(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7336434号
(P7336434)

(45)発行日　令和5年8月31日(2023.8.31)

(24)登録日　令和5年8月23日(2023.8.23)

(51)国際特許分類

C07D 513/04 (2006.01)	C07D	513/04	CSP
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00	
A61P 35/02 (2006.01)	A61P	35/02	
A61P 27/02 (2006.01)	A61P	27/02	
A61P 1/04 (2006.01)	A61P	1/04	

FI

請求項の数　20　（全168頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-505412(P2020-505412)
(86)(22)出願日　平成30年7月2日(2018.7.2)
(65)公表番号　特表2020-528922(P2020-528922A)
(43)公表日　令和2年10月1日(2020.10.1)
(86)国際出願番号　PCT/EP2018/067797
(87)国際公開番号　WO2019/025099
(87)国際公開日　平成31年2月7日(2019.2.7)
審査請求日　令和3年7月1日(2021.7.1)
(31)優先権主張番号　17184272.7
(32)優先日　平成29年8月1日(2017.8.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　591032596
メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
Ｍｅｒｃｋ Ｐａｔｅｎｔ Ｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ ｍｉｔ ｂｅｓｃｈｒａｅｎｋｔｅｒ Ｈａｆｔｕｎｇ
ドイツ連邦共和国 デー－６４２９３ ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ ２５０
Ｆｒａｎｋｆｕｒｔｅｒ Ｓｔｒ． ２５０，Ｄ－６４２９３ Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｆｅｄｅｒａｌ Ｒｅｐｕｂｌｉｃ ｏｆ Ｇｅｒｍａｎｙ

(74)代理人　100102842
弁理士　葛和 清司

最終頁に続く

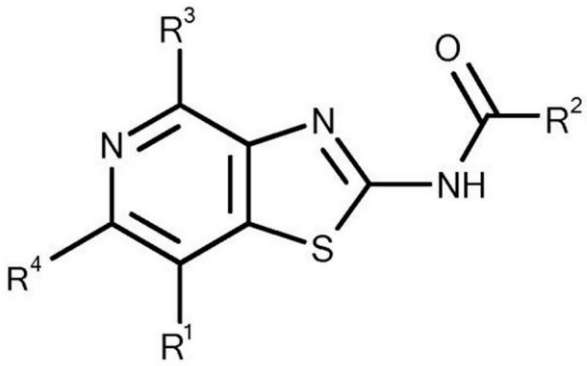
(54)【発明の名称】　アデノシン受容体アンタゴニストとしてのチアゾロピリジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式Ｉ、

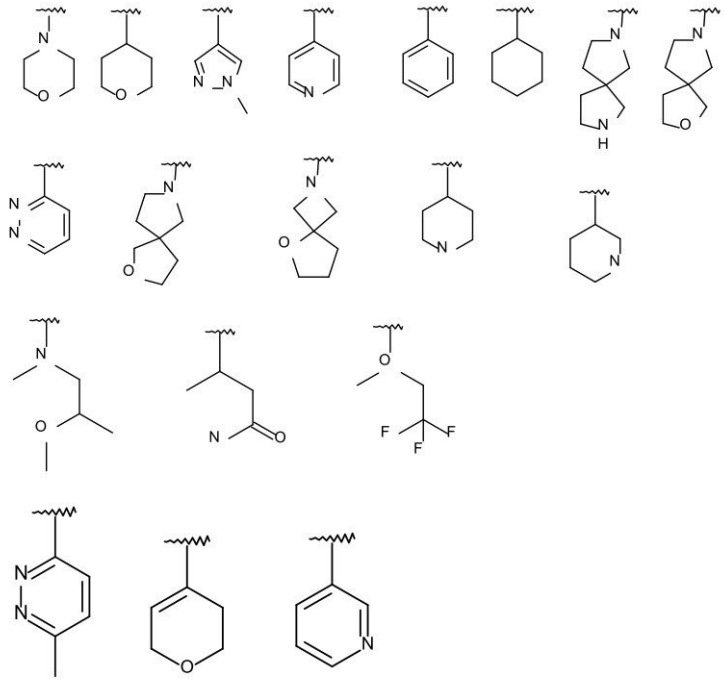
【化１】



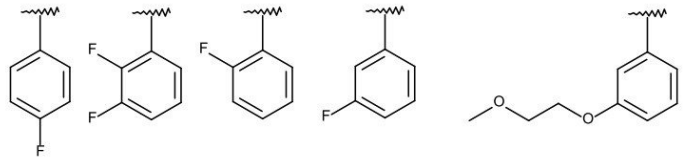
式中

Ｒ^{1}は、以下の構造体：

【化２】



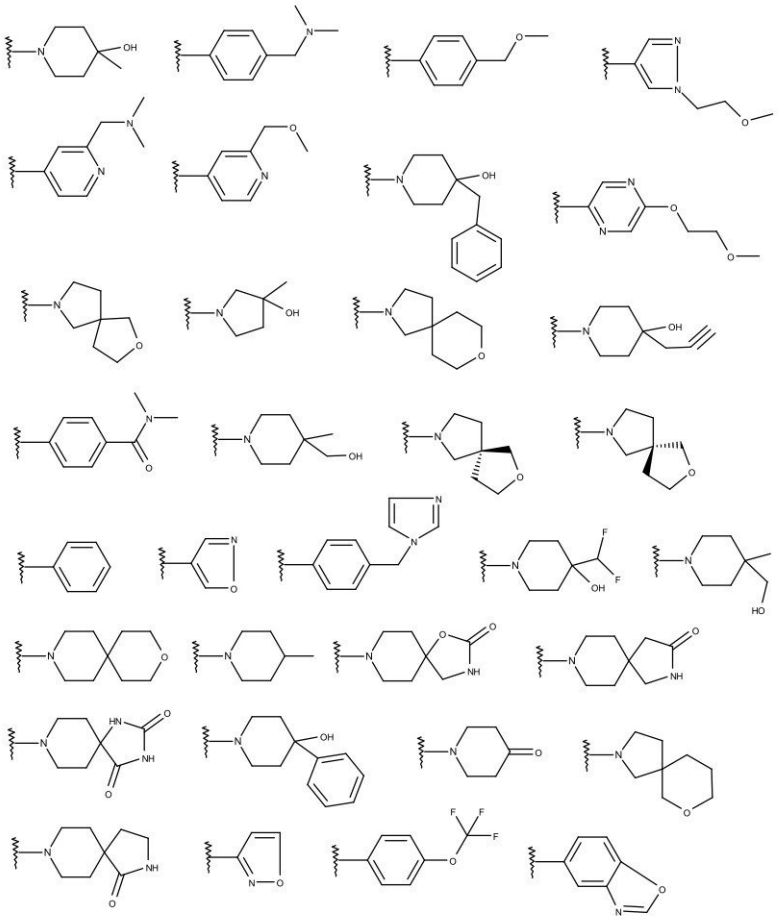
【化３】



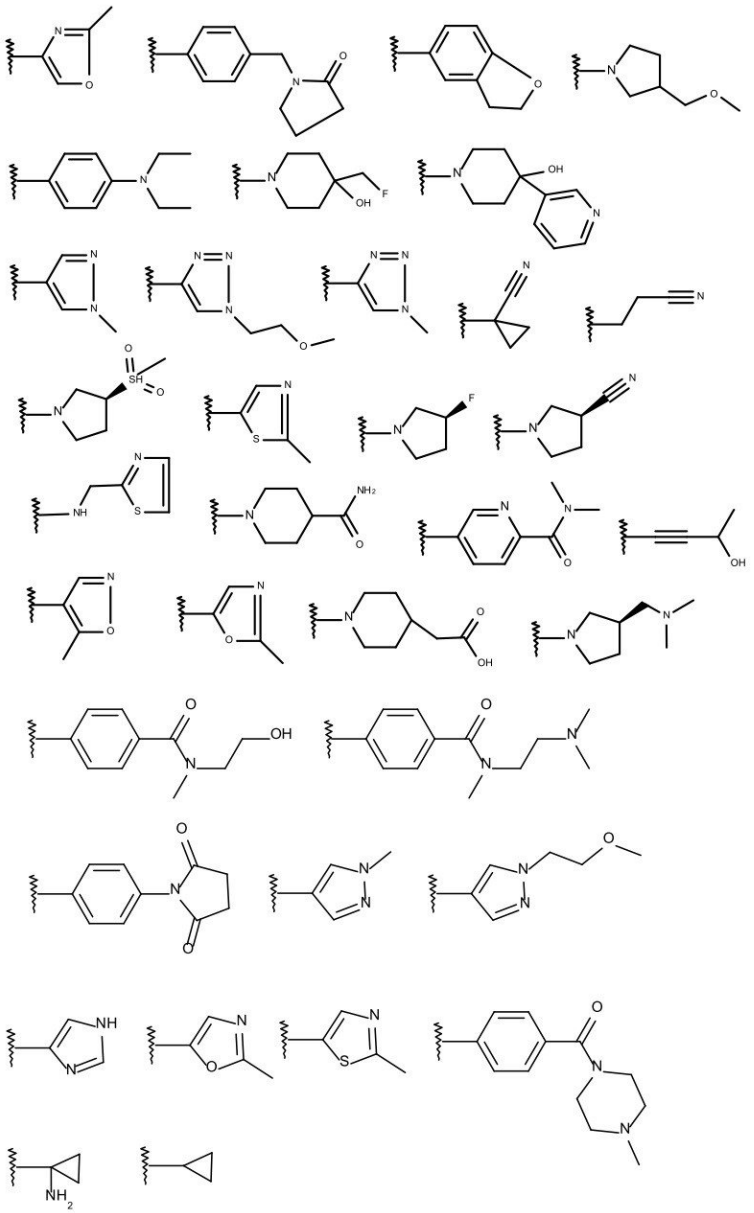
の１つであり、

R^2は、以下の構造体：

【化４】



【化５】

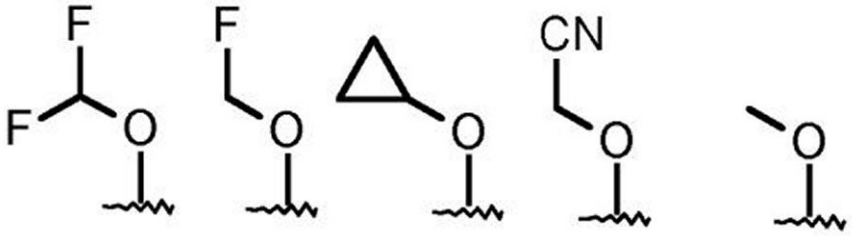


,

の１つであり、

R^3は、

【化６】



であり、

R^4は、Ｈ、Ｄ、メチル、エチル、Ｆ、Ｂｒ、またはＣｌであり、

Ｄは、重水素であり、

で表される化合物、ならびにその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項２】

R^1が、フェニル、メチルピラゾール、またはジヒドロピランであり、

R^2、R^3、およびR^4が、請求項１に開示されたとおりの意味を有する、

請求項１に記載の化合物、ならびにその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項３】

R^3が、ＯＭｅであり、

R^1、R^2、およびR^4が、請求項１に開示されたとおりの意味を有する、

請求項１に記載の化合物、ならびにその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項４】

R^1が、フェニル、メチルピラゾール、またはジヒドロピランであり、

R^3が、ＯＭｅであり、

R^2およびR^4が、請求項１に開示されたとおりの意味を有する、

請求項１に記載の化合物、ならびにその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項５】

R^4が、Ｈであり、

ここでR^1、R^2、およびR^3が、請求項１に開示されたとおりの意味を有する、

請求項１に記載の化合物、ならびにその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項６】

以下からなる群：

【表１】

1	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
2	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
3	４－メトキシメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
4	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
5	２－ジメチルアミノメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－イソニコチンアミド
6	２－メトキシメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－イソニコチンアミド
7	４－ベンジル－４－ヒドロキシ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]ピペリジン－１－カルボキサミド
8	Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－５－（２－メトキシエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド
9	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
10	３－ヒドロキシ－３－メチル－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
11	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
12	４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
13	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
14	４－メトキシメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド

【表２】

15	Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
16	４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
17	（５Ｓ）－Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－２－オキサ－７－アザスピロ[４．４]ノナン－７－カルボキサミド
18	（５Ｒ）－Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－２－オキサ－７－アザスピロ[４．４]ノナン－７－カルボキサミド
19	Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
20	４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イルアミン
21	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
22	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
23	４－メトキシメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
24	２－ジメチルアミノメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－イソニコチンアミド
25	２－ジメチルアミノメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－イソニコチンアミド
26	２－メトキシメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－イソニコチンアミド
27	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
28	２－メトキシメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－イソニコチンアミド
29	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
30	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【表３】

31	イソオキサゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
32	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－フルオロメトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
33	４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
34	７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
35	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
36	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（６－メチル－ピリダジン－３－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
37	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
38	４－ジフルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
39	４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
40	４－フルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
41	３－オキサ－９－アザ－スピロ[５．５]ウンデカン－９－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
42	４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
43	４－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
44	２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
45	３－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
46	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド

【表４】

47	４－メトキシメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
48	２，４－ジオキソ－１，３，８－トリアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
49	４’－ヒドロキシ－３’，４’，５’，６’－テトラヒドロ－２’Ｈ－[３，４’]ビピリジニル－１’－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
50	４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
51	１－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
52	７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
53	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
54	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
55	４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
56	イソオキサゾール－３－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
57	４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
58	Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
59	Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－４－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド
60	２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
61	ベンゾオキサゾール－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
62	Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド
63	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド

【表５】

64	３－メトキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
65	ピペリジン－１，４－ジカルボン酸４－アミド１－[（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド]
66	４－ジエチルアミノ－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
67	４－ジフルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
68	４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
69	４－フルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
70	３－オキサ－９－アザ－スピロ[５．５]ウンデカン－９－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
71	４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
72	４－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
73	２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
74	３－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
75	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
76	２，４－ジオキソ－１，３，８－トリアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸　[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
77	４’－ヒドロキシ－３’，４’，５’，６’－テトラヒドロ－２’Ｈ－[３，４’]ビピリジニル－１’－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【表６】

78	４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
79	１－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
80	７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
81	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
82	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
83	４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
84	イソオキサゾール－３－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
85	４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
86	Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
87	Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－４－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド
88	２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
89	ベンゾオキサゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
90	Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド
91	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
92	３－メトキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【表７】

93	ピペリジン－１，４－ジカルボン酸４－アミド１－{[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド}
94	４－ジエチルアミノ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
95	４－ジフルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
96	４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
97	４－フルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
98	３－オキサ－９－アザ－スピロ[５．５]ウンデカン－９－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
99	４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
100	４－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
101	２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
102	３－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
103	２，４－ジオキソ－１，３，８－トリアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
104	４’－ヒドロキシ－３’，４’，５’，６’－テトラヒドロ－２’Ｈ－[３，４’]ビピリジニル－１’－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
105	４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【表８】

106	１－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
107	７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
108	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
109	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
110	４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
111	イソオキサゾール－３－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
112	４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
113	Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
114	Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－４－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド
115	２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
116	ベンゾオキサゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
117	Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド
118	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
119	３－メトキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
120	ピペリジン－１，４－ジカルボン酸４－アミド１－{[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド}

【表９】

121	４－ジエチルアミノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド
122	{１－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イルカルバモイル］－ピペリジン－３－イル}－酢酸
123	ピリジン－２，５－ジカルボン酸２－ジメチルアミド５－{［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド}
124	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
125	５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
126	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
127	１－メチル－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
128	１－シアノ－シクロプロパンカルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
129	３－シアノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－プロピオンアミド
130	２－メチル－オキサゾール－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
131	２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
132	４－ヒドロキシ－ペンター２－イノイック酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
133	（Ｓ）－３－メタンスルホニル－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
134	（Ｓ）－３－フルオロ－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
135	（Ｓ）－３－シアノ－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド

【表１０】

136	（Ｒ）－３－ジメチルアミノメチル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
137	５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
138	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
139	１－メチル－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
140	ピリジン－２，５－ジカルボン酸２－ジメチルアミド５－{[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド}
141	ピリジン－２，５－ジカルボン酸２－ジメチルアミド５－[（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド]
142	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[７－メトキシ－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル]－アミド
143	５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
144	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
145	１－メチル－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
146	１－シアノ－シクロプロパンカルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
147	２－メチル－オキサゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
148	２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
149	（Ｓ）－３－メタンスルホニル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
150	（Ｓ）－３－フルオロ－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【表１１】

151	（Ｓ）－３－シアノ－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
152	（Ｒ）－３－ジメチルアミノメチル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
153	１－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－３－チアゾール－２－イルメチル－尿素
154	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナ－７－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
155	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸{４－メトキシ－７－[（２－メトキシ－プロピル）－メチル－アミノ]－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル}－アミド
156	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（５－オキサ－２－アザ－スピロ[３．４]オクタ－２－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
157	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
158	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－３－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
159	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[７－（カルバモイルメチル－メチル－アミノ）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
160	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（２，２，２－トリフルオロ－エトキシ）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
161	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－フルオロメトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
162	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－ジフルオロメトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
163	Ｎ－（４－メトキシ－６－メチル－７－モルホリノ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－１－メチル－ピラゾール－４－カルボキサミド
164	Ｎ－（６－ブロモ－４－メトキシ－７－モルホリノ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－１－メチル－ピラゾール－４－カルボキサミド
165	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－フルオロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド

【表１２】

166	Ｎ－（６－クロロ－４－メトキシ－７－モルホリノ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－１－メチル－ピラゾール－４－カルボキサミド
167	シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
168	（Ｓ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
169	（Ｒ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
170	Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド
171	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
172	（Ｒ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
173	（Ｓ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
174	３－シアノ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]プロパンアミド
175	１－シアノ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]シクロプロパン－１－カルボキサミド
176	（Ｓ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
177	（Ｒ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
178	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－ブロモ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
179	シクロプロパンカルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
180	Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド

【表１３】

181	２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
182	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[７－（３－エトキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
183	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
184	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（５－オキサ－２－アザ－スピロ[３．４]オクター２－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
185	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（３－メトキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
186	２－メチル－オキサゾール－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
187	シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
188	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
189	Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－２－メチル－１，３－オキサゾール－５－カルボキサミド
190	２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
191	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（５－オキサ－２－アザ－スピロ[３．４]オクター２－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
192	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
193	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（４－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
194	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（３－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【表１４】

195	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（２－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
196	１－ジメチルアミノメチル－シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
197	シクロプロパン－１，１－ジカルボン酸ジメチルアミド（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
198	１－イミダゾール－１－イルメチル－シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
199	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－ヒドロキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
200	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－３－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
201	１－アミノ－Ｎ－｛４－メトキシ－７－フェニル－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル｝－８－アザスピロ[４．５]デカン－８－カルボキサミド
202	（１Ｓ，２Ｓ）－２－メトキシ－Ｎ－｛４－メトキシ－７－フェニル－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル｝シクロプロパン－１－カルボキサミド
203	１－アミノ－シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
204	（Ｓ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
205	（Ｒ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
206	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－３－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
207	（Ｓ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
208	（Ｒ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
209	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（２，３－ジフルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【表１５】

210	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（２，５－ジフルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
211	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－２－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
212	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
213	４－（２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
214	４－（２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
215	（Ｒ）－１－アミノ－８－アザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
216	（Ｓ）－１－アミノ－８－アザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
217	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－シアノ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
218	Ｎ－（４－メトキシ－７－ピリジン－３－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
219	Ｎ－（４－メトキシ－７－ピリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
220	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（６－クロロ－４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
221	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－クロロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
222	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（６－シアノ－４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
223	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－６－メチル－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
224	Ｎ－｛４－メトキシ－７－［３－（２－メトキシ－エトキシ）－フェニル］－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル｝－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
225	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸｛４－メトキシ－７－［３－（２－メトキシ－エトキシ）－フェニル］－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル｝－アミド

【表１６】

226	４－（２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イル）－Ｎ－（６－フルオロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
227	Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－Ｎ’－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－Ｎ－メチル－テレフタルアミド
228	Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－Ｎ’－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－テレフタルアミド
229	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（６－フルオロ－４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
230	Ｎ－（２－ジメチルアミノ－エチル）－Ｎ’－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－テレフタルアミド
231	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４，６－ジメチル－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
232	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
233	Ｎ－{４－メトキシ－７－[３－（２－メトキシエトキシ）フェニル]－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル}－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
234	Ｎ－{６－フルオロ－４－メトキシ－７－[３－（２－メトキシエトキシ）フェニル]－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル}－８－オキサ－２－アザスピロ[４．５]デカン－２－カルボキサミド
235	Ｎ－[４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
236	Ｎ－[４－メトキシ－７－（２－メトキシフェニル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－８－オキサ－２－アザスピロ[４．５]デカン－２－カルボキサミド
237	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
238	Ｎ－[７－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－メトキシ－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
239	Ｎ－[７－（２，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－４－メトキシ－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－８－オキサ－２－アザスピロ[４．５]デカン－２－カルボキサミド
240	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（６－フルオロ－４－ヒドロキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド

【表１７】

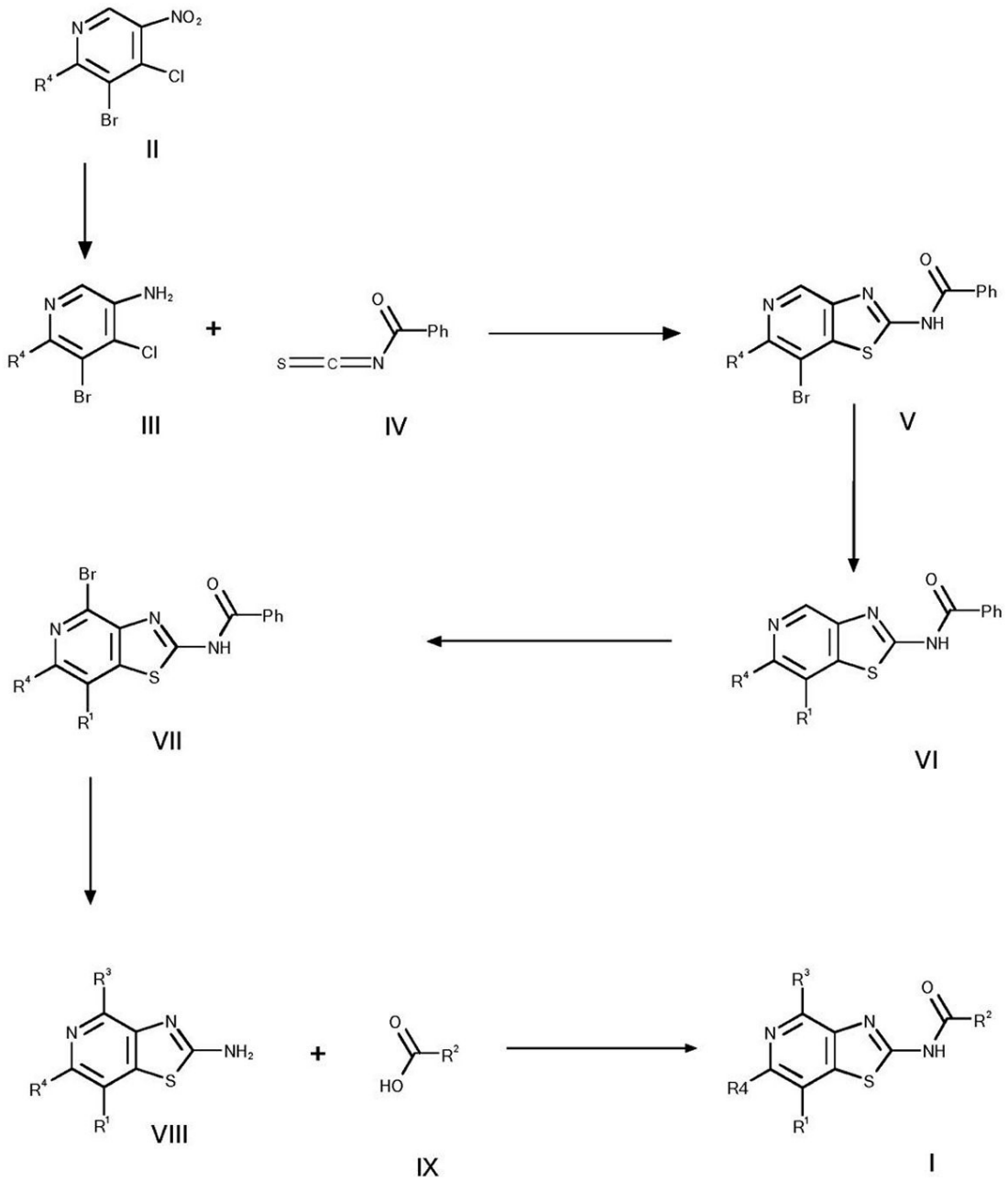
241	２－アミノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド
242	３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド
243	（Ｒ）－３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド
244	（Ｓ）－３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド
245	８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド
246	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－フルオロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド
247	ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１，３－ジカルボン酸ジメチルアミド（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド
248	Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－Ｎ’－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－Ｎ－メチル－テレフタルアミド

から選択される化合物、ならびにその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項７】

ａ）式ＩＩで表される化合物が、還元を経ることで、式ＩＩＩで表される化合物が与えられ、式ＩＩＩで表される化合物が、式ＩＶで表される化合物と高温にて反応させられることで、式Ｖで表される化合物が与えられ、式Ｖで表される化合物が、触媒および塩基の使用を採用して式ＶＩで表される化合物へ変換され、式ＶＩで表される化合物が、臭素化によって式ＶＩＩで表される化合物へ変換され、式ＶＩＩで表される化合物が、塩基性の条件下で、式ＶＩＩＩで表される化合物へ変換され、および式ＶＩＩＩで表される化合物が、標準的なアミド化またはカルバミド形成条件下で、式ＩＸで表される化合物と反応させられることで、式Ｉで表される化合物が与えられること、

【化７】



ｄ）式Ｉで表される化合物の塩基が、酸での処置によって変換されて、その塩の１つになること、または

ｅ）式Ｉで表される化合物の酸が、塩基での処置によって変換されて、その塩の１つになること

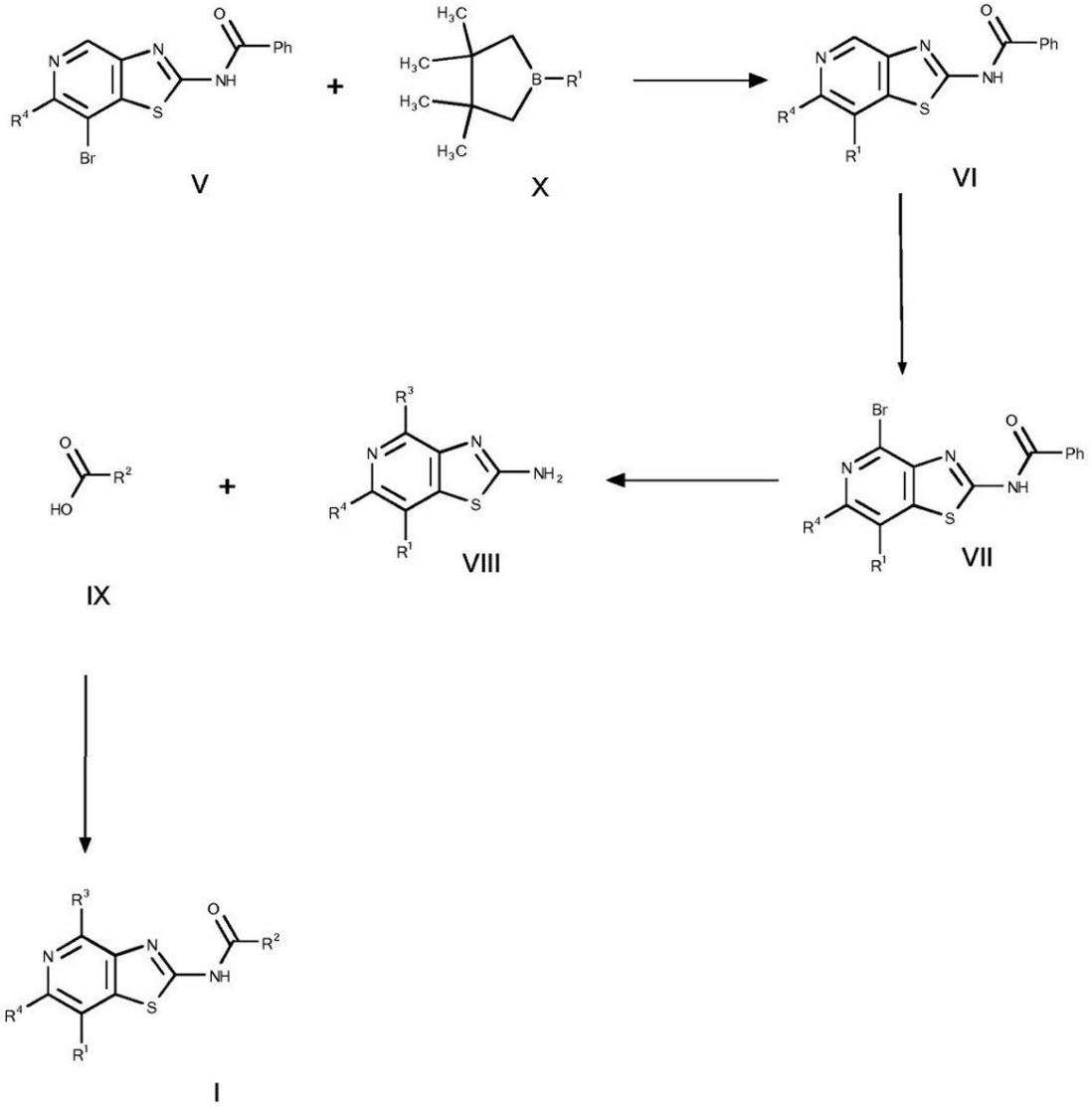
を特徴とする、請求項１～６のいずれか一項に記載の式Ｉで表される化合物、（R^1～R^4は、請求項１に開示されたとおりの意味を有する）の調製のためのプロセス。

【請求項８】

ｂ）式Ｖで表される化合物が、鈴木型反応条件下で、式Ｘで表される化合物と反応させられることで、式ＶＩで表される化合物が与えられ、式ＶＩで表される化合物が、臭素化によって式ＶＩＩで表される化合物へ変換され、式ＶＩＩで表される化合物が、塩基性の条件下で、式ＶＩＩＩで表される化合物へ変換され、および式ＶＩＩＩで表される化合物

が、標準的なアミド化またはカルバミド形成条件下で、式ＩＸで表される化合物と反応させられることで、式Ｉで表される化合物が与えられること、

【化８】



ｄ）式Ｉで表される化合物の塩基が、酸での処置によって変換されて、その塩の１つになること、または

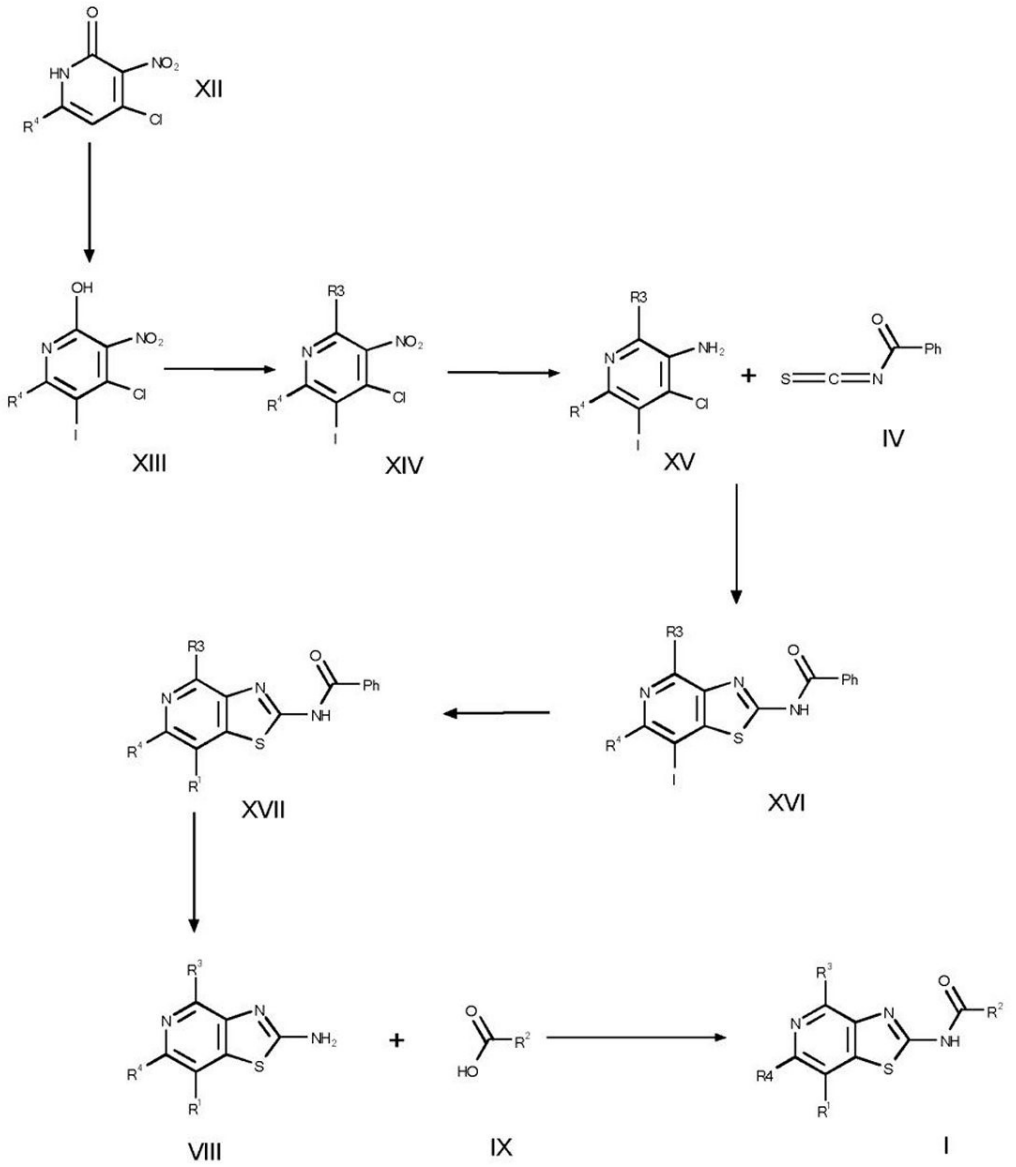
ｅ）式Ｉで表される化合物の酸が、塩基での処置によって変換されて、その塩の１つになること

を特徴とする、請求項１～６のいずれか一項に記載の式Ｉで表される化合物、（R^1～R^4は、請求項１に開示されたとおりの意味を有する）の調製のためのプロセス。

【請求項９】

ｃ）式ＸＩＩで表される化合物が、ヨウ素化されて式ＸＩＩＩで表される化合物が与えられ、式ＸＩＩＩで表される化合物が、塩基および求電子試薬での処置によって式ＸＩＶで表される化合物へ変換され、式ＸＩＶで表される化合物が、還元によって式ＸＶで表される化合物へ変換され、式ＸＶで表される化合物が、高温にて式ＩＶで表される化合物と反応させられることで、式ＸＶＩで表される化合物が与えられ、式ＸＶＩで表される化合物が、触媒条件下で、式ＸＶＩＩで表される化合物へ変換され、式ＸＶＩＩで表される化合物が、塩基性条件下で、式ＶＩＩＩで表される化合物へ変換され、および式ＶＩＩＩで表される化合物が、標準的なアミド化またはカルバミド形成条件下で、式ＩＸで表される化合物と反応させられることで、式Ｉで表される化合物が与えられること、

【化９】



ｄ）式Ｉで表される化合物の塩基が、酸での処置によって変換されて、その塩の１つになること、または

ｅ）式Ｉで表される化合物の酸が、塩基での処置によって変換されて、その塩の１つになること

を特徴とする、請求項１～６のいずれか一項に記載の式Ｉで表される化合物、（R^1～R^4は、請求項１に開示されたとおりの意味を有する）の調製のためのプロセス。

【請求項１０】

請求項１～６のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む、医薬調製物。

【請求項１１】

賦形剤および／またはアジュバントをさらに含む、請求項１０に記載の医薬調製物。

【請求項１２】

請求項１～６のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそ

れらの混合物と、および少なくとも１つのさらなる医薬活性化合物とを含む、医薬調製物。
【請求項１３】
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体の１つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物が、固体、液体、もしくは半液体の賦形剤またはアジュバントと一緒に好適な剤形にさせられることを特徴とする、医薬調製物の調製のためのプロセス。
【請求項１４】
請求項１～６のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体の１つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む、生理学的および／または病態生理学的状態の処置および／または予防法における使用のための医薬。
【請求項１５】
請求項１～６のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体の１つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む、過剰増殖性および感染性の疾患および障害からなる群から選択される生理学的および／または病態生理学的状態の処置および／または予防法における使用のための医薬。
【請求項１６】
過剰増殖性の疾患または障害が、がんである、請求項１５に記載の医薬。
【請求項１７】
がんが、急性および慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、副腎皮質がん、膀胱がん、脳がん、乳房がん、子宮頸がん、子宮頸部過形成、絨毛がん、慢性顆粒球性白血病、大腸がん、子宮内膜がん、食道がん、本態性血小板増加症、泌尿生殖器癌、神経膠腫、膠芽腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、ホジキン病、カポジ肉腫、肺癌、リンパ腫、悪性カルチノイド癌、悪性高カルシウム血症、悪性黒色腫、悪性膵臓インスリノーマ、甲状腺髄様癌、黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉種、骨髄性およびリンパ球性白血病、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、真性赤血球増加症、原発性脳腫瘍、原発性マクログロブリン血症、前立腺がん、腎細胞がん、横紋筋肉腫、皮膚がん、小細胞肺がん、軟部組織の肉腫、扁平上皮細胞がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、ならびにウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項１６に記載の医薬。
【請求項１８】
過剰増殖性の疾患または障害が、加齢性黄斑変性症、クローン病、肝硬変、慢性炎症に関する障害、増殖性糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症、未熟児網膜症、肉芽腫症、器官または組織の移植に関連する免疫過剰増殖、および免疫増殖性の疾患または障害（炎症性腸疾患、乾癬、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、網膜低酸素状態に続発する血管過剰増殖、および血管炎からなる群から選択される）からなる群から選択される、請求項１５に記載の医薬。
【請求項１９】
感染性の疾患または障害が、
ａ）レトロウイルス、ヘパドナウイルス、ヘルペスウイルス、フラビウイルス科、および／またはアデノウイルスによって引き起こされるウイルス誘導性の感染性疾患、ここでレトロウイルスが、レンチウイルスまたはオンコレトロウイルスから選択され、ここでレンチウイルスが、ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＦＩＶ、ＢＩＶ、ＳＩＶｓ、ＳＨＩＶ、ＣＡＥＶ、ＶＭＶ、およびＥＩＡＶからなる群から選択され、ならびにオンコレトロウイルスが、ＨＴＬＶ－Ｉ、ＨＴＬＶ－ＩＩ、およびＢＬＶからなる群から選択され、ヘパドナウイルスが、ＨＢＶ、ＧＳＨＶ、およびＷＨＶからなる群から選択され、ヘルペスウイルスが、ＨＳＶ Ｉ、ＨＳＶ ＩＩ、ＥＢＶ、ＶＺＶ、ＨＣＭＶ、またはＨＨＶ８からなる群から選択され、ならびにフラビウイルス科が、ＨＣＶ、西ナイル、および黄熱病からなる群から選択され、
ｂ）グラム陽性細菌によって引き起こされる細菌感染症、ここでグラム陽性細菌が、メ

チシリン感受性およびメチシリン耐性ブドウ球菌（Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Staphylococcus haemolyticus、Staphylococcus hominis、Staphylococcus saprophyticus、およびコアグラーゼ陰性ブドウ球菌を包含する）、糖ペプチド低感受性Staphylococcus aureus（ＧＩＳＡ）、ペニシリン感受性およびペニシリン耐性連鎖球菌（Streptococcus pneumoniae、Streptococcus pyogenes、Streptococcus agalactiae、Streptococcus avium、Streptococcus bovis、Streptococcus lactis、Streptococcus sanguis、ならびにＣ群連鎖球菌（ＧＣＳ）、Ｇ群連鎖球菌（ＧＧＳ）、およびビリダンス連鎖球菌を包含する）、腸球菌（Enterococcus faecalisおよびEnterococcus faeciumなどのバンコマイシン感受性およびバンコマイシン耐性株）、Clostridium difficile、Iisteria monocytogenes、Corynebacterium jeikeium、Chlamydia spp（C. pneumoniaeを包含する）、ならびにMycobacterium tuberculosisからなる群から選択され、

ｃ）グラム陰性細菌によって引き起こされる細菌感染症、ここでグラム陰性細菌が、Escherichia spp.（Escherichia coliを包含する）を包含する腸内細菌属、Klebsiella spp.、Enterobacter spp.、Citrobacter spp.、Serratia spp.、Proteus spp.、Providencia spp.、Salmonella spp.、Shigella spp.、シュードモナス属（P. aeruginosaを包含する）、Moraxella spp.（M. catarrhalisを包含する）、Haemophilus spp.、およびNeisseria spp.からなる群から選択され、

ｄ）phylum Apicomplexa、またはSarcomastigophora（Trypanosoma、Plasmodia、Leishmania、Babesia、もしくはTheileriaを包含する）、Cryptosporidia、Sarcocystida、Amoebia、Coccidia、およびTrichomonadiaからなる群から選択される、細胞内のアクティブな寄生体によって誘導される感染性疾患

からなる群から選択される、請求項１５に記載の医薬。

【請求項２０】

ａ）有効量の、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物、ならびに

ｂ）有効量のさらなる医薬活性化合物

の個別のパックからなる、セット（キット）。

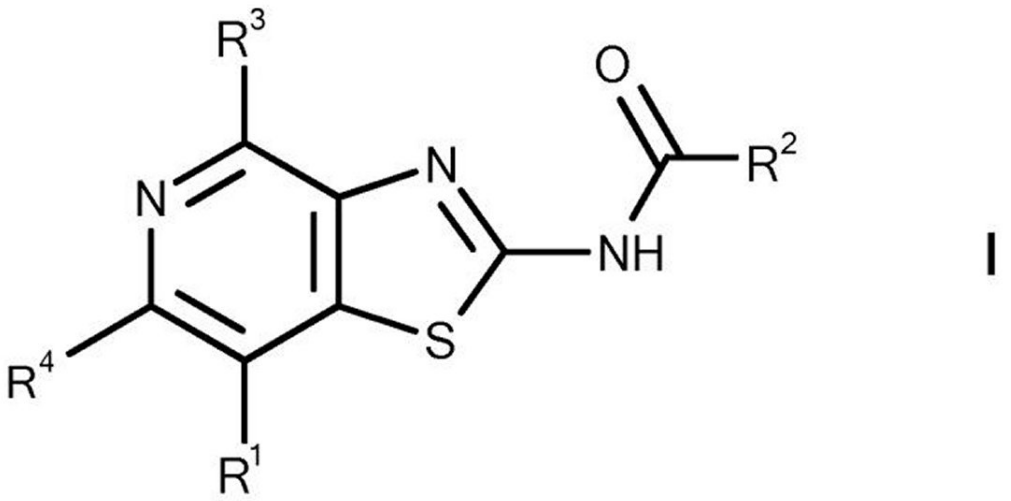
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、一般式Ｉ、

【化１】



Ｉ

で表されるチアゾロピリジン誘導体、ならびに哺乳動物、とくにヒトにおける過剰増殖性または感染性の疾患および障害の処置および／または予防のための本発明の化合物の使用、ならびにかかる化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

本発明の背景

アデノシンは、無数の生理学的活性がある、具体的には心臓血管系、神経系、および免疫系内の普遍的なモジュレーターである。アデノシンは、生物活性ヌクレオチドであるアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）、アデノシン二リン酸（ＡＤＰ）、アデノシン一リン酸（ＡＭＰ）、および環状アデノシン一リン酸（ｃＡＭＰ）に構造的にも代謝的にも、生化学的メチル化剤であるＳ－アデノシル－Ｌ－メチオニン（ＳＡＭ）に、ならびに補酵素であるＮＡＤ、ＦＡＤ、および補酵素Ａに構造的に、ならびにＲＮＡに、関する。

【０００３】

細胞表面受容体を介して、アデノシンは、鎮痛状態の誘導、血管拡張、心拍数および心筋収縮能(cardiac rate and contractillity)の抑制、血小板凝集の阻害、糖新生への刺激、ならびに脂肪分解の阻害を包含する多様な生理学的機能をモジュレートする。アデノシンは、アデニル酸シクラーゼを活性化させること、カリウムチャネルを開かせること、カルシウムチャネルを通る流れを低減させること、および受容体媒介機構を通してホスホイノシチド代謝回転を阻害または刺激することができることが研究によって示されている（Muller C. E. and Stein B., Current Pharmaceutical Design, 2: 501, 1996；Muller C. E., Exp. Opin. Ther. Patents, 7(5): 419, 1997）。

【０００４】

アデノシン受容体は、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）のスーパーファミリーに属する。アデノシン受容体の４つの主要なサブタイプは、薬理学的な、構造的に、および機能的に特徴付けられており（Fredholm et al., Pharm. Rev., 46: 143-156, 1994）、A_1、A_{2A}、A_{2B}、およびA_3と称される。同じアデノシン受容体が異なるＧタンパク質とカップリングし得るとはいえ、アデノシンA_1およびA_3受容体は大抵、G_iおよびG_0と称される阻害性Ｇタンパク質（これらは、アデニル酸シクラーゼを阻害し、および細胞ｃＡＭＰレベルを下方調節する）とカップリングする。対照的に、アデノシンA_{2A}およびA_{2B}受容体は、G_Sと称される刺激性Ｇタンパク質（アデニル酸シクラーゼを活性化して、ｃＡＭＰの細胞内レベルを増大させる）とカップリングする（Linden J., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 41: 775-87 2001）。

【０００５】

本発明に従う、「アデノシン受容体に選択的なリガンド(adenosine-receptor-selective ligands)」は、アデノシン受容体の１以上のサブタイプへ選択的に結合し、よってアデノシンの作用を模倣するか（アデノシンアゴニスト）またはその作用をブロッキングするか（アデノシンアンタゴニスト）のいずれかをする物質である。それらの受容体選択性に従って、アデノシン受容体に選択的なリガンドは、異なるカテゴリー、例えばA_1またはA_2受容体へ選択的に結合するリガンドに分類され得、後者のケースにおいてはまた、例えば、A_{2A}またはA_{2B}受容体へ選択的に結合するものにも分類され得る。また、アデノシン受容体の多数のサブタイプへ選択的に結合するアデノシン受容体リガンド、例えばA_1およびA_2には選択的に結合するがA_3受容体には結合しないリガンドもあり得る。上述した受容体選択性は、対応するｃＤＮＡでの安定したトランスフェクション後に問題になっている受容体サブタイプを発現する細胞株に対するその物質の効果によって決定され得る（Olah, M. E. et al., J. Biol. Chem., 267: 10764-10770, 1992）。かかる細胞株に対するその物質の効果は、細胞内メッセンジャーｃＡＭＰの生化学的測定によってモニタリングされ得る（Klotz, K. N. et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357: 1-9, 1998）。

【０００６】

A_1受容体系が、ホスホリパーゼＣの活性化、およびカリウムとカルシウムとの両イオ

ンチャネルのモジュレーションを包含することは知られている。A_3サブタイプはまた、アデニル酸シクラーゼとのその結び付きに加えて、ホスホリパーゼＣをも刺激し、そうしてカルシウムイオンチャネルを活性化する。

【０００７】

A_1受容体（３２６～３２８アミノ酸）は、哺乳動物の種の間で９０～９５％の配列同一性をもつ様々な種（イヌ(canine)、ヒト、ラット、犬(dog)、ニワトリ、ウシ、モルモット）からクローニングされた。A_{2A}受容体（４０９～４１２アミノ酸）は、イヌ、ラット、ヒト、モルモット、およびマウスからクローニングされた。A_{2B}受容体（３３２アミノ酸）は、ヒト、およびマウス（ヒトA_1およびA_{2A}受容体と４５％の相同性をもつヒトA_{2B}をもつ）からクローニングされた。A_3受容体（３１７～３２０アミノ酸）は、ヒト、ラット、犬、ウサギ、およびヒツジからクローニングされた。

【０００８】

A_1およびA_{2A}受容体サブタイプは、エネルギー供給というアデノシンの調節において相補的役割を果たすという提案がなされている。ＡＴＰの代謝産物であるアデノシンは細胞から拡散し、アデノシン受容体を活性化するよう局部的に作用することで、酸素要求量を減少させるか（A_1およびA_3）、または酸素供給量を増大させ（A_{2A}）、そのようにして組織内のエネルギー供給量／要求量の均衡を元に戻す。両サブタイプの作用は、組織への入手可能な酸素量を増大させること、および短期的な酸素の不均衡によって引き起こされる損傷に対して細胞を保護することである。内在性アデノシンの重要な機能の１つは、低酸素、虚血、低血圧、および発作活性などの外傷を受け続けている間(during traumas)の損傷を防止することである。さらにまた、ラットA_3受容体を発現する肥満細胞へのアデノシン受容体アゴニストの結合が、増大したイノシトール三リン酸および細胞内カルシウム濃度をもたらし、これによって炎症性メディエーターの抗原誘導性分泌が強化されることも知られている。したがって、A_3受容体は、喘息の発作および他のアレルギー反応を媒介することにおいて役割を果たしている。

【０００９】

これらのアデノシン受容体は、別個の遺伝子によってコードされており、アデノシン類似体およびメチルキサンチンアンタゴニストに対するそれらの親和性に従って分類される（Klinger et al., Cell Signal., 14 (2): 99-108, 2002）。

【００１０】

神経系についてのアデノシンの役割に関し、すべての向精神薬のうち最も広く使用されたカフェインの効果について、最初の所見がなされた。実際に、カフェインは、哺乳動物の覚醒および学習能力を増強することができる周知のアデノシン受容体アンタゴニストである。アデノシンA_{2A}受容体経路は、これらの効果に関与しており（Fredholm et al., Pharmacol. Rev., 51 (1): 83-133, 1999；Huang et al., Nat Neurosci., 8 (7): 858-9, 2005）、アデノシンA_{2A}受容体シグナリング経路に対するカフェインの効果は、高度に特異的かつ強力なアデノシンA_{2A}アンタゴニストの研究を促した。

【００１１】

哺乳動物において、アデノシンA_{2A}受容体は、脳における分布が限定されており、線条体、嗅結節、および側坐核から見出される（Dixon et al., Br. J. Pharmacol., 118 (6): 1461-8, 1996）。高レベルおよび中間レベルの発現が、免疫細胞、心臓、肺、および血管において観察され得る。末梢系において、G_3は、アデノシンA_{2A}受容体と結び付く主要なＧタンパク質であるようだが、しかし線条体においては、線条体のアデノシンA_{2A}受容体は、それらの効果を、G_{olf}と称されるＧタンパク質の活性化を通じて仲介することが示されている（Kull et al., Mol. Pharmacol., 58 (4): 772-7, 2000）。前記G_{olf}は、G_3と同様であり、またアデニル酸シクラーゼともカップリングする。

【００１２】

今日までの遺伝子組み換え(genetically modified)マウスに関する研究および薬理学的な分析は、A_{2A}受容体が、パーキンソン病、ハンチントン病、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、脳卒中（虚血性脳傷害）、およびアルツハイマー病などの中枢神経系（ＣＮＳ）

の障害および疾患の処置のための有望な治療標的であるのみならず（Fredholm et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 45: 385-412, 2005；Higgins et al.; Behav. Brain Res. 185: 32-42, 2007；Dall' Igna et al., Exp. Neurol., 203 (1): 241-5, 2007；Arendash et al., Neuroscience, 142 (4): 941-52, 2006；Trends in Neurosci., 29 (11), 647-654, 2006；Expert Opinion Ther. Patents, 17, 979-991, 2007；Exp. Neurol., 184 (1), 285-284, 2003；Prog. Brain Res, 183, 183-208, 2010；J. Alzheimer Dis., Suppl 1, 1 17-126, 2010；J. Neurosci., 29 (47), 14741-14751, 2009；Neuroscience, 166 (2), 590-603, 2010；J. Pharmacol. Exp. Ther., 330 (1), 294-303, 2009；Frontiers Biosci., 13, 2614-2632, 2008）、器質因性である様々な精神病の処置のための有望な治療標的でもある（Weiss et al., Neurology, 61 (11 Suppl 6): 88-93, 2003）ことを示唆する。

【００１３】

アデノシンＡ２Ａ受容体ノックアウトマウスの使用によって、アデノシンＡ２Ａ受容体の不活性化は、虚血によって誘導される神経細胞死から（Chen et al., J. Neurosci., 19 (21): 9192-200, 1999 および Monopoli et al., Neuroreport, 9 (17): 3955-9, 1998）、およびミトコンドリア毒素3-NPから（Blum et al., J. Neurosci., 23 (12): 5361-9, 2003）保護することが示された。これらの結果は、アデノシンＡ２Ａアンタゴニストで虚血およびハンチントン病を処置するための根拠を提供した。アデノシンＡ２Ａ受容体の遮断はまた、抗鬱効果も有する（El Yacoubi et al., Neuropharmacology, 40 (3): 424-32, 2001）。最終的にこの遮断は、記憶機能障害を防ぎ（Cunha et al., Exp. Neurol., 210 (2): 776-81, 2008；Takahashi et al., Front. Biosci., 13: 2614-32, 2008）、これが、アルツハイマー病の処置および／または予防のための有望な治療ルートになり得る。

【００１４】

Ａ２Ａアデノシン受容体に関する総括については、例としてMoreauら（Brain Res. Reviews 31: 65-82, 1999）およびSvenningssonら（Progress in Neurobiology 59: 355-396, 1999）を参照。

【００１５】

今日まで、数種のアデノシンＡ２Ａ受容体アンタゴニストは、パーキンソン病を処置する可能性が見込まれることが示された。例として、KW-6002（イストラデフィリン(Istradefylline)）はUSAにおいて、疾患の兆候の緩和におけるその有効性を実証した研究の後、第三相臨床試験を完了した（Bara-Himenez et al., Neurology, 61 (3): 293-6, 2003 および Hauser et al., Neurology, 61 (3): 297-303, 2003）。SCH420814（プレラデナント(Preladenant)）は、今USAにおいて第二相臨床試験にあり、パーキンソン病の動物モデルにおいて（Neustadt et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (5): 1376-80, 2001）、またヒト患者においても（Hunter J. C, poster Boston 2006 - http://www.a2apd.org/Speaker abstracts/Hunter.pdf）、運動機能における改善をもたらす。

【００１６】

神経変性疾患を処置するというＡ２Ａ受容体アンタゴニストの有難い実用性の他に、これらの化合物は、相補的な対症的適応(complementary symptomatic indications)が考慮されている。これらは、Ａ２Ａ受容体の活性化が、うつ病、日中の過剰な眠気、下肢静止不能症候群、注意欠陥多動障害、および認知疲労(cognitive fatigue)などの広範な神経精神障害および機能障害の病態生理学に寄与し得るという証拠に基づく（Neurology, 61 (Suppl 6), 82-87, 2003; Behav. Pharmacol., 20 (2), 134-145, 2009；CNS Drug Discov., 2 (1), 1-21, 2007）。

【００１７】

数名の著者らは、糖尿病の処置へのＡ２Ａアンタゴニストの適用を示唆する（WO1999035147；WO2001002400）。他の研究も、創傷治癒または心房細動におけるＡ２Ａアデノシン受容体の関与を示唆する（Am. J. Path., 6, 1774- 1778, 2007；Arthritis & Rheumatism, 54 (8), 2632-2642, 2006）。

【００１８】
製薬会社によって過去に発見された強力なアデノシンＡ$_{2A}$アンタゴニストのいくつかは臨床試験へ進み、肯定的な結果を示し、かつこの化合物クラスが、パーキンソン病、ハンチントン病、またはアルツハイマー病等の神経変性障害のみならず、うつ病、下肢静止不能症候群、睡眠障害、および不安障害等の他のＣＮＳ関連疾患もまた処置する見込みがあることを実証している（Clin. Neuropharmacol., 33, 55-60, 2010；J. Neurosci., 30 (48), 2010, 16284-16292；Parkinson Relat. Disord., 16 (6), 423-426, 2010；Expert Opinion Ther. Patents, 20(8), 987-1005, 2010；Current Opinion in Drug Discovery & Development, 13 (4), 466-480 ,2010およびこれらに引用された参考文献；Mov. Disorders, 25 (2), S305, 2010）。
【００１９】
知られているＡ$_{2A}$インヒビターは、イストラデフィリン（KW-6002）、プレラデナント（SCH420814）、SCH58261、CGS15943、トザデナント(Tozadenant)、ビパデナント(Vipadenant)（V-2006）、V-81444、CPI-444、HTL-1071、PBF-509、Medi-9447、PNQ-370、ZM-241385、ASO-5854、ST-1535、ST-4206、DT1133、およびDT-0926であり、これらは大抵のケースにおいて、パーキンソン病のために開発されたものである。
【００２０】
アデノシンＡ$_{2B}$受容体は、ほとんどのＧタンパク質共役受容体の保存領域を認識するよう設計された縮重オリゴヌクレオチドプライマーとともに標準的なポリメラーゼ連鎖反応技法を採用して、ラット視床下部（Rivkees and Reppert, 1992）、ヒト海馬（Marquardt et al., 1994）からクローニングされた。ヒトＡ$_{2B}$受容体は、ラットおよびマウスＡ$_{2B}$受容体と８６～８７％のアミノ酸配列相同性（Rivkees and Reppert, 1992；Pierce et al., 1992；Marquardt et al., 1994）を、ヒトＡ$_{1}$およびＡ$_{2A}$受容体と４５％のアミノ酸配列相同性を共有する。近縁種では予想されるとおり、ラットおよびマウスのＡ$_{2B}$受容体は、９６％のアミノ酸配列相同性を共有する。比較すると、様々な種からのＡ$_{1}$受容体の間の全般的なアミノ酸同一性は、８７％である（Palmer and Stiles, 1995）。Ａ$_{2A}$受容体は、種間で９０％の相同性を共有しているが（Ongini and Fredholm, 1996）、最も多い差は、第２細胞外ループおよび長いＣ末ドメインにある（Palmer and Stiles, 1995）。種間で最も低い同一性（７２％）はＡ$_{3}$受容体配列に見られる（Palmer and Stiles, 1995）。
【００２１】
アデノシン類似体NECAは依然として、最も強力なＡ$_{2B}$アゴニストであるが（Bruns, 1981；Feoktistov and Biaggioni, 1993, 1997；Brackett and Daly, 1994）、アデニル酸シクラーゼの刺激に対して半数効果(half-maximal effect)を産生する濃度（ＥＣ$_{50}$）は、およそ２μＭである。しかしながら、それは非選択的であって、いっそう高い親和性で、低ナノモラー（Ａ$_{1}$およびＡ$_{2A}$）または高ナノモラー（Ａ$_{3}$）範囲にあるＥＣ$_{50}$で、他のアデノシン受容体を活性化する。したがって、Ａ$_{2B}$受容体の特徴付けは、しばしば、他の受容体タイプの強力かつ選択的アゴニストである化合物の有効性の欠如に依存する。Ａ$_{2B}$受容体は、除外方法によって、すなわち他の受容体に特異的なアゴニストの有効性の欠如によって、特徴付けられる。Ａ$_{2A}$選択的アゴニストであるCGS-21680（Webb et al., 1992）は、例えば、Ａ$_{2A}$とＡ$_{2B}$とのアデノシン受容体間を差別化するのに有用である（Hide et al., 1992；Chern et al., 1993；Feoktistov and Biaggioni, 1995；van der Ploeg et al., 1996）。
【００２２】
両受容体は、アデニル酸シクラーゼと正にカップリングされ、かつ非選択的アゴニストNECAによって活性化される。CGS-21680は、Ａ$_{2B}$受容体に対して実質上無効であるが、Ａ$_{2A}$受容体の活性化においてはNECAと同程度に強力であり、両アゴニストのＥＣ$_{50}$は低ナノモラー範囲にある（Jarvis et al., 1989；Nakane and Chiba, 1990；Webb et al., 1992；Hide et al., 1992；Feoktistov and Biaggioni, 1993；Alexander et

al., 1996）。A_{2B}受容体はまた、A_1選択的アゴニストR-PIA（Feoktistov and Biaggioni, 1993;Brackett and Daly, 1994）に対しても、A_3選択的アゴニストN^6－（３－ヨードベンジル）－Ｎ－メチル－５’－カルバモイルアデノシン（IB-MECA）に対しても、極めて低い親和性を有する（Feoktistov and Biaggioni, 1997）。アゴニストプロファイルNECA＞R-PIA＝IB-MECA＞CGS-21680が、A_{2B}媒介ｃＡＭＰ蓄積に関し、ヒト赤白血病（ＨＥＬ）細胞において決定された。NECAとその他のアゴニストとのEC_{50}の差は、およそ２桁である。したがって、NECAによって低マイクロモラー範囲にある濃度（１～１０μＭ）にて引き出される応答はA_{2B}受容体に特徴的であるが、R-PIA、IB-MECA、CGS-21680のいずれによっても応答は引き出されない。

【００２３】

A_{2B}受容体は一般に、他の受容体サブタイプと比較して、アゴニストに対しより低い親和性を有するものの、これは、アンタゴニストには当てはまらない。A_{2B}受容体上のアデノシンアンタゴニストの構造活性相関(structure activity relationship)は完全に特徴付けられているが、少なくともいくつかのキサンチンは、A_{2B}受容体サブタイプのアンタゴニストであって、他のサブタイプのアンタゴニストと同程度かまたはそれより強力なアンタゴニストである。とりわけ、DPSPX（１，３－ジプロピル－８－スルホフェニルキサンチン）、DPCPX（１，３－ジプロピル－８－シクロペンチルキサンチン）、DPX（１，３ ジエチルフェニルキサンチン）、抗喘息薬であるエンプロフィリン（３－ｎ－プロピルキサンチン）、および非キサンチン化合物である２，４－ジオキソベンゾプテリジン（アロキサジン）は、中～高ｎＭ範囲にある親和性を有する。

【００２４】

他の知られているA_{2B}インヒビターは、ATL801、PSB-605、PSB-1115、ISAM-140、GS6201、MRS1706、およびMRS1754である。

アデノシン受容体は、生理学的「STOP」（終止機構）（これは免疫応答を限定し得、これによって種々の疾患の発症の間の過剰な免疫損傷から正常な組織を保護する）として作用することにより、in vivoでの炎症の下方調節において必須的役割(non-redundant role)を果たすことが本明細書に開示されている。

【００２５】

A_{2A}受容体アンタゴニストは、抗原刺激へのＴ細胞媒介寛容(tolerance)を低減すること、記憶Ｔ細胞の誘導を増強すること、ならびにがんおよび感染性疾患の処置のための受動的抗体(passive antibody)投与の有効性を増強することによって、免疫応答の長期増強を提供する一方、A_{2A}受容体アゴニストは、抗原刺激へのＴ細胞媒介寛容を増強させることによって、とりわけ、ある条件において免疫抑制剤の使用を低減するために、免疫応答の長期低減を提供する。

【００２６】

免疫モジュレーションは、数多の疾患および障害の処置の重大な側面である。Ｔ細胞は具体的に、感染と闘うのに決定的な役割を果たし、がん細胞を認識して破壊する能力を有する。Ｔ細胞媒介応答を増強することは、治療剤への応答を増強するのに不可欠な構成要素である。しかしながら、免疫応答のいずれの増強も、自己免疫ならびに慢性炎症を予防する必要性と相殺されることが、免疫モジュレーションにおいて重大である。Ｔ細胞による慢性炎症および自己認識は、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、および全身性エリテマトーデスなどの全身性障害の発症の主要な原因である。さらにまた、長期免疫抑制は、移植器官または移植片の拒絶を防止するのに要される。

【００２７】

腫瘍に誘導される免疫抑制は、現行のがん治療の有効性に対する主要なハードルである。より広範ながんに対するそれらの顕著な臨床的有効性のため、抗ＣＴＬＡ－４および抗ＰＤ－１／ＰＤＬ１などの免疫チェックポイント遮断インヒビターでの近年の成功は、がん処置に大改革をもたらしている。

【００２８】

アデノシンは、前臨床研究において明らかにされた新しい有望な免疫抑制標的の１つで

ある。この代謝体は、宿主サプレッサー細胞および腫瘍細胞上に発現された外酵素－ＣＤ７３によって産生される。ＣＤ７３の増大した発現は、大腸(colorectal)がん（Liu et al, J. Surgical Oncol, 2012）、胃部のがん（Lu et al., World J. Gastroenterol., 2013）、胆嚢がん（Xiong et al., Cell and Tissue Res., 2014）を包含する数多のがんをもつ患者らにおける予後不良と相関する。前臨床研究は、ＣＤ７３の腫瘍促進(protumor)効果が、アデノシン媒介免疫抑制によって（少なくとも一部は）推進され得ることを実証した。上に開示されたとおり、アデノシンは、知られている４つの受容体A_1、A_{2A}、A_{2B}、およびA_3へ結合し、多くの免疫細胞のエフェクター機能を抑制することが知られているA_{2A}およびA_{2B}受容体が活性化される、すなわちA_{2A}およびA_{2B}受容体は、ｃＡＭＰのアデニル酸シクラーゼ依存性蓄積を誘導することで免疫抑制に繋がる。A_1およびA_3をアンタゴナイズすることが、所望される効果を打ち消すこと、ならびにA_1およびA_3アゴニストが、潜在的な心臓保護剤として役立つことから、A_1およびA_3に対する選択性は、獲得される必要がある（Antonioli et al., Nat. rev. Cancer, 2013, Thiel et al., Microbes and Infection, 2003）。

【００２９】

腫瘍の微小環境において、A_{2A}およびA_{2B}両受容体の活性化は、抗腫瘍免疫を抑制してＣＤ７３腫瘍の広がりを増大させることが実証された。加えて、小分子アンタゴニストでのA_{2A}またはA_{2B}のいずれかの遮断は、腫瘍転移(tumor metastasis)を低減させ得る。A_{2A}受容体のブロッキングは、腫瘍細胞によって引き起こされるアネルギーおよび制御性Ｔ細胞誘導の両方を包含する腫瘍回避機構を克服して、処置に対する腫瘍の長期感受性を引き起こし得ることが見出された。Ohtaらは、正常なマウスにおいて拒絶がないのと比較し、A_{2A}受容体欠損マウスにおいて確立されたＣＬ８－１黒色腫の腫瘍のうちおよそ６０％が拒絶されたことを実証した（Ohta, et al.; PNAS 103 (35): 13132-7, 2006）。前記研究者らはまた、同意の下、A_{2A}受容体アンタゴニストでの処置後の抗腫瘍Ｔ細胞による、改善された腫瘍成長の阻害、転移がんの破壊、および新血管新生の防止も示した。

【００３０】

腫瘍は、Ｂ７－ＣＤ２８およびＴＮＦファミリーの共刺激因子(co-stimulatory factors)の阻害を通してＴ細胞活性化を妨げることによって、ならびに抗腫瘍Ｔ細胞応答を阻害する制御性Ｔ細胞を集めることによって、免疫破壊から逃れることが示された（Wang, Cancer. Semin. Cancer. Biol. 16: 73-79, 2006; Greenwald, et al., Ann. Rev. Immunol. 23: 515-48, 2005; Watts, Ann. Rev. Immunol. 23: 23-68, 2005; Sadum et al., Clin. Cane. Res. 13 (13): 4016-4025, 2007）。A_{2A}受容体の発現が、リンパ球において増大され、その後に活性化されるところ、抗ＣＴＬＡ－４および抗ＰＤ－１などのリンパ球エフェクター応答を生じさせる治療はまた、A_{2A}媒介免疫抑制の効果も増大し得る。A_{2A}または二重A_{2A}／A_{2B}アンタゴニストを併用する免疫チェックポイント遮断は、腫瘍および転移がんに対する免疫応答の大きさを増大させる。結果的に、A_{2A}阻害と抗ＰＤ－１治療との組み合わせは、ＭＣ３８腫瘍細胞との共培養におけるＴ細胞によるＩＦＮ－γ産生を増強させ、４Ｔ１乳がん(mammary tumor)モデルにおいてマウスの生存率を改善し、およびAT-3ova^{dim} CD73^{+}腫瘍において腫瘍成長を減少させる（Beavis et al., Cancer Immunol. Res., 2015; Mittal et al., Cancer Res., 2014）。

【００３１】

さらにまた、前臨床研究によって、A_{2B}阻害が、ルイス肺癌、ＭＢ４９膀胱癌、オルト４Ｔ１乳癌(mammary carcinoma)モデルにおいて、減少した腫瘍成長かつ延長されたマウス生存率に繋がること（Ryzhov et al., 2009, Cekic et al., 2012）、およびA_{2B}阻害と抗ＰＤ－１治療との組み合わせが、Ｂ１６－Ｆ１０黒色腫の腫瘍の肺転移がんを低減させ、かつ４Ｔ１乳がんモデルにおいてマウス生存率を改善させることが実証された。

【００３２】

WO 03/050241は、抗原に対する免疫応答を増大させる方法を記載するが、前記方法は、ワクチンの有効性を増大させるか、あるいは腫瘍抗原に対する免疫応答を、または細

胞外アデノシンを阻害するかもしくはアデノシン受容体を阻害する剤を投与することによって免疫細胞媒介腫瘍破壊を、増大させる。

【００３３】

WO 2004/089942、WO 2005/000842、およびWO 2006/008041は、パーキンソン病の処置のためのＡ２Ａインヒビターとしての、トザデナントを包含するベンゾチアゾール誘導体を開示する。WO 2004/092171およびWO 2005/028484は、同様のチアゾロピリジンおよびピラゾロピリミジン誘導体を、またパーキンソン病の処置のためのＡ２Ａインヒビターとしても開示する。しかしながら、これらの化合物は、有意なＡ２Ｂ阻害活性を示さず、かつマウスのがん動物モデルにおいてではなく、ラットのパーキンソン病動物モデルにおいてしか、良好な薬物動態特性を示さない。さらにまた、化合物は、免疫抑制を防止することができ、ひいては、抗腫瘍Ｔ細胞に誘導される腫瘍成長の阻害、転移がんの低減または破壊、および新血管新生の防止をサポートすることができることは示していない。

【００３４】

よって、具体的には過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および予防のため、特定の抗原に対する免疫応答の長期増強を提供する治療に対し、依然としてその必要性があり、よって、本発明の目的は、簡素化された処置プロトコルを許容させ、かつある抗原に対する免疫応答を増強する処置の方法を提供することであった。宿主における過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害を予防または処置する改善された方法を提供すること、とくに、かかる疾患の処置および予防に有効なＡ２Ａまたは二重Ａ２Ａ／２Ｂアンタゴニストを提供することが、本発明の特定の目的であった。

【発明の概要】

【００３５】

本発明の概要

驚くべきことに、本発明に従うチアゾロピリジン誘導体は、Ａ２Ａアデノシン受容体またはＡ２ＡおよびＡ２Ｂ両アデノシン受容体の有効性の高いインヒビターであり、同時にＡ１およびＡ３アデノシン受容体に対して高選択性を有し、よって本発明の化合物は、がんならびに感染性の疾患および障害などの、過剰増殖性の疾患および障害の処置のために使用され得ることが見出された。

【００３６】

具体的に、知られているアデノシンＡ２Ａ受容体アンタゴニストであるトザデナントおよび同様のベンゾチアゾール誘導体とは対照的に、本発明の化合物は、驚くべきことに、上に開示されたとおりの過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および／または予防にとって好ましいＡ２Ａ／Ａ２Ｂ二重活性を示し、あるいは本発明の化合物は、少なくとも高Ａ２Ａ阻害活性を、過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および／または予防における高い有効性に繋がる本明細書に開示の他の驚くべき利点と一緒に示す。

【００３７】

加えて、知られているアデノシンＡ２Ａ受容体アンタゴニストであるトザデナントおよび同様のベンゾチアゾール誘導体と比較して、本発明の化合物は、驚くべきことに、がんに関係がある動物モデルとしてのマウスにおいて、より良好な薬物動態特性を示すが、前記特性は、上に開示されたとおりの過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および／または予防にとって好ましい。

【００３８】

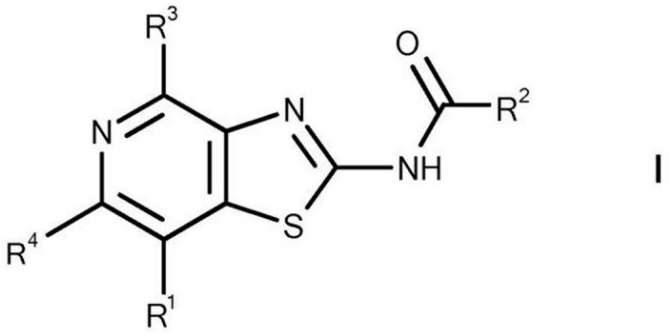
さらにまた、上に論じられたとおり、腫瘍微小環境中のアデノシンは、Ａ２Ａ受容体を通したシグナリングによってＴ細胞活性を阻害し得、かつＴ細胞によるサイトカイン分泌を抑制し得る。CGS-21680等のＡ２Ａ特異的アゴニストは、アデノシンと同様、Ｔ細胞サイトカイン分泌をin vitroおよびin vivoで阻害する。対照的に、潜在的なＡ２Ａアンタゴニストまたはは、この阻害からＴ細胞をレスキューし(rescue)得る。知られているアデノシンＡ２Ａ受容体アンタゴニストであるトザデナントとは対照的に、本発明の化合物は、阻害からＴ細胞をレスキューすることができ、かつアデ

ノシンまたはCGS-2168等のA$_{2A}$特異的アゴニストによって誘導されるサイトカイン分泌の抑制を防止することができることを示すが、これらは、上に開示されたとおりの過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および／または予防にとって好ましい。したがって、本発明の化合物は、驚くべきことに、免疫抑制を防止することができ、ひいては、抗腫瘍Ｔ細胞によって誘導される腫瘍成長の阻害、転移がんの低減または破壊、および新血管新生の防止をサポートすることができる。

【００３９】

本発明は、一般式Ｉ、

【化２】



Ｉ

式中

Ｒ^{1}は、

１～１０個のＣ原子を有する直線状または分枝状のアルキル、これらは、非置換であるか、またはＲ^{5}によって単置換、二置換、もしくは三置換されており、かつ、１～４個のＣ原子は、相互に独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＮＲ^{6}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}－、－ＣＯＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＣＨ$_{3}$ＣＯ－、－ＣＯＮＣＨ$_{3}$－、－Ｃ≡Ｃ－基、および／または－ＣＨ＝ＣＨ－基によって置き換えられていてもよく、および／または、加えて、１～１０個のＨ原子は、Ｆおよび／またはＣｌによって置き換えられていてもよく、または、

３～７個のＣ原子を有する単環式もしくは二環式の環状アルキル、これらは、非置換であるか、またはＲ^{5}によって単置換、二置換、もしくは三置換されており、かつ、１～４個のＣ原子は、相互に独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＮＲ^{6}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}－、－ＣＯＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＣＨ$_{3}$ＣＯ－、－ＣＯＮＣＨ$_{3}$－、－Ｃ≡Ｃ－基、および／または－ＣＨ＝ＣＨ－基によって置き換えられていてもよく、および／または、加えて、１～１０個のＨ原子は、Ｆおよび／またはＣｌによって置き換えられていてもよく、または、

３～１４個の炭素原子と０～４個のヘテロ原子（独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される）とを含有する単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、または環状アルキルアリール（これらは、非置換であるか、またはＲ^{5}によって単置換、二置換、もしくは三置換されている）であり、

【００４０】

Ｒ^{2}は、

１～１０個のＣ原子を有する直線状または分枝状のアルキル、これらは、非置換であるか、またはＲ^{5}によって単置換、二置換、もしくは三置換されており、かつ、１～４個のＣ原子は、相互に独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＮＲ^{6}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}－、－ＣＯＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＣＨ$_{3}$ＣＯ－、－ＣＯＮＣＨ$_{3}$－、－Ｃ≡Ｃ－基、および／または－ＣＨ＝ＣＨ－基によって置き換えられていてもよく、および／または、加えて、１～１０個のＨ原子は、Ｆおよび／またはＣｌによって置き換えられていてもよく、または、

・・・・３～７個のＣ原子を有する環状アルキル、これらは非置換であるか、またはＲ^{5}によって単置換、二置換、もしくは三置換されており、かつ、前記環状アルキル中、１～４個のＣ原子は、相互に独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＮＲ^{6}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}－、－ＣＯＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＣＨ$_{3}$ＣＯ－、－ＣＯＮＣＨ$_{3}$－、－Ｃ≡Ｃ－基、および／または－ＣＨ＝ＣＨ－基によって置き換えられていてもよく、および／または、加えて、１～１１個のＨ原子は、Ｆおよび／またはＣｌによって置き換えられていてもよく、または、

・・・・３～１４個の炭素原子と０～４個のヘテロ原子（独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される）とを含有する単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、または環状アルキルアリール（これらは、非置換であるか、またはＲ^{5}によって単置換、二置換、もしくは三置換されている）であり、

【００４１】

Ｒ^{3}は、１～６個のＣ原子を有する直線状もしくは分枝状のアルキル、または、Ｏ－アルキル、または、３～６個のＣ原子を有する環状アルキル、これらは非置換であるか、あるいはＨ、＝Ｓ、＝ＮＨ、＝Ｏ、ＯＨ、３～６個のＣ原子を有する環状アルキル、ＣＯＯＨ、Ｈａｌ、ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＮＨ$_{2}$、ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、ＮＨＣＯＮＨ$_{2}$、もしくはＮＯ$_{2}$によって単置換、二置換、または三置換されており、

Ｒ^{4}は、Ｈ、Ｄ、１～６個のＣ原子を有する直線状もしくは分枝状のアルキル、またはＨａｌであり、

【００４２】

Ｒ^{5}は、

・・・・Ｈ、Ｒ^{6}、＝Ｓ、＝ＮＲ^{6}、＝Ｏ、ＯＨ、ＣＯＯＨ、Ｈａｌ、ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＮＨ$_{2}$、ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、ＮＨＣＯＮＨ$_{2}$、ＮＯ$_{2}$、または、１～１０個のＣ原子を有する直線状もしくは分枝状のアルキル、これらは、非置換であるか、またはＲ^{6}によって単置換、二置換、もしくは三置換されており、かつ、前記アルキル中、１～４個のＣ原子は、相互に独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＮＲ^{6}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}－、－ＣＯＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＣＨ$_{3}$ＣＯ－、－ＣＯＮＣＨ$_{3}$－、－Ｃ≡Ｃ－基、および／または－ＣＨ＝ＣＨ－基によって置き換えられていてもよく、および／または、加えて、１～１０個のＨ原子は、Ｆおよび／またはＣｌによって置き換えられていてもよく、または、

・・・・３～７個のＣ原子を有する単環式もしくは二環式の環状アルキル、これらは、非置換であるか、またはＲ^{6}によって単置換、二置換、もしくは三置換されており、かつ、前記環状アルキル中、１～４個のＣ原子は、相互に独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＮＲ^{6}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}－、－ＣＯＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＣＨ$_{3}$ＣＯ－、－ＣＯＮＣＨ$_{3}$－、－Ｃ≡Ｃ－基、および／または－ＣＨ＝ＣＨ－基によって置き換えられていてもよく、および／または、加えて、１～１０個のＨ原子は、Ｆおよび／またはＣｌによって置き換えられていてもよく、または、

・・・・３～１４個の炭素原子と０～４個のヘテロ原子（独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される）とを含有する単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、または環状アルキルアリール（これらは、非置換であるか、またはＲ^{6}によって単置換、二置換、もしくは三置換されている）であり、

【００４３】

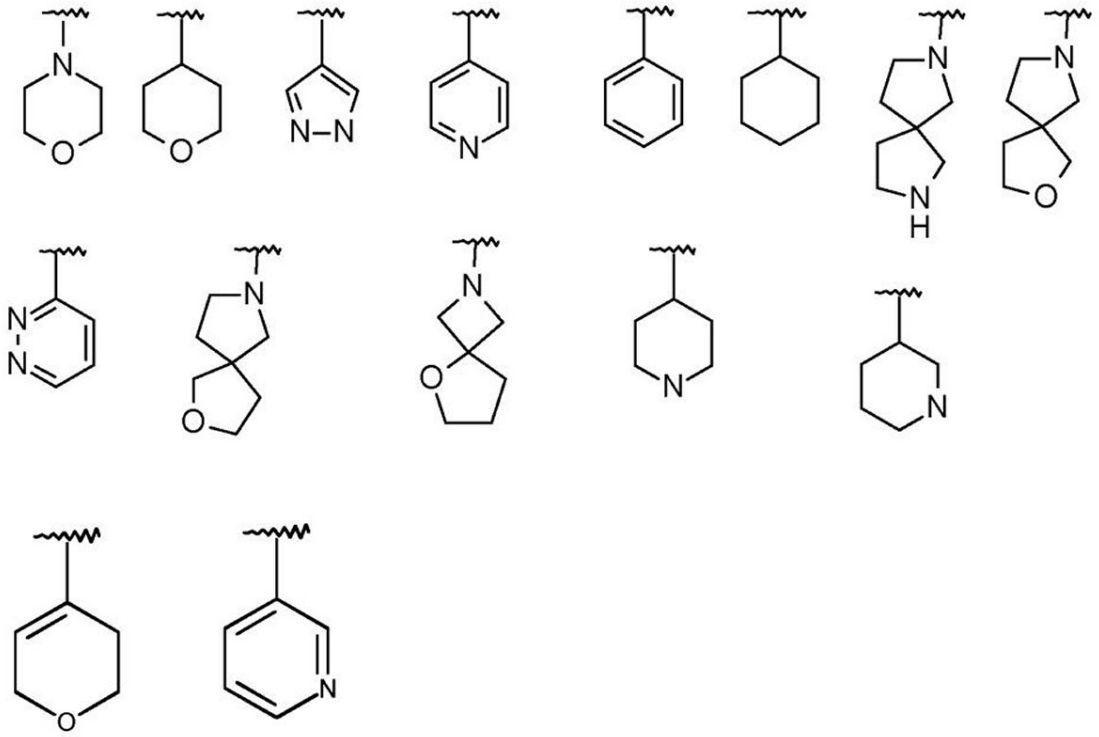
Ｒ^{6}、Ｒ^{7}は、相互に独立して、Ｈ、＝Ｓ、＝ＮＨ、＝Ｏ、ＯＨ、ＣＯＯＨ、Ｈａｌ、ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＮＨ$_{2}$、ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、ＮＨＣＯＮＨ$_{2}$、ＮＯ$_{2}$、および１～１０個のＣ原子を有する直線状または分枝状のアルキルからなる群から選択され、前記アルキル中、１～４個のＣ原子は、相互に独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－，－ＣＯＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＣＨ$_{3}$ＣＯ－、－ＣＯＮＣＨ$_{3}$－、－Ｃ≡Ｃ－基、および／または－ＣＨ＝ＣＨ－基によって置き換えられていてもよく、および／または、加えて、１～１０個のＨ原子は、Ｆおよび／またはＣｌによって置き換えられていてもよく、

Ｈａｌは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩであり、
Ｄは、重水素である、
で表されるチアゾロピリジン誘導体、ならびにその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【００４４】

本発明は、好ましくは、式Ｉ、式中
R^1が、
＿＿１～１０個のＣ原子を有する直線状または分枝状のアルキルであって、前記アルキルは、非置換であるか、またはR^4によって単置換、二置換、もしくは三置換されており、かつ、前記アルキル中、１～４個のＣ原子は、相互に独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、ＮＨ、NCH_3、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－$NR^5SO_2R^6$－、－ＣＯＯ－、－ＣＯＮＨ－、－NCH_3CO－、－$CONCH_3$－、－Ｃ≡Ｃ－基、および／または－ＣＨ＝ＣＨ－基によって置き換えられていてもよく、および／または、加えて、１～１０個のＨ原子は、ＦおよびＣｌによって置き換えられていてもよく、
または
＿＿以下の構造体：

【化３】

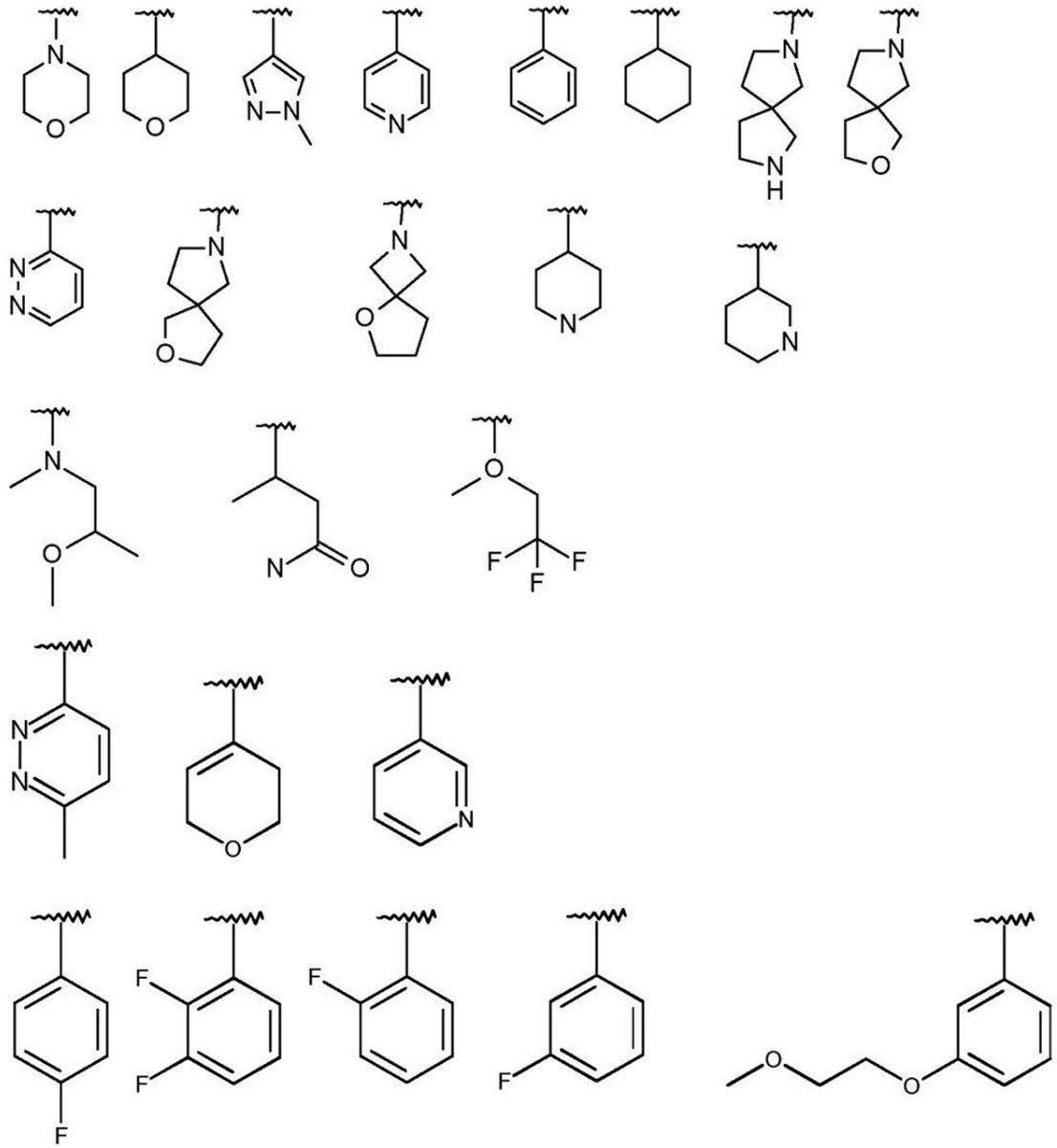


の１つである、ここで前記構造体は、非置換であるか、またはR^5で単置換、二置換、もしくは三置換されており、
かつ式中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、およびR^7が、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。

【００４５】

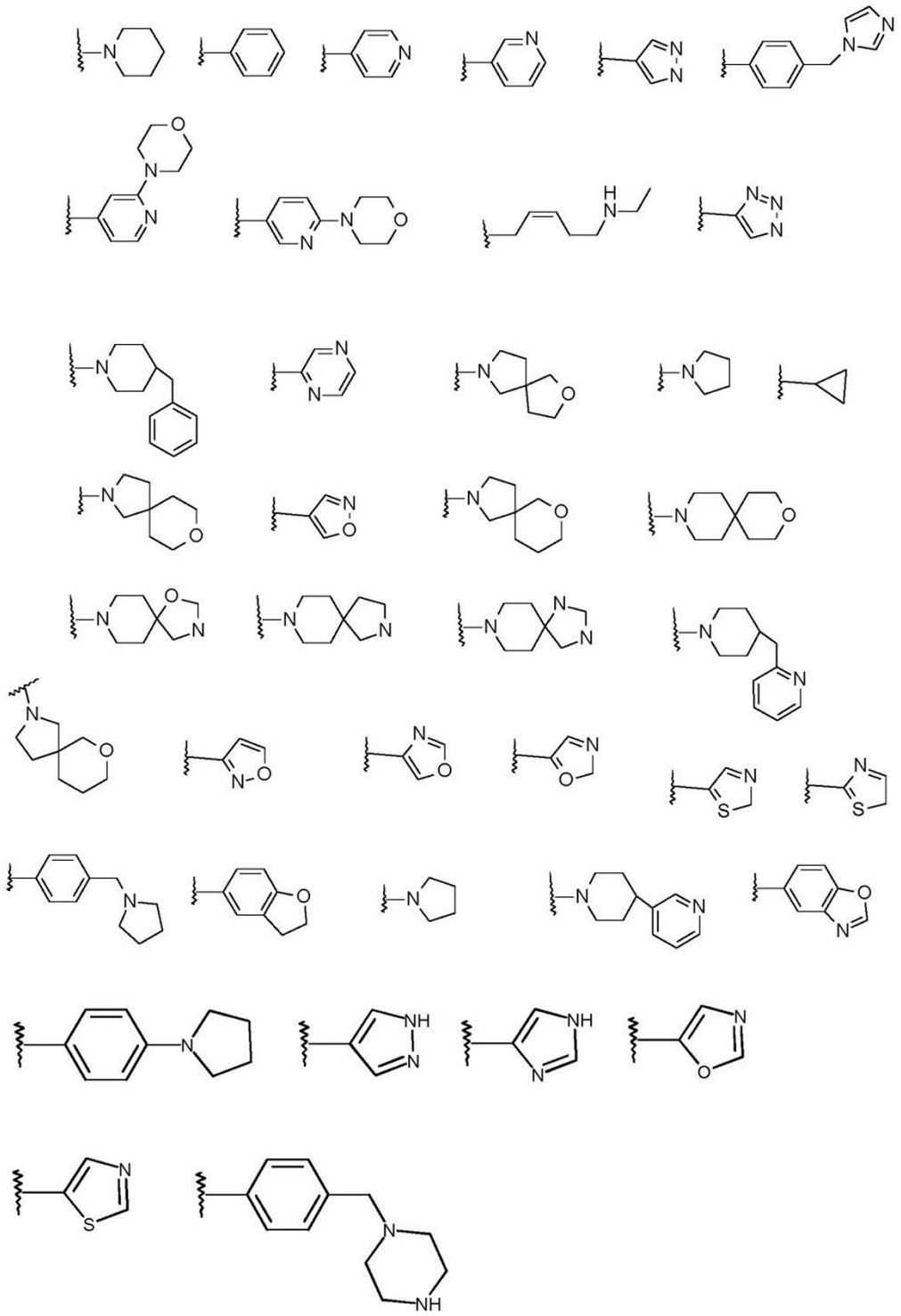
本発明は、具体的に好ましくは、式Ｉ、式中
R^1は、以下の構造体：

【化４】



の１つであり、
かつ式中Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。
【００４６】
本発明は、好ましくは、式Ｉ、式中
Ｒ^{1}は、フェニル、メチルピラゾール、またはジヒドロピランであり、
かつＲ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。
【００４７】
本発明は、具体的に好ましくは、式Ｉ、式中Ｒ^{2}は、以下の構造体：

【化５】



の１つであり、前記構造体は、非置換であるか、またはＲ^{6}で単置換、二置換、もしくは三置換されており、

かつ式中Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}は、上に開示されたとおりの意味を有する、

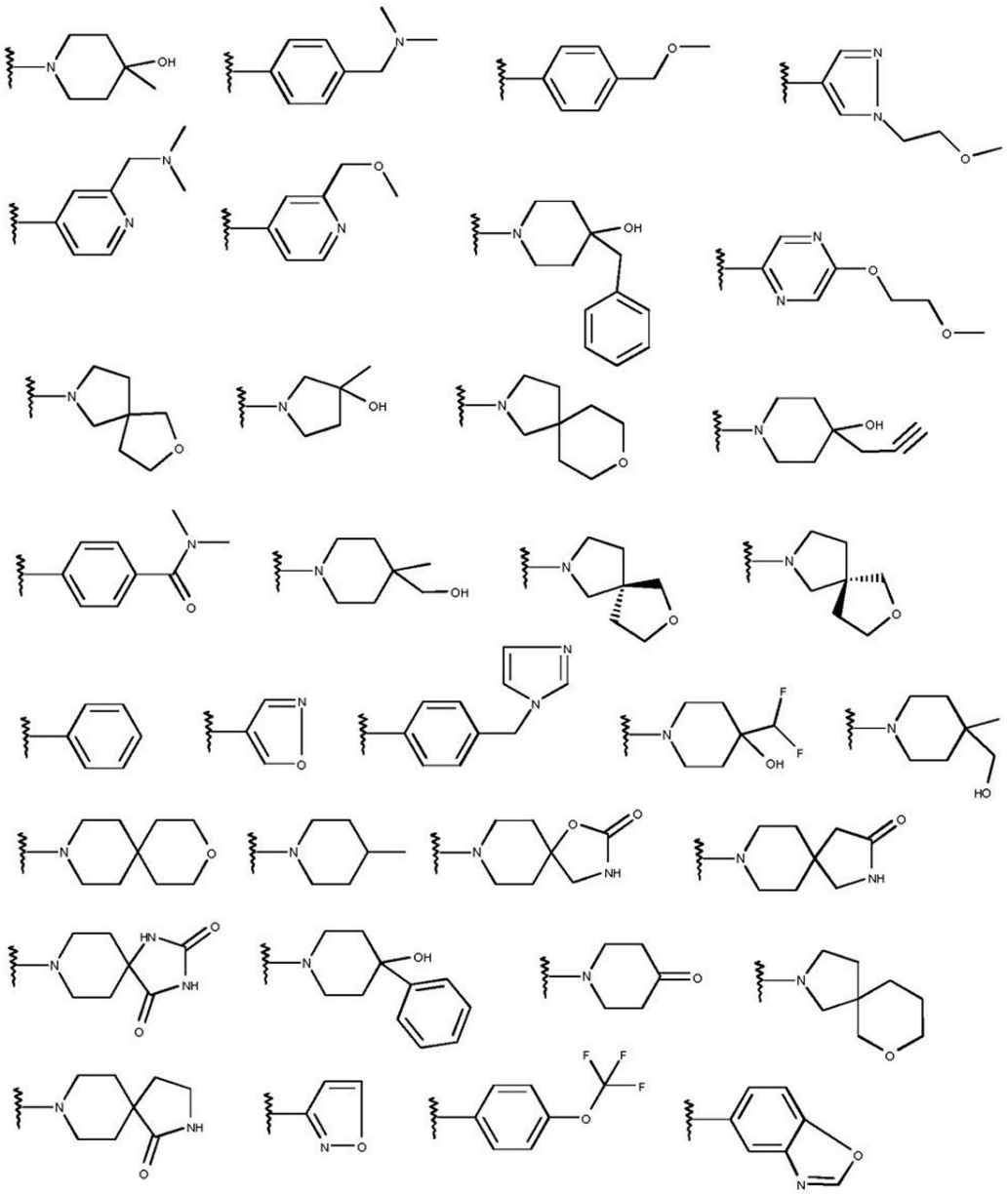
で表される化合物に関する。

【００４８】

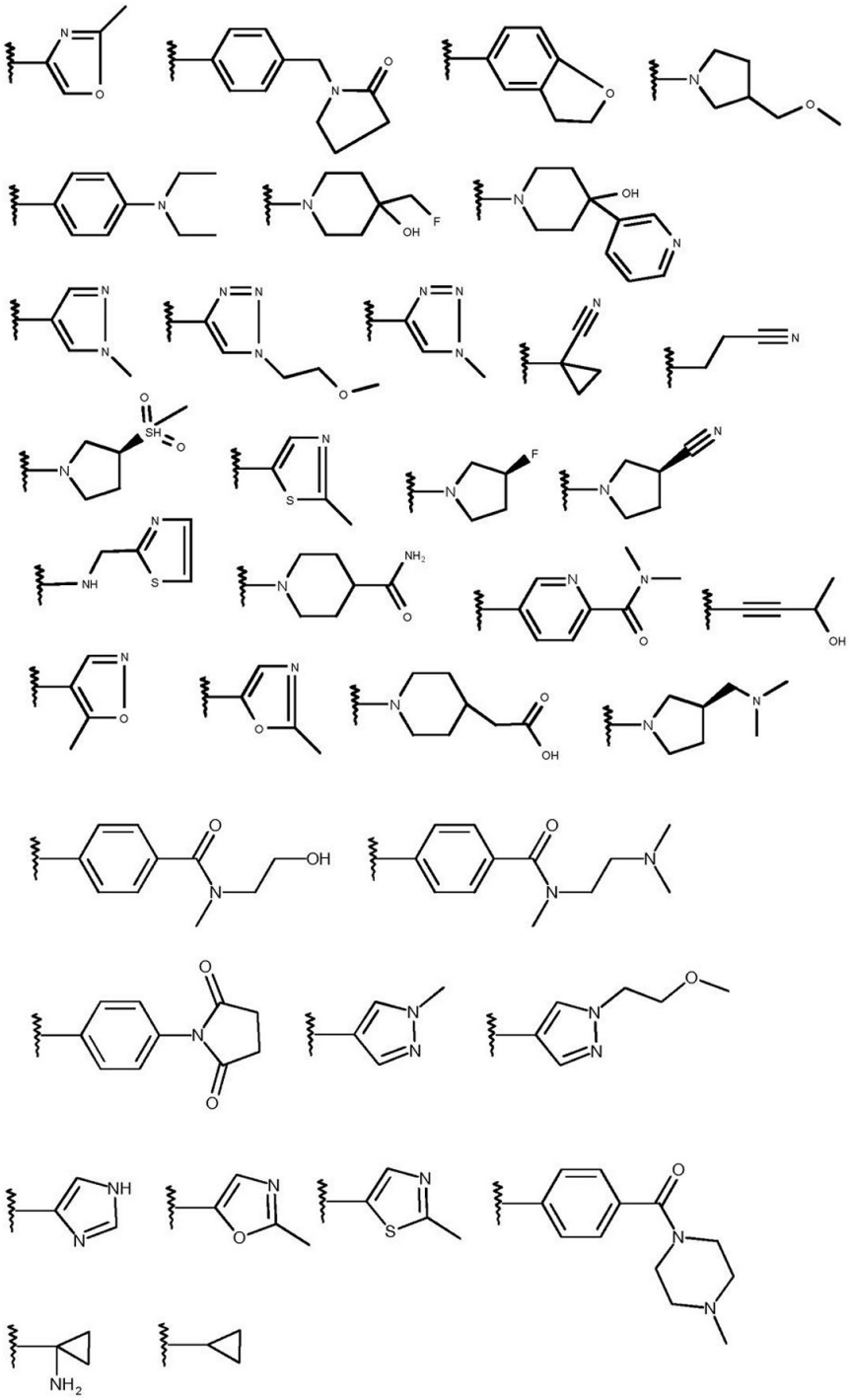
本発明は、具体的に好ましくは、式Ｉ、式中

Ｒ^{2}は、以下の構造体：

【化６】



【化７】

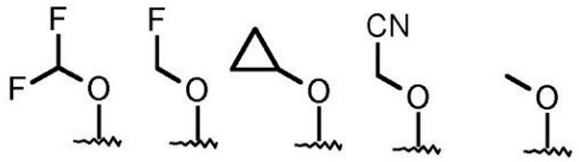


の１つであり、
かつ式中Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。

【００４９】

本発明は、好ましくは、式Ｉ、式中
Ｒ^{3}は、以下の構造体

【化８】



の１つであり、
かつＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、およびＲ[7]は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。
【００５０】
本発明は、好ましくは、式Ｉ、式中
Ｒ[3]は、非置換であるか、またはＦで単置換、二置換、もしくは三置換されている、１～６個のＣ原子を有するＯ－アルキルであり、
かつＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、およびＲ[7]は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。
【００５１】
本発明は、好ましくは、式Ｉ、式中
Ｒ[3]は、ＯＭｅであり、
かつＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、およびＲ[7]は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。
【００５２】
本発明は、具体的に好ましくは、式Ｉ、式中
Ｒ[1]は、フェニル、メチルピラゾール、またはジヒドロピランであり、
Ｒ[3]は、ＯＭｅであり、
かつＲ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、およびＲ[7]は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。
【００５３】
本発明は、好ましくは、式Ｉ、式中
Ｒ[4]は、Ｈ、Ｄ、メチル、エチル、Ｆ、Ｂｒ、またはＣｌであり、
かつ式中Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、およびＲ[7]は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。
【００５４】
本発明は、好ましくは、式Ｉ、式中
Ｒ[4]は、Ｈ、Ｄ、メチル、Ｆ、Ｂｒ、またはＣｌであり、
かつ式中Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、およびＲ[7]は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。
【００５５】
本発明は、好ましくは、式Ｉ、式中
Ｒ[4]は、Ｈであり、
かつ式中Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、およびＲ[7]は、上に開示されたとおりの意味を有する、
で表される化合物に関する。
【００５６】
本発明は、具体的に好ましくは、以下：

【表１】

1	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
2	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
3	４－メトキシメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
4	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
5	２－ジメチルアミノメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－イソニコチンアミド
6	２－メトキシメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－イソニコチンアミド
7	４－ベンジル－４－ヒドロキシ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]ピペリジン－１－カルボキサミド
8	Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－５－（２－メトキシエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド
9	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
10	３－ヒドロキシ－３－メチル－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
11	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
12	４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
13	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
14	４－メトキシメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
15	Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド

【００５７】

【表２】

16	４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
17	（５Ｓ）－Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－オキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキサミド
18	（５Ｒ）－Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－オキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキサミド
19	Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド
20	４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イルアミン
21	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
22	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド
23	４－メトキシメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド
24	２－ジメチルアミノメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－イソニコチンアミド
25	２－ジメチルアミノメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－イソニコチンアミド
26	２－メトキシメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－イソニコチンアミド
27	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド
28	２－メトキシメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－イソニコチンアミド
29	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
30	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
31	イソオキサゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド

【００５８】

【表３】

32	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－フルオロメトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
33	４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
34	７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
35	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
36	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（６－メチル－ピリダジン－３－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
37	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
38	４－ジフルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
39	４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
40	４－フルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
41	３－オキサ－９－アザ－スピロ[５．５]ウンデカン－９－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
42	４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
43	４－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
44	２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
45	３－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸　（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
46	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
47	４－メトキシメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド

【００５９】

【表４】

48	2，4－ジオキソ－1，3，8－トリアザ－スピロ[4．5]デカン－8－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
49	4’－ヒドロキシ－3’，4’，5’，6’－テトラヒドロ－2’H－[3，4’]ビピリジニル－1’－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
50	4－オキソ－ピペリジン－1－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
51	1－オキソ－2，8－ジアザ－スピロ[4．5]デカン－8－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
52	7－オキサ－2－アザ－スピロ[4．5]デカン－2－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
53	8－オキサ－2－アザ－スピロ[4．5]デカン－2－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
54	2－オキサ－7－アザ－スピロ[4．4]ノナン－7－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
55	4－イミダゾール－1－イルメチル－N－（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－ベンズアミド
56	イソオキサゾール－3－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
57	4－ヒドロキシ－4－プロパ－2－イニル－ピペリジン－1－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
58	N－（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－N’，N’－ジメチル－テレフタルアミド
59	N－（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－4－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド
60	2－メチル－オキサゾール－4－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
61	ベンゾオキサゾール－5－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
62	N－（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－4－（2－オキソ－ピロリジン－1－イルメチル）－ベンズアミド
63	2，3－ジヒドロ－ベンゾフラン－5－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド
64	3－メトキシメチル－ピロリジン－1－カルボン酸（4－メトキシ－7－フェニル－チアゾロ[4，5－c]ピリジン－2－イル）－アミド

【００６０】

【表５】

65	ピペリジン－１，４－ジカルボン酸４－アミド１－[（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド]
66	４－ジエチルアミノ－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
67	４－ジフルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
68	４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
69	４－フルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
70	３－オキサ－９－アザ－スピロ[５．５]ウンデカン－９－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
71	４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
72	４－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
73	２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
74	３－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
75	４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
76	２，４－ジオキソ－１，３，８－トリアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
77	４’－ヒドロキシ－３’，４’，５’，６’－テトラヒドロ－２’Ｈ－[３，４’]ビピリジニル－１’－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
78	４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【００６１】

【表６】

79	１－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
80	７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
81	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
82	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
83	４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
84	イソオキサゾール－３－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
85	４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
86	Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
87	Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－４－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド
88	２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
89	ベンゾオキサゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
90	Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド
91	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
92	３－メトキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
93	ピペリジン－１，４－ジカルボン酸４－アミド１－{[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド}

【００６２】

【表７】

94	４－ジエチルアミノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド
95	４－ジフルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
96	４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
97	４－フルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
98	３－オキサ－９－アザ－スピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
99	４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
100	４－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
101	２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
102	３－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
103	２，４－ジオキソ－１，３，８－トリアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
104	４’－ヒドロキシ－３’，４’，５’，６’－テトラヒドロ－２’Ｈ－［３，４’］ビピリジニル－１’－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
105	４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド
106	１－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド

【００６３】

【表８】

107	７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
108	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
109	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
110	４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド
111	イソオキサゾール－３－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
112	４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
113	Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
114	Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－４－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド
115	２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
116	ベンゾオキサゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
117	Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド
118	２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
119	３－メトキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
120	ピペリジン－１，４－ジカルボン酸４－アミド１－{[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド}
121	４－ジエチルアミノ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－ベンズアミド

【００６４】

【表９】

122	{１－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イルカルバモイル]－ピペリジン－３－イル}－酢酸
123	ピリジン－２，５－ジカルボン酸２－ジメチルアミド５－{[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド}
124	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
125	５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
126	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
127	１－メチル－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
128	１－シアノ－シクロプロパンカルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
129	３－シアノ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－プロピオンアミド
130	２－メチル－オキサゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
131	２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
132	４－ヒドロキシ－ペンタ(pent)－２－イノイック(ynoic)酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
133	（Ｓ）－３－メタンスルホニル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
134	（Ｓ）－３－フルオロ－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
135	（Ｓ）－３－シアノ－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
136	（Ｒ）－３－ジメチルアミノメチル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【００６５】

【表１０】

137	５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
138	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
139	１－メチル－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
140	ピリジン－２，５－ジカルボン酸２－ジメチルアミド５－｛[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド｝
141	ピリジン－２，５－ジカルボン酸２－ジメチルアミド５－[（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド]
142	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[７－メトキシ－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル]－アミド
143	５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
144	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
145	１－メチル－１Ｈ－[１，２，３]トリアゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
146	１－シアノ－シクロプロパンカルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
147	２－メチル－オキサゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
148	２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
149	（Ｓ）－３－メタンスルホニル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
150	（Ｓ）－３－フルオロ－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
151	（Ｓ）－３－シアノ－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【００６６】

【表１１】

152	（R）－３－ジメチルアミノメチル－ピロリジン－１－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
153	１－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－３－チアゾール－２－イルメチル－尿素
154	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナ－７－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
155	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸{４－メトキシ－７－[（２－メトキシ－プロピル）－メチル－アミノ]－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル}－アミド
156	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（５－オキサ－２－アザ－スピロ[３．４]オクタ－２－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
157	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
158	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－３－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
159	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[７－（カルバモイルメチル－メチル－アミノ）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
160	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（２，２，２－トリフルオロ－エトキシ）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
161	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－フルオロメトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
162	４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－ジフルオロメトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
163	Ｎ－（４－メトキシ－６－メチル－７－モルホリノ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－１－メチル－ピラゾール－４－カルボキサミド
164	Ｎ－（６－ブロモ－４－メトキシ－７－モルホリノ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－１－メチル－ピラゾール－４－カルボキサミド
165	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－フルオロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
166	Ｎ－（６－クロロ－４－メトキシ－７－モルホリノ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－１－メチル－ピラゾール－４－カルボキサミド

【００６７】

【表１２】

167	シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル）－アミド
168	（S）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[4．5]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル）－アミド
169	（R）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[4．5]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル）－アミド
170	Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル）－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド
171	１－メチル－1Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル）－アミド
172	（R）－２－オキサ－７－アザ－スピロ[4．4]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－1Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]－アミド
173	（S）－２－オキサ－７－アザ－スピロ[4．4]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－1Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]－アミド
174	３－シアノ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[1，3]チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]プロパンアミド
175	１－シアノ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[1，3]チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]シクロプロパン－１－カルボキサミド
176	（S）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[4．5]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－1Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]－アミド
177	（R）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[4．5]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－1Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]－アミド
178	１－メチル－1Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－ブロモ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル）－アミド
179	シクロプロパンカルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－1Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]－アミド
180	Ｎ－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド
181	２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]－アミド

【００６８】

【表１３】

182	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[７－（３－エトキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
183	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
184	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（５－オキサ－２－アザ－スピロ[３．４]オクター２－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
185	２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸[４－メトキシ－７－（３－メトキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
186	２－メチル－オキサゾール－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
187	シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
188	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
189	Ｎ－[４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－２－メチル－１，３－オキサゾール－５－カルボキサミド
190	２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
191	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（５－オキサ－２－アザ－スピロ[３．４]オクター２－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
192	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
193	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（４－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
194	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（３－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
195	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（２－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【００６９】

【表１４】

196	１－ジメチルアミノメチル－シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
197	シクロプロパン－１，１－ジカルボン酸ジメチルアミド（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
198	１－イミダゾール－１－イルメチル－シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
199	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－ヒドロキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
200	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－３－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
201	１－アミノ－Ｎ－｛４－メトキシ－７－フェニル－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル｝－８－アザスピロ[４．５]デカン－８－カルボキサミド
202	（１Ｓ，２Ｓ）－２－メトキシ－Ｎ－｛４－メトキシ－７－フェニル－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル｝シクロプロパン－１－カルボキサミド
203	１－アミノ－シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
204	（Ｓ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
205	（Ｒ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
206	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－３－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
207	（Ｓ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
208	（Ｒ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ[４．４]ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
209	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（２，３－ジフルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
210	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（２，５－ジフルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド

【００７０】

【表１５】

211	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－２－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
212	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
213	４－（２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
214	４－（２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド
215	（Ｒ）－１－アミノ－８－アザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
216	（Ｓ）－１－アミノ－８－アザ－スピロ[４．５]デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
217	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－シアノ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
218	Ｎ－（４－メトキシ－７－ピリジン－３－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
219	Ｎ－（４－メトキシ－７－ピリジン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
220	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（６－クロロ－４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
221	１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－クロロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
222	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（６－シアノ－４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
223	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－６－メチル－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
224	Ｎ－｛４－メトキシ－７－[３－（２－メトキシ－エトキシ）－フェニル]－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル｝－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド
225	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸｛４－メトキシ－７－[３－（２－メトキシ－エトキシ）－フェニル]－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル｝－アミド
226	４－（２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イル）－Ｎ－（６－フルオロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－ベンズアミド

【００７１】

【表１６】

227	Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－Ｎ’－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－Ｎ－メチル－テレフタルアミド
228	Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－Ｎ’－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－テレフタルアミド
229	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（６－フルオロ－４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
230	Ｎ－（２－ジメチルアミノ－エチル）－Ｎ’－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－テレフタルアミド
231	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（４，６－ジメチル－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
232	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
233	Ｎ－{４－メトキシ－７－[３－（２－メトキシエトキシ）フェニル]－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル}－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
234	Ｎ－{６－フルオロ－４－メトキシ－７－[３－（２－メトキシエトキシ）フェニル]－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル}－８－オキサ－２－アザスピロ[４．５]デカン－２－カルボキサミド
235	Ｎ－[４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
236	Ｎ－[４－メトキシ－７－（２－メトキシフェニル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－８－オキサ－２－アザスピロ[４．５]デカン－２－カルボキサミド
237	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸[７－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－メトキシ－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－アミド
238	Ｎ－[７－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－メトキシ－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
239	Ｎ－[７－（２，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－４－メトキシ－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－８－オキサ－２－アザスピロ[４．５]デカン－２－カルボキサミド
240	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（６－フルオロ－４－ヒドロキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド

【００７２】
【表１７】

241	２－アミノ－Ｎ－[４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－[１，３]チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド
242	３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
243	（Ｒ）－３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
244	（Ｓ）－３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
245	８－オキサ－２－アザ－スピロ[４．５]デカン－２－カルボン酸（７－フェニル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
246	１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－フルオロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
247	ビシクロ[１．１．１]ペンタン－１，３－ジカルボン酸ジメチルアミド（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル）－アミド
248	Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－Ｎ’－[４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル]－Ｎ－メチル－テレフタルアミド

からなる群から選択される化合物、ならびにその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【００７３】

式Ｉで表される化合物の上のラジカルの、上述されたすべての好ましい、具体的に好ましい、および極めて具体的に好ましい意味は、これらの好ましい、具体的に好ましい、および極めて具体的に好ましい意味または態様が、式Ｉで表される化合物を与えるあらゆる可能な組み合わせで相互に組み合わせられ得るように、かつ、式Ｉで表される好ましい、具体的に好ましい、および極めて具体的に好ましいこのタイプの化合物も同様に、ここに明示的に開示されるように、理解されるはずである。

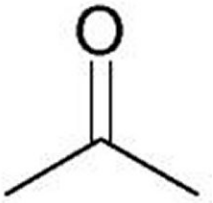
【００７４】

Ｈａｌは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素、とりわけフッ素、臭素、または塩素を示す。

Ｄまたは^{2}Ｈは、重水素を示す。

－（Ｃ＝Ｏ）－または＝Ｏは、カルボニル酸素を示し、

【化９】



または二重結合により炭素原子へ結合された酸素原子を表す。

【００７５】

アルキルは、飽和の、非分枝状（直鎖状）または分枝状の炭化水素鎖であり、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のＣ原子を有する。アルキルは、好ましくは、アルケニルメチル、さらにまた、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、またはｔｅｒｔ－ブチルを示し、さらにまた、ペンチル、１－、２－もしくは３－メチルブチル、１，１－、１，２－もしくは２，２－ジメチルプロピル、１－エチルプロピル、ヘキシル、１－、２－、３－もしくは４－メチルペンチル、１，１－、１，２－、１，３－、２，２－、２，３－もしくは３，３－ジメチルブチル、１－もしくは２－エチルブチル、１－エチル－１－メチルプロピル、１－エチル－２－メチルプロピル、１，１，２－もしくは１，２，２－トリメチルプロピル、直鎖状もしくは分枝状のヘプチル、オクチル、ノニル、またはデシルもまた示し、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルを示す。

【００７６】

環状アルキルまたはシクロアルキルは、飽和の環状炭化水素鎖であり、３～１０個、好ましくは３～７個のＣ原子を有し、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルを示す。シクロアルキルはまた、例えばシクロヘキセニルまたはシクロヘキシニルなどの、部分的に不飽和の環状アルキルをも示す。

【００７７】

アルケニルは、不飽和の、非分枝状（直線状）または分枝状の炭化水素鎖を示し、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のＣ原子を有する。

Ｏ－アルキルまたはＯＡは、１～６個のＣ原子を有する直線状または分枝状のアルコキシルを示し、好ましくはメトキシルであり、さらにまた、例としてエトキシル、ｎ－プロ

ポキシル、イソプロポキシル、ｎ－ブトキシル、イソブトキシル、ｓｅｃ－ブトキシル、またはｔｅｒｔ－ブトキシルでもある。

【００７８】

アルキルオキシカルボニルは、本発明のカルボン酸誘導体の直鎖または分枝の鎖エステル、すなわちメチルオキシカルボニル（ＭｅＯＣＯ－）、エチルオキシカルボニル、またはブチルオキシカルボニルを指す。

アルキルカルボニルは、直鎖または分枝の鎖アルキルおよびカルボン酸基を指す。

【００７９】

アリール、Ａｒ、または芳香環は、単環式もしくは多環式の芳香族の、または完全に不飽和の環状炭化水素鎖、例えば非置換のフェニル、ナフチル、またはビフェニル、さらに好ましくは、フェニル、ナフチル、またはビフェニルを示し、それらの各々は、例えば、Ａ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルオキシ、スルホンアミド、メチルスルホンアミド、エチルスルホンアミド、プロピルスルホンアミド、ブチルスルホンアミド、ジメチルスルホンアミド、フェニルスルホンアミド、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニルによって、単置換、二置換、または三置換されている。

【００８０】

ヘテロシクル(Heterocycle)およびヘテロシクリル(heterocyclyl)は、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有し、さらに硫黄の酸化型、つまりＳＯおよびＳＯ$_2$を包含する、飽和もしくは不飽和の非芳香族の環または環系を指す。ヘテロシクルの例は、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジヒドロフラン、１，４－ジオキサン、モルホリン、１，４－ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、１，３－ジオキソラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、１，３－ジオキサン、１，３－ジチアン、オキサチアン、チオモルホリン等を包含する。

【００８１】

ヘテロアリールは、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を含有する、芳香族または部分的に芳香族のヘテロシクルを意味する。ヘテロアリールは、よって、芳香族ではないアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクルなどの、他の種類の環へ縮合されたヘテロアリールを包含する。ヘテロアリール基の例は、以下：ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソオキサゾリル、イソインドリル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、ベンズダイオキシニル、ベンゾジオキソリル、キノキサリニル、プリニル、フラザニル、チオフェニル、イソベンジルフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ジベンゾフラニル等を包含する。ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基には、３～１５原子を含有する環および環系が包含されており、これは１～３環を形成する。

【００８２】

単環式もしくは二環式の、飽和、不飽和、または芳香族ヘテロシクルは、好ましくは、非置換の、または単置換、二置換、もしくは三置換の、２－または３－フリル、２－または３－チエニル、１－、２－または３－ピロリル、１－、２、４－または５－イミダゾリル、１－、３－、４－または５－ピラゾリル、２－、４－または５－オキサゾリル、３－、４－または５－イソオキサゾリル、２－、４－または５－チアゾリル、３－、４－または５－イソチアゾリル、２－、３－または４－ピリジル、２－、４－、５－または６－ピ

リミジニル、さらにより好ましくは、１，２，３－トリアゾール－１－、－４－または－５－イル、１，２，４－トリアゾール－１－、－３－または５－イル、１－または５－テトラゾリル、１，２，３－オキサジアゾール－４－または－５－イル、１，２，４－オキサジアゾール－３－または－５－イル、１，３，４－チアジアゾール－２－または－５－イル、１，２，４－チアジアゾール－３－または－５－イル、１，２，３－チアジアゾール－４－または－５－イル、３－または４－ピリダジニル、ピラジニル、１－、２－、３－、４－、５－、６－または７－インドリル、４－または５－イソインドリル、１－、２－、４－または５－ベンズイミダゾリル、１－、３－、４－、５－、６－または７－ベンゾピラゾリル、２－、４－、５－、６－または７－ベンズオキサゾリル、３－、４－、５－、６－または７－ベンズイソオキサゾリル、２－、４－、５－、６－または７－ベンゾチアゾリル、２－、４－、５－、６－または７－ベンズイソチアゾリル、４－、５－、６－または７－ベンズ－２，１，３－オキサジアゾリル、２－、３－、４－、５－、６－、７－または８－キノリル、１－、３－、４－、５－、６－、７－または８－イソキノリル、３－、４－、５－、６－、７－または８－シンノリニル、２－、４－、５－、６－、７－または８－キナゾリニル、５－または６－キノキサリニル、２－、３－、５－、６－、７－または８－２Ｈ－ベンゾ－１，４－オキサジニル、さらに好ましくは、１，３－ベンゾジオキソｌ－５－イル、１，４－ベンゾジオキサン－６－イル、２，１，３－ベンゾチアジアゾール－４－または－５－イル、あるいは２，１，３－ベンゾオキサジアゾール－５－イルを示す。

【００８３】

複素環式(heterocyclic)ラジカルはまた、部分的に、または完全に水素化されていてもよく、前記ラジカルはまた、例えば、２，３－ジヒドロ－２－、－３－、－４－もしくは－５－フリル、２，５－ジヒドロ－２－、－３－、－４－もしくは５－フリル、テトラヒドロ－２－もしくは－３－フリル、１，３－ジオキソラン－４－イル、テトラヒドロ－２－もしくは－３－チエニル、２，３－ジヒドロ－１－、－２－、－３－、－４－もしくは－５－ピロリル、２，５－ジヒドロ－１－、－２－、－３－、－４－もしくは－５－ピロリル、１－、２－もしくは３－ピロリジニル、テトラヒドロ－１－、－２－もしくは－４－イミダゾリル、２，３－ジヒドロ－１－、－２－、－３－、－４－もしくは－５－ピラゾリル、テトラヒドロ－１－、－３－もしくは－４－ピラゾリル、１，４－ジヒドロ－１－、－２－、－３－もしくは－４－ピリジル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１－、－２－、－３－、－４－、－５－もしくは－６－ピリジル、１－、２－、３－もしくは４－ピペリジニル、２－、３－もしくは４－モルホリニル、テトラヒドロ－２－、－３－もしくは－４－ピラニル、１，４－ジオキサニル、１，３－ジオキサン－２－、－４－もしくは－５－イル、ヘキサヒドロ－１－、－３－もしくは－４－ピリダジニル、ヘキサヒドロ－１－、－２－、－４－もしくは－５－ピリミジニル、１－、２－もしくは３－ピペラジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１－、－２－，－３－、－４－、－５－、－６－、－７－もしくは－８－キノリル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１－、－２－、－３－、－４－、－５－、－６－、－７－もしくは－８－イソキノリル、２－、３－、５－、６－、７－もしくは８－　３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ－１，４－オキサジニル、さらに好ましくは、２，３－メチレンジオキシフェニル、３，４－メチレンジオキシフェニル、２，３－エチレンジオキシフェニル、３，４－エチレンジオキシフェニル、３，４－（ジフルオロメチレンジオキシ）フェニル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－もしくは６－イル、２，３－（２－オキソメチレンジオキシ）フェニルも示し、または３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジオキセピン－６－もしくは－７－イルも、さらにより好ましくは、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、または２，３－ジヒドロ－２－オキソフラニルもまた示す。

【００８４】

ヘテロシクルはさらにまた、例えば、２－オキソピペリジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル、２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、３－オキソモルホリン－４－イル、４－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、２，６－ジオキソピペリジン１－イ

ル、２－オキソピペラジン－１－イル、２，６－ジオキソピペラジン－１－イル、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジン－２－イル、２－カプロラクタム－１－イル（＝ ２－オキソアゼパン－１－イル）、２－ヒドロキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－メトキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、または２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－３－オン－２－イルを示す。

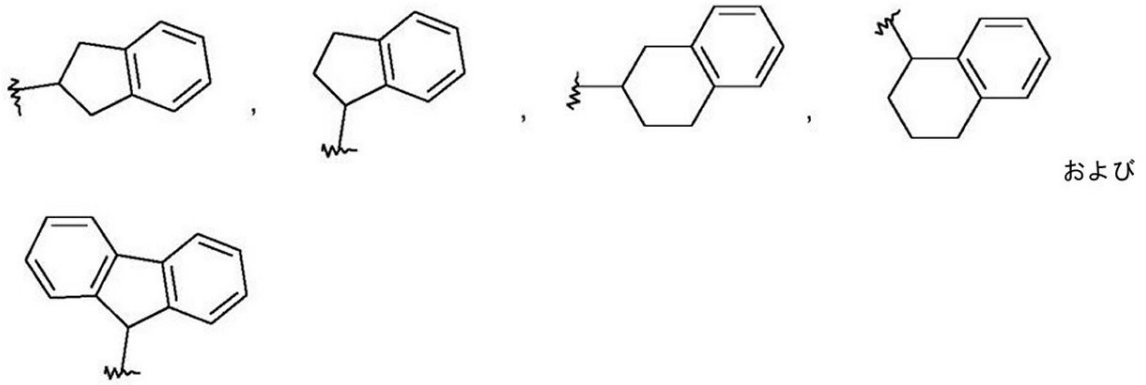
【００８５】

ヘテロシクロアルキルはここで、完全に水素化されているか、または飽和のヘテロシクルを示し、ヘテロシクロアルケニル（１以上の二重結合）またはヘテロシクロアルキニル（１以上の三重結合）は、部分的にもしくは不完全に水素化されているか、または不飽和のヘテロシクルを示し、ヘテロアリールは、芳香族の、または完全に不飽和のヘテロシクルを示す。

【００８６】

環状アルキルアリール基は、本発明に関連して、１または２個の芳香環Ａｒが、非置換または単置換もしくは二置換の環状アルキル上へ縮合されたものを意味し、前記環状アルキル中１もしくは２個のＣＨ$_2$基、および／または、加えて、１～１１個のＨ原子が、例えば下に描かれるラジカル：

【化１０】



などにおいて置き換えられていてもよい。

【００８７】

さらにまた、下の略語は以下の意味を有する：

Ｂｏｃ	ｔｅｒ－ブトキシカルボニル
ＣＢＺ	ベンズイルオキシカルボニル
ＤＮＰ	２，４－ジニトロフェニル
ＦＭＯＣ	９－フルオレニルメトキシカルボニル
ｉｍｉ－ＤＮＰ	イミダゾール環の１位における２，４－ジニトロフェニル
ＯＭｅ	メチルエステル
ＰＯＡ	フェノキシアセチル
ＤＣＣＩ	ジシクロヘキシルカルボジイミド
ＨＯＢｔ	１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

【００８８】

したがって、本発明は、本発明に従う化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の１つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬調製物に関する。

【００８９】

本発明はまた、さらなる賦形剤および／またはアジュバントを含む、本発明に従うこのタイプの医薬調製物にも関する。

加えて、本発明は、少なくとも１種のさらなる医薬活性化合物を含む、本発明に従う上の医薬調製物に関する。

【００９０】
薬学的または生理学的に許容し得る誘導体は、例えば、本発明に従う化合物の塩を、またいわゆるプロドラッグ化合物も、意味するものと解釈される。プロドラッグ化合物は、例えば、アルキル基もしくはアシル基（下のアミノ保護基およびヒドロキシル保護基もまた参照）、糖類(sugars)、またはオリゴペプチドを用いて修飾され、かつ生体内で迅速に切断されるかまたは遊離されることで、有効な分子が形成される、本発明の化合物の誘導体を意味するものと解釈される。これらはまた、例えば、Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67に記載されるとおり、本発明による化合物の生分解性ポリマー誘導体も包含する。
【００９１】
本発明の化合物は、その最終的な非塩形態で使用され得る。他方、本発明はまた、ペプスタチンのその薬学的に許容し得る塩の形態での使用をも網羅するが、前記塩は、当該技術分野において知られている手順によって、様々な有機塩基および無機塩基から導かれ得る。ペプスタチンの薬学的に許容し得る塩の形態は、その大部分が、従来の方法によって調製される。本発明の化合物がカルボキシル基を含有する場合、その好適な塩の１つは、本発明の化合物を好適な塩基と反応させることで、対応する塩基付加塩が与えられることによって、形成され得る。かかる塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、および水酸化リチウムを包含するアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド、例えば、カリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド；ならびに、ピペリジン、ジエタノールアミン、およびＮ－メチルグルタミンなどの様々な有機塩基である。ペプスタチンのアルミニウム塩も同様に、包含されている。
【００９２】
さらにまた、本発明の化合物の塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄（ＩＩＩ）、鉄（ＩＩ）、リチウム、マグネシウム、マンガン（ＩＩＩ）、マンガン（ＩＩ）、カリウム、ナトリウム、および亜鉛の塩を包含するが、これが制限に相当するとは意図していない。
【００９３】
上述の塩のうち好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩であるナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属塩であるカルシウムおよびマグネシウムである。薬学的に許容し得る有機無毒性塩基から導かれる本発明の化合物の塩は、一級、二級、および三級アミン、また天然に存在する置換アミンも包含する置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン（トロメタミン）、の塩を包含するが、これが制限に相当するとは意図していない。
【００９４】
言及されたとおり、ペプスタチンの薬学的に許容し得る塩基付加塩は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどの金属またはアミンとともに形成されている。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウムである。好ましい有機アミンは、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、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、およびプロカインである。
【００９５】
本発明の化合物の塩基付加塩は、遊離酸形態を充分な量の所望の塩基に接触させ、従来

のやり方で塩の生成を引き起こすことによって調製される。遊離酸は、従来のやり方でその塩形態を酸と接触させて、遊離酸を単離することによって、再生され得る。遊離酸形態は、極性溶媒への溶解性などのある物理的特性に関し、その対応する塩形態とはある点で異なる；しかしながら、本発明の目的上、塩は、他の点では、夫々の遊離酸形態に対応するものである。

【００９６】

上に述べられた点に鑑み、本文脈における用語「薬学的に許容し得る塩」が、本発明の化合物をその塩の１つの形態で含む活性化合物を意味するものと解釈されることは明らかであり、とりわけ、この塩形態が、活性化合物の遊離形態または前に使用された活性化合物の他のいずれの塩形態とも比較して改善された薬物動態特性を活性化合物に付与する場合、そのように解釈されることは明らかである。活性化合物の薬学的に許容し得る塩形態はまた、活性化合物が前には有していなかった所望の薬物動態特性をも、この活性化合物に初めて付与し得、この活性化合物の薬力学に対し、身体におけるその治療的有効性に関する正の影響さえも有し得る。

【００９７】

本発明の化合物の溶媒和物は、不活性溶媒分子ペプスタチンの付加体を意味するものと解釈されるが、前記付加体はそれら相互の引力のせいで形成される。溶媒和物は、例えば、一水和物もしくは二水和物などの水和物、またはアルコラート、すなわちアルコールとの、例えばメタノールもしくはエタノールなどとの付加化合物である。

【００９８】

これら化合物のすべての生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物もまた、本発明に従う。

一般式Ｉで表される化合物は、一般式Ｉで表される化合物のすべての立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー等々もまた、本発明においてクレームされるように、１以上のキラル中心を含有していてもよい。

【００９９】

本発明はまた、これら化合物の光学活性の形態（立体異性体）、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、ならびに水和物および溶媒和物にも関する。

【０１００】

本発明に従う式Ｉで表される化合物は、これらの分子構造のせいでキラルであり得、結果的に様々な鏡像異性の形態で存在し得る。したがって、それらは、ラセミ体であっても、または光学活性の形態であってもよい。本発明に従う化合物のラセミ体または立体異性体の薬学的有効性が異なり得るところ、鏡像異性体の使用が望ましいこともある。これらのケースにおいて、最終産物だけでなく中間体でさえも、当業者に知られているかもしくは合成自体に既に採用されている化学的または物理的手段によって、鏡像異性体の化合物へ分離され得る。

【０１０１】

薬学的または生理学的に許容し得る誘導体は、例えば、本発明に従う化合物の塩を、またいわゆるプロドラッグ化合物も、意味するものと解釈される。プロドラッグ化合物は、例えば、アルキル基もしくはアシル基（下のアミノ保護基およびヒドロキシル保護基もまた参照）、糖類、またはオリゴペプチドで修飾され、かつ生体内で迅速に切断されるかまたは遊離されることで、本発明に従う有効な化合物が形成される、式Ｉで表される化合物を意味するものと解釈される。これらはまた、例えば、Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67に記載されるとおり、本発明に従う化合物の生分解性ポリマー誘導体も包含する。

【０１０２】

好適な酸付加塩は、すべての生理学的もしくは薬理学的に許容し得る酸の無機塩または有機塩、例えばハロゲン化物、とりわけ塩酸塩もしくは臭化水素酸塩、乳酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、リン酸塩、メチルスルホン酸塩、またはｐ－トルエンスルホン酸塩である。

【０１０３】

極めて具体的に好ましくは、本発明に従う化合物の塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、またはビストリフルオロ酢酸塩である。

【０１０４】

式Ｉで表される化合物の溶媒和物は、式Ｉで表される化合物上への不活性溶媒分子の付加体を意味するものと解釈されるが、前記付加体はそれら相互の引力により形成される。溶媒和物は、例えば、一水和物もしくは二水和物などの水和物、またはアルコラート、すなわちアルコールとの、例えばメタノールもしくはエタノールなどとの付加化合物である。

【０１０５】

式Ｉで表される化合物が、その同位体標識された形態を包含することも、さらにまた意図される。式Ｉで表される化合物の同位体標識された形態は、化合物の１個以上の原子が、通常天然に存在する原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子（単数）または原子（複数）によって置き換えられているという事実は別として、本化合物と同一である。商業的に容易に入手可能であって、かつ周知の方法によって式Ｉで表される化合物中へ組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば夫々、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆおよび^{36}ＣＩを包含する。式Ｉで表される化合物、そのプロドラッグ、または上述の同位体および／または他の原子の他の同位体の１以上を含有するそのいずれかの薬学的に許容し得る塩は、本発明の一部であることを意図する。

【０１０６】

同位体標識された式Ｉで表される化合物は、多数の有益な方法(beneficial ways)において使用され得る。例えば、同位体標識された式Ｉで表される化合物は、例えば^{3}Ｈまたは^{14}Ｃなどの放射性同位体がその中へ組み込まれているが、医薬および／または基質組織分布アッセイに好適である。これらの放射性同位体、すなわち三重水素（^{3}Ｈ）および炭素１４（^{14}Ｃ）は、簡易な調製および優れた検出能のため、とりわけ好ましい。より重い同位体、例えば重水素（^{2}Ｈ）を式Ｉで表される化合物中へ組み込むことは、同位体標識された本化合物のより高い代謝安定性のため、治療的利点を有する。より高い代謝安定性は、増大されたin vivoでの半減期またはより小さい投薬量へ直接変えるが、これらは、ほとんどの状況下で、本発明の好ましい態様を表す。同位体標識された式Ｉで表される化合物は、本文中の例の部においておよび調製の部において、合成スキームおよび関連記載に開示の手順を実行すること、同位体非標識の反応物を容易に入手可能な同位体標識された反応物によって置き換えることによって通常調製され得る。

【０１０７】

重水素（^{2}Ｈ）はまた、一次動的同位体効果(the primary kinetic isotope effect)によって化合物の酸化的代謝を操るためという目的において、式Ｉで表される化合物中へも組み込まれ得る。一次動的同位体効果は、同位体核(isotopic nuclei)の交換に起因する化学反応の速度変化であるが、これは順に、この同位体交換後の共有結合形成に要する基底エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換は通常、化学結合の基底エネルギーの低下をもたらし、よって律速の結合切断の速度低下を引き起こす。結合切断が、鞍点領域においてまたはその付近において、多重生成(multi-product)反応と同調して(along the coordinate of)生じる場合、生成物の分布比率は実質的に変更され得る。説明のため：重水素が、炭素原子へ交換不可能な位置にて結合した場合、k_M / k_D＝２～７の速度の差異は典型的である。この速度の差異が、酸化を受けやすい式Ｉで表される化合物へ首尾よく適用される場合、この化合物のin vivoでのプロファイルは、それによって劇的に修正され得、改善された薬物動態特性をもたらし得る。

【０１０８】

治療剤を発見および開発したとき、当業者は、所望のin vitro特性を保持しつつ薬物動態パラメータを最適化することを試みる。薬物動態プロファイルが劣る多くの化合物が、酸化的代謝を受けやすいと推測することは合理的である。目下入手可能なin vitro肝ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての貴重な情報を提供するが、これによって次に、かかる酸化的代謝に対する耐性(resistance)を通して安定性が改善

された式Ｉで表される重水素化化合物の合理的設計が可能になる。式Ｉで表される化合物の薬物動態プロファイルの有意な改善は、それによって得られ、in vivoでの半減期（Ｔ／２）、最大治療効果での濃度（C_{max}）、用量応答曲線下面積（ＡＵＣ）、およびＦにおける増大の観点；および低減されたクリアランス、用量および材料費の観点から、定量的に表現され得る。

【０１０９】

以下は、上を説明することを意図する：酸化的代謝攻撃の潜在的複数部位（例えば、ベンジル水素原子および窒素原子へ結合した水素原子）を有する式Ｉで表される化合物は、水素原子の様々な組み合わせが（これら水素原子のいくつか、ほとんどまたはすべてが、重水素原子によって置き換えられるように）重水素原子によって置き換えられている一連の類似体として調製される。半減期の決定は、酸化的代謝に対する耐性の改善が改善されている程度の、好ましくかつ正しい決定を可能にする。このように、親化合物の半減期は、このタイプの重水素－水素交換の結果として最大１００％まで延長され得ることが決定される。

【０１１０】

式Ｉで表される化合物における重水素による水素の置き換えはまた、望ましくない毒性代謝産物を減らすかまたは除くために、出発化合物の代謝産物スペクトルの好ましい改変を達成するためにも使用され得る。例えば、毒性代謝産物が、酸化的炭素－水素（Ｃ－Ｈ）結合開裂を通して生じる場合、重水素化類似体は、特定の酸化が律速ステップではないとしても、望ましくない代謝産物の生成を大いに減らすかまたは除くであろうことが合理的に推測され得る。重水素－水素交換に関する技術水準についてのさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994、およびJarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993において与えられている。

【０１１１】

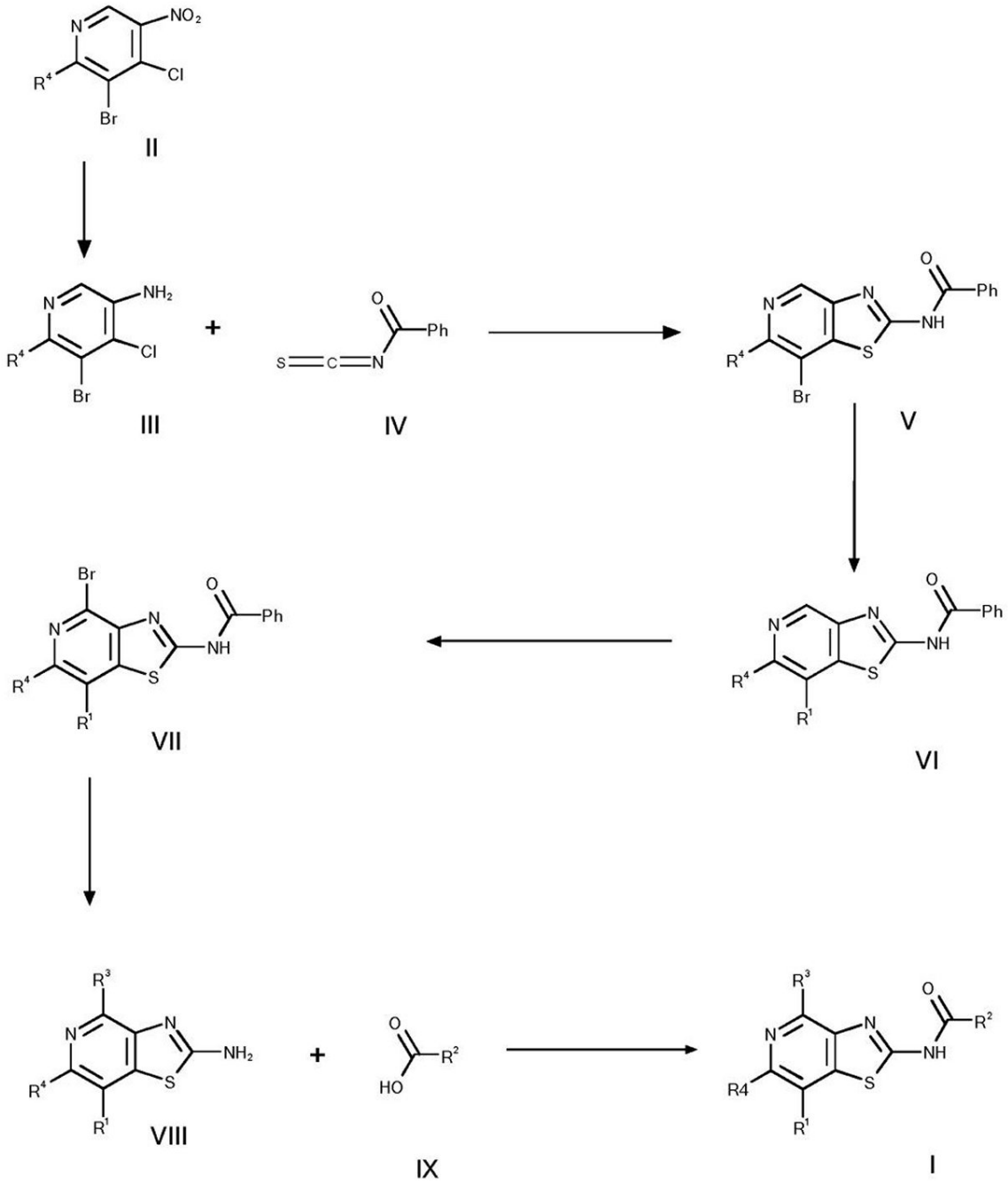
本発明はまた、本発明に従う式Ｉで表される化合物の混合物、例えば比率１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：１０、１：１００、または１：１０００における、例えば２種のジアステレオマーの混合物にも関する。これらは、具体的に好ましくは、２種の立体異性体化合物の混合物である。しかしながら、式Ｉで表される２種以上の化合物の混合物もまた好ましい。

【０１１２】

加えて、本発明は、

ａ）式ＩＩで表される化合物は、還元を経ることで、式ＩＩＩで表される化合物が与えられ、式ＩＩＩで表される化合物は、式ＩＶで表される化合物と高温にて反応させられることで、式Ｖで表される化合物が与えられ、式Ｖで表される化合物は、触媒および塩基の使用を採用して式ＶＩで表される化合物へ変換され、式ＶＩで表される化合物は、臭素化によって式ＶＩＩで表される化合物へ変換され、式ＶＩＩで表される化合物は、本質的に塩基性の条件下で、式ＶＩＩＩで表される化合物へ変換され、および式ＶＩＩＩで表される化合物は、標準的なアミド化またはカルバミド形成条件下で、式ＩＸで表される化合物と反応させられることで、式Ｉで表される化合物が与えられること、

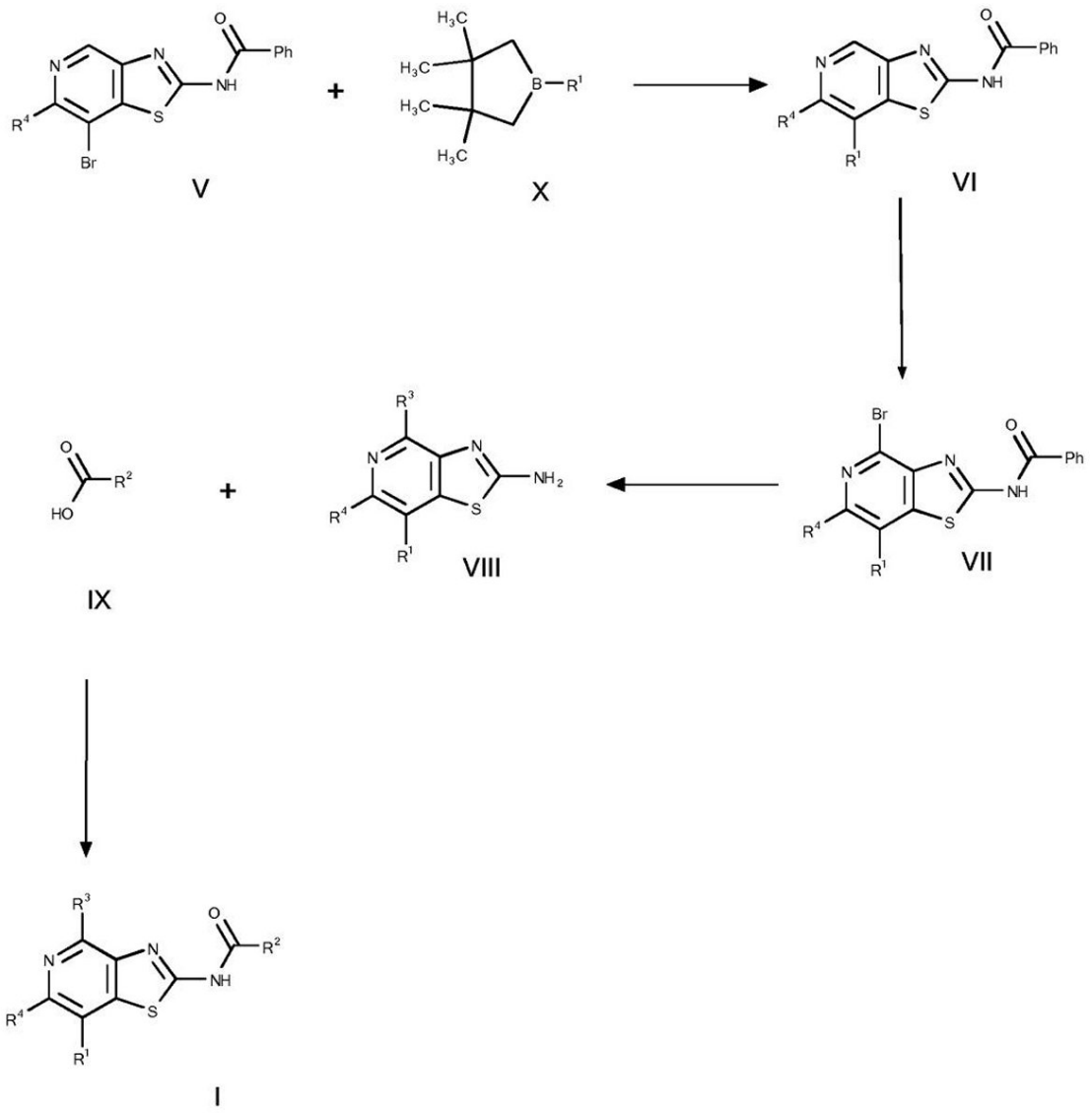
【化１１】



【０１１３】

ｂ）式Ｖで表される化合物は、鈴木型(Suzuki-type)反応条件下で、式Ｘで表される化合物と反応させられることで、式ＶＩで表される化合物が与えられ、式ＶＩで表される化合物は、臭素化によって式ＶＩＩで表される化合物へ変換され、式ＶＩＩで表される化合物は、本質的に塩基性の条件下で、式ＶＩＩＩで表される化合物へ変換され、および式ＶＩＩＩで表される化合物は、標準的なアミド化またはカルバミド形成条件下で、式ＩＸで表される化合物と反応させられることで、式Ｉで表される化合物が与えられること、

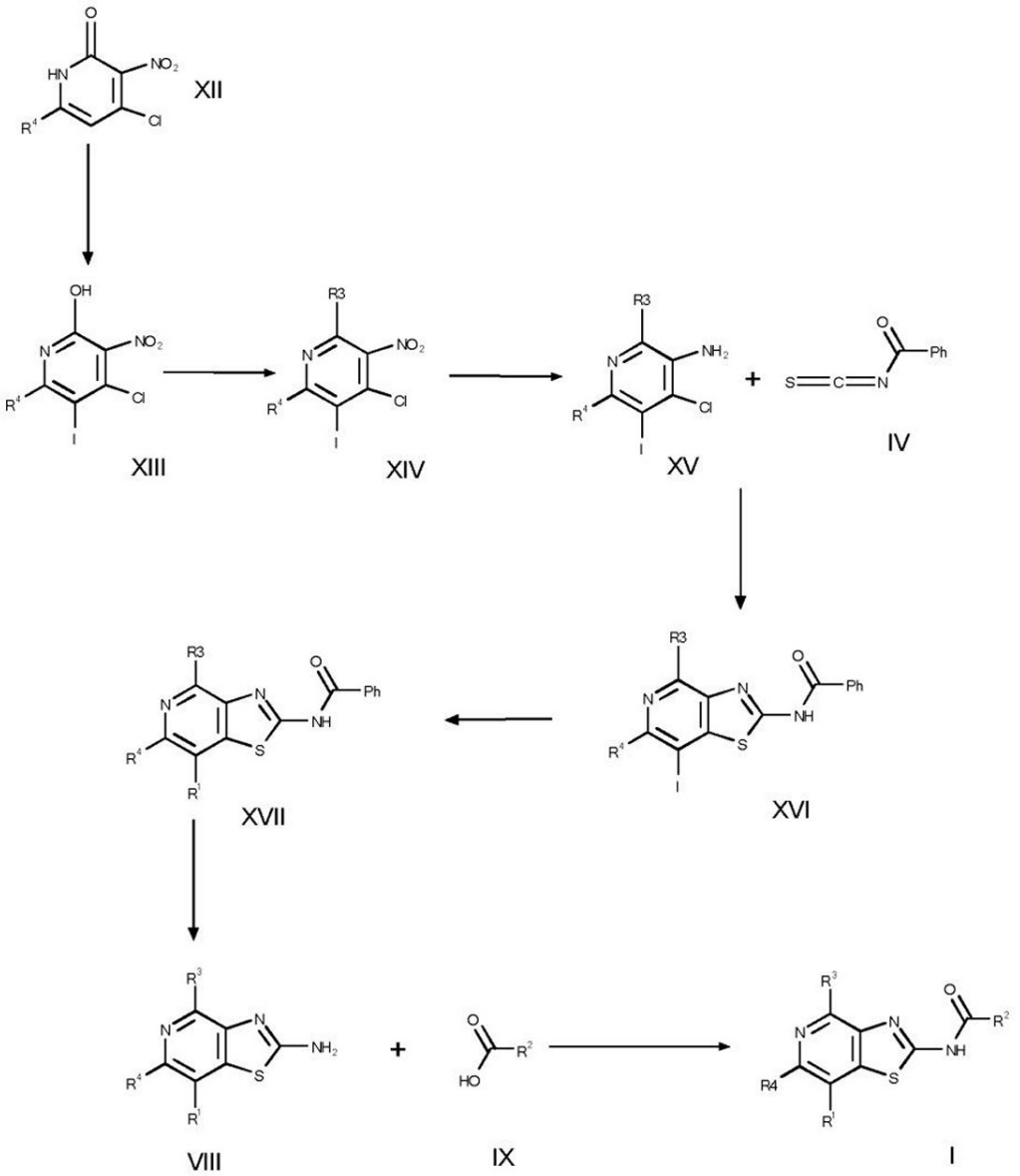
【化１２】



【０１１４】

ｃ）式ＸＩＩで表される化合物は、ヨウ素化されて式ＸＩＩＩで表される化合物が与えられ、式ＸＩＩＩで表される化合物は、塩基および求電子試薬での処置によって式ＸＩＶで表される化合物へ変換され、式ＸＩＶで表される化合物は、還元によって式ＸＶで表される化合物へ変換され、式ＸＶで表される化合物は、高温にて式ＩＶで表される化合物と反応させられることで、式ＸＶＩで表される化合物が与えられ、式ＸＶＩで表される化合物は、触媒条件下で、式ＸＶＩＩで表される化合物へ変換され、式ＸＶＩＩで表される化合物は、塩基性条件下で、式ＶＩＩＩで表される化合物へ変換され、および式ＶＩＩＩで表される化合物は、標準的なアミド化またはカルバミド形成条件下で、式ＩＸで表される化合物と反応させられることで、式Ｉで表される化合物が与えられること、

【化１３】



【０１１５】

ｄ）式Ｉで表される化合物の塩基は、酸での処置によって変換されて、その塩の１つになること、または

ｅ）式Ｉで表される化合物の酸は、塩基での処置によって変換されて、その塩の１つになること

を特徴とする、式Ｉで表される化合物の調製のためのプロセスに関する。

【０１１６】

各ケースにおける反応を段階的に実行すること、および保護基概念を適応させて構成単位(building block)の連結反応の順序を改変することもまた、可能である。

出発材料または出発化合物は、一般に知られている。それらが新規である場合、それらは、それ自体知られている方法で調製され得る。

【０１１７】

所望の場合、出発材料はまた、反応混合物からそれらを単離せずに、代わりにそれらをさらに式Ｉで表される化合物へ即座に変換することによって、in situでも形成され得る。

【０１１８】

式Ｉで表される化合物は、好ましくは、加溶媒分解によって、とりわけ加水分解によって、または水素化分解によって、それらを、それらの官能性誘導体から遊離することによって得られる。加溶媒分解または水素化分解のための好ましい出発材料は、１以上の遊離アミノ基、カルボキシル基、および／またはヒドロキシル基の代わりに、対応する保護アミノ基、カルボキシル基、および／またはヒドロキシル基を含有するもの、好ましくはＮ原子へ接続されたＨ原子の代わりにアミノ保護基を担持するもの、である。さらにまた好ましくは、ヒドロキシル基のＨ原子の代わりにヒドロキシル保護基を担持する出発材料である。好ましいのはまた、遊離カルボキシル基の代わりに保護カルボキシル基を担持する出発材料である。同一のもしくは異なる保護されるアミノ基、カルボキシル基、および／またはヒドロキシル基の多数が、出発材料の分子中に存在することもまたあり得る。存在する保護基が相互に異なる場合、それらは、多くのケースにおいて、選択的に切断除去され得る。

【０１１９】

用語「アミノ保護基」は、一般に知られており、化学反応からアミノ基を保護する（ブロッキングする）のに好適であるが、所望の化学反応が分子中の他で実行された後に容易に除去される基に関する。かかる基の典型は、とりわけ、非置換もしくは置換アシル基、さらにまた非置換もしくは置換アリール基（例えば２，４－ジニトロフェニル）、またはアラルキル基（例えばベンジル、４－ニトロベンジル、トリフェニルメチル）である。アミノ保護基は所望の反応または反応順序後に除去されるため、それらのタイプおよびサイズは、さらに重要なものではなくなるが、好ましいのは、１～２０個、とりわけ１～８個のＣ原子を有するものである。用語「アシル基」は、本プロセスに関連して、最も広い意味で理解されるべきである。それは、脂肪族の、芳香脂肪族の、芳香族の、もしくは複素環式のカルボン酸またはスルホン酸に由来するアシル基、とりわけアルコシキカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、とくにアラルコキシカルボニル基を網羅する。かかるアシル基の例は、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどのアルカノイル、フェニルアセチルなどのアラルカノイル、ベンゾイルまたはトルイルなどのアロイル、フェノキシアセチルなどのアリールオキシアルカノイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、ＢＯＣ、２－ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル、ＣＢＺ、４－メトキシベンジルオキシカルボニルまたはＦＭＯＣなどのアラルコシキカルボニルである。好ましいアシル基は、ＣＢＺ、ＦＭＯＣ、ベンジル、およびアセチルである。

【０１２０】

用語「酸保護基」または「カルボキシル保護基」も同様に、一般に知られており、化学反応から－ＣＯＯＨ基を保護するのに好適であるが、所望の化学反応が分子中の他で実行された後に容易に除去され得る基に関する。遊離酸の代わりに、エステルを、例えば、置換および非置換のアルキルエステル（メチル、エチル、ｔｅｒｔ－ブチル、およびそれらの置換誘導体など）を、置換および非置換のベンジルエステルまたはシリルエステルを使用することが典型的である。酸保護基のタイプおよびサイズは重大ではないが、好ましいのは、１～２０個、とりわけ１～１０個のＣ原子を有するものである。

【０１２１】

用語「ヒドロキシル保護基」も同様に、一般に知られており、化学反応からヒドロキシル基を保護するのに好適であるが、所望の化学反応が分子中の他で実行された後に容易に除去され得る基に関する。かかる基の典型は、上述の非置換もしくは置換のアリール基、アラルキル基、またはアシル基、さらにまたアルキル基でもある。ヒドロキシル保護基のタイプおよびサイズは重大ではないが、好ましいのは１～２０個の、とりわけ１～１０個のＣ原子を有するものである。ヒドロキシル保護基の例は、なかでも、ベンジル、ｐ－ニトロベンゾイル、ｐ－トルエンスルホニル、およびアセチルであり、ここでベンジルおよびアセチルが好ましい。

【０１２２】

アミノ保護基、酸保護基、およびヒドロキシル保護基のさらなる典型例は、例えば“Gre

ene ’ s Protective Groups in Organic Synthesis ”, fourth edition, Wiley-Interscience, 2007から見出される。

出発材料として使用されるべき式Ｉで表される化合物の官能性誘導体は、例えば当該標準的な著作物および特許出願に記載されるとおり、アミノ酸およびペプチド合成の知られている方法によって調製され得る。

【０１２３】

式Ｉで表される化合物は、使用される保護基に応じて、例えば強酸などの助けを借りて、有利にはトリフルオロ酢酸もしくは過塩素酸を使用するのみらず、塩酸もしくは硫酸などの他の強無機酸、ｐ－トリクロロ酢酸などの強有機酸、またはベンゾイル－もしくはｐ－トルエンスルホン酸などのスルホン酸もまた使用して、それらの官能性誘導体から遊離される。追加の不活性溶媒および／または触媒を存在させることも可能ではあるが、常に必要とするものではない。

【０１２４】

夫々の合成ルートに応じて、出発材料は、不活性溶媒の存在下で任意に反応させられ得る。

【０１２５】

好適な不活性溶媒は、例えば、ヘプタン、ヘキサン、石油エーテル、ＤＭＳＯ、ベンゼン、トルエン、キシレン、トリクロロエチレン、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム、もしくはジクロロメタン；メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール、もしくはｔｅｒｔ－ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（好ましくはインドール窒素上での置換のための）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、もしくはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル（ジグリム）などのグリコールエーテル；アセトンもしくはブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）、もしくはジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；酢酸エチルなどのエステル、例えば酢酸もしくは無水酢酸などのカルボン酸または酸無水物、ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなどのニトロ化合物、また任意に該溶媒の相互の混合物、または水との混合物もである。

【０１２６】

溶媒の量は重大ではない；反応させられるべき式Ｉで表される化合物のｇあたり、１０ｇ～５００ｇの溶媒が、好ましくは加えられ得る。

【０１２７】

酸結合剤、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩、あるいは他の弱酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、好ましくはカリウム塩、ナトリウム塩、またはカルシウム塩を加えるか、あるいは、例えば、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリミジン、もしくはキノリン上などの有機塩基、または過剰のアミン構成要素を加えることが有利であり得る。

【０１２８】

結果として得られた本発明に従う化合物は、それらが調製された対応する溶液から分離され得（例えば遠心分離および洗浄によって）、分離後に他の組成物中に保管され得るか、またはそれらは調製溶液中に直接残存させ得る。結果として得られた本発明に従う化合物はまた、具体的な使用のために、所望の溶媒中に吸収されることもできる。

【０１２９】

反応時間(reaction duration)は、選択された反応条件に応じる。一般に、反応時間は、０．５時間～１０日間、好ましくは１～２４時間である。マイクロ波の使用の際、反応時間は、１～６０分という数値まで低減され得る。

【０１３０】

式Ｉで表される化合物は、それらの調製のための出発材料もまた、加えて、例えば、該反応に好適であって知られている反応条件下で、（例えばHouben-Weyl, Methoden der

organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的な著作物における）文献に記載されるとおり、知られている方法によって調製される。ここではより詳細に記載されていないが、それ自体知られている変形の使用もまた、ここになされ得る。

【０１３１】

例えば反応混合物および抽出物への水の添加などの、従来のワークアップ(work-up)のステップは、溶媒の除去後に化合物が得られることを可能にする。生成物のさらなる精製のため、蒸留もしくは結晶化がこれに続くか、またはクロマトグラフィ精製を実行することは有利であり得る。

【０１３２】

式Ｉで表される酸は、例えば、蒸発も含め、エタノールなどの不活性溶媒中での等量の酸および塩基の反応によって、塩基を使用し、関連付加塩へ変換され得る。この反応に好適な塩基は、とりわけ生理学的に許容し得る塩を与える。よって、式Ｉで表される酸は、塩基（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、もしくは炭酸カリウムなど）を使用して、対応する金属塩、とりわけアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩へ、または対応するアンモニウム塩へ、変換され得る。例えばエタノールアミンなどの生理学的に許容し得る塩を与える有機塩基もまた、この反応に好適である。

【０１３３】

他方、式Ｉで表される塩基は、例えば、エタノールなどの不活性溶媒中、等量の塩基および酸の反応、これに続く蒸発によって、酸を使用し、関連する酸付加塩へ変換され得る。この反応に好適な酸は、とりわけ、生理学的に許容し得る塩を与えるものである。よって、無機酸、例えば、硫酸、硝酸、ハロゲン化水素酸（塩酸もしくは臭化水素酸など）、リン酸（オルトリン酸など）、スルファミン酸、さらにまた有機酸、とりわけ、脂肪族の、脂環式の、芳香脂肪族の、芳香族のもしくは複素環式の、一塩基性もしくは多塩基性のカルボン酸、スルホン酸もしくは硫酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンモノスルホン酸およびジスルホン酸、またはラウリル硫酸を使用することが可能である。例えばピクリン酸塩などの生理学的に許容し得ない酸をもつ塩は、式Ｉで表される化合物の単離および／または精製のために使用され得る。

【０１３４】

式Ｉで表される化合物が良好な忍容性を示し、価値ある薬理学的特性を有することが見出された。

A_{2A}およびA_{2B}などのアデノシン受容体が、炎症の間に免疫応答を下方調節し、かつ免疫損傷から組織を保護することが示されたところ、アデノシン受容体を通したシグナリングの阻害は、免疫応答を強めかつ延ばすために使用され得る。

【０１３５】

免疫応答を増大する方法が本明細書に提供される。一例において、方法は、所望のかつ標的にされた組織への損傷（腫瘍、例えばがんへの損傷など）を増大させる。本明細書に開示されるのは、細胞外アデノシンの産生およびアデノシン受容体を通したアデノシン誘発シグナリングに繋がる１以上のプロセスを阻害する方法である。例えば、免疫応答、局部組織の炎症、および標的にされた組織の破壊の増強は、以下：アデノシンを産生する局部組織の低酸素状態を阻害もしくは低減させることによって；蓄積された細胞外アデノシンを分解すること（もしくは不活性化させること）によって；免疫細胞上のアデノシン受容体の発現を防止もしくは減少させることによって；および／またはアデノシン受容体を通したアデノシンリガンドによるシグナリングを阻害／アンタゴナイズすることによって、達成される。本明細書に開示の結果は、様々な疾患（例として、がんおよび敗血症）を患う対象において「低酸素状態→アデノシン蓄積→免疫細胞への免疫抑制性アデノシン受

容体シグナリング」経路を妨害する剤のin vivo投与が、腫瘍のin vivo処置または改善された免疫付与をもたらし得ることを実証する。

【０１３６】

一例において、方法は、細胞外アデノシンの１以上のインヒビター、および／またはアデノシン受容体アンタゴニストなどのアデノシン受容体インヒビターを投与することを包含する。ワクチンの有効性を増大させるため、１以上のアデノシン受容体インヒビター、および／または細胞外アデノシンのインヒビターが、ワクチンと併せて投与され得る。一例において、１以上のアデノシン受容体インヒビター、または細胞外アデノシンのインヒビターは、免疫応答／炎症を増大させるために投与される。別の例において、方法は、腫瘍の破壊などのために、標的にされた組織の損傷を実現するために提供される。

【０１３７】

したがって、本発明はさらにまた、アデノシンあるいは他のA_{2A}および／またはA_{2B}受容体アゴニストによって、、引き起こされ、促進され、および／または、伝播される疾患の処置および／または予防法のための医薬の調製のための、本発明に従う化合物の使用に関する。

【０１３８】

よって、本発明はまた、とりわけ、生理学的および／または病態生理学的な状態の処置および／または予防法における使用のための、本発明に従う少なくとも１種の化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の１つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬にも関する。

【０１３９】

具体的に好ましいのは、とりわけ、アデノシンA_{2A}および／またはA_{2B}受容体に関連する生理学的および／または病態生理学的な状態である。

【０１４０】

生理学的および／または病態生理学的な状態は、例えば、疾患もしくは病気、および医学的障害、愁訴、兆候、もしくは合併症等の医学的に関係のある生理学的および／または病態生理学的な状態、とりわけ疾患を意味するものと解釈される。

【０１４１】

本発明はさらにまた、過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害からなる群から選択される生理学的および／または病態生理学的な状態の処置および／または予防法における使用のための、本発明に従う少なくとも１種の化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の１種、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬に関する。

【０１４２】

本発明はさらに、過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害（ここで過剰増殖性の疾患または障害は、がんである）からなる群から選択される生理学的および／または病態生理学的な状態の処置および／または予防法における使用のための、本発明に従う少なくとも１種の化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の１種、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬に関する。

【０１４３】

よって、本発明は、具体的に好ましくは、本発明に従う少なくとも１種の化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の１種、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬に関し、ここでがんは、急性および慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、副腎皮質がん、膀胱がん、脳がん、乳房がん(breast cancer)、子宮頸がん、子宮頸部過形成、子宮頸がん、絨毛がん、慢性顆粒球性白血病、慢性リンパ球性白血病、大腸(colon)がん、子宮内膜がん、食道がん、本態性血小板増加症、泌尿生殖器癌、神経膠腫、膠芽腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、ホジキン病、カポジ肉腫、肺癌、リンパ腫、悪性カルチノイド癌、悪性高カルシウム血症、悪性黒色腫、悪性膵臓インスリノーマ、甲状腺髄様癌、黒色腫、多発性骨髄

腫、菌状息肉種、骨髄性およびリンパ球性白血病、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、真性赤血球増加症、原発性脳腫瘍、原発性マクログロブリン血症、前立腺がん、腎細胞がん、横紋筋肉腫、皮膚がん、小細胞肺がん、軟部組織の肉腫、扁平上皮細胞がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、ならびにウィルムス腫瘍からなる群から選択される。

【０１４４】

本発明は、さらに好ましくは、過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害からなる群から選択される生理学的および／または病態生理学的な状態の処置および／または予防法における使用のための、本発明に従う少なくとも１種の化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の１種、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬に関し、ここで過剰増殖性の疾患または障害は、加齢性黄斑変性症、クローン病、肝硬変、慢性炎症に関する障害(chronic inflammatory-related disorders)、増殖性糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症、未熟児網膜症、肉芽腫症、器官または組織の移植に関連する免疫過剰増殖、および免疫増殖性の疾患または障害（炎症性腸疾患、乾癬、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、網膜低酸素状態(retinal hypoxia)に続発する血管過剰増殖、および血管炎からなる群から選択される）からなる群から選択される。

【０１４５】

本発明は、さらに好ましくは、過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害からなる群から選択される生理学的および／または病態生理学的な状態の処置および／または予防法における使用のための、本発明に従う少なくとも１種の化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の１種、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬に関し、ここで感染性の疾患または障害は、以下からなる群から選択される。

【０１４６】

ａ）レトロウイルス、ヘパドナウイルス、ヘルペスウイルス、フラビウイルス科、および／またはアデノウイルスによって引き起こされるウイルス誘導性の感染性疾患(infectious diseases)、ここでレトロウイルスは、レンチウイルスまたはオンコレトロウイルスから選択され、ここでレンチウイルスは、ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＦＩＶ、ＢＩＶ、ＳＩＶｓ、ＳＨＩＶ、ＣＡＥＶ、ＶＭＶ、およびＥＩＡＶからなる群から選択され、ならびにオンコレトロウイルスは、ＨＴＬＶ－Ｉ、ＨＴＬＶ－ＩＩ、およびＢＬＶからなる群から選択され、ヘパドナウイルスは、ＨＢＶ、ＧＳＨＶ、およびＷＨＶからなる群から選択され、ヘルペスウイルスは、ＨＳＶ Ｉ、ＨＳＶ ＩＩ、ＥＢＶ、ＶＺＶ、ＨＣＭＶ、またはＨＨＶ８からなる群から選択され、ならびにフラビウイルス科は、ＨＣＶ、西ナイル、および黄熱病からなる群から選択され、

【０１４７】

ｂ）グラム陽性細菌によって引き起こされる細菌感染症(bacterial infectious diseases)、ここでグラム陽性細菌が、メチシリン感受性およびメチシリン耐性ブドウ球菌（Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidis、Staphylococcus haemolyticus、Staphylococcus hominis、Staphylococcus saprophyticus、およびコアグラーゼ陰性ブドウ球菌を包含する）、糖ペプチド低感受性(glycopeptides-intermediate susceptible)Staphylococcus aureus（ＧＩＳＡ）、ペニシリン感受性およびペニシリン耐性連鎖球菌（Streptococcus pneumoniae、Streptococcus pyogenes、Streptococcus agalactiae、Streptococcus avium、Streptococcus bovis、Streptococcus lactis、Streptococcus sanguis、ならびにＣ群連鎖球菌（ＧＣＳ）、Ｇ群連鎖球菌（ＧＧＳ）、およびビリダンス連鎖球菌を包含する）、腸球菌（Enterococcus faecalisおよびEnterococcus faeciumなどのバンコマイシン感受性およびバンコマイシン耐性株）、Clostridium difficile、Iisteria monocytogenes、Corynebacterium jeikeium、Chlamydia spp（C. pneumoniaeを包含する）、ならびにMycobacterium tuberculosisからなる群から選択され、

【０１４８】
ｃ）グラム陰性細菌によって引き起こされる細菌感染症、ここでグラム陰性細菌が、Escherichia spp.（Escherichia coliを包含する）を包含する腸内細菌属、Klebsiella spp.、Enterobacter spp.、Citrobacter spp.、Serratia spp.、Proteus spp.、Providencia spp.、Salmonella spp.、Shigella spp.、シュードモナス属（P. aeruginosaを包含する）、Moraxella spp.（M. catarrhalisを包含する）、Haemophilus spp.、およびNeisseria spp.からなる群から選択され、
【０１４９】
ｄ）phylum Apicomplexa、またはSarcomastigophora（Trypanosoma、Plasmodia、Leishmania、Babesia、もしくはTheileriaを包含する）、Cryptosporidia、Sacrocystida、Amoebia、Coccidia、およびTrichomonadiaからなる群から選択される、細胞内のアクティブな寄生体(intracellular active parasites)によって誘導される感染性疾患。
【０１５０】
上に開示された医薬は、生理学的および／または病態生理学的な状態の処置および／または予防法のための医薬の調製のための、本発明に従う化合物の対応する使用を包含することが意図される。
【０１５１】
加えて、上に開示された医薬は、上の生理学的および／または病態生理学的な状態の処置および／または予防法のための対応する方法を包含ことが意図されるが、前記方法において、本発明に従う少なくとも１種の化合物が、かかる処置を必要とする患者へ投与される。
【０１５２】
本発明に従う化合物は、好ましくは、例に記載されるとおり、酵素アッセイおよび動物実験において容易に実証され得る、有利な生物学的活性を呈する。かかる酵素ベースアッセイにおいて、本発明に従う化合物は、好ましくは、好適な範囲にある、好ましくはマイクロモラー範囲にある、より好ましくはナノモラー範囲にあるＩＣ$_{50}$値によって大抵は立証される阻害効果を呈し、かつ引き起こす。
【０１５３】
本発明に従う化合物は、ヒトまたは動物、サル、犬、ネコ、ラット、またはマウスなどの、とりわけ哺乳動物へ投与され得、ヒトまたは動物の体の治療的処置において、かつ上述の疾患と対抗して、使用され得る。それらはさらにまた、診断薬として、または試薬として使用され得る。
【０１５４】
さらにまた、本発明に従う化合物は、アデノシンＡ$_{2A}$および／またはＡ$_{2B}$受容体の単離、ならびにその活性あるいはその発現の調査のために使用され得る。加えて、それらは、アデノシンＡ$_{2A}$および／またはＡ$_{2B}$受容体の妨げられた活性に関係する疾患のための診断方法における使用に、具体的に好適である。したがって、本発明はさらにまた、アデノシンＡ$_{2A}$および／またはＡ$_{2B}$受容体の単離ならびにその活性またはその発現の調査のための、あるいはアデノシンＡ$_{2A}$および／またはＡ$_{2B}$受容体のバインダーならびにインヒビターとしての、本発明に従う化合物の使用に関する。
【０１５５】
診断する目的上、本発明に従う化合物は、例えば、放射活性物質で(radioactively)標識され得る。放射性標識(radioactive labels)の例は、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{231}Ｉ、および^{125}Ｉである。好ましい標識方法は、ヨードゲン(iodogen)方法である（Fraker et al., 1978）。加えて、本発明に従う化合物は、酵素、蛍光体(fluorophores)、およびケモフォア(chemophores)によって標識され得る。酵素の例は、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、およびグルコースオキシダーゼであり、蛍光体の例は、フルオレセインであり、ケモフォアの例は、ルミノールであり、例えば蛍光呈色のための自動検出系は、例えば、US 4,125,828およびUS 4,207,554に記載されている。

【０１５６】
本発明はさらに、本発明の化合物を含有する医薬組成物、ならびにアデノシンA_{2A}および／またはA_{2B}受容体の部分的あるいは全体的な不活性化が有益であり得る疾患および障害の処置および／または予防法ためのそれらの使用に関する。
【０１５７】
式Ｉで表される化合物は、とりわけ非化学的な方法による、医薬調製物の調製のために使用され得る。このケースにおいて、それらは、少なくとも１種の固体、液体、および／または半液体の賦形剤あるいはアジュバントと一緒に、任意に１以上のさらなる活性化合物（単数または複数）と組み合わせて、好適な剤形にさせられる。
【０１５８】
したがって、本発明はさらにまた、式Ｉで表される少なくとも１種の化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬調製物に関する。とりわけ、本発明はまた、さらなる賦形剤および／またはアジュバントを含む医薬調製物にも関し、また少なくとも１種のさらなる医薬活性化合物を含む医薬調製物にも関する。
【０１５９】
とりわけ、本発明はまた、式Ｉで表される化合物、および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の１種、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物が、固体、液体、もしくは半液体の賦形剤またはアジュバントと、任意にさらなる活性化合物と一緒に、好適な剤形にさせられることを特徴とする、医薬調製物の調製のためのプロセスにも関する。
【０１６０】
本発明に従う医薬調製物は、ヒトの医薬または獣医薬として使用され得る。患者または宿主は、いずれの哺乳動物種、例えば、霊長目の動物種、具体的にヒト；マウス、ラット、およびハムスターを包含する齧歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、犬、ネコ等々に属し得る。動物モデルは実験調査を目的とするものであり、それらは、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。
【０１６１】
好適な担体物質は、経腸（例えば経口）、非経口または局所の投与に好適であって、新規化合物とは反応しない有機物質または無機物質であり、例えば水、植物油（ひまわり油またはタラ肝油など）、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物（ラクトースもしくはデンプンなど）、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、またはワセリンである。当業者は、その専門知識のおかげで、どのアジュバントが所望の医薬製剤に好適であるか精通している。溶媒、例えば水、生理食塩溶液(physiological saline solution)、またはアルコール（エタノール、プロパノール、もしくはグリセロールなど）、糖溶液（グルコース溶液もしくはマンニトール溶液）、または該溶媒の混合物、ゲル形成剤、錠剤補助剤、および他の活性成分担体の他に、例えば、潤滑剤、安定化剤および／または湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、抗酸化剤、分散剤、消泡剤、緩衝物質、フレーバーおよび／またはアロマまたはフレーバー矯正剤、防腐剤、可溶化剤、または染料を使用することもまた可能である。所望の場合、本発明に従う調製物または医薬は、１以上のさらなる活性化合物、例えば１以上のビタミンを含んでいてもよい。
【０１６２】
所望の場合、本発明に従う調製物または医薬は、１以上のさらなる活性化合物および／または１以上の作用増強剤(action enhancers)（アジュバント）を含んでいてもよい。
用語「医薬製剤」および「医薬調製物」は、本発明の目的上、同義語として使用される。
【０１６３】
ここに使用されるとき、「薬学的に忍容性が示される(pharmaceutically tolerated)」は、医薬、沈殿試薬、賦形剤、アジュバント、安定剤、溶媒、および他の剤であって、吐き気、めまい、消化の問題などの望まれない生理学的な副作用または同種のものなく、

それらから得られた医薬調製物の哺乳動物への投与を容易にする前記剤に関する。

【０１６４】

非経口投与のための医薬調製物において、製剤、採用されたアジュバント、および一次包装には、等張性、体水分正常状態および忍容性(tolerability)、ならびに安全性（低毒性）が要求される。驚くべきことに、本発明に従う化合物は、好ましくは、直接使用が可能であるこ、よって、例えば高濃度の有機溶媒などの毒物学的に許容し得ない剤または他の毒物学的に許容し得ないアジュバントの除去のためのさらなる精製ステップが、本発明に従う化合物の医薬製剤における使用前に不要であること、という利点を有する。

【０１６５】

本発明はまた、具体的に好ましくは、沈殿した非結晶の形態、沈殿した結晶の形態、または溶解した形態もしくは懸濁した形態での本発明に従う少なくとも１種の化合物と、任意に賦形剤および／またはアジュバントおよび／またはさらなる医薬活性化合物とを含む医薬調製物にも関する。

【０１６６】

本発明に従う化合物は、好ましくは、本発明に従う化合物の好ましくなく、望ましくない凝集が発生せずに、高度に濃縮された製剤の調製を可能にする。よって、活性成分を高含有量で有する使用準備済み(ready-to-use)の溶液は、水性溶媒とともに、または水性媒体中で、本発明に従う化合物を使って調製され得る。

【０１６７】

化合物および／またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物はまた、凍結乾燥もされ得、その結果得られた凍結乾燥体は、例えば注射調製物の調製のために使用され得る。

【０１６８】

水性調製物は、本発明に従う化合物を水性溶液中に溶解または懸濁させることと、任意にアジュバントを加えることとによって調製され得る。この目的に向けて、該さらなるアジュバントを規定濃度で含む規定容量のストック溶液は、規定濃度の本発明に従う化合物を有する溶液または懸濁液へ有利に加えられ、混合物は任意に、予め計算された濃度まで水で希釈される。代わりに、アジュバントは、固体の形態で加えられ得る。各ケースにおいて必要とされる量のストック溶液および／または水が、続いて、得られた水性溶液または懸濁液へ加えられ得る。本発明に従う化合物はまた、有利には、すべてのさらなるアジュバントを含む溶液に直接溶解または懸濁させることもできる。

【０１６９】

本発明に従う化合物を含み、かつ４～１０のｐＨ、好ましくは５～９のｐＨを有し、かつ２５０～３５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのオスモル濃度を有する溶液または懸濁液が、有利に調製され得る。よって、医薬調製物は、静脈内、動脈内、関節内、皮下、または経皮で、実質的に疼痛がなく、直接投与され得る。加えて、調製物はまた、例えばグルコース溶液、等張生理食塩溶液、またはリンガー溶液などの輸液へも加えられてよく、前記輸液はまた、さらなる活性化合物をも含有してよく、よって相対的に多量の活性化合物が投与されることもまた可能にさせる。

【０１７０】

本発明に従う医薬調製物はまた、本発明に従う化合物の多数種の混合物をも含んでいてよい。

【０１７１】

本発明に従う調製物は、生理学的に十分な忍容性が示され、調製が平易であり、正確に分配され得るものであって、好ましくは、保管および輸送の間中、ならびに複数回の凍結および解凍の過程の間、アッセイ、分解産物、および凝集体に関して、安定である。それらは、好ましくは、冷蔵庫内温度（２～８℃）にて、および室温（２３～２７℃）かつ６０％の相対大気湿度（Ｒ．Ｈ．）にて、少なくとも３カ月～２年間の期間にわたり、安定したやり方で保管され得る。

【０１７２】

例えば、本発明に従う化合物は、乾燥による安定したやり方で保管され得、必要なとき

に、溶解または懸濁によって使用準備済みの医薬調製物へ変換され得る。可能な乾燥方法は、例えば、これらの例に制限されずに、窒素ガス乾燥、真空オーブン乾燥、凍結乾燥、有機溶媒による洗浄と続く空気乾燥、液体層(liquid-bed)乾燥、流動層(fluidised-bed)乾燥、噴霧乾燥、ローラー乾燥、層乾燥(layer drying)、室温での空気乾燥、およびさらなる方法である。

【０１７３】

用語「有効量」は、組織、系、動物、またはヒトにおいて、例えば研究者または医師に求められるかもしくは所望される生物学的または医学的な応答を引き起こす、医薬または医薬活性化合物の量を示す。

【０１７４】

加えて、用語「治療的に有効な量」は、この量を施与されていない対応する対象と比較して、以下の因果関係：疾患、症候群、病状、愁訴、障害の改善された処置、治癒、予防、もしくは排除を、または副作用の予防を、または疾患、愁訴、もしくは障害の進行の軽減もまた、与える量を示す。用語「治療的に有効な量」はまた、正常な生理学的機能を増大させるのに有効な量をも網羅する。

【０１７５】

本発明に従う調製物または医薬の使用の際、本発明に従う化合物および／またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、一般に、使用単位(use unit)あたり、好ましくは０．１ｍｇと５００ｍｇとの間、とりわけ５ｍｇと３００ｍｇとの間の投薬量において、知られている市販の調製物または調製物に類似して使用される。１日用量は、好ましくは０．００１と２５０ｍｇ／ｋｇ体重との間、とりわけ０．０１と１００ｍｇ／ｋｇ体重との間である。調製物は、１日あたり１回以上、例えば１日あたり２回、３回、または４回、投与され得る。しかしながら、患者に対する個々の用量は、個々の多数の因子に、例えば、使用される具体的な化合物の有効性に、年齢、体重、一般の健康状態、性別、栄養吸収に、投与の時間および方法に、排出率に、他の医薬との組み合わせに、ならびに具体的な疾患の重症度および期間に、応じる。

【０１７６】

生体内への医薬活性化合物の一定の取込みは、そのバイオアベイラビリティである。医薬活性化合物が、静脈内に注射溶液の形態で生体へ送達される場合、その絶対バイオアベイラビリティ、すなわち、そのままの形態で(in unchanged form)全身の血液すなわち主要な循環(major circulation)に達する薬剤の割合は１００％である。治療活性化合物の経口投与のケースにおいて、活性化合物は、一般に、製剤中、固体の形態である。したがって、進入障壁、例えば胃腸管、口腔粘膜、鼻の膜もしくは皮膚、とりわけ角質層を克服することができるように、または体に吸収され得るように、最初に溶解されなければならない。薬物動態、すなわちバイオアベイラビリティに関するデータは、J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318の方法に類似して得られ得る。

【０１７７】

さらにまた、このタイプの医薬は、薬学の技術分野において一般に知られているプロセスのうち１つを用いて調製され得る。

【０１７８】

医薬は、所望されるいずれの好適なルートを介する、例えば経口（口腔内もしくは舌下を包含する）、直腸内、経肺、鼻腔内、局所的（口腔内、舌下、もしくは経皮的を包含する）、膣内、または非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、とりわけ関節内を包含する）ルートによる、投与のために適合され得る。このタイプの医薬は、薬学分野において知られているすべてのプロセスを用いて、例えば活性化合物を賦形剤（単数または複数）またはアジュバント（単数または複数）と組み合わせることによって、調製され得る。

【０１７９】

非経口投与は、好ましくは、本発明に従う医薬の投与に好適である。非経口投与のケースにおいて、関節内投与が、具体的に好ましい。

【０１８０】

よって、本発明はまた、好ましくは、骨関節炎、外傷性の軟骨損傷、関節炎、疼痛、異痛症、または痛覚過敏からなる群から選択される生理学的および／または病態生理学的な状態の処置および／または予防法における関節内投与のための本発明に従う医薬調製物の使用にも関する。

【０１８１】

関節内投与は、本発明に従う化合物が、関節軟骨の近くの滑液中へ直接投与され得、またそこから軟骨組織中へ拡散することもできるという利点を有する。よって、本発明に従う医薬調製物はまた、関節間隙へ直接注射されることもでき、ひいては、意図するように作用部位にて直接それらの作用を発現させ得る。本発明に従う化合物はまた、活性化合物のゆっくりとした、持続した、および／または制御された放出を有する、非経口的に投与されるべき医薬の調製にも好適である。よって、それらはまた、投与が相対的に長い時間間隔で行われても足りることから、患者にとっては有利である遅延放出製剤の調製にも好適である。

【０１８２】

非経口投与に適合された医薬は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および溶質を含む水性および非水性の滅菌注射溶液（これを用いて、製剤は、処置されるべきレシピエントの血液または滑液と等浸透圧にさせられる）；ならびに、懸濁媒体および増粘剤を含み得る水性および非水性の滅菌懸濁液を包含する。単回用量または複数回用量の容器、例えば密封されたアンプルおよびバイアル中の製剤が送達され得る。また製剤は、使用の直前には滅菌担体液体、例えば注射用水の添加しか要しないように、フリーズドライされた(freeze-dried)（凍結乾燥された(lyophilised)）状態で保管され得る。製剤化に従って調製された注射溶液および懸濁液は、滅菌された粉末、顆粒、および錠剤から調製され得る。

【０１８３】

本発明に従う化合物はまた、例えば単層小ベシクル、単層大ベシクル、および多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態でも投与され得る。リポソームは、例えばコレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成され得る。

【０１８４】

本発明に従う化合物はまた、標的にされた医薬の賦形剤としての可溶性ポリマーにカップリングされることもできる。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルで置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはポリエチレンオキシドポリリジンを網羅し得る。本発明に従う化合物はさらにまた、医薬の徐放を達成するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸、ポリ－イプシロン－カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート、ポリ乳酸－グリコール酸共重合体、例えばデキストランとメタクリレートとのコンジュゲートなどのポリマー、ポリホスホエステル、様々な多糖類(polysaccharides)、およびポリアミン、およびポリ－ε－カプロラクトン、アルブミン、キトサン、コラーゲンまたは変性ゼラチン、ならびに架橋または両親媒性のヒドロゲルのブロックコポリマーなどとカップリングされ得る。

【０１８５】

腸内投与（経口または経直腸）に好適なものは、とりわけ、錠剤、糖衣錠、カプセル、シロップ、ジュース、ドロップ、または坐薬であり、局所使用に好適なものは、軟膏、クリーム、ペースト、ローション、ゲル、スプレー、泡、エアロゾル、溶液（例えば、エタノールもしくはイソプロパノール、アセトニトリル、ＤＭＦ、ジメチルアセトアミド、１，２－プロパンジオールなどのアルコール中の溶液、あるいはそれら相互の混合物および／または水とそれらとの混合物中の溶液）、または粉末である。また局所使用に具体的に好適なものには、リポソーム調製物もある。

【０１８６】

軟膏を与える製剤のケースにおいて、活性化合物は、パラフィン系クリーム基剤または

水混和性クリーム基剤のいずれかとともに採用され得る。代わりに、活性化合物は、水中油のクリーム基剤または油中水の基剤とともにクリームへ製剤化され得る。

【０１８７】

経皮投与に適応される医薬製剤は、レシピエントの表皮と広範かつ密接に接触させるための、独立した膏薬として、送達され得る。よって、例えば、活性化合物は、一般論としてPharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に記載されるとおり、イオン泳動により膏薬から供給され得る。

【０１８８】

具体的に上に言及された構成成分の他に、本発明に従う医薬はまた、医薬製剤の具体的なタイプに関し当該技術分野における通常の他の剤をも含んでいてもよいことは、言うまでもない。

【０１８９】

本発明はまた、

ａ）有効量の、式Ｉで表される化合物、および／またはその薬学的に使用可能な塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物と、

ｂ）有効量のさらなる医薬活性化合物と

の個別のパックからなる、セット（キット）に関する。

【０１９０】

セットは、箱または蝋引き容器(cartons)、個々の瓶、袋、またはアンプルなどの好適な容器を含む。セットは、例えば、個別のアンプルを含んでいてもよく、その各々は、有効量の式Ｉで表される化合物、および／またはその薬学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物と、有効量のさらなる医薬活性化合物とを、溶解または凍結乾燥された形態で含有する。

【０１９１】

さらにまた、本発明に従う医薬は、ある知られた治療において、相加効果もしくは相乗効果を提供するために使用され得るか、および／またはある既存の治療の有効性を取り戻すために使用され得る。

【０１９２】

本発明に従う化合物の他に、本発明に従う医薬調製物はまた、さらなる医薬活性化合物、例えばがんの処置における使用のための前記さらなる医薬活性化合物、他の抗腫瘍医薬をも含んでいてよい。言及された他の疾患の処置のため、本発明に従う医薬調製物はまた、本発明に従う化合物の他に、それらの処置において当業者に知られているさらなる医薬活性化合物をも含んでいてよい。

【０１９３】

主たる一態様において、免疫応答の増強を、これを必要とする宿主においてするための方法が提供される。免疫応答は、宿主において、ＩＦＮ－γ放出を増大させること、制御性Ｔ細胞の産生もしくは活性化を減少させること、または抗原特異的記憶Ｔ細胞の産生を増大させることをはじめ、Ｔ細胞寛容を低減することによって、増強され得る。一態様において、方法は、抗体と併用して、または抗体の代わりに、本発明の化合物を宿主へ投与することを含む。具体的な副態様(subembodiments)において、抗体は、治療用抗体である。具体的な一態様において、１以上の受動的抗体と併用して、または前記受動的抗体の代わりに、本発明の化合物を投与することを含む、受動的抗体治療の有効性を増強させる方法が提供される。この方法は、がんなどの正常でない細胞増殖性の障害の処置のための抗体治療の有効性を増強し得るか、または感染性疾患の処置もしくは予防における治療の有効性を増強し得る。本発明の化合物は、例えばリツキシマブ、ハーセプチン、もしくはアービタックスなどの抗体と併用して、または前記抗体の代わりに、投与され得る。

【０１９４】

主たる別の態様において、正常でない細胞増殖の処置または予防をする方法が提供されるが、前記方法は、これを必要とする宿主において、別の抗がん剤が実質的にない下で本

発明の化合物を投与することを含む。

【０１９５】

主たる別の態様において、正常でない細胞増殖の処置または予防を、これを必要とする宿主においてする方法が提供されるが、前記方法は、本発明の第１化合物を実質的に第１抗がん剤と併用して宿主へ投与すること、ならびに続いて、A_{2A}および／またはA_{2B}受容体の第２アンタゴニストを投与することを含む。一副態様において、第２アンタゴニストは、別の抗がん剤が実質的にない下で投与される。主たる別の態様において、正常でない細胞増殖の処置または予防を、これを必要とする宿主においてする方法が提供されるが、前記方法は、本発明の化合物を実質的に第１抗がん剤をと併用して宿主へ投与すること、および続いて、アンタゴニストの不在下で第２抗がん剤を投与することを含む。

【０１９６】

よって、ここに開示されたがん処置は、本発明の化合物での治療、または手術、放射線治療、もしくは化学治療と併用する前記治療として実行され得る。このタイプの化学治療は、以下のカテゴリーの抗腫瘍活性化合物のうち１以上の活性化合物の使用を包含し得る：

（ｉ）アルキル化活性化合物（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、およびニトロソ尿素）；代謝拮抗薬（例えば、５－フルオロウラシルおよびテガフールなどのフルオロピリミジンなどの葉酸代謝拮抗薬、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、およびゲムシタビン）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシンなどのアントラサイクリン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンＣ、ダクチノマイシン、およびミトラマイシン）；抗有糸分裂活性化合物（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、およびビノレルビンなどのビンカアルカロイド、ならびにタキソールおよびタキソテールなどのタキソイド）；トポイソメラーゼインヒビター（例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、およびカンプトテシン）、ならびに細胞分化活性化合物（例えばオールトランスレチノイン酸、１３－シス－レチノイン酸、およびフェンレチニド）などの、内科的腫瘍学において使用されるとおりの抗増殖／抗新生物／ＤＮＡ損傷活性化合物およびそれらの組み合わせ；

【０１９７】

（ii）抗エストロゲン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン(droloxifene)、およびヨードキシフェン(iodoxyfene)）、エストロゲン受容体調節因子（例えばフルベストラント）、抗アンドロゲン薬（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、および酢酸シプロテロン）、ＬＨＲＨアンタゴニストまたはＬＨＲＨアゴニスト（例えばゴセレリン、リュープロレリン、およびブセレリン）、プロゲステロン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼインヒビター（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール(vorazole)、およびエキセメスタン）、ならびに例えばフィナステリドなどの５αレダクターゼのインヒビターなどの、細胞増殖抑制(cytostatic)活性化合物；

【０１９８】

（iii）例えば、マリマスタット等のメタロプロテイナーゼインヒビター、およびウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター受容体機能のインヒビターを包含する、がん浸潤を阻害する活性化合物；

【０１９９】

（iv）成長因子機能のインヒビター、例えば成長因子抗体、成長因子受容体抗体、例えば抗ｅｒｂｂ２抗体トラスツズマブ［Herceptin（商標）］および抗ｅｒｂｂ１抗体セツキシマブ［C225］）、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター、チロシンキナーゼインヒビター、およびセリン／トレオニンキナーゼインヒビター、例えば上皮成長因子ファミリーのインヒビター（例えば、Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ゲフィチニブ、

AZD1839）、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（エルロチニブ、OSI-774）、および６－アクリルアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（CI 1033）などの、ＥＧＦＲファミリーチロシンキナーゼインヒビター）、例えば血小板由来成長因子ファミリーのインヒビター、ならびに例えば肝細胞成長因子ファミリーのインヒビター；

【０２００】

（ｖ）ベバシズマブ、アンギオスタチン、エンドスタチン、リノミド、バチマスタット、カプトプリル、軟骨由来インヒビター、ゲニステイン、インターロイキン１２、ラベンダスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、組み換えヒト血小板因子４、テコガラン(tecogalan)、トロンボスポンジン、ＴＮＰ－４７０、抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体、可溶性ＶＥＧＦ受容体キメラタンパク質、抗ＶＥＧＦ受容体抗体、抗ＰＤＧＦ受容体、インテグリンのインヒビター、チロシンキナーゼインヒビター、セリン／トレオニンキナーゼインヒビター、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド、ｓｉＲＮＡ、抗ＶＥＧＦアプタマー、色素上皮由来因子、ならびに国際特許出願WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856、およびWO 98/13354に公開された化合物などの、抗血管新生活性化合物；

【０２０１】

（vi）コンブレタスタチンＡ４、ならびに国際特許出願WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434、およびWO 02/08213に公開された化合物などの、血管破壊(vessel-destroying)剤；

（vii）アンチセンス治療、例えばISIS 2503、抗Ｒａｓアンチセンスなどの、上に言及された標的に向けられたもの；

【０２０２】

（viii）例えば、正常でないｐ５３または正常でないＢＲＣＡ１もしくはＢＲＣＡ２などの正常でない修飾遺伝子の置き換えのためのアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、または細菌性ニトロレダクターゼ酵素を使用するアプローチなどのＧＤＥＰＴアプローチ（遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療）、および多剤耐性遺伝子治療などの化学治療または放射線治療に対する患者の忍容性を増大させるためのアプローチを包含する、遺伝子治療アプローチ；ならびに

【０２０３】

（ix）例えば、インターロイキン２、インターロイキン４、または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインでのトランスフェクションなどの、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大させるためのex-vivoおよびin-vivoアプローチ、Ｔ細胞アネルギーを減少させるためのアプローチ、サイトカインがトランスフェクトされた樹状細胞などのトランスフェクトされた免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインがトランスフェクトされた腫瘍細胞系の使用のためのアプローチ、および抗イディオタイプ抗体の使用のためのアプローチを包含する、免疫治療アプローチ；

【０２０４】

（ｘ）例えば、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ＢＣＧ生菌(live)、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シナカルセト、シスプラチン、クラドリビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチン アルファ、ダウノルビシン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロモスタノロン、エピルビシン、エポエチン アルファ、エストラムスチン、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、およびゲムシタビンを包含する、化学治療剤。

【０２０５】

表１からの医薬は、好ましくは、しかし排他的ではなく、式Ｉで表される化合物と組み合わせられ得る。

【表１８】

表1

アルキル化活性化合物	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金活性化合物	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン 白金カルボキシフタラート テトラプラチン オルミプラチン(Ormiplatin) イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473（AnorMED） ロバプラチン（Aetema） サトラプラチン（Johnson Matthey） BBR-3464（Hoffrnann-La Roche） SM-11355（Sumitomo） AP-5280（Access）
代謝拮抗薬	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデソキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデソキシシチジン メトトレキセート エダトレキセート	トムデックス（Tomudex） トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシ尿素 デシタビン（SuperGen） クロファラビン（Bioenvision） イロフルベン(Irofulven)（MGI Pharrna） DMDC（Hoffmann-La Roche） エチニルシチジン(Ethynylcytidine)（Taiho）
トポイソメラーゼインヒビター	アムサクリン エピルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン イリノテカン（CPT-11） 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン トポテカン デクスラゾキサン（TopoTarget）	ルビテカン（SuperGen） エキサテカンメシレート(Exatecan mesylate)（Daiichi） キナメド(Quinamed)（ChemGenex） ギマテカン(Gimatecan)（Sigma-Tau） ジフロモテカン(Diflomotecan)（Beaufour-Ipsen） TAS-103（Taiho） エルサミトルシン(Elsamitrucin)（Spectrum） J-107088（Merck & Co）

【０２０６】

【表１９】

	ピクサントロン(Novuspharrna) レベッカマイシン類縁体(Exelixis) BBR-3576(Novuspharrna)	BNP-1350(BioNumerik) CKD-602(Chong Kun Dang) KW-2170(Kyowa Hakko)
抗腫瘍 抗生物質	ダクチノマイシン(アクチノマイシンD) ドキソルビシン(アドリアマイシン) デオキシルビシン バルルビシン ダウノルビシン(ダウノマイシン) エピルビシン テラルビシン(Therarubicin) イダルビシン ルビダゾン(Rubidazon) プリカマイシン ポルフィロマイシン シアノモルホリノドキソルビシン (Cyanomorpholinodoxorubicin) ミトキサントロン(Novantron)	アモナフィド(Amonafide) アゾナフィド(Azonafide) アントラピラゾール(Anthrapyrazole) オキサントラゾール(Oxantrazole) ロソキサントロン(Losoxantrone) 硫酸ブレオマイシン(Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシンA ブレオマイシンB マイトマイシンC MEN-10755(Menarini) GPX-100(Gem Pharmaceuticals)
抗有糸分裂活性 化合物	パクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ビンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン10(NCI) リゾキシン(Rhizoxin)(Fujisawa) ミボブリン(Mivobulin) (Warner-Lambert) セマドチン(Cemadotin)(BASF) RPR 109881A(Aventis) TXD 258(Aventis) エポシロンB(Novartis) T 900607(Tularik) T 138067(Tularik) クリプトフィシン52(Eli Lilly) ビンフルニン(Vinflunine)(Fabre) アウリスタチン(Auristatin)PE(Teikoku Hormone) BMS 247550(BMS) BMS 184476(BMS) BMS 188797(BMS) タキソプレキシン(Protarga)	SB 408075(GlaxoSmithKline) E7010(Abbott) PG-TXL(Cell Therapeutics) IDN 5109(Bayer) A 105972(Abbott) A 204197(Abbott) LU 223651(BASF) D 24851(ASTA Medica) ER-86526(Eisai) コンブレタスタチンA4(BMS) イソホモハリコンドリン (Isohomohalichondrin)-B(PharmaMar) ZD 6126(AstraZeneca) PEG-パクリタキセル(Enzon) AZ10992(Asahi) !DN-5109(Indena) AVLB(Prescient NeuroPharma) アザエポチロン(Azaepothilon)B(BMS) BNP-7787(BioNumerik) CA-4-プロドラッグ(OXiGENE) ドラスタチン-10(NrH) CA-4(OXiGENE)
アロマターゼ インヒビター	アミノグルテチミド レトロゾール アナストラゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン(Atamestan)(BioMedicines) YM-511(Yamanouchi)
チミジル シンターゼ インヒビター	ペメトレキセド(Eli Lilly) ZD-9331(BTG)	ノラトレキセド(Nolatrexed)(Eximias) CoFactor(商標)(BioKeys)

【０２０７】

【表２０】

DNA アンタゴニスト	トラベクテジン（PharmaMar） グルホスファミド（Baxter International） アルブミン＋３２P（Isotope Solutions） チメクタシン（Thymectacin） （NewBiotics） エドトレオチド（Edotreotid）（Novartis）	マホスファミド（Mafosfamide）（Baxter International） アパジコン（Apaziquone）（Spectrum Pharmaceuticals） Ｏ６－ベンジルグアニン（Paligent）
ファルネシル トランスフェラー ゼインヒビター	アルグラビン（Arglabin）（NuOncology Labs） イオナファルニブ（Ionafarnib） （Schering-Plough） BAY-43-9006（Bayer）	チピファルニブ（Tipifarnib） （Johnson & Johnson） ペリリルアルコール（Perillyl alcohol） （DOR BioPharma）
ポンプ インヒビター	CBT-1（CBA Pharma） タリキダール（Tariquidar）（Xenova） MS-209（Schering AG）	ゾスキダール（Zosuquidar）三塩酸塩（Eli Lilly） ビリコダール（Biricodar）ニクエン酸塩 （Vertex）
ヒストンアセチル トランスフェラー ゼインヒビター	タセジナリン（Tacedinaline）（Pfizer） SAHA（Aton Pharma） MS-275（Schering AG）	酪酸ピバロイルオキシメチル（Titan） デプシペプチド（Fujisawa）
メタロプロテイナ ーゼインヒビター リボヌクレオシド レダクターゼイン ヒビター	ネオバスタット（Neovastat）（Aeterna Laboratories） マリマスタット（British Biotech） ガリウムマルトレート（Titan） トリアピン（Vion）	CMT-3（CollaGenex） BMS-275291（Celltech） テザシタビン（Tezacitabine）（Aventis） ディドックス（Didox） （Molecules for Health）
TNF-アルファ アゴニスト／ アンタゴニスト	ビルリジン（Virulizin）（Lorus Therapeutics） CDC-394（Celgene）	レビミド（Revimid）（Celgene）
エンドセリン-A 受容体 アンタゴニスト	アトラセンタン（Atrasentan）（Abbot） ZD-4054（AstraZeneca）	YM-598（Yamanouchi）
レチノイン酸 受容体アゴニスト	フェンレチニド（Fenretinide）（Johnson & Johnson） LGD-1550（Ligand）	アリトレチノイン（Ligand）
免疫 モジュレーター	インターフェロン オンコファージ（Oncophage） （Antigenics） GMK（Progenics） 腺癌ワクチン（Biomira） CTP-37（AVI BioPharma） JRX-2（Immuno-Rx） PEP-005（Peplin Biotech） シンクロバックス（Synchrovax）ワクチン （CTL Immuno）	デキソソーム（Dexosome）治療（Anosys） ペントリックス（Pentrix） （Australian Cancer Technology） JSF-154（Tragen） 癌ワクチン（Intercell） ノレリン（Norelin）（Biostar） BLP-25（Biomira） MGV（Progenics） !3-アレチン（Alethin）（Dovetail） CLL-テラ（Thera）（Vasogen）

【０２０８】

【表２１】

	メラノーマワクチン（CTL Immuno） p21-RAS ワクチン（GemVax）	
ホルモンおよび 抗ホルモン 活性化合物	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオール クロロトリアニセン イデネストロール(idenestrol) カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン(Toremofin) デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾロン プレドニゾロン アミノグルテチミド リュープロリド ゴセレリン リュープロレリン ビカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04（Novogen） 2-メトキシエストラジオール（EntreMed） アルゾキシフェン(Arzoxifen) （Eli Lilly）
光力学 活性化合物	タラポルフィン（Light Sciences） セラルックス(Theralux) （Theratechnologies） モテキサフィン(Motexafin)ガドリニウム （Pharmacyclics）	Pd-バクテリオフェオホルビド (bacteriopheophorbide)（Yeda） ルテチウムテキサフィリン(Lutetium texaphyrin)（Pharmacyclics） ヒペリチン(Hypericin)
チロシンキナーゼ インヒビター	イマチニブ（Novartis） レフルノミド（Sugen/Pharmacia） ZDl839（AstraZeneca） エルロチニブ（Oncogene Science） カネルトジニブ(Canertjnib)（Pfizer） スクアラミン（Genaera） SU5416（Pharmacia） SU6668（Pharmacia） ZD4190（AstraZeneca） ZD6474（AstraZeneca） バタラニブ(Vatalanib)（Novartis） PKI166（Novartis） GW2016（GlaxoSmithKline） EKB-509（Wyeth） EKB-569（Wyeth）	カハリド(Kahalide)F（PharmaMar） CEP-701（Cephalon） CEP-751（Cephalon） MLN518（Millenium） PKC412（Novartis） フェノキソジオール(Phenoxodiol)O トラスツズマブ（Genentech） C225（ImClone） rhu-Mab（Genentech） MDX-H210（Medarex） 2C4（Genentech） MDX-447（Medarex） ABX-EGF（Abgenix） IMC-1C11（ImClone）
様々な他の 活性化合物	SR-27897（CCK-A 阻害剤、 Sanofi-Synthelabo） トクラデシン(Tocladesine)（サイクリック AMPアゴニスト、Ribapharm） アルボシジブ(Alvocidib)（CDK 阻害剤、 Aventis） CV-247（COX-2 阻害剤、Ivy Medical） P54（COX-2 阻害剤、Phytopharm）	BCX-1777（PNP 阻害剤、BioCryst） ランピルナーゼ(Ranpirnase)（リボヌクレ アーゼ刺激剤、Alfacell） ガラルビシン(Galarubicin)（RNA 合成阻 害剤、Dong-A） チラパザミン（還元剤、SRI International） Ｎ－アセチルシステイン（還元剤、

【０２０９】

【表２２】

	CapCell（商標）（CYP450 刺激剤、Bavarian Nordic） GCS-IOO（gal3 アンタゴニスト、GlycoGenesys） G17DT 免疫原（ガストリン阻害剤、Aphton） エファプロキシラル（酸素添加剤、AIIos Therapeutics） PI-88（ヘパラナーゼ阻害剤、Progen） テスミリフェン(Tesmilifen)（ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences） ヒスタミン（ヒスタミン H2 受容体ゴニスト、Maxim） チアゾフリン（IMPDH 阻害剤、Ribapharm） シレンギチド(Cilengitide)（インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA） SR-31747（IL-1 アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo） CCI-779（mTOR キナーゼ阻害剤、Wyeth） エクシスリンド(Exisulind)（PDE-V 阻害剤、Cell Pathways） CP-461（PDE-V 阻害剤、Cell Pathways） AG-2037（GART 阻害剤、Pfizer） WX-UK1（プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤、Wilex） PBI-1402（PMN 刺激剤、ProMetic LifeSciences） ボルテゾミブ（プロテアソーム阻害剤、Millennium） SRL-172（T細胞刺激剤、SR Pharma） TLK-286（グルタチオン-S トランスフェラーゼ阻害剤、Telik） PT-100（成長因子アゴニスト、Point Therapeutics） ミドスタウリン(Midostaurin)（PKC 阻害剤、Novartis） ブリオスタチン-1（PKC 刺激剤、GPC Biotech） CDA-II（アポトーシスプロモーター、Everlife） SDX-101（アポトーシスプロモーター、Salmedix） セフラトニン(Ceflatonin)（アポトーシスプロモーター、ChemGenex）	Zambon） R-フルルビプロフェン（NF-カッパB阻害剤、Encore） 3CPA（NF-カッパB阻害剤、Active Biotech） セオカルシトール(Seocalcitol)（ビタミンD受容体アゴニスト、Leo） 131-I-TM-601（DNA アンタゴニスト、TransMolecular） エフロールニチン（ODC 阻害剤、ILEX Oncology） ミノドロニック酸(Minodronic acid)（破骨細胞阻害剤、Yamanouchi） インジスラム（p53 刺激剤、Eizai） アプリジン(Aplidin)（PPT 阻害剤、PharmaMar） リツキシマブ（CD20 抗体、Genentech） ゲムツズマブ（CD33 抗体、Wyeth Ayerst） PG2（造血プロモーター、Pharmagenesis） Immunol（商標）（トリクロサン洗口液、Endo） トリアセチルウリジン（ウリジンプロドラッグ、WelIstat） SN-4071（肉腫剤、Signature BioScience） TransMID-107（商標）（免疫毒素、KS Biomedix） PCK-3145（アポトーシスプロモーター、Procyon） ドラニダゾール（アポトーシスプロモーター、Pola） CHS-828（細胞傷害性薬物、Leo） トランス－レチノイン酸（分化剤(differentiator)、NIH） MX6（アポトーシスプロモーター、MAXIA） アポミン(Apomine)（アポトーシスプロモーター、ILEX Oncology） ウロシジン(Urocidin)（アポトーシスプロモーター、Bioniche） Ro-31-7453（アポトーシスプロモーター、La Roche） ブロスタリシン(Brostallicin)（アポトーシスプロモーター、Pharmacia）

【０２１０】

さらなる態様がなくとも、当業者は、上の記載を最も広い範囲において使用することができるものと考えられる。したがって、好ましい態様は、絶対的にいかようにも限定的ではない記述的開示として単に見なされるべきものである。

【０２１１】

よって、以下の例は、本発明を限定せずに説明することが意図される。別段の指示がない限り、パーセントデータは、重量パーセントを示す。すべての温度は、セルシウス度で示される。「従来のワークアップ」：必要な場合に水を加え、必要な場合にｐＨを２と１０との間の値に調整し、最終産物の組成に応じるが、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過し蒸発させ、産物をシリカゲル上のクロマトグラフィによって、および／または結晶化によって精製する。

【０２１２】

シリカゲル上のＲｆ値；質量分析：ＥＩ（電子衝突電離）：M^+、ＦＡＢ（高速原子衝突

）：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）、ＮＭＰ（Ｎ－メチルピロリドン）、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、ＥＡ（酢酸エチル）、ＭｅＯＨ（メタノール）、ＴＬＣ（薄層クロマトグラフィ）

【０２１３】

略語のリスト

ＡＵＣ	血漿薬物濃度－時間曲線下免疫
C_{max}	最大血漿濃度
ＣＬ	クリアランス
ＣＶ	変動係数
ＣＹＰ	シトクロムＰ４５０
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
Ｆ	バイオアベイラビリティ
f_a	吸収率
ｉｖ	静脈内
ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
ＬＬＯＱ	定量下限
ＮＣ	計算されていない
ＮＤ	決定されていない
ＰＥＧ	ポリエチレングリコール
Ｐｇｐ	透過性(Permeability)糖タンパク質
ＰＫ	薬物動態の（または薬物動態）
ｐｏ	Per os（経口の）
$t_{1/2}$	半減期
t_{max}	薬物の最大血漿濃度に達した時間
ＵＰＬＣ	超高性能液体クロマトグラフィー
V_{ss}	分布容積（定常状態での）
ｖ／ｖ	体積に対する体積

【０２１４】

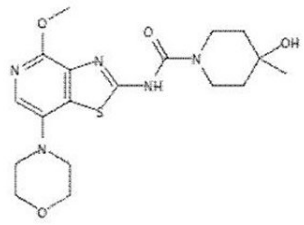
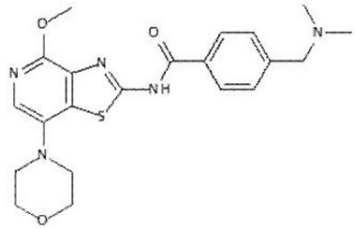
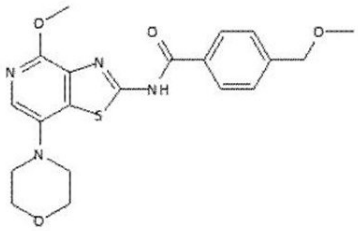
例１：本発明の化合物の例

本発明はとくに、表2の化合物、ならびにその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【０２１５】

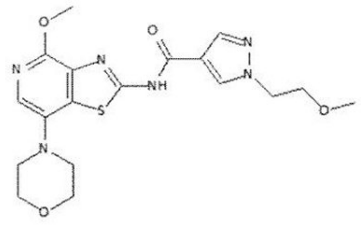
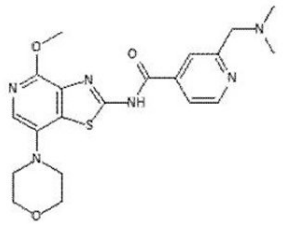
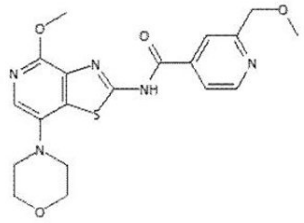
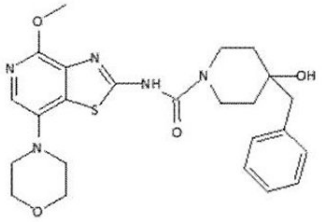
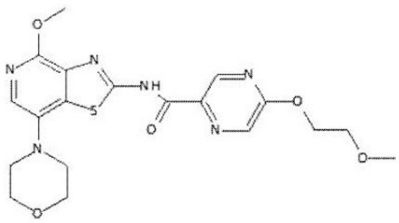
表２－本発明の化合物の例

【表２３】

番号	構造	IUPAC 名	MW	[M+H]+1
1		４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	407.49	408
2		４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－ベンズアミド	427.53	429
3		４－メトキシメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－ベンズアミド	414.48	415

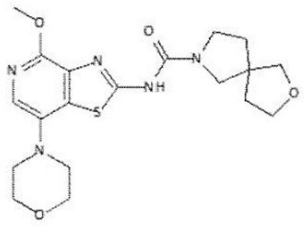
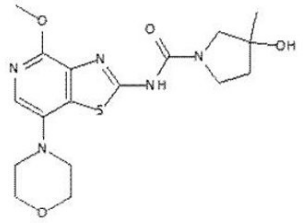
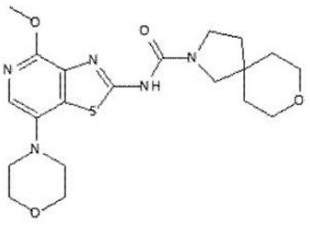
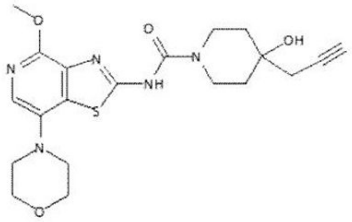
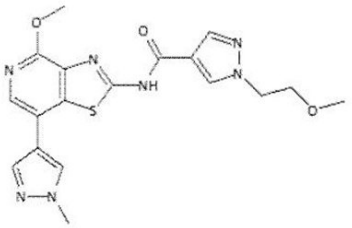
【０２１６】

【表２４】

4		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	418.48	419
5		２－ジメチルアミノメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－イソニコチンアミド	428.51	430
6		２－メトキシメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－イソニコチンアミド	415.47	416
7		４－ベンジル－４－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキサミド	483.59	485
8		Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－（２－メトキシエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド	446.49	447

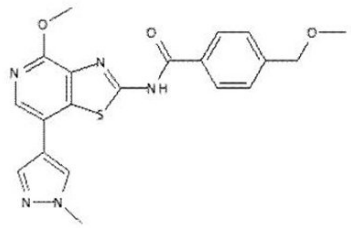
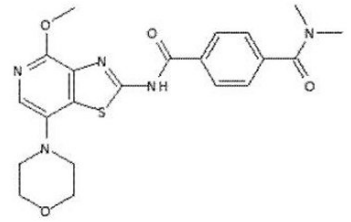
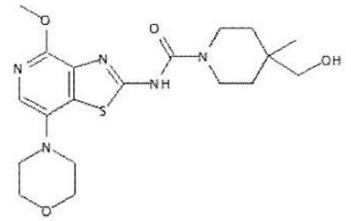
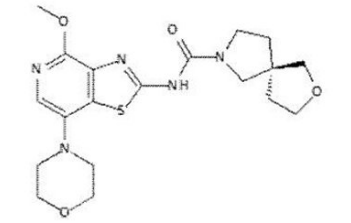
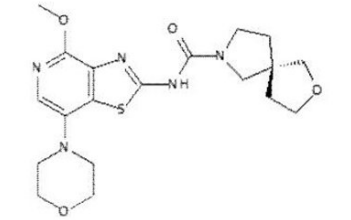
【０２１７】

【表２５】

9		２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	419.50	421
10		３－ヒドロキシ－３－メチル－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	393.47	394
11		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	433.53	435
12		４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	431.51	433
13		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	413.46	414

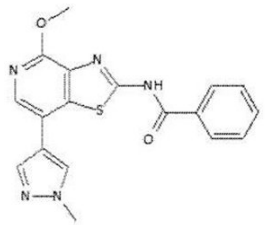
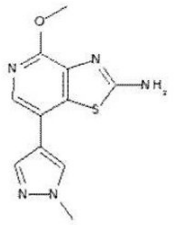
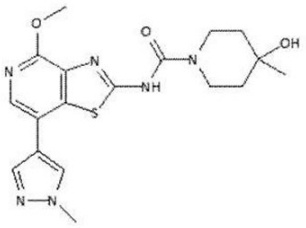
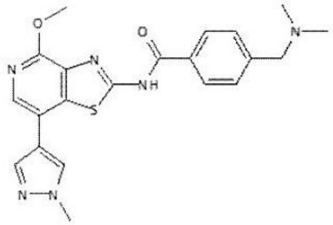
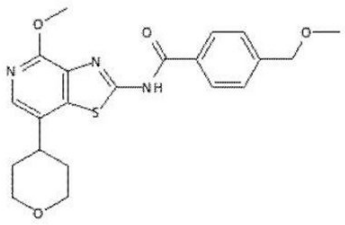
【０２１８】

【表２６】

14		４－メトキシメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド	409.47	410
15		Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イルーチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－Ｎ秩Ｃ Ｎ秩|ジメチル－テレフタルアミド	441.51	443
16		４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	421.51	423
17		（５Ｓ）－Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－オキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキサミド	419.50	421
18		（５Ｒ）－Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－オキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキサミド	419.5	421

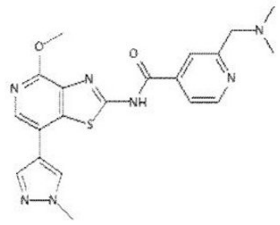
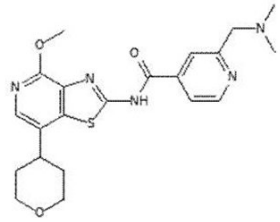
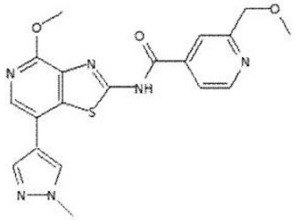
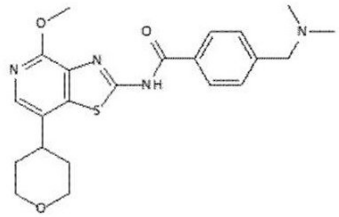
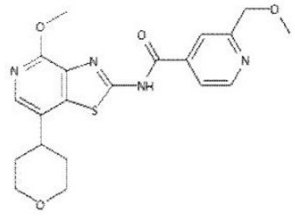
【０２１９】

【表２７】

19		Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド	365.42	366
20		４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イルアミン	261.31	262
21		４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	402.48	403
22		４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド	422.51	424
23		４－メトキシメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド	413.50	414

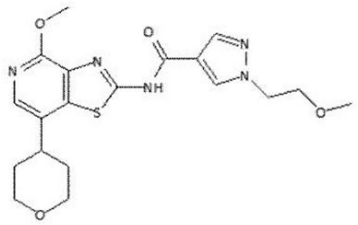
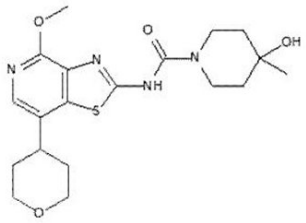
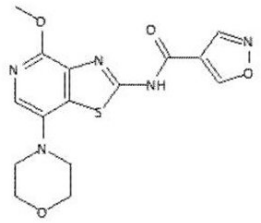
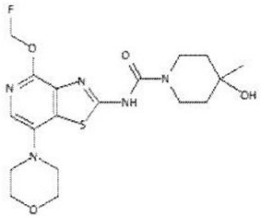
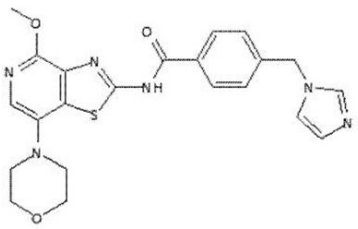
【０２２０】

【表２８】

24		２－ジメチルアミノメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－イソニコチンアミド	423.50	424
25		２－ジメチルアミノメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－イソニコチンアミド	427.53	429
26		２－メトキシメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－イソニコチンアミド	410.46	411
27		４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミドテトラヒドロ－ピラン－４－イル）	426.54	428
28		２－メトキシメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－イソニコチンアミド	414.48	415

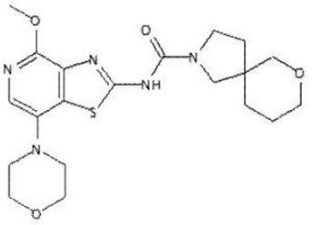
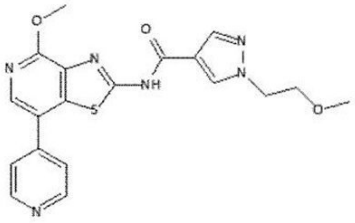
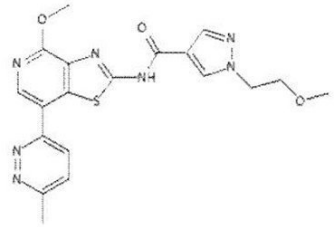
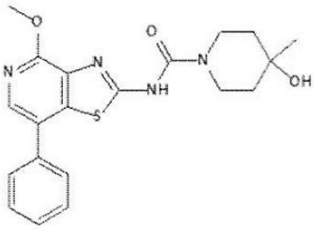
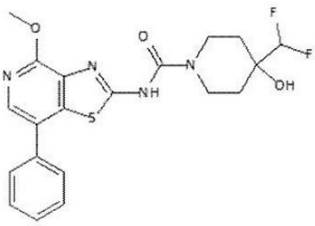
【０２２１】

【表２９】

29		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	417.49	418
30		４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	406.50	408
31		イソオキサゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	361.38	362
32		４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－フルオロメトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	425.48	426
33		４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－ベンズアミド	450.51	452

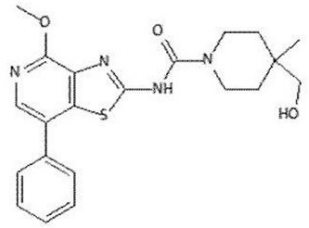
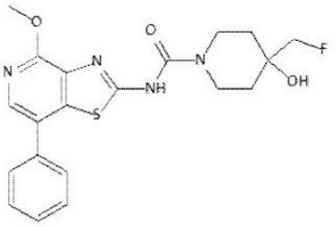
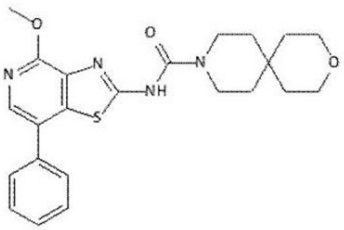
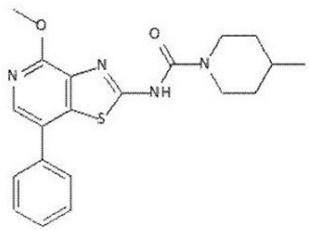
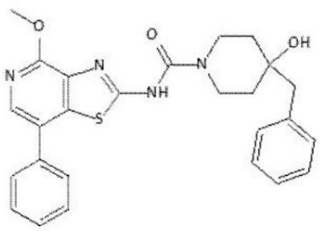
【０２２２】

【表３０】

34		７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	433.52	435
35		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	410.45	411
36		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（６－メチル－ピリダジン－３－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	425.46	426
37		４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	398.48	399
38		４－ジフルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	434.46	435

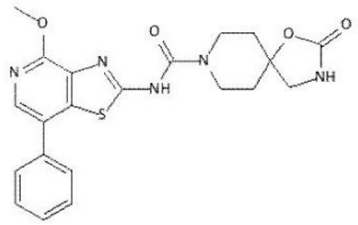
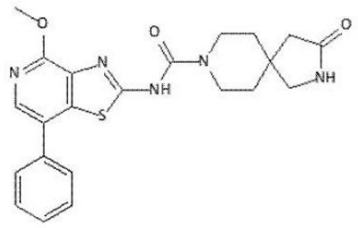
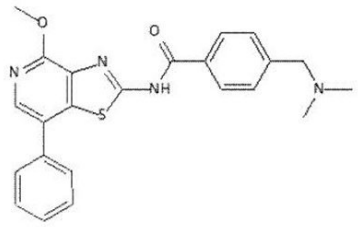
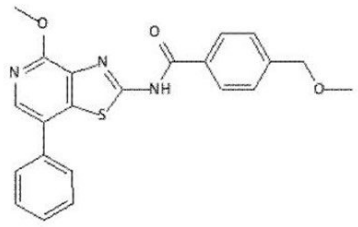
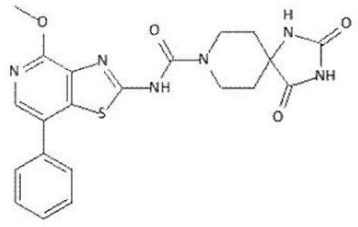
【０２２３】

【表３１】

39		４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	412.51	414
40		４－フルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	416.47	417
41		３－オキサ－９－アザ－スピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	438.54	440
42		４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	382.48	383
43		４－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	474.58	476

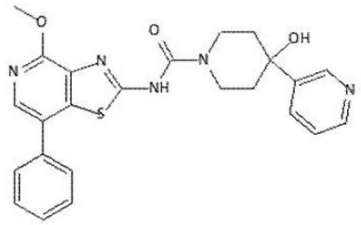
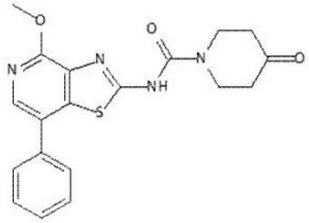
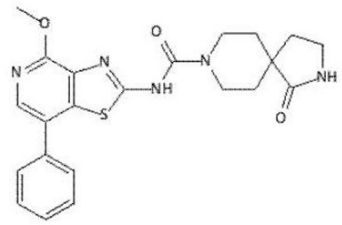
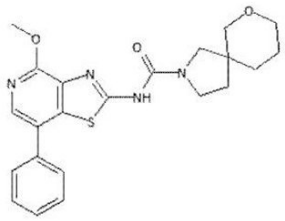
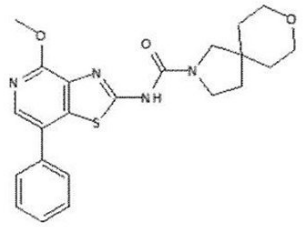
【０２２４】

【表３２】

44		２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	439.49	440
45		３－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	437.52	439
46		４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－ベンズアミド	418.51	420
47		４－メトキシメチル－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－ベンズアミド	405.47	406
48		２，４－ジオキソ－１，３，８－トリアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	452.49	453

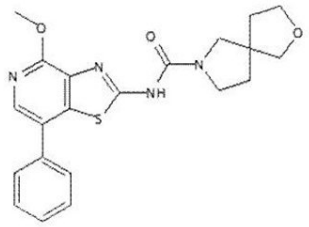
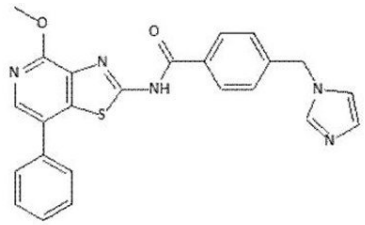
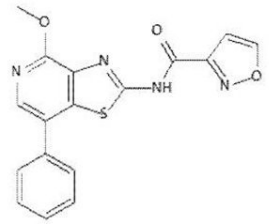
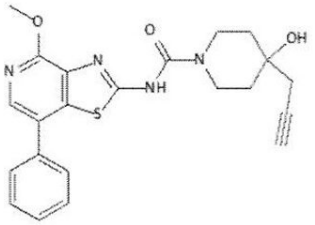
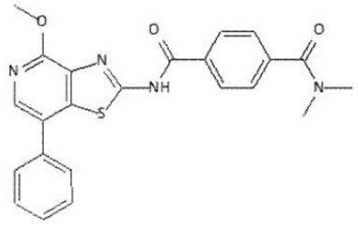
【０２２５】

【表３３】

49		４’－ヒドロキシ－３’，４’，５’，６’－テトラヒドロ－２’Ｈ－［３，４’］ビピリジニル－１’－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	461.54	463
50		４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	382.44	383
51		１－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	437.52	439
52		７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	424.52	426
53		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	424.52	426

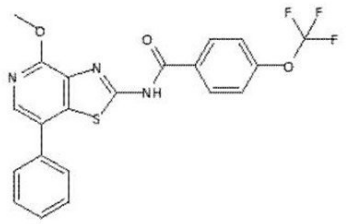
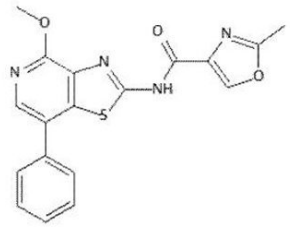
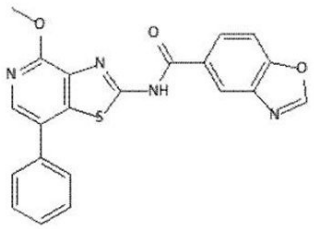
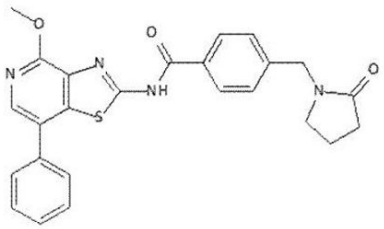
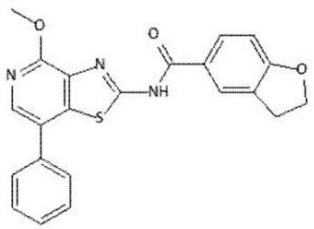
【０２２６】

【表３４】

54		２－オキサ－７－ アザ－スピロ［４．４］ ノナン－７ －カルボン酸（４－メトキシ －７－フェニル －チアゾロ［４，５－ｃ］ ピリジン－２－イル） －アミド	410.49	411
55		４－イミダゾール －１－イルメチル －Ｎ－（４－メトキシ －７－フェニル －チアゾロ［４，５－ｃ］ ピリジン－２－イル） －ベンズアミド	441.51	443
56		イソオキサゾール－３ －カルボン酸（４－メトキシ －７－フェニル －チアゾロ［４，５－ｃ］ ピリジン－２－イル） －アミド	352.37	353
57		４－ヒドロキシ －４－プロパ－２ －イニル－ピペリジン －１－カルボン酸 （４－メトキシ －７－フェニル －チアゾロ［４，５－ｃ］ ピリジン－２－イル） －アミド	422.5	424
58		Ｎ－（４－メトキシ －７－フェニル －チアゾロ［４，５－ｃ］ ピリジン－２－イル） －Ｎ’，Ｎ’－ジメチル －テレフタルアミド	432.5	434

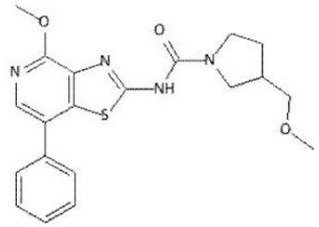
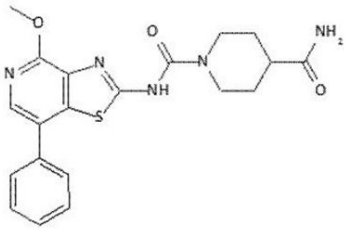
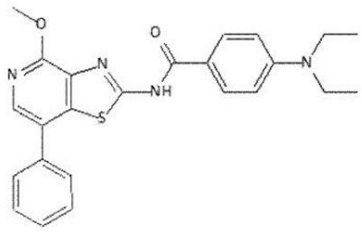
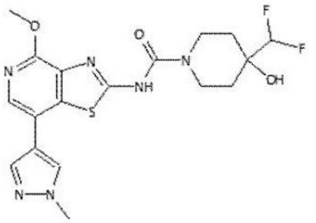
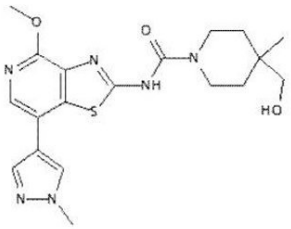
【０２２７】

【表３５】

59		Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－４－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド	445.42	446
60		２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	366.39	367
61		ベンゾオキサゾール－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	402.43	403
62		Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド	458.53	460
63		２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	403.45	404

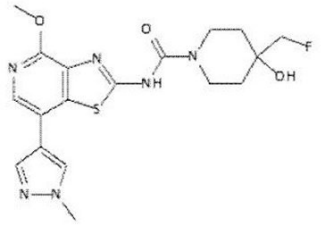
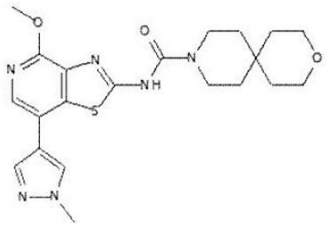
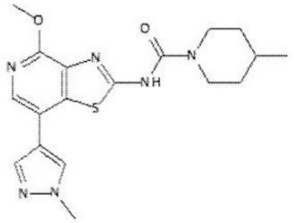
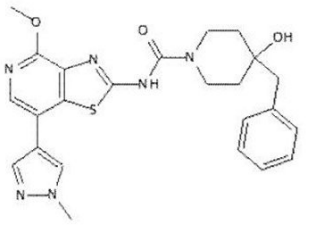
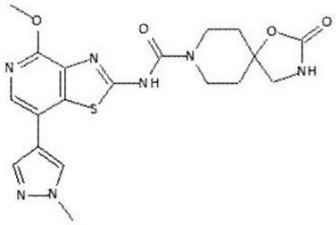
【０２２８】

【表３６】

64		３－メトキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	398.48	399
65		ピペリジン－１，４－ジカルボン酸４－アミド１－［（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド］	411.48	412
66		４－ジエチルアミノ－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－ベンズアミド	432.54	434
67		４－ジフルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	438.45	439
68		４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	416.5	418

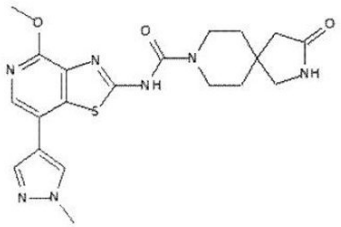
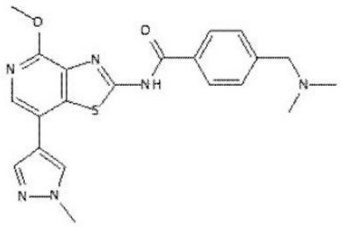
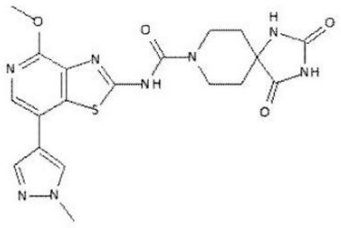
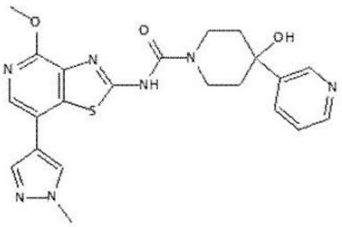
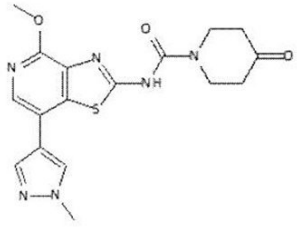
【０２２９】

【表３７】

69		４－フルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	420.46	421
70		３－オキサ－９－アザースピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	442.54	444
71		４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	386.47	387
72		４－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	478.57	480
73		２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザースピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	443.48	444

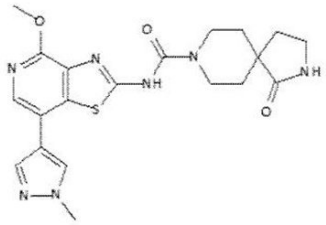
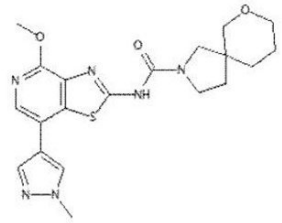
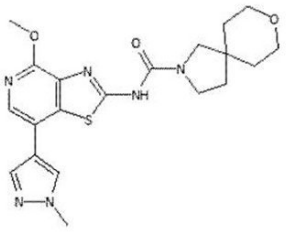
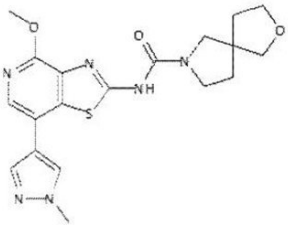
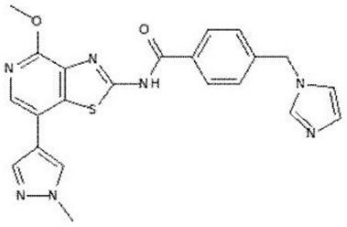
【０２３０】

【表３８】

74		３－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	441.51	443
75		４－ジメチルアミノメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド	422.5	424
76		２，４－ジオキソ－１，３，８－トリアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	456.48	457
77		４’－ヒドロキシ－３’，４’，５’，６’－テトラヒドロ－２’Ｈ－［３，４’］ビピリジニル－１’－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	465.53	467
78		４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	386.43	387

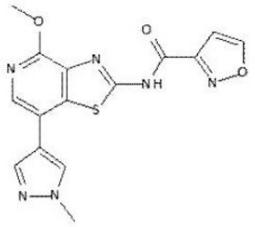
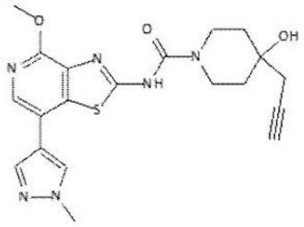
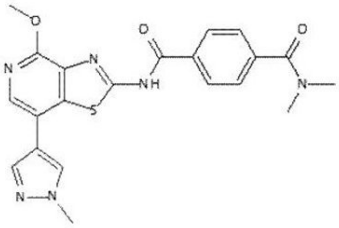
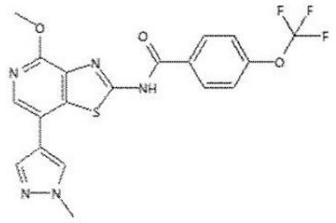
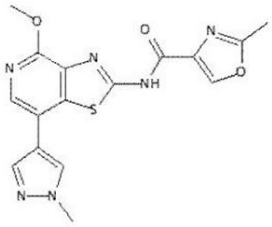
【０２３１】

【表３９】

79		１－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	441.51	443
80		７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	428.51	430
81		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	428.51	430
82		２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	414.48	415
83		４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド	445.5	447

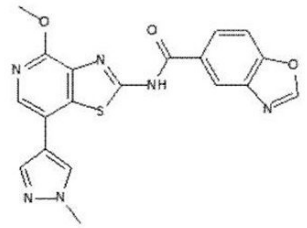
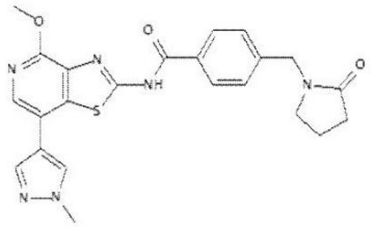
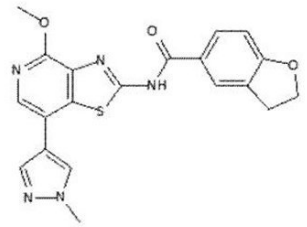
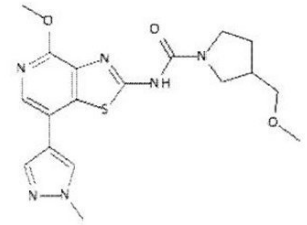
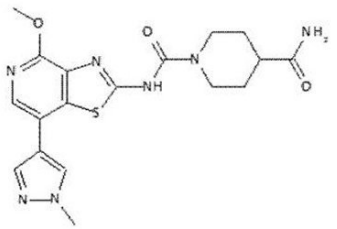
【０２３２】

【表４０】

84		イソオキサゾール－３－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	356.36	357
85		４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	426.49	427
86		Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド	436.49	437
87		Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド	449.41	450
88		２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	370.39	371

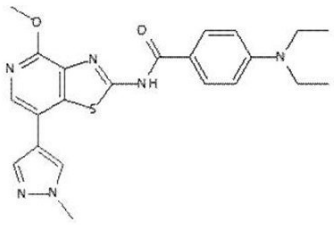
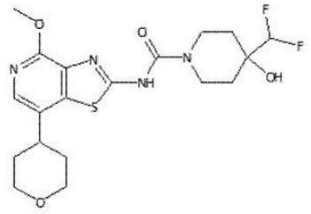
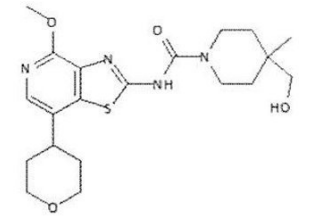
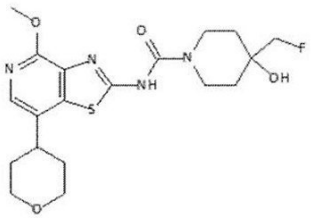
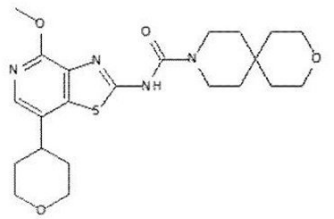
【０２３３】

【表４１】

89		ベンゾオキサゾール－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	406.42	407
90		Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド	462.53	464
91		２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	407.45	408
92		３－メトキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	402.47	403
93		ピペリジン－１，４－ジカルボン酸４－アミド１－｛［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド｝	415.47	416

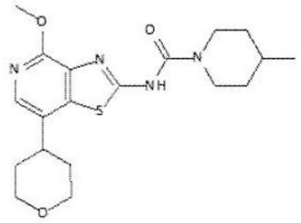
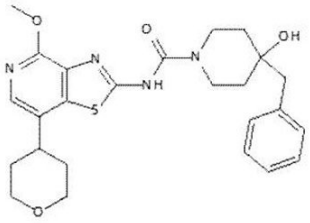
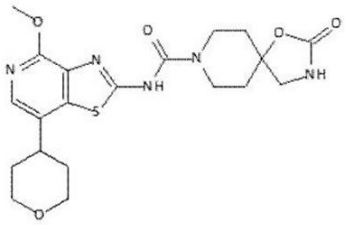
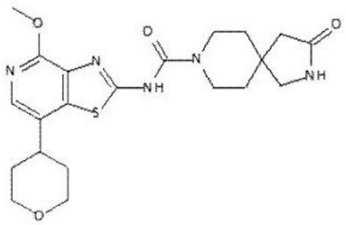
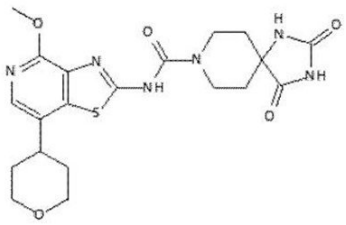
【０２３４】

【表４２】

94		４－ジエチルアミノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド	436.53	438
95		４－ジフルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	442.48	443
96		４－ヒドロキシメチル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	420.53	422
97		４－フルオロメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	424.49	425
98		３－オキサ－９－アザ－スピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	446.56	448

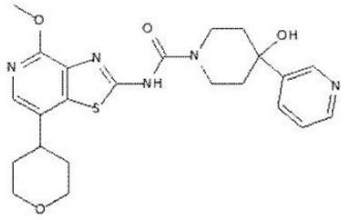
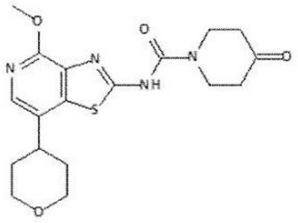
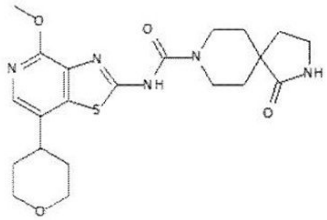
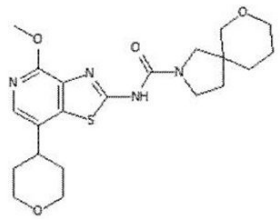
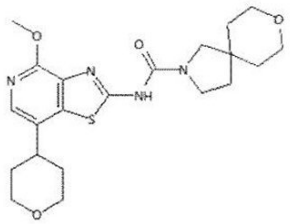
【０２３５】

【表４３】

99		４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	390.5	392
100		４－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	482.6	484
101		２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	447.51	449
102		３－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	445.54	447
103		２，４－ジオキソ－１，３，８－トリアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	460.51	462

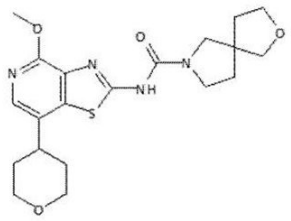
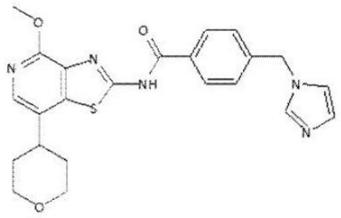
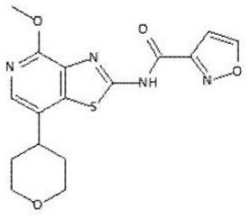
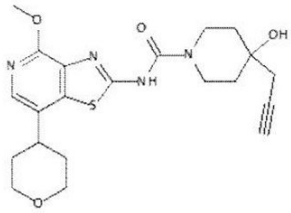
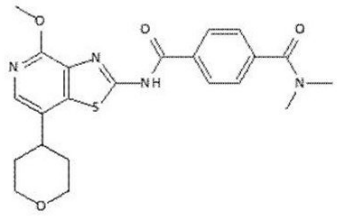
【０２３６】

【表４４】

104		４’－ヒドロキシ－３’，４’，５’，６’－テトラヒドロ－２’Ｈ－［３，４’］ビピリジニル－１’－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	469.56	471
105		４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	390.46	391
106		１－オキソ－２，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	445.54	447
107		７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	432.54	434
108		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	432.54	434

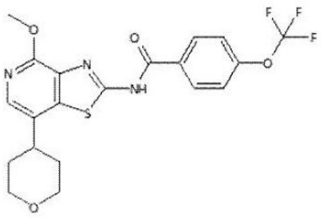
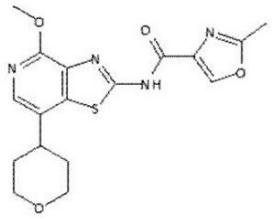
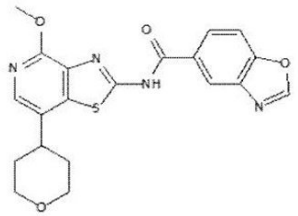
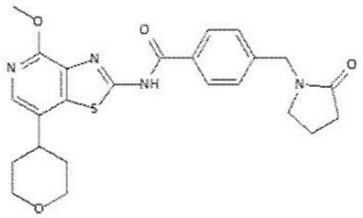
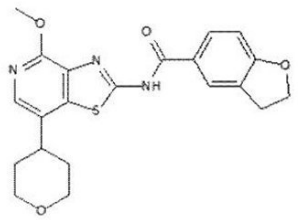
【０２３７】

【表４５】

109		２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	418.51	420
110		４－イミダゾール－１－イルメチル－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド	449.53	451
111		イソオキサゾール－３－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	360.39	361
112		４－ヒドロキシ－４－プロパ－２－イニル－ピペリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	430.52	432
113		Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド	440.52	442

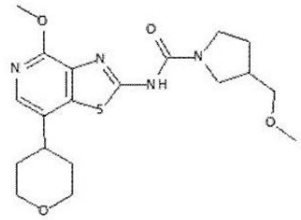
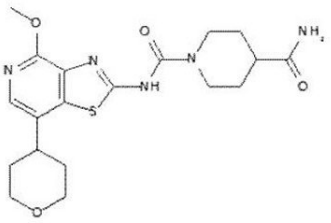
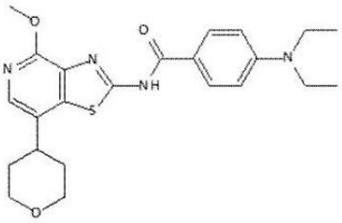
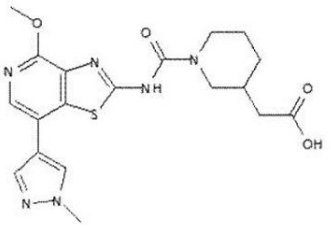
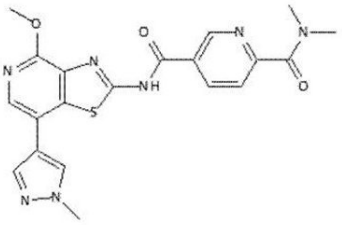
【０２３８】

【表４６】

114		Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－トリフルオロメトキシ－ベンズアミド	453.44	454
115		２－メチル－オキサゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	374.42	375
116		ベンゾオキサゾール－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	410.45	411
117		Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド	466.55	468
118		２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	411.48	412

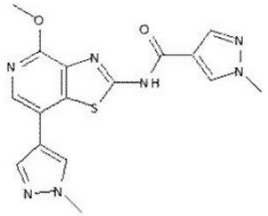
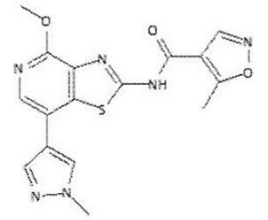
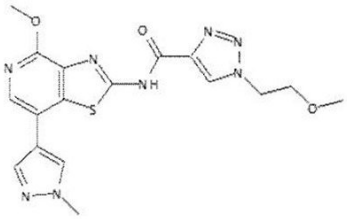
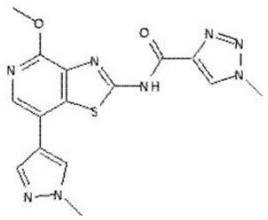
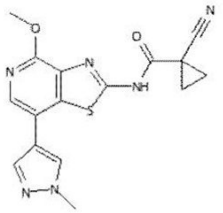
【０２３９】

【表４７】

119		３－メトキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	406.5	408
120		ピペリジン－１，４－ジカルボン酸４－アミド１－｛［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド｝	419.5	421
121		４－ジエチルアミノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－ベンズアミド	440.56	442
122		｛１－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イルカルバモイル］－ピペリジン－３－イル｝－酢酸	430.49	431
123		ピリジン－２，５－ジカルボン酸２－ジメチルアミド５－｛［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド｝	437.48	438

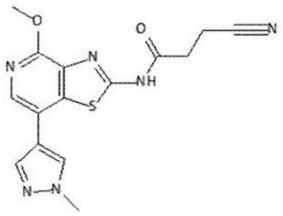
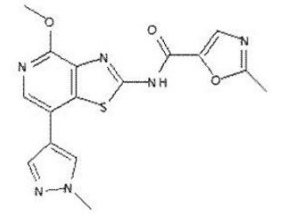
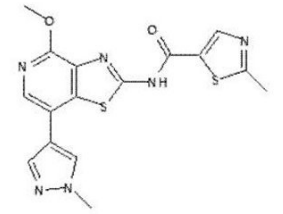
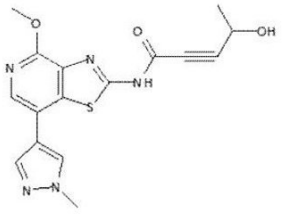
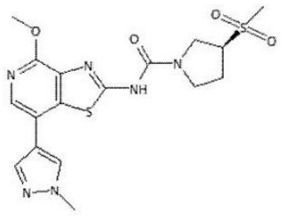
【０２４０】

【表４８】

124		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	369.41	370
125		５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	370.39	371
126		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	414.45	415
127		１－メチル－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	370.39	371
128		１－シアノ－シクロプロパンカルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	354.39	355

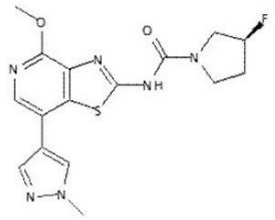
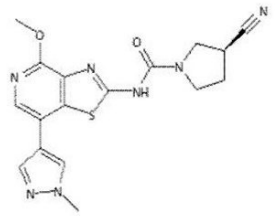
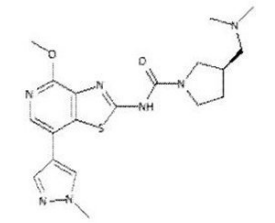
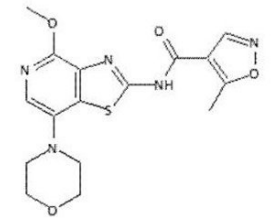
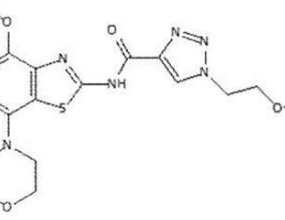
【０２４１】

【表４９】

129		３－シアノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－プロピオンアミド	342.38	343
130		２－メチル－オキサゾール－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	370.39	371
131		２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	386.46	387
132		４－ヒドロキシ－ペンタ－２－イノイック酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	357.39	358
133		（Ｓ）－３－メタンスルホニル－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	436.51	438

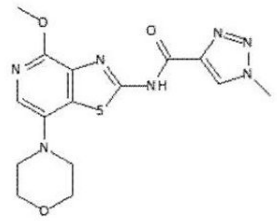
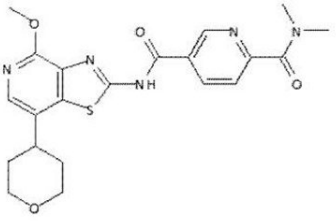
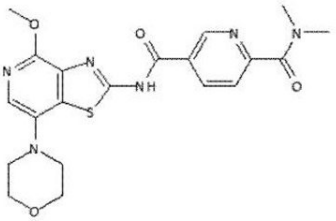
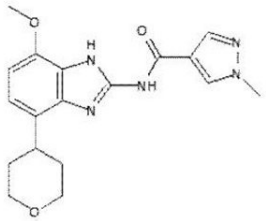
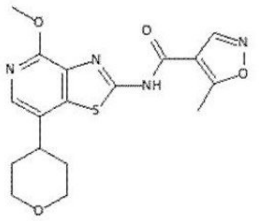
【０２４２】

【表５０】

134		（Ｓ）－３－フルオロ－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	376.41	377
135		（Ｓ）－３－シアノ－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	383.43	384
136		（Ｒ）－３－ジメチルアミノメチル－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	415.52	417
137		５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	375.41	376
138		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	419.46	420

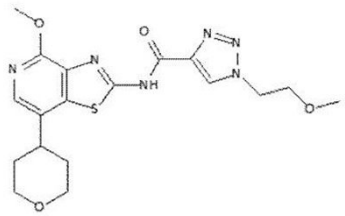
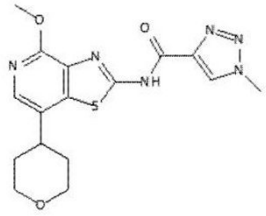
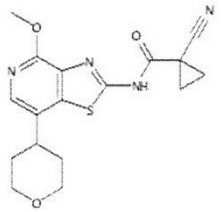
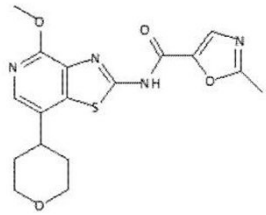
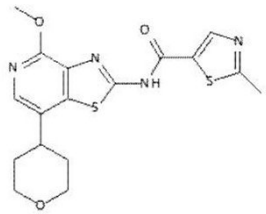
【０２４３】

【表５１】

139		１－メチル－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	375.41	376
140		ピリジン－２，５－ジカルボン酸２－ジメチルアミド５－｛［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド｝	441.51	443
141		ピリジン－２，５－ジカルボン酸２－ジメチルアミド５－［（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド］	442.5	444
142		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［７－メトキシ－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］－アミド	355.4	356
143		５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	374.42	375

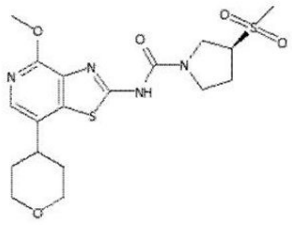
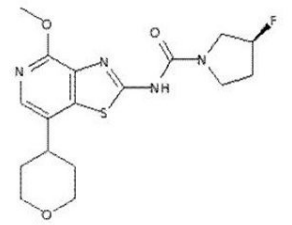
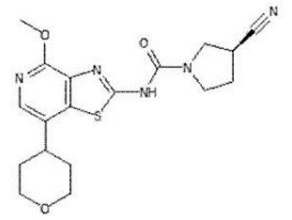
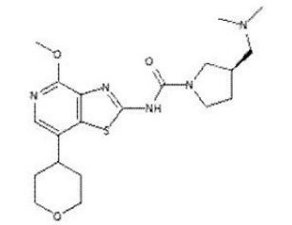
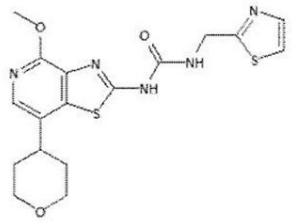
【０２４４】

【表５２】

144		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	418.48	419
145		１－メチル－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	374.42	375
146		１－シアノ－シクロプロパンカルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	358.42	359
147		２－メチル－オキサゾール－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	374.42	375
148		２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	390.48	391

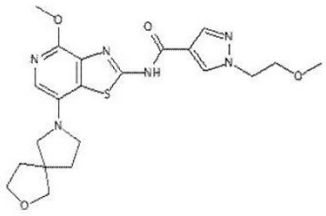
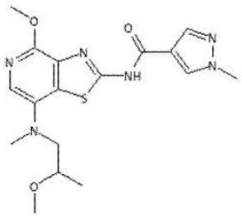
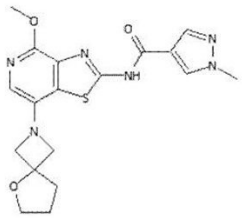
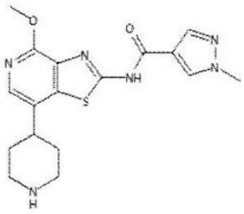
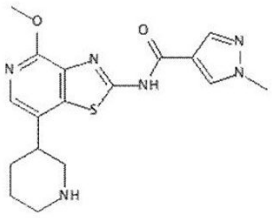
【０２４５】

【表５３】

149		（Ｓ）－３－メタンスルホニル－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	440.54	442
150		（Ｓ）－３－フルオロ－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	380.44	381
151		（Ｓ）－３－シアノ－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	387.46	388
152		（Ｒ）－３－ジメチルアミノメチル－ピロリジン－１－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	419.55	421
153		１－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－チアゾール－２－イルメチル－尿素	405.5	407

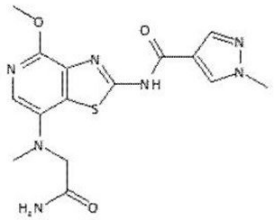
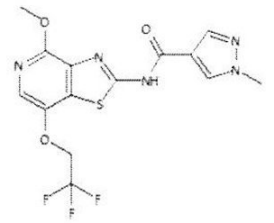
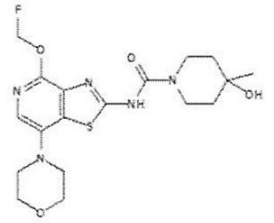
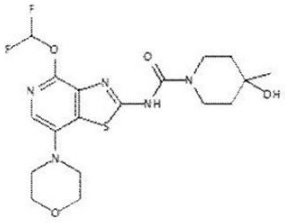
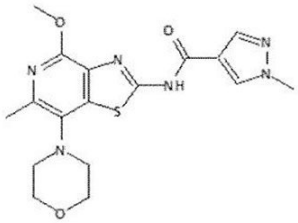
【０２４６】

【表５４】

154		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナ－７－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	458.54	460
155		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸｛４－メトキシ－７－［（２－メトキシ－プロピル）－メチル－アミノ］－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル｝－アミド	390.47	391
156		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（５－オキサ－２－アザ－スピロ［３．４］オクタ－２－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	400.46	401
157		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	372.45	373
158		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－３－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	372.45	373

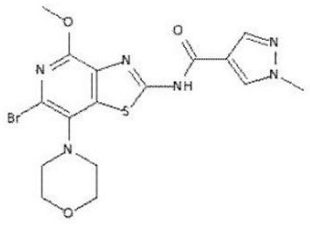
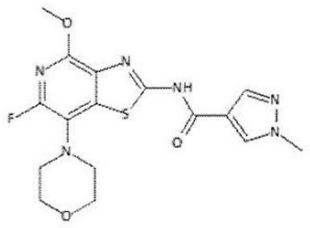
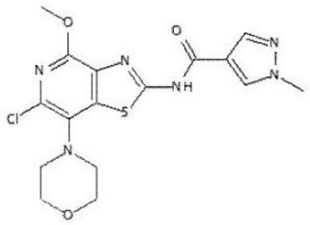
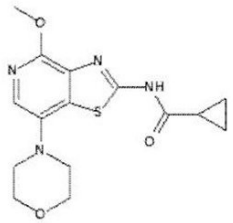
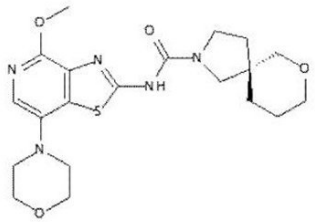
【０２４７】

【表５５】

159		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［７－（カルバモイルメチル－メチル－アミノ）－４－メトキシ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	375.41	376
160		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［４－メトキシ－７－（２，２，２－トリフルオロ－エトキシ）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	387.34	388
161		４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－フルオロメトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	425.48	426
162		４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－ジフルオロメトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	443.47	444
163		Ｎ－（４－メトキシ－６－メチル－７－モルホリノ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－１－メチル－ピラゾール－４－カルボキサミド	388.44	389

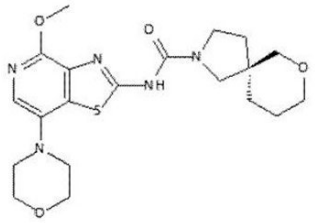
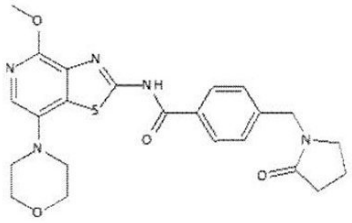
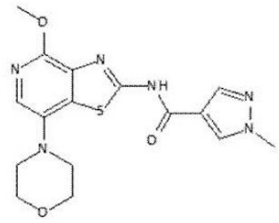
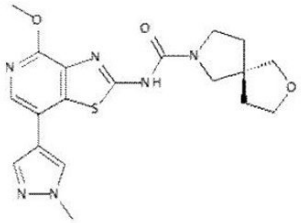
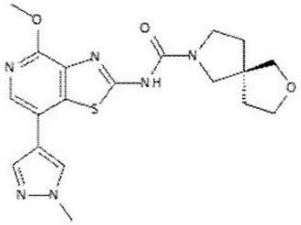
【０２４８】

【表５６】

164		Ｎ－（６－ブロモ－４－メトキシ－７－モルホリノ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－１－メチル－ピラゾール－４－カルボキサミド	453.31	454
165		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－フルオロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	392.41	393
166		Ｎ－（６－クロロ－４－メトキシ－７－モルホリノ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－１－メチル－ピラゾール－４－カルボキサミド	408.86	410
167		シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	334.40	335
168		（Ｓ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	433.53	435

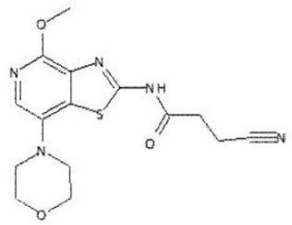
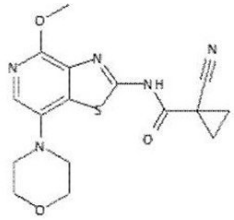
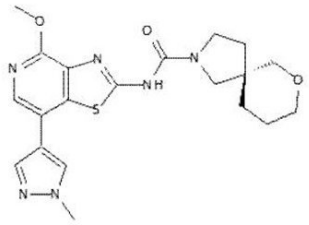
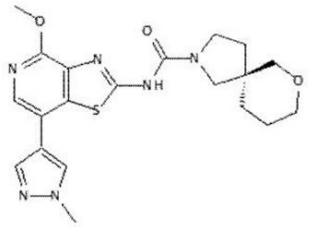
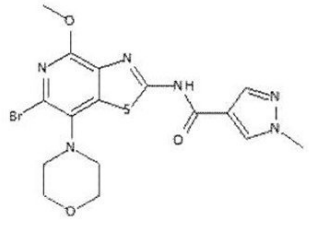
【０２４９】

【表５７】

169		（Ｒ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	433.53	435
170		Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド	467.55	469
171		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	374.42	375
172		（Ｒ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	414.49	415
173		（Ｓ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	414.49	415

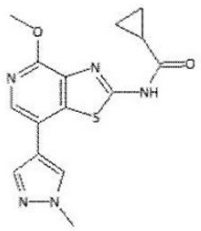
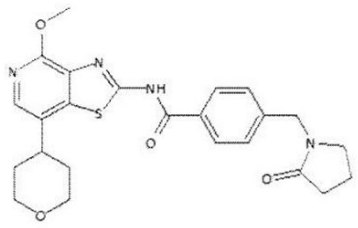
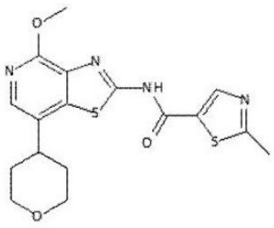
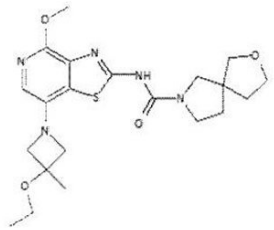
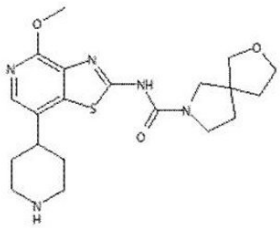
【０２５０】

【表５８】

174		３－シアノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］プロパンアミド	347.40	348
175		１－シアノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド	359.41	360
176		（Ｓ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	428.51	430
177		（Ｒ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	428.51	430
178		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－ブロモ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	453.32	454

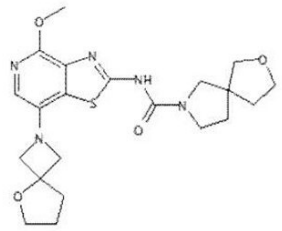
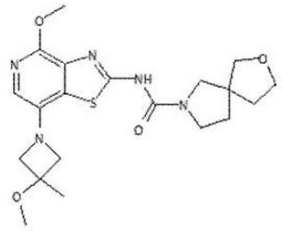
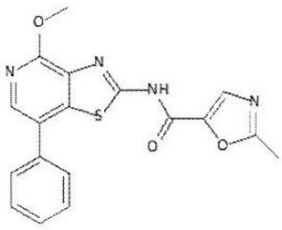
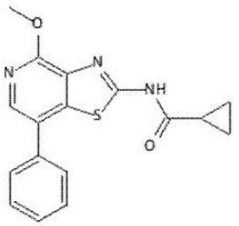
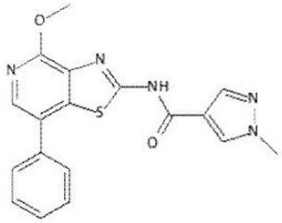
【０２５１】

【表５９】

179		シクロプロパンカルボン酸［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	329.38	330
180		Ｎ－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－（２－オキソ－ピロリジン－１－イルメチル）－ベンズアミド	466.56	468
181		２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	390.49	391
182		２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸［７－（３－エトキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）－４－メトキシ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	447.56	449
183		２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	417.53	419

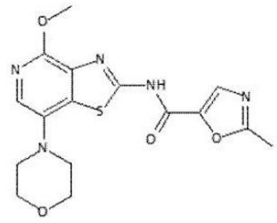
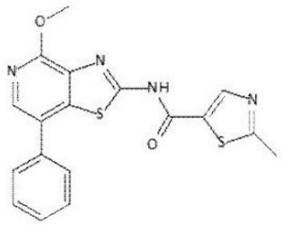
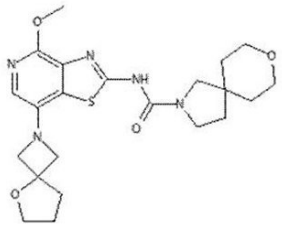
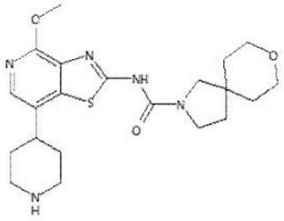
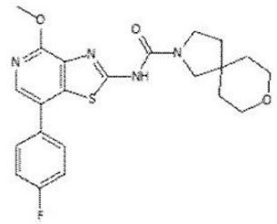
【０２５２】

【表６０】

184		２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸［４－メトキシ－７－（５－オキサ－２－アザ－スピロ［３．４］オクタ－２－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	445.54	447
185		２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸［４－メトキシ－７－（３－メトキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	433.53	435
186		２－メチル－オキサゾール－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	366.40	367
187		シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	325.39	326
188		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	365.42	366

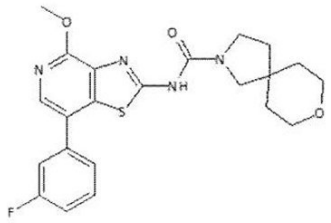
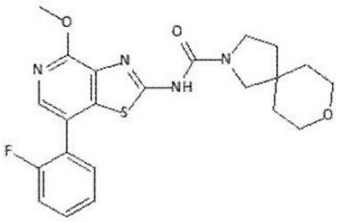
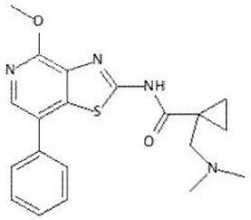
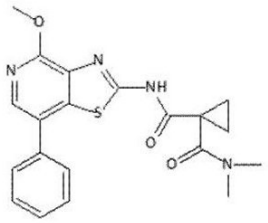
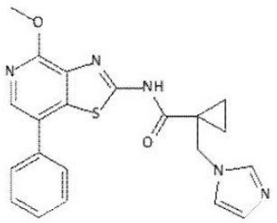
【０２５３】

【表６１】

189		Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メチル－１，３－オキサゾール－５－カルボキサミド	375.41	376
190		２－メチル－チアゾール－５－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	382.47	383
191		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［４－メトキシ－７－（５－オキサ－２－アザ－スピロ［３．４］オクタ－２－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	459.57	461
192		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	431.56	433
193		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［７－（４－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	442.51	444

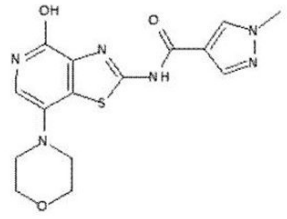
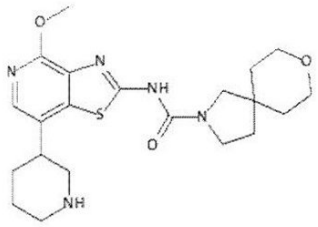
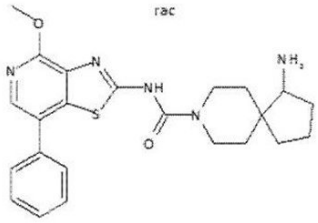
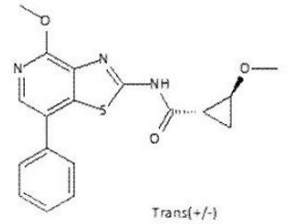
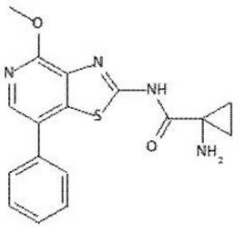
【０２５４】

【表６２】

194		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［７－（３－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	442.51	444
195		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［７－（２－フルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	442.51	444
196		１－ジメチルアミノメチル－シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	382.49	383
197		シクロプロパン－１，１－ジカルボン酸ジメチルアミド（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	396.47	397
198		１－イミダゾール－１－イルメチル－シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	405.48	406

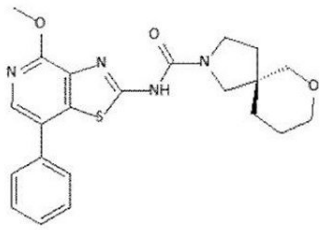
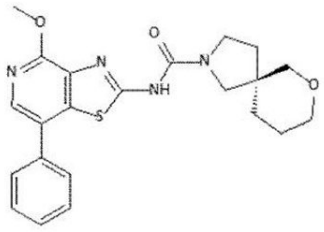
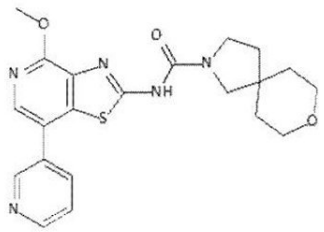
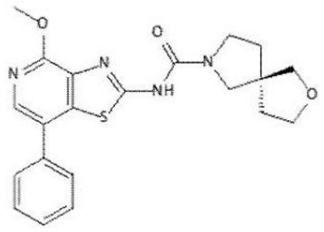
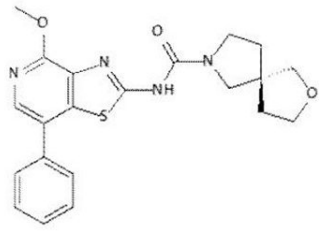
【０２５５】

【表６３】

199		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４－ヒドロキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	360.40	361
200		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピペリジン－３－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	431.56	433
201		１－アミノ－Ｎ－｛４－メトキシ－７－フェニル－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル｝－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボキサミド	437.57	439
202		（１Ｓ，２Ｓ）－２－メトキシ－Ｎ－｛４－メトキシ－７－フェニル－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル｝シクロプロパン－１－カルボキサミド	355.42	356
203		１－アミノ－シクロプロパンカルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	340.41	341

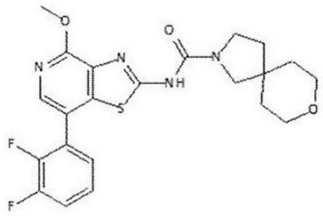
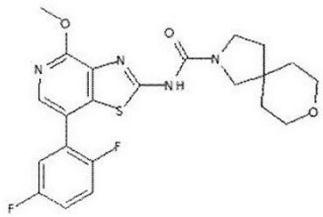
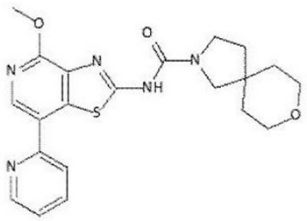
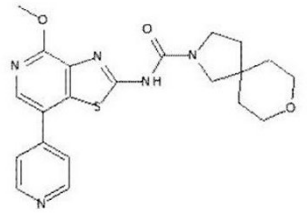
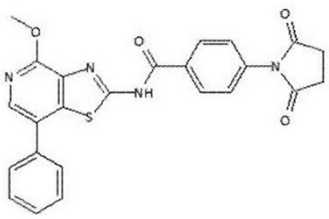
【０２５６】

【表６４】

204		（Ｓ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	424.52	426
205		（Ｒ）－７－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	424.52	426
206		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－３－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	425.51	427
207		（Ｓ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	410.50	411
208		（Ｒ）－２－オキサ－７－アザ－スピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	410.50	411

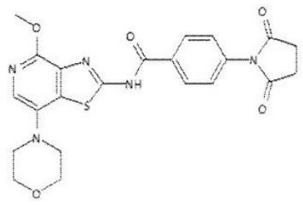
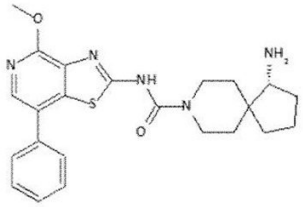
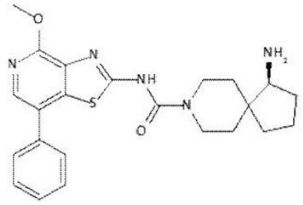
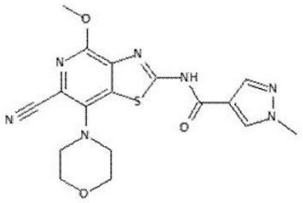
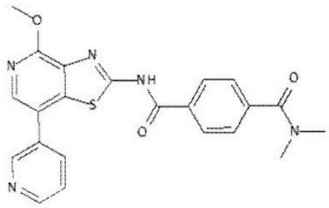
【０２５７】

【表６５】

209		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［７－（２，３－ジフルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	460.50	462
210		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［７－（２，５－ジフルオロ－フェニル）－４－メトキシ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	460.50	462
211		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－２－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	425.51	427
212		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－７－ピリジン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	425.51	427
213		４－（２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－ベンズアミド	458.50	459

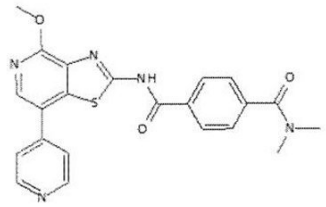
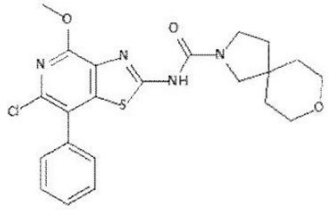
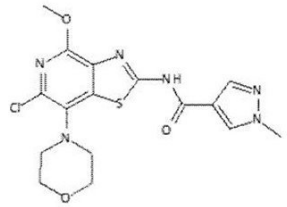
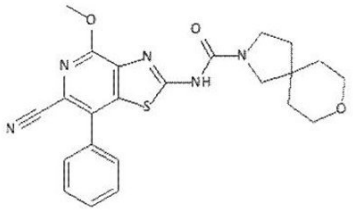
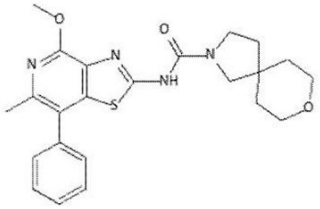
【０２５８】

【表６６】

214		４－（２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－ベンズアミド	467.50	469
215		（Ｒ）－１－アミノ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	437.57	439
216		（Ｓ）－１－アミノ－８－アザ－スピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	437.57	439
217		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－シアノ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	399.43	400
218		Ｎ－（４－メトキシ－７－ピリジン－３－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド	433.49	434

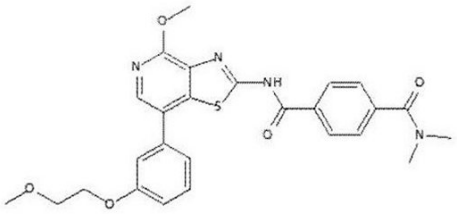
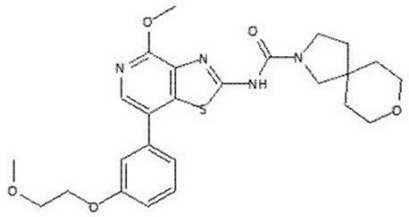
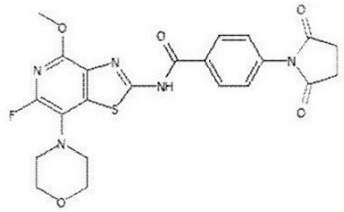
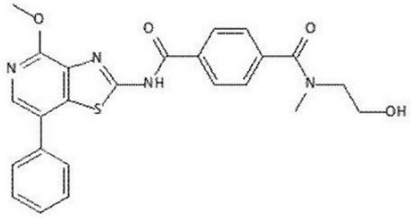
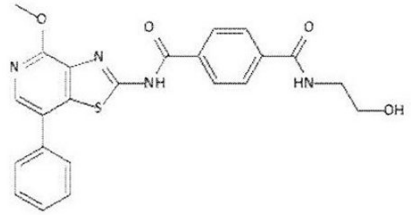
【０２５９】

【表６７】

219		Ｎ－（４－メトキシ－７－ピリジン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド	433.49	434
220		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（６－クロロ－４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	458.97	460
221		１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－クロロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	408.87	410
222		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（６－シアノ－４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	449.53	451
223		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４－メトキシ－６－メチル－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	438.55	440

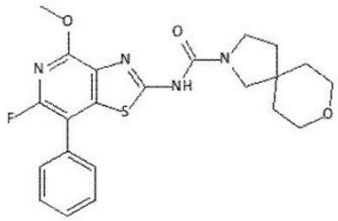
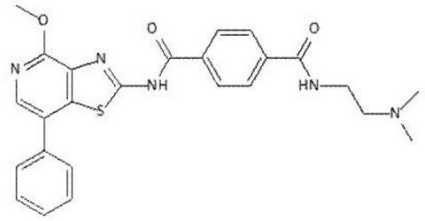
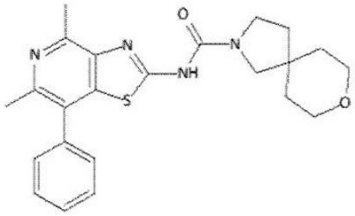
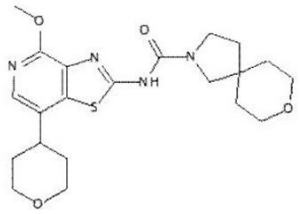
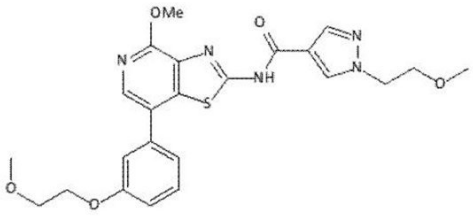
【０２６０】

【表６８】

224		Ｎ－［４－メトキシ－７－［３－（２－メトキシ－エトキシ）－フェニル］－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－テレフタルアミド	506.58	508
225		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［４－メトキシ－７－［３－（２－メトキシ－エトキシ）－フェニル］－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	498.60	500
226		４－（２，５－ジオキソ－ピロリジン－１－イル）－Ｎ－（６－フルオロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－ベンズアミド	485.49	486
227		Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－Ｎ’－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－Ｎ－メチル－テレフタルアミド	462.53	464
228		Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－Ｎ’－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－テレフタルアミド	448.50	450

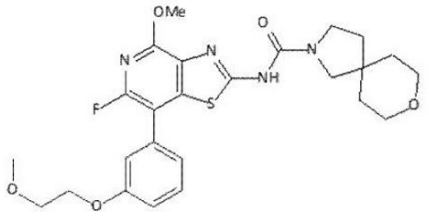
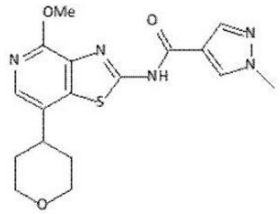
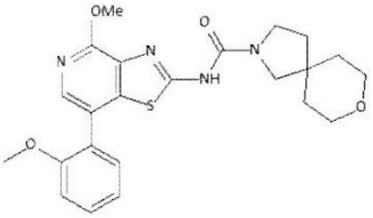
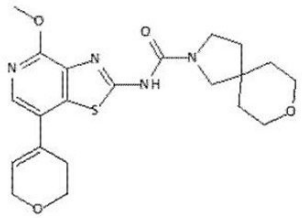
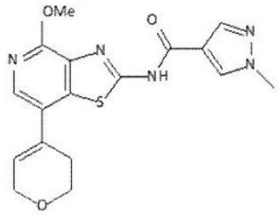
【０２６１】

【表６９】

229		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（６－フルオロ－４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	442.51	444
230		Ｎ－（２－ジメチルアミノ－エチル）－Ｎ’－（４－メトキシ－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－テレフタルアミド	475.57	477
231		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（４，６－ジメチル－７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	422.55	424
232		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	432.54	434
233		Ｎ－｛４－メトキシ－７－［３－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル｝－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド	483.55	485

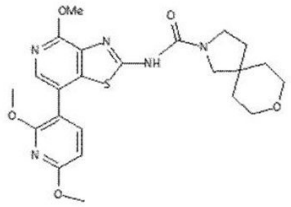
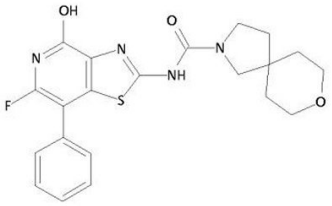
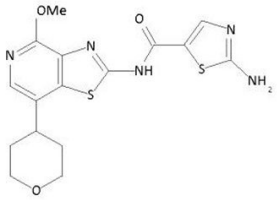
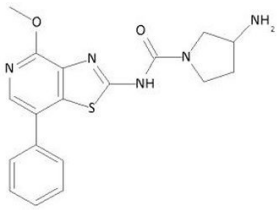
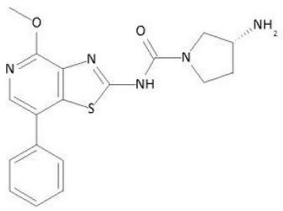
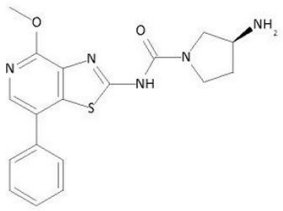
【０２６２】

【表７０】

234		Ｎ－｛６－フルオロ－４－メトキシ－７－［３－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル｝－８－オキサ－２－アザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキサミド	516.59	518
235		Ｎ－［４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド	373.44	374
236		Ｎ－［４－メトキシ－７－（２－メトキシフェニル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－８－オキサ－２－アザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキサミド	454.55	456
237		８－オキサ－２－アザースピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸［７－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－メトキシ－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－アミド	430.53	432
238		Ｎ－［７－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－メトキシ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド	371.42	372

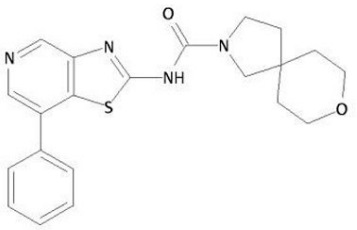
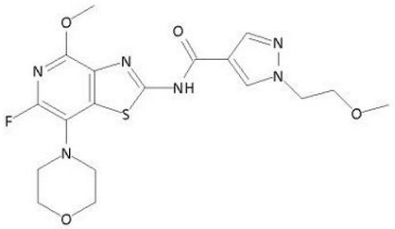
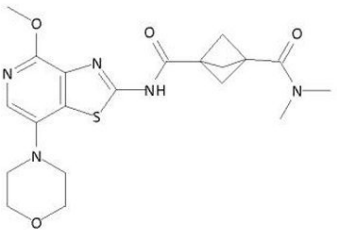
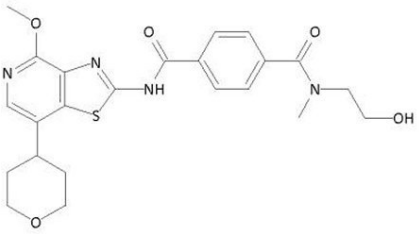
【０２６３】

【表７１】

239		Ｎ－［７－（２，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－４－メトキシー［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－８－オキサ－２－アザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキサミド	485.56	487
240		８－オキサ－２－アザースピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（６－フルオロ－４－ヒドロキシ－７－フェニルーチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	428.49	429
241		２－アミノ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド	391.47	392
242		３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニルーチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	369.45	370
243		（Ｒ）－３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニルーチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	369.45	370
244		（Ｓ）－３－アミノ－ピロリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－フェニルーチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	369.45	370

【０２６４】

【表７２】

245		８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸（７－フェニル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	394.5	395
246		１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６－フルオロ－４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	463.47	437
247		ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１，３－ジカルボン酸ジメチルアミド（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）－アミド	431.51	433
248		Ｎ－（２－ヒドロキシ－エチル）－Ｎ’－［４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－Ｎ－メチル－テレフタルアミド	470.55	472

【０２６５】

表３－本発明の化合物のＮＭＲプロファイル

ここに列挙された番号は、表２に開示された化合物に付された番号に対応する。

【表７３】

番号	NMR
1	1H NMR (300MHz,d6-DMSO) ppm = 11.41 (s,1H), 7.57 (s,1H), 4.41 (s,1H) ,3.94 (s,3H), 3.86-3.83 (m,2H), 3.79-3.77 (m,4H), 3.34-3.25 (m,2H), 3.08-3.06 (m,4H), 1.50-1.40 (m,4H), 1.14 (s,3H).

【０２６６】

【表７４】

2	1H NMR (300MHz,d6-DMSO) ppm = 13.10 (s,1H),8.14 (d,J=8.1,2H),7.67 (s,1H),7.50 (d,J=8.4,2H), 3.98(s,3H), 3.82-3.79 (m,4H), 3.49 (s,2H), 3.13-3.10 (m,4H), 2.18 (s,6H).
3	1H NMR (300MHz,d6-DMSO) ppm = 13.23(s,1H),8.16(d,J=6,2H),7.68(s,1H),7.52(d,J=6,2H),4.52-4.50(m,2H), 3.99(s,3H),3.83-3.80(m,4H),3.34-3.31(m,3H),3.13-3.11(m,4H).
4	1H NMR (400MHz,d6-DMSO) ppm = 8.48(s,1H),8.18(s,1H),7.62(s,1H),4.35(t,J=5.2,2H),3.97(s,3H),3.81-3.79(m,4H),3.72(t,J=5.2,2H),3.25(s,3H),3.11-3.09(m,4H).
5	1H NMR (400MHz,d6-DMSO) ppm = 12.85(s,1H),8.74(d,J=5.2,1H),8.09(s,1H),7.94-7.93(m,1H),7.64(s,1H),3.97(s,3H),3.82-3.80(m,6H),3.12-3.10(m,4H),2.36(s,6H).
6	1H NMR (400MHz,d6-DMSO) ppm = 13.6(s,1H),8.78(d,J=5.2,1H),8.07(s,1H),7.96-7.94(m,1H),7.70(s,1H),4.61(s,2H),3.99(s,3H),3.82-3.80(m,4H),3.43(s,3H),3.13-3.11(m,4H).
7	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 11.54 - 11.25 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 5H), 3.97 - 3.90 (m, 5H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 4H).
8	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 12.82 – 12.74 (m, 1H), 8.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.43 – 8.28 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 – 3.79 (m, 4H), 3.74 – 3.72 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.14 – 3.10 (m, 4H).
9	1H NMR (400MHz,DMSO-d6) ppm = 10.4 (s,1H), 7.54 (s,1H), 3.93 (s,3H), 3.82-3.74 (m, 6H), 3.57-3.46 (m, 6H), 3.07 (t,J=4.4,4H), 1.91-1.81 (m,4H).
10	1H NMR (400MHz,DMSO-d6) ppm = 11.2 (s,1H), 7.57(s,1H), 4.88(s,1H),3.94 (s,3H), 3.79-3.77 (m,4H), 3.58-3.21 (m,4H), 3.08 (t,J=4.8,4H), 1.86-1.82 (m,2H), 1.30(s,3H).
11	1H NMR (400MHz,DMSO-d6) ppm = 11.3 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.79-3.77 (m, 4H), 3.65-3.50 (m, 8H), 3.08 (t, J=4.8,4H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 4H).

【０２６７】

【表７５】

12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)11.50 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.99 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.19 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.10 - 3.05 (m, 4H), 2.84 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.71 - 1.45 (m, 4H).
13	1H NMR (400MHz,DMSO-d-6) ppm = 8.49 (s,1H), 8.19-8.16 (m, 3H), 7.91 (s, 1H),4.36 (t, J=5.2,2H), 4.02 (s,3H), 3.95 (s,3H), 3.72 (t, J=5.2,2H), 3.25 (s,3H).
14	1H NMR (400MHz,DMSO-d6) ppm = 13.2 (s,1H), 8.2-8.1 (m, 4H),7.94 (s,1H), 7.51(t, J=8.0,2H), 4.52 (s,2H), 4.04 (s,3H), 3.97 (s,3H), 3.35 (s,3H).
15	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm):13.26(s,1H),8.20(d,J=8.0,2H),7.62(s,1H),7.56(d,J=8.0,2H),3.97(s,3H),3.82-3.80(m,4H),3.12-3.10(m,4H),3.01-2.87(m,6H).
16	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm):11(s,1H),7.57(s,1H),4.58(t,J=5.2,1H),3.94(s,3H),3.79-3.77(m,6H),3.30-3.26(m,2H),3.18-3.16(m,2H),3.08-3.06(m,4H),1.48-1.41(m,2H),1.23-1.19(m,2H),0.91(s,3H).
17	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm):11.3(s,1H),7.57(s,1H),3.94(s,3H),3.80-3.78(m,6H),3.58-3.52(m,6H),3.08(t,J=4.4,4H),1.91-1.83(m,4H).
18	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm):11.3(s,1H),7.57(s,1H),3.94(s,3H),3.80-3.76(m,6H),3.58-3.52(m,6H),3.08(t,J=4.4,4H),1.91-1.83(m,4H).
21	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6)11.44(s,1H),8.14(s,1H), 8.11(s,1H),7.88 (s,1H),4.42(s,1H),3.99(s,3H),3.94(s,3H), 3.91-3.79 (m,2H), 3.31-3.19 (m, 2H), 1.60-1.34 (m,4H),1.14 (s,3H).
22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)13.17 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.18 (s, 6H).
23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.10-3.97 (m, 4H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.04-1.76 (m, 4H).

【０２６８】

【表７６】

27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.06-3.96 (m, 5H), 3.59-3.49 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.00-1.79 (m, 4H)
29	1H NMR (300 MHz,DMSO,ppm):12.75(s,1H),8.54(s,1H),8.23(s,1H),7.88(s,1H),4.37-4.34(m,2H),4.02-3.98(m,5H),3.73-3.70(m,2H),3.56-3.49(m,2H),3.25-3.22(m,3H),3.00-2.94(m,1H),1.98-1.93(m,4H).
30	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)11.45 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.02-3.92 (m, 5H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.03-2.84 (m, 1H), 1.93-1.68 (m, 4H), 1.56-1.36 (m, 4H), 1.14 (s, 3H).
33	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):13.20(s,1H),8.14(d,J=8.0,2H),7.79(s,1H),7.66(s,1H),7.40(d,J=8.0,2H),7.23(s,1H),6.94(s,1H),5.31(s,2H),3.98(s,3H),3.81-3.79(m,4H),3.12-3.10(m,4H).
34	1H NMR (300 MHz,DMSO,ppm):11.3(s,1H),7.56(s,1H),3.93(s,3H),3.79-3.76(m,4H),3.60-3.38(m,7H),3.29-3.05(m,5H),1.63-1.53(m,6H).
52	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 11.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.70-3.38 (m, 6H), 3.30 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 1.53 (m, 6H).
53	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)11.38 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.67 -3.43 (m, 7H), 3.31-3.29 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 4H).
54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 11.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz,2H), 7.46 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.55 (m, 6H), 1.88 (m, 4H).
58	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):13.37(s,1H),8.20-8.13(m,3H),7.75-7.73(m,2H),7.61-7.56(m,4H),7.50-7.46(m,1H),4.08(s,3H),3.01-2.90(m,6H).

【０２６９】

【表７７】

62	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):13.25(s,1H),8.14-8.12(m,3H),7.75-7.73(m,2H),7.60-7.56(m,2H),7.50-7.46(m,1H),7.41-7.39(m,2H),4.46(s,2H),4.08(s,3H),3.29-3.25(m,2H),2.34-2.30(m,2H),1.99-1.92(m,2H).
80	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6)11.38(s,1H),8.15(s,1H),8.12(s,1H),7.88(d,J=0.8Hz,1H),4.00(s,3H),3.94(s,3H),3.68-3.28(m,8H),1.87-1.43(m, 6H).
81	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6)11.34(s,1H),8.14(s,1H),8.12(s,1H),7.88(s,1H),4.00(s,3H),3.94(s,3H),3.74-3.43(m,8H),1.99-1.64 (m,2H),1.51(s,4H)
82	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6)11.39(s,1H),8.13(d,J=10.0Hz,2H),7.88(s,1H),4.00(s,3H),3.94(s,3H),3.79(td,J=7.3, 2.6 Hz,2H),3.65-3.38 (m,6H),1.88 (dq, J=13.4,7.3,6.7Hz, 4H).
113	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6):13.31(s,1H),8.20(d,J=8.3,2H),7.91(s,1H),7.59(d,J=8.0,2H),4.01(s,5H),3.54(t, J=11.4,2H),3.0(s,4H),2.91(s,3H),2.04-1.77(m,4H).
130	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 13.45 (s, 1H), 8.17 (d, 3H), 7.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).
131	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 13.52 (s,1H), 8.71 (s,1H), 8.22 (s,1H), 8.21 (s,1H), 7.93 (s,1H), 4.04 (s,3H), 3.96 (s,3H), 2.74 (s,3H).
139	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):13.11(s,1H),8.88(m,1H),7.68(s,1H),4.16(s,3H),3.98(s,3H),3.82-3.79(m,4H),3.12-3.09(m,4H).
140	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)13.54 (s, 1H), 9.26 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11-3.90 (m, 5H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.03-1.69 (m, 4H).
141	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 4H), 3.15 -3.08 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).
147	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):13.40(s,1H),8.20(s,1H),7.92(s,1H),4.18-3.92(m,5H),3.55-3.50(m,2H),3.04-2.98(m,1H),2.67(s,3H),1.95-1.87(m,4H).

【０２７０】

【表７８】

156	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):12.87(s,1H),8.48(s,1H),8.18(s,1H),7.17(s,1H),4.02-4.00(m,2H),3.93-3.91(m,6H),3.87-3.85(m,2H),3.79-3.76(m,2H),2.21-2.07(m,2H),1.94-1.88(m,2H).
162	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)7.92-7.53 (m, 2H), 4.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.98-3.69 (m, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.12 (dd, J = 5.6, 3.5 Hz, 3H), 1.45 (q, J = 14.5, 13.6 Hz, 4H), 1.14 (s, 3H).
165	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):12.86(s,1H),8.50(s,1H),8.20(s,1H),3.97(s,3H),3.91(s,3H),3.75-3.73(m,4H),3.10-3.07(m,4H).
167	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):12.9(s,1H),7.63(s,1H),3.96(s,3H),3.78-3.76(m,4H),3.08-3.05(m,4H),1.97-1.92(m,1H),1.01-0.95(m,4H).
168	1H NMR (300 MHz,DMSO,ppm):11.3(s,1H),7.57(s,1H),3.93(s,3H),3.79-3.76(m,4H),3.69-3.38(m,7H),3.29-3.18(m,1H),3.08-3.05(m,4H),1.82-1.53(m,6H).
169	1H NMR (300 MHz,DMSO,ppm):11.3(s,1H),7.57(s,1H),3.94(s,3H),3.79-3.76(m,4H),3.69-3.38(m,7H),3.29-3.12(m,1H),3.08-3.05(m,4H),1.82-1.53(m,6H).
170	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):13.21(s,1H),8.15(d,J=8.0,2H),7.66(s,1H),7.41(d,J=8.4,2H),4.46(s,2H),3.98(s,3H),3.82-3.80(m,4H),3.31-3.26(m,2H),3.12-3.10(m,4H),2.34-2.30(m,2H),1.98-1.94(m,2H).
171	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):12.90(s,1H),8.49(s,1H),8.20(s,1H),7.65(s,1H),3.97(s,3H),3.92(s,3H),3.83-3.79(m,4H),3.11-3.08(m,4H).
172	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6)11.39(s,1H),8.13(d,J=10.0Hz,2H),7.88(s,1H),4.00(s,3H),3.94(s,3H),3.79(td,J=7.3, 2.6 Hz,2H),3.65-3.38 (m,6H),1.88 (dq, J=13.4,7.3,6.7Hz, 4H).
173	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6)11.39(s,1H),8.13(d,J=10.0Hz,2H),7.88(s,1H),4.00(s,3H),3.94(s,3H),3.79(td,J=7.3, 2.6 Hz,2H),3.65-3.38 (m,6H),1.88 (dq, J=13.4,7.3,6.7Hz, 4H).

【０２７１】

【表７９】

174	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 12.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.81 – 3.77 (m, 4H), 3.11 – 3.07 (m, 4H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.81 – 2.77 (m, 2H).
175	1H NMR (700 MHz, DMSO-d6) d 13.52 – 12.30 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 – 3.77 (m, 4H), 3.10 – 3.07 (m, 4H), 1.92 – 1.88 (m, 2H), 1.84 – 1.82 (m, 2H).
176	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6)11.38(s,1H),8.15(s,1H),8.12(s,1H),7.88(d,J=0.8Hz,1H),4.00(s,3H),3.94(s,3H),3.68-3.28(m,8H),1.87-1.43(m, 6H).
177	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.17-8.10 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.70-3.25 (m, 8H), 1.94-1.46 (m, 6H).
178	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)13.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.19-3.06 (m, 4H).
179	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)12.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.15-0.72 (m, 4H).
180	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)13.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.07-3.83 (m, 5H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.92-3.08(m, 1H), 2.33 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.05-1.66 (m, 6H).
181	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):13.47(s,1H),8.71(s,1H),7.91(s,1H),4.00-3.98(m,5H),3.54-3.47(m,2H),3.03-2.97(m,1H),2.74(s,3H),1.95-1.91(m,2H),1.89-1.86(m,2H).
182	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):11.35(s,1H),7.11(s,1H),3.89(s,3H),3.82-3.74(m,6H),3.58-3.52(m,4H),3.45-3.40(m,4H),1.91-1.82(m,4H),1.54(s,3H),1.13-1.10(m,3H).
183	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d)7.85 (s,1H), 4.14 (s,3H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.80-3.25 (m, 9H), 2.97-2.73 (m, 3H), 2.21-1.80 (m,8H).
184	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):11.34(s,1H),7.11(s,1H),3.98-3.89(m,2H),3.83(s,3H),3.81-3.75(m,6H),3.58-3.40(m,6H),2.19-2.16(m,2H),1.94-1.84(m,6H).

【０２７２】

【表８０】

185	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):11.10(s,1H),7.09(s,1H),3.89(s,3H),3.81-3.76(m,6H),3.58-3.52(m,3H),3.40-3.37(m,3H),3.19(s,3H),1.91-1.83(m,4H),1.52(s,3H).
186	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):13.45(s,1H),8.12-8.10(m,2H),7.72-7.70(m,2H),7.59-7.56(m,2H),7.49-7.45(m,1H),4.07(s,3H),2.07(s,3H).
187	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):12.99(s,1H),8.09(s,1H),7.70-7.67(m,2H),7.57-7.53(m,2H),7.47-7.44(m,1H),4.06(s,3H),2.00-1.93(m,1H),1.01-0.94(m,4H).
188	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):12.93(s,1H),8.49(s,1H),8.20(s,1H),8.10(s,1H),7.72-7.71(m,2H),7.59-7.55(m,2H),7.49-7.45(m,1H),4.07(s,3H),3.91(s,3H).
189	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 13.56 – 13.05 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 – 3.78 (m, 4H), 3.12 – 3.08 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).
190	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):13.51(s,1H),8.68(s,1H),8.12(s,1H),7.73-7.71(m,2H),7.59-7.55(m,2H),7.49-7.46(m,1H),4.07(s,3H),2.73(s,3H).
191	1H NMR (300 MHz,DMSO,ppm):11.28(s,1H),7.09(s,1H),3.98-3.89(m,2H),3.83(s,3H),3.81-3.75(m,6H),3.65-3.49(m,6H),2.20-2.15(m,2H),1.96-1.76(m,4H),1.60-1.44(m,4H).
192	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)7.72 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72-3.44 (m, 8H), 3.20-3.03 (m, 3H), 2.81- 2.59 (m, 3H), 1.93-1.66 (m, 6H), 1.60-1.32 (m, 4H).
193	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):11.38(s,1H),8.01(s,1H),7.76-7.69(m,2H),7.43-7.36(m,2H),4.03(s,3H),3.70-3.40(m,8H),1.83(s,2H),1.50(t,J=5.4Hz,4H).
194	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):11.40(s,1H),8.08(s,1H),7.66-7.47(m,3H),7.30(tt,J=8.7,1.8Hz,1H),4.04(s,3H),3.73-3.42(m,8H),1.83(s,2H),1.49(d,J=5.5Hz,4H).

【０２７３】

【表８１】

195	1H NMR (400 MHz,DMSO,ppm):11.38(s,1H),7.96(d,J=1.2Hz,1H),7.66-7.49(m,2H),7.45-7.33(m,2H),4.05(s,3H),3.72-3.37(m,8H),1.83(s,2H),1.49(t,J=5.4Hz,4H).
196	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.33-1.13 (m, 2H), 0.92-0.72 (m, 2H)
197	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.06-2.76 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.43-1.23 (m,
198	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.31-1.11 (m, 2H).
199	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 4H), 2.97-2.90 (m, 4H)
200	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70-3.40 (m, 8H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.04-1.68 (m, 5H), 1.62-1.44 (m, 5H)
201	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 1H), 4.20-3.90 (m, 5H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.80-1.30 (m, 7H), 1.28-1.10 (m, 2H).
202	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 6.9 Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 2H).
203	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 6.30-5.80 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.32-1.12 (m, 2H), 1.12-0.92 (m, 2H)
204	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.70-3.04 (m, 8H), 2.00-1.40 (m, 6H)

【０２７４】

【表８２】

205	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.70-3.04 (m, 8H), 2.00-1.40 (m, 6H)
206	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm) :11.42 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.58 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.70-3.37 (m, 8H), 1.83 (s, 2H), 1.50 (m, 4H).
207	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.84-7.72 (m, 2H), 3.68-3.32 (m, 6H), 2.03-1.75 (m, 4H)
208	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.84-7.72 (m, 2H), 3.68-3.32 (m, 6H), 2.03-1.75 (m, 4H)
209	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 1H), 7.50 -7.32 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.68-3.28 (m, 8H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.57-1.37 (m, 4H)
210	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56-7.02 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.70-3.20 (m, 8H), 1.90-1.68 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H)
211	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.82-8.70 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.70-3.42 (m, 8H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 4H)
212	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.76-8.70 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.70-3.30 (m, 8H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 4H)
213	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.82 (s, 4H)
214	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30 (s, 1H), 8.29-8.21 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.16-3.09 (m, 4H), 2.83 (s, 4H)

【０２７５】

【表８３】

215	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 1H), 4.20-3.90 (m, 5H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.86-2.76 m, 1H), 1.94-1.30 (m, 8H), 1.28-1.12 (m, 2H)
216	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 1H), 4.20-3.90 (m, 5H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 1.94-1.30 (m, 8H), 1.30-1.10 (m, 2H).
217	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H)
218	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74-8.64 (m, 1H), 8.24-8.12 (m, 4H), 7.66-7.50 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)
219	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80-8.70 (m, 2H), 8.26-8.14 (m, 3H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (s, 3H)
220	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 7.59-7.45 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.70-3.20 (m, 8H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H)
221	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.19-3.07 (m, 4H)
222	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 7.71-7.56 (m, 5H), 4.08 (s, 3H), 3.72-3.42 (m, 8H), 1.96-1.68 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H)
223	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 7.56-7.41 (m, 5H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.20 (m, 5.7 Hz, 8H), 2.33 (s, 3H), 1.99-1.79 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 4H)
224	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.23-8.14 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)
225	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74-3.30 (m, 12H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 4H).

【０２７６】

【表８４】

226	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.14-3.07 (m, 4H), 2.82 (s, 4H)
227	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33 (s, 1H), 8.24-8.10 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.63-7.44 (m, 5H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.70-3.44 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.04-2.84 (m, 3H)
228	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H), 8.66-8.56 (m, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H)
229	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.51-7.42 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.70-3.30 (m, 8H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 4H)
230	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66-8.56 (m, 1H), 8.26-8.19 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.48-3.22 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.29 (s, 6H)
231	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 5H), 3.70-3.20 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 4H)
232	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.70-3.20 (m, 10H), 2.99-2.89 (m, 1H), 1.96 -1.66 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 4H)
233	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.53-7.43 m, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.76-3.66 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)
234	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50-7.32 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74-3.30 (m, 13H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 4H)
235	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.05-3.95 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 4H)

【０２７７】

【表８５】

236	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.20 (m, 8H), 1.98-1.70 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 4H)
237	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.28-6.20 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.74-3.34 (m, 8H), 2.58-2.53 (m, 2H), 1.99-1.70 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 4H)
238	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.33-6.26 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.95-3.85 (m, 5H), 2.61-2.54 (m, 2H)
239	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 6.58-6.48 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.70-3.20 (m, 8H), 1.98-1.68 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 4H)

【０２７８】

例２：本発明の化合物の調製および分析方法

使用されたすべての溶媒は市販されており、さらなる精製はせずに使用した。反応は典型的には、窒素の不活性雰囲気下で無水溶媒を使用して行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーは一般に、Silica gel 60（０．０３５～０．０７０mm粒子サイズ）を使用して実行した。

【０２７９】

すべてのNMR実験は、プロトンNMRについて４００ＭＨｚでのBruker 400 BBFOプローブを備えるBruker Mercury Plus 400 NMR Spectrometer上、またはプロトンNMRについて３００ＭＨｚでのBruker 300 BBFOプローブを備えるBruker Mercury Plus 300 NMR Spectrometer上のいずれかで記録した。すべての重水素化溶媒は、典型的には０．０３％～０．０５％ ｖ／ｖ テトラメチルシランを含有していたが、これを参照シグナル（^{1}Hおよび^{13}Cともにδ＝０．００に設定）として使用した。

【０２８０】

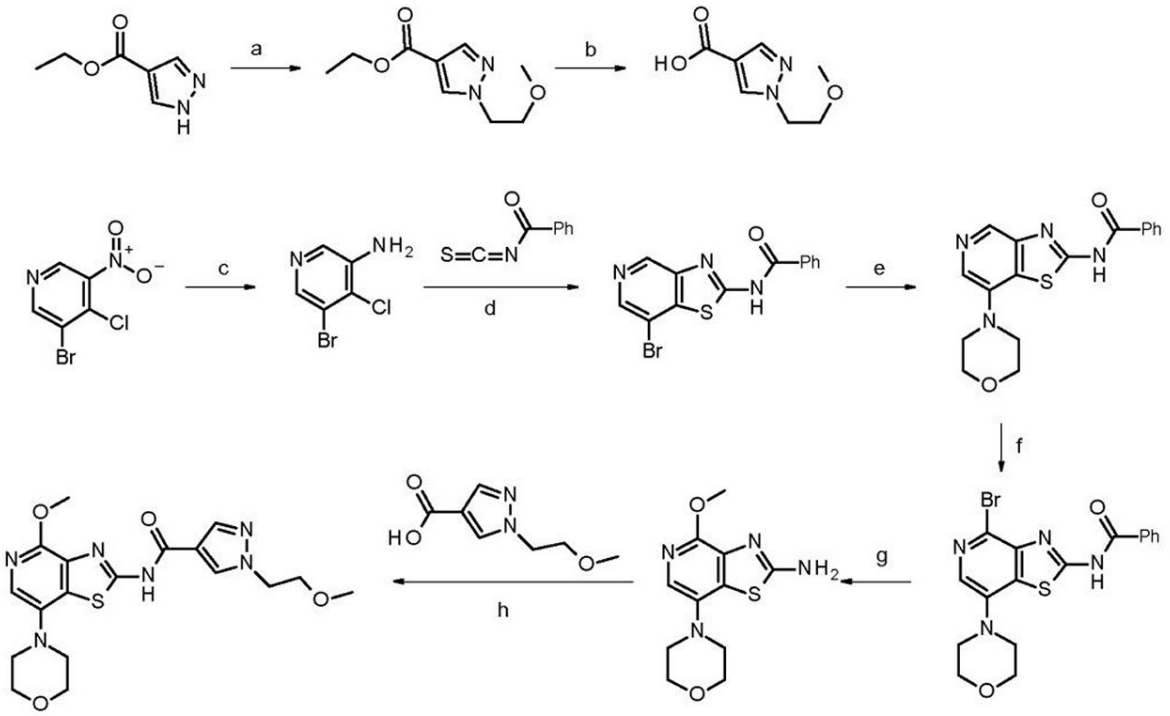
ＬＣ－ＭＳ分析は、UFLC 20-AD系およびLCMS 2020 MS検出器からなるSHIMADZU LC-MS機器上で実施した。使用されたカラムは、Shim-pack XR-ODS、２．２μｍ、３．０×５０mmであった。線状勾配を適用し、９５％ Ａ（Ａ：水中０．０５％ ＴＦＡ）にて始まり、２．２ｍｉｎかけて１００％ Ｂ（Ｂ：アセトニトリル中０．０５％ ＴＦＡ）にて終わらせた。総ラン時間は３．６ｍｉｎであった。カラム温度は、４０℃にて、１．０ｍＬ／ｍｉｎでの流速であった。Diode Array検出器は、２００～４００ｎｍでスキャンした。質量分析計は、ポジティブまたはネガティブモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ＥＳ）を備えていた。質量分析計は、ｍ／ｚ９０～９００の間で、０．６ｓのスキャン時間でスキャンした。

【０２８１】

１．　Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－

カルボキサミド、４

【化１４】



【０２８２】

ａ．　エチル１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１８ｍｌ）中エチル１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート（９５０ｍｇ、６．７８ｍｍｏｌ）の溶液へ、１－ブロモ－２－メトキシエタン（１．１４ｇ、８．２０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．８０ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。反応混合物を１６０℃にて２ｈ、マイクロ波放射線で照射した。反応が終わったとき固体を濾別した。次いで濾過物を真空下で濃縮することで、エチル１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラートが淡黄色液体（１．５０ｇ、粗）として生産された。ＭＳ：ｍ/ｚ＝199.2 $[M+H]^+$。

【０２８３】

ｂ．　１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸

テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）中エチル１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート（１．５０ｇ、粗）の溶液へ、aq．ＬｉＯＨ（２０ｍｌ、３２ｍｍｏｌ、１．６Ｍ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を室温にて３ｈ撹拌した。反応が終わったとき、これをH_2O（１０ｍｌ）でクエンチした。その結果得られた混合物をジクロロメタン（１００ｍｌ×３）で抽出し、有機相を合わせ、ブラインで洗浄して、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＤＣＭ中ＭｅＯＨ（０％～７０％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸が白色固体（６００ｍｇ、２ステップで５２％）として生産された。ＭＳ：ｍ/ｚ＝171.2 $[M+H]^+$。

【０２８４】

ｃ．　５－ブロモ－４－クロロピリジン－３－アミン

ＥｔＯＨ（５００ｍＬ）中３－ブロモ－４－クロロ－５－ニトロピリジン（９．５０ｇ、４０．０１ｍｍｏｌ）の溶液へ、NH_4Cl（１３．２７ｇ、２４８ｍｍｏｌ）、水（５０ｍｌ）、およびＦｅ（２２．３９ｇ、４０１ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を８０℃にて２ｈ撹拌した。反応が終わったとき固体を濾別した。その結果得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を石油エーテル中ＥｔＯＡｃ（０％～６０％）

で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、５－ブロモ－４－クロロピリジン－３－アミンが黄色油（５．９４ｇ、７２％）として生産された。MS：m/z＝209.2 [M+H]$^+$。

【０２８５】

ｄ．　Ｎ－［７－ブロモ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド

アセトン（６４ｍＬ）中５－ブロモ－４－クロロピリジン－３－アミン（２．９７ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）の溶液へ、ベンゾイルイソチオシアナート（４．４７ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を５０℃にて１６ｈ撹拌した。反応が終わったとき固体を濾過によって収集することで、Ｎ－［７－ブロモ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミドが黄色固体（３．３６ｇ、７０％）として生産された。MS：m/z＝333.8 [M+H]$^+$。

【０２８６】

ｅ．　Ｎ－［７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド

ジオキサン（１２ｍｌ）中Ｎ－［７－ブロモ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド（３３６ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の溶液へ、モルホリン（７ｍｌ）、第二世代ＲｕＰｈｏｓプレ触媒（８８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ（１０４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（３８０ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。３サイクルの真空／窒素フラッシュ後、反応混合物を１６０℃にて２ｈ、マイクロ波放射線で照射した。固体を濾別した。濾過物を減圧下で濃縮して残渣を石油エーテル中ＥｔＯＡｃ（０％～６６％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、Ｎ－［７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミドが白色固体（９９ｍｇ、２９％）として生産された。MS：m/z＝341.0 [M+H]$^+$。

【０２８７】

ｆ．　Ｎ－［４－ブロモ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド

７０℃にて、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５５ｍｌ）中Ｎ－［７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド（６５３ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液へ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍｌ）中ＮＢＳ（４１０ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の溶液を撹拌しながら４ｈの間に滴加した。添加が終了したとき、その結果得られた混合物を７０℃にて１０ｍｉｎ撹拌した。その結果得られた混合物を真空下で濃縮することで粗生成物が生産され、これを熱ＥＡ（１００ｍｌ×３）で洗浄することで、Ｎ－［４－ブロモ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミドが淡黄色固体（４３７ｍｇ、５３％）として生産された。MS：m/z＝418.8 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.15 (m, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.60-7.46 (m, 3 H), 3.86-3.78 (m, 4 H), 3.25-3.18 (m, 4 H).

【０２８８】

ｇ．　４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミン

メタノール（２０ｍｌ）中Ｎ－［４－ブロモ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド（３８８ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液へ、ＭｅＯＨ中ＭｅＯＮａ（７．９ｍＬ、４２ｍｍｏｌ、５．４Ｍ）を室温にて加えた。反応混合物を１４０℃にて２ｈ、マイクロ波放射線で照射した。反応が終わったとき、これを$Ｈ_2Ｏ$（６ｍｌ）でクエンチした。その結果得られた混合物をジクロロメタン（５０ｍｌ×３）で抽出し、有機相を合わせ、ブラインで洗浄して$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し残渣をＤＣＭ中ＭｅＯＨ（０％～５％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、４－メトキシ－７－（モ

ルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミンが淡黄色固体（１５０ｍｇ、６０％）として生産された。ＭＳ：ｍ/ｚ＝267.0 $[M+H]^+$。

【０２８９】

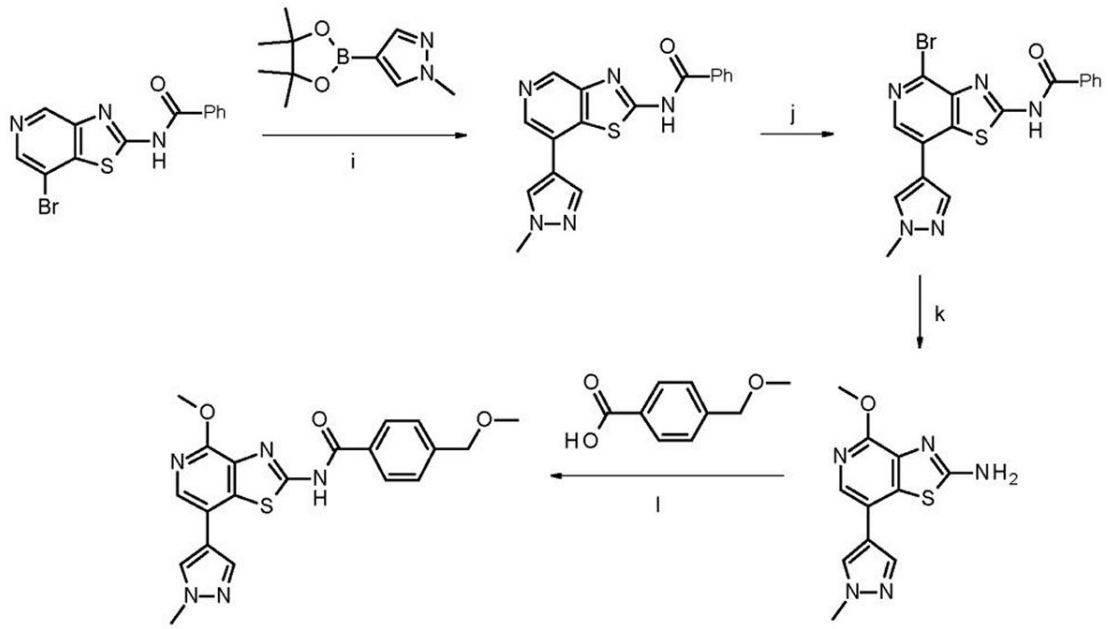
ｈ．　Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

３０ｍＬシールド管中、ＴＨＦ（１０ｍｌ）中１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１４３ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液へ、ＨＡＴＵ（３５３ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、４－メチルモルホリン（１７０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で加えた。反応物を５０℃にて１６ｈ撹拌し、次いで４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミン（７５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。その結果得られた溶液を油浴中９０℃にてもう１６ｈ撹拌した。反応が終わったとき、反応を水（１０ｍｌ）の添加によってクエンチした。その結果得られた溶液をＤＣＭ（３０ｍｌ×３）で抽出した。有機相を合わせて、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し残渣を以下の条件：カラム、XBridge Prep C18 OBDカラム、19 x 150mm 5um；水中ＭｅＣＮ（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3とともに）、８ｍｉｎで２２％～４０％勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍの下で分取ＨＰＬＣによって精製することで、Ｎ－［４－メトキシ－７－（モルホリン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドが白色固体（５４ｍｇ、４５％）として供与された。ＨＰＬＣ：９８．８％純度、ＲＴ＝４．２１６ｍｉｎ。ＭＳ：ｍ/ｚ＝419.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.84-3.76 (m, 4 H), 3.71 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.14-3.06 (m, 4 H).

【０２９０】

２．　Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－（メトキシメチル）ベンズアミド、１４

【化１５】



【０２９１】

ｉ．　Ｎ－［７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［

４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド
ジオキサン（１１２ｍＬ）中Ｎ－［７－ブロモ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド（２．９４ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）の溶液へ、１－メチル－４－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２．１９ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2CH_2Cl_2$（３５９ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３．２７ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）、水（２３ｍｌ）を室温にて加えた。３サイクルの真空／窒素フラッシュ後、その結果得られた混合物を８０℃にて１６ｈ撹拌した。反応が終わったとき固体を濾別した。濾過物を減圧下で濃縮し残渣を石油エーテル中ＥｔＯＡｃ（０％～１００％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、Ｎ－［７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミドが灰白色固体（２．５４ｇ、８６％）として生産された。ＭＳ：ｍ/ｚ＝336.2 [M+H]+。

【０２９２】

ｊ．　Ｎ－［４－ブロモ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド
５０℃にて、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５０ｍｌ）中Ｎ－［７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド（９６０ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）の溶液へ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中ＮＢＳ（６６２ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）を撹拌しながら１ｈの間に滴加した。次いでその結果得られた溶液を５０℃にて１ｈ撹拌した。反応が終わったとき、これをH_2O（１００ｍｌ）でクエンチした。その結果得られた混合物をジクロロメタン（１５０ｍｌ×３）で抽出し、有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去しおよび残渣を石油エーテル中ＥｔＯＡｃ（０％～６０％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、Ｎ－［４－ブロモ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミドが白色固体（６７５ｍｇ、５７％）として生産された。ＭＳ：ｍ/ｚ＝414.1 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.92 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.76-7.68 (m, 1 H), 7.66-7.58 (m, 2 H), 4.07 (s, 3 H).

【０２９３】

ｋ．　４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミン
メタノール（１２ｍｌ）中Ｎ－［４－ブロモ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド（３３８ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の溶液へ、ＭｅＯＨ中ＭｅＯＮａ（５．５ｍｌ、２９．７ｍｍｏｌ、５．４Ｍ）を室温にて加えた。反応混合物を１４０℃にて２ｈ、マイクロ波放射線で照射した。反応が終わったとき、これを氷水（２０ｍＬ）でクエンチした。その結果得られた混合物をジクロロメタン（５０ｍｌ×３）で抽出し、有機相を合わせ、ブラインで洗浄してNa_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し残渣をＤＣＭ中ＭｅＯＨ（０％～９％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミンが淡黄色固体（３３ｍｇ、１１％）として生産された。ＭＳ：ｍ/ｚ＝382.2 [M+H]+。

【０２９４】

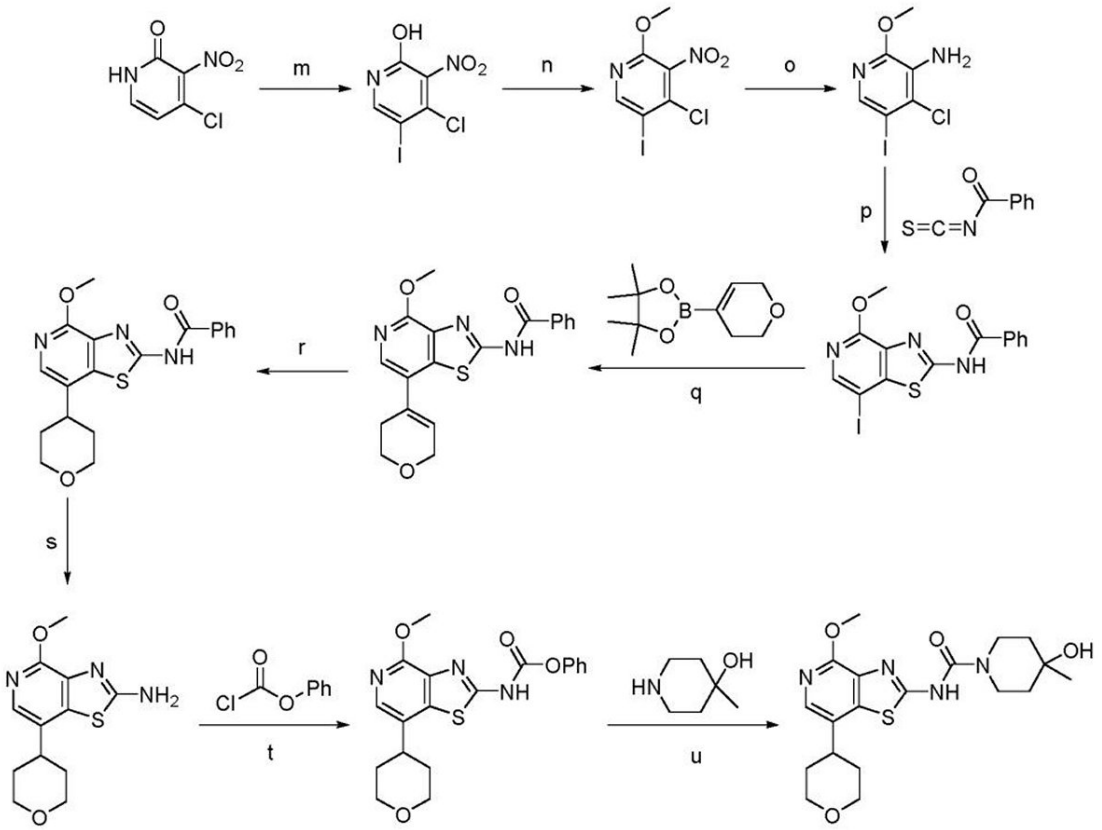
ｌ．　Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－（メトキシメチル）ベンズアミド、１４
テトラヒドロフラン（５ｍｌ）中４－（メトキシメチル）安息香酸（５３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液へ、４－メチルモルホリン（６５ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１３５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を５０

℃にて８ｈ撹拌した。上述の反応混合物へ、４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミン（２８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えて、その結果得られた混合物を９０℃にて１６ｈ撹拌した。反応が終わったとき、これを水（１０ｍｌ）の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物をＤＣＭ（３０ｍｌ×３）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄してNa_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し残渣を以下の条件：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、19 x 150mm 5um；水中ＭｅＣＮ（１０ｍｍｏｌ／ｌNH_4HCO_3＋０．１％ NH_3．H_2Oとともに）、７ｍｉｎで３０％～５２％勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍの下で、分取ＨＰＬＣによって精製することで、Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－（メトキシメチル）ベンズアミドが白色固体（１８ｍｇ、４０％）として生産された。ＨＰＬＣ：９９．４％純度、ＲＴ＝５．４０ｍｉｎ。MS：m/z＝410.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1 H), 8.25-8.13 (m, 4 H), 7.94 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H).

【０２９５】

３．　Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－（メトキシメチル）ベンズアミド、３０

【化１６】



【０２９６】

ｍ．　４－クロロ－５－ヨード－３－ニトロピリジン－２－オール

CH_3CN（５００ｍｌ）中４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（４０．００ｇ、２２９．２２ｍｍｏｌ）の溶液へ、ＮＩＳ（５６．７２ｇ、２５２．１４ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を８０℃にて１２ｈ撹拌した。反応が完了したとき溶媒を減圧下で除去した。残渣をＰＥ中ＥｔＯＡｃ（０％～１００％勾配）で溶

出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、４－クロロ－５－ヨード－３－ニトロピリジン－２－オールが黄色固体（４６．４３ｇ、６３％）として生産された。MS：m/z＝301.0 [M+H]$^+$。

【０２９７】

ｎ．　４－クロロ－５－ヨード－２－メトキシ－３－ニトロピリジン

トルエン（７００ｍｌ）中４－クロロ－５－ヨード－３－ニトロピリジン－２－オール（３４．００ｇ、１１２．００mmｏｌ）の溶液へ、Ag_2CO_3（３０．８８ｇ、１１２．０mmｏｌ）、CH_3I（３１．８１ｇ、２２４．２mmｏｌ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を８０℃にて１６ｈ撹拌した。反応が終わったとき固体を濾別した。濾過物を減圧下で濃縮し残渣をＰＥ中ＥｔＯＡｃ（０％～２０％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、４－クロロ－５－ヨード－２－メトキシ－３－ニトロピリジンが淡黄色固体（１９．５０ｇ、９１％）として生産された。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H).

【０２９８】

ｏ．　４－クロロ－５－ヨード－２－メトキシピリジン－３－アミン

ＥｔＯＨ（１ｌ）中４－クロロ－５－ヨード－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（２０．００ｇ、６３．５９mmｏｌ）の溶液へ、NH_4Cl（６１．２６ｇ、１１４５mmｏｌ）、水（１８０ｍｌ）、Ｆｅ（５３．４２ｇ、９５３．８５mmｏｌ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を８０℃にて１０ｈ撹拌した。反応が終わったとき固体を濾別した。濾過物を減圧下で濃縮して残渣をH_2O（１．５Ｌ）で希釈した。その結果得られた溶液をジクロロメタン（１．５ｌ×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させて濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し残渣をＰＥ中ＥｔＯＡｃ（０％～１００％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、４－クロロ－５－ヨード－２－メトキシピリジン－３－アミンが淡黄色固体（１７．３６ｇ、９６％）として生産された。MS：m/z＝284.8 [M+H]$^+$。

【０２９９】

ｐ．　Ｎ－（７－ヨード－４－メトキシチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）ベンズアミド

アセトン（２９３ｍｌ）中４－クロロ－５－ヨード－２－メトキシピリジン－３－アミン（１１．１３ｇ、３９．１３mmｏｌ）の溶液へ、ベンゾイルイソチオシアネート（９．５８ｇ、５８．７０mmｏｌ）を加えた。その結果得られた混合物を５０℃にて１６ｈ撹拌した。反応が終わったとき溶媒を減圧下で除去し、残渣をＰＥ中ＥｔＯＡｃ（０％～１００％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、Ｎ－（７－ヨード－４－メトキシチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）ベンズアミドが淡黄色固体（１６．００ｇ、９９％）として生産された。MS：m/z＝412.0 [M+H]$^+$。

【０３００】

ｑ．　Ｎ－（７－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－メトキシチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）ベンズアミド

ジオキサン（１２０ｍｌ）中Ｎ－［７－ヨード－４－メトキシ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド（２．８５ｇ、６．９３mmｏｌ）の溶液へ、２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．１８ｇ、１０．４０mmｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2CH_2Cl_2$（５６６ｍｇ、０．６９mmｏｌ）、水酸化ナトリウム（１．０５ｇ、２６．３４mmｏｌ）、および水（３０ｍｌ）を室温にて加えた。３サイクルの真空／窒素フラッシュ後、その結果得られた混合物を１００℃にて１６ｈ撹拌した。反応が終わったとき固体を濾別した。濾過物を減圧下で濃縮し残渣をＤＣＭ中ＭｅＯＨ（０％～１０％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、Ｎ－（７－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－メトキシチアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）ベンズアミドが灰白色固体（７０２ｍｇ、２８％）として生産された。MS：m/z＝368.2 [M+H]$^+$。

【０３０１】
ｒ．　Ｎ－（４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）ベンズアミド
　ＭｅＯＨ（３０ｍｌ）中Ｎ－［７－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－メトキシ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド（７０２ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）の溶液へ、Ｐｄ／Ｃ（１０％、５００ｍｇ）を窒素雰囲気下で加えた。３サイクルの真空／水素フラッシュ後、反応混合物を、水素バルーンを使用して水素雰囲気下５０℃にて１６ｈ水素下した。反応が終わったとき、その結果得られた混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し残渣をＤＣＭ中ＭｅＯＨ（０％～１０％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、Ｎ－（４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）ベンズアミドが白色固体（３３０ｍｇ、４７％）として生産された。ＭＳ：ｍ/ｚ＝370.3 [M+H]$^+$。
【０３０２】
ｓ．　４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミン
　メタノール（１０ｍｌ）中Ｎ－［４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンズアミド（３３０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の溶液へ、水（１０ｍｌ）、水酸化ナトリウム（３５７ｍｇ、８．９３ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を９０℃にて１６ｈ撹拌した。反応が終わったときメタノールを減圧下で除去した。水（３０ｍｌ）を残渣へ加えてジクロロメタン（３０ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し残渣をＤＣＭ中ＭｅＯＨ（０％～１０％勾配）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミンが白色固体（１０６ｍｇ、４２％）として生産された。ＭＳ：ｍ/ｚ＝266.0 [M+H]$^+$。
【０３０３】
ｔ．　フェニル（４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）カルバマート
　ＴＨＦ（２０ｍｌ）中４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミン（８７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液へ、炭酸カリウム（１３６ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、クロロギ酸フェニル（３０８ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）、およびピリジン（７８ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を５０℃にて８ｈ撹拌した。反応が終わったとき溶媒を減圧下で除去した。その結果得られた混合物を水（３０ｍｌ）で希釈してジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させて濾過した。濾過物を減圧下で濃縮することで、フェニル（４－メトキシ－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）カルバマートがオレンジ色油（８８ｍｇ、７０％）として生産されたが、これをさらなる精製はせずに次のステップに使用した。ＭＳ：ｍ/ｚ＝386.3 [M+H]$^+$。
【０３０４】
ｕ．　Ｎ－［４－メトキシ－７－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－（メトキシメチル）ベンズ－アミド、３０
　ＴＨＦ（１０ｍｌ）中フェニルＮ－［４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］カルバマート（８８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）および４－メチルピペリジン－４－オール（７９ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の溶液へ、ＤＩＰＥＡ（１７７ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。その結果得られた混合物を５０℃にて１６ｈ撹拌した。反応が終わったとき溶媒を減圧下で除去し、

残渣を以下の条件：カラム、XBridge Prep OBD C18カラム、30 x 150mm 5um；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／ｌ NH_4HCO_3＋０．１％ NH_3．H_2Oとともに）およびＡＣＮ（８ｍｉｎで１３．０％ ＡＣＮを最大４０．０％まで）；検出器、ＵＶ２２０ｎｍの下で、分取ＨＰＬＣによって精製した。標題の化合物４－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メトキシ－７－（オキサン－４－イル）－［１，３］チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミドが白色固体（３０ｍｇ、３２％）として得られた。ＨＰＬＣ：９９．７％純度、ＲＴ＝３．１３ｍｉｎ。MS：m/z＝407.3 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.45 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 4.02-3.92 (m, 5 H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 2 H), 3.54-3.44 (m, 2 H), 3.29-3.21 (m, 2 H), 3.03-2.84 (m, 1 H), 1.93-1.68 (m, 4 H), 1.56-1.36 (m, 4 H), 1.14 (s, 3 H).

【０３０５】

例３：組み換え細胞中のヒトアデノシン受容体に対する阻害活性に関して本発明の化合物を試験する。

ヒトA_{2A}、A_{2B}、A_1、およびA_3受容体の機能活性を、アデノシン受容体の第２メッセンジャーであるｃＡＭＰの定量化によって決定した。

この目的のために、ヒトA_{2A}またはA_{2B}受容体（ともにＧｓ共役）のいずれかを発現する組み換えＨＥＫ２９３細胞を３９４ウェルマイクロタイタープレート中へ播種し、試験化合物およびアゴニスト（NECA）を加えた。１５ｍｉｎのインキュベーション後、ＨＴＲＦ試薬（cAMP dynamic 2、Cis Bio）を加え、細胞ｃＡＭＰレベルを、ENVISION（Perkin Elmer）プレートリーダーを使用して決定した。

【０３０６】

ヒトA_1およびA_3受容体に対し、A_1またはA_3受容体のいずれかを発現する組み換えＣＨＯ細胞を使用した。Ｇｉタンパク質と共役する両受容体として、以下のアッセイプロトコルを適応させた：

細胞を３８４ウェルプレート中へ播種し、フォルスコリン、試験化合物、およびアゴニスト（A_1受容体にはCPA、A_3受容体にはIB-MECA）を加えた。３０ｍｉｎのインキュベーション後、ＨＴＲＦ試薬（cAMP dynamic 2、Cis Bio）を加え、細胞ｃＡＭＰレベルをENVISION（Perkin Elmer）プレートリーダーを使用して決定した。

得られた生データをインヒビター対照および中性対照（ＤＭＳＯ）に対して正規化し、正規化データを、GeneDataソフトウェアを使用してフィッティングした。

【０３０７】

本発明の化合物は、アデノシンA_1およびA_3受容体よりアデノシンA_{2A}およびA_{2B}受容体に対して高選択性を示す（例として表４中の本発明の化合物の例のいくつかのデータを参照）。

【０３０８】

具体的に、知られているアデノシンA_{2A}受容体アンタゴニストであるトザデナントおよび同様のベンゾチアゾール誘導体とは対照的に、本発明の化合物は、驚くべきことに、A_{2A}／A_{2B}二重活性を示すが（表４を参照）、これは、上に開示されたとおりの過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および／または予防にとって好ましい。あるいは本発明の化合物は、本明細書に開示の他の驚くべき利点と一緒に、少なくとも高A_{2A}阻害活性を示すが、これは、過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および／または予防において高い有効性に繋がる。

【０３０９】

表４

【表８６】

番号	機能的A2A受容体活性、HEK293、cAMP、IC50［μM］	機能的A2B受容体活性、HEK293、cAMP、IC50［μM］	機能的A1受容体活性、CHO、cAMP、IC50［μM］	機能的A3受容体活性、CHO、cAMP、IC50［μM］
トザデナント	B	D	D	
3	A	C	D	C
4	A	C	D	D
7	B	B	C	D
9	A	C	D	D
13	A	B	B	D

【０３１０】

【表８７】

14	A	C	C	C
15	A	B	D	D
17	A	C	D	D
18	A	C	D	D
21	A	B	C	C
22	A	B	D	
23	A	B	C	D
27	A	B	D	
29	A	B	C	C
30	A	B	C	D
33	A	B	D	
34	A	B		
52	A	B	C	D
53	A	B	D	D
54	A	B	C	D
58	A	A	C	D
62	A	B	C	
80	A	B	D	
81	A	B	D	
82	A	B	D	D
113	A	B	D	D
130	A	B	C	D
131	A	B		D
140	B	B	D	
147	A	B	D	
156	B	B	D	C
165	A	A		C
167	A	B	D	D
168	A	B		
170	A	B		
171	A	B	C	C
172	A	B	D	
173	A	B	D	D
176	A	B	D	
177	A	B	D	
178	A	B		C
179	A	B	D	C
180	A	B	C	
181	A	B	C	
186	A	B	C	C
187	A	B	C	C
188	A	A		C

【０３１１】

【表８８】

190	A	B	C	C
193	A	B	D	
194	A	B	C	D
195	A	B	D	D
201	A	B		
202	B	B	C	C
203	A	B	C	C
204	A	B	C	D
205	A	B	D	D
206	B	B	C	
207	A	B	C	D
208	A	B	D	D
209	A	B	D	D
210	A	B	D	D
212	A	B	D	
213	A	B	C	D
214	A	B	D	
217	A	B		C
218	A	B		D
219	A	B	D	
220	A	B	D	D
221	A	B		C
223	A	B		D
224	A	B		C
225	A	B		D
226	A	A		D
227	A	A		D
228	A	B		C
229	A	A		
230	A	B		C
232	A	B	D	
233	A	A	C	C
234	A	A	B	B
235	A	A	B	C
236	B	B	D	D
237	A	A	C	
238	A	A	A	C
239	B	D	D	D
241	A	A	C	C

ＡはＩＣ$_{50}$値が＜１０ｎＭを意味し、ＢはＩＣ$_{50}$値が＜１００ｎＭを意味し、ＣはＩＣ$_{50}$値が＜１μＭを意味し、ＤはＩＣ$_{50}$値が＞１μＭを意味する。

【０３１２】

例４：内在性のヒトＡ$_{2A}$受容体に対する本発明の化合物の効果を試験する

内在性のＧｓ共役ヒトＡ$_{2A}$受容体の機能的活性を、この受容体が高度に発現されているＴ細胞において測定した。受容体活性の決定を、アデノシン受容体の第２メッセンジャーであるｃＡＭＰの定量化によって行った。

【０３１３】

要するに、ヒト汎Ｔ細胞を、新鮮な全血に由来するヒトＰＢＭＣから単離した（MACS

Pan T Cell Isolation Kit、Miltenyi Biotec）。Ｔ細胞を３８４ウェルマイクロタイタープレートに播種して試験化合物で処置した。室温にて１０ｍｉｎのインキュベーション後、A_{2A}アデノシン受容体アゴニストであるCGS-21680を加え、プレートをもう４５ｍｉｎインキュベートした。最後に、ＨＴＲＦ試薬（cAMP Femto Kit、CisBio）をウェルへ加え、１ｈ後細胞ｃＡＭＰレベルを、ENVISION（Perkin Elmer）プレートリーダーを使用して決定した。

【０３１４】

得られた生データをインヒビター対照および中性対照（ＤＭＳＯ）に対して正規化し、正規化データを、Genedata Screenerソフトウェアを使用してフィッティングした。

【０３１５】

本発明の化合物はまた、A_{2A}アデノシン受容体アゴニストであるCGS-21680とともにインキュベートされたヒトＴ細胞に発現されたA_{2A}受容体も阻害することを示すが（ｃＡＭＰの定量化によって測定されたとおり）、これは、上に開示されたとおりの過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および／または予防にとって好ましい。したがって、本発明の化合物は、驚くべきことに、免疫抑制を防止することができ、ひいては、抗腫瘍Ｔ細胞に誘導される腫瘍成長の阻害、転移がんの低減または破壊、および新血管新生の防止をサポートすることができる。

【０３１６】

例５：ラットおよびマウスにおける本発明の化合物の薬物動態特性を試験する

本研究の目的は、本発明の化合物の単回の静脈内および経口投与後のメスのウィスター系ラット／マウスにおける薬物動態特性に関する情報を得ることであった。

【０３１７】

材料および方法：

動物実験（生存相(In-life phase)）

メスのウィスター系ラット／マウス（ｎ＝６）には、試験化合物の単回の静脈内（ボーラス）注射または経口投与（強制飼養による）のいずれかを受けさせた。０．２および１０ｍｇ／ｋｇ（化合物あたり）の用量を夫々、静脈内および経口(per os)で、ｉｖ投与にはＤＭＳＯ（０．２％）／PEG 200（４０％）／水の溶液として、経口投薬には水中Methocel（０．５％）／Tween 20（０．２５％）の懸濁液として、与えた。連続的な血液試料を、０．１（ｉｖのみ）、０．２５（ｐｏのみ）、０．５、１、２、４、６、および２４ｈ後、投与ルートあたり３匹の動物の舌下からイソフルレン吸入下で採取し、さらに処理することで血漿が得られた。また、投与ルートあたり３匹のラットの尿および糞試料も０～２４ｈの時間間隔にわたり収集し、分析のためにプールした。

【０３１８】

生物分析(Bioanalytics)：

血漿、糞中の化合物濃度を、「Institute of Drug Metabolism and Pharmacokinetics」にて先に開発されたタンデム質量分析検出（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）とともにＵＰＬＣ方法を使用して定量化した。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ系は、AB Sciex質量分析計API 5500 Q-trapと連動されたWaters Acquity UPLCからなった。ＵＰＬＣ分離を、溶離液として０．１％ ギ酸およびアセトニトリルをもつ移動相の勾配を使用する逆相カラム（HSS T3、１．８μＭ、２．１×５０mm）上で実行した。化合物の検出を、陽イオン化モードにおける複数の反応モニタリングを使用して実施した。血漿試料を内部標準（２０μｌ）でスパイクし(spiked)、アナライトを、三級ブチルメチルエーテル（ｔＢＭＥ）を使用してマトリックスから抽出した。有機相を窒素流の下で蒸発乾固させた。残渣をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析のためにアセトニトリル／０．１％ ギ酸に溶解させた。糞試料をその４倍体積のエタノール／水混合物（４：１、ｖ／ｖ）でホモジナイズした。水性エタノール抽出物のアリコートを内部標準でスパイクし、アセトニトリル／水（１：１、ｖ／ｖ）で希釈し、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ系中へ直接注入した。

【０３１９】

薬物動態評価：

薬物動態パラメータC_{max}およびt_{max}を得られたデータから取得した。曲線下面積（ＡＵＣ）、クリアランス（ＣＬ）、体積（Ｖ）、半減期（$t_{1/2}$）、Ｆ、およびすべての用量－正規化値を、特注のソフトウェア「DDS-TOX」を使用して算出した。「DDS-TOX」値を数種の化合物について評価し、確証がある(validated)ソフトウェアWinNonLinによって与えられた値と匹敵することが示された。ＡＵＣ値を、線形アップ／対数ダウン(linear up/log down)方法を使用する非コンパートメント分析によって算出した。平均血漿濃度および誘導された薬物動態パラメータの数値データを、提示用に有効数字３桁に丸めた。経口バイオアベイラビリティおよび排出データ－用量の％として表現される－は、有効数字２桁を使用して表示する。

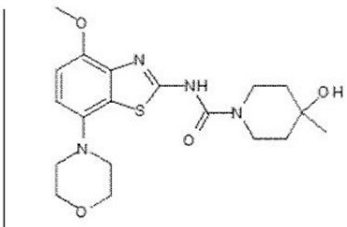
【０３２０】

知られているアデノシンA_{2A}受容体アンタゴニストであるトザデナントおよび同様のベンゾチアゾール誘導体とは対照的に、本発明の化合物は、驚くべきことに、がんに関係のある動物モデルとしてのマウスにおいてより良好な薬物動態特性を示すが（表６を参照）、これは、上に開示されたとおりの過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および／または予防にとって好ましい。

【０３２１】

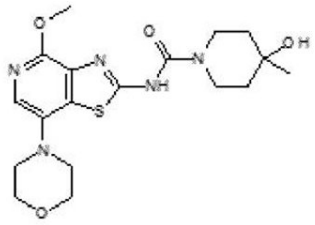
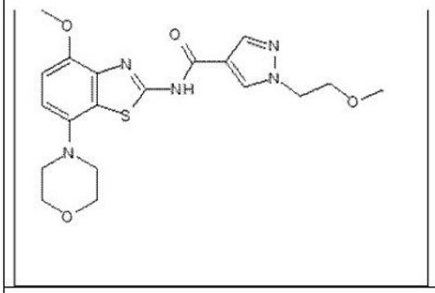
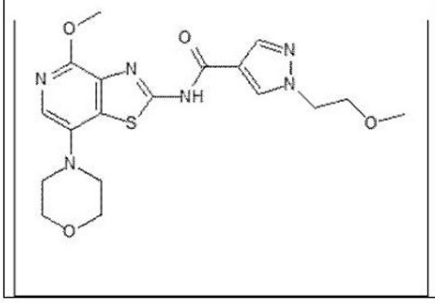
表６

【表８９】

化学構造(CHEMISTRY)	名称	CL [L/h/kg]	t1/2 [h]	Vss [L/kg]	糞 iv [%]	CMax (iv) @ 1 mg/kg [ng/ml]
	トザデナント	8.68	0.184	2.03	23@0.2	337

【０３２２】

【表９０】

	番号１：トザデナントとの類似体	6.86	0.172	1.45	決定されていない	449
	番号4とのベンゾチアゾール類似体	2.18	0.331	0.946	2.6@0.2	940
	番号４	1.58; 1.28	0.575; 0.817	0.899; 0.929	5.7@0.2; 6.4@0.2	1260; 1390

【０３２３】

例６：マウスＴ細胞に対する本発明の化合物の効果を試験する

背景：

腫瘍微小環境中のアデノシン（Ａｄｏ）は、A_{2A}受容体を通したシグナリングによってＴ細胞活性を阻害し得、かつＴ細胞によるサイトカイン分泌を抑制し得る。CGS-21680等のA_{2A}特異的アゴニストも、Ｔ細胞サイトカイン分泌のin vitroおよびin vivoでの阻害という同じような働きをする。強力な潜在的A_{2A}アンタゴニストまたはA_{2A}／A_{2B}二重アンタゴニストは、この阻害からＴ細胞をレスキューし得る。本明細書中、我々は、マウス脾臓からの汎Ｔ細胞を使用して潜在的なA_{2A}アンタゴニストまたはA_{2A}／A_{2B}二重アンタゴニストをこれらの活性に関しスクリーニングするという我々が確立したin vitro系を記載する。記載された方法は、Ｔ細胞サイトカイン産生の増強作用を評価するために、潜在的なA_{2A}またはA_{2A}／A_{2B}二重アンタゴニストと共にA_{2A}アゴニストを添加することと組み合わせて、マウス脾細胞から精製された汎Ｔ細胞を刺激する、ＣＤ３／ＣＤ２８が予めコーティングされたビーズの使用を伴う。

【０３２４】

アッセイの記載：

簡潔には、マウス汎Ｔ細胞を、製造業者のプロトコルに従い汎Ｔ細胞単離キットMouse II（MACS Miltenyi biotech Cat# Order no. 130-095-130）を使用して、ＢＡＬＢ／ｃマウスの脾臓から精製する。精製されたＴ細胞を、１０％加熱不活性化ウシ胎仔血清をもつＲＰＭＩ培地中、Nunc（商標）９６ウェルポリスチレン丸底マイクロウェルプレートに播種する。細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８で予めコーティングされたビーズ（Dynabeads（商標）Mouse T-Activator CD3/CD28；Cat# 11456D）で活性化する前に３７℃にて１ｈ休ませる。３０ｍｉｎ後、細胞を、試験アンタゴニスト（単数または複数）の用量を変動させて処置する。細胞を、A_{2A}アゴニストであるCGS-21680（１μＭ）または中

性対照（ＤＭＳＯ）で処置する前に、３７℃にて３０ｍｉｎ追加してインキュベートする。２４ｈインキュベーション後に上清中のＩＬ－２レベルを、４８ｈインキュベーション後に上清中のＩＦＮ－γレベルを、製造業者のプロトコルに従いＥＬＩＳＡ（R&D systems Cat# DY402 (IL-2)；DY485 (IFN-γ)）によって測定する。濃度を算出したら、ＤＭＳＯ対照とアゴニスト単独対照とのサイトカイン濃度の差を算出し（Δと呼ぶ）、各濃度のアンタゴニストによるレスキューのパーセンテージを、Microsoft Excelを使用することによって算出する。アンタゴニストの用量依存的なサイトカインレスキューのこれらパーセンテージをGraphPad PrismソフトウェアでプロットしてIC_{50}を算出する。

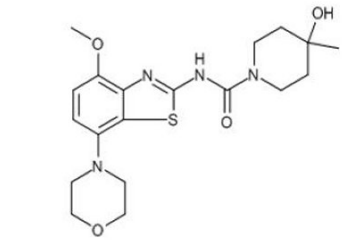
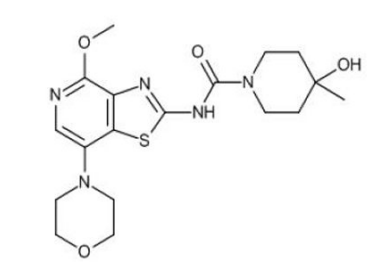
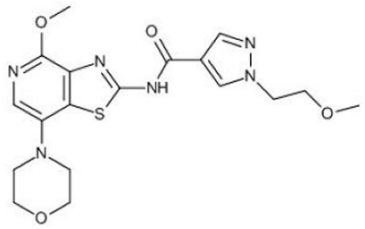
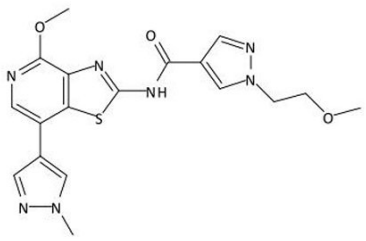
【０３２５】

知られているアデノシンA_{2A}受容体アンタゴニストであるトザデナントとは対照的に、本発明の化合物は、阻害からＴ細胞をレスキューすることができ、またアデノシンまたはCGS-2168等のA_{2A}特異的アゴニストによって誘導されるとおりのサイトカイン分泌の抑制を防止することもできるが（表７を参照）、これは、上に開示されたとおりの過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害の処置および／または予防にとって好ましい。したがって、本発明の化合物は、驚くべきことに、免疫抑制を防止することができ、ひいては、抗腫瘍Ｔ細胞に誘導される腫瘍成長の阻害、転移がんの低減または破壊、および新血管新生の防止をサポートすることができる。

【０３２６】

表７

【表９１】

番号	名称	構造	マウス T細胞 IL-2	マウス IFN-γ
	トザデナント		NA（＜50% レスキュー）	NA（＜50% レスキュー）
1	トザデナント類似体：４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル）－アミド		500 nM	700 nM
4	１－（２－メトキシ－エチル）－1H－ピラゾール－４－カルボン酸（４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル）－アミド		37 nM	130 nM
13	１－（２－メトキシ－エチル）－1H－ピラゾール－４－カルボン酸[４－メトキシ－７－（１－メチル－1H－ピラゾール－４－イル）－チアゾロ[4，５－c]ピリジン－２－イル]－アミド		45 nM	30 nM

【０３２７】

例７：注射バイアル

２回蒸留(bidistilled)した水中１００ｇの本発明の化合物および５ｇのリン酸水素二ナトリウムの溶液を、２Ｎ 塩酸を使用してｐＨ６．５へ調整し、滅菌条件下で濾過し、注射バイアル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させて、滅菌条件下で密封する。各注射バイアルは５ｍｇの本発明の化合物を含有する。

【０３２８】

例８：溶液

溶液を、９４０ｍｌの２回蒸留した水中１ｇの本発明の化合物、９．３８ｇのＮａＨ$_2$

ＰＯ$_4$・２Ｈ$_2$Ｏ、２８．４８ｇのＮａ$_2$ＨＰＯ$_4$・１２Ｈ$_2$Ｏ、および０．１ｇの塩化ベンザルコニウムから調製する。ｐＨを６．８へ調整し、溶液を最大１ｌにし、放射線によって滅菌する。

【０３２９】

例９：アンプル

６０ｌの２回蒸留した水中１ｋｇの本発明の化合物の溶液を、滅菌条件下で濾過し、アンプル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させて、滅菌条件下で密封する。各アンプルは１０ｍｇの本発明の化合物を含有する。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	1/16	
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00	
A61P 37/06 (2006.01)		A61P	37/06	
A61P 17/06 (2006.01)		A61P	17/06	
A61P 19/02 (2006.01)		A61P	19/02	
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	29/00	101
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	37/02	
A61P 31/00 (2006.01)		A61P	9/00	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	31/00	
A61K 31/5377(2006.01)		A61P	43/00	121
C07D 519/00 (2006.01)		A61K	31/5377	
A61K 31/437(2006.01)		C07D	519/00	301
A61K 31/4545(2006.01)		A61K	31/437	
A61K 31/501(2006.01)		A61K	31/4545	
A61K 31/438(2006.01)		A61K	31/501	
A61K 39/395(2006.01)		A61K	31/438	
A61K 33/24 (2019.01)		A61K	39/395	N
A61K 31/282(2006.01)		A61K	33/24	
A61K 31/198(2006.01)		A61K	31/282	
A61K 31/196(2006.01)		A61K	31/198	
A61K 31/513(2006.01)		A61K	31/196	
A61K 31/519(2006.01)		A61K	31/513	
A61K 31/7068(2006.01)		A61K	31/519	
A61K 31/704(2006.01)		A61K	31/7068	
A61K 31/475(2006.01)		A61K	31/704	
A61K 31/337(2006.01)		A61K	31/475	
A61K 31/4745(2006.01)		A61K	31/337	
A61K 31/138(2006.01)		A61K	31/4745	
A61K 31/565(2006.01)		A61K	31/138	
A61K 31/4196(2006.01)		A61K	31/565	
A61K 38/17 (2006.01)		A61K	31/4196	
A61K 31/352(2006.01)		A61K	38/17	
		A61K	31/352	

(72)発明者 タンザー，エヴァ－マリア
ドイツ連邦共和国 ６４２９１ ダルムシュタット、ブリューテンアレー ２
(72)発明者 シーマン，カイ
ドイツ連邦共和国 ６４３４２ ゼーハイム－ユーゲンハイム、アム レーダーグラーベン ８
(72)発明者 クライン，マルクス
ドイツ連邦共和国 ６４２９１ ダルムシュタット、リンデンヴェーク ３５

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 国際公開第２０１６／０４６５３０（WO，Ａ１）
特表２００７－５０５８５１（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５２８２２０（ＪＰ，Ａ）
Journal of Medicinal Chemistry，2017年，Vol. 60，pp. 681-694

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｐ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）