}-N-メチル-ニコチンアミド	7	502
26		6-{5-[(5-シクロプロピルカルバモイル-2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イルアミノ}-N-(2-メチルアミノエチル)-ニコチンアミド	13	502
27		6-{5-[(5-シクロプロピルカルバモイル-2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イルアミノ}-N-(2-エチルアミノエチル)-ニコチンアミド	79	516
28		N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-5-({2-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ)-ベンズアミド	50	514
29		6-{5-[(5-シクロプロピルカルバモイル-2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イルアミノ}-N-メチル-N-(2-メチルアミノエチル)-ニコチンアミド	46	516
30		N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-6-{5-[(5-シクロプロピルカルバモイル-2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イルアミノ}-ニコチンアミド	72	516

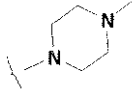
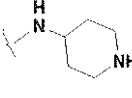
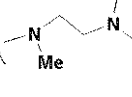
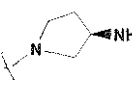
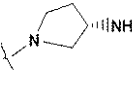
10

20

30

40

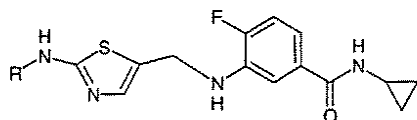
【表 4】

実施例 番号	R	名称	収率 %	LC/MS; (M+H) ⁺
31		N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-5-({2-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ)-ベンズアミド	85	528
32		6-{5-[(5-シクロプロピルカルバモイル-2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イルアミノ}-N-ピペリジン-4-イル-ニコチンアミド	95	528
33		6-{5-[(5-シクロプロピルカルバモイル-2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-チアゾール-2-イルアミノ}-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチルニコチンアミド	45	530
34		5-({2-[5-(3-アミノ-ピロリジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ)-N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロベンズアミド	81	514
35		5-({2-[5-(3-アミノ-ピロリジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ)-N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロベンズアミド	71	514

【0117】

以下の化合物は、適当なアミノピリジンまたはアニリンを用いて実施例16の製造で記載の方法に類似の方法で製造した。

【化25】



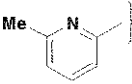
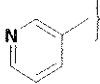
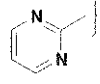
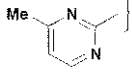
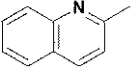
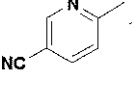
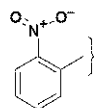
10

20

30

40

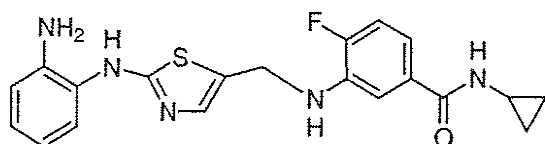
【表 5】

実施例 番号	R	名称	収率 %	LC/MS; (M+H) ⁺
36		N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{[2-(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	30	398
37		N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-3-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	46	384
38		N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	63	385
39		N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{[2-(4-メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	49	399
40		N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{[2-(キノリン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	56	434
41		3-{[2-(5-シアノ-ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-N-シクロプロピル-4-フルオロベンズアミド	69	412
42		N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-{[2-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	71	428

【 0 1 1 8 】

実施例 4 3

【 化 2 6 】



3 - { [2 - (2 - アミノ - フェニルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - ベンズアミド

実施例 4 2 の化合物 (2 6 m g , 0 . 0 6 m m o l) およびラネー / N i (2 6 m g) の T H F (1 . 5 m L) 懸濁液に、室温でヒドラジン (0 . 5 m L) を加えた。上記反応混合物を 3 0 分間 6 0 に加熱し、室温に冷却し、濾過し、E t O A c ですすいだ。濾液を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮し、シリカゲル (5 ~ 1 2 % M e O H / C H C l ₃ で溶離) で精製し、淡黄色の固形物として 3 - { [2 - (2 - アミノ - フェニルアミノ) -

10

20

30

40

50

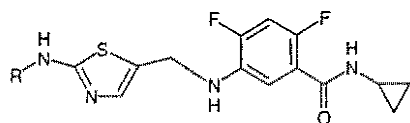
チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-N-シクロプロピル-4-フルオロベンズアミドを得た(6 mg, 25%)。

$(M+H)^+ = 398$.

【0119】

以下の化合物は、適当なアニリンを用いて実施例16の製造で記載の方法に類似の方法で製造した。

【化27】



10

【表6】

実施例 番号	R	名称	収率 %	LC/MS; $(M+H)^+$
44		N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-5-{{2-(キノリン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-ベンズアミド	69	452
45		5-{{2-(6-ブロモピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロベンズアミド	68	481
46		N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-5-{{2-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-ベンズアミド	50	500
47		5-{{2-(5-ブロモピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロベンズアミド	94	481

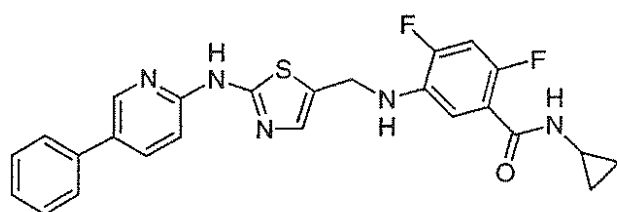
20

30

【0120】

実施例48

【化28】



40

N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-5-{{2-(5-フェニル-ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-ベンズアミド

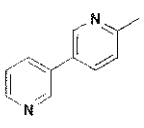
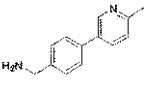
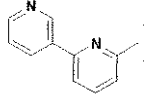
50

実施例 47 (96 mg, 0.20 mmol)、フェニルボロン酸 (31 mg, 0.3 mmol)、テトラキス(トリフェニル)ホスフィンパラジウム (4 mg) および 2 M K_2CO_3 水の混合物のトルエン/EtOH (1 mL / 1 mL) 混液を 3 回脱気し、アルゴンを流した。反応混合物を終夜 80 °C に加熱した。室温に冷却後、該混合物をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、水で洗浄した (2 × 5 mL)。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲル (1 ~ 3 % MeOH / $CHCl_3$ で溶離) で精製し、淡黄色の固形物として標題化合物を得た (40 mg, 40%)。

(M+H)⁺ = 478

実施例 49 および 50 の化合物は、実施例 48 の製造に類似の方法で実施例 47 の化合物から製造した。実施例 51 の化合物は、実施例 48 の製造に類似の方法で実施例 45 の化合物から製造した。

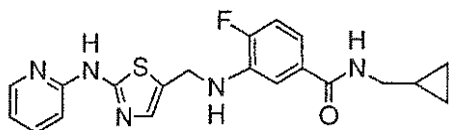
【表 7】

実施例 番号	R	名称	収率 %	LC/MS; (M+H) ⁺
49		5-{[2-([3,3']ビピリジニル-6-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-ベンズアミド	15	479
50		5-({2-[5-(4-アミノメチル-フェニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ)-N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-ベンズアミド	10	507
51		5-{[2-([3,3']ビピリジニル-6-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-N-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-ベンズアミド	15	479

【0121】

実施例 52

【化 29】



N-シクロプロピルメチル-4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド

ステップ A

2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボアルデヒド (1.0 g, 4.90 mmol, 化合物 1A) の塩化メチレン (20 mL) 懸濁液に、室温で 3-アミノ-4-フルオロ安息香酸 (0.95 g, 4.90 mmol)、TFA (5 mL) およびトリエチルシラン (1.71 mg, 14.7 mmol) を加えた。上記反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで減圧濃縮し、生じたスラリーをメタノールでトリチュレートし、淡黄色の固形物として 4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ

)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-安息香酸を得た(1.54 g, 91%)。

$(M+H)^+ = 345$.

【0122】

ステップ B

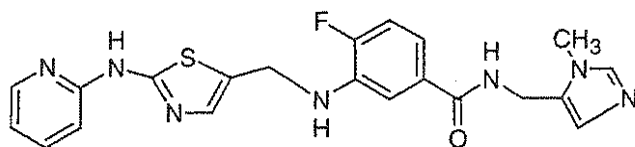
4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-安息香酸(35 mg, 0.10 mmol)のDMF(1 mL)溶液に、室温でシクロプロピルメチルアミン(14 mg, 0.20 mmol)を加え、続いてBOP試薬(53 mg, 0.12 mmol)を加えた。上記の反応混合物を2時間攪拌し、EtOAc(10 mL)で希釈し、10% NaHCO₃(3×5 mL)、および10% LiCl(5 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製し、灰白色の固形物として標題化合物を得た(33 mg, 83%)。

$(M+H)^+ = 398$.

【0123】

実施例 5 3

【化30】



4-フルオロ-N-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド

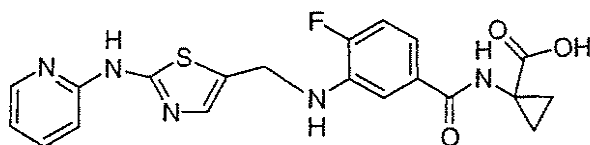
化合物52A(68.8 mg, 0.2 mmol)および5-アミノメチル-1-メチルイミダゾール・2HCl塩(40.0 mg, 0.22 mmol)のピリジン(0.5 mL)溶液に、トリエチルアミン(50 mg, 0.5 mmol)およびBOP試薬(100 mg, 0.23 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌後、該混合物を濃縮し、残渣を水で希釈した。固形物を集めて、水、MeOHで洗浄し、乾燥し、標題化合物を得た(70 mg, 80%)。

MS m/z 438 $(M+H)^+$.

【0124】

実施例 5 4

【化31】



1-(4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンゾイルアミノ)-シクロプロパンカルボン酸

ステップ A

化合物52Aを、実施例53の製造と類似の方法により1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸エチルエステルで処理し、1-(4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンゾイルアミノ)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステルを得た(収率95%)。

LC/MS; $(M+H)^+ = 456$.

【0125】

ステップ B

上記の化合物 54A (455 mg, 1 mmol) および 2N NaOH (5 mL) のエタノール (10 mL) 溶液を 2 時間還流した。室温に冷却後、該混合物を 1N HCl 溶液で酸性にし、固形物を集めて、水で洗浄し、乾燥し、1-(4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンゾイルアミノ)-シクロプロパンカルボン酸を得た (167 mg, 39%)。

MS m/z 428 (M+H)⁺.

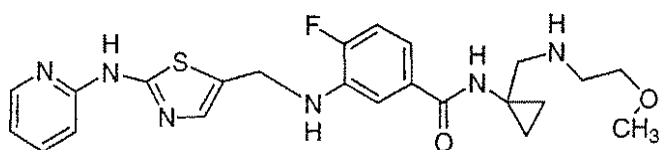
N-Fmoc-アミノシクロプロピルカルボン酸 (2.00 g, 6.19 mmol) の DCM (20 mL) および DMF (0.5 mL) 溶液に、室温でシュウ酸クロリド (2M DCM 溶液, 10 mL) 溶液を加えた。該混合物を 4 時間攪拌した。該混合物を濃縮し、残渣を THF (15 mL) に溶かし、NaBH₄ (470 mg, 12.4 mmol) を加えた。該混合物を 2 時間還流し、氷に注いだ。固形物を集めて、水で洗浄し、乾燥し、(1-N-Fmoc-アミノシクロプロピル)メタノールを得た (1.90 g, 100%)。

MS m/z 310 (M+H)⁺.

【0126】

実施例 55

【化 32】



4-フルオロ-N-{1-[(2-メトキシ-エチルアミノ)-メチル]-シクロプロピル}-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド

ステップ A

N-Fmoc-アミノシクロプロピルカルボン酸 (2.00 g, 6.19 mmol) の DCM (20 mL) および DMF (0.5 mL) 溶液に、室温でシュウ酸クロリド (2M DCM 溶液, 10 mL) 溶液を加えた。該混合物を 4 時間攪拌した。該混合物を濃縮し、残渣を THF (15 mL) に溶かし、NaBH₄ (470 mg, 12.4 mmol) を加えた。該混合物を 2 時間還流し、氷に注いだ。固形物を集めて、水で洗浄し、乾燥し、(1-N-Fmoc-アミノシクロプロピル)メタノールを得た (1.90 g, 100%)。

MS m/z 310 (M+H)⁺.

【0127】

ステップ B

N-Fmoc-アミノシクロプロピルカルボン酸 (2.00 g, 6.19 mmol) の DCM (20 mL) および DMF (0.5 mL) 溶液に、室温でシュウ酸クロリド (2M DCM 溶液, 10 mL) 溶液を加えた。4 時間攪拌後、該混合物を濃縮し、残渣を THF (15 mL) に溶かし、NaBH₄ (470 mg, 12.4 mmol) を加えた。生じた混合物を 2 時間還流し、次いで氷に注いだ。形成した固形物を集めて、水で洗浄し、乾燥し、(1-N-Fmoc-アミノシクロプロピル)メタノールを得た (1.9 g, 100%)。

MS m/z 310 (M+H)⁺.

【0128】

ステップ C

シュウ酸クロリド (2M DCM 溶液, 1.5 mL) 溶液に、-20 で DCM (5 mL)、続いて DMSO (0.5 mL) を加えた。10 分後、化合物 55B (309 mg, 1 mmol) の DCM (5 mL) 溶液を加えた。該混合物を室温まで加温し、次いで -20 まで再度冷却し、トリエチルアミン (0.5 mL) を加えた。生じた混合物

を室温まで加温し、1 N HCl 溶液で酸性にした。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、固形物として(1 - N - Fmoc - アミノシクロプロピル) - カルボアルデヒド(化合物 55C)を得た(145 mg, 47%)。

MS m/z 308 (M+H)⁺.

【0129】

ステップ D

上記アルデヒド 55C (140 mg, 0.46 mmol) およびメトキシエチルアミン(68 mg, 0.92 mmol)の酢酸/DCM (1:1, 5 mL)溶液を、室温で20分間攪拌し、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(120 mg, 0.566 mmol)を加えた。1時間後、溶媒を除き、残渣をNaHCO₃溶液で中和した。該混合物を酢酸エチル(3 × 10 mL)で抽出し、抽出物を乾燥し、濃縮した。残渣をTHFに溶かし、無水Boc(100 mg, 0.47 mmol)を加えた。該混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除き、残渣をカラムクロマトグラフ(SiO₂; EtOAc/ヘキサン = 1:1)で精製し、(1 - {tert - ブトキシカルボニル - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ} - メチル} - シクロプロピル) - カルバミン酸 9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステルを得た(130 mg, 60%)。

MS m/z 467 (M+H)⁺.

【0130】

ステップ E

化合物 55D (130 mg, 0.28 mmol)をDCM (2 mL)に溶かし、ピロリジン(0.1 mL)と共に室温で2時間攪拌した。揮発物を除き、残渣をMeOHでトリチュレートし、固形物を濾去した。濾過溶液を濃縮し、油状物として(1 - アミノ - シクロプロピルメチル) - (2 - メトキシエチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを得た(65 mg, 95%)。

MS m/z 245 (M+H)⁺.

【0131】

ステップ F

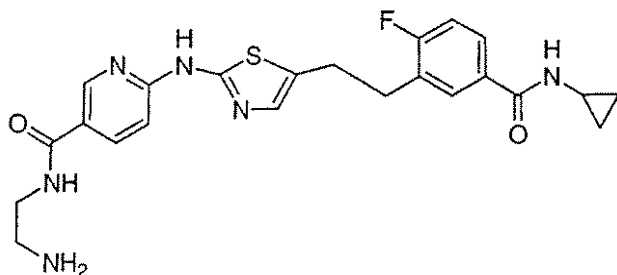
化合物 55Eを、実施例 53の製造と類似の方法で化合物 52Aとカップリングし、[1 - (4 - フルオロ - 3 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ} - ベンゾイルアミノ)シクロプロピルメチル] - (2 - メトキシエチル)カルバミン酸 tert - ブチルエステルを得た。この化合物を次いで室温で1時間TFA/ジクロロメタン(1:1)で処理した。反応混合物をNaHCO₃溶液で中和し、DCMで抽出した。有機層を濃縮し、標題化合物を得た(収率40%)。

MS m/z 471 (M+H)⁺.

【0132】

実施例 56

【化33】



N - (3 - アミノエチル) - 6 - {5 - [2 - (5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - チアゾール - 2 - イルアミノ} - ニコチンアミド

ステップ A

6 - アミノ - ニコチン酸エチル(2.5 g, 15 mmol)およびベンゾイルイソチ

オシアネート (2.45 g , 15 mmol) の混合物の THF (20 mL) 溶液を、4 時間 40 ℃ に加熱した。この混合物に室温で、ナトリウムエトキシド (2.04 g , 30 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液を加えた。生じた混合物を室温で 16 時間攪拌後、揮発物を減圧留去した。残渣を NH₄Cl 水中懸濁させ、形成した固形物を濾過して集め、水ですすぎ、乾燥し、白色の固形物として 6 - チオウレイド - ニコチン酸エチルエステルを得た (2.6 g , 収率 77%)。

LC/MS; (M+H)⁺ = 226.

【 0 1 3 3 】

ステップ B

上記化合物を方法 1 3 B に記載と類似の方法により化合物 1 3 A で処理し、6 - { 5 - [2 - (5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 - フルオロフェニル) - エチル] - チアゾール - 2 - イルアミノ } - ニコチン酸エチルエステルを得た。

LC/MS; (M+H)⁺ = 443

【 0 1 3 4 】

ステップ C

化合物 5 6 B の NaOH 水 (2 M , 2 mL) および MeOH (3 mL) 溶液を、5 時間 50 ℃ に加熱した。揮発物を減圧留去し、残渣を HCl (2 N) で pH 6 まで酸性にした。固形物を濾過して集め、H₂O ですすぎ、真空乾燥し、茶褐色の固形物として酸中間体を得た (39%)。この酸を次いで 1 9 D に類似の方法で標題化合物に変換した。

LC/MS; (M+H)⁺ = 469.

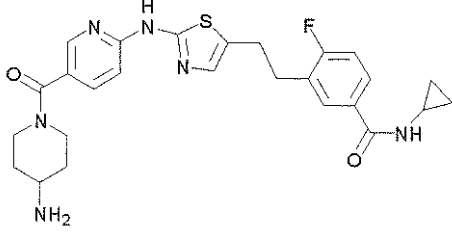
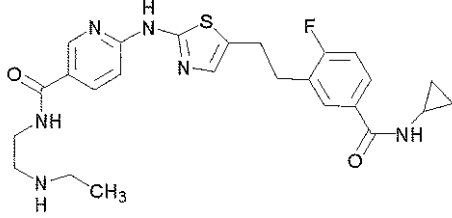
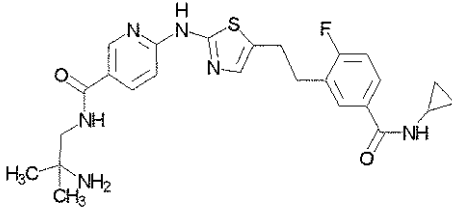
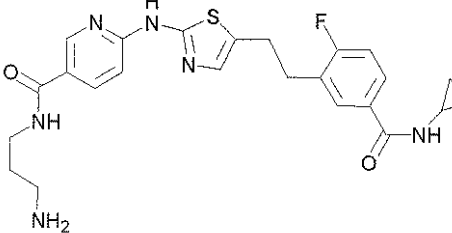
【 0 1 3 5 】

以下の化合物は、5 6 C に記載と類似の方法で化合物 5 6 B から製造した。

10

20

【表 8】

実施例 番号	構造	名称	LC/MS; (M+H) ⁺
57		3-(2-{2-[5-(4-アミノ-ピ ペリジン-1-カルボニル)- ピリジン-2-イルアミノ]- チアゾール-5-イル}-エ チル)-N-シクロプロピル -4-フルオロベンズアミ ド	509
58		6-{5-[2-(5-シクロプロピ ルカルバモイル-2-フル オロ-フェニル)-エチル]- チアゾール-2-イルアミ ノ}-N-(2-エチルアミノ- エチル)-ニコチンアミド	497
59		N-(2-アミノ-2-メチル-プ ロピル)-6-{5-[2-(5-シク ロプロピルカルバモイ ル-2-フルオロ-フェニ ル)-エチル]-チアゾール -2-イルアミノ}-ニコチ ンアミド	497
60		N-(3-アミノプロピ ル)-6-{5-[2-(5-シクロプ ロピルカルバモイル-2- フルオロ-フェニル)-エ チル]-チアゾール-2-イル アミノ}-ニコチンアミド	483

【0136】

実施例 6 1

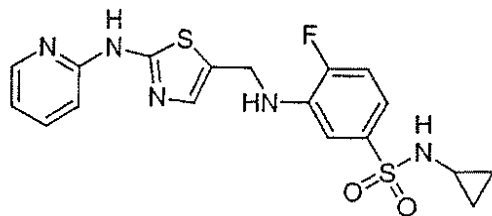
10

20

30

40

【化 3 4】



N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チア
ゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンゼンスルホンアミド
ステップ A

10

発煙硝酸 (8 mL) および濃 H_2SO_4 (16 mL) 溶液に、少量ずつ 4 - フルオロ
ベンゼンスルホニルクロリド (1.3 g , 6.7 mmol) を加えた。該混合物を室温
で 2 時間攪拌し、次いで砕いた氷 (60 g) に注ぎ、ジクロロメタン (2 x) で抽出した
。有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を - 40
に冷却した CH_2Cl_2 (30 mL) に溶かし、シクロプロピルアミン (388 mg ,
6.8 mmol) 、続いて DIPEA (8 mmol) を加えた。- 40 で 2 時間攪拌
後、該混合物を 5 % クエン酸溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、
シリカゲルのショートパッドに通し、減圧濃縮し、黄色の固形物として N - シクロプロピ
ル - 4 - フルオロ - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミドを得た (1.6 g , 92 %) 。

20

【 0 1 3 7 】

ステップ B

N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド (520 m
g , 2 mmol) および Pd / C (10 % , 100 mg) の混合物の EtOH 溶液を
終夜水素化した (1 気圧) 。該混合物をセライトのショートパッドで濾過し、減圧濃縮し
、アイボリー色の固形物として N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - アミノベンゼン
スルホンアミドを得た (440 mg , 95 %) 。

LC/MS; $(M+H)^+ = 231$.

【 0 1 3 8 】

ステップ C

30

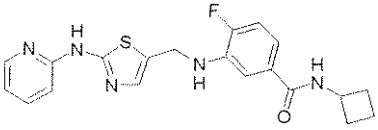
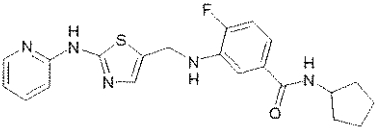
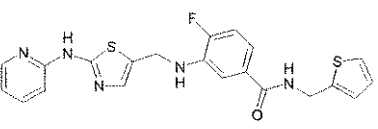
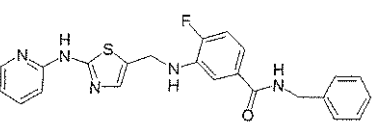
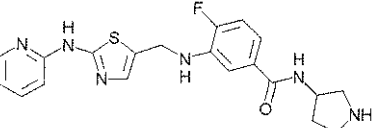
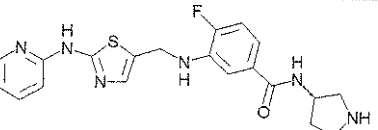
化合物 6 1 B を実施例 1 の製造と類似の方法で標題化合物に変換した。

LC/MS; $(M+H)^+ = 420$.

【 0 1 3 9 】

以下の化合物は、t - Boc 保護したアミンを経由して実施例 5 3 または方法 1 9 D の
製造と類似の方法で、酸 5 2 A から製造した。

【表 9】

実施例 番号	構造	名称	収率 %	LC/MS (M+H) ⁺
62		N-シクロブチル-4-フルオ ロ-3-{{2-(ピリジン-2-イル アミノ)-チアゾール-5-イル メチル}-アミノ}-ベンズア ミド	75	398
63		N-シクロペンチル-4-フル オロ-3-{{2-(ピリジン-2-イ ルアミノ)-チアゾール-5-イ ルメチル}-アミノ}-ベンズ アミド	68	412
64		4-フルオロ-3-{{2-(ピリジン -2-イルアミノ)-チアゾール -5-イルメチル}-アミノ}-N- チオフエン-2-イルメチル ベンズアミド	86	440
65		N-ベンジル-4-フルオロ -3-{{2-(ピリジン-2-イルア ミノ)-チアゾール-5-イルメ チル}-アミノ}-ベンズアミ ド	85	452
66		R-4-フルオロ-3-{{2-(ピリジ ン-2-イルアミノ)-チアゾー ル-5-イルメチル}-アミ ノ}-N-ピロリジン-3-イル- ベンズアミド	79	431
67		S-4-フルオロ-3-{{2-(ピリジ ン-2-イルアミノ)-チアゾー ル-5-イルメチル}-アミ ノ}-N-ピロリジン-3-イル- ベンズアミド	65	431

10

20

30

40

【表 10】

実施例 番号	構造	名称	収率 %	LC/MS (M+H) ⁺
68		4-フルオロ-3-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-N-ピリジン-2-イルメチルベンズアミド	76	435
69		4-フルオロ-3-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-N-ピリジン-3-イルメチルベンズアミド	64	435
70		4-フルオロ-3-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-N-ピリジン-4-イルメチルベンズアミド	65	435
71		4-フルオロ-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-ベンズアミド	66	475
72		4-フルオロ-3-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド	60	441
73		N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-フルオロ-3-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル}-アミノ}-ベンズアミド	73	415

10

20

30

40

【表 1 1】

実施例 番号	構造	名称	収率 %	LC/MS (M+H) ⁺
74		4-フルオロ-N,N-ジメチル -3-{{[2-(ピリジン-2-イルア ミノ)-チアゾール-5-イルメ チル]-アミノ}-ベンズアミ ド	80	372
75		(4-フルオロ-3-{{[2-(ピリジ ン-2-イルアミノ)-チアゾー ル-5-イルメチル]-アミノ}- フェニル)-(4-メチル-ピペ ラジン-1-イル)-メタノン	80	427
76		4-フルオロ-N-ピペリジン -4-イルメチル-3-{{[2-(ピリ ジン-2-イルアミノ)-チアゾ ール-5-イルメチル]-アミ ノ}-ベンズアミド	50	441
77		(4-フルオロ-3-{{[2-(ピリジ ン-2-イルアミノ)-チアゾー ル-5-イルメチル]-アミノ}- フェニル)-ピペラジン-1-イ ル-メタノン	60	413
78		4-フルオロ-N-(3-ピペリジ ン-1-イル-プロピル)-3-{{[2-(ピリジン-2-イル アミノ)-チアゾール-5-イル メチル]-アミノ}-ベンズア ミド	76	469
79		4-フルオロ-3-{{[2-(ピリジン -2-イルアミノ)-チアゾール -5-イルメチル]-アミ ノ}-N-(3-ピロリジン-1-イ ル-プロピル)-ベンズアミド	80	455

10

20

30

40

【表 1 2】

実施例 番号	構造	名称	収率 %	LC/MS (M+H) ⁺
80		N-(3-シクロヘキシルアミノ-プロピル)-4-フルオロ-3-{{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	65	483
81		N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4-フルオロ-3-{{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	85	429
82		4-フルオロ-N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-3-{{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	70	471
83		4-フルオロ-N-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-{{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	86	485
84		4-フルオロ-N-プロパー 2-インイル-3-{{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	88	381
85		4-フルオロ-3-{{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-N-(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-ベンズアミド	80	469

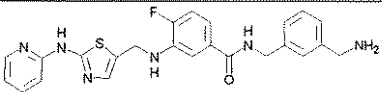
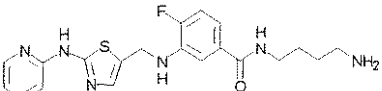
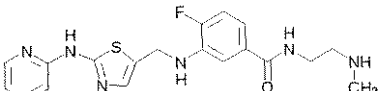
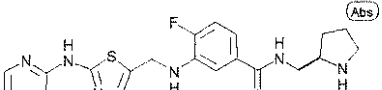
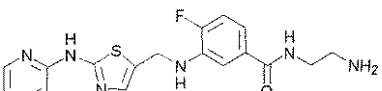
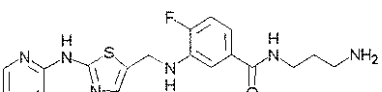
10

20

30

40

【表 13】

実施例 番号	構造	名称	収率 %	LC/MS (M+H) ⁺
86		N-(3-アミノメチル-ベンジル)-4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	60	463
87		N-(4-アミノ-ブチル)-4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	70	401
88		4-フルオロ-N-(2-メチルアミノ-エチル)-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	70	401
89		4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-N-ピロリジン-2-イルメチル-ベンズアミド	75	427
90		N-(2-アミノ-エチル)-4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	86	397
91		N-(3-アミノ-プロピル)-4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	80	421

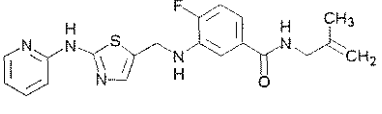
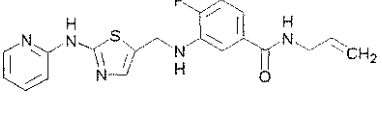
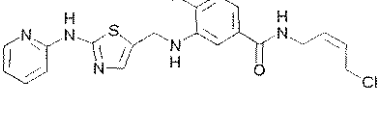
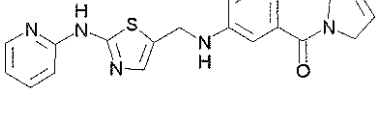
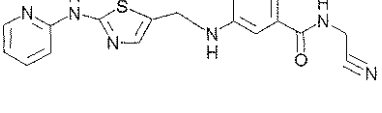
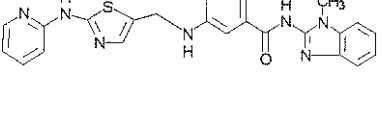
10

20

30

40

【表 1 4】

実施例 番号	構造	名称	収率 %	LC/MS (M+H) ⁺
92		4-フルオロ-N-(2-メチル-ア リル)-3-{[2-(ピリジン-2-イ ルアミノ)-チアゾール-5-イ ルメチル]-アミノ}-ベンズ アミド	77	398
93		N-アリル-4-フルオロ -3-{[2-(ピリジン-2-イルア ミノ)-チアゾール-5-イルメ チル]-アミノ}-ベンズアミ ド	75	384
94		N-(4-クロロ-2-ブテニル)-4- フルオロ-3-{[2-(ピリジン -2-イルアミノ)-チアゾール -5-イルメチル]-アミノ}-ベ ンズアミド	34	432
95		(2,5-ジヒドロ-ピロール-1- イル)-(4-フルオロ-3-{[2-(ピ リジン-2-イルアミノ)-チア ゾール-5-イルメチル]-アミ ノ}-フェニル)-メタノン	30	396
96		N-シアノメチル-4-フルオ ロ-3-{[2-(ピリジン-2-イル アミノ)-チアゾール-5-イル メチル]-アミノ}-ベンズア ミド	19	383
97		4-フルオロ-N-(1-メチル -1H-ベンゾイミダゾール-2- イル)-3-{[2-(ピリジン-2-イ ルアミノ)-チアゾール-5-イ ルメチル]-アミノ}-ベンズ アミド	85	474

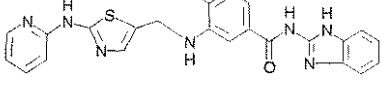
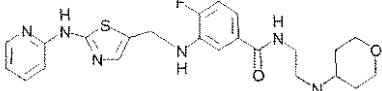
10

20

30

40

【表 15】

実施例 番号	構造	名称	収率 %	LC/MS (M+H) ⁺
98		N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	77	460
99		4-フルオロ-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-N-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-エチル]-ベンズアミド	60	471

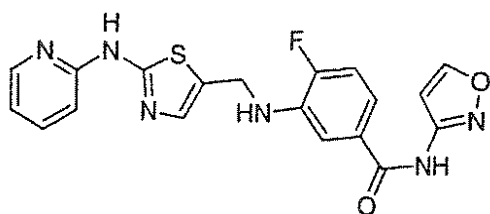
【0140】

以下の化合物は、実施例18の製造に類似の方法で、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸を代わりに用いて製造した。

【0141】

実施例100

【化35】



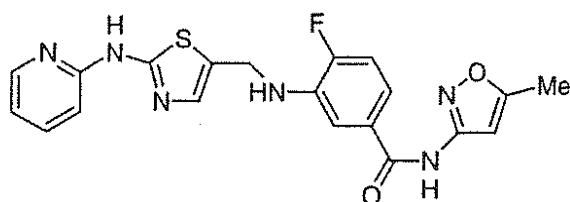
4-フルオロ-N-イソキサゾール-3-イル-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド

LC/MS; (M+H)⁺ = 411

【0142】

実施例101

【化36】



4-フルオロ-N-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-3-{[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド

LC/MS; (M+H)⁺ = 425

【 0 1 4 3 】

以下の化合物は、実施例 5 2 の製造に類似の方法で、2, 4 - ジフルオロ 5 - アミノ安息香酸を代わりに用いて製造した。

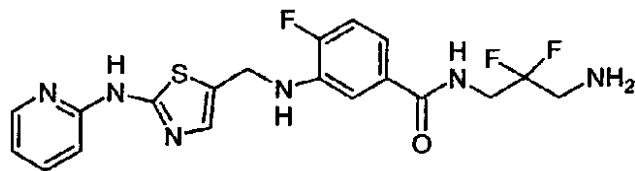
【表 1 6】

実施例 番号	構造	名称	収率 %	LC/MS (M+H) ⁺
102		2,4-ジフルオロ-N-(2-メトキシ-エチル)-5-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	60	420
103		2,4-ジフルオロ-N-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-5-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	69	450
104		2,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-5-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	59	406
105		R-2,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-プロピル)-5-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	55	420
106		S-2,4-ジフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-プロピル)-5-{{2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド	59	420

【 0 1 4 4 】

実施例 1 0 7

【化 3 7】



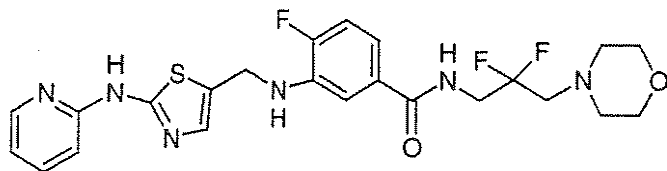
N - (3 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロ - プロピル) - 4 - フルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - ベンズアミド
 4 - フルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - 安息香酸 (化合物 5 2 A , 21 mg , 0.06 mmol) および
 HATU (38 mg , 0.1 mmol) の混合物の DMF (0.2 mL) および THF
 (0.4 mL) の混液に、2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - プロパンジアミン (引用文献
 Tetrahedron, 8617, 1994) (60 mg , 0.54 mmol) および DIPEA (26 mg ,
 0.2 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2
 で希釈し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュ
 カラムクロマトグラフィ [シリカゲル , 5 % (NH_3 / MeOH (2 M)) / EtOAc]
 で精製し、白色の固形物として標題化合物を得た (17 mg , 65 %) 。

LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 437$.

【 0 1 4 5 】

実施例 1 0 8

【化 3 8】



N - (2 , 2 - ジフルオロ - 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 4 - フルオロ - 3 -
 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } -
 ベンズアミド

ジヒドロフラン (35 mg , 0.5 mmol) の MeOH (1.5 mL) 溶液を、 -
 78 で溶液が青色に変わるまでオゾンで処理した。アルゴン将该溶液に通し、過剰のオ
 ゾンを除いた。該溶液を 0 に加温し、N - (3 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロ - プロピ
 ル) - 4 - フルオロ - 3 - { [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イ
 ルメチル] - アミノ } - ベンズアミド (実施例 1 0 7) (12 mg , 0.027 mmol))、
 続いて $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (84 mg) を 3 時間かけて加えた。該混合物を
 CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。
 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ [シリカゲル , 1 % (NH_3 / MeOH (2 M)) /
 EtOAc] で精製し、白色の固形物として標題化合物を得た (7 mg , 51 %) 。

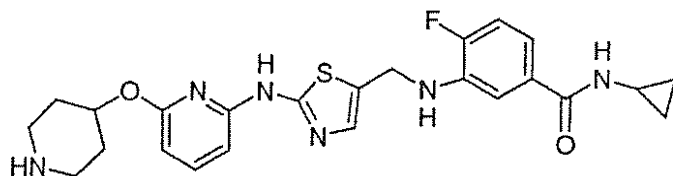
LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 507$.

^1H NMR (CD_3OD) : 2.47 (m , 4H) ; 2.66 (t , 2H , $J=13.7$ Hz) ; 3.53 (m , 4H) ; 3.80 (t ,
 2H , $J=14.3$ Hz) ; 4.48 (s , 2H) ; 6.78 (m , 1H) ; 6.86 (d , 1H , $J= 8.25$ Hz) ; 7.0 (m , 2
 H) ; 7.15 (s , 1H) ; 7.23 (m , 1H) ; 7.54 (m , 1H) , 8.15 (d , 1H , $J= 4.4$ Hz) .

【 0 1 4 6 】

実施例 1 0 9

【化 3 9】



N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - ({ 2 - [6 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - イルメチル } - アミノ) - ベンズアミド

10

ステップ A

2 - ブロモ - 6 - アミノ - ピリジン は、実施例 1 9 の製造と類似の方法で、3 - { [2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - ベンズアミドに変換した。

【 0 1 4 7 】

ステップ B

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 m g , 0 . 5 m m o l) のジオキサン (2 m L) 溶液に、室温で Na H (鉱油中 6 0 % , 0 . 6 m m o l) を加えた。該混合物を室温で 1 5 分間攪拌後、化合物 1 0 9 A (2 5 m g , 0 . 0 5 4 m m o l) および Cu 末 (1 5 m g) を加えた。生じた混合物を 2 0 分間栓をしたチューブ中 1 7 0 に加熱した。室温に冷却後、該混合物を Et O A c で希釈し、セライトのショートパッドで濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル , 2 0 % Et O A c / C H ₂ C l ₂ から 1 0 0 % Et O A c) で精製し、ベージュ色の固形物としてカップリングした中間体 (1 5 m g , 収率 5 8 %) を得て、3 0 % T F A / C H ₂ C l ₂ (3 m L) で 3 0 分間処理した。揮発物を除去し、残渣をプレパラティブ H P L C で精製し、白色の固形物として標題化合物を得た (7 m g , 収率 4 7 %) 。

20

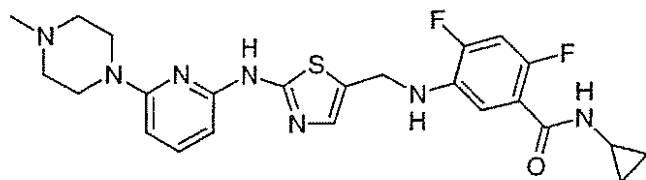
LC/MS; (M+H)⁺ = 483.

【 0 1 4 8 】

実施例 1 1 0

30

【化 4 0】



N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ({ 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - イルメチル } - アミノ) - ベンズアミド

40

5 - { [2 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミノ } - N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンズアミド (9 6 m g , 0 . 2 0 m m o l) の無溶媒の N - メチルピペラジン (0 . 4 m L) 混合物を、5 時間栓をしたチューブ中 1 2 0 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、塩化メチレン (5 m L) で希釈し、水 (2 × 5 m L) で洗浄した。有機層を Na ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮し、残渣をシリカゲル (2 ~ 1 0 % M e O H / C H ₃ C l で溶離) で精製し、淡黄色の固形物として標題化合物を得た (5 3 m g , 5 5 %) 。

(M+H)⁺ = 500.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12 C S P
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14

- (72)発明者 ロバート・エム・ボージレリ
アメリカ合衆国 1 8 9 3 8 ペンシルベニア州ニュー・ホープ、リバーウッズ・ドライブ 2 2 2 番
- (72)発明者 ジョン・エス・トカースキー
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンスストン、ウォーカー・ドライブ 1 1 番
- (72)発明者 ラジーブ・エス・ビデ
アメリカ合衆国 0 8 5 5 0 ニュージャージー州プリンスストン・ジャンクション、ホーソーン・ドライブ 2 2 番
- (72)発明者 ジェン・ピーター
アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、ウッド・レイン・ロード 3 番
- (72)発明者 リアン・キアン
アメリカ合衆国 0 8 5 2 5 ニュージャージー州ホープウェル、コベントリー・レイン 1 1 番
- (72)発明者 ジェン・ウェイ・カイ
アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州ベル・ミード、ヒルズ・ドライブ 3 6 番

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 2 2 8 4 2 (J P , A)
国際公開第 9 9 / 0 6 5 8 8 4 (W O , A 1)
国際公開第 0 0 / 0 4 9 0 1 5 (W O , A 1)
特開平 0 8 - 0 4 1 0 0 8 (J P , A)
G. FERRAND, Synthese et proprietes pharmacologiques de derives aminothiazoliques, Eur. J. Med. Chem., 1 9 7 5 年, 10(6), 549-556

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 277/20
A61K 31/426
A61K 31/4439
A61K 31/4545
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61K 31/506
A61K 31/5377
A61K 45/00
A61P 35/00
A61P 43/00
C07D 277/42
C07D 417/12

C07D 417/14
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)