(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2013-502429

(P2013-502429A)

(43)公表日　平成25年1月24日(2013.1.24)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 239/42	(2006.01)	C07D 239/42	Z	4C063
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00		4C065
A61P 37/02	(2006.01)	A61P 37/02		4C072
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	4C084
A61P 35/02	(2006.01)	A61P 35/02		4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 264 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-525664 (P2012-525664)
(86)(22)出願日　平成22年8月18日 (2010.8.18)
(85)翻訳文提出日　平成24年4月17日 (2012.4.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2010/045876
(87)国際公開番号　WO2011/022473
(87)国際公開日　平成23年2月24日 (2011.2.24)
(31)優先権主張番号　61/235,316
(32)優先日　平成21年8月19日 (2009.8.19)
(33)優先権主張国　米国 (US)

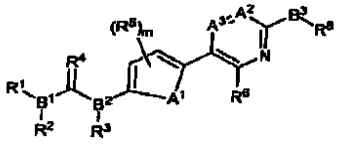
(71)出願人　508278239
アムビト　ビオスシエンセス　コルポラチオン
アメリカ合衆国　９２１２１　カリフォルニア州　サン　ディエゴ　ソルレント　バルレイ　ボウレバルド　４２１５
(74)代理人　100080791
弁理士　高島　一
(74)代理人　100125070
弁理士　土井　京子
(74)代理人　100136629
弁理士　鎌田　光宜
(74)代理人　100121212
弁理士　田村　弥栄子

最終頁に続く

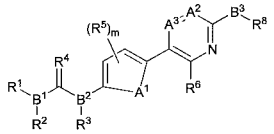
(54)【発明の名称】ビアリール化合物及びその使用方法

(57)【要約】

本明細書では、ＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ媒介性疾患を治療するための化合物を提供する。さらに、該化合物を含む医薬組成物、並びに該化合物及び組成物の使用方法も提供する。



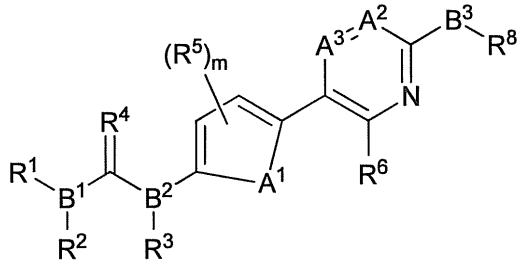
(I)



I

【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



Ｉ

を有する化合物又はその医薬上許容される塩であって、式中：
Ｒ[1]は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＲ[9]基から選択され、ここで、各Ｒ[9]は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、－Ｒ[u]Ｎ（Ｒ[y]）（Ｒ[z]）、－Ｒ[u]Ｓ（Ｏ）[n]Ｒ[x]、－Ｒ[u]Ｃ（Ｏ）ＯＲ[x]及び－Ｒ[u]ＯＣ（Ｏ）Ｒ[x]から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
Ｒ[2]及びＲ[3]は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はアミノであり；
Ｒ[4]は、Ｏ、Ｓ、Ｎ－ＣＮ又はＮ－ＮＯ[2]であり；
Ｂ[1]は、Ｎ又はＣＲ[2a]であり；
Ｂ[2]は、Ｎ又はＣＲ[3a]であり；
Ｒ[2a]及びＲ[3a]は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル又はアミノであり；
Ｒ[5]は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、－Ｒ[u]Ｎ（Ｒ[y]）（Ｒ[z]）、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
Ｒ[6]は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシアルキル、－Ｒ[u]Ｎ（Ｒ[y]）（Ｒ[z]）、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
Ｂ[3]は、Ｏ、ＮＲ[7]又はＣＲ[7a]Ｒ[7a]であり；
Ｒ[7]は、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；
各Ｒ[7a]は、独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；
Ａ[2]及びＲ[8]は、以下から選択され：
ａ）Ｒ[8]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－Ｒ[u]ＯＲ[x]、－Ｒ[u]Ｎ（Ｒ[y]）（Ｒ[z]）、－Ｒ[u]Ｓ（Ｏ）[n]Ｎ（Ｒ[y]）（Ｒ[z]）、－Ｒ[u]Ｓ（Ｏ）[n]Ｒ[x]、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつＡ[2]は、Ｎ、ＣＨ又はＣＲ[10]であるか、或いは、
ｂ）Ａ[2]は、Ｃであり、かつＲ[8]はＡ[2]と一緒になって、５～７員の置換又は非置換の複素環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ

基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、それぞれ、１～６、１～３、１、２又は３個のＱ^{1}基で置換されていてもよく、Ｑ^{1}は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Ｑ及びＱ^{1}基は、それぞれ、１～８、１～６、１～５、１～３、１、２又は３個のＱ^{2}基で置換されていてもよく、Ｑ^{2}は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

各Ｒ^{u}は、独立して、アルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン又は直接結合であり；

各Ｒ^{x}は、独立して、水素、ハロアルキル、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

各Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、

（ｉｉ）Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１、２、３、４又は５個のハロ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル又はアルキニル基で置換されていてもよく；

Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}、ＮＲ^{9a}、Ｓ、Ｏ、ＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}、ＣＲ^{9a}＝Ｎ又はＮ＝Ｎであり；

Ａ^{3}は、Ｎ、ＣＨ又はＣＲ^{10}であり；

各Ｒ^{9a}は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}又はアルコキシであり；

Ｒ^{10}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｒ^{u}ＯＲ^{x}、－Ｒ^{u}ＯＲ^{x}ＯＲ^{x}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}、アリール、ヘテロシクリル、又はアゾールでないヘテロアリールであり；

Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルであるか、或いは、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ及びハロアルキルから選択され；

Ｒ^{9a}及びＲ^{10}は、それぞれ、１～８、１～６、１～５、１、２又は３個のＱ^{1}基で置換されていてもよく、Ｑ^{1}は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

ｎは、０～２であり；

ｍは、０～２であり；かつ

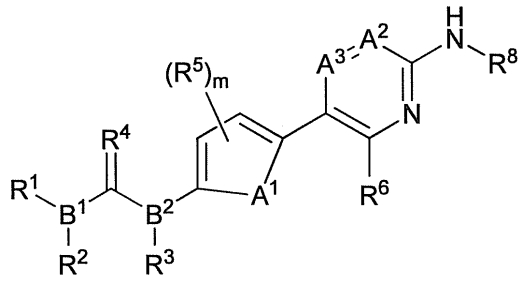
該化合物は、

ａ）Ａ^{2}がＮであり、Ｂ^{3}がＮＨであり、Ｒ^{1}がフェニルであり、Ａ^{1}がＣＨ＝ＣＨであり、かつＲ^{8}がＨである場合には、Ｒ^{6}はアミノではなく；

ｂ）Ｒ^{1}がチエニルであり、Ｂ^{1}がＣＨであり、Ａ^{2}がＮであり、Ｂ^{3}がＮＨであり、Ａ^{1}がＣＨ＝ＣＨであり、かつＲ^{8}がＨである場合には、Ｒ^{6}はアミノではなく；かつ

ｃ）Ｒ^{1}がピラゾール－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］

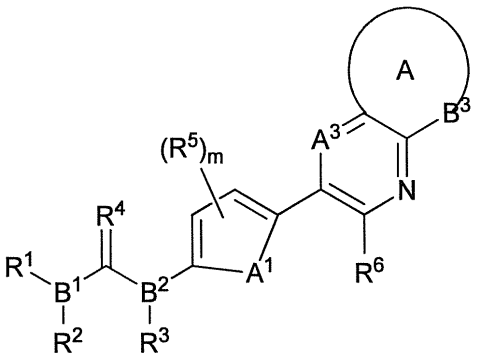
ピラゾール－３－イル又はピリジニルである場合には、Ｂ^{2}はＣＨではなく、かつ
ｄ）Ｒ^{1}がピペラジニルである場合には、Ｂ^{1}はＣＨではない、
ように選択される、
化合物又はその医薬上許容される塩。
【請求項２】
式ＩＩ：
【化２】



ＩＩ

を有し、式中：
Ｒ^{1}は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＲ^{9}基から選択され、ここで、各Ｒ^{9}は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル及びシクロアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル及びシクロアルキル基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル及び－Ｒ^{u}ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{x}から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、ハロアルキル又はアルキルであり；
Ｒ^{4}は、Ｏ又はＳであり；
Ｂ^{1}は、Ｎ又はＣＲ^{2a}であり；
Ｂ^{2}は、Ｎ又はＣＲ^{3a}であり；
Ｒ^{2a}及びＲ^{3a}は、それぞれ独立して、水素、ハロ又はアルキルであり；
Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}、Ｓ又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり；
Ｒ^{5}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル又はアルコキシであり；
Ｒ^{6}は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル又はアルコキシであり；
Ａ^{2}及びＲ^{8}は、以下から選択され；
ａ）Ｒ^{8}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－Ｒ^{u}ＯＲ^{x}、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつＡ^{2}は、Ｎ、ＣＨ又はＣＲ^{10}であるか、或いは、
ｂ）Ａ^{2}はＣであり、かつＲ^{8}はＡ^{2}と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；
Ｒ^{8}は、１、２又は３個のＱ^{1}基で置換されていてもよく、Ｑ^{1}は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Q及びQ[1]基は、それぞれ、１～６、１～５、１、２又は３個のQ[2]基で置換されていてもよく、Q[2]は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；
各R[u]は、独立して、アルキレン又は直接結合であり；
各R[x]は、独立して、水素又はアルキルであり；
各R[y]及びR[z]は、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：
（ｉ）R[y]及びR[z]は、それぞれ独立して、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るか、或いは、
（ｉｉ）R[y]及びR[z]は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１、２、３、４又は５個のアルキル基で置換されていてもよく；
A[3]は、N、CH又はCR[10]であり；
R[9a]は、水素、ハロ又はアルキルであり；
各R[10]は、独立して、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、－R[u]N（R[a]）（R[b]）、－R[u]S（O）[n]R[x]又は－C（O）N（R[y]）（R[z]）であり；
nは、０～２であり；
mは、０～２である、
請求項１記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
【請求項３】
式ＩＩＩ：
【化３】



ＩＩＩ

を有し、式中：
R[1]は、置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR[9]基から選択され、ここで、各R[9]は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル及びシクロアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ及びシクロアルキル基は、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
R[2]及びR[3]は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；
B[1]は、N又はCR[2a]であり；
B[2]は、N又はCR[3a]であり；
R[2a]及びR[3a]は、それぞれ独立して、水素、ハロ又はアルキルであり；
R[4]は、O又はSであり；
A[1]は、N＝CR[9a]、S　CR[9a]＝CR[9a]又はCR[9a]＝Nであり；
R[5]は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル又はアルコキシであり；
R[6]は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアル

キル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル又はアルコキシであり；

B^3は、NR^7であり；

R^7は、水素又はアルキルであり；

A環は、５～７員のヘテロシクリルであって、１、２又は３個のＱ基で置換されていてもよく、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

各Ｑは、１、２又は３個のQ^2基で置換されていてもよく、Q^2は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

A^3は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であり；

R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；

R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uOR^x$、$-R^uOR^xOR^x$、$-R^uS(O)_nR^x$又は$-C(O)N(R^y)(R^z)$であって、R^uは、直接結合又はアルキレンであり、かつR^a及びR^bは、それぞれ水素であり；

各R^xは、独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、

（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１、２、３、４又は５個のハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル又はアルキニル基で置換されていてもよく；

ｎは、０～２であり；かつ

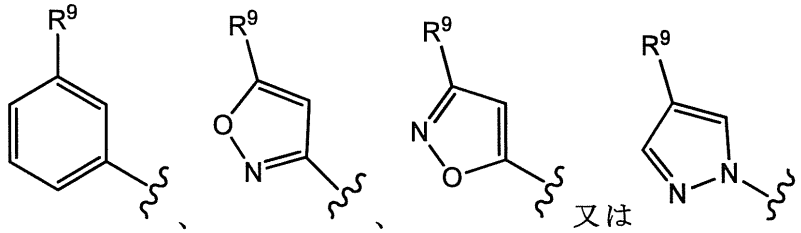
ｍは、０～２である、

請求項１又は２記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項４】

R^1が、

【化４】

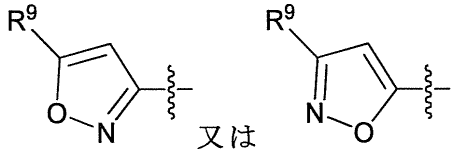


であって、式中、R^9は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルは、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい、請求項１乃至３のいずれか一項記載の化合物。

【請求項５】

R^1が、

【化５】



であって、式中、Ｒ^{9}は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルは、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい、請求項１乃至３のいずれか一項記載の化合物。

【請求項６】

Ｒ^{1}が置換されていてもよいフェニルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１又は２個のＲ^{9}基から選択され、Ｒ^{9}はハロ又はアルキルであり、該アルキルは、ハロ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい、請求項１乃至３のいずれか一項記載の化合物。

【請求項７】

Ｒ^{4}がＯである、請求項１乃至６のいずれか一項記載の化合物。

【請求項８】

Ｒ^{5}がハロである、請求項１乃至７のいずれか一項記載の化合物。

【請求項９】

Ｒ^{6}が、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシである、請求項１乃至８のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１０】

Ｒ^{8}が、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル又はヘテロシクリルアルケニルであって、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルは、１～５又は１又は２個のアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ又はハロ基で置換されていてもよい、請求項１乃至２及び４乃至９のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１１】

Ｂ^{3}がＮＨであり、かつＲ^{8}が水素である、請求項１乃至２及び４乃至１０のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１２】

Ｒ^{8}がＡ^{2}と一緒になって、５～７員のヘテロシクリルを形成し、これは、アルキル、ヒドロキシアルキル又はオキソで置換されていてもよい、請求項１乃至３のいずれか一項記載の化合物。

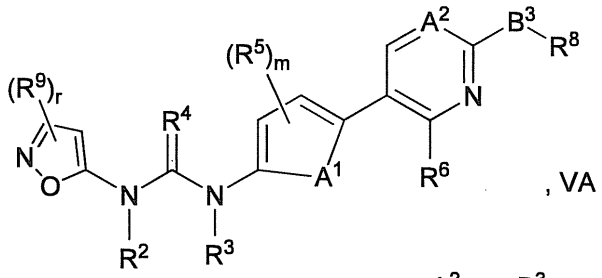
【請求項１３】

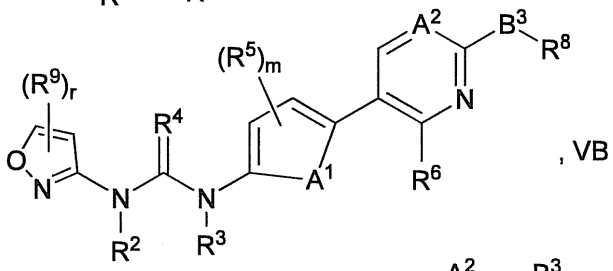
Ａ^{1}が、Ｎ＝ＣＨ、ＣＨ＝ＣＨ又はＣＨ＝Ｎである、請求項１乃至１２のいずれか一項記載の化合物。

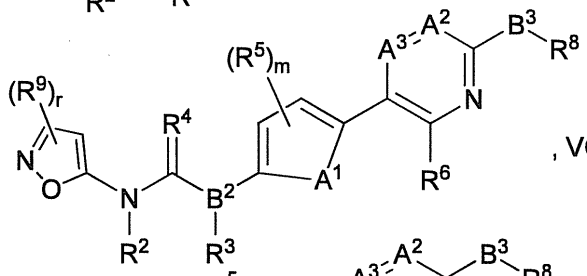
【請求項１４】

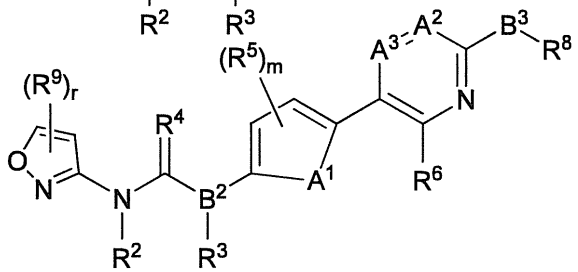
化合物が、式ＶＡ、ＶＢ、ＶＣ又はＶＤ：

【化６】


, VA


, VB


, VC 又は


VD

を有し、式中：

Ａ[1]は、Ｎ＝ＣＲ[9a]、Ｓ、ＣＲ[9a]＝Ｎ又はＣＲ[9a]＝ＣＲ[9a]であり；

Ｒ[2]は、水素又はアルキルであり；

Ｂ[2]は、Ｎ又はＣＲ[3a]であり；

Ｒ[3a]は、水素、ハロ又はアルキルであり；

Ｒ[3]は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

Ｒ[4]は、Ｏ又はＳであり；

Ｒ[5]は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

Ｒ[6]は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

Ｂ[3]は、Ｏ、ＮＨ又はＣＨ$_2$であり；

Ａ[2]及びＲ[8]は、以下から選択され：

ａ）Ｒ[8]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル又はヘテロシクリルアルケニルであって、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルは、１～６、１～５、１又は２個のアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル又はハロ基で置換されていてもよく、かつＡ[2]は、Ｎ、ＣＨ又はＣＲ[10]であるか、或いは、

ｂ）Ａ[2]はＣであり、かつＲ[8]はＡ[2]と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、これは、アルキル、ヒドロキシアルキル又はオキソで置換されていてもよく；

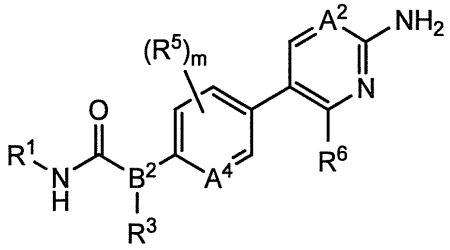
Ｒ[9]はアルキルであって、該アルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミド、シアノ、－R^{u}S（O）$_{n}R^{x}$、－C（O）N（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}N（R^{a}）（R^{b}）、－R^{u}OR^{x}又は－R^{u}OR^{x}OR^{x}であり、
R^{u}はアルキレンであり、
R^{a}及びR^{b}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、
R^{y}及びR^{z}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであって、該アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それぞれ、１、２、３、４又は５個のハロ又はアルキルで置換されていてもよく；
A^{3}は、N、CH又はCR^{10a}であり；
R^{10a}は、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
ｎは、０～２であり；
ｍは、０又は１であり；かつ
ｒは、１又は２である、
請求項１乃至３のいずれか一項記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項１５】

化合物が、式ＸＩＩ：

【化７】



ＸＩＩ

を有し、式中：
R^{1}は、置換イソオキサゾリルであって、該置換基は、１又は２個のR^{9}基から選択され、ここで、少なくとも１つのR^{9}は、分枝アルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであって、第２の任意選択のR^{9}基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、ヒドロキシ、アルキル　ハロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ及びシクロアルキルから選択される１又は２個の基で置換されていてもよく；
B^{2}は、N又はCR^{3a}であり；
R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；
R^{3}は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；
A^{4}は、N又はCR^{9a}であり；
R^{5}は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；
A^{2}は、N、CH又はCR^{10}であり；
R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
ｍは、０又は１であり；
R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ又はアミドである、
請求項１乃至３のいずれか一項記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項１６】

化合物が以下から選択される、請求項１記載の化合物又はその医薬上許容される塩：
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－［４－（６－アミノ－５－シアノピリジン－３－イル）－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３－（２－ヒドロキシエチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（５－シアノ－６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［６－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリジン－３－イル］－フェニル｝尿素、
１－（４－（６－アミノ－５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（４－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（４－（６－アミノ－５－（モルホリノメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－クロロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－クロロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－［３，３’］ビピリジニル－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
１－（５－（６－アミノピリジン－３－イル）チオフェン－２－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（１，２，３，５－テトラヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）フェニル）尿素、
１－（４－（６－アミノ－５－（（２－ヒドロキシエトキシ）メチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－２’－メチル－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－４’－メチル－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－ｔ

ｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（２－フルオロ－４－（６－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（３－モルホリノプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－１－メチル尿素
５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素
５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
４－（２－（５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
４－（２－（５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート、
１－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
４，４－（２－（５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート、
１－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）－３－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
４－（２－（５－（４－（３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート、

１－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝尿素、
Ｎ－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝－尿素、
１－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－２－メトキシ－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素、
１－（４－（２－アミノ－４－メチルピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－［４－（２－アミノ－４－メトキシピリミジン－５－イル）－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（モルホリノメチル）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、
１－［５－（２－フルオロ－１－フルオロメチル－１－メチルエチル）イソオキサゾール－３－イル］－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）ピリミジン－５－イル］フェニル｝尿素、
１－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝－３－［５－（１－トリフルオロメチル－シクロプロピル）－イソオキサゾール－３－イル］尿素、
１－（４－（２－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素、
１－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－３－（４－（２－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（３－モルホリノプロピル）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－メトキシエチルアミノ）ピリミジン－５－イル］－フェニル｝尿素、
１－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛５－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）ピリミジン－５－イル］－ピリジン－２－イル｝尿素、

１－（５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－［５－（２－シクロプロピルアミノピリミジン－５－イル）－ピリジン－２－イル］－尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素、
Ｎ－（５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メトキシフェニル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メトキシフェニル）－３－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）尿素、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）プロパンアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（６’－アミノ－［３，３’－ビピリジン］－６－イル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（５－（２－アミノピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）尿素、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ

－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）尿素、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミドと、２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド化合物（１：１）、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－シアノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（６－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
１－（６’－アミノ－［３，３’－ビピリジン］－６－イル）－３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
２－（４－（５－アミノ－６－メチルピラジン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
３－アミノ－６－（４－（２－（（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピラジン－２－カルボキサミド、
２－（４－（６－アミノ－５－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イリデン）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（６－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，６－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３

－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－メトキシピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メトキシピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－シクロブチルイソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（６’－アミノ－５－フルオロ－［３，３’－ビピリジン］－６－イル）－Ｎ－（５

－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２，５－ジフルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（１，１－ジフルオロエチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（６’－アミノ－［２，３’－ビピリジン］－５－イル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－メトキシピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（１，１－ジフルオロエチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メトキシピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（５－アミノ－３－メチルピラジン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－シアノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
（１－（３－（２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロピル）メチル　アセテート、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－エチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１

－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－アミノ－２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（５－アミノ－３，６－ジメチルピラジン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２，５－ジフルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－ヒドロキシアセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（１，１－ジフルオロエチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－イソプロピルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｅ］［１，４］ジアゼピン－７－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－オキソ－５，６－ジヒドロ－１，５－ナフチリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、及び
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４－メチル－２－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｅ］［１，４］ジアゼピン－７－イル）フェニル）アセトアミド。

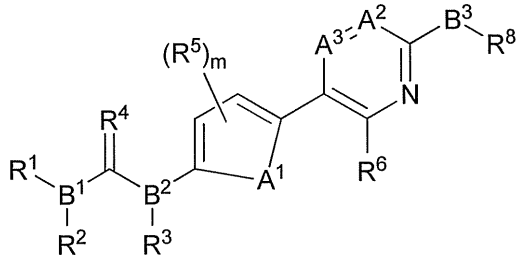
【請求項１７】

請求項１乃至１６のいずれか一項記載の化合物と医薬上許容される担体とを含む、医薬

組成物。
【請求項１８】
請求項１乃至１６のいずれか一項記載の化合物の治療上有効量を投与する工程を含む、炎症性疾患、炎症状態、自己免疫疾患及び癌から選択される疾患の治療方法。
【請求項１９】
前記疾患が、ＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼにより調節される、請求項１８記載の方法。
【請求項２０】
前記疾患が、野生型又は変異型のＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼにより調節される、請求項１８記載の方法。
【請求項２１】
請求項１乃至１６のいずれか一項記載の化合物の治療上有効量を投与する工程を含む疾患の治療方法であって、該疾患が、骨髄増殖性疾患、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、慢性好酸球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、全身性肥満細胞症、特発性骨髄線維症、骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、イマチニブ耐性ＣＭＬ、急性骨髄性白血病、急性巨核芽球性白血病、骨髄腫、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、黒色腫、肺癌、脳癌、膵臓癌、腎臓癌、免疫不全、自己免疫疾患、組織移植拒絶反応、移植片対宿主病、創傷、腎臓疾患、多発性硬化症、甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、サルコイドーシス、乾癬、アレルギー性鼻炎、クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肥満細胞性白血病、骨髄異形成症候群、セミノーマ、未分化胚細胞腫、消化管間質腫瘍並びに敗血症から選択される、治療方法。
【請求項２２】
抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤及び免疫抑制剤から選択される第２の医薬を投与する工程をさらに含む、請求項１８記載の方法。
【請求項２３】
請求項１乃至１６のいずれか一項記載の化合物を投与する工程を含む、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼの調節方法。
【請求項２４】
炎症性疾患、炎症状態、自己免疫疾患及び癌から選択される疾患を治療するための、請求項１乃至１６のいずれか一項記載の化合物。
【請求項２５】
炎症性疾患、炎症状態、自己免疫疾患及び癌から選択される疾患を治療するための薬剤を製造するための、請求項１乃至１６のいずれか一項記載の化合物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
［関連出願］
本願は、２００９年８月１９日に出願された米国仮特許出願番号６１／２３５，３１６号の優先権を主張する。上記出願の開示は、その全体が参照によって本明細書に援用される。
【０００２】
［技術分野］
本明細書では、ビアリール化合物を提供する。特定の実施態様において、該化合物は、タイプＩＩＩ受容体型チロシンキナーゼファミリーの調節因子である。他の実施態様において、該化合物は、ＦＬＴ３及び／又はＣＳＦ－１Ｒキナーゼの調節因子である。また、該化合物を含む組成物及びその使用方法も提供する。提供する化合物は、ＦＬＴ３及び／又はＣＳＦ－１Ｒキナーゼ活性に関連する疾患若しくは障害、又は該疾患若しくは障害と関連する１つ以上の症状を治療、予防又は改善するのに有用である。
【背景技術】

【０００３】
プロテインキナーゼ（ＰＫ）は、タンパク質のチロシン、セリン及びスレオニン残基上のヒドロキシ基のリン酸化を触媒する酵素である。受容体型チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）は、プロテインキナーゼのサブファミリーであり、細胞シグナリングに重要な役割を果たし、細胞増殖、生存、血管形成、侵襲及び転移を含む様々な癌関連プロセスに関与する。タイプＩＩＩ受容体型チロシンキナーゼファミリーとして知られるＲＴＫクラスには、受容体ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＦＬＴ３、Ｋｉｔ、ＶＥＧＦＲ及びＣＳＦ１Ｒが含まれ、これは、様々な増殖性及び炎症性疾患に関与している。
【０００４】
ＣＳＦ－１Ｒ（マクロファージコロニー刺激因子受容体（Ｍ－ＣＳＦＲ）又はｆｍｓとしても知られる）は、マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ又はＣＳＦ－１）の受容体である。ＣＳＦ－１リガンドがその受容体と結合すると、受容体の二量体化及び自己リン酸化が起こり、ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ及び分裂促進因子活性化プロテインキナーゼＭＡＰＫ経路を含む下流のシグナル伝達経路の活性化が導かれる。ＣＳＦ－１Ｒの活性化は、単球／マクロファージ系細胞の増殖、生存、運動性及び分化を導き、それ故、正常な組織発達及び免疫防御に役割を果たす。ＣＳＦ－１Ｒの活性化は、破骨細胞前駆体の増殖及び分化も導き、骨吸収プロセスにも影響を及ぼす。
【０００５】
ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はそのリガンドの異常な発現及び活性化は、ヒト骨髄性白血病、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌及び様々な他の癌で発見されている。ＣＳＦ－１Ｒの過剰発現が、いくつかのこれらの癌の予後不良と関連することが多数の研究で実証されている。さらに、ＣＳＦ－１／ＣＳＦ－１Ｒシグナリングは、腫瘍関連マクロファージの制御に重要な役割を果たし、腫瘍の血管形成、浸潤及び進行に重大な役割を担うと推測されている（Ｅ．Ｓａｐｉ，Ｅｘｐ Ｂｉｏｌ Ｍｅｄ，２００４，２２９：１－１１）。
【０００６】
ＰＤＧＦＲファミリーの別のメンバーであるＦｌｔ３（Ｆｌｋ２とも称される）は、造血幹細胞の増殖及び分化に重要な役割を担い、この受容体の活性化突然変異又は過剰発現が、ＡＭＬで発見されている（Ｈｅｉｎｒｉｃｈ Ｍｉｎｉ－Ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２００４）４（３）：２５５－２７１，Ｋｉｙｏｉ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔ Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ（２００５）８２：８５－９２を参照されたい）。１２を超える公知のＦｌｔ３阻害剤が開発されており、そのいくつかは、ＡＭＬに対して有望な臨床効果を示している（Ｌｅｖｉｓ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔ Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ．（２００５）８２：１００－１０７を参照されたい）。Ｆｌｔ３受容体は、樹状細胞前駆体の大部分でも発現しており、この受容体を刺激すると、これらの前駆体の増殖及び樹状細胞（ＤＣ）への分化がもたらされる。樹状細胞は、自己反応性免疫応答を含むＴ細胞媒介性免疫応答の主要なイニシエーターであるので、Ｆｌｔ３阻害は、ＤＣ媒介性の炎症反応及び自己免疫反応を下方制御するメカニズムである。一研究において、多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）において、ミエリン喪失を減少させるのにＦｌｔ３阻害剤であるＣＥＰ－７０１が効果的であることが示されている（Ｗｈａｒｔｅｎｂｙ ｅｔ ａｌ．ＰＮＡＳ（２００５）１０２：１６７４１－１６７４６を参照されたい）。高レベルのＦｌｔ３リガンドが、ランゲルハルス細胞組織球症及び全身性エリテマトーデス罹患者の血清中で発見されており、これらの自己免疫疾患における樹状細胞前駆体の調節不全にＦｌｔ３シグナリングがさらに関与している（Ｒｏｌｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２００５）１７４：３０６７－３０７１を参照されたい）。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ－３キナーゼを阻害する低分子の同定、特にＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ－３媒介性疾患の治療に有用な化合物の同定が依然として必要とされ

ている。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
［発明の概要］
本明細書では、式（Ｉ）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供する。特定の実施態様において、該化合物は、ＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ調節因子（ｍｏｄｕｌａｔｏｒ）としての活性を有する。野生型及び／又は変異型のＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼを含むＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼの活性を調節するための治療、医薬組成物並びに方法に、該化合物は有用である。特定の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ調節因子としての活性を有する。一実施態様において、本明細書で提供する組成物及び方法で使用する化合物は式（Ｉ）を有する。
【０００９】
特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉ：
【００１０】
【化１】



Ｉ

【００１１】
の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：
R^1は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、各R^9は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、$-R^uC(O)OR^x$及び$-R^uOC(O)R^x$から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はアミノであり；
R^4は、Ｏ、Ｓ、Ｎ－ＣＮ又は$N-NO_2$であり；
B^1は、Ｎ又はCR^{2a}であり；
B^2は、Ｎ又はCR^{3a}であり；
R^{2a}及びR^{3a}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はアミノであり；
R^5は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、

ヒドロキシ、アルコキシ、－R^{u}N（R^{y}）（R^{z}）、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^{6}は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシアルキル、－R^{u}N（R^{y}）（R^{z}）、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

B^{3}は、O、NR^{7}又は$CR^{7a}R^{7a}$であり；

R^{7}は、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

各R^{7a}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

A^{2}及びR^{8}は、以下から選択され：

ａ）R^{8}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－$R^{u}OR^{x}$、－R^{u}N（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}S（O）$_{n}$N（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}S（O）$_{n}R^{x}$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^{2}は、N、CH又はCR^{10}であるか、或いは、

ｂ）A^{2}はCであり、かつR^{8}はA^{2}と一緒になって、５～７員の置換又は非置換の複素環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のQ基であって、Qは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－R^{u}N（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}S（O）$_{n}R^{x}$、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

R^{7}及びR^{8}は、それぞれ、１～６、１～３、１、２又は３個のQ^{1}基で置換されていてもよく、Q^{1}は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、－R^{u}N（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}S（O）$_{n}R^{x}$、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Q及びQ^{1}基は、それぞれ、１～８、１～６、１～５、１～３、１、２又は３個のQ^{2}基で置換されていてもよく、Q^{2}は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

各R^{u}は、独立して、アルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン、又は直接結合であり；

各R^{x}は、独立して、水素、ハロアルキル、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

各R^{y}及びR^{z}は、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^{y}及びR^{z}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、

（ｉｉ）R^{y}及びR^{z}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のハロ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル又はアルキニル基で置換されていてもよく；

A^{1}は、N＝CR^{9a}、NR^{9a}、S、O、CR^{9a}＝CR^{9a}、CR^{9a}＝N又はN＝Nであり；

A^{3}は、N、CH又はCR^{10}であり；

各R^{9a}は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、－R^{u}N（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}S（O）$_{n}R^{x}$又はアルコキシであり；

R^{10}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、－R^{u}N（R^{a}）（R^{b}）、－$R^{u}OR^{x}$、－$R^{u}OR^{x}OR^{x}$、－C（O）N（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}S（O）$_{n}R^{x}$、アリール、ヘテロシク

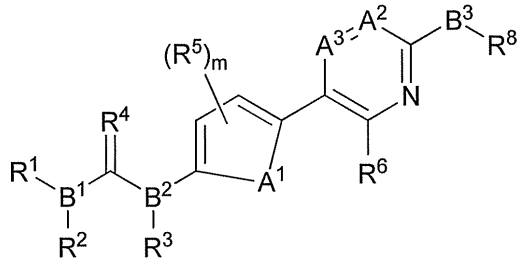
リル又はヘテロアリールであり；
R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであるか、或いは、R^a及びR^bは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ及びハロアルキルから選択され；
各R^{9a}は、１～８、１～６、１～５、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
各R^{10}は、１～８、１～６、１～５、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロアルキルから選択され；
ｎは、０～２であり；
ｍは、０～２であり；かつ
該化合物は、
ａ）A^2がＮであり、B^3がＮＨであり、R^1がフェニルであり、A^1がＣＨ＝ＣＨであり、かつR^8がＨである場合には、R^6はアミノではなく；
ｂ）R^1がチエニルであり、B^1がＣＨであり、A^2がＮであり、B^3がＮＨであり、A^1がＣＨ＝ＣＨであり、かつR^8がＨである場合には、R^6はアミノではなく；
ｃ）R^1が、ピラゾール－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－イル又はピリジニルである場合には、B^2はＣＨではなく；かつ
ｄ）R^1がピペラジニルである場合には、B^1はＣＨではない、
ように選択される。

【００１２】

特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉ：

【００１３】

【化２】



Ｉ

【００１４】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：
R^1は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであって、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、各R^9は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、－R^uＮ（R^y）（R^z）、－R^uＳ（Ｏ）$_n$$R^x$、－$R^u$Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^x$及び－$R^u$ＯＣ（Ｏ）$R^x$から選択される１～５個の基で置換されてい

てもよく；
R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はアミノであり；
R^4は、O、S、N－CN又はN－NO_2であり；
B^1は、N又はCR^{2a}であり；
B^2は、N又はCR^{3a}であり；
R^{2a}及びR^{3a}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はアミノであり；
R^5は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
R^6は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシアルキル、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
B^3は、O、NR^7又は$CR^{7a}R^{7a}$であり；
R^7は、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；
各R^{7a}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；
A^2及びR^8は、以下から選択され：
ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uOR^x$、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^2は、N、CH又はCR^{10}であるか、或いは、
ｂ）A^2はCであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換の複素環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；
R^7及びR^8は、それぞれ、１～６、１～３、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
Ｑ及びQ^1基は、それぞれ、１～８、１～６、１～５、１～３、１、２又は３個のQ^2基で置換されていてもよく、Q^2は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；
各R^uは、独立して、アルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン、又は直接結合であり；
各R^xは、独立して、水素、ハロアルキル、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；
各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：
（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、
（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様においては１～６個、別の実施態様においては１、２、３、４又は５個のハロ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル又はアルキニル基で置換されていてもよく；
A^1は、N＝CR^{9a}、NR^{9a}、S、O、CR^{9a}＝CR^{9a}、CR^{9a}＝N又はN

＝Ｎであり；
Ａ^{3}は、Ｎ、ＣＨ又はＣＲ^{10}であり；
各Ｒ^{9a}は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}又はアルコキシであり；
Ｒ^{10}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｒ^{u}ＯＲ^{x}、－Ｒ^{u}ＯＲ^{x}ＯＲ^{x}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}、アリール、ヘテロシクリル、又はアゾールでないヘテロアリール（ｎｏｎ－ａｚｏｌｅ　ｈｅｔｅｒｏａｒｙｌ）であり；
Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであるか、或いは、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ及びハロアルキルから選択され；
Ｒ^{9a}及びＲ^{10}は、それぞれ、１～８、１～６、１～５、１、２又は３個のＱ^{1}基で置換されていてもよく、Ｑ^{1}は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
ｎは、０～２であり；
ｍは、０～２であり；かつ
該化合物は、
ａ）Ａ^{2}がＮであり、Ｂ^{3}がＮＨであり、Ｒ^{1}がフェニルであり、Ａ^{1}がＣＨ＝ＣＨであり、かつＲ^{8}がＨである場合には、Ｒ^{6}はアミノではなく；
ｂ）Ｒ^{1}がチエニルであり、Ｂ^{1}がＣＨであり、Ａ^{2}がＮであり、Ｂ^{3}がＮＨであり、Ａ^{1}がＣＨ＝ＣＨであり、かつＲ^{8}がＨである場合には、Ｒ^{6}はアミノではなく；
ｃ）Ｒ^{1}がピラゾール－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－イル又はピリジニルである場合には、Ｂ^{2}はＣＨではなく、かつ
ｄ）Ｒ^{1}がピペラジニルである場合には、Ｂ^{1}はＣＨではない、
ように選択される。

【００１５】

一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、式（Ｉ）の化合物である。一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、式（Ｉ）の化合物の医薬上許容される塩である。一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、式（Ｉ）の化合物の溶媒和物である。一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、式（Ｉ）の化合物の水和物である。一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグである。一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、式（Ｉ）の化合物の包接化合物である。

【００１６】

さらに、本明細書で提供する化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物及びプロドラッグの１つ以上を有効濃度で含み、少なくとも１つの医薬担体を含んでよい、適切な経路及び手段により投与するように製剤化された医薬組成物も提供する。

【００１７】

このような医薬組成物は、ＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／若しくはＦＬＴ３キナーゼにより調節されるか又はその影響を受ける疾患又は障害、或いは１つ以上のその症状又は原因を治療、予防又は改善するのに有効な量を送達する。このような疾患又は障害としては、これらに限定されないが、癌、非悪性増殖性疾患、アテローム性動脈硬化症、血管形成術後の再狭窄、線維増殖性障害、免疫機能障害と関連する炎症性の疾患若しくは障害、感染症、及び／又はキナーゼの活性、結合若しくは細胞内分布を調節することにより治療、予

防若しくは対処可能な疾患若しくは障害が挙げられ、このような方法は、該治療、予防又は対処を必要とする、例えばヒトなどの対象に、治療上及び予防上有効量の本明細書で提供する化合物を投与することを含む。該疾患又は障害はさらに本明細書に記載する。

【００１８】

また、本明細書で提供する１つ以上の化合物若しくは組成物、又はその医薬上許容される誘導体を、本明細書に記載の疾患及び障害を治療するための他の医薬活性剤と組み合わせて使用する併用療法も提供する。

【００１９】

一実施態様において、このような追加的薬剤としては、１つ以上の化学療法剤、抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤又は免疫抑制剤が挙げられる。

【００２０】

本明細書で提供する化合物若しくは組成物、又はその医薬上許容される誘導体は、上記薬剤の１つ以上の投与と同時に、その前又はその後に投与してもよい。本明細書で提供する化合物と、上記薬剤の１つ以上とを含有する医薬組成物も提供する。

【００２１】

特定の実施態様において、野生型及び／又は変異型のＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼなどのＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼにより調節されるか、或いはその影響を受ける疾患若しくは障害、又はその１つ以上の症状若しくは原因を治療、予防又は改善する方法も本明細書に提供する。

【００２２】

これらの方法を実施する場合、非経口、経口若しくは静脈内送達を含む全身性送達、又は局部若しくは局所適用のために製剤化された、有効量の化合物、又は治療上有効濃度の化合物を含む組成物が、治療されるべき疾患又は障害の症状を示す個体に投与される。本量は、疾患又は障害の１つ以上の症状を改善又は排除するのに効果的である。

【００２３】

医薬組成物成分の１つ以上が充填された１つ以上の容器を含む医薬品パック又はキットをさらに提供する。このような容器には、医薬品又は生物学的製品の製造、使用又は販売を規制する行政機関によって規定される形式の注意書きを付してもよく、この注意書きは、行政機関によるヒト投与のための製造、使用又は販売認可を示すものであってよい。パック又はキットは、投与様式、薬剤投与順序（例えば、別々、逐次又は同時）などに関する情報をラベル表示できる。

【００２４】

本明細書に記載する主題のこれら及びその他の態様は、以下の詳細な説明を参照することで明らかとなるであろう。

【００２５】

［発明の詳細な説明］

本明細書では、ＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ調節因子としての活性を有する式Ｉの化合物を提供する。さらに、ＫＩＴ、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼにより調節される疾患を治療、予防又は改善する方法、並びに該方法に有用な医薬組成物及び投薬形態（ｄｏｓａｇｅ　ｆｏｒｍ）も提供する。該方法及び組成物は、以下のセクションで詳細に記載する。

【００２６】

Ａ．定義

特記のない限り、本明細書で使用する全ての技術及び科学用語は、当業者により一般に理解される意味と同一の意味を有する。全ての特許、出願、出願公開及びその他の刊行物は、その全体を参照により援用する。本明細書の用語に複数の定義がある場合には、特記のない限り、本セクションにおける定義が優先する。

【００２７】

「アルキル」とは、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソ－プロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）など

のように、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、１～１０個、１～８個、１～６個又は１～４個の炭素原子を有し、分子の他の部分に単結合により結合する、直鎖又は分枝炭化水素鎖基を意味する。

【００２８】

用語「分枝アルキル」は、鎖中に少なくとも１つの分枝した炭素を含む炭化水素鎖を意味し、最も小さな分枝アルキルはイソプロピル基である。分枝アルキル基の例としては、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－Ｃ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）及び－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２９】

「アルケニル」とは、例えば、エテニル、プロプ－１－エニル、ブト－１－エニル、ペント－１－エニル、ペンタ－１，４－ジエニルなどのように、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも１つの二重結合を含み、２～１０個の炭素原子を有し、分子の他の部分に単結合又は二重結合により結合する、直鎖又は分枝炭化水素鎖基を意味する。

【００３０】

「アルキニル」とは、例えば、エチニル、プロプ－１－イニル、ブト－１－イニル、ペント－１－イニル、ペンタ－３－イニルなどのように、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも１つの三重結合を含み、２～１０個の炭素原子を有し、分子の他の部分に単結合又は三重結合により結合する、直鎖又は分枝炭化水素鎖基を意味する。

【００３１】

「アルコキシ」とは、式－ＯＲを有する基であって、式中、Ｒが、アルキル又はハロアルキルである基を意味する。「置換されていてもよいアルコキシ」とは、式－ＯＲを有する基であって、式中、Ｒが、本明細書で定義するような置換されていてもよいアルキルである基を意味する。

【００３２】

「アミン」又は「アミノ」とは、式－ＮＲ’Ｒ’’を有する基であって、式中、Ｒ’及びＲ’’が、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルである基を意味する。

【００３３】

「アリール」とは、単環式、二環式、三環式、四環式のＣ６～Ｃ１８環系を含む、炭素環式環系の基であって、環の少なくとも１つが芳香族である基を意味する。アリールは完全に芳香族であってもよく、その例は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、アセナフチレニル、アズレニル、フルオレニル、インデニル及びピレニルである。アリールはまた、非芳香族環と組み合わさった芳香族環を含んでもよく、その例は、アセナフェン（ａｃｅｎａｐｈｅｎｅ）、インデン及びフルオレンである。

【００３４】

「シクロアルキル」とは、例えば、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、デカリニル、ノルボルナン、ノルボルネン、アダマンチル、ビシクロ［２．２．２］オクタンなどのように、炭素及び水素原子のみからなり、３～１０個の炭素原子を有し、飽和しており、分子の他の部分に単結合により結合する、安定した一価の単環式又は二環式炭化水素基を意味する。

【００３５】

「アゾリル」とは、少なくとも１個の窒素原子を含む、５員の複素環又はヘテロアリール環系を意味する。アゾリル環の例としては、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ジアチアゾール、チアジアゾール、ジアゾール及びトリアゾールを挙げることができる。

【００３６】

「アルキレン」とは、直鎖状、分枝状又は環状の、特定の実施態様では直鎖状又は分枝状の、二価脂肪族炭化水素基を意味し、一実施態様では１～約２０個の炭素原子を有し、別の実施態様では１～１２個の炭素原子を有する。さらなる実施態様において、アルキレ

ンには低級アルキレンが含まれる。アルキレン基には、Ｓ（＝Ｏ）及びＳ（＝Ｏ）$_2$基を含む１つ以上の酸素、硫黄が挿入されていてもよく、或いは－ＮＲ－及び－Ｎ$^+$ＲＲ－基を含む置換又は非置換の窒素原子が挿入されていてもよく、この場合、該窒素置換基は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ’又はＣＯＲ’であって、式中、Ｒ’は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、－ＯＹ又は－ＮＹＹ’であって、Ｙ及びＹ’は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルである。アルキレン基としては、メチレン（－ＣＨ$_2$－）、エチレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、プロピレン（－（ＣＨ$_2$）$_3$－）、メチレンジオキシ（－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｏ－）及びエチレンジオキシ（－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－）が挙げられるが、これらに限定されない。用語「低級アルキレン」とは、１～６個の炭素を有するアルキレン基を意味する。特定の実施態様において、アルキレン基は、１～３個の炭素原子のアルキレンを含む、低級アルキレンである。

【００３７】

「アルケニレン」とは、直鎖状、分枝状又は環状の、一実施態様では直鎖状又は分枝状の、二価脂肪族炭化水素基を意味し、特定の実施態様では２～約２０個の炭素原子及び少なくとも１つの二重結合を有し、他の実施態様では１～１２個の炭素原子を有する。さらなる実施態様において、アルケニレン基には低級アルケニレンが含まれる。アルケニレン基には、１つ以上の酸素、硫黄、又は置換若しくは非置換の窒素原子が挿入されていてもよく、該窒素置換基はアルキルである。アルケニレン基としては、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ－及び－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－が挙げられるが、これらに限定されない。用語「低級アルケニレン」とは、２～６個の炭素を有するアルケニレン基を意味する。特定の実施態様において、アルケニレン基は、３～４個の炭素原子のアルケニレンを含む低級アルケニレンである。

【００３８】

「アルキニレン」とは、直鎖状、分枝状又は環状の、特定の実施態様では直鎖状又は分枝状の、二価脂肪族炭化水素基を意味し、一実施態様では２～約２０個の炭素原子及び少なくとも１つの三重結合を有し、別の実施態様では１～１２個の炭素原子を有する。さらなる実施態様において、アルキニレンには低級アルキニレンが含まれる。アルキニレン基には、１つ以上の酸素、硫黄、又は置換若しくは非置換の窒素原子が挿入されていてもよく、該窒素置換基はアルキルである。アルキニレン基としては、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ≡Ｃ－及び－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－が挙げられるが、これらに限定されない。用語「低級アルキニレン」とは、２～６個の炭素を有するアルキニレン基を意味する。特定の実施態様において、アルキニレン基は、３～４個の炭素原子のアルキニレンを含む低級アルキニレンである。

【００３９】

「ハロ」、「ハロゲン」又は「ハロゲン化物」とは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを意味する。

【００４０】

「ハロアルキル」とは、水素原子の１つ以上がハロゲンで置き換わっているアルキル基、特定の実施態様ではＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。このような基としては、クロロメチル、トリフルオロメチル　１－クロロ－２－フルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２－フルオロプロピル、２－フルオロプロパン－２－イル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，１－ジフルオロエチル、１，３－ジフルオロ－２－メチルプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、（トリフルオロメチル）シクロプロピル、４，４－ジフルオロシクロヘキシル及び２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチル－エチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４１】

「ヘテロシクリル」とは、炭素原子と、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１～５個のヘテロ原子とからなる、安定した３～１５員の非芳香族環基を指す。一実施態

様において、複素環式環系基は、縮合又は架橋環系を含んでもよい、単環式、二環式又は三環式環又は四環式環系であってもよく；複素環式環系基中の窒素又は硫黄原子は酸化されていてもよく；窒素原子は四級化されていてもよく；ヘテロシクリル基は部分的に又は完全に飽和であってもよい。複素環式環系は、いずれのヘテロ原子又は炭素原子において主構造に結合してもよく、それにより、安定化合物の創出がもたらされる。複素環式基の例としては、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル及びピロリジニルなどが挙げられる。

【００４２】

「ヘテロアリール」とは、芳香族である、上で定義した通りのヘテロシクリル基を意味する。ヘテロアリール基はいずれのヘテロ原子又は炭素原子において主構造に結合してもよく、それにより安定した化合物の創出がもたらされる。このようなヘテロアリール基の例としては、フラニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、チアゾリル及びチエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４３】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、式－R_aR_eの基であって、式中、R_aは上で定義した通りのアルキル基であり、R_eは本明細書で定義するヘテロシクリル基であり、アルキル基R_aはヘテロシクリル基R_eの炭素原子又はヘテロ原子のどちらかにおいて結合していてもよい基を意味する。アルキル基及びヘテロシクリル基は、本明細書で定義する通り、置換されていてもよい。

【００４４】

本明細書で使用する場合、「置換アルキル」、「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」及び「置換ヘテロシクリル」とは、それぞれ、１つ以上の置換基、特定の実施態様においては１～３個又は４個の置換基で置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル基を意味し、該置換基は、本明細書で定義する通りであって、一般にはQ^1から選択される。

【００４５】

「IC_{50}」とは、本明細書に記載のあらゆるｉｎ　ｖｉｔｒｏ又は細胞系アッセイを通じて測定される、細胞成長又は増殖などの最大応答の５０％阻害を達成する、特定の試験化合物の量、濃度又は用量を意味する。

【００４６】

「オキソ」とは、炭素原子に結合した＝Ｏ基を意味する。

【００４７】

医薬上許容される塩としては、これらに限定されないが、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン及びその他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、１－パラ－クロロベンジル－２－ピロリジン－１’－イルメチル－ベンゾイミダゾール、ジエチルアミン及びその他のアルキルアミン、ピペラジン及びトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどのアミン塩；これらに限定されないが、リチウム、カリウム及びナトリウムなどのアルカリ金属塩；これらに限定されないが、バリウム、カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩；これに限定されないが、亜鉛などの遷移金属塩；これらに限定されないが、リン酸水素ナトリウム及びリン酸二ナトリウムなどのその他の金属塩；また、これらに限定されないが、塩酸塩及び硫酸塩などを含む、鉱酸塩が挙げられるがこれに限定されない；並びに、これらに限定されないが、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩及びフマル酸塩などの有機酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

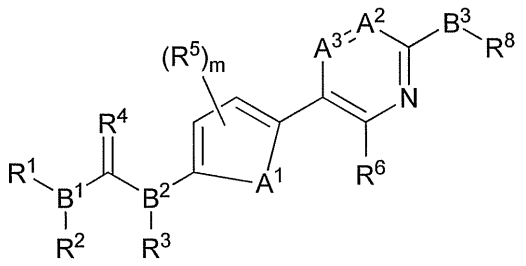
【００４８】

本明細書で使用する場合、特記のない限り、用語「水和物」とは、非共有結合性分子間力により結合した化学量論量又は非化学量論量の水をさらに含む、本明細書で提供する化合物又はその塩を意味する。

【００４９】
本明細書で使用する場合、特記のない限り、用語「溶媒和物」とは、１つ以上の溶媒分子と本明細書で提供する化合物との会合から形成される溶媒和物を意味する。用語「溶媒和物」には、水和物（例えば、一水和物、二水和物、三水和物及び四水和物など）が含まれる。
【００５０】
本明細書で使用する場合、「実質的に純粋」とは、このような純度を評価するために当業者により使用される薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、ゲル電気泳動法、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）及び質量分析法（ＭＳ）などの標準分析法により測定される通り、容易に検出可能な不純物を含まないように見える程度に十分均質であるか、或いは、さらに精製しても、物質の酵素的及び生物学的活性などの物理的及び化学的特性を検出可能な程度に変化させないほど十分純粋であることを意味する。実質的に化学的に純粋な化合物を生成する化合物の精製方法は、当業者に公知である。しかし、実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であってもよい。このような場合、さらなる精製が化合物の比活性を増大させ得る。
【００５１】
本明細書に記載していないか、具体的に述べられていない限り、置換は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリール基のいずれの原子上でも起こりうることが理解される。
【００５２】
特記のない限り、化合物が代替の互変異性型、位置異性型及び／又は立体異性型を呈してもよい場合には、全ての代替の異性体は、特許請求する主題の範囲内に包含されることが意図される。例えば、化合物が２つの互変異性型の１つを有すると記載されている場合、そこには双方の互変異性体が包含されることが意図される。
【００５３】
従って、本明細書で提供する化合物は、鏡像異性的に純粋であってもよく、或いは立体異性体又はジアステレオマーの混合物であってもよい。
【００５４】
本明細書で提供する化合物は、キラル中心を含有してよいことが理解されよう。このようなキラル中心は、（Ｒ）又は（Ｓ）配置のどちらであってもよく、或いはその混合物であってもよい。本明細書で提供する化合物のキラル中心は、ｉｎ　ｖｉｖｏでエピマー化を受けてもよいことが理解されるべきである。同様に、当業者ならば、ｉｎ　ｖｉｖｏでエピマー化を受ける化合物については、その（Ｒ）配置の化合物の投与と、その（Ｓ）配置の化合物の投与とは同等であることを理解するであろう。
【００５５】
光学活性（＋）及び（－）、（Ｒ）－及び（Ｓ）－、又は（Ｄ）－及び（Ｌ）－異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製されてよく、或いは逆相ＨＰＬＣなどの従来の技術を使用して分離されてもよい。
【００５６】
本明細書で使用する場合、「同位体組成」とは、所与の原子について存在する各同位体量を意味し、「天然同位体組成」とは、所与の原子についての天然同位体組成又は存在量を意味する。それらの天然同位体組成を含有する原子はまた、本明細書で「非濃縮」原子とも称される。特記のない限り、本明細書で列挙される化合物の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことが意図される。例えば、特記のない限り、位置が具体的に「Ｈ」又は「水素」として指定される場合には、その位置はその天然同位体組成で水素を有するものと理解される。
【００５７】
本明細書で使用する場合、「同位体濃縮された（ｉｓｏｔｏｐｉｃａｌｌｙ　ｅｎｒｉｃｈｅｄ）」とは、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する原子を意味する。「同位体濃縮された」はまた、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する原

子を少なくとも１つ含有する化合物も意味する。
【００５８】
本明細書で使用する場合、「同位体濃縮（ｉｓｏｔｏｐｉｃ　ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ）」とは、その原子の天然同位体の存在量に代えて、分子中の所与の原子における特定の同位体量を組み込んだ割合を意味する。例えば所与の位置における１％の重水素濃縮は、所与のサンプル中の分子の１％が、本規定位置に重水素を含有することを意味する。重水素の天然分布は約０．０１５６％であるから、非濃縮出発物質を使用して合成された化合物中のあらゆる位置における重水素濃縮は、約０．０１５６％である。本明細書で提供する化合物の同位体濃縮は、質量分析法及び核磁気共鳴分光法をはじめとする、当業者に公知の従来の分析法を使用して測定できる。
【００５９】
所与の置換基数がいずれも規定されていない場合（例えば、ハロアルキル）、１つ以上の置換基が存在してもよい。例えば、「ハロアルキル」には、１つ以上の同一又は異なるハロゲンが含まれてよい。
【００６０】
本明細書の記載において、化学名と化学構造との間に何らかの矛盾がある場合には、好ましくは構造が優先する。
【００６１】
「抗癌剤」とは、抗代謝産物（例えば、５－フルオロ－ウラシル、メトトレキサート、フルダラビン）、微小管阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチンなどのビンカアルカロイド；パクリタキセル、ドセタキセルなどのタキサン）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メルファラン、カルムスチン、ビスクロロエチルニトロソウレアなどのニトロソウレア、及びヒドロキシ尿素）、白金製剤（ｐｌａｔｉｎｕｍ　ａｇｅｎｔ）（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ＪＭ－２１６すなわちサトラプラチン、ＣＩ－９７３）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン）、抗腫瘍抗生物質（例えば、マイトマイシン、イダルビシン、アドリアマイシン、ダウノマイシン）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド、カンプトテシン）、抗血管新生剤（例えば、Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標）及びベバシズマブ）又はあらゆるその他の細胞毒性薬、（エストラムスチンフォスフェート、プレドニムスチン）、ホルモン又はホルモン作動薬、拮抗薬、部分作動薬若しくは部分的拮抗薬、キナーゼ阻害剤、及び放射線治療を意味する。
【００６２】
「抗炎症剤」とは、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、炎症促進性サイトカイン阻害剤（例えば、抗ＴＮＦ分子、ＴＮＦ可溶性受容体及びＩＬ１）、プロスタグランジン合成酵素阻害剤（例えば、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチルサリチル酸（ｓａｌｉｃｙｌｓａｌｉｃｙｃｌｉｃ　ａｃｉｄ）、ＣＯＸ－１又はＣＯＸ－２阻害剤）などの非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、又はコルチコステロイド、メチルプレドニゾン、プレドニゾン若しくはコルチゾンなどのグルココルチコイド受容体作動薬を意味する。
【００６３】
本明細書で使用する場合、あらゆる保護基、アミノ酸及びその他の化合物の略語は、特記のない限り、それらの一般的な使用法、広く認められている略語、又はＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ　Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ　ｏｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ（Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９７２，１１：９４２－９４４を参照されたい）に従う。
【００６４】
Ｂ．化合物
特定の実施態様において、本明細書では、式（Ｉ）：
【００６５】

【化３】



I

【００６６】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：

R^1は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、各R^9は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、それぞれ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ及び－R^uＮ（R^y）（R^z）から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり；

R^4は、Ｏ、Ｓ、Ｎ－ＣＮ又はＮ－NO_2であり；

B^1及びB^2は、それぞれ独立して、Ｎ及びＣＨから選択され；

R^5は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、－R^uＮ（R^y）（R^z）、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^6は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシアルキル、－R^uＮ（R^y）（R^z）、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

B^3は、Ｏ、ＮR^7又はＣ$R^{7a}R^{7a}$であり；

R^7は、水素又はアルキルであり；

各R^{7a}は、独立して、水素又はアルキルであり；

A^2及びR^8は、以下から選択され：

ａ）R^8は、水素、アルキル、シクロアルキル、－R^uＯR^x、－R^uＮ（R^y）（R^z）、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はＣR^{10}であるか、或いは、

ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換の複素環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－R^uＮ（R^y）（R^z）、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

R^7及びR^8は、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Q及びQ^{1}基は、それぞれ、１、２又は３個のQ^{2}基で置換されていてもよく、Q^{2}は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

各R^{u}は、独立して、アルキレン又は直接結合であり；

各R^{x}は、独立して、水素又はアルキルであり；

各R^{y}及びR^{z}は、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^{y}及びR^{z}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、

（ｉｉ）R^{y}及びR^{z}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のアルキル基で置換されていてもよく；

A^{1}は、Ｎ＝ＣR^{9a}、ＮR^{9a}、Ｓ、Ｏ、ＣR^{9a}＝ＣR^{9a}、ＣR^{9a}＝Ｎ又はＮ＝Ｎであり；

A^{3}は、Ｎ、ＣＨ又はＣR^{10}であり；

各R^{9a}は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、－R^{u}Ｎ（R^{y}）（R^{z}）又はアルコキシであり；

R^{10}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、－R^{u}Ｎ（R^{y}）（R^{z}）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$R^{x}、アリール、ヘテロシクリル、又はアゾールでないヘテロアリールであり；

ｍは、０～２であり；

但し、該化合物は、A^{2}がＮであり、B^{3}がＮＨであり、R^{1}がフェニルであり、A^{1}がＣＨ＝ＣＨであり、かつR^{8}がＨである場合には、R^{6}はアミノではないように選択される。

【００６７】

特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中：

R^{1}は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^{9}基から選択され、ここで、各R^{9}は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、－R^{u}Ｃ（Ｏ）ＯR^{x}、－R^{u}Ｎ（R^{y}）（R^{z}）及び－R^{u}ＯＣ（Ｏ）R^{x}から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

R^{2}及びR^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル又はアミノであり；

R^{4}は、Ｏ、Ｓ、Ｎ－ＣＮ又はＮ－ＮＯ$_{2}$であり；

B^{1}は、Ｎ及びＣR^{2a}から選択され；

B^{2}は、Ｎ又はＣR^{3a}であり；

R^{2a}及びR^{3a}は、それぞれ独立して、水素、アルキル又はハロであり；

R^{5}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、－R^{u}Ｎ（R^{y}）（R^{z}）、アリール、ヘテロシクリル又はヘ

テロアリールであり；
R^6は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシアルキル、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
B^3は、O、NR^7、CH_2又は$CR^{7a}R^{7a}$であり；
R^7は、水素又はアルキルであり；
各R^{7a}は、独立して、水素又はアルキルであり；
A^2及びR^8は、以下から選択され：
ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uOR^x$、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^2は、N、CH又はCR^{10}であるか、或いは、
ｂ）A^2はCであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換の複素環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；
R^7及びR^8は、それぞれ、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
Ｑ及びQ^1基は、それぞれ、１～６、１～５、１～３、１、２又は３個のQ^2基で置換されていてもよく、Q^2は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；
各R^uは、独立して、アルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン、又は直接結合であり；
各R^xは、独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；
各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：
（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、
（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、アルキルで置換されていてもよく；
A^1は、$N=CR^{9a}$、NR^{9a}、S、$CR^{9a}=CR^{9a}$又は$CR^{9a}=N$であり；
A^3は、N、CH又はCR^{10}であり；
各R^{9a}は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、$-R^uN(R^y)(R^z)$又はアルコキシであり；
R^{10}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、$-C(O)N(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル、又はアゾールでないヘテロアリールであり；
R^{9a}及びR^{10}は、それぞれ、１～８、１～６、１～５、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
ｎは、０～２であり；

mは、０～２であり；かつ
該化合物は、
ａ）A^2がＮであり、B^3がＮＨであり、R^1がフェニルであり、A^1がＣＨ＝ＣＨであり、かつR^8がＨである場合には、R^6はアミノではなく；
ｂ）R^1がチエニルであり、B^1がＣＨであり、A^2がＮであり、B^3がＮＨであり、A^1がＣＨ＝ＣＨであり、かつR^8がＨである場合には、R^6はアミノではなく；
ｃ）R^1がピラゾール－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－イル又はピリジニルである場合には、B^2はＣＨではなく、かつ
ｄ）R^1がピペラジニルである場合には、B^1はＣＨではない、
ように選択される。

【００６８】
特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：
R^1は、置換アリール、置換ヘテロアリール又は置換ヘテロシクリルであって、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、少なくとも１つのR^9は、分枝アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであって、第２及び第３の任意選択のR^9基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、１～５個のハロ、アルキル、シクロアルキル又は$-R^uOC(O)R^x$基で置換されていてもよく；
R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；
R^4は、Ｏ、Ｓ、Ｎ－ＣＮ又は$N-NO_2$であり；
B^1は、Ｎ及びCR^{2a}から選択され；
B^2は、Ｎ又はCR^{3a}であり；
R^{2a}及びR^{3a}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、又はアルキルであり；
R^5は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
R^6は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシアルキル、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
B^3は、Ｏ、NR^7又は$CR^{7a}R^{7a}$であり；
R^7は、水素又はアルキルであり；
各R^{7a}は、独立して、水素又はアルキルであり；
A^2及びR^8は、以下から選択され：
ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uOR^x$、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、
ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換の複素環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；
R^7及びR^8は、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Q及びQ^{1}基は、それぞれ、１～６、１～５、１～３、１、２又は３個のQ^{2}基で置換されていてよく、Q^{2}は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

各R^{u}は、独立して、アルキレン又は直接結合であり；

各R^{x}は、独立して、水素又はアルキルであり；

各R^{y}及びR^{z}は、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^{y}及びR^{z}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、

（ｉｉ）R^{y}及びR^{z}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のアルキル基で置換されていてもよく；

A^{1}は、Ｎ＝ＣR^{9a}、ＮR^{9a}、Ｓ、Ｏ、ＣR^{9a}＝ＣR^{9a}、ＣR^{9a}＝Ｎ又はＮ＝Ｎであり；

A^{3}は、Ｎ、ＣＨ又はＣR^{10}であり；

各R^{9a}は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、－R^{u}Ｎ（R^{y}）（R^{z}）又はアルコキシであり；

R^{10}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、－R^{u}Ｎ（R^{a}）（R^{b}）、－R^{u}ＯR^{x}、－R^{u}ＯR^{x}ＯR^{x}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$R^{x}、アリール、ヘテロシクリル、又はアゾールでないヘテロアリールであり；

R^{9a}及びR^{10}は、それぞれ、１、２又は３個のQ^{1}基で置換されていてもよく、Q^{1}は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロアルキルから選択され；

ｎは、０～２であり；かつ

ｍは、０～２である。

【００６９】

特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：

R^{1}は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^{9}基から選択され、ここで、各R^{9}は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、－R^{u}Ｎ（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$R^{x}－R^{u}Ｃ（Ｏ）ＯR^{x}及び－R^{u}ＯＣ（Ｏ）R^{x}から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

R^{2}及びR^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロアルキルであり；

R^{4}は、Ｏ、Ｓ、Ｎ－ＣＮ又はＮ－ＮＯ$_{2}$であり；

B^{1}は、Ｎ及びＣR^{2a}から選択され；

B^{2}は、Ｎ及びＣR^{3a}から選択され；

R^{2a}及びR^{3a}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロアルキルであり；

R^5は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^6は、水素、ハロ又はシアノであり；

B^3は、O、NR^7又は$CR^{7a}R^{7a}$であり；

R^7は、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

各R^{7a}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

A^2及びR^8は、以下から選択され：

ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-OR^x$、$-C_{2-6}$アルキレン$-N(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^2は、N、CH又はCR^{10}であるか、或いは、

ｂ）A^2はCであり、かつR^8はA^2と一緒になって、１つの追加のヘテロ原子を含む５～７員の置換又は非置換の複素環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

R^7及びR^8は、それぞれ、１～６、１～３、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Ｑ及びQ^1基は、それぞれ、１～６、１～５、１～３、１、２又は３個のQ^2基で置換されていてもよく、Q^2は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

各R^uは、独立して、アルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン、又は直接結合であり；

各R^xは、独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、

（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル又はアルキニル基で置換されていてもよく；

A^1は、$N=CR^{9a}$、$CR^{9a}=CR^{9a}$又は$CR^{9a}=N$であり；

A^3は、N、CH又はCR^{10}であり；

各R^{9a}は、独立して、水素、ハロ、アルキル又はハロアルキルであり；

R^{10}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uOR^x$、$-R^uOR^xOR^x$、$-C(O)N(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、アリール、ヘテロシクリル、又はアゾールでないヘテロアリールであり；

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであり；

R^{9a}及びR^{10}は、それぞれ、１～８、１～６、１～５、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、ヘテロ

シクリル及びヘテロアリールから選択され；
ｎは、０～２であり；かつ
ｍは、０～２である。
【００７０】
特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がフェニルである場合には、B^3-R^8はNH_2ではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がフェニルである場合には、R^6はNH_2ではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がフェニルである場合には、B^3-R^8及びR^6の少なくとも１つは、NH_2ではない。
【００７１】
特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がフェニルである場合には、$-B^1C(R^4)B^2-$は、－ＣＨＣ（Ｏ）Ｎ－ではない。
【００７２】
特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がチエニルであり、A^2がＮであり、B^3がＮＨであり、A^1がＣＨ＝ＣＨであり、かつR^8がＨである場合には、R^6はアミノではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がチエニルである場合には、B^3-R^8はNH_2ではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がチエニルである場合には、R^6は、NH_2ではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がチエニルである場合には、B^3-R^8及びR^6の少なくとも１つはNH_2ではない。
【００７３】
特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がチエニルである場合には、$-B^1C(R^4)B^2-$は、－ＣＨＣ（Ｏ）Ｎ－ではない。
【００７４】
特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がピラゾール－３－イルである場合には、B^2はＣＨではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がピラゾリルである場合には、B^2はＣＨではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がピラゾリルである場合には、$-B^1C(R^4)B^2-$は、－ＮＣ（Ｏ）ＣＨ－ではない。
【００７５】
特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1が１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－イルである場合には、B^2はＣＨではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1が１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－イルである場合には、$-B^1C(R^4)B^2-$は、－ＮＣ（Ｏ）ＣＨ－ではない。
【００７６】

特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がピリジニルである場合には、B^2はＣＨではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がピリジニルである場合には、－B^1Ｃ（R^4）B^2－は、－ＮＣ（Ｏ）ＣＨ－ではない。

【００７７】

特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がピペラジニルである場合には、B^1はＣＨではない。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1がピペラジニルである場合には、－B^1Ｃ（R^4）B^2－は、－ＣＨＣ（Ｏ）Ｎ－ではない。

【００７８】

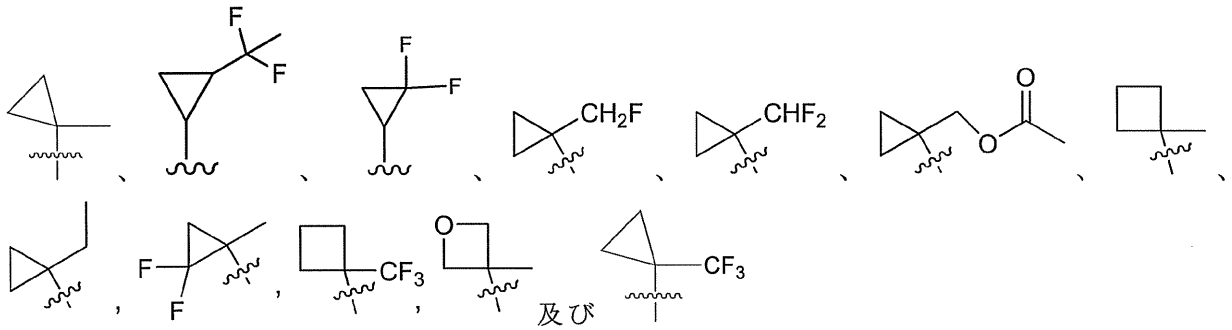
特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1は、置換アリール、置換ヘテロアリール又は置換ヘテロシクリルであって、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、少なくとも１つのR^9は、分枝アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル又はヘテロシクリルであって、第２及び第３の任意選択のR^9基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、アルキル、シクロアルキル及び－R^uＯＣ（Ｏ）R^xから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。

【００７９】

特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、R^9が、分枝アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルである場合には、R^9は、－ＣＨ（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）$_2$$CH_2$ＯＨ、－$CF_3$、－Ｃ（$CH_3$）$_3$、－$CF_2$（$CH_3$）、－Ｃ（$CH_3$）（$CH_2F$）$_2$、－Ｃ（$CH_3$）$_2$$CF_3$、－Ｃ（$CH_3$）$_2$$CH_2F$、－ＣＦ（$CH_3$）$_2$、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、

【００８０】

【化４】



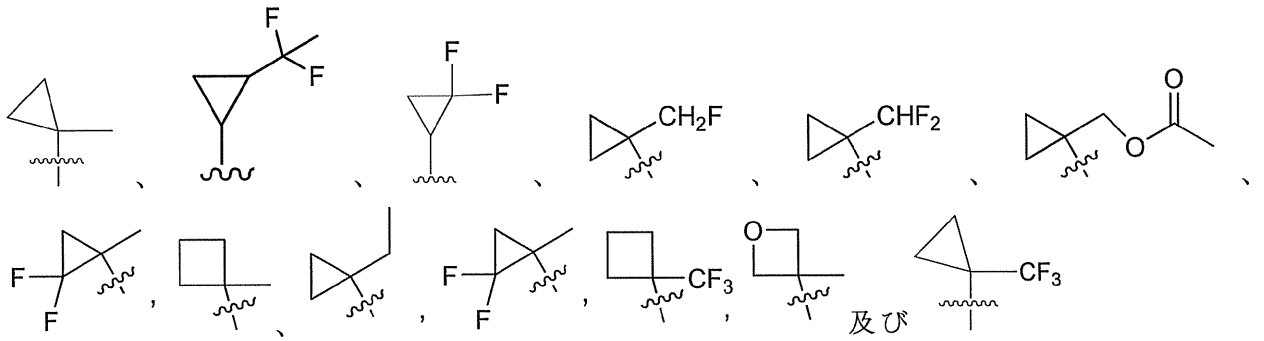
【００８１】

から選択される。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、R^1は、置換アリール又は置換ヘテロアリールである。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、R^1は、置換アゾリルである。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、R^1は、置換フェニル又は置換イソオキサゾリルである。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、A^1は、Ｎ＝ＣR^{9a}又はＣR^{9a}＝ＣR^{9a}であり、かつA^2及びA^3は、それぞれ、ＣＨ又はＣR^{10}である。式Ｉの化合物であって、式中、B^3は、ＮＨ又はＣ$R^{7a}R^{7a}$である。特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、B^3はＮＨである。さらに他の特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、R^1は、置換アリール又は置換ヘテロアリールであり、A^1は、Ｎ

＝ＣＲ^{9a}、Ｓ又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり、かつＡ^{2}及びＡ^{3}は、それぞれ、ＣＨ又はＣＲ^{10}である。さらに他の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}は、置換アリール又は置換ヘテロアリールであり、Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}、Ｓ又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり、かつＡ^{2}及びＡ^{3}は、それぞれ、ＣＨ又はＣＲ^{10}であり、Ｒ^{9}が、分枝アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルである場合には、Ｒ^{9}は、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＦ$_2$（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$Ｆ）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＦ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＦ（ＣＨ$_3$）$_2$、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、

【００８２】

【化５】



【００８３】

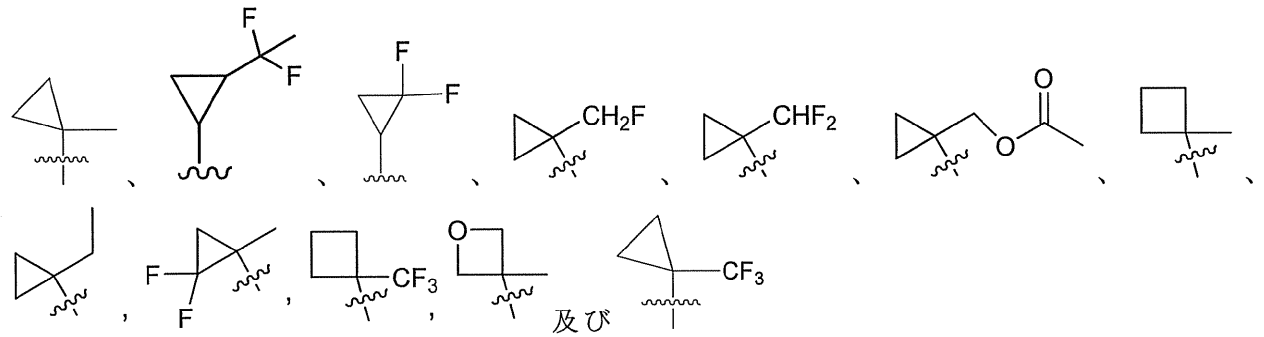
から選択される。

【００８４】

さらに他の特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}は、置換アリール又は置換ヘテロアリールであり、Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}、Ｓ又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり、かつＡ^{2}及びＡ^{3}は、それぞれ、ＣＨ又はＣＲ^{10}であり、Ｒ^{9}が、分枝アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルである場合には、Ｒ^{9}は、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＦ$_2$（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$Ｆ）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＦ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＦ（ＣＨ$_3$）$_2$、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、

【００８５】

【化６】



【００８６】

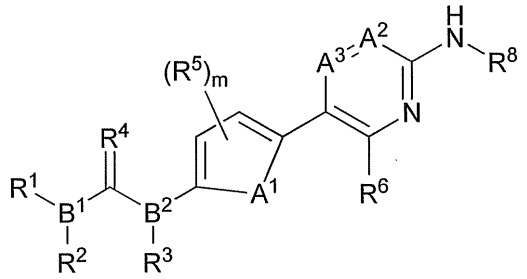
から選択され、任意選択の第２又は第３のＲ^{9}は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである。

【００８７】

特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩ：

【００８８】

【化７】



ＩＩ

【００８９】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：

Ｒ[1]は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＲ[9]基から選択され、ここで、各Ｒ[9]は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル及びシクロアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル及びシクロアルキル基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル及び－Ｒ[u]ＯＣ（Ｏ）Ｒ[x]から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

Ｒ[2]及びＲ[3]は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、ハロアルキル又はアルキルであり；

Ｒ[4]は、Ｏ又はＳであり；

Ｂ[1]は、Ｎ及びＣＲ[2a]から選択され；

Ｂ[2]は、Ｎ又はＣＲ[3a]であり；

Ｒ[2a]及びＲ[3a]は、それぞれ独立して、水素、ハロ、又はアルキルであり；

Ａ[1]は、Ｎ＝ＣＲ[9a]、Ｓ又はＣＲ[9a]＝ＣＲ[9a]であり；

Ｒ[5]は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル又はアルコキシであり；

Ｒ[6]は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル又はアルコキシであり；

Ａ[2]及びＲ[8]は、以下から選択され：

ａ）Ｒ[8]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－Ｒ[u]ＯＲ[x]、－Ｒ[u]Ｎ（Ｒ[y]）（Ｒ[z]）、－Ｒ[u]Ｓ（Ｏ）[n]Ｒ[x]、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつＡ[2]は、Ｎ、ＣＨ又はＣＲ[10]であるか、或いは、

ｂ）Ａ[2]はＣであり、かつＲ[8]はＡ[2]と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

Ｒ[8]は、１、２又は３個のＱ[1]基で置換されていてもよく、Ｑ[1]は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Ｑ及びＱ[1]基は、それぞれ、１～６、１～５、１、２又は３個のＱ[2]基で置換されていてもよく、Ｑ[2]は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

各Ｒ[u]は、独立して、アルキレン又は直接結合であり；

各R^xは、独立して、水素又はアルキルであり；
各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：
（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、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るか、或いは、
（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のアルキル基で置換されていてもよく；
A^3は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であり；
R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；
各R^{10}は、独立して、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uS(O)_nR^x$又は$-C(O)N(R^y)(R^z)$であり；
ｎは、０～２であり；
ｍは、０～２であり；
但し、該化合物は、A^2がＮであり、R^1がフェニルであり、A^1がＣＨ＝ＣＨであり、かつR^8がＨである場合には、R^6はアミノではないように選択される。

【００９０】

特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：
R^1は、置換アリール、置換ヘテロアリール又は置換ヘテロシクリルであって、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、少なくとも１つのR^9は、分枝アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであって、第２及び第３の任意選択のR^9基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル及び$-R^uOC(O)R^x$から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；
R^4は、Ｏ、Ｓ、Ｎ－ＣＮ又は$N-NO_2$であり；
A^1は、$N=CR^{9a}$、NR^{9a}、Ｓ、Ｏ、$CR^{9a}=CR^{9a}$、$CR^{9a}=N$又はＮ＝Ｎであり；
B^1は、Ｎ又はCR^{2a}であり；
B^2は、Ｎ又はCR^{3a}であり；
R^{2a}及びR^{3a}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、又はアルキルであり；
R^5は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
R^6は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、$-R^uN(R^y)(R^z)$、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；
A^2及びR^8は、以下から選択され：
ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uOR^x$、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、
ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

R^8は、１～６、１～４、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Q及びQ^1基は、それぞれ、１～６、１～５、１～４、１、２又は３個のQ^2基で置換されていてもよく、Q^2は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

各R^uは、独立して、アルキレン又は直接結合であり；

各R^xは、独立して、水素又はアルキルであり；

各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、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るか、或いは、

（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のハロ、ハロアルキル又はアルキル基で置換されていてもよく；

A^3は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であり；

各R^{9a}は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、$-R^uN(R^y)(R^z)$又はアルコキシであり；

R^{10}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uOR^x$、$-R^uOR^xOR^x$、$-C(O)NR^yR^z$、$-R^uS(O)_nR^x$、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

ｎは、０～２であり；かつ

ｍは、０～２である。

【００９１】

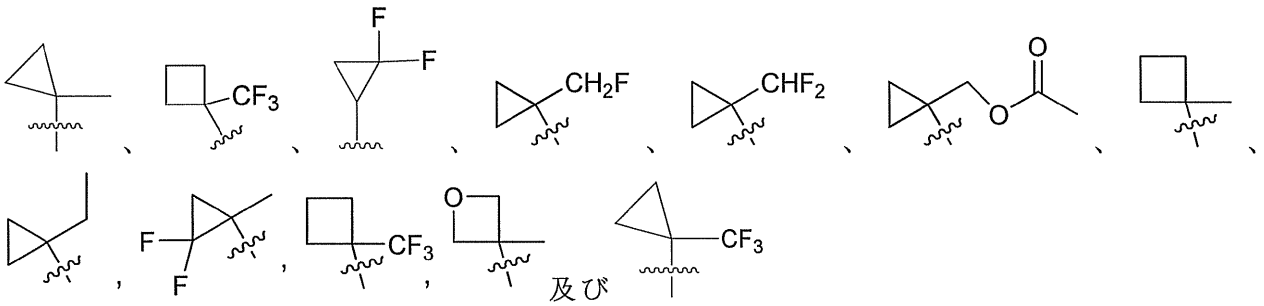
一実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、R^1は、置換フェニル、置換イソオキサゾリル又は置換ピラゾリルである。一実施態様において、R^1は、置換イソオキサゾリルである。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、R^1は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいイソオキサゾリル、置換されていてもよい１－ピラゾリル又は置換されていてもよい５－ピラゾリルである。

【００９２】

特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、R^9が、分枝アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルである場合には、R^9は、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_2CH_2OH$、$-CF_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_2(CH_3)$、$-C(CH_3)(CH_2F)_2$、$-C(CH_3)_2CF_3$、$-C(CH_3)_2CH_2F$、$-CF(CH_3)_2$、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、

【００９３】

【化８】

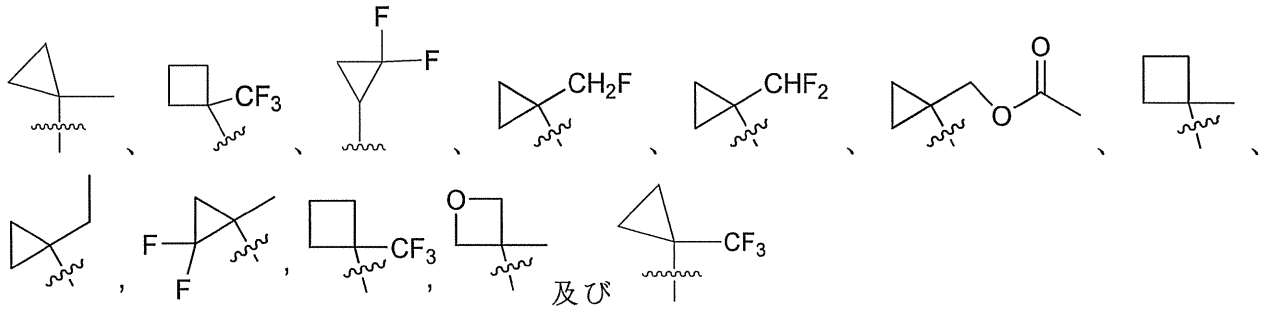


【００９４】

から選択される。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}は、置換アリール又は置換ヘテロアリールである。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}は、置換アゾリルである。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}は、置換フェニル又は置換イソオキサゾリルである。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}、Ｓ又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり、かつＡ^{2}及びＡ^{3}は、それぞれ、ＣＨ又はＣＲ^{10}である。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり、かつＡ^{2}及びＡ^{3}は、それぞれ、ＣＨ又はＣＲ^{10}である。さらに他の特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}は、置換アリール又は置換ヘテロアリールであり、Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}、Ｓ又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり、かつＡ^{2}及びＡ^{3}は、それぞれ、ＣＨ又はＣＲ^{10}である。さらに他の特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}は、置換アリール又は置換ヘテロアリールであり、Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}、Ｓ又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり、かつＡ^{2}及びＡ^{3}は、それぞれ、ＣＨ又はＣＲ^{10}であり、Ｒ^{9}は、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$（ＣＨ$_{3}$）、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）（ＣＨ$_{2}$Ｆ）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＦ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、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、

【００９５】

【化９】



【００９６】

から選択される。

【００９７】

特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：

Ｒ^{1}は、置換されていてもよいアゾリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＲ^{9}基から選択され、ここで、各Ｒ^{9}は、独立して、ハロ、シクロアルキル及びアルキルから選択され、アルキル及びシクロアルキルは、それぞれ、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、ヘテロシクリル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルで

あり；
B^1は、Ｎ又はCR^{2a}であり；
B^2は、Ｎ又はCR^{3a}であり；
R^{2a}及びR^{3a}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、又はアルキルであり；
R^4は、Ｏであり；
A^1は、$N=CR^{9a}$、Ｓ又は$CR^{9a}=CR^{9a}$であり；
R^5は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、又はアルコキシであり；
R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
A^2及びR^8は、以下から選択され：
ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uOR^x$、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、
ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；
R^8は、１～６、１～５、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
Ｑ及びQ^1基は、それぞれ、１～６、１～５、１～４、１、２又は３個のQ^2基で置換されていてもよく、Q^2は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；
各R^uは、独立して、アルキレン又は直接結合であり；
各R^xは、独立して、水素又はアルキルであり；
各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：
（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、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るか、或いは、
（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のアルキル基で置換されていてもよく；
A^3は、ＣＨ又はCR^{10}であり；
R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；
各R^{10}は、独立して、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uOR^x$、$-R^uOR^xOR^x$、$-R^uS(O)_nR^x$、$-C(O)N(R^y)(R^z)$であり；
R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり；
ｎは、０～２であり；かつ
ｍは、０又は１である。
【００９８】
特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中：
R^1は、置換されていてもよいアリールであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、各R^9は、独立して、ハロ、シクロアルキル及びアルキルから選択され、該アルキル及びシクロアルキルは、ハロ、アルキル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；
B^1は、Ｎ又はCR^{2a}であり；
B^2は、Ｎ又はCR^{3a}であり；

R^{2a}及びR^{3a}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、又はアルキルであり；
R^{4}は、Ｏであり；
A^{1}は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}、Ｓ又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり；
R^{5}は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；
R^{6}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
R^{8}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－R^{u}ＯR^{x}、－R^{u}Ｎ（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}R^{x}$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、R^{8}は、１～６、１～５、１～４、１、２又は３個のQ^{1}基で置換されていてもよく、Q^{1}は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
Ｑ及びQ^{1}基は、それぞれ、１～６、１～５、１～４、１、２又は３個のQ^{2}基で置換されていてもよく、Q^{2}は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；
各R^{u}は、独立して、アルキレン又は直接結合であり；
各R^{x}は、独立して、水素又はアルキルであり；
各R^{y}及びR^{z}は、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：
（ｉ）R^{y}及びR^{z}は、それぞれ独立して、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るか、或いは、
（ｉｉ）R^{y}及びR^{z}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のアルキル基で置換されていてもよく；
A^{2}は、Ｎであり；
A^{3}は、ＣＨ又はＣＲ^{10}であり；
R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；
R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、－R^{u}Ｎ（R^{a}）（R^{b}）、－R^{u}ＯR^{x}、－R^{u}ＯR^{x}ＯR^{x}、－R^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}R^{x}$又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{y}）（R^{z}）であり、R^{u}はアルキレンであり、R^{a}及びR^{b}は、それぞれ水素であり；
ｎは、０～２であり；かつ
ｍは、０又は１である。

【００９９】

特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉ、式ＩＩ又は式ＩＩＩの化合物を提供し、式中、A^{2}はＣであり、かつR^{8}はA^{2}と一緒になって、１つの追加ヘテロ原子を有する、５～７員の置換又は非置換の複素環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－R^{u}Ｎ（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}R^{x}$、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択される。特定の実施態様において、該１つの追加ヘテロ原子は、Ｏ、Ｓ（Ｏ）又はＳ（Ｏ）$_{2}$である。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、A^{2}はＣであり、かつR^{8}はA^{2}と一緒になって、１つの追加ヘテロ原子を有する、５～７員の置換又は非置換の複素環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－R^{u}Ｎ（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}R^{x}$、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択される。特定の実施態様において、該１つの追加ヘテロ原子は、Ｏ、Ｓ（Ｏ）又はＳ（Ｏ）$_{2}$である。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩの化合物を提供し、式中、A^{2}はＣであり、かつR^{8}はA^{2}と一緒になって、１つの追加の酸素ヘテロ原子を有する、５～７員の置換又は非置換の複素

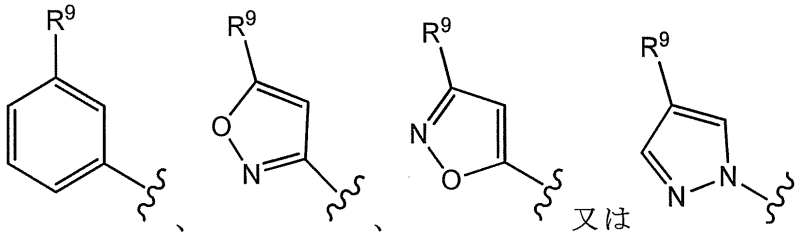
環を形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択される。

【０１００】

特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉ、式ＩＩ又は式ＩＩＩの化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}は、

【０１０１】

【化１０】



【０１０２】

であり、Ｒ^{9}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルであって、これらは、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}、－Ｒ^{u}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{x}及び－Ｒ^{u}ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{x}から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

Ｂ^{1}は、Ｎであり、かつＢ^{2}は、Ｎ及びＣＲ^{3a}から選択され；

Ｒ^{2}は、Ｈであり；

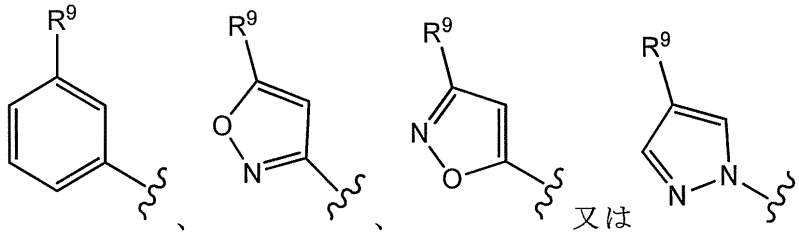
Ｒ^{3}は、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はアミノであり、Ｒ^{3a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はアミノであり、他の可変部（ｖａｒｉａｂｌｅ）は、本明細書の他の部分に記載の通りである。

【０１０３】

特定の実施態様において、本明細書では、式Ｉの化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}は、

【０１０４】

【化１１】



【０１０５】

であり、Ｒ^{9}は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルであって、これらは、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、－Ｒ^{u}Ｎ（Ｒ^{y}）（Ｒ^{z}）、－Ｒ^{u}Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{x}、－Ｒ^{u}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{x}及び－Ｒ^{u}ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{x}から選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

Ｂ^{1}は、Ｎであり、かつＢ^{2}は、Ｎ及びＣＲ^{3a}から選択され；

Ｒ^{2}は、Ｈであり；

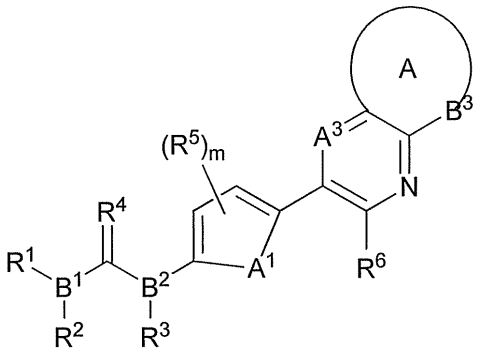
Ｒ^{3}は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル又はハロアルキルであり、Ｒ$^{3\,a}$は、独立して、水素、ハロ、アルキルであり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載の通りである。

【０１０６】

一実施態様において、本明細書では、式ＩＩＩ：

【０１０７】

【化１２】



ＩＩＩ

【０１０８】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、本明細書では、式ＩＩＩの化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：

Ｒ^{1}は、置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＲ^{9}基から選択され、ここで、各Ｒ^{9}は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル及びシクロアルキルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ及びシクロアルキル基は、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

Ｂ^{1}は、Ｎ又はＣＲ$^{2\,a}$であり；

Ｂ^{2}は、Ｎ又はＣＲ$^{3\,a}$であり；

Ｒ$^{2\,a}$及びＲ$^{3\,a}$は、それぞれ独立して、水素、ハロ又はアルキルであり；

Ｒ^{4}は、Ｏ又はＳであり；

Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ$^{9\,a}$、Ｓ、ＣＲ$^{9\,a}$＝ＣＲ$^{9\,a}$又はＣＲ$^{9\,a}$＝Ｎであり；

Ｒ^{5}は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル又はアルコキシであり；

Ｒ^{6}は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル又はアルコキシであり；

Ｂ^{3}は、ＮＲ^{7}であり；

Ｒ^{7}は、水素又はアルキルであり；

Ａ環は、５～７員のヘテロシクリルであって、１、２又は３個のＱ基で置換されていてもよく、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

各Ｑは、１、２又は３個のＱ^{2}基で置換されていてもよく、Ｑ^{2}は、それぞれ独立して

、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；
A^3は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であり；
R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；
R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uOR^x$、$-R^uOR^xOR^x$、$-R^uS(O)_nR^x$又は$-C(O)N(R^y)(R^z)$であって、R^uは、直接結合又はアルキレンであり、かつR^a及びR^bは、それぞれ水素であり；
各R^xは、独立して、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり；
各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：
（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、
（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル又はアルキニル基で置換されていてもよく；
ｎは、０～２であり；かつ
ｍは、０～２である。

【０１０９】

特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩＩの化合物を提供し、式中、R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、$-R^uN(R^y)(R^z)$であって、R^uはアルキレンであり、かつR^y及びR^zは一緒になって、ヘテロアリール又はヘテロシクリル環を形成する。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩＩの化合物を提供し、式中、A^1は、$N=CR^{9a}$、Ｓ又は$CR^{9a}=CR^{9a}$である。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩＩの化合物を提供し、式中、R^1は、イソオキサゾリル、フェニル又はピラゾリルである。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＩＩの化合物を提供し、式中、R^1は、イソオキサゾリル、フェニル、１－ピラゾリル又は５－ピラゾリルである。

【０１１０】

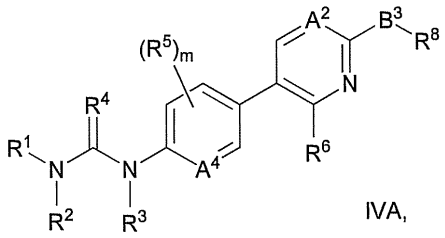
特定の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、A^2がＮであり、B^3がＮＨであり、R^1がアリールであり、A^1がＣＨ＝ＣＨであり、かつR^8がＨである場合には、R^6はアミノではないように選択される。特定の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、A^2がＮであり、B^3がＮＨであり、R^1がアリールであり、A^1が$CR^{9a}=CR^{9a}$であり、かつR^8がＨである場合には、R^6はアミノではないように選択される。特定の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、A^2がＮであり、B^3がＮＨであり、かつR^8がＨである場合には、R^6はアミノではないように選択される。特定の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、A^2がＮであり、B^3がＮＨである場合には、R^6はアミノではないように選択される。特定の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、A^2がＮであり、R^8がＨである場合には、R^6はアミノではないように選択される。特定の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、A^2がＮである場合には、R^6はアミノではないように選択される。

【０１１１】

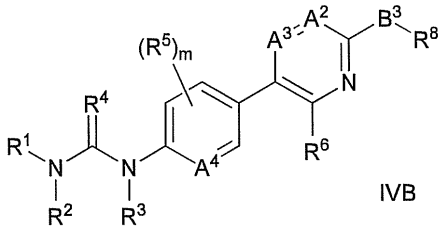
特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＶＡ、式ＩＶＢ、式ＩＶＣ若しくは式ＩＶＤ：

【０１１２】

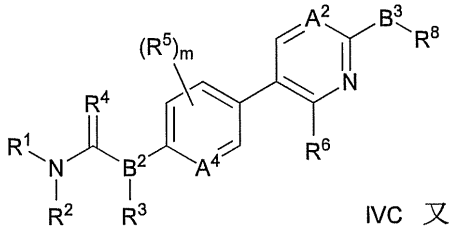
【化１３】



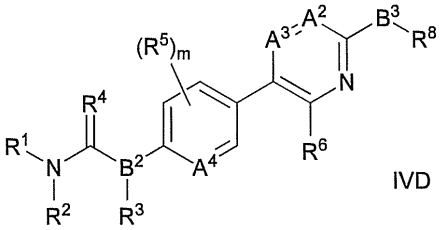
IVA,



IVB



IVC 又は



IVD

【０１１３】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載した通りである。特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＶＡ、式ＩＶＢ、式ＩＶＣ若しくは式ＩＶＤの化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中、R^1は、イソオキサゾリル、１－ピラゾリル又は５－ピラゾリルであり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。

【０１１４】

一実施態様において、本明細書では、式ＩＶＡ、式ＩＶＢ、式ＩＶＣ若しくは式ＩＶＤの化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：

R^1は、置換されていてもよい５～６員のアリール又はヘテロアリールであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、各R^9は、独立して、ハロ、アルキル及びシクロアルキルから選択され、該アルキル及びシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

A^4は、Ｎ又はCR^{9a}であり；

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

B^2は、CR^{3a}であり；

R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；

R^4は、Ｏ又はＳであり；

R^5は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

B^3は、Ｏ、ＮＨ又はCH_2であり；

A^2及びR^8は、以下から選択され：

ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uOR^x$、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、

ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

R^8は、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Q及びQ^1基は、それぞれ、１～６、１～５、１～３、１、２又は３個のQ^2基で置換されていてもよく、Q^2は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

各R^uは、独立して、アルキレン又は直接結合であり；

各R^xは、独立して、水素又はアルキルであり；

各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、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るか、或いは、

（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のアルキル又はハロ基で置換されていてもよく；

A^3は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10a}であり；

R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；

R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uOR^x$、$-R^uOR^xOR^x$、$-R^uS(O)_nR^x$又は$-R^uN(R^y)(R^z)$であり；

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり；

R^{10a}は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロであり；

ｎは、０～２であり；

ｍは、０又は１であり、かつ他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。

【０１１５】

特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＶＡ、式ＩＶＢ、式ＩＶＣ若しくは式ＩＶＤの化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：

R^1は、５～６員の置換アリール又は５～６員の置換ヘテロアリールであって、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、少なくとも１つのR^9は、分枝アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであって、第２及び第３の任意選択のR^9基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

A^4は、Ｎ又はCR^{9a}であり；

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

B^2は、CR^{3a}であり；

R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；

R^4は、Ｏ又はＳであり；

R^5は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

B^3は、Ｏ、ＮＨ又はCH_2であり；

A^2及びR^8は、以下から選択され：

ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uOR^x$、$-R^uN(R^y)(R^z)$、$-R^uS(O)_nR^x$、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、

ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘ

テロシクリルを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のＱ基であって、Ｑは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

R^8は、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Ｑ及びQ^1基は、それぞれ、１～６、１～５、１～３、１、２又は３個のQ^2基で置換されていてもよく、Q^2は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択され；

各R^uは、独立して、アルキレン又は直接結合であり；

各R^xは、独立して、水素又はアルキルであり；

各R^y及びR^zは、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、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るか、或いは、

（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のハロ又はアルキル基で置換されていてもよく；

A^3は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10a}であり；

R^{10a}は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロであり；

R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；

R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uOR^x$、$-R^uOR^xOR^x$、$-R^uS(O)_nR^x$、$-R^uN(R^y)(R^z)$又は$-C(O)N(R^y)(R^z)$であり；

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり；

ｎは、０～２であり；かつ

ｍは、０又は１である。

【０１１６】

特定の実施態様において、本明細書では、式ＩＶＡ、式ＩＶＢ、式ＩＶＣ若しくは式ＩＶＤの化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくは包接化合物を提供し、式中：

R^1は、５～６員の置換アリール又は５～６員の置換ヘテロアリールであって、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、少なくとも１つのR^9は、分枝アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであって、第２及び第３の任意選択のR^9基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、１～５個のハロ又はヒドロキシ基で置換されていてもよく；

A^4は、Ｎ又はCR^{9a}であり；

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

B^2は、CR^{3a}であり；

R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；

R^4は、Ｏ又はＳであり；

R^5は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

B^3は、Ｏ、ＮＨ又はCH_2であり；

A^2及びR^8は、以下から選択され：

ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、$-R^uOR$

^{x}、－R^{u}N（R^{y}）（R^{z}）、－R^{u}S（O）$_{n}$R^{x}、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、かつA^{2}は、N、CH又はCR^{10}であるか、或いは、

b）A^{2}はCであり、かつR^{8}はA^{2}と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、ここで、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のQ基であって、Qは、それぞれ独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから選択され；

R^{8}は、１、２又は３個のQ^{1}基で置換されていてもよく、Q^{1}は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；

Q及びQ^{1}基は、それぞれ、１～６、１～５、１～３、１、２又は３個のQ^{2}基で置換されていてもよく、Q^{2}は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ及びアルコキシから選択され；

各R^{u}は、独立して、アルキレン又は直接結合であり；

各R^{x}は、独立して、水素又はアルキルであり；

各R^{y}及びR^{z}は、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^{y}及びR^{z}は、それぞれ独立して、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るか、或いは、

（ｉｉ）R^{y}及びR^{z}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のハロ又はアルキル基で置換されていてもよく；

A^{3}は、N、CH又はCR^{10a}であり；

R^{10a}は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロであり；

R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；

R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、－R^{u}N（R^{a}）（R^{b}）、－R^{u}OR^{x}、－R^{u}OR^{x}OR^{x}、－R^{u}S（O）$_{n}$R^{x}又は－C（O）N（R^{y}）（R^{z}）であり；

R^{a}及びR^{b}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり；

ｎは、０～２であり；かつ

ｍは、０又は１である。

【０１１７】

特定の実施態様において、R^{1}は、置換されていてもよい５～６員のヘテロアリールであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^{9}基から選択され、ここで、R^{9}は、ハロ、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びアルキルは、それぞれ、ハロ、アルキル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。特定の実施態様において、R^{1}は、５～６員の置換ヘテロアリールであって、１、２又は３個のR^{9}基で置換されており、ここで、少なくとも１つのR^{9}は、分枝アルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであって、第２及び第３の任意選択のR^{9}基は、ハロ及びアルキルから選択され、該アルキル、シクロアルキル及び分枝アルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。

【０１１８】

特定の実施態様において、R^{1}は、置換されていてもよいアゾリルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^{9}基から選択され、ここで、R^{9}は、ハロ又はアルキルであり、アルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。特定の実施態様において、R^{1}は、置換アゾリルであって、１、２又は３個のR^{9}基で置換されており、ここで、少なくとも１つのR^{9}は、分枝アルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであって、第２及び第３の任意選択のR^{9}基は、ハロ及びアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ヘテロ

シクリル及びシクロアルキルは、それぞれ、ハロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルコキシアルキル及びアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。

【０１１９】

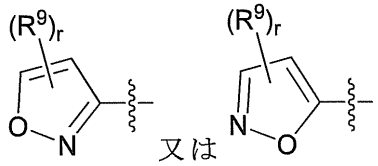
特定の実施態様において、R^1は、置換されていてもよいアリールであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、R^9は、ハロ又はアルキルであり、アルキルは、ハロ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。特定の実施態様において、R^1は、置換されていてもよいフェニルであって、置換基が存在する場合には、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、R^9は、ハロ又はアルキルであり、アルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。

【０１２０】

一実施態様において、R^1は、

【０１２１】

【化１４】



【０１２２】

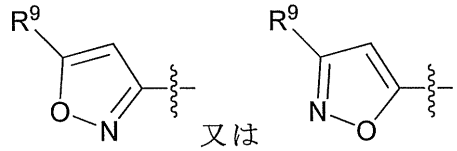
であって、式中、ｒは、０、１又は２であり、R^9は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、R^9は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシアルキル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^9は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルは、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^9は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^9はアルキルであって、該アルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。

【０１２３】

一実施態様において、R^1は、

【０１２４】

【化１５】



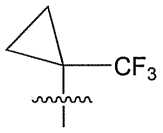
【０１２５】

であって、式中、R^9は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、R^9は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^9は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシアルキル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^9は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルは、

ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^9はアルキルであって、該アルキルは、ハロ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^9は、$-CF_3$、$-C(CH_3)_3$、$-C(CH_3)(CH_2F)_2$、$-C(CH_3)_2CF_3$、$-C(CH_3)_2CH_2F$、$-CF(CH_3)_2$又は

【０１２６】

【化１６】

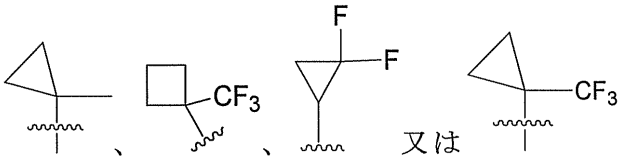


【０１２７】

である。別の実施態様において、R^9は、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_2(CH_3)$、$-C(CH_3)(CH_2F)_2$、$-C(CH_3)_2CF_3$、$-CF(CH_3)_2$、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、

【０１２８】

【化１７】

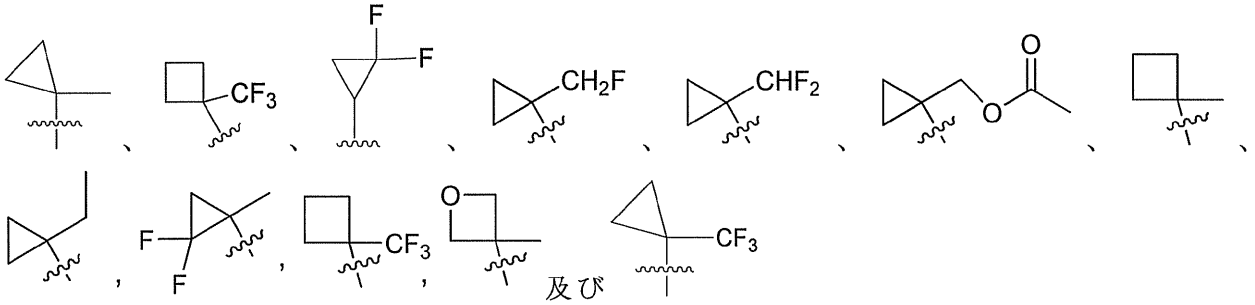


【０１２９】

である。別の実施態様において、R^9は、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)CH_2OH$、$-CF_3$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_2(CH_3)$、$-C(CH_3)(CH_2F)_2$、$-C(CH_3)_2CF_3$、$-C(CH_3)_2CH_2F$、$-CF(CH_3)_2$、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、

【０１３０】

【化１８】



【０１３１】

から選択される。

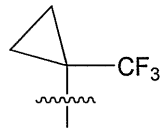
【０１３２】

一実施態様において、R^1はフェニルであって、１又は２個のR^9基で置換されていてもよく、ここで、各R^9は、独立して、ハロ又はアルキルであって、該アルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^9は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^9は、フルオロ、$-CF_3$、$-C(CH_3)_3$、$-C(CH_3)(CH_2F)_2$、$-C(CH_3)_2$

CF_3、－$C(CH_3)_2CH_2F$、－$CF(CH_3)_2$、又は

【０１３３】

【化１９】

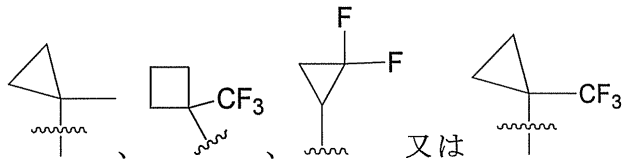


【０１３４】

である。別の実施態様において、R^9は、－$CH(CH_3)_2$、－CF_3、－$C(CH_3)_3$、－$CF_2(CH_3)$、－$C(CH_3)(CH_2F)_2$、－$C(CH_3)_2CF_3$、－$CF(CH_3)_2$、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、

【０１３５】

【化２０】

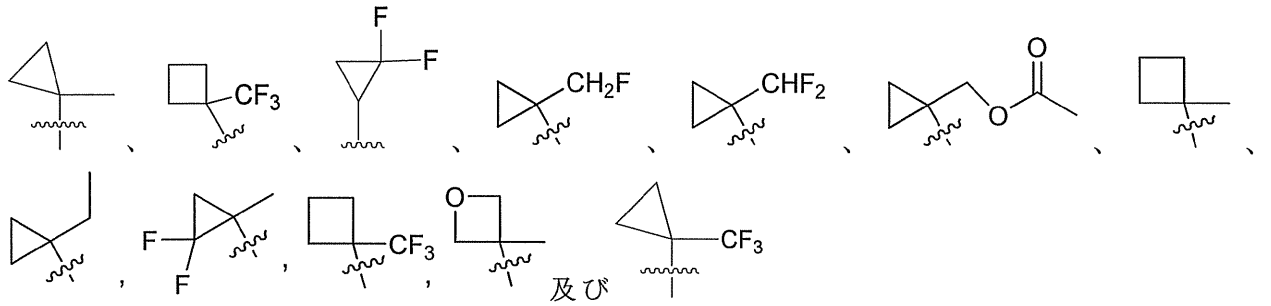


【０１３６】

である。別の実施態様において、R^9は、－$CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_2CH_2OH$、－CF_3、－$C(CH_3)_3$、－$CF_2(CH_3)$、－$C(CH_3)(CH_2F)_2$、－$C(CH_3)_2CF_3$、－$C(CH_3)_2CH_2F$、－$CF(CH_3)_2$、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、

【０１３７】

【化２１】



【０１３８】

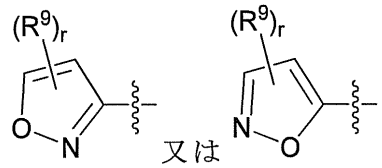
から選択される。

【０１３９】

一実施態様において、R^1は、

【０１４０】

【化２２】



【０１４１】

であって、ｒは、０、１又は２であり、R^9は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、R^9は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルは、ハロ及びシクロアルキルから選択さ

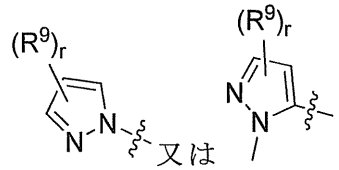
れる１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、Ｒ^{9}は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、Ｒ^{9}はアルキルであって、該アルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。

【０１４２】

一実施態様において、Ｒ^{1}は、

【０１４３】

【化２３】

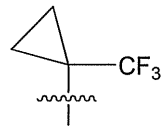


【０１４４】

であって、ｒは、０、１又は２であり、Ｒ^{9}は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、Ｒ^{9}は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、Ｒ^{9}は、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであって、該アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルは、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよい。一実施態様において、Ｒ^{9}は、－ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）（ＣＨ$_{2}$Ｆ）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＦ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$又は

【０１４５】

【化２４】

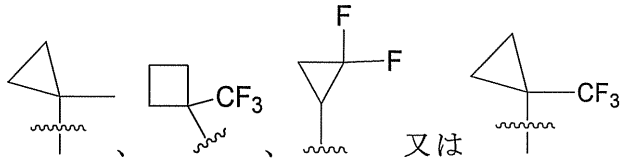


【０１４６】

である。別の実施態様において、Ｒ^{9}は、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$（ＣＨ$_{3}$）、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）（ＣＨ$_{2}$Ｆ）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、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、

【０１４７】

【化２５】

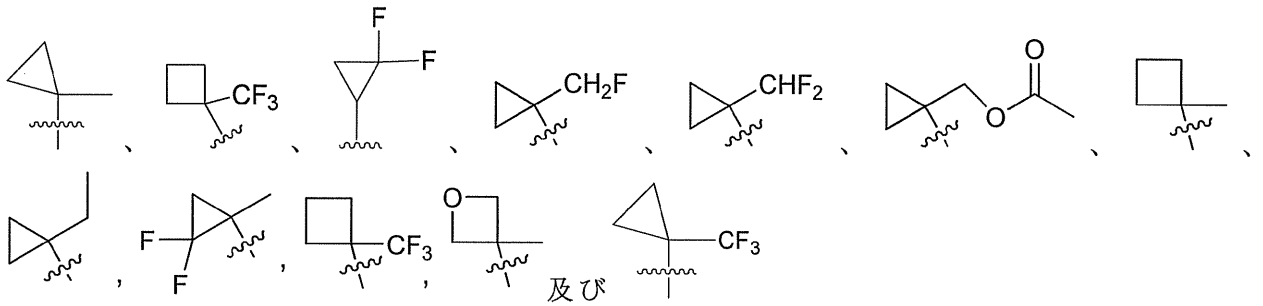


【０１４８】

である。別の実施態様において、Ｒ^{9}は、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$（ＣＨ$_{3}$）、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）（ＣＨ$_{2}$Ｆ）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＦ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、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、

【０１４９】

【化２６】



【０１５０】

から選択される。

【０１５１】

特定の実施態様において、R^2及びR^3は、それぞれ水素である。

【０１５２】

特定の実施態様において、R^2は、水素、アルキル、ハロ又はアミノである。特定の実施態様において、R^3は、水素、アルキル、ハロ、ヒドロキシ又はアミノである。特定の実施態様において、R^2は水素であり、R^3は、水素、アルキル、ハロ、ヒドロキシ又はアミノである。特定の実施態様において、R^3は水素である。特定の実施態様において、R^3はハロである。特定の実施態様において、R^3はアルキルである。特定の実施態様において、R^3はアミノである。特定の実施態様において、R^3はヒドロキシである。

【０１５３】

特定の実施態様において、B^1は、ＣＨ又はCR^{2a}であって、R^{2a}は、ハロ又はアルキルである。特定の実施態様において、B^1はＣＨである。

【０１５４】

特定の実施態様において、B^2は、ＣＨ又はCR^{3a}であって、R^{3a}は、水素又はアルキルである。特定の実施態様において、B^2はＣＨである。特定の実施態様において、B^2はCR^{3a}であって、R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルである。

【０１５５】

特定の実施態様において、R^4は、Ｏ又はＳである。特定の実施態様において、R^4はＯである。

【０１５６】

特定の実施態様において、R^5はハロである。一実施態様において、R^5は、フルオロ又はクロロである。

【０１５７】

特定の実施態様において、R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシである。特定の実施態様において、R^6は、水素、フルオロ、メチル又はメトキシである。

【０１５８】

特定の実施態様において、R^8は、以下から選択される：

ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、$-R^uS(O)_nR^x$、$-R^uN(R^y)(R^z)$又はヘテロシクリルであるか、或いは、

ｂ）R^8はA^2と一緒になって、５～７員のヘテロシクリルを形成し、これらは、オキソで置換されていてもよく；

R^8は、１～６、１～５、１～４、１、２又は３個のQ^1基で置換されていてもよく、Q^1は、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；かつ

R^y及びR^zは、それぞれ独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択され：

（ｉ）R^y及びR^zは、それぞれ独立して、水素、アルキル又はシクロアルキルであるか、或いは、

（ｉｉ）R^y及びR^zは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、５又は６員のヘテロシクリルを形成し、これは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のアルキル又はハロ基で置換されていてもよく；かつ

Ｑ及びQ^1基は、それぞれ、１～６、１～５、１～４、１、２又は３個のQ^2基で置換されていてもよく、Q^2は、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドロキシル及びアルコキシから選択される。

【０１５９】

特定の実施態様において、R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニルであって、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニルは、１～６、１～５、１～４、１又は２個のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルスルホニル又はハロ基で置換されていてもよい。一実施態様において、R^8は、水素、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルプロピル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルメチル、テトラヒドロピラニル、ジメチルアミノエチル、メトキシエチル又はメチルスルホニルエチルであって、R^8は、１又は２個のフルオロ、メチル、ヒドロキシ、アミノ又はエチル基で置換されていてもよい。特定の実施態様において、R^8は水素である。特定の実施態様において、B^3はＮＨであり、かつR^8は水素である。

【０１６０】

特定の実施態様において、R^8はA^2と一緒になって、５～７員のヘテロシクリルを形成し、これは、アルキル、ヒドロキシアルキル又はオキソで置換されていてもよい。

【０１６１】

特定の実施態様において、R^{10}は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノ、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uS(O)_nR^x$又は$-C(O)N(R^y)(R^z)$であって、R^uはアルキレンであり、R^xは、水素又はアルキルであり、ｎは、０～２であり、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、かつR^y及びR^zは、それぞれ独立して、水素又はアルキルであるか、或いはR^y及びR^zは一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリール環を形成する。特定の実施態様において、R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、$CONH_2$、$-S(O)_{0-2}CH_3-$又は－アミノである。

【０１６２】

特定の実施態様において、A^1は、$N=CR^{9a}$、$CR^{9a}=CR^{9a}$又は$CR^{9a}=N$であって、R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルである。特定の実施態様において、A^1は、Ｎ＝ＣＨ、ＣＨ＝ＣＨ又はＣＨ＝Ｎである。特定の実施態様において、A^1は、$CR^{9a}=CR^{9a}$又は$N=CR^{9a}$であって、R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルである。特定の実施態様において、A^1は、ＣＨ＝ＣＨ又はＮ＝ＣＨである。

【０１６３】

特定の実施態様において、A^1はＮ＝ＣＨであり、かつA^2及びA^3は、それぞれＣＨである。特定の実施態様において、A^1はＣＨ＝ＣＨであり、かつA^2及びA^3は、それぞれＣＨである。特定の実施態様において、A^1はＣＨ＝ＣＨであり、かつA^3はＣＨであり、A^2はＮである。

【０１６４】

特定の実施態様において、A^3は、ＣＨ、CR^{10a}又はＮであって、R^{10a}は、アルキル、ハロ又はアルコキシである。

【０１６５】

特定の実施態様において、A^4は、Ｎ又はCR^{9a}であって、R^{9a}は、水素、ハロ又はアルキルである。

【０１６６】

特定の実施態様において、ｍは、０又は１である。特定の実施態様において、ｍは０である。特定の実施態様において、ｍは１である。

【０１６７】

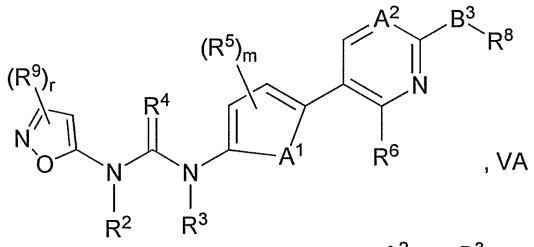
特定の実施態様において、ｎは、０、１又は２である。特定の実施態様において、ｎは０である。特定の実施態様において、ｎは１である。特定の実施態様において、ｎは２である。

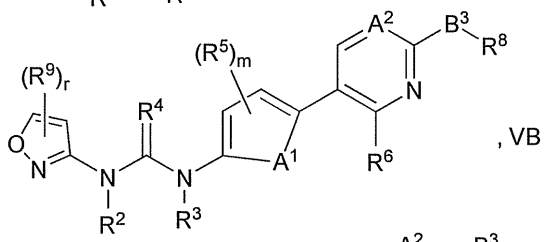
【０１６８】

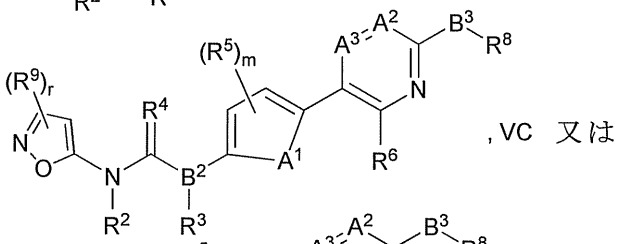
一実施態様において、本明細書では、下記式ＶＡ、式ＶＢ、式ＶＣ若しくは式ＶＤ：

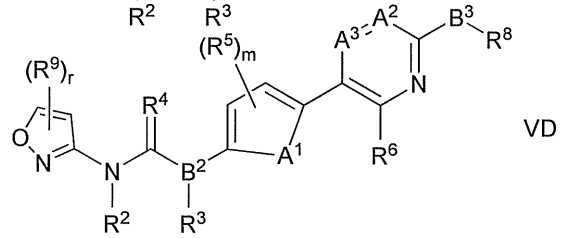
【０１６９】

【化２７】


, VA


, VB


, VC 又は


VD

【０１７０】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。特定の実施態様において、Ｂ^{3}はＮＨであり、Ｒ^{8}は水素である。特定の実施態様において、Ｂ^{2}はＣＲ$^{3\ a}$であって、Ｒ$^{3\ a}$は、水素、アルキル、又はハロであり、Ｒ^{3}は、水素、アルキル、アミノ又はハロであり、かつＲ^{8}は水素である。一実施態様において、本明細書では、式ＶＡ、式ＶＢ、式ＶＣ若しくは式ＶＤの化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中：

Ａ^{1}は、Ｎ＝ＣＲ$^{9\ a}$、Ｓ、ＣＲ$^{9\ a}$＝Ｎ又はＣＲ$^{9\ a}$＝ＣＲ$^{9\ a}$であり；

Ｒ^{2}は、水素又はアルキルであり；

Ｂ^{2}は、Ｎ又はＣＲ$^{3\ a}$であり；

Ｒ$^{3\ a}$は、水素、ハロ又はアルキルであり；

Ｒ^{3}は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

Ｒ^{4}は、Ｏ又はＳであり；

Ｒ^{5}は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

Ｒ^{6}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

B^3は、Ｏ、ＮＨ又はCH_2であり；
A^2及びR^8は、以下から選択され：
ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルは、１～６、１～５、１又は２個のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルスルホニル又はハロ基で置換されていてもよく、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、
ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、これは、アルキル、ヒドロキシアルキル又はオキソで置換されていてもよく；
R^9は、アルキルであって、該アルキルは、ハロ、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミド、シアノ、$-R^uS(O)_nR^x$、$-C(O)N(R^y)(R^z)$、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uOR^x$又は$-R^uOR^xOR^x$であり、
R^uはアルキレンであり、
R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、
R^y及びR^zは、それぞれ独立して、水素又はアルキル又はヘテロシクリル又はヘテロアリールであって、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のハロ又はアルキルで置換されていてもよく；
A^3は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10a}であり；
R^{10a}は、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
ｎは、０～２であり；
ｍは、０又は１であり；かつ
ｒは、１又は２である。

【０１７１】

一実施態様において、本明細書では、式ＶＡ、式ＶＢ、式ＶＣ若しくは式ＶＤの化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中：
少なくとも１つのR^9は、分枝アルキル又はシクロアルキルであって、第２の任意選択のR^9は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、ヒドロキシ又はシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
R^2は、水素又はアルキルであり；
B^2は、Ｎ又はCR^{3a}であり；
R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；
R^3は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；
R^4は、Ｏ又はＳであり；
B^3は、Ｏ、ＮＨ又はCH_2であり；
A^1は、$N=CR^{9a}$、NR^{9a}、Ｓ、Ｏ、$CR^{9a}=CR^{9a}$又は$CR^{9a}=N$であり；
A^2及びR^8は、以下から選択され：
ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルは、１～６、１～５、１又は２個のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルスルホニル又はハロ基で置換されていてもよく、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、

ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、これは、アルキル、ヒドロキシアルキル又はオキソで置換されていてもよく；

R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

R^5は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、－R^uＮ（R^y）（R^z）、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり；

R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミド、－R^uＳR^x、－R^uＳOR^x、－R^uＳ（Ｏ）$_2R^x$、－R^uＮ（R^a）（R^b）、－R^uＯR^x又は－R^uＯR^xＯR^xであって、R^xは水素又はアルキルであり、R^uはアルキレンであり、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり；

A^3は、Ｎ、ＣＨ又はＣR^{10a}であり；

R^{10a}は、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

ｍは、０又は１であり；

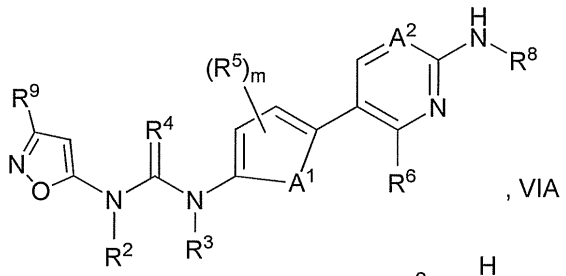
ｒは１又は２であり、かつ他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。

【０１７２】

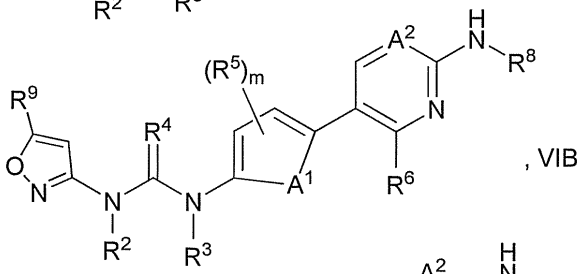
一実施態様において、本明細書では、式ＶＩＡ、式ＶＩＢ、式ＶＩＣ若しくは式ＶＩＤ：

【０１７３】

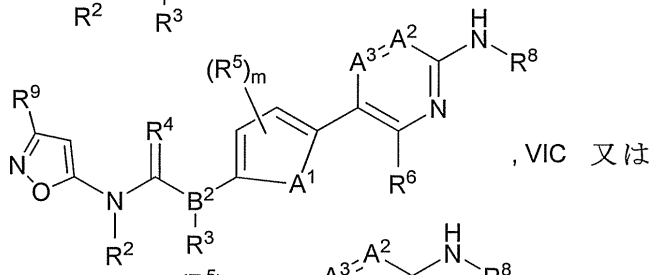
【化２８】



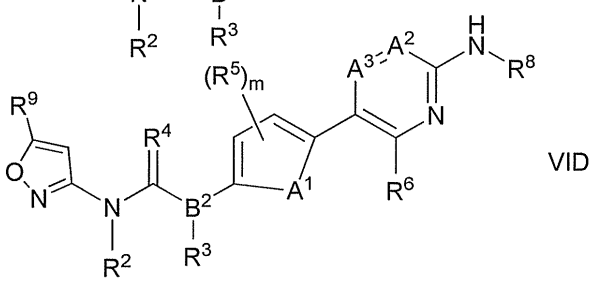
, VIA



, VIB



, VIC　又は



VID

【０１７４】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、

式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。特定の実施態様において、R^8は水素である。一実施態様において、本明細書では、式ＶＩＡ、式ＶＩＢ、式ＶＩＣ若しくは式ＶＩＤの化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中：

A^1は、Ｎ＝CR^{9a}、Ｓ又はCR^{9a}＝CR^{9a}であり；

R^2は、水素又はアルキルであり；

B^2は、Ｎ又はCR^{3a}であり；

R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；

R^3は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

R^4は、Ｏ又はＳであり；

R^5は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

A^2及びR^8は、以下から選択され：

ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルは、１～６、１～５、１又は２個のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルスルホニル又はハロ基で置換されていてもよく；１又は２個のアルキル又はハロ基で置換されていてもよく；かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、

ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、これは、アルキル、ヒドロキシアルキル又はオキソで置換されていてもよく；

A^3は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10a}であり；

R^{10a}は、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

R^9はアルキルであって、該アルキルは、ハロ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミド、$-R^uSR^x$、$-R^uSOR^x$、$-R^uS(O)_2R^x$、$-R^uN(R^a)(R^b)$、$-R^uOR^x$又は$-R^uOR^xOR^x$であって、R^xは、水素又はアルキルであり、R^uはアルキレンであり、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はアルキルであるか、或いはR^a及びR^bは一緒になって、ヘテロシクリル環を形成し；かつ

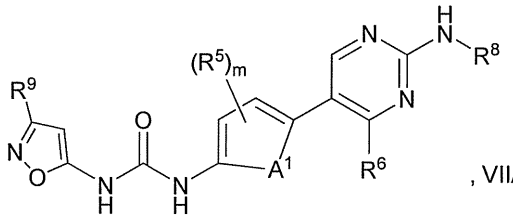
ｍは、０又は１である。

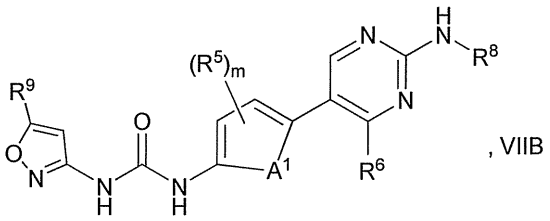
【０１７５】

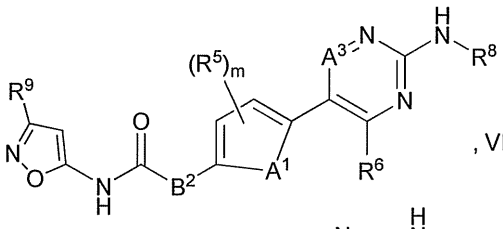
一実施態様において、本明細書では、式ＶＩＩＡ、式ＶＩＩＢ、式ＶＩＩＣ若しくは式ＶＩＩＤ：

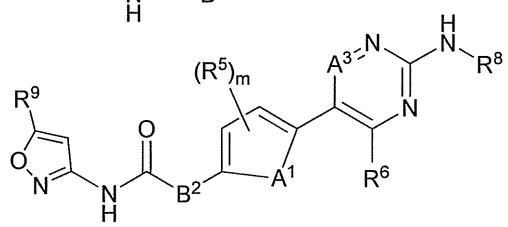
【０１７６】

【化２９】


, VIIA


, VIIB


, VIIC 又は


VIID

【０１７７】

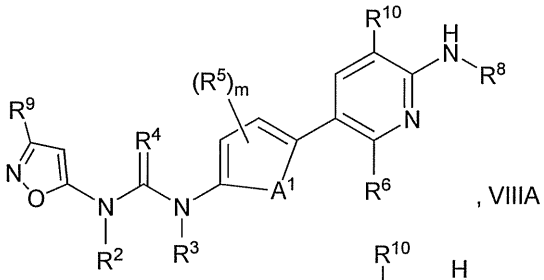
の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、A^1は、Ｎ＝ＣＨ、Ｓ又はＣＨ＝ＣＨであり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、A^1は、Ｎ＝ＣＨ、Ｓ、ＣＨ＝ＣＨ又はＣＨ＝Ｎであり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、A^1はＮ＝ＣＨであり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、A^1はＳであり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、A^1はＣＨ＝ＣＨであり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、A^3は、ＣＨ又はCR^{10a}であって、R^{10a}は、アルキル、ハロ又はアルコキシであり、B^2は、CR^{3a}又はＮＨであり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。特定の実施態様において、R^8は水素であり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。

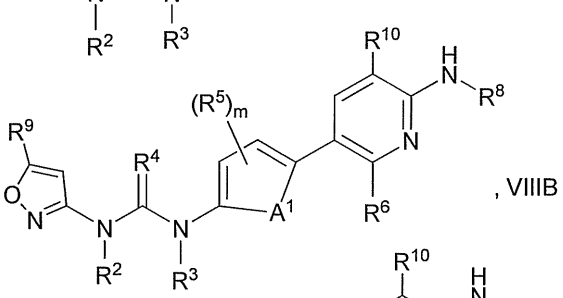
【０１７８】

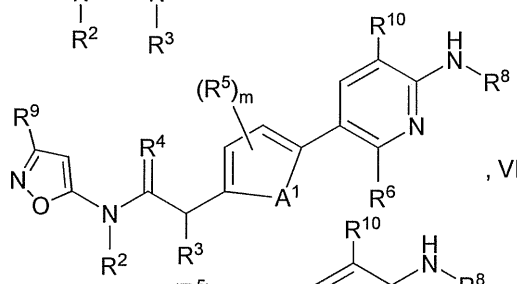
一実施態様において、本明細書では、式ＶＩＩＩＡ、式ＶＩＩＩＢ、式ＶＩＩＩＣ若しくは式ＶＩＩＩＤ：

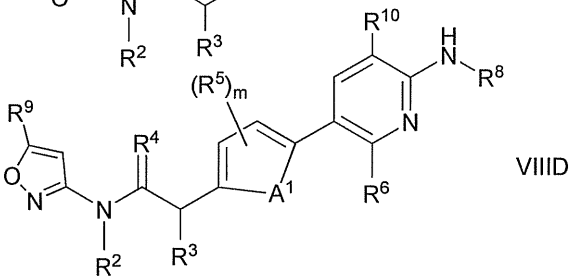
【０１７９】

【化３０】


, VIIIA


, VIIIB


, VIIIC 又は


VIIID

【０１８０】

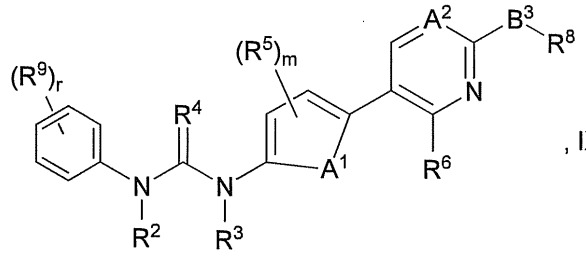
の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、A^1は、Ｎ＝ＣＨ、Ｓ、ＣＨ＝ＣＨ又はＮ＝ＣＨである。一実施態様において、A^1は、Ｎ＝ＣＨ、Ｓ又はＣＨ＝ＣＨである。一実施態様において、A^1は、Ｎ＝ＣＨ又はＣＨ＝ＣＨである。一実施態様において、A^1は、Ｎ＝ＣＨである。一実施態様において、A^1はＳである。一実施態様において、A^1は、ＣＨ＝ＣＨである。特定の実施態様において、R^8は水素であり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。

【０１８１】

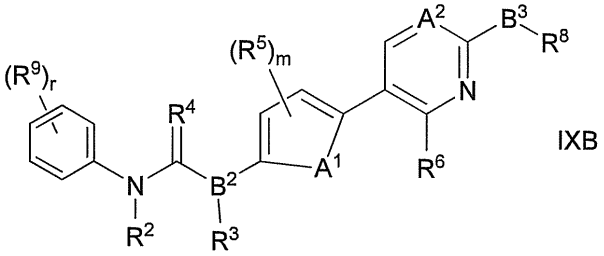
一実施態様において、本明細書では、式ＩＸＡ若しくは式ＩＸＢ：

【０１８２】

【化３１】



, IXA 又は



IXB

【０１８３】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。特定の実施態様において、B^3はＮＨであり、R^8は水素であり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、本明細書では、式ＩＸＡ又は式ＩＸＢの化合物を提供し、式中：

少なくとも１つのR^9は、分枝アルキル又はシクロアルキルであって、第２の任意選択のR^9は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ又はシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

R^2は、水素又はアルキルであり；

B^2は、Ｎ又はCR^{3a}であり；

R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；

R^3は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

R^4は、Ｏ又はＳであり；

R^5は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

B^3は、Ｏ、ＮＨ又はCH_2であり；

A^2及びR^8は、以下から選択され：

ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルは、１～６、１～５、１又は２個のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルスルホニル又はハロ基で置換されていてもよく、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、

ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、これは、アルキル、ヒドロキシアルキル又はオキソで置換されていてもよく；

A^1は、Ｎ＝CR^{9a}、Ｓ又はCR^{9a}＝CR^{9a}であり；

R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミド、－R^uＳＲ^x、－R^uＳＯＲ^x、－R^uＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{x}又は－R^uＮ（R^a）（R^b）であって、R^xは、水素又はアルキルであり、R^uはアルキレンであり、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素

又はアルキルであるか、或いはＲ[a]及びＲ[b]は一緒になって、ヘテロシクリル環を形成し；

ｍは、０又は１であり；かつ

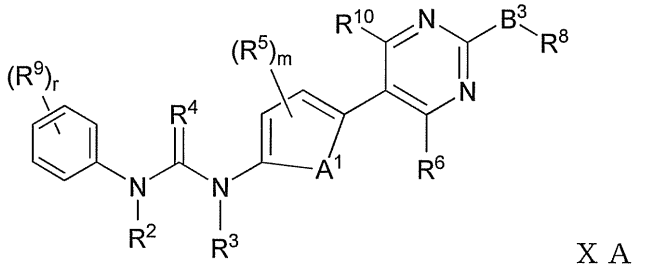
ｒは、１又は２である。

【０１８４】

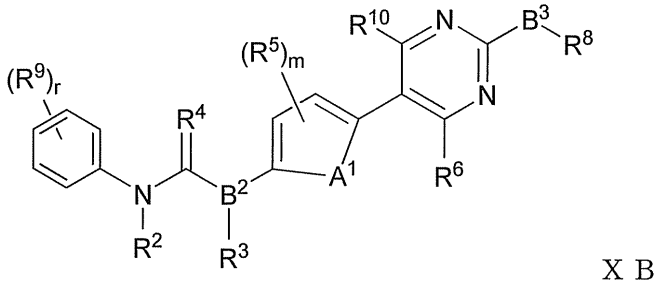
一実施態様において、本明細書では、式ＸＡ若しくは式ＸＢ：

【０１８５】

【化３２】



ＸＡ



ＸＢ

【０１８６】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。特定の実施態様において、Ｂ[3]はＮＨであり、Ｒ[8]は水素であり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、本明細書では、式ＸＡ又は式ＸＢの化合物を提供し、式中：

少なくとも１つのＲ[9]は、分枝アルキル又はシクロアルキルであって、第２の任意選択のＲ[9]は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ又はシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

Ｒ[2]は、水素又はアルキルであり；

Ｂ[2]は、Ｎ又はＣＲ[3a]であり；

Ｒ[3a]は、水素、ハロ又はアルキルであり；

Ｒ[3]は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

Ｒ[4]は、Ｏ又はＳであり；

Ｒ[5]は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

Ｒ[6]は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

Ｂ[3]は、Ｏ、ＮＨ又はCH_2であり；

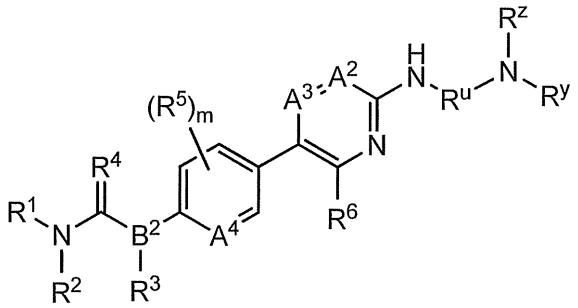
Ａ[2]及びＲ[8]は、以下から選択され：

ａ）Ｒ[8]は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルは、１～６、１～５、１又は２個のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルスルホニル又はハロ基で置換されていてもよく、かつＡ[2]は、Ｎ、ＣＨ又はＣＲ[10]であるか、或いは、

ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、これは、アルキル、ヒドロキシアルキル又はオキソで置換されていてもよく；
A^1は、Ｎ＝ＣＲ^{9a}又はＣＲ^{9a}＝ＣＲ^{9a}であり；
R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミド、－R^uＳＲ^x、－R^uＳＯＲ^x、－R^uＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{x}又は－R^uＮ（Ｒ^a）（Ｒ^b）であって、R^xは、水素又はアルキルであり、R^uは、直接結合又はアルキレンであり、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はアルキルであるか、或いはR^a及びR^bは一緒になって、ヘテロシクリル環を形成し；
ｍは、０又は１であり；かつ
ｒは、１又は２である。

【０１８７】
一実施態様において、本明細書では、式ＸＩ：

【０１８８】
【化３３】



ＸＩ

【０１８９】
の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、本明細書では、式ＸＩの化合物を提供し、式中：
R^1は、５～６員の置換アリール又は５～６員の置換ヘテロアリールであって、該置換基は、１、２又は３個のR^9基から選択され、ここで、少なくとも１つのR^9は、分枝アルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであって、第２及び第３の任意選択のR^9基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシル、アルコキ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；
R^2は、水素又はアルキルであり；
A^4は、Ｎ又はＣＲ^{9a}であり；
R^4は、Ｏ又はＳであり；
R^5は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；
R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
B^2は、Ｎ又はＣＲ^{3a}であり；
R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；
R^3は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；
A^2は、Ｎ、ＣＨ又はＣＲ^{10}であり；
A^3は、Ｎ、ＣＨ又はＣＲ^{10a}であり；
R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
R^{10a}は、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
ｍは、０又は１であり；

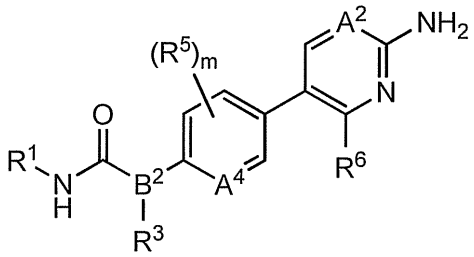
R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミド、－R^{u}S（O）$_{0-2}$$R^{x}$又は－$R^{u}$N（$R^{a}$）（$R^{b}$）であって、
R^{a}及びR^{b}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり；
各R^{u}は、独立して、アルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン、又は直接結合であり；かつ
各R^{y}及びR^{z}は、独立して、以下の（ｉ）又は（ｉｉ）から選択される：
（ｉ）R^{y}及びR^{z}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルであるか、或いは、
（ｉｉ）R^{y}及びR^{z}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、これらは、１個以上、一実施態様では１～６個、別の実施態様では１、２、３、４又は５個のハロ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル又はアルキニル基で置換されていてもよい。

【０１９０】

一実施態様において、本明細書では、式ＸＩＩ：

【０１９１】

【化３４】



ＸＩＩ

【０１９２】

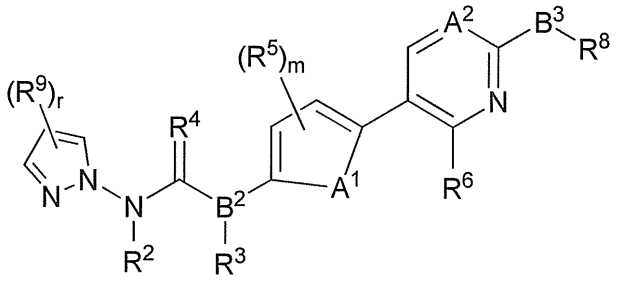
の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、本明細書では、式ＸＩＩの化合物を提供し、式中：
R^{1}は、置換イソオキサゾリルであって、該置換基は、１又は２個のR^{9}基から選択され、ここで、少なくとも１つのR^{9}は、分枝アルキル、ヘテロシクリル又はシクロアルキルであって、第２の任意選択のR^{9}基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ及びシクロアルキルから選択される１又は２個の基で置換されていてもよく；
B^{2}は、Ｎ又はＣR^{3a}であり；
R^{3a}は、水素、ハロ又はアルキルであり；
R^{3}は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；
A^{4}は、Ｎ又はＣR^{9a}であり；
R^{5}は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；
A^{2}は、Ｎ、ＣＨ又はＣR^{10}であり；
R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；
ｍは、０又は１であり；
R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ又はアミドである。

【０１９３】

一実施態様において、本明細書では、式ＸＩＩＩ：

【０１９４】

【化３５】



ＸＩＩＩ

【０１９５】

の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、包接化合物若しくは水和物を提供し、式中、可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。特定の実施態様において、B^3はＮＨであり、R^8は水素であり、他の可変部は、本明細書の他の部分に記載する通りである。一実施態様において、本明細書では、式ＸＩＩの化合物を提供し、式中：

少なくとも１つのR^9は、分枝アルキル又はシクロアルキルであって、第２の任意選択のR^9は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから選択され、該アルキル、分枝アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基は、それぞれ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されていてもよく；

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルであり；

R^4は、Ｏ又はＳであり；

R^5は、ハロ、アルキル、ハロアルキル又はアルコキシであり；

R^6は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

B^3は、Ｏ、ＮＨ又はCH_2であり；

A^2及びR^8は、以下から選択され：

ａ）R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルから選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルアルケニルは、１～６、１～５、１又は２個のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルスルホニル又はハロ基で置換されていてもよく、かつA^2は、Ｎ、ＣＨ又はCR^{10}であるか、或いは、

ｂ）A^2はＣであり、かつR^8はA^2と一緒になって、５～７員の置換又は非置換のヘテロシクリルを形成し、これは、アルキル、ヒドロキシアルキル又はオキソで置換されていてもよく；

A^1は、Ｎ＝CR^{9a}、Ｓ又はCR^{9a}＝CR^{9a}であり；

R^{9a}は、水素、ハロ、アルキル又はアルコキシであり；

R^{10}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アミド、－$R^u$$SR^x$、－$R^u$$SOR^x$、－$R^u$$S(O)_2R^x$、－$R^u$$N(R^a)(R^b)$、－$R^u$$OR^x$又は－$R^u$$OR^xOR^x$であって、$R^x$は、水素又はアルキルであり、$R^u$は、直接結合又はアルキレンであり、$R^a$及び$R^b$は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであるか、或いはR^a及びR^bは一緒になって、ヘテロシクリル環を形成し；

ｍは、０又は１であり；かつ

ｒは、１又は２である。

【０１９６】

別の実施態様において、R^9は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されている。別の実施態様において、R^9は、ハロ、ヒドロキシル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で置換されている。別の実施態様において、R^9は、ハロ、アルキル及びシクロアルキルから選択される１～５個の基で

置換されている。

【０１９７】

別の実施態様において、化合物は、表１、表２及び表３から選択される。

【０１９８】

別の実施態様において、提供する化合物は、以下から選択される：

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－［４－（６－アミノ－５－シアノピリジン－３－イル）－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３－（２－ヒドロキシエチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（５－シアノ－６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［６－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリジン－３－イル］－フェニル｝尿素、

１－（４－（６－アミノ－５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）尿素、

１－（４－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）尿素、

１－（４－（６－アミノ－５－（モルホリノメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素、

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－クロロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－クロロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（６’－アミノ－［３，３’］ビピリジニル－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、

１－（５－（６－アミノピリジン－３－イル）チオフェン－２－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（１，２，３，５－テトラヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）フェニル）尿素、

１－（４－（６－アミノ－５－（（２－ヒドロキシエトキシ）メチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－２’－メチル－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－４’－メチル－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（２－フルオロ－４－（６－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（３－モルホリノプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－１－メチル尿素
５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素
５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
４－（２－（５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
４－（２－（５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート、
１－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フ

ェニル）尿素、
４，４－（２－（５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート、
１－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）－３－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
４－（２－（５－（４－（３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート、
１－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素、
１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝尿素、
Ｎ－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝－尿素、
１－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－２－メトキシ－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素、
１－（４－（２－アミノ－４－メチルピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－［４－（２－アミノ－４－メトキシピリミジン－５－イル）－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（モルホリノメチル）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、
１－［５－（２－フルオロ－１－フルオロメチル－１－メチルエチル）イソオキサゾール－３－イル］－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）ピリミジン－５－イル］フェニル｝尿素、
１－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝－３－［５－（１－トリフルオロメチル－シクロプロピル）－イソオキサゾール－３－イル］尿素、
１－（４－（２－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素、
１－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－３－（４－（２－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（３－モルホリノプロピル）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－メトキシエチルアミノ）ピリミジン－５－イル］－フェニル｝尿素、
１－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛５－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）ピリミジン－５－イル］－ピリジン－２－イル｝尿素、
１－（５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－［５－（２－シクロプロピルアミノピリミジン－５－イル）－ピリジン－２－イル］－尿素、
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素、
Ｎ－（５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メトキシフェニル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メトキシフェニル）－３－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）尿素、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）プロパンアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（６’－アミノ－［３，３’－ビピリジン］－６－イル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（５－（２－アミノピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、

２－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）尿素、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）尿素、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミドと、２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド化合物（１：１）、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－シアノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（６－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（２，２－ジフル

オロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
１－（６’－アミノ－［３，３’－ビピリジン］－６－イル）－３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
１－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
２－（４－（５－アミノ－６－メチルピラジン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
３－アミノ－６－（４－（２－（（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピラジン－２－カルボキサミド、
２－（４－（６－アミノ－５－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イリデン）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（６－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）尿素、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，６－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフル

オロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－メトキシピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メトキシピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－シクロブチルイソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシク

ロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（６’－アミノ－５－フルオロ－［３，３’－ビピリジン］－６－イル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２，５－ジフルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（１，１－ジフルオロエチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（６’－アミノ－［２，３’－ビピリジン］－５－イル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－メトキシピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（１，１－ジフルオロエチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－メトキシピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（５－アミノ－３－メチルピラジン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－シアノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（

１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
（１－（３－（２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロピル）メチル　アセテート、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－エチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－アミノ－２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（５－アミノ－３，６－ジメチルピラジン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－２，５－ジフルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－５－（ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－ヒドロキシアセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（１，１－ジフルオロエチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－イソプロピルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｅ］［１，４］ジアゼピン－７－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－（（２－（メチルスルホニル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－オキ

ソ－５，６－ジヒドロ－１，５－ナフチリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド、
２－（４－（６－アミノ－４－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド、及び
Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４－メチル－２－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｅ］［１，４］ジアゼピン－７－イル）フェニル）アセトアミド、
又はその医薬上許容される塩。

【０１９９】

本明細書ではまた、本明細書で提供する化合物の同位体濃縮された類似体も提供する。薬物クラスによっては、医薬品の同位体濃縮（例えば、重水素化）が、薬物動態学（「ＰＫ」）、薬物動力学（「ＰＤ」）及び毒性プロフィールを改善することが以前に実証されている。例えば、Ｌｉｊｉｎｓｋｙ ｅｔ．ａｌ．，Ｆｏｏｄ Ｃｏｓｍｅｔ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．，２０：３９３（１９８２）；Ｌｉｊｉｎｓｋｙ ｅｔ．ａｌ．，Ｊ．Ｎａｔ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．，６９：１１２７（１９８２）；Ｍａｎｇｏｌｄ ｅｔ．ａｌ．，Ｍｕｔａｔｉｏｎ Ｒｅｓ．３０８：３３（１９９４）；Ｇｏｒｄｏｎ ｅｔ．ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｐｏｓ．，１５：５８９（１９８７）；Ｚｅｌｌｏ ｅｔ．ａｌ．，Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，４３：４８７（１９９４）；Ｇａｔｅｌｙ ｅｔ．ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．，２７：３８８（１９８６）；Ｗａｄｅ Ｄ，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．Ｉｎｔｅｒａｃｔ．１１７：１９１（１９９９）を参照されたい。

【０２００】

薬物の同位体濃縮を使用して、例えば、（１）所望しない代謝産物を低減又は排除することができ、（２）親薬物の半減期を増大させることができ、（３）所望効果を達成するのに必要な用量数を低下させることができ、（４）所望効果を達成するのに必要な用量を低下させることができ、（５）活性代謝産物の形成を増大させることができ（形成される場合）、かつ／又は（６）特定の組織中の有害代謝産物の生成を低下させ、及び／又は併用療法が意図されるかどうかにかかわらず併用療法のためのより効果的な薬物及び／又はより安全な薬物を創出することができる。

【０２０１】

原子をその同位体の１つで置き換えることは、化学反応における反応速度の変化をもたらす場合が多い。この現象は、速度論的同位体効果（「ＫＩＥ」）として知られている。例えば、化学反応の律速段階（すなわち、最高遷移状態エネルギーの段階）でＣ－Ｈ結合が切断される場合、その水素を重水素で置換すると、反応速度の低下が引き起こされてプロセスは減速するであろう。この現象は、重水素速度論的同位体効果（「ＤＫＩＥ」）として知られている。（例えばＦｏｓｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｒｅｓ．，ｖｏｌ．１４，ｐｐ．１－３６（１９８５）；Ｋｕｓｈｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，ｖｏｌ．７７，ｐｐ．７９－８８（１９９９）を参照されたい）。

【０２０２】

トリチウム（「Ｔ」）は、研究、核融合炉、中性子発生装置及び放射性医薬品で使用される水素の放射性同位体である。トリチウムは核内に２個の中性子を有し、３に近い原子量を有する水素原子である。これは環境中に非常に低濃度で自然発生し、通常T_2Oとして見出される。トリチウムは緩慢に（半減期＝１２．３年）崩壊して、ヒト皮膚の外層を透過できない低エネルギーβ粒子を放出する。この同位体と関連付けられる主要な危険性は内部被曝であるが、顕著な健康リスクがもたらされるためには、これが大量に摂取されなくてはならない。有害なレベルに達するまでに消費されなくてはならないトリチウムの量は、重水素と比較するとより少ない。トリチウム（「Ｔ」）による水素の置換は、重水素よりもさらに強い結合をもたらし、数値的により大きな同位体効果を与える。同様に、これらに限定されないが、^{13}C又は^{14}Cによる炭素の置換、^{33}S、^{34}S又は^{36}Sによる硫黄の置換、^{15}Nによる窒素の置換、及び^{17}O又は^{18}Oによる酸素の置換

を含む、他の元素の同位体による置換は、同様の速度論的同位体効果を提供するであろう。

【０２０３】

別の実施態様において、本明細書では、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ活性を介して調節されるか又はその影響を受ける、ヒト及び獣医学の疾患、障害及び状態を局所的又は全身性に治療又は予防するための、本明細書で開示する化合物及び組成物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物の使用方法を提供する。

【０２０４】

Ｃ．医薬組成物の調製

本明細書で提供する医薬組成物は、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ媒介性疾患又はその１つ以上の症状を予防、治療又は改善するのに有用な本明細書で提供する１つ以上の化合物の治療上有効量を含む。

【０２０５】

該組成物は、本明細書で提供する１つ以上の化合物を含む。該化合物は、経口投与のために、溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、丸剤、カプセル、粉末、徐放性製剤若しくはエリキシル剤などの適した医薬調製物に製剤化され得、又は非経口投与のために、滅菌溶液若しくは懸濁液に製剤化され得、同様に経皮パッチ調製物及び乾燥粉末吸入器に製剤化され得る。典型的には、上記化合物は、当分野で周知の技術及び手順を用いて医薬組成物に製剤化される。

【０２０６】

該組成物において、有効濃度の１つ以上の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物若しくはプロドラッグが、適した医薬担体又はビヒクルと混合される。組成物中の化合物の濃度は、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ媒介性疾患の１つ以上の症状を治療、予防又は改善する量を投与時に送達するのに有効な濃度である。

【０２０７】

典型的には、該組成物は、単回投与形態で製剤化される。組成物を製剤化するために、治療される状態が軽減又は改善されるような有効濃度で、選択したビヒクル中に化合物の重量分率を溶解、懸濁、分散又はその他の方法で混合する。本明細書で提供する化合物の投与に適した医薬担体又はビヒクルには、特定の投与様式に適した、当業者に公知の担体のいずれもが含まれる。

【０２０８】

さらに、該化合物は、組成物中の唯一の医薬活性成分として製剤化されてよく、又は他の活性成分と組み合わされてもよい。腫瘍標的化リポソームなどの組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も医薬上許容される担体として適し得る。これらは、当業者に公知の方法に従って調製されてよい。例えば、リポソーム製剤は、当分野で公知のように調製されてよい。簡単に述べると、卵ホスファチジルコリンと脳ホスファチジルセリン（モル比７：３）をフラスコ内壁にドライダウン（ｄｒｙｉｎｇ　ｄｏｗｎ）することにより、多重膜小胞（ＭＬＶ）などのリポソームを形成し得る。本明細書で提供する化合物のリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）（二価の陽イオンを含まない）溶液を添加し、脂質薄膜が分散するまでフラスコを振とうさせる。得られた小胞を洗浄してカプセル化されていない化合物を除去し、遠心分離によりペレット化し、次いでＰＢＳに再懸濁する。

【０２０９】

所望しない副作用を治療患者に与えずに、治療上有用な効果を及ぼすのに十分な量で、活性化合物は医薬上許容される担体中に含まれる。治療上有効な濃度は、本明細書に記載するｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏの系で化合物を試験することにより実験的に決定されてよく、次いでヒトのための用量がそこから推定されてよい。

【０２１０】

医薬組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収率、不活性化率及び排泄率、該化合物の物理化学的性質、投与計画並びに投与される量、並びに当業者に公知の他の要因によって決まるだろう。例えば、送達される量は、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナ

ーゼ媒介性疾患の１つ以上の症状を改善するのに十分な量である。
【０２１１】
典型的には、治療上有効量は、約１ｎｇ／ｍＬから約５０～１００μｇ／ｍＬの活性成分血清濃度をもたらすべき量である。医薬組成物は、１日当たり、体重１ｋｇ当たり、約１０ｍｇ～約４０００ｍｇの化合物用量を典型的には提供すべきである。医薬用量単位剤形（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ｄｏｓａｇｅ　ｕｎｉｔ　ｆｏｒｍ）は、用量単位剤形当たり、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇの必須活性成分又は必須成分の組合せを提供するために調製され、特定の実施態様においては約１０ｍｇ～約５００ｍｇ、約２０ｍｇ～約２５０ｍｇ若しくは約２５ｍｇ～約１００ｍｇの必須活性成分又は必須成分の組合せを提供するために調製される。特定の実施態様において、医薬用量単位剤形は、約１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２５０ｍｇ、５００ｍｇ、１０００ｍｇ又は２０００ｍｇの必須活性成分を提供するために調製される。
【０２１２】
活性成分は、１度に投与されてよく、又は時間間隔をあけて投与するためにいくつかの小さな用量に分割されてよい。正確な用量及び治療期間は治療されている疾患に応じ、公知の試験プロトコルを使用して実験的に決定されてよく、或いは、ｉｎ　ｖｉｖｏ又はｉｎ　ｖｉｔｒｏの試験データからの外挿により決定されてよいことが理解されるだろう。濃度及び用量値は、改善されるべき状態の重篤度によっても変化し得ることに留意されたい。いずれの特定の対象についても、個体のニーズ、及び組成物の投与者又は投与監督者の専門的な判断に従って、具体的な投与計画を経時的に調節すべきであることがさらに理解されるべきであり、本明細書に記載の濃度範囲は単に例示であって、特許請求する組成物の範囲又は実施を制限することを意図するものではないことがさらに理解されるべきである。
【０２１３】
医薬上許容される誘導体には、酸、塩基、エノールエーテル及びエステル、塩、エステル、水和物、溶媒和物並びにプロドラッグの形態が含まれる。誘導体は、その薬物動態特性が、対応するニュートラルな化合物よりも優れるように選択される。
【０２１４】
従って、有効な濃度又は量の１つ以上の本明細書に記載の化合物又はその医薬上許容される誘導体を、全身、局所（ｔｏｐｉｃａｌ）又は局部（ｌｏｃａｌ）投与に適した医薬用担体又はビヒクルと混合して、医薬組成物を形成する。化合物は、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ媒介性疾患の１つ以上の症状を改善するのに有効な量で、或いはＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ媒介性疾患を治療又は予防するのに有効な量で含まれる。組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収率、不活性化率、排泄率、投与計画、投与量、特定の製剤、及び当業者に公知の他の要因によって決まるだろう。
【０２１５】
組成物は、これらに限定されないが、経口、非経口、直腸、局所及び局部を含む適切な経路で投与されることが意図される。経口投与用には、カプセル及び錠剤を製剤化できる。組成物は、液体、半液体又は固体の形態であり、各投与経路に適した様式で製剤化される。
【０２１６】
非経口、皮内、皮下又は局所適用のために使用される溶液又は懸濁液は、以下の成分のいずれを含んでもよい：注射用水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミド又はその他の合成溶媒などの無菌希釈剤；ベンジルアルコール及びメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩などの緩衝剤；並びに塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張性を調節するための薬剤。非経口製剤は、ガラス、プラスチック又はその他の適切な材料で作られたアンプル、使い捨てシリンジ又は１回若しくは多回投与用バイアル中に封入できる。

【０２１７】
化合物が不十分な溶解性を示す場合には、化合物を可溶化するための方法を使用できる。このような方法は、当業者に公知であり、これらに限定されないが、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などの共溶媒を使用すること、ＴＷＥＥＮ（登録商標）などの界面活性剤を使用すること、又は水性炭酸水素ナトリウム中に溶解することを含む。
【０２１８】
化合物（群）を混合又は添加した場合に得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであってよい。得られる混合物の形態は、意図される投与方式及び選択した担体又はビヒクル中への化合物の溶解性を含むいくつかの要因によって決まる。一実施態様において、有効濃度は、治療される疾患、障害又は状態の症状を改善するのに十分な濃度であり、実験的に決定されてよい。
【０２１９】
医薬組成物は、適切な量の化合物又はその医薬上許容される誘導体を含有する、錠剤、カプセル、丸剤、粉末、顆粒、無菌の非経口用溶液又は懸濁液、及び経口用溶液又は懸濁液、及び油－水エマルジョンなどの単位剤形（ｕｎｉｔ　ｄｏｓａｇｅ　ｆｏｒｍ）で、ヒト及び動物に投与するために提供される。医薬として治療活性がある化合物及びその誘導体は、典型的には、単位剤形又は多回剤形（ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｄｏｓａｇｅ　ｆｏｒｍ）で製剤化され、投与される。単位剤形は、本明細書中で使用する場合、ヒト及び動物対象に適し、かつ当分野で公知のように個別に包装された物理的に別個の単位を意味する。各単位剤形は、所望の治療効果を生じさせるのに十分な所定量の治療活性のある化合物を、必要とされる医薬用担体、ビヒクル又は希釈剤と一緒に含有する。単位剤形の例には、アンプル及びシリンジ並びに個別に包装された錠剤又はカプセルが含まれる。単位剤形は、その一部又は複数（ｍｕｌｔｉｐｌｅ）で投与できる。多回剤形は、分離された単位剤形として投与するために１つの容器内に包装された複数の同一の単位剤形である。多回剤形の例には、バイアル、錠剤若しくはカプセルのボトル、又はパイントボトル若しくはガロンボトルが含まれる。ゆえに、多回剤形は、包装で分離されていない複数の単位剤形である。
【０２２０】
徐放性製剤を調製することもできる。徐放性製剤の適切な例には、本明細書で提供する化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、該マトリックスは、成型品、例えば、フィルム又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）又はポリ（ビニルアルコール））、ポリ乳酸、Ｌ－グルタミン酸とＬ－グルタミン酸エチルとのコポリマー、非分解性エチレン－ビニルアセテート、ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（商標）（乳酸－グリコール酸コポリマー及び酢酸リュープロリドから構成される注射可能な微小球）などの分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が含まれる。エチレン－ビニルアセテート及び乳酸－グリコール酸などのポリマーは、１００日間を超えて分子を放出できる一方、特定のヒドロゲルは、より短期間にわたってタンパク質を放出する。カプセル化された化合物が、体内に長期間残留すると、それらは、３７℃での水分への曝露の結果として変性又は凝集し、生物学的活性の喪失及び起こり得るそれらの構造変化がもたらされ得る。関連する作用の機序に応じて、安定化のために合理的な戦略を考案できる。例えば、凝集の機序が、チオ－ジスルフィド交換を介する分子間Ｓ－Ｓ結合の形成であることが発見された場合には、スルフヒドリル残基を修飾すること、酸性溶液から凍結乾燥すること、水分含有量を調節すること、適切な添加剤を使用すること、及び特殊なポリマーマトリックス組成物を開発することによって安定化が達成され得る。
【０２２１】
０．００５％～１００％の範囲の活性成分を含有し、残り（ｔｈｅ　ｂａｌａｎｃｅ）が非毒性担体からなる剤形又は組成物を調製できる。経口投与の場合、医薬上許容される非毒性組成物は、例えば、医薬級のマンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネ

シウム、タルカム、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、ブドウ糖、蔗糖、炭酸マグネシウム又はサッカリンナトリウムなどの通常採用される任意の賦形剤を組み込むことによって形成される。このような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉末、並びに限定はされないが、インプラント及びマイクロカプセル化された送達システム、及びコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性で生体適合性のポリマーなどの徐放性製剤が含まれる。これらの組成物の調製方法は、当業者に公知である。企図される組成物は、約０．００１％～１００％の活性成分、特定の実施態様では約０．１％～８５％の活性成分、典型的には約７５％～９５％の活性成分を含有できる。

【０２２２】

活性化合物又は医薬上許容される誘導体は、持続放出製剤又はコーティングのように、身体からの急速な排除から化合物を保護する担体を用いて調製できる。

【０２２３】

組成物は、特性の所望の組合せを得るためにその他の活性化合物を含むことができる。本明細書中で提供する化合物又は本明細書中に記載のようなその医薬上許容される誘導体は、ＣＳＦ－１Ｒ及び／又はＦＬＴ３キナーゼ媒介性疾患などのこれまで言及してきた１つ以上の疾患又は医学的状態を治療するのに価値のあることが一般的技術分野で知られている別の薬剤（ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　ａｇｅｎｔ）と一緒に、治療又は予防の目的のために有利に投与することもできる。このような併用療法は、本明細書中で提供する組成物及び治療方法のさらなる態様を構成することを理解されたい。

【０２２４】

１．経口投与用組成物

経口用の医薬剤形は、固形、ゲル又は液体である。固形の剤形は、錠剤、カプセル、顆粒及びバルク粉末である。経口用錠剤の種類には、圧縮、チュアブルロゼンジ、及び腸溶性コーティング、糖コーティング又はフィルムコーティングされていてもよい錠剤が含まれる。カプセルは、硬質又は軟質ゼラチンカプセルでよく、一方、顆粒及び粉末は、当業者に公知の他の成分と組み合わせた非発泡性又は発泡性形態で提供できる。

【０２２５】

特定の実施態様において、製剤は、カプセル又は錠剤などの固形剤形である。錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、次の成分のいずれを含んでもよく、又は類似の性質をもつ化合物を含んでよい：結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、甘味料及び風味料。

【０２２６】

結合剤の例には、微結晶セルロース、トラガカントゴム、ブドウ糖溶液、アラビアゴム（ａｃａｃｉａ　ｍｕｃｉｌａｇｅ）、ゼラチン溶液、蔗糖及びデンプンペーストが含まれる。滑沢剤には、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、ヒカゲノカズラ（ｌｙｃｏｐｏｄｉｕｍ）、及びステアリン酸が含まれる。希釈剤には、例えば、乳糖、蔗糖、デンプン、カオリン、食塩、マンニトール及びリン酸二カルシウムが含まれる。流動促進剤には、これに限定はされないが、コロイド状二酸化ケイ素が含まれる。崩壊剤には、クロスカルメロースナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、馬鈴薯デンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天及びカルボキシメチルセルロースが含まれる。着色料には、例えば、承認され保証された水溶性ＦＤ及びＣ染料のいずれも、それらの混合物；及びアルミナ水和物に懸濁された非水溶性ＦＤ及びＣ染料が含まれる。甘味料には、蔗糖、乳糖、マンニトール、及びサッカリンなどの人工甘味料並びに任意の数の噴霧乾燥風味料が含まれる。風味料には、果実などの植物から抽出される天然風味料、及び限定はされないが、ペパーミント及びサリチル酸メチルなどの気持ちのよい感覚を生じさせる化合物の合成ブレンドが含まれる。湿潤剤には、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール及びポリオキシエチレンラウラル（ｌａｕｒａｌ）エーテルが含まれる。催吐（ｅｍｅｔｉｃ）コーティングには、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、

アンモニア処理セラック、及び酢酸フタル酸セルロースが含まれる。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール４０００及び酢酸フタル酸セルロースが含まれる。

【０２２７】

経口投与を所望する場合、化合物は、胃の酸性環境からそれを保護する組成物の状態で提供され得る。例えば、胃内でその完全性を維持し、腸内で活性化合物を放出する腸溶性コーティングで組成物を製剤化できる。組成物を、制酸剤又はその他のこのような成分と組み合わせて製剤化することもできる。

【０２２８】

用量単位剤形がカプセルである場合、それは、前記タイプの材料に加え、脂肪油などの液体担体を含有することができる。さらに、用量単位剤形は、投与単位の物理的形態を改変するその他の各種材料、例えば、糖衣及びその他の腸溶剤を含有することができる。化合物は、また、エリキシル、懸濁液、シロップ、オブラート剤、散剤、チューインガムなどの一成分として投与され得る。シロップは、活性化合物に加えて、甘味料としての蔗糖、いくつかの保存剤、染料、着色料及び香味料を含有することができる。

【０２２９】

活性材料を、所望の作用を損なわないその他の活性材料と、又は所望の作用を補足する制酸剤、Ｈ２遮断薬及び利尿薬などの材料と混合してもよい。活性成分は、本明細書に記載の通りの化合物又はその医薬上許容される誘導体である。約９８重量％までのより高い濃度の活性成分を含めることができる。

【０２３０】

錠剤中に含まれる医薬上許容される担体は、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色料、風味料及び湿潤剤である。腸溶性コーティング錠剤は、その腸溶性コーティングのため、胃酸の作用に抵抗し、中性又はアルカリ性の腸内で溶解又は崩壊する。糖衣錠は、医薬上許容される物質からなる別の層が塗布された圧縮錠剤である。フィルムコーティング錠は、ポリマー又はその他の適切な被覆でコーティングされた圧縮錠剤である。多回圧縮錠剤は、前に言及した医薬上許容される物質を利用して１回を超える圧縮サイクルで作られた圧縮錠剤である。着色料は、上記の剤形でも使用できる。風味及び甘味料は、圧縮錠剤、糖衣錠、多回圧縮錠剤及びチュアブル錠剤で使用される。風味及び甘味料は、チュアブル錠剤及びロゼンジを形成するのに特に有用である。

【０２３１】

液状経口剤形には、水性溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液及び／又は懸濁液、並びに発泡性顆粒から再構成された発泡性製剤が含まれる。水性溶液には、例えば、エリキシル及びシロップが含まれる。エマルジョンは、水中油型又は油中水型のいずれかである。

【０２３２】

エリキシルは、澄明で甘くした水性アルコール製剤である。エリキシルで使用される医薬上許容される担体には溶媒が含まれる。シロップは、糖、例えば蔗糖の濃縮された水性溶液であり、保存剤を含有することができる。エマルジョンは、一方の液体が、もう１つ液体のいたるところに小球の形態で分散されている二相系である。エマルジョンで使用される医薬上許容される担体は、非水性液体、乳化剤及び保存剤である。懸濁液は、医薬上許容される懸濁剤及び保存剤を使用する。液状経口剤形に再構成される非発泡性顆粒中で使用される医薬上許容される物質には、希釈剤、甘味料及び湿潤剤が含まれる。液状経口剤形に再構成される発泡性顆粒中で使用される医薬上許容される物質には、有機酸、及び二酸化炭素の供給源が含まれる。着色及び風味料は、上記剤形のすべてで使用される。

【０２３３】

溶媒には、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール及びシロップが含まれる。保存剤の例には、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム並びにアルコールが含まれる。エマルジョンで利用される非水性液体の例には、鉱油及び綿実油が含まれる。乳化剤の例には、ゼラチン、アラビアゴム、トラガカントゴム、ベ

ントナイト、及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの界面活性剤が含まれる。懸濁剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカントゴム、ビーガム及びアラビアゴムが含まれる。希釈剤には、乳糖及び蔗糖が含まれる。甘味料には、蔗糖、シロップ、グリセリン、及びサッカリンなどの人工甘味料が含まれる。湿潤剤には、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが含まれる。有機酸（ｏｒｇａｎｉｃ　ａｄｄ）には、クエン酸及び酒石酸が含まれる。二酸化炭素の供給源には、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムが含まれる。着色料には、承認され保証された水溶性ＦＤ及びＣ染料のいずれも、及びそれらの混合物が含まれる。風味料には果実などの植物から抽出される天然風味料及び気持ちのよい風味感覚を生じる化合物の合成ブレンドが含まれる。

【０２３４】

固形剤形の場合には、例えば、炭酸プロピレン、植物油又はトリグリセリド中の溶液又は懸濁液を、ゼラチンカプセル中に封入する。液状剤形の場合には、投与のために容易に測定できるように、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液を、十分な量の医薬上許容される液状担体、例えば、水で希釈することができる。

【０２３５】

別法として、液状又は半固形の経口用製剤は、活性化合物又は塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、炭酸プロピレン）及びその他のこのような担体中に溶解又は分散すること、並びにこれらの溶液又は懸濁液を硬質又は軟質ゼラチンカプセル殻内に封入することによって調製できる。その他の有効な製剤には、限定はされないが、本明細書で提供する化合物；限定はされないが、１，２－ジメトキシメタン、ジグライム、トリグライム、テトラグライム、ポリエチレングリコール－３５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－５５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－７５０－ジメチルエーテル（ここで、３５０、５５０及び７５０はポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す）が含まれるジアルキル化されたモノ－又はポリ－アルキレングリコール；並びにブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、没食子酸プロピル、ビタミンＥ、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸及びそのエステル並びにジチオカルバメートなどの１つ以上の抗酸化剤、を含有する製剤が含まれる。

【０２３６】

その他の製剤には、限定はされないが、医薬上許容されるアセタールを含む水性アルコール溶液が含まれる。これらの製剤で使用されるアルコールは、１つ以上のヒドロキシル基を有する医薬上許容される任意の水混和性溶媒であり、限定はされないが、プロピレングリコール及びエタノールが含まれる。アセタールには、限定はされないが、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタールが含まれる。

【０２３７】

すべての実施態様において、活性成分の溶解を改変又は維持するために、錠剤及びカプセル製剤を当業者に公知のようにコーティングすることができる。従って、例えば、それらを、サリチル酸フェニル、ワックス及び酢酸フタル酸セルロースなどの一般的な腸で消化できる被覆でコーティングすることができる。

【０２３８】

２．注射剤（ｉｎｊｅｃｔａｂｌｅ）、溶液及びエマルジョン

本明細書では、皮下、筋内又は静脈内での注射によって概略的に特徴付けられる非経口投与も企図される。注射剤は、液状の溶液又は懸濁液として、注射に先立って液体中に溶解又は懸濁するのに適した固形形態として、又はエマルジョンとして、従来の形態で調製できる。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール又はエタノールである。さらに、所望する場合、投与される医薬組成物は、湿潤剤及び乳化剤

、ｐＨ緩衝剤、安定剤、溶解性増強剤などの少量の非毒性補助物質、並びに例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン及びシクロデキストリンなどのような他の薬剤を含むこともできる。一実施態様において、組成物は、賦形剤としてヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰＢＣＤ）を用いた水性溶液として投与される。一実施態様において、水性溶液は、約１％～約５０％のＨＰＢＣＤを含有する。一実施態様において、水性溶液は、約１％、３％、５％、１０％又は約２０％のＨＰＢＣＤを含有する。

【０２３９】

本明細書では、一定レベルの投与量が維持されるような遅延放出又は徐放出系の移植も企図される。簡潔には、本明細書で提供する化合物は、固形内部マトリックス、例えば、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、可塑性又は非可塑性ポリ塩化ビニル、可塑性ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン－酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコーンコポリマー、アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール及び架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル中に分散され；内部マトリックスは、体液に不溶である外側ポリマー膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／アクリル酸エチルコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルの酢酸ビニル，塩化ビニリデン，エチレン及びプロピレンとのコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、並びにエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーによって取り囲まれる。化合物は、放出速度調節的なステップで外側ポリマー膜を通って分散する。このような非経口組成物中に含まれる活性化合物の割合は、その具体的な性質、並びに化合物の活性及び対象の要求に高度に依存する。

【０２４０】

組成物の非経口投与には、静脈内、皮下及び筋内投与が含まれる。非経口投与用製剤には、直ぐに注射できる無菌溶液、使用直前に溶媒と組み合わせる準備のできた皮下注射用錠剤を含む凍結乾燥粉末などの無菌乾燥可溶性製品、直ぐ注射できる無菌懸濁液、使用直前にビヒクルと組み合わせる準備のできた無菌乾燥不溶性製品、及び滅菌エマルジョンが含まれる。溶液は、水性又は非水性のいずれであってもよい。

【０２４１】

静脈内で投与する場合、適切な担体には、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、並びにブドウ糖、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール及びこれらの混合物などの増粘剤及び可溶化剤を含有する溶液が含まれる。

【０２４２】

非経口製剤で使用される医薬上許容される担体には、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁剤及び分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート化剤及びその他の医薬上許容される物質が含まれる。

【０２４３】

水性ビヒクルの例には、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロース及び乳酸加リンゲル注射液が含まれる。非水性非経口ビヒクルには、植物起源の非揮発性油、綿実油、コーン油、ゴマ油及びピーナツ油が含まれる。多回投与容器中に包装された非経口製剤には、静細菌的又は静真菌的な濃度の抗菌剤を添加すべきであり、抗菌剤には、フェノール又はクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、ｐ－ヒドロキシ安息香酸のメチル及びプロピルエステル、チメロサール、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウムが含まれる。等張剤には、塩化ナトリウム及びデキストロースが含まれる。緩衝剤には、リン酸塩及びクエン酸塩が含まれる。抗酸化剤には、硫酸水素ナトリウムが含まれる。局所麻酔薬には、塩酸プロ

カインが含まれる。懸濁剤及び分散剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが含まれる。乳化剤には、ポリソルベート８０（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）が含まれる。金属イオンの封鎖剤又はキレート化剤には、ＥＤＴＡが含まれる。医薬用担体は、また、水混和性ビヒクルにはエチルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを、ｐＨ調整には水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸又は乳酸を含む。

【０２４４】

医薬として活性のある化合物の濃度は、注射が所望の薬理学的効果を生じさせるのに有効な量を提供するように、調節される。正確な用量は、当技術分野で公知のように、患者又は動物の年齢、体重及び状態によって決まる。

【０２４５】

単位用量の非経口製剤は、アンプル、バイアル又は針を備えたシリンジ中に包装される。非経口投与のためのすべての製剤は、当技術分野で公知でありかつ実施されているように無菌でなければならない。

【０２４６】

例示的には、活性化合物を含有する無菌水性溶液の静脈内又は動脈内点滴は、効果的な投与方式である。別の実施態様は、必要時に所望の薬理学的効果を生じさせるように注射される、活性材料を含有する無菌の水性又は油性の溶液又は懸濁液である。

【０２４７】

注射剤は、局所及び全身投与用に設計される。典型的には、治療上有効な投与量は、治療される組織（群）に対し、少なくとも約０．１％ｗ／ｗ～約９０％ｗ／ｗ又はそれ以上、例えば１％ｗ／ｗを超える濃度の活性化合物を含むように製剤化される。活性成分は、１度に投与してもよいし、時間間隔を開けて投与するためにいくつかのより小さな用量に分割してもよい。正確な投与量及び治療継続期間は、治療している組織の関数であり、既知の試験プロトコルを使用して、又はｉｎ　ｖｉｖｏ若しくはｉｎ　ｖｉｔｒｏの試験データからの外挿によって実験的に決定できることを理解されたい。濃度及び投与量値は、また、治療される個体の年齢で変動し得ることに留意されたい。さらに、いずれの特定の対象に対しても、具体的な投与計画は、個体の要求、及び製剤の投与者又は投与監督者の専門的判断に従って経時的に調節されるべきであり、本明細書で示す濃度範囲は、単に例示的なものであって、特許請求する製剤の範囲又は実施を限定することを意味しないことを理解されたい。

【０２４８】

化合物は、微粒子化された又はその他の適切な形態で懸濁されてもよいし、より溶けやすい活性生成物を生ずるように又はプロドラッグを生ずるように誘導体化されてもよい。生じる混合物の形態は、意図した投与方式及び選択された担体又はビヒクルへの化合物の溶解性を含むいくつかの要因によって決まる。有効な濃度は、状態の症状を改善するのに十分な濃度であり、実験的に決定できる。

【０２４９】

３．凍結乾燥粉末

また、本明細書が目的とするのは、溶液、エマルジョン及びその他の混合物として投与するために再構成できる凍結乾燥粉末である。これらの粉末は、再構成することもできるし、固体又はゲルとして製剤化することもできる。

【０２５０】

無菌の凍結乾燥粉末は、本明細書で提供する化合物又はその医薬上許容される誘導体を適切な溶媒に溶解することによって調製される。溶媒は、粉末、又は粉末から調製される再構成溶液の安定性又はその他の薬理学的要素を改善する賦形剤を含有することができる。使用できる賦形剤には、限定はされないが、デキストロース、ソルビタール（ｓｏｒｂｉｔａｌ）、果糖、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、ブドウ糖、蔗糖、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰＢＣＤ）又はその他の適切な薬剤が含まれる。溶媒は、クエン酸塩、リン酸ナトリウム又はカリウム、或いは典型的にはほぼ中性

ｐＨの当業者に公知のその他のこのような緩衝剤を含むこともできる。次に、溶液を無菌濾過し、続いて当業者に公知の標準的条件下で凍結乾燥すると、所望の製剤が得られる。一般に、生じる溶液は、凍結乾燥のためにバイアル中に配分される。各バイアルは、１回投与量（１０～１０００ｍｇ、１００～５００ｍｇ、１０～５００ｍｇ、５０～２５０ｍｇ又は２５～１００ｍｇ）、又は多回投与量の化合物を含むだろう。凍結乾燥粉末は、約４℃～室温などの適切な条件下で貯蔵できる。

【０２５１】

注射用水を用いる凍結乾燥粉末の再構成は、非経口投与で使用するための製剤を提供する。再構成のために、１ｍＬの無菌水又はその他の適切な担体に約１～５０ｍｇ、約５～３５ｍｇ又は約９～３０ｍｇの凍結乾燥粉末を添加する。正確な量は、選択した化合物によって決まる。このような量は、実験的に決定できる。

【０２５２】

４．局所投与

局所用混合物は、局部及び全身投与について説明したと同様に調製される。生じる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどでありえ、クリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、発泡剤、エアロゾル、灌注剤、スプレー、坐薬、包帯、皮膚パッチ又は局所投与に適したその他のいずれの製剤としても製剤化される。

【０２５３】

化合物又はその医薬上許容される誘導体は、吸入などによる局所適用のためのエアロゾルとして製剤化できる。気道に投与するためのこれらの製剤は、ネブライザーのためのエアロゾル又は溶液の形態、或いは単独又は乳糖などの不活性担体と組み合わせた吸入のための微細粉末としてでよい。このような場合、製剤の粒子は、典型的には、５０ミクロン未満又は１０ミクロン未満の直径を有する。

【０２５４】

化合物は、局部又は局所適用のために、例えば、ゲル、クリーム及びローションの形態での皮膚及び眼などの粘膜への局所適用のために、及び眼への適用のために、又はくも膜下槽内（ｉｎｔｒａｃｉｓｔｅｒｎａｌ）又は髄腔内適用のために製剤化できる。局所投与は、経皮送達のために、さらには眼又は粘膜への投与のために、或いは吸入療法のために企図される。活性化合物の単独での又は他の医薬上許容される賦形剤と組み合わせた経鼻溶液を投与することもできる。

【０２５５】

これらの溶液、特に、眼科での使用を意図した溶液は、適切な塩を含むｐＨが約５～７の０．０１％～１０％等張溶液として製剤化できる。

【０２５６】

５．その他の投与経路のための組成物

本明細書では、局所適用、経皮パッチ及び直腸投与などのその他の投与経路も企図される。

【０２５７】

例えば、直腸投与のための医薬剤形は、直腸坐薬、カプセル及び全身性効果のための錠剤である。本明細書で使用される直腸坐薬は、体温で融解又は軟化して１つ以上の薬理学上又は治療上の活性のある成分を放出する、直腸に挿入するための固形塊を意味する。直腸坐薬で利用される医薬上許容される物質は、基剤又はビヒクル及び融点を上げるための薬剤である。基剤の例には、カカオバター（カカオ脂）、グリセリン－ゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、並びに脂肪酸のモノ－、ジ－及びトリグリセリドの適切な混合物が含まれる。各種基剤の組合せも使用できる。坐薬の融点を上昇させるための薬剤には、鯨蝋及びワックスが含まれる。直腸坐薬は、圧縮法によって又は成形によって調製できる。直腸坐薬の典型的な重量は、約２～３ｇｍである。

【０２５８】

直腸投与のための錠剤及びカプセルは、経口投与用製剤の場合と同様の医薬上許容され

る物質を使用し、同様の方法によって製造される。

【０２５９】

６．徐放性組成物

本明細書で提供する活性成分は、制御された放出手段によって又は当業者に周知の送達デバイスによって投与できる。例には、限定はされないが、米国特許第３８４５７７０号、３９１６８９９号、３５３６８０９号、３５９８１２３号、及び４００８７１９号、５６７４５３３号、５０５９５９５号、５５９１７６７号、５１２０５４８号、５０７３５４３号、５６３９４７６号、５３５４５５６号、５６３９４８０号、５７３３５６６号、５７３９１０８号、５８９１４７４号、５９２２３５６号、５９７２８９１号、５９８０９４５号、５９９３８５５号、６０４５８３０号、６０８７３２４号、６１１３９４３号、６１９７３５０号、６２４８３６３号、６２６４９７０号、６２６７９８１号、６３７６４６１号、６４１９９６１号、６５８９５４８号、６６１３３５８号、６６９９５００号及び６７４０６３４号に記載のものが挙げられ、そのそれぞれを参照により本明細書に援用する。このような剤形を使用して、様々な比率の所望の放出プロフィールを提供するために、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧系、多層コーティング、微小粒子、リポソーム、微小球又はこれらの組合せを使用する、１つ以上の活性成分の遅延又は制御放出を提供できる。本明細書で提供する活性成分と一緒に使用するために、本明細書に記載の製剤を含む当業者に公知の適切な制御放出製剤を容易に選択できる。

【０２６０】

すべての制御放出医薬品は、それらの非制御相当品によって達成される目標を超えて薬物療法を改善するという共通の目標を有する。理想的には、医学的治療において最適に設計された制御放出製剤の使用は、最短の期間で状態を治癒又は制御するために用いられる、最少量の薬物物質（ｄｒｕｇ　ｓｕｂｓｔａｎｃｅ）により特徴付けられる。制御放出製剤の利点には、薬物活性の延長、投与頻度の低減、及び患者の服薬遵守の増進が含まれる。さらに、制御放出製剤を使用して、作用開始時間、又は血中薬物レベルなどのその他の特性に影響を与えることができ、このようにして副（例えば有害）作用の発生に影響を与えることができる。

【０２６１】

ほとんどの制御放出製剤は、最初に、所望の治療効果を迅速に生じさせる薬物（活性成分）量を放出し、そして徐々にかつ連続して、このレベルの治療又は予防効果を長期に渡って維持するために他の量の薬物を放出するように設計される。身体中でこの一定の薬物レベルを維持するために、薬物は、代謝されて身体から排泄される薬物量を補充する速度で、剤形から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、限定はされないが、ｐＨ、温度、酵素、水、又はその他の生理学的な条件若しくは化合物を含む種々の条件によって刺激され得る。

【０２６２】

特定の実施態様において、薬剤は、静脈内点滴、移植可能な浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リポソーム又はその他の投与方式を使用して投与できる。一実施態様では、ポンプを使用できる。別の実施態様では、ポリマー材料を使用できる。さらに別の実施態様では、制御放出系を治療標的に近接して配置すること、すなわち、かくして全身性投与量のほんの少しを必要とすることができる。幾つかの実施態様において、制御放出デバイスは、不適切な免疫活性化又は腫瘍の部位に近接して対象中に導入される。活性成分は、固形内部マトリックス、例えば、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、可塑性又は非可塑性ポリ塩化ビニル、可塑性ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン－酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコーンコポリマー、アクリル酸及びメタクリル酸エステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール及び架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル中に分散させることができ、該マトリックスは、体液に不溶である外側ポリマー膜、例えば、ポリエチレン、

ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／アクリル酸エチルコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルの酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレンとのコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー及びエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーによって取り囲まれる。次いで、活性成分は、放出速度調節的ステップで外側ポリマー膜を通って分散する。このような非経口組成物中に含まれる活性成分の割合は、その具体的な性質及び対象の要求に高度に依存する。

【０２６３】

７．標的化製剤

本明細書で提供する化合物又はその医薬上許容される誘導体は、治療されるべき対象の特定の組織、受容体又は身体のその他の区域を標的にして製剤化することもできる。多くのこのような標的化法は、当業者に周知である。本明細書では、即時組成物中で使用するために、すべてのこのような標的化法を意図している。標的化法の非限定的例については、例えば、米国特許第６３１６６５２号、６２７４５５２号、６２７１３５９号、６２５３８７２号、６１３９８６５号、６１３１５７０号、６１２０７５１号、６０７１４９５号、６０６００８２号、６０４８７３６号、６０３９９７５号、６００４５３４号、５９８５３０７号、５９７２３６６号、５９００２５２号、５８４０６７４号、５７５９５４２号及び５７０９８７４号を参照されたい。

【０２６４】

一実施態様において、腫瘍標的化リポソームなどの組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も、医薬上許容される担体として適切であり得る。これらは、当業者に公知の方法により調製されてよい。簡潔には、フラスコ内壁上に卵ホスファチジルコリン及び脳ホスファチジルセリン（７：３のモル比）をドライダウン（ｄｒｙｉｎｇ　ｄｏｗｎ）することによって多重膜小胞（ｍｕｌｔｉｌａｍｅｌｌａｒ　ｖｅｓｉｃｌｅ）（ＭＬＶ）などのリポソームを形成できる。本明細書で提供する化合物の、二価陽イオンを欠くリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）溶液を添加し、フラスコを脂質膜が分散されるまで振とうする。生じた小胞を、未封入化合物を除去するために洗浄し、遠心分離でペレット化し、次いでＰＢＳ中に再懸濁する。

【０２６５】

Ｄ．化合物の活性評価

化合物を試験して、ＦＬＴ３及び／又はＣＳＦ－１Ｒキナーゼの活性を調節する生物学的活性を所持する化合物を同定するために、標準的な生理学的、薬理学的及び生化学的手順を利用できる。

【０２６６】

このようなアッセイには、例えば、結合アッセイ、放射能取込み（ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｉｔｙ　ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）アッセイ及び各種の細胞系アッセイなどの生物化学的アッセイが含まれる。

【０２６７】

特定の実施態様において、本明細書で開示する化合物は、Ｍ－ＮＦＳ－６０細胞増殖アッセイで試験して、ＣＳＦ－１Ｒに対するその細胞能（ｃｅｌｌｕｌａｒ　ｐｏｔｅｎｃｙ）を測定する。Ｍ－ＮＦＳ－６０は、リガンドであるＭ－ＣＳＦとその受容体であるＣＳＦ－１Ｒとの結合に依存して増殖するマウス単球系細胞である。ＣＳＦ－１Ｒキナーゼ活性の阻害は、増殖の減少及び／又は細胞死をもたらすだろう。このアッセイは、生存細胞による、アラマーブルー試薬の還元を測定することにより、ＣＳＦ－１Ｒ阻害剤としての化合物の能力を評価する。例となるアッセイは、実施例セクションに記載する。

【０２６８】

特定の実施態様において、競合結合アッセイは、Ｆａｂｉａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　２００５，２３，３２９－３３６に記載のように

実施した。

【０２６９】

Ｅ．化合物及び組成物の使用方法

本明細書では、プロテインキナーゼ活性によって媒介される若しくは影響される疾患又は障害、或いはプロテインキナーゼの活性により倍加される若しくは影響される疾患又は障害の１つ以上の症状を治療、予防又は改善するために、開示する化合物及び組成物、或いはその医薬上許容される塩、溶媒和物、水和物又はプロドラッグを使用する方法も提供する（Ｋｒａｕｓｅ ａｎｄ Ｖａｎ Ｅｔｔｅｎ，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ（２００５）３５３（２）：１７２－１８７，Ｂｌｕｍｅ－Ｊｅｎｓｅｎ ａｎｄ Ｈｕｎｔｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ（２００１）４１１（１７）：３５５－３６５及びＰｌｏｗｍａｎ ｅｔ ａｌ．，ＤＮ＆Ｐ，７：３３４－３３９（１９９４）を参照されたい）。

【０２７０】

特定の実施態様において、本明細書では、以下の疾患又は障害の治療方法を提供する：

【０２７１】

１）Ｋｉｔ媒介性及び／又はＣＳＦ－１Ｒ媒介性癌腫、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、奇形癌、頭頚部癌、脳癌、頭蓋内癌、ＰＤＧＦＲ媒介性神経膠芽腫を含む神経膠芽腫、ＰＤＧＦＲ媒介性多形性神経膠芽腫を含む多形性神経膠芽腫、神経芽細胞腫、喉頭癌、ＲＥＴ媒介性ＭＥＮＳを含む多発性内分泌腺腫瘍２Ａ及び２Ｂ（ＭＥＮＳ　２Ａ及びＭＥＮＳ　２Ｂ）、散発性及び家族性髄様甲状腺癌を含む甲状腺癌、乳頭状甲状腺癌、任意のＲＥＴ媒介性甲状腺癌を含む副甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌、未分化甲状腺癌、気管支カルチノイド、燕麦細胞癌、肺癌、ｆｌｔ－３及び／又はＫｉｔ媒介性小細胞肺癌を含む小細胞肺癌、胃（ｓｔｏｍａｃｈ）／胃（ｇａｓｔｒｉｃ）癌、消化管癌、Ｋｉｔ媒介性ＧＩＳＴ及びＰＤＧＦＲα媒介性ＧＩＳＴを含む消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸癌、結腸直腸癌、膵臓癌、膵島細胞癌、肝（ｈｅｐａｔｉｃ）／肝臓（ｌｉｖｅｒ）癌、肝臓への転移、膀胱癌、ＰＤＧＦＲ媒介性腎細胞癌を含む腎細胞癌、尿生殖器管の癌、Ｋｉｔ媒介性及び／又はＰＤＧＦＲ媒介性及び／又はＣＳＦ－１Ｒ媒介性卵巣癌を含む卵巣癌、ＣＳＦ－１Ｒ媒介性子宮内膜癌を含む子宮内膜癌、子宮頚癌、Ｆｌｔ－３媒介性及び／又はＰＤＧＦＲ媒介性及び／又はＣＳＦ－１Ｒ媒介性乳癌を含む乳癌、Ｋｉｔ媒介性前立腺癌を含む前立腺癌、Ｋｉｔ媒介性胚細胞腫瘍を含む胚細胞腫瘍、Ｋｉｔ媒介性セミノーマを含むセミノーマ、Ｋｉｔ媒介性未分化胚細胞腫を含む未分化胚細胞腫、ＰＤＧＦＲ媒介性黒色腫を含む黒色腫、ＣＳＦ－１Ｒ－媒介性骨転移を含む骨への転移、ＶＥＧＦＲ媒介性及び／又はＣＳＦ－１Ｒ媒介性転移性腫瘍を含む転移性腫瘍、間質性腫瘍、神経内分泌腫瘍、ＶＥＧＦＲ媒介性及び／又はＣＳＦ－１Ｒ媒介性腫瘍血管新生を含む腫瘍血管新生、並びに混合中胚葉腫瘍を含む、癌腫；

【０２７２】

２）ＰＤＧＦＲ媒介性肉腫、骨肉腫、骨原性肉腫、骨癌、ＰＤＧＦＲ媒介性及び／又はＣＳＦ－１Ｒ－媒介性神経膠腫を含む神経膠腫、星状細胞腫、ＶＥＧＦＲ媒介性血管腫瘍を含む血管腫瘍、カポジ肉腫、癌肉腫、ＶＥＧＦＲ３媒介性血管肉腫を含む血管肉腫、ＶＥＧＦＲ３媒介性リンパ管肉腫を含むリンパ管肉腫を含む、肉腫；

【０２７３】

３）骨髄腫、白血病、骨髄増殖性疾患、ｆｌｔ－３媒介性及び／又はＫＩＴ媒介性及び／又はＣＳＦ－１Ｒ媒介性急性骨髄性白血病を含む急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｆｌｔ－３媒介性及び／又はＰＤＧＦＲ媒介性慢性骨髄性白血病を含む慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、Ｆｌｔ－３媒介性骨髄異形成白血病を含む骨髄異形成白血病、急性巨核芽球性白血病（ＣＳＦ１Ｒ媒介性急性巨核芽球性白血病）、Ｆｌｔ－３媒介性及び／又はＫｉｔ媒介性骨髄異形成症候群を含む骨髄異形成症候群、ＰＤＧＦＲ媒介性ＨＥＳを含む特発性好酸球増加症候群（ＨＥＳ）、ＰＤＧＦＲ媒介性ＣＥＬを含む慢性好酸球性白血病（ＣＥＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、Ｋｉｔ媒介性肥満細胞白血病を含む肥満細胞白血病、又はＫｉｔ媒介性全身性肥満細胞症を含む全身性肥満細胞症；並びに

【０２７４】

４）そのいずれもがＦｌｔ－３媒介性及び／又はＰＤＧＦＲ媒介性でよい、リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞リンパ腫、ＣＳＦ－１Ｒ媒介性及びｆｌｔ－３媒介性ランゲルハンス細胞組織球症を含むランゲルハンス細胞組織球症、肥満細胞腫瘍及び肥満細胞症；

２）非悪性増殖性疾患；ＰＤＧＦＲ媒介性アテローム性動脈硬化症を含むアテローム性動脈硬化症、ＰＤＧＦＲ媒介性再狭窄を含む血管形成術後の再狭窄、及び閉塞性細気管支炎及び特発性骨髄線維症（その両方がＰＤＧＦＲ媒介性であってよい）などの線維増殖性障害、肺線維症、及び肥満；

【０２７５】

５）炎症性疾患又は免疫障害（自己免疫疾患を含む）であって、これらに限定されないが、組織移植拒絶反応、移植片対宿主病、創傷治癒、腎臓疾患、多発性硬化症、甲状腺炎、１型糖尿病、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、腎炎、アルツハイマー病、クローン病及び潰瘍性大腸炎（ＵＣ）を含む炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス（ｓｙｓｔｅｍｉｃ　ｌｕｐｕｓ　ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｉｓ）（ＳＬＥ）、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、炎症性関節炎、喘息及び慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）を含み、ｆｌｔ－３媒介性及び／又はＣＳＦ－１Ｒ媒介性及び／又はＫＩＴ媒介性の上記いずれかの疾患を含む；

【０２７６】

６）骨石灰化、骨形成及び骨吸収に関連する障害を含む骨疾患であって、これらに限定されないが、骨粗鬆症、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、歯周炎、癌治療関連骨減少症（ｂｏｎｅ　ｌｏｓｓ　ｄｕｅ　ｔｏ　ｃａｎｃｅｒ　ｔｈｅｒａｐｙ）、人工関節周囲骨溶解、パジェット病、高カルシウム血症、骨髄炎及び骨痛を含む、骨疾患；並びに

【０２７７】

７）ウイルス又は細菌性病原体のいずれかにより媒介される感染症、並びにＫＩＴ媒介性及び／又はＣＳＦ－１Ｒ媒介性敗血症を含む敗血症。

【０２７８】

本明細書で提供する化合物及び組成物、又はその医薬上許容される誘導体を使用して、細胞、組織又は生物全体（ｗｈｏｌｅ　ｏｒｇａｎｉｓｍ）中のキナーゼ活性又はキナーゼ細胞内分布を調節する方法も提供する。一実施態様において、本明細書では、本明細書で提供する化合物及び組成物、又はその医薬上許容される誘導体を使用して、細胞、組織又は生物全体中のＦｌｔ３活性の活性を調節する方法を提供する。一実施態様において、本明細書では、本明細書で提供する化合物及び組成物、又はその医薬上許容される誘導体を使用して、細胞、組織又は生物全体中のＣＳＦ－１Ｒ活性の活性を調節する方法を提供する。一実施態様において、本明細書では、本明細書で提供する化合物及び組成物、又はその医薬上許容される誘導体を使用して、細胞、組織又は生物全体中のＫＩＴ活性の活性を調節する方法を提供する。

【０２７９】

一実施態様において、本明細書で提供する方法は、腫瘍関連骨溶解、卵巣摘出誘発性骨減少を含む骨粗鬆症、整形外科のインプラント不全、腎炎症及び糸球体腎炎、腎臓及び骨髄同種移植並びに異種皮膚移植を含む移植拒絶反応、肥満、アルツハイマー病、並びにランゲルハンス細胞組織球症を治療するためである。一実施態様において、本明細書で提供する方法は、乾癬を含む慢性皮膚疾患を治療するためである。

【０２８０】

別の実施態様において、歯周炎、ランゲルハンス細胞組織球症、骨粗鬆症、骨パジェット病（ＰＤＢ）、癌治療関連骨減少症、人工関節周囲骨溶解、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節炎及び／又は炎症性関節炎の治療方法を本明細書で提供する。

【０２８１】

一実施態様において、本明細書で提供する方法は、骨石灰化、骨形成及び骨吸収に関連する障害を含む骨疾患であって、これらに限定されないが、骨粗鬆症、パジェット病、高カルシウム血症、骨溶解、骨髄炎及び骨痛を含む骨疾患を治療するためである。

【０２８２】

一実施態様において、本明細書で提供する方法は、癌を治療するためであって、これらに限定されないが、頭頚部癌（唇、口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭、鼻咽腔、鼻腔及び副鼻腔、又は唾液腺から発生する）；小細胞肺癌、非小細胞肺癌を含む肺癌；食道癌、胃癌、結腸直腸癌、肛門癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、肝外胆管癌、ファーター膨大部癌を含む消化管の癌；乳癌；子宮頚部癌、子宮体癌、膣癌、外陰部癌、卵巣癌、妊娠性絨毛性腫瘍を含む婦人科の癌；精巣癌；腎臓癌、膀胱癌、前立腺癌、陰茎癌、尿道癌を含む尿路の癌；神経腫瘍（ｎｅｕｒｏｌｏｇｉｃ　ｔｕｍｏｒ）；カルチノイド及び膵島細胞腫、褐色細胞腫、副腎皮質癌、副甲状腺癌及び内分泌腺への転移を含む内分泌腫瘍を含む癌を治療するためである。別の実施態様において、本明細書で提供する方法は、癌腫、乳癌、卵巣癌、骨転移、骨粗鬆症、パジェット病、高カルシウム血症、骨溶解、骨髄炎、骨痛、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、乾癬及び多発性硬化症を治療するためである。

【０２８３】

癌のさらなる例は、基底細胞癌；扁平上皮癌；軟骨肉腫（軟骨細胞で発生する癌）；間葉性軟骨肉腫；中胚葉組織（筋、腱、血液又はリンパ液を運ぶ脈管、関節及び脂肪）のいずれかで発生する可能性のある悪性腫瘍を含む軟部組織肉腫であり；軟部組織肉腫には、以下が含まれる：胞巣状軟部肉腫、血管肉腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、血管外皮細胞腫、間葉腫、シュワン腫、末梢性神経外胚葉性腫瘍、横紋筋肉腫、滑膜肉腫；妊娠性絨毛性腫瘍（受胎後に子宮中で形成される組織が癌性となる悪性腫瘍）；ホジキンリンパ腫及び喉頭癌。

【０２８４】

一実施態様において、癌は白血病である。一実施態様において、白血病は、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病及び急性骨髄芽球性白血病である。

【０２８５】

別の実施態様において、白血病は急性白血病である。一実施態様において、急性白血病は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施態様において、急性骨髄性白血病は、未分化型ＡＭＬ（Ｍ０）、骨髄芽球性白血病（Ｍ１）、骨髄芽球性白血病（Ｍ２）、前骨髄球性白血病（Ｍ３又はＭ３亜型［Ｍ３Ｖ］）、骨髄単球性白血病（Ｍ４又は好酸球増加を伴うＭ４亜型［Ｍ４Ｅ］）、単球性白血病（Ｍ５）、赤白血病（Ｍ６）、巨核芽球性白血病（Ｍ７）である。別の実施態様において、急性骨髄性白血病は、未分化型ＡＭＬ（Ｍ０）である。さらに別の実施態様において、急性骨髄性白血病は、骨髄芽球性白血病（Ｍ１）である。さらに別の実施態様において、急性骨髄性白血病は、骨髄芽球性白血病（Ｍ２）である。さらに別の実施態様において、急性骨髄性白血病は、前骨髄球性白血病（Ｍ３又はＭ３亜型［Ｍ３Ｖ］）である。さらに別の実施態様において、急性骨髄性白血病は、骨髄単球性白血病（Ｍ４又は好酸球増加を伴うＭ４亜型［Ｍ４Ｅ］）である。さらに別の実施態様において、急性骨髄性白血病は、単球性白血病（Ｍ５）である。さらに別の実施態様において、急性骨髄性白血病は、赤白血病（Ｍ６）である。さらに別の実施態様において、急性骨髄性白血病は、巨核芽球性白血病（Ｍ７）である。さらに別の実施態様において、急性骨髄性白血病は、前骨髄球性白血病である。さらに別の実施態様において、白血病は、ＦＬＴ３遺伝子内縦列重複（ＩＴＤ）変異に起因する。さらに別の実施態様において、白血病は、ＦＬＴ３点突然変異に起因する。さらに別の実施態様において、白血病は、膜近傍ドメインに生じるＦＬＴ３点突然変異に起因する。なお別の実施態様において、ＦＬＴ３点突然変異は、Ｄ８３５アミノ酸の点突然変異である。

【０２８６】

別の実施態様において、急性白血病は、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）である。一実施態様において、急性リンパ球性白血病は、骨髄（Ｂ細胞）、胸腺（Ｔ細胞）又はリンパ節の芽細胞で発生する白血病である。急性リンパ球性白血病は、Ｆｒｅｎｃｈ－Ａｍｅｒｉｃａｎ－Ｂｒｉｔｉｓｈ（ＦＡＢ）形態学的分類スキームに従って、Ｌ１－成熟様リンパ芽球（Ｔ細胞又はプレＢ細胞）、Ｌ２－未成熟及び多形性（種々の形状をした）リンパ芽球（Ｔ細胞又はプレＢ細胞）及びＬ３－リンパ芽球（Ｂ細胞；バーキット細胞）として類別される。別の実施態様において、急性リンパ球性白血病は、骨髄（Ｂ細胞）の芽細胞で発生する。さらに別の実施態様において、急性リンパ球性白血病は、胸腺（Ｔ細胞）で発生する。さらに別の実施態様において、急性リンパ球性白血病は、リンパ節で発生する。さらに別の実施態様において、急性リンパ球性白血病は、成熟様リンパ芽球（Ｔ細胞又はプレＢ細胞）により特徴付けられるＬ１型である。さらに別の実施態様において、急性リンパ球性白血病は、未成熟及び多形性（種々の形状をした）リンパ芽球（Ｔ細胞又はプレＢ細胞）により特徴付けられるＬ２型である。さらに別の実施態様において、急性リンパ球性白血病は、リンパ芽球（Ｂ細胞；バーキット細胞）により特徴付けられるＬ３型である。

【０２８７】

さらに別の実施態様において、白血病は、Ｔ細胞白血病である。一実施態様において、Ｔ細胞白血病は、末梢Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病、皮膚Ｔ細胞白血病及び成人Ｔ細胞白血病である。別の実施態様において、Ｔ細胞白血病は、末梢Ｔ細胞白血病である。さらに別の実施態様において、Ｔ細胞白血病は、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病である。さらに別の実施態様において、Ｔ細胞白血病は、皮膚Ｔ細胞白血病である。なお別の実施態様において、Ｔ細胞白血病は、成人Ｔ細胞白血病である。

【０２８８】

さらに別の実施態様において、白血病は、フィラデルフィア陽性である。一実施態様において、フィラデルフィア陽性白血病は、フィラデルフィア陽性ＡＭＬであり、これには、未分化型ＡＭＬ（Ｍ０）、骨髄芽球性白血病（Ｍ１）、骨髄芽球性白血病（Ｍ２）、前骨髄球性白血病（Ｍ３又はＭ３亜型［Ｍ３Ｖ］）、骨髄単球性白血病（Ｍ４又は好酸球増加を伴うＭ４亜型［Ｍ４Ｅ］）、単球性白血病（Ｍ５）、赤白血病（Ｍ６）、巨核芽球性白血病（Ｍ７）が含まれるが、これらに限定されない。別の実施態様において、フィラデルフィア陽性白血病は、フィラデルフィア陽性ＡＬＬである。

【０２８９】

なお別の実施態様において、白血病は、薬剤耐性である。なお別の実施態様において、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）は、薬剤耐性である。なお別の実施態様において、黒色腫は、薬剤耐性である。一実施態様において、対象は、抗癌治療に対して薬剤耐性を示している。別の実施態様において、対象は、ＦＬＴ３キナーゼ阻害剤に対して薬剤耐性を示している。さらに別の実施態様において、対象は、ＰＫＣ４１２、ＭＬＮ５７８、ＣＥＰ－７０１、ＣＴ５３５１８、ＣＴ－５３６０８、ＣＴ－５２９２３、Ｄ－６４４０６、Ｄ－６５４７６、ＡＧＬ－２０３３、ＡＧ１２９５、ＡＧ１２９６、ＫＮ－１０２２、ＰＫＣ－４１２、ＳＵ５４１６、ＳＵ５６１４、ＳＵ１１２４８、Ｌ－０００２１６４９又はＣＨＩＲ－２５８で治療されている。なお別の実施態様において、対象は、構成的に活性化したＦＬＴ３突然変異を有する。

【０２９０】

本明細書で治療されるべき癌は、原発性又は転移性であってよい。一実施態様において、癌は、固形又は血行性転移性腫瘍である。別の実施態様において、癌は、骨の転移性癌である。

【０２９１】

本明細書で提供する化合物及び組成物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物若しくは水和物を使用して、細胞、組織又は生物全体中のＦＬＴ３及び／又はＣＳＦ－１Ｒキナーゼ及び／又はＫＩＴの活性又は細胞内分布を調節する方法も提供する。

【０２９２】

一実施態様において、活性成分（群）は、例えば、治療される対象において重篤な毒性作用をもたらさないで、本明細書に記載の疾患を治療するために、活性化合物の治療上有効量を患者に送達するのに十分な量で投与される。

【０２９３】

化合物の典型的な用量は、１日当たり、体重１ｋｇ当たり、約１～約５０ｍｇ、約１～約２０ｍｇ、約０．１～約１０ｍｇ、約０．５ｍｇ～約１０ｍｇの範囲であってよく、より一般的には、１日当たり、レシピエントの体重１ｋｇ当たり、約０．１～約１００ｍｇの範囲であってよい。より低い用量を用いてもよく、例えば、１日当たり、体重１ｋｇ当たり、約０．５～１００ｍｇ、０．５～１０ｍｇ、又は０．５～５ｍｇの用量であってよい。さらに低用量も有用であり得、従って、範囲には、１日当たり、レシピエントの体重１ｋｇ当たり、約０．１～０．５ｍｇを含めることができる。医薬上許容される誘導体の有効な用量範囲は、送達されるべき親インドール誘導体化合物の重量に基づいて計算される。誘導体化合物自体が活性を示す場合には、誘導体の重量を用いて上記のとおり有効用量を見積もることができ、或いは当業者に公知の他の手段によって見積もることができる。

【０２９４】

化合物は、任意の適した剤形単位で都合よく投与され、これには、剤形単位当たり、約１～２０００ｍｇ、約１０～１０００ｍｇ、又は約２５～７００ｍｇの活性成分を含むものが含まれるが、これらに限定されない。一実施態様において、単位用量は、１２、１８、２５、２７、４０、５０、６０、９０、１００、１３５、２００、２５０、３００、４００、４５０、５００、６００、６７５、７００、８００、９００及び１０００ｍｇから選択される。例えば、約２５～１０００ｍｇの経口用量が、通常簡便であり、これには、１０、１２、１８、２５、２７、４０、５０、６０、９０、１００、１３５、２００、２５０、３００、４００、４５０、５００、６００、６７５、７００、８００、９００又は１０００ｍｇの単回又は複数回剤形が含まれる。特定の実施態様において、より低い用量が使用されてよく、例えば、約１０～１００又は１～５０ｍｇである。０．１～５０ｍｇ、０．１～２０ｍｇ又は０．１～１０ｍｇの用量も企図される。さらに、例えば、注射又は吸入による非経口経路での投与の場合に、より低い用量を利用してもよい。

【０２９５】

活性成分は、１度に投与されてよく、或いは時間間隔をあけて投与するためにいくつかの小さな用量に分割されてよい。正確な用量及び治療期間は治療されている疾患に応じ、公知の試験プロトコルを使用して実験的に決定されてよく、或いはｉｎ　ｖｉｖｏ又はｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験データからの外挿により決定されてよいことが理解されるだろう。濃度及び用量値は、改善される状態の重篤度によっても変化し得ることに留意されたい。あらゆる特定の対象に対し、個体のニーズ、及び組成物の投与者又は投与監督者の専門的な判断に従って、具体的な投与計画を経時的に調節すべきであることがさらに理解され、本明細書に記載の濃度範囲は単に例示であって、本明細書で提供する組成物の範囲又は実施を制限することを意図するものではないことがさらに理解されるだろう。

【０２９６】

特定の実施態様において、本明細書で提供する化合物又は組成物は、１日１回の単回用量で投与することができ、又は好ましくは１日にわたって分割用量で投与することができる。特定の実施態様において、化合物又は組成物は、１日４回投与される。特定の実施態様において、化合物又は組成物は、１日３回投与される。特定の実施態様において、化合物又は組成物は、１日２回投与される。特定の実施態様において、化合物又は組成物は、１日１回投与される。

【０２９７】

一実施態様において、活性成分は、約０．０２～２０μＭ、約０．２～約５μＭ又は約０．５～１０μＭの活性化合物のピーク血漿濃度を達成するために投与される。例えば、これは、任意選択で生理食塩水中、０．１～５％の活性成分溶液を静脈注射することにより達成でき、或いは活性成分のボーラス投与として投与され得る。いずれの特定の対象に

ついても、具体的な投与計画は、個体の必要性を満たすように経時的に調節すべきであり、薬剤の吸収、不活性化及び排泄速度に応じて変化することが理解されるべきである。本明細書に記載の濃度は単に例示であって、特許請求する組成物の範囲又は実施を制限することを意図するものではない。活性成分は、全てを１度に投与してもよく、或いは様々な時間間隔で投与するためにいくつかの小さな用量に分割されてもよい。

【０２９８】

主題は例示的手法で説明され、使用される術語は、限定よりも説明の性質を帯びたものであると解されることを理解されたい。従って、当業者は、溶媒選択、反応温度、量、反応時間などの諸条件が変化しても、やはり所望の化合物を生成させることができることを認識するであろう。さらに、当業者は、以下の実施例中で提供される試薬の多くを、他の適切な試薬で代替できることも認識するであろう。例えば、Ｓｍｉｔｈ＆Ｍａｒｃｈ，Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５ｔｈｅｄ．（２００１）を参照されたい。

【０２９９】

Ｆ．併用療法

さらに、当業者は、本明細書で提供する化合物、異性体及び医薬上許容される塩には、これらの化合物を含有する医薬組成物及び製剤が含まれ、前記の状態及び疾患を治療するための多様な併用療法で使用できることを理解するであろう。従って、本明細書では、本明細書で提供する化合物及び医薬上許容される塩を、本明細書に記載の疾患／状態を治療するためのその他の活性医薬（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ａｇｅｎｔ）と組み合わせて使用することも意図される。

【０３００】

一実施態様において、このような付加的医薬には、これらに限定されないが、抗癌剤（化学療法剤及び抗増殖剤を含む）、抗炎症剤、免疫調節剤又は免疫抑制剤が含まれる。

【０３０１】

特定の実施態様において、抗癌剤には、抗代謝産物（例えば、５－フルオロ－ウラシル、シタラビン、クロファラビン、メトトレキサート、フルダラビンなど）、微小管阻害薬（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチンなどのビンカアルカロイド；パクリタキセル及びドセタキセルなどのタキサン）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メルファラン、カルムスチン、ビスクロロエチルニトロソウレアなどのニトロソウレア、及びヒドロキシ尿素）、白金製剤（ｐｌａｔｉｎｕｍ　ａｇｅｎｔ）（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン及びＣＩ－９７３）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン及びダウノルビシン）、抗腫瘍抗生物質（例えば、マイトマイシン、イダルビシン、アドリアマイシン及びダウノマイシン）、トポイソメラーゼ阻害薬（例えば、エトポシド及びカンプトテシン）、抗血管新生剤（例えば、Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標）、ソラフェニブ及びベバシズマブ）又はあらゆるその他の細胞毒性薬剤（例えば、エストラムスチンフォスフェート、プレドニムスチン）、ホルモン又はホルモン作動薬、拮抗薬、部分作動薬若しくは部分的拮抗薬、キナーゼ阻害薬（例えば、イマチニブ）、及び放射線治療が挙げられる。

【０３０２】

特定の実施態様において、抗炎症剤としては、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、炎症促進性サイトカイン阻害剤（例えば、抗ＴＮＦ分子、ＴＮＦ可溶性受容体及びＩＬ１）、プロスタグランジン合成酵素阻害剤（例えば、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチルサリチル酸（ｓａｌｉｃｙｌｓａｌｉｃｙｃｌｉｃ　ａｃｉｄ））、ＣＯＸ－１又はＣＯＸ－２阻害剤などの非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、グルココルチコイド受容体作動薬（例えば、コルチコステロイド、メチルプレドニゾン、プレドニゾン及びコルチゾン）、又はメトトレキサートなどの抗葉酸剤が挙げられる。

【０３０３】

本明細書で提供する化合物若しくは組成物、又は該化合物の医薬上許容される塩は、上の薬剤の１つ以上の投与と同時に、その前に又はその後に投与してもよい。

【０３０４】
本明細書で提供する化合物又はその医薬上許容される塩、及び上記薬剤の１つ以上を含有する医薬組成物も提供する。
【０３０５】
一実施態様において、癌並びに関連疾患及び障害の症状、又は関連する合併症の発症を治療又は予防する併用療法も提供し、前記療法は、それを必要とする対象に、本明細書で開示する化合物若しくは組成物、又はその医薬上許容される塩の１つを、１つ以上の抗癌剤とともに投与する工程を含む。別の実施態様において、骨粗鬆症並びに関連疾患及び障害の症状の発症を治療又は予防する併用療法も提供し、前記療法は、それを必要とする対象に、本明細書で開示する化合物若しくは組成物、又はその医薬上許容される塩の１つを、１つ以上の抗炎症剤又は免疫調節剤とともに投与する工程を含む。さらに別の実施態様において、関節リウマチ並びに関連疾患及び障害の症状の発症を治療又は予防する併用療法も提供し、前記療法は、それを必要とする対象に、本明細書で開示する化合物若しくは組成物、又はその医薬上許容される塩の１つを、１つ以上の抗炎症剤又は免疫調節剤とともに投与する工程を含む。
【０３０６】
Ｇ．化合物の調製
本明細書で提供する合成例の出発物質は、商業的供給源から入手するか、又は例えば、Ｍａｒｃｈ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，（１９９２）４ｔｈ Ｅｄ．；Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋにおいて引用されるか若しくは見出される文献の手順によって入手可能である。すべての商業的に入手可能な化合物は、特記のない限り、さらに精製することなく使用した。プロトン（^{1}Ｈ）核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ３００ＭＨｚ ＮＭＲ分光計で記録した。顕著なピークを、典型的にはプロトン数及び多重度（ｓ、一重線；ｄ、二重線；ｔ、三重線；ｑ、四重線；ｍ、多重線；ｂｒ ｓ、ブロードな一重線）を含め、表にした。ケミカルシフトは、テトラメチルシランに対するｐｐｍ（δ）低磁場として記録する。低分解能質量スペクトル（ＭＳ）は、逆相条件（アセトニトリル／水、０．０５％酢酸）を使用する島津ＨＰＬＣ／ＭＳ装置で記録するエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）質量スペクトルとして得た。分取（ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ）ＨＰＬＣは、ＶａｒｉａｎのＨＰＬＣシステム及びＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘカラムを使用して実施した。
【０３０７】
以下の説明で、描かれた式中の置換基及び／又は可変部の組合せは、このような提案（ｃｏｎｔｒｉｂｕｔｉｏｎ）が標準的な条件下で安定な化合物を生じる場合にのみ許されると解される。
【０３０８】
当業者は、以下で述べる方法において、中間体化合物の官能基を、適切な保護基で保護する必要がある場合もあることを認識するであろう。このような官能基には、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト及びカルボン酸が含まれる。ヒドロキシに適した保護基には、トリアルキルシリル又はジアリールアルキルシリル（例えば、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが含まれる。アミノ、アミジノ及びグアニジノに適した保護基には、ｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれる。メルカプトに適した保護基には、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ（ここで、Ｒは、アルキル、アリール又はアラルキルである）、ｐ－メトキシベンジル、トリチルなどが含まれる。カルボン酸に適した保護基には、アルキル、アリール又はアラルキルエステルが含まれる。
【０３０９】
保護基は、当業者に周知及び本明細書に記載のような標準的技術により付加又は除去できる。保護基の使用は、Ｇｒｅｅｎ，Ｔ．Ｗ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｚ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（１９９１）

，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅに詳細に記載されている。

【０３１０】

当業者は、各スキームの反応条件について、各置換基に対してどの選択が可能であるかを容易に確かめることができるであろう。さらに、置換基は、これまで本明細書中で示したような要素から選択され、当業者に公知のスキームに従って、出発物質、中間体及び／又は最終生成物に結合できる。

【０３１１】

本明細書で提供する化合物が１つ以上の異性体として、すなわち、Ｅ／Ｚ異性体、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーとして存在できることも明らかであろう。式（Ｉ）の化合物は、特記のない限り、以下のスキームで表すように通常調製してよく、各種置換基は、本明細書の他の部分で定義した通りである。

【０３１２】

本明細書ではＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００７ ７２（１）：２３Ａ－２４Ａで定義される標準略語及び頭字語を使用する。本明細書で使用するその他の略語及び頭字語は、次の通りである。

【０３１３】

【表１】

Cy_3P	トリシクロヘキシルホスフィン
ＤＩＥＡ	ジイソプロピルエチルアミン
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＥＤＣＩ	Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥｔＯＨ	エタノール
ＨＯＡｃ	酢酸
ＨＯＢｔ	Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＭｅＯＨ	メタノール
ＴＥＡ	トリエチルアミン
Ｔｒｉｔｙｌ	トリフェニルメチル

【０３１４】

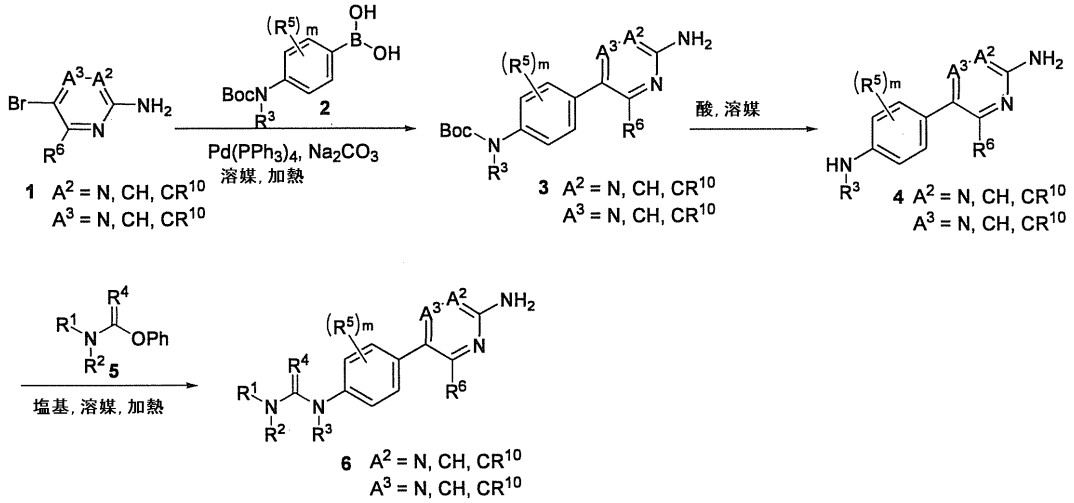
例となる方法において、式（Ｉ）の尿素化合物は、スキーム１に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してよい。Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、市販の置換２－アミノ－５－ブロモアジン（１）と、容易に入手可能な適切に置換された４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸（２）とを結合させて、ビアリール化合物（３）を得、これは、これらに限定されないが、水及び１，４－ジオキサン（反応は、水とジオキサンとの混合物を用いて実施した）などの溶媒中のNa_2CO_3（これに限定されない）などの塩基によって促進される。反応は、通常の油浴加熱又はマイクロ波反応装置での加熱を使用して促進できる。これらに限定されないが、ＤＣＭ中のＴＦＡ、又は１，４－ジオキサン中の４Ｎ ＨＣｌなどの酸性条件下で、ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル基を切断して、アニリン（４）を得る。ジアリール尿素（６）は、ＴＨＦ又はＤＭＦなどの溶媒中、フェニレンアミン誘導体（４）と、（５）などの活性化アリールカルバミン酸誘導体との反応により調製でき、これは、ＤＩＥＡ又はＤＭＡＰなどの塩基を使用して、かつ必要に応じて高温で加熱することにより促進される。

【０３１５】

スキーム１：ビアリールアリール尿素の一般的な合成

【０３１６】

【化３６】



【０３１７】

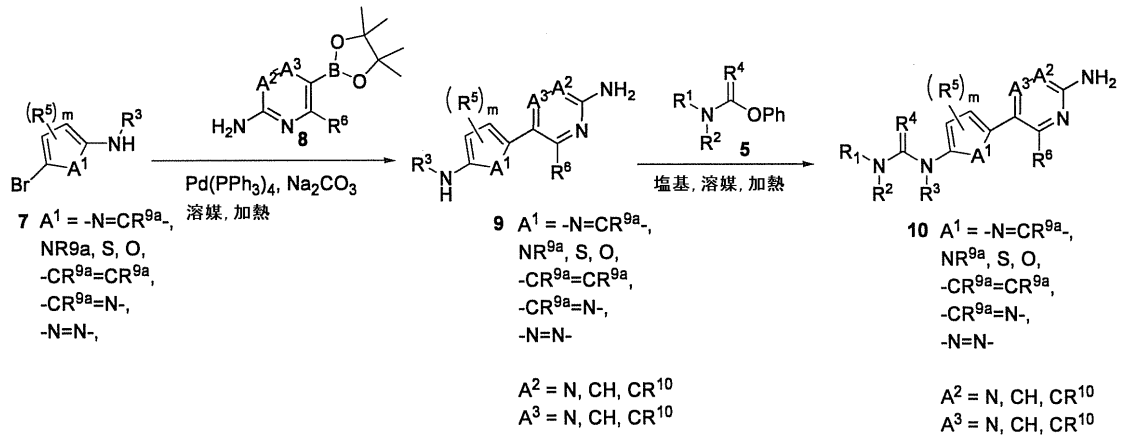
例となる方法において、式（Ｉ）の尿素化合物は、スキーム２に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。市販の適切に置換されたブロモアリールアミン誘導体（７）を、Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、適切に置換された５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アジン－２－アミン（８）と反応させて、ビアリール誘導体（９）を得る。ジアリール尿素（１０）は、（９）と、（５）などの活性化アリールカルバミン酸誘導体との反応により、スキーム１に記載のように調製できる。

【０３１８】

スキーム２：ビアリールアリール尿素の一般的な合成

【０３１９】

【化３７】



【０３２０】

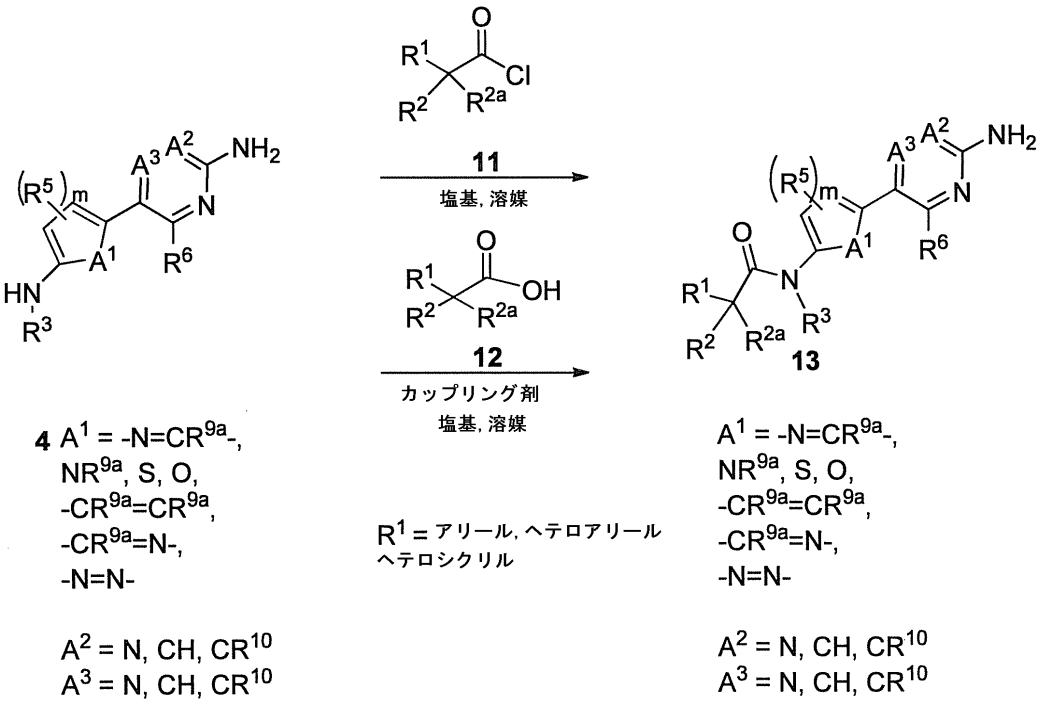
例となる方法において、式（Ｉ）のアミド化合物は、スキーム３に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。スキーム２のフェニレンアミン誘導（４）を、ＤＣＭ又はＴＨＦなどの溶媒中で、アリールアセチルクロリド（１１）と縮合してアリールアセトアミド誘導体（１３）を得ることができ、これは、ＤＩＥＡ又はピリジンなどの塩基により促進される。これらに限定されないが、ＥＤＣＩ又はＨＡＴＵなどの適切なカップリング試薬を使用して、フェニレンアミン誘導体（４）をアリール酢酸（１２）と結合させてアリールアセトアミド誘導体（１３）を得ることもでき、これは、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ又はＤＭＡＰなどの塩基により促進される。

【０３２１】

スキーム３：ビアリールアリールアセトアミドの一般的な合成

【０３２２】

【化３８】



【０３２３】

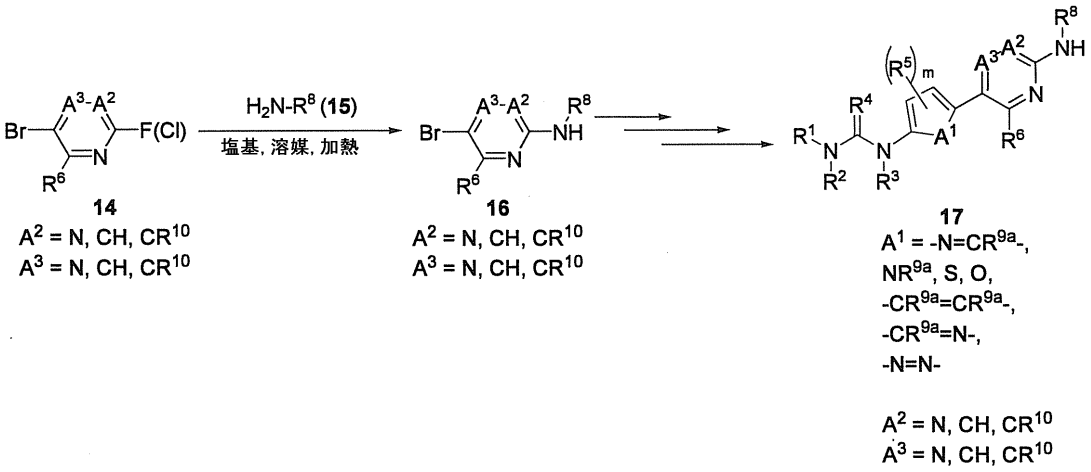
例となる方法において、式（Ｉ）の尿素化合物は、スキーム４に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。市販の適切に置換された５－ブロモ－２－フルオロアジン誘導体（１４）は、ＤＭＳＯ又はｉ－ＰｒＯＨなどの溶媒中、ＤＩＥＡなどの塩基を使用して、適切なアミン（１５）で、高温で求核置換を受けて、置換されたアミノアジン誘導体（１６）を生じる。化合物（１６）は、続いて、化合物１を化合物６に変換（ｃｏｎｖｅｒｓｉｏｎ）したスキーム１に記載のように、所望の化合物１７に転換（ｔｒａｎｓｆｏｒｍ）できる。

【０３２４】

スキーム４：置換ビアリールアリール尿素の一般的な合成

【０３２５】

【化３９】



【０３２６】

例となる方法において、式（Ｉ）の尿素化合物は、スキーム５に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。容易に入手可能な適切に置換された２－フルオロア

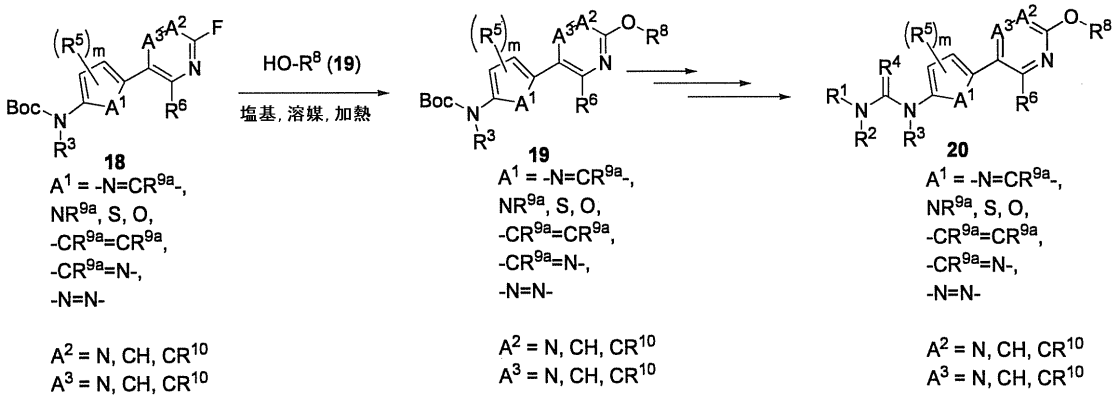
ジン誘導体（１８）は、水素化ナトリウム又はカリウムｔ－ブトキシドなどの塩基を使用して、ＤＭＦなどの溶媒中、適切なアルコール（１９）で、高温で求核置換を受けて、置換されたアルコキシアジン誘導体（１９）を生じる。化合物（１９）は、続いて、化合物３を化合物６に変換したスキーム１に記載のように、所望の化合物２０に転換できる。

【０３２７】

スキーム５：置換ビアリールアリール尿素の一般的な合成

【０３２８】

【化４０】



【０３２９】

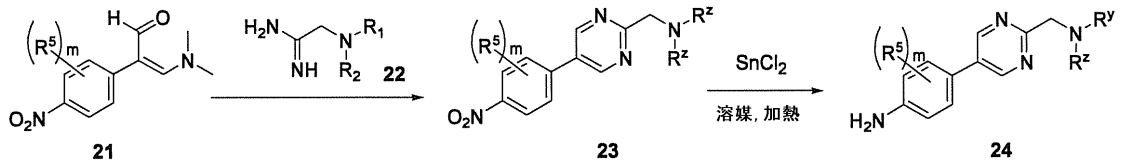
例となる方法において、アミノアルキルピリミジン誘導体は、スキーム６に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。容易に入手可能な適切に置換された（Ｚ）－２－（４’－ニトロフェニル）－３－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロペナール（２１）及び２－アミノアセトアミジンヒドロクロリド（２２）を、これに限定されないがＥｔＯＨなどの溶媒中で縮合して、ピリミジン誘導体（２３）を形成した。ニトロ基の還元は、アルコール溶媒中の$SnCl_2$、又は酸性条件下での金属鉄若しくはスズなどの還元系を使用するか、或いは遷移金属触媒の存在下での水素化により、任意選択で高温下で実現できた。化合物（２４）は、続いて、化合物４を化合物６に変換したスキーム１に記載のように、式（Ｉ）の化合物に転換できる。

【０３３０】

スキーム６：アミノアルキルピリミジン誘導体の一般的な合成

【０３３１】

【化４１】



【０３３２】

例となる方法において、アミノアルキルアジン誘導体は、スキーム７に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。薗頭カップリングプロトコルを使用して、容易に入手可能な５－ブロモ－２－ヨードアジン（２５）を、アルキン（２６）と結合させて、アルキニルアジン誘導体（２６）を得、次いで、これを、Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、適切に置換された４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸（２）と結合させて、ビアリール誘導体（２７）を得る。２７のアルキンのアルカン２８への還元は、水素雰囲気下、これらに限定されないが、ＭｅＯＨ又はＥｔＯＨなどの溶媒中で、パラジウム炭素を用いて実現できる。２８のＴＨＰ基を、これに限定されないが、ピリジニウムｐ－トルエンスルホナートなどの弱酸で除去して、アルコール（２９）を得ることができる。メタンスルホン酸無水物又はメタンスルホニルクロリド、及びＴＥＡなどの塩基でアルコール（２９）を活性化し、続いて、アミン（３０）で

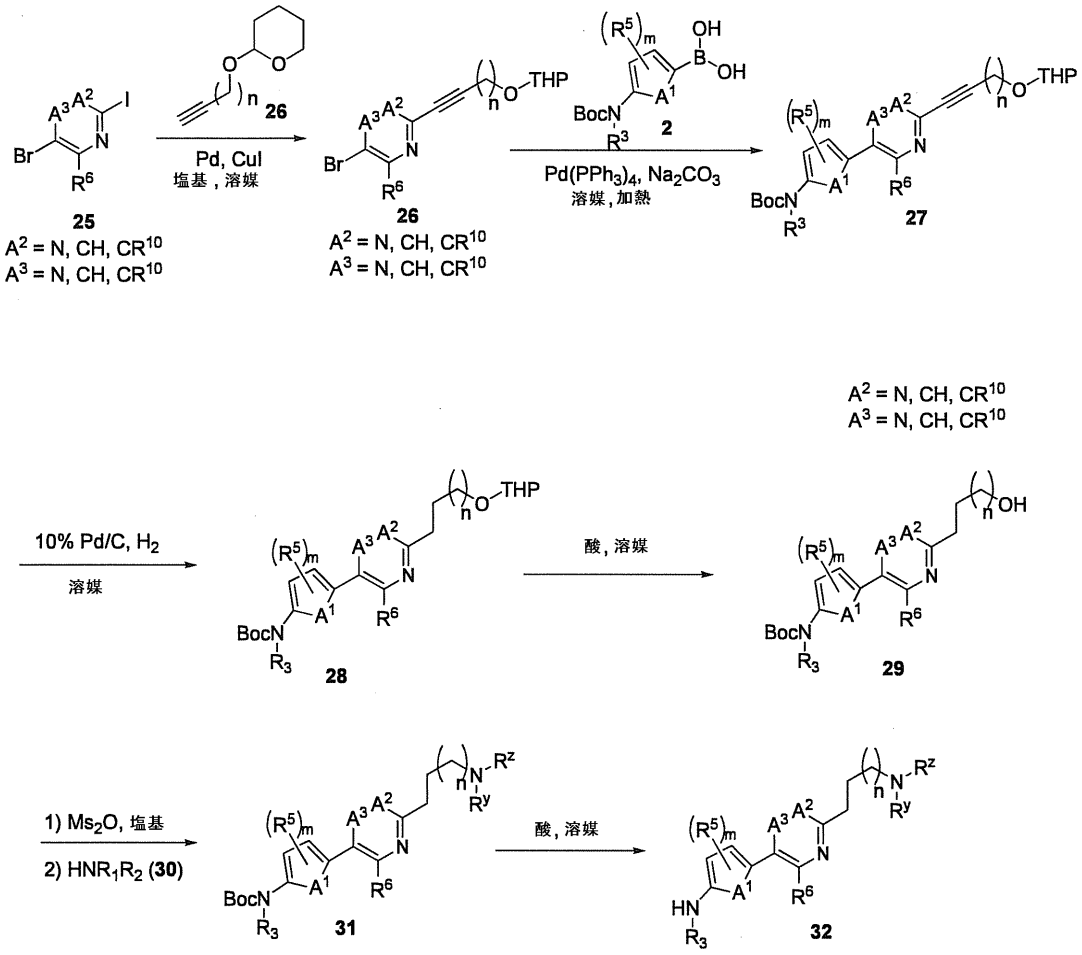
置換し、誘導体（３１）を得る。次いで、ＤＣＭ中のＴＦＡ、又は１，４－ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌなどの溶媒中の酸を使用して、３１のｔｅｒｔ－ブチルカルバメートを除去して、アニリン（３２）を得ることができる。化合物（３２）は、続いて、化合物（４）を化合物（６）に変換したスキーム１に記載のように、式（Ｉ）の化合物に転換できる。

【０３３３】

スキーム７：アミノアルキルアジン誘導体の一般的な合成

【０３３４】

【化４２】



【０３３５】

アリールアミン誘導体Ｒ^{1}－ＮＨ$_{2}$（式中、アリール基Ｒ^{1}は、５員のイソオキサゾール環である）は、当分野で周知であって、Ｇｉｌｃｈｒｉｓｔ，Ｔ．Ｌ．，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（１９９２），２ｎｄ　Ｅｄ．，Ｌｏｎｇｍａｎ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ＆Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　ａｎｄ　Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓなどのテキストに記載の方法により、適切なフラグメント及び前駆体の縮合により調製してよい。スキーム８には、Ｒ－ＮＨ$_{2}$が、５－置換－３－アミノイソオキサゾールである一例を示し、これにより、適切な３－オキソニトリル（３５）は、適切なｐＨ及び温度条件下でヒドロキシルアミンで処理されて（これは、例えば、Ｔａｋａｓｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ　１９９１　３２（６），１１５３－１１５８に記載されている）、所望のアリールアミン生成物（３６）が得られる。この方法は、芳香環に直接結合しているＲ^{9}の原子が高度に置換されている場合、例えば、α，α－ジアルキル置換基（Ｔａｋａｓｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ　１９９１　３２（６），１１５３－１１５８を参照されたい）である場合に特に適用可能である。必須の３－オキソニトリル（３５）は、Ｒ^{9}含有カルボン酸エステル（３３）と、アセトニトリルのアルカリ金属塩（３４）との反応により調製できる（例えば、米国特許第４７２８７４３号を参照され

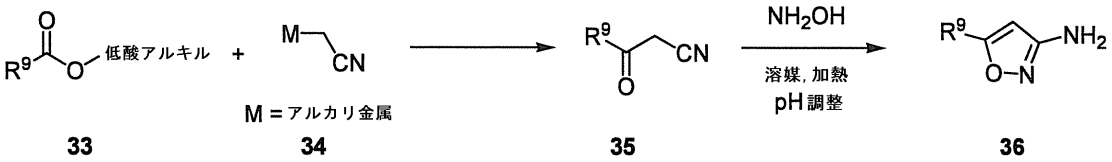
たい）。

【０３３６】

スキーム８：３－アミノイソオキサゾール誘導体の一般的な合成

【０３３７】

【化４３】



33　34　35　36

【０３３８】

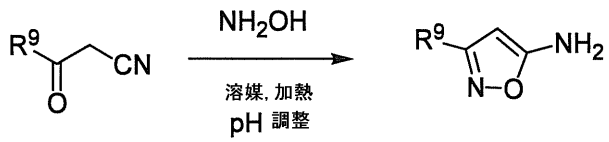
スキーム９には、アリールアミン誘導体R^1-NH_2を合成するための例を示し、ここで、アリール基R^1は、３－置換－５－アミノイソオキサゾールであり、これにより、スキーム８に記載のように調製される適切な３－オキソニトリル（３５）は、適切なｐＨ及び温度条件下でヒドロキシルアミンで処理されて（再度、Ｔａｋａｓｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ　１９９１　３２（６），１１５３－１１５８に記載の通り）、所望のアリールアミン生成物（３７）が得られる。この方法は、芳香環に直接結合しているR^9の原子が、高度に置換されていない場合、例えば、α，α－ジアルキル置換基ではない場合（Ｅｄｄｉｎｇｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００２，３７，６３５－６４８を参照されたい）、又はR^9が１つ以上の高度に電子求引性の基（例えば、フッ素）を含む場合、又は特別なｐＨ及び溶媒（ＥＰ０２２０９４７に記載のエタノールと水との混合物など）条件下で特に適用可能である。

【０３３９】

スキーム９：５－アミノイソオキサゾール誘導体の一般的な合成

【０３４０】

【化４４】



35　37

【０３４１】

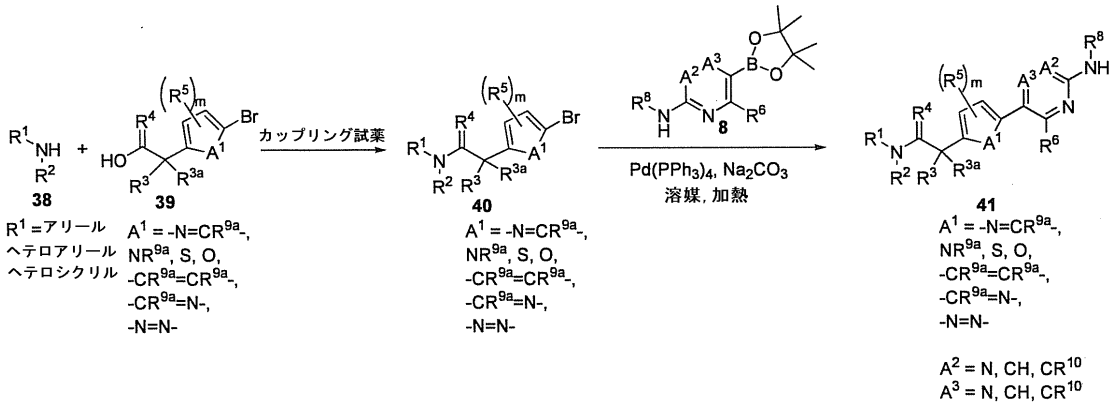
例となる方法において、式（Ｉ）のアミド化合物は、スキーム１０に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。これらに限定されないが、ＥＤＣＩ又はＨＡＴＵなどのカップリング試薬を使用して、アミン誘導体（３８）をブロモアリール酢酸（３９）と縮合して、ブロモアリールアセトアミド誘導体（４０）を得ることができる。次いで、Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、臭化物（４０）を、適切に置換された５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アジン－２－アミン（８）と反応させて、ビアリールアリールアセトアミド誘導体（４１）を得ることができる。

【０３４２】

スキーム１０：ビアリールアリールアセトアミドの一般的な合成

【０３４３】

【化４５】



【０３４４】

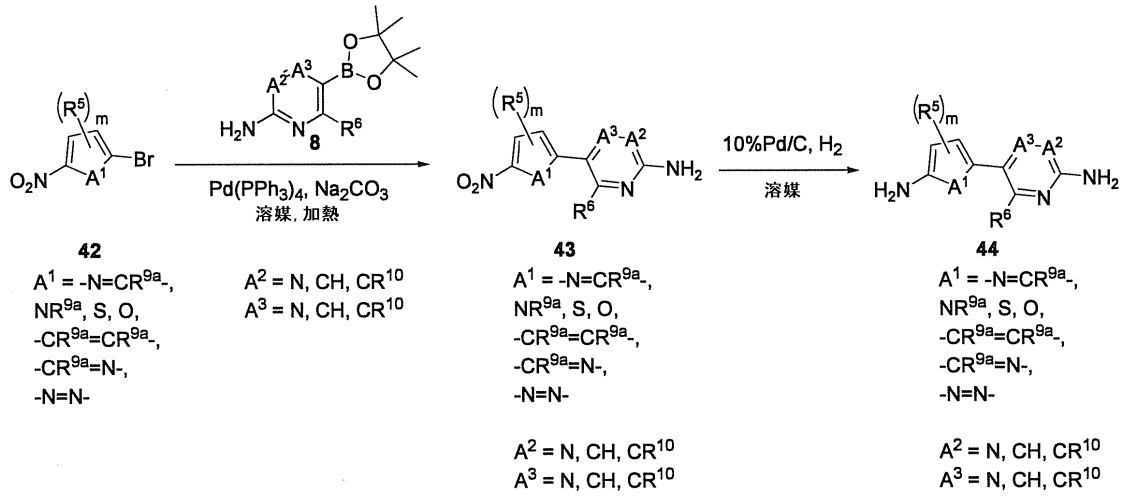
例となる方法において、ビアリール誘導体は、スキーム１１に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、ブロモ－ニトロアレーン（４２）を、適切に置換された５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アジン－２－アミン（８）と反応させて、ニトロ－置換ビアリール誘導体（４３）を得ることができる。水素雰囲気下、パラジウム炭素を使用して、４３のニトロ基を還元して、ビアリール誘導体（４４）を得ることができる。化合物（３２）は、続いて、化合物（４）を化合物（６）に変換したスキーム１に記載のように、式（Ｉ）の化合物に転換できる。

【０３４５】

スキーム１１：ビアリール誘導体の一般的な合成

【０３４６】

【化４６】



【０３４７】

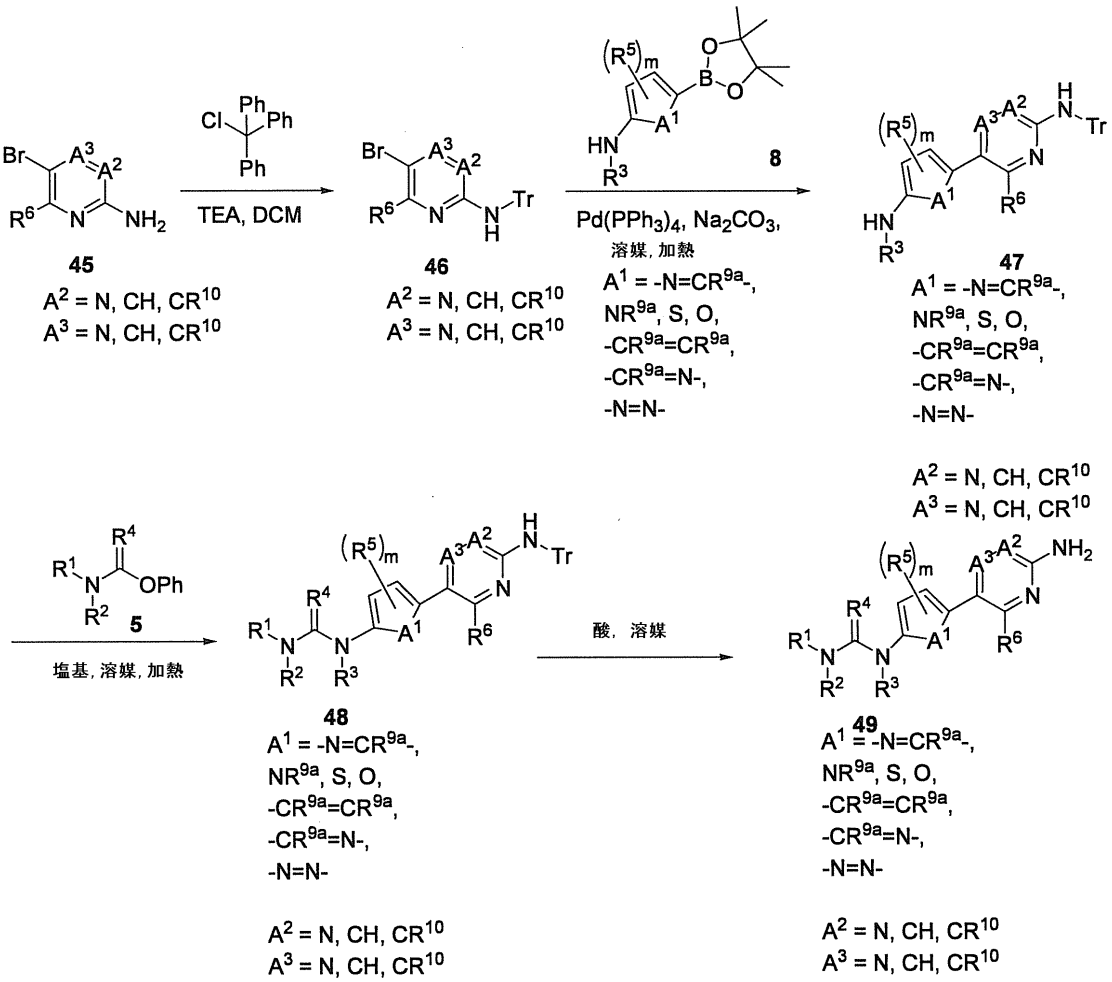
例となる方法において、式（Ｉ）の尿素化合物は、スキーム１２に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。市販の適切に置換された５－ブロモ－２－アミノアジン誘導体（４５）は、Ｎ－トリチル誘導体（４６）として保護でき、次いで、Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、これを、適切に置換された５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アジン－２－アミン（８）と反応させて、ビアリール誘導体（４７）を得ることができる。ジアリール尿素（４８）は、スキーム１に記載のように、４７と活性化アリールカルバミン酸誘導体（５）との反応により調製できる。これらに限定されないが、ＤＣＭ中のＴＦＡ、又は１，４－ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌなどの酸性条件下で４８のトリチル基を除去して、化合物（４９）を得ることができる。

【０３４８】

スキーム１２：ビアリールアリール尿素の一般的な合成

【０３４９】

【化４７】



【０３５０】

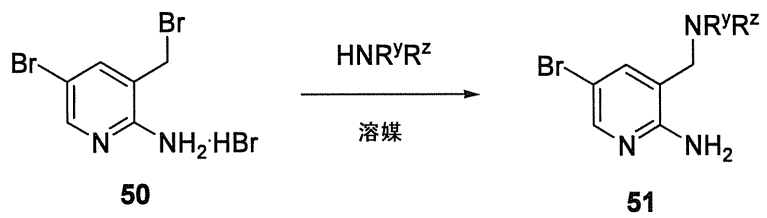
例となる方法において、２－アミノ－５－ブロモピリジン誘導体は、スキーム１３に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。容易に入手可能な５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ピリジン－２－アミンヒドロブロミド（５０）（参照：Ｓｅｅｆｅｌｄ，Ｍａｒｋ Ａ．；ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ；４６；９；２００３；１６２７－１６３５）を、ＴＨＦなどの溶媒中、アミンで処理して、ブロモピリジン誘導体（５１）を得た。次いで、化合物１を化合物６に変換したスキーム１に記載のように、化合物（５１）を式（Ｉ）の化合物にさらに転換し得る。

【０３５１】

スキーム１３：特定のブロモピリジン誘導体の一般的な合成

【０３５２】

【化４８】



【０３５３】

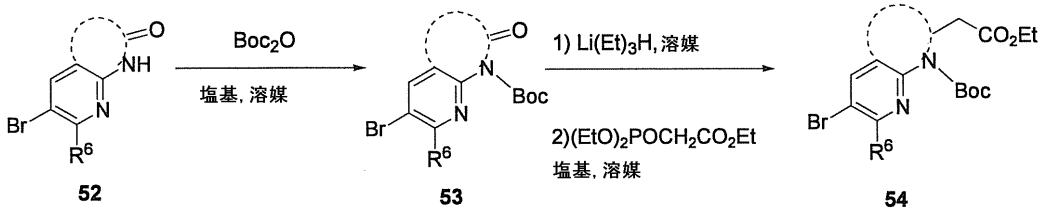
例となる方法において、式（Ｉ）の特定の二環式アミノアジン誘導体は、スキーム１４に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。容易に入手可能なアジン誘導体（５２）は、ｔ－ブトキシカルボニル誘導体（５３）として保護できる。アルコキシカルボニルラクタム（５３）は、アルコキシカルボニルアミナール中間体に還元でき、次いで、これをホーナー－ワズワース－エモンズ試薬でトラップして、アセテート誘導体（５４）を得ることができる。５４のエステル基は、これに限定されないが、ＬｉＢＨ$_4$などの還元剤で還元でき、これは、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基の移動も誘起する。ｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（５５）は、ＭｅＯＨなどの溶媒中、ＮａＯＨなどの塩基を使用して、アルコール（５６）に加水分解できる。次いで、Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、アジン誘導体（５６）を、容易に入手可能なジアリール尿素誘導体（５７）と結合させて、ビアリールアリール尿素誘導体（５８）を得ることができる。

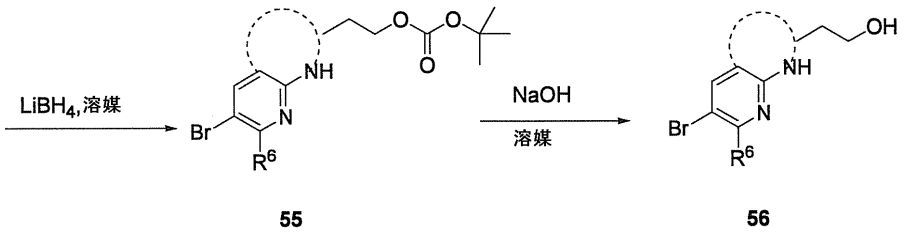
【０３５４】

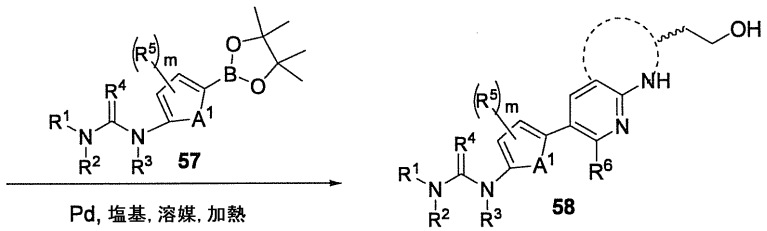
スキーム１４：特定の二環式アジン誘導体の一般的な合成

【０３５５】

【化４９】







【０３５６】

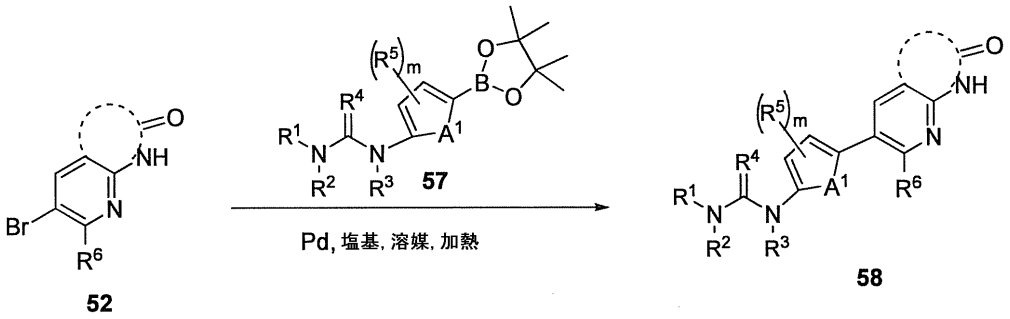
一実施態様において、スキーム１５に概略を示す通り、Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、アジン誘導体（５２）を、容易に入手可能なジアリール尿素誘導体（５７）と結合させて、ビアリールアリール尿素誘導体（５９）を得ることができる。

【０３５７】

スキーム１５：特定の二環式アジン誘導体の一般的な合成

【０３５８】

【化５０】



【０３５９】

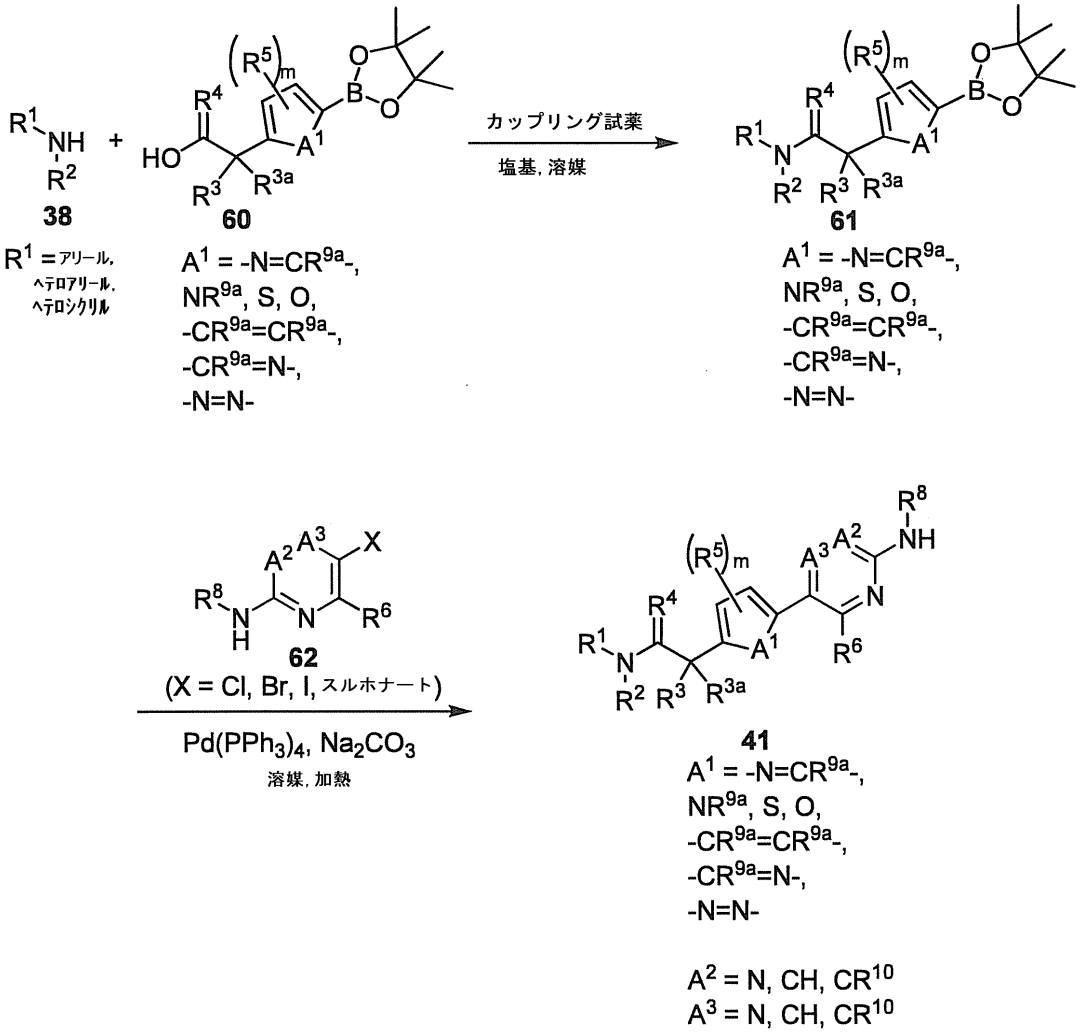
例となる方法において、式（Ｉ）のアリールアセトアミド化合物は、スキーム１６に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。これらに限定されないが、ＥＤＣＩ又はＨＡＴＵなどのカップリング試薬を使用して、アリールアミン誘導体（３８）をジオキサボロラン－置換アリール酢酸（６０）と縮合して、アリールアセトアミド誘導体（６１）を得ることができる。縮合は、ＴＨＦ又はＤＭＦなどの溶媒中で実施でき、これは、ＤＩＥＡ又はＤＭＡＰなどの塩基を使用して、必要な場合には高温で加熱することにより促進できる。次いで、Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、ボロン酸エステル（６１）を５－ハロゲン／スルホナート置換－アジン－２－アミン（６２）と反応させて、ビアリールアリールアセトアミド誘導体（４１）を得ることができる。

【０３６０】

スキーム１６：ビアリールアリールアセトアミドの一般的な合成

【０３６１】

【化５１】



【０３６２】

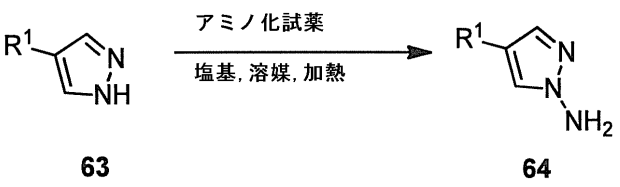
アゾールアミン誘導体（６４）（Ｒ１）ｐ－Ａ－ＮＨ２（式中、ＮＨ２基は、アゾール環の窒素原子と直接結合している）は、当分野で周知の方法を使用して、対応するアゾールのアミノ化により調製してよい。スキーム１７には、（Ｒ１）ｐ－Ａが４－置換－ピラゾール（６３）である一例を示し、それにより、これに限定されないが、ＮａＨなどの塩基で処理して、これらに限定されないが、ヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸又はクロロアミンなどのアミノ化試薬を使用して、アミノ化を実現できる。これらに限定されないが、ＤＭＦ及びＴＨＦなどの溶媒中で反応を実施できる。通常の油浴中での加熱を使用して、反応を促進できる。

【０３６３】

スキーム１７：１－アミノアゾール誘導体の一般的な合成

【０３６４】

【化５２】



【０３６５】

例となる方法において、アリール酢酸誘導体は、スキーム１８に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。容易に入手可能なヒドロキシメチルアリール誘導体

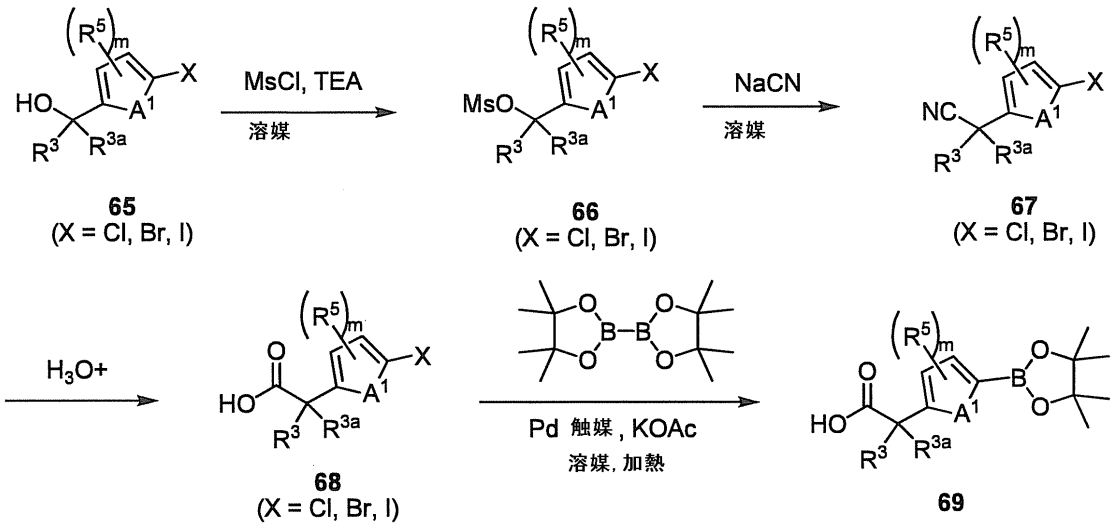
（６５）は、これに限定されないがトリエチルアミンなどの塩基の存在下でメタンスルホニルクロリドと反応させることにより活性化できる。これらに限定されないが、ＥｔＯＨ又はＤＭＳＯなどの溶媒中、これらに限定されないが、ＮａＣＮ又はＫＣＮなどのシアン化物でメシレート（６６）を置き換えて、アリールアセトニトリル誘導体（６７）を得ることができる。これらに限定されないが、ＨＣｌ又は硫酸などの酸を使用して、酸性条件下、６７のシアノ基を６８のカルボン酸基に変換できる。通常の油浴での加熱により反応を促進できる。次いで、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）を使用して、６８のハロゲン基に鈴木カップリングを受けさせることができる。反応は、これらに限定されないが、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などの触媒で触媒でき、これらに限定されないが、ＤＭＳＯ又は１，４－ジオキサンなどの溶媒中、これらに限定されないが、ＫＯＡｃ又はＮａＯＡｃなどの塩基により促進でき、アリール酢酸誘導体（６９）を得ることができる。

【０３６６】

スキーム１８：アリール酢酸誘導体の一般的な合成

【０３６７】

【化５３】



【０３６８】

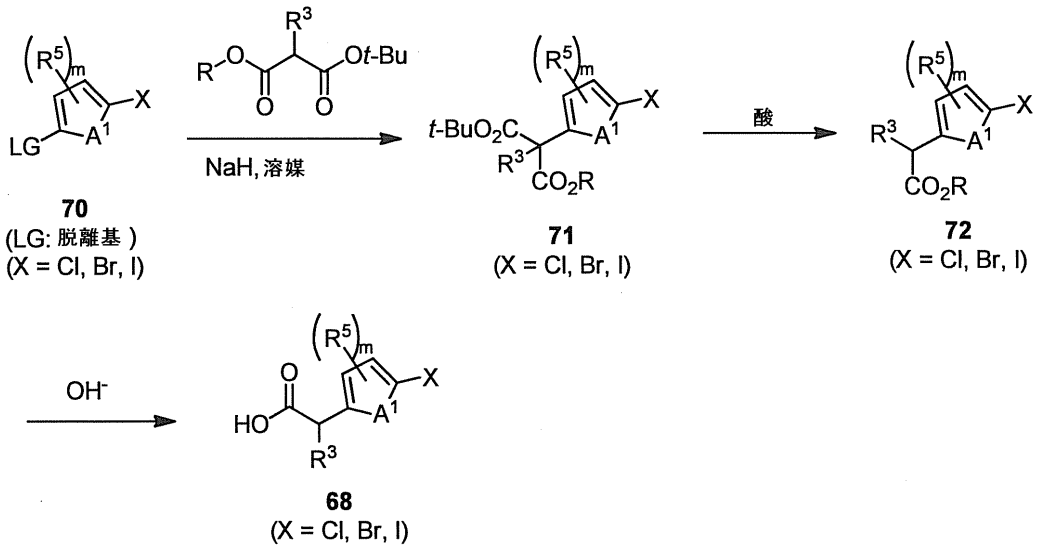
例となる方法において、アリール酢酸誘導体は、スキーム１９に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。これらに限定されないが、ハロゲン及びスルホナートなどの適切な脱離基を有する容易に入手可能なアリール誘導体（７０）を、これに限定されないが、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で生成されるｔｅｒｔ－ブチルマロネートアニオンで置換できる。得られたｔｅｒｔ－ブチルマロネート誘導体（７１）を、これに限定されないがトリフルオロ酢酸などの酸で処理して、ｔｅｒｔ－ブチル基の除去及びそれに続く脱カルボキシル化を誘起して、アリールアセテート誘導体（７２）を得ることができる。これに限定されないがＮａＯＨなどの塩基を用いてアリールアセテート誘導体（７２）を加水分解し、アリール酢酸誘導体（６８）を得た。

【０３６９】

スキーム１９：アリール酢酸誘導体の一般的な合成

【０３７０】

【化５４】



70
(LG: 脱離基)
(X = Cl, Br, I)

71
(X = Cl, Br, I)

72
(X = Cl, Br, I)

68
(X = Cl, Br, I)

【０３７１】

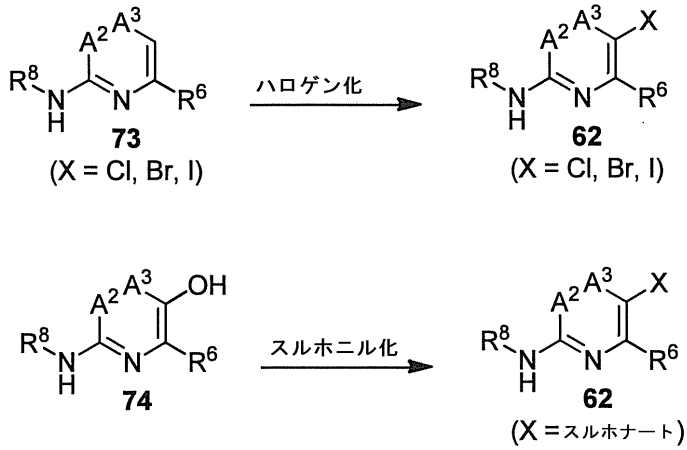
例となる方法において、５－ハロゲン／スルホナート置換－アジン－２－アミン誘導体は、スキーム２０に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。容易に入手可能なアジン－２－アミン誘導体（７３）を、これらに限定されないが、Ｎ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド又はＮ－ヨードスクシンイミドなどの適切なハロゲン化試薬を用いてハロゲン化して、５－ハロゲン置換－アジン－２－アミン誘導体（６２）を得ることができる。一方、容易に入手可能なアジン－２－アミン誘導体（７４）を、これらに限定されないが、トリフルオロメタンスルホン酸無水物又はトリフルオロメタンスルホニルクロリドなどの適切なスルホニル化試薬（ｓｕｌｆｏｎｌｙａｔｉｏｎ ｒｅａｇｅｎｔ）を用いてスルホニル化（ｓｕｌｆｏｎｙｌａｔｅｄ）できる。反応は、これらに限定されないが、ピリジン又は２，６－ルチジンなどの塩基を用いて促進できる。

【０３７２】

スキーム２０：５－ハロゲン／スルホナート置換－アジン－２－アミンの一般的な合成

【０３７３】

【化５５】



73
(X = Cl, Br, I)

62
(X = Cl, Br, I)

74

62
(X =スルホナート)

【０３７４】

例となる方法において、式（Ｉ）の１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン化合物は、スキーム２１に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。適切に置換されたアミノピリジン誘導体（７５）に、適切に官能化されたアクリレート（７６）とのヘックカップリングを受けさせて、ピリジルプロペノアート（ｐｒｏｐｅｎｏａｔｅ）誘

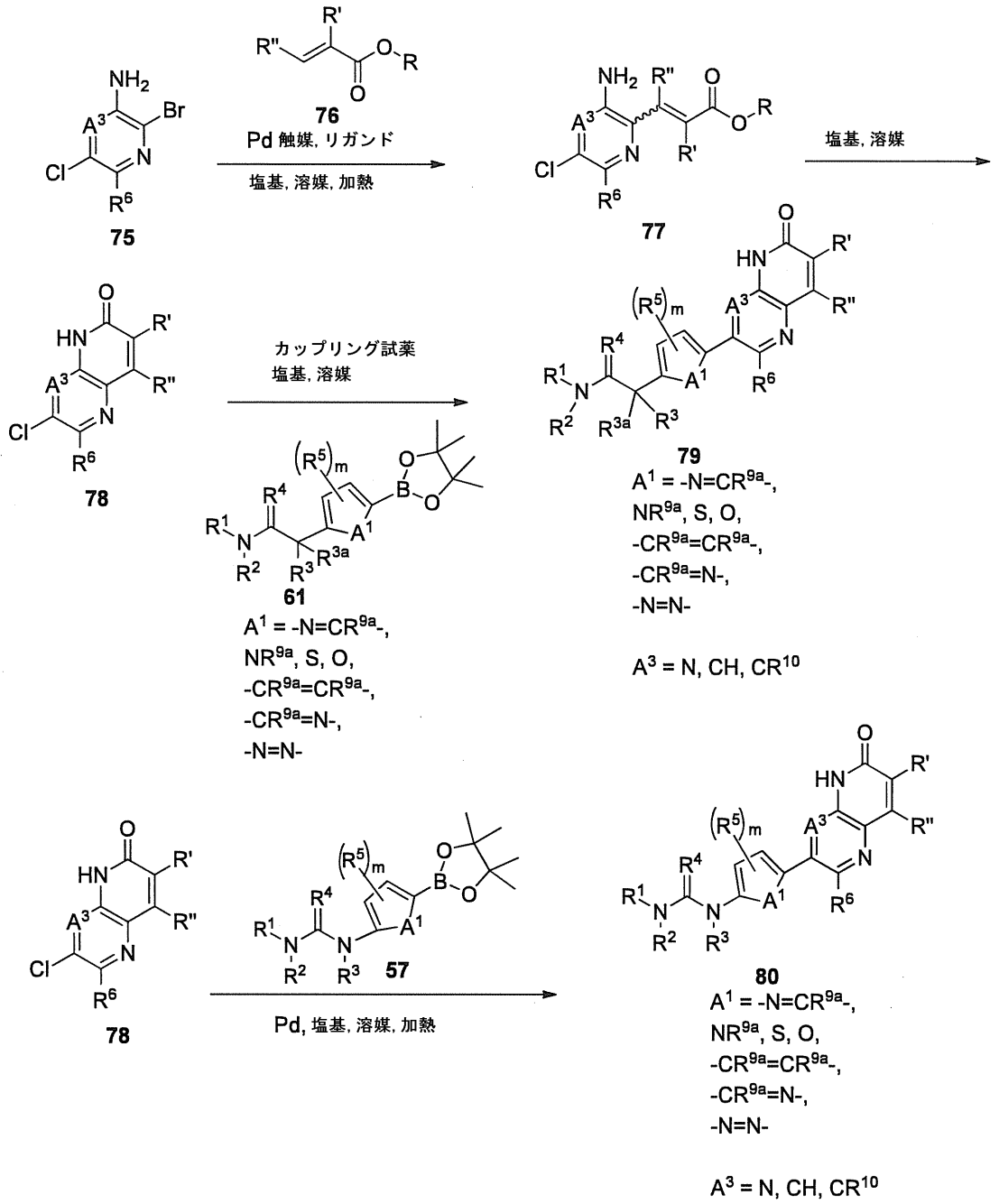
導体（７７）を得ることができる。ヘックカップリング反応は、これに限定されないが、Ｐ（ｏ－トリル）$_3$などの配位子を添加するとともに、これに限定されないが、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$などのパラジウム系触媒を用いて触媒され得る。カップリング反応は、ＣＨ$_3$ＣＮ又はＤＭＦなどの溶媒中で実施でき、ＴＥＡ又はＮａ$_2$ＣＯ$_3$などの塩基を使用して、必要な場合には高温で加熱することにより促進できる。これらに限定されないが、ＭｅＯＨ又はＤＭＳＯなどの溶媒中、これらに限定されないが、ＮａＯＭｅ又はｔ－ＢｕＯＫなどの塩基を使用して、ピリジルプロペノアート誘導体（７７）を環化して、１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン誘導体（７８）を得ることができる。反応は、必要な場合には高温で加熱することにより促進できる。アリールアセトアミド化合物（７９）は、Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン誘導体（７８）とボロン酸エステル（６１）とをカップリングすることにより実現できる。同様に、ビアリールアリール尿素（８０）は、ジアリール尿素（ｕｅａｒ）ボロン酸エステル（５７）と７８との鈴木カップリングを介して合成できる。

【０３７５】

スキーム２１：１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン誘導体の一般的な合成

【０３７６】

【化５６】



【０３７７】

例となる方法において、式（Ｉ）の１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン化合物は、スキーム２２に概略を示す合成経路に従って、通常通りに調製してもよい。１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン誘導体（７８）に、アルデヒド誘導体（８１）を用いた還元的アミノ化を受けさせて、アミノピリジン誘導体（８２）を得ることができる。これらに限定されないが、ＮａＣＮＢＨ$_3$又はＮａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨなどの還元剤を用いて反応を達成し、これらに限定されないが、ＡｃＯＨ又はＨＣｌなどの酸を添加することにより反応を促進した。次いで、スキーム２１に記載のような手順を使用して、アミノピリジン（８２）を環化して、１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン誘導体（８３）を得ることができる。アリールアセトアミド化合物（８４）は、Ｐｄ触媒鈴木カップリングプロトコルを使用して、１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン誘導体（８３）とボロン酸エステル（６１）とのカップリングにより実現できる。別法として、これらに限定されないが、ＤＭＦ又はＮＭＰなどの溶媒中、これらに限定されないが、ＮａＨ又はＫ$_2$ＣＯ$_3$などの塩基を使用して、求電子試薬（Ｒ^{11}－Ｘ）で１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－

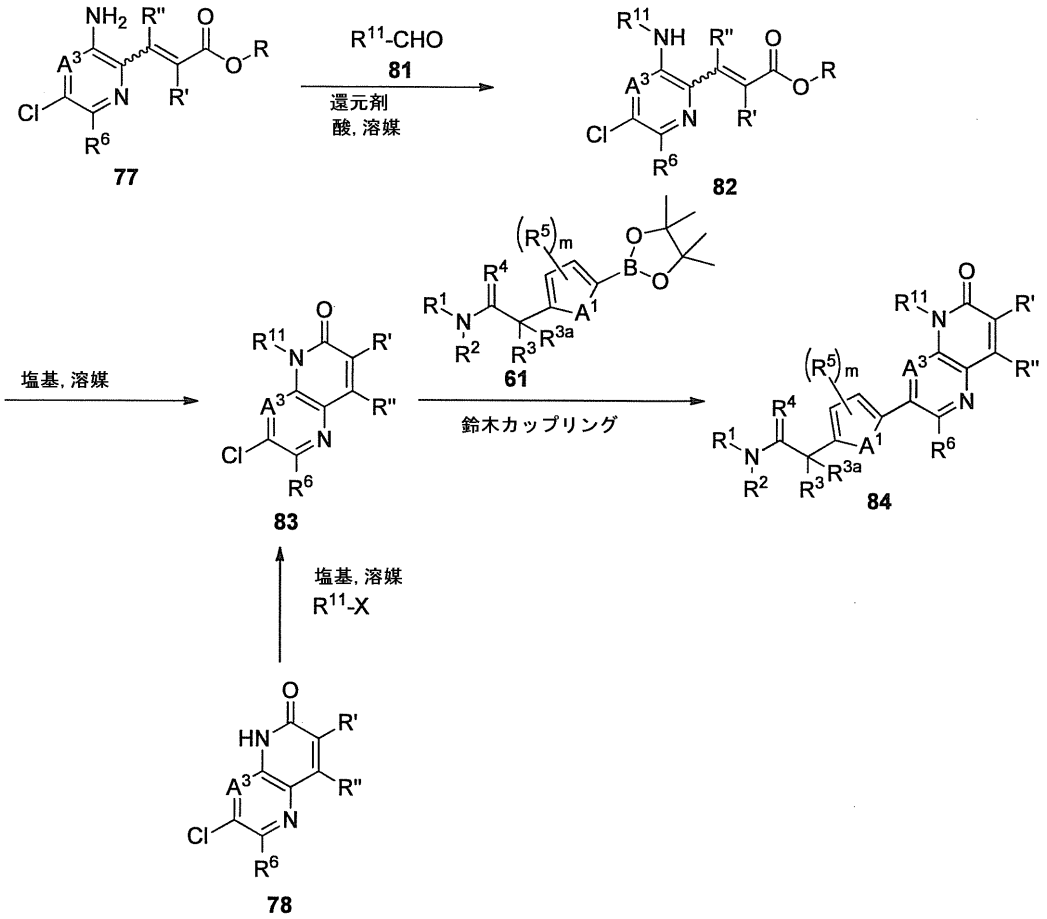
オン誘導体（７８）をＮ－アルキル化して８３を得ることができ、次いでこれを１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン誘導体（８４）に転換できる。

【０３７８】

スキーム２２：１，５－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン誘導体の一般的な合成

【０３７９】

【化５７】



【０３８０】

主題は例示的手法で説明され、使用される術語は、限定よりも説明の性質を帯びたものであると解されることを理解されたい。従って、当業者は、溶媒選択、反応温度、量、反応時間などの諸条件が変化しても、やはり所望の化合物を生成させることができることを認識するであろう。さらに、当業者は、以下の例中で提供される試薬の多くを、他の適切な試薬で代替できることも認識するであろう。例えば、Ｓｍｉｔｈ＆Ｍａｒｃｈ，Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　５ｔｈｅｄ．（２００１）を参照されたい。これらに限定されないが、本明細書で提供する化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、定式化（ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）及び／又は使用方法に関わるものをはじめとするこのような変更及び修正は、その精神及び範囲を逸脱することなく実施できる。本明細書で言及する米国特許及び刊行物は、参照により援用する。

【０３８１】

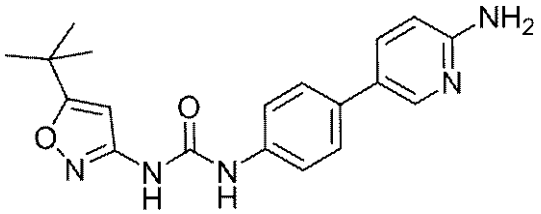
（実施例）

実施例１

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０３８２】

【化５８】



【０３８３】

工程１：５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－イルアミン（８９．３ｍｇ、６３％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに５－ブロモ－２－アミノピリジンを使用して、固体として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３８４】

工程２：１－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）尿素（８０．９ｍｇ、４８％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに上記工程１の５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－イルアミンを使用して、固体として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５０（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，４Ｈ），６．４５－６．５６（ｍ，２Ｈ），６．０１（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

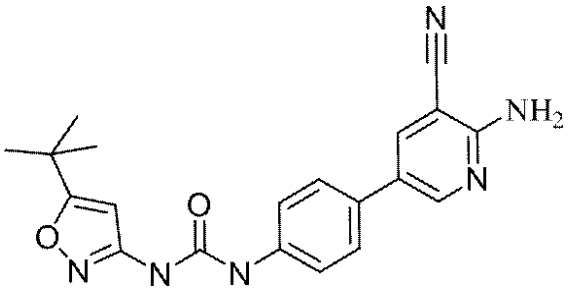
【０３８５】

実施例２

１－［４－（６－アミノ－５－シアノピリジン－３－イル）－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０３８６】

【化５９】



【０３８７】

工程１：マイクロ波反応容器（ｖｅｓｓｅｌ）に、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸（１８０ｍｇ、０．７５９ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジン（１７０．０ｍｇ、０．８５８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）及び２Ｍ水性炭酸ナトリウム（０．９４ｍＬ、１．８８ｍｍｏｌ）を添加した。溶液をアルゴンガスで５分間通気し（ａｒｇｏｎ　ｇａｓ　ｗａｓ　ｂｕｂｂｌｅｄ　ｔｈｒｏｕｇｈ　ｔｈｅ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）、次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４０．０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を添加し、バイアルを密閉し、マイクロ波反応装置で、１７０℃、２０分間加熱した。混合物を、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮してオイルを得、これをヘキサン中２５～１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製物質をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解し、過剰なＴＦＡ（２ｍＬ）を添加し、混合物を室温

で４時間撹拌した。混合物を濃縮乾固（ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｅｄ ｔｏ ｄｒｙｎｅｓｓ）し、次いでＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８ｍＬ）及び１Ｍ水性ＮａＯＨ（１ｍＬ）を添加した。塩基性ｐＨを確認後、層を振って分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、固体として２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリル（１１３．９ｍｇ、７１％）を得、これは次の工程のために十分に純粋であった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３８８】

工程２：２０ｍＬのバイアル中、工程１の２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリル（１１３．９ｍｇ、０．５４２ｍｍｏｌ）、（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸フェニルエステル（１６０．０ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）（ＷＯ２００６／８２４０４Ａ１（２００６／０８／１０））、ＤＭＦ（３ｍＬ）及びＤＭＡＰ（１６０．０ｍｇ、１．３１０ｍｍｏｌ）を合わせた。バイアルを密閉し、５０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）間で分配し、分離した水層をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、セライトの存在下で濃縮した。ＤＣＭ中０～１２％ＭｅＯＨで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、固体として１－［４－（６－アミノ－５－シアノピリジン－３－イル）－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－尿素（１４５．３ｍｇ、７１％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：９．５４（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．５６（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

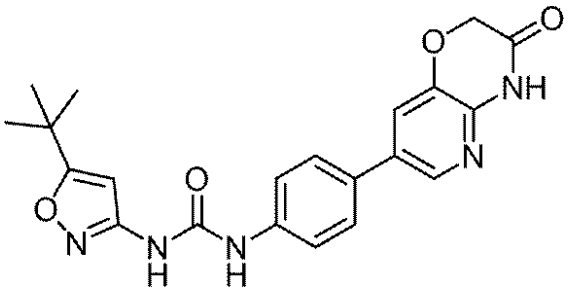
【０３８９】

実施例３

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素の調製

【０３９０】

【化６０】



【０３９１】

工程１：７－（４－アミノフェニル）－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンは、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに、７－ブロモ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（参照：Ｓａｖｅｌｏｎ，Ｌ．；Ｂｉｚｏｔ－Ｅｓｐｉａｒｄ，Ｊ．Ｇ．；Ｃａｉｇｎａｒｄ，Ｄ．Ｈ．；Ｐｆｅｉｆｆｅｒ，Ｂ．；Ｒｅｎａｒｄ，Ｐ．；ｅｔ ａｌ．；Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ&Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ；Ｅｎｇｌｉｓｈ １９９８，６；１３３－１４２）を使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３９２】

工程２：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３

－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の７－（４－アミノフェニル）－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンを使用して、白色固体（１８ｍｇ、収率２５％）として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１１．３３（ｓ，１Ｈ），９．５４（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｍ，３Ｈ），７．５４（ｄ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）．

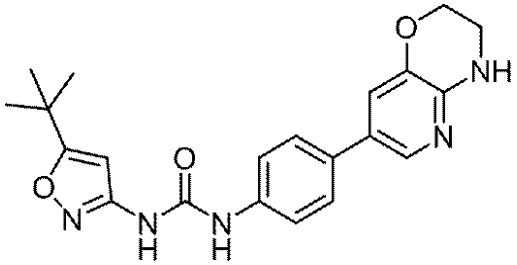
【０３９３】

実施例４

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素の調製

【０３９４】

【化６１】



【０３９５】

工程１：ＴＨＦ（３ｍＬ）中の実施例３工程１の７－（４－アミノフェニル）－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）に、１．０Ｍ　BH_3・ＴＨＦ（０．８５ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２時間加熱還流した。ＬＣ－ＭＳによる分析によって、反応がほぼ完結したことが示された。混合物を冷まし、次いで３Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）の添加でクエンチした。３０分後、混合物を飽和水性$NaHCO_3$で塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた白色固体（１５０ｍｇ）は、さらに精製することなく次の工程で使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９６】

工程２：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）アニリンを使用して、白色固体（３３ｍｇ、収率２６％）として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．４９（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．４８（ｍ，４Ｈ），７．２２（ｄ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｔ，２Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

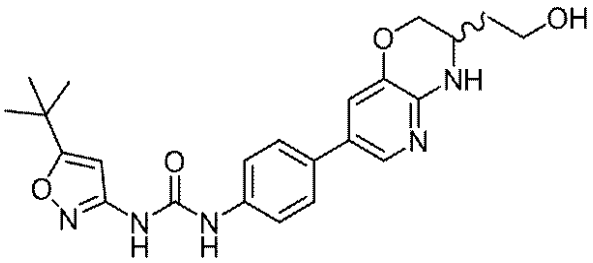
【０３９７】

実施例５

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３－（２－ヒドロキシエチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素の調製

【０３９８】

【化６２】



【０３９９】

工程１：７－ブロモ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（６５８ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのＴＨＦ中で撹拌した。ジ－ｔ－ブチルジカーボネート（６８７ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌し、ＴＬＣによる分析によって、反応が完結したことが示された。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）とブライン（１５ｍＬ）の間に混合物を分配し、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル　７－ブロモ－３－オキソ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート（９００ｍｇ）を得、これを次の工程に直接使用した。

【０４００】

工程２：－７８℃でのＴＨＦ（５ｍＬ）中の工程１のｔｅｒｔ－ブチル　７－ブロモ－３－オキソ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート（２５６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＴＨＦ中の１．０Ｍ　$LiBEt_3H$（０．７８ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。混合物を０℃まで温め、次いで、鉱油中の６０％ＮａＨ（６２ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）とともに、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のトリエチルホスホノアセテート（３０８μＬ、１．５５ｍｍｏｌ）を室温で３０分間撹拌することにより別に調製した混合物で処理した。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）と水（１５ｍＬ）間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～３０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、２つの生成物の混合物（１９０ｍｇ）を得た。そのうちの１つは、ｔｅｒｔ－ブチル　７－ブロモ－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレートに相当する。

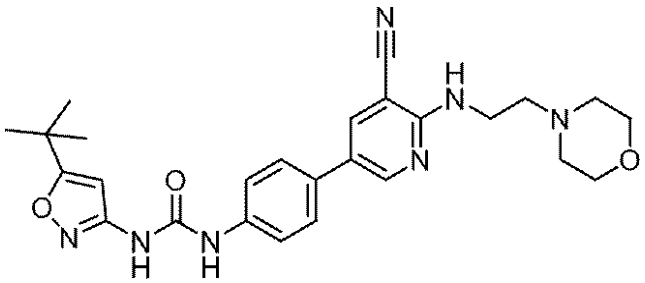
【０４０１】

工程３：３ｍＬ　ＴＨＦ中の工程２の混合物（１８５ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を$LiBH_4$（２０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及び$LiBEt_3H$（４６μＬ、０．０４６ｍｍｏｌ）で処理した。次いで得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、６０℃で３時間加熱した。ＬＣ－ＭＳによる分析により、反応が完結したことが示された。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と飽和水性NH_4Cl（１５ｍＬ）間で分配し、分離した有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～３５％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、無色固体として２－（７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３－イル）エチル　ｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（６０ｍｇ、収率３６％）を得た。

【０４０２】

工程４：工程３の２－（７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３－イル）エチル　ｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（１５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解し、３Ｎ　ＮａＯＨ（ｃａ．０．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で６０時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、無色オイルとして２－（７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３－イル）エタノール（９９ｍｇ、収率９２％）を得た。

【０４０３】
工程５：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）尿素（５００ｍｇ、４８％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリンを使用して、固体として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０４０４】
工程６：ジオキサン／ＤＭＦ／H_2O（２：２：１）中の、工程４の２－（７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３－イル）エチル　ｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（６７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２５４ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物を、アルゴン気流下で、工程５の１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）尿素（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）で処理し、続いて$Pd(PH_3P)_4$（３０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）で処理した。次いで、得られた混合物を１４０℃で１０分間加熱した。ＬＣ－ＭＳによる分析によって、反応が完結したことが示された。混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）とブライン（１０ｍＬ）間で分配し、分離した有機層を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相ＨＰＬＣにより精製して、１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（３－（２－ヒドロキシエチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）フェニル）尿素（２６ｍｇ、収率２３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：１１．９０（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｔ，１Ｈ），４．２０（ｄｄ，１Ｈ），３．８４（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｍ，３Ｈ），１．６４（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。
【０４０５】
実施例６
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（５－シアノ－６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素の調製
【０４０６】
【化６３】



【０４０７】
工程１：５－ブロモ－２－（２－モルホリノエチルアミノ）ニコチノニトリル（５２７．１ｍｇ、７７％）は、実施例７工程１に記載の手順に従って、実施例７で使用した５－ブロモ－２－フルオロピリジンの代わりに、５－ブロモ－２－クロロニコチニトリル（ｎｉｃｏｔｉｎｉｔｒｉｌｅ）を使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３１０、３１２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０４０８】
工程２：５－（４－アミノフェニル）－２－（２－モルホリノエチルアミノ）ニコチノニトリル（５０５ｍｇ、９６％）は、実施例７工程２に記載の手順に従って、実施例７で

使用した（５－ブロモピリジン－２－イル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミンの代わりに、上記工程１の５－ブロモ－２－（２－モルホリノエチルアミノ）ニコチノニトリルを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４０９】

工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（５－シアノ－６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素（４１４．３８ｍｇ、５４％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程２の５－（４－アミノフェニル）－２－（２－モルホリノエチルアミノ）ニコチノニトリルを使用して、固体として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５４（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，２Ｈ），７．５１（ｄ，２Ｈ），７．０３（ｔ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），３．５８－３．５１（ｍ，６Ｈ），２．４３（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

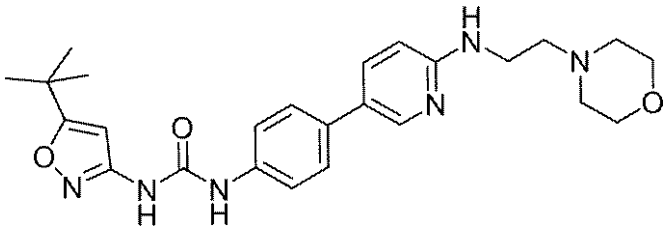
【０４１０】

実施例７

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［６－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリジン－３－イル］－フェニル｝尿素の調製

【０４１１】

【化６４】



【０４１２】

工程１：マイクロ波反応容器に、２－モルホリノエチルアミン（０．２９ｍＬ、２．２１ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）、５－ブロモ－２－フルオロピリジン（４０５ｍｇ、２．３０１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．７５ｍＬ、４．５４ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを密閉し、マイクロ波照射下で１８０℃、２０分間加熱した。混合物を水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）間で分配し、次いで水層をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機相をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、$ＭｇＳＯ_{4}$で乾燥し、濾過し、セライト存在下で濃縮した。ＤＣＭ中１～１２％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、固体として（５－ブロモピリジン－２－イル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミン（４２５．３ｍｇ、６７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８６，２８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４１３】

工程２：［５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミン（２１４．３ｍｇ、５３％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに、（５－ブロモピリジン－２－イル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミンを使用して、固体として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４１４】

工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［６－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリジン－３－イル］－フェニル｝尿素（１０８．３ｍｇ、３２％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程２の［５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミンを使用して、固体として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４

６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５０（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，４Ｈ），６．３８－６．６４（ｍ，３Ｈ），３．５９（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

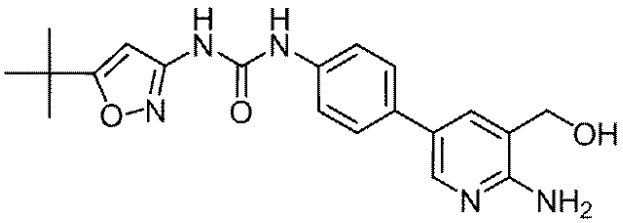
【０４１５】

実施例８

１－（４－（６－アミノ－５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４１６】

【化６５】



【０４１７】

工程１：Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（９１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びトリ－シクロヘキシルホスフィン（Ｃｙ$_{3}$Ｐ）（６０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）でフラスコを充填し、窒素を流した。ＤＭＥ（２．５ｍＬ）、水（１ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１ｍＬ）を添加し、次いで（２－アミノ－５－ブロモピリジン－３－イル）メタノール（参照：Ｓｅｅｆｅｌｄ，Ｍａｒｋ　Ａ．，ｅｔ　ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２００３，４６，１６２７－１６３５）（２０３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$・３Ｈ$_{2}$Ｏ（１．１０ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２１９ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を連続して添加した。混合物を９０℃まで３時間加熱し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって所望の生成物の存在が示された。ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄したセライトプラグを通して混合物を濾過した。濾液にＨ$_{2}$Ｏ（２０ｍＬ）を添加し、分離した水相を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、減圧下で濃縮した。（２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ピリジン－３－イル）メタノールを含む残留物（１６０ｍｇ）は、次の工程に直接使用した。

【０４１８】

工程２：工程１の（２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ピリジン－３－イル）メタノール（１６０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．１ｍＬ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸フェニルエステル（１９３ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を５０℃で１３時間加熱し、ＴＬＣによる分析によって、出発物質が消費されたことが示された。水（２０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、減圧下で濃縮した。ＤＣＭ：メタノール＝１０：１で溶離する分取ＴＬＣによって残留物を精製して、１－（４－（６－アミノ－５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（２２ｍｇ、８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５１（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｍ，４Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．８１（ｓ，２Ｈ），５．２５（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

【０４１９】

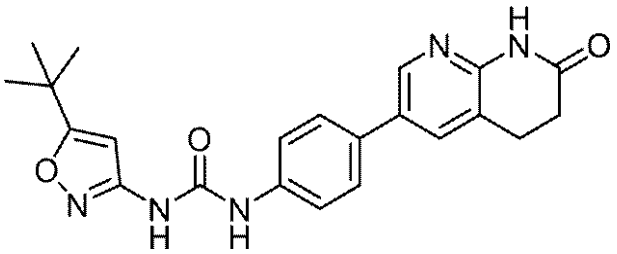
実施例９

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（７－オキソ－

５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）尿素の調製

【０４２０】

【化６６】



【０４２１】

工程１：粗６－（４－アミノフェニル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（１７０ｍｇ）は、実施例８工程１に記載の手順に従って、実施例８で使用した（２－アミノ－５－ブロモピリジン－３－イル）メタノールの代わりに、６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（参照：Ｓｅｅｆｅｌｄ，Ｍａｒｋ Ａ．，ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００３，４６，１６２７－１６３５）を使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４２２】

工程２：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）尿素（２０ｍｇ、７％）は、実施例８工程２に記載の手順に従って、実施例８で使用した（２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ピリジン－３－イル）メタノールの代わりに、上記工程１の（６－（４－アミノフェニル）－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．５５（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ），７．５６（ｄ，２Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），２．９６（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｓ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

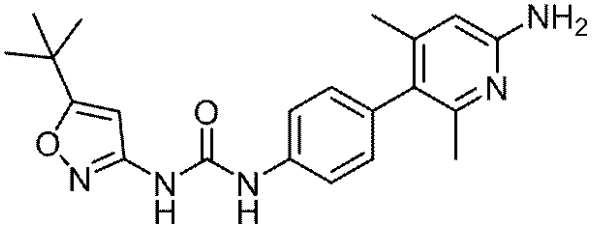
【０４２３】

実施例１０

１－（４－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４２４】

【化６７】



【０４２５】

工程１：５－（４－アミノフェニル）－４，６－ジメチルピリジン－２－アミンは、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに、５－ブロモ－４，６－ジメチルピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４２６】

工程２：１－（４－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（７０ｍｇ、２５％）

は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の５－（４－アミノフェニル）－４，６－ジメチルピリジン－２－アミンを使用して、粉末として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５１（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，２Ｈ），７．０６（ｄ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），５．７０（ｓ，２Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

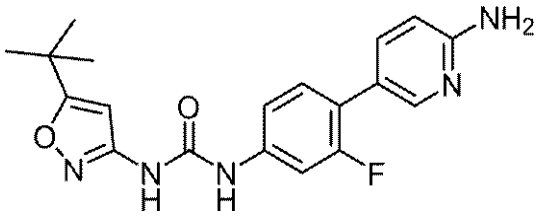
【０４２７】

実施例１１

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４２８】

【化６８】



【０４２９】

工程１：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．０ｇ、５．４５ｍｍｏｌ）を、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１．２５ｇ、５．７３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．８０ｍＬ、１２．９１ｍｍｏｌ）とともに室温で１７時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン中５～７０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イルカルバメート（８０７．９ｍｇ、４６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４３０】

工程２：５－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）ピリジン－２－アミン（１２２．４ｍｇ、７７％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに４－ブロモ－３－フルオロアニリンを使用し、実施例２で使用した－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに上記工程１のｔｅｒｔ－ブチル　５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イルカルバメートを使用して合成した。鈴木カップリング工程の間に、ｔ－ブチルカルバモイル基が自然に切断された。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４３１】

工程３：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（４８．３ｍｇ、２２％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程２の５－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．６０（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，２Ｈ），７．３９（ｔ，１Ｈ），７．１８（ｄ，１Ｈ），６．５２（ｔ，２Ｈ），６．０９（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

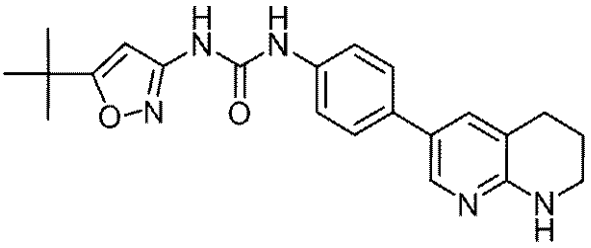
【０４３２】

実施例１２

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）尿素の調製

【０４３３】

【化６９】



【０４３４】

工程１：乾燥した３首丸底フラスコに、$NaBH_4$（１９０ｍｇ、５０．００ｍｍｏｌ）を添加し、続いて６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（参照：Ｓｅｅｆｅｌｄ Ｍａｒｋ Ａ．，ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００３，４６，１６２７－１６３５）（２２７ｍｇ、１０．００ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を添加した。次いで、BF_3エーテラート（９９４ｍｇ、７０ｍｍｏｌ）の４７％溶液を、窒素下、０℃で滴下し、混合物を室温で２時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。飽和水性NH_4Cl（５ｍＬ）により慎重に反応をクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、６－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン（１８０ｍｇ、収率８５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２１２，２１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３５】

工程２：４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）アニリンは、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに、上記工程１の６－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジンを使用して、白色固体（４２ｍｇ、収率３８％）として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３６】

工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）フェニル）尿素（１２ｍｇ、４％）は、実施例８工程２に記載の手順に従って、実施例８で使用した（２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ピリジン－３－イル）メタノールの代わりに、上記工程２の（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル）アニリンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．５１（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，２Ｈ），７．５０（ｍ，５Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｔ，２Ｈ），１．８３（ｔ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

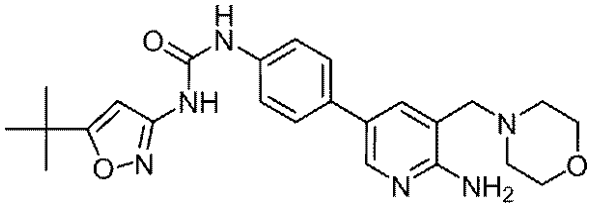
【０４３７】

実施例１３

１－（４－（６－アミノ－５－（モルホリノメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４３８】

【化７０】



【０４３９】

工程１：５－ブロモ－３－（ブロモメチル）ピリジン－２－アミンヒドロブロミド（参照：Ｓｅｅｆｅｌｄ，Ｍａｒｋ Ａ．，ｅｔａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００３，４６，１６２７－１６３５）（５００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、モルポリン（ｍｏｒｐｏｌｉｎｅ）（３１３ｍｇ、３．６０ｍｍｏｌ）を滴下方法で添加した。混合物を室温で３時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）間で分配し、次いで分離した有機相を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮して、３３０ｍｇの粗５－ブロモ－３－（モルホリノメチル）ピリジン－２－アミンを得、これを真空下で乾燥し、次の工程で直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２７２，２７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４４０】

工程２：５－（４－アミノフェニル）－３－（モルホリノメチル）ピリジン－２－アミンは、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した（５－ブロモピリジン－２－イル）アミンの代わりに、上記工程１の５－ブロモ－３－（モルホリノメチル）ピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４４１】

工程３：１－（４－（６－アミノ－５－（モルホリノメチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（２６ｍｇ、８％）は、実施例８工程２に記載の手順に従って、実施例８で使用した（２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ピリジン－３－イル）メタノールの代わりに、上記工程２の５－（４－アミノフェニル）－３－（モルホリノメチル）ピリジン－２－アミンを使用して、固体として調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．５３（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｍ，４Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｓ，４Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），２．３９（ｓ，４Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

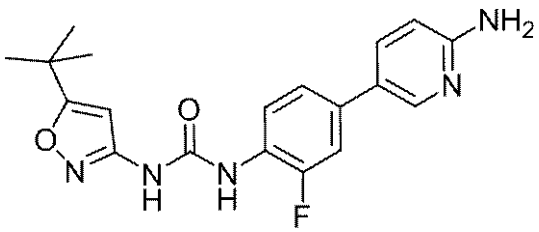
【０４４２】

実施例１４

１－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素

【０４４３】

【化７１】



【０４４４】

工程１：５－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピリジン－２－イルアミン（１３４．１ｍｇ、５８％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した４

－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－フルオロ－フェニルボロン酸を使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４４５】

工程２：１－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素（２１．９ｍｇ、７．７％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに５－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピリジン－２－イルアミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ：　８．０９－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．４４（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）。

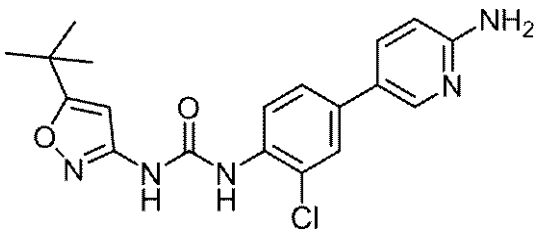
【０４４６】

実施例１５

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－クロロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素

【０４４７】

【化７２】



【０４４８】

工程１：５－（４－アミノ－３－クロロフェニル）ピリジン－２－アミン（１１５．１ｍｇ、６７％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに４－ブロモ－２－クロロアニリンを使用し、実施例２で使用した４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに、実施例１１工程１のｔｅｒｔ－ブチル　５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イルカルバメートを使用して合成した。鈴木カップリング工程の間に、Ｂｏｃ基も自然に切断された。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２２０，２２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４４９】

工程２：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－クロロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（７６．９９ｍｇ、１７．６％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の５－（４－アミノ－３－クロロフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８６，３８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．６３（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｄ，２Ｈ），７．４５（ｄｄ，１Ｈ），７．３１（ｍ，２Ｈ），６．５１（ｍ，２Ｈ），６．０８（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

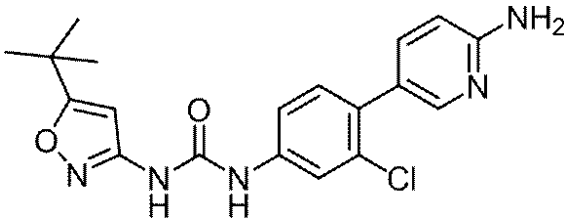
【０４５０】

実施例１６

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－クロロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４５１】

【化７３】



【０４５２】

工程１：５－（４－アミノ－２－クロロフェニル）ピリジン－２－アミン（１１７ｍｇ、１００％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに４－ブロモ－３－クロロアニリンを使用し、実施例２で使用した４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに、実施例１１工程１のｔｅｒｔ－ブチル　５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イルカルバメートを使用して合成した。鈴木カップリング工程の間にＢｏｃ基も自然に切断された。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２２０，２２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４５３】

工程２：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－クロロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（２７．４ｍｇ、１１．７％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の５－（４－アミノ－２－クロロフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８６，３８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ：８．２１（ｄ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，１Ｈ），６．６７（ｄ，１Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），１．９６（ｓ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

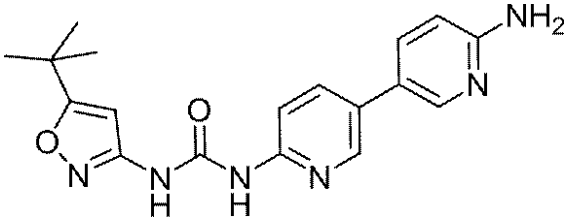
【０４５４】

実施例１７

１－（６’－アミノ－［３，３’］ビピリジニル－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４５５】

【化７４】



【０４５６】

工程１：マイクロ波反応容器に、２－アミノピリジン－５－ボロン酸ピナコールエステル（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－アミノピリジン（４００．０ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び２Ｍ水性炭酸ナトリウム（２．３６ｍＬ、４．７２ｍｍｏｌ）を添加した。溶液をアルゴンガスで５分間通気し、次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１２０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを密閉し、マイクロ波反応装置中で１４０℃、１８分間加熱した。セライトを添加し、混合物を減圧下で濃縮した。ＤＣＭ中１～１５％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、固体として［３，３’］ビピリジニル－６，６’－ジアミン（２６９．７ｍｇ、６３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４５７】

工程２：１－（６’－アミノ－［３，３’］ビピリジニル－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（２３９．９ｍｇ、５７％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、［３，３’］ビピリジニル－６，６’－ジアミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．６７（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４５－６．６４（ｍ，２Ｈ），６．１２（ｓ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

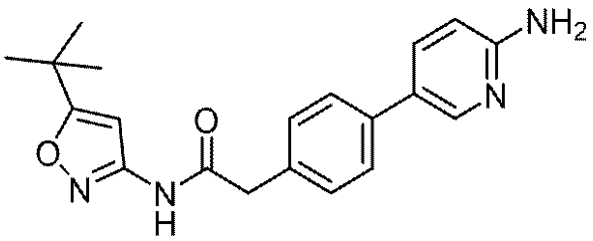
【０４５８】

実施例１８

２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０４５９】

【化７５】



【０４６０】

工程１：４－ブロモフェニル酢酸（２００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）撹拌溶液に、室温で、ＴＥＡ（０．２６ｍＬ、１．８７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１３２ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１８８ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を連続して添加した。１５分後、３－アミノ－５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール（１３７ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによる分析によって、反応が完結したことが示された。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）と飽和水性ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ）間で分配した。水層をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、減圧下で濃縮した。ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（９２．４ｍｇ、２９．５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３７，３３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６１】

工程２：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（３３．９ｍｇ、３０％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに上記工程１の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例２で使用した４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１１．２（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，１Ｈ），７．５１（ｄ，２Ｈ），７．３３（ｄ，２Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｄ，１Ｈ），６．０５（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。

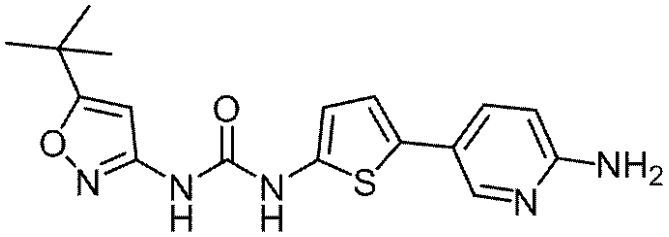
【０４６２】

実施例１９

１－（５－（６－アミノピリジン－３－イル）チオフェン－２－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４６３】

【化７６】



【０４６４】

工程１：５－（５－ニトロチオフェン－２－イル）ピリジン－２－アミン（３４７．８ｍｇ、９４％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに２－ブロモ－５－ニトロチオフェンを使用し、実施例２で使用した４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６５】

工程２：上記工程１の５－（５－ニトロチオフェン－２－イル）ピリジン－２－アミン（３４７．８ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）ｉ－ＰｒＯＨに、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）を添加した。得られた混合物を水素バルーン（ｂａｌｌｏｏｎ）下で５０℃、１７時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、反応が完結したことが示された。ＭｅＯＨで洗浄したセライトを通して加熱混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製して、５－（５－アミノチオフェン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１１９ｍｇ、４０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６６】

工程３：１－（５－（６－アミノピリジン－３－イル）チオフェン－２－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（９５．９ｍｇ、５０％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに上記工程２の５－（５－アミノチオフェン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．７１（ｄ，２Ｈ），８．１２（ｓ，２Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），６．９７（ｄ，１Ｈ），６．５７（ｄ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｄ，１Ｈ），６．０５（ｓ，２Ｈ），１．２９（ｓ，９Ｈ）。

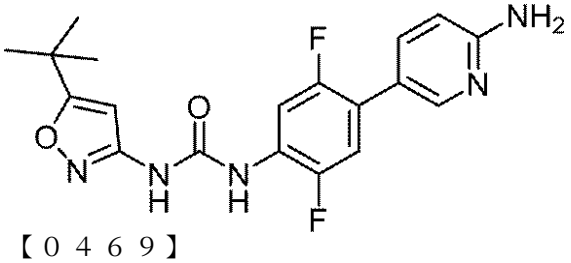
【０４６７】

実施例２０

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４６８】

【化７７】



【０４６９】

工程１：トリホスゲン（４５０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）撹拌溶液に、４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニルアミン（３００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）及び触媒量のチャコールを添加した。室温で５分間撹拌後、反応混合物を８０℃で４時間加熱した。次いで、得られた混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（０．４０ｍＬ、２．８７ｍｍｏｌ）及び５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミン（１７０ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）で処理した。室温で３日間、密閉チューブ中で混合物を撹拌し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。セライトを添加し、混合物を減圧下で濃縮した。ヘキサン中５～３５％ＥｔＯＡｃ、続いて１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（３５５ｍｇ、７８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７４，３７６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７０】

工程２：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（１０７．１ｍｇ、５８％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに１－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素を使用し、実施例２で使用した４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．９０（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，１Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，１Ｈ），６．５１（ｔ，２Ｈ），６．１８（ｓ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

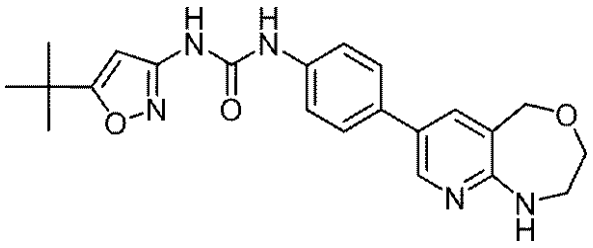
【０４７１】

実施例２１

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（１，２，３，５－テトラヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）フェニル）尿素の調製

【０４７２】

【化７８】



【０４７３】

工程１：４－（１，２，３，５－テトラヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）アニリン（１１０ｍｇ、８０％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに７－ブロモ－１，２，３，５－テトラヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン［参照：ＷＯ２００８／９１２２Ａ１（２００８／０１／２４）］を使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７４】

工程２：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（１，２，３，５－テトラヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）

フェニル）尿素（３５ｍｇ、１９％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の４－（１，２，３，５－テトラヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）アニリンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５２（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，１Ｈ），７．７９（ｄ，１Ｈ），７．５８（ｄ，２Ｈ），７．５２（ｄ，２Ｈ），６．５２（ｄ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｔ，２Ｈ），３．１６（ｄ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

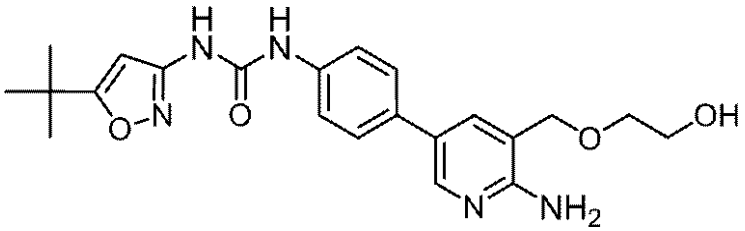
【０４７５】

実施例２２

１－（４－（６－アミノ－５－（（２－ヒドロキシエトキシ）メチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４７６】

【化７９】



【０４７７】

工程１：メチル　２－（（２－アミノ－５－ブロモピリジン－３－イル）メトキシ）アセテート［参照：ＷＯ２００７／６７４１６Ａ２（２００７／０６／１４）］（１．００ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の２：１　ＴＨＦ／メタノール（１５ｍＬ）溶液に、ＮａＢＨ$_{4}$（２７６ｍｇ、７．２７ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を４０℃まで８時間加熱し、次いで混合物をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で洗浄し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、２－（（２－アミノ－５－ブロモピリジン－３－イル）メトキシ）エタノール（６４０ｍｇ、収率７１％）を得た。

【０４７８】

工程２：４－（１，２，３，５－テトラヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）アニリン（２１０ｍｇ、４５％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに、上記工程１の２－（（２－アミノ－５－ブロモピリジン－３－イル）メトキシ）エタノールを使用して合成した。

【０４７９】

工程３：１－（４－（６－アミノ－５－（（２－ヒドロキシエトキシ）メチル）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（６０ｍｇ、１７％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程２の４－（１，２，３，５－テトラヒドロピリド［２，３－ｅ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）アニリンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５８（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ），７．７９（ｄ，１Ｈ），７．５３（ｍ，４Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），６．１１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．７８（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｄ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

【０４８０】

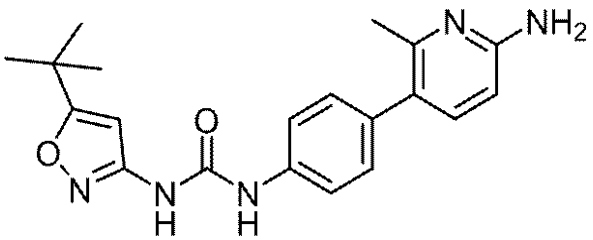
実施例２３

１－（４－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅ

ｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４８１】

【化８０】



【０４８２】

工程１：５－（４－アミノフェニル）－６－メチルピリジン－２－アミン（６０ｍｇ、７９％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに５－ブロモ－６－メチルピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４８３】

工程２：１－（４－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（１２ｍｇ、１２％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の５－（４－アミノフェニル）－６－メチルピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，２Ｈ），７．２１（ｄ，３Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｄ，１Ｈ），５．８６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

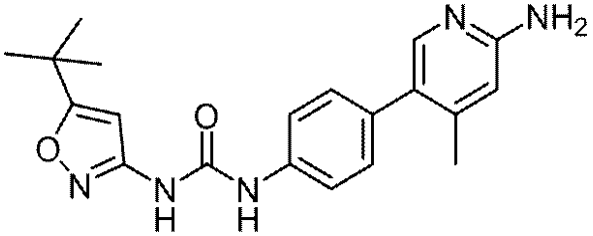
【０４８４】

実施例２４

１－（４－（６－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４８５】

【化８１】



【０４８６】

工程１：５－（４－アミノフェニル）－４－メチルピリジン－２－アミン（７１ｍｇ、９３％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４８７】

工程２：１－（４－（６－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（２２ｍｇ、１８％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の５－（４－アミノフェニル）－４－メチルピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５２（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，２Ｈ），７．２２（ｄ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．８３（ｓ，２Ｈ），２

．１２（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

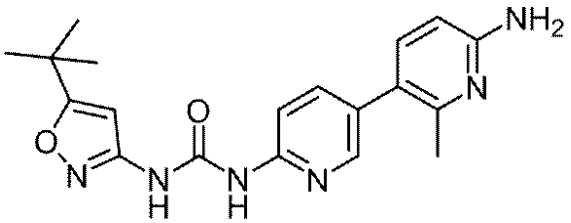
【０４８８】

実施例２５

１－（６’－アミノ－２’－メチル－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４８９】

【化８２】



【０４９０】

工程１：３－ブロモ－２－メチル－６－アミノピリジン（４５０ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）の６ｍＬクロロホルム撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．７０ｍＬ、５．０２ｍｍｏｌ）及びトリチルクロリド（６７５ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を５０℃で１４時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、反応が完結したことが示された。混合物を濃縮し、ヘキサン中５～１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、５－ブロモ－６－メチル－Ｎ－トリチルピリジン－２－アミン（１．００ｇ、９７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２９，４３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４９１】

工程２：２－メチル－Ｎ^{6}－トリチル－３，３’－ビピリジン－６，６’－ジアミンは、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに、上記工程１の５－ブロモ－６－メチル－Ｎ－トリチルピリジン－２－アミンを使用し、実施例２で使用した４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４９２】

工程３：２０ｍＬのバイアル中、２－メチル－Ｎ^{6}－トリチル－３，３’－ビピリジン－６，６’－ジアミン（２５０ｍｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）、（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸フェニルエステル（１６０．０ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（２ｍＬ）及びＤＭＡＰ（２５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を合わせた。バイアルを密閉し、４５℃で１８時間撹拌した。１．１当量の（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸フェニルエステルを添加し、反応混合物をさらに２４時間加熱した。次いで、反応混合物をセライトの存在下、減圧下で濃縮した。ＤＣＭ中１～９％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製し、１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（２’－メチル－６’－（トリチルアミノ）－３，３’－ビピリジン－６－イル）尿素を得、これを少量のアセトンに溶解し、室温で３日間、１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）で処理した。１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（４．０ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を追加して添加し、混合物を５０℃で１日間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をＤＣＭ（５０ｍＬ）及び飽和水性ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ）及び１Ｎ　ＮａＯＨ（２ｍＬ）間で分配した。分離した水層をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、セライトの存在下、減圧下で溶媒留去した。ＤＣＭ中１～９％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１－（６’－アミノ－２’－メチル－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（２５．２ｍｇ、１８

%）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．９４（ｓ，１Ｈ），９．６７（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，１Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ），７．２６（ｄ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．３６（ｄ，１Ｈ），５．９８（ｓ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

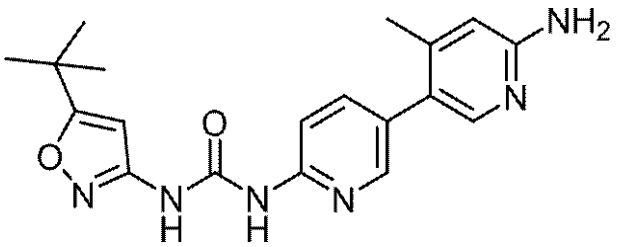
【０４９３】

実施例２６

１－（６’－アミノ－４’－メチル－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０４９４】

【化８３】



【０４９５】

工程１：５－ブロモ－４－メチル－Ｎ－トリチルピリジン－２－アミンは、実施例２５工程１に記載の手順に従って、実施例２５で使用した３－ブロモ－２－メチル－６－アミノピリジンの代わりに３－ブロモ－４－メチル－６－アミノピリジンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２９，４３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４９６】

工程２：４－メチル－Ｎ６－トリチル－３，３’－ビピリジン－６，６’－ジアミンは、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに上記工程１の５－ブロモ－４－メチル－Ｎ－トリチルピリジン－２－アミンを使用し、実施例２で使用した４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４９７】

工程３：１－（６’－アミノ－４’－メチル－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素は、実施例２５工程３に記載の手順に従って、実施例２５で使用した２－メチル－Ｎ^{6}－トリチル－３，３’－ビピリジン－６，６’－ジアミンの代わりに、上記工程２の４－メチル－Ｎ^{6}－トリチル－３，３’－ビピリジン－６，６’－ジアミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．９４（ｓ，１Ｈ），９．６８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，２Ｈ），７．５９（ｄ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），５．９５（ｓ，２Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

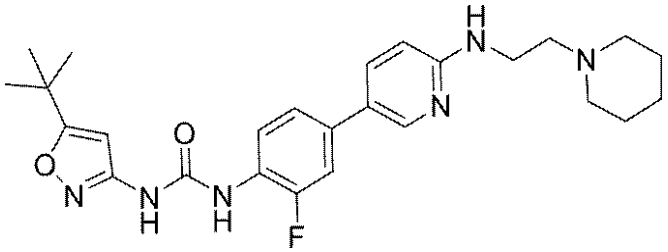
【０４９８】

実施例２７

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（２－フルオロ－４－（６－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素の調製

【０４９９】

【化８４】



【０５００】

工程１：５－ブロモ－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（７３３ｍｇ、６５％）は、実施例３６工程１に記載の手順に従って、実施例３６で使用した２－モルホリノエタンアミンの代わりに２－（ピペリジン－１－イル）エタンアミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８５，２８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５０１】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　２－フルオロ－４－（６－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニルカルバメート（３６１ｍｇ、８７％）は、実施例４０工程２に記載の手順に従って、実施例４０で使用した５－ブロモ－Ｎ－トリチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例４０で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－フルオロフェニルボロン酸を使用して、茶色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５０２】

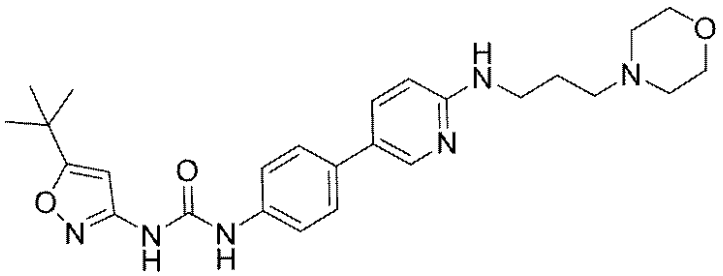
工程３：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の工程２のｔｅｒｔ－ブチル　２－フルオロ－４－（６－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニルカルバメート（３６１ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）に、過剰なＴＦＡ（８ｍＬ）を添加し、混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、茶色オイルとして５－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（２７３ｍｇ、１００％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３１５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５０３】

工程４：５－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（１３２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１０６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、フェニル　５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルカルバメート（１２０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及び触媒量のＤＭＡＰを添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで水（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣにより精製して、白色固体として１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（２－フルオロ－４－（６－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素（３７ｍｇ、１８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１３（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３５－６．８９（ｍ，３Ｈ），５．３７－５．６２（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，６Ｈ），１．９２（ｓ，２Ｈ），１．０４－１．７４（ｍ，１２Ｈ）。

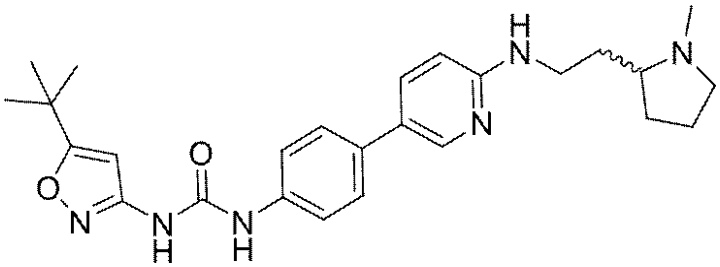
【０５０４】

実施例２８
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（３－モルホリノプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素の調製
【０５０５】
【化８５】



【０５０６】
工程１：５－ブロモ－Ｎ－（３－モルホリノプロピル）ピリジン－２－アミン（５６６ｍｇ、９４％）は、実施例３６工程１に記載の手順に従って、実施例３６で使用した２－モルホリノエタンアミンの代わりに３－モルホリノプロパン－１－アミンを使用して、オイルとして合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３００，３０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５０７】
工程２：粗５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（３－モルホリノプロピル）ピリジン－２－アミン（１０４ｍｇ）は、実施例３１工程１に記載の手順に従って、実施例３１で使用した４－ブロモ－Ｎ－メチルアニリンの代わりに上記工程１の５－ブロモ－Ｎ－（３－モルホリノプロピル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例３１で使用した２－アミノピリジン－５－ボロン酸ピナコールエステルの代わりに４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリンを使用して、茶色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５０８】
工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（３－モルホリノプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素（３３ｍｇ、２１％）は、実施例３１工程２に記載の手順に従って、実施例３１で使用した５－（４－（メチルアミノ）フェニル）ピリジン－２－アミンの代わりに上記工程２の５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（３－モルホリノプロピル）ピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，４Ｈ），６．４２－６．７４（ｍ，３Ｈ），５．３６－５．５９（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．３６（ｂｒ　ｓ，７Ｈ），１．７０（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。
【０５０９】
実施例２９
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素の調製
【０５１０】

【化８６】



【０５１１】

工程１：５－ブロモ－Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（５６６ｍｇ、９４％）は、実施例３６工程１に記載の手順に従って、実施例３６で使用した２－モルホリノエタンアミンの代わりに２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エタンアミンを使用して、オイルとして合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８４，２８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５１２】

工程２：粗５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（１５４ｍｇ）は、実施例３１工程１に記載の手順に従って、実施例３１で使用した４－ブロモ－Ｎ－メチルアニリンの代わりに上記工程１の５－ブロモ－Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例３１で使用した２－アミノピリジン－５－ボロン酸ピナコールエステルの代わりに４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリンを使用して、茶色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５１３】

工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素（３９ｍｇ、１６％）は、実施例３１工程２に記載の手順に従って、実施例３１で使用した５－（４－（メチルアミノ）フェニル）ピリジン－２－アミンの代わりに、上記工程２の５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチル）ピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．８８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，４Ｈ），６．４１－６．７３（ｍ，３Ｈ），５．３１－５．６０（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．１３（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｓ，７Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

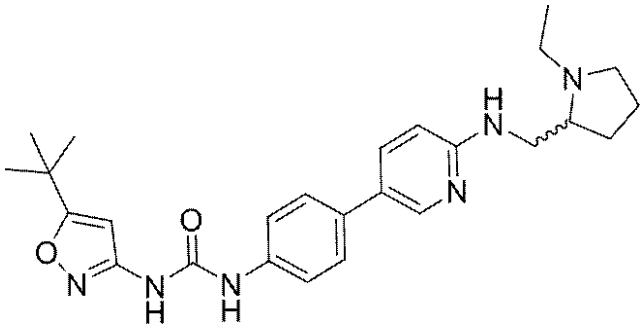
【０５１４】

実施例３０

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素の調製

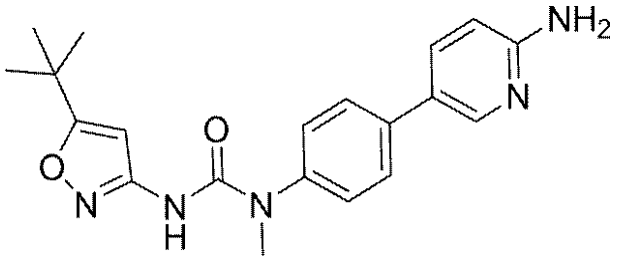
【０５１５】

【化８７】



【０５１６】
工程１：５－ブロモ－Ｎ－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（２７０ｍｇ、９５％）は、実施例３６工程１に記載の手順に従って、実施例３６で使用した２－モルホリノエタンアミンの代わりに（１－エチルピロリジン－２－イル）メタンアミンを使用して、オイルとして合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８４，２８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５１７】
工程２：５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（２０７ｍｇ、７７％）は、実施例３１工程１に記載の手順に従って、実施例３１で使用した４－ブロモ－Ｎ－メチルアニリンの代わりに上記工程１の５－ブロモ－Ｎ－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例３１で使用した２－アミノピリジン－５－ボロン酸ピナコールエステルの代わりに４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０５１８】
工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素（４９ｍｇ、３１％）は、実施例３１工程２に記載の手順に従って、実施例３１で使用した５－（４－（メチルアミノ）フェニル）ピリジン－２－アミンの代わりに、上記工程２の５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，４Ｈ），６．３８－６．７０（ｍ，３Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０２－２．３９（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。
【０５１９】
実施例３１
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－１－メチル尿素の調製
【０５２０】

【化８８】



【０５２１】

工程１：マイクロ波反応容器に、２－アミノピリジン－５－ボロン酸ピナコールエステル（２２０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－Ｎ－メチルアニリン（１８４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び２０％水性炭酸ナトリウム（３ｍＬ）を添加した。溶液をアルゴンガスで５分間通気し、次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを密閉し、マイクロ波反応装置中で１５０℃、３０分間加熱した。室温まで冷却後、シリカゲルを添加し、混合物を減圧下で濃縮した。１：２０　ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色固体として５－（４－（メチルアミノ）フェニル）ピリジン－２－アミン（７９ｍｇ、３９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５２２】

工程２：工程１の５－（４－（メチルアミノ）フェニル）ピリジン－２－アミン（７９ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、フェニル　５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルカルバメート（１１４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び触媒量のＤＭＡＰを添加した。溶液を室温で一晩撹拌し、次いで水（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣにより残留物を精製し、白色固体として１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－１－メチル尿素（６４ｍｇ、４４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），６．４０－６．６２（ｍ，２Ｈ），６．０６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。

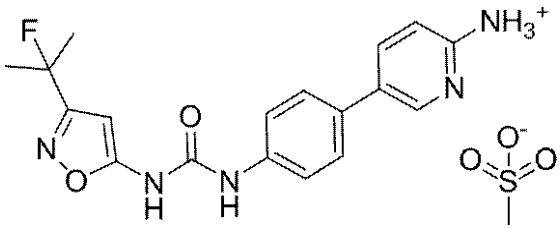
【０５２３】

実施例３２

５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０５２４】

【化８９】



【０５２５】

工程１：７５℃での６０％　ＮａＨ／鉱油（１２．４８ｇ、０．３１ｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ撹拌懸濁液に、乾燥アセトニトリル（１６ｍＬ、０．３１ｍｏｌ）中のメチル　２－フルオロ－２－メチルプロパノアート（２４ｇ、０．２ｍｏｌ）を、４５分間にわたって滴下した。得られた淡黄色懸濁液を７０℃で一晩加熱し、ＴＬＣによる分析によって、単

一の新規生成物が示された。室温まで冷却後、混合物を水に注ぎ入れ、２Ｎ　ＨＣｌでｐＨを約２に酸性化し、ジエチルエーテル（１Ｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮した。石油エーテル中０～３０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、無色オイルとして４－フルオロ－４－メチル－３－オキソペンタンニトリル（１８ｇ、収率７２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２８（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０５２６】

工程２：工程１の４－フルオロ－４－メチル－３－オキソペンタンニトリル（１２．９ｇ、０．１ｍｏｌ）及び水酸化ナトリウム（８．２０ｇ、０．１１ｍｏｌ）の１：１　水／ＥｔＯＨ（１８４ｍＬ）撹拌溶液に、硫酸ヒドロキシルアミン（１７．２３ｇ、０．１１ｍｏｌ）を添加した。１Ｎ　ＮａＯＨを用いて混合物のｐＨを７．５に調整し、８０℃で１５時間加熱した。室温まで冷却後、混合物が乾燥するまで減圧下で濃縮した。得られた固体を水とジクロロメタン間で分配し、分離した有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。石油エーテル中０～１０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、黄色固体として３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－アミン（５ｇ、３５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５２７】

工程３：０℃での３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－アミン（４．３２ｇ、０．０３ｍｏｌ）及びK_2CO_3（８．２８ｇ、０．０６ｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）混合物に、フェニルカルボノクロリダート（６ｍＬ、０．０４５ｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を滴下した。混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで４０℃で２０時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによる分析によって、出発物質の大部分が完全に消費され、新規生成物が形成されていることが示された。混合物を水（１５０ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮した。石油エーテル中０～４％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、白色固体としてフェニル　３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イルカルバメート（６ｇ、７６％）を得た。

【０５２８】

工程４：５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（６９．２ｍｇ、５２％、２ステップ）は、実施例３６工程４に記載の手順に従って、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに上記工程３のフェニル　３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：１３．６７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．５６（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．４１（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６３（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｓ，３Ｈ），１．６５（ｓ，３Ｈ）。

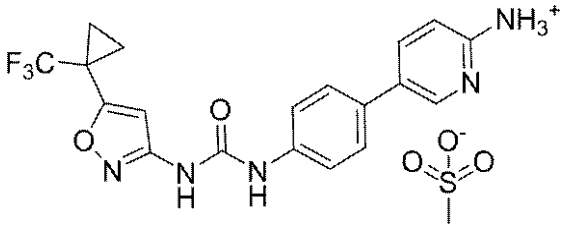
【０５２９】

実施例３３

５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０５３０】

【化９０】



【０５３１】

工程１：フェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートは、実施例３２工程１～３に記載の手順に従って、実施例３２で使用したメチル　２－フルオロ－２－メチルプロパノアートの代わりにメチル　１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキシレートを使用して合成した。

【０５３２】

工程２：５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（５４．７ｍｇ、４０％）は、実施例３６工程４に記載の手順に従って、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１３．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６１（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，４Ｈ）。

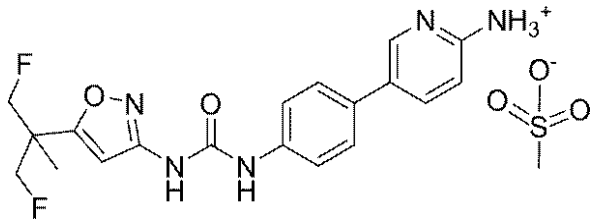
【０５３３】

実施例３４

５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０５３４】

【化９１】



【０５３５】

工程１：フェニル　５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートは、実施例３２工程１～３に記載の手順に従って、実施例３２で使用したメチル　２－フルオロ－２－メチルプロパノアートの代わりにメチル　３－フルオロ－２－（フルオロメチル）－２－メチルプロパノアートを使用して合成した。

【０５３６】

工程２：５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（３９．６ｍｇ、３０％、２ステップ）は、実施例３６工程４に記載の手順に従って、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに上記工程１のフェニ

ル　５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１３．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．７３（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．４４（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６１（ｍ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）。

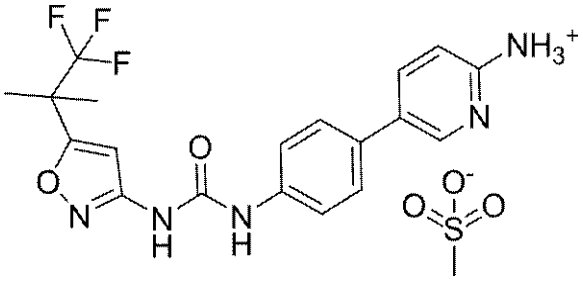
【０５３７】

実施例３５

５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０５３８】

【化９２】



【０５３９】

工程１：フェニル　５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートは、実施例３２工程１～３に記載の手順に従って、実施例３２で使用したメチル　２－フルオロ－２－メチルプロパノアートの代わりにメチル　３，３，３－トリフルオロ－２，２－ジメチルプロパノアートを使用して合成した。

【０５４０】

工程２：５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（９６ｍｇ、７０％）は、実施例３６工程４に記載の手順に従って、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに上記工程１のフェニル　５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１３．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．８３（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６１（ｍ，４Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，６Ｈ）。

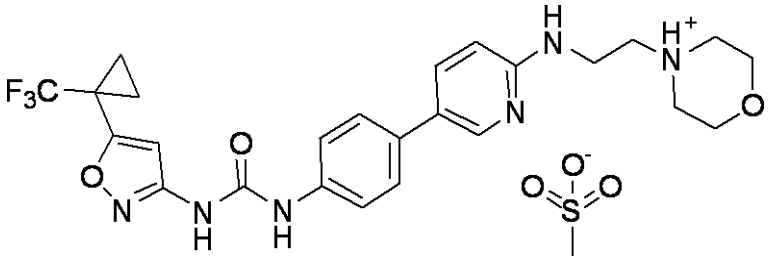
【０５４１】

実施例３６

４－（２－（５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナートの調製

【０５４２】

【化９３】



【０５４３】

工程１：５－ブロモ－２－フルオロピリジン（１．２ｇ、６．８ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、２－モルホリノエチルアミン（１．０６ｇ、８．２ｍｍｏｌ）及び触媒量のＴｓＯＨを添加し、溶液を９５℃で一晩撹拌した。室温まで冷却後、混合物を飽和水性$NaHCO_3$（８０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。１：５　ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、無色オイルとして５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミン（１．３６ｇ、７０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８６，２８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニルカルバメート（１．２１ｇ、６７％）は、実施例４０工程２に記載の手順に従って、実施例４０で使用したＮ６－トリチル－３，３’－ビピリジン－６，６’－ジアミンの代わりに上記工程１の５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例４０で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸を使用して、茶色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４５】

工程３：４Ｎ　ＨＣｌ／ジオキサン（４０ｍＬ）溶液に、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の工程２のｔｅｒｔ－ブチル　４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニルカルバメート（１．２１ｇ）を添加し、混合物を４５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、茶色固体として５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリド（１．０ｇ、１００％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４６】

工程４：５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリド（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６６ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、実施例３３工程１のフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメート（１１２ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及び触媒量のＤＭＡＰを添加し、溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）間で分配し、分離した水層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによる残留物の精製によって、固体として１－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素（８０ｍｇ、４６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。１－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素（８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）混合物に、ＭｓＯＨ（１５．１ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５５℃で

２時間撹拌し、次いで混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解し、凍結乾燥して、白色固体として４－（２－（５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート（９５．１ｍｇ、１００％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．７９（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．６９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．３３－３．５８（ｍ，７Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｓ，２Ｈ），１．５０（ｓ，２Ｈ）。

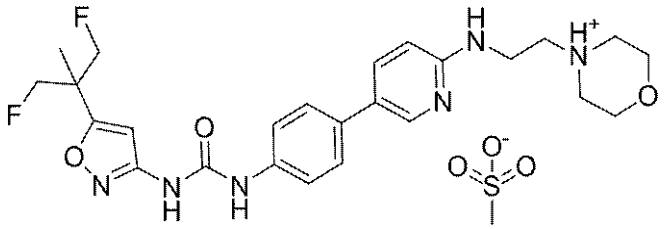
【０５４７】

実施例３７

４－（２－（５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナートの調製

【０５４８】

【化９４】



【０５４９】

４－（２－（５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート（１２９．２ｍｇ、６５％）は、実施例３６工程４に記載の手順に従って、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりにフェニル　５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．７１（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．６８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．３２－３．６１（ｍ，７Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）。

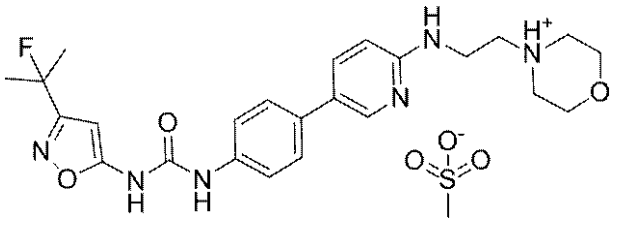
【０５５０】

実施例３８

４，４－（２－（５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナートの調製

【０５５１】

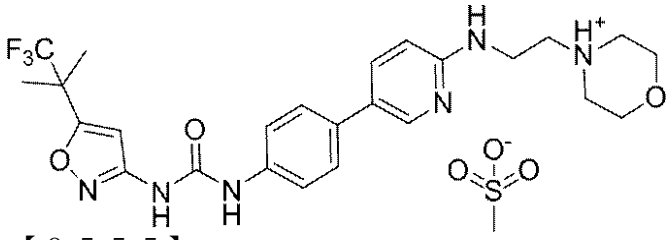
【化９５】



【０５５２】
４，４－（２－（５－（４－（３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート（１４７．９ｍｇ、７９％）は、実施例３６工程４に記載の手順に従って、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりにフェニル　３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．５２（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．６７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．３８－３．６０（ｍ，７Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｓ，３Ｈ），１．６５（ｓ，３Ｈ）。

【０５５３】
実施例３９
４－（２－（５－（４－（３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナートの調製

【０５５４】
【化９６】

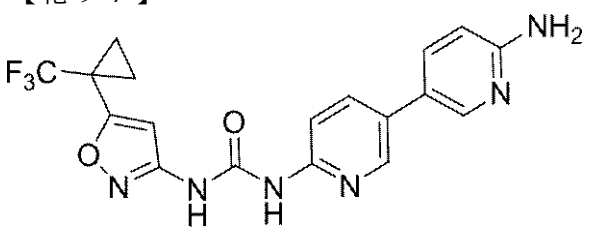


【０５５５】
４－（２－（５－（４－（３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート（４８．５ｍｇ、２４％、２ステップ）は、実施例３６工程４に記載の手順に従って、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりにフェニル　５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．７９（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４５－７．７９（ｍ，４Ｈ），７．８１－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．６６（ｂｒ　ｓ．　２Ｈ），３．３０－３．６２（ｍ，７Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，６Ｈ）。

【０５５６】
実施例４０
１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０５５７】

【化９７】



【０５５８】

工程１：５－ブロモピリジン－２－アミン（１．７３ｇ、１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８０ｍＬ）溶液に、トリチルクロリド（３．０５ｇ、１１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．１１ｇ、１１ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を一晩加熱還流した。室温まで冷却後、混合物をＤＣＭ（８０ｍＬ）と飽和水性$NaHCO_3$（１００ｍＬ）間で分配した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒留去した。１：１　ＤＣＭ／ヘキサンで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、オフホワイト色固体として５－ブロモ－Ｎ－トリチルピリジン－２－アミン（３．１２ｇ、７５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５９】

工程２：マイクロ波反応容器に、５－ブロモ－Ｎ－トリチルピリジン－２－アミン（５１９ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（２７５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び２０％水性炭酸ナトリウム（４ｍＬ）を添加した。溶液をアルゴンガスで５分間通気し、次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７２ｍｇ、０．０６２５ｍｍｏｌ）を添加し、バイアルを密閉し、マイクロ波反応装置中で１５０℃、２０分間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）と飽和水性$NaHCO_3$（６０ｍＬ）間で分配し、分離した水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。１：１　ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイト色固体としてN^6－トリチル－３，３’－ビピリジン－６，６’－ジアミン（２２３ｍｇ、４２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６０】

工程３：２０ｍＬのバイアルに、N^6－トリチル－３，３’－ビピリジン－６，６’－ジアミン（１６０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、フェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメート（１７４ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（５７ｍｇ、０．５６）、ＤＭＦ（３ｍＬ）及び触媒量のＤＭＡＰを添加した。バイアルを密閉し、６５℃で１６時間撹拌し、次いで混合物を冷却し、水（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）間で分配した。分離した水層をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。１：１　ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、白色固体として１－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（６’－（トリチルアミノ）－３，３’－ビピリジン－６－イル）尿素（８２ｍｇ、３４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６１】

工程４：５　１－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（６’－（トリチルアミノ）－３，３’－ビピリジン－６－イル）尿素（８２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）及び２滴の水を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣにより残留物を精製して、白色固体として１－（６’－アミノ－３，３’－

ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素（１９．２ｍｇ、３８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１１．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．５４－６．６２（ｍ，１Ｈ），６．４０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，４Ｈ）。

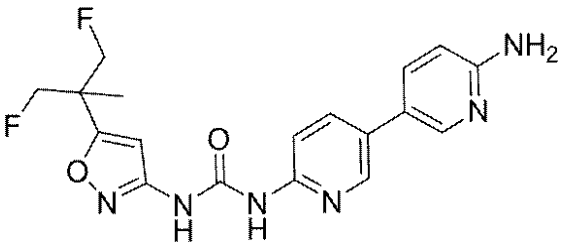
【０５６２】

実施例４１

１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０５６３】

【化９８】



【０５６４】

１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素（２９．９ｍｇ、２１％）は、実施例４０工程３及び４に記載の手順に従って、実施例４０で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりにフェニル　５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｍ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｍ，２Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ）１．３５（ｓ，３Ｈ）。

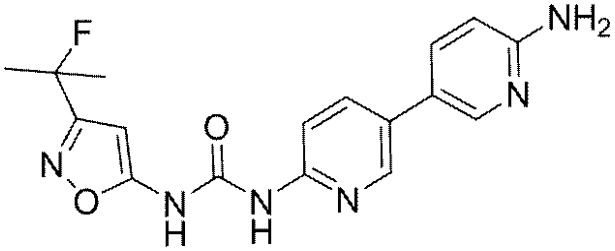
【０５６５】

実施例４２

１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素の調製

【０５６６】

【化９９】



【０５６７】

１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素（２９．９ｍｇ、２１％）は、実施例４０工程３及び４に記載の手順に従って、実施例４０で使用したフェニル　５－（

１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりにフェニル　３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１１．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｓ，１Ｈ），６．１９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．７３（ｓ，３Ｈ），１．６６（ｓ，３Ｈ）。

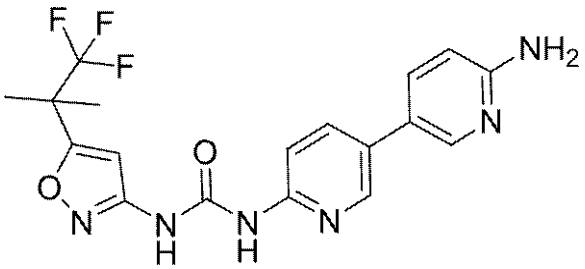
【０５６８】

実施例４３

１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０５６９】

【化１００】



【０５７０】

１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素（２９．９ｍｇ）は、実施例４０工程３及び４に記載の手順に従って、実施例４０で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりにフェニル　５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１１．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．７４（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．５７（ｓ，６Ｈ）。

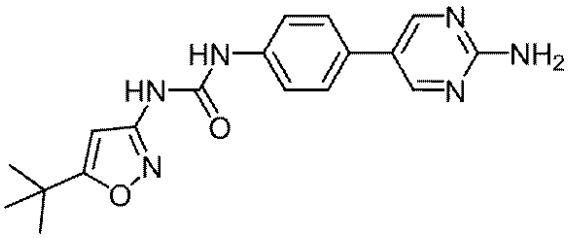
【０５７１】

実施例４４

１－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０５７２】

【化１０１】



【０５７３】

１０ｍＬのフラスコをＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＣｙ$_{3}$Ｐ（１８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）で充填し、次いで窒素を流しながら（ｆｌｕｓｈｉｎｇ　ｗｉｔｈ　ｎｉｔｒｏｇｅｎ）、ＤＭＥ（２ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）及びＥｔＯＨ

（０．５ｍＬ）を添加した。１－（４－ブロモフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4・３H_2O（３１９ｍｇ）及び２－アミノピリジン－４－ボロン酸ピナコールエステル（６６ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を連続して添加し、混合物を９０℃で３時間加熱し、ＴＬＣによる分析によって、出発物質が消費されたことが示された。ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄したセライトを通して混合物を濾過した。濾液に水（２０ｍＬ）を添加し、分離した水層をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮した。残留物を熱メタノールで粉末化し、乾燥して、１－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（８ｍｇ、収率７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５３（Ｍ＋１）$^+$、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．５２（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，２Ｈ），７．５４（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｓ，２Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

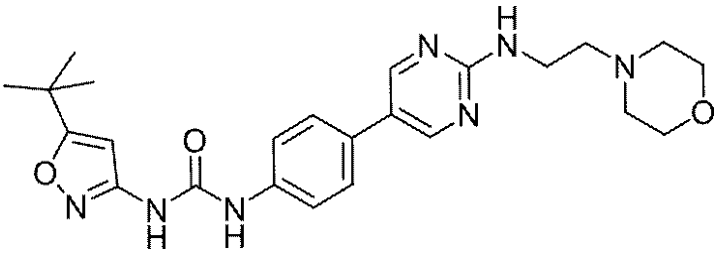
【０５７４】

実施例４５

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝尿素の調製

【０５７５】

【化１０２】



【０５７６】

工程１：４０ｍＬのシンチレーションバイアルに、５－ブロモ－２－クロロピリミジン（３．１２ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）、ｉ－ＰｒＯＨ（３０ｍＬ）、ＤＩＥＡ（５．５０ｍＬ、３３．３ｍｍｏｌ）及び２－モルホリノエチルアミン（２．２ｍＬ、１６．８ｍｍｏｌ）を添加した。密閉したバイアル中で混合物を５０℃、３日間加熱した。橙色オイルになるまで混合物を濃縮し、エーテル（１００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）間で分配した。分離した水層をエーテル（３×５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粘度のあるオイルを得た。エーテル、次いでヘキサンで粉末化して、クリーム色固体（ｃｒｅａｍ　ｓｏｌｉｄ）として（５－ブロモピリミジン－２－イル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミン（４．２１ｇ、９１％）を得、これは、次の工程のために十分に純粋であった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８７，２８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５７７】

工程２：［５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミン（３７．５ｍｇ、５０％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに（５－ブロモピリミジン－２－イル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３００（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５７８】

工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝尿素（４６．４ｍｇ、８０％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程２の［５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イ

ル－エチル）アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５１（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，２Ｈ），７．５４（ｑ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），３．５３－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．４４（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

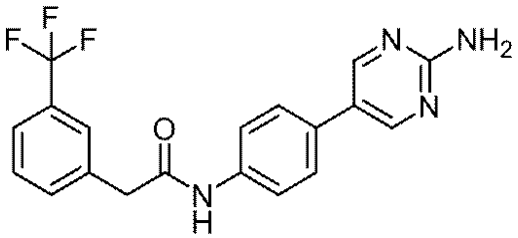
【０５７９】

実施例４６

Ｎ－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミドの調製

【０５８０】

【化１０３】



【０５８１】

工程１：５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－アミン（１３６．８ｍｇ、５９％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに５－ブロモ－２－アミノピリミジンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５８２】

工程２：３－トリフルオロメチルフェニル酢酸（７０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の１．６ｍＬ　ＤＭＦ撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．１３ｍＬ、０．９３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（６６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、工程１の５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－アミン（６８．４ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１６時間加熱した。混合物を濃縮し、ＤＣＭ中１～７％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって残留物を精製して、Ｎ－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（９７．６ｍｇ、７５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．３１（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，２Ｈ），７．７４－７．５１（ｍ，８Ｈ），６．７３（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ）。

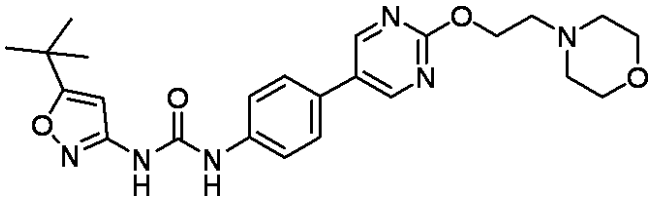
【０５８３】

実施例４７

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝－尿素の調製

【０５８４】

【化１０４】



【０５８５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－フルオロピリミジン－５－イル）フェニルカルバメート（１５８．７ｍｇ、３３％）は、実施例４８工程１に記載の手順に従って、実施例４８で使用した２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジ

オキサボロラン－２－イル）アニリンの代わりに４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸を使用し、実施例４８で使用した５－ブロモ－２－アミノピリミジンの代わりに５－ブロモ－２－フルオロ－ピリミジンを使用して調製した。

【０５８６】

工程２：０℃での２－モルホリノエタノール（３５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の１ｍＬＤＭＦ撹拌溶液に、６０％ＮａＨ／鉱油（１３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後、工程１のｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－フルオロピリミジン－５－イル）フェニルカルバメート（７３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１８時間加熱し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）（少量の１Ｎ　ＨＣｌを含む）間で分配した。分離した水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ＤＣＭ中１～１０％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（２－モルホリノエトキシ）ピリミジン－５－イル）フェニルカルバメート（３１．３ｍｇ、２９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８７】

工程３：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（２－（２－モルホリノエトキシ）ピリミジン－５－イル）アニリン（３１．３ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）に、過剰なＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで残留物をＤＣＭ（１５ｍＬ）、飽和水性$NaHCO_3$（１５ｍＬ）及び１Ｎ　ＮａＯＨ（２ｍＬ）間で分配した。分離した水層をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、固体として４－（２－（２－モルホリノエトキシ）ピリミジン－５－イル）アニリンを得、これは次の工程のために十分に純粋であった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８８】

工程４：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝－尿素（８８．８ｍｇ、８１％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに上記工程３の４－（２－（２－モルホリノエトキシ）ピリミジン－５－イル）アニリンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．５６（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｓ，２Ｈ），７．６８（ｄ，２Ｈ），７．５７（ｄ，２Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｔ，２Ｈ），３．５７（ｔ，４Ｈ），２．７２（ｔ，２Ｈ），２．５４－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｓ，９Ｈ）。

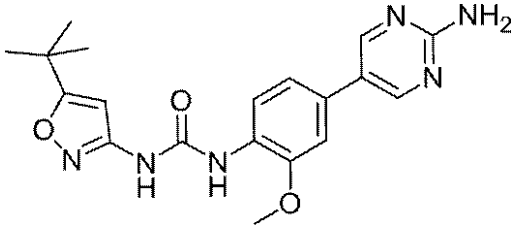
【０５８９】

実施例４８

１－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－２－メトキシ－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素の調製

【０５９０】

【化１０５】



【０５９１】

工程１：マイクロ波反応容器に、２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル

－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（３００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－アミノピリミジン（２４０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び２Ｍ水性炭酸ナトリウム（１．４２ｍＬ、２．８３ｍｍｏｌ）を添加した。溶液をアルゴンガスで５分間通気し、次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７５．０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）を添加し、バイアルを密閉し、マイクロ波反応装置中で１７０℃、２０分間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$（４０ｍＬ）間で分配し、分離した水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒留去して、固体残留物を得、ＤＣＭ中０～１５％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製して、固体として５－（４－アミノ－３－メトキシフェニル）ピリミジン－２－イルアミン（１８２．７ｍｇ、７０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５９２】

工程２：１－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－２－メトキシフェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（８１．１ｍｇ、５７％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに上記工程１の５－（４－アミノ－３－メトキシフェニル）ピリミジン－２－イルアミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１０．０５（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．３、１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，２Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

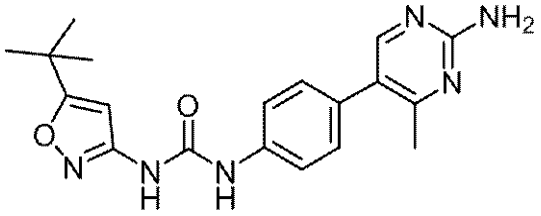
【０５９３】

実施例４９

１－（４－（２－アミノ－４－メチルピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０５９４】

【化１０６】



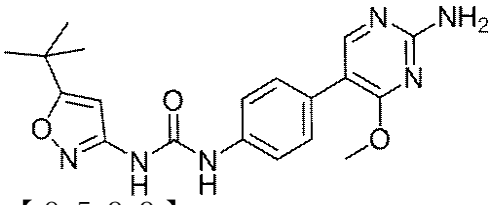
【０５９５】

工程１：５－（４－アミノフェニル）－４－メチルピリミジン－２－アミン（１１４．６ｍｇ、７５％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに５－ブロモ－４－メチル－２－アミノピリミジンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

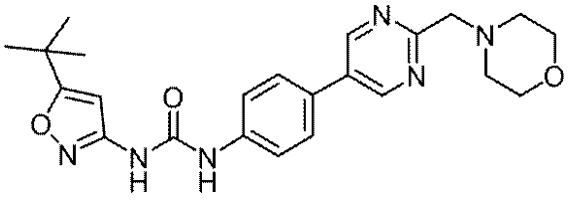
【０５９６】

工程２：１－（４－（２－アミノ－４－メチルピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（１０９．７ｍｇ、５２％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに上記工程１の５－（４－アミノフェニル）－４－メチルピリミジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：９．５２（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，２Ｈ），７．２７（ｓ，２Ｈ），６．５７（ｓ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），３．１４（ｓ，３

Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。
【０５９７】
実施例５０
１－［４－（２－アミノ－４－メトキシピリミジン－５－イル）－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素の調製
【０５９８】
【化１０７】



【０５９９】
工程１：５－（４－アミノフェニル）－４－メトキシピリミジン－２－イルアミン（１１５．３ｍｇ、７０％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに５－ブロモ－４－メトキシピリミジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０６００】
工程２：１－［４－（２－アミノ－４－メトキシピリミジン－５－イル）－フェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素（１１５．４ｍｇ、５７％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の５－（４－アミノフェニル）－４－メトキシピリミジン－２－イルアミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．４９（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．５１（ｍ，４Ｈ），６．６４（ｓ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。
【０６０１】
実施例５１
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（モルホリノメチル）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素の調製
【０６０２】
【化１０８】



【０６０３】
工程１：（Ｚ）－２－（４’－ニトロフェニル）－３－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロペナール（１７０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）（参照：Ｒｉｖａｕｌｔ，Ｆｒｅｄｄｙ；Ｔｒａｎｏｙ－Ｏｐａｌｉｎｓｋｉ、Ｉｓａｂｅｌｌｅ；Ｇｅｓｓｏｎ，Ｊｅａｎ－Ｐｉｅｒｒｅ；Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ＆Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ；１２；２００４；６７５－６８２）及び２－モルホリノアセトアミジンヒドロクロリド（１７０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）（参照：Ａｌｋｅｒ，Ｄａｖｉｄ；Ｃａｍｐｂｅｌｌ，Ｓｉｍｏｎ　Ｆ．；Ｃｒｏｓｓ，Ｐｅｔｅｒ　Ｅ．；Ｂｕｒｇｅｓ，Ｒｏｇｅｒ　Ａ．；Ｃａｒｔｅｒ，　Ａｎｔｈｏｎｙ　Ｊ．；Ｇａｒｄｉｎｅｒ，Ｄｏｎａｌｄ　Ｇ．；Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ；３２；１９８９；２３８１－２３８８）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）撹拌混合物を３分間超音波処理し、次いで８０℃で１６時間加熱

し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中１～１２％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、固体として４－（（５－（４－ニトロフェニル）ピリミジン－２－イル）メチル）モルホリン（８８．９ｍｇ、３４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６０４】

工程２：４－（（５－（４－ニトロフェニル）ピリミジン－２－イル）メチル）モルホリン（８８．９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及び$SnCl_2$（１４０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）撹拌混合物を２時間加熱還流し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって所望の生成物の存在が示された。室温まで冷却後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をＤＣＭ（４０ｍＬ）と飽和水性$NaHCO_3$（４０ｍＬ）間で分配した。水層を３：１ＤＣＭ：ｉ－ＰｒＯＨ（３×８０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色オイルとして４－（２－（モルホリノメチル）ピリミジン－５－イル）アニリンを得た。

【０６０５】

工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（モルホリノメチル）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素（１２．９ｍｇ、８．８％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、実施例４５工程２の４－（２－（モルホリノメチル）ピリミジン－５－イル）アニリンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：８．９３（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄ，２Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），７．４１（ｑ，２Ｈ），６．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），２．６４（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

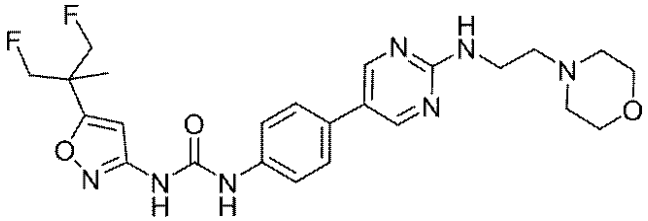
【０６０６】

実施例５２

１－［５－（２－フルオロ－１－フルオロメチル－１－メチルエチル）イソオキサゾール－３－イル］－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）ピリミジン－５－イル］フェニル｝尿素の調製

【０６０７】

【化１０９】



【０６０８】

１－［５－（２－フルオロ－１－フルオロメチル－１－メチルエチル）イソオキサゾール－３－イル］－３－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）ピリミジン－５－イル］フェニル｝尿素（７９．１ｍｇ、５９％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに実施例４５工程２の［５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミンを使用し、実施例２で使用した（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸フェニルエステルの代わりにフェニル　５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ：９．６３（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．４５－７．６０（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．７３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ

），４．５８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．５２－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．３８－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．５０（ｍ，６Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）。

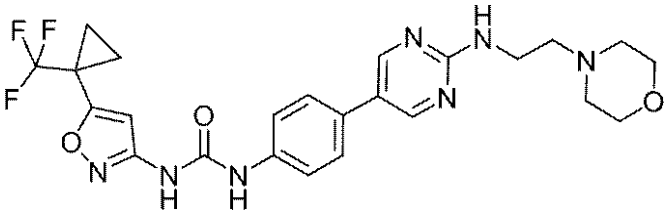
【０６０９】

実施例５３

１－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝－３－［５－（１－トリフルオロメチル－シクロプロピル）－イソオキサゾール－３－イル］尿素の調製

【０６１０】

【化１１０】



【０６１１】

１－｛４－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－ピリミジン－５－イル］－フェニル｝－３－［５－（１－トリフルオロメチル－シクロプロピル）－イソオキサゾール－３－イル］尿素（８８．３ｍｇ、６４％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに実施例４５工程２の［５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミンを使用し、実施例２で使用した（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸フェニルエステルの代わりにフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．６８（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．４５－７．６２（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５２－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．３８－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．５０（ｍ，６Ｈ），１．５１（ｍ，２Ｈ）。

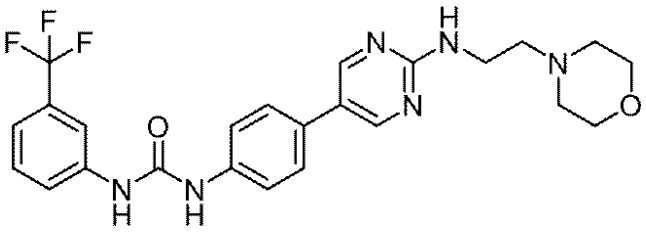
【０６１２】

実施例５４

１－（４－（２－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素の調製

【０６１３】

【化１１１】



【０６１４】

実施例４５工程２の［５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミン（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（７０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）撹拌溶液に、３－（トリフルオロメチル）フェニルイソシアネート（４５μＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１６時間加熱し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中１～１２％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、１－（４－（２－（２－モルホリノエチルア

ミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（７２．４ｍｇ、５６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．０７（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，２Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｍ，６Ｈ），７．３２（ｄ，１Ｈ），７．０９（ｔ，１Ｈ），３．５７（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．４３（ｑ，２Ｈ），２．４１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。

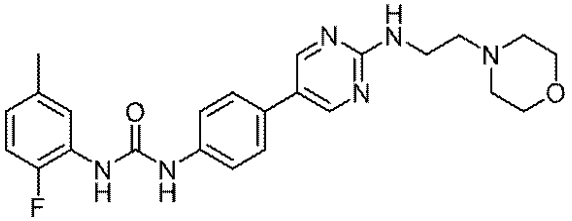
【０６１５】

実施例５５

１－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－３－（４－（２－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素の調製

【０６１６】

【化１１２】



【０６１７】

１－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－３－（４－（２－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素（７４．４ｍｇ、６２％）は、実施例５４に記載の手順に従って、実施例５４で使用した３－（トリフルオロメチル）フェニルイソシアネートの代わりに２－フルオロ－５－メチルフェニルイソシアネートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，２Ｈ），８．４９（ｄ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，１Ｈ），７．５４（ｍ，４Ｈ），７．０９（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｔ，４Ｈ），３．４３（ｑ，２Ｈ），２．４２（ｂｒｔ．，４Ｈ），２．２８（ｔ，３Ｈ）。

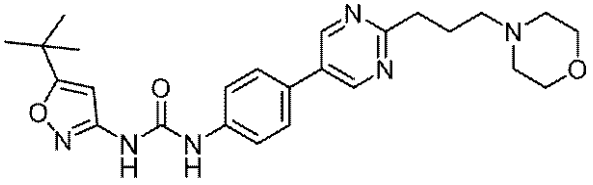
【０６１８】

実施例５６

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（３－モルホリノプロピル）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素の調製

【０６１９】

【化１１３】



【０６２０】

工程１：５－ブロモ－２－ヨードピリミジン（５４８ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）及び２－プロプ－２－イニルオキシテトラヒドロピラン（２－ｐｒｏｐ－２－ｙｎｙｌｏｘｙｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｐｙｒａｎ）（０．２８ｍＬ、１．９９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．６０ｍＬ、４．３１ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。溶液をアルゴンで５分間通気し、その後、ＰｄＣｌ$_{2}$（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$（６５ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。溶液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）間で分配し、水層をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、ヘキサン中５～１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を

精製して、５－（４－ブロモフェニル）－２－（３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロプ－１－イニル）ピリミジン（４７４ｍｇ、８３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２１】

工程２：マイクロ波反応容器に、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸（５４０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）、５－（４－ブロモフェニル）－２－（３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロプ－１－イニル）ピリミジン（６９４ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び２Ｍ水性炭酸ナトリウム（２．５ｍＬ、４．９１ｍｍｏｌ）を添加した。溶液をアルゴンガスで５分間通気し、次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１２０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加し、バイアルを密閉し、マイクロ波反応装置中で１７０℃、１８分間加熱し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中１～１２％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、不純なｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロプ－１－イニル）ピリミジン－５－イル）フェニルカルバメートを得た。この物質をＥｔＯＨ（３０ｍＬ）に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（２５０ｍｇ）を添加し、得られた混合物を水素バルーン下で６０℃、２時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、所望の生成物の存在が示された。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサン中５～６０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル）ピリミジン－５－イル）フェニルカルバメート（２０８．２ｍｇ、２２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２２】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル）ピリミジン－５－イル）フェニルカルバメート（２０８．２ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）溶液を、室温で１６時間、ピリジニウム　ｐ－トルエンスルホナート（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）とともに撹拌した。さらにピリジニウム　ｐ－トルエンスルホナート（１５０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で４時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによる分析によって、全ての出発物質が消費されたことが示された。混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中１～１２％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（３－ヒドロキシプロピル）ピリミジン－５－イル）フェニルカルバメート（１２５．１ｍｇ、４３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２３】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（３－ヒドロキシプロピル）ピリミジン－５－イル）フェニルカルバメート（１２５．１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．１１ｍＬ、０．７９ｍｍｏｌ）及びメタンスルホン酸無水物（７３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。モルホリン（０．１７ｍＬ、１．９５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。さらなるモルホリン（０．１７ｍＬ、１．９５ｍｍｏｌ）及び触媒量のＮａＩを添加し、得られた混合物を室温で１９時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中１～１５％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）ピリミジン－５－イル）フェニルカルバメート（６７．９ｍｇ、４４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２４】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）ピリミジン－５－イル）フェニルカルバメート（６７．９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（２．００ｍＬ、３０．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合

物を室温で２時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をＤＣＭ（８ｍＬ）と飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$（８ｍＬ）間で分配し、分離した水層をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、固体として標題化合物（２１ｍｇ、４１％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６２５】

工程６：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（３－モルホリノプロピル）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素（５．１３ｍｇ、１８％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程５の４－（２－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）ピリミジン－５－イル）アニリンを使用して、酢酸塩として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，２Ｈ），８．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，２Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），５．９５（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｔ，４Ｈ），３．２０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．０４（ｔ，２Ｈ），２．５２（ｍ，５Ｈ），２．１０（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。

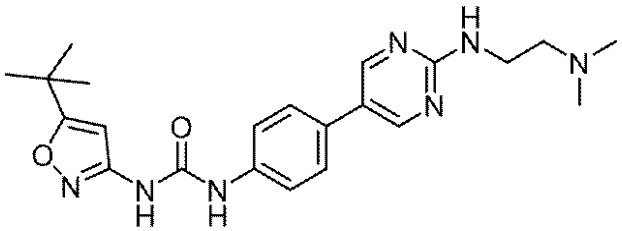
【０６２６】

実施例５７

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素の調製

【０６２７】

【化１１４】



【０６２８】

工程１：［５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－メトキシエチル）アミン（２７７ｍｇ、６６％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに、Ｎ^1－（５－ブロモピリミジン－２－イル）－Ｎ^2，Ｎ^2－ジメチルエタン－１，２－ジアミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６２９】

工程２：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素（８４ｍｇ、１６％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の［５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－メトキシエチル）アミンを使用して、酢酸塩として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：９．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，２Ｈ），７．５４（ｑ，４Ｈ），７．１０（ｔ，１Ｈ０、６．５１（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｑ，２Ｈ），２．２４（ｓ，６Ｈ），１．９１（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

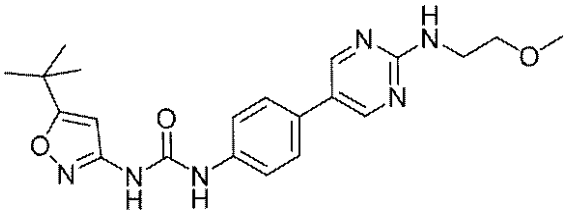
【０６３０】

実施例５８

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－メトキシエチルアミノ）ピリミジン－５－イル］－フェニル｝尿素の調製

【０６３１】

【化１１５】



【０６３２】

工程１：［５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－メトキシエチル）アミン（３８０ｍｇ、９６％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリミジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６３３】

工程２：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛４－［２－（２－メトキシエチルアミノ）ピリミジン－５－イル］－フェニル｝尿素（２９２．９ｍｇ、４６％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の５－（４－アミノフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－メトキシエチル）アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５２（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，２Ｈ），７．４６－７．６５（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），３．４７（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

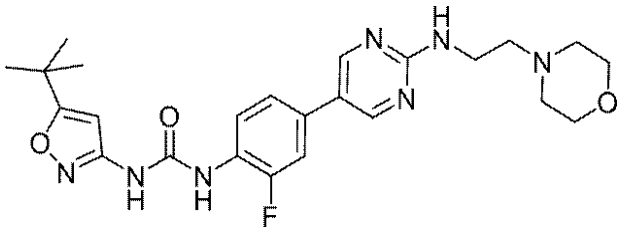
【０６３４】

実施例５９

１－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素の調製

【０６３５】

【化１１６】



【０６３６】

工程１：［５－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミン（２０５．６ｍｇ、５７％）は、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニルボロン酸の代わりに４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－フルオロフェニルボロン酸を使用し、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに（５－ブロモピリミジン－２－イル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６３７】

工程２：１－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－尿素（１３０．９ｍｇ、４２％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の［５－（４－アミノ－

３－フルオロフェニル）ピリミジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．８５（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，２Ｈ），８．１５（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），３．４４（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

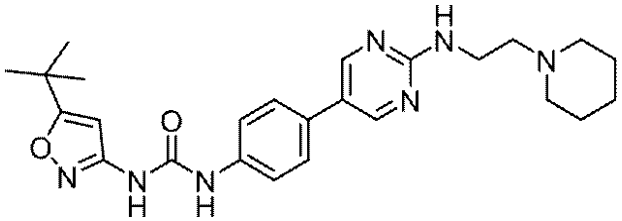
【０６３８】

実施例６０

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素の調製

【０６３９】

【化１１７】



【０６４０】

工程１：５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ピリミジン－２－アミンは、実施例２工程１に記載の手順に従って、実施例２で使用した５－ブロモ－３－シアノ－２－アミノピリジンの代わりに５－ブロモ－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ピリミジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６４１】

工程２：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）尿素（２６．７ｍｇ、１８％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ピリミジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：９．５３（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，２Ｈ），７．５３（ｑ，４Ｈ），７．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．４０（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．５１（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。

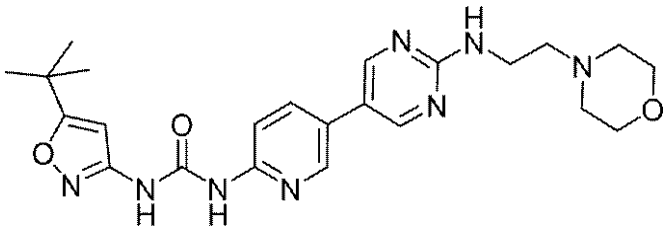
【０６４２】

実施例６１

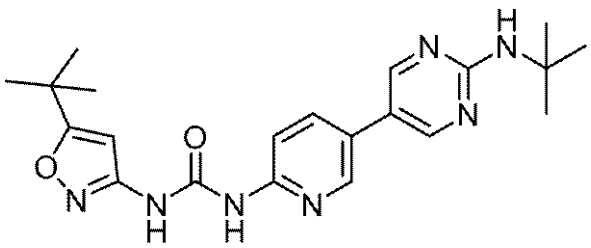
１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛５－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）ピリミジン－５－イル］－ピリジン－２－イル｝尿素の調製

【０６４３】

【化１１８】



【０６４４】
工程１：［５－（６－アミノ－ピリジン－３－イル）－ピリミジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－アミン（２１５．３ｍｇ、６２％）は、実施例１７工程１に記載の手順に従って、実施例１７で使用した５－ブロモ－２－アミノピリジンの代わりに、実施例４５工程１の（５－ブロモピリミジン－２－イル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０６４５】
工程２：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－｛５－［２－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）ピリミジン－５－イル］－ピリジン－２－イル｝尿素（４９．７ｍｇ、３２％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程１の［５－（６－アミノ－ピリジン－３－イル）－ピリミジン－２－イル］－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．９０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．７０（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，２Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），３．５７（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．４４（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。
【０６４６】
実施例６２
１－（５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素の調製
【０６４７】
【化１１９】



【０６４８】
工程１：５－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルピリミジン－２－アミン（９５．５ｍｇ、１８％）は、実施例４５工程１に記載の手順に従って、実施例４５で使用した２－モルホリノエチルアミンの代わりにｔｅｒｔ－ブチルアミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２３０，２３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０６４９】
工程２：５－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルピリミジン－２－アミン（６４．２ｍｇ、６５％）は、実施例１７工程１に記載の手順に従って、実施例１７で使用した５－ブロモ－２－アミノピリジンの代わりに上記工程１の５－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルピリミジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０６５０】
工程３：１－（５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（３０．７ｍｇ、２８％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程２の５－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルピリミジン－２－アミンを使用

して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．６９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，２Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），７．６１（ｄ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

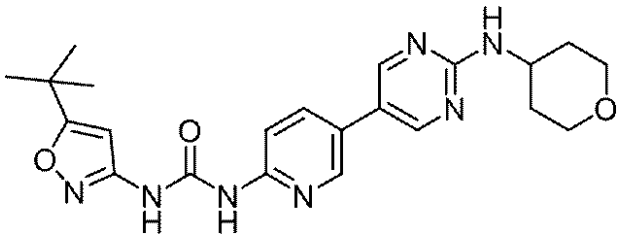
【０６５１】

実施例６３

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素の調製

【０６５２】

【化１２０】



【０６５３】

工程１：５－ブロモ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリミジン－２－アミン（５０４．４ｍｇ、７６％）は、実施例４５工程１に記載の手順に従って、実施例４５で使用した２－モルホリノエチルアミンの代わりにテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２５８，２６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６５４】

工程２：５－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリミジン－２－アミン（３７３．７ｍｇ、７４％）は、実施例１７工程１に記載の手順に従って、実施例１７で使用した５－ブロモ－２－アミノピリジンの代わりに、上記工程１の５－ブロモ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリミジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６５５】

工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素（１６０ｍｇ、２７％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに上記工程２の５－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリミジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．９０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．７０（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，２Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，１Ｈ），７．６２（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｑ，１Ｈ），３．９３（ｍ，３Ｈ），３．４１（ｄ，２Ｈ），３．１７（ｄ，３Ｈ），１．８４（ｄ，２Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

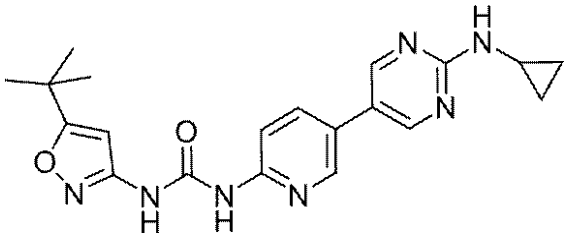
【０６５６】

実施例６４

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－［５－（２－シクロプロピルアミノピリミジン－５－イル）－ピリジン－２－イル］－尿素の調製

【０６５７】

【化１２１】



【０６５８】

工程１：２０ｍＬのマイクロ波反応バイアルに、５－ブロモ－２－クロロピリミジン（５００ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）、ｉ－ＰｒＯＨ（７ｍＬ）、ＤＩＥＡ（０．９０ｍＬ、５．４５ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルアミン（０．２０ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを密閉し、８０℃まで１９時間加熱し、次いで混合物を冷却し、セライトを添加し、混合物を減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、固体として（５－ブロモピリミジン－２－イル）シクロプロピルアミン（５２２．２ｍｇ、９５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２１４，２１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６５９】

工程２：［５－（６－アミノピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル］シクロプロピルアミン（２７５．３ｍｇ、５５％）は、実施例１７工程１に記載の手順に従って、実施例１７で使用した５－ブロモ－２－アミノピリジンの代わりに上記工程１の（５－ブロモピリミジン－２－イル）シクロプロピルアミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６６０】

工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－［５－（２－シクロプロピルアミノ－ピリミジン－５－イル）－ピリジン－２－イル］尿素（６２．０ｍｇ、２６％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに上記工程２の［５－（６－アミノピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル］シクロプロピルアミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．７０（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

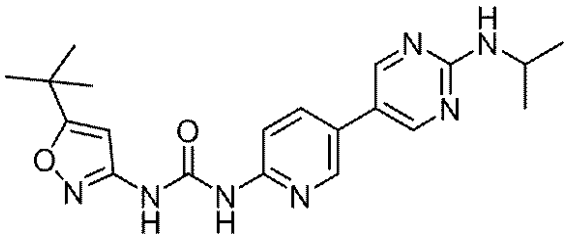
【０６６１】

実施例６５

１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素の調製

【０６６２】

【化１２２】



【０６６３】

工程１：５－ブロモ－Ｎ－イソプロピルピリミジン－２－アミン（５０５．５ｍｇ、９０％）は、実施例４５工程１に記載の手順に従って、実施例４５で使用した２－モルホリノエチルアミンの代わりにイソプロピルアミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ

）ｍ／ｚ　２１６，２１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６６４】

工程２：５－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－イソプロピルピリミジン－２－アミン（４２４．９ｍｇ、８５％）は、実施例１７工程１に記載の手順に従って、実施例１７で使用した５－ブロモ－２－アミノピリジンの代わりに、上記工程１の５－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－イソプロピルピリミジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６６５】

工程３：１－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－３－（５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素（７０．４ｍｇ、２７％）は、実施例２工程２に記載の手順に従って、実施例２で使用した２－アミノ－５－（４－アミノフェニル）ニコチノニトリルの代わりに、上記工程２の５－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－イソプロピルピリミジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．９０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，２Ｈ），８．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，１Ｈ），７．６１（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），３．９９－４．１７（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ），１．１７（ｄ，６Ｈ）。

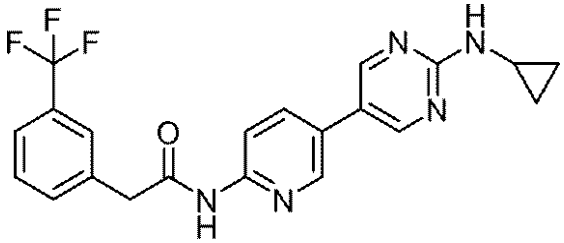
【０６６６】

実施例６６

Ｎ－（５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミドの調製

【０６６７】

【化１２３】



【０６６８】

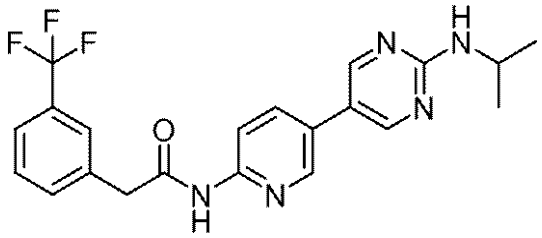
実施例６４工程２の［５－（６－アミノピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル］シクロプロピルアミン（８０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．１０ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を添加し、続いて３－トリフルオロメチルフェニルアセチルクロリド（７６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３日間撹拌し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ）と飽和水性ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ）間で分配した。分離した水層をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ＤＣＭ中１～９％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、Ｎ－（５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（２５．２ｍｇ、１８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．８８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，２Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｑ，２Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．５４（ｍ，４Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｍ，１Ｈ），０．６８（ｄ，２Ｈ），０．４９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。

【０６６９】

実施例６７

Ｎ－（５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミドの調製

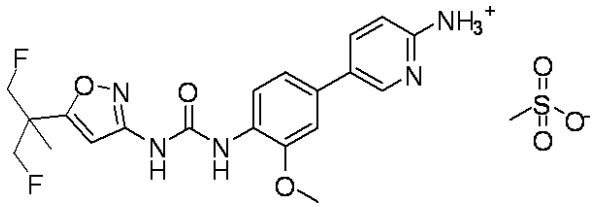
【０６７０】
【化１２４】



【０６７１】
Ｎ－（５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（３０．８ｍｇ、２２％）は、実施例６６に記載の手順に従って、実施例６６で使用した［５－（６－アミノピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル］シクロプロピルアミンの代わりに、実施例６５工程２の５－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－イソプロピルピリミジン－２－アミンを使用して合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｑ，２Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），４．０８（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），１．１６（ｄ，６Ｈ）。

【０６７２】
実施例６８
５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）－３－メトキシフェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０６７３】
【化１２５】



【０６７４】
工程１：５－（４－アミノ－３－メトキシフェニル）ピリジン－２－アミン（２１１ｍｇ、６５％）は、実施例４０工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例４０で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリンを使用し、実施例４０工程２で使用した５－ブロモ－Ｎ－トリチルプリジン（ｐｒｙｄｉｎ）－２－アミンの代わりに５－ブロモピリジン－２－アミンを使用して、紫色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６７５】
工程２：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メトキシフェニル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素（６２．８ｍｇ、３８％）は、実施例３６工程４に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに、本実施例工程１の５－（４－アミノ－３－メトキシフェニル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例３６工程４で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに、実施例３４工程１のフェニル　５－（１，３－ジフルオロ－２－メ

チルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６７６】

工程３：５－（４－（３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）－３－メトキシフェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（７８ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに、本実施例工程２の１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メトキシフェニル）－３－（５－（１，３－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素を使用して、固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１２－８．４７（ｍ，３Ｈ），８．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．３３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４１－４．８８（ｍ，４Ｈ），３．９８（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．３４（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），１．３４（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

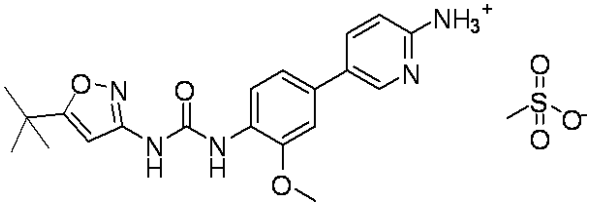
【０６７７】

実施例６９

５－（４－（３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）ウレイド）－３－メトキシフェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０６７８】

【化１２６】



【０６７９】

工程１：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メトキシフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素（７１ｍｇ、４７％）は、実施例３６工程４に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりにフェニル　５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用し、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリドの代わりに実施例６８工程１の５－（４－アミノ－３－メトキシフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６８０】

工程２：５－（４－（３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）ウレイド）－３－メトキシフェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（８９．８ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程１の１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メトキシフェニル）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）尿素を使用して、固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．１０（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２６－

８．３８（ｍ，２Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

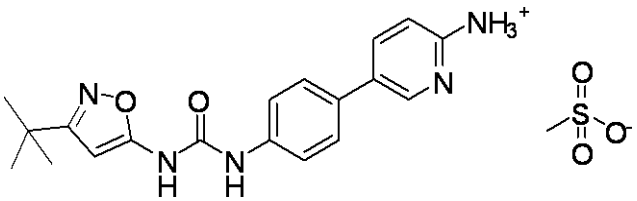
【０６８１】

実施例７０

５－（４－（３－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０６８２】

【化１２７】



【０６８３】

工程１：３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－アミン（１．０４ｇ、４ｍｍｏｌ）及びフェニルカルボノクロリダート（６２４ｍｇ、４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）撹拌溶液に、室温でトリエチルアミン（４８４ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いでＤＣＭ（８０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$及びブラインで連続して洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。１：１０　ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、白色固体としてフェニル　３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イルカルバメート（８７１ｍｇ、８４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６８４】

工程２：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）尿素（９８ｍｇ、５６％）は、実施例３６工程４に記載の手順に従って、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに、実施例１工程１の５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例３６工程４で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに、本実施例工程１のフェニル　３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イルカルバメートを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６８５】

工程３：５－（４－（３－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートは、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに、本実施例工程２の１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）尿素を使用して、白色固体として合成した（１２６ｍｇ、１００％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．６７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１７－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６２（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｓ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｂｒ　ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

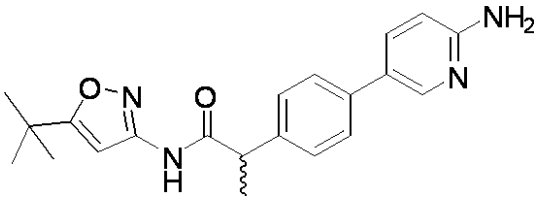
【０６８６】

実施例７１

２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）プロパンアミドの調製

【０６８７】

【化１２８】



【０６８８】

工程１：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－クロロフェニル）プロパンアミド（３００ｍｇ、９９％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した２－（４－ブロモフェニル）酢酸の代わりに２－（４－クロロフェニル）プロパン酸を使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６８９】

工程２：本実施例工程１のＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－クロロフェニル）プロパンアミド（４５０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（３５６ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）及びフッ化セシウム（１．１１ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）のＣＨ$_3$ＣＮ（１８ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合物に、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（８７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアルゴンで十分に流し（ｆｌｕｓｈｅｄ）、次いでマイクロ波反応装置中で１５０℃、３０分間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈し、飽和水性塩化アンモニウム及びブラインで連続して洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。５：１　ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、白色固体として２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）プロパンアミド（２７ｍｇ、５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．９７－１１．２８（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４、８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．４４（ｍ，３Ｈ），６．５６－６．６５（ｍ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３５－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．２６（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

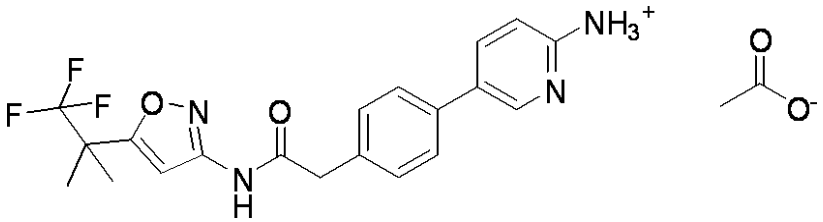
【０６９０】

実施例７２

５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　アセテートの調製

【０６９１】

【化１２９】



【０６９２】

工程１：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（３２０ｍｇ、７９％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチル－イソオキサゾール－３－アミンの代わりに、実施例３５工程１の５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６９３】

工程２：５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　アセテート（３２０ｍｇ、７９％）は、実施例８９工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに、本実施例工程１の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例８９工程２で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．４、８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

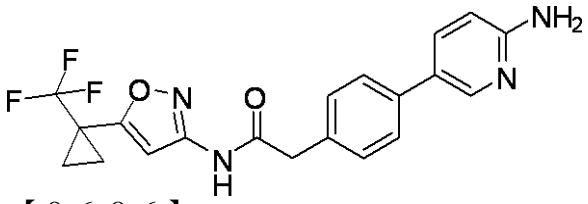
【０６９４】

実施例７３

２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０６９５】

【化１３０】



【０６９６】

工程１：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１７８ｍｇ、４４％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した５－（２，３，３－トリメチルブタン－２－イル）イソオキサゾール－３－アミンの代わりに、実施例３３工程１の５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６９７】

工程２：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（３ｍｇ、１．７％）は、実施例８９工程２に記載の手順に従って、実施例８９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程１の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例８９工程２で使用し

たＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０４（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），１．０６－１．３８（ｍ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

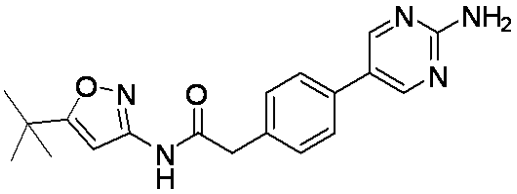
【０６９８】

実施例７４

２－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０６９９】

【化１３１】



【０７００】

２－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（２１ｍｇ、２０％）は、実施例８９工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９工程２で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモピリミジン－２－アミンを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．１９（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

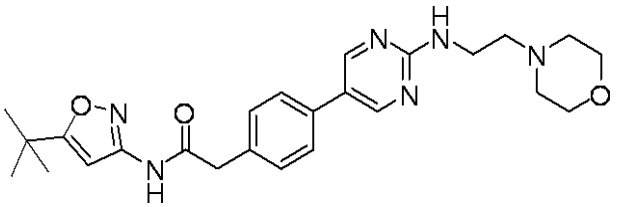
【０７０１】

実施例７５

Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）アセトアミドの調製

【０７０２】

【化１３２】



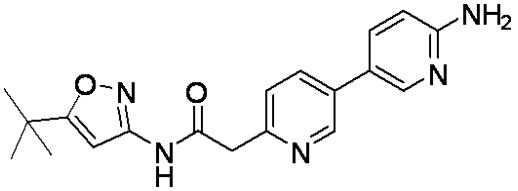
【０７０３】

工程１：５－ブロモ－２－クロロピリミジン（１９３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に、２－モルホリノエタンアミン（１３０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１４２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。密閉チューブ中、８０℃で２０時間、反応溶液を加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮した。１：１０　ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製し、淡黄色オイルとして５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリミジン－２－アミン（２１６ｍｇ、７５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７０４】
工程２：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）アセトアミド（６７ｍｇ、４７％）は、実施例８９の工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９工程２で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに、本実施例工程１の５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリミジン－２－アミンを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．１８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），３．５１－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．４４（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．４１（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７０５】
実施例７６
２－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０７０６】
【化１３３】



【０７０７】
工程１：２－（５－ブロモピリジン－２－イル）酢酸アセトアミドは、Ｊｏｎｅｓ，Ｇｕｒｎｏｓ，ｅｔ　ａｌ．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９７，ｖｏｌ．５３，ｐ．８２５７－８２６８に記載された手順と類似の手順を使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．１２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．４、８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ）。

【０７０８】
工程２：２－（５－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（３２０ｍｇ、５１％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した２－（４－ブロモフェニル）酢酸の代わりに、本実施例工程１の２－（５－ブロモピリジン－２－イル）酢酸を使用して、黄色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７０９】
工程３：２－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（５４ｍｇ、４３％）は、実施例８９工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程２の２－（５－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝２．４、８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ

＝２．４、８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４６－６．６７（ｍ，２Ｈ），６．１５（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

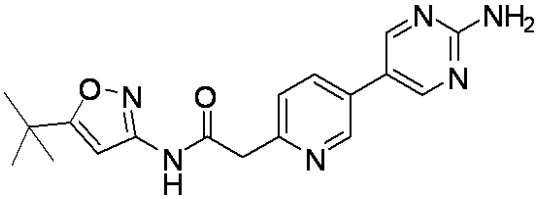
【０７１０】

実施例７７

２－（５－（２－アミノピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０７１１】

【化１３４】



【０７１２】

工程１：５－ブロモピリミジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（８０２ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（８４４ｍｇ、８．６１ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１１７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで十分に流し（ｆｌｕｓｈｅｄ）、密閉チューブ中で１１０℃、一晩加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈し、セライトプラグを通して濾過した。濾液を水及びブラインで連続して洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、短い（ｓｈｏｒｔ）シリカゲルプラグを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。ＤＣＭ／ヘキサン（１：３、６ｍＬ）で残留物を超音波処理し、濾過を介して沈殿物を集め、乾燥して、白色固体として５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン－２－アミン（４４１ｍｇ、６９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７１３】

工程２：２－（５－（２－アミノピリミジン－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（２４ｍｇ、１９％）は、実施例８９工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程１の５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン－２－アミンを使用し、実施例８９工程２で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに２－（５－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．３９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｓ，２Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），５．３０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

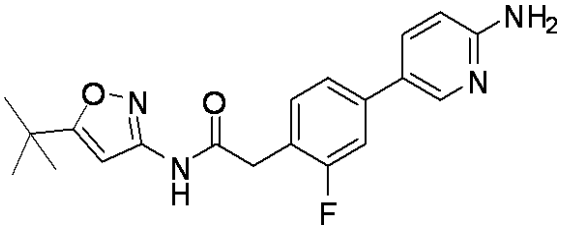
【０７１４】

実施例７８

２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０７１５】

【化１３５】



【０７１６】

工程１：２－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（２４０ｍｇ、５２％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した２－（４－ブロモフェニル）酢酸の代わりに２－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）酢酸を使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７１７】

工程２：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（５１ｍｇ、４９％）は、実施例８９工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程１の２－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例８９工程２で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．４７（ｍ，３Ｈ），６．４３－６．６３（ｍ，２Ｈ），６．２０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

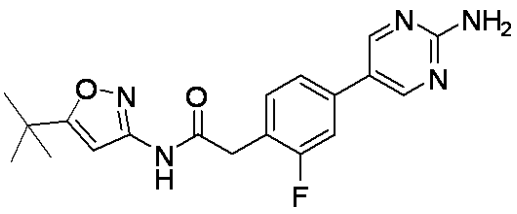
【０７１８】

実施例７９

２－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０７１９】

【化１３６】



【０７２０】

２－（４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（３７ｍｇ、３６％）は、実施例４０工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例４０で使用した５－ブロモ－Ｎ－トリチルプリジン（ｐｒｙｄｉｎ）－２－アミンの代わりに実施例７８工程１の２－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例４０で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに実施例７７工程１の５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン－２－アミンを使用して、白色固体として合成した。^{1}

Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．２２（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，２Ｈ），７．３０－７．６０（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｓ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

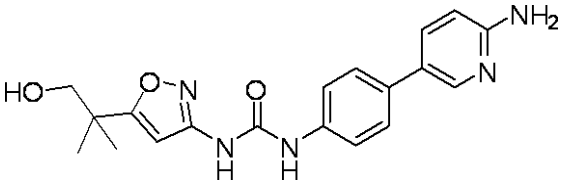
【０７２１】

実施例８０

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素の調製

【０７２２】

【化１３７】



【０７２３】

工程１：メチル　３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロパノアート（５．００ｇ、３８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７．３０ｇ、５７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（６．８０ｇ、４５ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（７０ｍＬ）溶液を、室温で１２時間撹拌した。反応溶液を水（２２５ｍＬ）でクエンチし、ジエチルエーテル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、次いでＭｇＳＯ$_4$で乾燥した。減圧下で濃縮し、無色オイルとしてメチル　３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２，２－ジメチルプロパノアート（９．３６ｇ、１００％）を得た。これはさらに精製することなく次の工程で使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．６４（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），１．１３（ｓ，６Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．０（ｓ，６Ｈ）。

【０７２４】

工程２：５－ヒドロキシ－４，４－ジメチル－３－オキソペンタンニトリルは、実施例３２工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３２で使用した２－フルオロ－２－メチルプロパノアートの代わりに、本実施例工程１のメチル　３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２，２－ジメチルプロパノアートを使用して調製した。

【０７２５】

工程３：２－（３－アミノイソオキサゾール－５－イル）－２－メチルプロパン－１－オールは、実施例３２工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３２で使用した４－フルオロ－４－メチル－３－オキソペンタンニトリルの代わりに本実施例工程２の５－ヒドロキシ－４，４－ジメチル－３－オキソペンタンニトリルを使用して調製した。

【０７２６】

工程４：フェニル　５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートは無色固体（１２０ｍｇ、７２％）として、実施例３２工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３２で使用した３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－アミンの代わりに、本実施例工程３の２－（３－アミノイソオキサゾール－５－イル）－２－メチルプロパン－１－オールを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４２－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），１．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），１．３２（ｓ，６Ｈ）。

【０７２７】

工程５：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素（１５

１ｍｇ、７６％）は、実施例３６工程４に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに、本実施例工程４のフェニル　５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用し、実施例３６工程４で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．４９（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４、８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，４Ｈ），６．４４－６．６３（ｍ，２Ｈ），６．０１（ｓ，２Ｈ），４．９７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

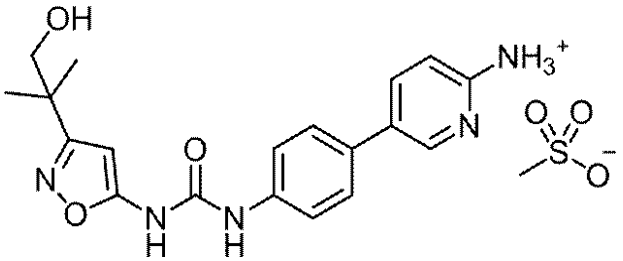
【０７２８】

実施例８１

５－（４－（３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７２９】

【化１３８】



【０７３０】

工程１：室温でのＮａＯＨ（３．４ｇ、８５．０ｍｍｏｌ）の水（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド（２．２ｇ、３１．１ｍｍｏｌ）及び５－ヒドロキシ－４，４－ジメチル－３－オキソペンタンニトリル（４．０ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）（実施例８０工程２）を添加した。得られた混合物を５５℃で３時間加熱した。ＬＣ－ＭＳにより、反応が完結したことが示された。室温まで冷却後、反応混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で溶媒留去した。ヘキサン中０～７５％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、無色オイルとして２－（５－アミノイソオキサゾール－３－イル）－２－メチルプロパン－１－オール（２．１５ｇ、４９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７３１】

工程２：フェニル　（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）カルバメート（５６６ｍｇ、収率４２％）は、実施例３２工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３２で使用した３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－アミンの代わりに、本実施例工程１の２－（５－アミノイソオキサゾール－３－イル）－２－メチルプロパン－１－オールを使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７３２】

工程３：５－（４－（３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートは、実施例３６工程４に記載の手順と類似の手順を使用して調製し、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに本実施例工程２のフェニル　（３－（１－ヒ

ドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）カルバメートを使用し、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリドの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して、白色粉末（７６ｍｇ、２９％）として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２５（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝２．１，９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．５１－７．７０（ｍ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），２．３９（ｓ，４Ｈ），１．１９（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

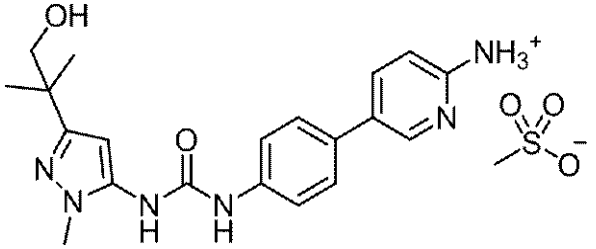
【０７３３】

実施例８２

５－（４－（３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７３４】

【化１３９】



【０７３５】

工程１：実施例８１工程１の５－ヒドロキシ－４，４－ジメチル－３－オキソペンタンニトリル（７５０ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルヒドラジン（０．５７ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）撹拌混合物を、９０℃で３時間加熱した。ＬＣ－ＭＳにより、反応が完結したことが示された。室温まで冷却後、大部分の揮発性有機物を減圧下で除去した。ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ中０～７％２Ｎ　ＮＨ$_{3}$で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、茶色オイルとして２－（５－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－メチルプロパン－１－オール（２００ｍｇ、２２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７３６】

工程２：フェニル　（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルバメート（１６５ｍｇ、収率４８％）は、実施例３２工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３２で使用した３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－アミンの代わりに、本実施例工程１の２－（５－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－メチルプロパン－１－オールを使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７３７】

工程３：５－（４－（３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（８０ｍｇ、３１％）は、実施例３６工程４に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに本実施例工程２のフェニル　（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルバメートを使用し、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリドの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して、白色粉末と

して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１８（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝２．１，９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６０（ｓ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｓ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，４Ｈ），１．１６（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

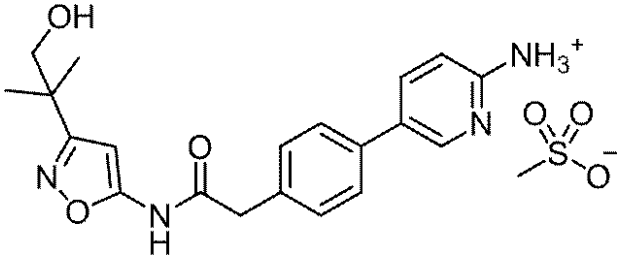
【０７３８】

実施例８３

５－（４－（２－（（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７３９】

【化１４０】



【０７４０】

工程１：室温での２－（４－ブロモフェニル）アセチルクロリド（５４３ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（３ｍＬ）を添加し、続いてＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（５－アミノイソオキサゾール－３－イル）－２－メチルプロパン－１－オール（実施例８１工程１）（３６３ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で、週末の間にわたって撹拌した。次いで、反応混合物をＤＣＭと飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、減圧下で溶媒留去した。ヘキサン中０～５０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、無色オイルとして２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド（９０ｍｇ、１１％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５３，３５５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７４１】

工程２：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド（９０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）撹拌溶液に、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（６７ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（９ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）及び２Ｍ水性Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．７６ｍＬ、１．５２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物に２分間アルゴンを流し、その後、蓋をして、マイクロ波反応装置中、１４０℃で１０分間加熱した。ＬＣ－ＭＳにより反応が完結したことが示された。次いで、反応混合物をブラインで希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮してオイルを得、ヘキサン中０～９０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製して、白色固体として２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド（３１ｍｇ、３４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７４２】

工程３：１２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（１

－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド（３１ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）撹拌混合物に、メタンスルホン酸（５．５μＬ、０．０８５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で３０分間撹拌し、その後、これを室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解し、凍結乾燥して、白色粉末として５－（４－（２－（（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（３５ｍｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝２．１、９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），３．３９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．１７（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

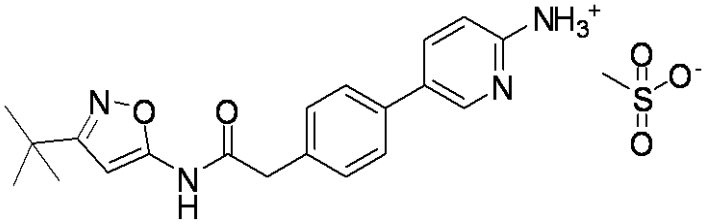
【０７４３】

実施例８４

５－（４－（２－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７４４】

【化１４１】



【０７４５】

工程１：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）アセトアミド（２４１ｍｇ、３６％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンの代わりに３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７４６】

工程２：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）アセトアミド（６１ｍｇ、３７％）は、実施例４０工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例４０工程２で使用した５－ブロモ－Ｎ－トリチルプリジン（ｐｒｙｄｉｎ）－２－アミンの代わりに、本実施例工程１の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７４７】

工程３：５－（４－（２－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（７８．５ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに、本実施例工程２の２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．８２（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝

８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

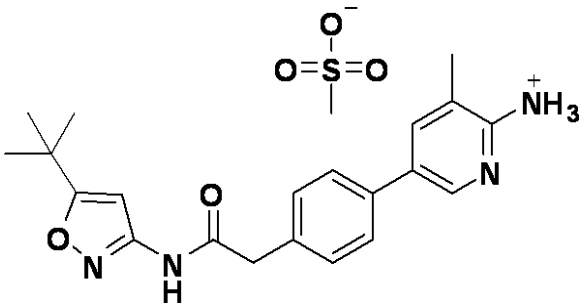
【０７４８】

実施例８５

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－メチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７４９】

【化１４２】



【０７５０】

工程１：２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）酢酸（４．０ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）及びＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’、Ｎ’－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート（５．６３ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）混合物を、室温で１５分間撹拌した。５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミン（１．７８ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（４．３ｍＬ、２４．７ｍｍｏｌ）及び追加のＤＭＦ（２０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）間で分配し、水層を分離し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、橙－茶色残留物を得た。残留物をメタノール（１０ｍＬ）、続いてジエチルエーテル（１５ｍＬ）で粉末化し、真空濾過を介して固体を集め、白色固体としてＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（３．７ｇ、７５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７５１】

工程２：マイクロ波反応バイアルに、Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（本実施例の工程１）（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミン（８０．４ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、２Ｍ水性炭酸ナトリウム（０．４８ｍＬ、０．９７ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２２．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルをアルゴンでパージし、密閉し、マイクロ波反応装置中で、１７０℃、２０分間加熱した。次いで、濾紙を通して反応混合物を濾過して、固体不純物を除去し、次いで、濾液の大部分の揮発性溶媒を減圧下で留去した。水中１２～７５％アセトニトリルで溶離する分取ＨＰＬＣにより粗生成物を精製して、白色固体として２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（３０ｍｇ、２１

％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７５２】

工程３：４－（２－（４－（６－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（本実施例工程２）（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びメタンスルホン酸（７．９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）混合物を、６０℃で２時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した。水を添加し、混合物を凍結し、凍結乾燥して、オフホワイト色固体として５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－メチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（２５ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

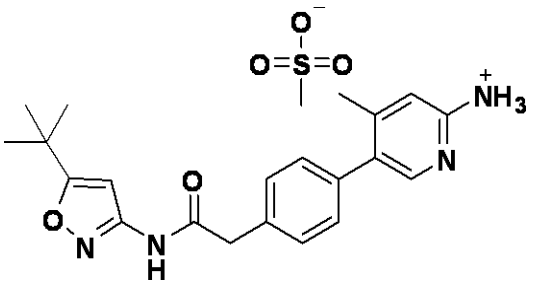
【０７５３】

実施例８６

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－４－メチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７５４】

【化１４３】



【０７５５】

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－４－メチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（９０ｍｇ、３０％）は、実施例８５工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－アミンを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２５（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．３７（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

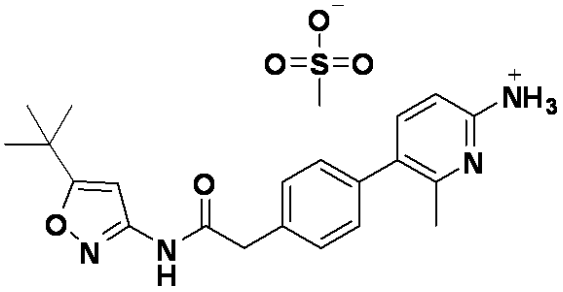
【０７５６】

実施例８７

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－メチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７５７】

【化１４４】



【０７５８】

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－メチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（２０ｍｇ、３３％）は、実施例８５工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－６－メチルピリジン－２－アミンを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２５（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．３９－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．３７（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

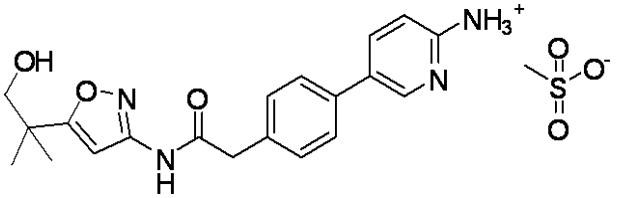
【０７５９】

実施例８８

５－（４－（２－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７６０】

【化１４５】



【０７６１】

工程１：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１７２ｍｇ、３１％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンの代わりに実施例８０工程３の２－（３－アミノイソオキサゾール－５－イル）－２－メチルプロパン－１－オールを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７６２】

工程２：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（５０ｍｇ、２８％）は、実施例４０工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例４０で使用した５－ブロモ－Ｎ－トリチルプリジン（ｐｒｙｄｉｎ）－２－アミンの代わりに本実施例工程１の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７６３】

工程３：５－（４－（２－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－ア

ミニウム　メタンスルホナート（６３．７ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに、本実施例工程２の２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．３２（ｍ，２Ｈ），７．８４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９８－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），４．９４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

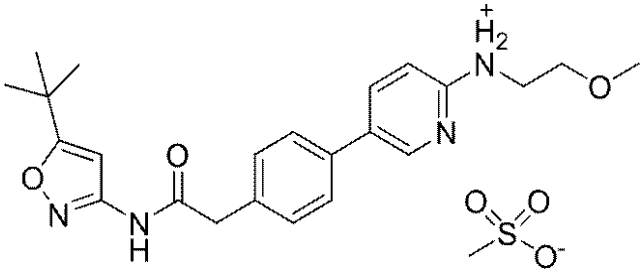
【０７６４】

実施例８９

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７６５】

【化１４６】



【０７６６】

工程１：５－ブロモ－２－フルオロピリジン（１ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）及び２－メトキシエタンアミン（０．９７８ｍＬ、１１．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（８ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．９７ｍＬ、１１．３６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１８０℃で２時間加熱した。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の形成が示された。反応混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃと水間で分配した、有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＡｃ及びヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより、得られた残留物を精製して、５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミン（１．４ｇ、９９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２３１，２３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７６７】

工程２：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）（実施例８５工程１）及び５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミン（本実施例工程１）（９０．１ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）溶液に、２Ｍ水性Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．４８７ｍＬ、０．９７５ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２２．５ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアルゴンで十分に流し、次いでマイクロ波反応装置中で、１６０℃、２０分間加熱した。ＬＣ－ＭＳにより生成物の形成が示された。溶離液としてメタノールを使用して、セライトプラグを通して混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、白色固体としてＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（４７ｍｇ、２９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）

δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．６５－６．７８（ｍ，１Ｈ），６．５３－６．６４（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．３３（ｓ，４Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７６８】

工程３：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（４７ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）（実施例８９工程２）のエタノール（５ｍＬ）溶液に、メタンスルホン酸（１１ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で２時間加熱し、その後、減圧下で溶媒を留去し、水を残留物に添加した。次いで凍結乾燥して、白色固体として５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（５０．８４ｍｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２３（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０８－８．３６（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，７Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

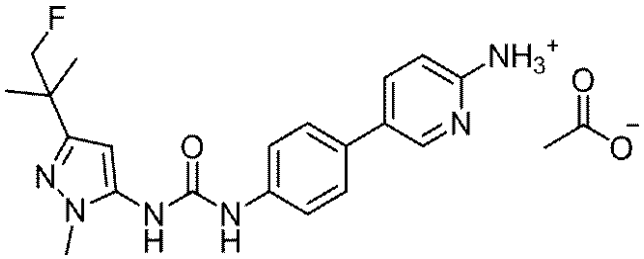
【０７６９】

実施例９０

５－（４－（３－（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　アセテートの調製

【０７７０】

【化１４７】



【０７７１】

１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）尿素（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）（実施例８２）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液にデオキソ－フルオル（Ｄｅｏｘｏ－Ｆｌｕｏｒ）（１１６ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、その後、追加量のデオキソ－フルオル（１１６ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をさらに１時間撹拌した。暗褐色反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮してオイルを得、１０～８０％ＣＨ$_{3}$ＣＮで４０分間にわたって溶離する分取ＨＰＬＣによりこれを２回精製して、白色粉末として５－（４－（３－（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　アセテート（８ｍｇ、７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０７（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，４Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），５．９８（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝１９．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．

３６（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

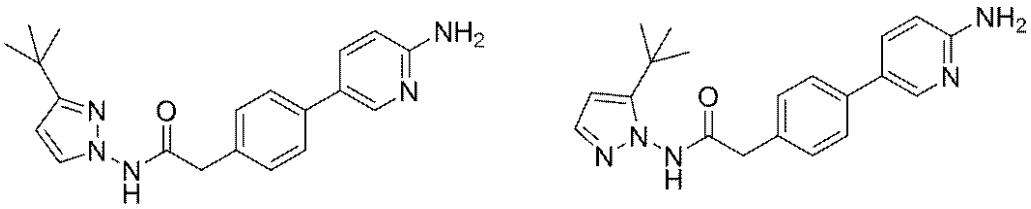
【０７７２】

実施例９１

２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド及び２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミドの調製

【０７７３】

【化１４８】



【０７７４】

工程１：０℃での３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、４．０２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（６０％、１９３ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で１０分間撹拌した。クロラミン（エーテル中０．３Ｍ、２０．１３ｍＬ、６．０４２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の形成が示された。反応混合物を水性NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物のプロトンＮＭＲにより、位置異性体混合物（３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－アミン及び５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－アミン）が示された。該混合物は、精製することなく次の工程で使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７７５】

NH_2Cl調製物：

－５℃でのNH_4Cl（２．６９６ｇ）のエーテル（９９ｍＬ）溶液に、２８％NH_4OH（４．２３ｍＬ）を添加し、続いてクロロックス（Ｃｌｏｒｏｘ）（６４．８ｍＬ）をゆっくりと添加し、反応混合物を－５℃で１時間撹拌した。次いで反応混合物を分液漏斗に移し、エーテル層を分離し、ブラインで洗浄し、無水K_2CO_3で－４０℃、１時間乾燥し、次の反応に使用した（予測される濃度は、０．３Ｍ）。

【０７７６】

工程２：２－（４－ブロモフェニル）酢酸（４２３ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液にＨＡＴＵ（７５２ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌し、その後、３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－アミン及び５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－アミン（２５０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）並びにＤＩＥＡ（０．６２６ｍＬ、３．５９ｍｍｏｌ）の混合物を添加した。反応混合物を室温で２時間、さらに撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の形成が示された。反応混合物をＥｔＯＡｃと水間で分配し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＡｃ及びヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより、得られた残留物を精製して、２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド及び２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミドの混合物（１５０ｍｇ、２５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３６，３３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７７７】

工程３：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド及び２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブ

チル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド（１５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）（本実施例工程２）並びに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（９７．５ｍｇ、０．４４４ｍｍｏｌ）のジオキサン（６ｍＬ）溶液に、２Ｍ水性Na_2CO_3（０．５５５ｍＬ、１．１１ｍｍｏｌ）及び１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３６．２４ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアルゴンで十分に流し、次いでマイクロ波反応装置中で１６０℃、２０分間加熱した。ＬＣ－ＭＳにより生成物の形成が示された。溶離液としてメタノールを使用して、セライトプラグを通して混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、水及びアセトニトリル１０～７５％の混合物を溶離液として使用し、ジフェニルカラムを固定相として使用するＨＰＬＣにより精製して、２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド及び２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミドの混合物を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

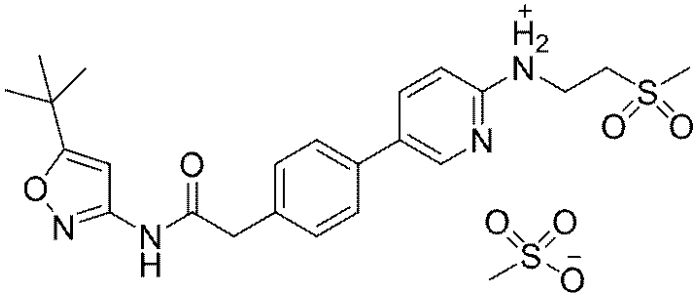
【０７７８】

実施例９２

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－（２－（メチルスルホニル）エチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７７９】

【化１４９】



【０７８０】

工程１：５－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルスルホニル）エチル）ピリジン－２－アミンは、実施例８９工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用した２－メトキシエタンアミンの代わりに２－（メチルスルホニル）エタンアミンを使用して得た（６１０ｍｇ、３８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７９，２８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７８１】

工程２：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（２２５ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ）（実施例８５工程１）及び５－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルスルホニル）エチル）ピリジン－２－アミン（９７．５ｍｇ、０．４４４ｍｍｏｌ）（本実施例工程１）のアセトニトリル溶液に、２Ｍ水性Na_2CO_3（０．７３１ｍＬ、１．４６ｍｍｏｌ）及び１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（４７．７ｍｇ、０．０５８５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアルゴンで十分に流し、マイクロ波反応装置中で１６０℃、２０分間、２回加熱した。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の形成が示された。溶離液としてメタノールを使用して、セライトプラグを通して混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、水及びアセトニトリル１０～７５％の混合物を溶離液として使用し、ジフェニルカラムを固定相として使用するＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－（メチルスルホニル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（５２ｍｇ、２０％）

を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝２．４、８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．７３（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．８２（ｍ，４Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。

【０７８２】

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７８３】

工程３：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－（２－（メチルスルホニル）エチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（５７．６５ｍｇ、９２％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに、本実施例工程２のＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－（メチルスルホニル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．２３（ｓ，１Ｈ），８．０３－８．３７（ｍ，３Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．６４－４．００（ｍ，５Ｈ），３．０８（ｓ，４Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

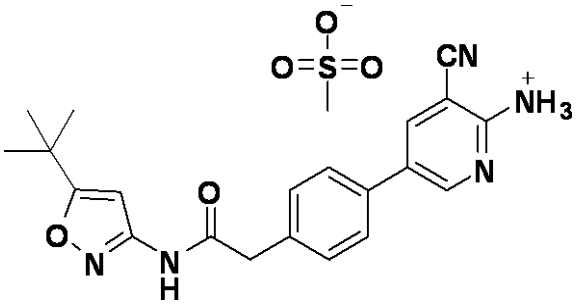
【０７８４】

実施例９３

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－シアノピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７８５】

【化１５０】



【０７８６】

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－シアノピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（４３ｍｇ、１８％）は、実施例８５工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンの代わりに２－アミノ－５－ブロモニコチノニトリルを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．２１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．６４－４．８２（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

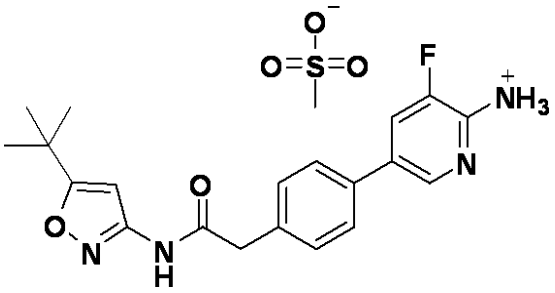
【０７８７】

実施例９４

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－フルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７８８】

【化１５１】



【０７８９】

工程１：３－フルオロピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１５ｍＬ）混合物に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（２３８ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を添加した。アルミホイルを用いて遮光し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。追加量のＮ－ブロモスクシンイミド（２３８ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）及びアセトニトリル（５ｍＬ）を添加し、反応混合物をさらに３０分間室温で撹拌した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）間で分配し、水層を分離し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～４０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、白色固体として５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－アミン（３５０ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝１．７，９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１９１及び１９３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７９０】

工程２：マイクロ波反応バイアルに、Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（実施例８５工程１）（２００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－アミン（本実施例工程１）（１４９ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、２Ｍ水性炭酸ナトリウム（０．７８ｍＬ、１．５６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６０．１ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルをアルゴンでパージし、密閉し、マイクロ波反応装置中で１７０℃、３０分間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）間で分配し、水層を分離し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～７０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、オフホワイト色固体として２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（４５ｍｇ、２３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７９１】

工程３：２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（本実施例工程２）（４５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びメタンスルホン酸（１１．７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）混合物を、６０℃で２時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した。水を添加し、混合物を凍結し、凍結乾燥して、オフホワイト色固体として５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエ

チル）フェニル）－３－フルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（４９ｍｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２２（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．７１（ｍ，５Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

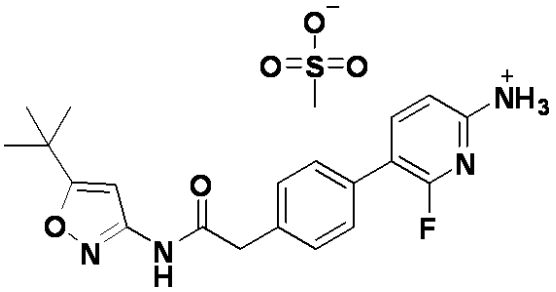
【０７９２】

実施例９５

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－フルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０７９３】

【化１５２】



【０７９４】

工程１：５－ブロモ－６－フルオロピリジン－２－アミン（６００ｍｇ、３５％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに６－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．６２（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１９１及び１９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７９５】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－フルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（３４ｍｇ、１４％）は、実施例９４工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに、本実施例工程１の５－ブロモ－６－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２１（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．３７（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

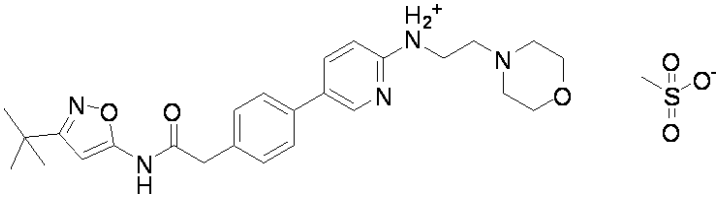
【０７９６】

実施例９６

５－（４－（２－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

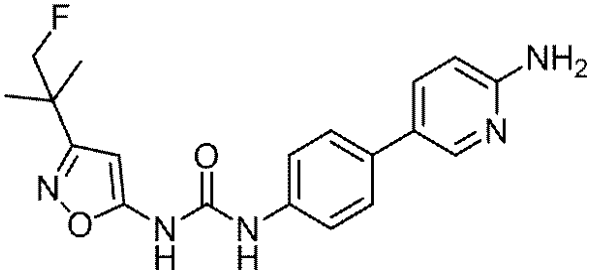
【０７９７】

【化１５３】



【０７９８】
工程１：５－ブロモ－２－フルオロピリジン（５．２ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）及び２－モルホリノエタンアミン（３．８３ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨ（４０ｍＬ）混合物に、ｐ－トルエンスルホン酸（１１２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を添加した。密閉したチューブ中で反応混合物を９０℃、一晩加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮した。ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、無色オイルとして５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミン（４．６ｇ、５５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０７９９】
工程２：Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（８２１ｍｇ、５１％）は、実施例８５工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンの代わりに３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８００】
工程３：Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（８３．４ｍｇ、９％）は、実施例８５工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程１の５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例８５工程２で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程２のＮ－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８０１】
工程４：５－（４－（２－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１０１．５ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程３のＮ－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８０（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．５８－３．７６（ｍ，６Ｈ），３．３３（ｂｒ，４Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８０２】
実施例９７
１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素の調製
【０８０３】

【化１５４】



【０８０４】

工程１：フェニル　（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）カルバメート（６０ｍｇ、２４％）は、実施例９０に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９０で使用した１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）尿素の代わりに実施例８１のフェニル　（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）カルバメートを使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８０５】

工程２：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）尿素（２０ｍｇ、２５％）は、実施例３６工程４に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに本実施例工程１のフェニル　（３－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）カルバメートを使用し、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリドの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，４Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．２１－６．３６（ｍ，１Ｈ），６．１２（ｓ，１Ｈ），６．００（ｓ，２Ｈ），１．９１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，２Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．７３（ｍ，２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

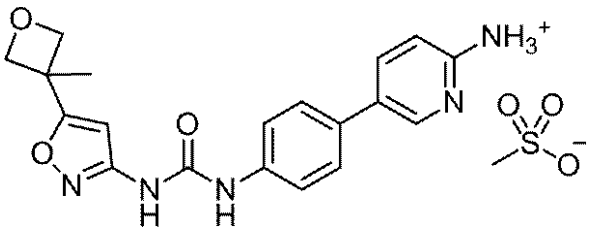
【０８０６】

実施例９８

５－（４－（３－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８０７】

【化１５５】



【０８０８】

工程１：３－メチルオキセタン－３－カルボン酸（５．３ｇ、４６ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（８．２ｇ、６０ｍｍｏｌ）及び臭化ベンジル（５．４ｍＬ、４６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を７時間還流した後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮してオイルを得、ヘキサン中０～

３０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製して、無色オイルとしてベンジル　３－メチルオキセタン－３－カルボキシレート（３．３ｇ、３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．３８（ｓ，５Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６５（ｓ，３Ｈ）。

【０８０９】

工程２：アルゴン下でのｔ－ＢｕＯＫ（２．９ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ベンジル　３－メチルオキセタン－３－カルボキシレート（３．３ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）／ＭｅＣＮ（１．３ｍＬ、１５．９ｍｍｏｌ）／ＴＨＦ（１０ｍＬ）混合物を１０分間にわたってゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した後、３Ｎ　ＨＣｌでクエンチして、ｐＨを約２にした。混合物をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮してオイルを得、ヘキサン中０～７５％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製して、淡褐色固体として３－（３－メチルオキセタン－３－イル）－３－オキソプロパンニトリル（１．３８ｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．９２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ）。

【０８１０】

工程３：５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－アミンは、実施例３２工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３２で使用した４－フルオロ－４－メチル－３－オキソペンタンニトリルの代わりに本実施例工程２の３－（３－メチルオキセタン－３－イル）－３－オキソプロパンニトリルを使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８１１】

工程４：５－（４－（３－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（５０ｍｇ、２２％）は、実施例３２工程３～４に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３２で使用した３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－アミンの代わりに本実施例工程３の５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．３９（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．３１（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．５４－７．６６（ｍ，４Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

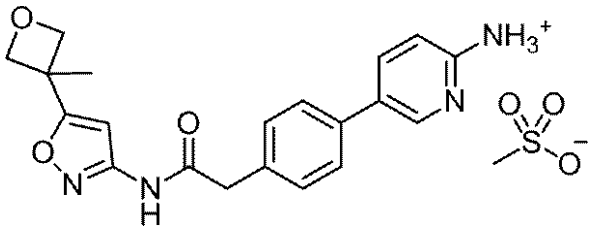
【０８１２】

実施例９９

５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８１３】

【化１５６】



【０８１４】

５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（３５０ｍｇ、５６％）は、実施例８３工程１～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した２－（５－アミノイソオキサゾール－３－イル）－２－メチルプロパン－１－オールの代わりに実施例９８の５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９５（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．３６（ｍ，２Ｈ），８．０４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１７－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

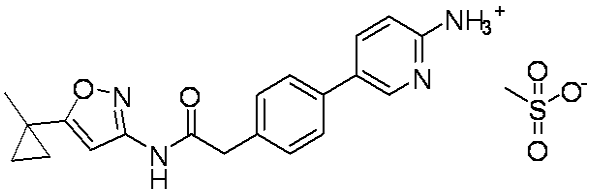
【０８１５】

実施例１００

５－（４－（２－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８１６】

【化１５７】



【０８１７】

工程１：水素化ナトリウム（９．３ｇ、鉱油中６０％分散物、２３３ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１００ｍＬ）撹拌懸濁液を７５℃まで加熱した。この懸濁液に、メチル　１－メチルシクロプロパンカルボキシレート（１７ｇ、１４９ｍｍｏｌ）及び乾燥アセトニトリル（９．１ｇ、２３３ｍｍｏｌ）の混合物を４５分間にわたって滴下した。得られた懸濁液を７０℃で一晩加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を水（４００ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた混合物をジエチルエーテル（２×２００ｍＬ）で抽出した。水層を分離し、水性２Ｎ塩酸でｐＨを約２に酸性化し、ジエチルエーテル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色オイルとして３－（１－メチルシクロプロピル）－３－オキソプロパンニトリル（１４ｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．５９（ｓ，２Ｈ），１．４１（ｓ，２Ｈ），１．３３－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｓ，１Ｈ），０．８５－０．９４（ｍ，１Ｈ），０．７０－０．８０（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８１８】

工程２：ＮａＯＨ（３．５８ｇ、８９．４ｍｍｏｌ）及び３－（１－メチルシクロプロピル）－３－オキソプロパンニトリル（１０ｇ、８１．３ｍｍｏｌ）（本実施例工程１）の水（５０ｍＬ）及びエタノール（５０ｍＬ）撹拌溶液に、硫酸ヒドロキシルアミン（１４．７ｇ、８９．４ｍｍｏｌ）を添加した。２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応混合物のｐＨを約７．５に調整し、次いで８０℃で一晩加熱した。室温まで冷却後、減圧下で溶媒を除去した。得られた残留物を水（３００ｍＬ）とジクロロメタン（４００ｍＬ）間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体として５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミン（８．１ｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．８３（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），０．８９－１．００（ｍ，２Ｈ），０．７０－０．８２（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）

ｍ／ｚ　１３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８１９】

工程３：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（６３７ｍｇ、４１％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－アミンの代わりに本実施例工程２の５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８２０】

工程４：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（６０ｍｇ、１６％）は、実施例４０工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例４０工程２で使用した５－ブロモ－Ｎ－トリチルプリジン（ｐｒｙｄｉｎ）－２－アミンの代わりに本実施例工程３の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８２１】

工程５：５－（４－（２－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートは、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程４の２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して、白色固体（７７．４ｍｇ、１００％）として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８０（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．４３（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｍ，２Ｈ），０．７７－０．８６（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

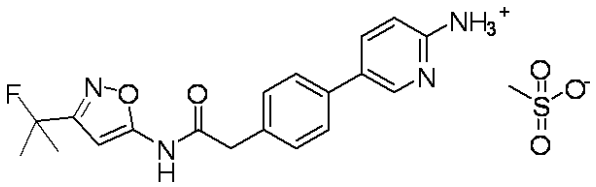
【０８２２】

実施例１０１

５－（４－（２－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８２３】

【化１５８】



【０８２４】

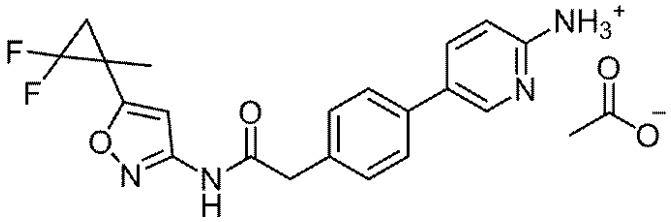
工程１：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド（４８１ｍｇ、１５％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－アミンの代わりに実施例３２工程２の３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８２５】
工程２：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミド（４０ｍｇ、１２％）は、実施例４０工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例４０工程２で使用した５－ブロモ－Ｎ－トリチルプリジン（ｐｒｙｄｉｎ）－２－アミンの代わりに本実施例工程１の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８２６】
工程３：５－（４－（２－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（５１．４ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程２の２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドを使用して、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２３－８．５４（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．５７－１．８７（ｍ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８２７】
実施例１０２
５－（４－（２－（（５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　アセテートの調製

【０８２８】
【化１５９】



【０８２９】
工程１：５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミン（３．９ｇ、６１％、３ステップ）は、実施例９８工程１～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９８で使用した３－メチルオキセタン－３－カルボン酸の代わりに２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロパンカルボン酸を使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８３０】
工程２：５－（４－（２－（（５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　アセテート（７３ｍｇ、２８％）は、実施例８３工程１～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した２－（５－アミノイソオキサゾール－３－イル）－２－メチルプロパン－１－オールの代わりに本実施例工程１の５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．４、８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．

３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），６．０５（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），２．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝５．４，８．３、１３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｓ，２Ｈ），１．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝６．２，８．１，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

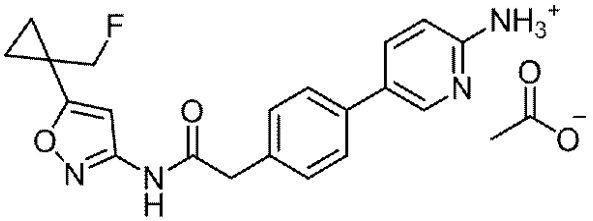
【０８３１】

実施例１０３

５－（４－（２－（（５－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　アセテートの調製

【０８３２】

【化１６０】



【０８３３】

工程１：（１－（３－アミノイソオキサゾール－５－イル）シクロプロピル）メタノール（８６０ｍｇ、１６％）は、実施例８０工程１～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８０で使用したメチル　３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロパノアートの代わりにエチル　１－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボキシレートを使用して調製した。

【０８３４】

工程２：室温での（１－（３－アミノイソオキサゾール－５－イル）シクロプロピル）メタノール（８６０ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、２－（４－ブロモフェニル）アセチルクロリド（１．５６ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した後、ＤＭＡＰ（５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間撹拌し続けた。次いで反応混合物を４０℃でさらに１６時間加熱し、次いで室温まで冷却し、水で２回粉末化した。オイル残留物をＥｔＯＡｃと飽和NH_4Cl間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮してオイルを得、ヘキサン中０～９０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製して、２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを得た。

【０８３５】

（１－（３－（２－（４－ブロモフェニル）アセトアミド）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロピル）メチル　２－（４－ブロモフェニル）アセテート（６００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）もこの反応から単離された。

【０８３６】

上記の（１－（３－（２－（４－ブロモフェニル）アセトアミド）イソオキサゾール－５－イル）シクロプロピル）メチル　２－（４－ブロモフェニル）アセテート（６００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を１０ｍＬ　ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１：１、ｖ／ｖ）に溶かし（ｔａｋｅｎ　ｕｐ）、３Ｎ　ＮａＯＨ（０．７５ｍＬ、２．２０ｍｍｏｌ）とともに室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物をブラインで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～９０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、追加の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（４００ｍｇ総合重量、

２０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５１，３５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８３７】

工程３：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１３０ｍｇ、３２％）は、実施例９０に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９０で使用した１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）尿素の代わりに本実施例工程２の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５３，３５５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８３８】

工程４：５－（４－（２－（（５－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　アセテート（６５ｍｇ、４４％）は、実施例８３工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに本実施例工程３の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－（フルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），６．０５（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．５４－２．６３（ｍ，３Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．５０－１．７５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

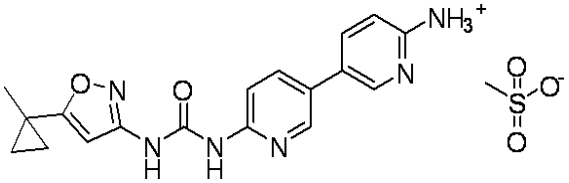
【０８３９】

実施例１０４

６’－（３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）－３，３’－ビピリジン－６－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８４０】

【化１６１】



【０８４１】

工程１：フェニル　５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメート（７６１ｍｇ、４３％）は、実施例７０工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例７０工程１で使用した３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－アミンの代わりに実施例１００工程２の３－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－５－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８４２】

工程２：フェニル　５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメート（２５８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）（本実施例工程１）及びＮ^{β}－トリチル－３，３’－ビピリジン－６，６’－ジアミン（実施例４０工程２）（４２８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌溶液に、トリエチルアミン（１５０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及び触媒量のＤＭＡＰを添加した。反応溶液を５０℃で３日間撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水（１５ｍＬ）で処理し、濾過した。沈殿物を集め、１：３　ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色固体とし

て１－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（６’－（トリチルアミノ）－３，３’－ビピリジン－６－イル）尿素（３１６ｍｇ、５３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８４３】

工程３：１－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（６’－（トリチルアミノ）－３，３’－ビピリジン－６－イル）尿素（３１６ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）（工程２）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。溶離液として１０～８０％水及びアセトニトリル混合物（ジフェニルカラム）を使用するＨＰＬＣにより残留物を精製して、白色固体として１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素（１１７ｍｇ、６３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８４４】

工程４：６’－（３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）－３，３’－ビピリジン－６－アミニウム　メタンスルホナート（１５０．６ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程３の１－（６’－アミノ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素を使用して、白色固体として調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．４２（ｍ，２Ｈ），７．９４－８．１８（ｍ，３Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），２．３３（ｓ，２Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），０．９２－１．０１（ｍ，２Ｈ），０．８０－０．８９（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

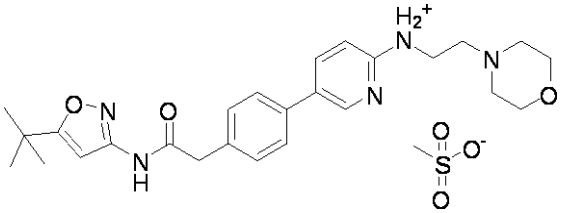
【０８４５】

実施例１０５

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８４６】

【化１６２】



【０８４７】

工程１：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（８０ｍｇ、１７％）は、実施例８５工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンの代わりに実施例３６工程１の５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８４８】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミ

ニウム　メタンスルホナート（９７．２ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程１のＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２２（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．６９（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，６Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

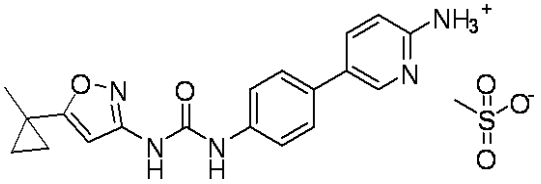
【０８４９】

実施例１０６

５－（４－（３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８５０】

【化１６３】



【０８５１】

工程１：１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素（６０ｍｇ、３４％）は、実施例３６工程４に記載の手順に従って、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに実施例１０４工程１のフェニル　５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８５２】

工程２：５－（４－（３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（７７．３ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程１の１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－３－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）尿素を使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．４５（ｍ，２Ｈ），８．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．５０－７．７８（ｍ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｓ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），０．７７－０．８７（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

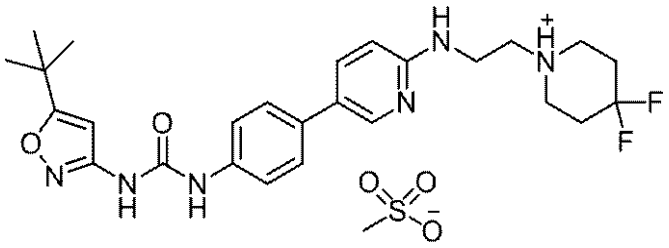
【０８５３】

実施例１０７

１－（２－（（５－（４－（３－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）エチル）－４，４－ジフルオロピペリジン－１－イウム　メタンスルホナートの調製

【０８５４】

【化１６４】



【０８５５】

工程１：５－ブロモ－Ｎ－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（１．４７ｇ、７６％）は、実施例８９工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用した２－メトキシエタンアミンの代わりに２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エタンアミンを使用して得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３２０，３２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８５６】

工程２：５－ブロモ－Ｎ－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（６００ｍｇ、１．８７５ｍｍｏｌ）（本実施例工程１）及びｔｅｒｔ－ブチル　４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニルカルバメート（４４４ｍｇ、１．８７５ｍｍｏｌ）のジオキサン（１２ｍＬ）溶液に、２Ｍ水性Na_2CO_3（２．３４ｍＬ、４．６８ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１０８ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアルゴンで十分に流し、１１０℃で一晩、油浴中で加熱した。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の形成が示された。室温まで冷却後、溶離液としてメタノールを使用して、セライトプラグを通して反応混合物を濾過した。次いで濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物を、ＤＣＭ及びメタノールで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（６－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニルカルバメート（３０７ｍｇ、３８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８５７】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（６－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニルカルバメート（３１０ｍｇ、０．７１７ｍｍｏｌ）（本実施例工程２）を、ジオキサン（８ｍＬ）中４Ｎ　ＨＣｌ溶液とともに１時間撹拌した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮して、５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリドを得、これを精製することなく次の工程で使用した。

【０８５８】

工程４：５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリド（２００ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）（本実施例工程３）のＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．３７８ｍＬ、２．７１５ｍｍｏｌ）を添加し、続いてフェニル　５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルカルバメート（１５４．８ｍｇ、０．５９７ｍｍｏｌ）（ＷＯ２００６／８２４０４Ａ１（２００６／０８／１０））及びＤＭＡＰ（１３．２ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の形成が示された。混合物をＥｔＯＡｃと水間で分配した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、ジクロロメタン及びメタノールで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾー

ル－３－イル）－３－（４－（６－（（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素（１２１ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．５０（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．５８（ｍ，４Ｈ），６．４３－６．６３（ｍ，３Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），１．８５－２．１１（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８５９】

工程５：１－（２－（（５－（４－（３－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）エチル）－４，４－ジフルオロピペリジン－１－イウム　メタンスルホナート（１２４．５１ｍｇ、９０％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程４の１－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（６－（（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）尿素を使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．５６（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．６３（ｍ，４Ｈ），７．１２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），３．６５（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．４０（ｂｒ　ｓ，５Ｈ），２．３７（ｓ，４Ｈ），２．３１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

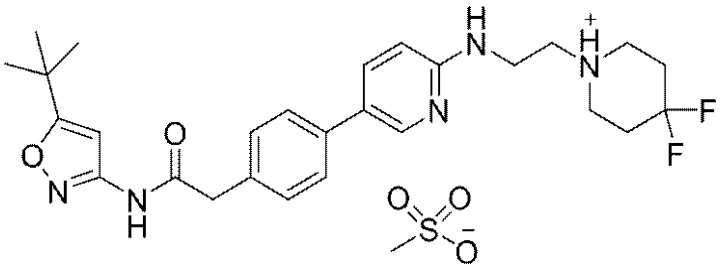
【０８６０】

実施例１０８

１－（２－（５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）－４，４－ジフルオロピペリジニウム　メタンスルホナートの調製

【０８６１】

【化１６５】



【０８６２】

工程１：１－（２－（５－（４－（カルボキシメチル）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）－４，４－ジフルオロピペリジニウム　アセテートは、実施例１０７工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１０７で使用したｔｅｒｔ－ブチル　４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニルカルバメートの代わりに２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）酢酸を使用して得た。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の形成が示された。溶離液としてメタノールを使用して、セライトプラグを通して混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、溶離液として水及びアセトニトリル１０～７５％混合物を使用し、固定相としてジフェニルカラムを使用するＨＰＬＣにより精製して、１－（２－（５－（４－（カルボキシメチル）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）－４，４－ジフルオロピペリジニウム　ア

セテート（５０ｍｇ、１８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８６３】

工程２：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（２０ｍｇ、１５％）は、実施例９１の工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９１で使用した２－（４－ブロモフェニル）酢酸の代わりに、本実施例工程１の１－（２－（５－（４－（カルボキシメチル）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）－４，４－ジフルオロピペリジニウム　アセテートを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．４９－６．６３（ｍ，３Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，５Ｈ），１．８５－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８６４】

工程３：１－（２－（５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）－４，４－ジフルオロピペリジニウム　メタンスルホナート（２０．４８ｍｇ、８７％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程２のＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．５６－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．２０－３．５３（ｍ，８Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

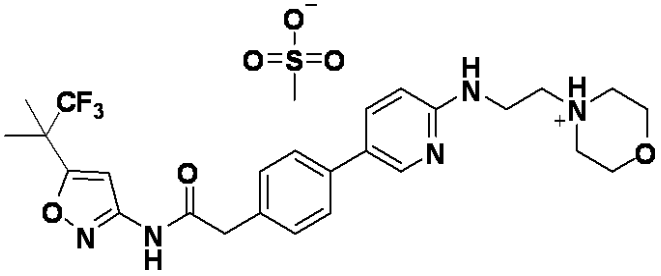
【０８６５】

実施例１０９

４－（２－（５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナートの調製

【０８６６】

【化１６６】



【０８６７】

工程１：２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（０．６７ｇ、４５％）は、実施例８５工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ｔｅｒ

ｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンの代わりに、実施例３５工程１の５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），１．５３（ｓ，６Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８６８】

工程２：マイクロ波反応バイアルに、２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（本実施例工程１）（３５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミン（実施例９６）（３４３ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、２Ｍ水性炭酸ナトリウム（１．２０ｍＬ、２．４０ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９２．４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルをアルゴンでパージし、密閉し、１１０℃で４時間加熱した。濾紙を通して反応混合物を濾過して固体不純物を除去し、次いで濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）間で分配し、水層を分離し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、淡褐色固体として２－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１８０ｍｇ、４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３８（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．４７－６．６３（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），３．５４－３．６４（ｍ，４Ｈ），３．３４－３．４８（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．４７（ｍ，４Ｈ），１．５３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８６９】

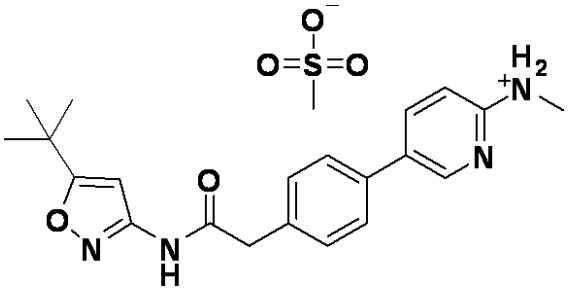
工程３：２－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（本実施例）（１８０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びメタンスルホン酸（３３．５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）混合物を６０℃で２時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した。水を添加し、混合物を凍結し、凍結乾燥して、淡褐色固体として４－（２－（５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチル）モルホリン－４－イウム　メタンスルホナート（２００ｍｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．５９－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．４７（ｍ，６Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８７０】

実施例１１０

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－メチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８７１】
【化１６７】

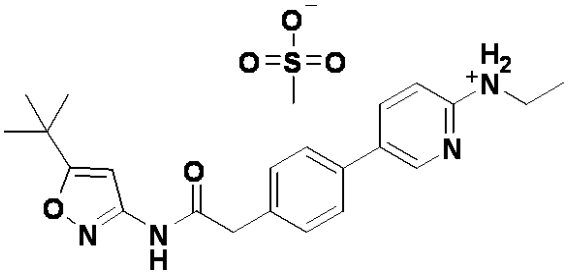


【０８７２】
工程１：マイクロ波反応バイアルに、Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（実施例８５工程１）（３５０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミン（２５６ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、２Ｍ水性炭酸ナトリウム（１．３７ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物（７４．３ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルをアルゴンでパージし、密閉し、マイクロ波反応装置中で１５０℃、１５分間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）間で分配し、水層を分離し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～７０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、オフホワイト色固体としてＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（１６５ｍｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８７３】
工程２：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（本実施例工程１）（１６５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びメタンスルホン酸（４３．６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）混合物を６０℃で２時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した。水を添加し、混合物を凍結し、凍結乾燥して、オフホワイト色固体として５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－メチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１８５ｍｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．２３（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８７４】
実施例１１１
５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－エチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

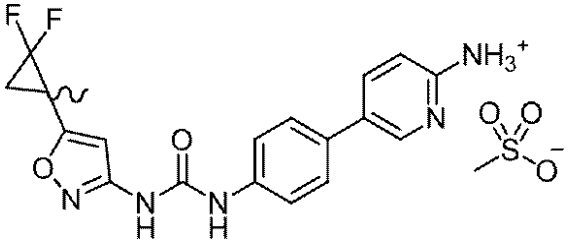
【０８７５】
【化１６８】



【０８７６】
５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－Ｎ－エチルピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１４０ｍｇ、３３％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－Ｎ－エチルピリジン－２－アミンを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２３（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，９．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），３．３６－３．４２（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ），１．１９－１．２６（ｍ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８７７】
実施例１１２
５－（４－（３－（５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８７８】
【化１６９】



【０８７９】
工程１：４－クロロフェニル　（５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）カルバメート（１１５ｍｇ、４１％）は、実施例３２工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３２で使用した３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－アミンの代わりに実施例１０２工程１の５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミンを使用し、実施例３２で使用したフェニルカルボノクロリダートの代わりに４－クロロフェニルカルボノクロリダートを使用して調製した。

【０８８０】
工程２：５－（４－（３－（５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（６８ｍｇ、４０％）は、実施例３６工程４に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに本実施例工程１の４－クロロ

フェニル （５－（２，２－ジフルオロ－１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）カルバメートを使用し、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリドの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４４（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝１．９，９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．００（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．４５－７．６９（ｍ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝５．４，８．２，１３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７０－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

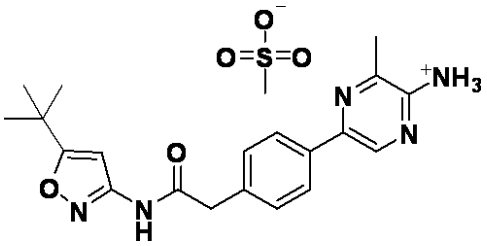
【０８８１】

実施例１１３

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－メチルピラジン－２－アミニウム メタンスルホナートの調製

【０８８２】

【化１７０】



【０８８３】

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－メチルピラジン－２－アミニウム メタンスルホナート（１４８ｍｇ、４９％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－３－メチルピラジン－２－アミンを使用して、淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

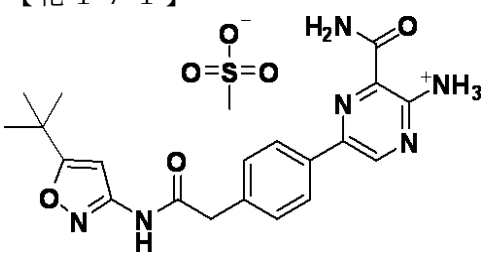
【０８８４】

実施例１１４

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－カルバモイルピラジン－２－アミニウム メタンスルホナートの調製

【０８８５】

【化１７１】



【０８８６】

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－カルバモイルピラジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（７３ｍｇ、１７％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－３－メチルピラジン－２－アミンを使用して、茶色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

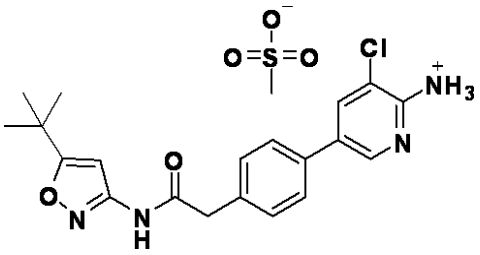
【０８８７】

実施例１１５

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－クロロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８８８】

【化１７２】



【０８８９】

工程１：５－ブロモ－３－クロロピリジン－２－アミン（８２４ｍｇ、５１％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに３－クロロピリジン－２－アミンを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０７，２０９及び２１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９０】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－クロロピラジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１００ｍｇ、２７％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－３－クロロピリジン－２－アミンを使用して、桃色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

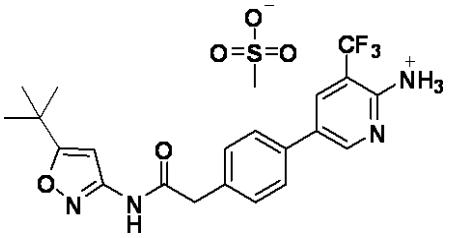
【０８９１】

実施例１１６

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０８９２】

【化１７３】



【０８９３】

工程１：５－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（７６６ｍｇ、５２％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２４１及び２４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９４】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１５０ｍｇ、２７％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミンを使用して、橙－桃色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．４７（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

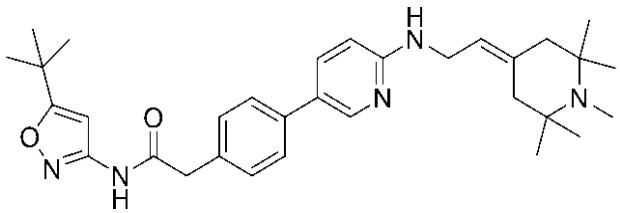
【０８９５】

実施例１１７

Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イリデン）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの調製

【０８９６】

【化１７４】



【０８９７】

工程１：５－ブロモ－Ｎ－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イリデン）エチル）ピリジン－２－アミン（２７０ｍｇ、７５％）は、実施例８９工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用した２－メトキシエタンアミンの代わりに２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イリデン）エタンアミン（Ｋ．Ｒ．Ｄａｈｎｋｅ，ｅｔ．ａｌ．ＵＳ２００８／０３０６０８２，２００８）を使用して得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３２０，３２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９８】

工程２：４－（２－（５－（４－（カルボキシメチル）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチリデン）－１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジニウム　アセテート（７０ｍｇ、２４％）は、実施例１０７工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１０７で使用したｔｅｒｔ－ブチル　４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３

，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニルカルバメートの代わりに２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）酢酸を使用し、実施例１０７で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程１の５－ブロモ－Ｎ－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イリデン）エチル）ピリジン－２－アミンを使用して得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９９】

工程３：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イリデン）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（１４ｍｇ、１６％）は、実施例９１工程２に記載した手順と類似の手順を使用して、実施例９１で使用した２－（４－ブロモフェニル）酢酸の代わりに本実施例工程２の４－（２－（５－（４－（カルボキシメチル）フェニル）ピリジン－２－イルアミノ）エチリデン）－１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジニウム　アセテートを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４８－６．６１（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），２．１０－２．２２（ｍ，５Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．１８－１．３７（ｍ，９Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

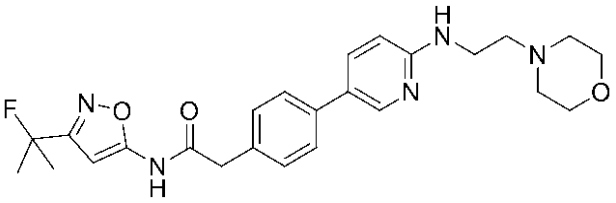
【０９００】

実施例１１８

Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの調製

【０９０１】

【化１７５】



【０９０２】

工程１：Ｎ－（２－モルホリノエチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．８１ｇ、７１％）は、実施例７７工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例７７で使用した５－ブロモピリミジン－２－アミンの代わりに実施例７工程１の５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンを使用して、茶色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０３】

工程２：Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（６－（２－モルホリノエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（９．８ｍｇ、１．８％）は、実施例４０工程２に記載の手順に従って、実施例４０で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程１のＮ－（２－モルホリノエチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例４０で使用した５－ブロモ－Ｎ－トリチル

プリジン（ｐｒｙｄｉｎ）－２－アミンの代わりに実施例１０１工程１の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドを使用して、固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．４９－６．６４（ｍ，２Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），３．５４－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｂｒ，４Ｈ），２．４２（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．７３（ｍ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

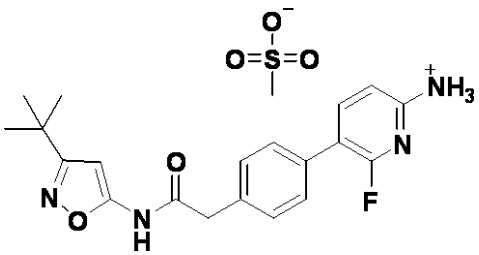
【０９０４】

実施例１１９

５－（４－（２－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－フルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９０５】

【化１７６】



【０９０６】

工程１：Ｎ－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（１２６ｍｇ、１２％）は、実施例８５工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンの代わりに３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－アミンを使用して、薄黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０７】

工程２：５－（４－（２－（３－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－５－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－フルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１９ｍｇ、３６％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに実施例９５の５－ブロモ－６－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、粘着性の赤色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．７９（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝１．８、８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

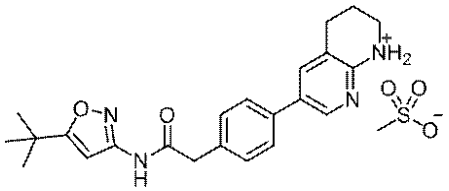
【０９０８】

実施例１２０

６－（４－（２－（（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－１－イウム　メタンスルホナートの調製

【０９０９】

【化１７７】



【０９１０】

６－（４－（２－（（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－１－イウム　メタンスルホナート（２２２ｍｇ、５８％）は、実施例８３工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりにＮ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用し、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに６－ヨード－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２３（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．４５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．７４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

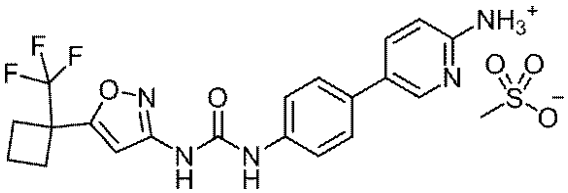
【０９１１】

実施例１２１

５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９１２】

【化１７８】



【０９１３】

工程１：５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－アミン（１．９ｇ、９０％）は、実施例９８工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９８で使用したベンジル　３－メチルオキセタン－３－カルボキシレートの代わりにエチル　１－（トリフルオロメチル）シクロブタンカルボキシレートを使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１４】

工程２：４－クロロフェニル　（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）カルバメート（２５２ｍｇ、７２％）は、実施例３２工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３２で使用した３－（２－フルオロプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－アミンの代わりに本実施例工程１の５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－アミンを使用し、実施例３２で使用したフェニルカルボノクロリダートの代わりに４－クロロフェニルカルボノクロリダートを使用して調製した。

【０９１５】

工程３：５－（４－（３－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１３５ｍｇ、４０％）は、実施例３６工程４に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例３６で使用したフェニル　５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルカルバメートの代わりに本実施例工程２の４－クロロフェニル　（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）カルバメートを使用し、実施例３６で使用した５－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンヒドロクロリドの代わりに５－（４－アミノフェニル）ピリジン－２－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５６（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝２．１，９．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５１－７．７１（ｍ，４Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１２（ｓ，１Ｈ），３．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．５３－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．９３－２．１８（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

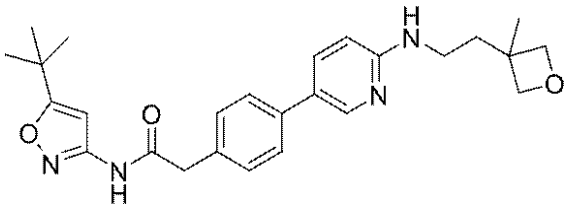
【０９１６】

実施例１２２

Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの調製

【０９１７】

【化１７９】



【０９１８】

工程１：３－（ブロモメチル）－３－メチルオキセタン（５００ｍｇ、３．０２９ｍｍｏｌ）のエタノール（８ｍＬ）撹拌溶液に、シアン化ナトリウム（１７０ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で一晩加熱した。溶離液としてジクロロメタンを使用して、セライトプラグを通して反応混合物を濾過した。減圧下で濾液を溶媒留去して、２－（３－メチルオキセタン－３－イル）アセトニトリル（３３５ｍｇ、９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．３９－４．６０（ｍ，４Ｈ），２．７３（ｓ，２Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）。

【０９１９】

工程２：２－（３－メチルオキセタン－３－イル）アセトニトリル（３２０ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）の、メタノール（１０ｍＬ）中７Ｎアンモニア撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（６４ｍｇ）及びPtO_2（６４ｍｇ）を添加した。５０Ｐｓｉ、H_2雰囲気下で反応混合物を一晩撹拌した。セライトプラグを通して反応混合物を濾過し、減圧下で濾液を溶媒留去した。粗生成物を次の工程で使用した。

【０９２０】

工程３：５－ブロモ－Ｎ－（２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（８３ｍｇ、１８％）は、実施例８９工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用した２－メトキシエタンアミンの代わりに本実施例工程２の２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エタンアミンを使用して得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７１，２７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２１】

工程４：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６

－（２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド（３．４８ｍｇ、８％）は、実施例１０７工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１０７で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程２の５－ブロモ－Ｎ－（２－（３－メチルオキセタン－３－イル）エチル）ピリジン－２－アミンを使用し、実施例１０７で使用したｔｅｒｔ－ブチル　４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニルカルバメートの代わりに実施例８５工程１のＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ），１．０７（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

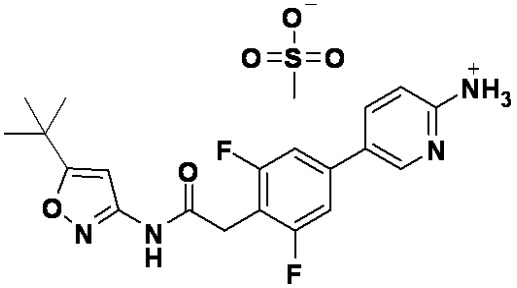
【０９２２】

実施例１２３

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）－３，５－ジフルオロフェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９２３】

【化１８０】



【０９２４】

工程１：２－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（２．９ｇ、５２％）は、実施例８５工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）酢酸の代わりに２－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）酢酸（Ｃｒｏｗｌｅｙ，Ｐａｔｒｉｃｋ，Ｊｅｌｆ，ｅｔ　ａｌ．ＷＯ２００５／１２３６９８；２００５）を使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３４（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７３及び３７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２５】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）－３，５－ジフルオロフェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１００ｍｇ、３６％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサ

ボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程１の２－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して、桃色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２６－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

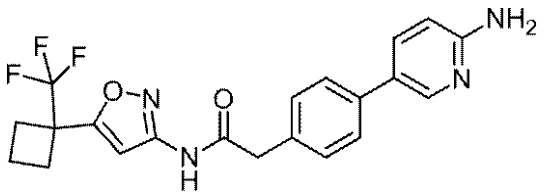
【０９２６】

実施例１２４

２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０９２７】

【化１８１】



【０９２８】

工程１：５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－アミン（８８５ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ）（実施例１２１工程１）の１０ｍＬ ＤＭＦ撹拌溶液に、２－（４－ブロモフェニル）酢酸（１．１１ｇ、５．２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．１２ｇ、５．６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１．４９ｍＬ、８．６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、得られた混合物を６０℃で１時間加熱した。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の存在が示された。室温まで冷却後、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$ ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～３５％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、オイルとして２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１７５ｍｇ、１０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４０３，４０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２９】

工程２：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（４．３ｍｇ、２．４％）は、実施例８３工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに本実施例工程１の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．１１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．１８－２．８１（ｍ，４Ｈ），１．７８－２．１６（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９３０】

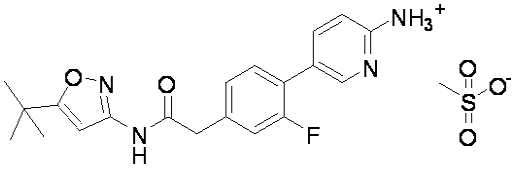
実施例１２５

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オ

キソエチル）－２－フルオロフェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９３１】

【化１８２】



【０９３２】

工程１：Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アセトアミド（１．３ｇ、５０％）は、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した２－（４－ブロモフェニル）酢酸の代わりに２－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）酢酸を使用して、白色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９３３】

工程２：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１６１ｍｇ、１０％）は、実施例７１工程２に記載の手順に従って、実施例７１で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－クロロフェニル）プロパンアミドの代わりに本実施例工程１のＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アセトアミドを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９３４】

工程３：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－フルオロフェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（２０３．８ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに、本実施例工程２の２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して、白色固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２５（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

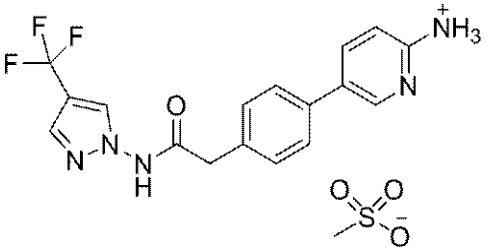
【０９３５】

実施例１２６

５－（４－（２－オキソ－２－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

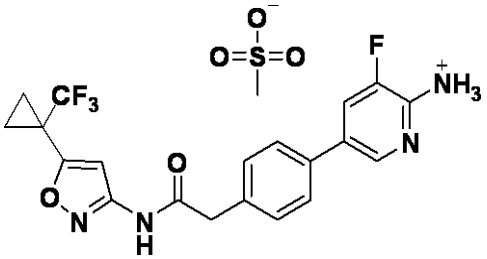
【０９３６】

【化１８３】



【０９３７】
工程１：４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾールと４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－アミン（１：１混合物）は、実施例９１工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９１で使用した３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾールを使用して得た。
【０９３８】
工程２：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド（２８２ｍｇ、２４％）は、実施例９１工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９１で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－アミン及び３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－アミンの混合物の代わりに、本実施例工程１の４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－アミン及び４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾールの混合物を使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．２２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ）。
【０９３９】
工程３：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド（１４５ｍｇ、４９％）は、実施例１０７工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１０７で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程２の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミドを使用し、実施例１０７で使用したｔｅｒｔ－ブチル　４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニルカルバメートの代わりに５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．４６（ｍ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０９４０】
工程４：５－（４－（２－オキソ－２－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１７２ｍｇ、９７％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程３の２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミドを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３８－１４．０２（ｍ，１Ｈ），１２．２４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．３４（ｍ，２Ｈ），７．８１－８．０３（ｍ，３Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０９４１】
実施例１２７
３－フルオロ－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９４２】
【化１８４】



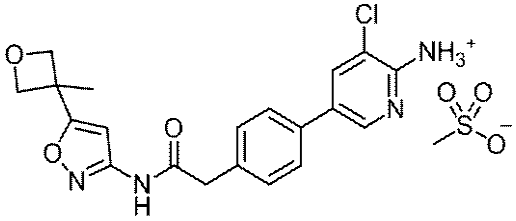
【０９４３】
工程１：２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（３．７ｇ、４５％）は、実施例８５工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンの代わりに５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミンを使用し、実施例８５で使用したＤＩＥＡの代わりにＴＥＡをそれぞれ使用して、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），１．５１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．４８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９４４】
工程２：３－フルオロ－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（９０ｍｇ、３８％）は、実施例１０９工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１０９で使用した２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの代わりに本実施例工程１の２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例１０９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに実施例９４の５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３９（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９４５】
実施例１２８
３－クロロ－５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９４６】

【化１８５】



【０９４７】

工程１：Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（７５０ｍｇ、４３％）は、実施例１２４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１２４で使用した５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－アミンの代わりに実施例９８工程３の５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－アミンを使用し、実施例１２４で使用した２－（４－ブロモフェニル）酢酸の代わりに２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）酢酸を使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９４８】

工程２：３－クロロ－５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（８０ｍｇ、３２％）は、実施例８３工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程１のＮ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用し、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに５－ブロモ－３－クロロピリジン－２－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９３（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

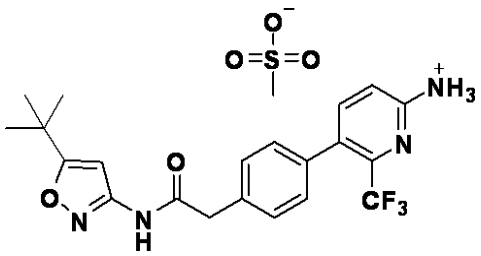
【０９４９】

実施例１２９

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９５０】

【化１８６】



【０９５１】

工程１：５－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（３５０ｍｇ

、４７％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミンを使用して、茶色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．７０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２４１及び２４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９５２】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１８０ｍｇ、４５％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミンを使用して、桃色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２４（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．２５（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

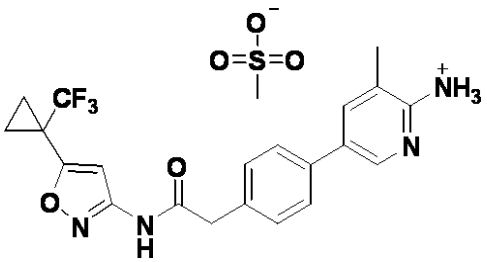
【０９５３】

実施例１３０

３－メチル－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９５４】

【化１８７】



【０９５５】

３－メチル－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（７５ｍｇ、２６％）は、実施例１０９工程２～３に記載した手順と類似の手順を使用して、実施例１０９で使用した２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの代わりに実施例１２７の２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例１０９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンをそれぞれ使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．４０（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

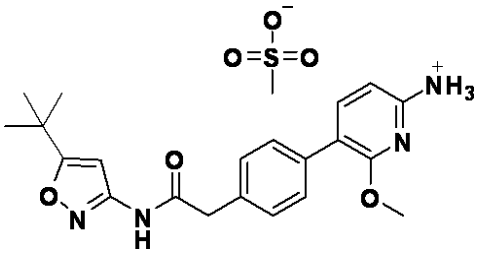
【０９５６】

実施例１３１

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－メトキシピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９５７】

【化１８８】



【０９５８】

工程１：５－ブロモ－６－メトキシピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、２３％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに６－メトキシピリジン－２－アミンを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０３及び２０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９５９】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－メトキシピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（７５ｍｇ、２０％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－６－メトキシピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３６－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．３３（ｍ，２Ｈ），６．５９－６．６９（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

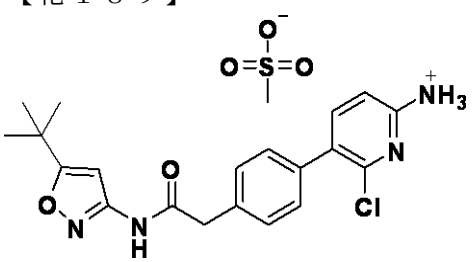
【０９６０】

実施例１３２

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－クロロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９６１】

【化１８９】



【０９６２】

工程１：５－ブロモ－６－クロロピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、３１％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに６－クロロピリジン－２－アミンを使用して、白色固

体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０７，２０９及び２１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９６３】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－クロロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（６５ｍｇ、５２％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－６－クロロピリジン－２－アミンを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２３（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，４Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

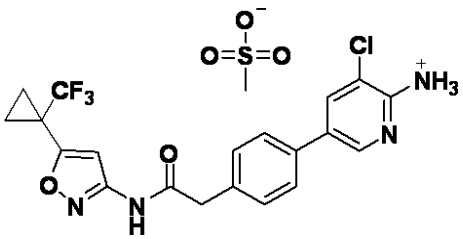
【０９６４】

実施例１３３

３－クロロ－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９６５】

【化１９０】



【０９６６】

３－クロロ－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（９５ｍｇ、３７％）は、実施例１０９工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１０９で使用した２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの代わりに実施例１２７の２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例１０９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに実施例１１５の５－ブロモ－３－クロロピリジン－２－アミンを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．４８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

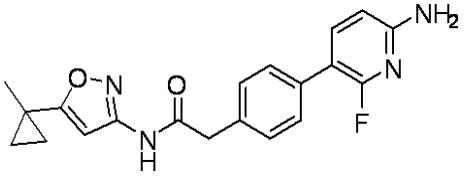
【０９６７】

実施例１３４

２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０９６８】

【化１９１】



【０９６９】

工程１：Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドは、実施例８５工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンの代わりに、実施例１００工程２の５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して、淡黄色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９７０】

工程２：２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１２ｍｇ、６％）は、実施例８５工程１に記載の手順に従って、実施例８５で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程１のＮ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用し、実施例８５で使用した５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－６－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．３、１０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．３７（ｍ，２Ｈ），６．３６－６．５４（ｍ，３Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），０．８６－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．７６－０．８５（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

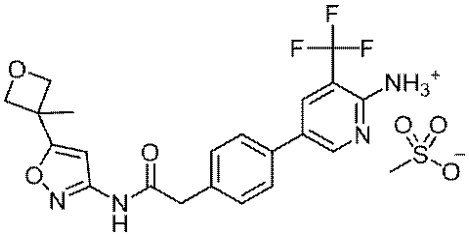
【０９７１】

実施例１３５

５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９７２】

【化１９２】



【０９７３】

５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（９０ｍｇ、３４％）は、実施例８３工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに実施例１２８工程１のＮ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾ

ール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用し、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに５－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９４（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．２９－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｓ，２Ｈ），１．０９－１．３１（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

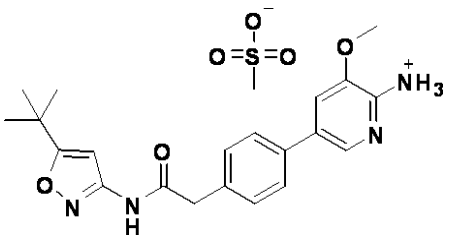
【０９７４】

実施例１３６

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－メトキシピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９７５】

【化１９３】



【０９７６】

工程１：５－ブロモ－３－メトキシピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、３１％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに３－メトキシピリジン－２－アミンを使用して、黄褐色（ｔａｎ）固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．７３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０３及び２０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９７７】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３－メトキシピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（８０ｍｇ、３２％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－３－メトキシピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２２（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

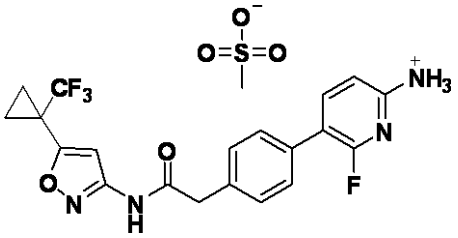
【０９７８】

実施例１３７

６－フルオロ－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９７９】

【化１９４】



【０９８０】

６－フルオロ－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（２８ｍｇ、１１％）は、実施例１０９工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１０９で使用した２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの代わりに実施例１２７の２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用し、実施例１０９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに実施例９５の５－ブロモ－６－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、粘着性（ｓｔｉｃｋｙ）の茶色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ１１．３８（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．３、１０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．３７（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝１．７、８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．４８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

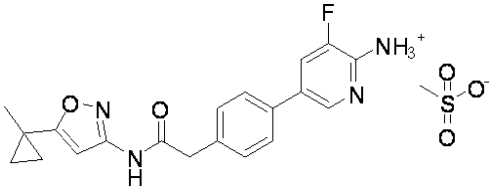
【０９８１】

実施例１３８

３－フルオロ－５－（４－（２－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９８２】

【化１９５】



【０９８３】

工程１：２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１５６ｍｇ、４５％）は、実施例８５工程１に記載の手順に従って、実施例８５で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに実施例１３４工程１のＮ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用し、実施例８５で使用した５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９８４】

工程２：３－フルオロ－５－（４－（２－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１９８ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順に従って、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程１の２－（４－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して、固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．７９（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．３６－６．５４（ｂｒ，２Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），０．８６－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．７７－０．８６（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

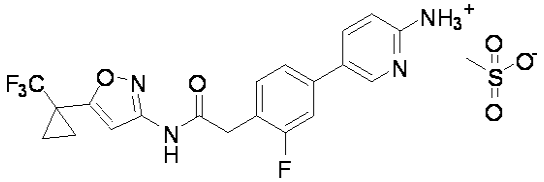
【０９８５】

実施例１３９

５－（３－フルオロ－４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【０９８６】

【化１９６】



【０９８７】

工程１：２－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドは、実施例１８工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１８で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンの代わりに実施例３３工程１の５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミンを使用し、実施例１８で使用した２－（４－ブロモフェニル）酢酸の代わりに２－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）酢酸を使用して、白色固体（４１０ｍｇ、７１％）として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９８８】

工程２：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１１２ｍｇ、２７％）は、実施例４０工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例４０で使用した５－ブロモ－Ｎ－トリチルプリジン（ｐｒｙｄｉｎ）－２－アミンの代わりに本実施例工程１の２－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して、固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９８９】

工程３：５－（３－フルオロ－４－（２－オキソ－２－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１３９ｍｇ、１００％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピ

リジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程２の２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して、固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２６－８．５１（ｍ，２Ｈ），８．０４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．３７－７．７１（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．３７－１．７０（ｍ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

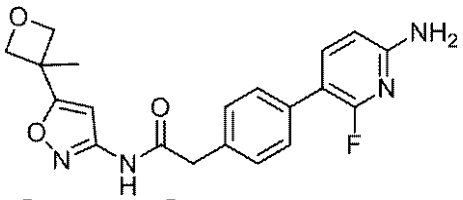
【０９９０】

実施例１４０

２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【０９９１】

【化１９７】



【０９９２】

２－（４－（６－アミノ－２－フルオロピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（６５ｍｇ、３５％）は、実施例８３工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに実施例１２８工程１のＮ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用し、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに５－ブロモ－６－フルオロピリジン－２－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５８－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．５２（ｍ，４Ｈ），６．３７－６．５４（ｍ，３Ｈ），６．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４２－４．５７（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．６０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

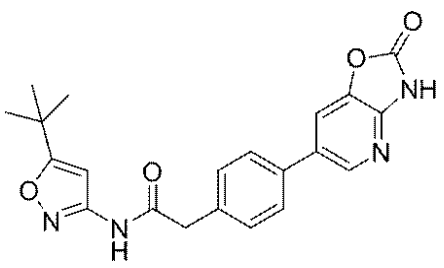
【０９９３】

実施例１４１

Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）アセトアミドの調製

【０９９４】

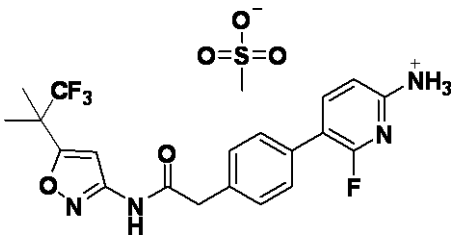
【化１９８】



【０９９５】
Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）アセトアミド（２．２９ｍｇ、２％）は、実施例９２工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９２で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルスルホニル）エチル）ピリジン－２－アミンの代わりに６－ブロモオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．５１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．２３（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），１．１４－１．３９（ｍ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９９６】
実施例１４２
６－フルオロ－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

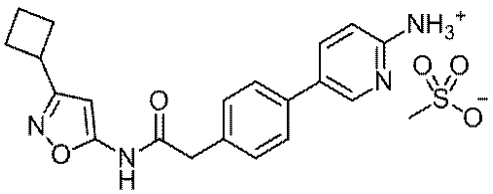
【０９９７】
【化１９９】



【０９９８】
６－フルオロ－５－（４－（２－オキソ－２－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イルアミノ）エチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（６０ｍｇ、１１％）は、実施例１０９工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１０９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに、実施例９５の５－ブロモ－６－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３８（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．４、１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．３９（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９９９】
実施例１４３
５－（４－（２－（（３－シクロブチルイソオキサゾール－５－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【１０００】
【化２００】



【１００１】
工程１：３－シクロブチルイソオキサゾール－５－アミン（２６７ｍｇ、５５％）は、実施例９８工程１～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９８で使用した３－

メチルオキセタン－３－カルボン酸の代わりにシクロブタンカルボン酸を使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１００２】

工程２：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－シクロブチルイソオキサゾール－５－イル）アセトアミド（１７５ｍｇ、２７％）は、実施例１２４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１２４で使用した５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－アミンの代わりに本実施例工程１の３－シクロブチルイソオキサゾール－５－アミンを使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３５，３３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１００３】

工程３：５－（４－（２－（（３－シクロブチルイソオキサゾール－５－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１００ｍｇ、４３％）は、実施例８３工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに、本実施例工程２の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－シクロブチルイソオキサゾール－５－イル）アセトアミドを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．８３（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．３１（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｂｒｓ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），３．４３－３．５８（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．７９－２．３２（ｍ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

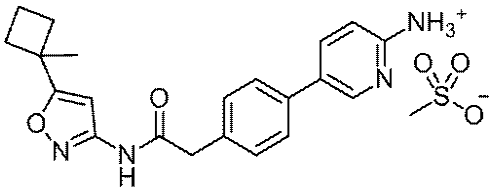
【１００４】

実施例１４４

５－（４－（２－（（５－（１－メチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【１００５】

【化２０１】



【１００６】

工程１：５－（１－メチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－アミン（２．１ｇ、５５％）は、実施例９８工程１～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９８で使用した３－メチルオキセタン－３－カルボン酸の代わりに１－メチルシクロブタンカルボン酸を使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１００７】

工程２：２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（３１２ｍｇ、６８％）は、実施例１２４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１２４で使用した５－（１－（トリフルオロメチル）シクロブチル）イソオキサゾール－３－アミンの代わりに本実施例工程１の５－（１－メチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して調製した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３４９，３５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１００８】

工程３：５－（４－（２－（（５－（１－メチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（２３５ｍｇ）は、実施例８３工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用し

て、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに本実施例工程２の２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（５－（１－メチルシクロブチル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．８５（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），２．２４－２．４３（ｍ，５Ｈ），１．７３－２．１１（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

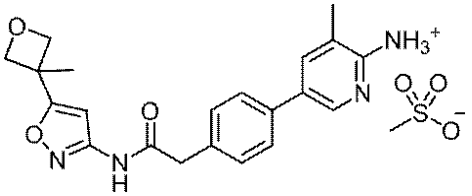
【１００９】

実施例１４５

３－メチル－５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【１０１０】

【化２０２】



【１０１１】

３－メチル－５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（８５ｍｇ、３４％）は、実施例８３工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに実施例１２８工程１のＮ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用し、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９６（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．３５（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－３．６６（ｍ，５Ｈ），２．４１（ｓ，２Ｈ），２．２７（ｓ，２Ｈ），１．６０（ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

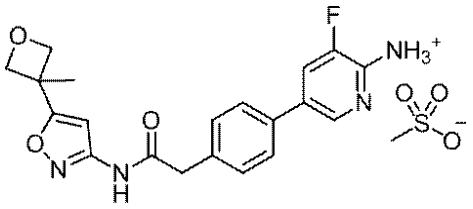
【１０１２】

実施例１４６

３－フルオロ－５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【１０１３】

【化２０３】



【１０１４】

３－フルオロ－５－（４－（２－（（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）アミノ）－２－オキソエチル）フェニル）ピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（１３０ｍｇ、５１％）は、実施例８３工程２～３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８３で使用した５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミンの代わりに実施例１２８工程１のＮ－（５－（３－メチルオキセタン－３－イル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用し、実施例８３で使用した２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－５－イル）アセトアミドの代わりに５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－アミンを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），２．４１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．３９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

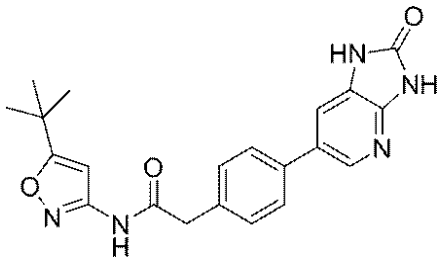
【１０１５】

実施例１４７

Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）アセトアミド

【１０１６】

【化２０４】



【１０１７】

Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）フェニル）アセトアミド（４．６２ｍｇ、５％）は、実施例９２工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９２で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルスルホニル）エチル）ピリジン－２－アミンの代わりに６－ブロモ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．４９（ｍ，３Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

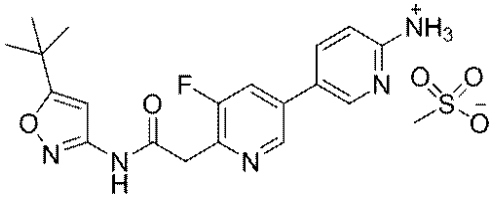
【１０１８】

実施例１４８

６’－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）－５’－フルオロ－３，３’－ビピリジン－６－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【１０１９】

【化２０５】



【１０２０】

工程１：０℃でのｔｅｒｔ－ブチル　メチルマロネート（８９８ｍｇ、５．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、２４７．２ｍｇ、６．１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０分間撹拌した。次いで反応混合物を０℃まで冷却し、５－ブロモ－２，３－ジフルオロピリジン（１．０ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）を添加した。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の形成が示された。混合物をＥｔＯＡｃと水間で分配し、有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、１－ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル　２－（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）マロネートを得、これを精製することなく、次の工程で使用した。

【１０２１】

工程２：１－ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル　２－（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）マロネート（２．４８ｇ、７．１２ｍｍｏｌ）（本実施例工程１）のＴＦＡ（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）混合物溶液を、室温で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、生成物の形成が示された。減圧下で溶媒を留去して、５－ブロモ－３－フルオロ－２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジニウム　２，２，２－トリフルオロアセテートを得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２４８，２５０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０２２】

工程３：０℃での５－ブロモ－３－フルオロ－２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジニウム　２，２，２－トリフルオロアセテート（３００ｍｇ、１．２０９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、水性１Ｍ　ＮａＯＨ（２．４１ｍＬ、２．４１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、残留物を水に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌで酸性化した。得られた混合物をＤＣＭ及びメタノールの混合物で抽出して、２－（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）酢酸（２３５ｍｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．７３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．５，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２３４，２３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０２３】

工程４：２－（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１５０ｍｇ、４４％）は、実施例９１工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９１で使用した３－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール及び５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－１－アミンの代わりに５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．７，９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５６，３５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０２４】

工程５：２－（６’－アミノ－５－フルオロ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－Ｎ

－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（２９ｍｇ、１９％）は、実施例８９工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用した５－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミンの代わりに本実施例工程４の２－（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２８（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝１．７、１１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝２．４、８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４８－６．６１（ｍ，２Ｈ），６．２７（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１０２５】

工程６：６’－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）－５’－フルオロ－３，３’－ビピリジン－６－アミニウム　メタンスルホナート（３０．８６ｍｇ、８６％）は、実施例８９工程３に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８９で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（６－（２－メトキシエチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程５の２－（６’－アミノ－５－フルオロ－３，３’－ビピリジン－６－イル）－Ｎ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）アセトアミドを使用して得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３２（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．５１（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝１．５，１０．７Ｈｚ，３Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

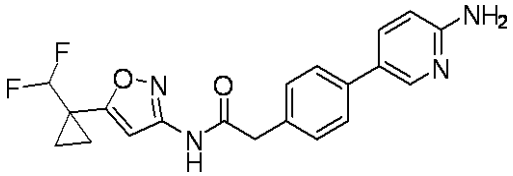
【１０２６】

実施例１４９

２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミドの調製

【１０２７】

【化２０６】



【１０２８】

工程１：エチル　１－ホルミルシクロプロパンカルボキシレート（Ｓｕｎ，Ｄ．ｅｔａｌ．Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　ａｎｄ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，２００９，ｖｏｌ．１９，ｐ．１５２２－１５２７）（１．１ｇ、７．７５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、ジエチルアミノサルファー（ｆｕｌｆｕｒ）トリフルオリド（２．５ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温まで温め、室温で一晩撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、氷片（３０ｇ）を用いて慎重にクエンチした。水層を分離し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和水性ＮａＨＣＯ$_{3}$及びブラインで連続して洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。１：２　ＤＣＭ／ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製して、無色オイルとしてエチル　１－（ジフルオロメチル）シクロプロパンカルボキシレート（７００ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ６．２１－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１５－１．４８（ｍ，７Ｈ）。

【１０２９】

工程２：ＮａＨ（２６６ｍｇ、鉱油中６０％分散物、６．６ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（

２０ｍＬ）撹拌懸濁液を、７５℃まで加熱した。この懸濁液に、エチル　１－（ジフルオロメチル）シクロプロパンカルボキシレート（７００ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ）（本実施例工程１）と乾燥アセトニトリル（２５７ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）との混合物を１５分間にわたって滴下した。得られた懸濁液を７０℃で２時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を水（６０ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた混合物をジエチルエーテル（２×３０ｍＬ）で抽出した。水層を分離し、水性２Ｎ塩酸を用いてｐＨを約２に酸性化し、ジエチルエーテル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色オイルとして３－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－３－オキソプロパンニトリル（ｎｉｔｒｉｌｅａｓ）（４３０ｍｇ、６３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ６．１８－６．７３（ｍ，１Ｈ），５．４６－５．９９（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），１．５０－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．４６（ｍ，３Ｈ）。

【１０３０】

工程３：５－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミン（２００ｍｇ、４２％）は、実施例１００工程２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１００で使用した３－（１－メチルシクロプロピル）－３－オキソプロパンニトリルの代わりに本実施例工程２の３－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－３－オキソプロパンニトリルを使用して、黄色オイルとして合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ５．６９－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），０．９１－１．５１（ｍ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０３１】

工程４：Ｎ－（５－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（１７０ｍｇ、３５％）は、実施例８５工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例８５で使用した５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－アミンの代わりに本実施例工程３の５－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－アミンを使用して、淡黄色固体として合成した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０３２】

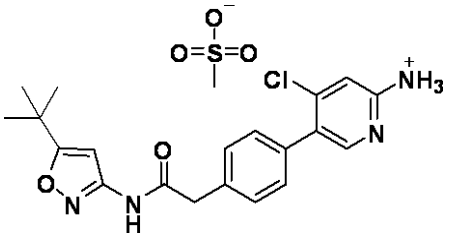
工程５：２－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（５－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）アセトアミド（１８ｍｇ、１４％）は、実施例８５工程２に記載の手順に従って、実施例８５で使用したＮ－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドの代わりに本実施例工程４のＮ－（５－（１－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミドを使用し、実施例８５で使用した５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモピリジン－２－アミンを使用して、固体として合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９２（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，２Ｈ），５．９１－６．１７（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，４Ｈ），１．１１－１．３６（ｍ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０３３】

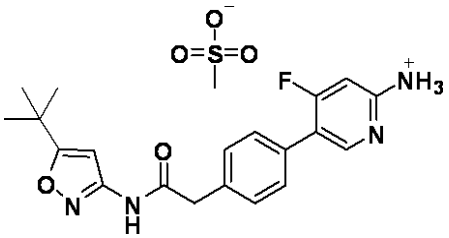
実施例１５０

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－４－クロロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【１０３４】
【化２０７】



【１０３５】
工程１：５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－アミン（１．９７ｇ、６１％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに４－クロロピリジン－２－アミンを使用して、薄黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．１９（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０７，２０９及び２１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【１０３６】
工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－４－クロロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（８９ｍｇ、４８％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－４－クロロピリジン－２－アミンを使用して、桃色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【１０３７】
実施例１５１
５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－４－フルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製
【１０３８】
【化２０８】



【１０３９】
工程１：５－ブロモ－４－フルオロピリジン－２－アミン（３１７ｍｇ、３７％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに４－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、薄橙色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０５－７．０８（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１９１及び１９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【１０４０】
工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－４－フルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（４７ｍｇ、２６％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代

わりに５－ブロモ－４－フルオロピリジン－２－アミンを使用して、桃色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２７（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝２．７，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．５５（ｍ，４Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

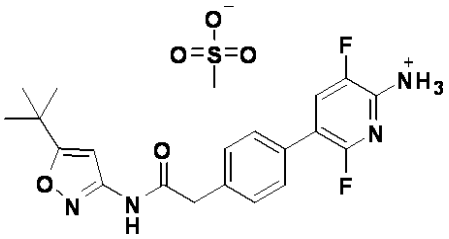
【１０４１】

実施例１５２

５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３，６－ジフルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナートの調製

【１０４２】

【化２０９】



【１０４３】

工程１：５－ブロモ－３，６－ジフルオロピリジン－２－アミン（５５０ｍｇ、８６％）は、実施例９４工程１に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例９４で使用した３－フルオロピリジン－２－アミンの代わりに３，６－ジフルオロピリジン－２－アミン（Ｇｕｄｍｕｎｄｓｓｏｎ，Ｋｒｉｓｔｊａｎ，ｅｔ　ａｌ．ＷＯ２００７／８７５４９；２００７）を使用して、薄橙色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４５－７．５３（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２０９及び２１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１０４４】

工程２：５－（４－（２－（５－ｔｅｒｔ－ブチルイソオキサゾール－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－３，６－ジフルオロピリジン－２－アミニウム　メタンスルホナート（７０ｍｇ、３７％）は、実施例１１０工程１～２に記載の手順と類似の手順を使用して、実施例１１０で使用した５－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－３，６－ジフルオロピリジン－２－アミンを使用して、オフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２１（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１０４５】

実施例１５３～１９１

以下の追加の実施例は、上記手順で記載した方法と類似の方法により調製した。ＨＰＬＣ保持時間は、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｚｏｒｂａｘ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　Ｐｌｕｓ　Ｃ１８カラム、１５０×２．０ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３．５μｍを備える島津ＬＣＭＳ－２０１０　ＥＶを使用して、室温で流速０．５ｍＬ／分で操作して記録した。バッファー系は、（Ａ）０．０５％水性ＨＯＡｃ及び（Ｂ）０．０５％ＨＯＡｃ／ＣＨ$_{3}$ＣＮであって、以下の勾配に従って溶離する：

ｔ＝０分、１０％Ｂ

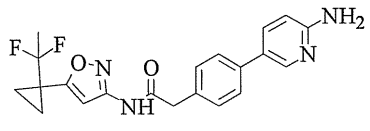
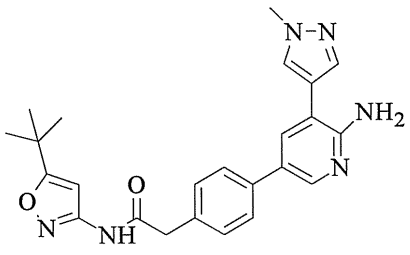
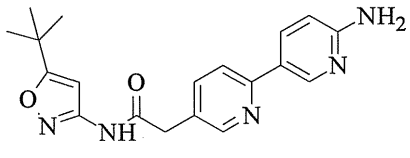
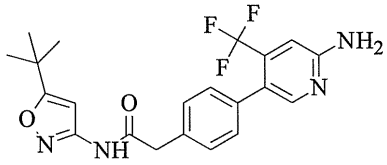
ｔ＝１２分、９５％Ｂ

ｔ＝１４分、９５％Ｂ

ｔ＝１５分、１０％Ｂ。

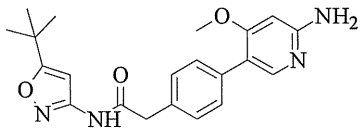
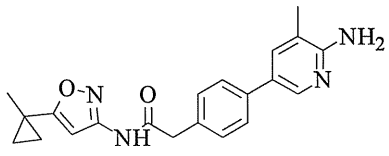
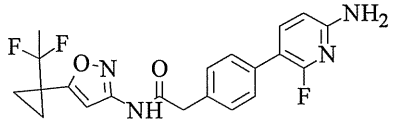
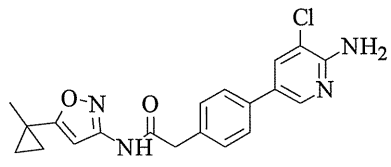
【１０４６】
【表２－１】

表１

実施例	構造	HPLC 保持時間	m/z
153		4.42	399 (M+H)+
154		4.61	431 (M+H)+
155		3.48	352 (M+H)+
156		7.66	419 (M+H)+

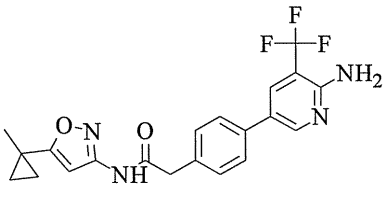
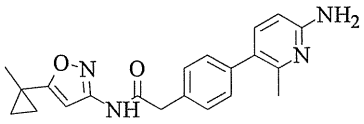
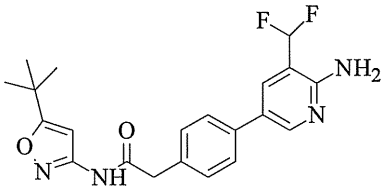
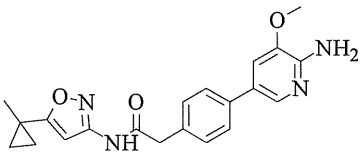
【１０４７】

【表２－２】

実施例	構造	HPLC 保持時間	m/z
157		3.89	381 (M+H)+
158		3.78	363 (M+H)+
159		7.38	417 (M+H)+
160		6.88	383 (M+H)+

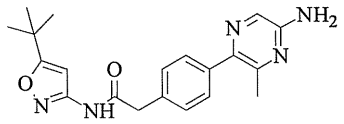
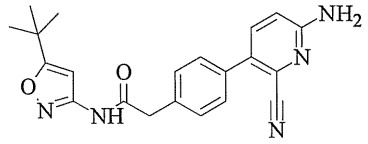
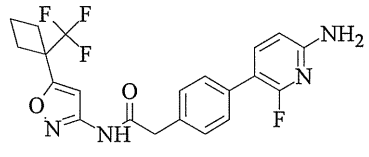
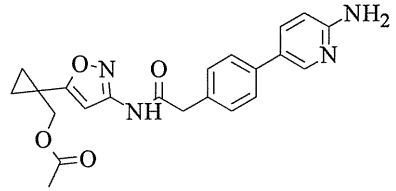
【１０４８】

【表２－３】

実施例	構造	HPLC 保持時間	m/z
161		7.65	417 (M+H)+
162		3.68	363 (M+H)+
163		7.06	401 (M+H)+
164		4.13	379 (M+H)+

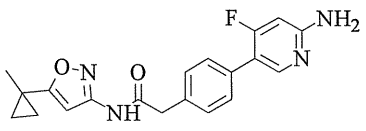
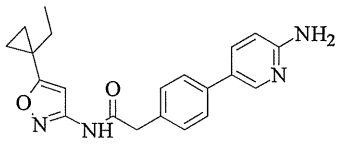
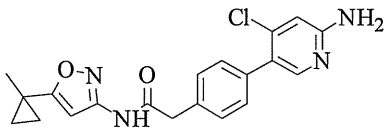
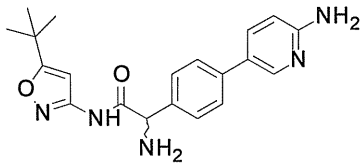
【１０４９】

【表２－４】

実施例	構造	HPLC 保持時間	m/z
165		6.08	366 (M+H)+
166		7.22	376 (M+H)+
167		8.06	435 (M+H)+
169		3.5	407 (M+H)+

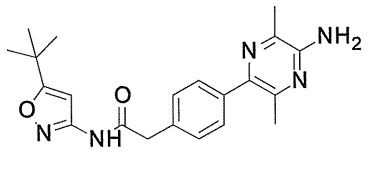
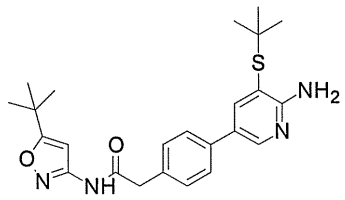
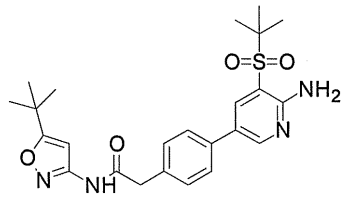
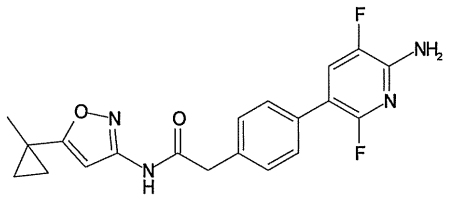
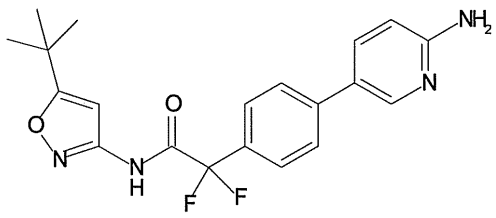
【１０５０】

【表２－５】

実施例	構造	HPLC 保持時間	m/z
170		6.44	367 (M+H)+
171		4.36	363 (M+H)+
172		5.54	383 (M+H)+
173		1.69	366 (M+H)+

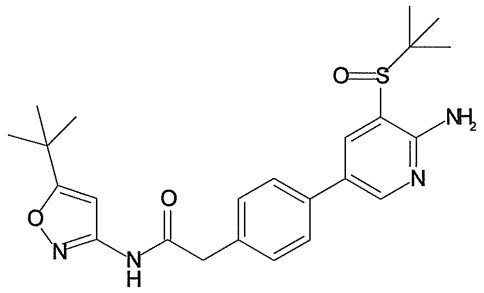
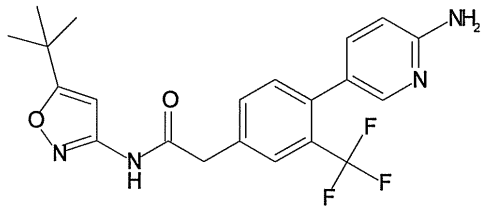
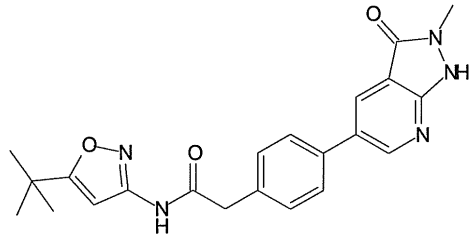
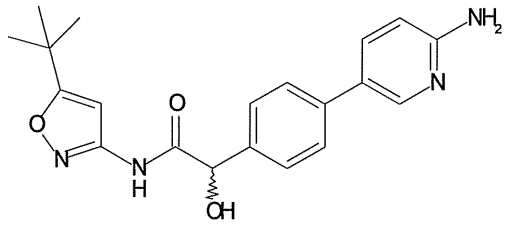
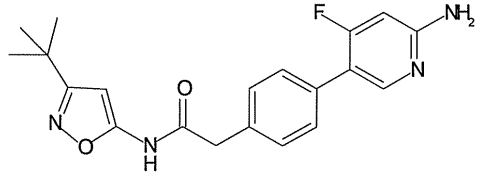
【１０５１】

【表２－６】

実施例	構造	HPLC 保持時間	m/z
174		6.19	380 (M+H)+
175		8.09	439 (M+H)+
176		8.07	471 (M+H)+
177		7.4	385 (M + H)$^+$
178		5,1	387 (M + H)+

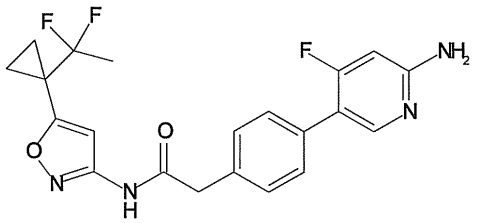
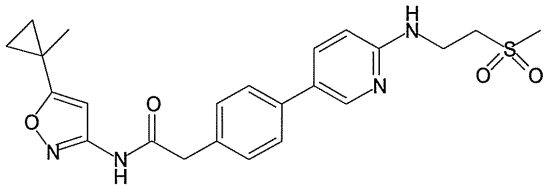
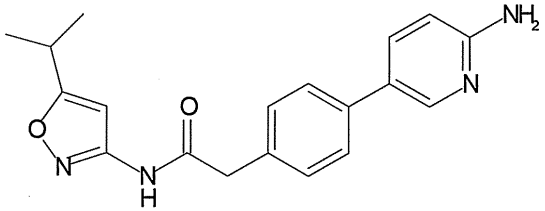
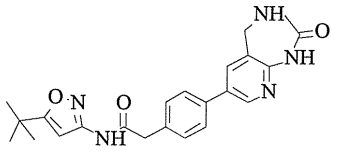
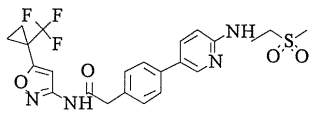
【１０５２】

【表２－７】

実施例	構造	HPLC 保持時間	m/z
179		7.1	455 (M + H)+
180		4.9	419 (M + H)+
181		5.5	406 (M + H)+
182		3.3	367 (M + H)+
183		6.8	369 (M + H)+

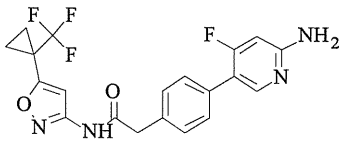
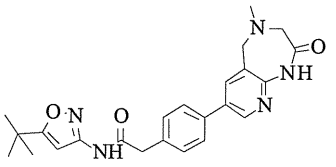
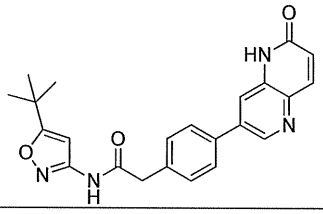
【１０５３】

【表２－８】

実施例	構造	HPLC 保持時間	m/z
184		7.1	417 (M + H)+
185		4.9	455 (M + H)+
186		3.8	337 (M + H)+
187		4.2	420 (M + H)+
188		5.6	509 (M + H)+

【１０５４】

【表２－９】

実施例	構造	HPLC保持時間	m/z
189		7.15	421 (M + H)+
190		4.8	434 (M + H)+
191		5.97	403 (M + H)+

【１０５５】

実施例１９２：

Ｍ－ＮＦＳ－６０細胞増殖アッセイ

本明細書で開示する化合物を、Ｍ－ＮＦＳ－６０細胞増殖アッセイで試験し、ＣＳＦ１Ｒに対する細胞能を決定した。Ｍ－ＮＦＳ－６０は、マウス単球細胞であって、リガンドＭ－ＣＳＦとその受容体であるＣＳＦ１Ｒとの結合に依存して増殖する。ＣＳＦ１Ｒキナーゼ活性の阻害は、増殖を減少させ、かつ／又は細胞死をもたらすだろう。このアッセイは、生存細胞によるアラマーブルー試薬の還元を測定することにより、ＣＳＦ１Ｒ阻害剤としての化合物の能力を評価する。

【１０５６】

実験第１日目に、２０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を添加した１０％ＦＢＳ含有ＲＰＭＩ完全培地（Ｏｍｅｇａ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）中でＭ－ＮＦＳ－６０細胞を維持した。９６ウェルのＴＣ処理した平底プレートに、１ウェル当たり１００μＬの体積で、１０，０００細胞／ウェルで播種した。５％CO_2下、３７℃で細胞を一晩培養した。

【１０５７】

２日目に、ポジティブコントロールとして機能するコントロール参照化合物と平行して、ハーフログ間隔の９つの異なる濃度で化合物を細胞に添加した。ＤＭＳＯ最終濃度は、最終体積２００μＬについて０．５％とした。５％CO_2下、３７℃で７２時間、細胞とともに化合物をインキュベートした。

【１０５８】

実験５日目に、４０μＬのアラマーブルー試薬を各ウェルに添加し、３時間インキュベートした。アラマーブルー蛍光は、ＳｏｆｔＭａｘ　Ｐｒｏソフトウェアを使用して、５６０ｎｍ（励起）及び５９０ｎｍ（発光）で読み取った。２回の平均としてIC_{50}を得た。これは、コントロールと比較して、細胞増殖の５０％阻害を達成する試験化合物の濃度を表す。

【１０５９】

一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、約２０、１５、１０、５、１若しくは０．５μＭ以下のIC_{50}を有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、約１０００、５００、３００、１００、５０、４０、３０若しくは２０ｎＭ以下のIC_{50}を有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、約２００ｎＭ未満のIC_{50}を有することが見出された。

【１０６０】

実施例１９３：

ＭＶ４－１１細胞増殖アッセイ

本明細書で開示する化合物を、ＭＶ４－１１細胞増殖アッセイで試験し、Ｆｌｔ３に対する細胞能を決定した。ＭＶ４－１１細胞は、Ｆｌｔ３キナーゼの膜近傍ドメイン（ｊｕｘｔａｍｅｍｂｒａｎｅ　ｄｏｍａｉｎ）内にＩＴＤ変異を有し、これがキナーゼを構成的に活性なものにする。ＭＶ４－１１細胞の増殖及び／又は生存は、Ｆｌｔ３阻害剤の存在下では大きく減少する。このアッセイは、生存細胞による、アラマーブルー試薬の還元を測定することにより、Ｆｌｔ３阻害剤としての化合物の能力を測定する。

【１０６１】

５％CO_2下、３７℃、インキュベーター中において、１０％ＦＢＳ含有Ｉｓｃｏｖｅ培地（Ｃｅｌｇｒｏ）中のＭＶ４－１１細胞を増殖した。１ｅ５～８ｅ５細胞／ｍＬの間で細胞密度を保った。

【１０６２】

実験１日目に、細胞を回収し、４℃、５分間、５００ｇで遠心し、上清を吸引し、０．５％ＦＢＳ含有Ｉｓｃｏｖｅ培地中に細胞を再懸濁した。細胞の最大生存率を達成するため、細胞密度を７．５ｅ５で維持した。再懸濁した細胞を５％CO_2中３７℃で一晩インキュベートした。

【１０６３】

実験２日目に、０．５％ＦＢＳ含有Ｉｓｃｏｖｅ培地を使用して、細胞を６．４ｅ５／ｍＬに希釈した。１００μＬの細胞懸濁液（６４，０００細胞）を、９６ウェルＴＣ処理プレートの各ウェルに分配（ａｌｉｑｕｏｔｅｄ）した。ポジティブコントロールとして機能するコントロール参照化合物と平行して、ハーフログ間隔の９つの異なる濃度で、化合物を添加した。ＤＭＳＯ最終濃度は、０．５％とし、最終体積は２００μＬとした。次いで、５％CO_2下、３７℃で３日間、細胞をインキュベートした。

【１０６４】

実験５日目に、４０μＬのアラマーブルー試薬を各ウェルに添加し、混合物を３時間インキュベートした。アラマーブルー蛍光は、ＳｏｆｔＭａｘ　Ｐｒｏソフトウェアを使用して、５６０ｎｍ（励起）及び５９０ｎｍ（発光）で読み取った。２回の平均としてIC_{50}を得た。これは、ネガティブコントロールと比較して、細胞増殖の５０％阻害を達成する試験化合物の濃度を表す。

【１０６５】

一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、約２０、１５、１０、５、１若しくは０．５μＭ以下のIC_{50}を有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、約１０００、５００、３００、１００、５０、４０、３０若しくは２０ｎＭ以下のIC_{50}活性を有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、約２００ｎＭ未満のIC_{50}活性を有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、表２及び３で示すようなIC_{50}を有する。

【１０６６】

実施例１９４

キナーゼパネルに対する化合物の選択性スコア及び結合定数（K_d）を測定するための競合結合アッセイ

本明細書で使用する競合結合アッセイは、Ｆａｂｉａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　２００５，２３，３２９－３３６に記載されるように開発し、確認し、かつ実施した。キナーゼは、Ｔ７ファージとの融合物として生産するか（Ｆａｂｉａｎ　ｅｔ　ａｌ．又はＷＯ０４／０１５１４２を参照されたい）、或いはキナーゼをＨＥＫ－２９３細胞中で発現させ、その後ＰＣＲ検出のためのＤＮＡでタグ化した（ＷＯ０８／００５３１０を参照されたい）。結合アッセイのために、ストレプトアビジンでコートした磁気ビーズをビオチン化アフィニティリガンドで室温で３０分間処理し、アフィニティ樹脂を作製した。リガンド結合（ｌｉｇａｎｄｅｄ）ビーズは、過剰なビオチンでブロックし、ブロッキングバッファー（ＳｅａＢｌｏｃｋ（Ｐｉｅｒｃｅ）、１％ＢＳＡ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０、１ｍＭ　ＤＴＴ）で洗浄して、非結合リガンドを除去し、非特異的結合を低下させた。１×結合バッファー（２０％ＳｅａＢｌｏｃｋ、０．１７×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０、６ｍＭ　ＤＴＴ）中でキナーゼ、リガンド結合アフィニティビーズ及び試験化合物を合わせて、結合反応をアセンブルした（ａｓｓｅｍｂｌｅｄ）。ＤＭＳＯ中１００×ストックとして試験化合物を調製し、水性環境に希釈した。１１個の連続３倍希釈を使用して、Ｋｄを測定した。ＤＭＳＯ又はコントロール化合物を、試験化合物を含まないコントロールアッセイに添加した。一次スクリーニングアッセイは、最終体積２０～４０μＬで、ポリプロピレン３８４ウェルプレートで実施し、Ｋｄ測定は、最終体積１３５μＬでポリスチレン９６ウェルプレートで実施した。アッセイプレートは、振とうさせながら、室温で１時間インキュベートして結合反応が平衡に達するようにし、アフィニティビーズを洗浄バッファー（１×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０）で十分に（ｅｘｔｅｎｓｉｖｅｌｙ）洗浄して、非結合タンパク質を除去した。次いで、ビーズを溶出バッファー（１×ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０、０．５μＭ非ビオチン化アフィニティリガンド）に再懸濁し、振とうさせながら室温で３０分間インキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度は、定量ＰＣＲにより測定した。

【１０６７】

選択性スコア（Ｓ１０）は、キナーゼパネルに対する化合物の選択性の定量的測定である。Ｓ１０は、１０未満のコントロール（ＤＭＳＯ）百分率を有することが見出されたキナーゼ数を個々の試験キナーゼ（突然変異体を除く）の総数で割ることにより、化合物について計算した。コントロール率（Ｐｅｒｃｅｎｔ　ｏｆ　ｃｏｎｔｒｏｌ；ＰＯＣ）は、試験化合物のシグナルからコントロール化合物のシグナル（ＰＯＣ＝０）を引き、その結果を、ＤＭＳＯシグナル（ＰＯＣ＝１００）からコントロール化合物のシグナルを引いたもので割ることにより計算する。本明細書で開示する化合物について、Ｓ１０スコアは、３５９又は３８６の異なるキナーゼのいずれかを含むキナーゼパネルにおいて、１０μＭ濃度で化合物を試験することにより得た。

【１０６８】

一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＣＳＦ－１Ｒキナーゼに対して約２０μＭ以下のＫｄを有することが見出された。一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＣＳＦ－１Ｒキナーゼに対して、約１０、５、３、１、０．５、０．１又は０．０１μＭ未満のＫｄを有することが見出された。一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＣＳＦ－１Ｒキナーゼに対して約１００、５０、１０、５、４、３、２又は１ｎＭ未満のＫｄを有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＣＳＦ－１Ｒキナーゼに対して、約１ｎＭ以下のＫｄを有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＣＳＦ－１Ｒキナーゼに対して、表２及び表３で示すようなＫｄを有する。

【１０６９】

一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＦＬＴ３キナーゼに対して約１０

００、５００、１００、５０、１０、５、４、３、２又は１ｎＭ未満のＫｄを有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＦＬＴ３キナーゼに対して約５、１若しくは０．５ｎＭ以下のＫｄを有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＦＬＴ３キナーゼに対して、表２及び表３で示すようなＫｄを有する。

【１０７０】

一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＫＩＴキナーゼに対して約１０００、５００、１００、５０、１０、５、４、３、２又は１ｎＭ未満のＫｄを有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＫＩＴキナーゼに対して約５、１若しくは０．５ｎＭ以下のＫｄを有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、ＫＩＴキナーゼに対して、表２及び表３で示すようなＫｄを有する。

【１０７１】

一実施態様において、本明細書で提供する化合物は、約０．３、０．２、０．１、０．０５、０．０１又は０．００５未満のＳ１０スコアを有することが見出された。別の実施態様において、本明細書で提供する化合物は、表２及び表３で示すよなＳ１０スコアを有する。

【１０７２】

表２及び表３において

ＦＬＴ３　Ｋｄ（ｎＭ）：Ａ≦１ｎＭ；１＜Ｂ≦１０ｎＭ；１０＜Ｃ≦１００ｎＭ

ＫＩＴ　Ｋｄ（ｎＭ）：Ａ≦１ｎＭ；１＜Ｂ≦１０ｎＭ；１０＜Ｃ≦１００ｎＭ

ＣＳＦ－１Ｒ　Ｋｄ（ｎＭ）：Ａ≦１０ｎＭ；１０＜Ｂ≦１００ｎＭ；１００＜Ｃ≦５００ｎＭ；ＮＤ＝データなし；及びＮＡ＝活性なし

ＦＬＴ３細胞増殖アッセイ（ＭＶ４－１１）IC_{50}（ｎＭ）：Ａ≦１ｎＭ；１＜Ｂ≦１０ｎＭ；１０＜Ｃ≦１００ｎＭ；１００＜Ｄ≦５００ｎＭ；ＮＤ＝データなし；及びＮＡ＝活性なし

Ｓスコア１０μＭ（３５９又は３８６パネル）：Ａ≦０．１；０．１＜Ｂ≦０．２ｎＭ；０．２＜Ｂ≦０．５ｎＭ；及びＮＤ＝データなし。

【１０７３】

【表３－１】
表２：

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
44	A	B	A	A	B	ND
45	A	A	A	NA	B	ND
45	A	A	A	B	B	ND
46	B	A	B	C	A	ND
47	B	B	B	C	A	ND
48	B	B	A	-	A	ND
49	A	A	A	A	B	ND
50	B	A	A	A	B	ND
1	A	A	A	A	A	A
2	A	B	A	A	B	ND
51	C	B	C	-	A	ND
3	A	A	A	A	A	ND
52	A	A	A	B	B	ND
53	A	A	A	B	B	ND
54	A	A	A	C	A	ND
55	B	A	A	D	A	ND
4	B	B	A	B	B	ND

【１０７４】

【表３－２】

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
5	A	B	A	A	B	ND
56	A	B	A	C	A	ND
6	B	B	B	B	A	ND
57	A	A	A	C	A	ND
58	A	A	A	B	B	ND
7	A	A	A	B	A	ND
8	B	B	A	NA	A	ND
9	B	B	A	C	A	ND
59	A	A	A	B	B	ND
10	B	B	A	D	A	ND
11	A	B	A	B	A	ND
12	B	B	A	B	A	ND
13	B	B	B	C	B	ND
60	A	B	A	C	B	ND
14	A	A	A	A	B	ND
15	B	B	B	C	B	ND
16	A	A	B	B	B	ND
17	A	A	A	B	A	ND

【表３－３】

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
18	A	B	A	A		A
18	B	B	A	A	A	ND
19	B	B	B	NA	A	ND
20	A	B	A	B	B	ND
21	A	A	A	B	B	ND
22	A	A	A	A	B	ND
23	A	B	A	C	A	ND
24	A	B	A	B	A	ND
61	A	A	A	C	A	ND
62	B	B	B	D	A	ND
63	A	A	A	C	B	ND
64	A	A	A	C	B	ND
65	A	A	A	C	B	ND
25	A	A	B	D	A	ND
26	A	A	A	D	A	ND
66	B	A	A	D	A	ND
67	B	A	B	C	A	ND
27	A	A	A	C	ND	ND

【１０７６】

【表３－４】

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
28	A	A	A	A	ND	ND
29	A	A	A	B	ND	ND
30	B	A	B	C	ND	ND
31	A	A	A	C	ND	ND
32	A	A	A	B	ND	ND
33	A	A	A	A	ND	ND
34	A	A	A	A	ND	ND
35	A	B	A	A	ND	ND
36	A	A	A	B	ND	ND
37	A	A	A	B	ND	ND
38	B	A	A	C	ND	ND
39	A	B	A	B	ND	ND
40	A	A	A	B	ND	ND
41	A	A	A	B	ND	ND
42	B	A	A	C	ND	ND
43	A	A	A	B	ND	ND
68	B	B	A	C	ND	ND
69	B	A	A	C	ND	ND

【１０７７】

【表３－５】

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
70	B	B	A	A	ND	ND
71	B	C	B	C	ND	ND
72	A	B	A	A	ND	ND
73	A	B	A	A	ND	A
73	A	B	A	A	ND	ND
74	A	B	A	A	ND	ND
75	A	B	A	A	ND	ND
76	A	A	A	B	ND	ND
77	A	B	A	B	ND	ND
78	A	B	A	A	ND	ND
78	A	B	A	-	ND	B
79	A	B	A	A	ND	ND
80	A	A	A	B	ND	ND
81	B	B	A	C	ND	ND
82	B	B	B	D	ND	ND
83	A	B	A	C	ND	ND
84	A	B	A	A	ND	ND
85	A	B	A	A	ND	ND

【１０７８】

【表３－６】

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
86	A	B	B	C	ND	ND
87	A	B	B	C	ND	ND
88	A	B	B	B	ND	ND
89	A	B	A	B	ND	ND
90	B	B	B	D	ND	ND
91	A	B	B	B	ND	A
92	A	B	A	B	ND	B
93	B	B	A	A	ND	C
94	B	B	A	A	ND	B
95	A	B	A	A	ND	A
96	A	A	A	B	ND	B
97	B	B	A	B	ND	A
98	B	B	A	C	ND	A
99	A	B	A	B	ND	A
100	A	A	A	B	ND	A
101	A	A	A	B	ND	A
102	A	B	A	A	ND	B
103	A	A	A	A	ND	A

【１０７９】

【表３－７】

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
104	A	A	A	C	ND	A
105	A	A	A	B	ND	B
106	A	A	A	B	ND	A
107	A	B	A	B	ND	A
108	A	B	A	B	ND	A
109	A	B	A	A	ND	B
110	A	B	A	A	ND	B
111	A	A	A	A	ND	A
112	A	B	A	B	ND	A
113	A	B	A	A	ND	B
114	A	A	A	A	ND	C
115	B	B	A	A	ND	B
116	A	B	A	A	ND	B
117	A	B	A	A	ND	B
118	A	A	A	C	ND	A
119	A	B	A	A	ND	A
120	A	B	A	B	ND	B
121	B	B	B	A	ND	A

【１０８０】

【表３－８】

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
122	B	C	C	C	ND	A
123	A	B	A	A	ND	B
124	A	B	A	A	ND	B
125	A	A	A	A	ND	A
126	A	B	B	C	ND	A
127	A	B	A	A	ND	B
128	A	B	A	B	ND	B
129	C	C	NA	D	ND	A
130	A	B	A	A	ND	A
131	B	C	NA	D	ND	A
132	A	B	A	B	ND	A
133	A	B	A	A	ND	B
134	A	A	A	B	ND	A
135	A	B	A	B	ND	B
136	A	B	A	A	ND	B
137	A	B	B	A	ND	A
138	A	A	A	A	ND	B
139	A	B	A	A	ND	B

【１０８１】

【表３－９】

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
140	A	B	A	C	ND	A
141	B	B	B	B	ND	B
142	A	B	A	A	ND	A
143	A	A	A	B	ND	A
144	A	A	A	A	ND	B
145	A	B	A	C	ND	A
146	A	A	A	B	ND	A
147	B	B	A	A	ND	B
148	A	A	A	B	ND	A
149	A	A	A	B	ND	B
150	A	B	A	B	ND	A
151	A	C	A	B	ND	B
152	A	B	A	A	ND	A
153	A	B	A	A	ND	B
154	A	B	B	B	ND	C
155	A	A	C	C	ND	A
156	A	B	B	C	ND	A
157	A	B	B	B	ND	A

【１０８２】

【表３－１０】

実施例	結合アッセイ：			細胞アッセイ：	キナーゼ選択性：S(10)-359パネル	キナーゼ選択性：S(10)-386パネル
	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF-1R Kd	MV4-11細胞増殖アッセイ：IC_{50}		
158	A	A	A	B	ND	A
159	B	B	A	A	ND	A
160	A	A	A	A	ND	B
161	A	B	A	A	ND	B
162	A	A	A	C	ND	A
163	A	B	A	A	ND	B
164	A	A	A	B	ND	B
165	A	B	B	C	ND	A
166	A	B	B	C	ND	A
167	A	B	A	A	ND	A
169	A	B	A	C	ND	ND
170	A	B	A	B	ND	ND
171	A	B	A	A	ND	ND
172	A	A	A	B	ND	ND
173	B	C	NA	D	ND	ND
174	A	B	C	C	ND	ND
175	B	C	C	C	ND	ND
176	A	B	NA	C	ND	ND

【１０８３】

【表４】
表３

実施例	結合アッセイ：FLT3 Kd	結合アッセイ：KIT Kd	結合アッセイ：CSF1R Kd	細胞アッセイ：MV4-11 細胞増殖アッセイ：IC_{50}
177	A	B	A	A
178	A	B	A	B
179	A	B	C	B
180	C	NA	NA	NA
181	B	C	B	B
182	B	B	B	B
183	A	B	A	A
184	A	B	A	A
185	A	A	A	B
186	A	A	A	A
187	A	B	B	C
188	ND	B	B	A
189	ND	B	A	A
190	B	B	C	C
191	ND	ND	ND	B

【１０８４】
上記実施態様は、単に例示であることを意図し、当業者ならば、通常の実験を使用して、具体的な化合物、物質及び手順の多数の等価物を認識するか、或いは確認できるであろう。このような全ての等価物は、請求する主題の範囲内であるとみなされ、添付の特許請求の範囲に包含される。
【１０８５】
当業者にはその変更は明らかであるので、添付の特許請求の範囲によってのみ特許請求する主題が限定されることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/045876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4353 A61K31/4375 A61K31/4427 A61K31/4439 A61K31/444
A61K31/501 A61K31/506 A61K31/5377 A61K31/5383 A61K31/553
C07D239/42 C07D403/04 C07D403/12 C07D413/12 C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GALSTUKHOVA N B ET AL: "Synthesis of thiourea derivatives. v. Arylthiocarbanilides", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY OF THE USSR, M A I K NAUKA - INTERPERIODICA, RU, vol. 3, 1 January 1967 (1967-01-01), pages 2084-2088, XP009140983, ISSN: 0022-3271 page 2084 - page 2087; compound IX and HCl salt thereof	1,10,13
X	US 4 657 906 A (EMMETT JOHN C [GB] ET AL) 14 April 1987 (1987-04-14) column 14 - column 18; examples 11, 24, 25	1,4,6,7, 9,10,13
X	DE 102 19 294 A1 (SCHERING AG [DE]) 13 November 2003 (2003-11-13) page 31; claims 1-15; compound 8.22	1,7,9, 13,17-25
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 November 2010	03/12/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sotoca Usina, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/045876

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/011285 A1 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; NISSAN CHEMICAL IND LTD [JP]; UMEMIYA HIROK) 22 January 2009 (2009-01-22) Intermediate 5 1-(4-{2-[2-(1, 3- dioxolane- 2 -yl)-2 -methyl propoxy] pyrimidine- 5 -yl} phenyl)-3-(2-methoxy- 5-methylphenyl) urea; page 89 Intermediate 5 1-(4-{6-[2-(1, 3- dioxolane- 2 -yl)-2 -methyl propoxy] pyridine- 3 -yl} phenyl)-3-(2-methoxy- 5-methylphenyl) urea; page 129	1,7,9, 10,13
X	WO 01/12189 A1 (PHARMACIA & UPJOHN SPA [IT]; UPJOHN CO [US]; PEVARELLO PAOLO [IT]; ORS) 22 February 2001 (2001-02-22) page 28 - page 29; claims 1-4, 14-20; compounds 490, 495, 501, 505, 520	1,2,7, 9-11,13, 17-25
X	WO 03/059903 A2 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; MAURER FRITZ [DE]; ERDELEN CHRISTOPH [DE];) 24 July 2003 (2003-07-24) page 52 - page 56; examples 3, 6, 13	1,7,10, 13
X	EP 0 096 517 A2 (SMITH KLINE FRENCH LAB [GB]) 21 December 1983 (1983-12-21) page 28; claims 12, 14; example 11	1,4,6,7, 10,13,17
X	US 2003/060455 A1 (MOSS NEIL [US] ET AL) 27 March 2003 (2003-03-27)	1,2, 4-11, 13-15, 17-25
Y	claim 1	3,12,16
X	WO 2008/124849 A2 (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; ARNOLD WILLIAM D [US]; BOUNAUD PIERRE [U) 16 October 2008 (2008-10-16)	1,2, 4-11, 13-15, 17-25
Y	Claim 1 Page 308 1st row 2nd compoundclaims 1, 3, 8, 9	3,12,16
X	WO 2007/111904 A2 (VERTEX PHARMA [US]; LAUFFER DAVID J [US]; DAVIES ROBERT J [US]; STAMOS) 4 October 2007 (2007-10-04) Compounds I-A-184, -259, -272, -273, -274, -275,-278, -279, -282, ; page 42 - page 52; claims 1-63	1,2,4, 7-11,13, 17-25

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/045876

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Fauci, A.;Braunwald, E.; Isselbacher, K.J.; Wilson, J.D.; Martin, J.B.; Kasper, D.L.; Hauser, S.L.; Longo, D.L.: "Harrison's Principles of Internal Medicine", 1998, McGraw-Hill, XP002609673, ISBN: 0070202915 page 1904, paragraph Epidemiology - page 1906	17-25

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/045876

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4657906	A	14-04-1987	NONE		
DE 10219294	A1	13-11-2003	NONE		
WO 2009011285	A1	22-01-2009	NONE		
WO 0112189	A1	22-02-2001	AR	026122 A1	29-01-2003
			AT	305782 T	15-10-2005
			AU	4971400 A	13-03-2001
			BG	106480 A	30-09-2002
			BR	0013143 A	11-06-2002
			CA	2383555 A1	22-02-2001
			CN	1373662 A	09-10-2002
			CZ	20020422 A3	13-11-2002
			DE	60023012 T2	20-07-2006
			DK	1202733 T3	31-10-2005
			EE	200200065 A	15-04-2003
			EP	1202733 A1	08-05-2002
			ES	2249270 T3	01-04-2006
			HR	20020128 A2	30-04-2003
			HU	0203542 A2	28-05-2003
			IS	6265 A	11-02-2002
			JP	2003507329 T	25-02-2003
			MA	25493 A1	01-07-2002
			MX	PA02001498 A	21-07-2003
			NO	20020684 A	03-04-2002
			NZ	517237 A	27-02-2004
			OA	12046 A	02-05-2006
			PL	353455 A1	17-11-2003
			SK	1812002 A3	04-02-2003
			US	7034049 B1	25-04-2006
			ZA	200201511 A	28-05-2003
WO 03059903	A2	24-07-2003	AU	2003235696 A1	30-07-2003
			DE	10201764 A1	31-07-2003
EP 0096517	A2	21-12-1983	AU	1527583 A	08-12-1983
			DK	247783 A	06-12-1983
			ES	8500244 A1	01-01-1985
			ES	8707507 A1	16-10-1987
			FI	831998 A	06-12-1983
			GR	79299 A1	22-10-1984
			NO	832016 A	06-12-1983
			PL	242354 A1	17-12-1984
			PT	76791 A	01-07-1983
			RO	86851 A1	20-05-1985
EP 0096517	A2		US	4514568 A	30-04-1985
			US	4556711 A	03-12-1985
			ZW	12783 A1	24-08-1983
US 2003060455	A1	27-03-2003	US	2007155724 A1	05-07-2007
WO 2008124849	A2	16-10-2008	EP	2134343 A2	23-12-2009
WO 2007111904	A2	04-10-2007	AR	060054 A1	21-05-2008
			AT	453635 T	15-01-2010
			AU	2007231577 A1	04-10-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/045876

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CA 2646701 A1	04-10-2007
		CL 7522007 A1	08-02-2008
		EP 2004625 A2	24-12-2008
		ES 2336625 T3	14-04-2010
		JP 2009533327 T	17-09-2009
		KR 20090007347 A	16-01-2009
		RU 2008141761 A	27-04-2010
		US 2007254868 A1	01-11-2007

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　7/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　37/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ　17/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ　25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ　3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ　5/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/14	
Ａ６１Ｐ　17/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ　1/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ　13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ　37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ　11/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/02	
Ａ６１Ｐ　19/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ　19/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/10	
Ａ６１Ｐ　11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ　31/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｋ　45/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ｃ０７Ｄ　413/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ　31/4439	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/12	ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ　498/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439	
Ａ６１Ｋ　31/5383	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	498/04	１１２Ｔ
Ａ６１Ｋ　31/5377	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5383	
Ｃ０７Ｄ　471/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ　31/4375	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１１４Ａ
Ｃ０７Ｄ　413/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375	
Ａ６１Ｋ　31/553	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/14	
Ａ６１Ｋ　31/4545	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	498/04	１１６
Ａ６１Ｋ　31/506	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/553	
Ｃ０７Ｄ　401/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545	
Ｃ０７Ｄ　401/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ　31/497	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/04	
Ａ６１Ｋ　31/437	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/12	
Ａ６１Ｋ　31/551	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497	
		Ｃ０７Ｄ	471/04	１０７Ｚ
		Ａ６１Ｋ	31/437	
		Ｃ０７Ｄ	471/04	１１３
		Ｃ０７Ｄ	471/04	１２１
		Ａ６１Ｋ	31/551	

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

(74)代理人 100122688
弁理士 山本 健二
(74)代理人 100117743
弁理士 村田 美由紀
(74)代理人 100163658
弁理士 小池 順造
(74)代理人 100174296
弁理士 當麻 博文
(72)発明者 アブラハム、サニー
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州、サン ディエゴ、ソレント バレー ブールバード ４２１５
(72)発明者 ホラディ、マーク、ダヴリュー.
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州、サン ディエゴ、ソレント バレー ブールバード ４２１５
(72)発明者 リュウ、ガン
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州、サン ディエゴ、ソレント バレー ブールバード ４２１５
(72)発明者 シゥ、シーミン
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州、サン ディエゴ、ソレント バレー ブールバード ４２１５

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC22 CC29 CC51 CC72 CC78 CC92
DD12 DD29 DD34 DD51 EE01
4C065 AA04 BB06 BB09 BB15 DD02 DD03 EE02 HH01 HH05 JJ01
JJ04 KK01 KK05 KK09 LL01 LL04 PP03 PP16 QQ04 QQ05
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE07 EE09 FF07 GG07 HH07 JJ03
UU01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA511 ZA681 ZA811 ZA891 ZA961 ZA971
ZB071 ZB081 ZB111 ZB131 ZB151 ZB261 ZB271 ZB351 ZC351 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC42 BC48 BC67 BC73 CB09 CB11
CB22 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA02
ZA34 ZA51 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11
ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB35 ZC20 ZC35