

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6339595号
(P6339595)

(45) 発行日 平成30年6月6日 (2018.6.6)

(24) 登録日 平成30年5月18日 (2018.5.18)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 A
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 1 2 N 9/99
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 E
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 Q
請求項の数 19 (全 279 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2015-562040 (P2015-562040)	(73) 特許権者 504064364 ガラパゴス・ナムローゼ・フェンノートシ ャップ G a l a p a g o s N. V. ベルギー、ペー 2800メヘレン、ヘネ ラル・デ・ウィッテラン・エル11番 、アー3
(86) (22) 出願日 平成26年3月7日 (2014.3.7)	(74) 代理人 100097456 弁理士 石川 徹
(65) 公表番号 特表2016-512208 (P2016-512208A)	(72) 発明者 ニコラス デスロイ フランス国 エフ-93230 ロマイン ビルレ 102 アベニュー ガストン ロウスセル
(43) 公表日 平成28年4月25日 (2016.4.25)	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2014/054440	
(87) 国際公開番号 W02014/139882	
(87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014.9.18)	
審査請求日 平成29年3月2日 (2017.3.2)	
(31) 優先権主張番号 61/781,174	
(32) 優先日 平成25年3月14日 (2013.3.14)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	
最終頁に続く	

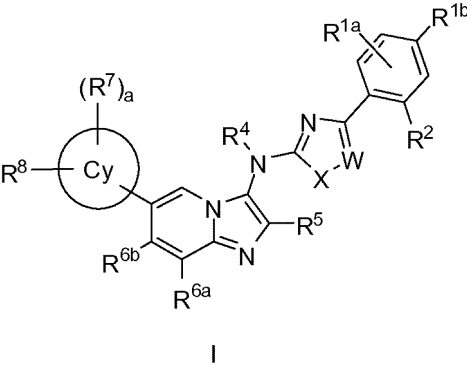
(54) 【発明の名称】 炎症性障害の治療のための化合物及びその医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、もしくは溶媒和物、もしくは溶媒和物の医薬として許容し得る塩；

【化1】



(式中、
R^{1a}は、H、ハロ、又はC₁₋₄アルキルであり；
R^{1b}は：
- ハロ、

- C₁₋₄アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるハ口で任意に置換されている)、又は

- C₁₋₄アルコキシ(該アルコキシは、1以上の独立に選択されるハ口で任意に置換されている)

であり;

Xは、-S-、-O-、-N=CH-、-CH=N-、又は-CH=CH-であり;

Wは、N又はCR³であり、

WがNであるとき、R²は:

- H、

- -CN、

- ハ口、

- C₁₋₄アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOHもしくはCNで任意に置換されている)

- -C(=O)CH₃、

- -C(=O)CF₃、

- -C(=O)OCH₃、

- -C(=O)NH₂、又は

- -NHC(=O)CH₃

であるか、或いは

WがCR³であるとき、R²又はR³のうちの一方は:

- H、

- -CN、

- ハ口、

- C₁₋₄アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOHもしくはCNで任意に置換されている)

- -C(=O)CH₃、

- -C(=O)CF₃、

- -C(=O)OCH₃、

- -C(=O)NH₂、

- -NHC(=O)CH₃

であり、もう一方は、H又はC₁₋₄アルキルであり;

R⁴はC₁₋₄アルキルであり;

R⁵は、1以上の独立に選択されるCN、OH、ハ口、又は-C(=O)NH₂で任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

R^{6a}又はR^{6b}のうちの一方は、H、-CH₃、及びハ口から選択され、もう一方はHであり;

Cyは:

- C₄₋₁₀シクロアルキル、

- O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~10員単環式もしくは二環式ヘテロシクロアルキル、又は

- 1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~7員ヘテロシクロアルケニル

であり;

各々のR⁷は:

- OH、

- オキソ、

- ハ口、及び

- C₁₋₄アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されている)

から独立に選択され;

下付き文字aは、0、1、又は2であり;

10

20

30

40

50

R^8 は、 $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$ であり、
ここで、

- L_1 は、存在しないか、又は -O-、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^i$ 、 $-NR^hC(=O)-$ 、もしくは $-SO_2-$ であり；
- W_1 は、 C_{1-4} アルキレンであり；
- 下付き文字 m は、0 又は 1 であり；
- L_2 は、存在しないか、又は -O-、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(=O)NR^a-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-C(=O)NR^c-$ 、 $-NR^dC(=O)-$ 、 $-NR^jC(=O)O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^e-$ 、もしくは $-NR^fSO_2-$ であり；

- G_1 は、
 - ・ H、
 - ・ $-CN$ 、
 - ・ C_{1-4} アルキル (該アルキルは、1 以上の独立に選択される $-CN$ 、OH、ハロ、もしくはフェニルで任意に置換されている)、
 - ・ C_{3-7} シクロアルキル (該シクロアルキルは、 $-NH_2$ で任意に置換されている)、
 - ・ 1 つの二重結合を含有し、O、N、及び S から独立に選択される 1 以上のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロシクロアルケニル (該ヘテロシクロアルケニルは、1 以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換されている)、
 - ・ O、N、及び S から独立に選択される 1 以上のヘテロ原子を含有する 4～10 員単環式、二環式、もしくはスピロ環式ヘテロシクロアルキル (該ヘテロシクロアルキルは、1 以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換されている)、又は
 - ・ O、N、及び S から独立に選択される 1 以上のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロアリール (該ヘテロアリールは、1 以上の独立に選択される R^{10} 基で任意に置換されている)

であり、
各々の R^9 は、オキソ又は R^{10} であり；

各々の R^{10} は：

- $-OH$ 、
- ハロ、
- $-CN$ 、
- C_{1-4} アルキル (該アルキルは、1 以上の独立に選択される OH、ハロ、もしくはフェニルで任意に置換されている)、
- C_{1-4} アルコキシ、
- C_{3-7} シクロアルキル、
- フェニル、
- $-SO_2CH_3$ 、
- $-C(=O)C_{1-4}$ アルコキシ、
- $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、又は
- $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ アルキル

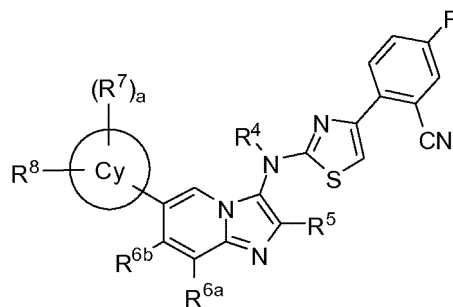
であり；かつ

各々の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、及び R^j は、H 及び C_{1-4} アルキルから独立に選択される)。

【請求項 2】

式 II によるものである、請求項 1 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩：

【化2】



II

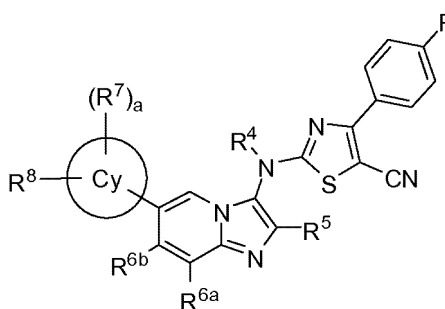
10

(式中、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、及び下付き文字aは、請求項1に記載されている通りである)。

【請求項3】

式IIIによるものである、請求項2記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩：

【化3】



III

20

(式中、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、及び下付き文字aは、請求項1に記載されている通りである)。

30

【請求項4】

R^5 が、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_5$ である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項5】

R^5 が、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ である、請求項3記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項6】

Cyが、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～10員単環式又は二環式ヘテロシクロアルキルである、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

40

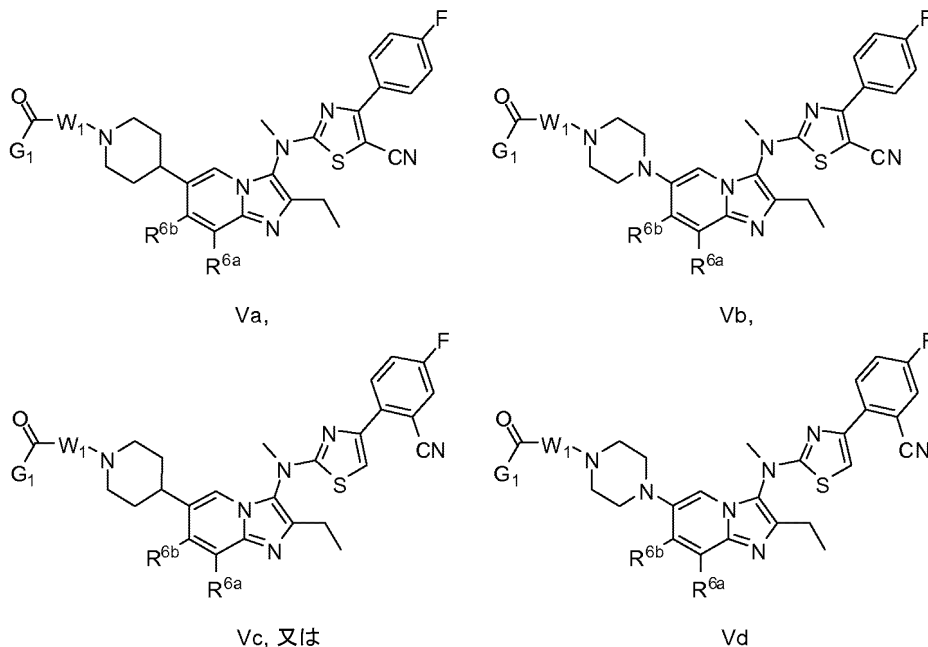
【請求項7】

前記下付き文字aが0である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項8】

式Va、Vb、Vc、又はVdによるものである、請求項1記載の化合物：

【化4】



10

(式中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 W_1 、及び G_1 は、請求項1に記載されている通りである)。

20

【請求項9】

W_1 が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ である、請求項8記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項10】

G_1 が、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～7員ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルが、1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、請求項8又は9記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項11】

R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、OH、F、Cl、及び $-\text{CN}$ から選択される、請求項10記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

30

【請求項12】

R^{6a} が、H、 $-\text{CH}_3$ 、又はFであり、 R^{6b} がHである、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項13】

以下のものから選択される、化合物又はその医薬として許容し得る塩：

- 2-((2-エチル-8-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
 (R)-2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
 (S)-2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3,3-ジメチ

40

50

ルピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、

(R)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、

10

2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-(エチル(2-エチル-8-メチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-((2-エチル-8-フルオロ-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

20

2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、

(S)-2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、

(R)-2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、

30

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、

2-[(2-エチル-7-フルオロ-6-{4-[2-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル、

2-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-エタノン、

40

2-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン、

2-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン、

2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、

tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミ

50

ノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エ
 タノン、
 (S)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イ
 ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル
)エタノン、
 (R)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イ
 ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル
)エタノン、
 N-(1-(2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)
 イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセトイル)ピロリジン-3-イル)ア
 セトアミド、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エタ
 ノン、
 1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チ
 アゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)
 エタノン、
 1-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル
)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-モルホリノエタノン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-
 イル)エタノン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ
)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセテート、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ
)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパノエート、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセトニトリル、
 N-(6-(4-((1-シクロプロピル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エ
 チルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-
 アミン、
 N-(2-エチル-6-(4-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピ
 リジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(4-((1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸、
 2-ヒドロキシエチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチ
 ル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、
 tert-ブチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)

10

20

30

40

50

アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カル
 ボキシレート、
 tert-ブチル 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)
 アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カル
 ボキシレート、
 (4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(ピロリジン-2-イル)メタノン、
 (4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(ピロリジン-3-イル)メタノン、
 1-(3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イ
 ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)エタノン
 、
 (4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)
 メタノン、
 1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン、
 1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン、
 1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシブタン-1-オン、
 4-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(
 メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン、
 N-(2-エチル-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-
 イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(4-(3-クロロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピ
 リジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)プロパン-1-オール、
 メチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ
)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)アセテート、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)酢酸、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)アセトアミド、
 tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミ
 ノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート、
 tert-ブチル 4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチ
 ルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ
)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-イル)アセテート、
 1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[
 1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-2-オン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(1-(クロロメチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-エチルイ

10

20

30

40

50

ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チアゾール-2-アミン、
 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルスルホニル)プロピルアセテート、
 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルスルホニル)プロパン-1-オール、
 4-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、
 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-オール、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チアゾール-2-アミン、
 N-(6-(1-(3-クロロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(3-モルホリノプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミ

10

20

30

40

50

ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(1-(3-アミノプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピ
 リジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(2-モルホリノエチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]
 ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[
 1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-スルホンアミド、
 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ザゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)プロピルアセテート、
 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ザゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)プロパン-1-オール、
 3-(4-(2-エチル-3-((5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)ア
 ミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)プロパン-1-オー
 ル、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
 -3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
 -3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-
 イル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-
 イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)
 イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-
 イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-フルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(d3-メチル)チアゾール-2-アミン、
 4-(4-フルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(d3-メチル)-(d-チアゾール-2)-アミン、
 メチル 2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリ
 ジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボキシレート
 、
 1-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
 -3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)エタノン、
 N-(2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリ
 ジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)アセトアミド、
 (2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジ
 ン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ
)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセテート、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ
)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセテート、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ザゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エ
 タノン、
 (R)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イ
 ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル
)エタノン、
 (S)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イ

ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-1-(2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセトイル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

4-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1,3-ジオキサラン-2-オン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド、

N-(シアノメチル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、

5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)アセトアミド、

1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)エタノン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタノン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、

2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン、

3-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、

2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ

10

20

30

40

50

ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(メチルアミノ)プロパン-1-オン、
1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エタ
ノン、

1-(3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イ
ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン、

5-ブromo-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピ
リジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-
イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-
イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボキサミド、

2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1
-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チア
ゾール-5-カルボニトリル、

2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペ
ラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニ
ル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エ
チルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4
-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チア
ゾール-5-カルボニトリル、

(R)-2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジ
ン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)
チアゾール-5-カルボニトリル、

(S)-2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジ
ン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)
チアゾール-5-カルボニトリル、

2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペ
リジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニ
ル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エ
チルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)
(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキ
シメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン、

(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3
-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)メタノール、

(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3
-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チアゾール-5-イル)メタ
ノール、

(2-((6-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミ
ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イ
ル)、

(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3
-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-5-イル)メタノ
ール、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)
(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1

10

20

30

40

50

-イル)エタノン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン、

2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン

10

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(2,2,2-トリフルオロアセトイル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

20

1-(2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、

1-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、

2-(2-((2-エチル-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、

30

2-(2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、

2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、

2-(2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、

2-(2-((6-(4-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、

40

2-(2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、

2-(2-((6-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、

2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

50

2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
 2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
 2-(5-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
 2-(4-(2-(2-シアノエチル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
 3-(3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパンニトリル、
 3-(6-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパンアミド、
 N-(6-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 2-(1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アゼチジン-3-イルアミノ)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、
 N-(1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アゼチジン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)アセトアミド、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール、
 N-(2-エチル-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-チオモルホリン 1,1-ジオキシド、
 1-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)イミダゾリジン-2-オン、
 エチル 2-(3-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート、
 4-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-(6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)アセトニトリル、
 2-エチル-N-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミン、
 3-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ

10

20

30

40

50

[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-アミン、

2-(4-(2-エチル-3-((3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-3-((3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド

、
N-(6-(4-((1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-アミン、

N-シクロプロピル-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチルオキサゾリジン-2-オン、

(R)-5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン、

(S)-5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン、

4-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン、

N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオン、

5-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-オン、

(1-アミノシクロプロピル)(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、

(S)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソアセトアミド、

1-ベンジル-4-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-オン、

3-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)オキサゾリジン-2-オン、

2-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-[1,2]チアジナン-1,1-ジオキシド、

4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(チオフェン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド、

4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(トリフルオロメチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-

10

20

30

40

50

アミン、

1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-4-オール、

2-(4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール、

4-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-チオモルホリン-1,1-ジオキシド、

tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、

N-(2-エチル-6-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

N-(6-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

N-(2-エチル-6-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート、

N-(6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

(2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-5-イル)メタノール、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、

2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェノール、

tert-ブチル 4-(3-((3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、

N-(6-(4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

シクロプロピル(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、

エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキサセテート、

[6-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン、

tert-ブチル 4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート、

4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

N-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

N-(6-(1-(3-クロロプロピルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

10

20

30

40

50

tert-ブチル 4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、
 N-(6-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(5-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 2-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸、
 (2-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-イル)メタノール、及び
 4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン。

10

【請求項 1 4】

医薬として許容し得る担体及び医薬有効量の請求項1～13のいずれか一項記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

さらなる治療剤を含む、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

20

医薬における使用のための、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は請求項14もしくは15記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療における使用のための、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は請求項14もしくは15記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

さらなる治療剤と組み合わせて投与される、請求項17記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩又は医薬組成物。

30

【請求項 1 9】

前記さらなる治療剤が、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療のためのものである、請求項15記載の医薬組成物又は請求項18記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患に関与する、オートタキシン、別名、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ2 (NPP2又はENPP2)の阻害剤である化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物の製造方法、本発明の化合物を含む医薬組成物、本発明の化合物を投与することによる、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患が関係する疾患の予防及び/又は治療方法を提供する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

(発明の背景)

オートタキシン(ATX;別名、ENPP2(エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエ

50

ステラーゼ2)又はリゾホスホリパーゼD)は、7つのメンバーから構成されるENPPファミリーの酵素に属する~120kDaのタンパク質である。これらの酵素の中で、ENPP1及びENPP3がATXに最も近い。ENPP1及びENPP3は、ATPをピロホスフェート(骨における石化及び石灰化過程の調節因子)に変換する活性があるが、ATXは、リゾホスホリパーゼD(リゾPLD)活性を有する唯一のENPP酵素であり、生体活性脂質のリゾホスファチジン酸(LPA)を生成させるリゾホスファチジルコリン(LPC)の加水分解に関与する。いくつかの証拠から、ATXが血中のLPAの主要な供給源として確定されている。例えば、血中のLPAレベルとATXレベルは、ヒトで強い相関があることが示されている。さらに、LPAレベルは、ATXのヘテロ接合性ヌル突然変異を保有するマウスで50%低下している(Tanakaらの文献、2006)。

【0003】

生体メディエーターとしてのLPAの重要性のために、生体活性LPAのレベルは、空間的及び時間的に厳密に制御されると予想される。マウスにおける循環LPAの比較的短い半減期(~3分間)は、この予想と一致している。LPCレベルが非常に高い(100~200 μ M、主にアルブミン結合型)循環中で、ATXは構成的に活性を有するが、新たに産生されるLPAは膜結合型ホスファターゼによって速やかに分解され、その結果、血漿LPAのレベルは低く(低 μ M 範囲で)維持される。これは、エクスピボの無細胞血漿において、LPAレベルが定常速度で増加するという事実によって裏付けられる。さらに、血中のLPAは、血清アルブミンに結合しており、それにより、生体活性LPAのレベルがさらに低下し得る。LPAレベルのこの第一のレベルの制御に加えて、LPA産生の空間的制御は、インテグリン及びヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSP)などの細胞表面分子に結合して、その同族受容体付近へのLPA放出を促進するATXの能力によって確保される。いくつかの証拠から、この仮説が支持される。まず、ATXの構造研究により、ATX構造がそのような過程に適合するという事実が支持されている(Hausmann, Jの文献、2011)。さらに、いくつかの報告により、ATXが、細胞表面インテグリンとの相互作用を通じたリンパ球ホーミングにどのように関与するかということが示された(Kandaの文献、2008)。例えば、ATXは、炎症の部位の高内皮細静脈(HEV)で誘導され得ることが示された。HEVによって発現されるこのATXは、インサイチュでHEVに作用して、内皮細胞へのリンパ球の結合を促進する(Nakasakaらの文献、2008)。したがって、ATXは、LPAの形成を推進するだけでなく、これらの細胞相互作用を通じて、LPAシグナル伝達の特異性も確保する。

【0004】

ATXは広範に発現されており、最大のmRNAレベルは、脳、リンパ節、腎臓、及び精巣で検出される。当初は、黒色腫細胞で「自己分泌型運動因子」として発見されたが、ATXは、血漿及び組織における重要なLPA産生酵素として浮上してきた。残念ながら、胚性致死のために、成体期におけるATXの重要性の研究が妨げられている。この胚性致死は、様々な発生過程、特に、脈管形成におけるLPAの重要な役割を反映している。LPA受容体のノックアウト研究は、LPAの生理的役割の解明に関してより多くの情報を与えている。LPAは、様々な細胞型の表面に見られる少なくとも6つの異なる(Gタンパク質)共役型受容体(LPA1~6)を介して作用する。これらの受容体のうちの3つはedg受容体ファミリーに属し、3つは非edg受容体ファミリーに属する。LPAは、特定のGタンパク質共役型受容体(GPCR)、すなわち、LPA1(別名、EDG2)、LPA2(別名、EDG4)、LPA3(別名、EDG7)、LPA4(別名、GPR23/p2y9)、LPA5(別名、GPR92/93)、LPA6(別名、p2y5)と相互作用する。LPAはまた、3つの他のGPCR(GPR87、p2y10、GPR35)と相互作用すると記載されている。さらに、特定のLPA種に対するLPA受容体の選好が示されている(Bandohらの文献、2000)。したがって、LPA活性の特異性は、LPA受容体の発現パターン及びその下流のシグナル伝達経路によって制御される。

【0005】

LPA応答の主要部分は、三量体Gタンパク質によって媒介され、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)活性化、アデニリルシクラーゼ(AC)阻害/活性化、ホスホリパーゼC(PLC)活性化/ Ca^{2+} 動員、アラキドン酸放出、Akt/PKB活性化、並びに低分子GTPアーゼであるRho、ROCK、Rac、及びRasの活性化を含むが、これらに限定されない。LPA受容体活性化

10

20

30

40

50

によって影響を受ける他の経路としては、細胞分裂周期42/GTP結合タンパク質(Cdc42)、癌原遺伝子セリン/トレオニンタンパク質キナーゼRaf(c-RAF)、癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼSrc(c-src)、細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)、焦点接着キナーゼ(FAK)、グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)、グリコゲンシンターゼキナーゼ3b(GSK3b)、c-junアミノ末端キナーゼ(JNK)、MEK、ミオシン軽鎖II(MLC II)、核因子kB(NF-kB)、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体活性化、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)、タンパク質キナーゼA(PKA)、タンパク質キナーゼC(PKC)、及びras関連C3ボツリヌス毒素基質1(RAC1)が挙げられる。実際の経路は、細胞型、受容体又はシグナル伝達タンパク質の発現レベル、受容体利用、及びLPA濃度によって影響される(Tania、Khan、Zhang、Li、及びSongの文献、2010)。LPAは、広範な生理的作用及び様々な細胞効果(例えば、血圧調節、血小板活性化、平滑筋収縮、細胞成長、細胞円形化、神経細胞退縮、アクチンストレス線維形成、及び細胞移動)を有する。さらに、特定のLPA種に対するLPA受容体の選好が示されている(Bandohらの文献、2000)。これらの受容体のロックアウト研究により、骨発生(Genneroらの文献、2011)及び神経発生(Matas-Ricoらの文献、2008)、胚着床(Yeらの文献、2005)、並びに血管及びリンパ管の形成(Sumidaらの文献、2010)における役割が示された。

10

【 0 0 0 6 】

病態生理に関して、LPA及びLPA受容体の役割は、増殖性疾患、神経因性疼痛、炎症、自己免疫疾患、線維症、リンパ節内でのリンパ球トラッキング、肥満、糖尿病、又は胎児血管形成などの様々な病態生理学的状態において主張されている。

20

【 0 0 0 7 】

肺線維症におけるLPAの役割は、文献中で十分に記載されており、喘息への関与も主張されている。しかしながら、本発明者らは、慢性閉塞性肺疾患(COPD)との関連を初めて報告している。

【 0 0 0 8 】

いくつかの証拠から、肺上皮細胞、線維芽細胞、及び平滑筋細胞に対する作用を介した疾患での肺機能の制御におけるATXの役割が示唆される。一般に、肺の炎症状態は、ATX及びLPAレベルの増大と関連していると記載されることが多い。マウスへのLPSの注入は、例えば、気管支肺胞洗浄(BAL)液中のATX及びLPAレベルの増大を誘導する(Zhaoらの文献、2011)。また、ヒトにおいて、分割されたLPS投与により、LPAレベルの増大がもたらされた(Georasらの文献、2007)。概して、サイトカイン及びケモカインの産生及び移動を増大させるための、吸入侵害刺激に対する第一防御線である肺上皮細胞の活性化におけるLPAの役割が詳しく記載されている(Zhao及びNatarajanの文献、2013)。外因性LPAは、肺上皮細胞におけるケモカイン、サイトカイン、及びサイトカイン受容体の発現を調節することによって炎症応答を促進する。炎症応答の調節の他に、LPAは、細胞骨格再構成を調節し、肺上皮細胞バリアの完全性及び再構築を増強することによって肺損傷に対する防御を付与する。

30

【 0 0 0 9 】

喘息の個体では、LPAを含む正常な修復メディエーターの放出が過剰であるか、又は修復メディエーターの作用が不適切に延長され、不適切な気道のリモデリングを引き起こす。喘息において観察されるリモデリングされた気道の主な構造的特徴としては、肥厚した網状板(気道上皮細胞の直下にある基底膜様の構造)、筋線維芽細胞の数及び活性化の増大、平滑筋層の肥厚、粘液腺数及び粘液分泌の増大、並びに気道壁全体にわたる結合組織及び毛細血管床の変化が挙げられる。ATX及び/又はLPAは、気道におけるこれらの構造変化に寄与する可能性があり、例えば、ATX及び/又はLPAは、喘息における急性気道過剰応答に関与する。リモデリングされた喘息気道の内腔は、気道壁の肥厚が原因でより狭くなっており、そのため、気流が減少する。さらに、LPAは、喘息気道の長期の構造的リモデリング及び急性過剰応答に寄与し、例えば、LPAは、喘息の急性増悪の主な特徴である過剰反応性に寄与する。喘息におけるLPAの役割を記載した報告は、防御的役割(Zhaoらの文献、2009)から負の役割(Emoらの文献、2012)にまで及び様々な結論を出した。本明細書に記

40

50

載の気道疾患のモデルにおけるオートタキシン阻害剤の実験は、この酵素の薬物標的としての潜在的可能性の明確化を可能にする。

【 0 0 1 0 】

LPAによって刺激される線維芽細胞の増殖及び収縮並びに細胞外マトリックス分泌は、他の気道疾患の線維増殖性特徴、例えば、慢性気管支炎及び間質性肺疾患及び重症喘息に存在する細気管支周囲の線維化に寄与する。LPAは、コラーゲンと筋線維芽細胞の両方が増加する線維性間質性肺疾患及び閉塞性細気管支炎において役割を果たしている。IPF(特発性肺線維症)に関する研究は、患者のBAL液中のLPAレベルの増大を示した(Tagerらの文献、2008)。さらなるLPA1ノックアウト及び阻害剤研究は、肺の線維化過程におけるLPAの重要な役割を明らかにし、気管支上皮細胞及びマクロファージでATXを欠如している細胞特異的ノックアウトマウスを用いた研究によって補完された。これらのマウスは、肺線維症のモデルに対して感受性がより低いことが示された(Oikonomouらの文献、2012)。他の線維症(腎臓及び皮膚)におけるLPAの役割は、似たようなタイプの観察に基づくものであった(Pradereらの文献、2007)(Castelinoらの文献、2011)。肺リモデリングにおけるLPAの役割は、肺線維芽細胞(LPA1による)と上皮細胞(LPA2による)の両方に対するLPAの効果に関連しており、(Xuらの文献、2009)は、LPA2が、線維化状態の上皮細胞内でのTGF β の活性化において重要な役割を果たすことを示している。リモデリング及び線維化におけるLPAの役割は、長期転帰としての肺リモデリングが肺機能を制限することになる疾患であるCOPD、IPF、及び喘息に関連している。最後に、肺疾患に関して興味深いことに、マウスにおいて、ATXは、肺機能の違いと関連するように思われる3つの主要なQTLのうちの1つである(Gangulyらの文献、2007)。

【 0 0 1 1 】

1つの突出した研究的関心領域は、癌におけるATX-LPAシグナル伝達の役割である(Braddockの文献、2010)。ATXの癌特異的突然変異は現在まで同定されていないが、異種移植マウス及びトランスジェニックマウスにおけるATX又は個々のLPA受容体の過剰発現は、腫瘍形成、血管新生、及び転移を促進する。逆に、乳癌細胞におけるATXノックダウンは、骨へのその転移性拡大を低下させる。マイクロアレイ解析で明らかにされるように、いくつかのヒト癌は、ATXの上昇及び/又は異常なLPA受容体発現パターンを示す。オートタキシンは、転移促進酵素と考えられる。これは当初、LPAの産生を通じた血管新生並びに細胞の成長、移動、生存、及び分化の促進を含む、無数の生体活性を刺激するヒト黒色腫細胞の馴化培地から単離された(Lin M. E.の文献、2010)。LPAは、細胞の運動性及び侵襲性を増大させることにより、腫瘍形成に寄与している。癌の発生、進行、及び転移は、細胞増殖及び成長、生存及び抗アポトーシス、細胞の移動、境界が規定されている組織及び/又は器官への外来異種細胞の侵入、並びに血管新生の促進を含む、いくつかの同時的及び連続的過程を伴う。

【 0 0 1 2 】

したがって、生理学的及び病態生理学的条件下でのLPAシグナル伝達によるこれらの過程の各々の制御は、癌の治療のためにLPAシグナル伝達経路を調節する潜在的な治療的有用性を強調するものである。特に、LPAは、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、黒色腫、頭頸部癌、大腸癌(結腸直腸癌)、甲状腺癌、膠芽腫、濾胞性リンパ腫、及び他の癌の発生又は進行に関係があるとされている(Gardellの文献、2006)(Murph、Nguyen、Radhakrishna、及びMillsの文献、2008)(Kishiの文献、2006)。

【 0 0 1 3 】

さらに、オートタキシンは、腫瘍細胞の浸潤及び転移の過程に関係があるとされるが、それは、オートタキシンの異所性過剰発現が、卵巣癌(Vidotらの文献、2010)、乳癌(Panupinthu、Lee、及びMillsの文献、2010)(Zhangらの文献、2009)、前立腺癌(Nouhらの文献、2009)、腎臓癌、ホジキンリンパ腫(Baumforthの文献、2005)、肝細胞癌(Wuらの文献、2010)、肺癌(Xu及びPrestwichの文献、2010)、及び膠芽腫(Kishiの文献、2006)などの悪性腫瘍組織で観察されることが多いからである。オートタキシン過剰発現は、悪性黒色腫、奇形腫、神経芽腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌などの種々の腫瘍でも見出されている(Stass

arらの文献、2001)。

【0014】

さらに、癌細胞によるオートタキシンの発現は、溶骨性骨転移形成を制御する。特に、LPAは、癌の成長及び転移、並びに破骨細胞の分化を直接刺激する。したがって、オートタキシンのLPAシグナル伝達経路のターゲッティングが、骨転移を有する患者に有益であることも見出されている(Davidの文献、2010)。最後に、オートタキシンの阻害は、その腫瘍におけるオートタキシン発現が高い患者の腫瘍の成長及び転移を予防するための化学療法の有益なアジュバントを提供すると思われる(Gaetanoの文献、2009)。

【0015】

オートタキシン-LPAシグナル伝達経路の上方調節は、種々の炎症状態で観察されている。例えば、LPAの炎症促進性効果には、肥満細胞の脱顆粒、平滑筋細胞の収縮、及び樹状細胞からのサイトカインの放出が含まれる。炎症におけるその一般的役割を示すものとして、LPA及びオートタキシン活性は、関節炎用のシクロオキシゲナーゼ阻害剤を含む抗炎症薬を開発するために使用されるマウス空気嚢モデルへのカラギーナン注射によって誘導されることが示されている。さらに、オートタキシン阻害剤を用いたこのラット空気嚢モデルにおいて、血漿及び空気嚢LPAの減少が観察されており、LPAの主要な供給源としての炎症期のオートタキシンの役割が裏付けられている(Gierseの文献、2010)。オートタキシン阻害剤は、LPA及びPGE2を減少させ、炎症性疼痛を軽減することも観察されている。

【0016】

炎症性疾患における別の一般的役割として、LPAは、T細胞の化学運動性を誘導することが示されている。酵素活性のないオートタキシンの静脈内注射は、おそらくは、内在性オートタキシンと競合し、ドミナントネガティブ効果を発揮することによって、リンパ系組織へのT細胞のホーミングを減弱させることが示されている。ある例において、オートタキシンは、リンパ系器官へのリンパ球の侵入を促進する(Kandaの文献、2008)。したがって、オートタキシン阻害剤は、二次リンパ系器官へのリンパ球遊走を遮断し、自己免疫疾患において有益なものとなり得る。

【0017】

特に、関節リウマチでは、RA患者由来の滑膜線維芽細胞におけるATXの発現の増加が示され、間葉系細胞(滑膜線維芽細胞を含む)におけるATX発現の消失により、関節リウマチのマウスモデルで症状が減弱した(Nikitopoulouらの文献、2012)。したがって、関節リウマチにおけるオートタキシンの役割が強く立証された。

【0018】

いくつかの証拠から、血管損傷及びアテローム性動脈硬化症におけるLPAの役割が示唆される。これらは、内皮バリア機能及び血管平滑筋細胞の表現型及び弱い血小板アゴニストとしてのLPAの作用の調節におけるLPAの役割に関連する。血小板は、主に十分なLPC量を提供することによる、いくつかの状況における血液循環中でのLPA産生の重要な関与体(participant)として認められている。血漿オートタキシンは、凝集時に血小板と会合し、動脈血栓に集中し、活性化血小板は、インテグリン依存的な様式で組換えオートタキシニンに結合するが、静止血小板はこれに結合しない。抗血小板抗体を用いたラットにおける血小板減少の実験的誘導は、血清中のLPAの産生を50%近く減少させ、これにより、血栓形成時のLPAの役割が示唆される。いくつかの例において、オートタキシンのトランスジェニック過剰発現は、マウスにおいて循環LPAレベルを上昇させ、出血性素因と血栓症の減弱とを誘導する。外因性LPAの血管内投与は、オートタキシン-Tgマウスで観察される出血時間延長を再現する。最後に、~50%の正常血漿LPAレベルを有するオートタキシン^{+/+}マウスは、血栓症になりやすい。

【0019】

血液凝固における役割に加えて、LPAは、特に、細胞移動刺激及び浸潤などの血管新生の重要な局面で、内皮単層透過性増加、及び内皮細胞に対して複数の効果を有する。さらに、LPAは、血管平滑筋細胞に対する移動及び収縮効果も発揮し:オートタキシン媒介性LPA産生及びその後のLPAシグナル伝達は、内皮細胞の移動及び浸潤を刺激し、並びに細胞外

10

20

30

40

50

マトリックス及び平滑筋細胞との接着性相互作用を調節することによって、血管成長に寄与する。例えば、同様の血管障害は、オートタキシン欠損マウス並びに細胞の移動及び接着に関与する遺伝子を欠くマウスで観察されている (Van Meeterenらの文献、2006)。したがって、オートタキシン阻害剤は、血管新生の調節異常が関係するいくつかの疾患において有益であり得る。

【0020】

LPAは、神経因性疼痛、並びにLPA1を介する脱髄及び疼痛関連タンパク質発現変化を誘導する (Inoueらの文献、2008)。ATXヘテロ接合ノックアウトマウスは、野生型マウスと比較して、神経損傷誘導性神経因性疼痛の約50%の回復を示す。リゾホスファチジルコリン (LPC)、別名、リゾ-レシチンは、神経因性疼痛を誘導することが知られている。LPC誘導性神経因性疼痛は、ATXヘテロ接合ノックアウトマウスで一部軽減されることが観察されている。これらの結果は、LPAがオートタキシンによって産生され、神経因性疼痛を引き起こすという考えを支持する (Lin M. E.の文献、2010)。

10

【0021】

オートタキシンは、代謝性疾患、特に、肥満及び糖尿病にも関係があるとされる (Federicoらの文献、2012)。いくつかの例において、オートタキシンは、脂肪細胞によって放出されるリゾPLD活性に関与しており、LPA依存的機構によって前脂肪細胞成長に対する傍分泌制御を発揮する。さらに、オートタキシンは、脂肪細胞分化の間及び遺伝性肥満において上方調節される。ある例において、オートタキシンmRNAは、db/dbマウス由来の脂肪細胞で上方調節され、オートタキシンの上方調節が、重度の2型糖尿病表現型及び脂肪細胞インスリン抵抗性に関連することが示唆される。いくつかの例において、脂肪細胞オートタキシンの上方調節は、ヒトの2型糖尿病と関連している (Ferryの文献、2003)。脂肪細胞とオートタキシン生物学との関係から、代謝性疾患の治療に対するオートタキシン阻害剤の使用が提案される。

20

【0022】

最後に、オートタキシン生物学と明確に関連する他の2つの状態は、胆汁鬱滞性掻痒症 (Kremerらの文献、2010) 及び眼圧の調節 (Iyerらの文献、2012) である。

【0023】

現在の治療は十分なものではなく、したがって、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療において有用なものとなり得るさらなる化合物を同定する必要性が残されている。したがって、本発明は、化合物、その製造方法、及び本発明の化合物を好適な医薬担体とともに含む医薬組成物を提供する。本発明はまた、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療のための医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

30

【発明の概要】

【0024】

(発明の概要)

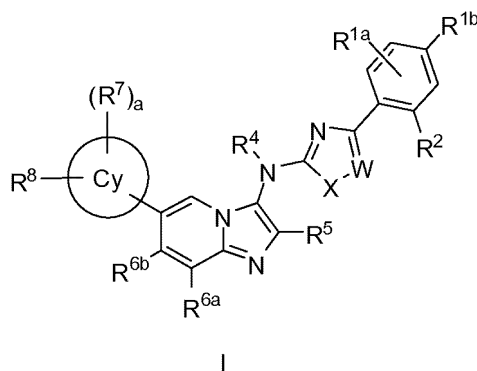
本発明は、新規化合物の同定、及びオートタキシンの阻害剤として作用するその能力、並びに該化合物が、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療に有用であり得るということに基づいている。本発明はまた、これらの化合物の製造方法、これらの化合物を含む医薬組成物、並びに本発明の化合物を投与することによる、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療方法を提供する。

40

【0025】

したがって、本発明の第一の態様において、式(I)を有する本発明の化合物が提供される：

【化 1】



10

(式中、

 R^{1a} は、H、ハロ、又は C_{1-4} アルキルであり； R^{1b} は：

- ハロ、

- C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるハロで任意に置換されている

)、又は

- C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは、1以上の独立に選択されるハロで任意に置換されている)

20

であり；

Xは、-S-、-O-、-N=CH-、-CH=N-、又は-CH=CH-であり；

Wは、N又は CR^3 であり、WがNであるとき、 R^2 は：

- H、

- -CN、

- ハロ、

- C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOHもしくはCNで任意に置換されている)、

30

- -C(=O)CH₃、- -C(=O)CF₃、- -C(=O)OCH₃、- -C(=O)NH₂、又は- -NHC(=O)CH₃

であるか、或いは

Wが CR^3 であるとき、 R^2 又は R^3 のうちの一方は：

- H、

- -CN、

- ハロ、

- C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOHもしくはCNで任意に置換されている)、

40

- -C(=O)CH₃、- -C(=O)CF₃、- -C(=O)OCH₃、- -C(=O)NH₂、又は- -NHC(=O)CH₃であり、もう一方は、H又は C_{1-4} アルキルであり； R^4 は C_{1-4} アルキルであり； R^5 は、1以上の独立に選択されるCN、OH、ハロ、又は-C(=O)NH₂で任意に置換された C_{1-4}

50

アルキルであり；

R^{6a} 又は R^{6b} のうちの一方は、H、 $-CH_3$ 、及びハロから選択され、もう一方はHであり；

Cyは：

- C_{4-10} シクロアルキル、
 - O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～10員単環式又は二環式ヘテロシクロアルキル、又は
 - 1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～7員ヘテロシクロアルケニル
 であり；

各々の R^7 は：

- OH、
 - オキソ、
 - ハロ、及び
 - C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOH又は C_{1-4} アルコキシで任意に置換されている)
 から独立に選択され；

下付き文字aは、0、1、又は2であり；

R^8 は、 $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$ であり、

ここで、

- L_1 は、存在しないか、又は $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^i$ 、 $-NR^hC(=O)-$ 、もしくは $-SO_2-$ であり；
 - W_1 は、 C_{1-4} アルキレンであり；
 - 下付き文字mは、0又は1であり；
 - L_2 は、存在しないか、又は $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(=O)NR^a-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-C(=O)NR^c-$ 、 $-NR^dC(=O)-$ 、 $-NR^jC(=O)O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^e-$ 、もしくは $-NR^fSO_2-$ であり；

- G_1 は、
 ・ H、
 ・ $-CN$ 、
 ・ C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択される $-CN$ 、OH、ハロ、もしくはフェニルで任意に置換されている)、
 ・ C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは、 $-NH_2$ で任意に置換されている)、
 ・ 1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロシクロアルケニル(該ヘテロシクロアルケニルは、1以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換されている)、
 ・ O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～10員単環式、二環式、もしくはスピロ環式ヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、1以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換されている)、又は
 ・ O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、1以上の独立に選択される R^{10} 基で任意に置換されている)
 であり、

各々の R^9 は、オキソ又は R^{10} であり；

各々の R^{10} は：

- $-OH$ 、
 - ハロ、
 - $-CN$ 、
 - C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOH、ハロ、もしくはフェニルで任意に置換されている)、
 - C_{1-4} アルコキシ、
 - C_{3-7} シクロアルキル、
 - フェニル、

10

20

30

40

50

- -SO₂CH₃、
- -C(=O)C₁₋₄ アルコキシ、
- -C(=O)C₁₋₄ アルキル、又は
- -NR^gC(=O)C₁₋₄ アルキル

であり;かつ

各々のR^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、及びR^jは、H及びC₁₋₄アルキルから独立に選択される)。

【0026】

一態様において、本発明の化合物は、オートタキシンの阻害剤である。さらに、本発明の化合物は、低いクリアランスを示すことができ、低い治療的用量レベルをもたらす可能性
10

【0027】

より特定の態様において、本発明の化合物は、インビボでIPF及び/又はCOPDに対して活性がある。

【0028】

特定の態様において、本発明の化合物は、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の予防及び/又は治療における使用のために提供される。

【0029】

さらなる態様において、本発明は、本発明の化合物、及び医薬担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。特定の態様において、該医薬組成物は、本発明の化合物と組み合わせて使用するのに好適なさらなる治療活性成分をさらに含むことができる。より特定の態様において、該さらなる治療活性成分は、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療のための薬剤である。
20

【0030】

さらに、本明細書に開示される医薬組成物及び治療方法において有用な本発明の化合物は、調製及び使用されるときに、医薬として許容し得るものである。

【0031】

本発明のさらなる態様において、本発明は、本明細書に記載されるものの中から選択される疾病、特に、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患に罹患している、哺乳動物、特にヒトを治療する方法であって、本明細書に記載される本発明の医薬組成物又は化合物の有効量を投与することを含む、方法である。
30

【0032】

本発明はまた、医薬において使用される、本発明の化合物、及び好適な医薬担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。特定の態様において、該医薬組成物は、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の予防及び/又は治療において使用する
40

【0033】

追加の態様において、本発明は、以後本明細書に開示される代表的な合成プロトコル及び経路を用いて、本発明の化合物を合成する方法を提供する。

【0034】

他の目的及び利点は、次の詳細な説明の考察から、当業者に明らかになるであろう。

【0035】

本発明の化合物が代謝されて、生体活性のある代謝体を生じることが認識されるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0036】

(発明の詳細な説明)

(定義)

以下の用語は、それとともに以下に提示された意味を有することが意図され、本発明の説明及び意図される範囲を理解する際に有用である。

【0037】

化合物、そのような化合物を含む医薬組成物、並びにそのような化合物及び組成物を使用する方法を含み得る、本発明を説明する場合、以下の用語は、存在するならば、別途指示されない限り、以下の意味を有する。本明細書に記載される場合、下記に定義された部分はいずれも、種々の置換基で置換され得ること、及びそれぞれの定義は、そのような置換部分を以下に示されるようなその範囲内に含むことが意図されることも理解されるべきである。別途明記されない限り、「置換された」という用語は、以下に示されるように定義されるものとする。「基」及び「ラジカル」という用語は、本明細書で使用される場合、互換的であるとみなすことができることがさらに理解されるべきである。

10

【0038】

「a」及び「an」という冠詞は、本明細書において、1つ又は複数の(すなわち、少なくとも1つの)該冠詞の文法上の対象を指すために使用することができる。例として、「類似体(an analogue)」は、1つの類似体又は複数の類似体を意味する。

【0039】

本明細書で使用されるように、「LPA」という用語は、膜由来生体活性脂質メディエーターのメンバーであるリゾホスファチジン酸に関するものであり、これには、スフィンゴシン-1-ホスフェート(S1P)、リゾホスファチジルコリン(LPC)、及びスフィンゴシルホスホリルコリン(SPC)がさらに含まれる。LPAは、自己分泌及び傍分泌の様式で、特定のGタンパク質共役型受容体(GPCR)、すなわち、LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆、LPA₇、LPA₈と相互作用して、細胞内シグナル伝達経路を活性化し、さらに、種々の生体応答を生じさせる。

20

【0040】

「アルキル」は、明示された数の炭素原子を有する直鎖又は分岐状脂肪族炭化水素を意味する。特定のアルキル基は、1~8個の炭素原子を有する。より特定のものは、1~6個の炭素原子を有する低級アルキルである。さらに特定の基は、1~4個の炭素原子を有する。例示的な直鎖基としては、メチル、エチル、n-プロピル、及びn-ブチルが挙げられる。分岐状とは、メチル、エチル、プロピル、又はブチルなどの1以上の低級アルキル基が、線状アルキル鎖に結合していることを意味し、例示的な分岐鎖基としては、イソプロピル、イソ-ブチル、t-ブチル、及びイソアミルが挙げられる。

30

【0041】

「アルコキシ」は、基-OR²⁶を指し、ここで、R²⁶は、明示された数の炭素原子を有するアルキルである。特定のアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、及び1,2-ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち、1~6個の炭素原子を有するものである。さらに特定のアルコキシ基は、1~4個の炭素原子を有する。

40

【0042】

「アルケレン」は、明示された数の炭素原子を有する、特に、1~6個の炭素原子、より特には、1~4個の炭素原子を有する二価アルケンラジカル基を指し、これは、直鎖又は分岐状であることができる。この用語は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂-CH₂-)、又は-C₂H₅(CH₃)-などの基によって例示される。

【0043】

「アルケニル」は、明示された数の炭素原子を有する一価のオレフィン性(不飽和)炭化水素基を指す。特定のアルケニルは、2~8個の炭素原子、より特には、2~6個の炭素原子を有し、これは、直鎖又は分岐状であることができ、少なくとも1つ、特に、1~2つのオレフィン性不飽和部位を有する。特定のアルケニル基としては、エテニル(-CH=CH₂)、n-

50

プロペニル($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、イソプロペニル($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)などが挙げられる。

【0044】

「アミノ」は、ラジカル- NH_2 を指す。

【0045】

「アリール」は、親芳香環系の単一の炭素原子から1つの水素原子を除去して誘導される一価芳香族炭化水素基を指す。特に、アリールは、明示された数の環原子を有する、単環式又は多環式の芳香環構造を指す。具体的には、この用語は、6~10個の環員を含む基を含む。アリール基が単環式環系である場合、それは優先的に6個の炭素原子を含有する。特に、アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられる。

10

【0046】

「シクロアルキル」は、明示された数の環原子を有する、単環式又は多環式の非芳香族ヒドロカルビル環構造を指す。シクロアルキルは、3~10個の炭素原子、特に、3~7個の炭素原子を有し得る。そのようなシクロアルキル基としては、例として、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、及びシクロヘプチルなどの単一の環構造が挙げられる。

【0047】

「シアノ」は、ラジカル-CNを指す。

【0048】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、及びヨード(I)を指す。特定のハロ基は、フルオロ又はクロロのどちらかである。

20

【0049】

「ヘテロ」は、化合物又は化合物上に存在する基を記載するために使用される場合、該化合物又は基中の1以上の炭素原子が、窒素、酸素、又は硫黄ヘテロ原子により置換されていることを意味する。ヘテロは、1~4個、特に、1~3個のヘテロ原子、より典型的には、1個又は2個のヘテロ原子、例えば、単一のヘテロ原子を有する上記のヒドロカルビル基、例えば、アルキル、例えば、ヘテロアルキル、シクロアルキル、例えば、ヘテロシクロアルキル、アリール、例えば、ヘテロアリールなどのいずれかに適用され得る。

【0050】

「ヘテロアリール」は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子並びに明示された数の環原子を含む、単環式又は多環式の芳香環構造を意味する。特に、該芳香環構造は、5~10個の環員を有し得る。ヘテロアリール基は、例えば、5員もしくは6員単環式環、又は縮合5及び6員環、もしくは2つの縮合6員環、もしくはさらなる例として、2つの縮合5員環から形成される二環式構造であることができる。各々の環は、窒素、硫黄、及び酸素から典型的に選択される最大4個のヘテロ原子を含有し得る。典型的には、ヘテロアリール環は、最大4個のヘテロ原子、より典型的には、最大3個のヘテロ原子、より一般的には、最大2個、例えば、単一のヘテロ原子を含有する。一実施態様において、ヘテロアリール環は、少なくとも1つの環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾールもしくはピリジンの場合のように、塩基性であることができるか、又はインドールもしくはピロール窒素の場合のように、本質的に非塩基性であることができる。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、5未満である。5員単環式ヘテロアリール基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ピラゾール、トリアゾール、及びテトラゾール基が挙げられるが、これらに限定されない。6員単環式ヘテロアリール基の例としては、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。別の5員環に縮合した5員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、イミダゾチアゾール及びイミダゾイミダゾールが挙げられるが、これらに限定されない。5員環に縮合した6員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイ

30

40

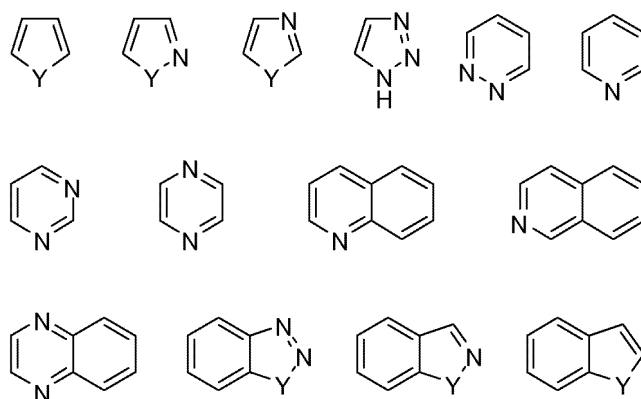
50

ミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、イソインドロン、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン(例えば、アデニン、グアニン)、インダゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、イミダゾピラジン、ピラゾロピリミジン、トリアゾロピリミジン、ベンゾジオキサール、及びピラゾロピリジン基が挙げられるが、これらに限定されない。2つの縮合6員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキサン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、及びプテリジン基が挙げられるが、これらに限定されない。特定のヘテロアリール基は、チオフエン、ピロール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、及びピラジンから誘導されたものである。

【0051】

代表的なヘテロアリールの例としては、以下のものが挙げられる：

【化2】

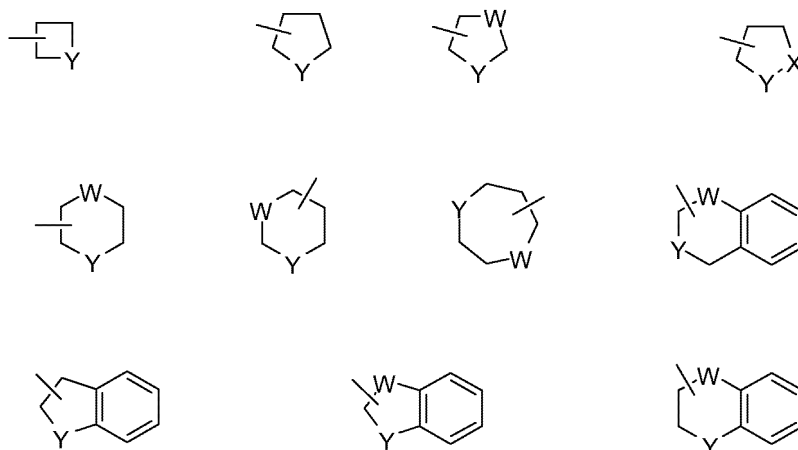


(ここで、各々のYは、>C(=O)、NH、O、及びSから選択される)。

【0052】

本明細書で使用されるように、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子並びに明示された数の環原子を含む、単環式又は多環式の安定な非芳香環構造を意味する。非芳香環構造は、4～10個の環員、特に、4～7個の環員を有し得る。縮合複素環式環系は、炭素環式環を含んでもよく、1つの複素環式環を含みさえすればよい。複素環式環の例としては、モルホリン、ピペリジン(例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、及び4-ピペリジニル)、ピロリジン(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、及び3-ピロリジニル)、ピロリドン、ピラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジオキサン、テトラヒドロピラン(例えば、4-テトラヒドロピラニル)、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、及びN-アルキルピペラジン、例えば、N-メチルピペラジンが挙げられるが、これらに限定されない。さらなる例としては、チオモルホリン並びにそのS-オキシド及びS,S-ジオキシド(特に、チオモルホリン)が挙げられる。またさらなる例としては、アゼチジン、ピペリドン、ピペラゾン、及びN-アルキルピペリジン、例えば、N-メチルピペリジンが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の特定の例は、以下の例示的な例に示されている：

【化 3】



10

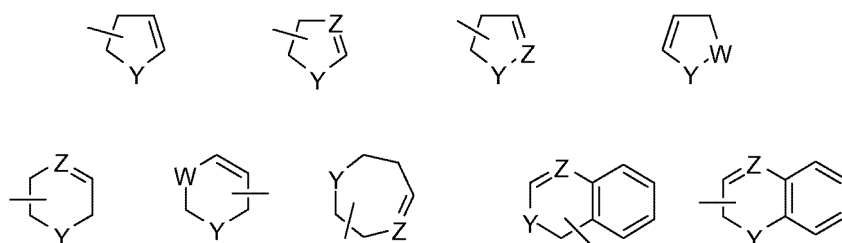
(ここで、各々のWは、CH₂、NH、O、及びSから選択され;かつ各々のYは、NH、O、C(=O)、S O₂、及びSから選択される)。

【0053】

本明細書で使用されるように、「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含む「ヘテロシクロアルキル」を意味する。ヘテロシクロアルケニル基の特定の例は、以下の例示的な例に示されている:

20

【化 4】



(ここで、各々のWは、CH₂、NH、O、及びSから選択され;各々のYは、NH、O、C(=O)、SO₂、及びSから選択され;かつ各々のZは、N又はCHから選択される)。

30

【0054】

「ヒドロキシル」は、ラジカル-OHを指す。

【0055】

「オキシ」は、ラジカル=Oを指す。

【0056】

「置換された」は、1以上の水素原子が、各々独立に、同じ又は異なる置換基(複数可)と置換されている基を指す。

【0057】

「スルホ」又は「スルホン酸」は、-SO₃Hなどのラジカルを指す。

40

【0058】

「チオール」は、基-SHを指す。

【0059】

本明細書で使用されるように、「1以上で置換された」という用語は、1~4個の置換基を指す。一実施態様において、この用語は、1~3個の置換基を指す。さらなる実施態様において、この用語は、1個又は2個の置換基を指す。またさらなる実施態様において、この用語は、1個の置換基を指す。

【0060】

「チオアルコキシ」は、基-SR²⁶を指し、ここで、R²⁶は、明示された数の炭素原子を有するアルキルである。特定のチオアルコキシ基は、チオメトキシ、チオエトキシ、n-チオ

50

プロポキシ、イソチオプロポキシ、n-チオブトキシ、tert-チオブトキシ、sec-チオブトキシ、n-チオペントキシ、n-チオヘキソキシ、及び1,2-ジメチルチオブトキシである。より特定のチオアルコキシ基は、低級チオアルコキシ、すなわち1~6個の炭素原子を有するものである。さらに特定のアルコキシ基は、1~4個の炭素原子を有する。

【0061】

有機合成の分野の当業者は、芳香族であるか、非芳香族であるかに関わらず、安定で、化学的に実現可能な複素環式環中のヘテロ原子の最大数が、環のサイズ、不飽和の度合い、及びヘテロ原子の原子価によって決定されることを認識しているであろう。一般に、複素環式環は、芳香族複素環が、化学的に実現可能でかつ安定である限り、1~4個のヘテロ原子を有し得る。

【0062】

「医薬として許容し得る」とは、動物、より特にはヒトでの使用について、連邦政府もしくは州政府の規制当局又は米国以外の国の対応する規制当局により承認されている又は承認され得ること、或いは米国薬局方又は他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。

【0063】

「医薬として許容し得る塩」は、医薬として許容し得るものであって、かつ親化合物の所望の薬理活性を保有する、本発明の化合物の塩を指す。特に、そのような塩は、無毒であり、無機又は有機の酸付加塩及び塩基付加塩であり得る。具体的に、そのような塩としては：(1)無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとともに形成されるか；又は有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフトレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビスクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などとともに形成される酸付加塩；或いは(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンにより置換されているか；又は有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどと配位するとき形成される塩が挙げられる。塩としては、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；及び化合物が塩基性官能基を含有する場合、無毒な有機酸又は無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などがさらに挙げられる。「医薬として許容し得るカチオン」という用語は、酸性官能基の許容し得るカチオン性対イオンを指す。そのようなカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される。

【0064】

「医薬として許容し得るビヒクル」は、それとともに本発明の化合物が投与される希釈剤、補助剤、賦形剤、又は担体を指す。

【0065】

「プロドラッグ」は、切断可能な基を有し、かつ加溶媒分解によるか又は生理的条件下で、インビボで医薬として活性がある本発明の化合物になる、本発明の化合物の誘導体を含む、化合物を指す。そのような例としては、コリンエステル誘導体及び同類のもの、N-アルキルモルホリンエステル及び同類のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0066】

「溶媒和物」は、溶媒と、通常、加溶媒分解反応によって関連している化合物の形態を

10

20

30

40

50

指す。この物理的関連には、水素結合が含まれる。従来の溶媒としては、水、エタノール、酢酸などが挙げられる。本発明の化合物は、例えば、結晶形態で調製することができ、溶媒和されたものであっても、水和されたものであってもよい。好適な溶媒和物には、医薬として許容し得る溶媒和物、例えば、水和物が含まれ、さらに、化学量論的溶媒和物と非化学量論的溶媒和物の両方が含まれる。ある例において、溶媒和物は、例えば、1以上の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子中に組み込まれている場合、分離することができる。「溶媒和物」は、溶液相と分離可能溶媒和物との両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノール和物、及びメタノール和物が挙げられる。

【0067】

「対象」には、ヒトが含まれる。「ヒト」、「患者」、及び「対象」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

10

【0068】

「有効量」は、疾患の治療のために対象に投与されたとき、そのような疾患の治療をもたらすのに十分である、本発明の化合物の量を意味する。「有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療されるべき対象の年齢、重量などによって異なり得る。

【0069】

「予防する」又は「予防」は、疾患又は障害を獲得又は発症するリスクを低下させること(すなわち、疾患の発症前に、疾患を引き起こす原因物質に暴露され又は疾患に罹る素因を有し得る対象において、疾患の臨床症状の少なくとも1つを発症させないこと)を指す。

20

【0070】

「予防(prophylaxis)」という用語は、「予防(prevention)」に関連し、その目的が、疾患を治療し又は治癒させることなく、疾患を予防することである対策又は処置を指す。予防対策の非限定的な例としては、ワクチンの投与;例えば、動けないことが原因で血栓症のリスクがある入院患者への低分子量ヘパリンの投与;及びマラリアが風土病であるか、又はマラリアに罹るリスクが高い地理的地域への訪問に先立つ抗マラリア剤、例えば、クロロキンの投与を挙げることができる。

【0071】

任意の疾患もしくは障害を「治療する」又は任意の疾患もしくは障害の「治療」は、一実施態様において、疾患又は障害を改善させること(すなわち、疾患を止めること、又はその臨床症状のうちの少なくとも1つの徴候、範囲、もしくは重症度を低下させること)を指す。別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、対象によって認識されることができない、少なくとも1つの物理的パラメータを改善させることを指す。また別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、疾患又は障害を、物理的に調節すること(例えば、認識可能な症状の安定化)、生理的に調節すること(例えば、物理的パラメータの安定化)、又はその両方のいずれかを指す。さらなる実施態様において、「治療する」又は「治療」は、疾患の進行を遅らせることに関する。

30

【0072】

本明細書で使用されるように、「線維症」という用語は、細胞外マトリックスの過度の産生、沈着、及び収縮による過度の癒痕化を特徴とし、細胞及び/もしくはフィブロネクチン及び/もしくはコラーゲンの異常な蓄積並びに/又は線維芽細胞動員の増加と関連し、限定されないが、心臓、腎臓、肝臓、関節、肺、胸膜組織、腹膜組織、皮膚、角膜、網膜、筋骨格、及び消化管などの個々の器官又は組織の線維症を含む疾患である疾患を指す。特に、線維症という用語は、特発性肺線維症(IPF);嚢胞性線維症、医原性薬物誘導性線維症、職業誘導型線維症及び/もしくは環境誘導型線維症を含む様々な病因の他のびまん性実質性肺疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原血管病、肺胞タンパク症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンズキー・ブドウラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積症、家族性間質性肺疾患);放射線誘導性線維症;慢性閉塞性肺疾患(COPD);強皮症;ブレオマイシン誘導性肺線維症;慢性喘息;珪肺症;アスベスト誘導性肺線維症;急性呼吸窮迫症候群(ARDS);腎線維症;尿細

40

50

管間質線維症;糸球体腎炎;巣状分節状糸球体硬化症; IgA腎症;高血圧;アルポート;腸線維症;肝線維症;肝硬変;アルコール誘導性肝線維症;毒物/薬物誘導性肝線維症;ヘモクロマトーシス;非アルコール性脂肪性肝炎(NASH);胆管損傷;原発性胆汁性肝硬変;感染誘導性肝線維症;ウイルス誘導性肝線維症;及び自己免疫性肝炎;角膜瘢痕化;肥厚性瘢痕化;デュピュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症;皮膚強皮症;全身性硬化症、脊髄損傷/線維症;骨髄線維症;血管再狭窄;アテローム性動脈硬化症;動脈硬化症;ウェゲナー肉芽腫症;ペイロニー病、又は慢性リンパ球性白血病を指す。より特に、「線維症」という用語は、特発性肺線維症(IPF)を指す。

【0073】

本明細書で使用されるように、「増殖性疾患」という用語は、癌(例えば、子宮平滑筋肉腫もしくは前立腺癌)、骨髄増殖性障害(例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、及び骨髄線維症)、白血病(例えば、急性骨髄性白血病、急性及び慢性リンパ芽球性白血病)、多発性骨髄腫、乾癬、再狭窄、強皮症、又は線維症などの疾病を指す。特に、この用語は、癌、白血病、多発性骨髄腫、及び乾癬を指す。

【0074】

本明細書で使用されるように、「癌」という用語は、皮膚における、又は例えば、限定されないが、乳房、前立腺、肺、腎臓、脾臓、胃、もしくは腸などの身体器官における細胞の悪性又は良性増殖を指す。癌は、隣接組織に浸潤し、遠隔器官、例えば、骨、肝臓、肺、又は脳に拡大(転移)する傾向がある。本明細書で使用されるように、癌という用語は、転移性腫瘍細胞型(例えば、限定されないが、黒色腫、リンパ腫、白血病、線維肉腫、横紋筋肉腫、及び肥満細胞腫)と組織癌型(例えば、限定されないが、結腸直腸癌、前立腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌、乳癌、脾癌、膀胱癌、腎臓癌、胃癌、膠芽腫、原発性肝癌、卵巣癌、前立腺癌、並びに子宮平滑筋肉腫)の両方を含む。特に、「癌」という用語は、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星細胞腫、非定型奇形腫瘍/横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉腫及び悪性線維性組織球腫)、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳脊髄腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、子宮頸癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣芽細胞腫、上衣腫、食道癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、眼癌、網膜芽腫、胆嚢癌、胃(gastric)(胃(stomach))癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、消化管間質細胞腫瘍、胚細胞腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞(肝臓)癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内メラノーマ、島細胞腫瘍(内分泌臓器)、カボジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増加症、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、肝臓癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、パーキットリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、黒色腫、中皮腫、口腔癌、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、鼻咽頭癌(asopharyngeal)、神経芽腫、非小細胞肺癌、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、脾癌、乳頭腫症、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、中等度分化型の松果体実質腫瘍、松果体芽腫及びテント上未分化神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物/多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞(腎臓)癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、肉腫、カボジ、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮細胞癌、胃(stomach)(胃(gastric))癌、テント上未分化神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、並びにウィルムス腫瘍を指す。

【0075】

本明細書で使用されるように、「白血病」という用語は、血液及び造血器官の腫瘍性疾患を指す。そのような疾患は、宿主を極めて感染及び出血しやすい状態にする骨髄及び免

10

20

30

40

50

疫系の機能障害を引き起こし得る。特に、白血病という用語は、急性骨髄性白血病(AML)及び急性リンパ芽球性白血病(ALL)及び慢性リンパ芽球性白血病(CLL)を指す。

【0076】

本明細書で使用されるように、「炎症性疾患」という用語は、関節リウマチ、変形性関節症、若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息、鼻炎)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)、内毒素誘発性疾患状態(例えば、バイパス手術後の合併症、又は例えば、慢性心不全の一因となる慢性内毒素状態)、及び軟骨、例えば、関節の軟骨を侵す関連疾患を含む疾患群を指す。特に、この用語は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、並びに炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)を指す。より特に、この用語は、関節リウマチ及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)を指す。

10

【0077】

本明細書で使用されるように、「自己免疫疾患」という用語は、COPDなどの状態を含む閉塞性気道疾患、喘息(例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、小児喘息)、特に、慢性又は難治性喘息(例えば、遅発型喘息及び気道過剰応答)、気管支喘息を含む気管支炎、全身エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス(erythrematosis)、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病及びそれに伴う合併症、アトピー性湿疹(アトピー性皮膚炎)、甲状腺炎(橋本甲状腺炎及び自己免疫甲状腺炎)、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹様皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、並びに筋萎縮性側索硬化症を含む疾患群を指す。特に、この用語は、COPD、喘息、全身エリテマトーデス、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患を指す。

20

【0078】

本明細書で使用されるように、「呼吸器疾患」という用語は、呼吸に關与する器官、例えば、鼻、喉、咽頭、耳管、気管、気管支、肺、関連する筋肉(例えば、隔膜及び肋間筋)、並びに神経を冒す疾患を指す。特に、呼吸器疾患の例としては、喘息、成人呼吸窮迫症候群及びアレルギー性(外因性)喘息、非アレルギー性(内因性)喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床的喘息、夜間喘息、アレルギー誘導性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘導性喘息、等炭酸ガス性過換気、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、職業性喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎又は肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、間質性肺線維症及び/又は気道炎症、嚢胞性線維症、並びに低酸素症が挙げられる。

30

【0079】

本明細書で使用されるように、「アレルギー」という用語は、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息、鼻炎)、副鼻腔炎、湿疹及び蕁麻疹、並びに食物アレルギー又は昆虫毒に対するアレルギーを含む、免疫系の過敏性障害を特徴とする疾患群を指す。

【0080】

本明細書で使用されるように、本明細書で使用される「喘息」という用語は、原因のいかなを問わない(内因性、外因性、又は両方;アレルギー性又は非アレルギー性)、気道狭窄に伴う肺気流の変化を特徴とする任意の肺の障害を指す。喘息という用語は、原因を示す1以上の形容詞とともに使用されてもよい。

40

【0081】

本明細書で使用されるように、「心血管疾患」という用語は、心臓又は血管又は両方を冒す疾患を指す。特に、心血管疾患としては、不整脈(心房性又は心室性又は両方);アテローム性動脈硬化症及びその後遺症;アンギナ;心律動障害;心筋虚血;心筋梗塞;心臓又は血管動脈瘤;血管炎、卒中;四肢、器官、又は組織の末梢性閉塞性動脈疾患;脳、心臓、腎臓、又は他の器官もしくは組織の虚血後の再灌流傷害;内毒素性ショック、手術ショック、又は外傷性ショック;高血圧、心臓弁膜症、心不全、異常血圧、血管収縮(片頭痛を伴うものを含む);血管異常、炎症、単一の器官又は組織に限定される機能不全が挙げられる。

50

【0082】

本明細書で使用されるように、「神経変性疾患」という用語は、神経系の罹患した中枢又は末梢構造の萎縮と関連する障害を指す。特に、「神経変性疾患」という用語は、アルツハイマー病及び他の認知症、退行性神経疾患、脳炎、てんかん、遺伝的脳障害、頭部及び脳の先天性異常、水頭症、卒中、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS又はルーゲーリック病)、ハンチントン病、並びにプリオン病などの疾患を指す。

【0083】

本明細書で使用されるように、「皮膚科的障害」という用語は、皮膚障害を指す。特に、皮膚障害としては、皮膚の増殖性又は炎症性障害、例えば、アトピー性皮膚炎、水疱症、膠原病、乾癬、乾癬性病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、掻痒症、蕁麻疹、酒さ、強皮症、創傷治癒、瘢痕化、肥厚性瘢痕化、ケロイド、川崎病、酒さ、シェーグレン・ラルソン症候群(Sjogren-Larsson Syndrome)、又は蕁麻疹が挙げられる。

10

【0084】

本明細書で使用されるように、「異常な血管新生に関連する疾患」という用語は、血管新生を媒介する過程の異常調節によって引き起こされる疾患を指す。特に、異常な血管新生に関連する疾患は、アテローム性動脈硬化症、高血圧、腫瘍増殖、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性症、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、及び糖尿病性網膜症を指す。

【0085】

「本発明の化合物」、及び等価な表現は、本明細書に記載される式(複数可)の化合物を包含することを意味し、文脈上許容される場合、その表現には、医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物、例えば、水和物、並びに医薬として許容し得る塩の溶媒和物が含まれる。同様に、中間体への言及は、文脈上許容される場合、それら自体が特許請求されているかどうかに関わらず、それらの塩、及び溶媒和物を包含することを意味する。

20

【0086】

本明細書において範囲が言及される場合(例えば、限定するものではないが、 C_{1-8} アルキル)、範囲の引用は、該範囲の各々のメンバーの表示とみなされるべきである。

【0087】

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸及び酸誘導体形態の両方で活性を有するが、酸感受性形態は、多くの場合、哺乳動物での溶解性、組織適合性、又は遅延放出という利点を提供する(Bundgaard, Hの文献、1985)。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応により調製されるエステル、又は親酸化合物と置換もしくは非置換アミンとの反応により調製されるアミド、又は酸無水物、又は混合無水物などが含まれる。本発明の化合物上の酸性基ペンダントから誘導される単純な脂肪族又は芳香族エステル、アミド、及び無水物は、特に有用なプロドラッグである。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステル又は((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。特定のそのようなプロドラッグは、本発明の化合物の C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{6-10} で任意に置換されたアリール、及び(C_{6-10} アリール)-(C_{1-4} アルキル)エステルである。

30

【0088】

本明細書で使用されるように、「同位体変種」という用語は、そのような化合物を構成する原子のうちの1つ又は複数において非天然の同位体比率を含有する化合物を指す。例えば、化合物の「同位体変種」は、例えば、重水素(2H 又は D)、炭素-13(^{13}C)、窒素-15(^{15}N)、又は同類のものなどの1以上の非放射性同位体を含有することができる。そのような同位体置換が行なわれる化合物において、以下の原子は、存在する場合、例えば、任意の水素が $^2H/D$ となり得、任意の炭素が ^{13}C となり得、又は任意の窒素が ^{15}N となり得るように、異なり得るといふこと、並びにそのような原子の存在及び配置は当業者の能力の範囲内で決定され得るといふことが理解されるであろう。同様に、本発明は、例えば、得られる化合物を薬物及び/又は基質の組織分布研究に使用することができる場合、放射性同位体を用いた同位体変種の調製を含むことができる。放射性同位体トリチウム、すなわち 3H 、及び炭素-14、すなわち ^{14}C は、それらの取込みが容易であり、かつ検出手段が整っている

40

50

ことを考慮すると、本目的に特に有用である。さらに、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などの陽電子放出同位体で置換されており、かつ陽電子放出断層撮影(PET)研究において基質受容体占有率を調べるのに有用である化合物を調製することができる。

【0089】

本明細書に提供される化合物の全ての同位体変種は、放射性であるかどうかに関わらず、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0090】

同じ分子式を有するが、その原子の結合の性質もしくは配列、又はその原子の空間内の配置が異なる化合物が「異性体」と称されることも理解されるべきである。その原子の空間内での配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。

10

【0091】

互いの鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と称され、互いの重ね合わせることでできない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と称される。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、それが4つの異なる基に結合している場合、エナンチオマー対が可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、カーン及びプレログ(Cahn and Prelog)のR-及びS-順位則によって記述されるか、又は分子が偏光面を回転させる様式によって記述され、右旋性もしくは左旋性として(すなわち、それぞれ(+)又は(-)-異性体として)明示される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、又はその混合物としてのいずれかで存在することができる。同じ比率のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

20

【0092】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換的形態であり、かつ水素原子及び電子の置換の点で異なる、化合物を指す。したがって、2つの構造は、電子及び原子(通常、H)の移動を介して平衡となり得る。例えば、エノールとケトン、酸又は塩基のいずれかによる処理により速やかに相互変換されるので、互変異性体である。互変異性の別の例は、フェニルニトロメタンのアシ-(aci-)及びニトロ-形態であり、これらは酸又は塩基による処理により同様に形成される。

【0093】

互変異性形態は、対象となる化合物の最適な化学反応性及び生体活性の実現に関連し得る。

30

【0094】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を有することができ;したがって、そのような化合物は、個々の(R)-もしくは(S)-立体異性体として、又はそれらの混合物として生成されることができる。

【0095】

別途示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の記載又は命名は、個々のエナンチオマーと、ラセミ体かそうでないかは別にして、その混合物の両方を含むことが意図される。立体化学の決定及び立体異性体の分離のための方法は、当技術分野において周知である。

【0096】

本発明の化合物が代謝されて、生体活性のある代謝体を生じることが認識されるであろう。

40

【0097】

(本発明)

本発明は、新規化合物の同定、及びオートタキシンの阻害剤として作用するその能力、並びに該化合物が、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療に有用であり得るということに基づいている。

【0098】

本発明はまた、これらの化合物の製造方法、これらの化合物を含む医薬組成物、並びに

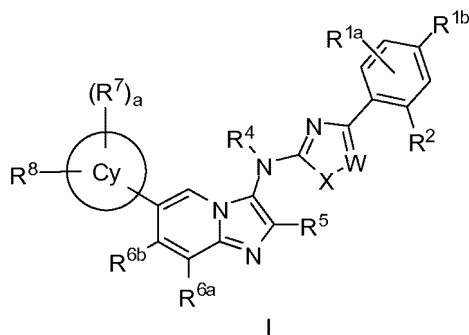
50

本発明の化合物を投与することによる、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療方法を提供する。

【 0 0 9 9 】

したがって、本発明の第一の態様において、式(I)を有する本発明の化合物が提供される：

【 化 5 】



10

(式中、

R^{1a} は、H、ハロ、又は C_{1-4} アルキルであり；

R^{1b} は：

- ハロ、

- C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるハロで任意に置換されている

)、又は

- C_{1-4} アルコキシ(該アルコキシは、1以上の独立に選択されるハロで任意に置換されている)

であり；

Xは、-S-、-O-、-N=CH-、-CH=N-、又は-CH=CH-であり；

Wは、N又は CR^3 であり、

WがNであるとき、 R^2 は：

- H、

- -CN、

- ハロ、

- C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOHもしくはCNで任意に置換されている)、

- -C(=O)CH₃、

- -C(=O)CF₃、

- -C(=O)OCH₃、

- -C(=O)NH₂、又は

- -NHC(=O)CH₃

であるか、或いは

Wが CR^3 であるとき、 R^2 又は R^3 のうちの一方は：

- H、

- -CN、

- ハロ、

- C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOHもしくはCNで任意に置換されている)

- -C(=O)CH₃、

- -C(=O)CF₃、

- -C(=O)OCH₃、

- -C(=O)NH₂、又は

20

30

40

50

- -NHC(=O)CH_3
- であり、もう一方は、H又は C_{1-4} アルキルであり；
- R^4 は C_{1-4} アルキルであり；
- R^5 は、1以上の独立に選択されるCN、OH、ハロ、又は -C(=O)NH_2 で任意に置換された C_{1-4} アルキルであり；
- R^{6a} 又は R^{6b} のうちの一方は、H、 -CH_3 、及びハロから選択され、もう一方はHであり；
- Cyは：
 - C_{4-10} シクロアルキル、
 - O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～10員単環式又は二環式ヘテロシクロアルキル、又は
 - 1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～7員ヘテロシクロアルケニル
- であり；
- 各々の R^7 は：
 - OH、
 - オキソ、
 - ハロ、及び
 - C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOH又は C_{1-4} アルコキシで任意に置換されている)
- から独立に選択され；
- 下付き文字aは、0、1、又は2であり；
- R^8 は、 $\text{-(L}_1\text{-W}_1\text{)}_m\text{-L}_2\text{-G}_1$ であり、
- ここで、
 - L_1 は、存在しないか、又は -O- 、 -C(=O)- 、 -NR^i 、 $\text{-NR}^h\text{C(=O)-}$ 、もしくは $\text{-SO}_2\text{-}$ であり；
 - W_1 は、 C_{1-4} アルキレンであり；
 - 下付き文字mは、0又は1であり；
 - L_2 は、存在しないか、又は -O- 、 -C(=O)- 、 -C(=O)O- 、 -OC(=O)- 、 -C(=O)-C(=O)- 、 $\text{-C(=O)-C(=O)NR}^a\text{-}$ 、 $\text{-NR}^b\text{-}$ 、 $\text{-C(=O)NR}^c\text{-}$ 、 $\text{-NR}^d\text{C(=O)-}$ 、 $\text{-NR}^j\text{C(=O)O-}$ 、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-SO}_2\text{NR}^e\text{-}$ 、もしくは $\text{-NR}^f\text{SO}_2\text{-}$ であり；
 - G_1 は、
 - ・ H、
 - ・ -CN 、
 - ・ C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択される -CN 、OH、ハロ、もしくはフェニルで任意に置換されている)、
 - ・ C_{3-7} シクロアルキル(該シクロアルキルは、 -NH_2 で任意に置換されている)、
 - ・ 1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロシクロアルケニル(該ヘテロシクロアルケニルは、1以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換されている)、
 - ・ O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～10員単環式、二環式、もしくはスピロ環式ヘテロシクロアルキル(該ヘテロシクロアルキルは、1以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換されている)、又は
 - ・ O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、1以上の独立に選択される R^{10} 基で任意に置換されている)
- であり；
- 各々の R^9 は、オキソ又は R^{10} であり
- 各々の R^{10} は：
 - OH、
 - ハロ、
 - -CN 、
 - C_{1-4} アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOH、ハロ、又はフェニルで任

10

20

30

40

50

意に置換されている)、

- C_{1-4} アルコキシ、
- C_{3-7} シクロアルキル、
- フェニル、
- $-SO_2CH_3$ 、
- $-C(=O)C_{1-4}$ アルコキシ、
- $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、又は
- $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ アルキル

であり;かつ

各々の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、及び R^j は、H 及び C_{1-4} アルキルから独立に選択される)。

10

【0100】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、 R^{1a} はHである。

【0101】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、 R^{1a} は、ハロである。特定の実施態様において、 R^{1a} は、F、Cl、又はBrである。より特定の実施態様において、 R^{1a} は、F 又は Cl である。最も特定の実施態様において、 R^{1a} はF である。

【0102】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、 R^{1a} は、 C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{1a} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{1a} は、 $-CH_3$ 又は $-CH_2-CH_3$ である。

20

【0103】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、 R^{1b} は、ハロである。特定の実施態様において、 R^{1b} は、F、Cl、又はBrである。より特定の実施態様において、 R^{1b} は、F 又は Cl である。最も特定の実施態様において、 R^{1b} はF である。

【0104】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、 R^{1b} は、 C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{1b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{1b} は、 $-CH_3$ 又は $-CH_2-CH_3$ である。

30

【0105】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、 R^{1b} は、1以上の独立に選択されるハロで置換された C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{1b} は、 $-CF_3$ 又は $-CH_2-CF_3$ である。より特定の実施態様において、 R^{1b} は、 $-CF_3$ である。

【0106】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、 R^{1b} は、 C_{1-4} アルコキシである。特定の実施態様において、 R^{1b} は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 、 $-OCH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{1b} は、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2-CH_3$ である。最も特定の実施態様において、 R^{1b} は、 $-OCH_3$ である。

40

【0107】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、 R^{1b} は、1以上の独立に選択されるハロで置換された C_{1-4} アルコキシである。より特定の実施態様において、 R^{1b} は、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2-CHF_2$ 、又は $-OCH_2-CF_3$ である。最も特定の実施態様において、 R^{1b} は、 $-OCF_3$ である。

【0108】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、X は、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、又は $-CH=CH-$ である。特定の実施態様において、X は、 $-S-$ 又は $-O-$ である。別の特定の実施態様において、X は、 $-N=CH-$ である。

【0109】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、W はN であり、R

50

²は、先に定義されている通りである。特定の実施態様において、 R^2 は、H、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)CF₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、又は-NHC(=O)CH₃である。より特定の実施態様において、 R^2 は、-CNである。

【0110】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、WはNであり、 R^2 は、先に定義されている通りである。特定の実施態様において、 R^2 は、ハ口である。より特定の実施態様において、 R^2 は、F、Cl、又はBrである。最も特定の実施態様において、 R^2 は、F又はClである。

【0111】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、WはNであり、 R^2 は、先に定義されている通りである。特定の実施態様において、 R^2 は、C₁₋₄アルキルである。別の特定の実施態様において、 R^2 は、1以上の独立に選択されるOH及びCNで置換されたC₁₋₄アルキルである。また別の特定の実施態様において、 R^2 は、1つのOH又はCNで置換されたC₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、 R^2 は、-CH₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-OH、又は-CH₂-CNである。最も特定の実施態様において、 R^2 は、-CH₂-OH又は-CH₂-CNである。

【0112】

別の実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、WはCR³であり、 R^2 及び R^3 は、先に定義されている通りである。特定の実施態様において、 R^2 は、H、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)CF₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、又は-NHC(=O)CH₃であり、 R^3 は、H又はC₁₋₄アルキルである。別の特定の実施態様において、 R^2 は、H又はC₁₋₄アルキルであり、 R^3 は、H、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)CF₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、又は-NHC(=O)CH₃である。より特定の実施態様において、 R^2 は、H、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)CF₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、又は-NHC(=O)CH₃であり、 R^3 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃である。別のより特定の実施態様において、 R^2 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃であり、 R^3 は、H、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)CF₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、又は-NHC(=O)CH₃である。最も特定の実施態様において、 R^2 は、-CNであり、 R^3 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃である。別の最も特定の実施態様において、 R^2 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃であり、 R^3 は、-CNである。

【0113】

別の実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、WはCR³であり、 R^2 及び R^3 は、先に定義されている通りである。特定の実施態様において、 R^2 は、ハ口であり、 R^3 は、H又はC₁₋₄アルキルである。別の特定の実施態様において、 R^2 は、H又はC₁₋₄アルキルであり、 R^3 は、ハ口である。より特定の実施態様において、 R^2 は、F、Cl、又はBrであり、 R^3 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃である。別のより特定の実施態様において、 R^2 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃であり、 R^3 は、F、Cl、又はBrである。最も特定の実施態様において、 R^2 は、F又はClであり、 R^3 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃である。別の最も特定の実施態様において、 R^2 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃であり、 R^3 は、F又はClである。

【0114】

別の実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、WはCR³であり、 R^2 及び R^3 は、先に定義されている通りである。特定の実施態様において、 R^2 はC₁₋₄アルキルであり、 R^3 は、H又はC₁₋₄アルキルである。別の特定の実施態様において、 R^2 は、H又はC₁₋₄アルキルであり、 R^3 はC₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、 R^2 は、-CH₃又は-CH₂-CH₃であり、 R^3 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃である。別のより特定の実施態様において、 R^2 は、H、-CH₃、又は-CH₂-CH₃であり、 R^3 は、-CH₃又は-CH₂-CH₃である。

【0115】

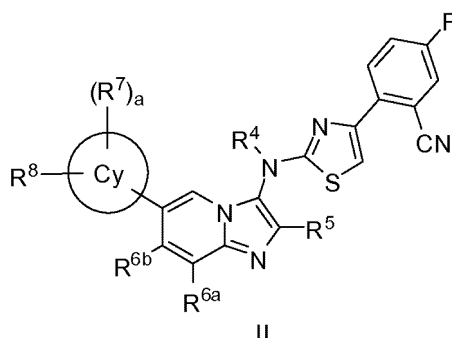
別の実施態様において、本発明の化合物は、式Iによるものであり、式中、WはCR³であり、 R^2 及び R^3 は、先に定義されている通りである。特定の実施態様において、 R^2 は、OH又はCNで置換されたC₁₋₄アルキルであり、 R^3 は、H又はC₁₋₄アルキルである。別の特定の実施態様において、 R^2 は、H又はC₁₋₄アルキルであり、 R^3 は、OH又はCNで置換されたC₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、 R^2 は、-CH₂-OH又は-CH₂-CNであり、 R^3 は、

H、 $-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ である。別のより特定の実施態様において、 R^2 は、H、 $-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CN}$ である。

【0116】

一実施態様において、本発明の化合物は、式IIによるものであり：

【化6】



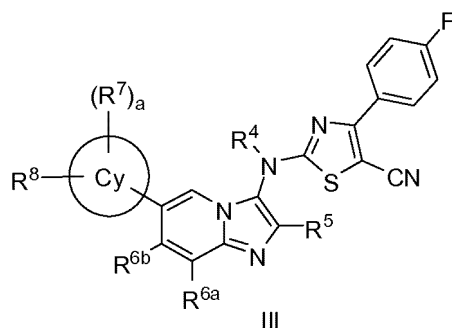
10

式中、下付き文字a、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、及び R^8 は、上記の通りである。

【0117】

別の実施態様において、本発明の化合物は、式IIIによるものであり：

【化7】



20

式中、下付き文字a、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、及び R^8 は、上記の通りである。

【0118】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、 R^4 は C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 R^4 は、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ である。より特定の実施態様において、 R^4 は、 $-\text{CH}_3$ である。

【0119】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、 R^5 は C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 R^5 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ である。より特定の実施態様において、 R^5 は、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ である。最も特定の実施態様において、 R^5 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ である。

40

【0120】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、 R^5 は、1以上の独立に選択されるCN、OH、ハロ、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ で置換された C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 R^5 は、CN、OH、ハロ、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ で置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^5 は、その各々が1つのCN、OH、ハロ、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ で置換されている、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。別のより特定の実施態様において、 R^5 は、その各々が1つの $-\text{CN}$ 、OH、F、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ で置換されている、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。最も特定の実施態様において、 R^5 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ である。

50

【0121】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、Cyは、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施態様において、Cyは、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。より特定の実施態様において、Cyは、シクロヘキシルである。

【0122】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、Cyは、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~10員単環式又は二環式ヘテロシクロアルキルである。特定の実施態様において、Cyは、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルである。より特定の実施態様において、Cyは、ピペリジニルである。別のより特定の実施態様において、Cyは、ピペラジニルである。

10

【0123】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、Cyは、1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~7員ヘテロシクロアルケニルである。特定の実施態様において、Cyは、ジヒドロフラニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、又はジヒドロチオピラニルである。より特定の実施態様において、Cyは、ジヒドロオキサゾリルである。

20

【0124】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、下付き文字aは、1又は2であり、 R^7 は、OH、オキソ、又はハロである。特定の実施態様において、 R^7 は、OH、オキソ、F、又はClである。

【0125】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、下付き文字aは、1又は2であり、 R^7 は C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 R^7 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^7 は、 $-CH_3$ である。

【0126】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、下付き文字aは、1又は2であり、 R^7 は、OH又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 R^7 は、その各々がOH又は C_{1-4} アルコキシで置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^7 は、 $-CH_2-OH$ 又は $-CH_2-OCH_3$ である。

30

【0127】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I、II、又はIIIによるものであり、式中、下付き文字aは0である。

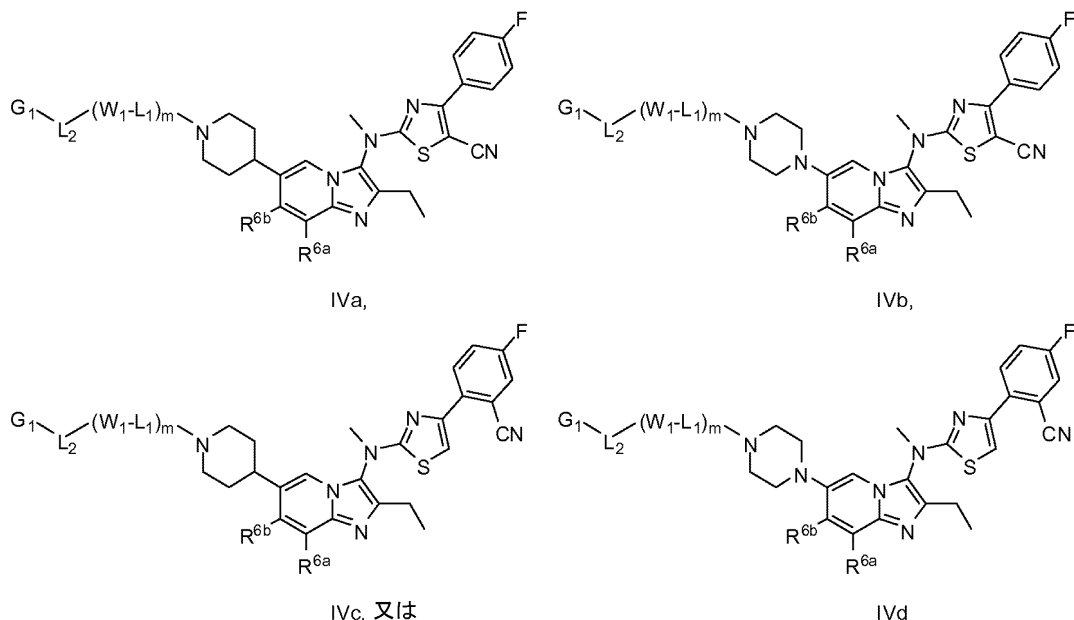
【0128】

一実施態様において、本発明の化合物は、式IVa、IVb、IVc、又はIVdによるものであり

40

:

【化 8】



式中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 L_1 、 W_1 、 L_2 、 G_1 、及び下付き文字 m は、先に記載されている通りである

20

【0129】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、下付き文字 m は1であり、 L_1 は存在しない。

【0130】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、下付き文字 m は1であり、 L_1 は、 $-NR^i-$ であり、 R^i は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^i はHである。別の特定の実施態様において、 R^i は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0131】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、下付き文字 m は1であり、 L_1 は、 $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})-$ であり、 R^h は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^h はHである。別の特定の実施態様において、 R^h は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

30

【0132】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、下付き文字 m は1であり、 L_1 は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 又は $-\text{SO}_2-$ である。

【0133】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、下付き文字 m は1であり、 W_1 は、 C_1-4 アルキレンである。特定の実施態様において、 W_1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ である。より特定の実施態様において、 W_1 は、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ である。

40

【0134】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、下付き文字 m は0である。

【0135】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は存在しない。

【0136】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は、 $-\text{O}$

50

-である。

【0137】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(=O)-$ 、又は $-SO_2-$ である。

【0138】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は、 $-C(=O)-C(=O)NR^a-$ であり、 R^a は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^a はHである。別の特定の実施態様において、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0139】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は、 $-NR^b-$ であり、 R^b は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^b はHである。別の特定の実施態様において、 R^b は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0140】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は、 $-C(=O)NR^c-$ であり、 R^c は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^c はHである。別の特定の実施態様において、 R^c は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0141】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は、 $-NR^dC(=O)-$ であり、 R^d は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^d はHである。別の特定の実施態様において、 R^d は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0142】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は、 $-NR^jC(=O)O-$ であり、 R^j は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^j はHである。別の特定の実施態様において、 R^j は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0143】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は、 $-SO_2NR^e-$ であり、 R^e は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^e はHである。別の特定の実施態様において、 R^e は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0144】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 L_2 は、 $-NR^fSO_2-$ であり、 R^f は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^f はHである。別の特定の実施態様において、 R^f は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0145】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、H又はCNである。

【0146】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 G_1 は、 $-CH_3$ 又は $-CH_2-CH_3$ である。

【0147】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、又はフェニルで置換された C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 G_1 は、その各々が $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、又はフェニルで置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 G_1 は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-Cl$ 、 $-CH_2-CN$ 、 $-CH_2-OH$ 、又は $-CH_2-Ph$ である。

【0148】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、 C_3 .. C_7 シクロアルキルである。特定の実施態様において、 G_1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、又はシクロヘキシルである。

10

20

30

40

50

【0149】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、-N H_2 で置換された C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 G_1 は、その各々が-NH $_2$ で置換されている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、又はシクロヘキシルである。

【0150】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロシクロアルケニルである。特定の実施態様において、 G_1 は、ジヒドロフラニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラニル、又はジヒドロチオピラニルである。

10

【0151】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、1以上の独立に選択される R^9 で置換された、5～6員ヘテロシクロアルケニルであり、 R^9 は、先に定義されている通りである。別の実施態様において、 G_1 は、1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、1個又は2個の独立に選択される R^9 で置換された、5～6員ヘテロシクロアルケニルであり、 R^9 は、先に定義されている通りである。特定の実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 で置換されている、ジヒドロフラニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラニル、又はジヒドロチオピラニルであり、 R^9 は、先に定義されている通りである。

20

【0152】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～10員単環式、二環式、又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルである。特定の実施態様において、 G_1 は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンである。

【0153】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、1以上の独立に選択される R^9 で置換された、4～10員単環式、二環式、又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は、先に定義されている通りである。別の実施態様において、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、1個又は2個の独立に選択される R^9 で置換された、4～10員単環式、二環式、又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は、先に定義されている通りである。特定の実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンであり、 R^9 は、先に定義されている通りである。

30

40

【0154】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 R^9 は、オキソである。

【0155】

別の実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 R^9 は、 R^{10} である。

【0156】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 R^{10} は、O、H、F、Cl、及び-CNから選択される。

50

【0157】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 R^{10} は C_{1-4} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ から選択される。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-CH_3$ 及び $-CH_2-CH_3$ から選択される。

【0158】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 R^{10} は、1以上の独立に選択されるOH、ハロ、フェニルで置換された C_{1-4} アルキルである。さらなる実施態様において、 R^{10} は、1～3個の独立に選択されるOH、ハロ、及びフェニルで置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{10} は、その各々が1～3個の独立に選択されるOH、ハロ、及びフェニルで置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ である。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、及び $-CH_2$ -フェニルである。

10

【0159】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルコキシである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 、及び $-OC(CH_3)_3$ から選択される。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-OCH_3$ である。

【0160】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 R^{10} は、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルコキシ、及び $-C(=O)C_{1-4}$ アルキルから選択される。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)CH_2CH_3$ 、及び $-C(=O)OCH(CH_3)_2$ から選択される。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、及び $-C(=O)CH_3$ から選択される。

20

【0161】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 R^{10} は、 $-NR^9C(=O)C_{1-4}$ アルキルであり、 R^9 は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-NR^9C(=O)CH_3$ 又は $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$ であり、 R^9 は、先に記載されている通りである。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-NR^9C(=O)CH_3$ 又は $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$ であり、 R^9 は、H、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ である。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-NHC(=O)CH_3$ 又は $-NHC(=O)CH_2CH_3$ である。

30

【0162】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4～7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は、オキソである。さらに特定の実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンであり、 R^9 は、オキソである。

【0163】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4～7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、OH、F、Cl、及び-CNから選択される。

40

【0164】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I～IVdによるものであり、式中、 G_1 は、O

50

、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルから選択される。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ から選択される。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-CH_3$ 及び $-CH_2-CH_3$ から選択される。

10

【0165】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I~IVdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、1以上の独立に選択されるOH、ハロ、又はフェニルで置換された C_{1-4} アルキルである。さらなる実施態様において、 R^{10} は、1~3個の独立に選択されるOH、ハロ、又はフェニルで置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{10} は、その各々が1~3個の独立に選択されるOH、ハロ、又はフェニルで置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、又は $-CH_2$ -フェニルである。

20

【0166】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I~IVdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 C_{1-4} アルコキシである。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 、及び $-OC(CH_3)_3$ から選択される。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-OCH_3$ である。

30

【0167】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I~IVdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルコキシ、及び $-C(=O)C_{1-4}$ アルキルから選択される。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)CH_2CH_3$ 、及び $-C(=O)OCH(CH_3)_2$ から選択される。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、及び $-C(=O)CH_3$ から選択される。

40

【0168】

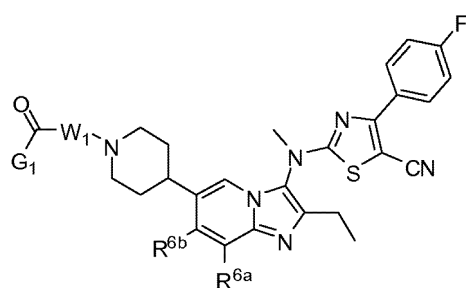
50

一実施態様において、本発明の化合物は、式I~IVdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-NR^9C(=O)C_{1-4}$ アルキルであり、 R^9 は、先に記載されている通りである。特定の
10
実施態様において、 R^{10} は、 $-NR^9C(=O)CH_3$ 又は $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$ であり、 R^9 は、先に記載されている通りである。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-NR^9C(=O)CH_3$ 又は $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$ であり、 R^9 は、H、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ である。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-NHC(=O)CH_3$ 又は $-NHC(=O)CH_2CH_3$ である。

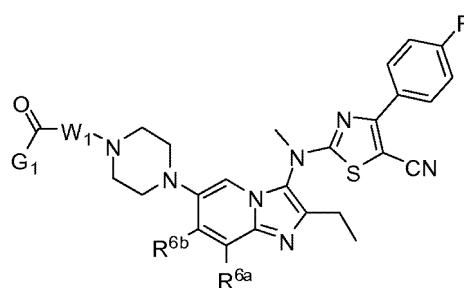
【0169】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va、Vb、Vc、又はVdによるものであり：

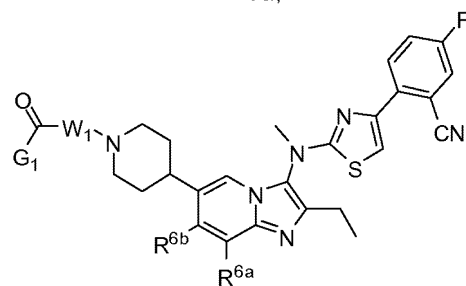
【化9】



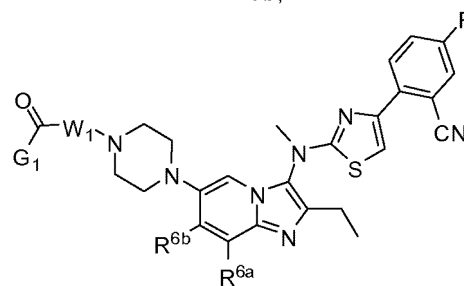
Va,



Vb,



Vc, 又は



Vd

式中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 W_1 、及び G_1 は、上記の通りである。

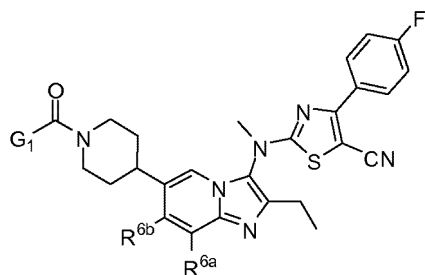
【0170】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~Vdによるものであり、式中、 W_1 は、 C_{1-4} アルキレンである。特定の実施態様において、 W_1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)H-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH_2-C(CH_3)H-$ である。より特定の実施態様において、 W_1 は、 $-CH_2-$ 又は
40
 $-C(CH_3)H-$ である。最も特定の実施態様において、 W_1 は、 $-CH_2-$ である。

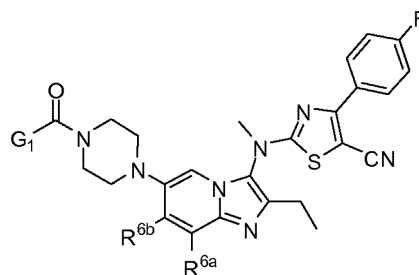
【0171】

一実施態様において、本発明の化合物は、式VIa、VIb、VIc、又はVIIdによるものであり：

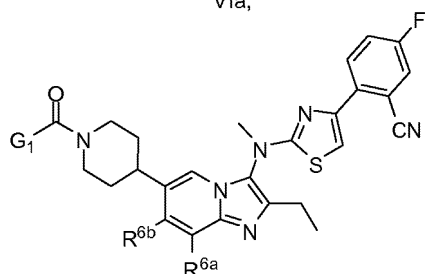
【化 10】



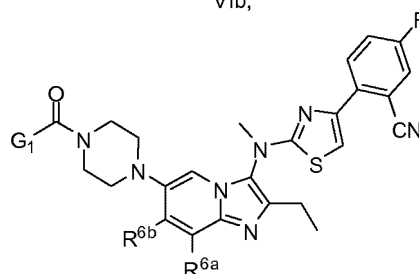
VIa,



VIb,



VIc, 又は



VIId

式中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、及び G_1 は、上記の通りである。

【0172】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~VIIdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~7員ヘテロシクロアルキルである。特定の実施態様において、 G_1 は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルである。より特定の実施態様において、 G_1 は、アゼチジニルである。

【0173】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~VIIdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~7員ヘテロシクロアルキルであり、該複素環は、1以上の独立に選択される R^9 基で置換されている。さらなる実施態様において、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~7員ヘテロシクロアルキルであり、該複素環は、1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている。特定の実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルである。より特定の実施態様において、 G_1 は、1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されたアゼチジニルである。

【0174】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~VIIdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は、オキソである。さらに特定の実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルであり、 R^9 は、オキソである。

【0175】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~VIIdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の

10

20

30

40

50

独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、OH、F、Cl、及び-CNから選択される。より特定の実施態様において、 G_1 は、1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されたアゼチジニルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、OH、F、Cl、及び-CNから選択される。

【0176】

10

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~VIdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルから選択される。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ から選択される。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-CH_3$ 及び $-CH_2-CH_3$ から選択される。

20

【0177】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~VIdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、1以上の独立に選択されるOH、ハロ、フェニルで置換された C_{1-4} アルキルである。さらなる実施態様において、 R^{10} は、1~3個の独立に選択されるOH、ハロ、及びフェニルで置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{10} は、その各々が1~3個の独立に選択されるOH、ハロ、及びフェニルで置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ である。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、及び $-CH_2$ -フェニルである。

30

【0178】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~VIdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 C_{1-4} アルコキシである。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 、及び $-OC(CH_3)_3$ から選択される。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-OCH_3$ である。

40

【0179】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~VIdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その

50

各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択される。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ から選択される。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ から選択される。

【0180】

一実施態様において、本発明の化合物は、式Va~VIdによるものであり、式中、 G_1 は、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有し、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている4~7員ヘテロシクロアルキルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。さらなる実施態様において、 G_1 は、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルであり、 R^9 は R^{10} であり、 R^{10} は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルであり、 R^9 は、先に記載されている通りである。特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 又は $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、 R^9 は、先に記載されている通りである。より特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 又は $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、 R^9 は、H、 $-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である。最も特定の実施態様において、 R^{10} は、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 又は $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ である。

【0181】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I~VIdによるものであり、式中、 R^{6a} は、H、 $-\text{CH}_3$ 、又はハ口であり、 R^{6b} はHである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、H、 $-\text{CH}_3$ 、F、又はClであり、 R^{6b} はHである。より特定の実施態様において、 R^{6a} は、H、 $-\text{CH}_3$ 、又はFであり、 R^{6b} はHである。

【0182】

一実施態様において、本発明の化合物は、式I~VIdによるものであり、式中、 R^{6a} はHであり、 R^{6b} は、H、 $-\text{CH}_3$ 、又はハ口である。特定の実施態様において、 R^{6a} はHであり、 R^{6b} は、H、 $-\text{CH}_3$ 、F、又はClである。より特定の実施態様において、 R^{6a} はHであり、 R^{6b} は、H、 $-\text{CH}_3$ 、又はFである。

【0183】

別の実施態様において、 R^{6a} と R^{6b} はどちらもHである。

【0184】

一実施態様において、式Iによる本発明の化合物は、以下のものから選択される：

2-((2-エチル-8-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキシエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキシエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
 (R)-2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
 (S)-2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

10

20

30

40

50

- 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
- 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、
- (R)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、
- (S)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、 10
- 2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
- 2-(エチル(2-エチル-8-メチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、
- 2-((2-エチル-8-フルオロ-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、 20
- 2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、
- 2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、
- (S)-2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、 30
- (R)-2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、
- 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、
- 2-[(2-エチル-7-フルオロ-6-{4-[2-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル、
- 2-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-エタノン、 40
- 2-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン、
- 2-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン、
- 2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、 50

tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、
 (S)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、
 (R)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、
 N-(1-(2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセトイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エタノン、
 1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン、
 1-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-モルホリノエタノン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセテート、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパノエート、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセトニトリル、
 N-(6-(4-((1-シクロプロピル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(4-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(4-((1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸、
 2-ヒドロキシエチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、

10

20

30

40

50

tert-ブチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート、

tert-ブチル 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート、

(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(ピロリジン-2-イル)メタノン、

(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(ピロリジン-3-イル)メタノン、

1-(3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メタノン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシブタン-1-オン、

4-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン、

N-(2-エチル-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

N-(6-(4-(3-クロロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

N-(6-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

N-(2-エチル-6-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)プロパン-1-オール、

メチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)アセテート、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)酢酸、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)アセトアミド、

tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート、

tert-ブチル 4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート、

エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-イル)アセテート、

1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-2-オン、

N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

10

20

30

40

50

N-(6-(1-(クロロメチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 、
 4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チアゾール-2-アミン、
 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 、
 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルスルホニル)プロピルアセテート、
 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルスルホニル)プロパン-1-オール、
 4-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、
 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-オール、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チアゾール-2-アミン、
 N-(6-(1-(3-クロロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(3-モルホリノプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

10

20

30

40

50

N-(2-エチル-6-(1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(1-(3-アミノプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピ
 リジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(2-モルホリノエチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]
 ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[
 1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-スルホンアミド、
 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ズ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)プロピルアセテート、
 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ズ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)プロパン-1-オール、
 3-(4-(2-エチル-3-((5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)ア
 ミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)プロパン-1-オー
 ル、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
 -3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
 -3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-
 イル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-
 イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)
 イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-
 イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-フルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(d3-メチル)チアゾール-2-アミン、
 4-(4-フルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(d3-メチル)-(d-チアゾール-2)-アミン、
 メチル 2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリ
 ジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボキシレート
 、
 1-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
 -3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)エタノン、
 N-(2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリ
 ジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)アセトアミド、
 (2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジ
 ン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ
)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセテート、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ
)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセテート、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ズ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エ
 タノン、
 (R)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イ
 ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル
)エタノン、

10

20

30

40

50

(S)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-1-(2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセトイル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

4-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1,3-ジオキサラン-2-オン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド、

N-(シアノメチル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、

5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)アセトアミド

、
1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)エタノン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタノン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、

2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン、

3-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、

2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン、

10

20

30

40

50

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(メチルアミノ)プロパン-1-オン、
 1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エタノン、

1-(3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン、
 5-プロモ-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボキサミド、

2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

(R)-2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

(S)-2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル、

2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン、

(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)メタノール、

(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-5-イル)メタノール、

(2-((6-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)、

(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-5-イル)メタノール、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)

10

20

30

40

50

- (メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン、
- 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン、
- 2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン、
- 1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン 10
- 、
- 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
- 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン、
- 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、 20
- 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(2,2,2-トリフルオロアセトイル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
- 1-(2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、
- 1-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、
- 2-(2-((2-エチル-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、 30
- 2-(2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
- 2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、
- 2-(2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、 40
- 2-(2-((6-(4-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
- 2-(2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
- 2-(2-((6-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
- 2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エ 50

チルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
 2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エ
 チルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジ
 ン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フ
 ルオロベンゾニトリル、
 2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エ
 チルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジ
 ン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イ
 ル)-5-フルオロベンゾニトリル、
 2-(5-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジ
 ン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1,2,4-チアジアゾール-3-
 イル)-5-フルオロベンゾニトリル、
 2-(4-(2-(2-シアノエチル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)ア
 ミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
 、
 3-(3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミ
 ノ)-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロ
 パンニトリル、
 3-(6-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-3-((4-(4-フルオロ
 フェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパ
 ンアミド、
 N-(6-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フ
 ルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 2-(1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ザ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アゼチジン-3-イルアミノ)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イ
 ル)エタノン、
 N-(1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ザ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アゼチジン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ア
 セトアミド、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
 ザ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール、
 N-(2-エチル-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N
 -メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[
 1,2-a]ピリジン-6-イル)-チオモルホリン 1,1-ジオキシド、
 1-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-6-イル)イミダゾリジン-2-オン、
 エチル 2-(3-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチル
 イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート、
 4-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-(6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピ
 リジン-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チアゾ
 ール-2-アミン、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
 -3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)アセトニトリル、
 2-エチル-N-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-6-(1-(メチルスルホ
 ニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミン、
 3-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミダ
 ザ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン、

10

20

30

40

50

N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ
[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5
-アミン、

2-(4-(2-エチル-3-((3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)(メチル)ア
ミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-N,N-ジメチ
ルアセトアミド、

2-(4-(2-エチル-3-((3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)(メチル)ア
ミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
、

N-(6-(4-((1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-
a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ
[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-
アミン、

N-シクロプロピル-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メ
チル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミ
ダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチルオキサゾリジン-2-オ
ン、

(R)-5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)
イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン、

(S)-5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)
イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン、

4-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミ
ダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン、

N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ
[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-
アミン、

1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオン、

5-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-オン、

(1-アミノシクロプロピル)(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)
(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、

(S)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イ
ミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン1-オン、

2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ
ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソアセトアミド、

1-ベンジル-4-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)ア
ミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-オン、

3-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,
2-a]ピリジン-6-イル)オキサゾリジン-2-オン、

2-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,
2-a]ピリジン-6-イル)-1-[1,2]チアジナン-1,1-ジオキシド、

4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[
1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(チオフエン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキ
サミド、

4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピ
リジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、

4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(トリフルオロメチルスルホニル)-1,2,3,6-テ

10

20

30

40

50

トラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-4-オール、
 2-(4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール、
 4-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-チオモルホリン-1,1-ジオキシド、
 tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート、
 1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン、
 N-(2-エチル-6-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(2-エチル-6-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート、
 N-(6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 (2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-5-イル)メタノール、
 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン、
 2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェノール、
 tert-ブチル 4-(3-((3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、
 N-(6-(4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 シクロプロピル(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、
 エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソアセテート、
 [6-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン、
 tert-ブチル 4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート、
 4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
 N-(6-(1-(3-クロロプロピルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-ア

10

20

30

40

50

ミン、

tert-ブチル 4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、
N-(6-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
N-(2-エチル-6-(5-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
N-(2-エチル-6-(4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン、
2-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸、
(2-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-イル)メタノール、及び
4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン。

【0185】

一実施態様において、式Iによる本発明の化合物は、2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリルである。

【0186】

別の実施態様において、式Iによる本発明の化合物は、2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリルではない。

【0187】

一実施態様において、本発明の化合物は、同位体変種ではない。

【0188】

一態様において、本明細書に記載の実施態様のいずれか1つによる本発明の化合物は、遊離塩基として存在する。

【0189】

一態様において、本明細書に記載の実施態様のいずれか1つによる本発明の化合物は、医薬として許容し得る塩である。

【0190】

一態様において、本明細書に記載の実施態様のいずれか1つによる本発明の化合物は、該化合物の溶媒和物である。

【0191】

一態様において、本明細書に記載の実施態様のいずれか1つによる本発明の化合物は、化合物の医薬として許容し得る塩の溶媒和物である。

【0192】

各々の実施態様についての明示された基は、通常、上で個別に記載されているが、本発明の化合物は、上記の式及び本明細書に提示される他の式におけるいくつかの又は各々の実施態様が、各々の変数についてそれぞれ指定された1以上の特定のメンバー又は基から選択される化合物を含む。したがって、本発明は、そのような実施態様の全ての組合せをその範囲内に含むことが意図される。

【0193】

各々の実施態様についての明示された基は、通常、上で個別に記載されているが、本発明の化合物は、1以上の変数(例えば、R基)が、上記の式のいずれかによる1以上の実施態様から選択される化合物であり得る。したがって、本発明は、開示された実施態様のいずれかに由来する変数の全ての組合せをその範囲内に含むことが意図される。

【0194】

或いは、ある基もしくは実施態様、又はそれらの組合せに由来する1以上の明示された変数の排除も、本発明によって企図される。

【0195】

ある態様において、本発明は、上記の式による化合物のプロドラッグ及び誘導体を提供する。プロドラッグは、代謝的に切断可能な基を有し、かつ加溶媒分解によるか又は生理的条件下で、インビボで医薬として活性がある本発明の化合物になる、本発明の化合物の誘導体である。そのような例としては、コリンエステル誘導体及び同類のもの、N-アルキルモルホリンエステル及び同類のものが挙げられるが、これらに限定されない。

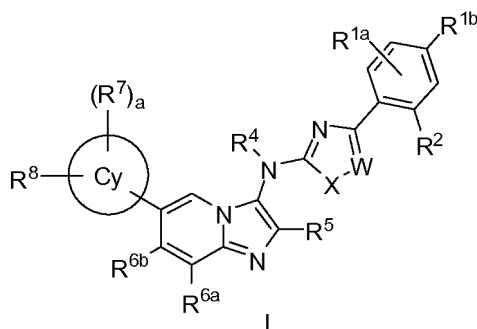
【0196】

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸形態と酸誘導体形態の両方で活性を有するが、酸感受性形態は、多くの場合、哺乳動物での溶解性、組織適合性、又は遅延放出という利点を提供する(Bundgard, Hの文献、1985)。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応により調製されるエステル、又は親酸化合物と置換もしくは非置換アミンとの反応により調製されるアミド、又は酸無水物、又は混合無水物などが含まれる。本発明の化合物上の酸性基ペンダントから誘導される単純な脂肪族又は芳香族エステル、アミド、及び無水物は、好ましいプロドラッグである。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステル又は((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。特に有用であるのは、本発明の化合物のC₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、アリール、C₇~C₁₂置換アリール、及びC₇~C₁₂アリールアルキルエステルである。

(条項)

1) 式Iによる化合物; 又はその医薬として許容し得る塩、もしくは溶媒和物、もしくは溶媒和物の医薬として許容し得る塩; 或いはそれらの生体活性代謝物:

【化11】



(式中、

R^{1a}は、H、ハロ、又はC₁₋₄アルキルであり;

R^{1b}は:

- ハロ、

- C₁₋₄アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるハロで任意に置換されている

)、又は

- C₁₋₄アルコキシ(該アルコキシは、1以上の独立に選択されるハロで任意に置換されている)

であり;

Xは、-S-、-O-、-N=CH-、-CH=N-、又は-CH=CH-であり;

Wは、N又はCR³であり、

WがNであるとき、R²は:

- H、

- -CN、

- ハロ、

10

20

30

40

50

- C₁₋₄アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOHもしくはCNで任意に置換されている)

- -C(=O)CH₃、
- -C(=O)CF₃、
- -C(=O)OCH₃、
- -C(=O)NH₂、
- -NHC(=O)CH₃

であるか、又は

WがCR³であるとき、R²もしくはR³のうちの一方は:

- H、
- -CN、
- ハロ、

10

- C₁₋₄アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOHもしくはCNで任意に置換されている)

- -C(=O)CH₃、
- -C(=O)CF₃、
- -C(=O)OCH₃、
- -C(=O)NH₂、
- -NHC(=O)CH₃

であり、もう一方は、HもしくはC₁₋₄アルキルであり;

20

R⁴はC₁₋₄アルキルであり;

R⁵は、1以上の独立に選択されるCN、OH、ハロ、又は-C(=O)NH₂で任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

R^{6a}又はR^{6b}のうちの一方は、H、-CH₃、及びハロから選択され、もう一方はHであり;

Cyは:

- C₄₋₁₀シクロアルキル、
- O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~10員単環式又は二環式ヘテロシクロアルキル、又は

- 1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~7員ヘテロシクロアルケニル

30

であり;

各々のR⁷は:

- OH、
- オキソ、
- ハロ、及び

- C₁₋₄アルキル(該アルキルは、1以上の独立に選択されるOH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されている)

から独立に選択され;

下付き文字aは、0、1、又は2であり;

R⁸は、-(L₁-W₁)_m-L₂-G₁であり、

40

ここで、

- L₁は、存在しないか、又は-O-、-C(=O)-、-NRⁱ、-NR^hC(=O)-、もしくは-SO₂-であり;
- W₁は、C₁₋₄アルキレンであり;
- 下付き文字mは、0又は1であり;
- L₂は、存在しないか、又は-O-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-C(=O)-、-C(=O)-C(=O)NR^a-、-NR^b-、-C(=O)NR^c-、-NR^dC(=O)-、-NR^jC(=O)O-、-SO₂-、-SO₂NR^e-、もしくは-NR^fSO₂-であり;

- G₁は、
- H、
- -CN、

50

・ C_{1-4} アルキル (該アルキルは、1以上の独立に選択される -CN、OH、ハロ、もしくはフェニルで任意に置換されている)、

・ C_{3-7} シクロアルキル (該シクロアルキルは、 $-NH_2$ で任意に置換されている)、

・ 1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する5~6員ヘテロシクロアルケニル (該ヘテロシクロアルケニルは、1以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換されている)、

・ O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~10員単環式、二環式、もしくはスピロ環式ヘテロシクロアルキル (該ヘテロシクロアルキルは、1以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換されている)、又は

・ O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する5~6員ヘテロアリー

10

ル (該ヘテロアリー

ルは、1以上の独立に選択される R^{10} 基で任意に置換されている)

であり、

各々の R^9 は、オキソ又は R^{10} であり;

各々の R^{10} は:

- OH、
- ハロ、
- CN、
- C_{1-4} アルキル (該アルキルは、1以上の独立に選択される OH、ハロ、もしくはフェニルで任意に置換されている)、

- C_{1-4} アルコキシ、

20

- C_{3-7} シクロアルキル、

- フェニル、

- $-SO_2CH_3$ 、

- $-C(=O)C_{1-4}$ アルコキシ、

- $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、又は

- $-NR^9C(=O)C_{1-4}$ アルキル

であり;かつ

各々の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、及び R^j は、H及び C_{1-4} アルキルから独立に選択される)。

2) R^{1a} が、F、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-C_2H_5$ である、条項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

30

3) R^{1a} がHである、条項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

4) R^{1b} が、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-OCF_3$ である、条項1~3のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

5) R^{1b} がFである、条項1~3のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

6) Xが、-S- 又は -O- である、条項1~5のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

7) Xが-S- である、条項1~5のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

40

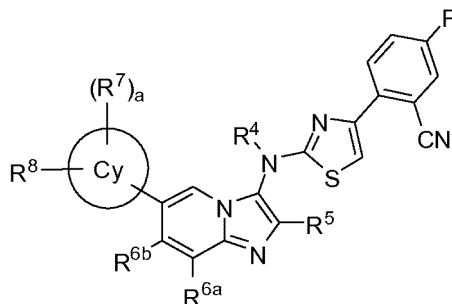
8) WがNである、条項1~5のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

9) Wが CR^3 である、条項1~5のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

10) R^3 が、H、CN、F、又はClである、条項9記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

11) 式IIによるものである、条項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩:

【化 1 2】



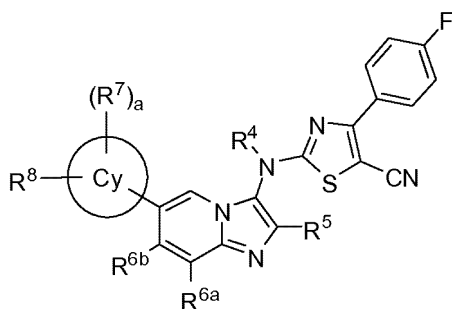
II

10

(式中、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、及び下付き文字aは、条項1に記載の通りである)。

12) 式IIIによるものである、条項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩：

【化 1 3】



III

20

(式中、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、及び下付き文字aは、条項1に記載の通りである)。

13) R^4 が、 $-CH_3$ 又は $-C_2H_5$ である、条項1～12のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

14) R^4 が $-CH_3$ である、条項1～12のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

30

15) R^5 が C_{1-4} アルキルである、条項1～14のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

16) R^5 が、 $-CH_3$ 又は $-C_2H_5$ である、条項1～14のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

17) R^5 が、1つのCN、OH、ハロ、又は $-C(=O)NH_2$ で置換された C_{1-4} アルキルである、条項1～14のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

18) R^5 が、1つのCN、OH、ハロ、又は $-C(=O)NH_2$ で置換された、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、又は $-C_3H_7$ である、条項17記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

19) R^5 が、 $-CH_2-CH_2-CN$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、又は $-CH_2-CH_2-C(=O)NH_2$ である、条項17記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

40

20) Cyが C_{4-10} シクロアルキルである、条項1～19のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

21) Cyが、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである、条項20記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

22) Cyが、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～10員単環式又は二環式ヘテロシクロアルキルである、条項1～19のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

23) Cyが、オキサタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルで

50

ある、条項22記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

24) Cyが、1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～7員ヘテロシクロアルケニルである、条項1～19のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

25) Cyが、ジヒドロフラニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、又はジヒドロチオピラニルである、条項24記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

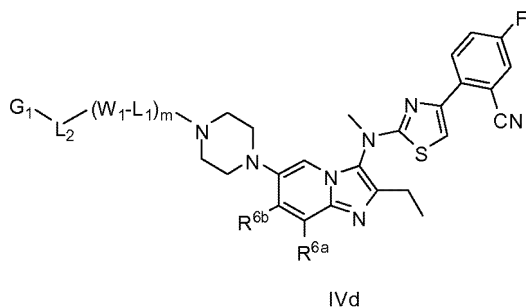
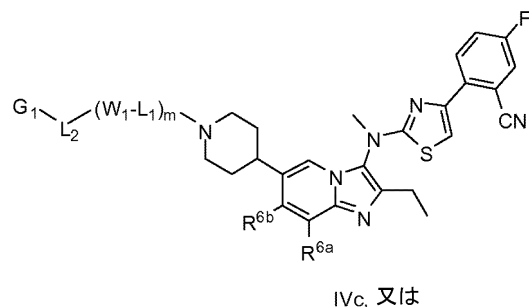
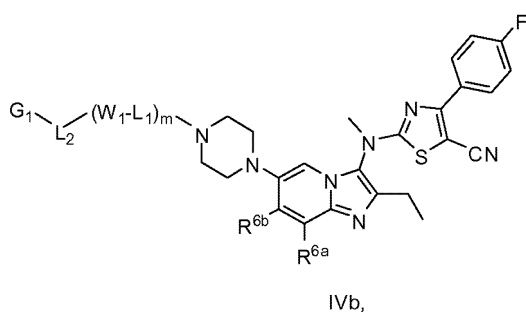
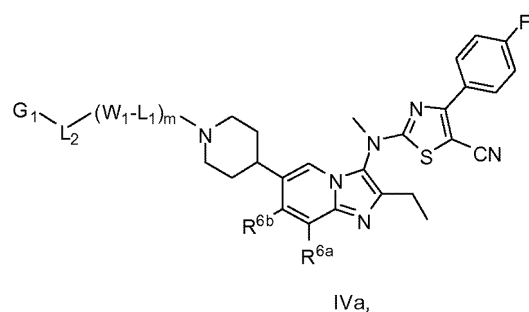
26) 下付き文字aが、1又は2であり、 R^7 が、OH、オキソ、F、Cl、又は $-CH_3$ である、条項1～25のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

27) 下付き文字aが0である、条項1～25のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

28) R^8 が、 $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$ である、条項1～27のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

29) 式IVa、IVb、IVc、又はIVdによるものである、式I、II、又はIIIによる化合物：

【化14】



(式中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 L_1 、 W_1 、 L_2 、 G_1 、及び下付き文字mは、条項1に記載の通りである)。

30) 下付き文字mが1であり、 L_1 が存在しない、条項28又は29記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

31) 下付き文字mが1であり、 L_1 が、 $-C(=O)-$ 又は $-SO_2-$ である、条項28又は29記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

32) 下付き文字mが1であり、 W_1 が C_{1-4} アルキレンである、条項28～31のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

33) 下付き文字mが1であり、 L_1 が上で定義されている通りであり、 W_1 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)H-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH_2-C(CH_3)H-$ である、条項32記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

34) 下付き文字mが0である、条項28又は29記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

35) L_2 が存在しない、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

36) L_2 が $-O-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

37) L_2 が $-C(=O)-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

- 38) L_2 が、 $-C(=O)O-$ 又は $-OC(=O)-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 39) L_2 が $-C(=O)-C(=O)NR^a-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 40) R^a がHである、条項39記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 41) L_2 が $-NR^b-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 42) R^b がHである、条項41記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 43) L_2 が $-C(=O)NR^c-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 44) R^c が、H、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2-CH_3$ である、条項41記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 45) L_2 が $-NR^dC(=O)-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 46) R^d が、H、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2-CH_3$ である、条項45記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 47) L_2 が $-SO_2-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 48) L_2 が $-SO_2NR^e-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 49) R^e が、H、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2-CH_3$ である、条項48記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 50) L_2 が $-NR^fSO_2-$ である、条項28～34のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 51) R^f が、H、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2-CH_3$ である、条項50記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 52) G_1 が、H又はCNである、条項28～51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 53) G_1 が C_{1-4} アルキルである、条項28～51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 54) G_1 が、 $-CH_3$ 又は $-CH_2-CH_3$ である、条項53記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 55) G_1 が、 $-CN$ 、 OH 、ハロ、又はフェニルで置換された C_{1-4} アルキルである、条項28～51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 56) G_1 が、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-Cl$ 、 $-CH_2-CN$ 、 $-CH_2-OH$ 、又は $-CH_2-Ph$ である、条項55記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 57) G_1 が C_{3-7} シクロアルキルである、条項28～51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 58) G_1 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、又はシクロヘキシルである、条項57記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 59) G_1 が、 $-NH_2$ で置換された C_{3-7} シクロアルキルである、条項28～51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 60) G_1 が、その各々が $-NH_2$ で置換されている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、又はシクロヘキシルである、条項59記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 61) G_1 が、1つの二重結合を含有し、O、N、及びSから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロシクロアルケニルである、条項28～51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
- 62) G_1 が、ジヒドロフラニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラニル、又はジヒドロチオピラニルである、条項61記載の化合物又はその医薬として許容

10

20

30

40

50

し得る塩。

63) G_1 が、O、N、及びSから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~10員単環式、二環式、又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルである、条項28~51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

64) G_1 が、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンである、条項63記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

65) G_1 が、O、N、及びSから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、1個又は2個の独立に選択される R^9 で置換された、4~10員単環式、二環式、又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルである、条項28~51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

10

66) G_1 が、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプタンである、条項65記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

67) R^9 がオキソである、条項65又は66記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

68) R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、OH、F、Cl、及び-CNから選択される、条項65又は66記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

69) R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-$ フェニルから選択される、条項65又は66記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

20

70) R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 、及び $-OC(CH_3)_3$ から選択される、条項65又は66記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

71) R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、及び $-C(=O)CH_3$ から選択される、条項65又は66記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

72) 各々の R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、 $-NR^9C(=O)CH_3$ 又は $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$ である、条項65又は66記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

73) 各々の R^9 が、H、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ である、条項72記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

74) G_1 が、O、N、及びSから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~6員ヘテロアリールである、条項28~51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

30

75) G_1 が、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、又はピリミジルである、条項74記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

76) G_1 が、O、N、及びSから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、1個又は2個の独立に選択される R^{10} で置換された、5~6員ヘテロアリールである、条項28~51のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

77) G_1 が、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^{10} で置換されている、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサ

40

ジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、又はピリミジルである、条項76記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

78) R^{10} が、OH、F、Cl、及び-CNから選択される、条項77記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

79) R^{10} が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、及び $-CH_2-$ フェニルから選択される、条項77記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

80) R^{10} が、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 、及び $-OC(CH_3)_3$ から選択される、条項77記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

81) R^{10} が、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、及び $-C(=O)CH_3$ から選択される、条項77記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

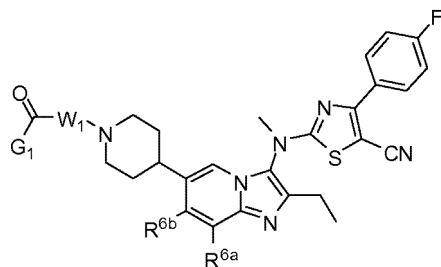
50

82) 各々の R^{10} が、 $-NR^9C(=O)CH_3$ 、又は $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$ である、条項77記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

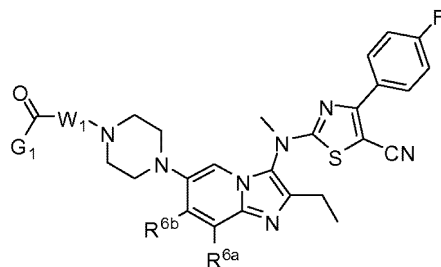
83) 各々の R^9 が、H、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ である、条項82記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

84) 式Va、Vb、Vc、又はVdによるものである、条項1記載の化合物：

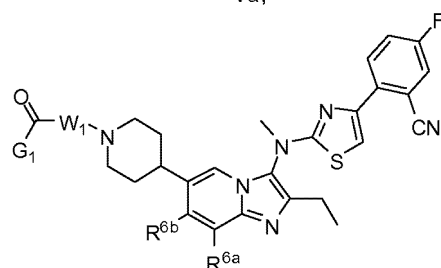
【化15】



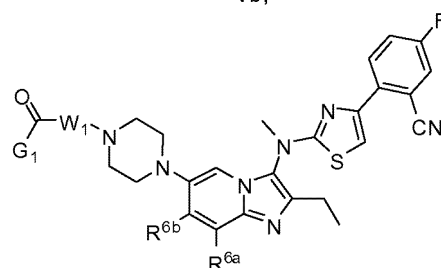
Va,



Vb,



Vc, 又は



Vd

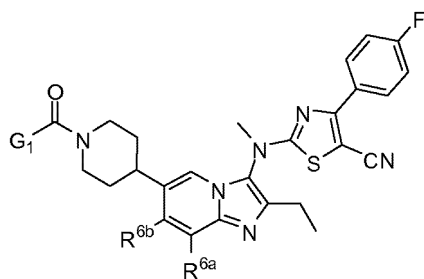
(式中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 W_1 、及び G_1 は、条項1に記載のものである。)

85) W_1 が C_{1-4} アルキレンである、条項84記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

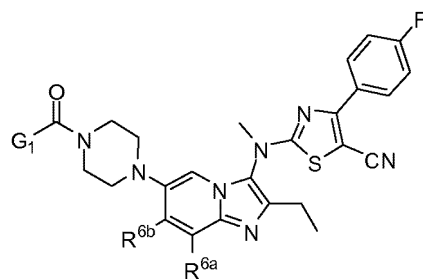
86) W_1 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)H-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH_2-C(CH_3)H-$ である、条項85記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

87) 式VIa、VIb、VIc、又はVIdによるものである、条項1記載の化合物：

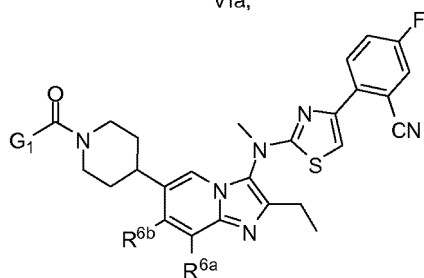
【化16】



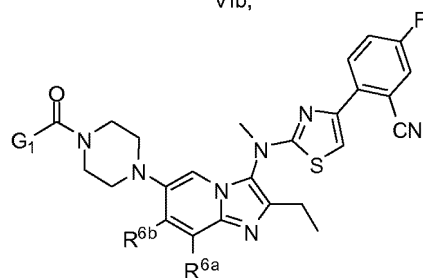
VIa,



VIb,



VIc, 又は



VId

(式中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、及び G_1 は、条項1に記載のものである。)

88) G_1 が、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4~7員ヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルキルである、条項84～87のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

89) G_1 が、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルである、条項88記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

90) G_1 が、O、N、及びSから独立に選択される1以上のヘテロ原子を含有する4～7員ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルが、1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、条項84～87のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

91) G_1 が、その各々が1個又は2個の独立に選択される R^9 基で置換されている、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルである、条項90記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

92) R^9 がオキソである、条項90又は91記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

93) R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、OH、F、Cl、及び-CNから選択される、条項90又は91記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

94) R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、及び $-CH_2-$ フェニルから選択される、条項90又は91記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

95) R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 、及び $-OC(CH_3)_3$ から選択される、条項90又は91記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

96) R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、及び $-C(=O)CH_3$ から選択される、条項90又は91記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

97) R^9 が R^{10} であり、 R^{10} が、 $-NR^9C(=O)CH_3$ 又は $-NR^9C(=O)CH_2CH_3$ である、条項90又は91記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

98) 各々の R^9 が、H、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ である、条項90又は91記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

99) R^{6a} が、H、 $-CH_3$ 、又はFであり、 R^{6b} がHである、条項1～98のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

100) R^{6a} が CH_3 であり、 R^{6b} がHである、条項1～98のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

101) R^{6a} がHであり、 R^{6b} が、H、 $-CH_3$ 、又はFである、条項1～98のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

102) R^{6a} 及び R^{6b} がHである、条項1～98のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

103) 表IIIの化合物から選択される、化合物又はその医薬として許容し得る塩。

104) 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリルである、化合物又はその医薬として許容し得る塩。

105) 医薬として許容し得る担体及び医薬有効量の条項1～104のいずれか一項記載の化合物を含む医薬組成物。

106) さらなる治療剤を含む、条項105記載の医薬組成物。

107) 医薬において使用される、条項1～104のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩、又は条項105もしくは106記載の医薬組成物。

108) 線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療において使用される、条項1～104のいずれか一項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は条項105もしくは106記載の医薬組成物。

109) 特発性肺線維症の治療において使用される、条項1～104のいずれか一項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は条項105もしくは106記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

110)さらなる治療剤と組み合わせて投与される、条項108又は109記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩又は医薬組成物の使用。

111)線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患から選択される疾患又は疾病の治療又は予防方法であって、該治療又は予防を達成するのに十分な量の、条項1～104のいずれか一項記載の化合物、又は条項105もしくは106のいずれか一項記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

112)特発性肺線維症から選択される疾患又は疾病の治療又は予防方法であって、該治療又は予防を達成するのに十分な量の、条項1～104のいずれか一項記載の化合物、又は条項105もしくは106のいずれか一項記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

10

113)前記化合物又は前記医薬組成物がさらなる治療剤と組み合わせて投与される、条項11又は112記載の方法。

114)前記さらなる治療剤が、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療のためのものである、条項106記載の医薬組成物、又は条項110記載の使用、又は条項113記載の方法。

115)前記さらなる治療剤が特発性肺線維症の治療のためのものである、条項106記載の医薬組成物、又は条項110記載の使用、又は条項113記載の方法。

【0197】

(医薬組成物)

20

医薬として利用される場合、本発明の化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬分野で周知の様式で調製され、少なくとも1つの式Iによる本発明の活性化化合物を含むことができる。通常、本発明の化合物は、医薬として有効な量で投与される。実際に投与される本発明の化合物の量は、通常、治療されるべき状態、選択された投与経路、投与される実際の本発明の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む、関連状況を考慮して、医師により決定される。

【0198】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、関節内、静脈内、筋肉内、及び鼻腔内を含む、種々の経路により投与することができる。意図される送達経路に応じて、本発明の化合物は、好ましくは、注射用もしくは経口組成物として、又は全て経皮投与用の、軟膏として、ローションとして、もしくはパッチとしてのいずれかで製剤化される。

30

【0199】

経口投与用の組成物は、バルク液体溶液もしくは懸濁液、又はバルク粉末の形態を取ることができる。しかしながら、より一般的には、該組成物は、正確な投与を容易にするために単位剤形で提示される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物用の単位投薬量として好適な物理的に別個の単位を指し、各々の単位は、好適な医薬賦形剤、ビヒクル、又は担体と関連した、所望の治療効果を生じるように計算された所定の分量の活性材料を含有する。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め充填され、予め測定されたアンプルもしくは注射器、又は固体組成物の場合、丸剤、錠剤、カプセル剤などが挙げられる。そのような組成物において、式Iによる本発明の化合物は、通常、微量成分(約0.1～約50重量%又は好ましくは約1～約40重量%)であり、残りは、様々なビヒクル又は担体及び所望の投与形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

40

【0200】

経口投与に好適な液体形態は、緩衝剤、懸濁化剤及び分散剤、着色料、香料などを含む好適な水性又は非水性のビヒクルを含むことができる。固体形態は、例えば、以下の成分:結合剤、例えば、微結晶性セルロース、トラガカントガム、もしくはゼラチン;賦形剤、例えば、デンプンもしくはラクトース、崩壊剤、例えば、アルギン酸、プリモゲル、もしくはトウモロコシデンプン;滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム;流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素;甘味剤、例えば、スクロースもしくはサッカリン;又は着香剤、例えば、ペパーミントもしくはオレンジ香料のうちのいずれか、或いは類似の性質

50

の本発明の化合物を含むことができる。

【0201】

注射用組成物は、通常、当技術分野で公知の注射用滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水又は他の注射用担体に基づく。前述のように、そのような組成物中の式Iによる本発明の活性化化合物は、通常、微量成分で、多くの場合、約0.05～10重量%であり、残りは、注射用担体などである。

【0202】

経皮組成物は、通常、活性成分(複数可)を、一般に、約0.01～約20重量%、好ましくは、約0.1～約20重量%、好ましくは、約0.1～約10重量%、より好ましくは、約0.5～約15重量%の範囲の量で含有する局所軟膏剤又はクリーム剤として製剤化される。軟膏剤として製剤化される場合、活性成分は、通常、パラフィン性軟膏基剤又は水混和性軟膏基剤のどちらかと組み合わされる。或いは、活性成分は、例えば、水中油型クリーム基剤とともにクリーム中に製剤化することができる。そのような経皮製剤は当技術分野で周知であり、通常、活性成分又は製剤の皮膚透過性又は安定性を増進する追加成分を含む。全てのそのような公知の経皮製剤及び成分は、本発明の範囲内に含まれる。

【0203】

本発明の化合物は、経皮装置により投与することもできる。したがって、経皮投与は、貯留槽型もしくは多孔性膜型又は固体マトリクス型のどちらかのパッチ剤を用いて達成することができる。

【0204】

経口投与可能な、注射可能な、又は局所投与可能な組成物のための上記の成分は、代表的なものであるに過ぎない。他の材料及び加工技術などは、引用により本明細書中に組み込まれる、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第17版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaのパート8に記載されている。

【0205】

本発明の化合物は、持続放出形態で又は持続放出薬物送達系から投与することもできる。代表的な持続放出材料の説明は、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)に見出すことができる。

【0206】

以下の製剤例は、本発明に従って調製し得る代表的な医薬組成物を例示したものである。しかしながら、本発明は、以下の医薬組成物に限定されない。

【0207】

(製剤1-錠剤)

式Iによる本発明の化合物を、乾燥粉末として、乾燥ゼラチン結合剤と約1:2の重量比で混合することができる。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加することができる。混合物を、打錠機で240～270mg錠(1錠当たり80～90mgの式Iによる本発明の活性化化合物)に成形することができる。

【0208】

(製剤2-カプセル剤)

式Iによる本発明の化合物を、乾燥粉末として、デンプン希釈剤と約1:1の重量比で混合することができる。混合物を、250mgカプセル(1カプセル当たり125mgの式Iによる本発明の活性化化合物)中に充填することができる。

【0209】

(製剤3-液剤)

式Iによる本発明の化合物(125mg)をスクロース(1.75g)及びキサンタンガム(4mg)と混合することができ、結果として得られる混合物をブレンダーし、No.10メッシュU.S. シーブに通し、その後、予め作製しておいた微結晶性セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム(11:89, 50mg)の水溶液と混合することができる。安息香酸ナトリウム(10mg)、香料、及び着色料を水で希釈し、攪拌しながら添加する。その後、十分な水を攪拌しながら添加することができる。その後、さらなる十分な水を添加して、5mLの総容量を生じ

10

20

30

40

50

させることができる。

【0210】

(製剤4-錠剤)

式Iによる本発明の化合物を、乾燥粉末として、乾燥ゼラチン結合剤と約1:2の重量比で混合することができる。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加することができる。混合物を、打錠機で450～900mg錠(150～300mgの式Iによる本発明の活性化合物)に成形することができる。

【0211】

(製剤5-注射剤)

式Iによる本発明の化合物を、緩衝滅菌生理食塩水の注射用水性媒体に、約5mg/mLの濃度まで溶解又は懸濁させることができる。

10

【0212】

(製剤6-局所剤)

ステアリルアルコール(250g)及び白色ワセリン(250g)を約75 で融解させることができ、その後、水(約370g)に溶解させた式Iによる本発明の化合物(50g)、メチルパラベン(0.25g)、プロピルパラベン(0.15g)、ラウリル硫酸ナトリウム(10g)、及びプロピレングリコール(120g)の混合物を添加することができ、得られる混合物を凝固するまで攪拌することができる。

【0213】

(治療方法)

20

一実施態様において、本発明は、医薬に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、本発明は、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0214】

別の実施態様において、本発明は、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

30

【0215】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、他の治療剤は、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患の治療剤である。

【0216】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、線維症、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、神経変性疾患、皮膚科的障害、及び/又は異常な血管新生に関連する疾患に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。

40

【0217】

一実施態様において、本発明は、線維症の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、線維症は、特発性肺線維症(IPF)、嚢胞性線維症、医原性薬物誘導性線維症、職業誘導型線維症及び/もしくは環境誘導型線維症を含む様々な病因の他のびまん性実質性肺疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原血管病、肺胞タンパク症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンズキー・ブドウラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積症、家族性間質性肺疾患)、放射線誘導性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、強皮症、ブレオマイシン誘導性肺線維症、慢性喘息、珪肺

50

症、アスベスト誘導性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腎線維症、尿細管間質線維症、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、IgA腎症、高血圧、アルポート、腸線維症、肝線維症、肝硬変、アルコール誘導性肝線維症、毒物/薬物誘導性肝線維症、ヘモクロマトーシス、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、胆管損傷、原発性胆汁性肝硬変、感染誘導性肝線維症、ウイルス誘導性肝線維症、及び自己免疫性肝炎、角膜癍痕化、肥厚性癍痕化、デュピュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症、皮膚強皮症、全身性硬化症、脊髄損傷/線維症、骨髄線維症、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、ペイロニー病、又は慢性リンパ球性白血血病から選択される。より特に、線維症は、特発性肺線維症(IPF)である。

【0218】

10

別の実施態様において、本発明は、線維症の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、線維症は、特発性肺線維症(IPF)、嚢胞性線維症、医原性薬物誘導性線維症、職業誘導型線維症及び/もしくは環境誘導型線維症を含む様々な病因の他のびまん性実質性肺疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原血管病、肺胞タンパク症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンズキー・ブドウラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積症、家族性間質性肺疾患)、放射線誘導性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、強皮症、プレオマイシン誘導性肺線維症、慢性喘息、珪肺症、アスベスト誘導性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腎線維症、尿細管間質線維症、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、IgA腎症、高血圧、アルポート、腸線維症、肝線維症、肝硬変、アルコール誘導性肝線維症、毒物/薬物誘導性肝線維症、ヘモクロマトーシス、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、胆管損傷、原発性胆汁性肝硬変、感染誘導性肝線維症、ウイルス誘導性肝線維症、及び自己免疫性肝炎、角膜癍痕化、肥厚性癍痕化、デュピュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症、皮膚強皮症、全身性硬化症、脊髄損傷/線維症、骨髄線維症、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、ペイロニー病、又は慢性リンパ球性白血血病から選択される。より特に、線維症は、特発性肺線維症(IPF)である。

20

【0219】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、線維症に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様において、線維症は、特発性肺線維症(IPF)、嚢胞性線維症、医原性薬物誘導性線維症、職業誘導型線維症及び/もしくは環境誘導型線維症を含む様々な病因の他のびまん性実質性肺疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原血管病、肺胞タンパク症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンズキー・ブドウラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積症、家族性間質性肺疾患)、放射線誘導性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、強皮症、プレオマイシン誘導性肺線維症、慢性喘息、珪肺症、アスベスト誘導性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腎線維症、尿細管間質線維症、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、IgA腎症、高血圧、アルポート、腸線維症、肝線維症、肝硬変、アルコール誘導性肝線維症、毒物/薬物誘導性肝線維症、ヘモクロマトーシス、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、胆管損傷、原発性胆汁性肝硬変、感染誘導性肝線維症、ウイルス誘導性肝線維症、及び自己免疫性肝炎、角膜癍痕化、肥厚性癍痕化、デュピュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症、皮膚強皮症、全身性硬化症、脊髄損傷/線維症、骨髄線維症、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、ペイロニー病、又は慢性リンパ球性白血血病から選択される。より特に、線維症は、特発性肺線維症(IPF)である。

30

40

【0220】

本方法の特定のレジメンは、線維症に苦しむ対象に、該対象における線維症のレベルを低下させ、好ましくは、該線維症の原因となる過程を終結させるのに十分な時間、有効量の式Iによる本発明の化合物を投与することを含む。本方法の特別な実施態様は、特発性

50

肺線維症の発症に苦しむ対象患者に、該患者の特発性肺線維症を軽減又は予防し、好ましくは、該特発性肺線維症の原因となる過程を終結させるのに十分な時間、有効量の式Iによる本発明の化合物を投与することを含む。

【0221】

一実施態様において、本発明は、増殖性疾患の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、増殖性疾患は、癌、白血病、多発性骨髄腫、及び乾癬から選択される。

【0222】

別の実施態様において、本発明は、増殖性疾患の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、増殖性疾患は、癌、白血病、多発性骨髄腫、及び乾癬から選択される。

10

【0223】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、増殖性疾患に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様において、増殖性疾患は、癌、白血病、多発性骨髄腫、及び乾癬から選択される。

【0224】

一実施態様において、本発明は、炎症性疾患の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、炎症性疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、並びに炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)から選択される。より特に、炎症性疾患は、関節リウマチ及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)から選択される。

20

【0225】

別の実施態様において、本発明は、炎症性疾患の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、炎症性疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、並びに炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)から選択される。より特に、炎症性疾患は、関節リウマチ及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)から選択される。

30

【0226】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、炎症性疾患に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様において、炎症性疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、並びに炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)から選択される。より特に、炎症性疾患は、関節リウマチ及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)から選択される。

【0227】

40

一実施態様において、本発明は、自己免疫疾患の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、自己免疫疾患は、COPD、喘息(例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、小児喘息(infantily asthma))、特に、慢性又は難治性喘息(例えば、遅発型喘息及び気道過剰応答)、気管支喘息を含む気管支炎、全身エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病及びそれに付随する合併症、アトピー性湿疹(アトピー性皮膚炎)、甲状腺炎(橋本甲状腺炎及び自己免疫甲状腺炎)、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、並びに筋萎縮性側索硬化症から選択される。特に、自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身エリテマトーデス、

50

I型糖尿病、及び炎症性腸疾患から選択される。

【0228】

別の実施態様において、本発明は、自己免疫疾患の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、自己免疫疾患は、COPD、喘息(例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、小児喘息)、特に、慢性又は難治性喘息(例えば、遅発型喘息及び気道過剰応答)、気管支喘息を含む気管支炎、全身エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病及びそれに付随する合併症、アトピー性湿疹(アトピー性皮膚炎)、甲状腺炎(橋本甲状腺炎及び自己免疫甲状腺炎)、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、並びに筋萎縮性側索硬化症から選択される。特に、自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身エリテマトーデス、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患から選択される。

10

【0229】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、自己免疫疾患に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様において、自己免疫疾患は、COPD、喘息(例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、小児喘息)、特に、慢性又は難治性喘息(例えば、遅発型喘息及び気道過剰応答)、気管支喘息を含む気管支炎、全身エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病及びそれに付随する合併症、アトピー性湿疹(アトピー性皮膚炎)、甲状腺炎(橋本甲状腺炎及び自己免疫甲状腺炎)、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹様皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、並びに筋萎縮性側索硬化症から選択される。特に、自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身エリテマトーデス、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患から選択される。

20

【0230】

一実施態様において、本発明は、呼吸器疾患の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、呼吸器疾患は、喘息、成人呼吸窮迫症候群及びアレルギー性(外因性)喘息、非アレルギー性(内因性)喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床的喘息、夜間喘息、アレルゲン誘導性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘導性喘息、等炭酸ガス性過換気、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、職業性喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎又は肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、間質性肺線維症及び/又は気道炎症、及び嚢胞性線維症、並びに低酸素症から選択される。

30

【0231】

別の実施態様において、本発明は、呼吸器疾患の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、呼吸器疾患は、喘息、成人呼吸窮迫症候群及びアレルギー性(外因性)喘息、非アレルギー性(内因性)喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床的喘息、夜間喘息、アレルゲン誘導性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘導性喘息、等炭酸ガス性過換気、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、職業性喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎又は肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、間質性肺線維症及び/又は気道炎症、及び嚢胞性線維症、並びに低酸素症から選択される。

40

【0232】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、呼吸器疾患に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様にお

50

いて、呼吸器疾患は、喘息、成人呼吸窮迫症候群及びアレルギー性(外因性)喘息、非アレルギー性(内因性)喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床的喘息、夜間喘息、アレルギー誘導性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘導性喘息、等炭酸ガス性過換気、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、職業性喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎又は肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、間質性肺線維症及び/又は気道炎症、及び嚢胞性線維症、並びに低酸素症から選択される。

【0233】

一実施態様において、本発明は、心血管疾患の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、心血管疾患は、不整脈(心房性又は心室性又は両方)、アテローム性動脈硬化症及びその後遺症、アンギナ、心律動障害、心筋虚血、心筋梗塞、心臓又は血管動脈瘤、血管炎、卒中、四肢、器官、又は組織の末梢性閉塞性動脈疾患、脳、心臓、腎臓、又は他の器官もしくは組織の虚血後の再灌流傷害、内毒素性ショック、手術ショック、又は外傷性ショック、高血圧、心臓弁膜症、心不全、異常血圧、ショック、血管収縮(片頭痛を伴うものを含む)、血管異常、炎症、単一の器官又は組織に限定される機能不全から選択される。

10

【0234】

別の実施態様において、本発明は、心血管疾患の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、心血管疾患は、不整脈(心房性又は心室性又は両方)、アテローム性動脈硬化症及びその後遺症、アンギナ、心律動障害、心筋虚血、心筋梗塞、心臓又は血管動脈瘤、血管炎、卒中、四肢、器官、又は組織の末梢性閉塞性動脈疾患、脳、心臓、腎臓、又は他の器官もしくは組織の虚血後の再灌流傷害、内毒素性ショック、手術ショック、又は外傷性ショック、高血圧、心臓弁膜症、心不全、異常血圧、ショック、血管収縮(片頭痛を伴うものを含む)、血管異常、炎症、単一の器官又は組織に限定される機能不全から選択される。

20

【0235】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、心血管疾患に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様において、心血管疾患は、不整脈(心房性又は心室性又は両方)、アテローム性動脈硬化症及びその後遺症、アンギナ、心律動障害、心筋虚血、心筋梗塞、心臓又は血管動脈瘤、血管炎、卒中、四肢、器官、又は組織の末梢性閉塞性動脈疾患、脳、心臓、腎臓、又は他の器官もしくは組織の虚血後の再灌流傷害、内毒素性ショック、手術ショック、又は外傷性ショック、高血圧、心臓弁膜症、心不全、異常血圧、ショック、血管収縮(片頭痛を伴うものを含む)、血管異常、炎症、単一の器官又は組織に限定される機能不全から選択される。

30

【0236】

一実施態様において、本発明は、神経変性疾患の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、神経変性疾患は、アルツハイマー病及び他の認知症、脳癌、退行性神経疾患、脳炎、てんかん、遺伝的脳障害、頭部及び脳の形成異常、水頭症、卒中、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS又はルーゲーリック病)、ハンチントン病、並びにプリオン病から選択される。

40

【0237】

別の実施態様において、本発明は、神経変性疾患の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、神経変性疾患は、アルツハイマー病及び他の認知症、脳癌、退行性神経疾患、脳炎、てんかん、遺伝的脳障害、頭部及び脳の形成異常、水頭症、卒中、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS又はルーゲーリック病)、ハンチントン病、並びにプリオン病から選択される。

50

【0238】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、神経変性疾患に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様において、神経変性疾患は、アルツハイマー病及び他の認知症、脳癌、退行性神経疾患、脳炎、てんかん、遺伝的脳障害、頭部及び脳の形成異常、水頭症、卒中、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS又はルーゲーリック病)、ハンチントン病、並びにプリオン病から選択される。

【0239】

一実施態様において、本発明は、皮膚科的障害の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、皮膚科的疾患は、アトピー性皮膚炎、水疱症、膠原病、乾癬、乾癬性病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、掻痒症、蕁麻疹、酒さ、強皮症、創傷治癒、瘢痕化、肥厚性瘢痕化、ケロイド、川崎病、酒さ、又はシェーグレン・ラルソン症候群から選択される。

10

【0240】

別の実施態様において、本発明は、皮膚科的障害の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、皮膚科的疾患は、アトピー性皮膚炎、水疱症、膠原病、乾癬、乾癬性病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、掻痒症、蕁麻疹、酒さ、強皮症、創傷治癒、瘢痕化、肥厚性瘢痕化、ケロイド、川崎病、酒さ、又はシェーグレン・ラルソン症候群から選択される。

20

【0241】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、皮膚科的障害に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様において、皮膚科的疾患は、アトピー性皮膚炎、水疱症、膠原病、乾癬、乾癬性病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、掻痒症、蕁麻疹、酒さ、強皮症、創傷治癒、瘢痕化、肥厚性瘢痕化、ケロイド、川崎病、酒さ、又はシェーグレン・ラルソン症候群から選択される。

【0242】

一実施態様において、本発明は、異常な血管新生に関連する疾患の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、異常な血管新生に関連する疾患は、アテローム性動脈硬化症、高血圧、腫瘍増殖、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性症、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、糖尿病性網膜症、及び多形神経膠芽腫(glioblastoma multiforma)から選択される。

30

【0243】

別の実施態様において、本発明は、異常な血管新生に関連する疾患の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、異常な血管新生に関連する疾患は、アテローム性動脈硬化症、高血圧、腫瘍増殖、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性症、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、糖尿病性網膜症、及び多形神経膠芽腫から選択される。

40

【0244】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、異常な血管新生に関連する疾患に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様において、異常な血管新生に関連する疾患は、アテローム性動脈硬化症、高血圧、腫瘍増殖、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性症、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、糖尿病性網膜症、及び多形神経膠芽腫から選択される。

【0245】

注射用量レベルは、約1～約120時間、特に、24～96時間全て、約0.1mg/kg/時～少なくとも10mg/kg/時の範囲である。適正な定常状態レベルを達成するために、約0.1mg/kg～約

50

10mg/kg又はそれよりも多くの予充填ボラスを投与することもできる。最大総用量は、40～80kgのヒト患者の場合、約1g/日を超えないと考えられる。

【0246】

変性状態などの長期状態の予防及び/又は治療について、治療用レジメンは、通常、数カ月又は数年にわたるため、患者の便宜及び忍容性のために経口投与が好ましい。経口投与の場合、1日に1～4回(1～4)の常用量、特に、1～3回(1～3)の常用量、典型的には、1～2回(1～2)の常用量、最も典型的には、1回(1)の常用量が代表的なレジメンである。或いは、長期持続作用型薬物について、経口投与の場合、1週間おき、1週間に1回、及び1日に1回が代表的なレジメンである。特に、投薬レジメンは、1～14日おき、より特には、1～10日おき、さらにより特には、1～7日おき、最も特には、1～3日おきであることができる。

10

【0247】

これらの投与様式を用いて、各々の用量は、特定の用量を、各々約10～約500mg、特に、約30～約250mg提供することにより、約1～約1000mgの本発明の化合物を提供する。

【0248】

経皮用量は、通常、注射用量を用いて達成されるのと同様又はそれよりも低い血液レベルを提供するように選択される。

【0249】

疾患の開始を妨げるために使用される場合、本発明の化合物は、該疾患を発症するリスクのある患者に、通常、医師の助言に従い、かつその監督下で、上記の投薬量レベルで投与される。特定の疾患を発症するリスクのある患者には、通常、該疾患の家族歴を有する者、又は遺伝子検査もしくはスクリーニングによって該疾患を特に発症しやすいことが確認されている者が含まれる。

20

【0250】

本発明の化合物は、唯一の活性剤として投与することができ、又はそれは、同一もしくは同様の治療活性を示し、かつそのような併用投与に安全かつ有効であることが明らかにされている本発明の他の化合物を含む、他の治療剤と組み合わせて投与することができる。具体的な実施態様において、2つ(又はそれよりも多く)の薬剤の共投与によって、顕著により少ない用量の各々を使用し、それにより、認められる副作用を低下させることが可能になる。

30

【0251】

一実施態様において、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物は、医薬として投与される。具体的な実施態様において、該医薬組成物は、さらなる活性成分をさらに含む。

【0252】

一実施態様において、本発明の化合物は、炎症を伴う疾患の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、免疫調節剤、例えば、アザチオプリン、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン又はデキサメタゾン)、シクロホスファミド、シクロスポリンA、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ムロモナブ-CD3(OK T3、例えば、Orthocolone(登録商標))、ATG、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、及びピロキシカムが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0253】

一実施態様において、本発明の化合物は、関節炎(例えば、関節リウマチ)の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDS)、ステロイド、合成DMARDS(例えば、限定するものではないが、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、トファシチニブ、バリシチニブ、ホスタマチニブ、及びシクロスポリン)、並びに生物学的DMARDS(例えば、限定するものではないが、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリブマブ、リツキシマブ、及びアバタセプト)が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【 0 2 5 4 】

一実施態様において、本発明の化合物は、増殖性障害の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、限定されないが：メトトレキサート、ロイコボリン(leukovorin)、アドリマイシン、プレドニゾン、プレオマイシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンORELピン、ドキソルピシン、タモキシフェン、トレミフェン、酢酸メグエストロール、アナストロゾール、ゴセレリン、抗HER2モノクローナル抗体(例えば、Herceptin(商標))、カペシタビン、塩酸ラロキシフェン、EGFR阻害剤(例えば、Iressa(登録商標)、Tarceva(商標)、Erbix(商標))、VEGF阻害剤(例えば、Avastin(商標))、プロテアソーム阻害剤(例えば、Velcade(商標))、Glivec(登録商標)、及びhsp90阻害剤(例えば、17-AAG)が挙げられる。さらに、式Iによる本発明の化合物は、限定されないが、放射線療法又は外科手術を含む他の療法と組み合わせて投与することができる。具体的な実施態様において、増殖性障害は、癌、骨髄増殖性疾患、又は白血病から選択される。

10

【 0 2 5 5 】

一実施態様において、本発明の化合物は、自己免疫疾患の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては：グルココルチコイド、細胞増殖抑制剤(例えば、プリン類似体)、アルキル化剤、(例えば、ナイトロジェンマスタード(シクロホスファミド)、ニトロソ尿素、本発明の白金化合物、その他)、代謝拮抗薬(例えば、メトトレキサート、アザチオプリン、及びメルカプトプリン)、細胞毒性抗生物質(例えば、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、プレオマイシン、及びミトラマイシン)、抗体(例えば、抗CD20、抗CD25、又は抗CD3(OTK3)モノクローナル抗体、Atgam(登録商標)、及びThymoglobuline(登録商標))、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン(シロリムス)、インターフェロン(例えば、IFN- γ)、TNF結合タンパク質(例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、又はアダリムマブ)、ミコフェノレート、フィンゴリモド、並びにミリオシンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 2 5 6 】

一実施態様において、本発明の化合物は、移植片拒絶反応の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては：カルシニューリン阻害剤(例えば、シクロスポリン又はタクロリムス(FK506))、mTOR阻害剤(例えば、シロリムス、エベロリムス)、抗増殖剤(例えば、アザチオプリン、ミコフェノール酸)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン)、抗体(例えば、モノクローナル抗IL-2R受容体抗体、バシリキシマブ、ダクリズマブ)、ポリクローナル抗T細胞抗体(例えば、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、抗リンパ球グロブリン(ALG))が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 2 5 7 】

一実施態様において、本発明の化合物は、喘息及び/又は鼻炎及び/又はCOPDの治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては：2-アドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール、レバルブテロール、テルブタリン、及びビトルテロール)、エピネフリン(吸入又は錠剤)、抗コリン作動薬(例えば、臭化イプラトロピウム)、グルココルチコイド(経口又は吸収)、長時間作用型2-作動薬(例えば、サルメテロール、ホルモテロール、バンブテロール、及び持続放出性経口アルブテロール)、吸入ステロイドと長時間作用型気管支拡張薬の組合せ(例えば、フルチカゾン/サルメテロール、ブデソニド/ホルモテロール)、ロイコトリエン拮抗薬及び合成阻害剤(例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、及びジロイトン)、メディエーター放出阻害剤(例えば、クロモグリケート及びケトチフェン)、IgE応答の生体調節因子(例えば、オマリズマブ)、抗ヒスタミン薬(例えば、セテリジン(cetirizine)、シンナリジン、フェキソフェナジン)、並びに血管収縮薬(例えば、オキシメタゾリン、キシロメタゾリン、ナファゾリン、及びトラマゾリン)が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 2 5 8 】

さらに、本発明の化合物は、喘息及び/又はCOPDの緊急治療と組み合わせて投与するこ

50

とができ、そのような治療としては、酸素又はヘリオックス投与、噴霧型サルブタモール又はテルブタリン(抗コリン作動薬(例えば、イプラトロピウム)と任意に組み合わせられる)、全身性ステロイド(経口又は静脈内、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、又はヒドロコルチゾン)、静脈内サルブタモール、非特異的β₂-作動薬、注射又は吸入(例えば、エピネフリン、イソエタリン、イソプロテレノール、メタプロテレノール)、抗コリン作動薬(静脈内又は噴霧、例えば、グリコピロレート、アトロピン、イプラトロピウム)、メチルキサンチン(テオフィリン、アミノフィリン、パミフィリン)、気管支拡張作用を有する吸入麻酔薬(例えば、イソフルラン、ハロタン、エンフルラン)、ケタミン、及び静脈内硫酸マグネシウムが挙げられる。

【0259】

10

一実施態様において、本発明の化合物は、炎症性腸疾患(IBD)の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、グルココルチコイド(例えば、プレドニゾン、ブデソニド)、合成疾患修飾性免疫調整剤(例えば、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、メサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、及びシクロスポリン)、並びに生体疾患修飾性免疫調整剤(インフリキシマブ、アダリブマブ、リツキシマブ、及びアバタセプト)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0260】

一実施態様において、本発明の化合物は、SLEの治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、ヒトモノクローナル抗体(ベリムマブ(Benlysta))、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)、例えば、抗マラリア薬(例えば、プラケニル、ヒドロキシクロロキン)、免疫抑制剤(例えば、メトトレキセート及びアザチオプリン)、シクロホスファミド及びミコフェノール酸、免疫抑制薬及び鎮痛薬、例えば、非ステロイド性抗炎症薬、オピエート(例えば、デキストロプロポキシフェン及びココダモール)、オピオイド(例えば、ヒドロコドン、オキシコドン、MSコンチン、又はメタドン)、並びにフェンタニルデュラゲシク経皮パッチが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0261】

一実施態様において、本発明の化合物は、乾癬の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、コールタール、ジトラノール(アントラリン)、デスオキシメタゾン(Topicort(商標))などのコルチコステロイド、フルオシノニド、ビタミンD3類似体(例えば、カルシポトリオール)、アルガン油、及びレチノイド(エトレチナート、アシトレチン、タザロテン)を含有する浴溶液、保湿剤、薬用クリーム、及び軟膏剤などの局所治療薬、メトトレキセート、シクロスポリン、レチノイド、チオグアニン、ヒドロキシウレア、スルファサラジン、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、タクロリムス、フマル酸エステルなどの全身治療薬、又はAmevive(商標)、Enbrel(商標)、Humira(商標)、Remicade(商標)、Raptiva(商標)、及びウステキヌマブ(IL-12及びIL-23遮断薬)などの生物製剤が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、本発明の化合物は、限定されないが、光線療法又は光化学療法(例えば、ソラレン長波長紫外線療法(PUVA))を含む他の療法と組み合わせて投与することができる。

30

【0262】

一実施態様において、本発明の化合物は、アレルギー反応の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、抗ヒスタミン薬(例えば、セチリジン、ジフェンヒドラミン、フェキソフェナジン、レボセチリジン)、グルココルチコイド(例えば、プレドニゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、デキサメタゾン)、エピネフリン、テオフィリン、又は抗ロイコトリエン剤(例えば、モンテルカスト又はザフィルルカスト)、抗コリン剤、及び充血除去剤が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0263】

当業者には明らかであるように、共投与によって、2以上の治療剤を同じ治療レジメンの一部として患者に送達する任意の手段が含まれる。該2以上の薬剤は、単一の製剤中で、すなわち、単一の医薬組成物として、同時に投与することができるが、これは必須ではない。該薬剤は、異なる製剤中で、かつ異なる時間に投与してもよい。

50

【0264】

(化学的合成手順)

(概要)

本発明の化合物は、以下の一般的方法及び手順を用いて容易に入手可能な出発材料から調製することができる。典型的な又は好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられる場合、別途明記されない限り、他のプロセス条件も使用することができることが理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、当業者によって、ルーチンの最適化手順により決定されることができる。

【0265】

さらに、当業者には明らかであるように、特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要となる場合がある。特定の官能基のための好適な保護基、並びに保護及び脱保護のための好適な条件の選択は、当技術分野において周知である(Greene, T W; Wuts, P G Mの文献; 1991)。

【0266】

以下の方法は、本明細書において上で定義されている本発明の化合物及び比較例の調製に関して詳細に提示されている。本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者によって、公知の又は市販の出発材料及び試薬から調製されることができる。

【0267】

全ての試薬は商用等級であり、別途明記されない限り、それ以上精製することなく、受け取った状態で使用された。市販の無水溶媒は、不活性雰囲気下で実施される反応に使用された。別途規定されない限り、試薬等級溶媒が他の全ての場合に使用された。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル60(35~70 µm)上で実施された。薄層クロマトグラフィーは、予めコーティングされたシリカゲルF-254プレート(0.25mm厚)を用いて実施された。¹H NMRスペクトルは、Bruker DPX 400 NMRスペクトロメータ(400MHz)又はBruker Avance 300 NMRスペクトロメータ(300MHz)で記録した。¹H NMRスペクトルの化学シフト()は、内部基準としてのテトラメチルシラン(0.00)又は適当な残留溶媒ピーク、すなわち、CHCl₃(7.27)と比べた百万分率(ppm)で報告される。多重度は、一重線(s)、二重線(d)、三重線(t)、四重線(q)、五重線(quin)、多重線(m)、及びブロード(br)として与えられる。エレクトロスプレーMSスペクトルは、WatersプラットフォームLC/MSスペクトロメータ又はWaters Acquity PDA検出器及びSQD質量分析計を備えたWaters Acquity UPLCで得られた。使用されたカラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm 2.1 × 30mmカラム又はAcquity UPLC BEH C18 1.7 µm 2.1 × 50mmカラムを備えたUPLC BEH C18 1.7 µm 2.1 × 5mm VanGuardプレカラム。全ての方法でMeCN/H₂O勾配が使用されている。MeCN及びH₂Oは、0.1%ギ酸又はNH₃(10mM)のどちらかを含有する。使用されたLC-MSカラム: Waters XBridge Prep OBD C18 5 µm 30mmID × 100mmL(分取カラム)及びWaters XBridge BEH C18 5 µm 4.6mmID × 100mmL(分析カラム)。全ての方法でMeOH/H₂O勾配又はMeCN/H₂O勾配のどちらかが使用されている。MeOH、MeCN、及びH₂Oは、0.1%ギ酸又は0.1%ジエチルアミンのどちらかを含有する。マイクロ波加熱は、Biotage Initiatorを用いて実施された。Celpure(登録商標) P65は、市販品の濾過補助器具(cas番号61790-53-2)である。

【0268】

実験の節で使用される略語のリスト:

10

20

30

40

【表 1】

μL	マイクロリットル
APMA	4-アミノフェニル水銀アセタート
app t	見掛けの三重線
AUC	曲線下面積
BAL	気管支肺胞洗浄
BALF	気管支肺胞洗浄液
bd	幅広い二重線
Boc	tert-ブチルオキシ-カルボニル
bs	幅広い一重線
BSA	ウシ血清アルブミン
bt	幅広い三重線
Cat.	触媒量
cDNA	コピーデオキシリボ核酸

d	二重線
DavePhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル
DCM	ジクロロメタン
DDQ	2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
Desc'd	詳細に記載されている
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMA	ジメチルアセトアミド

10

20

DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
EDC.HCl	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩
eq.	当量
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
FBS	胎仔ウシ血清
FITC	フルオレセインイソチオシアネート
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル
g	グラム
h	時間
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
HRP	西洋ワサビペルオキシダーゼ
Int	中間体
JohnPhos	(2-ピフェニル)ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィン
kg	キログラム
L	リットル
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析
LPC	リゾホスファチジルコリン
m	多重線
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
mg	ミリグラム
min	分
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル

MMP	マトリックスメタロプロテイナーゼ
MS Ms'd	LC-MSにより測定された質量
MW	分子量
N.A.	該当なし
NBS	N-ブロモスクシンイミド
nBuOH	n-ブタノール
NMR	核磁気共鳴
PBF	リン酸緩衝ホルマリン
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Pd/C	パラジウム炭10%
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
PdCl ₂ dppf	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
PEG	ポリエチレングリコール
ppm	百分率
q	四重線
QrtPCR	定量的リアルタイムPCR
QTL	量的形質遺伝子座
r.t.	室温
RNA	リボ核酸
Rt	保持時間
s	一重線
sept	七重線
t	三重線
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TOOS	(N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3-メチルアニリン、ナトリウム塩二水和物)
TS	タバコの煙
XantPhos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

10

20

30

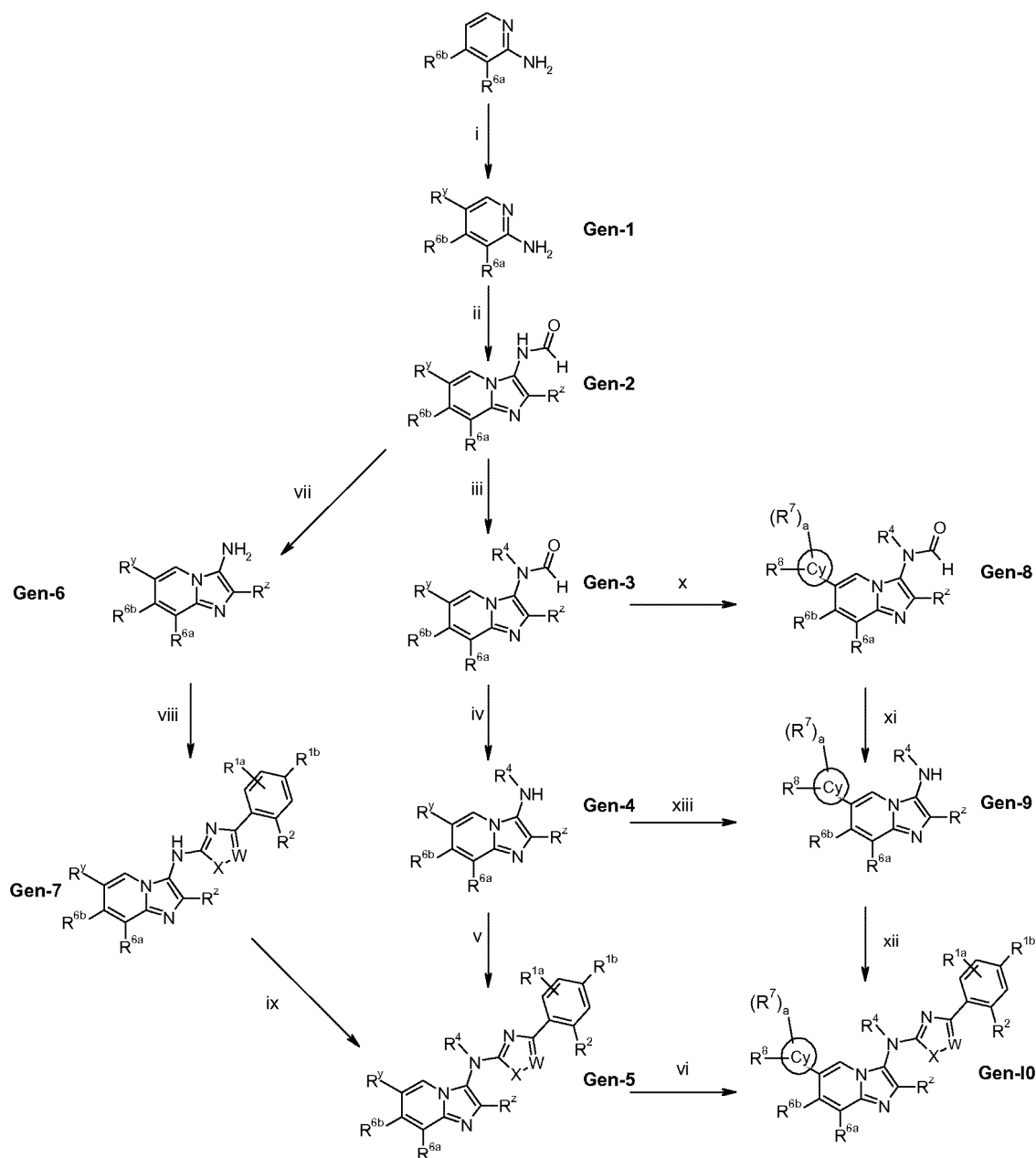
40

(本発明の化合物の合成的製造)

(実施例1. 一般的な合成方法)

(1.1. 合成方法の概略)

【化 17】



R^y が、ハロ、 NO_2 、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ アルキルである場合、 R^z は、 R^5 、又は任意に置換された、アルキル、アルケニル、もしくはカルボニル基である。

(工程 i: 方法 A)

(工程 ii: 以下の方法のうちの1つからなる)

B1(2段階): イソニトリル試薬を用い、その後、 HCOOH と反応させる経路

B2(2段階): KCN を用い、その後、 HCOOH と反応させる経路

(工程 iii: 以下の方法のうちの1つからなる)

C1: DMF中で NaH を塩基として用いるアルキル化

C2: アセトン中で K_2CO_3 を塩基として用いるアルキル化

(工程 iv: 以下の方法のうちの1つからなる)

D1: 酸性条件下での脱ホルミル化

D2: 塩基性条件下での脱ホルミル化

(工程 v: 以下の方法のうちの1つからなる)

E1(2段階): チオウレアの形成、その後、チアゾール誘導体を生じさせる環化

E2: 芳香族又はヘテロ芳香族求核置換

E3(3段階):チオウレアの形成、メチル化、その後、オキサジアゾール誘導体を生じさせる環化

C1: NaH、DMF

(工程vi:以下の方法のうちの1つ又はいくつかからなる)

F1: ブッフバルトカップリング

F2: 鈴木カップリング

F3: 根岸カップリング

F4: 銅媒介カップリング

F5: Boc脱保護

F6: 遷移金属触媒の存在下での(H_2)による還元

10

F7: Boc保護

F8: アルキル化

F9a及びF9b: アミド結合形成反応

F10: 還元アミノ化

F11: スルホニル化

F12a及びF12b: 求核置換

F13: 醜化

F14: ヒドロキシメチル基の導入

F15: トリフルオロアセチル基の導入

F16a及びF16b: ハロゲン化

20

F17: 銅媒介シアノ化

F18: リチウムボロヒドリドによる還元

F19: オキサゾリンの合成

(工程vii:方法Dのうちの1つからなる)

(工程viii:方法E又は方法Hのうちの1つからなる)

(工程ix:方法Cのうちの1つからなる)

(工程x:方法Fのうちの1つ又はいくつかからなる)

(工程xi:方法Dのうちの1つからなる)

(工程xii:方法E及びFのうちの1つまたはいくつかからなる)

E1(2段階):チオウレアの形成、その後、チアゾール誘導体を生じさせる環化

30

E4: ブッフバルトカップリング

E5(2段階): SNAr、その後、鈴木カップリング

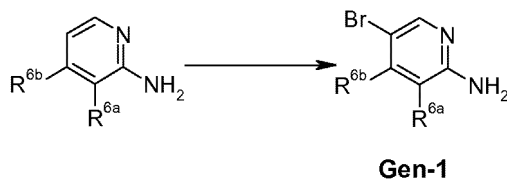
(工程xiii:方法Fのうちの1つまたはいくつかからなる)

【0269】

(1.2. 一般的方法)

(1.2.1. 一般的方法A: 中間体Gen-1の合成)

【化18】



40

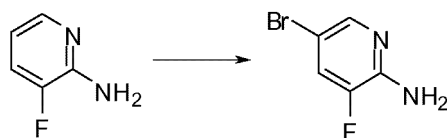
アルゴン下、0 のアミノ-ピリジン誘導体(1当量)のMeCN溶液に、NBS(0.5当量)を添加する。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、0 に冷却し、その後、追加のNBS(0.5当量)を入れる。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、EtOAcに希釈する。有機層を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をDCMに希釈し、1M NaOH溶液で洗浄する。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、中間体Gen-1が得られる。

50

【 0 2 7 0 】

(1.2.2. 中間体Gen-1-a: 2-アミノ-5-ブromo-3-フルオロピリジンの例示的合成)

【 化 1 9 】



アルゴン下、0 の2-アミノ-3-フルオロ-ピリジン(9.4g、83.1mmol、1当量)のMeCN(470 mL)溶液に、NBS(7.4g、41.5mmol、0.5当量)を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、その後、0 に冷却し、その後、追加のNBS(7.39g、41.5mmol、0.5当量)を入れた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、その後、EtOAcに希釈した。有機層を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCMに希釈し、1N NaOH溶液で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、中間体Gen-1-a(2-アミノ-5-ブromo-3-フルオロピリジン)が得られた。

10

【 0 2 7 1 】

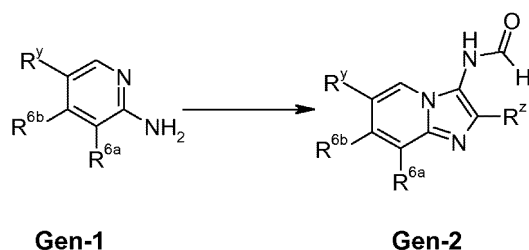
LC-MS: MW(計算値): 190(⁷⁹Br)、192(⁸¹Br); m/z MW(観測値): 191(⁷⁹Br M+1)、193(⁸¹Br M+1)

【 0 2 7 2 】

(1.2.3. 一般的方法B1及びB2: 中間体Gen-2の合成)

20

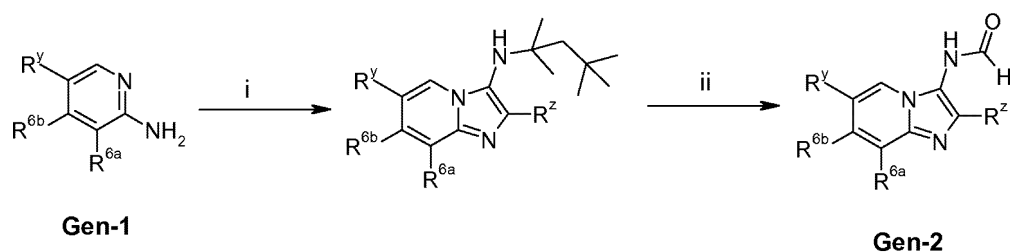
【 化 2 0 】



(1.2.3.1. 一般的方法B1)

30

【 化 2 1 】



(工程 i))

40

アルゴン下のアミノ-ピリジン誘導体Gen-1(1当量)のnBuOH溶液に、アルデヒドR^zCHO(2.5当量)、MgCl₂(0.04当量)、及び1,1,3,3-テトラメチルブチルイソシアニド(1.15当量)を順次添加する。反応混合物を130 で3.5時間加熱し、その後、真空中で濃縮する。残渣をヘプタンと水に分配し、15分間撹拌し、Celpure(登録商標) P65で濾過する。その後、得られた固体をDCMで溶解させ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、予想されたアミンが得られる。

【 0 2 7 3 】

(工程 ii))

上で調製された化合物(1当量)のギ酸溶液を80 で1時間加熱する。反応混合物を真空中で濃縮する。その後、残渣をEt₂O中で粉碎する。形成された沈殿物を濾過し、すすぎ、乾

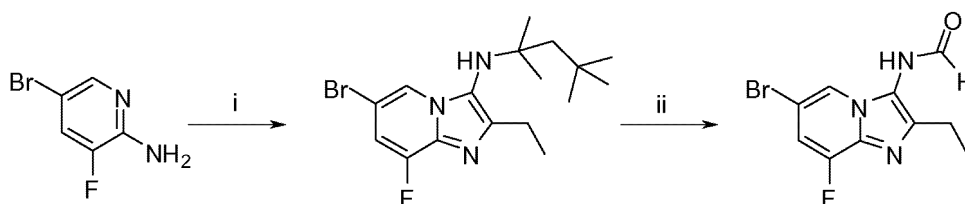
50

乾燥させると、中間体Gen-2が得られる。

【0274】

(1.2.3.2. 中間体Gen-2-a: N-(6-ブロモ-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミドの例示的合成)

【化22】



10

(工程 i))

アルゴン下の2-アミノ-3-フルオロ-4-ブロモ-ピリジン (Gen-1-a) (2g、10.5mmol、1当量) のnBuOH(12mL) 溶液に、プロピオンアルデヒド(1.9mL、26.2mmol、2.5当量)、MgCl₂(40mg、0.42mmol、0.04当量)、及び1,1,3,3-テトラメチルブチルイソシアニド(2.1mL、12mmol、1.15当量)を順次添加した。反応混合物を130℃で3.5時間加熱し、その後、真空中で濃縮した。

【0275】

残渣をヘプタン(10mL)と水(20mL)に分配し、15分間攪拌し、Celpure(登録商標) P65で濾過した。その後、得られた固体をDCMで溶解させ、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮すると、対応するアミンが得られた。濾液をDCMでさらに抽出し、合わせた有機層を、水、1M NaOH溶液、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、第二のバッチの予想されたアミンが得られた。

20

【0276】

【化23】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8.11 (1 H, s), 6.90 (1 H, d), 2.85-2.80 (1 H, m), 2.76 (2 H, q), 1.67 (2 H, s), 1.37 (3 H, t), 1.16 (6 H, s), 1.11 (9 H, s).

30

【0277】

LC-MS: MW(計算値): 369(⁷⁹Br)、371(⁸¹Br); m/z MW(観測値): 370(⁷⁹Br M+1)、372(⁸¹Br M+1)

【0278】

(工程 ii))

アミン(2.9g、7.83mmol、1当量)のギ酸(23mL)溶液を80℃で1時間加熱した。その後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をトルエン中で粉碎し、2回蒸発させた。得られた固体をEt₂O中に取り、45分間攪拌し、その後、濾過し、すすぎ、乾燥させると、中間体Gen-2-aが得られた。

【0279】

40

【化24】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 2つの回転異性体 8.55 (1 H, s), 8.15 (1 H, d), 7.95 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 7.54-7.44 (1 H, m), 7.13-6.96 (3 H, m), 2.80 (2 H, q), 2.74 (2 H, q), 1.33 (3 H, t), 1.31 (3 H, t).

【0280】

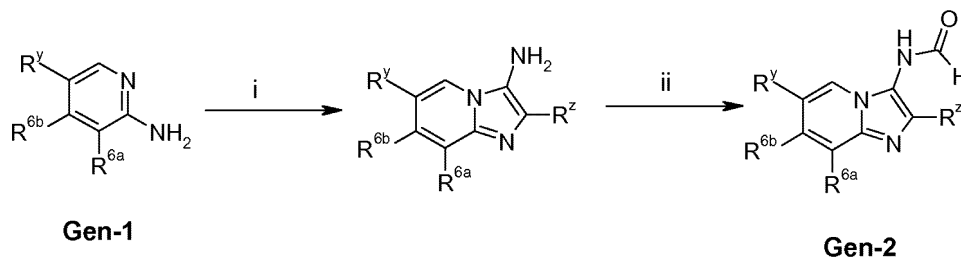
LC-MS: MW(計算値): 285(⁷⁹Br)、287(⁸¹Br); m/z MW(観測値): 286(⁷⁹Br M+1)、288(⁸¹Br M+1)

【0281】

50

(1.2.3.3. 一般的方法B2)

【化 2 5】



10

(工程 i))

アミノ-ピリジン誘導体Gen-1(1当量)のトルエン懸濁液に、アルデヒド R^zCHO (1当量)及びベンゾトリアゾール(1当量)を添加する。混合物を室温で一晩攪拌する。追加のアルデヒド試薬(0.06当量)及びベンゾトリアゾール(0.06当量)を添加する。4時間攪拌した後、シアン化カリウム(1.2当量)、次いで、EtOHを添加する。反応混合物を室温で5日間攪拌する。その後、粗生成物混合物を3 M NaOH溶液でクエンチする。溶媒を真空中で慎重に蒸発させる。残渣を水及びEtOAcで希釈する。水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮する。粗生成物混合物をEtOHに溶解させ、0 の塩化アセチル(2.1当量)のEtOH溶液に慎重に添加する。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、濃縮乾固させると、対応するイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミンが塩酸塩として得られる。

20

【 0 2 8 2 】

(工程 ii))

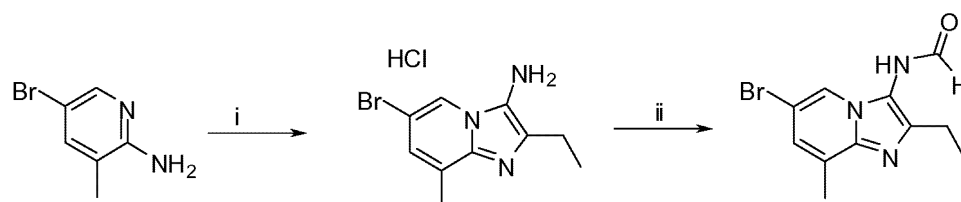
上で調製されたイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン塩酸塩(1当量)のギ酸溶液を90 で2時間加熱する。溶媒を真空中で蒸発させる。残渣を水に溶解させる。混合物を、pH 8~9に達するまで、飽和 $NaHCO_3$ 溶液で慎重に塩基性化する。形成された固体を濾過し、水及びDIPEで洗浄し、乾燥させると、中間体Gen-2が得られる。

【 0 2 8 3 】

(1.2.3.4. 中間体Gen-2-d: N-(6-ブロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミドの例示的合成)

30

【化 2 6】



(工程 i))

使用前に飽和 $NaHCO_3$ 溶液で前洗浄した、窒素下の2-アミノ-5-ブロモ-3-メチルピリジン(420g、2.24mol、1当量)の1.5Lのトルエン懸濁液に、プロピオンアルデヒド(248mL、3.36mol、1.5当量)及び1H-ベンゾトリアゾール(281g、2.36mol、1.05当量)を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した後、3.5LのEtOH及びシアン化カリウム(175g、2.70mol、1.2当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩及び78 で2時間さらに攪拌した。室温に冷却した後、2.5M NaOH溶液(3L)を添加して、該混合物をクエンチした。

40

【 0 2 8 4 】

この実験を、同じ分量の試薬を用いて4つのパッチで実施し、その後、粗混合物をまとめてプールし、真空中で濃縮した。残りの油状物をEtOAc(15L)で希釈し、2M NaOH溶液(2 x 2L)で洗浄した。水層をEtOAc(2 x 1L)で2回抽出した。その後、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物をEtOH(2L)に溶解させ、塩化アセチ

50

ル(1L、14.0mol、1.6当量)のEtOH(6L)溶液に慎重に添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、濃縮乾固させた。残渣をDCM(7L)中で3日間粉碎し、形成された沈殿物を回収し、DCM(2×500mL)で洗浄し、乾燥させると、6-プロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミンが塩酸塩として得られた。

【0285】

【化27】

^1H NMR δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8.70 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 4.86 (3 H, bs), 2.81 (2 H, q), 2.56 (3 H, s), 1.56 (3 H, s).

10

【0286】

LC-MS: MW(計算値): 253(^{79}Br)、255(^{81}Br); m/z MW(観測値): 254(^{79}Br M+1)、256(^{81}Br M+1)

【0287】

(工程ii)

上で調製された6-プロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン塩酸塩(785g、2.70mol、1当量)のギ酸(713mL、18.9mol、7当量)懸濁液を80℃で2時間加熱した。粗混合物を真空中で低容量(約400mL)になるまで濃縮した。残渣を水(1L)及び3M NaOH(2L)溶液に入れ、泡立ちが止み、pHが8~9に達するまで、飽和NaHCO₃溶液でさらに塩基性化した。1時間均一化した後、沈殿物を濾過し、水(2×300mL)で洗浄した。トルエンとMeOHの3:1混合物(4L)への溶解と、その後の真空中での濃縮により、精製を達成した。200mLのMeOHと5LのDIPEの混合物中での残渣の粉碎、デカンテーション、及び得られた懸濁液の濾過により、N-(6-プロモ-2-エチル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ホルムアミド(中間体Gen-2-d)が得られた。

20

【0288】

回転異性体A:

【化28】

^1H NMR δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 10.2 (1 H, bs), 8.36 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 7.21 (1 H, s), 2.63-2.60 (2 H, m), 2.56 (3 H, s), 1.24-1.17 (3 H, m)

30

【0289】

回転異性体B:

【化29】

^1H NMR δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8.51 (1 H, s), 8.23 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 7.23 (1 H, s), 2.63-2.60 (2 H, m), 2.58 (3 H, s), 1.24-1.17 (3 H, m)

【0290】

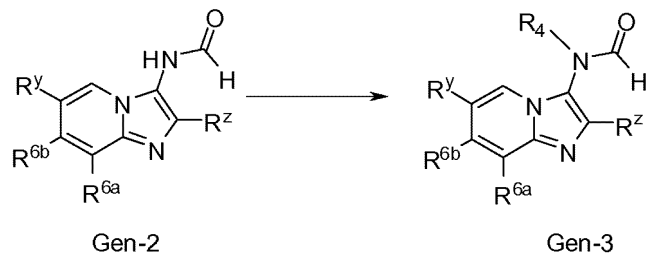
LC-MS: MW(計算値): 281(^{79}Br)、283(^{81}Br); m/z MW(観測値): 282(^{79}Br M+1)、284(^{81}Br M+1)

40

【0291】

(1.2.4. 一般的方法C1及びC2: 中間体Gen-3の合成)

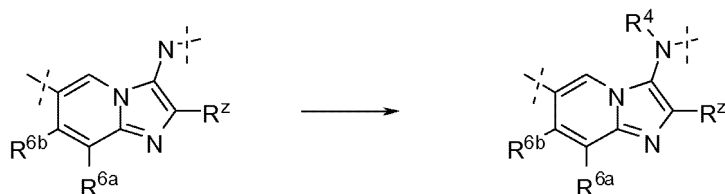
【化 3 0】



(1.2.4.1. 一般的方法C1)

10

【化 3 1】



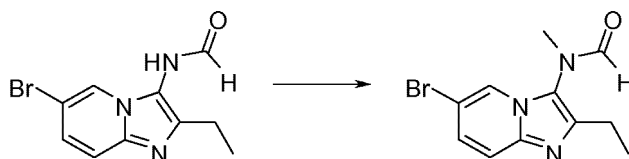
イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)のDMF溶液に、NaH(1.5当量)を少しずつ、その後、ヨウ化アルキル(1.4当量)を添加する。反応混合物を1時間攪拌し、その後、水でクエンチし、EtOAcで希釈する。水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をDIPEで粉碎する。固体を濾過し、DIPEですすぎ、乾燥させると、予想された中間体が得られる。

20

【0 2 9 2】

(1.2.4.2. 中間体Gen3-b: N-(6-ブロモ-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミドの例示的合成)

【化 3 2】



30

NaH(60%油中懸濁液、151g、3.76mol、1.5当量)を、室温で30分間かけて、中間体Gen-2-b(673g、2.51mol、1当量)のDMF(6L)溶液に少しずつ添加した。添加の間、内部温度が35℃に上昇したので、反応混合物をすぐに15℃に冷却した。ヨウ化メチル(502g、3.53mol、1.4当量)を1時間かけて滴加した。反応混合物を20℃未満に維持し、1時間攪拌し、その後、水(220mL)でクエンチした。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を水(3L)及びEtOAc(4L)で希釈した。水層をEtOAc(3×1L)で抽出した。合わせた有機層を水(2×3L)及びブライン(1.5L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をDIPE(2L)で粉碎した。固体を濾過し、DIPE(2×1L)ですすぎ、乾燥させると、中間体Gen3-bが得られた。

40

【0 2 9 3】

【化 3 3】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.92 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.33 (1 H, d), 7.30 (1 H, d), 3.25 (3 H, s), 2.72 (2 H, q), 1.35 (3 H, t).

【0 2 9 4】

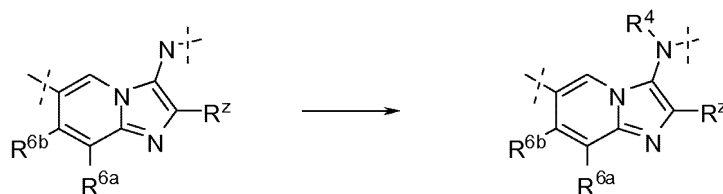
LC-MS: MW(計算値): 281(⁷⁹Br)、283(⁸¹Br); m/z MW(観測値): 284(⁸¹Br M+1)

【0 2 9 5】

50

(1.2.4.3. 一般的方法C2)

【化 3 4】

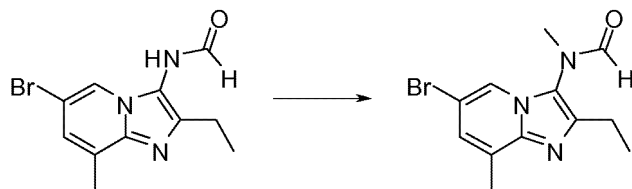


イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)のアセトン懸濁液に、炭酸カリウム(3当量)及びヨウ化アルキル(1.5当量~1.9当量)を添加する。反応混合物を室温と還流温度の間に含まれる温度で撹拌する。一晚還流させた後、反応が終了していない場合、追加のヨウ化アルキル(0.07当量)を入れ、1時間撹拌し続ける。反応混合物を濾過し、アセトン及びDCMで洗浄する。濾液を真空中で濃縮し、残渣をDCMと水に分配する。水層をDCMでさらに抽出する。その後、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。固体を、室温で1時間、Et₂Oで粉碎し、濾過除去し、乾燥させると、予想された中間体を得られる。

【 0 2 9 6】

(1.2.4.4. 中間体Gen-3-e: N-(6-ブロモ-2-エチル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミドの例示的合成)

【化 3 5】



ホルムアミドGen-2-d(720g、2.55mol、1当量)の5Lのアセトン懸濁液に、炭酸カリウム(1kg、7.66mol、3当量)及びヨウ化メチル(700g、4.93mol、1.9当量)を添加した。反応混合物を40℃に一晚加熱した。その後、追加のヨウ化メチル(25g、0.18mol、0.07当量)を入れ、40℃で1時間撹拌し続けた。反応混合物を濾過し、アセトン(2×300mL)及びDCM(2×300mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をDCM(3L)と水(1L)に分配した。水層をDCMでさらに抽出した。その後、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。固体を、室温で1時間、Et₂O(1L)で粉碎し、濾過除去し、乾燥させると、中間体Gen-3-eが得られた。

【 0 2 9 7】

回転異性体A(多い):

【化 3 6】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8.19 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.15 (1 H, s), 3.24 (3 H, s), 2.72 (2 H, q), 2.59 (3 H, s), 1.31 (3 H, t)

【 0 2 9 8】

回転異性体B(少ない):

【化 3 7】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8.49 (1 H, s), 7.65 (1 H, s), 7.08 (1 H, s), 3.36 (3 H, s), 2.72 (2 H, q), 2.59 (3 H, s), 1.31 (3 H, t)

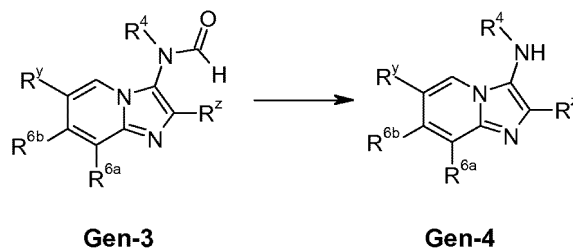
【 0 2 9 9 】

LC-MS: MW(計算値): 295(^{79}Br)、297(^{81}Br); m/z MW(観測値): 296(^{79}Br M+1)、298(^{81}Br M+1)

【 0 3 0 0 】

(1.2.5. 一般的方法D1及びD2: 中間体Gen-4の合成)

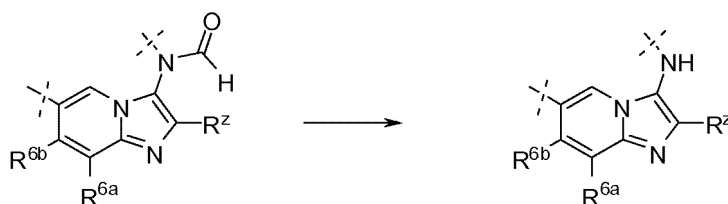
【 化 3 8 】



10

(1.2.5.1. 一般的方法D1)

【 化 3 9 】



20

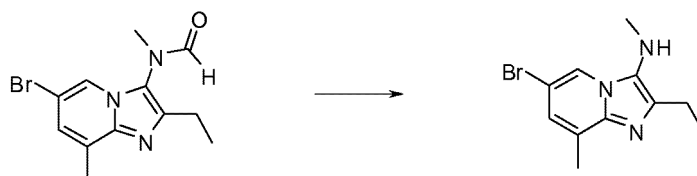
4M HClのジオキサン溶液又は1.25M HClのMeOH(9当量)溶液を、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルホルムアミド誘導体(1当量)のMeOH溶液に添加する。反応混合物を室温で攪拌するか、又は3時間還流させる。追加の4M HCl溶液(1.5当量)を添加し、反応が終了するまで攪拌し続ける。その後、反応混合物を真空中で濃縮すると、予想された中間体が得られる。

【 0 3 0 1 】

(1.2.5.2. 中間体Gen-4-d: (6-プロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミンの例示的合成)

30

【 化 4 0 】



中間体Gen-3-e(80g、270mmol、1当量)を1.25M HClのMeOH(540mL、2.5当量)溶液に溶解させ、得られた混合物を一晩還流させた。270mLの1.25M HClのMeOH溶液を添加し、一晩加熱し続けた。48時間後、さらに70mLの1.25M HClのMeOH溶液を反応混合物に入れた。変換が終了するまで、加熱を一晩維持した。その後、粗混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc(300mL)と水(700mL)に分配した。pHが8~9に達するまで、飽和NaHCO₃溶液を添加した。水層をEtOAc(2×300mL)で2回抽出した。その後、合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、中間体Gen-4-d(6-プロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミン)が遊離塩基として得られた。

40

【 0 3 0 2 】

【化 4 1】

^1H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8.05 (1 H, s), 7.04 (1 H, s), 2.84-2.78 (5 H, m), 2.60 (3 H, s), 1.35 (3 H, t)

【 0 3 0 3 】

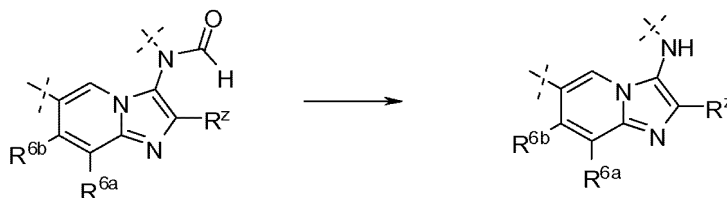
LC-MS: MW(計算値): 267(^{79}Br)、269(^{81}Br); m/z MW(観測値): 268(^{79}Br M+1)、270(^{81}Br M+1)

【 0 3 0 4 】

(1.2.5.3. 一般的方法D2)

10

【化 4 2】



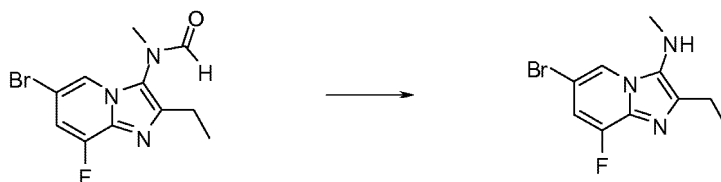
10M水性KOH溶液(15当量)を、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルホルムアミド誘導体(1当量)のMeOH溶液に添加する。反応混合物を室温で3時間攪拌し、その後、ブラインでクエンチし、MeOHを真空中で除去する。残りの水相をDCMで3回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、予想された中間体が遊離塩基として得られる。

20

【 0 3 0 5 】

(1.2.5.4. 中間体Gen-4-a: (6-プロモ-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミンの例示的合成)

【化 4 3】



30

10M水性KOH溶液(25mL、250mmol、15当量)を、イミダゾ-ピリジン中間体Gen-3-a(5g、16.67mmol、1当量)の25mLのMeOH溶液に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、その後、ブラインでクエンチし、MeOHを真空中で除去した。残りの水相をDCMで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、中間体Gen-4-aが遊離塩基として得られた。

【 0 3 0 6 】

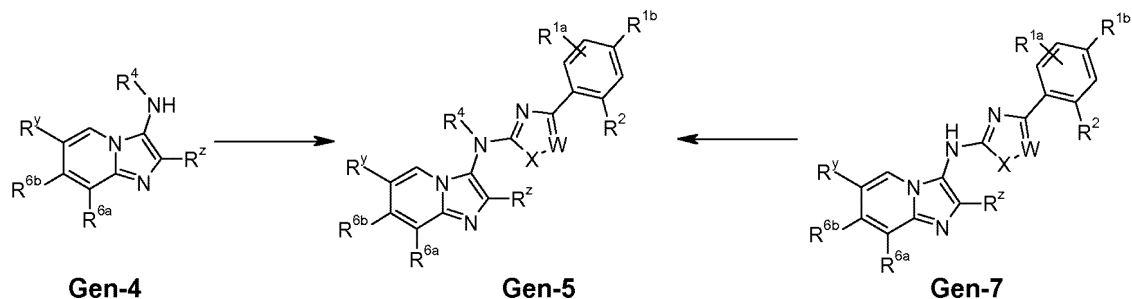
LC-MS: MW(計算値): 271(^{79}Br)、273(^{81}Br); m/z(観測値): 272(^{79}Br M+1)、274(^{81}Br M+1)

40

【 0 3 0 7 】

(1.2.6. 一般的方法E1、E2、E3、及びC: 中間体Gen-5の合成)

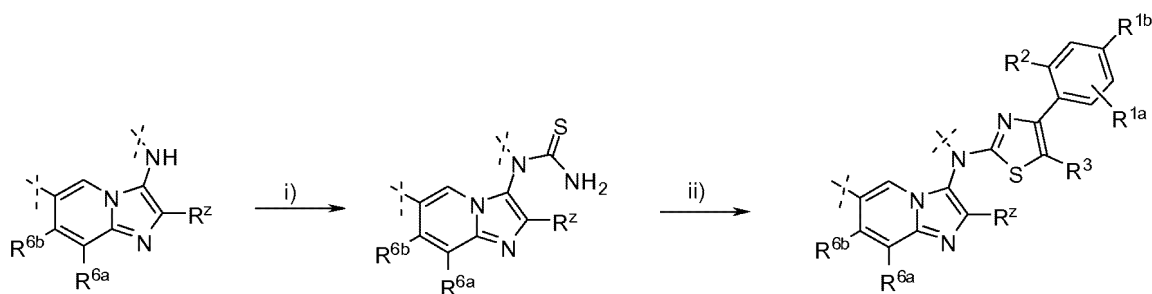
【化 4 4】



10

(1.2.6.1. 一般的方法E1)

【化 4 5】



20

(工程 i))

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)のDCM懸濁液に、TEA(4.5当量)を添加する。混合物を室温で30分間攪拌し、その後、Fmoc-イソチオシアネート(1.3当量)を添加する。得られた溶液を室温で3時間攪拌する。その後、ピペリジン(3.2当量)を入れ、反応混合物を室温で一晩攪拌する。水を該溶液に添加し、層を分離する。水層をDCM/MeOHで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮する。予想された生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー又は結晶化のいずれかによって得ると、対応するチオウレアが得られる。

【0308】

30

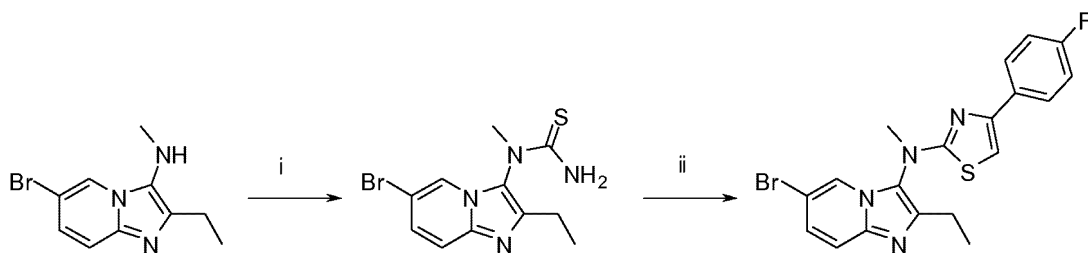
(工程 ii))

上で調製されたチオウレア(1当量)を、対応するプロモアセトフェノンGen-11又は市販品(1.3当量)のEtOH溶液に添加する。反応混合物を還流しながら3時間攪拌し、その後、真空中で濃縮する。粗生成物を熱いEtOAc中で粉碎し、30分間攪拌し、室温に冷却しておき、濾過除去し、EtOAcですすぐと、予想された中間体Gen-5が得られる。

【0309】

(1.2.6.2. 中間体Gen-5-b: (6-プロモ-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンの例示的合成)

【化 4 6】



40

(工程 i))

中間体Gen-4-b(170g、520mmol、1当量)のDCM(3L)懸濁液に、トリエチルアミン(325mL、

50

2.34mol、4.5当量)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、その後、Fmoc-イソチオシアネート(190g、676mmol、1.3当量)を添加した。形成された溶液を室温で3時間攪拌した。ピペリジン(164mL、1.66mol、3.2当量)を該溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水(1.5L)を該溶液に添加し、層を分離した。水層をDCM/MeOHで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をMeCNで粉碎し、濾過し、MeCN及び Et_2O ですすぐと、対応するチオウレアが得られた。

【0310】

【化47】

$^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.88 (1 H, s), 7.32 (1 H, d), 7.30 (1 H, d), 3.67 (3 H, s), 2.75 (2 H, q), 1.33 (3 H, t).

10

【0311】

LC-MS: MW(計算値): 312(^{79}Br)、314(^{81}Br); m/z MW(観測値): 313($^{79}\text{Br M}+1$)、315($^{81}\text{Br M}+1$)

【0312】

(工程ii))

上で調製されたチオウレア(62.5g、180mmol、1当量)を、2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン(50.7g、233mmol、1.3当量)の EtOH (1.5L)溶液に添加した。反応混合物を還流させながら3時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。粗生成物を熱い EtOAc 中で粉碎し、30分間攪拌し、室温に冷却しておき、濾過除去し、 EtOAc ですすぐと、中間体Gen-5-bが得られた。

20

【0313】

【化48】

$^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) (400 MHz, MeOD): 8.75 (1 H, s), 7.98 (2 H, dd), 7.83-7.75 (3 H, m), 7.14-7.03 (3 H, m), 3.63 (3 H, s), 2.86 (2 H, q), 1.36 (3 H, t).

【0314】

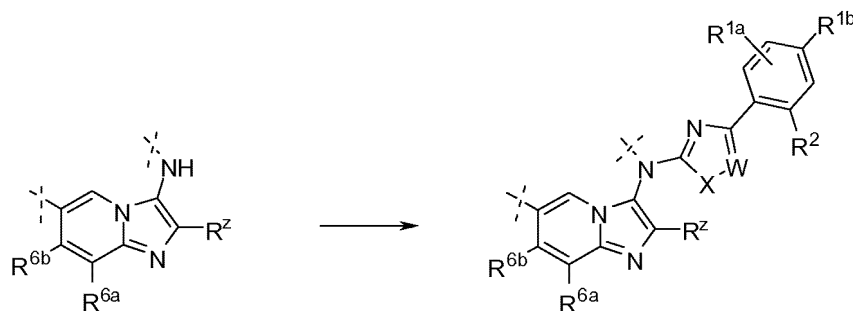
LC-MS: MW(計算値): 430(^{79}Br)、432(^{81}Br); m/z MW(観測値): 431($^{79}\text{Br M}+1$)、433($^{81}\text{Br M}+1$)

30

【0315】

(1.2.6.3. 一般的方法E2)

【化49】



40

アルゴン下のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)及びハロゲノヘテロアリアル誘導体(1.2当量)のTHF溶液に、 NaH (3当量)を添加する。反応混合物を90℃で一晩加熱する。室温に冷却した後、水を添加して、混合物をゆっくりとクエンチし、その後、 EtOAc で希釈する。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー又は結晶化のいずれかによって精製すると、予想された中間体

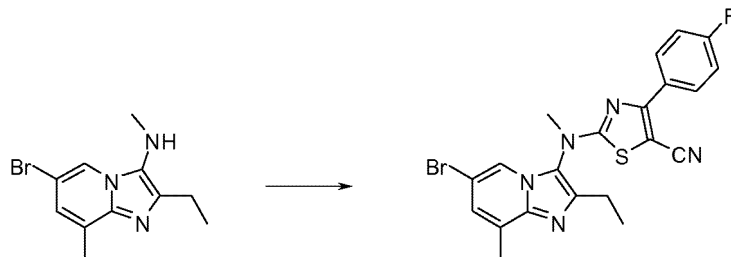
50

が得られる。

【0316】

(1.2.6.4. 中間体Gen-5-t: 2-[(6-ブロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリルの例示的合成)

【化50】



10

アルゴン下のアミンGen-4-d(4.4g、16.6mmol、1当量)のTHF(44mL)溶液に、NaH(油懸濁液中60%、2.0g、50.0mmol、3当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を90℃で30分間加熱し、その後、40℃に冷却した後、クロロチアゾールGen-12-a(4.74g、19.9mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を90℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、水を添加して、混合物をゆっくりとクエンチし、その後、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。その後、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をEt₂O中で粉砕し、濾過し、Et₂O及びMeCNで洗浄した。再結晶化をMeCN(180mL)中で行うと、中間体Gen-5-t(2-[(6-ブロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル)が得られた。

20

【0317】

【化51】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8.15 (2 H, dd), 7.80 (1 H, s), 7.22-7.14 (3 H, m), 3.62 (3 H, s), 2.77 (2 H, q), 2.64 (3 H, s), 1.35 (3 H, t)

30

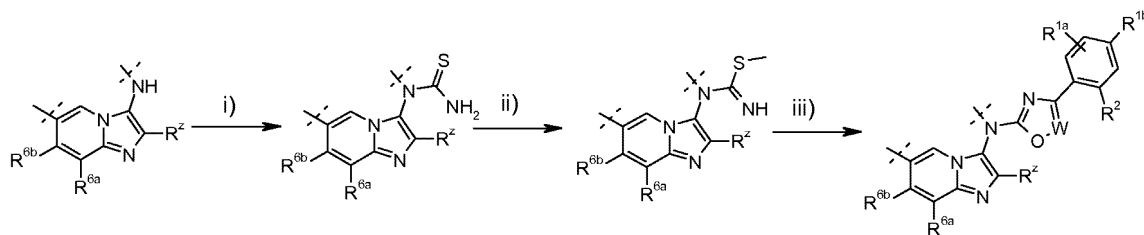
【0318】

LC-MS: MW(計算値): 469(⁷⁹Br)、471(⁸¹Br); m/z MW(観測値): 470(⁷⁹Br M+1)、472(⁸¹Br M+1)

【0319】

(1.2.6.5. 一般的方法E3)

【化52】



40

(工程i))

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)のDCM懸濁液に、TEA(4.5当量)を添加する。混合物を溶解するまで室温で攪拌し、その後、Fmoc-イソチオシアネート(2.2当量)を添加する。得られた溶液を室温で一晩攪拌する。その後、ピペリジン(5当量)を入れ、反応混合物を室温で4時間攪拌する。水を該溶液に添加し、層を分離する。水層をDCMで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮す

50

ると、予想されたチオウレアが得られる。

【0320】

(工程ii))

上で調製されたチオウレア(1当量)をアセトン及びMeOHに溶解させ、NaHCO₃(1当量)及びMeI(6当量)を添加し、反応混合物を60℃で3時間撹拌する。その後、該反応混合物を室温で2日間にわたって撹拌する。その後、該反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCMとMeOHの混合物に溶解させる。固体を濾過除去し、濾液を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0~90/10で溶出)により精製すると、予想されたメチルチオウレアが得られる。

【0321】

10

(工程iii))

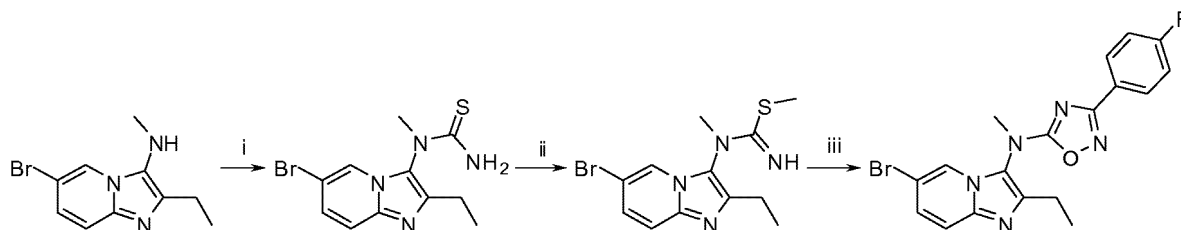
TEA(3当量)を、上で調製されたメチルチオウレア(1当量)のEtOH溶液に添加し、次いで、アリールアミドオキシム誘導体(2当量)を添加し、その後、反応混合物を80℃で2日間にわたって撹拌する。飽和NaHCO₃溶液を添加して、反応混合物をクエンチし、DCMで3回抽出する。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された中間体が得られる。

【0322】

(1.2.6.6. 中間体Gen-5-ae: (6-ブロモ-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-メチル-アミンの例示的合成)

【化53】

20



(工程i))

Gen-4-bの塩酸塩(11.6g、35.5mmol、1当量)の250mLのDCM懸濁液に、TEA(20.49mL、147.1mmol、4.5当量)を添加した。完全な溶解が生じるまで、混合物を室温で撹拌し、その後、Fmoc-イソチオシアネート(21.95g、74.5mmol、2.2当量)を添加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。その後、ピペリジン(17.52mL、177.0mmol、5当量)を入れ、反応混合物を室温で4時間撹拌した。水を該溶液に添加し、層を分離した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、予想されたチオウレアが得られた。

30

【0323】

(工程ii))

上で調製されたチオウレア(500mg、1.59mmol、1当量)を150mLのアセトン及び30mLのMeOHに溶解させ、NaHCO₃(134mg、1.59mmol、1当量)及びMeI(1.36g、9.58mmol、6当量)を添加し、反応混合物を60℃で3時間撹拌した。その後、該反応混合物を室温で2日間にわたって撹拌した。その後、該反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCMとMeOHの混合物(9/1)に溶解させた。固体を濾過除去し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0~90/10で溶出)により精製すると、予想されたメチルチオウレアが得られた。

40

【0324】

LC-MS: MW(計算値): 326(⁷⁹Br)、328(⁸¹Br); m/z(観測値): 327(⁷⁹Br M+1)、329(⁸¹Br M+1)

【0325】

(工程iii))

TEA(0.383mL、2.75mmol、3当量)を、上で調製されたメチルチオウレア(300mg、0.917mmol、1当量)のEtOH溶液に添加し、次いで、アリールアミドオキシム誘導体(2当量)を添加し、その後、反応混合物を80℃で2日間にわたって撹拌する。飽和NaHCO₃溶液を添加して、反応混合物をクエンチし、DCMで3回抽出する。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された中間体が得られる。

50

ol、1当量)の10mLのEtOH溶液に添加し、次いで、4-フルオロベンゾアミドオキシム(283mg、1.833mmol、2当量)を添加し、その後、反応混合物を80℃で2日間にわたって攪拌した。飽和NaHCO₃溶液(100mL)を添加して、該反応混合物をクエンチし、20mLのDCMで3回抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0~95/5で溶出)により精製すると、中間体Gen-5-aeが得られた。

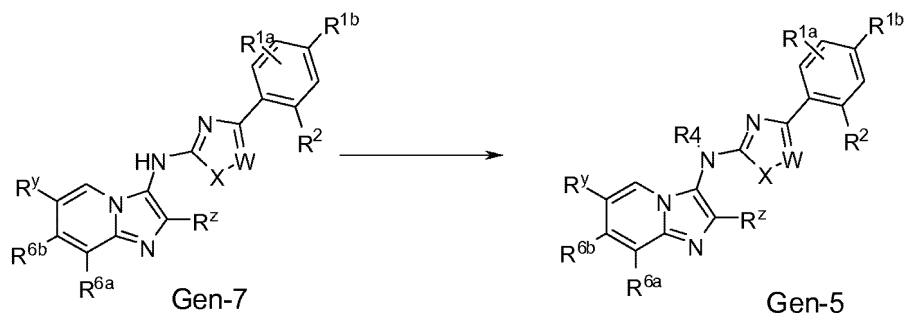
【0326】

LC-MS: MW(計算値): 415(⁷⁹Br)、417(⁸¹Br); m/z(観測値): 416(⁷⁹Br M+1)、418(⁸¹Br M+1)

【0327】

(1.2.6.7.一般的方法C1)

【化54】

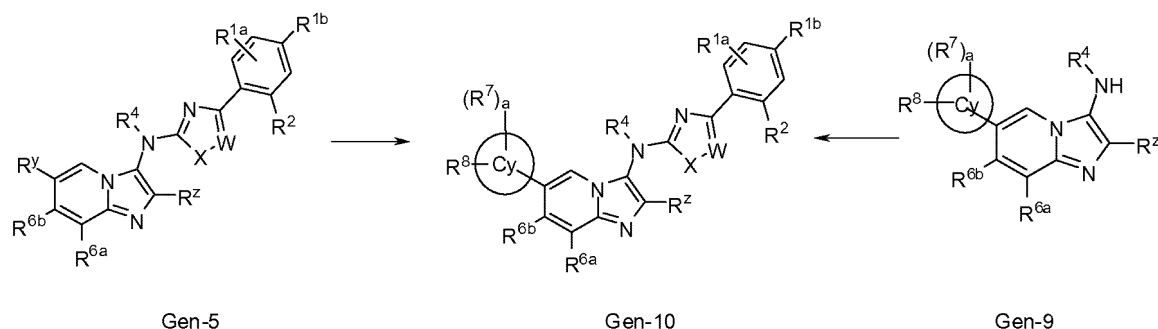


中間体Gen-5は、先に記載された一般的方法C1に従って、中間体Gen-7から調製される。

【0328】

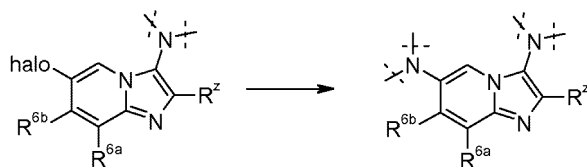
(1.2.7.一般的方法F、E1、E4、及びE5: 中間体Gen-10の合成)

【化55】



(1.2.7.1.一般的方法F1)

【化56】



(1.2.7.1.1.一般的方法F1a)

アルゴン下の6-ハロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)のトルエン溶液に、対応するアミン(5当量)、ナトリウム tert-ブトキシド(2当量)、その後、配位子(0.13当量)及びパラジウム触媒(0.1当量)を順次添加する。反応混合物を115℃で終了まで加熱する。室温に冷却した後、粗生成物をCelpure(登録商標) P65で濾過し、残渣をEtOAcで洗浄し、その後、濾液を真空中で濃縮する。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された中間体を得られる。

10

20

30

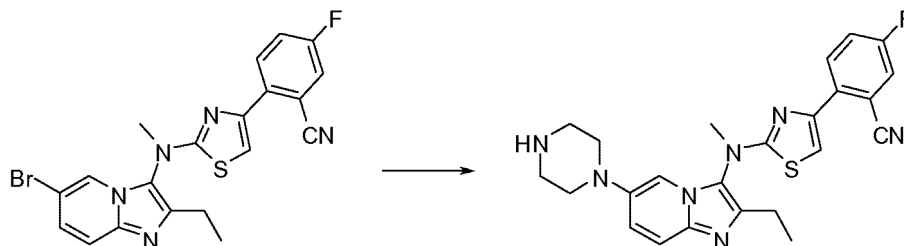
40

50

【 0 3 2 9 】

(1.2.7.1.2. 中間体Gen-10-i: 2-((2-エチル-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリルの例示的合成)

【化 5 7】



10

アルゴン下の臭化物Gen-5-e(300mg、0.66mmol、1当量)のトルエン(6mL)溶液に、ピペラジン(283mg、3.28mmol、5当量)、ナトリウム tert-ブトキシド(126mg、1.31mmol、2当量)、その後、JohnPhos(26mg、0.085mmol、0.13当量)及びPd₂(dba)₃(60mg、0.065mmol、0.1当量)を順次添加した。反応混合物を115℃で45分間加熱した。室温に冷却した後、粗生成物をCelpure(登録商標) P65で濾過し、残渣をEtOAcで洗浄し、その後、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH/MeOH中の7N NH₃: 10/0/0~100/8/1で溶出)により精製すると、中間体Gen-10-iが得られた。

20

【 0 3 3 0 】

【化 5 8】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8.08 (1 H, dd), 7.50 (1 H, d), 7.46-7.31 (2 H, m), 7.21-7.11 (3 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.06 (8 H, bs), 2.73 (2 H, q), 1.33 (3 H, t).

【 0 3 3 1 】

LC-MS: MW(計算値): 461; m/z MW(観測値): 462(M+1)

【 0 3 3 2 】

(1.2.7.1.3. 一般的方法F1b)

30

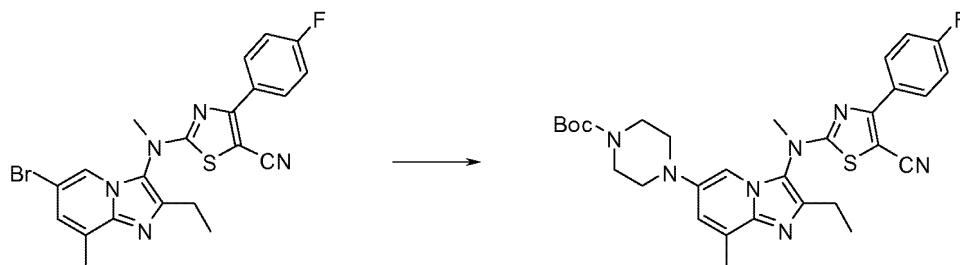
アルゴン下の6-ハロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)のトルエン溶液に、対応するアミン(1.1~1.5当量)、ナトリウム tert-ブトキシド(1.18~2当量)、その後、JohnPhos、XantPhos、又はDavePhos(0.06~0.1当量)及びPd₂(dba)₃(0.02~0.05当量)を順次添加する。反応混合物を115℃で終了まで加熱する。室温に冷却した後、粗生成物をCelpure(登録商標) P65で濾過し、残渣をEtOAcで洗浄し、濾液を真空中で濃縮する。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された中間体が得られる。

【 0 3 3 3 】

(1.2.7.1.4. 4-(3-{[5-シアノ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの例示的合成)

40

【化 5 9】



50

アルゴン下の中間体Gen-5-t(24.2g、51.5mmol、1当量)のトルエン溶液に、N-Bocピペラジン(14.4g、77.3mmol、1.5当量)、ナトリウム tert-ブトキシド(9.9g、103mmol、2当量)、JohnPhos(1.54g、5.15mmol、0.1当量)、及びPd₂(dba)₃(2.36g、2.58mmol、0.05当量)を順次添加した。反応混合物を115℃で1時間加熱した。室温に冷却した後、粗生成物をCelite(登録商標) P65で濾過し、残渣をEtOAcに溶解させ、水で洗浄した。有機層をブラインでさらに洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc: 90/10~20/80で溶出)により精製すると、予想された生成物が得られた。

【0334】

【化60】

10

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8.16 (2 H, dd), 7.17 (2 H, app t), 6.99 (2 H, bs), 3.62-3.53 (4 H, m), 3.60 (3 H, s), 3.04-2.93 (4 H, m), 2.74 (2 H, q), 2.62 (3 H, s), 1.47 (9 H, s), 1.33 (3 H, t).

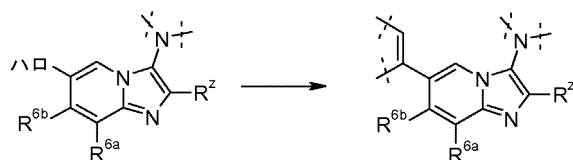
【0335】

LC-MS: MW(計算値): 575; m/z MW(観測値): 576(M+1)

【0336】

(1.2.7.2. 一般的方法F2)

【化61】



20

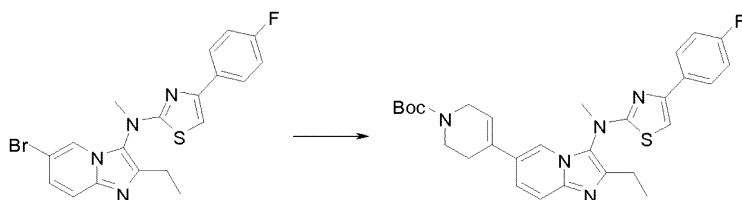
アルゴン下の臭化物Gen-5-b(21.6g、45.1mmol、1当量)のジオキサン/水(300mL/75mL)混合物溶液に、炭酸ナトリウム(14.3g、135mmol、3当量)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(dioxaborolan)-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(18.1g、58.6mmol、1.3当量)、その後、Pd(PPh₃)₄(3.91g、3.38mmol、0.075当量)を順次添加した。反応混合物を85℃で3時間加熱した。室温に冷却した後、粗生成物をClarcelで濾過し、濾液を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された中間体を得られる。

30

【0337】

(1.2.7.3. 4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの例示的合成)

【化62】



40

アルゴン下の臭化物Gen-5-b(21.6g、45.1mmol、1当量)のジオキサン/水(300mL/75mL)混合物溶液に、炭酸ナトリウム(14.3g、135mmol、3当量)、対応するボロン酸エステル(18.1g、58.6mmol、1.3当量)、その後、Pd(PPh₃)₄(3.91g、3.38mmol、0.075当量)を順次添加した。反応混合物を、85℃で3時間、終了まで加熱した。室温に冷却した後、該反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物をEtOAcと水に分配した。水層をEtOAcで2回抽出した。その後、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その後、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~97/3で溶

50

出)により精製すると、予想された化合物が得られた。

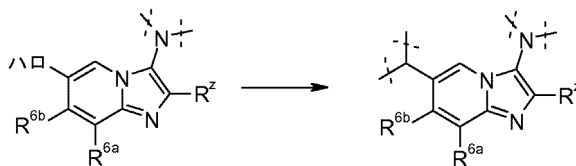
【0338】

LC-MS: MW(計算値): 533; m/z MW(観測値): 534(M+1)

【0339】

(1.2.7.4. 一般的方法F3)

【化63】



10

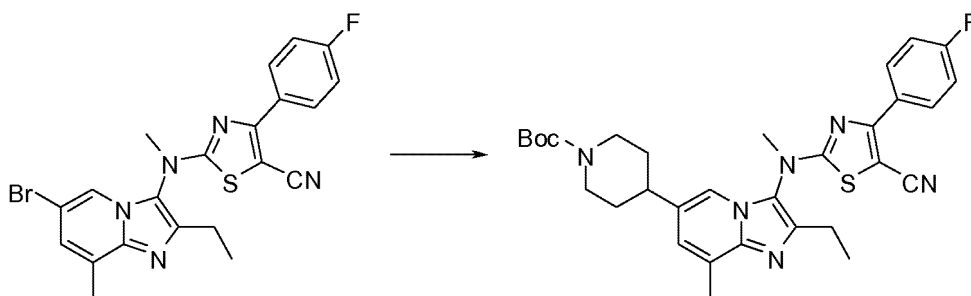
アルゴン下の6-ハロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)のDMA溶液に、ヨウ化銅(0.25当量)、PdCl₂dppf(0.1当量)、及び対応する有機亜鉛化合物(1.3当量)のDMA溶液を順次添加する。反応混合物を80℃で3時間加熱し、その後、対応する有機亜鉛化合物(0.6当量)の追加のDMA溶液を添加する。80℃で一晩攪拌し続ける。室温に冷却した後、粗生成物をCelpure(登録商標) P65で濾過し、残渣をEtOAcで洗浄し、濾液を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮する。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された中間体得られる。

【0340】

20

(1.2.7.5. 4-(3-{[5-シアノ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの例示的合成)

【化64】



30

アルゴン下の臭化物Gen-5-t(600mg、1.28mmol、1当量)のDMA(4.4mL)溶液に、ヨウ化銅(61mg、0.32mmol、0.25当量)、PdCl₂dppf(93mg、0.13mmol、0.1当量)、及び対応する有機亜鉛化合物(4-ヨード-Boc-ピペリジンから調製される(Corleyらの文献、2004))のDMA溶液(DMA中1M、1.66mL、1.66mmol、1.3当量)を順次添加した。反応混合物を80℃で3時間加熱し、その後、対応する有機亜鉛化合物(0.5mL、0.5mmol、0.6当量)の追加のDMA溶液を添加した。80℃で一晩攪拌し続けた。室温に冷却した後、粗生成物をCelpure(登録商標) P65で濾過し、残渣をEtOAcで洗浄し、濾液を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~50/50で溶出)により精製すると、予想された化合物が得られた。

40

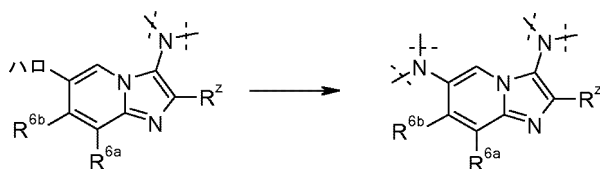
【0341】

LC-MS: MW(計算値): 574; m/z MW(観測値): 575(M+1)

【0342】

(1.2.7.6. 一般的方法F4)

【化 6 5】

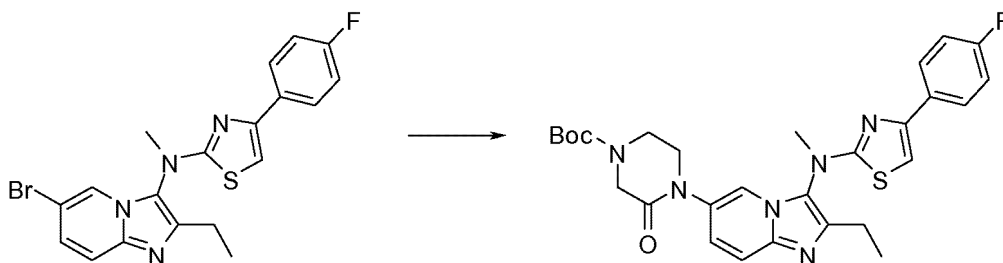


アルゴン下の6-ハロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)、炭酸カリウム(2~3当量)、対応するアミン(1.2~2当量)、及びCuI(0.1~0.2当量)のDMF懸濁液に、*trans*-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.2~0.4当量)を添加し、その後、反応混合物を85~100℃で一晩加熱する。室温に冷却した後、粗生成物をCeliteで濾過し、残渣をEtOAcで洗浄する。濾液を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、2つの相を分離し、水相をEtOAcで2回洗浄する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された中間体が得られる。

【 0 3 4 3】

(1.2.7.7.化合物62: 4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの例示的合成)

【化 6 6】



アルゴン下のGen-5-b(600mg、1.391mmol、1当量)、炭酸カリウム(577mg、4.173mmol、3当量)、3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(557mg、2.78mmol、2当量)、及びCuI(53mg、0.278mmol、0.2当量)のDMF(4mL)懸濁液に、1,2-ジアミノシクロヘキサン(67μL、0.56mmol、0.4当量)を添加し、その後、反応混合物を100℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、粗生成物をCeliteで濾過し、残渣をEtOAcで洗浄した。濾液を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、2つの相を分離し、水相をEtOAcで2回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られた。

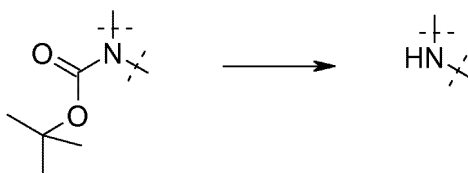
【 0 3 4 4】

LC-MS: MW(計算値): 550; m/z MW(観測値): 551(M+1)

【 0 3 4 5】

(1.2.7.8.一般的方法F5(Boc除去))

【化 6 7】



(1.2.7.8.1.一般的方法F5a)

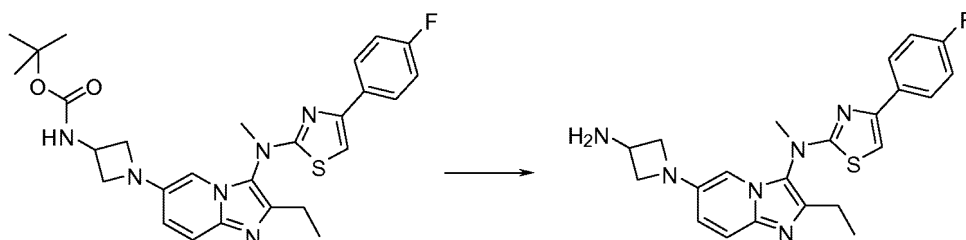
boc保護アミン(1当量)のDCM溶液に、TFA(10当量)を添加する。反応混合物を室温で終了

まで撈拌する。その後、該反応混合物をDCMと水に分配する。水層をDCMで2回洗浄する。pHが8～9に達するまで、飽和 Na_2CO_3 溶液を該水層に添加し、DCMで2回抽出する。その後、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、予想された中間体が得られる。

【0346】

(1.2.7.8.2.化合物177: [6-(3-アミノ-アゼチジン-1-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンの例示的合成)

【化68】



[1-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-アゼチジン-3-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを、方法F1bを用いて、中間体Gen-5-b及び3-N-Boc-アミノ-アゼチジンから調製した。この化合物[(200mg、0.383mmol、1当量)のDCM(3mL)溶液に、TFA(291 μL 、3.827mmol、10当量)を添加した。反応混合物を室温で2.5日間撈拌し、その後、該反応混合物をDCMと水に分配した。水層をDCMで2回洗浄した。pHが8～9に達するまで、飽和 Na_2CO_3 溶液を該水層に添加し、DCMで2回抽出した。その後、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、予想された化合物が得られた。

【0347】

LC-MS: MW(計算値): 422; m/z MW(観測値): 423(M+1)

【0348】

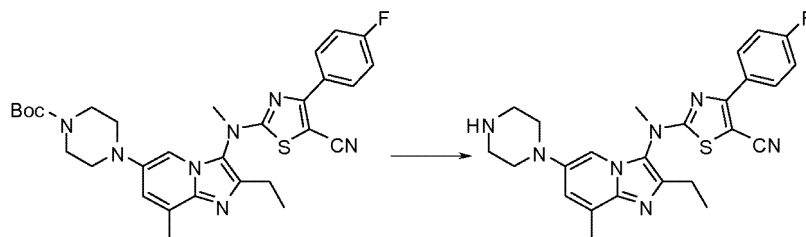
(1.2.7.8.3.一般的方法F5b)

boc保護アミン(1当量)のMeOH溶液に、2N HCl Et_2O の溶液又は4M HClジオキサンの溶液又は1.25M HCl MeOHの溶液(6当量)を添加する。反応混合物を室温で終了まで撈拌し、その後、真空中で濃縮する。残渣をEtOAcと水に分配する。水層をEtOAcで2回抽出する。pHが8～9に達するまで、2N NaOH溶液を該水層に添加し、EtOAcによるさらなる抽出を行う。その後、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、中間体Gen-10が得られる。

【0349】

(1.2.7.8.4.化合物1: 2-[(2-エチル-8-メチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリルの例示的合成)

【化69】



4-(3-{[5-シアノ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチ

ルエステルは、Boc-ピペラジン及び方法F1bを用いて、中間体Gen-5-tから調製された。

【0350】

4-(3-{[5-シアノ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(24.4g、42mmol、1当量)のMeOH(100mL)溶液に、2M HClのEt₂O(127mL、254mmol、6当量)溶液を添加した。反応混合物を室温で3.5時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をEtOAcと水に分配した。水層をEtOAcで2回抽出した。pHが8~9に達するまで、2M NaOH溶液を該水層に添加し、EtOAcによるさらなる抽出を行った。その後、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。固体を、室温で一晩、ヘプタン(100mL)で粉砕し、濾過除去し、ヘプタン及びEt₂Oで洗浄し、乾燥させると、予想された化合物が得られた。

【0351】

【化70】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8.17 (2 H, dd), 7.18 (2 H, app t), 6.99 (2 H, bs), 3.61 (3 H, s), 3.09-2.98 (8 H, m), 2.75 (2 H, q), 2.61 (3 H, s), 1.34 (3 H, t).

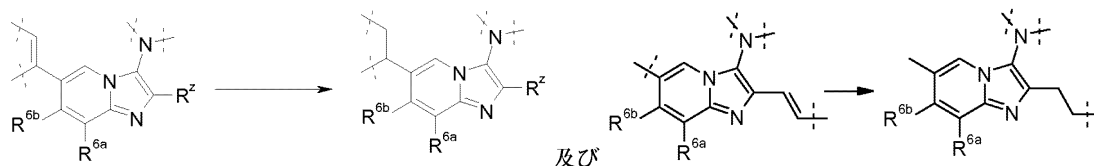
【0352】

LC-MS: MW(計算値): 475; m/z MW(観測値): 476(M+1)

【0353】

(1.2.7.9. 一般的方法F6)

【化71】

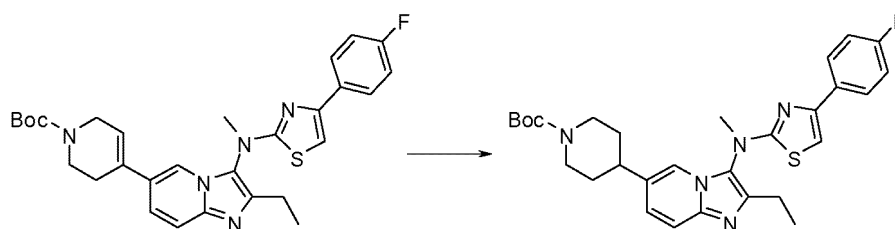


AcOH(0~0.05当量)を含むTHF/MeOH混合物中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)の溶液に、PtO₂(15%)又はPd/C(10%)を添加する。フラスコを空にし、アルゴンを再充填する。その後、反応液を排出し、H₂を再充填し、大気圧下、室温で終了まで攪拌する。粗生成物をClarcelのパッドに通して濾過し、MeOHで洗浄する。濾液を減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

【0354】

(1.2.7.10. 4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの例示的合成)

【化72】



4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルは、方法F2を用いて、中間体Gen-5-b及びtert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートから調

製された。

【0355】

AcOH(0.279mL、4.83mmol、0.05当量)を含むTHF(750mL)とMeOH(750mL)の混合物中の4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(60.0g、97mmol、1当量)の溶液に、Pd/C(10.3g、9.67mmol、0.1当量)を添加した。フラスコを空にし、アルゴンを再充填した。その後、反応液を排出し、H₂を再充填し、大気圧下、室温で一晩撹拌した。粗生成物をClarcelのパッドに通して濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られた。

10

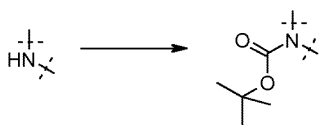
【0356】

LC-MS: MW(計算値): 535; m/z MW(観測値): 536(M+1)

【0357】

(1.2.7.11. 一般的方法F7)

【化73】



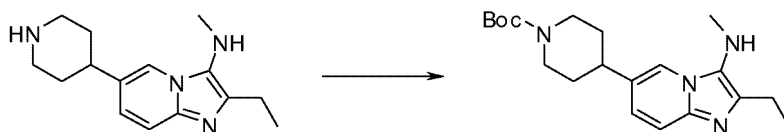
20

アミノ誘導体のDCM溶液に、TEA(5当量)、その後、Boc₂O(0.9当量)を添加する。反応混合物を室温で1.5時間撹拌し、その後、DCMで希釈する。有機層を分離し、水層をDCMで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、対応する中間体得られる。

【0358】

(1.2.7.12. 4-(2-エチル-3-メチルアミノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:の例示的合成)

【化74】



30

(2-エチル-6-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミンは、中間体Gen-3-bから、連続的な方法F2(tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを使用)、F6、及びD1により調製される。

【0359】

(2-エチル-6-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミン(1.67g、4.15mmol、1当量)のDCM(35mL)溶液に、TEA(2.9mL、20.7mmol、5当量)、その後、Boc₂O(815mg、3.74mmol、0.9当量)を添加した。反応混合物を室温で1.5時間撹拌し、その後、DCMで希釈した。有機層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、予想された化合物が得られた。

40

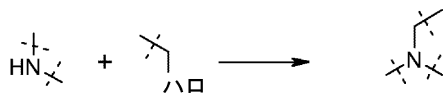
【0360】

LC-MS: MW(計算値): 358; m/z MW(観測値): 359(M+1)

【0361】

(1.2.7.13. 一般的方法F8)

【化 7 5】



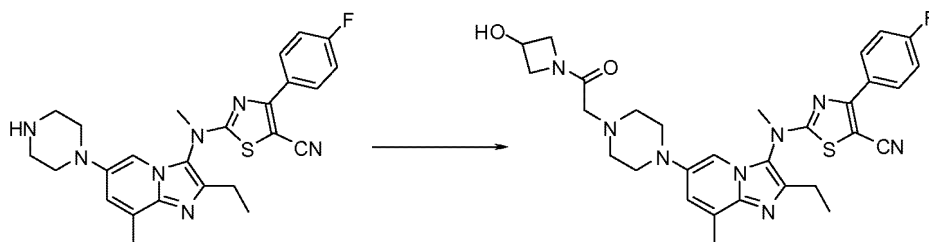
アミノ誘導体(1当量)のMeCN溶液に、炭酸カリウム(2当量)又はTEA(5当量)及びハロゲン化誘導体Gen-13(又は市販品)(1.5当量)を添加する。反応混合物を70℃で加熱し、1.5時間～6時間還流させ、その後、室温に冷却する。該反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで希釈する。水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製

10

【 0 3 6 2】

(1.2.7.14.化合物2: 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリルの例示的合成)

【化 7 6】



20

アミン化合物1(12.6g、27mmol、1当量)の100mLのMeCN溶液に、炭酸カリウム(7.3g、53mmol、2当量)及びGen13-a(5.2g、34mmol、1.3当量)を添加した。反応混合物を5.5時間還流させ、その後、室温に冷却し、40時間撹拌した。粗生成物を濾過し、MeCNで洗浄した。その後、回収された沈殿物を300mLの水に懸濁させ、1時間撹拌し、濾過し、最後に水及びMeCNで洗浄した。得られた固体を真空中で48時間乾燥させると、化合物2が得られた。

30

【 0 3 6 3】

【化 7 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 - 8.12 (2 H, m), 7.22 - 7.13 (2 H, m), 6.99 (2 H, s), 4.68 (1 H, m), 4.43 (1 H, dd), 4.26 (1 H, dd), 4.14 - 4.05 (1 H, m), 3.88 (1 H, dd), 3.61 (3 H, s), 3.58 - 3.52 (1 H, m), 3.14 - 3.02 (6 H, m), 2.74 (2 H, q), 2.70 - 2.62 (4 H, m), 2.59 (3 H, s), 1.33 (3 H, t)

【 0 3 6 4】

LC-MS: MW(計算値): 588; m/z MW(観測値): 589(M+1)

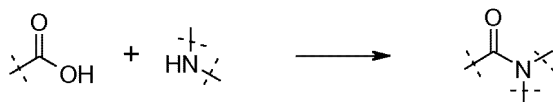
40

【 0 3 6 5】

(1.2.7.15. 一般的方法F9)

(1.2.7.15.1. 一般的方法F9a)

【化 7 8】



酸(1.1当量)のDCM溶液に、HOBT(1.2当量)及びEDC.HCl(1.2当量)を添加する。反応混合物を室温で45分間撹拌し、その後、TEA(3当量)を含むDCM中の調製されたアミン(1当量)の

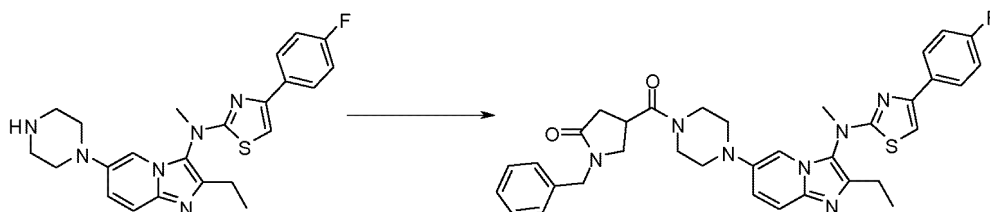
50

溶液を添加する。反応混合物を室温で終了まで攪拌し、その後、水及び1M HCl溶液を添加し、水層をDCMで抽出し、有機層を飽和 Na_2CO_3 溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

【0366】

(1.2.7.15.2.化合物205: 1-ベンジル-4-[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-2-オンの例示的合成)

【化79】



10

1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-3-カルボン酸(38mg、0.173mmol、1.1当量)のDCM(3mL)溶液に、HOBT(25mg、0.188mmol、1.2当量)及びEDC.HCl(36mg、0.188mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌し、その後、TEA(65 μL 、0.471mmol、3当量)を含むDCM(1mL)に溶解させたGen-10-e(80mg、0.157mmol、1当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、水及び1M HCl溶液を添加し、水層をDCMで抽出し、有機層を飽和 Na_2CO_3 溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、化合物205が得られた。

20

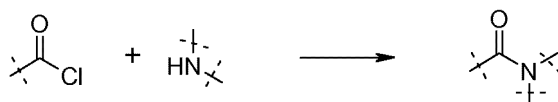
【0367】

LC-MS: MW(計算値): 637; m/z MW(観測値): 638(M+1)

【0368】

(1.2.7.15.3.一般的方法F9b)

【化80】



30

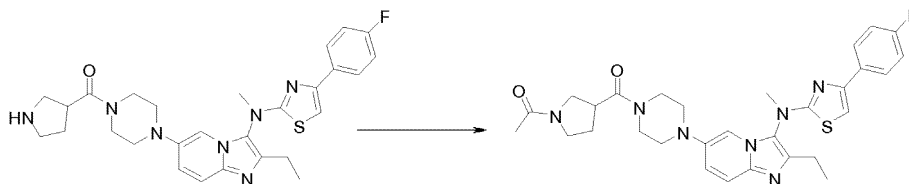
アミン(1当量)のDCM溶液に、TEA(4~5当量)、次いで、塩化アシル誘導体(1.2~2当量)を添加する。反応混合物を室温で終了まで攪拌し、その後、水でクエンチし、水層をDCMで2回抽出する。有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

【0369】

(1.2.7.15.4.化合物48: 1-{3-[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-1-イル}-エタノンの例示的合成)

40

【化81】



化合物47(30mg、0.049mmol、1当量)のDCM(2mL)溶液に、TEA(34 μL 、0.247mmol、5当量)

50

、次いで、塩化アセチル(7 μ L、0.099mmol、2当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後、水でクエンチし、水層をDCMで2回抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、化合物48が得られた。

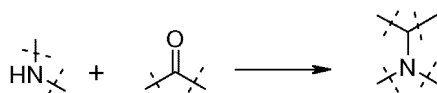
【0370】

LC-MS: MW(計算値): 575; m/z MW(観測値): 576(M+1)

【0371】

(1.2.7.16. 一般的方法F10)

【化82】



10

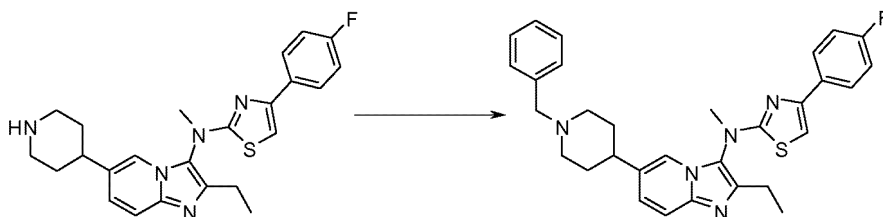
適当なアミン(1.0当量)のMeOH溶液に、TEA(0~3当量)、酢酸(必要な場合)(0~3当量)、及びアルデヒド又はケトン(1.5~2当量)を添加する。反応混合物を室温で10分間攪拌し、その後、 NaBH_3CN (1.5~3当量)を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮する。残渣をDCMと水の混合物に溶解させ、2つの相を分離し、水相をDCMで抽出する。合わせた有機層を飽和 Na_2CO_3 溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られた。

20

【0372】

(1.2.7.17. 化合物217: [6-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンの例示的合成)

【化83】



30

アミンGen-10-c(40mg、0.085mmol、1.0当量)のMeOH(2mL)溶液に、TEA(35 μ L、0.254mmol、3当量)及びベンズアルデヒド(17 μ L、0.169mmol、2当量)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、その後、 NaBH_3CN (158mg、0.254mmol、3当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をDCMと水の混合物に溶解させ、2つの相を分離し、水相をDCMで抽出する。合わせた有機層を飽和 Na_2CO_3 溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、化合物217が得られた。

40

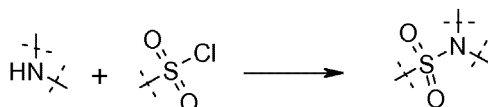
【0373】

LC-MS: MW(計算値): 525; m/z MW(観測値): 526(M+1)

【0374】

(1.2.7.18. 一般的方法F11)

【化84】



適当なアミン(1当量)のDCM溶液に、TEA(3当量)及び塩化スルホニル(1.3~2当量)

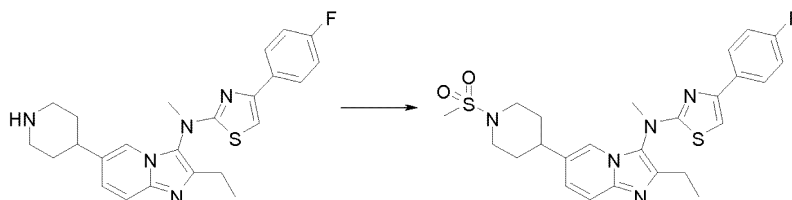
50

を添加する。反応混合物を室温で終了まで攪拌する。粗生成物を水でクエンチし、DCMで希釈し、水層をDCMで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

【0375】

(1.2.7.19.化合物80: N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミンの例示的合成)

【化85】



10

先に調製されたアミンGen-10-c(2.9g、6.7mmol、1当量)の0 のDCM溶液に、TEA(2.8mL、20.1mmol、3当量)及び塩化メシル(1.03mL、13.3mmol、2当量)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。粗生成物を水でクエンチし、DCMで希釈し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH 90/10で溶出)により精製すると、化合物80が得られた。

20

【0376】

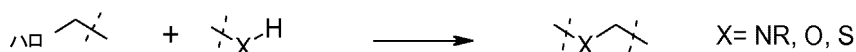
LC-MS: MW(計算値): 513; m/z MW(観測値): 514(M+1)

【0377】

(1.2.7.20.一般的方法F12)

(1.2.7.20.1.一般的方法F12a)

【化86】



30

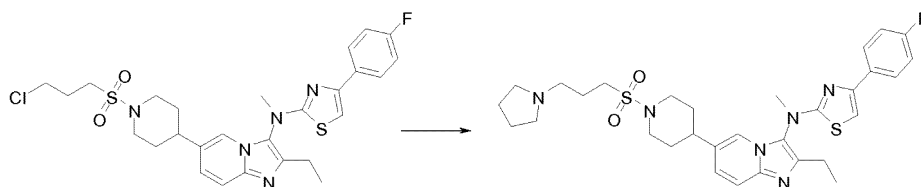
対応する求核剤(2~6当量)のTHF又はDMF溶液に、NaI又はKI(触媒)と、ハロゲノアルキル基を含有するイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体Gen-10(1当量)とを添加する。求核剤アミンが塩酸塩として対応する場合、該アミンを K_2CO_3 (5~6当量)と溶媒中で10分間予め混合した後、触媒とハロゲノアルキル基を含有するイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体とを添加する。反応混合物を、マイクロ波照射下又は温熱条件下、80~150 で1.5~3時間加熱する。冷却後、水及びEtOAcを該反応混合物に添加し、水層をEtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

40

【0378】

(1.2.7.20.2.化合物89: {2-エチル-6-[1-(3-ピロリジン-1-イル-プロパン-1-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンの例示的合成)

【化 8 7】



ピロリジン(36 μ L、0.434mmol、5当量)のTHF(3mL)溶液に、NaI(2mg、触媒)及び化合物86(50mg、0.087mmol、1当量)を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下、150 で2時間加熱した。冷却後、水及びEtOAcを該反応混合物に添加し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、化合物89が得られた。

10

【 0 3 7 9 】

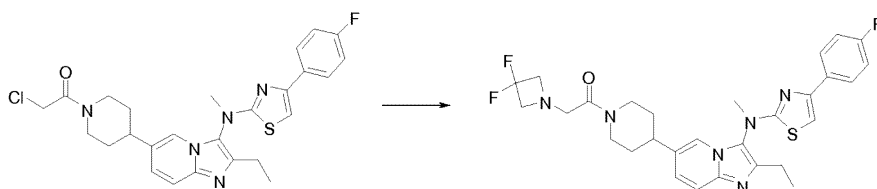
LC-MS: MW(計算値): 610; m/z MW(観測値): 611(M+1)

【 0 3 8 0 】

(1.2.7.20.3. 化合物131: {2-(3,3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル)-1-[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノンの例示的合成)

20

【化 8 8】



3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(40mg、0.31mmol、2当量)のDMF(1.5mL)溶液に、 K_2CO_3 (111mg、0.80mmol、5当量)を添加し、反応混合物を室温で10分間攪拌し、その後、KI(4mg、触媒)及び2-クロロ-1-[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノン(1当量)を添加した。反応混合物を、温熱条件下、80 で2時間加熱する。冷却後、水及びEtOAcを該反応混合物に添加し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、化合物131が得られた。

30

【 0 3 8 1 】

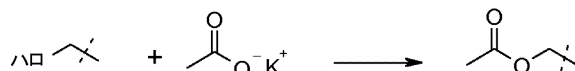
LC-MS: MW(計算値): 568; m/z MW(観測値): 569(M+1)

【 0 3 8 2 】

(1.2.7.20.4. 一般的方法F12b)

40

【化 8 9】



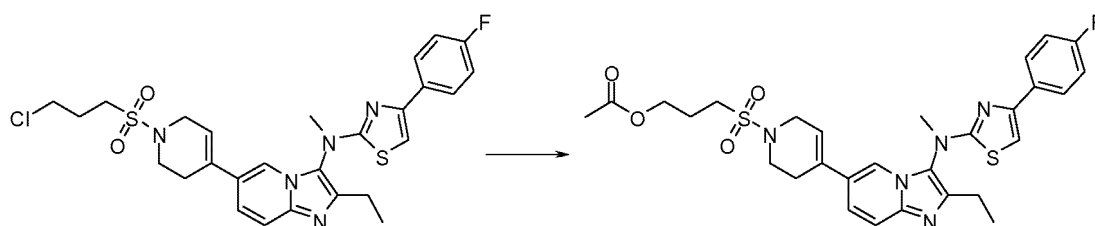
ハロゲノアルキル基を含有するイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)のDMF溶液に、酢酸カリウム(3当量)を添加し、反応混合物を90 で4時間から一晩加熱する。冷却後、水及びEtOAcを該反応混合物に添加し、水層をEtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

50

【 0 3 8 3 】

(1.2.7.20.5. 化合物74: 酢酸 3-[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-スルホニル]-プロピルエステルの例示的合成)

【 化 9 0 】



10

{6-[1-(3-クロロ-プロパン-1-スルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル]-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン(105mg、0.183mmol、1当量)のDMF(3mL)溶液に、酢酸カリウム(54mg、0.549mmol、3当量)を添加し、反応混合物を90 で4時間加熱した。冷却後、水及びEtOAcを該反応混合物に添加し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、化合物74が得られた。

20

【 0 3 8 4 】

LC-MS: MW(計算値): 597; m/z MW(観測値): 598(M+1)

【 0 3 8 5 】

(1.2.7.21. 一般的方法F13)

【 化 9 1 】



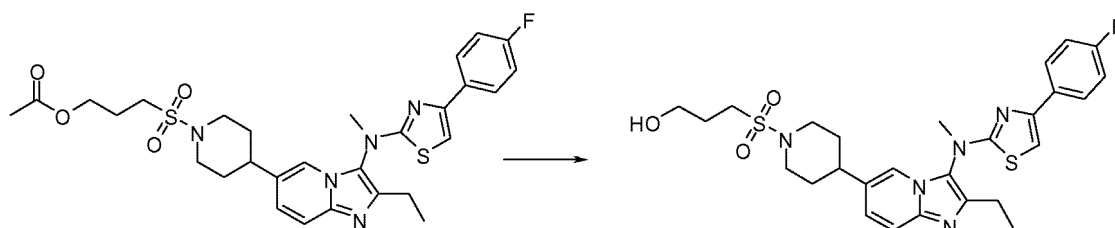
対応するエステル(1当量)のEtOH又はTHF/水混合物溶液に、過剰の1N NaOH又はLiOH(5当量)溶液を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮し、残渣をDCMと水の混合物に溶解させる。水層をDCMで2回抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

30

【 0 3 8 6 】

(1.2.7.22. 化合物94: 3-[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-1-オール)の例示的合成)

【 化 9 2 】



40

化合物93(1.14g、1.901mmol、1当量)のEtOH(15mL)溶液に、過剰の1N NaOH(10mL)溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮し、残渣をDCMと水の混合物に溶解させた。水層をDCMで2回抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上で

50

のクロマトグラフィーにより精製すると、化合物94が得られた。

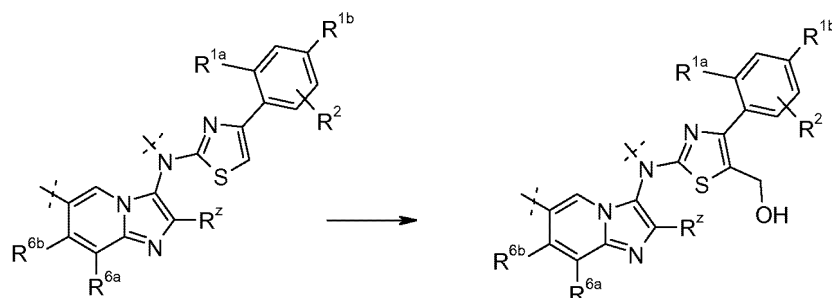
【0387】

LC-MS: MW(計算値): 557; m/z MW(観測値): 558(M+1)

【0388】

(1.2.7.23. 一般的方法F14)

【化93】



10

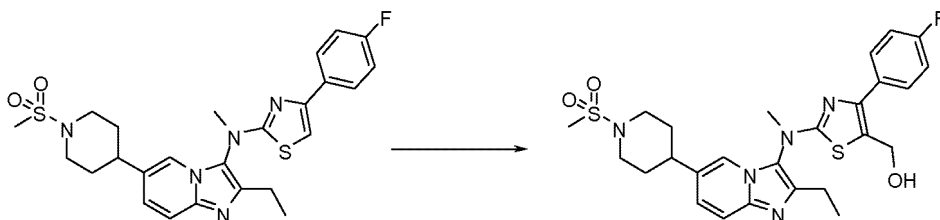
チアゾール誘導体(1当量)のTHF溶液に、ホルムアルデヒド(48当量)、TEA(5.9当量)、及び水を添加する。反応混合物を、マイクロ波照射下、140℃まで2.5時間加熱する。粗生成物混合物を水及びNH₃水溶液でクエンチする。水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

20

【0389】

(1.2.7.24. 化合物147: (2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)メタノールの例示的合成)

【化94】



30

化合物80(500mg、0.97mmol、1当量)のTHF(3.5mL)溶液に、ホルムアルデヒド(水中37%、3.5mL、47mmol、48当量)、TEA(800μL、5.75mmol、5.9当量)、及び水(3.5mL)を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下、140℃まで2.5時間加熱した。粗混合物を水及びNH₃水溶液でクエンチした。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0~97/3で溶出)により精製すると、化合物147が得られた。

【0390】

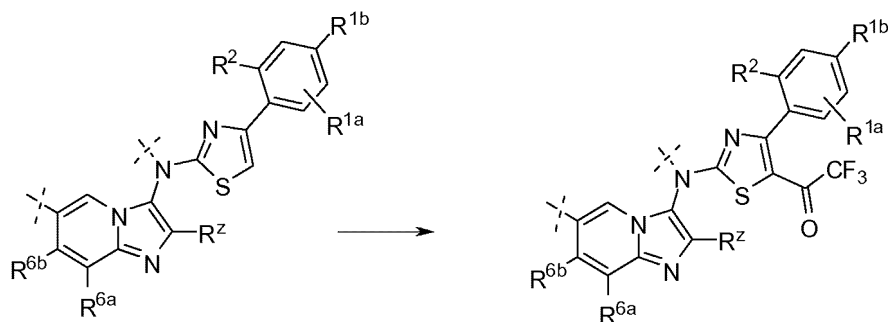
LC-MS: MW(計算値): 543; m/z MW(観測値): 544(M+1)

40

【0391】

(1.2.7.25. 一般的方法F15)

【化 9 5】



10

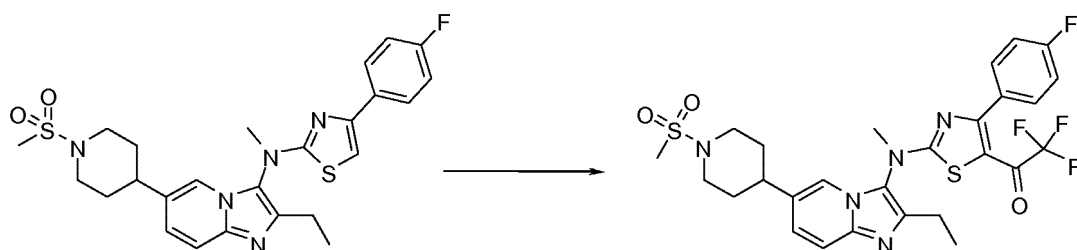
チアゾール誘導体(1当量)の0 のピリジン溶液に、無水トリフルオロ酢酸(6当量)をゆっくりと添加する。反応混合物を0 で1時間攪拌し、その後、DCMと水に分配する。有機相を分離する。水層をDCMで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

【 0 3 9 2】

(1.2.7.26. 化合物160: 1-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノンの例示的合成)

20

【化 9 6】



30

化合物80(80mg、0.16mmol、1当量)の0 のピリジン(5mL)溶液に、無水トリフルオロ酢酸(150 μL、0.93mmol、6当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、その後、DCMと水に分配した。有機相を分離した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0 ~ 95/5で溶出)により精製すると、化合物160が得られた。

【 0 3 9 3】

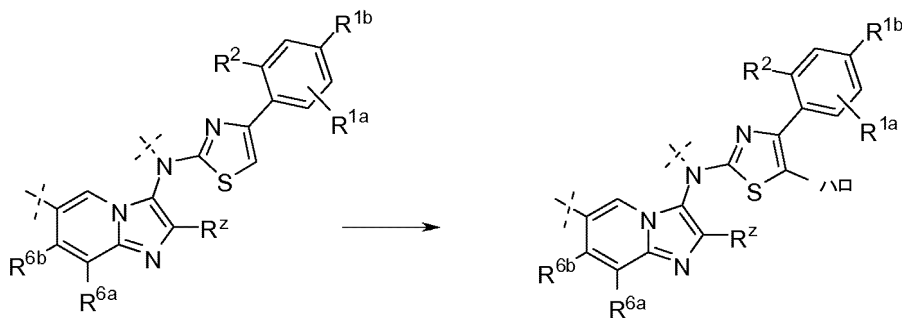
LC-MS: MW(計算値): 609; m/z MW(観測値): 610(M+1)

【 0 3 9 4】

(1.2.7.27. 一般的方法F16)

40

【化 9 7】



10

(1.2.7.27.1. 一般的方法F16a)

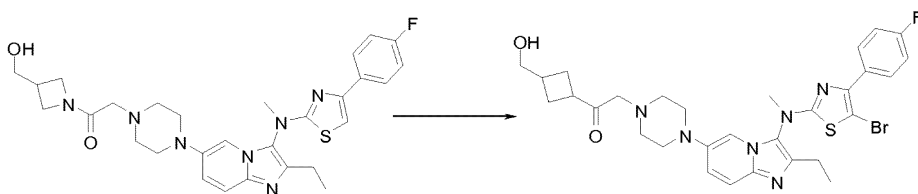
チアゾール誘導体(1当量)のDCM溶液に、高分子担持臭化物(1.1当量)を添加する。混合物を室温で4時間激しく攪拌する。粗混合物を濾過し、残渣をDCM及びMeOHで洗浄する。濾液を真空中で濃縮し、その後、DCMで希釈し、飽和NaHCO₃溶液、水、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、予想された化合物が得られる。

【 0 3 9 5】

(1.2.7.27.2. 2-[4-(3-{[5-ブromo-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-エタノンの例示的合成)

20

【化 9 8】



化合物34(200mg、0.36mmol、1当量)のDCM(7.5mL)溶液に、高分子担持臭化物(1.2~1.8mmol/g、244mg、0.39mmol、1.1当量)を添加した。混合物を室温で4時間激しく攪拌した。粗混合物を濾過し、残渣をDCM及びMeOHで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、その後、DCMで希釈し、飽和NaHCO₃溶液、水、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、予想された化合物が得られた。

30

【 0 3 9 6】

LC-MS: MW(計算値): 641(⁷⁹Br)、643(⁸¹Br); m/z MW(観測値): 642(⁷⁹Br M+1)、644(⁸¹Br M+1)

【 0 3 9 7】

(1.2.7.27.3. 一般的方法F16b)

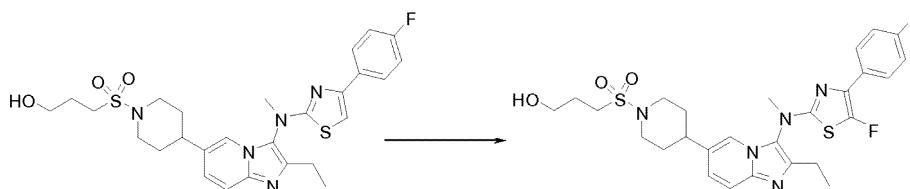
チアゾール誘導体(1当量)のMeCN溶液に、selectfluor(1.2当量)を少しずつ添加する。混合物を室温で20時間~2日間攪拌する。粗混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAcと水の混合物に溶解させる。水層をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層を、水、その後、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

40

【 0 3 9 8】

(1.2.7.27.4. 化合物95: 3-[4-(2-エチル-3-{[5-フルオロ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-1-オールの例示的合成)

【化 9 9】



化合物94(90mg、0.161mmol、1当量)のMeCN(5mL)溶液に、selectfluor(69mg、0.194mmol、1.2当量)を少しずつ添加した。混合物を室温で2日間撹拌した。粗混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAcと水の混合物に溶解させた。水層をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、化合物95が得られた。

10

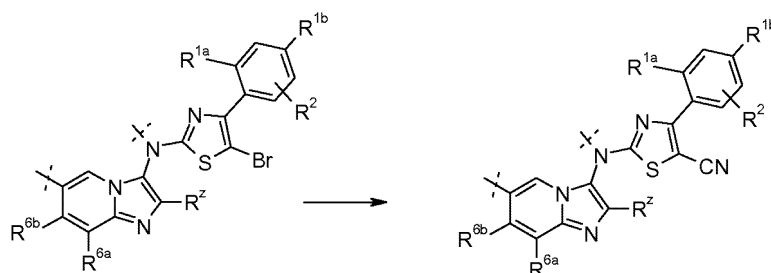
【 0 3 9 9】

LC-MS: MW(計算値): 575; m/z MW(観測値): 576(M+1)

【 0 4 0 0】

(1.2.7.28. 一般的方法F17)

【化 1 0 0】



20

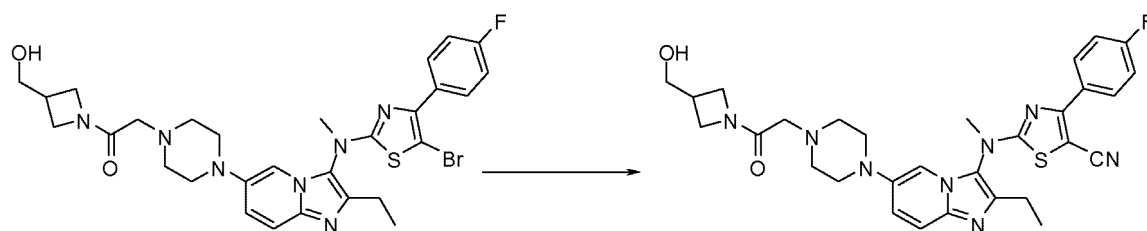
上で調製された臭化物(1当量)のピリジン溶液に、シアン化銅(5当量)を添加する。混合物を、マイクロ波照射下、160℃まで2時間加熱する。粗混合物を水及びNH₃水溶液でクエンチし、EtOAcに希釈する。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー又は分取LC-MSにより精製すると、予想された化合物が得られる。

30

【 0 4 0 1】

(1.2.7.29. 化合物139: 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-2-オキシエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリルの例示的合成)

【化 1 0 1】



40

一般的方法F16aによる化合物34の臭素化によって得られたブromo誘導体(128mg、0.20mmol、1当量)をピリジン(3mL)に溶解させ、その後、シアン化銅(89mg、1mmol、5当量)を添加した。混合物を、マイクロ波照射下、160℃まで2時間加熱した。粗混合物を水及びNH₃水溶液でクエンチし、EtOAcに希釈した。有機層を分離し;水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、化合物139が得られた。

50

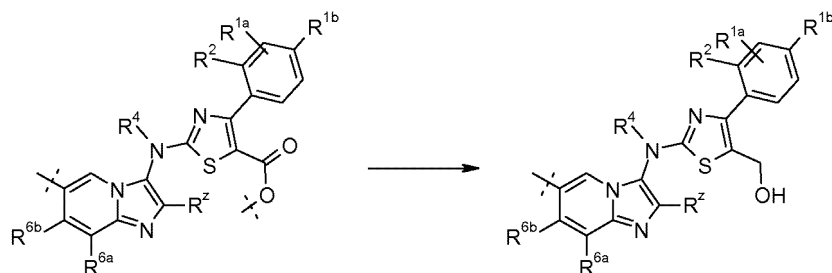
【0402】

LC-MS: MW(計算値): 588; m/z MW(観測値): 589(M+1)

【0403】

(1.2.7.30. 一般的方法F18)

【化102】



10

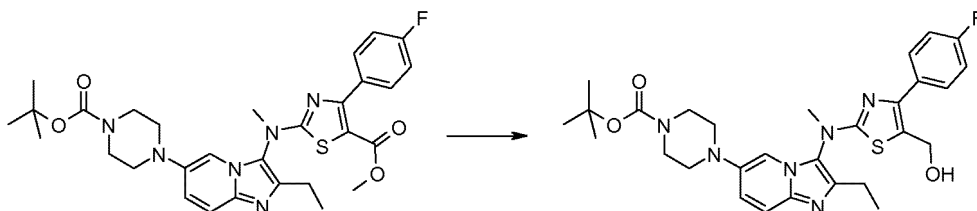
エステル誘導体(1当量)の0 の無水THF溶液に、 LiBH_4 (THF中2M、5当量)を添加する。反応混合物を室温に温めておき、その後、80 で一晩撹拌する。固体の硫酸ナトリウム水和物を添加し、混合物を10分間撹拌し続ける。その後、反応混合物を濾過し、固体をTHFですすぐ。濾液を濃縮すると、ヒドロキシメチル誘導体を得られ、これを、次の工程でそのまま使用するか、又はクロマトグラフィーにより精製することができる。

【0404】

20

(1.2.7.31. 4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの例示的合成)

【化103】



30

中間体Gen-10-ag(723mg、1.22mmol、1当量)の0 の無水THF(12mL)溶液に、 LiBH_4 (THF中2M、3mL、6.1mmol、5当量)を添加した。反応混合物を室温に温めておき、その後、80 で一晩撹拌した。固体の硫酸ナトリウム水和物を添加し、混合物を10分間撹拌し続けた。その後、反応混合物を濾過し、固体をTHFですすいだ。濾液を濃縮すると、予想された化合物を得られ、次の工程でそのまま使用した。

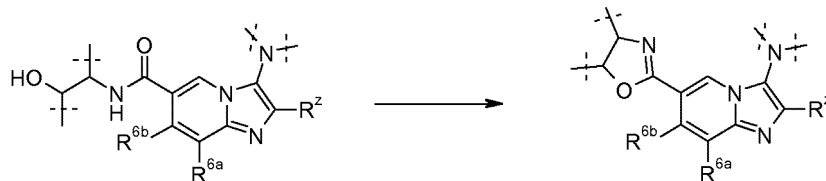
LC-MS: MW(計算値): 566; m/z(観測値): 567(M+1)

【0405】

(1.2.7.32. 一般的方法F19: オキサゾリン誘導体の一般的合成)

【化104】

40



3-アミノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド誘導体を、連続的な一般的合成方法F13及びF9aにより、中間体Gen-5($\text{R}^Y=\text{CO}_2\text{R}$ である)及び2-エタノールアミン誘導体から調製する。所望のアミンを用いて連続的な一般的合成方法F13及びF9a(1当量)により中間体Gen-5-aaから調製された、無水DCM中の3-アミノ-イミダゾ[1

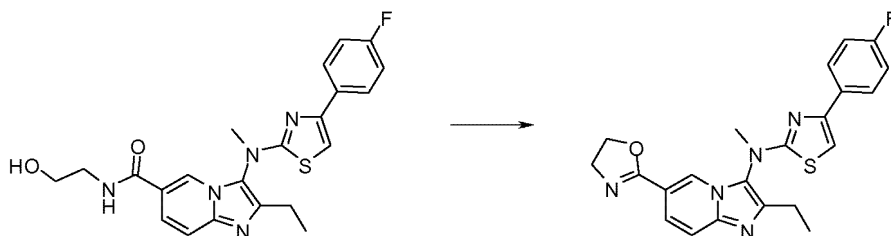
50

,2-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド誘導体に、トリフェニルホスフィン(1.5当量)及びDDQ(1.5当量)を添加する。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、その後、溶媒を蒸発させる。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が得られる。

【0406】

(1.2.7.33.化合物240: [6-(4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンの例示的合成)

【化105】



10

連続的な一般的合成方法F13及びF9aにより中間体Gen-5-aa及びエタノールアミンから調製された、3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(40mg、0.09mmol、1当量)のDCM(1.5mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(35mg、0.13mmol、1.5当量)及びDDQ(30mg、0.13mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、その後、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤DCM/MeOH 100/0~97/3)により精製すると、化合物240が得られた。

20

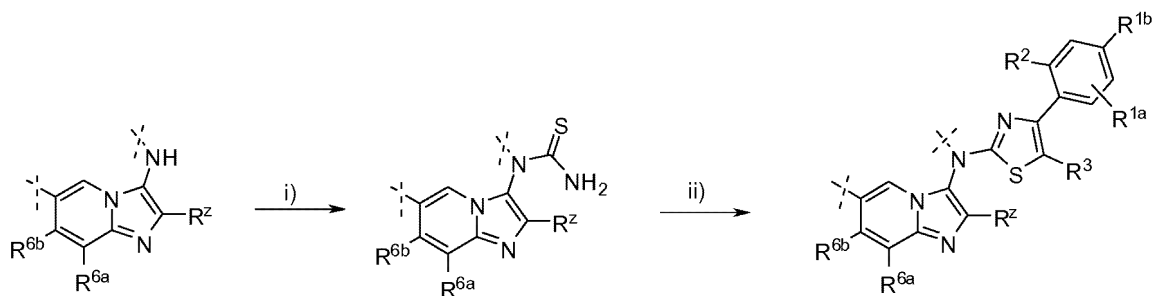
【0407】

LC-MS: MW(計算値): 437; m/z(観測値): 438(M+1)

【0408】

(1.2.7.34.一般的方法E1)

【化106】



30

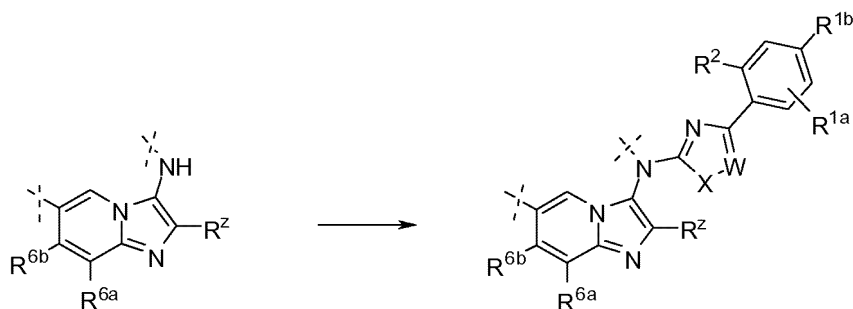
中間体Gen-10は、先に記載された一般的方法E1に従って、中間体Gen-9から調製される。

40

【0409】

(1.2.7.35.一般的方法E4)

【化 1 0 7】



10

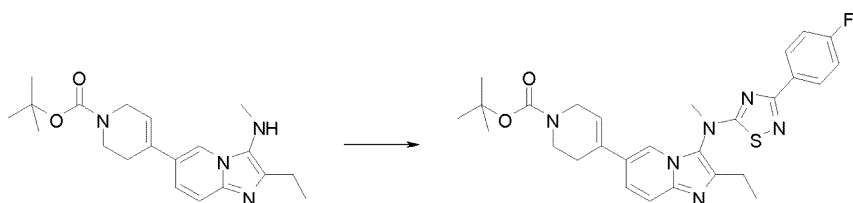
アルゴン下の予め脱気したハロゲノヘテロアリール誘導体(1当量)、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1.2当量)、炭酸セシウム(3当量)、及びXantphos(0.15当量)のジオキサン溶液に、Pd(OAc)₂(0.2当量)を添加する。反応混合物を終了まで加熱還流させる。室温に冷却した後、該反応混合物を水とEtOAcに分配し、層を分離する。水層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された中間体が得られる。

【 0 4 1 0】

(1.2.7.36. 4-(2-エチル-3-{[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの例示的合成)

20

【化 1 0 8】



30

アルゴン下の予め脱気した5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール(800mg、3.73mmol、1当量)、アミン Gen-9-c(1.57g、4.41mmol、1.2当量)、炭酸セシウム(3.64g、11.2mmol、3当量)、及びXantphos(323mg、0.56mmol、0.15当量)のジオキサン(20mL)溶液に、Pd(OAc)₂(167mg、0.74mmol、0.2当量)を添加した。反応混合物を3時間加熱還流させた。室温に冷却した後、該反応混合物を水とEtOAcに分配し、層を分離した。水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc: 80/20 ~ 40/60で溶出)により精製すると、予想された化合物が得られた。

【 0 4 1 1】

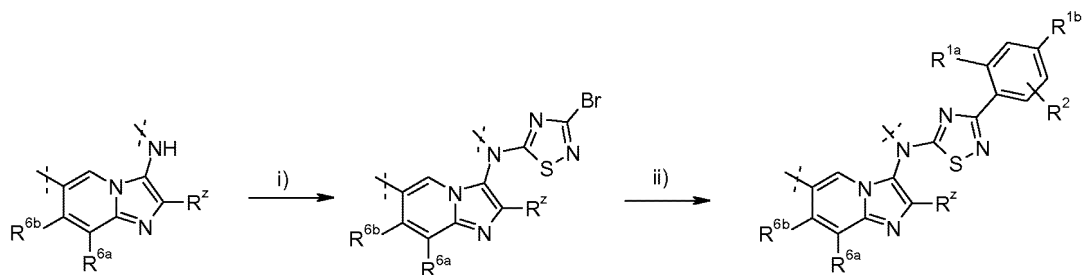
LC-MS: MW(計算値): 534; m/z MW(観測値): 535(M+1)

40

【 0 4 1 2】

(1.2.7.37. 一般的方法E5)

【化 1 0 9】



10

(工程 i)

アルゴン下、密封管中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン誘導体(1当量)及び3-ブromo-5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール(3.3当量)のMeCN(2.5mL)溶液を90℃で一晩加熱する。室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製する。

【0 4 1 3】

(工程 ii)

アルゴン下の上で調製されたブromo誘導体(1当量)のジオキサン/水混合物溶液に、フッ化セシウム(2.1当量)、対応するアリールボロン酸誘導体(1.2当量)、その後、PdCl₂(P-tBu₂(p-NMe₂Ph))₂(0.1当量)を添加する。反応混合物を80℃で48時間加熱する。室温に冷却した後、該反応混合物を水とEtOAcに分配し、層を分離する。水層をEtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、予想された中間体が得られる。

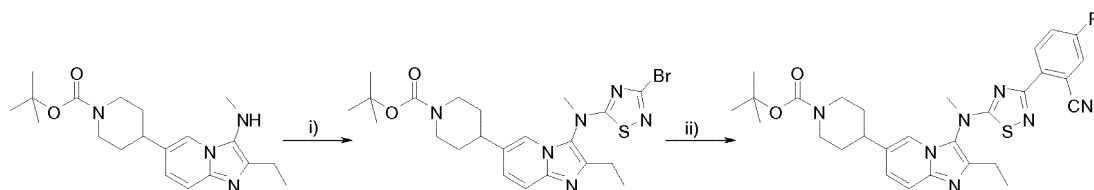
20

【0 4 1 4】

(1.2.7.38. 4-(3-{[3-(2-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル]-メチル-アミノ}-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの例示的合成)

【化 1 1 0】

30



(工程 i)

アルゴン下、密封管中の中間体Gen-9-d(500mg、1.40mmol、1当量)及び3-ブromo-5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール(917mg、4.61mmol、3.3当量)のMeCN(2.5mL)溶液を90℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0 ~ 96/4で溶出)により精製すると、予想された化合物が得られた。

40

【0 4 1 5】

LC-MS: MW(計算値): 520(⁷⁹Br)、522(⁸¹Br); m/z MW(観測値): 521(⁷⁹Br M+1)、523(⁸¹Br M+1)

【0 4 1 6】

(工程 ii)

先に工程 i) で得られた臭化物(120mg、0.23mmol、1当量)のアルゴン下のジオキサン/水(1.1/0.68mL)混合物溶液に、フッ化セシウム(73mg、0.48mmol、2.1当量)、2-シアノ-4-フルオロベンゼンボロン酸、ピナコールエステル(69mg、0.28mmol、1.2当量)、その後、Pd(

50

P-tBu₂(p-NMe₂Ph))₂ (16mg、0.022mmol、0.1当量)を添加した。反応混合物を80℃で48時間加熱した。室温に冷却した後、該反応混合物を水とEtOAcに分配し、層を分離した。水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0~96/4で溶出)により精製すると、予想された化合物が得られた。

【0417】

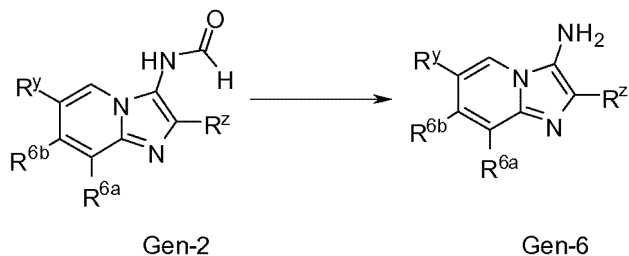
LC-MS: MW(計算値): 561; m/z MW(観測値): 562(M+1)

【0418】

(1.2.8. 一般的方法D1: 中間体Gen-6の合成)

【化111】

10



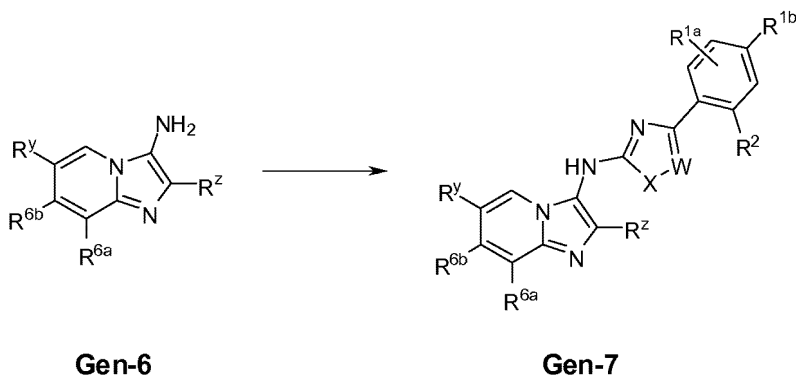
中間体Gen-6は、先に記載された一般的方法D1に従って、中間体Gen-2から調製される。

【0419】

20

(1.2.9. 一般的方法E1又はH1: 中間体Gen-7の合成)

【化112】



30

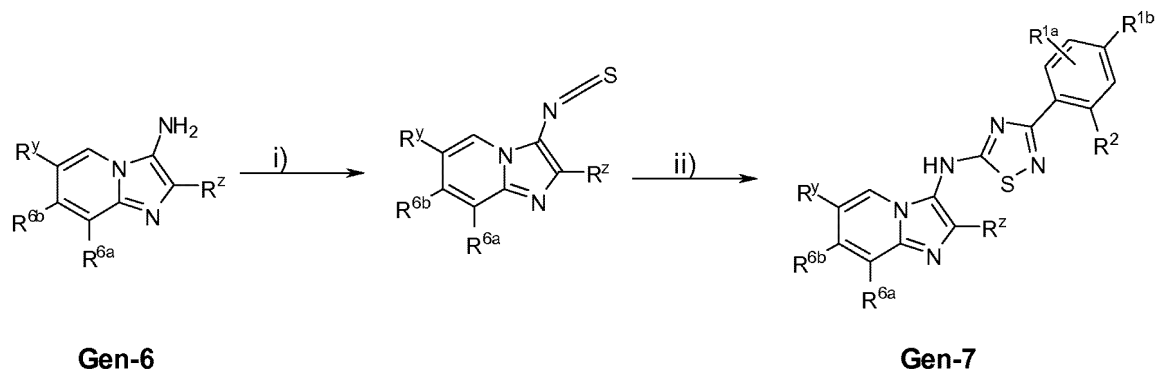
(1.2.9.1. 一般的方法E1)

中間体Gen-7は、先に記載された一般的方法E1に従って、中間体Gen-6から調製される。

【0420】

(1.2.9.2. 一般的方法H1)

【化 1 1 3】



10

(工程 i)

対応する中間体(1当量)の0 のDCM溶液に、炭酸カルシウム(3当量)を添加し、数分後、チオホスゲン(1.2当量)を添加する。反応混合物を0 で3.5時間攪拌し、その後、水でクエンチする。層を分離する。水相をDCMで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、予想されたイソチオシアネートが得られる。

【 0 4 2 1】

20

(工程 ii)

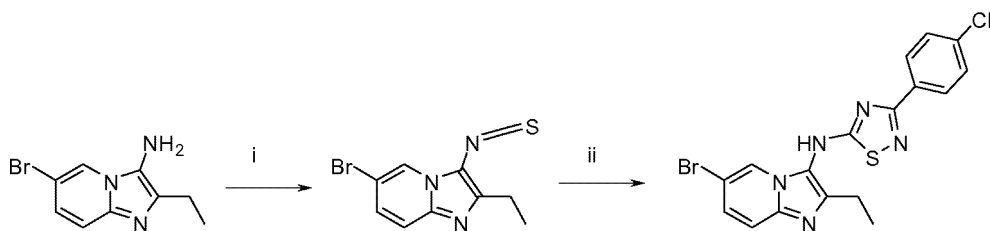
上で調製されたイソチオシアネート(1当量)のDMF溶液に、DIPEA(1.1当量)、その後、対応するベンズアミジン塩酸塩(1当量)を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。DIA D(1.1当量)を添加し、得られた混合物を80 で45分間加熱する。室温で3時間攪拌し続け、その後、水及びEtOAcを添加した。層を分離する。水相をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、中間体Gen-7が得られる。

【 0 4 2 2】

(1.2.9.3. 中間体Gen-7-a: (6-プロモ-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[3-(4-クロロ-フェニル)-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル]-アミンの例示的合成)

30

【化 1 1 4】



(工程 i)

40

中間体Gen-6-aの塩酸塩(530mg、1.92mmol、1当量)の0 のDCM(7mL)懸濁液に、炭酸カルシウム(799mg、5.75mmol、3当量)を添加し、数分後、チオホスゲン(176 μL 、2.30mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を0 で3.5時間攪拌し、その後、水でクエンチした。層を分離した。水相をDCMで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、6-プロモ-2-エチル-3-イソチオシアナト-イミダゾ[1,2-a]ピリジンイソチオシアネートが得られた。

【 0 4 2 3】

LC-MS: MW(計算値): 281(^{79}Br)、283(^{81}Br); m/z MW(観測値): 282(^{79}Br M+1)、284(^{81}Br M+1)

【 0 4 2 4】

50

(工程 ii)

上で調製されたイソチオシアネート(305mg、1.08mmol、1当量)のDMF(6mL)溶液に、DIPEA(207 μ L、1.19mmol、1.1当量)、その後、4-クロロ-ベンズアミジン塩酸塩(207mg、1.08mmol、1当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。DIAD(236 μ L、1.19mmol、1.1当量)を添加し、得られた混合物を80℃で45分間加熱した。室温で3時間撹拌し続け、その後、水及びEtOAcを添加した。層を分離した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc: 100/0 ~ 50/50、その後、DCM/MeOH 98/2で溶出)により精製すると、中間体Gen-7-aが得られた。

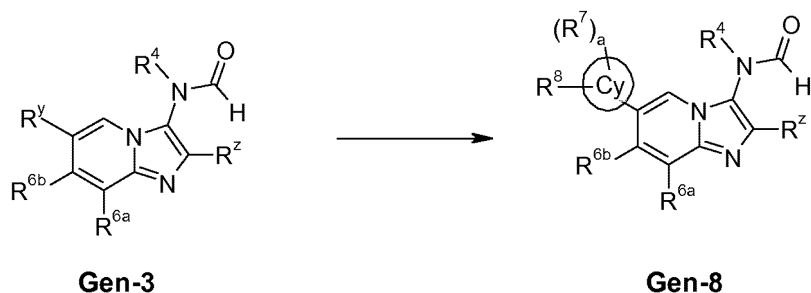
【0425】

LC-MS: MW(計算値): 433(⁷⁹Br)、435(⁸¹Br); m/z MW(観測値): 434(⁷⁹Br)、436(⁸¹Br M+1)

【0426】

(1.2.10. 一般的方法F: 中間体Gen-8の合成)

【化115】

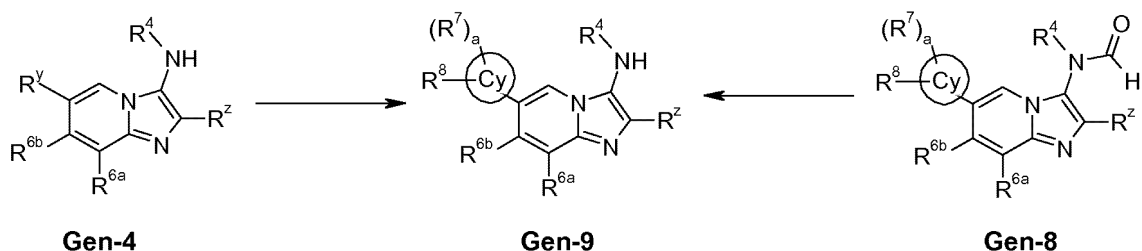


中間体Gen-8は、先に記載された1つ又はいくつかの一般的方法Fに従って、中間体Gen-3から調製される。

【0427】

(1.2.11. 一般的方法D及びF: 中間体Gen-9の合成)

【化116】



(1.2.11.1. 一般的方法D及びF)

中間体Gen-9は、先に記載された一般的方法D1及び1つ又はいくつかの一般的方法Fに従って、中間体Gen-8から調製される。

【0428】

(1.2.11.2. 一般的方法F)

中間体Gen-9は、先に記載された1つ又はいくつかの一般的方法Fに従って、中間体Gen-4から調製される。

【0429】

(1.2.12. 一般的方法G1: -ハロゲノケトンGen-11の一般合成)

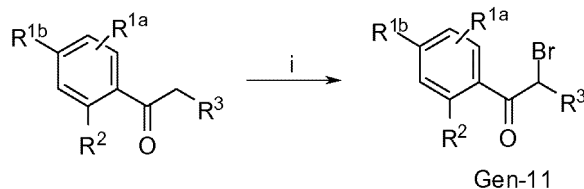
10

20

30

40

【化 1 1 7】



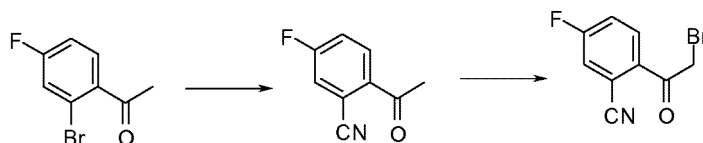
ケトン(1当量)のMeCN溶液に、三臭化フェニルトリメチルアンモニウム(1当量)を添加する。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、その後、真空中で濃縮する。有機残渣をEtOAcに溶解させ、有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、中間体Gen-11が得られる。粗生成物を、精製することなく、次の工程に直接使用する。

10

【0 4 3 0】

(1.2.13. 中間体Gen-11-a: 2-(2-ブromo-アセチル)-5-フルオロ-ベンゾニトリルの例示的合成)

【化 1 1 8】



20

(工程 i)

アルゴン下の1-(2-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-エタノン(3.0g、13.82mmol、1当量)のDMA(150mL)溶液に、Zn(CN)₂(1.6g、13.82mmol、1当量)、Pd₂(dba)₃(1.26g、1.38mmol、0.1当量)、dppf(1.53g、2.76mmol、0.2当量)、及びZn粉末(107.8mg、1.65mmol、0.12当量)を添加した。反応混合物を100℃で1.4時間加熱し、室温に冷却した後、水を添加して、該混合物をゆっくりとクエンチし、その後、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーのいずれかにより精製すると、中間体2-アセチル-5-フルオロ-ベンゾニトリルが得られた。

30

【0 4 3 1】

LC-MS: MW(計算値): 163; m/z MW(観測値): 164(M+1)

【0 4 3 2】

(工程 ii)

2-アセチル-5-フルオロ-ベンゾニトリル(1.52g、9.33mmol、1当量)のMeCN(40mL)溶液に、三臭化フェニルトリメチルアンモニウム(3.51g、1当量)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、その後、真空中で濃縮する。有機残渣をEtOAcに溶解させ、有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、中間体Gen-11-aが得られた。粗製物を、精製することなく、次の工程に直接使用した。

40

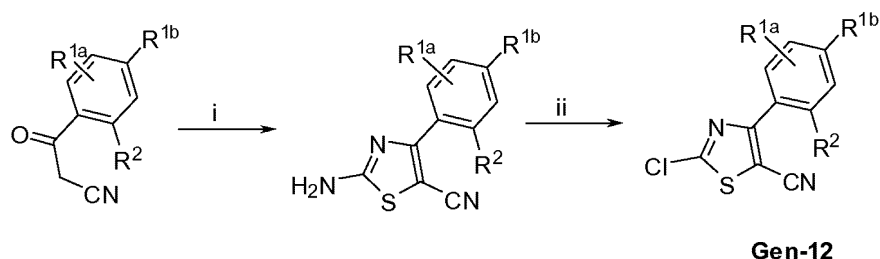
【0 4 3 3】

LC-MS: MW(計算値): 241(⁷⁹Br)、243(⁸¹Br); m/z MW(観測値): 242(⁷⁹Br M+1)、244(⁸¹Br M+1)

【0 4 3 4】

(1.2.14. 一般的方法G2: クロロチアゾールGen-12の一般的合成:)

【化 1 1 9】



(工程 i)

ベンゾイルアセトニトリル誘導体(1当量)のEtOH溶液に、ピリジン(1当量)を添加する。得られた混合物を70℃で15分間攪拌し、その後、室温で冷却する。その後、予め攪拌しておいたチオウレア(2当量)及びヨウ素(1当量)のEtOH懸濁液をゆっくりと添加する。室温で1時間後、冷えた1M Na₂S₂O₃溶液を攪拌しながら添加する。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、最後に、真空下で乾燥させると、アミノ-4-フェニル-チアゾール-5-カルボニトリル誘導体が得られる。

【0 4 3 5】

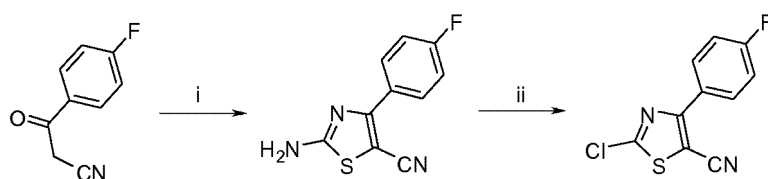
(工程 ii)

塩化銅(II)(1.2当量)のMeCN溶液に、tert-ブチルニトリル(1.5当量)を滴加する。室温で30分攪拌した後、アミノ-4-フェニル-チアゾール-5-カルボニトリル(1当量)を少しずつ入れ、1時間攪拌し続ける。その後、1N HCl溶液を添加して、反応混合物を慎重にクエンチする。15分間攪拌した後、有機相を分離し、水相をEtOAcでさらに抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。粗生成物をシリカプラグで濾過し、DCMで溶出させる。溶媒を蒸発させ、最後に、残渣をヘプタン中で粉砕し、濾過し、乾燥させると、中間体Gen-12が得られる。

【0 4 3 6】

(1.2.15. 中間体Gen-12-a 2-クロロ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリルの例示的合成:)

【化 1 2 0】



(工程 i)

4-フルオロベンゾイルアセトニトリル(50g、306mmol、1当量)のEtOH(600mL)溶液に、ピリジン(24.7mL、306mmol、1当量)を添加した。得られた混合物を70℃で15分間攪拌し、その後、室温に冷却した。その後、予め攪拌しておいたチオウレア(46.7g、613mmol、2当量)及びヨウ素(77.8g、306mmol、1当量)のEtOH(300mL)懸濁液をゆっくりと添加した。室温で1時間後、冷えた1M Na₂S₂O₃溶液(360mL)を攪拌しながら添加した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、最後に、真空下で乾燥させると、2-アミノ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリルが得られた。

【0 4 3 7】

【化 1 2 1】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8.26 (2 H, s), 7.97 (2 H, dd), 7.36 (2 H, t)

【0 4 3 8】

(工程 ii)

10

20

30

40

50

塩化銅(II) (36.8g、273mmol、1.2当量)のMeCN(500mL)溶液に、tert-ブチルニトリル(40.7mL、342mmol、1.5当量)を滴加した。室温で30分撹拌した後、先に工程iで得られたアミン(50g、228mmol、1当量)を少しずつ入れ、1時間撹拌し続けた。その後、1N HCl溶液(750mL)を添加して、反応混合物を慎重にクエンチした。15分間撹拌した後、有機相を分離し；水相をEtOAcでさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカプラグ(250g)で濾過し、DCMで溶出させた。溶媒を蒸発させ、最後に、残渣をヘプタン中で粉碎し、濾過し、乾燥させると、2-クロロ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル(中間体Gen-12-a)が得られた。

【 0 4 3 9 】

10

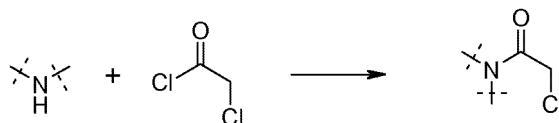
【 化 1 2 2 】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8.06 (2 H, dd), 7.46 (2 H, dd)

【 0 4 4 0 】

(1.2.16. 一般的方法G3: 中間体Gen-13の一般的合成)

【 化 1 2 3 】



20

(1.2.16.1. 一般的方法G3a)

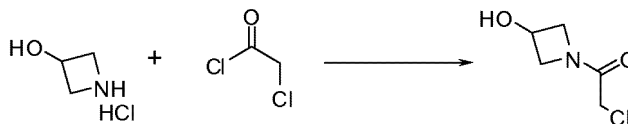
炭酸カリウム(2.2当量)の水懸濁液に、アミン誘導体(1当量)を添加する。反応混合物を完全に溶解するまで室温で撹拌し、その後、DCMで希釈し、0℃に冷却した後、クロロアセチルクロリド(1.2当量)を滴下で30分間かけて入れる。室温で2時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、有機層及び水相を分離し、該水相をDCMで又はEtOAc/nBuOHの1:1混合物で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をアセトンに懸濁させ、20分間激しく撹拌し、濾過し、濾液を真空中で濃縮すると、中間体Gen-13が得られる。

30

【 0 4 4 1 】

(1.2.16.2. 中間体Gen-13-a: 2-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-エタノンの例示的合成:)

【 化 1 2 4 】



炭酸カリウム(13.9g、100mmol、2.2当量)の水(33.5mL)懸濁液に、ヒドロキシアゼチジン塩酸塩(5g、45.6mmol、1当量)を添加した。反応混合物を完全に溶解するまで室温で撹拌し、その後、33.5mLのDCMで希釈し、0℃に冷却した後、クロロアセチルクロリド(4.4mL、54.8mmol、1.2当量)を滴下で30分間かけて入れた。室温で2時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、有機層を分離し、水相をEtOAc/nBuOHの1:1混合物(6×16mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をアセトン(48mL)に懸濁させ、20分間激しく撹拌し、濾過し、濾液を真空中で濃縮すると、中間体Gen-13-aが得られた。

40

【 0 4 4 2 】

【化 1 2 5】

^1H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 4.77-4.68 (1 H, m), 4.50 (1 H, dd), 4.50 (1 H, dd), 4.32 (1 H, dd), 4.16 (1 H, dd), 3.89 (2 H, s), 2.55 (1 H, d).

【 0 4 4 3 】

(1.2.17. 一般的方法G3b)

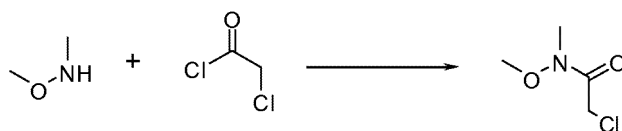
クロロアセチルクロリド(1当量)及びTEA(1.5当量)の0 のDCM溶液に、アミン誘導体(1.1当量)を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮する。残渣をアセトンに懸濁させ、20分間激しく攪拌し、濾過し、濾液を真空中で濃縮すると、中間体 Gen-13が得られ、これを、それ以上精製することなく、直接使用する。

10

【 0 4 4 4 】

(1.2.17.1. 中間体Gen-13-o: 2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドの例示的合成)

【化 1 2 6】



クロロアセチルクロリド(0.195mL、1.21mmol、1当量)及びTEA(0.253mL、1.81mmol、1.5当量)の0 の3mLのDCM溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(0.081g、1.33mmol、1.1当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をアセトンに懸濁させ、20分間激しく攪拌し、濾過し、濾液を真空中で濃縮すると、中間体 Gen-13-oが得られ、これを、それ以上精製することなく、直接使用した。

20

【 0 4 4 5 】

LC-MS: MW(計算値): 137(^{35}Cl) 139(^{37}Cl); m/z MW(観測値): 138(^{35}Cl M+1)、140(^{37}Cl M+1)

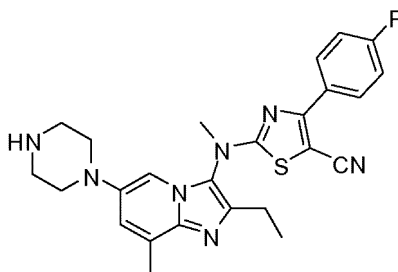
【 0 4 4 6 】

(実施例2. 本発明の化合物の調製)

(2.1. 化合物1: 2-((2-エチル-8-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル)

30

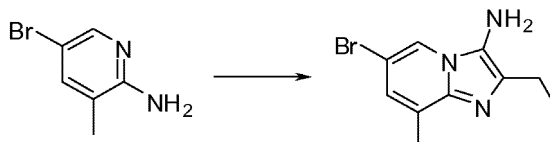
【化 1 2 7】



40

(工程i: 6-ブロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン)

【化 1 2 8】



使用前に飽和 NaHCO_3 溶液で前洗浄した、窒素下の2-アミノ-5-ブロモ-3-メチルピリジン(420g、2.24mol、1当量)の1.5Lのトルエン懸濁液に、プロピオンアルデヒド(248mL、3.36mol、1.5当量)及び1H-ベンゾトリアゾール(281g、2.36mol、1.05当量)を添加した。得ら

50

れた混合物を室温で4時間撹拌した後、3.5LのEtOH及びシアン化カリウム(175g、2.70mol、1.2当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩及び78℃で2時間さらに撹拌した。室温に冷却した後、2.5M NaOH溶液(3L)を添加して、該混合物をクエンチした。

【0447】

この実験を、同じ分量の試薬を用いる4つのバッチで実施し、その後、粗混合物をまとめてプールし、真空中で低容量になるまで濃縮した。残りの油状物をEtOAc(15L)で希釈し、2M NaOH溶液(2×2L)で洗浄した。水層をEtOAc(2×1L)で2回抽出した。その後、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物をEtOH(2L)に溶解させ、塩化アセチル(1L、14.0mol、1.6当量)のEtOH(6L)溶液に慎重に添加した。得られた反応混合物を室温で一晩撹拌し、その後、濃縮乾固させた。残渣をDCM(7L)中で3日間粉碎し、形成された沈殿物を回収し、DCM(2×500mL)で洗浄し、乾燥させると、6-プロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミンが塩酸塩として得られた。

【0448】

【化129】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 8.70 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 4.86 (3 H, bs), 2.81 (2 H, q), 2.56 (3 H, s), 1.56 (3 H, t).

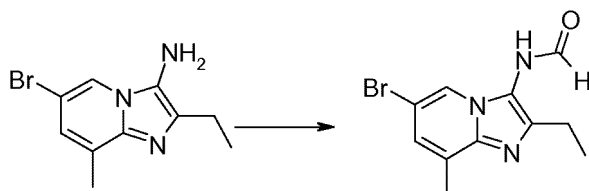
【0449】

LC-MS: MW(計算値): 253(⁷⁹Br)及び255(⁸¹Br); m/z(観測値): 254(⁷⁹Br M+1)及び256(⁸¹Br M+1)

【0450】

(工程ii: N-(6-プロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド(Gen-2-d))

【化130】



後者の化合物(785g、2.70mol、1当量)のギ酸(713mL、18.9mol、7当量)懸濁液を80℃に2時間加熱した。粗混合物を真空中で低容量(約400mL)になるまで濃縮した。残渣を水(1L)及び3M NaOH(2L)溶液に入れ、泡立ちが止み、pHが8~9に達するまで、飽和NaHCO₃溶液でさらに塩基性化した。1時間均一化した後、沈殿物を濾過し、水(2×300mL)で洗浄した。トルエンとMeOHの3:1混合物(4L)への溶解と、その後の真空中での濃縮により、精製を達成した。200mLのMeOHと5LのDIPEの混合物中での残渣の粉碎、デカンテーション、及び得られた懸濁液の濾過により、中間体Gen-2-d N-(6-プロモ-2-エチル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ホルムアミドが得られた。

【0451】

【化131】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, DMSO): 2つの回転異性体の存在 10.2 (1 H, bs, 1つの回転異性体), 8.51 (1 H, s, 1つの回転異性体), 8.36 (1 H, s, 1つの回転異性体), 8.23 (1 H, s, 1つの回転異性体), 8.11 (1 H, s, 両方の回転異性体), 7.23 (1 H, s, 1つの回転異性体), 7.21 (1 H, s, 1つの回転異性体), 2.63-2.60 (2 H, m, 両方の回転異性体), 2.58 (3 H, s, 1つの回転異性体), 2.56 (3 H, s, 1つの回転異性体), 1.24-1.17 (3 H, m, 両方の回転異性体)

【0452】

LC-MS: MW(計算値): 281(⁷⁹Br)及び283(⁸¹Br); m/z(obsd); m/z(観測値): 282(⁷⁹Br M+1)及び284(⁸¹Br M+1)

【0453】

10

20

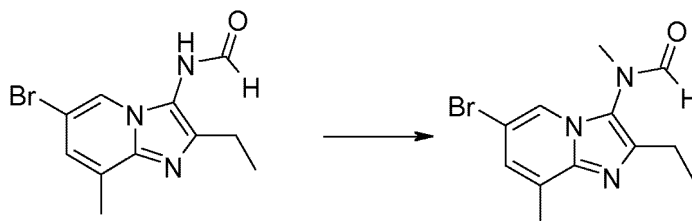
30

40

50

(工程 iii: N-(6-ブロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-ホルムアミド (Gen-3-e))

【化 1 3 2】



10

ホルムアミド Gen-2-d (720g、2.55mol、1当量) の 5L のアセトン懸濁液に、炭酸カリウム (1kg、7.66mol、3当量) 及びヨウ化メチル (700g、4.93mol、1.9当量) を添加した。反応混合物を 40℃ に一晩加熱した。その後、追加のヨウ化メチル (25g、0.18mol、0.07当量) を入れ、40℃ で 1 時間攪拌し続けた。反応混合物を濾過し、アセトン (2 × 300mL) 及び DCM (2 × 300mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を DCM (3L) と水 (1L) に分配した。水層を DCM でさらに抽出した。その後、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。固体を、室温で 1 時間、Et₂O (1L) で粉碎し、濾過除去し、乾燥させると、中間体 Gen-3-e が得られた。

【 0 4 5 4 】

【化 1 3 3】

20

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃), 2つの回転異性体の存在, 多い回転異性体 : 8.19 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.15 (1 H, s), 3.24 (3 H, s), 2.72 (2 H, q), 2.59 (3 H, s), 1.31 (3 H, t)

【 0 4 5 5 】

【化 1 3 4】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃), 少ない回転異性体 : 8.49 (1 H, s), 7.65 (1 H, s), 7.08 (1 H, s), 3.36 (3 H, s), 2.72 (2 H, q), 2.59 (3 H, s), 1.31 (3 H, t)

30

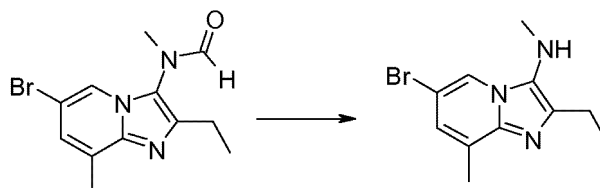
【 0 4 5 6 】

LC-MS: MW (計算値): 295 (⁷⁹Br) 及び 297 (⁸¹Br); m/z (観測値): 296 (⁷⁹Br M+1) 及び 298 (⁸¹Br M+1)

【 0 4 5 7 】

(工程 iv: (6-ブロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミン)

【化 1 3 5】



40

上で調製されたホルムアミド Gen-3-e (80g、270mmol、1当量) を 1.25M HCl の MeOH (540mL、2.5当量) 溶液に溶解させ、得られた混合物を 110℃ で一晩加熱した。270mL の 1.25M HCl の MeOH 溶液を添加し、一晩加熱し続けた。48 時間後、さらに 70mL の 1.25M HCl の MeOH 溶液を反応混合物に入れた。変換が終了するまで、加熱を一晩維持した。その後、粗混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc (300mL) と水 (700mL) に分配した。pH が 8 ~ 9 に達するまで、飽和 NaHCO₃ 溶液を添加した。水層を EtOAc (2 × 300mL) で 2 回抽出した。その後、合わせた有

50

機層をブライン(200mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、(6-プロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミンGen-4-dが遊離塩基として得られた。

【0458】

【化136】

^1H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8.05 (1 H, s), 7.04 (1 H, s), 2.84-2.78 (5 H, m), 2.60 (3 H, s), 1.35 (3 H, t)

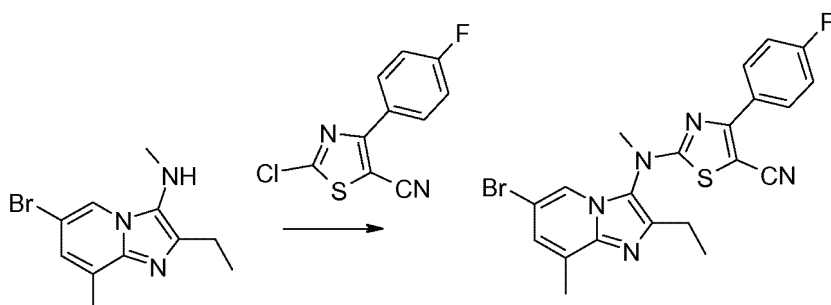
【0459】

LC-MS: MW(計算値): 267(^{79}Br)及び269(^{81}Br); m/z (観測値): 268(^{79}Br M+1)及び270(^{81}Br M+1)

【0460】

(工程v: 2-[(6-プロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル)

【化137】



アルゴン下のアミンGen-4-d(4.4g、16.6mmol、1当量)のTHF(44mL)溶液に、NaH(油懸濁液中60%、2.0g、50.0mmol、3当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を90℃で30分間加熱し、その後、40℃に冷却した後、クロロチアゾールGen-12-a(4.74g、19.9mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を90℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、水を添加して、混合物をゆっくりとクエンチし、その後、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。その後、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を Et_2O 中で粉碎し、濾過し、 Et_2O 及びMeCNで洗浄した。再結晶化をMeCN(180mL)中に行うと、2-[(6-プロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル(中間体Gen-5-t)が得られた。

【0461】

【化138】

^1H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8.15 (2 H, dd), 7.80 (1 H, s), 7.22-7.14 (3 H, m), 3.62 (3 H, s), 2.77 (2 H, q), 2.64 (3 H, s), 1.35 (3 H, t)

【0462】

LC-MS: MW(計算値): 469(^{79}Br)、471(^{81}Br); m/z (観測値): 470(^{79}Br M+1)、472(^{81}Br M+1)

【0463】

(工程vi: 4-(3-{[5-シアノ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル)

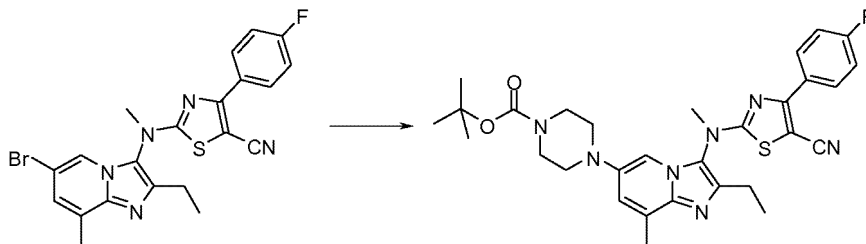
10

20

30

40

【化 1 3 9】



アルゴン下の上で調製された臭化物Gen-5-t(24.2g、51.5mmol、1当量)のトルエン(345mL)溶液に、N-Bocピペラジン(14.4g、77.3mmol、1.5当量)、ナトリウム tert-ブトキシド(9.9g、103mmol、2当量)、その後、JohnPhos(1.54g、5.15mmol、0.1当量)及びPd₂(dba)₃(2.36g、2.58mmol、0.05当量)を順次添加した。反応混合物を115℃で1時間加熱した。室温に冷却した後、粗生成物をCelpure(登録商標) P65で濾過し、残渣を水及びEtOAcで洗浄した。濾液の有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc: 90/10 ~ 20/80で溶出)により精製すると、予想された化合物が得られた。

【 0 4 6 4 】

【化 1 4 0】

¹H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8.16 (2 H, dd), 7.17 (2 H, app t), 6.99 (2 H, bs), 3.62-3.53 (4 H, m) 3.60 (3 H, s), 3.04-2.93 (4 H, m), 2.74 (2 H, q), 2.62 (3 H, s), 1.47 (9 H, s), 1.33 (3 H, t)

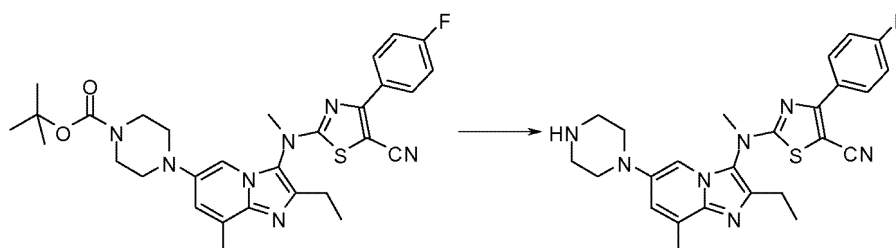
【 0 4 6 5 】

LC-MS: MW(計算値): 575; m/z(観測値): 576(M+1)

【 0 4 6 6 】

(工程vii: 2-[2-エチル-8-メチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル)

【化 1 4 1】



4-(3-{[5-シアノ-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(24.4g、42mmol、1当量)のMeOH(100mL)溶液に、2M HClのEt₂O(127mL、254mmol、6当量)溶液を添加した。反応混合物を室温で3.5時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をEtOAcと水に分配した。水層をEtOAcで2回抽出した。pHが8~9に達するまで、2M NaOH溶液を該水層に添加し、EtOAcによるさらなる抽出を行った。その後、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。固体を、室温で一晩、ヘプタン(100mL)で粉碎し、濾過除去し、ヘプタン及びEt₂Oで洗浄し、乾燥させると、化合物1が得られた。

【 0 4 6 7 】

【化 1 4 2】

^1H NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 8.17 (2 H, dd), 7.18 (2 H, app t), 6.99 (2 H, bs), 3.61 (3 H, s), 3.09-2.98 (8 H, m), 2.75 (2 H, q), 2.61 (3 H, s), 1.34 (3 H, t)

【 0 4 6 8】

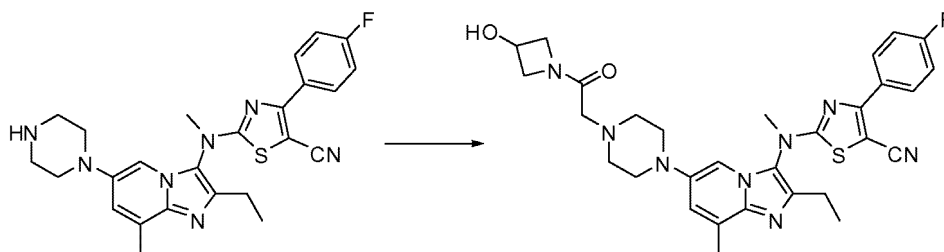
LC-MS: MW(計算値): 475; m/z (観測値): 476(M+1)

【 0 4 6 9】

(2.2. 化合物2: 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル)

10

【化 1 4 3】



アミン化合物1(12.6g、27mmol、1当量)の100mLのMeCN溶液に、炭酸カリウム(7.3g、53mmol、2当量)及びGen13-a(5.2g、34mmol、1.3当量)を添加した。反応混合物を5.5時間還流させ、その後、室温に冷却し、40時間撹拌した。粗生成物を濾過し、MeCNで洗浄した。その後、回収された沈殿物を300mLの水に懸濁させ、1時間撹拌し、濾過し、最後に水及びMeCNで洗浄した。得られた固体を真空中で48時間乾燥させると、化合物2が得られた。

20

【 0 4 7 0】

【化 1 4 4】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.20 - 8.12 (2 H, m), 7.22 - 7.13 (2 H, m), 6.99 (2 H, s), 4.68 (1 H, m), 4.43 (1 H, dd), 4.26 (1 H, dd), 4.14 - 4.05 (1 H, m), 3.88 (1 H, dd), 3.61 (3 H, s), 3.58 - 3.52 (1 H, m), 3.14 - 3.02 (6 H, m), 2.74 (2 H, q), 2.70 - 2.62 (4 H, m), 2.59 (3 H, s), 1.33 (3 H, t)

30

【 0 4 7 1】

LC-MS: MW(計算値): 588; m/z (観測値): 589(M+1)

【 0 4 7 2】

(2.3. 化合物3~5)

化合物の表に記載されている化合物3~5は、一般的合成方法F8により、化合物1と合成中間体の表に記載されている中間体Gen-13-b、Gen-13-g、Gen-13-hとを用いて、化合物2と同様に調製された。これらの化合物及び以下の化合物の分析の詳細は、分析の詳細の表に提供されている。合成中間体の分析の詳細は、合成中間体の表に提供されている。

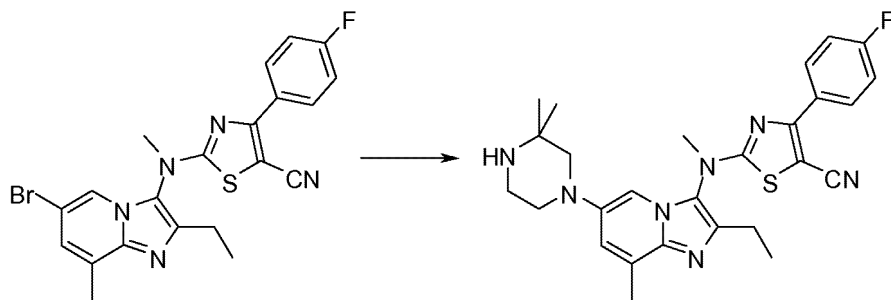
【 0 4 7 3】

40

(2.4. 化合物6: 2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル)

(工程i: 2-{[6-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-メチル-アミノ}-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル)

【化 1 4 5】



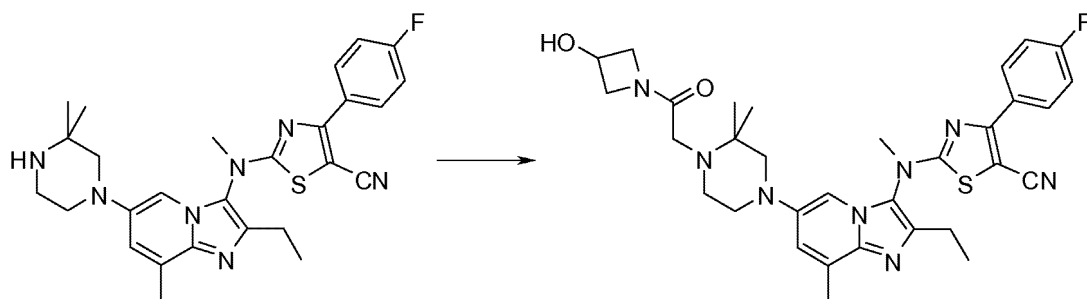
10

中間体Gen-10-x 2-〔6-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-2-エチル-8-メチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル〕-メチル-アミノ〕-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリルは、一般的合成方法F1aにより、中間体Gen-5-t及び2,2-ジメチルピペラジンから調製される。

【 0 4 7 4】

(工程ii: 2-〔(2-エチル-6-〔4-〔2-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル〕-3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル〕-8-メチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル〕-メチル-アミノ〕-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル)

【化 1 4 6】



20

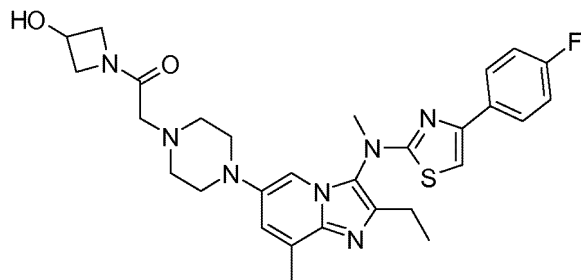
化合物6は、一般的合成方法F8による中間体Gen-13-aでのアルキル化により、中間体Gen-10-xから得られる。

30

【 0 4 7 5】

(2.5. 化合物7: 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン)

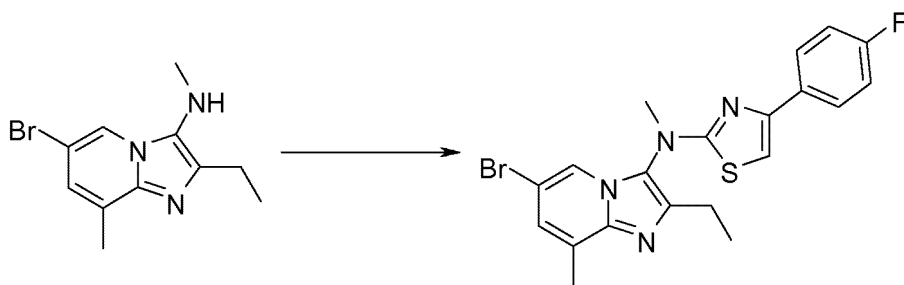
【化 1 4 7】



40

(工程i: (6-ブロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル)-〔4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル〕-メチル-アミン)

【化 1 4 8】



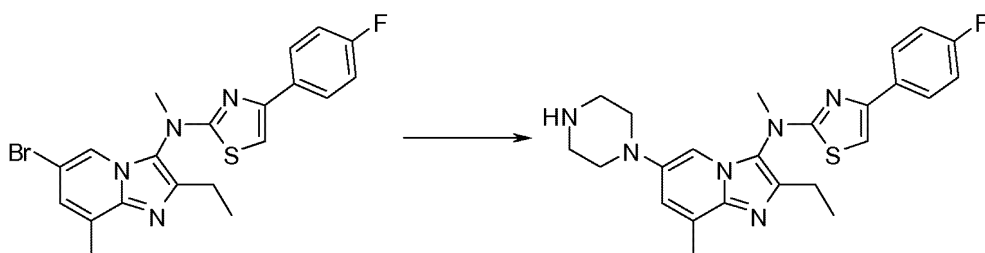
10

中間体Gen-5-d(6-ブromo-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンは、一般的合成方法E1により、中間体Gen-4-d及び2-ブromo-4'-フルオロアセトフェノンから調製される。

【0 4 7 6】

(工程ii: (2-エチル-8-メチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン)

【化 1 4 9】



20

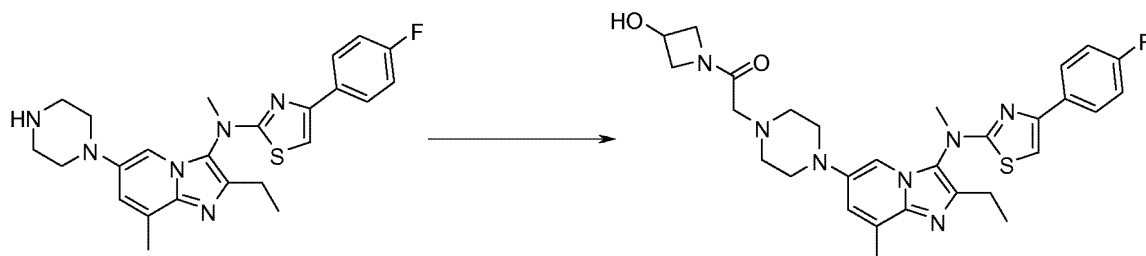
中間体Gen-10-n(2-エチル-8-メチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンは、一般的合成方法F1aにより、中間体Gen-5-d及びピペラジンから調製される。

【0 4 7 7】

(工程iii: 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン)

30

【化 1 5 0】



40

化合物7は、一般的合成方法F8による中間体Gen-13-aを用いる中間体Gen-10-nのアルキル化により得られる。

【0 4 7 8】

(2.6. 化合物8及び9)

化合物の表に記載されている化合物8~9は、一般的合成方法F8により、合成中間体の表に記載されている中間体Gen-10-n、Gen-13-g、Gen-13-hを用いて、化合物7と同様に調製される。

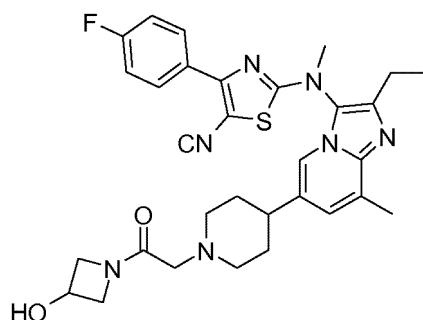
【0 4 7 9】

(2.7. 化合物10: 2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチ

50

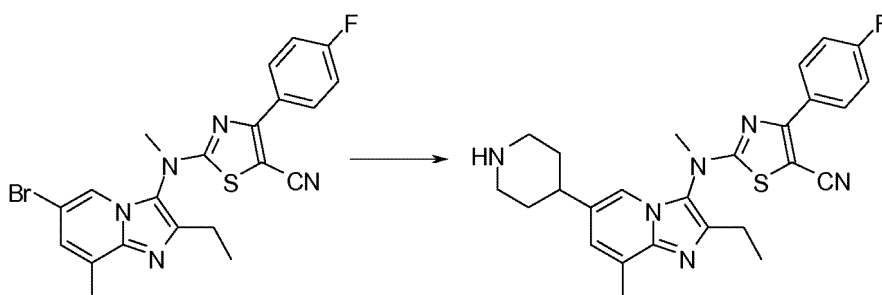
ル)ピペリジン-4-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル)

【化 1 5 1】



(工程 i) 2-[(2-エチル-8-メチル-6-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル)

【化 1 5 2】



合成中間体Gen-10-o 2-[(2-エチル-8-メチル-6-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリルは、一般的合成方法F3、次に、F5bを用いて、中間体Gen-5-tから得られる。

【 0 4 8 0 】

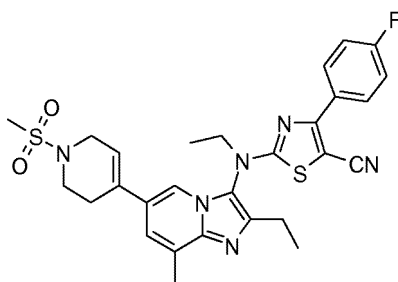
(工程 ii) 2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル)

その後、化合物10は、一般的合成方法F8を用いた中間体Gen-13-aでの中間体Gen-10-oのアルキル化により得られる。

【 0 4 8 1 】

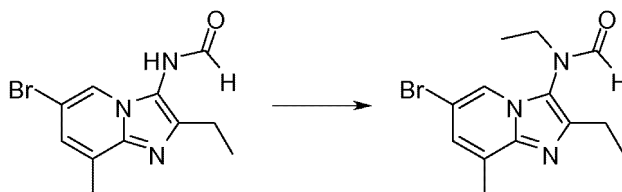
(2.8.化合物11: 2-(エチル(2-エチル-8-メチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル)

【化 1 5 3】



(工程 i)) N-(6-プロモ-2-エチル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-エチルホルムアミド)

【化 1 5 4】



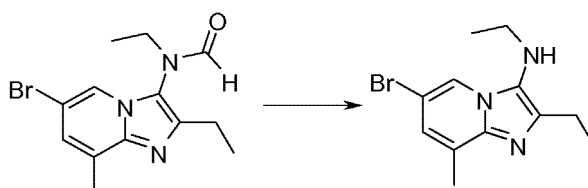
中間体Gen-3-h N-(6-ブromo-2-エチル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-エチルホルムアミドは、一般的合成方法C2に従って、ヨードエタンを用いて、中間体Gen-2-dから調製される。

10

【0 4 8 2】

(工程 ii))

【化 1 5 5】



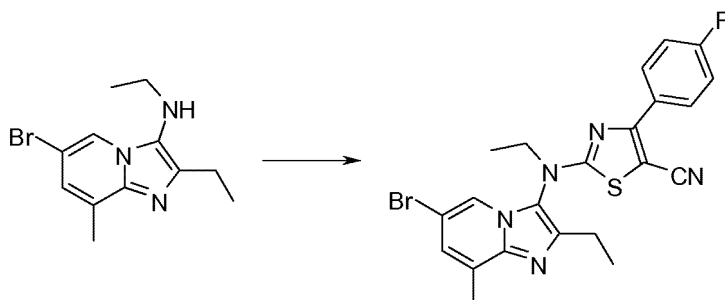
20

一般的合成方法D1による中間体Gen-3-hの反応により、中間体Gen-4-hが得られる。

【0 4 8 3】

(工程 iii))

【化 1 5 6】



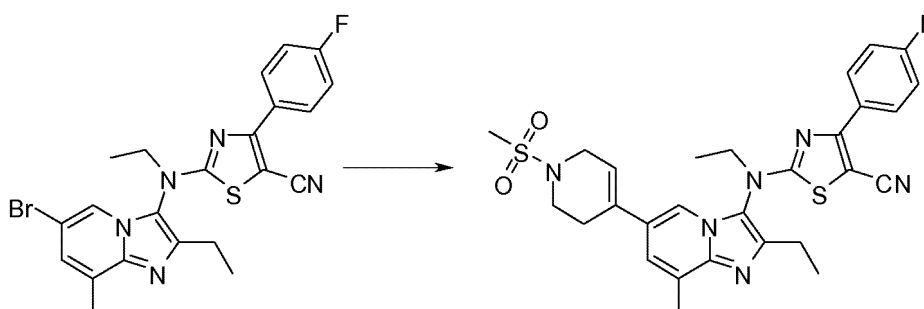
30

一般的合成方法E2による中間体Gen-4-hと中間体Gen-12-aとの反応により、中間体Gen-5-hが得られる。

【0 4 8 4】

(工程 iv))

【化 1 5 7】



40

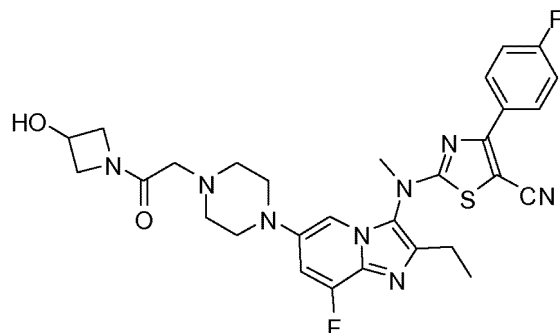
50

一般的合成方法F2による中間体Gen-5-hと1-(メチルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンとの鈴木カップリングにより、化合物11が得られる。

【0485】

(2.9. 化合物12: 2-((2-エチル-8-フルオロ-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル)

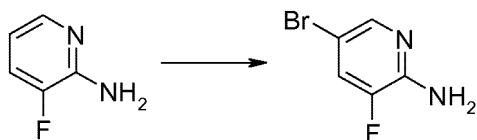
【化158】



10

(工程i))

【化159】



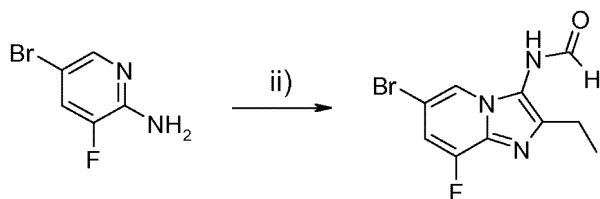
20

中間体Gen-1-a 2-アミノ-5-ブromo-3-フルオロピリジンは、一般的合成方法Aを用いて、2-アミノ-3-フルオロピリジンから調製される。

【0486】

(工程ii))

【化160】



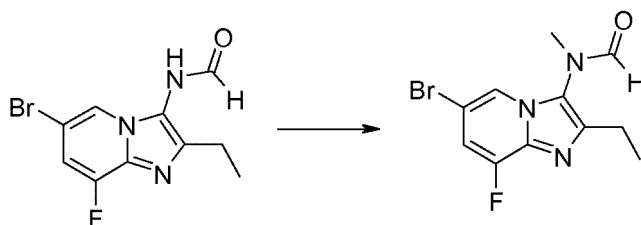
30

中間体Gen-2-a N-(6-ブromo-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミドは、一般的合成方法B1を用いて、中間体Gen-1-a及びプロピオンアルデヒドから調製される。

【0487】

(工程iii))

【化161】



40

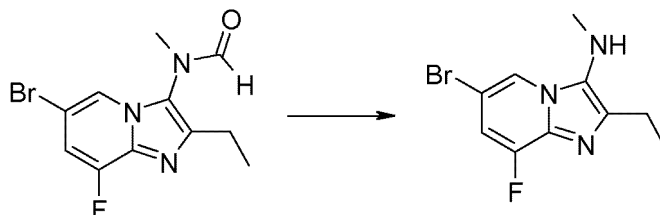
50

中間体Gen-2-aを、一般的方法C2により、ヨードメタンでメチル化すると、中間体Gen-3-a N-(6-ブromo-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-ホルムアミドが得られる。

【0488】

(工程iv))

【化162】



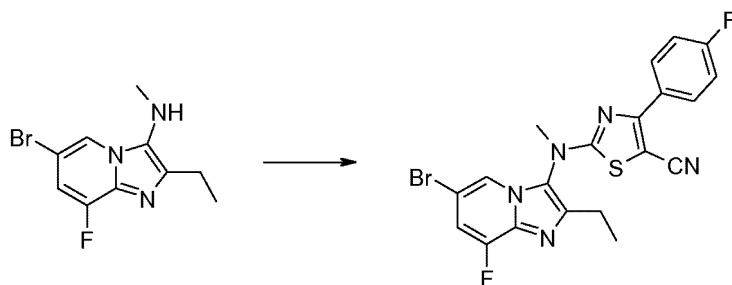
10

中間体Gen-3-aのホルミル基を一般的合成方法D1の条件下で除去すると、中間体Gen-4-a (6-ブromo-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミンが得られる。

【0489】

(工程v))

【化163】



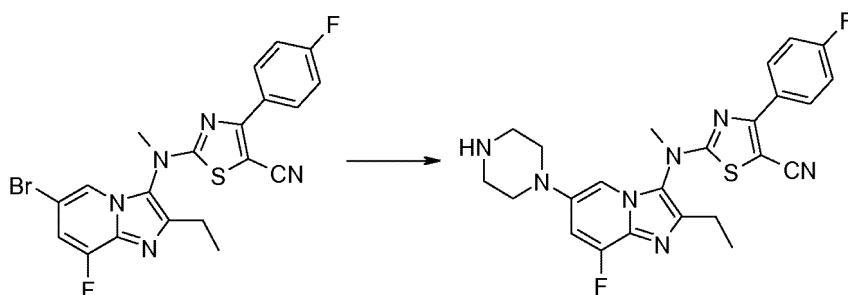
20

一般的合成方法E2による中間体Gen-4-aと中間体Gen-12-aとの反応により、中間体Gen-5-r 2-[(6-ブromo-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリルが得られた。

【0490】

(工程vi))

【化164】



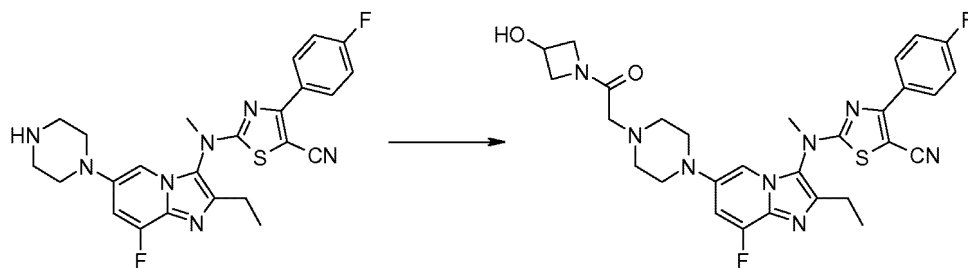
40

一般的合成方法F1aによる中間体Gen-5-rとピペラジンとの反応により、中間体Gen-10-m 2-[(2-エチル-8-フルオロ-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリルが得られた。

【0491】

(工程vii))

【化 1 6 5】

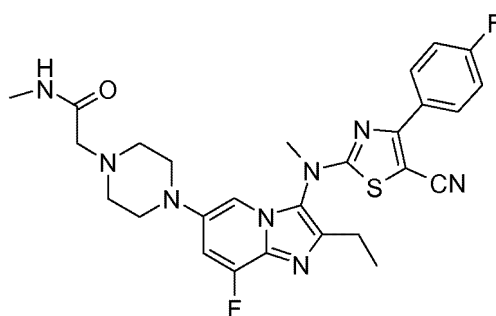


一般的合成方法F8による中間体Gen-13-aでの中間体Gen-10-mのアルキル化により、化合物12が得られる。

【 0 4 9 2】

(2.10. 化合物13: 2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド)

【化 1 6 6】

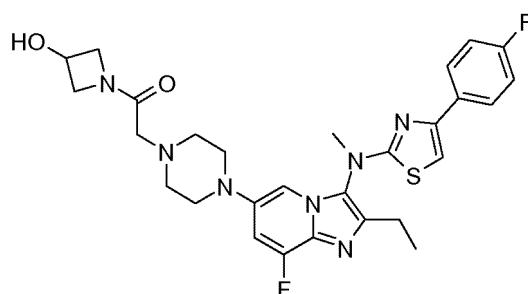


化合物の表に記載されている化合物13は、一般的合成方法F8により、中間体Gen-10-m及び2-クロロ-N-メチルアセトアミドを用いて、化合物12と同様に調製される。

【 0 4 9 3】

(2.11. 化合物14: 2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン)

【化 1 6 7】



(工程 i))

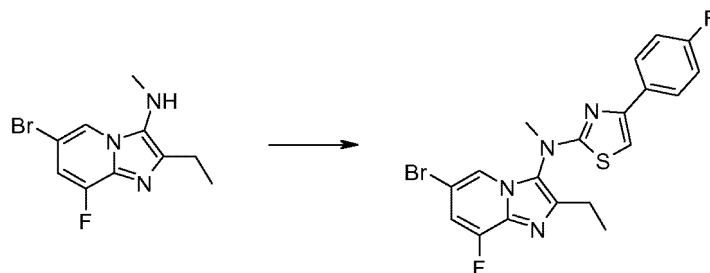
10

20

30

40

【化 1 6 8】

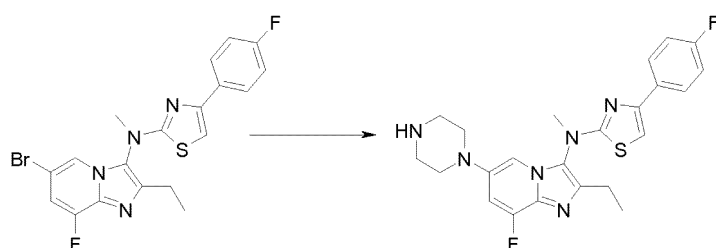


中間体Gen-5-a(6-ブromo-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンは、一般的合成方法E1により、中間体Gen-4-a及び2-ブromo-4'-フルオロアセトフェノンから調製される。

【 0 4 9 4】

(工程ii))

【化 1 6 9】

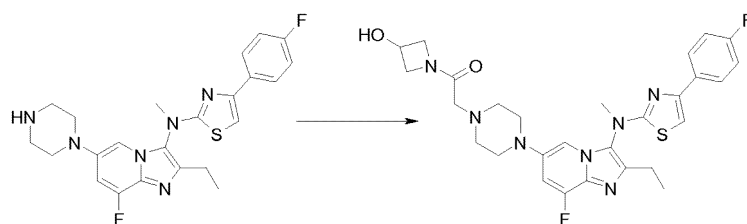


中間体Gen-10-1(2-エチル-8-フルオロ-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンは、一般的合成方法F1aにより、中間体Gen-5-a及びピペラジンから調製される。

【 0 4 9 5】

(工程iii))

【化 1 7 0】



化合物14は、一般的合成方法F8による中間体Gen-13-aでの中間体Gen-10-1のアルキル化により得られる。

【 0 4 9 6】

(2.12.化合物15～16)

化合物の表に記載されている化合物15～16は、一般的合成方法F8により、合成中間体の表に記載されている中間体Gen-10-1、Gen-13-g、Gen-13-hを用いて、化合物7と同様に調製される。

【 0 4 9 7】

(2.13.化合物17: 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン)

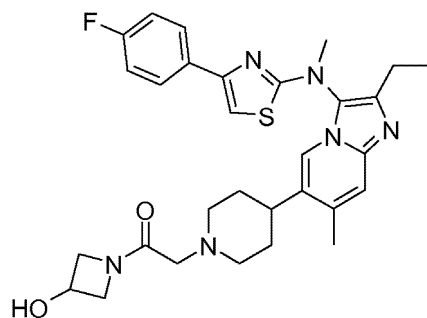
10

20

30

40

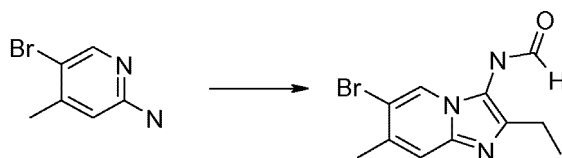
【化 1 7 1】



10

(工程 i) N-(6-ブromo-2-エチル-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド)

【化 1 7 2】



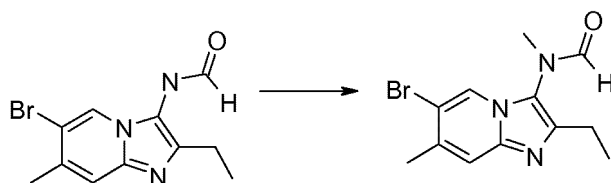
中間体Gen-2-h N-(6-ブromo-2-エチル-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミドは、一般的合成方法B1により、2-アミノ-4-ブromo-5-メチルピリジン及びプロピオンアルデヒドから調製される。

20

【0 4 9 8】

(工程 ii) N-(6-ブromo-2-エチル-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミド)

【化 1 7 3】



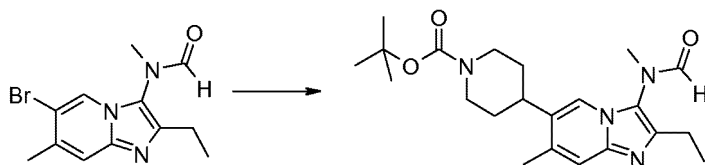
30

中間体Gen-2-hを、一般的方法C2により、ヨードメタンでメチル化すると、中間体Gen-3-iが得られる。

【0 4 9 9】

(工程 iii) 4-[2-エチル-3-(ホルミル-メチル-アミノ)-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル)

【化 1 7 4】



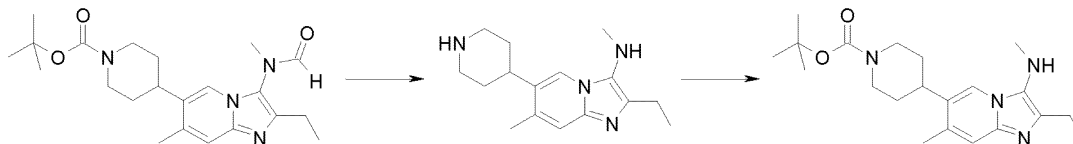
40

一般的合成方法F3によるGen-3-iとN-boc-4-ヨードピペリジン誘導有機亜鉛試薬との根岸カップリングにより、中間体Gen-8-fが得られた。

【0 5 0 0】

(工程 iv) 4-(2-エチル-7-メチル-3-メチルアミノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル)

【化 1 7 5】

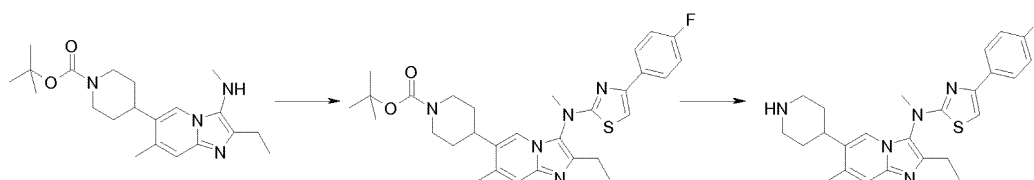


中間体Gen-8-fのホルミル基及びboc基の除去並びにBoc基によるピペリジンの保護を一般的合成方法D1及びF7の条件下で達成すると、中間体Gen-9-gが得られる。

【 0 5 0 1】

(工程v) (2-エチル-7-メチル-6-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン) 10

【化 1 7 6】

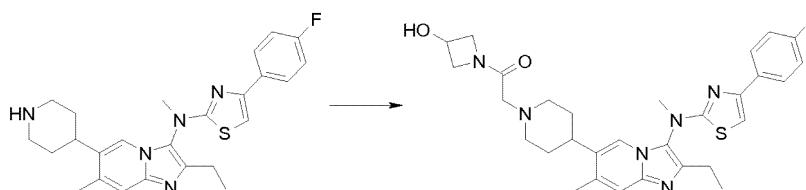


中間体Gen-10-sは、一般的合成方法E1と、それに続く、一般的合成方法F5bによるboc除去の条件下で、中間体Gen-9-g及び2-ブromo-4'-フルオロアセトフェノンから調製される 20

【 0 5 0 2】

(工程vi) 2-[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-エタノン) 30

【化 1 7 7】

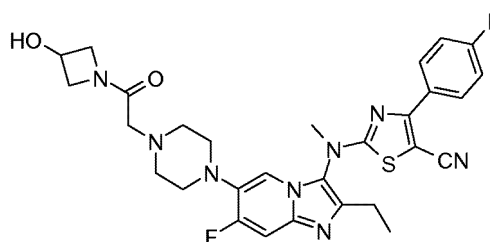


一般的合成方法F8による中間体Gen-13-aでの中間体Gen-10-sのアルキル化により、化合物17が得られた。

【 0 5 0 3】

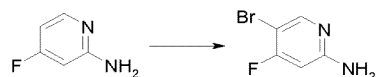
(2.14. 化合物18: 2-[(2-エチル-7-フルオロ-6-{4-[2-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル) 40

【化 1 7 8】



(工程i))

【化 1 7 9】

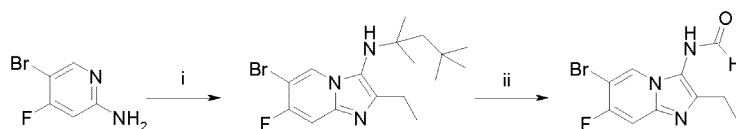


中間体Gen-1-bは、一般的合成方法Aにより、2-アミノ-4-フルオロピリジンから調製される。

【0 5 0 4】

(工程ii))

【化 1 8 0】



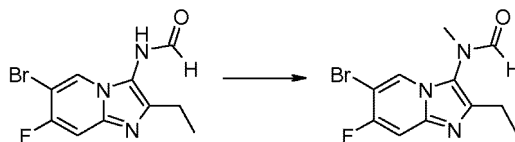
10

中間体Gen-2-iは、一般的合成方法B1により、中間体Gen-1-b及びプロピオンアルデヒドから調製される。

【0 5 0 5】

(工程iii))

【化 1 8 1】



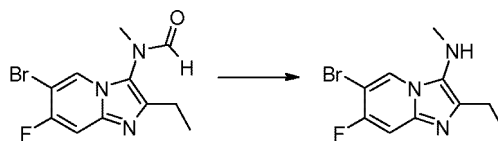
20

中間体Gen-2-iを、一般的方法C1により、ヨードメタンでメチル化すると、中間体Gen-3-jが得られる。

【0 5 0 6】

(工程iv))

【化 1 8 2】



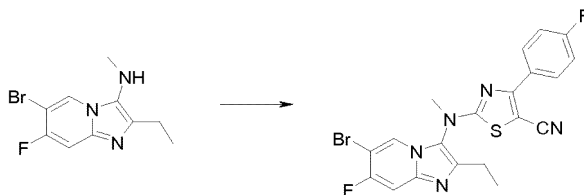
30

中間体Gen-3-jのホルミル基を一般的合成方法D2の条件下で除去すると、中間体Gen-4-gが得られる。

【0 5 0 7】

(工程v))

【化 1 8 3】



40

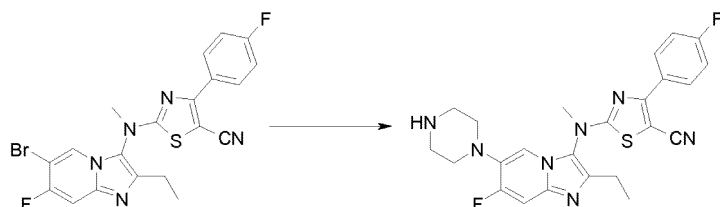
一般的合成方法E2による中間体Gen-4-gと中間体Gen-12-aとの反応により、中間体Gen-5-uが得られた。

【0 5 0 8】

(工程vi))

50

【化 1 8 4】

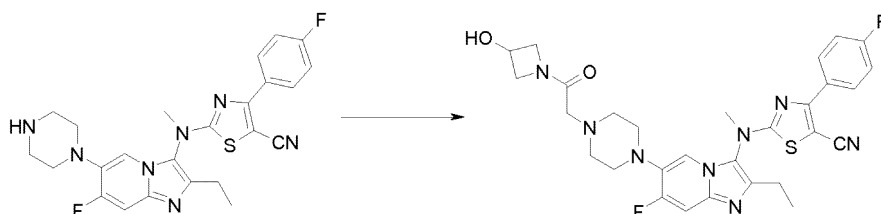


一般的合成方法F1aによる中間体Gen-5-uとピペラジンとの反応により、中間体Gen-10-rが得られた。

【 0 5 0 9】

(工程vii))

【化 1 8 5】

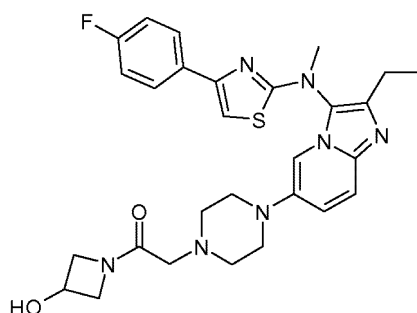


一般的合成方法F8による中間体Gen-13-aでの中間体Gen-10-rのアルキル化により、化合物18が得られた。

【 0 5 1 0】

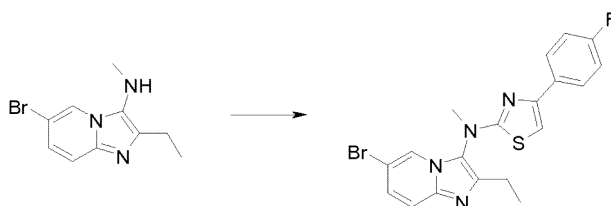
(2.15.化合物24: 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン)

【化 1 8 6】



(工程i))

【化 1 8 7】

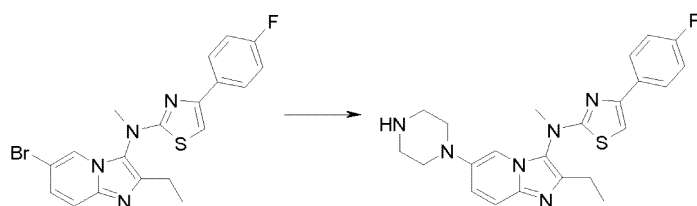


中間体Gen-5-b(6-ブromo-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンは、一般的合成方法E1により、Gen-4-b(6-ブromo-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミン及び2-ブromo-4'-フルオロアセトフェノンから調製される。

【 0 5 1 1】

(工程ii))

【化188】

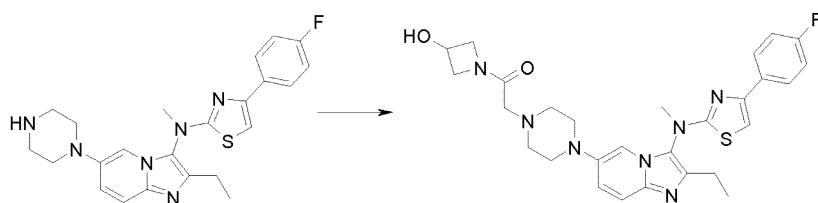


一般的合成方法F1aによる中間体Gen-5-bとピペラジンとの反応により、中間体Gen-10-e
2-エチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フ
エニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミンが得られた。

【0512】

(工程iii))

【化189】



一般的合成方法F8による中間体Gen-13-aを用いた中間体Gen-10-eのアルキル化により、
化合物24が得られる。

【0513】

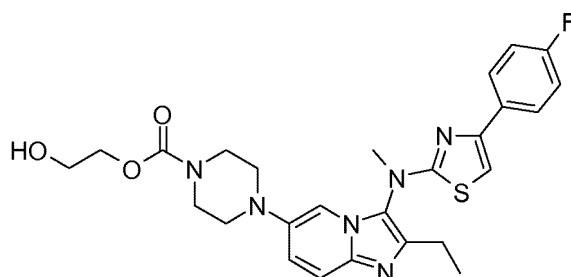
(2.16.化合物25~41)

表IIに記載されているこれらの化合物は、一般的合成方法F8により、中間体Gen-10-e及
びそれぞれ、中間体Gen-13-g、Gen-13-h、Gen-13-j、Gen-13-d、Gen-13-e、Gen-13-f、1-
(クロロアセチル)ピロリジン、Gen-13-l、2-クロロアセトアミド、Gen-13-c、2-クロロ-N
,N-ジメチル-アセトアミド、エチル 2-クロロアセテート、エチル 2-クロロプロピオネー
ト、クロロアセトニトリル、5-(クロロメチル)-1-シクロプロピル-1H-テトラゾール、2-
クロロメチル-オキサゾール、3-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾールを用いて、化合
物24と同様に調製される。

【0514】

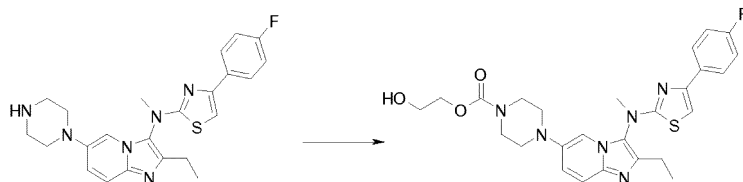
(2.17.化合物43: 2-ヒドロキシエチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾ
ール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキ
シレート)

【化190】



化合物43は、中間体Gen-10-eまで化合物24と同様に調製される。

【化 1 9 1】



【 0 5 1 5】

TEA(89 μ L、0.64mmol、3当量)及び炭酸カリウム(88mg、0.64mmol、3当量)をGen-10-eの塩酸塩(100mg、0.21mmol、1当量)のDCM(3mL)溶液に添加し、次いで、炭酸エチレン(28mg、0.32mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を室温で18時間撹拌した。その後、DMF(1mL)を添加し、反応液を80℃で15時間撹拌した。水を添加して、該反応液をクエンチした。混合物をDCMで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 98/2で溶出)により精製すると、化合物43が得られた。

10

【 0 5 1 6】

【化 1 9 2】

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ ppm 7.89 (2 H, dd), 7.50 - 7.34 (3 H, m), 7.16 - 7.05 (2 H, m), 6.94 (1 H, s), 4.17 - 4.10 (2 H, m), 3.74 - 3.67 (2 H, m), 3.68 - 3.57 (7 H, m), 3.14 - 2.98 (4 H, m), 2.69 (2 H, q), 1.30 (3 H, t)

20

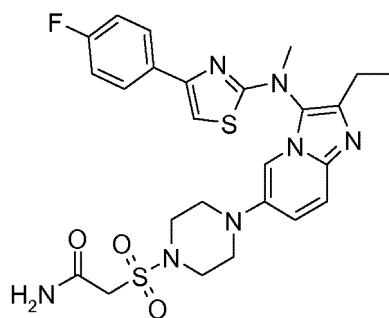
【 0 5 1 7】

LC-MS: MW(計算値): 524; m/z MW(観測値): 525(M+1)

【 0 5 1 8】

(2.18. 化合物61: 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)アセトアミド:)

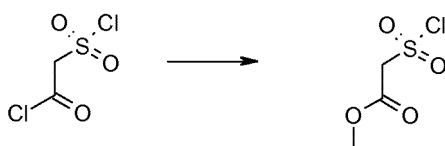
【化 1 9 3】



30

(工程 i))

【化 1 9 4】



40

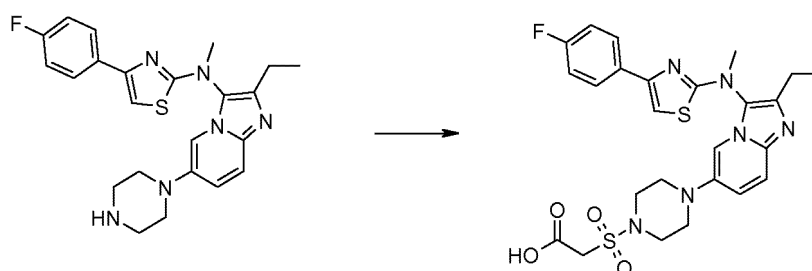
クロロスルホニルアセチルクロリド(419 μ L、3.955mmol、1当量)の0℃の Et_2O (4mL)溶液に、 MeOH (160 μ L、3.955mmol、1当量)を添加した。反応混合物を0℃で3時間撹拌し、その後、真空中で濃縮すると、クロロスルホニル-酢酸メチルエステルが得られる。

【 0 5 1 9】

50

(工程 ii))

【化 1 9 5】



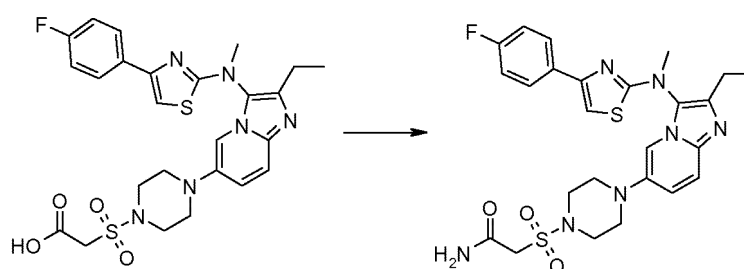
10

化合物60は、一般的合成方法F11及びF13による中間体Gen-10-eとクロロスルホニル-酢酸メチルエステルとの反応により得られた。

【 0 5 2 0】

(工程 iii))

【化 1 9 6】



20

化合物60(38mg、0.068mmol、1当量)のDCM(3mL)及びTHF(2mL)溶液に、HOBT(11mg、0.082mmol、1.2当量)及びEDC.HCl(14mg、0.075mmol、1.1当量)を添加した。反応混合物を室温で1.25時間攪拌し、その後、7MアンモニアのMeOH溶液(2滴)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HP LCにより精製すると、化合物61が得られた。

【 0 5 2 1】

30

【化 1 9 7】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.88 - 7.85 (2 H, m), 7.62 (1 H, d), 7.23 (1 H, d), 7.17 - 7.07 (3 H, m), 6.70 (1 H, s), 6.51 (1 H, bs)NH, 5.68 (1 H, bs)NH, 3.90 (2 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.56 - 3.51 (4 H, m), 3.18 - 3.06 (4 H, m), 2.75 (2 H, q), 1.34 (3 H, t)

【 0 5 2 2】

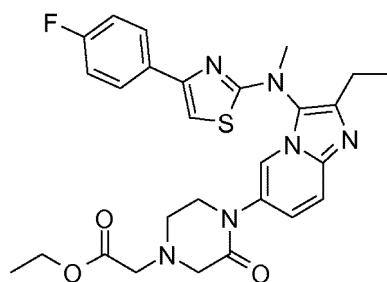
LC-MS: MW(計算値): 557; m/z MW(観測値): 558(M+1)

【 0 5 2 3】

(2.19. 化合物64: エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-イル)アセテート)

40

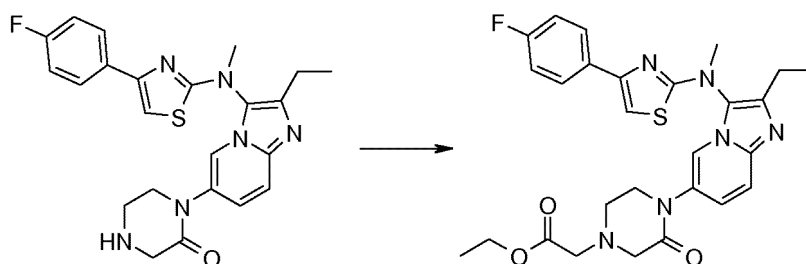
【化 1 9 8】



10

化合物64は、方法F4、次に、方法F5bを用いて、中間体Gen-5-b及び3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから1-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-2-オン(Gen-10-d)を生じさせて調製される。

【化 1 9 9】



20

【 0 5 2 4】

Gen-10-d(60mg、0.133mmol、1当量)の4mLの室温のDMF溶液に、油中の60%NaH(8mg、0.199mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、エチルプロモアセテート(0.018mL、0.159mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。該反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチした。水相をAcOEtで抽出した。合わせた有機層を、炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、化合物64が得られた。

30

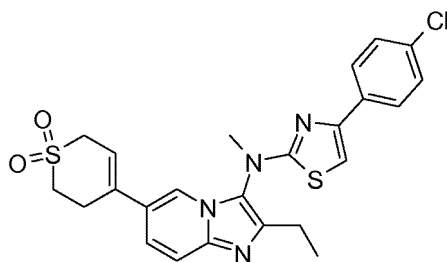
【 0 5 2 5】

LC-MS: MW(計算値): 536; m/z MW(観測値): 537(M+1)

【 0 5 2 6】

(2.20. 化合物76: 4-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド)

【化 2 0 0】

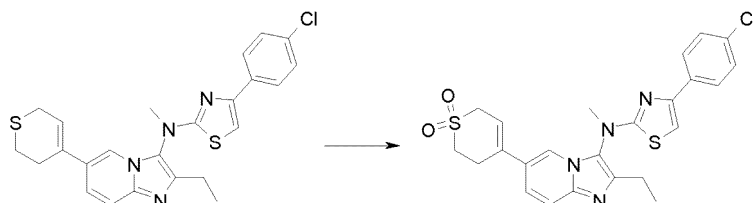


40

化合物76は、方法F2を用いて、中間体Gen-5-i及び2-(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランから4-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン(Gen-10-g)を生じさせて調製される。

50

【化 2 0 1】



【 0 5 2 7】

オキシソントラブチルアンモニウム塩(489mg、0.3mmol、1.5当量)を4-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-チオピランGen-10-g(93.5mg、0.2mmol、1当量)のDCM(1.1mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、その後、ブラインを添加し、層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、その後、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH 10/0~98/2で溶出)により精製すると、化合物76が得られた。

【 0 5 2 8】

【化 2 0 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.81 (2 H, d), 7.77 (1 H, bs), 7.61 (1 H, d), 7.37 (2 H, d), 7.29 (1 H, d), 6.76 (1 H, s), 5.90 (1 H, t), 3.79 (2 H, bs), 3.63 (3 H, s), 3.26 - 3.20 (2 H, m), 3.15 - 3.07 (2 H, m), 2.77 (2 H, q), 1.35 (3 H, t)

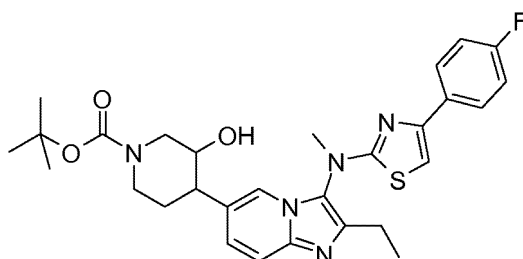
【 0 5 2 9】

LC-MS: MW(計算値): 498(^{35}Cl)、500(^{37}Cl); m/z MW(観測値): 499(^{35}Cl M+1)、501(^{37}Cl M+1)

【 0 5 3 0】

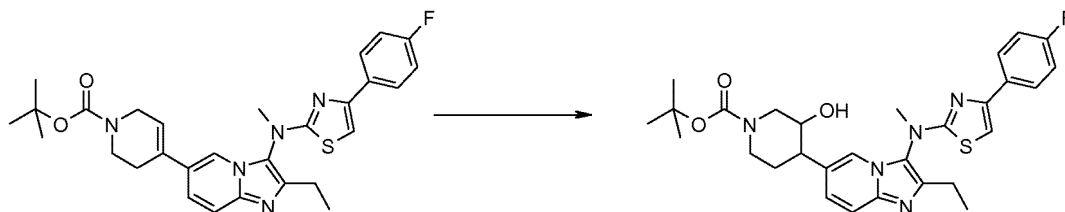
(2.21. 化合物78: tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート)

【化 2 0 3】



化合物78は、方法F2を用いて、中間体Gen-5-c及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから4-(2-エチル-3-[[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを生じさせて調製される。

【化204】



【0531】

室温下、0 の4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.15g、0.28mmol、1当量)の6mLのTHF溶液に、THF中の1M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (2.81mL、2.81mmol、10当量)を添加した。反応混合物を0 で4時間、その後、室温で14時間攪拌した。該反応混合物を0 に冷却し、その後、2M NaOH(6mL)及び30%水性 H_2O_2 (6mL)を添加した。反応混合物を3時間還流させ、その後、室温に冷却し、THFを真空中で除去した。残りの水相をDCMで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc: 100/0 ~ 40/60で溶出)により精製すると、化合物78が得られた。

10

【0532】

【化205】

20

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 8.04 (1 H, d), 7.96 - 7.92 (2 H, m), 7.65 - 7.61 (1 H, m), 7.57 - 7.54 (1 H, m), 7.10 (2 H, t), 7.03 (1 H, s), 4.37 - 4.33 (1 H, m), 4.19 - 4.16 (1 H, m), 3.75 - 3.61 (4 H, m), 2.91 - 2.78 (3 H, m), 2.73 - 2.60 (2 H, m), 1.91 - 1.66 (2 H, m), 1.52 (9 H, d), 1.39 (3H, t)

【0533】

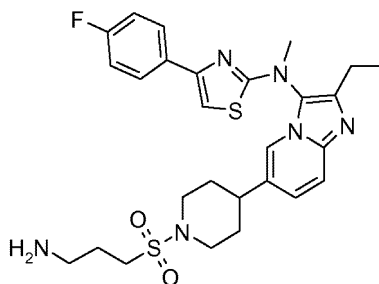
LC-MS: MW(計算値): 551; m/z MW(観測値): 552(M+1)

【0534】

(2.22. 化合物90: N-(6-(1-(3-アミノプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン)

30

【化206】



40

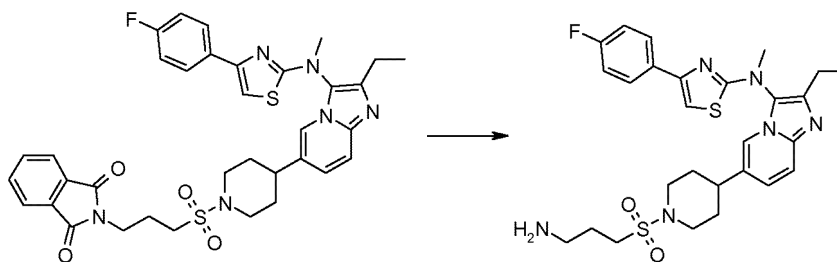
(工程i))

方法F11、その後、一般的合成方法F12aによる中間体Gen-10-c及び3-クロロ-プロパン-1-スルホニルクロリドとフタルイミドとの反応により、中間体Gen-10-pが得られた。

【0535】

(工程ii) {6-[1-(3-アミノ-プロパン-1-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン)

【化 2 0 7】



中間体Gen-10-p(0.053g、0.077mmol、1当量)の4mLの室温のEtOH溶液に、ヒドラジン水和物(0.013mL、0.270mmol、3.5当量)を添加した。反応混合物を90℃で2時間及び室温で一晩撹拌した。該反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をDCM及び飽和Na₂CO₃溶液で溶解させた。水相をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOHで溶出)により精製すると、化合物90が得られた。

【 0 5 3 6】

【化 2 0 8】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.61 (1 H, s), 7.57 (1 H, d), 7.19 - 7.02 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 3.92 (2 H, bd), 3.61 (3 H, s), 3.16 - 3.02 (1 H, m), 3.01 - 2.69 (7 H, m), 2.68 - 2.51 (1 H, m), 2.11 - 1.97 (2 H, m), 1.96 - 1.87 (2 H, m), 1.86 - 1.66 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)

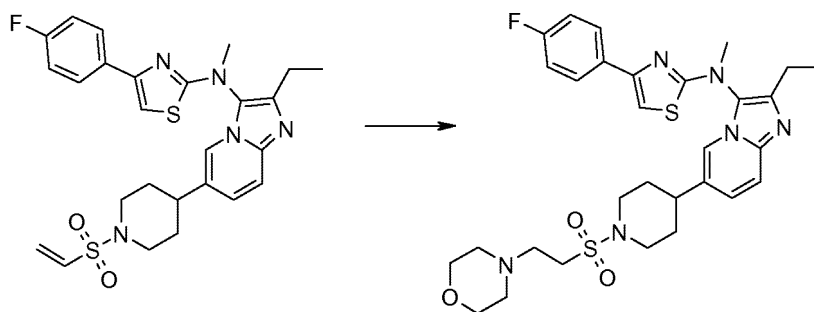
【 0 5 3 7】

LC-MS: MW(計算値): 556; m/z MW(観測値): 557(M+1)

【 0 5 3 8】

(2.23. 化合物91: N-(2-エチル-6-(1-(2-モルホリノエチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン:)

【化 2 0 9】



Gen-10-y(0.026g、0.049mmol、1当量)の2mLの室温のMeCN溶液に、モルホリン(0.013mL、0.148mmol、3当量)を添加した。反応混合物を室温で45分間撹拌し、その後、エチルプロモアセレート(0.009mL、0.079mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を90℃で4.5時間及び室温で一晩撹拌した。該反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0 ~ 98/2で溶出)により精製すると、化合物91が得られた。

【 0 5 3 9】

【化 2 1 0】

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 7.99 - 7.81 (3 H, m), 7.51 (2 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.96 (1 H, s), 3.84 (2 H, d), 3.75 - 3.58 (7 H, m), 3.24 (2 H, t), 2.95 (2 H, t), 2.89 - 2.66 (5 H, m), 2.55 (4 H, bs), 1.92 (2 H, d), 1.85 - 1.67 (2 H, m), 1.32 (3 H, t)

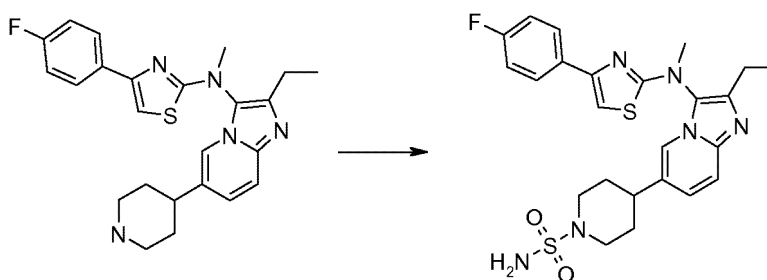
【 0 5 4 0】

LC-MS: MW(計算値): 612; m/z MW(観測値): 613(M+1)

【 0 5 4 1】

(2.24. 化合物92: 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-スルホンアミド) 10

【化 2 1 1】



20

Gen-10-c(0.05g、0.115mmol、1当量)のジオキサン(2mL)溶液に、スルファミド(0.039g、0.402mmol、3.5当量)を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下、110 で45分間加熱した。冷却後、水及びEtOAcを該反応混合物に添加し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、化合物92が得られた。

【 0 5 4 2】

【化 2 1 2】

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 7.93 - 7.84 (3 H, m), 7.53 (1 H, dd), 7.40 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.94 (1 H, s), 3.75 (2 H, d), 3.62 (3 H, s), 2.76 - 2.66 (5 H, m), 1.90 (2 H, bd), 1.83 (2 H, qd), 1.32 (3 H, t)

30

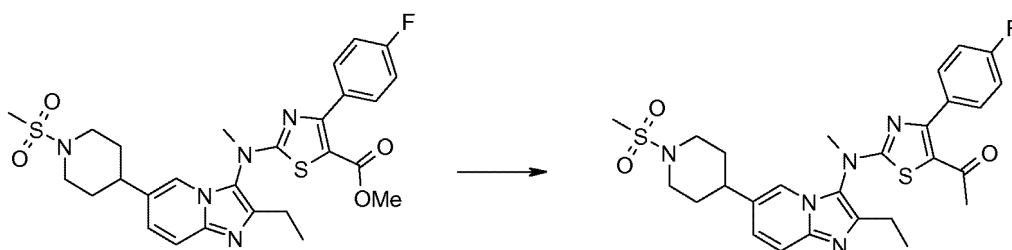
【 0 5 4 3】

LC-MS: MW(計算値): 514; m/z MW(観測値): 515(M+1)

【 0 5 4 4】

(2.25. 化合物105: 1-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)エタノン) 40

【化 2 1 3】



アルゴン下、-78 の化合物104(0.06g、0.11mmol、1当量)の2mLのTHF溶液に、 Et_2O 中の

50

1.6M MeLi (0.1mL、0.16mmol、1.45当量)を滴加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、その後、室温にまで温め、4日間攪拌した。該反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチし、水相をAcOEtで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製すると、化合物105が得られた。

【0545】

【化214】

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 7.96 (1 H, s), 7.69 - 7.60 (2 H, m), 7.55 (1 H, d), 7.44 (1 H, dd), 7.23 (2 H, t), 3.85 (2 H, d), 3.59 (3 H, s), 2.91 - 2.81 (5 H, m), 2.80 - 2.68 (3 H, m), 2.00 (3 H, s), 1.99 - 1.92 (2 H, m), 1.91 - 1.77 (2 H, m), 1.33 (3 H, t)

10

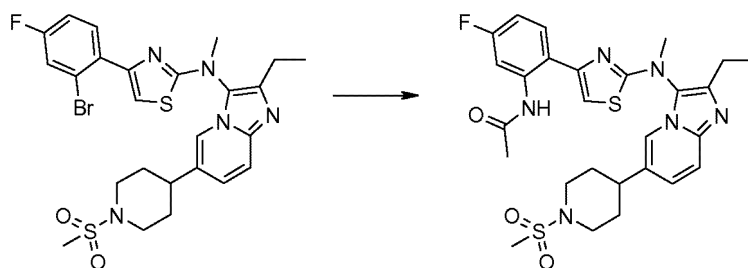
【0546】

LC-MS: MW(計算値): 555; m/z MW(観測値): 556(M+1)

【0547】

(2.26. 化合物106: N-(2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)アセトアミド)

【化215】



20

アルゴン下、密封管中の中間体Gen-10-aI (0.07g、0.118mmol、1当量)、アセトアミド (0.009g、0.141mmol、1.2当量)、炭酸セシウム (0.054g、0.165mmol、1.4当量)、Xantphos (0.010g、0.017mmol、0.15当量)、及びPd₂(dba)₃ (0.006g、0.006mmol、0.05当量)に、脱気したジオキサンを添加した。反応混合物を100℃で6時間加熱した。室温に冷却した後、該反応混合物をCelpure (登録商標) P65で濾過し、残渣をEtOAcで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (DCM/MeOHで溶出) により精製すると、化合物106が得られた。

30

【0548】

【化216】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.56 (1 H, bs), 8.43 (1 H, d), 7.66 (1 H, d), 7.61 (1 H, s), 7.55 (1 H, dd), 7.22 (1 H, d), 6.84 - 6.73 (2 H, m), 3.96 (2 H, d), 3.63 (3 H, s), 2.87 - 2.71 (7 H, m), 2.71 - 2.54 (1 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.02 - 1.92 (2 H, m), 1.91 - 1.77 (2 H, m), 1.37 (3 H, t)

40

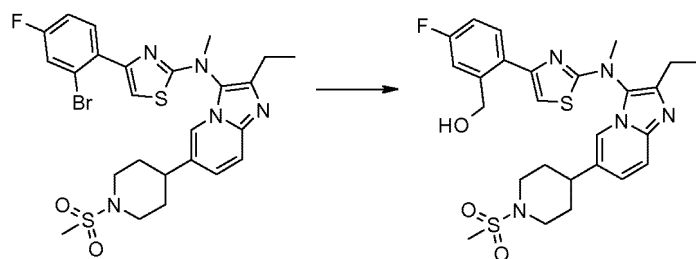
【0549】

LC-MS: MW(計算値): 570; m/z MW(観測値): 571(M+1)

【0550】

(2.27. 化合物107: (2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール)

【化 2 1 7】



アルゴン下、 -78°C の中間体Gen-10-al (0.050g、0.084mmol、1当量) の0.84mLのTHF溶液に、THF中の1.3M $\text{iPrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (0.32mL、0.421mmol、5当量) を滴加した。反応混合物を -78°C から 0°C まで1時間かけて温め、その後、THF中の1.3M $\text{iPrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (0.32mL、0.421mmol、5当量) を添加した。反応混合物を室温まで温め、1.5時間攪拌した。この時点で、パラホルムアルデヒド (0.025g、0.843mmol、10当量) を添加し、反応混合物を一晩攪拌しておいた。該反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチし、その後、セライトで濾過した。濾液の2つの相を分離した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製すると、化合物107が得られた。

【0 5 5 1】

【化 2 1 8】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.61 (2 H, dd), 7.53 (1 H, dd), 7.17 (2 H, td), 7.05 (1 H, td), 6.64 (1 H, s), 4.60 (2 H, d), 3.97 (2 H, d), 3.58 (3 H, s), 2.87 - 2.59 (8 H, m), 2.05 - 1.76 (4 H, m), 1.36 (3 H, t)

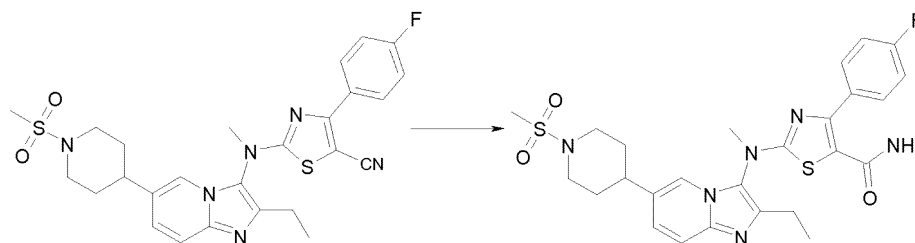
【0 5 5 2】

LC-MS: MW(計算値): 543; m/z MW(観測値): 544(M+1)

【0 5 5 3】

(2.28. 化合物137: 2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボキサミド)

【化 2 1 9】



化合物136 (0.050g、0.093mmol、1当量) の H_2SO_4 (208 μL 、3.90mmol、42当量) 溶液を室温で一晩攪拌した。その後、水を反応混合物水に添加し、反応液を飽和 NaHCO_3 溶液で中和した。粗生成物を濾過し、水で2回洗浄した。得られた固体を真空中で48時間乾燥させると、化合物137が得られた。

【0 5 5 4】

10

20

30

40

【化 2 2 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.10 (1 H, s), 7.75 (2 H, t), 7.54 (1 H, d), 7.36 (1 H, d), 7.25 (2 H, t), 3.68 (2 H, d), 3.50 (3 H, s), 3.30 (2 H, s)NH₂, 2.89 (3 H, s), 2.82 - 2.71 (3 H, m), 2.63 (2 H, q), 1.92 - 1.83 (2 H, m), 1.81 - 1.71 (2 H, m), 1.25 (3 H, t)

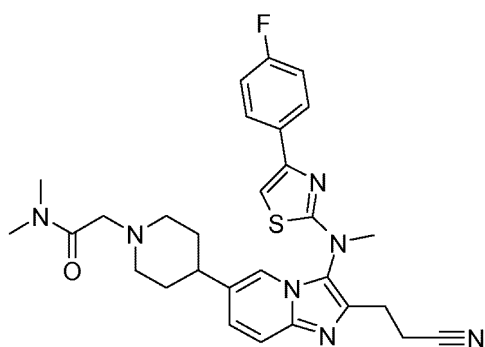
LC-MS: MW(計算値): 556; m/z MW(観測値): 557(M+1)

【 0 5 5 5】

(2.29. 化合物174: 2-(4-(2-(2-シアノエチル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド)

10

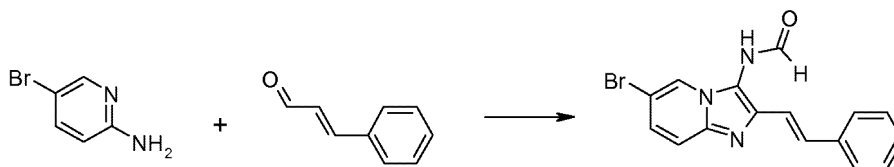
【化 2 2 1】



20

(工程 i))

【化 2 2 2】



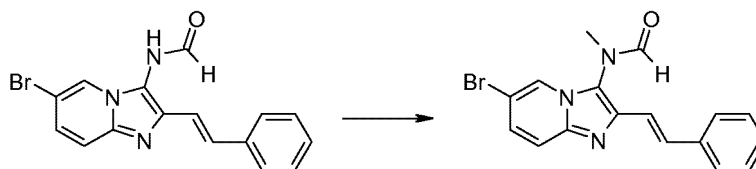
30

一般的方法B1による2-アミノ-5-ブromo-ピリジンとZ-シンナムアルデヒドとの反応により、中間体Gen-2-g(E)-N-(6-ブromo-2-スチリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミドが得られた。

【 0 5 5 6】

(工程 ii))

【化 2 2 3】



40

一般的方法C1による中間体Gen-2-gのメチル化により、中間体Gen-3-g(E)-N-(6-ブromo-2-スチリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミドが得られた。

【 0 5 5 7】

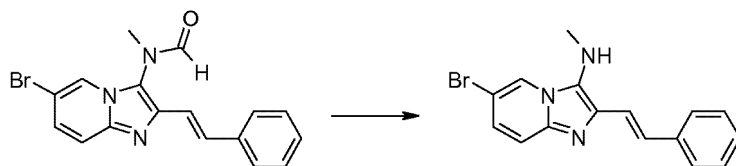
LC-MS: MW(計算値): 355(^{79}Br)、357(^{81}Br); m/z(観測値): 356(^{79}Br M+1)、358(^{81}Br M+1)

【 0 5 5 8】

(工程 iii))

50

【化 2 2 4】



中間体Gen-3-gの脱ホルミル化を方法D1に従って行くと、中間体Gen-4-f(E)-6-ブロモ-N-メチル-2-スチリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミンが得られる。

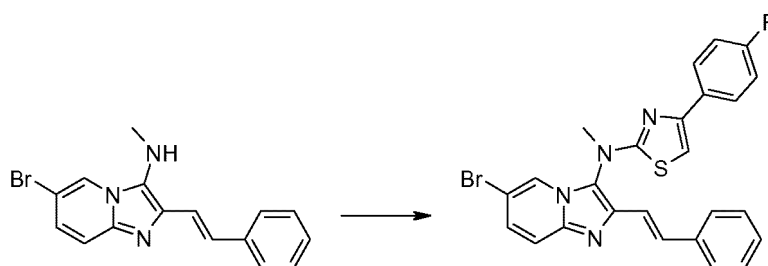
【 0 5 5 9】

LC-MS: MW(計算値): 327(^{79}Br)、329(^{81}Br); m/z(観測値): 328(^{79}Br M+1)、330(^{81}Br M+1)

【 0 5 6 0】

(工程iv))

【化 2 2 5】



中間体Gen-4-fを、一般的方法E1に従って、2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノンと反応させると、中間体Gen-5-p(E)-N-(6-ブロモ-2-スチリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミンが得られる。

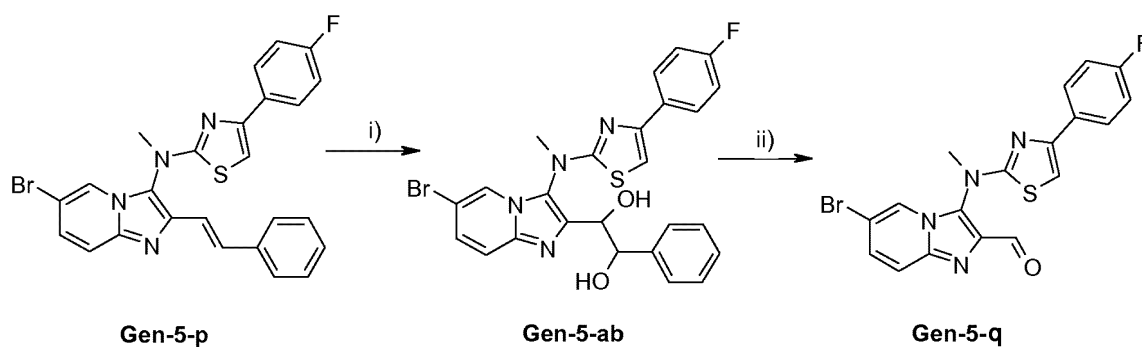
【 0 5 6 1】

LC-MS: MW(計算値): 504(^{79}Br)、506(^{81}Br); m/z(観測値): 505(^{79}Br M+1)、507(^{81}Br M+1)

【 0 5 6 2】

(工程v))

【化 2 2 6】



(工程i))

3 で冷却した中間体Gen-5-p(16.2g、32.1mmol、1当量)のDCM(500mL)溶液に、四酸化オスミウム(t-BuOH中、14.6g、1.44mmol、0.045当量)を添加した。N-メチルモルホリン-4-オキシド(8.6g、63.6mmol、2当量)を添加し、反応液を攪拌し続けた。20分後、追加のN-メチルモルホリン-4-オキシド(4.3g、31.8mmol、1当量)を添加し、この操作を7回(出発材料の完全な変換が観察されるまで)行った。水(500mL)を添加して、反応液をクエンチした

10

20

30

40

50

。層を分離し、水層をDCM(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH 99.5/0.5~95/5で溶出)により精製すると、中間体Gen-5-q (6-ブロモ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド)及びGen-5-ab 1-(6-ブロモ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フェニルエタン-1,2-ジオールが得られた。

【0563】

Gen-5-q LC-MS: MW(計算値): 430(⁷⁹Br)、432(⁸¹Br); m/z(観測値): 431(⁷⁹Br M+1)、433(⁸¹Br M+1)

【0564】

Gen-5-ab LC-MS: MW(計算値): 538(⁷⁹Br)、540(⁸¹Br); m/z(観測値): 539(⁷⁹Br M+1)、541(⁸¹Br M+1)

【0565】

(工程ii))

1-(6-ブロモ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フェニルエタン-1,2-ジオール(Gen-5-ab)(10.8g、20mmol、1当量)のDCM(500mL)溶液を-4℃に冷却した。四酢酸鉛(使用前は乾燥状態、13.3g、30mmol、1.5当量)を添加し、-4℃で0.5時間撹拌した。水(500mL)を添加して、反応液をクエンチした。混合物を濾過し、濾液中の層を分離した。水層をDCM(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~50/50で溶出)により精製すると、さらなる量の中間体Gen-5-q 6-ブロモ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドが得られた。

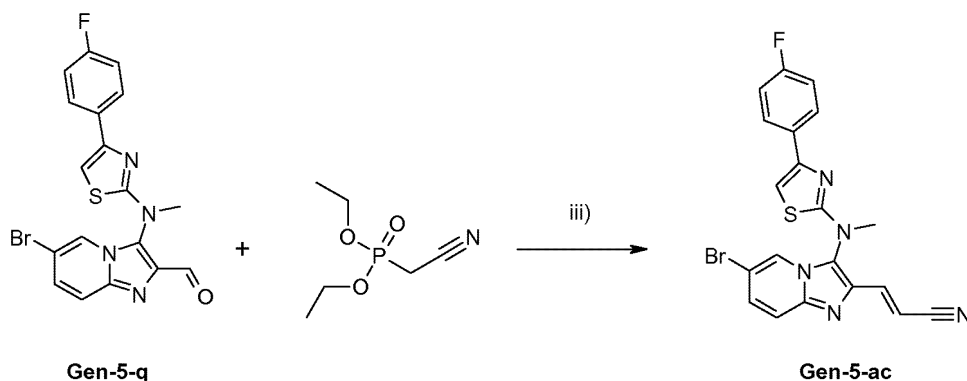
【0566】

LC-MS: MW(計算値): 430(⁷⁹Br)、432(⁸¹Br); m/z(観測値): 431(⁷⁹Br M+1)、433(⁸¹Br M+1)

【0567】

(工程iii))

【化227】



水素化ナトリウム(油懸濁液中60%、55.2mg、1.38mmol、1.15当量)をジエチルシアノメチルホスホネート(234mg、1.32mmol、1.1当量)の無水THF(5mL)溶液に添加した。得られた白色の懸濁液を室温で10分間撹拌し、その後、-78℃に冷却した。無水THF(10mL)に溶解させた中間体Gen-5-q(518mg、1.2mmol、1当量)を、シリンジポンプを用いて60mL/時の速度で添加した。混合物を-78℃で0.5時間撹拌し、その後、室温に温めておき、さらに20分間撹拌した。水(100mL)を添加して、反応混合物をクエンチし、EtOAc(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 70/30~65/35で溶出)により精製すると、3-(6-ブロモ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダ

ゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アクリロニトリル(Gen-5-ac)が得られた。

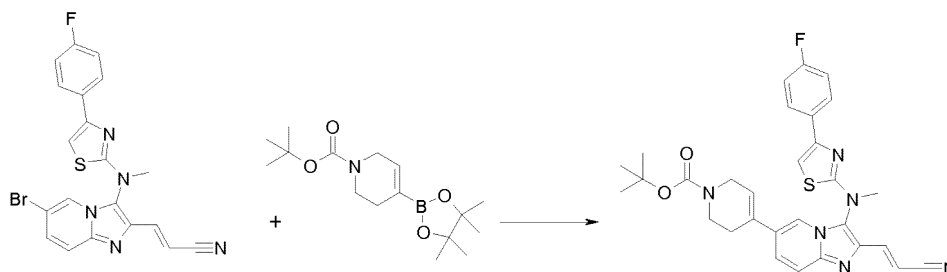
【 0 5 6 8 】

LC-MS: MW(計算値): 453(^{79}Br)、455(^{81}Br); m/z(観測値): 454(^{79}Br M+1)、456(^{81}Br M+1)

【 0 5 6 9 】

(工程vii))

【化 2 2 8 】



10

一般的方法F2による3-(6-ブromo-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アクリロニトリル(Gen-5-ac)とtert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートとの鈴木カップリングにより、tert-ブチル 4-(2-(2-シアノピニル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートが得られた。

20

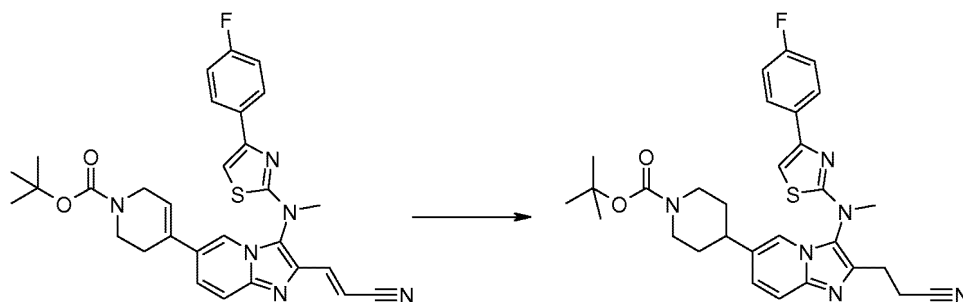
【 0 5 7 0 】

LC-MS: MW(計算値): 556; MW(観測値): 557(M+1)

【 0 5 7 1 】

(工程viii))

【化 2 2 9 】



30

後者の化合物の還元を、触媒量の酢酸の存在下、一般的方法F6に従って行くと、tert-ブチル 4-(2-(2-シアノエチル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートが得られる。

【 0 5 7 2 】

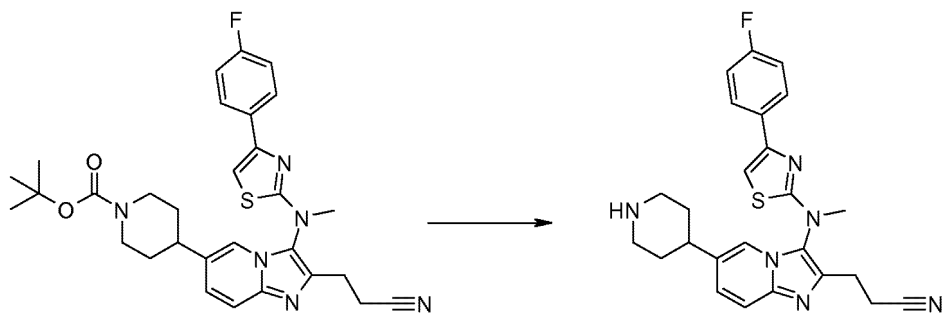
LC-MS: MW(計算値): 560; m/z(観測値): 561(M+1)

【 0 5 7 3 】

(工程ix))

40

【化 2 3 0】



10

後者の化合物のBoc脱保護を一般的方法F5bに従って行くと、中間体Gen-10-aaが得られる。

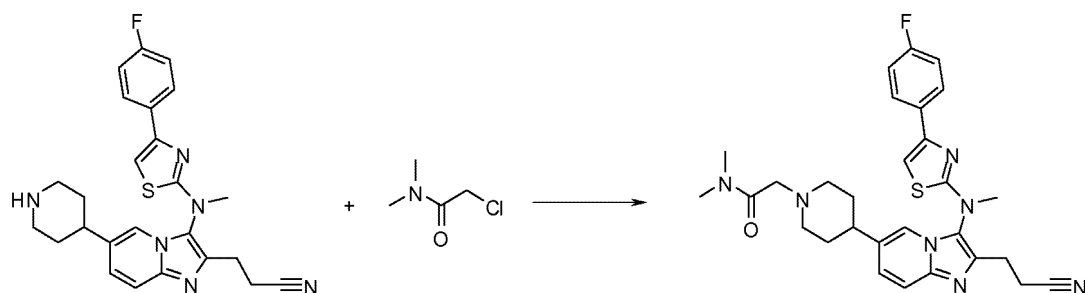
【 0 5 7 4】

LC-MS: MW(計算値): 460; m/z(観測値): 461(M+1)

【 0 5 7 5】

(工程x))

【化 2 3 1】



20

中間体Gen-10-aaを、一般的方法F8を用いて、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミドでアルキル化すると、予想された化合物174が得られる。

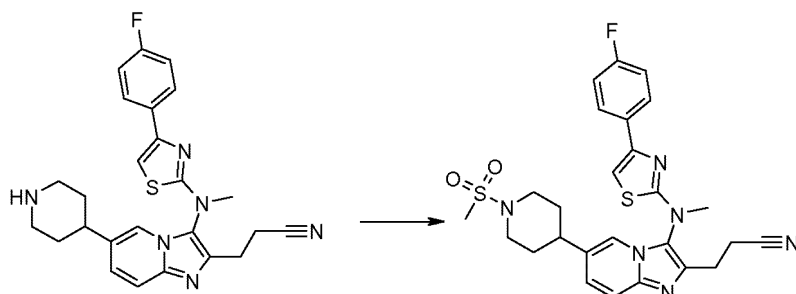
【 0 5 7 6】

(2.30. 化合物175: 3-(3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパンニトリル)

30

(工程i))

【化 2 3 2】



40

中間体Gen-10-aaを、一般的方法F11を用いて、塩化メタンスルホニルでスルホニル化すると、3-(3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパンニトリルが得られる。

【 0 5 7 7】

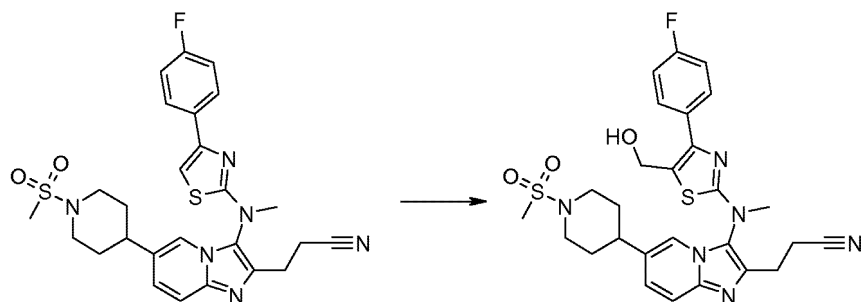
LC-MS: MW(計算値): 538; m/z(観測値): 539(M+1)

【 0 5 7 8】

50

(工程ii))

【化233】



10

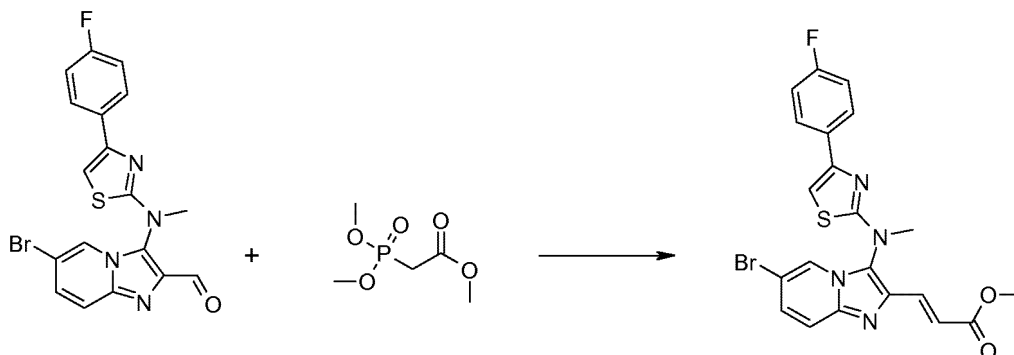
後者の化合物を一般的方法F14の条件下で反応させると、予想された化合物175が得られる。

【0579】

(2.31. 化合物176: 3-(6-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパンアミド)

(工程i))

【化234】



20

30

水素化ナトリウム(油懸濁液中60%、92mg、2.3mmol、1.15当量)をメチル 2-(ジメトキシホスホリル)アセテート(401mg、2.2mmol、1.1当量)の無水THF(20mL)溶液に添加した。得られた白色の懸濁液を室温で20分間攪拌し、その後、-78℃に冷却した。無水THF(15mL)に溶解させた中間体Gen-5-q(863mg、2.0mmol、1当量)を、シリンジポンプを用いて、45mL/時の速度で添加した。混合物を-78℃で50分間攪拌し、その後、室温に温めておき、さらに40分間攪拌した。反応混合物を蒸発させた。ブライン(50mL)を粗生成物に添加し、混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~50/50で溶出)により精製すると、中間体Gen-5-adが得られた。

【0580】

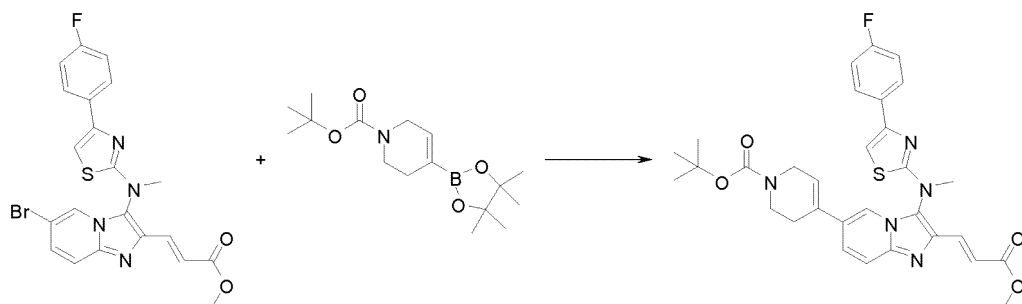
40

LC-MS: MW(計算値): 486(⁷⁹Br)、488(⁸¹Br); m/z(観測値): 487(⁷⁹Br M+1)、489(⁸¹Br M+1)

【0581】

(工程ii))

【化 2 3 5】



10

一般的方法F2によるメチル 3-(6-ブromo-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アクリレートとtert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートとの鈴木カップリングにより、tert-ブチル 4-(3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-(3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートが得られた。

【 0 5 8 2】

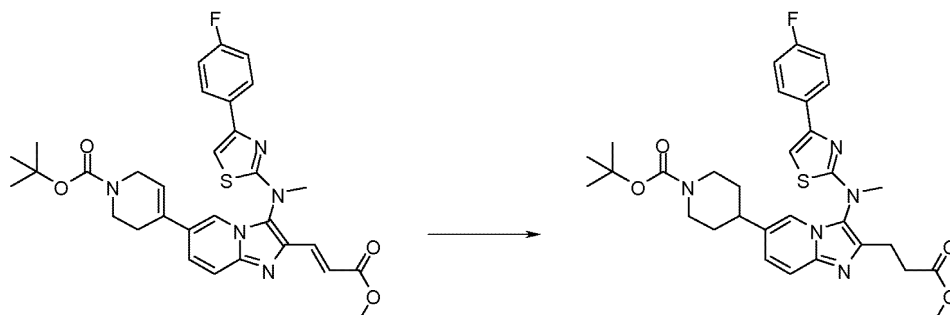
LC-MS: MW(計算値): 589; MW(観測値): 590(M+1)

20

【 0 5 8 3】

(工程 iii))

【化 2 3 6】



30

後者の化合物の還元を、触媒量の酢酸の存在下、一般的方法F6に従って行くと、tert-ブチル 4-(3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートが得られる。

【 0 5 8 4】

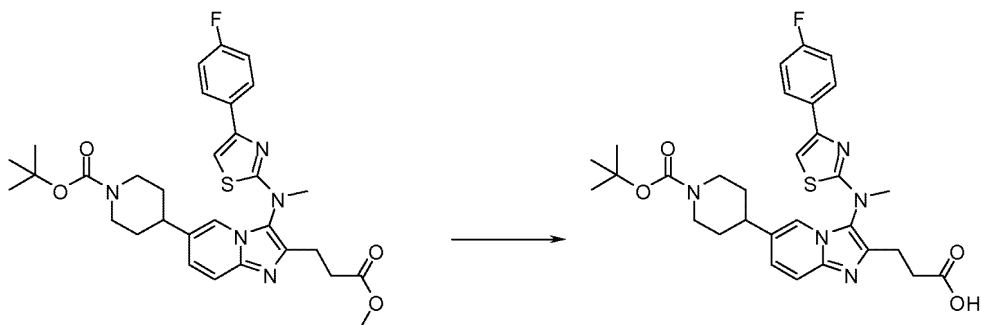
LC-MS: MW(計算値): 593; m/z(観測値): 594(M+1)

【 0 5 8 5】

(工程 iv))

40

【化 2 3 7】



10

後者の化合物を、一般的方法F13に従って還元すると、3-(6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸が得られる。

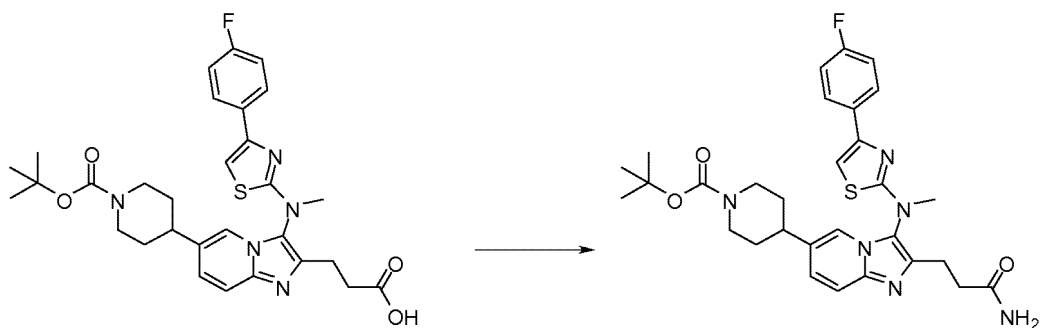
【 0 5 8 6】

LC-MS: MW(計算値): 579; m/z(観測値): 580(M+1)

【 0 5 8 7】

(工程v))

【化 2 3 8】



20

3-(6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸(220mg、0.38mmol、1当量)及びTEA(211 μ L、1.52mmol、4当量)のDMF(3mL)溶液を室温で10分間撹拌した。無水プロパンホスホン酸(226 μ L、0.76mmol、2当量)、次いで、塩化アンモニウム(40.7mg、0.76mmol、2当量)を添加し、得られた混合物を室温で4日間撹拌した。TEA(211 μ L、1.52mmol、4当量)、無水プロパンホスホン酸(226 μ L、0.76mmol、2当量)、及び塩化アンモニウム(40.7mg、0.76mmol、2当量)を添加し、反応混合物を2時間撹拌し続けた。ブラインを添加し(100mL)、混合物をDCM(3 \times 20mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 80/20で溶出)により精製すると、tert-ブチル 4-(2-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(Gen-10-am)が得られた。

30

【 0 5 8 8】

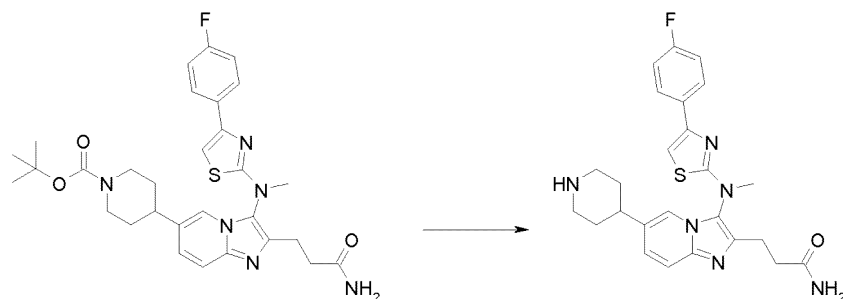
LC-MS: MW(計算値): 578; m/z(観測値): 579(M+1)

【 0 5 8 9】

(工程vi))

40

【化 2 3 9】



10

後者の化合物のBoc脱保護を一般的方法F5bに従って行くと、3-(3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-6-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパンアミドが得られる。

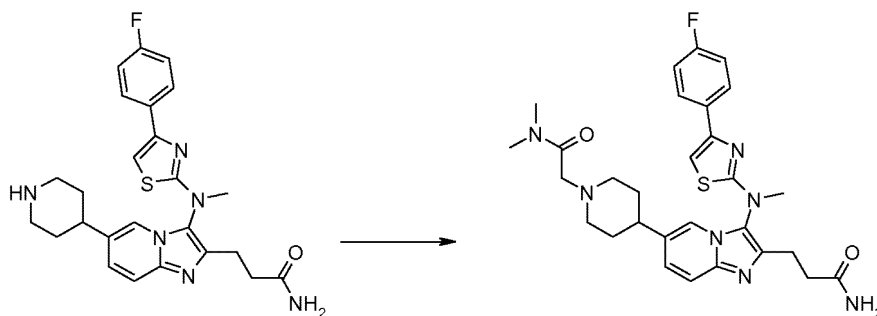
【0590】

LC-MS: MW(計算値): 478; m/z(観測値): 479(M+1)

【0591】

(工程vii))

【化 2 4 0】



20

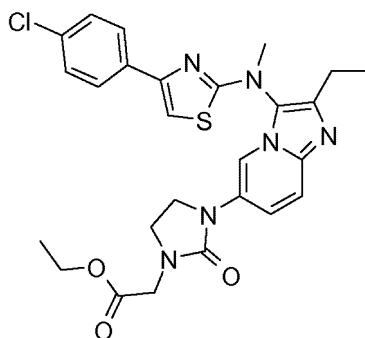
後者の化合物を、一般的方法F8を用いて、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミドでアルキル化すると、予想された化合物176が得られた。

30

【0592】

(2.32. 化合物184: エチル 2-(3-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)アセテート)

【化 2 4 1】



40

Gen-10-a(0.30g、0.066mmol、1当量)の3mLの室温のDMF溶液に、油中の60%NaH(0.004g、0.099mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌し、その後、エチルプロモアセテート(0.009mL、0.079mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。該反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチした。水相をAcOEtで抽出した。合わせた有機層を、炭酸ナトリウム飽和溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で

50

乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (ヘプタン/AcOEt: 100/0 ~ 50/50で溶出) により精製すると、化合物184が得られた。

【 0 5 9 3 】

【 化 2 4 2 】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.39 - 8.28 (1 H, m), 7.84 (2 H, d), 7.71 (1 H, dd), 7.57 (1 H, dd), 7.40 - 7.33 (2 H, m), 7.00 (1 H, s), 4.18 (2 H, q), 4.01 (2 H, s), 3.93 - 3.86 (2 H, m), 3.67 - 3.57 (5 H, m), 2.72 (2 H, q), 1.31 (3 H, t), 1.25 (3 H, t)

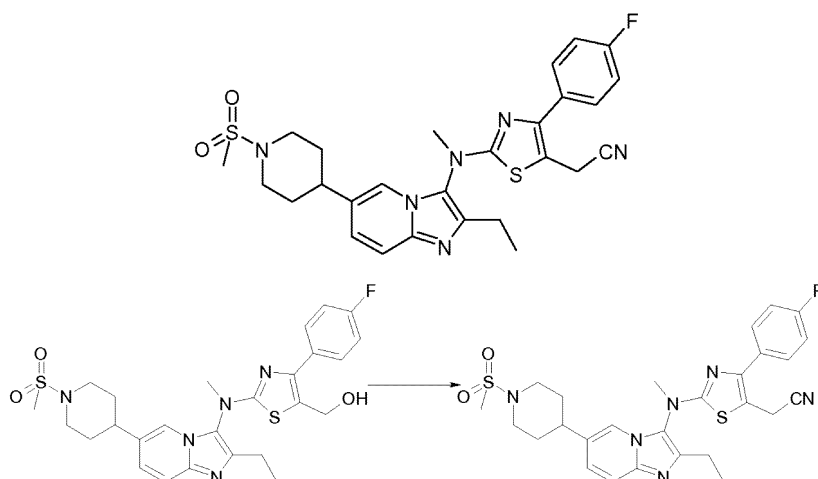
【 0 5 9 4 】

LC-MS: MW(計算値): 538(^{35}Cl)、540(^{37}Cl); m/z MW(観測値): 539(^{35}Cl M+1)、541(^{37}Cl M+1)

【 0 5 9 5 】

(2.33. 化合物186: 2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)アセトニトリル)

【 化 2 4 3 】



トリフェニルホスフィン(60mg、0.23mmol、2.5当量)を含む化合物147(50mg、0.092mmol、1当量)の0 のTHF(1.5mL)溶液に、アセトンシアノヒドリン(cyanohydrine)(23mg、0.27mmol、3当量)及びDEAD(40mg、0.23mmol、2.5当量)を添加した。反応混合物を0 で3時間攪拌し、その後、飽和 NaHCO_3 溶液及びEtOAcを添加してクエンチした。有機層を、飽和 NaHCO_3 溶液、水、及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製すると、化合物186が得られた。

【 0 5 9 6 】

【 化 2 4 4 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.64 - 7.57 (4 H, m), 7.22 - 7.14 (3 H, m), 3.97 (2 H, d), 3.72 (2 H, d), 3.56 (3 H, s), 2.85 - 2.72 (7 H, m), 2.71 - 2.60 (1 H, m), 2.06 - 1.95 (2 H, m), 1.86 (2 H, qd), 1.37 (3 H, t)

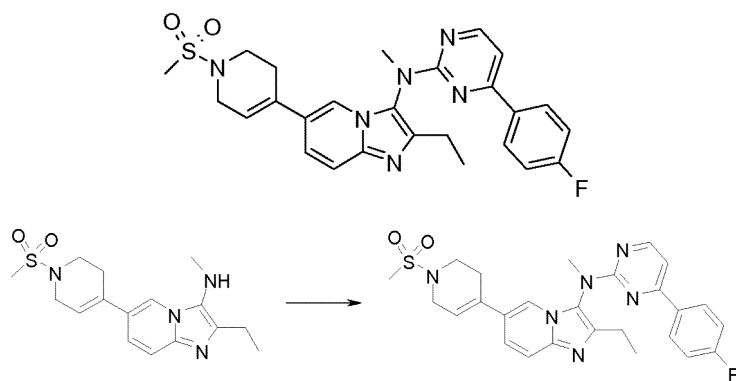
【 0 5 9 7 】

LC-MS: MW(計算値): 552; m/z(観測値): 553(M+1)

【 0 5 9 8 】

(2.34. 化合物187: 2-エチル-N-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミン)

【化 2 4 5】



10

窒素下、密封管中の中間体Gen-9-a(90mg、0.27mmol、1当量)、2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-ピリミジン(63mg、0.30mmol、1.1当量)、炭酸セシウム(0.177g、0.54mmol、2当量)、Xantphos(0.008g、0.014mmol、0.05当量)、及び酢酸パラジウム(0.003g、0.009mmol、0.03当量)に、脱気したジオキサンを添加した。反応混合物を130℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、該反応混合物を水でクエンチした。水相をAcOEtで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0 ~ 95/5で溶出)により精製すると、化合物187が得られた。

20

【 0 5 9 9】

【化 2 4 6】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.41 (1 H, d), 8.05 - 7.90 (2 H, m), 7.65 - 7.42 (2 H, m), 7.28 (1 H, dd), 7.13 (3 H, d), 6.03 (1 H, t), 4.00 - 3.87 (2 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.47 (2 H, t), 2.82 (3 H, s), 2.73 (2 H, q), 2.64 - 2.43 (2 H, m), 1.28 (3 H, t)

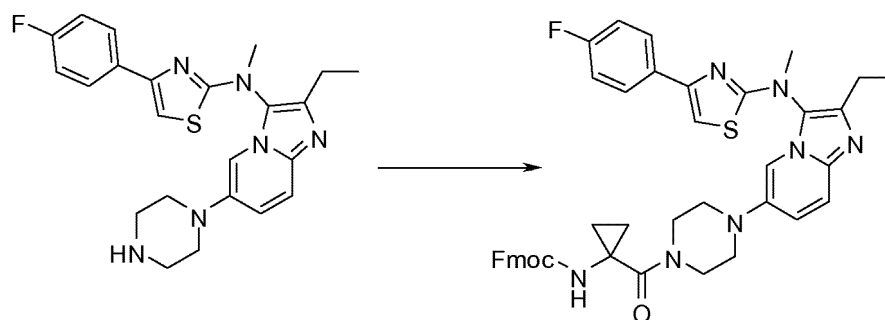
【 0 6 0 0】

LC-MS: MW(計算値): 506; m/z MW(観測値): 507(M+1)

【 0 6 0 1】

(2.35. 化合物202: (1-アミノシクロプロピル)(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン)

【化 2 4 7】



40

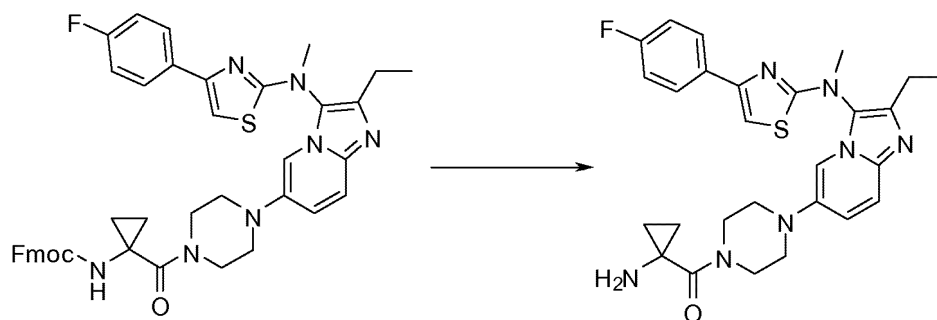
(工程 i))

中間体Gen-10-eを、一般的合成方法F9aに従って、Fmoc-1-アミノ-1-シクロプロパンカルボン酸と反応させると、Fmoc保護誘導体が得られた。

【 0 6 0 2】

(工程 ii))

【化 2 4 8】



10

上記の工程 i) で得られた Fmoc 保護誘導体 (66mg、0.089mmol、1 当量) の DCM/DMF の混合物 (2/4mL) 溶液に、ピリジン (100 μ L、過剰)、その後、モルホリン (78 μ L、0.89mmol、10 当量) を添加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、その後、水及び EtOAc で希釈した。水層を EtOAc で抽出し、その後、有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 100/0 ~ 98/2 で溶出) により精製すると、化合物 202 が得られた。

【 0 6 0 3】

【化 2 4 9】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.54 (1 H, d), 7.24 - 7.04 (4 H, m), 6.68 (1 H, s), 3.84 (4 H, bt), 3.61 (3 H, s), 3.04 (4 H, bt), 2.73 (2 H, q), 1.33 (3 H, t), 1.07 - 0.99 (2 H, m), 0.86 - 0.77 (2 H, m)

20

【 0 6 0 4】

LC-MS: MW (計算値): 519; m/z (観測値): 520 (M+1)

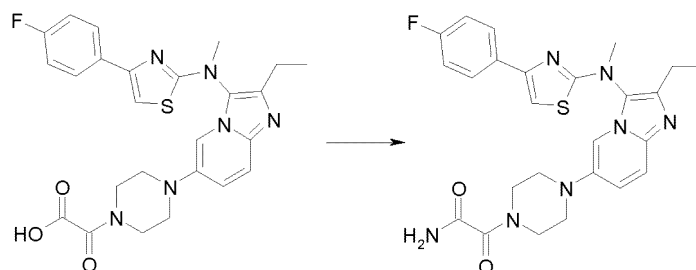
【 0 6 0 5】

(2.36. 化合物 204: 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソアセトアミド)

30

(工程 i))

【化 2 5 0】

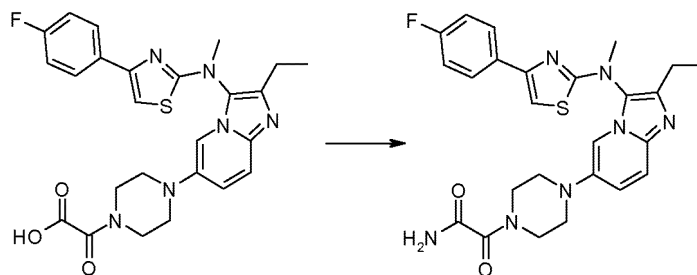


40

中間体 Gen-10-e を、連続的な一般的合成方法 F9b 及び F13 により、クロロ-オキソ-酢酸エチルエステルと反応させると、[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-オキソ-酢酸 (中間体 Gen-10-an) が得られた。

【 0 6 0 6】

【化 2 5 1】



10

中間体Gen-10-an(24mg、0.047mmol、1当量)のDCM(3mL)及びTHF(2mL)溶液に、HOBT(8mg、0.057mmol、1.2当量)及びEDC.HCl(10mg、0.075mmol、1.1当量)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、7NアンモニアのMeOH溶液(3滴)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、その後、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製すると、化合物204が得られた。

【 0 6 0 7】

【化 2 5 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.87 - 7.81 (2 H, m), 7.53 (1 H, dd), 7.20 (1 H, d), 7.14 - 7.05 (3 H, m), 7.04 (1 H, bs) NH, 6.66 (1 H, s), 5.59 (1 H, bs) NH, 4.24 (2 H, t), 3.80 (2 H, t), 3.59 (3 H, s), 2.72 (2 H, q), 3.11 - 3.05 (4 H, m), 1.33 (3 H, t)

20

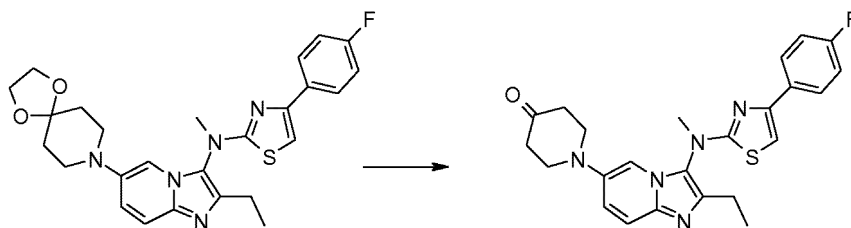
【 0 6 0 8】

LC-MS: MW(計算値): 507; m/z MW(観測値): 508(M+1)

【 0 6 0 9】

(2.37. 化合物211: 1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-4-オール)
(工程 i))

【化 2 5 3】



30

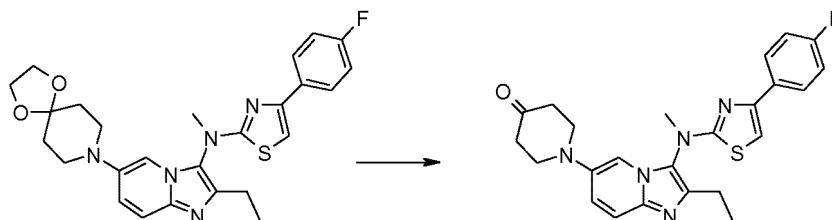
中間体Gen-5-cを、一般的方法F1bの条件下、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカンと反応させると、[6-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン(中間体Gen-10-ap)が得られる。

40

【 0 6 1 0】

(工程 ii))

【化 2 5 4】



中間体Gen-10-ap(162mg、0.33mmol、1当量)のTHF/水(1/1)混合物(1mL)溶液に、HCl(水中6N、1mL)を添加した。反応混合物を60℃で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、その後、水性炭酸ナトリウムを添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc: 100/0 ~ 0/100で溶出)により精製すると、中間体Gen-10-aqが得られた。

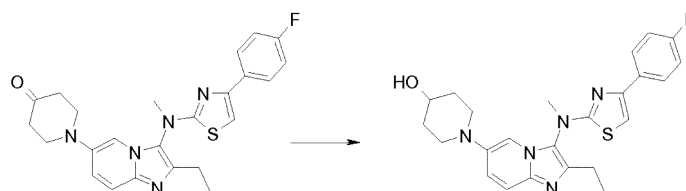
【 0 6 1 1 】

LC-MS: MW(計算値): 449; m/z(観測値): 450(M+1)

【 0 6 1 2 】

(工程iii))

【化 2 5 5】



0℃で撹拌した中間体Gen-10-aq(70mg、0.16mmol、1当量)のエタノール(0.5mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(5mg、0.12mmol、0.8当量)を添加した。反応液を一晩撹拌し、温度を室温に上昇させておいた。溶媒を蒸発させ、水性塩化アンモニウムを添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。その後、分取LC-MSによる精製により、化合物211が得られた。

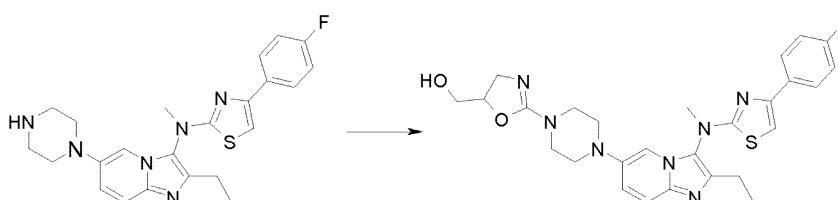
【 0 6 1 3 】

LC-MS: MW(計算値): 451; m/z(観測値): 452(M+1)

【 0 6 1 4 】

(2.38. 化合物222: {2-[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-5-イル}-メタノール)

【化 2 5 6】



中間体Gen-10-c(300mg、0.69mmol、1当量)、4-(クロロメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(103mg、0.76mmol、1.1当量)、 Cs_2CO_3 (450mg、1.38mmol、2当量)、及びNaI(103mg、0.69mmol、1当量)のDMF(3mL)溶液を90℃で一晩撹拌した。水を添加し、反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0 ~ 90/10で溶出)及び分取HP

LCにより精製すると、化合物222が得られた。

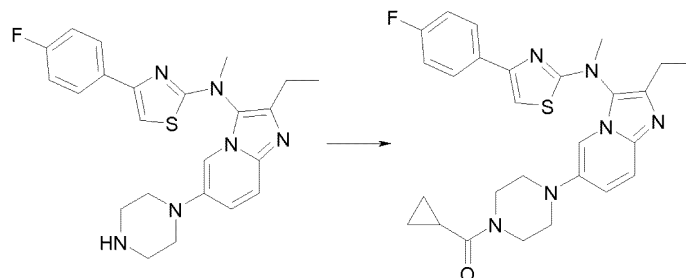
【0615】

LC-MS: MW(計算値): 534; m/z(観測値): 535(M+1)

【0616】

(2.39. 化合物227: シクロプロピル-[4-(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン)

【化257】



10

Gen-10-e(200mg、0.423mmol、1当量)のDCM(3mL)溶液に、TEA(294mg、2.114mmol、5当量)、次いで、4-プロモ-プチリルクロリド(73μL、0.634mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、水でクエンチし、水層をDCMで2回抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0 ~ 97/3で溶出)により精製すると、化合物227が得られた。

20

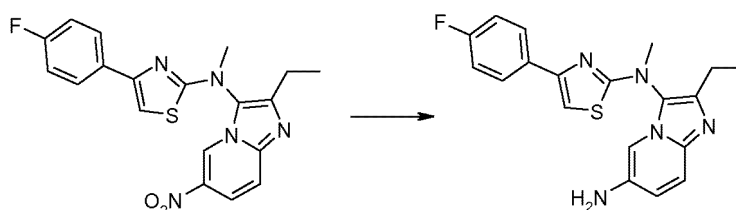
【0617】

LC-MS: MW(計算値): 504; m/z MW(観測値): 505(M+1)

【0618】

(2.40. 化合物229: [6-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン(工程i))

【化258】



30

塩化アンモニウム(440mg、8.23mmol、4当量)の水(10mL)溶液に、Gen-5-z(818mg、2.058mmol、1当量)のMeOH(5mL)及びTHF(5mL)溶液、次いで、鉄(460mg、8.23mmol、4当量)を添加した。反応混合物を70℃で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣をEtOAc/水に再懸濁/溶解させ、この混合物をセライトで濾過した後、分離した。分離した水相をEtOAcでもう一度抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0 ~ 95/5で溶出)により精製すると、中間体Gen-5-afが得られた。

40

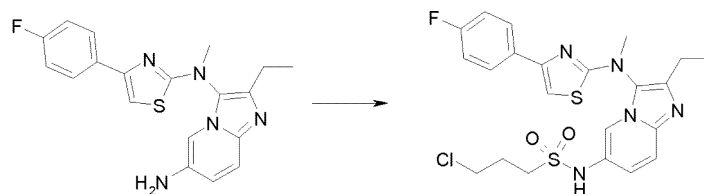
【0619】

LC-MS: MW(計算値): 367; m/z MW(観測値): 368(M+1)

【0620】

(工程ii))

【化 2 5 9】



中間体Gen-5-afを、一般的方法F11を用いて、3-クロロ-プロパン-1-スルホニルクロリドと反応させると、中間体3-クロロ-プロパン-1-スルホン酸(2-エチル-3-{[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-アミド(中間体Gen-10-ao)が得られた。

10

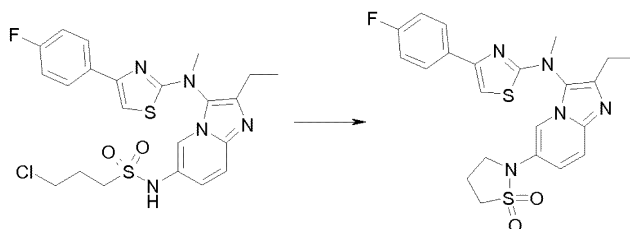
【 0 6 2 1】

LC-MS: MW(計算値): 507(^{35}Cl)、509(^{37}Cl); m/z MW(観測値): 508(^{35}Cl M+1)、510(^{37}Cl M+1)

【 0 6 2 2】

(工程 iii))

【化 2 6 0】



20

塩素誘導体Gen-10-ao(55mg、0.108mmol、1当量)のDMF(2mL)溶液に、酢酸カリウム(32mg、0.325mmol、3当量)を添加し、反応混合物を90℃で1時間、その後、60℃で一晩加熱した。冷却後、水及びEtOAcを該反応混合物に添加し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 100/0 ~ 95/5で溶出)により精製すると、化合物229が得られた。

30

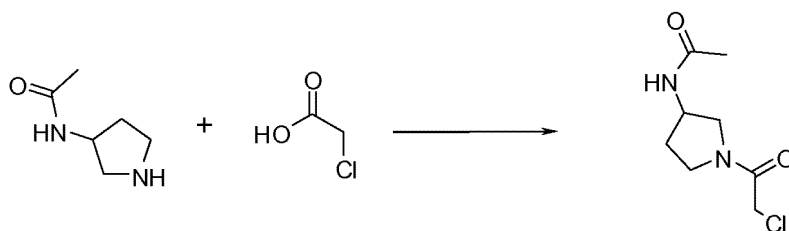
【 0 6 2 3】

LC-MS: MW(計算値): 471; m/z MW(観測値): 472(M+1)

【 0 6 2 4】

(2.41. 中間体Gen-13-j: N-[1-(2-クロロ-アセチル)-ピロリジン-3-イル]-アセトアミド)

【化 2 6 1】



40

クロロ酢酸(0.715g、7.56mmol、1当量)の室温のDCM(15mL)及びTHF(12mL)溶液に、EDC.HCl(1.89g、9.83mmol、1.3当量)及びHOBt(1.33g、9.83mmol、1.3当量)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後、3-アセトアミドピロリジン(1.26g、9.83mmol、1.3当量)を添加した。室温で2日間攪拌した後、反応混合物を、水、1M HCl、及びDCMで希釈した。水相をDCMで5回抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO_3 溶液、ブラインで洗浄し

50

、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗油状物をそのまま次の工程で使用した。

【 0 6 2 5 】

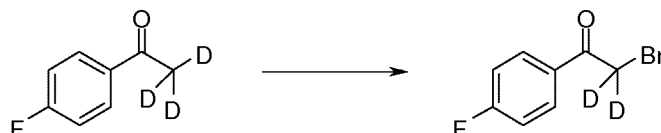
【 化 2 6 2 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 5.33 - 5.01 (2 H, m), 4.60 - 4.41 (1 H, m), 3.79 - 3.65 (2 H, m), 3.63 - 3.44 (2 H, m), 1.97 (3 H, d), 1.90 - 1.80 (2 H, m)

【 0 6 2 6 】

(2.42. 中間体Gen-11-d: 2-ブロモ-1-(4-フルオロ-フェニル)-d₂エタノン)

【 化 2 6 3 】



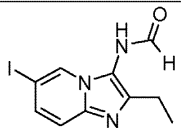
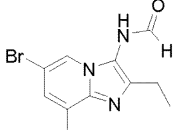
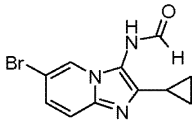
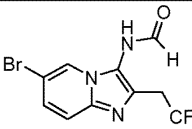
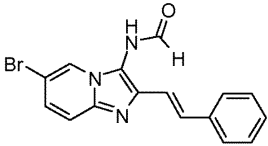
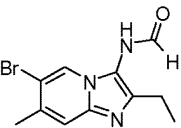
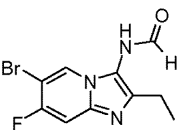
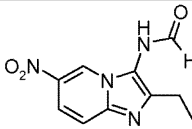
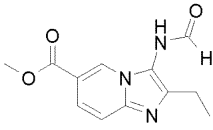
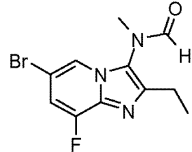
【 0 6 2 7 】

重水素化クロロホルム中の過剰に使用された樹脂に固相化された出発材料(Kolonko及びReichの文献、2008)(1.04g、7.37mmol、1当量)とBr₂の混合物を室温で一晩振盪させた。該樹脂を濾過除去し、重水素化クロロホルムで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を次の工程で直接使用した。

表1. 本発明の化合物に対して使用された中間体

【 表 2 】

中間体	構造	名前	中間体-方法	MW	MS Ms'd
Gen-1-a		2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロピリジン	A	190 (⁷⁹ Br), 192 (⁸¹ Br)	191 (⁷⁹ Br M+1), 193 (⁸¹ Br M+1)
Gen-1-b		5-ブロモ-4-フルオロ-ピリジン-2-イルアミン	A	190 (⁷⁹ Br), 192 (⁸¹ Br)	N.A.
Gen-2-a		N-(6-ブロモ-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	Gen-1-a B1	285 (⁷⁹ Br), 287 (⁸¹ Br)	286 (⁷⁹ Br M+1), 288 (⁸¹ Br M+1)
Gen-2-b		N-(6-ブロモ-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	B1	267 (⁷⁹ Br), 269 (⁸¹ Br)	268 (⁷⁹ Br M+1), 270 (⁸¹ Br M+1)

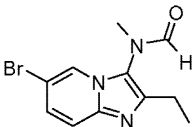
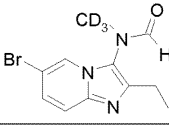
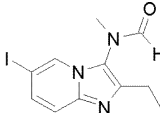
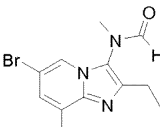
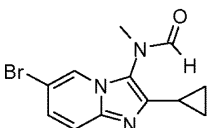
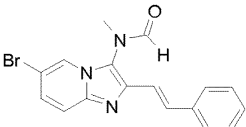
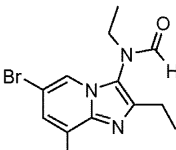
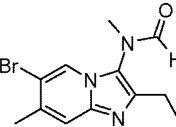
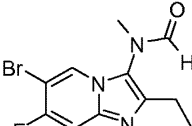
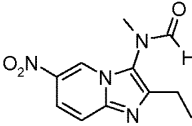
中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-2-c		N-(2-エチル-6-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	B1	315	316 (M+1)
Gen-2-d		N-(6-ブromo-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	B1又はB2	281 (⁷⁹ Br), 283 (⁸¹ Br)	284 (⁸¹ Br M+1)
Gen-2-e		N-(6-ブromo-2-シクロプロピル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	B2	279 (⁷⁹ Br), 281 (⁸¹ Br)	280 (⁷⁹ Br M+1), 282 (⁸¹ Br M+1)
Gen-2-f		N-(6-ブromo-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	B1	321 (⁷⁹ Br), 323 (⁸¹ Br)	N.A.
Gen-2-g		(E)-N-(6-ブromo-2-スチリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	B1	341 (⁷⁹ Br), 343 (⁸¹ Br)	N.A.
Gen-2-h		N-(6-ブromo-2-エチル-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	B1	281 (⁷⁹ Br), 283 (⁸¹ Br)	282 (⁷⁹ Br M+1), 284 (⁸¹ Br M+1)
Gen-2-i		N-(6-ブromo-2-エチル-7-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	Gen-1-b B1	285 (⁷⁹ Br), 287 (⁸¹ Br)	286 (⁷⁹ Br M+1), 288 (⁸¹ Br M+1)
Gen-2-j		N-(2-エチル-6-ニトロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ホルムアミド	B1	234	235 (M+1)
Gen-2-k		2-エチル-3-ホルミルアミノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル	B1	247	No LC- MSN MR
Gen-3-a		N-(6-ブromo-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-ホルムアミド	Gen-2-a C2	299 (⁷⁹ Br), 301 (⁸¹ Br)	300 (⁷⁹ Br M+1), 302 (⁸¹ Br M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms ^d
Gen-3-b		N-(6-ブromo-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミド	Gen-2-b C1	281 (⁷⁹ Br), 283 (⁸¹ Br)	282 (⁷⁹ Br M+1), 284 (⁸¹ Br M+1)
Gen-3-c		N-(6-ブromo-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(d ₃ -メチル)ホルムアミド	Gen-2-b C1	284 (⁷⁹ Br), 286 (⁸¹ Br)	N.A.
Gen-3-d		N-(2-エチル-6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミド	Gen-2-c C1	329	330 (M+1)
Gen-3-e		N-(6-ブromo-2-エチル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミド	Gen-2-d C2	295 (⁷⁹ Br), 297 (⁸¹ Br)	296 (⁷⁹ Br M+1), 298 (⁸¹ Br M+1)
Gen-3-f		N-(6-ブromo-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミド	Gen-2-e C1	293 (⁷⁹ Br), 295 (⁸¹ Br)	294 (⁷⁹ Br M+1), 296 (⁸¹ Br M+1)
Gen-3-g		(E)-N-(6-ブromo-2-スチリルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミド	Gen-2-g C1	355 (⁷⁹ Br), 357 (⁸¹ Br)	356 (⁷⁹ Br M+1), 358 (⁸¹ Br M+1)
Gen-3-h		N-(6-ブromo-2-エチル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-エチルホルムアミド	Gen-2-d C2	309 (⁷⁹ Br), 311 (⁸¹ Br)	310 (⁷⁹ Br M+1), 312 (⁸¹ Br M+1)
Gen-3-i		N-(6-ブromo-2-エチル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミド	Gen-2-h C1	295 (⁷⁹ Br), 297 (⁸¹ Br)	296 (⁷⁹ Br M+1), 298 (⁸¹ Br M+1)
Gen-3-j		N-(6-ブromo-2-エチル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミド	Gen-2-i C1	299 (⁷⁹ Br), 301 (⁸¹ Br)	300 (⁷⁹ Br M+1), 302 (⁸¹ Br M+1)
Gen-3-k		N-(2-エチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルホルムアミド	Gen-2-j C2	248	249 (M+1)

10

20

30

40

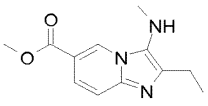
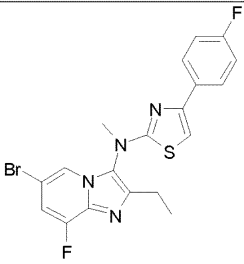
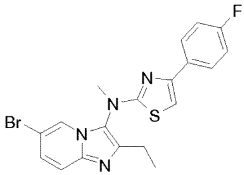
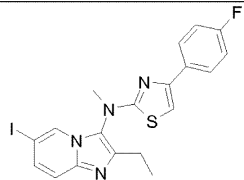
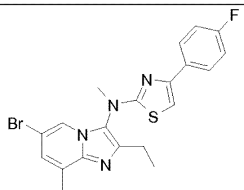
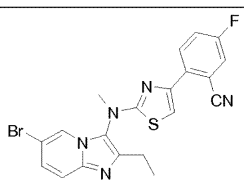
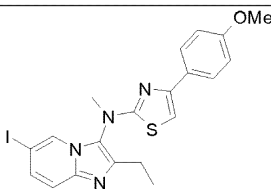
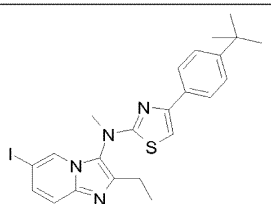
中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-3-l		2-エチル-3-(ホルミル- メチル-アミノ)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 6-カルボン酸 メチルエステル	Gen-2-k C1	261	262 (M+1)
Gen-4-a		(6-ブromo-2-エチル-8- フルオロ-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-メチル- アミン	Gen-3-a D1	271 (⁷⁹ Br), 273 (⁸¹ Br)	272 (⁷⁹ Br M+1), 274 (⁸¹ Br M+1)
Gen-4-b		(6-ブromo-2-エチル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-メチル-アミン	Gen-3-b D1	253 (⁷⁹ Br), 255 (⁸¹ Br)	254 (⁷⁹ Br M+1), 256 (⁸¹ Br M+1)
Gen-4-c		(2-エチル-6-ヨード- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-メチル-アミン	Gen-3-d D1	301	302 (M+1)
Gen-4-d		(6-ブromo-2-エチル-8- メチル-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-メチル- アミン	Gen-3-e D1	267 (⁷⁹ Br), 269 (⁸¹ Br)	268 (⁷⁹ Br M+1), 270 (⁸¹ Br M+1)
Gen-4-e		(6-ブromo-2- シクロプロピル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-メチル-アミン	Gen-3-f D1	265 (⁷⁹ Br), 267 (⁸¹ Br)	266 (⁷⁹ Br M+1), 268 (⁸¹ Br M+1)
Gen-4-f		(E)-6-ブromo-N-メチル- 2-スチリルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-アミン	Gen-3-g D1	327 (⁷⁹ Br), 329(⁸¹ B r)	328 (⁷⁹ Br M+1), 330 (⁸¹ Br M+1)
Gen-4-g		(6-ブromo-2-エチル-7- フルオロ-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-メチル- アミン	Gen-3-j D2	271 (⁷⁹ Br), 273 (⁸¹ Br)	N.A.
Gen-4-h		(6-ブromo-2-エチル-8- メチル-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-エチル- アミン	Gen-3-h D1	281 (⁷⁹ Br), 283 (⁸¹ Br)	282 (⁷⁹ Br M+1), 284 (⁸¹ Br M+1)
Gen-4-i		(2-エチル-6-ニトロ- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-メチル-アミン	Gen-3-k D1	220	221 (M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-4-j		2-エチル-3-メチルアミノ- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 6-カルボン酸 メチルエステル	Gen-3-1 D1	233	234 (M+1)
Gen-5-a		(6-ブロモ-2-エチル-8- フルオロ-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-[4-(4- フルオロ-フェニル)- -チアゾール- 2-イル]-メチル-アミン	Gen-4-a E1	448 (⁷⁹ Br), 450 (⁸¹ Br)	449 (⁷⁹ Br M+1), 451 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-b		(6-ブロモ-2-エチル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール- 2-イル]- メチル-アミン	Gen-4-b E1	430 (⁷⁹ Br), 431 (⁸¹ Br)	431 (⁷⁹ Br M+1), 433 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-c		(2-エチル-6-ヨード- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール- 2-イル]- メチル-アミン	Gen-4-c E1	478	479 (M+1)
Gen-5d		(6-ブロモ-2-エチル-8- メチル-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-[4-(4- フルオロ-フェニル)- -チアゾール- 2-イル]-メチル-アミン	Gen-4-d E1	444 (⁷⁹ Br), 446 (⁸¹ Br)	445 (⁷⁹ Br M+1), 447 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-e		2-{[4-(6-ブロモ-2-エチル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-メチル-アミノ]- チアゾール-4-イル}- 5-フルオロ- ベンゾニトリル	Gen-4-b E1	455 (⁷⁹ Br), 457 (⁸¹ Br)	456 (⁷⁹ Br M+1), 458 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-f		(2-エチル-6-ヨード- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[4-(4-メトキシ- フェニル)-チアゾール- 2-イル]- メチル-アミン	Gen-4-c E1	490	491 (M+1)
Gen-5-g		[4-(4-tert-ブチル-フェニル)- チアゾール-2-イル]- (2-エチル-6-ヨード- イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-メチル- アミン	Gen-4-c E1	516	517 (M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-5-h		2-[(6-ブromo-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-エチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-4-h E2	483 (⁷⁹ Br), 485 (⁸¹ Br)	484 (⁷⁹ Br M+1), 486 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-i		4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル-(2-エチル-6-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミン	Gen-4-c E1	494 (³⁵ Cl), 496 (³⁷ Cl)	495 (³⁵ Cl M+1), 497 (³⁷ Cl M+1)
Gen-5-j		(2-エチル-6-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-[4-(4-トリフルオロメキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン	Gen-4-c E1	544	545 (M+1)
Gen-5-k		(2-エチル-6-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン	Gen-4-c E1	528	529 (M+1)
Gen-5-l		[4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(2-エチル-6-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミン	Gen-4-c E1	496	497 (M+1)
Gen-5-m		2-[2-[(6-ブromo-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-5-メチル-チアゾール-4-イル]-5-フルオロ-ベンゾニトリル	Gen-4-b E1	469 (⁷⁹ Br), 471 (⁸¹ Br)	470 (⁷⁹ Br M+1), 472 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-n		(6-ブromo-2-シクロプロピル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン	Gen-4-c E1	442 (⁷⁹ Br), 444 (⁸¹ Br)	443 (⁷⁹ Br M+1), 445 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-o		(6-ブromo-2-エチル-7-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン	Gen-4-g E1	448 (⁷⁹ Br), 450 (⁸¹ Br)	449 (⁷⁹ Br M+1), 451 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-p		(E)-N-(6-ブromo-2-スチリル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	Gen-4-f E1	504 (⁷⁹ Br), 506 (⁸¹ Br)	505 (⁷⁹ Br M+1), 507 (⁸¹ Br M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms ^d
Gen-5-q		6-ブロモ-3-((4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバアルデヒド	Gen-5-ab See cpd 174	430 (⁷⁹ Br), 432 (⁸¹ Br)	431 (⁷⁹ Br M+1), 433 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-r		2-[(6-ブロモ-2-エチル-8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-4-a E2	473 (⁷⁹ Br), 475 (⁸¹ Br)	474 (⁷⁹ Br M+1), 476 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-s		2-[(6-ブロモ-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-4-b E2	456 (⁷⁹ Br), 457 (⁸¹ Br)	457 (⁷⁹ Br M+1), 459 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-t		2-[(6-ブロモ-2-エチル-8-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-4-d E2	469 (⁷⁹ Br), 471 (⁸¹ Br)	470 (⁷⁹ Br M+1), 472 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-u		2-[(6-ブロモ-2-エチル-7-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-4-g E2	473 (⁷⁹ Br), 475 (⁸¹ Br)	474 (⁷⁹ Br M+1), 476 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-v		[6-ブロモ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン	Gen-7-b C1	499 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 501 (⁸¹ Br ³⁵ Cl), 79 ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 503 (⁸¹ Br ³⁷ Cl)	500 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl M+1), 502 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+1), 504 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-5-w		(6-ブromo-2-エチル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)[3-(4-クロロ- フェニル)- [1,2,4]チアゾール-5-イル]- メチル-アミン	Gen-7-a C1	447 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 449 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 451 (⁸¹ Br ³⁷ Cl)	448 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl M+1), 450 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+1), 452 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)
Gen-5-x		(6-ブromo-2-エチル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)[3-(4-フルオロ- フェニル)- [1,2,4]チアゾール-5-イル]- メチル-アミン	Gen-7-c C1	431 (⁷⁹ Br), 433 (⁸¹ Br)	432 (⁷⁹ Br M+1), 434 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-y		(6-ブromo-2-エチル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)[4-(4-クロロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-4-b E1	446 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 448 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 450 (⁸¹ Br ³⁷ Cl)	447 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl M+1), 449 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+1), 451 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)
Gen-5-z		(2-エチル-6-ニトロ- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-4-i E1	397	398 (M+1)
Gen-5-aa		2-エチル-3-[[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミノ]- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 6-カルボン酸 メチルエステル	Gen-4-j E1	410	411 (M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-5-ab		1-(6-ブロモ-3-[[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フェニル-エタン-1,2-ジオール	Gen-5-p 化合物 174参照	538 (⁷⁹ Br), 540 (⁸¹ Br)	539 (⁷⁹ Br M+1), 541 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-ac		3-(6-ブロモ-3-[[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-アクリロニトリル	Gen-5-q 化合物 174参照	453 (⁷⁹ Br), 455 (⁸¹ Br)	454 (⁷⁹ Br M+1), 456 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-ad		3-(6-ブロモ-3-[[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-アクリル酸 メチル エステル	Gen-5-q 化合物 176参照	486 (⁷⁹ Br), 488 (⁸¹ Br)	487 (⁷⁹ Br M+1), 489 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-ae		(6-ブロモ-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[3-(4-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-メチル-アミン	Gen-4-b E3	415 (⁷⁹ Br), 417 (⁸¹ Br)	416 (⁷⁹ Br M+1), 418 (⁸¹ Br M+1)
Gen-5-af		2-エチル-N-[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-N-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3,6-ジアミン	Gen-5-z 化合物 229参照	367	368 (M+1)
Gen-5-ag		2-エチル-3-[[4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 メチルエステル	Gen-4-j E1	426 (³⁵ Cl), 428 (³⁷ Cl)	427 (³⁵ Cl M+1), 429(³⁷ Cl M+1)
Gen-6-a		6-ブロモ-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルアミン	Gen-2-b D1	239 (⁷⁹ Br), 241 (⁸¹ Br)	240 (⁷⁹ Br M+1), 242 (⁸¹ Br M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-6-b		6-ブromo-2-(2,2,2- トリフルオロエチル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イルアミン	Gen-2-f D1	293 (⁷⁹ Br), 295 (⁸¹ Br)	294 (⁷⁹ Br M+1), 295 (⁸¹ Br M+1)
Gen-7-a		(6-ブromo-2-エチル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[3-(4-クロロ- フェニル)- [1,2,4]チアゾール-5-イル]- アミン	Gen-6-a H1	433 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 435 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 437 (⁸¹ Br ³⁷ Cl)	434 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl M+1), 436 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+1), 438 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)
Gen-7-b		[6-ブromo-2-(2,2,2- トリフルオロエチル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-[4-(4-クロロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- アミン	Gen-6-b E1	486 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 488 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 490 (⁸¹ Br ³⁷ Cl)	487 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl M+1), 489 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+1), 491 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)
Gen-7-c		(6-ブromo-2-エチル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[3-(4-フルオロ- フェニル)-[1,2,4] チアゾール-5-イル]- アミン	Gen-6-a H1	417 (⁷⁹ Br), 419 (⁸¹ Br)	418 (⁷⁹ Br M+1), 420 (⁸¹ Br M+1)
Gen-8-a		N-[2-エチル-6-(1- メタンスルホニル- 1,2,3,6-テトラヒドロ- ピリジン-4-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-N-メチル- ホルムアミド	Gen-3-b F2	362	363 (M+1)
Gen-8-b		N-[2-エチル-6-(1- メタンスルホニル- ピペリジン-4-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-N-メチル- ホルムアミド	Gen-8-a F6	364	365 (M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-8-c		4-[2-エチル-3-(ホルミル-メチル-アミノ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-3-b F2-F6	386	387(M+1)
Gen-8-d		N-[2-エチル-6-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(d3-メチル)-ホルムアミド	Gen-3-c F2	365	366 (M+1)
Gen-8-e		N-[2-エチル-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(d3-メチル)-ホルムアミド	Gen-8-d F6	367	368 (M+1)
Gen-8-f		4-[2-エチル-3-(ホルミル-メチル-アミノ)-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-3-i F3	400	401 (M+1)
Gen-8-g		4-[2-エチル-3-(ホルミル-メチル-アミノ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-3-b F2	384	385 (M+1)
Gen-8-h		4-[2-エチル-3-(ホルミル-メチル-アミノ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-3-b F1b	387	388 (M+1)
Gen-9-a		2-エチル-6-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-メチル-アミン	Gen-4-b F2	334	335 (M+1)
Gen-9-b		[2-エチル-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-メチル-アミン	Gen-8-b D1	336	337 (M+1)
Gen-9-c		4-(2-エチル-3-メチルアミノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-4-b F2 or Gen-8-g D2	356	357 (M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体-方法	MW	MS Ms ^d
Gen-9-d		4-(2-エチル-3-メチルアミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-8-c D1-F7	358	359 (M+1)
Gen-9-e		4-(2-エチル-3-メチルアミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-8-h D1-F7	359	360 (M+1)
Gen-9-f		[2-エチル-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-(d ₃ -メチル)-アミン	Gen-8-e D1	339	340 (M+1)
Gen-9-g		4-(2-エチル-7-メチル-3-(d ₃ -メチル)アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-8-f D1-F7	372	373 (M+1)
化合物 183 又は Gen-10-a		1-(3-[[4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)イミダゾリジン-2-オン	Gen-5-i F4	452 (³⁵ Cl), 454 (³⁷ Cl)	453 (³⁵ Cl) M+1 455 (³⁷ Cl) M+1)
Gen-10-b		[2-エチル-6-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミン	Gen-5-b F2-F5b	433	434 (M+1)
化合物 216 又は Gen-10c		(2-エチル-6-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミン	Gen-5-b F2-F6- F5b 又は Gen-9-c E1-F6- F5b	435	436 (M+1)
Gen-10-d		1-(2-エチル-3-[[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-2-オン	Gen-5-b F4-F5b	450	451 (M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-10-e		(2-エチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン	Gen-5-b F1b-F5b 又は F1a	436	437 (M+1)
Gen-10-f		2-[2-[(2-エチル-6-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-5-メチル-チアゾール-4-イル]-5-フルオロ-ベンゾニトリル	Gen-9-d E1-F5b	474	475 (M+1)
化合物 231 又は Gen-10-g		[4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イル]-[6-(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-メチル-アミン	Gen-5-i F2	466 (³⁵ Cl), 468 (³⁷ Cl)	467 (³⁵ Cl M+1), 469 (³⁷ Cl M+1)
Gen-10-h		2-[2-[(2-エチル-6-ピペリジン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-チアゾール-4-イル]-5-フルオロ-ベンゾニトリル	Gen-9-d E1-F5b	460	461 (M+1)
Gen-10-i		2-[2-[(2-エチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-チアゾール-4-イル]-5-フルオロ-ベンゾニトリル	Gen-5-c F1a	461	462 (M+1)
Gen-10-j		[4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イル]-[6-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-メチル-アミン	Gen-5-i F2-F5a	435 (³⁵ Cl), 437 (³⁷ Cl)	436 (³⁵ Cl M+1), 438 (³⁷ C M+1)
Gen-10-k		2-[2-[(2-エチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-5-s F1a	461	462 (M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms ⁺ d
Gen-10-l		(2-エチル-8-フルオロ-6- ピペラジン-1-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-5-a Fla	454	N.A.
Gen-10-m		2-[(2-エチル-8-フルオロ-6- ピペラジン-1-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-メチル-アミノ]-4- (4-フルオロ-フェニル)- チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-5-r Fla	479	480 (M+1)
Gen-10-n		(2-エチル-8-メチル-6- ピペラジン-1-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-5-d Fla	450	451 (M+1)
Gen-10-o		2-[(2-エチル-8-メチル-6- ピペリジン-4-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-メチル-アミノ]-4- (4-フルオロ-フェニル)- チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-5-t F3-F5b	474	475 (M+1)
Gen-10-p		2-[3-[4-(2-エチル-3-[4- (4-フルオロ-フェニル)- チアゾール-2-イル]-メチル- アミノ)-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-6-イル)- ピペリジン-1-スルホニル]- プロピル]-イソインドール-1,3- ジオン	Gen-10-c F11- F12a	686	687 (M+1)
Gen-10-q		(2-エチル-7-フルオロ-6- ピペラジン-1-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-5-o Fla	454	455 (M+1)
Gen-10-r		2-[(2-エチル-7-フルオロ-6- ピペラジン-1-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-メチル-アミノ]-4- (4-フルオロ-フェニル)- チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-5-u Fla	479	480 (M+1)

10

20

30

40

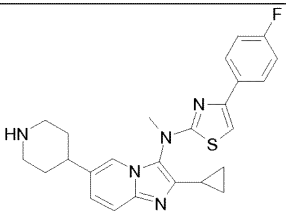
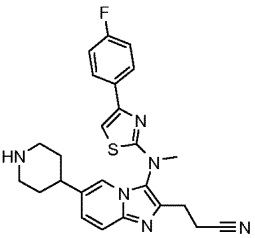
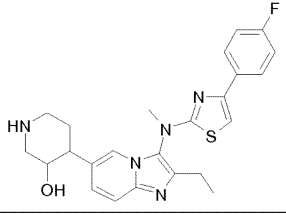
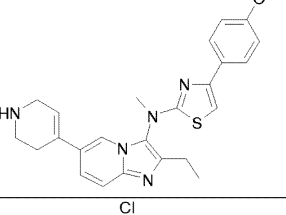
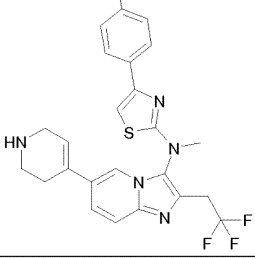
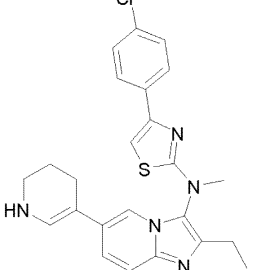
中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-10-s		(2-エチル-7-メチル-6- ピペリジン-4-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-9-g E1-F5b	449	450 (M+1)
Gen-10-t		2-[5-[(2-エチル-6- ピペリジン-4-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-メチル-アミノ]- [1,2,4]チアジアゾール-3-イル]- 5-フルオロ-ベンゾニトリル	Gen-9-d E5-F5b	461	462 (M+1)
Gen-10-u		3-(4-クロロ-フェニル)- [1,2,4]チアジアゾール-5-イル]- (2-エチル-6-ピペラジン-1- イル-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-メチル- アミン	Gen-5-w F1b-F5b	453 (³⁵ Cl), 455 (³⁷ Cl)	454 (³⁵ Cl M+1), 456 (³⁷ C M+1)
Gen-10-v		[2-エチル-6-(1,2,3,6- テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-[3-(4-フルオロ- フェニル)- [1,2,4]チアジアゾール-5-イル]- メチル-アミン	Gen-9-c E4-F5b or Gen-5-x F2-F5b	434	435 (M+1)
Gen-10-w		(2-エチル-6-ピペリジン-4- イル-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-[3-(4- フルオロ-フェニル)- [1,2,4]チアジアゾール-5-イル]- メチル-アミン	Gen-10- v F6	436	437 (M+1)
Gen-10-x		2-[[6-(3,3-ジメチル- ピペラジン-1-イル)-2-エチル- 8-メチル-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-メチル- アミノ]-4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-5- カルボニトリル	Gen-5-t F1a	503	504 (M+1)
Gen-10-y		[6-(1-エテンスルホニル- ピペリジン-4-イル)-2-エチル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-10-c F11	525	526 (M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体-方法	MW	MS Ms'd
Gen-10-z		(2-シクロプロピル-6- ピペリジン-4-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-5-n F2-F6- F5b	447	448 (M+1)
Gen-10-aa		3-(3-[[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミノ]-6- ピペリジン-4-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 2-イル]-プロピオニトリル	Gen-5-ac F2-F6- F5b 化合物 174参照	460	461(M +1)
Gen-10-ab		4-(2-エチル-3-[[4-(4- フルオロ-フェニル)- チアゾール- 2-イル]-メチル-アミノ]- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 6-イル)-ピペリジン-3-オール	化合物 78 F5b	451	N.A.
Gen-10-ac		[2-エチル-6-(1,2,3,6- テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-[4-(4-メトキシ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-5-f F2-F5b	445	446 (M+1)
Gen-10-ad		[4-(4-クロロ-フェニル)- チアゾール-2-イル]-メチル-[6- (1,2,3,6-テトラヒドロ- ピリジン-4-イル)-2-(2,2,2- トリフルオロ-エチル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-アミン	Gen-5-v F2-F5a	503 (³⁵ Cl), 505 (³⁷ Cl)	504 (³⁵ Cl M+1), 506 (³⁷ Cl M+1).
Gen-10-ae		[4-(4-クロロ-フェニル)- チアゾール-2-イル]- [2-エチル-6- (1,4,5,6-テトラヒドロ- ピリジン-3-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-メチル-アミン	Gen-5-i F2-F5a	449 (³⁵ Cl),4 51 (³⁷ Cl)	N.A.

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms ^d
Gen-10-af		(2-シクロプロピル-6- ピペラジン-1-イル- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-[4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- メチル-アミン	Gen-5-n- F1b-F5a	448	449 (M+1)
Gen-10-ag		4-(2-エチル-3-[[4-(4- フルオロ-フェニル)-5- メトキシカルボニル- チアゾール-2-イル]-メチル- アミノ]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-6-イル)- ピペラジン-1-カルボン 酸 tert-ブチルエステル	Gen-9-e E1	594	595 (M+1)
Gen-10-ah		[2-エチル-6-(1,2,3,6- テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-メチル-[4-(4- トリフルオロメトキシ- フェニル)-チアゾール-2-イル]- アミン	Gen-5-j- F2-F5b	499	500 (M+1)
Gen-10-ai		[2-エチル-6-(1,2,3,6- テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-メチル-[4-(4- トリフルオロメチル-フェニル)- チアゾール-2-イル]-アミン	Gen-5-k F2-F5b	483	N.A.
Gen-10-aj		[4-(3,4-ジフルオロ- フェニル)-チアゾール-2- イル]-[2-エチル-6-(1,2,3,6- テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-メチル-アミン	Gen-5-l F2-F5b	451	452 (M+1)
Gen-10-ak		[4-(4-クロロ-フェニル)- チアゾール-2-イル]- [2-エチル-6-(1,2,3,6-テトラヒドロ- ピリジン-4-イル)- イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-メチル-アミン	Gen-5-i F2-F5b	449 (³⁵ Cl), 451 (³⁷ Cl)	450 (³⁵ Cl M+1), 452 (³⁷ Cl M+1)

10

20

30

40

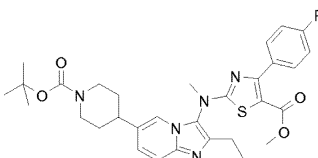
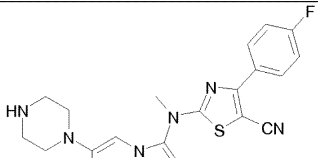
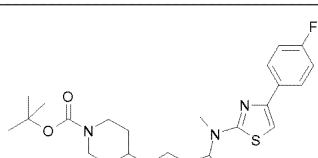
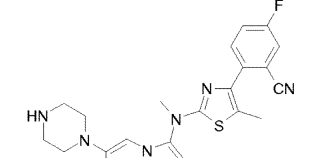
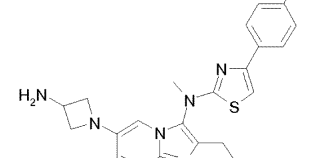
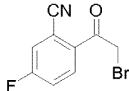
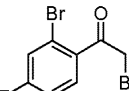
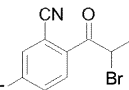
中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-10-al		[4-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[2-エチル-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-メチル-アミン	Gen-9-b E1	591 (⁷⁹ Br) 593 (⁸¹ Br)	592 (⁷⁹ Br M+1), 594 (⁸¹ Br M+1)
Gen-10-am		4-(2-(2-カルバモイル-エチル)-3-[[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-5-ad F2-F6- F13 化合物 176参照	578	579 (M+1)
Gen-10-an		[4-(2-エチル-3-[[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-オキシ-酢酸	Gen-10-c F9b-F13	508	509 (M+1)
Gen-10-ao		3-クロロ-プロパン-1-スルホン酸(2-エチル-3-[[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アミド	Gen-5-af F11	507 (³⁵ Cl), 509 (³⁷ Cl);	508 (³⁵ Cl M+1), 510 (³⁷ Cl M+1)
Gen-10-ap		[6-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン	Gen-5-c F1b	493	494 (M+1)
Gen-10-aq		1-(2-エチル-3-[[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-4-オン	Gen-10- ap 化合物 211参照	449	450 (M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-10-ar		4-(2-エチル-3-[[4-(4-フルオロ-フェニル)-5-メトキシカルボニル-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-9-d E1	593	594 (M+1)
化合物 1		2-[2-エチル-8-メチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル	Gen-5-t F1b-F5b	475	476 (M+1)
化合物 78		4-(2-エチル-3-[[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	Gen-5-c F2- 化合物 78参照	551	552 (M+1)
化合物 161		2-[2-[(2-エチル-6-ピペラジン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-5-メチル-チアゾール-4-イル]-5-フルオロ-ベンゾニトリル	Gen-5-m F1a	475	476 (M+1)
化合物 177		[6-(3-アミノ-アゼチジン-1-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-メチル-アミン	Gen-5-b F1b-F5a	422	423 (M+1)
Gen-11-a		2-(2-ブromo-アセチル)-5-フルオロ-ベンゾニトリル	G1	241 (⁷⁹ Br), 243 (⁸¹ Br)	242 (⁷⁹ Br M+1), 244 (⁸¹ Br M+1)
Gen-11-b		2-ブromo-1-(2-ブromo-4-フルオロ-フェニル)エタノン	G1	294 (⁷⁹ Br, ⁷⁹ Br) 296 (⁷⁹ Br, ⁸¹ Br) 298 (⁸¹ Br, ⁸¹ Br)	N.A.
Gen-11-c		2-(2-ブromo-プロピオニル)-5-フルオロ-ベンゾニトリル	G1	255 (⁷⁹ Br), 257 (⁸¹ Br)	N.A.

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms'd
Gen-11-d		2-ブロモ-1-(4-フルオロ- フェニル)-(d ₂ -エタノン)	実施例 参照 Gen-11- d	218 (⁷⁹ Br), 220 (⁸¹ Br)	N.A.
Gen-12-a		2-クロロ-4-(4-フルオロ- フェニル)-チアゾール-5- カルボニトリル	G2	238 (³⁵ Cl), 240 (³⁷ Cl)	239 (³⁵ Cl M+1), 241 (³⁷ Cl M+1)
Gen-13-a		2-クロロ-1-(3-ヒドロキシ- アゼチジン-1-イル)-エタノン	G3a	149 (³⁵ Cl), 151 (³⁷ Cl)	N.A
Gen-13-b		2-クロロ-1-(3-ヒドロキシ- 3-メチル-アゼチジン-1-イル)- エタノン	G3a	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	164 (³⁵ Cl M+1), 166 (³⁷ Cl M+1)
Gen-13-c		2-クロロ-1-(3- ヒドロキシメチル-アゼチジン- 1-イル)-エタノン	G3b	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	164 (³⁵ Cl M+1), 166 (³⁷ Cl M+1)
Gen-13-d		2-クロロ-1-(3-フルオロ- アゼチジン-1-イル)-エタノン	G3a	151 (³⁵ Cl), 153 (³⁷ Cl)	N.A
Gen-13-e		2-クロロ-1-(3,3- ジフルオロ-アゼチジン-1-イル)- エタノン	G3a	169 (³⁵ Cl), 171 (³⁷ Cl)	170 (³⁵ Cl M+1), 172 (³⁷ Cl M+1)
Gen-13-f		1-アゼチジン-1-イル-2- クロロ-エタノン	G3a	133 (³⁵ Cl), 135 (³⁷ Cl)	N.A.
Gen-13-g		(S)-2-クロロ-1-(3- ヒドロキシ-ピロリジン-1- イル)-エタノン	G3a	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	164 (³⁵ Cl M+1), 166 (³⁷ Cl M+1)
Gen-13-h		(R)-2-クロロ-1-(3- ヒドロキシ-ピロリジン-1- イル)-エタノン	G3b	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	164 (³⁵ Cl M+1), 166 (³⁷ Cl M+1)

10

20

30

40

中間体	構造	名前	中間体- 方法	MW	MS Ms ^d
Gen-13-i		(S)-1-(2-クロロ-アセチル)- ピロリジン-3- カルボニトリル	G3b	172 (³⁵ Cl), 174 (³⁷ Cl)	173 (³⁵ Cl M+1), 175 (³⁷ Cl M+1)
Gen-13-j		N-[1-(2-クロロ-アセチル)- ピロリジン-3-イル]- アセトアミド	Gen-13-j 参照	204 (³⁵ Cl), 206 (³⁷ Cl)	N.A.
Gen-13-k		2-クロロ-1-(3- ヒドロキシメチル- ピロリジン-1-イル)- エタノン	G3b	177 (³⁵ Cl), 179 (³⁷ Cl)	N.A.
Gen-13-l		2-クロロ-1-モルホリン- 4-イル-エタノン	G3b	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	N.A.
Gen-13-m		2-クロロ-N- シクロプロピル-アセトアミド	G3b	133 (³⁵ Cl), 135 (³⁷ Cl)	134 (³⁵ Cl M+1), 136 (³⁷ Cl M+1)
Gen-13-n		2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ- エチル)-N-メチル- アセトアミド	G3b	151 (³⁵ Cl), 153 (³⁷ Cl)	N.A.
Gen-13-o		2-クロロ-N-メトキシ-N- メチル-アセトアミド	G3b	137 (³⁵ Cl), 139 (³⁷ Cl)	138 (³⁵ Cl M+1), 140 (³⁷ Cl M+1)
Gen-13-p		2-クロロ-N- シアノメチル-N-メチル- アセトアミド	G3b	146 (³⁵ Cl), 148 (³⁷ Cl)	N.A.
Gen-13-q		2-クロロ-N-(3-ヒドロキシ- プロピル)-アセトアミド	G3b	151 (³⁵ Cl), 153 (³⁷ Cl)	N.A.

表II. 本発明の化合物に対して使用された中間体のNMRデータ

【表 3】


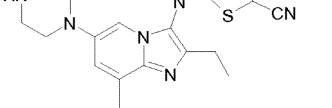
中間体	NMRデータ(δ)
Gen-2-k	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm, 2つの回転異性体の存在 8.71 (0.5 H, bs), 8.56 (0.5 H, s), 8.52 (0.5 H, bs), 8.16 (0.5 H, d), 8.04 (0.5 H, bs), 7.77 (0.5 H, dd), 7.71 (0.5 H, dd), 7.67 (0.5 H, bs), 7.53 (0.5 H, d), 7.49 (0.5 H, d), 3.95 (1.5 H, s), 3.92 (1.5 H, s), 2.79 (1 H, q), 2.72 (1 H, q), 1.36 - 1.26 (3 H, m)
Gen-3-c	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.22 (1 H, s), 7.94 (1 H, s), 7.50 (1 H, d), 7.34 (1 H, d), 2.75 (2H, q), 1.34 (3 H, t)
Gen-11-b	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.56 (1 H, dd), 7.41 (1 H, dd), 7.20 - 7.08 (1 H, m), 4.48 (2 H, s)
Gen-11-c	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.03 (1 H, dd), 7.55 (1 H, dd), 7.46 - 7.38 (1 H, m), 5.26 (1 H, q), 1.96 (3 H, d)
Gen-11-d	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.01 - 7.96 (2 H, m), 7.17 - 7.08 (2 H, m)
Gen-13-a	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.78 - 4.68 (1 H, m), 4.56 - 4.47 (1 H, m), 4.38 - 4.29 (1 H, m), 4.16 (1 H, ddd), 3.97 (1 H, dd), 3.91 (2 H, s), 2.56 (1 H, d)
Gen-13-d	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.49 - 5.40 (0.5 H, m), 5.32 - 5.20 (0.5 H, m), 4.69 - 4.50 (1 H, m), 4.49 - 4.29 (2 H, m), 4.28 - 4.10 (1 H, m), 3.93 (2 H, s)
Gen-13-f	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.18 (2 H, t), 3.96 (2 H, t), 3.73 (2 H, s), 2.27 - 2.14 (2 H, m)
Gen-13-j	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.33 - 5.01 (2 H, m), 4.60 - 4.41 (1 H, m), 3.79 - 3.65 (2 H, m), 3.63 - 3.44 (2 H, m), 1.97 (3 H, d), 1.90 - 1.80 (2 H, m)

10

20

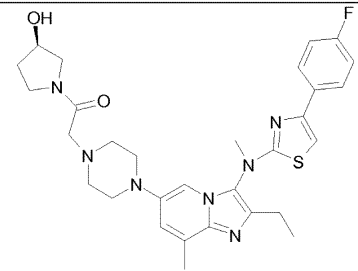
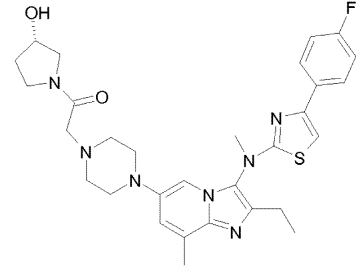
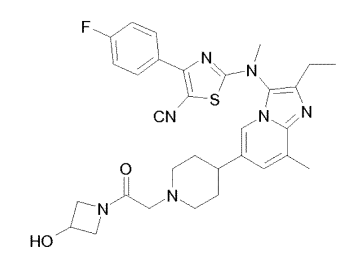
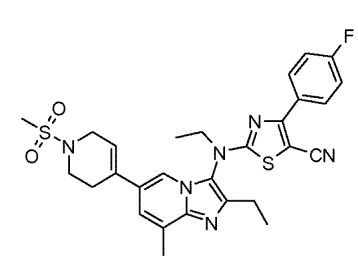
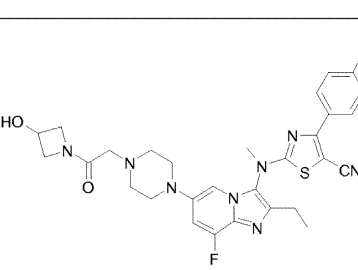
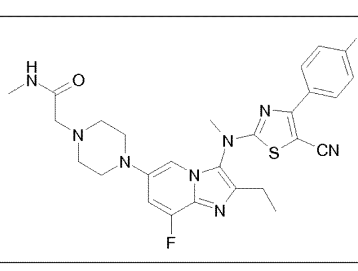
表III. 本発明の例示的化合物

【表 4】

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms ⁺ d
1		2-((2-エチル-8-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル	F1b-F5b (Gen-5-t)	475	476 (M+1)
2		2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル	F8 (化合物 1)	588	589 (M+1)

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd	
3		2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル	F8 (化合物 1)	602	603 (M+1)	10
4		(R)-2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル	F8 (化合物 1)	602	603 (M+1)	20
5		(S)-2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル	B1/B2- C1-D1- E2-F1b- F5b-F8 (化合物 1)	602	603 (M+1)	
6		2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル	F8 (Gen-10- x)	616	617 (M+1)	30
7		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen- 10n)	563	564 (M+1)	40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
8		(R)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10n)	577	578 (M+1)
9		(S)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10n)	577	578 (M+1)
10		2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル	F8 (Gen-10-o)	587	588 (M+1)
11		2-(エチル(2-エチル-8-メチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル	F2 (Gen-5-h)	564	565 (M+1)
12		2-((2-エチル-8-フルオロ-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボニトリル	F8 (Gen-10-m)	592	593 (M+1)
13		2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド	F8 (Gen-10-m)	550	551 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
14		2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-l)	567	568 (M+1)
15		(S)-2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-l)	581	582 (M+1)
16		(R)-2-(4-(2-エチル-8-フルオロ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-l)	581	582 (M+1)
17		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-s)	562	563 (M+1)
18		2-[(2-エチル-7-フルオロ-6-[[4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-メチル-アミノ]-4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニトリル	F8 (Gen-10-r)	592	593 (M+1)
19		2-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-[[4-(4-フルオロ-フェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-エタノン	F8 (Gen-10-q)	567	568 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
20		(R)-2-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-[[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]メチル-アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン	A-B1-C1-D2-E1-F1a-F8 (Gen-10-q)	581	594 (M+N a)
21		(S)-2-[4-(2-エチル-7-フルオロ-3-[[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]メチル-アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン	F8 (Gen-10-q)	581	594 (M+N a)
22		2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド	F8 (Gen-10-k)	587	588 (M+1)
23		tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	F1b (Gen-5-c)	536	537 (M+1)
24		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-e)	549	550 (M+1)
25		(S)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)

10

20

30

40

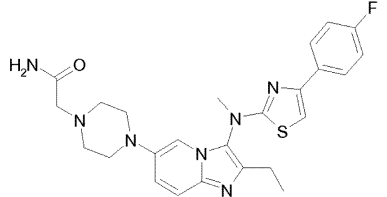
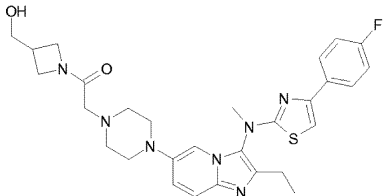
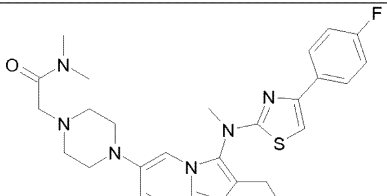
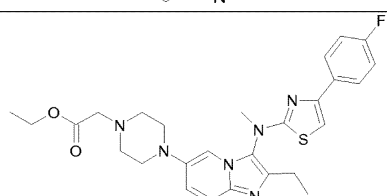
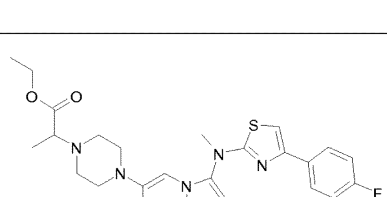
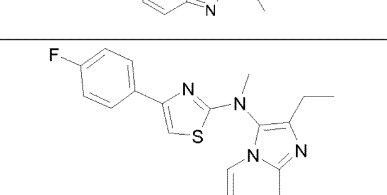
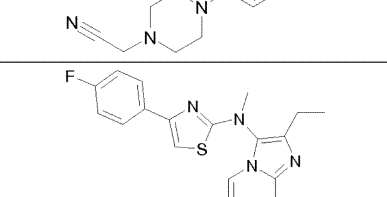
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
26		(R)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)
27		N-(1-(2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセチル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド	F8 (Gen-10-e)	604	605 (M+1)
28		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-e)	551	552 (M+1)
29		1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-e)	569	570 (M+1)
30		1-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-e)	533	534 (M+1)
31		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-e)	547	548 (M+1)
32		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-モルホリノエタノン	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
33		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド	F8 (Gen-10-e)	493	494 (M+1)
34		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-e)	563	564 (M+1)
35		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	F8 (Gen-10-e)	521	522 (M+1)
36		エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセテート	F8 (Gen-10-e)	522	523 (M+1)
37		エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパノエート	F8 (Gen-10-e)	536	537 (M+1)
38		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)アセトニトリル	F8 (Gen-10-e)	475	476 (M+1)
39		N-(6-(4-((1-シクロプロピル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F8 (Gen-10-e)	558	559 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
40		N-(2-エチル-6-(4-(オキサゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F8 (Gen-10-e)	517	518 (M+1)
41		N-(6-(4-((1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F8 (Gen-10-e)	518	519 (M+1)
42		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸	F13 (化合物 36)	494	495 (M+1)
43		2-ヒドロキシエチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	化合物 43 参照 (Gen-10-e)	524	525 (M+1)
44		tert-ブチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート	F9a (Gen-10-e)	633	634 (M+1)
45		tert-ブチル 3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート	F9a (Gen-10-e)	633	634 (M+1)
46		(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(ピロリジン-2-イル)メタノン	F5b (化合物 44)	533	534 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
47		(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(ピロリジン-3-イル)メタノン	F5b (化合物 45)	533	534 (M+1)
48		1-(3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-イル)エタノン	F9b (化合物 47)	575	576 (M+1)
49		(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メタノン	F11 (化合物 47)	611	612 (M+1)
50		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン	F9a (Gen-10-e)	494	495 (M+1)
51		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン	F9b (Gen-10-e)	492	493 (M+1)
52		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシブタン-1-オン	F9b (Gen-10-e)	522	523 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
53		4-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン	F9b-F12a (Gen-10-e)	549	550 (M+1)
54		N-(2-エチル-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-e)	514	515 (M+1)
55		N-(6-(4-(3-クロロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-e)	576	577 (M+1)
56		N-(6-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F12a (化合物 55)	585	586 (M+1)
57		N-(2-エチル-6-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F12a (化合物 55)	611	612 (M+1)
58		3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)プロパン-1-オール	F12b-F13 (化合物 55)	558	559 (M+1)
59		メチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)アセテート	F11 (Gen-10-e)	572	573 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
60		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)酢酸	F13 (化合物 59)	558	559 (M+1)
61		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イルスルホニル)アセトアミド	化合物 61 参照 (化合物 60)	557	558 (M+1)
62		tert-ブチル 4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート	F4 (Gen-5-b)	550	551 (M+1)
63		tert-ブチル 4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート	F4 (Gen-5-i)	566 (³⁵ Cl), 568 (³⁷ Cl)	567 (³⁵ Cl M+1)
64		エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-オキソピペラジン-1-イル)アセテート	化合物 64 参照 (Gen-10-d)	536	537 (M+1)
65		1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-2-オン	F11 (Gen-10-d)	528	529 (M+1)
66		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-b)	511	512 (M+1)

10

20

30

40

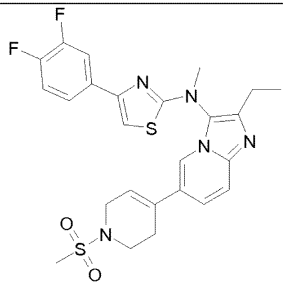
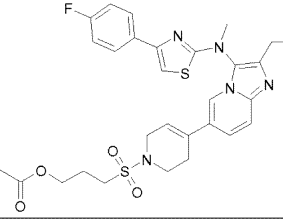
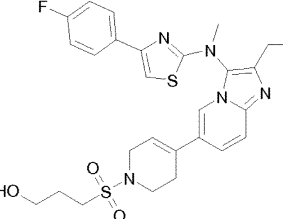
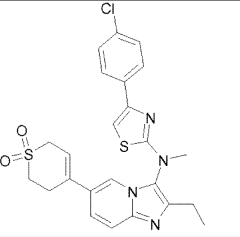
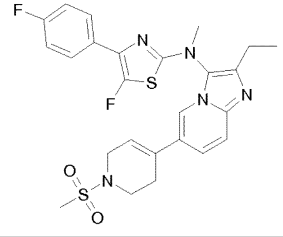
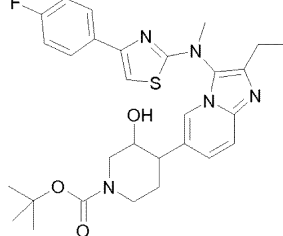
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
67		N-(6-(1-(クロロメチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-b)	545	546 (M+1)
68		4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-j)	513 (³⁵ Cl), 515 (³⁷ Cl)	514 (³⁵ Cl M+1), 516 (³⁷ Cl M+1)
69		4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-ac)	527 (³⁵ Cl), 529 (³⁷ Cl)	528 (³⁵ Cl M+1), 530 (³⁷ Cl M+1)
70		4-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F2 (Gen-5-g)	549	550 (M+1)
71		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-ac)	523	524 (M+1)
72		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-ah)	577	578 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
73		4-(3,4-ジフルオロフェニル)- N-(2-エチル-6-(1- (メチルスルホニル)- 1,2,3,6- テトラヒドロピリジン-4- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-N- メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10- aj)	529	530 (M+1)
74		3-(4-(2-エチル-3-((4-(4- フルオロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)- 5,6-ジヒドロピリジン- 1(2H)-イルスルホニル)プロピル アセテート	F11-F12b (Gen-10- b)-	597	598 (M+1)
75		3-(4-(2-エチル-3-((4-(4- フルオロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)- 5,6-ジヒドロピリジン- 1(2H)-イルスルホニル) プロパン-1-オール	F13 (化合物 74)	555	556 (M+1)
76		4-(2-エチル-3-((4-(4- クロロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)- 3,6-ジヒドロ-2H- チオピラン 1,1-ジオキシド	化合物 76 参照 (Gen-10-g 又は 化合物 231)	498 (³⁵ Cl) , 500 (³⁷ Cl)	499 (³⁵ Cl M+1) 501 (³⁷ Cl M+1)
77		N-(2-エチル-6-(1- (メチルスルホニル)- 1,2,3,6- テトラヒドロピリジン-4- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ- 4-(4-フルオロフェニル)-N- メチルチアゾール-2-アミン	F16b (化合物 66)	529	530 (M+1)
78		tert-ブチル 4-(2-エチル-3- ((4-(4- フルオロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3- ヒドロキシピペリジン-1- カルボキシレート	F2-化合物 78 参照 (Gen-5-c)	551	552 (M+1)

10

20

30

40

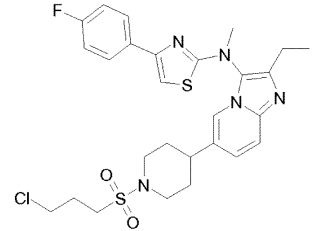
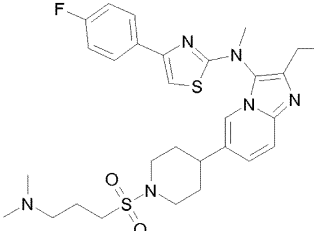
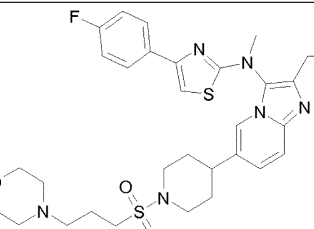
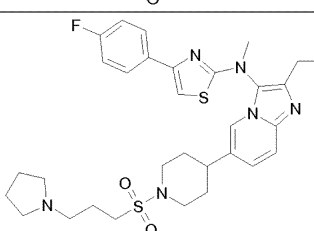
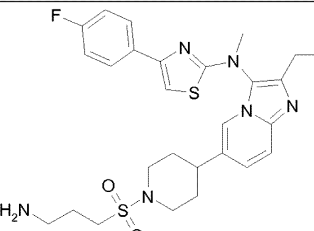
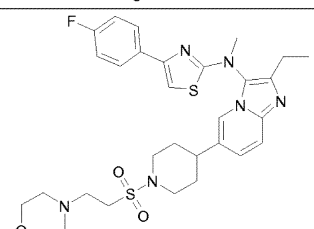
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
79		4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-オール	F11 (Gen-10-ab)	529	530 (M+1)
80		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11-F6 (Gen-10-b)	513	514 (M+1)
81		4-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F2-F6 (Gen-5-g)-	551	552 (M+1)
82		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11-F6 (Gen-10-ac)	525	526 (M+1)
83		4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11-F6 (Gen-10-aj)	531	532 (M+1)
84		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-アミン	F11-F6 (Gen-10-ai)	563	564 (M+1)
85		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チアゾール-2-アミン	F6-F11 (Gen-10-ah)	579	580 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
86		N-(6-(1-(3-クロロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-c)	575 (³⁵ Cl), 577 (³⁷ Cl)	576 (³⁵ Cl M+1) 578 (³⁷ Cl M+1)
87		N-(6-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F12a (化合物86)	584	585 (M+1)
88		N-(2-エチル-6-(1-(3-モルホリノプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F12a (化合物86)	626	627 (M+1)
89		N-(2-エチル-6-(1-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F12a (化合物86)	610	611 (M+1)
90		N-(6-(1-(3-アミノプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	化合物90参照 (Gen-10-p)	556	557 (M+1)
91		N-(2-エチル-6-(1-(2-モルホリノエチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	化合物91参照 (Gen-10-y)	612	613 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
92		4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-スルホンアミド	化合物92)参照 (Gen-10-c)	514	515 (M+1)
93		3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)プロピルアセテート	F12b (化合物86)	599	600 (M+1)
94		3-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)プロパン-1-オール	F13 (化合物93)	557	558 (M+1)
95		3-(4-(2-エチル-3-((5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イルスルホニル)プロパン-1-オール	F16b (化合物94)	575	576 (M+1)
96		2-(2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	E1 (Gen-9-b)	538	539 (M+1)
97		2-(2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	E1 (Gen-9-b)	552	553 (M+1)
98		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	E1 (Gen-9-b)	527	528 (M+1)

10

20

30

40

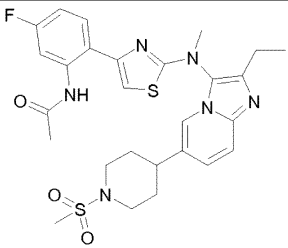
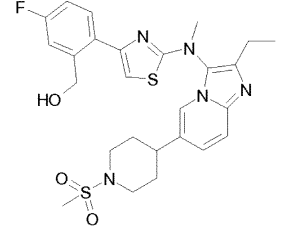
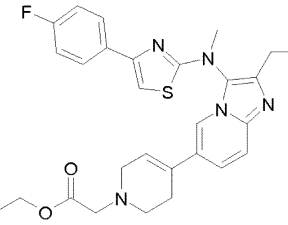
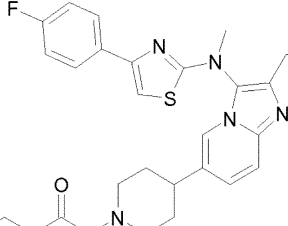
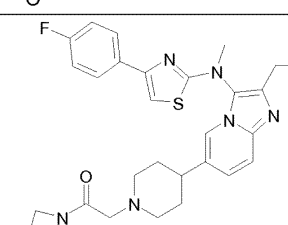
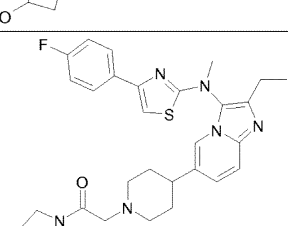
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms ^d
99		4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	E1 (Gen-9-b)	547 (³⁵ Cl) 549 (³⁷ Cl)	548 (³⁵ Cl M+1)
100		4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	E1 (Gen-9-b)	531	532 (M+1)
101		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチルチアゾール-2-アミン	E1 (Gen-9b)	527	528 (M+1)
102		4-(4-フルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(d3-メチル)チアゾール-2-アミン	E1 (Gen-9-f)	516	517 (M+1)
103		4-(4-フルオロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(d3-メチル)-(d-チアゾール-2)-アミン	B1-C1- F2-F6- D1-E1 (Gen-9-f)	517	518 (M+1)
104		メチル 2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-カルボキシレート	E1 (Gen-9-b)	571	572 (M+1)
105		1-(2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)エタノン	化合物105参照 (化合物104)	555	556 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
106		N-(2-(2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)アセトアミド	化合物106参照 (Gen-10-al)	570	571 (M+1)
107		(2-(2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール	化合物107参照 (Gen-10-al)	543	544 (M+1)
108		エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセテート	F8 (Gen-10-b)-	519	520 (M+1)
109		エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセテート	F8 (Gen-10-c)	521	522 (M+1)
110		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-c)	548	549 (M+1)
111		(R)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
112		(S)-2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
113		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
114		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	F8 (Gen-10-c)	520	521 (M+1)
115		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-c)	546	547 (M+1)
116		(S)-1-(2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセトイル)ピロリジン-3-カルボニトリル	F8 (Gen-10-c)	571	572 (M+1)
117		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-c)	576	577 (M+1)
118		4-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1,3-ジオキソラン-2-オン	F8 (Gen-10-c)	535	536 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
119		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-イル)-N-(2- ヒドロキシエチル)-N- メチルアセトアミド	F8 (Gen-10- c)	550	551 (M+1)
120		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-イル)-N- メトキシ-N- メチルアセトアミド	F8 (Gen-10- c)	536	537 (M+1)
121		N-(シアノメチル)-2-(4-(2- エチル-3-((4-(4-フルオロ フェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-イル)-N- メチルアセトアミド	F8 (Gen-10- c)	545	546 (M+1)
122		5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1- イル)メチル)オキサゾリジン- 2-オン	F8 (Gen-10- c)	534	536 (M+1)
123		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1-イル)-N- (3-ヒドロキシプロピル) アセトアミド	F8 (Gen-10- c)	550	551 (M+1)
124		1-(3,3-ジフルオロアゼチジン- 1-イル)-2-(4-(2-エチル-3- ((4-(4-フルオロフェニル) チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1- イル)エタノン	F8 (Gen-10- c)	568	569 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
125		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1- イル)アセトアミド	F8 (Gen-10- c)	492	493 (M+1)
126		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1-イル)-2- (ピロリジン-1- イル)エタノン	F9b-F12a (Gen-10- c)	546	547 (M+1)
127		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1-イル)-2- (メチルアミノ)エタノン	F9b-F12a (Gen-10- c)	506	507 (M+1)
128		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-イル)-2-(3- ヒドロキシアゼチジン-1- イル)エタノン	F9b-F12a (Gen-10c)	548	549 (M+1)
129		2-(ジメチルアミノ)-1-(4- (2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1- イル)エタノン	F9b-F12a (Gen-10- c)	520	521 (M+1)
130		3-(ジメチルアミノ)-1-(4- (2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1- イル)プロパン-1-オン	F9b-F12a (Gen-10- c)	534	535 (M+1)
131		2-(3,3-ジフルオロアゼチジン- 1-イル)-1-(4-(2-エチル-3- ((4-(4-フルオロフェニル) チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1- イル)エタノン	F9b-F12a (Gen-10- c)	568	569 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
132		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1-イル)-3- (メチルアミノ)プロパン-1- オン	F9b-F12a (Gen-10- c)	520	521 (M+1)
133		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3- フルオロアゼチジン-1- イル)エタノン	F9b-F12a (Gen-10- c)	550	551 (M+1)
134		1-(3-(4-(2-エチル-3-((4- (4-フルオロフェニル) チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1- イル)アゼチジン-1- イル)エタノン	F10-F5b- F9 (Gen- 10-c)	532	533 (M+1)
135		5-ブromo-N-(2-エチル-6- (1- (メチルスルホニル)ピペリジ ン-4-イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-4-(4- フルオロフェニル)-N- メチルチアゾール-2-アミン	F16a (化合物 80)	592	593 (M+1)
136		2-(2-エチル-6-(1- (メチルスルホニル)ピペリジ ン-4-イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-5- カルボニトリル	F17 (化合物135)	538	539 (M+1)
137		2-(2-エチル-6-(1- (メチルスルホニル)ピペリジ ン-4-イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-5- カルボキサミド	化合物 137 参照 (化合物136)	556	557 (M+1)
138		2-(2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒド ロキシアゼチジン-1-イル)-2- オキソエチル)ピペラジン-1- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-5- カルボニトリル	F16a-F17 (化合物 24)	574	575 (M+1)

10

20

30

40

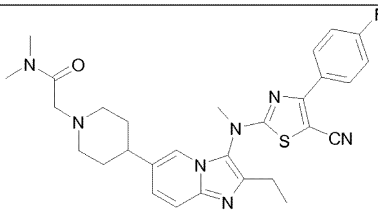
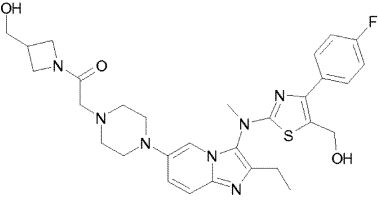
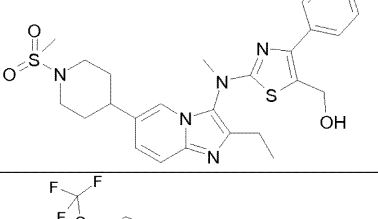
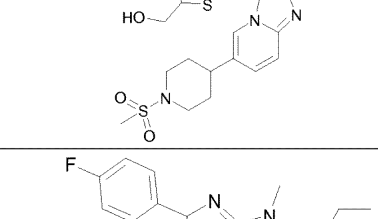
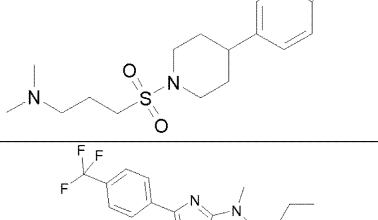
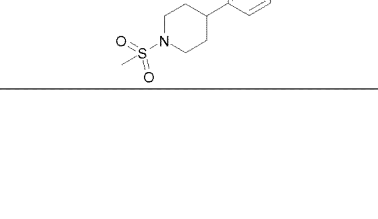
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
139		2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-(4- ヒドロキシメチル)アゼチジン -1-イル)-2- オキソエチル)ピペラジン-1- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル) (メチル)アミノ)-4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-5- カルボニトリル	F16a-F17 (化合物 34)	588	589 (M+1)
140		2-(4-(3-(5-シアノ-4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)-2- エチルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-6- イル)ピペラジン-1-イル)-N,N- ジメチルアセトアミド	F16a-F17 (化合物 35)	546	547 (M+1)
141		2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒド ロキシアゼチジン-1-イル)-2- オキソエチル)ピペリジン-4- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-5- カルボニトリル	F16a-F17 (化合物110)	573	574 (M+1)
142		(R)-2-((2-エチル-6-(1-(2- 3-ヒドロキシピロリジン-1- イル)-2- オキソエチル)ピペリジン-4- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-5- カルボニトリル	F16a-F17 (化合物111)	587	588 (M+1)
143		(S)-2-((2-エチル-6-(1-(2- 3-ヒドロキシピロリジン-1- イル)-2- オキソエチル)ピペリジン-4- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-5- カルボニトリル	F16a-F17 (化合物112)	587	588 (M+1)
144		2-((2-エチル-6-(1-(2-(3-(ヒド ロキシメチル)アゼチジン -1-イル)-2- オキソエチル)ピペリジン-4- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フル オロフェニル)チアゾール-5- カルボニトリル	F16a-F17 (化合物113)	587	588 (M+1)

10

20

30

40

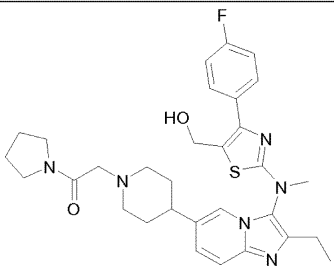
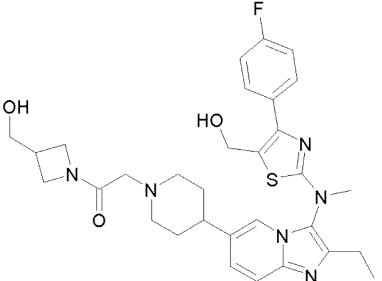
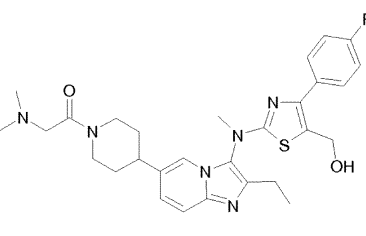
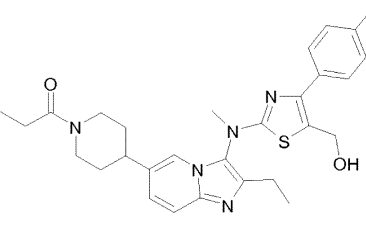
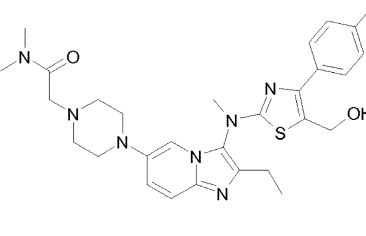
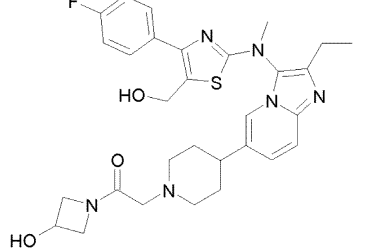
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
145		2-(4-(3-((5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	F16a-F17 (化合物114)	545	546 (M+1)
146		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン	F14 (化合物34)	593	594 (M+1)
147		2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)メタノール	F14 (化合物80)	543	544 (M+1)
148		2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チアゾール-5-イル)メタノール	F14 (化合物85)	609	610 (M+1)
149		2-(6-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)メタノール	F14 (化合物87)	614	615 (M+1)
150		2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-5-イル)メタノール	F14 (化合物84)	593	594 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
151		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン	F14 (化合物115)	576	577 (M+1)
152		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)エタノン	F14 (化合物113)	592	593 (M+1)
153		2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	F14 (化合物129)	550	551 (M+1)
154		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	F9b-F14 (Gen-10-c)	521	522 (M+1)
155		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	B1-C1-F1b-D1-F7-E1-F18-F5b-F8 (Gen-10-ag)	551	552 (M+1)
156		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン	F18-F5b-F8 (Gen-10-ar)	578	579 (M+1)

10

20

30

40

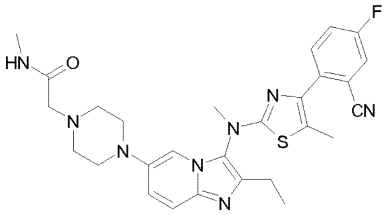
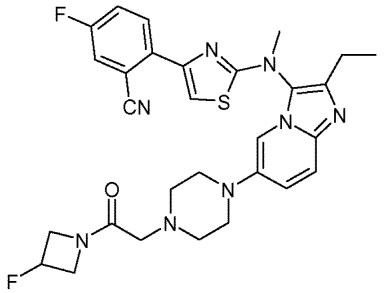
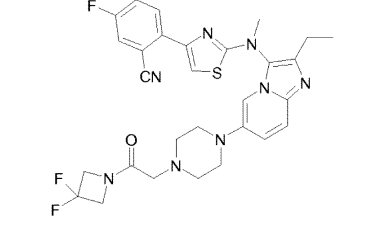
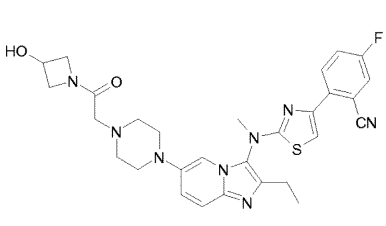
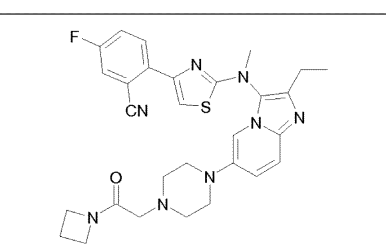
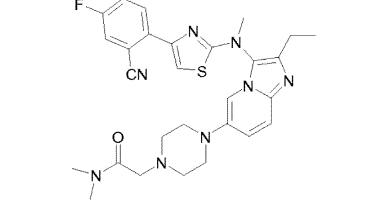
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
157		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	F18-F5b-F8 (Gen-10-ar)	550	N.M
158		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(2,2,2-トリフルオロオセチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	F15 (化合物35)	617	618 (M+1)
159		1-(2-(2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン	F15 (化合物110)	644	645 (M+1)
160		1-(2-(2-エチル-6-(1-(2-(メチルスルホニル)ピペラジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン	F15 (化合物80)	609	610 (M+1)
161		2-(2-(2-エチル-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	F1a (Gen-5-m)	475	476 (M+1)
162		2-(2-(2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	F8 (化合物161)	588	589 (M+1)

10

20

30

40

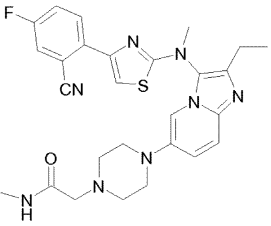
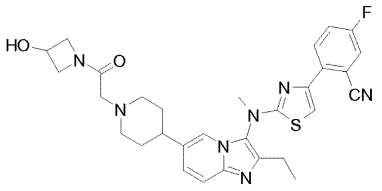
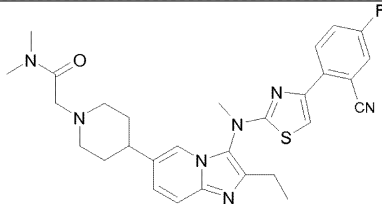
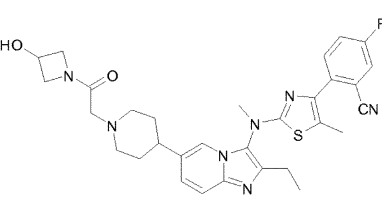
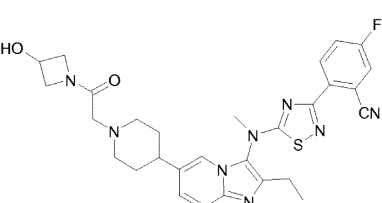
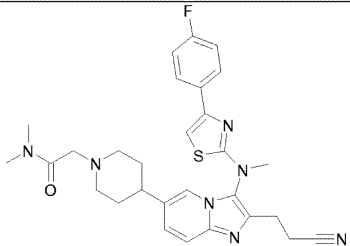
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
163		2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド	F8 (化合物161)	546	547 (M+1)
164		2-(2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	F8 (Gen-10-i)	576	577 (M+1)
165		2-(2-((6-(4-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	F8 (Gen-10-i)	594	595 (M+1)
166		2-(2-((2-エチル-6-(4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	F8 (Gen-10-i)	574	575 (M+1)
167		2-(2-((6-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	F8 (Gen-10-i)	558	559 (M+1)
168		2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	F8 (Gen-10-i)	546	547 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
169		2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド	F8 (Gen-10-i)	532	533 (M+1)
170		2-(2-(2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	F8 (Gen-10-h)	573	574 (M+1)
171		2-(4-(3-((4-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	F8 (Gen-10-h)	545	546 (M+1)
172		2-(2-(2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	F8 (Gen-10-f)	587	588 (M+1)
173		2-(5-(2-エチル-6-(1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-5-フルオロベンゾニトリル	F8 (Gen-10-t)	574	575 (M+1)
174		2-(4-(2-(2-シアノエチル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	化合物 174-F8参照 (Gen-10-aa)	545	546 (M+1)

10

20

30

40

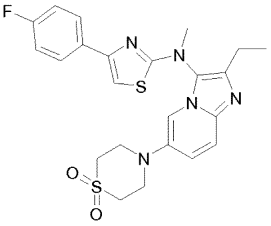
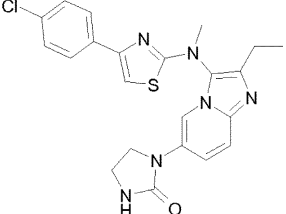
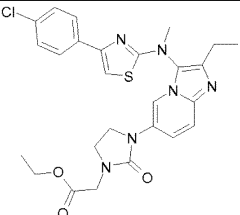
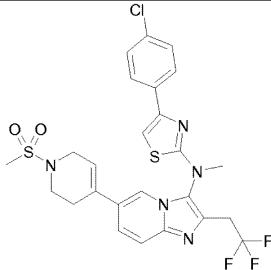
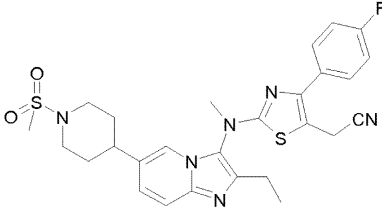
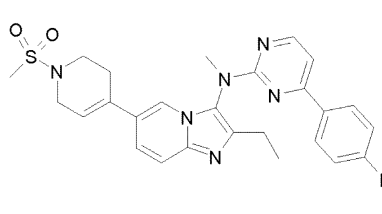
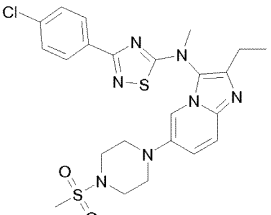
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms ^d
175		3-(3-((4-(4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパンニトリル	F11-F14 (Gen-10-aa)	568	569 (M+1)
176		3-(6-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル)ピペリジン-4-イル)-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパンアミド	化合物 176-F5b-F8 参照 (Gen-10-am)	563	564 (M+1)
177		N-(6-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F1b-F5a (Gen-5-b)	422	423 (M+1)
178		2-(1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アゼチジン-3-イルアミノ)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン	F8 (化合物177)	535	536 (M+1)
179		N-(1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アゼチジン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)アセトアミド	F9b-F8 (化合物177)	535	536 (M+1)
180		2-(1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール	F1b (Gen-5b)	480	481 (M+1)
181		N-(2-エチル-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F1b (Gen-5-b)	437	438 (M+1)

10

20

30

40

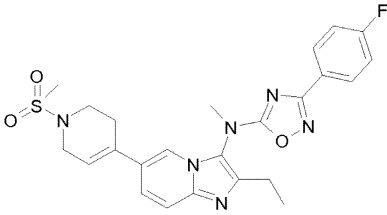
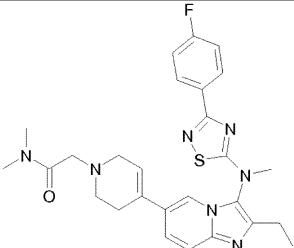
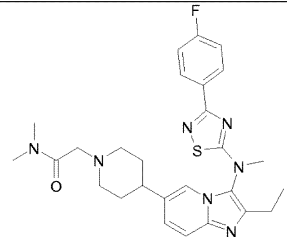
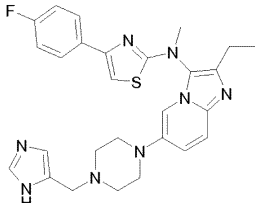
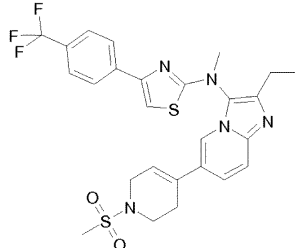
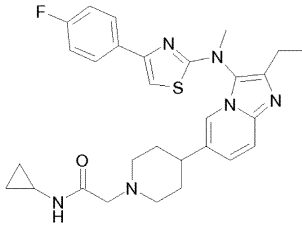
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
182		4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-チオモルホリン 1,1-ジオキシド	F1b (Gen-5-c)	485	486 (M+1)
183 (又は Gen-10-a)		1-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)イミダゾピリジン-2-オン	F4 (Gen-5-i)	452 (³⁵ Cl), 454 (³⁷ Cl)	453 (³⁵ Cl M+1) 455 (³⁷ Cl M+1)
184		エチル 2-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-オキソイミダゾピリジン-1-イル)アセテート	化合物 184-F8 参照 (化合物 183)	538 (³⁵ Cl), 540 (³⁷ Cl)	539 (³⁵ Cl M+1) 541 (³⁷ Cl M+1)
185		4-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-(6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-ad)	581 (³⁵ Cl), 583 (³⁷ Cl)	NA
186		2-(2-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-5-イル)アセトニトリル	化合物186参照 (化合物147)	552	553 (M+1)
187		2-エチル-N-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミン	化合物187参照 (Gen-9-a)	506	507 (M+1)
188		3-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン	F11 (Gen-10-u)	531 (³⁵ Cl), 533 (³⁷ Cl)	532 (³⁵ Cl M+1) 534 (³⁷ Cl M+1)

10

20

30

40

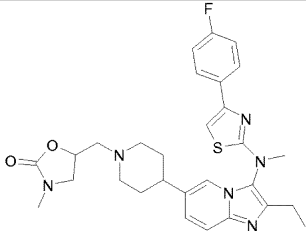
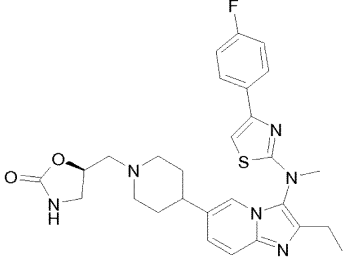
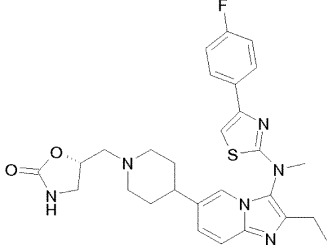
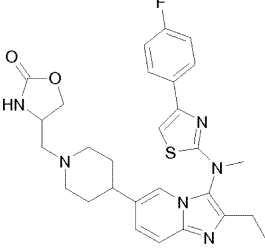
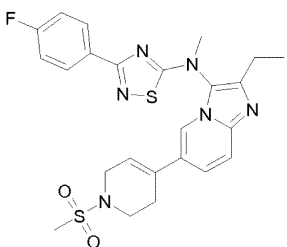
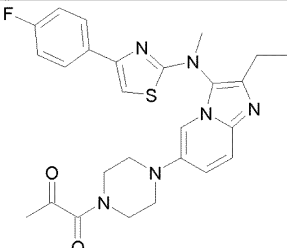
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
189		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-アミン	F2 (Gen-5-ae)	496	497 (M+1)
190		2-(4-(2-エチル-3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	F8 (Gen-10-v)	519	520 (M+1)
191		2-(4-(2-エチル-3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	F8 (gen-10-w)	521	522 (M+1)
192		N-(6-(4-((1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアジアゾール-2-アミン	F10 (Gen-10-e)	516	517 (M+1)
193		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアジアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-ai)	561	562 (M+1)
194		N-シクロプロピル-2-(4-(2-エチル-3-(4-(4-フルオロフェニル)チアジアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド	F8 (Gen-10-c)	532	533 (M+1)

10

20

30

40

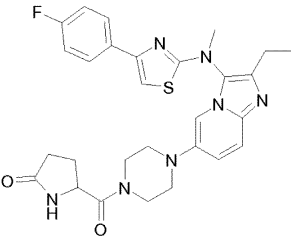
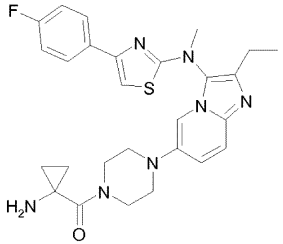
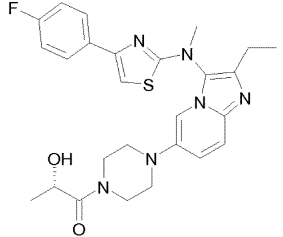
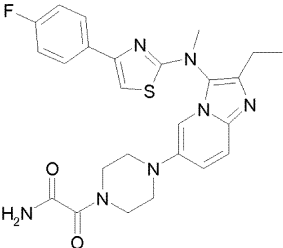
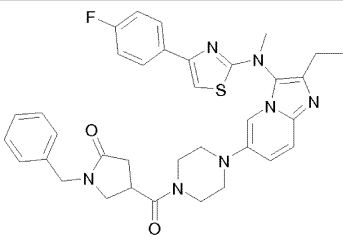
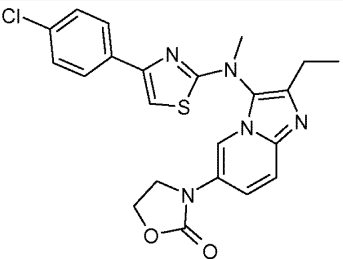
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
195		5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチルオキサゾリジン-2-オン	F8 (Gen-10-c)	548	549 (M+1)
196		(R)-5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン	F8 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
197		(S)-5-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン	F8 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
198		4-((4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン	F8 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
199		N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン	F11 (Gen-10-v)	512	513 (M+1)
200		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオン	F9a (Gen-10-e)	506	507 (M+1)

10

20

30

40

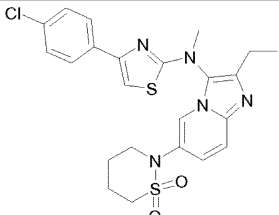
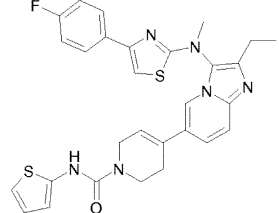
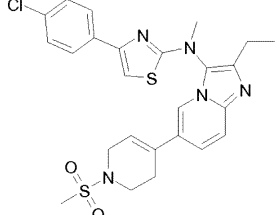
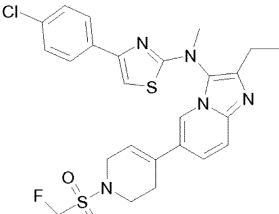
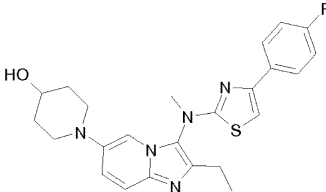
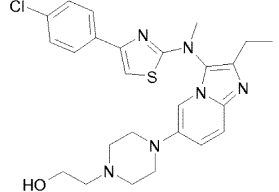
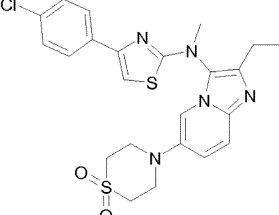
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
201		5-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-オン	F9a (Gen-10-e)	547	548 (M+1)
202		(1-アミノシクロプロピル)(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン	化合物 202参照 (Gen-10-e)	519	520 (M+1)
203		(S)-1-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン	F9a (Gen-10-e)	508	509 (M+1)
204		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソアセトアミド	化合物 204参照 (Gen-10-an)	507	508 (M+1)
205		1-ベンジル-4-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-オン	F9a (Gen-10-e)	637	638 (M+1)
206		3-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)オキサゾリジン-2-オン	F4 (Gen-5-i)	453 (³⁵ Cl), 455 (³⁷ Cl)	454 (³⁵ Cl M+1) 456 (³⁷ Cl M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
207		2-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-[1,2]チアジナ-1,1-ジオキシド	F4 (Gen-5-i)	501 (³⁵ Cl), 503 (³⁷ Cl)	502 (³⁵ Cl M+1), 504 (³⁷ Cl M+1)
208		4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(チオフェン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド	F2 (Gen-5-b)	558	559 (M+1)
209		4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-ak)	527 (³⁵ Cl), 529 (³⁷ Cl)	528 (³⁵ Cl M+1), 530 (³⁷ Cl M+1)
210		4-(4-クロロフェニル)-N-(2-エチル-6-(1-(トリフルオロメチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-ak)	581 (³⁵ Cl), 583 (³⁷ Cl)	582 (³⁵ Cl M+1), 584 (³⁷ Cl M+1)
211		1-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-4-オール	化合物 211参照 (Gen-10-aq)	451	452 (M+1)
212		2-(4-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール	F1b (Gen-5-y)	496	497 (M+1)
213		4-(2-エチル-3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-チオモルホリン-1,1-ジオキシド	F1b (Gen-5-y)	501	502 (M+1)

10

20

30

40

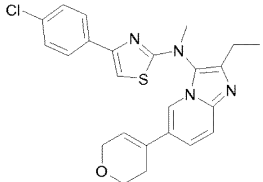
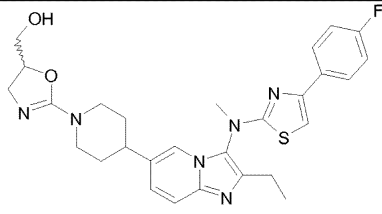
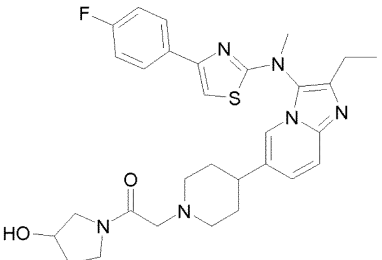
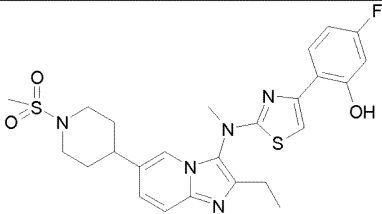
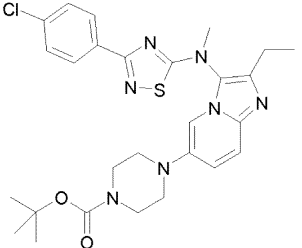
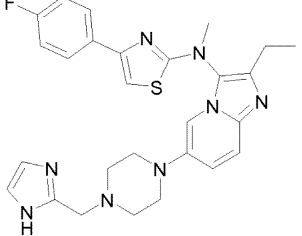
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
214		tert-ブチル 4-(2-エチル-3- ((4-(4- フルオロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)- 5,6-ジヒドロピリジン- 1(2H)-カルボキシレート	F2 (Gen-5-b)	533	534 (M+1)
215		1-(4-(2-エチル-3-((4-(4- フルオロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1- イル)プロパン-1-オン	F9b-F6 (Gen-10- b)	491	492 (M+1)
216 (Gen- 10- c)		N-(2-エチル-6-(ピペリジン- 4-イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-4-(4- フルオロフェニル)-N- メチルチアゾール-2-アミン	E1-F6- F5a (Gen-9-c)	435	436 (M+1)
217		N-(6-(1- ベンジルピペリジン-4-イル)-2- エチルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-4-(4- フルオロフェニル)-N- メチルチアゾール-2-アミン	F10 (Gen-10- c)	525	526 (M+1)
218		N-(2-エチル-6-(1- イソプロピルピペリジン-4- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-4-(4- フルオロフェニル)-N- メチルチアゾール-2-アミン	F10 (Gen-10- c)	477	478 (M+1)
219		tert-ブチル 4-(2-エチル-3- ((4-(4- フルオロフェニル)チアゾール-2- イル)(メチル)アミノ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-6- イル)ピペリジン-1- カルボキシレート	F2-F6 (Gen-5-c)	535	536 (M+1)
220		N-(6-(3,6-ジヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-2- エチルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-4-(4- フルオロフェニル)-N- メチルチアゾール-2-アミン	F2 (Gen-5-b)	434	435 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
221		4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F2 (Gen-5-i)	450 (³⁵ Cl), 452 (³⁷ Cl)	451 (³⁵ Cl M+1), 453 (³⁷ Cl M+1)
222		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-5-イル)メタノール	化合物 222参照 (Gen-10-c)	534	535 (M+1)
223		2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン	F8 (Gen-10-c)	562	563 (M+1)
224		2-(2-((2-エチル-6-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)チアゾール-4-イル)-5-フルオロフェノール	E1 (Gen-9-b)	529	530 (M+1)
225		tert-ブチル 4-(3-((3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	F1b (Gen-5-w)	553 (³⁵ Cl), 555 (³⁷ Cl)	554 (³⁵ Cl M+1), 556 (³⁷ Cl M+1)
226		N-(6-(4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F10 (Gen-10-e)	516	517 (M+1)

10

20

30

40

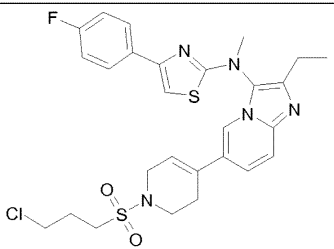
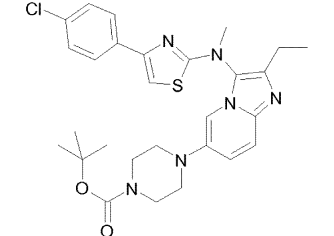
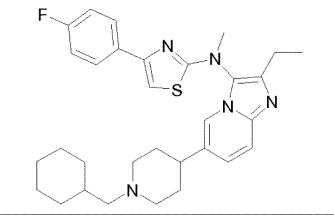
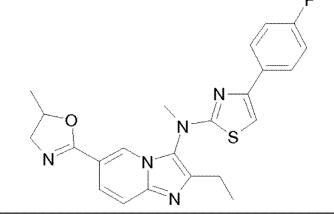
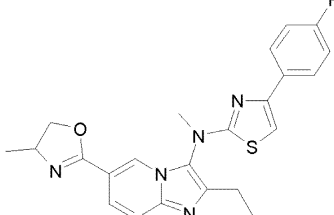
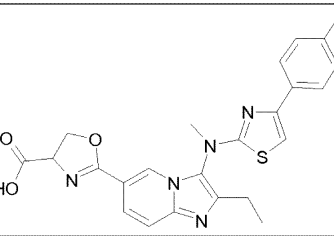
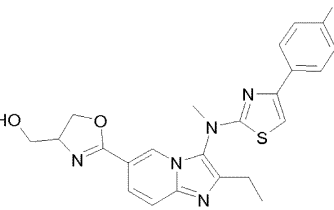
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
227		シクロプロピル(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン	化合物 227参照 (Gen-10-e)	504	505 (M+1)
228		エチル 2-(4-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソアセテート	F9b (Gen-10-e)	536	537 (M+1)
229		[6-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-メチル-アミン	化合物 229参照 (Gen-10-ao)	471	472 (M+1)
230		tert-ブチル 4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート	F2 (Gen-5-i)	549 (³⁵ Cl), 551 (³⁷ Cl)	550 (³⁵ Cl M+1), 552 (³⁷ Cl M+1)
231 (Gen-10-g)		4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F2 (Gen-5-i)	466 (³⁵ Cl), 468 (³⁷ Cl)	N.M.
232		N-(6-(4,4-ジフルオロビペリジン-1-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F1b (Gen-5-c)	471	472

10

20

30

40

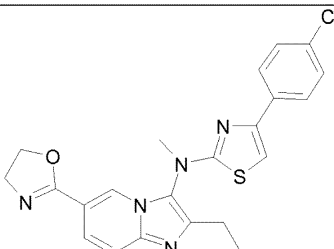
化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
233		N-(6-(1-(3-クロロプロピルスルホニル)-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1-メチルチアゾール-2-アミン	F11 (Gen-10-b)	573 (³⁵ Cl), 575 (³⁷ Cl)	574 (³⁵ Cl M+1), 576 (³⁷ Cl M+1)
234		tert-ブチル 4-(3-((4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	F1b (Gen-5-y)	552 (³⁵ Cl), 554 (³⁷ Cl)	553 (³⁵ Cl M+1), 555 (³⁷ Cl M+1)
235		N-(6-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F10 (Gen-10-c)	531	532 (M+1)
236		N-(2-エチル-6-(5-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	435	436 (M+1)
237		N-(2-エチル-6-(4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	435	436 (M+1)
238		2-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	465	466 (M+1)
239		(2-(2-エチル-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-イル)メタノール	F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)	451	452 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	名前	方法(中間体)	MW	MS Ms'd
240		4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-メチルチアゾール-2-アミン	F13-F9a-F19 (Gen-5-ag)	437 (³⁵ Cl), 439 (³⁷ Cl)	438 (³⁵ Cl M+1), 440 (³⁷ Cl M+1)

10

表IV. 本発明の化合物のNMRデータ

【表5】

化合物	NMRデータ(δ)
1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.23 - 8.13 (2 H, m), 7.24 - 7.14 (2 H, m), 7.00 (2 H, d), 3.62 (3 H, s), 3.09 (8 H, bs), 2.77 (2 H, q), 2.62 (3 H, s), 1.35 (3 H, t)
2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.20 - 8.12 (2 H, m), 7.22 - 7.13 (2 H, m), 6.99 (2 H, s), 4.68 (1 H, m), 4.43 (1 H, dd), 4.26 (1 H, dd), 4.14 - 4.05 (1 H, m), 3.88 (1 H, dd), 3.61 (3 H, s), 3.58 - 3.52 (1 H, m), 3.14 - 3.02 (6 H, m), 2.74 (2 H, q), 2.70 - 2.62 (4 H, m), 2.59 (3 H, s), 1.33 (3 H, t)
3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.22 - 8.08 (2 H, m), 7.17 (2 H, t), 6.99 (2 H, s), 4.24 - 4.03 (2 H, m), 3.94 (2 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.09 (6 H, bs.), 2.82 - 2.64 (6 H, m), 2.60 (3 H, s), 1.53 (3 H, s), 1.33 (3 H, t)
4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.21 - 8.12 (2 H, m), 7.17 (2 H, t), 6.99 (2 H, s), 4.58 - 4.45 (1 H, m), 3.71 - 3.48 (7 H, m), 3.23 - 3.15 (2 H, m), 3.09 (4 H, bs), 2.78 - 2.69 (6 H, m), 2.60 (3 H, s), 2.07 - 2.00 (1 H, m), 2.00 - 1.90 (1 H, m), 1.33 (3 H, t)
5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.21 - 8.12 (2 H, m), 7.24 - 7.12 (2 H, m), 6.99 (2 H, s), 4.57 - 4.46 (1 H, m), 3.70 - 3.53 (7 H, m), 3.28 - 3.04 (6 H, m), 2.83 - 2.67 (6 H, m), 2.62 (3 H, s), 2.10 - 2.00 (1 H, m), 1.99 - 1.89 (1 H, m), 1.34 (3 H, t)
6	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.25 - 7.99 (2 H, m), 7.33 - 7.06 (4 H, m), 4.62 - 4.49 (2 H, m), 4.19 (1 H, dd), 4.15 - 4.08 (1 H, m), 3.75 (1 H, dd), 3.64 (3 H, s), 3.21 - 3.02 (4 H, m), 2.88 (2 H, s), 2.79 - 2.66 (4 H, m), 2.55 (3 H, s), 1.32 (3 H, t), 1.14 (6 H, s)
7	¹ H NMR (300 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.95 - 7.84 (2 H, m), 7.22 - 7.16 (2 H, m), 7.11 (2 H, t), 6.94 (1 H, s), 4.61 - 4.51 (1 H, m), 4.50 - 4.41 (1 H, m), 4.20 (1 H, dd), 4.04 (1 H, dd), 3.75 (1 H, dd), 3.60 (3 H, s), 3.17 - 3.01 (6 H, m), 2.72 (2 H, q), 2.65 (4 H, bt), 2.55 (3 H, s), 1.31 (3 H, t)
8	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.89 (2 H, dd), 7.19 (2 H, d), 7.11 (2 H, t), 6.93 (1 H, s), 4.46 - 4.35 (1 H, m), 3.69 - 3.43 (7 H, m), 3.27 - 3.18 (2 H, m), 3.17 - 3.03 (4 H, m), 2.76 - 2.65 (6 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.10 - 1.83 (2 H, m), 1.31 (3 H, t)

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
9	¹ H NMR (300 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.97 - 7.89 (2 H, m), 7.20 (2 H, bs), 7.13 (2 H, t), 6.95 (1 H, s), 4.48 - 4.39 (1 H, m), 3.71 - 3.42 (7 H, m), 3.25 (2 H, d), 3.17 - 3.04 (4 H, m), 2.76 - 2.65 (6 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.11 - 1.88 (2 H, m), 1.31 (3 H, t)
10	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.27 - 8.04 (2 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.33 - 7.16 (3 H, m), 4.61 - 4.54 (1 H, m), 4.50 (1 H, dd), 4.25 - 4.18 (1 H, m), 4.06 (1 H, dd), 3.77 (1 H, dd), 3.67 (3 H, s), 3.08 (2 H, d), 3.05 - 2.96 (2 H, m), 2.76 (2 H, qd), 2.59 (4 H, bs), 2.27 - 2.16 (2 H, m), 1.88 - 1.78 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)
11	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.21 - 8.18 (2 H, m), 7.96 (1 H, s), 7.52 (1 H, s), 7.30 (2 H, t), 6.31 (1 H, bs), 4.37 - 4.28 (1 H, m), 4.14 - 4.05 (1 H, m), 4.01 - 3.99 (2 H, m), 3.57 - 3.50 (2 H, m), 2.94 (3 H, s), 2.86 - 2.76 (2 H, m), 2.68 (5 H, bs), 1.43 (3 H, t), 1.38 (3 H, t)
12	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.21 - 8.13 (2 H, m), 7.22 - 7.15 (2 H, m), 6.97 - 6.89 (2 H, m), 4.74 - 4.65 (1 H, m), 4.48 - 4.40 (1 H, m), 4.33 - 4.24 (1 H, m), 4.14 - 4.07 (1 H, m), 3.90 (1 H, dd), 3.63 (3 H, bs), 3.17 - 3.05 (6 H, m), 2.79 - 2.66 (6 H, m), 1.36 (3 H, t)
13	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.22 - 8.11 (2 H, m), 7.25 - 7.13 (2 H, m), 7.02 - 6.86 (2 H, m), 3.63 (3 H, s), 3.13 (6 H, bs), 2.85 (3 H, d), 2.81 - 2.68 (6 H, m), 1.36 (3 H, t)
14	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.89 - 7.83 (2 H, m), 7.09 (2 H, t), 7.00 (1 H, s), 6.86 (1 H, dd), 6.69 (1 H, s), 4.68 (1 H, bs), 4.47 - 4.40 (1 H, m), 4.57 - 4.25 (1 H, m), 4.08 (1 H, dd), 3.89 (1 H, dd), 3.60 (3 H, s), 3.11 - 3.02 (6 H, m), 2.74 (2 H, q), 2.68 - 2.62 (4 H, m), 1.33 (3 H, t)
15	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.89 - 7.83 (2 H, m), 7.09 (2 H, t), 7.00 (1 H, s), 6.87 (1 H, d), 6.69 (1 H, s), 4.58 - 4.48 (1 H, m), 3.71 - 3.51 (7 H, m), 3.23 - 3.14 (2 H, m), 3.00 - 3.12 (4 H, m), 2.78 - 2.64 (6 H, m), 2.12 - 1.89 (2 H, m), 1.33 (3 H, t)
16	¹ H NMR (300 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.97 - 7.82 (2 H, m), 7.28 - 7.17 (2 H, m), 7.11 (2 H, t), 6.98 (1 H, s), 4.47 - 4.33 (1 H, m), 3.73 - 3.40 (7 H, m), 3.24 (2 H, d), 3.18 - 3.02 (4 H, m), 2.77 - 2.61 (6 H, m), 2.14 - 1.84 (2 H, m), 1.31 (3 H, t)
17	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.84 - 7.79 (2 H, m), 7.52 (1 H, s), 7.34 (1 H, s), 7.04 (2 H, t), 6.62 (1 H, s), 4.65 - 4.58 (1 H, m), 4.41 - 4.36 (1 H, m), 4.24 - 4.18 (1 H, m), 4.05 - 4.01 (1 H, m), 3.86 - 3.81 (1 H, m), 3.55 (3 H, s), 3.01 - 2.93 (4 H, m), 2.71 - 2.54 (3 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.25 - 2.13 (2 H, m), 2.04 - 1.57 (4 H, m), 1.28 (3 H, t)
18	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.18 - 8.14 (2 H, m), 7.26 - 7.16 (4 H, m), 4.70 - 4.68 (1 H, m), 4.47 - 4.43 (1 H, m), 4.30 - 4.26 (1 H, m), 4.12 - 4.08 (1 H, m), 3.91 - 3.87 (1 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.14 - 3.06 (6 H, m), 2.73 - 2.68 (6 H, m), 1.34 (3 H, t)
19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.02 - 7.95 (2 H, m), 7.68 (1 H, d), 7.49 (1 H, d), 7.32 - 7.23 (3 H, m), 4.50 - 4.32 (2 H, m), 4.09 - 4.01 (1 H, m), 3.98 - 3.90 (1 H, m), 3.67 - 3.52 (4 H, m), 3.10 - 2.90 (6 H, m), 2.68 - 2.42 (6 H, m), 1.23 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.17 (1 H, s), 7.87 - 7.83 (2 H, m), 7.37 (1 H, d), 7.10 (2 H, t), 6.69 (1 H, s), 4.55 - 4.50 (1 H, m), 3.69 - 3.51 (7 H, m), 3.47 - 3.12 (2 H, m), 3.06 (4 H, bs), 2.80 - 2.68 (6 H, m), 1.99 - 2.07 (2 H, m), 1.31 (3 H, t)
21	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 - 7.84 (2 H, m), 7.36 - 7.23 (2 H, m), 7.10 (2 H, t), 6.89 (1 H, s), 4.55 - 4.50 (1 H, m), 3.69 - 3.52 (7 H, m), 3.22 - 3.18 (2 H, m), 3.05 (4 H, bs), 2.75 - 2.67 (6 H, m), 2.10 - 1.96 (2 H, m), 1.31 (3 H, t)
22	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.19 - 8.11 (2 H, m), 7.51 - 7.36 (3 H, m), 7.24 (2 H, t), 3.65 (3 H, s), 3.20 - 3.14 (4 H, m), 3.05 (2 H, s), 2.75 (3 H, s), 2.74 - 2.64 (6 H, m), 1.32 (3 H, t)
23	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.92 - 7.88 (2 H, m), 7.48 - 7.45 (1 H, m), 7.40 - 7.37 (2 H, m), 7.14 - 7.09 (2 H, m), 6.95 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.55 (4 H, t), 3.09 - 2.96 (4 H, m), 2.69 (2 H, q), 1.45 (9 H, s), 1.31 (3 H, t)
24	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.94 - 7.84 (2 H, m), 7.44 (1 H, d), 7.40 - 7.29 (2 H, m), 7.11 (2 H, m), 6.94 (1 H, s), 4.58 - 4.51 (1 H, m), 4.50 - 4.42 (1 H, m), 4.23 - 4.16 (1 H, m), 4.04 (1 H, dd), 3.75 (1 H, dd), 3.60 (3 H, s), 3.19 - 3.00 (6 H, m), 2.73 - 2.61 (6 H, m), 1.30 (3 H, t)
25	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.94 - 7.82 (2 H, m), 7.59 - 7.53 (1 H, m), 7.24 - 7.04 (4 H, m), 6.70 (1 H, s), 4.60 - 4.50 (1 H, m), 3.74 - 3.56 (7 H, m), 3.23 (2 H, d), 3.12 (4 H, bs), 2.76 (6 H, m), 2.11 - 1.92 (2 H, m), 1.37 (3 H, t)
26	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.96 - 7.77 (2 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.19 - 7.04 (4 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.57 - 4.45 (1 H, m), 3.78 - 3.52 (7 H, m), 3.19 (2 H, d), 3.14 - 3.00 (4 H, m), 2.79 - 2.63 (6 H, m), 2.07 - 1.98 (1 H, m), 1.98 - 1.89 (1 H, m), 1.32 (3 H, t)
27	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.49 (1 H, d), 7.22 - 7.04 (4 H, m), 6.67 (1 H, s), 5.89 - 5.75 (1 H, m)NH, 4.53 - 4.40 (1 H, m), 3.86 - 3.68 (1 H, m), 3.67 - 3.51 (5 H, m), 3.47 - 3.35 (1 H, m), 3.23 - 3.13 (2 H, m), 3.07 (4 H, bs), 2.78 - 2.65 (6 H, m), 2.34 - 2.10 (1 H, m), 2.00 - 1.95 (3 H, m), 1.93 - 1.77 (1 H, m), 1.33 (3 H, t)
28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.90 (2 H, dd), 7.45 (1 H, d), 7.40 - 7.29 (2 H, m), 7.12 (2 H, t), 6.95 (1 H, d), 5.44 - 5.36 (0.5 H, m), 5.31 - 5.22 (0.5 H, m), 4.66 - 4.51 (1 H, m), 4.42 - 4.22 (2 H, m), 4.10 - 3.96 (1 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.20 - 3.03 (6 H, m), 2.77 - 2.61 (6 H, m), 1.31 (3 H, t)
30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.97 - 7.84 (2 H, m), 7.44 (1 H, d), 7.39 - 7.30 (2 H, m), 7.15 - 7.07 (2 H, m), 6.93 (1 H, s), 4.27 (2 H, t), 4.00 (2 H, s), 3.60 (3 H, s), 3.16 - 3.03 (6 H, m), 2.74 - 2.60 (6 H, m), 2.28 (2 H, q), 1.30 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
31	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.01 - 7.80 (2 H, m), 7.44 (1 H, d), 7.39 - 7.30 (2 H, m), 7.14 - 7.07 (2 H, m), 6.96 - 6.91 (1 H, m), 3.60 (3 H, s), 3.52 (2 H, t), 3.41 (2 H, t), 3.23 (2 H, bs), 3.17 - 3.05 (4 H, m), 2.74 - 2.67 (6 H, m), 1.95 (2 H, quin), 1.85 (2 H, quin), 1.30 (3 H, t)
32	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.54 (1 H, d), 7.20 - 7.03 (4 H, m), 6.68 (1 H, s), 3.71 - 3.57 (11 H, m), 3.24 (2 H, s), 3.07 (4 H, d), 2.78 - 2.64 (6 H, m), 1.34 (3 H, t)
33	¹ H NMR (300 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.96 - 7.83 (2 H, m), 7.51 - 7.28 (3 H, m), 7.19 - 7.05 (2 H, m), 6.95 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.13 (4 H, d), 3.05 (2 H, s), 2.76 - 2.64 (6 H, m), 1.31 (3 H, t)
34	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.92 - 7.79 (2 H, m), 7.56 (1 H, d), 7.22 - 7.15 (2 H, m), 7.10 (2 H, t), 6.69 (1 H, s), 4.29 (1 H, t), 4.13 - 4.01 (2 H, m), 3.85 - 3.72 (3 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.08 (6 H, s), 2.85 - 2.63 (7 H, m), 1.34 (3 H, t)
35	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.49 (1 H, d), 7.20 - 7.06 (4 H, m), 6.67 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.23 (2 H, s), 3.13 - 3.02 (7 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.77 - 2.66 (6 H, m), 1.33 (3 H, t)
36	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.50 (1 H, d), 7.20 - 7.04 (4 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.19 (2 H, d), 3.61 (3 H, s), 3.27 (2 H, s), 3.10 (4 H, m), 2.79 - 2.68 (6 H, m), 1.33 (3 H, t), 1.28 (3 H, t)
37	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.49 (1 H, d), 7.19 - 7.05 (4 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.18 (2 H, dd), 3.60 (3 H, s), 3.33 (1 H, q), 3.12 - 2.96 (4 H, m), 2.83 - 2.66 (6 H, m), 1.37 - 1.24 (9 H, m)
38	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.90 - 7.85 (2 H, m), 7.45 (1 H, d), 7.35 (1 H, dd), 7.32 (1 H, d), 7.09 (2 H, t), 6.90 (1 H, s), 3.67 (2 H, s), 3.59 (3 H, s), 3.04-2.15 (4 H, m), 2.70 (4 H, bt), 2.67 (2 H, q), 1.29 (3 H, t)
39	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.89 - 7.84 (2 H, m), 7.44 (1 H, d), 7.36 (1 H, dd), 7.31 (1 H, d), 7.13 - 7.09 (2 H, m), 6.91 (1 H, s), 3.97 (2 H, s), 2.85 (1 H, sept), 3.59 (3 H, s), 3.33 - 3.29 (4 H, m), 3.14 - 3.03 (4 H, m), 2.70 - 2.65 (6 H, m), 1.29 (3 H, t)
40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.92 - 7.85 (3 H, m), 7.44 (1 H, dd), 7.38 - 7.29 (2 H, m), 7.15 (1 H, d), 7.11 (2 H, t), 6.93 (1 H, s), 3.77 (2 H, s), 3.59 (3 H, s), 3.16 - 3.02 (4 H, m), 2.73 - 2.63 (6 H, m), 1.30 (3 H, t)
41	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.70 (1 H, bs), 7.86 - 7.81 (2 H, m), 7.67 (1 H, d), 7.23 (1 H, dd), 7.17 (1 H, d), 7.11 - 7.06 (2 H, m), 6.69 (1 H, s), 3.83 (2 H, s), 3.59 (3 H, s), 3.15 - 3.04 (4 H, m), 2.79 - 2.71 (6 H, m), 1.35 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
42	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.93 - 7.86 (2 H, m), 7.45 (1 H, dd), 7.41 - 7.35 (2 H, m), 7.11 (2 H, t), 6.95 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.25 - 3.13 (6 H, m), 2.96 - 2.89 (4 H, m), 2.70 (2 H, q), 1.31 (3 H, t)
43	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.89 (2 H, dd), 7.50 - 7.34 (3 H, m), 7.16 - 7.05 (2 H, m), 6.94 (1 H, s), 4.17 - 4.10 (2 H, m), 3.74 - 3.67 (2 H, m), 3.68 - 3.57 (7 H, m), 3.14 - 2.98 (4 H, m), 2.69 (2 H, q), 1.30 (3 H, t)
44	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm (2 conformers) 7.86 (2 H, dd), 7.57 - 7.47 (1 H, m), 7.19 (1 H, s), 7.16 - 7.02 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.67 (0.5 H, dd), 4.54 (0.5 H, d), 3.77 (3 H, bs), 3.70 - 3.33 (6 H, m), 3.18 - 2.89 (4 H, m), 2.72 (2 H, q), 2.28 - 1.93 (2 H, m), 1.92 - 1.77 (2 H, m), 1.49 - 1.29 (12 H, m)
45	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.84 (2 H, dd), 7.51 (1 H, d), 7.19 (1 H, s), 7.15 - 7.02 (3 H, m), 6.66 (1 H, s), 3.88 - 3.62 (4 H, m), 3.59 (3 H, s), 3.51 (3 H, bs), 3.32 (1 H, bs), 3.18 (1 H, bs), 3.02 (4 H, bs), 2.71 (2 H, q), 2.39 - 2.53 (0.5 H, m), 2.18 - 2.33 (0.5 H, m), 2.14 - 1.94 (1 H, m), 1.43 (9 H, s), 1.32 (3 H, t)
46	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.08 (1 H, dd), 7.92 - 7.85 (3 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.21 (1 H, s), 7.15 (2 H, t), 4.81 - 4.76 (1 H, m), 3.91 - 3.75 (4 H, m), 3.72 (3 H, s), 3.50 - 3.29 (6 H, m), 2.94 (2 H, q), 2.64 - 2.53 (1 H, m), 2.21 - 1.93 (3 H, m), 1.44 (3H, t)
47	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.09 - 8.05 (1 H, m), 7.94 - 7.85 (3 H, m), 7.75 (1 H, sb), 7.21 (1 H, s), 7.15 (2 H, t), 3.86 - 3.52 (9 H, m), 3.49 - 3.26 (7 H, m), 2.94 (2 H, q), 2.48 - 2.28 (1 H, m), 2.18 - 2.07 (1 H, m), 1.44 (3 H, t)
48	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.90 - 7.86 (2 H, m), 7.73 - 7.66 (1 H, m), 7.25 - 7.25 (2 H, m), 7.16 - 7.11 (2 H, m), 6.73 (1 H, s), 3.88 - 3.76 (2 H, m), 3.76 - 3.61 (6 H, m), 3.60 - 3.18 (4 H, m), 3.16 - 3.02 (4 H, m), 2.80 (2 H, q), 2.50 - 2.40 (1 H, m), 2.20 - 2.04 (4 H, m), 1.39 (3H, t)
49	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.90 - 7.82 (2 H, m), 7.59 (1 H, d), 7.22 (1 H, d), 7.16 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.69 (1 H, s), 3.83 - 3.75 (2 H, m), 3.71 - 3.65 (2 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.60 - 3.55 (2 H, m), 3.55 - 3.46 (1 H, m), 3.38 - 3.29 (2 H, m), 3.11 - 3.00 (4 H, m), 2.91 (3 H, s), 2.75 (2 H, q), 2.29 - 2.09 (2 H, m), 1.35 (3 H, t)
50	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.88 (2 H, dd), 7.47 (1 H, dd), 7.42 - 7.34 (2 H, m), 7.11 (2 H, t), 6.93 (1 H, s), 4.23 (2 H, s), 3.73 (2 H, bt), 3.60 (3 H, s), 3.54 (2 H, bt), 3.14 - 2.99 (4 H, m), 2.69 (2 H, q), 1.30 (3 H, t)
51	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.88 (2 H, dd), 7.50 - 7.44 (1 H, m), 7.42 - 7.32 (2 H, m), 7.10 (2 H, t), 6.92 (1 H, s), 3.71 (2 H, s), 3.65 (2 H, t), 3.60 (3 H, s), 3.12 - 2.96 (4 H, m), 2.68 (2 H, q), 2.40 (2 H, q), 1.29 (3 H, t), 1.10 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
52	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.86 - 7.82 (2 H, m), 7.51 (1 H, d), 7.18 (1 H, d), 7.13 - 7.05 (3 H, m), 6.66 (1 H, s), 3.76 (2 H, t), 3.67 (2 H, t), 3.62 (2 H, t), 3.58 (3 H, s), 3.04 - 2.95 (4 H, m), 2.70 (2 H, q), 2.50 (2 H, t), 1.90 (2 H, quint), 1.31 (3 H, t)
53	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.92 - 7.82 (2 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.20 (1 H, d), 7.15 - 7.04 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 3.77 (2 H, t), 3.67 - 3.58 (5 H, m), 3.06 - 2.94 (4 H, m), 2.73 (2 H, q), 2.40 (2 H, t), 2.33 (2 H, t), 2.22 (6 H, s), 1.82 (2 H, quin), 1.33 (3 H, t)
54	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.63 (1 H, d), 7.25 (1 H, s), 7.18 (1 H, bd), 7.09 (2 H, t), 6.70 (1 H, s), 3.62 (3 H, s), 3.44 - 3.34 (4 H, m), 3.21 - 3.10 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 2.76 (2 H, q), 1.35 (3 H, t)
55	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 7.91 - 7.87 (2 H, m), 7.47 (1 H, d), 7.40 - 7.36 (2 H, m), 7.14 - 7.08 (2 H, m), 6.94 (1 H, s), 3.69 (2 H, t), 3.60 (3 H, s), 3.42 (4 H, bt), 3.21 - 3.11 (6 H, m), 2.69 (2 H, q), 2.26 - 2.19 (2 H, m), 1.30 (3 H, t)
56	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.91 - 7.83 (2 H, m), 7.53 (1 H, d), 7.23 (1 H, d), 7.14 - 7.06 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 3.62 (3 H, s), 3.46 (4 H, t), 3.16 - 3.05 (6 H, m), 2.74 (2 H, d), 2.70 - 2.57 (2 H, m), 2.37 (6 H, bs), 2.19 - 2.08 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
57	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.52 (1 H, d), 7.23 (1 H, d), 7.15 - 7.06 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.45 (4 H, bt), 3.17 - 3.03 (6 H, m), 2.73 (2 H, q), 2.69 - 2.53 (6 H, m), 2.12 - 2.00 (2 H, m), 1.82 (4 H, bs), 1.34 (3 H, t)
58	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 7.88 (2 H, dd), 7.47 (1 H, dd), 7.42 - 7.31 (2 H, m), 7.10 (2 H, t), 6.92 (1 H, s), 3.64 (2 H, t), 3.60 (3 H, s), 3.40 (4 H, bt), 3.22 - 3.06 (6 H, m), 2.69 (2 H, q), 2.03 - 1.90 (2 H, m), 1.30 (3 H, t)
59	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 7.90 (2 H, dd), 7.48 (1 H, dd), 7.44 - 7.34 (2 H, m), 7.12 (2 H, t), 6.95 (1 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.48 (4 H, bt), 3.23 - 3.08 (4 H, m), 2.70 (2 H, q), 1.31 (3 H, t)
60	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.95 (1 H, d), 7.81 - 7.78 (2 H, m), 7.28 (1 H, d), 7.21 - 7.22 (1 H, m), 7.09 - 7.04 (2 H, m), 6.71 (1 H, s), 4.01 (2 H, s), 3.58 (7 H, s), 3.58 (4 H, m), 2.77 (2 H, q), 1.32 (3 H, t)
61	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.88 - 7.85 (2 H, m), 7.62 (1 H, d), 7.23 (1 H, d), 7.17 - 7.07 (3 H, m), 6.70 (1 H, s), 6.51 (1 H, bs)NH, 5.68 (1 H, bs)NH, 2.90 (2 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.56 - 3.51 (4 H, m), 3.18 - 3.06 (4 H, m), 2.75 (2 H, q), 1.34 (3 H, t)
62	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 8.27 (1 H, d), 7.91 - 7.81 (2 H, m), 7.59 (1 H, dd), 7.39 (1 H, dd), 7.09 (2 H, t), 6.92 (1 H, s), 4.18 (2 H, bs), 3.81 - 3.67 (4 H, m), 3.60 (3 H, s), 2.73 (2 H, q), 1.47 (9 H, s), 1.32 (3 H, t)
63	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 8.29 (1 H, dd), 7.84 (2 H, d), 7.60 (1 H, dd), 7.45 - 7.33 (3 H, m), 7.03 (1 H, s), 4.19 (2 H, s), 3.83 - 3.70 (4 H, m), 3.61 (3 H, s), 2.74 (2 H, q), 1.48 (9 H, s), 1.33 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
64	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.89 - 7.86 (3 H, m), 7.66 (2 H, d), 7.25 - 7.22 (1 H, m), 7.14 - 7.10 (2 H, m), 4.27 - 4.21 (2 H, m), 3.82 - 3.66 (2 H, m), 3.64 (3 H, s), 3.54 (2 H, s), 3.39 (2 H, s), 3.07 - 3.04 (2 H, m), 2.79 (2 H, q), 1.37 (3 H, t), 1.32 (3 H, t)
65	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.36 (1 H, dd), 7.94 (2 H, dd), 7.67 (1 H, dd), 7.46 (1 H, dd), 7.16 (2 H, t), 7.05 - 6.90 (1 H, m), 4.11 (2 H, s), 3.89 (2 H, dd), 3.75 - 3.61 (5 H, m), 3.03 (3 H, s), 2.81 (2 H, q), 1.39 (3 H, t)
66	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.73 (1 H, s), 7.61 (1 H, d), 7.37 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.69 (1 H, s), 6.10 (1 H, bs), 3.97 (2 H, bs), 3.63 (3 H, s), 3.57 - 3.45 (2 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.77 (2 H, q), 2.61 (2 H, bs), 1.36 (3 H, t)
67	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.95 (1 H, s), 7.91 - 7.86 (2 H, m), 7.61 (1 H, dd), 7.54 (1 H, dd), 7.14 - 7.08 (2 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.24 - 6.22 (1 H, m), 4.83 (2 H, s), 4.13 - 4.09 (2 H, m), 3.66 (2 H, td), 3.63 (3 H, s), 2.73 (2 H, q), 2.66 - 2.53 (2 H, m), 1.32 (3 H, t)
68	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.82 (2 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.62 (1 H, s), 7.47 (1 H, d), 7.38 (2 H, d), 6.77 (1 H, s), 6.22 (1 H, bs), 4.55 - 4.31 (4 H, m), 3.63 (3 H, s), 2.90 (3 H, s), 2.79 (2 H, q), 1.37 (3 H, t)
69	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.81 (2 H, d), 7.77 - 7.72 (2 H, m), 7.45 - 7.34 (3 H, m), 6.79 (1 H, s), 6.30 - 6.20 (1 H, m), 4.12 - 4.04 (2 H, m), 3.64 (3 H, s), 3.50 - 3.36 (2 H, m), 2.87 (3 H, s), 2.80 (2 H, q), 2.53 - 2.45 (2 H, m), 1.39 (3 H, t)
70	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.84 - 7.77 (2 H, m), 7.73 (1 H, bs), 7.58 (1 H, dd), 7.43 (2 H, d), 7.34 (1 H, dd), 6.70 (1 H, s), 6.16 - 6.05 (1 H, m), 3.96 (2 H, bd), 3.63 (3 H, s), 3.55 - 3.45 (2 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.76 (2 H, q), 2.64 - 2.55 (2 H, m), 1.39 - 1.32 (12 H, t)
71	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.20 (1 H, bd), 7.87 (1 H, s), 7.78 (1 H, bd), 7.73 (2 H, d), 6.92 (2 H, d), 6.72 (1 H, s), 6.20 (1 H, bs), 3.97 (2 H, bs), 3.83 (3 H, s), 3.64 (3 H, bs), 3.54-3.46 (2 H, m), 2.92 (2 H, q), 2.84 (3 H, s), 2.60 (2 H, bs), 1.46 (3 H, t)
72	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.94 - 7.87 (2 H, m), 7.72 (1 H, bs), 7.59 (1 H, d), 7.37 (1 H, dd), 7.26 (2 H, bd), 6.76 (1 H, s), 6.10 (1 H, m), 3.97 (2 H, bs), 3.63 (3 H, s), 3.55 - 3.44 (2 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.76 (2 H, q), 2.60 (2 H, bs), 1.36 (3 H, t)
73	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.72 (2 H, s), 7.62 - 7.54 (2 H, m), 7.35 (1 H, dd), 7.19 (1 H, q), 6.71 (1 H, s), 6.13 - 6.06 (1 H, m), 3.96 (2 H, d), 3.62 (3 H, s), 3.58 - 3.43 (2 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.75 (2 H, q), 2.61 (2 H, bs), 1.35 (3 H, t)
74	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.93 (1 H, s), 7.91 - 7.82 (2 H, m), 7.63 - 7.48 (2 H, m), 7.09 (2 H, t), 6.93 (1 H, s), 6.21 (1 H, t), 4.13 (2 H, t), 4.00 - 3.93 (2 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.50 (2 H, bt), 3.17 - 3.06 (2 H, m), 2.71 (2 H, q), 2.64 - 2.47 (2 H, m), 2.13 - 2.03 (2 H, m), 1.99 (3 H, s), 1.31 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
75	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.92 (1 H, s), 7.87 (2 H, dd), 7.61 - 7.47 (2 H, m), 7.09 (2 H, t), 6.92 (1 H, s), 6.25 - 6.17 (1 H, m), 3.98 - 3.93 (2 H, m), 3.66 - 3.58 (5 H, m), 3.49 (2 H, t), 3.18 - 3.04 (2 H, m), 2.71 (2 H, q), 2.64 - 2.47 (2 H, m), 2.03 - 1.90 (2 H, m), 1.31 (3 H, t)
76	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.81 (2 H, d), 7.77 (1 H, bs), 7.61 (1 H, d), 7.37 (2 H, d), 7.29 (1 H, d), 6.76 (1 H, s), 5.90 (1 H, t), 3.79 (2 H, bs), 3.63 (3 H, s), 3.26 - 3.20 (2 H, m), 3.15 - 3.07 (2 H, m), 2.77 (2 H, q), 1.35 (3 H, t)
77	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.93 - 7.84 (2 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.67 (1 H, dd), 7.40 (1 H, dd), 7.17 - 7.09 (2 H, m), 6.17 - 6.08 (1 H, m), 3.98 (2 H, bs), 3.46 - 3.59 (5 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.77 (2 H, q), 2.58 - 2.68 (2 H, m), 1.36 (3 H, t)
78	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.04 (1 H, d), 7.96 - 7.92 (2 H, m), 7.65 - 7.61 (1 H, m), 7.57 - 7.54 (1 H, m), 7.10 (2 H, t), 7.03 (1 H, s), 4.37 - 4.33 (1 H, m), 4.19 - 4.16 (1 H, m), 3.75 - 3.61 (4 H, m), 2.91 - 2.78 (3 H, m), 2.73 - 2.60 (2 H, m), 1.91 - 1.66 (2 H, m), 1.52 (9 H, d), 1.39 (3 H, t)
79	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.00 - 7.79 (3 H, m), 7.55 (1 H, d), 7.48 - 7.41 (1 H, m), 7.12 (2 H, t), 6.95 (1 H, d), 3.96 - 3.87 (1 H, m), 3.85 - 3.72 (2 H, m), 3.63 (3 H, d), 2.87 (3 H, s), 2.85 - 2.77 (1 H, m), 2.73 (2 H, q), 2.63 - 2.52 (2 H, m), 1.97 - 1.89 (2 H, m), 1.32 (3 H, t)
80	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.67 - 7.53 (2 H, m), 7.21 - 7.05 (3 H, m), 6.69 (1 H, s), 3.95 (2 H, d), 3.63 (3 H, s), 2.82 - 2.70 (7 H, m), 2.68 - 2.55 (1 H, m), 2.04 - 1.74 (4 H, m), 1.35 (3 H, t)
81	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.80 (2 H, d), 7.63 (1 H, bs), 7.58 (1 H, d), 7.43 (2 H, d), 7.15 (1 H, dd), 6.70 (1 H, s), 3.99 - 3.90 (2 H, m), 3.62 (3 H, s), 2.81 (3 H, s), 2.79 - 2.69 (4 H, m), 2.66 - 2.55 (1 H, m), 1.96 (2 H, d), 1.90 - 1.75 (2 H, m), 1.35 (9 H, s), 1.26 (3 H, t)
82	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.82 (2 H, d), 7.70 - 7.52 (2 H, m), 7.16 (1 H, dd), 6.95 (2 H, d), 6.62 (1 H, s), 3.94 (2 H, d), 3.86 (3 H, s), 3.63 (3 H, s), 2.84 - 2.69 (7 H, m), 2.68 - 2.58 (1 H, m), 2.02 - 1.92 (2 H, m), 1.92 - 1.74 (2 H, m), 1.35 (3 H, t)
83	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.73 (1 H, ddd), 7.63 - 7.53 (3 H, m), 7.24 - 7.11 (2 H, m), 6.70 (1 H, s), 3.95 (2 H, d), 3.62 (3 H, s), 2.81 (3 H, s), 2.79 - 2.69 (4 H, m), 2.68 - 2.56 (1 H, m), 2.01 - 1.92 (2 H, m), 1.82 (2 H, qd), 1.35 (3 H, t)
84	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.00 (2 H, d), 7.71 - 7.56 (4 H, m), 7.17 (1 H, dd), 6.88 (1 H, s), 3.95 (2 H, d), 3.64 (3 H, s), 2.81 (3 H, s), 2.80 - 2.71 (4 H, m), 2.68 - 2.57 (1 H, m), 1.97 (2 H, d), 1.85 (2 H, qd), 1.36 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
85	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ ppm 7.91 (2 H, d), 7.62 (1 H, s), 7.59 (1 H, d), 7.26 (2 H, d), 7.16 (1 H, dd), 6.75 (1 H, s), 3.95 (2 H, d), 3.63 (3 H, s), 2.81 (3 H, s), 2.79 - 2.70 (4 H, m), 2.68 - 2.57 (1 H, m), 2.01 - 1.92 (2 H, m), 1.90 - 1.74 (2 H, m), 1.35 (3 H, t)
86	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.95 - 7.83 (3 H, m), 7.52 (1 H, dd), 7.39 (1 H, dd), 7.19 - 7.04 (2 H, m), 6.94 (1 H, s), 3.85 (2 H, bd), 3.70 (2 H, t), 3.62 (3 H, s), 3.23 - 3.14 (2 H, m), 2.93 (2 H, bt), 2.83 - 2.66 (3 H, m), 2.27 - 2.14 (2 H, m), 1.90 (2 H, bd), 1.77 (2 H, qd), 1.32 (3 H, t)
87	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.91 - 7.82 (2 H, m), 7.61 (1 H, s), 7.57 (1 H, d), 7.19 - 7.06 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 3.94 (2 H, d), 3.62 (3 H, s), 3.05 - 2.96 (2 H, m), 2.85 (2 H, t), 2.75 (2 H, q), 2.66 - 2.55 (1 H, m), 2.41 (2 H, t), 2.24 (6 H, s), 2.05 - 1.88 (4 H, m), 1.86 - 1.71 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
88	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.92 - 7.84 (3 H, m), 7.53 (1 H, d), 7.39 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.93 (1 H, s), 3.84 (2 H, d), 3.68 (4 H, t), 3.62 (3 H, s), 3.08 (2 H, t), 2.91 (2 H, t), 2.81 - 2.66 (3 H, m), 2.52 - 2.38 (6 H, m), 2.01 - 1.85 (4 H, m), 1.75 (2 H, q), 1.31 (3 H, t)
89	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.94 - 7.82 (3 H, m), 7.53 (1 H, d), 7.40 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.94 (1 H, s), 3.85 (2 H, d), 3.62 (3 H, s), 3.08 (2 H, t), 2.92 (2 H, t), 2.82 - 2.68 (3 H, m), 2.67 - 2.55 (6 H, m), 2.05 - 1.88 (4 H, m), 1.86 - 1.71 (6 H, m), 1.32 (3 H, t)
90	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.61 (1 H, s), 7.57 (1 H, d), 7.19 - 7.02 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 3.92 (2 H, bd), 3.61 (3 H, s), 3.16 - 3.02 (1 H, m), 3.01 - 2.69 (7 H, m), 2.68 - 2.51 (1 H, m), 2.11 - 1.97 (2 H, m), 1.96 - 1.87 (2 H, m), 1.86 - 1.66 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
91	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.99 - 7.81 (3 H, m), 7.51 (2 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.96 (1 H, s), 3.84 (2 H, d), 3.75 - 3.58 (7 H, m), 3.24 (2 H, t), 2.95 (2 H, t), 2.89 - 2.66 (5 H, m), 2.55 (4 H, bs), 1.92 (2 H, d), 1.85 - 1.67 (2 H, m), 1.32 (3 H, t)
92	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.93 - 7.84 (3 H, m), 7.53 (1 H, dd), 7.40 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.94 (1 H, s), 3.75 (2 H, d), 3.62 (3 H, s), 2.76 - 2.66 (5 H, m), 1.90 (2 H, bd), 1.83 (2 H, qd), 1.32 (3 H, t)
93	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.91 - 7.82 (3 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.38 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.92 (1 H, s), 4.15 (2 H, t), 3.83 (2 H, d), 3.61 (3 H, s), 3.14 - 3.05 (2 H, m), 2.96 - 2.86 (2 H, m), 2.77 - 2.64 (3 H, m), 2.15 - 2.04 (2 H, m), 2.02 (3 H, s), 1.95 - 1.85 (2 H, m), 1.75 (2 H, dd), 1.31 (3 H, t)
94	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.96 - 7.81 (3 H, m), 7.53 (1 H, d), 7.41 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.95 (1 H, s), 3.85 (2 H, d), 3.65 (2 H, t), 3.62 (3 H, s), 3.13 - 3.07 (2 H, m), 2.93 (2 H, bt), 2.82 - 2.68 (3 H, m), 2.03 - 1.87 (4 H, m), 1.85 - 1.70 (2 H, m), 1.32 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
95	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.89 (2 H, dd), 7.63 (1 H, s), 7.59 (1 H, d), 7.18 (1 H, dd), 7.13 (2 H, t), 4.00 - 3.92 (2 H, m), 3.80 (2 H, t), 3.52 (3 H, s), 3.12 - 3.06 (2 H, m), 2.93 - 2.84 (2 H, m), 2.75 (2 H, q), 2.71 - 2.60 (1 H, m), 2.14 - 2.03 (2 H, m), 2.00 - 1.89 (2 H, m), 1.88 - 1.74 (2 H, m), 1.36 (3 H, t)
96	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.05 (1 H, dd), 7.92 (1 H, s), 7.61 (1 H, dd), 7.56 - 7.47 (2 H, m), 7.43 (1 H, dd), 7.27 (1 H, s), 3.84 (2 H, d), 3.64 (3 H, s), 2.91 - 2.68 (8 H, m), 2.00 - 1.93 (2 H, m), 1.89 - 1.76 (2 H, m), 1.33 (3 H, t)
97	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.69 - 7.58 (3 H, m), 7.47 (1 H, dd), 7.38 (1 H, td), 7.20 (1 H, d), 3.97 (2 H, d), 3.53 (3 H, s), 2.89 - 2.61 (8 H, m), 2.24 (3 H, s), 2.07 - 1.94 (2 H, m), 1.93 - 1.77 (2 H, m), 1.38 (3 H, t)
98	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.71 - 7.62 (2 H, m), 7.58 (1 H, d), 7.15 (1 H, dd), 7.01 - 6.91 (2 H, m), 6.48 (1 H, s), 3.97 (2 H, d), 3.58 (3 H, s), 2.83 (3 H, s), 2.81 - 2.72 (4 H, m), 2.72 - 2.61 (1 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.04 - 1.94 (2 H, m), 1.91 - 1.82 (2 H, m), 1.36 (3 H, t)
99	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.08 (1 H, dd), 7.63 (1 H, bs), 7.60 (1 H, d), 7.19 (2 H, ddd), 7.11 (1 H, s), 7.10 - 7.05 (1 H, m), 3.96 (2 H, d), 3.60 (3 H, s), 2.82 (3 H, s), 2.81 - 2.70 (4 H, m), 2.68 - 2.58 (1 H, m), 2.03 - 1.93 (2 H, m), 1.93 - 1.76 (2 H, m), 1.36 (3 H, t)
100	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.29 - 8.18 (1 H, m), 7.66 - 7.56 (2 H, m), 7.16 (1 H, dd), 7.03 - 6.95 (2 H, m), 6.89 (1 H, ddd), 3.95 (2 H, d), 3.62 (3 H, s), 2.82 (3 H, s), 2.82 - 2.71 (4 H, m), 2.66 - 2.57 (1 H, m), 2.01 - 1.94 (2 H, m), 1.88 - 1.81 (2 H, m), 1.35 (3 H, t)
101	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.71 - 7.61 (3 H, m), 7.57 (1 H, d), 7.18 - 7.05 (3 H, m), 3.96 (2 H, d), 3.54 (3 H, s), 2.88 - 2.71 (7 H, m), 2.69 - 2.56 (1 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.04 - 1.93 (2 H, m), 1.92 - 1.77 (2 H, m), 1.36 (3 H, t)
102	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.62 (1 H, s), 7.59 (1 H, d), 7.15 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.68 (1 H, s), 3.95 (2 H, d), 2.82 (3 H, s), 2.80 - 2.70 (4 H, m), 2.68 - 2.55 (1 H, m), 2.03 - 1.91 (2 H, m), 1.91 - 1.76 (2 H, m), 1.35 (3 H, t)
103	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.89 - 7.76 (3 H, m), 7.66 (1 H, s), 7.28 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 3.95 (2 H, d), 2.83 - 2.71 (7 H, m), 2.69 - 2.60 (1 H, m), 2.00 - 1.93 (2 H, m), 1.90 - 1.76 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
104	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.93 - 7.83 (2 H, m), 7.63 - 7.53 (2 H, m), 7.22 - 7.05 (3 H, m), 3.97 (2 H, bd), 3.67 (3 H, s), 3.60 (3 H, s), 2.83 (3 H, s), 2.82 - 2.72 (4 H, m), 2.70 - 2.59 (1 H, m), 2.04 - 1.93 (2 H, m), 1.92 - 1.78 (2 H, m), 1.37 (3 H, t)
105	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.96 (1 H, s), 7.69 - 7.60 (2 H, m), 7.55 (1 H, d), 7.44 (1 H, dd), 7.23 (2 H, t), 3.85 (2 H, d), 3.59 (3 H, s), 2.91 - 2.81 (5 H, m), 2.80 - 2.68 (3 H, m), 2.00 (3 H, s), 1.99 - 1.92 (2 H, m), 1.91 - 1.77 (2 H, m), 1.33 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
106	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 11.56 (1 H, bs), 8.43 (1 H, d), 7.66 (1 H, d), 7.61 (1 H, s), 7.55 (1 H, dd), 7.22 (1 H, d), 6.84 - 6.73 (2 H, m), 3.96 (2 H, d), 3.63 (3 H, s), 2.87 - 2.71 (7 H, m), 2.71 - 2.54 (1 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.02 - 1.92 (2 H, m), 1.91 - 1.77 (2 H, m), 1.37 (3 H, t)
107	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.61 (2 H, dd), 7.53 (1 H, dd), 7.17 (2 H, td), 7.05 (1 H, td), 6.64 (1 H, s), 4.60 (2 H, d), 3.97 (2 H, d), 3.58 (3 H, s), 2.87 - 2.59 (8 H, m), 2.05 - 1.76 (4 H, m), 1.36 (3 H, t)
108	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.92 - 7.82 (3 H, m), 7.61 (1 H, dd), 7.51 (1 H, d), 7.10 (2 H, t), 6.94 (1 H, s), 6.20 (1 H, bs), 4.18 (2 H, q), 3.62 (3 H, s), 3.39 (2 H, s), 3.36 - 3.32 (2 H, m), 2.86 (2 H, bt), 2.72 (2 H, q), 2.61 - 2.49 (2 H, m), 1.31 (3 H, t), 1.26 (3 H, t)
109	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.88 (2 H, dd), 7.83 (1 H, s), 7.50 (1 H, dd), 7.39 (1 H, dd), 7.14 - 7.07 (2 H, m), 6.93 (1 H, s), 4.17 (2 H, q), 3.61 (3 H, s), 3.24 (2 H, s), 3.07 - 3.00 (2 H, m), 2.71 (2 H, q), 2.66 - 2.54 (1 H, m), 2.38 - 2.22 (2 H, m), 1.87 - 1.74 (4 H, m), 1.31 (3 H, t), 1.26 (3 H, t)
110	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.90 - 7.81 (2 H, m), 7.61 (1 H, bs), 7.55 (1 H, d), 7.20 (1 H, dd), 7.13 - 7.06 (2 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.72 - 4.65 (1 H, m), 4.49 - 4.42 (1 H, m), 4.31 - 4.24 (1 H, m), 4.11 (1 H, dd), 3.90 (1 H, dd), 3.61 (3 H, s), 3.10 - 2.99 (4 H, m), 2.73 (2 H, q), 2.56 - 2.45 (1 H, m), 2.28 - 2.17 (2 H, m), 1.94 - 1.76 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)
111	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.93 - 7.83 (2 H, m), 7.61 (1 H, s), 7.54 (1 H, d), 7.18 (1 H, d), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 4.59 - 4.45 (1 H, m), 3.72 - 3.50 (7 H, m), 3.18 (1 H, d), 3.14 (1 H, s), 3.01 - 3.11 (2 H, m), 2.74 (2 H, q), 2.57 - 2.47 (1 H, m), 2.27 - 2.17 (2 H, m), 1.86 - 1.70 (6 H, m), 1.34 (3 H, t)
112	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.61 (1 H, s), 7.54 (1 H, d), 7.18 (1 H, dt), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 4.59 - 4.48 (1 H, m), 3.72 - 3.50 (7 H, m), 3.21 - 3.13 (2 H, m), 3.13 - 3.01 (2 H, m), 2.75 (2 H, q), 2.56 - 2.44 (1 H, m), 2.28 - 2.18 (2 H, m), 2.09 - 1.93 (2 H, m), 1.82 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)
113	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.61 (1 H, s), 7.55 (1 H, d), 7.18 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.68 (1 H, s), 4.31 (1 H, t), 4.14 - 4.00 (2 H, m), 3.86 - 3.74 (3 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.09 - 2.98 (4 H, m), 2.78 (3 H, m), 2.60 - 2.44 (1 H, m), 2.27 - 2.14 (2 H, m), 1.89 - 1.78 (4 H, m), 1.35 (3 H, t)
114	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.61 (1 H, s), 7.54 (1 H, dd), 7.18 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.19 (2 H, s), 3.12 - 2.99 (5 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.74 (2 H, q), 2.57 - 2.42 (1 H, m), 2.29 - 2.11 (2 H, m), 1.87 - 1.74 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
115	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.91 - 7.83 (2 H, m), 7.61 (1 H, bs), 7.54 (1 H, d), 7.18 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.49 (4 H, q), 3.15 (2 H, s), 3.07 (2 H, bd), 2.75 (2 H, q), 2.55 - 2.44 (1 H, m), 2.28 - 2.17 (2 H, m), 1.94 (2 H, q), 1.89 - 1.77 (6 H, m), 1.34 (3 H, t)
116	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.61 (1 H, s), 7.55 (1 H, d), 7.22 - 7.15 (1 H, m), 7.11 (2 H, t), 6.68 (1 H, s), 3.93 (1 H, d), 3.84 - 3.66 (3 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.22 - 3.08 (3 H, m), 3.08 - 2.94 (2 H, m), 2.75 (2 H, q), 2.57 - 2.44 (1 H, m), 2.34 (1 H, q), 2.31 - 2.12 (3 H, m), 1.89 - 1.76 (4 H, m), 1.35 (3 H, t)
117	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.91 - 7.88 (2 H, m), 7.64 (1 H, bs), 7.57 (1 H, d), 7.23 - 7.20 (1 H, m), 7.13 (2 H, t), 6.70 (1 H, s), 3.73 - 3.61 (7 H, m), 3.57 - 3.40 (2 H, m), 3.31 - 3.08 (4 H, m), 2.78 (2 H, q), 2.57 - 2.34 (2 H, m), 2.29 - 2.17 (2 H, m), 1.91 - 2.04 (1 H, m), 1.90 - 1.80 (4 H, m), 1.72 - 1.62 (1 H, m), 1.37 (3H, t)
118	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.60 (1 H, s), 7.54 (1 H, d), 7.17 (1 H, dd), 7.09 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 4.85 - 4.77 (1 H, m), 4.52 (1 H, t), 4.23 (1 H, dd), 3.61 (3 H, s), 3.00 (2 H, t), 2.78 - 2.67 (4 H, m), 2.53 - 2.43 (1 H, m), 2.36 - 2.19 (2 H, m), 1.87 - 1.79 (2 H, m), 1.79 - 1.66 (2 H, m), 1.33 (3 H, t)
119	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.62 (1 H, s), 7.55 (1 H, d), 7.19 (1 H, d), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 3.82 - 3.73 (2 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.58 - 3.51 (2 H, m), 3.25 (2 H, s), 3.18 - 3.05 (2 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.74 (2 H, q), 2.60 - 2.49 (1 H, m), 2.34 - 2.21 (2 H, m), 1.87 - 1.79 (2 H, m), 1.79 - 1.66 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
120	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.61 (1 H, s), 7.54 (1 H, d), 7.19 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 3.71 (3 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.35 (2 H, s), 3.19 (3 H, s), 3.11 (2 H, bd), 2.75 (2 H, q), 2.56 - 2.44 (1 H, m), 2.32 - 2.19 (2 H, m), 1.80 - 1.72 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)
121	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm (2 conformers) 7.87 (2 H, dd), 7.62 (1 H, s), 7.55 (1 H, d), 7.23 - 7.15 (1 H, m), 7.11 (2 H, t), 6.68 (1 H, s), 4.62 (0.7 H, s), 4.35 (1.3 H, s), 3.62 (3 H, s), 3.31 - 3.20 (4 H, m), 3.06 (1 H, s), 3.04 - 2.87 (2 H, m), 2.75 (2 H, q), 2.57 - 2.45 (1 H, m), 2.30 - 2.14 (2 H, m), 1.93 - 1.74 (4 H, m), 1.35 (3 H, t)
122	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.66 - 7.48 (2 H, m), 7.22 - 6.99 (3 H, m), 6.66 (1 H, s), 6.11 (1 H, s)NH, 4.84 - 4.69 (1 H, m), 3.73 - 3.52 (4 H, m), 3.42 - 3.26 (1 H, m), 3.09 (1 H, d), 2.96 (1 H, d), 2.80 - 2.66 (3 H, m), 2.65 - 2.57 (1 H, m), 2.56 - 2.40 (1 H, m), 2.34 - 2.08 (2 H, m), 1.93 - 1.64 (4 H, m), 1.32 (3 H, t)
123	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.90 - 7.82 (2 H, m), 7.62 (1 H, s), 7.57 (1 H, d), 7.18 (1 H, dd), 7.15 - 7.06 (2 H, m), 6.68 (1 H, s), 3.66 - 3.57 (5 H, m), 3.47 (2 H, q), 3.07 (2 H, s), 2.99 - 2.90 (3 H, m), 2.81 - 2.68 (3 H, m), 2.57 - 2.48 (1 H, m), 2.30 (2 H, t), 1.93 - 1.82 (2 H, m), 1.78 - 1.66 (2 H, m), 1.39 - 1.29 (5 H, m)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
124	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 - 7.84 (2 H, m), 7.60 (1 H, bs), 7.54 (1 H, d), 7.16 (1 H, dd), 7.09 (2 H, t), 6.66 (1 H, s), 4.58 (2 H, t), 4.33 (2 H, t), 3.60 (3 H, s), 3.12 (2 H, s), 2.97 (2 H, bd), 2.74 (2 H, q), 2.53-2.45 (1 H, m), 2.17 (2 H, bt), 1.85-1.69 (4 H, m), 1.32 (3 H, t)
125	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.90 - 7.84 (2 H, m), 7.62 (1 H, s), 7.56 (1 H, d), 7.17 (1 H, dd), 7.14 - 7.07 (2 H, m), 7.06 - 7.02 (1 H, bs)NH, 6.68 (1 H, s), 5.44 - 5.34 (1 H, bs)NH, 3.63 (3 H, s), 3.06 - 2.96 (4 H, m), 2.76 (2 H, q), 2.57 - 2.47 (1 H, m), 2.28 (2 H, bt), 1.92 - 1.84 (2 H, m), 1.81 - 1.69 (2 H, m), 1.35 (3 H, t)
126	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.64 - 7.52 (2 H, m), 7.17 - 7.05 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 4.76 (1 H, d), 4.21 (1 H, d), 3.62 (3 H, s), 3.50 - 3.25 (2 H, m), 3.08 (1 H, t), 2.82 - 2.69 (3 H, m), 2.69 - 2.51 (5 H, m), 1.90 (2 H, d), 1.85 - 1.73 (4 H, m), 1.60 (2 H, quin), 1.35 (3 H, t)
127	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.90 - 7.82 (2 H, m), 7.60 (1 H, s), 7.56 (1 H, d), 7.18 - 7.05 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.78 (1 H, d), 3.88 (1 H, d), 3.62 (3 H, s), 3.43 (2 H, d), 3.09 (1 H, bt), 2.82 - 2.71 (3 H, m), 2.66 (1 H, bt), 2.46 (3 H, s), 1.91 (2 H, d), 1.71 - 1.54 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
128	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.93 - 7.78 (2 H, m), 7.67 - 7.51 (2 H, m), 7.20 - 7.03 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 4.72 (1 H, d), 4.55 - 4.36 (1 H, m), 3.94 (1 H, d), 3.85 - 3.70 (2 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.49 - 3.28 (2 H, m), 3.22 - 3.00 (2 H, m), 2.85 - 2.68 (3 H, m), 2.67 - 2.25 (2 H, m), 1.89 (2 H, d), 1.76 - 1.46 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
129	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.64 - 7.50 (2 H, m), 7.17 - 7.02 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.74 (1 H, d), 4.23 (1 H, d), 3.61 (3 H, s), 3.22 - 2.98 (3 H, m), 2.82 - 2.69 (3 H, m), 2.60 (1 H, t), 2.29 (6 H, s), 1.89 (2 H, d), 1.73 - 1.45 (2 H, m), 1.33 (3 H, t)
130	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.60 (1 H, s), 7.55 (1 H, d), 7.17 - 7.04 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.82 - 4.72 (1 H, m), 3.99 (1 H, d), 3.61 (3 H, s), 3.12 (1 H, t), 2.84 - 2.68 (5 H, m), 2.67 - 2.56 (3 H, m), 2.36 (6 H, s), 1.90 (2 H, t), 1.68 - 1.51 (2 H, m), 1.33 (3 H, t)
131	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.62 - 7.55 (2 H, m), 7.15 - 7.05 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 4.72 (1 H, d), 3.92 (1 H, d), 3.74 (4 H, t), 3.62 (3 H, s), 3.47 (2 H, q), 3.10 (1 H, bt), 2.75 (3 H, q), 2.62 (1 H, bt), 1.91 (2 H, d), 1.70 - 1.51 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
132	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.60 (1 H, s), 7.55 (1 H, d), 7.17 - 7.02 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.76 (1 H, d), 3.96 (1 H, d), 3.61 (3 H, s), 3.24 (1 H, bs)NH, 3.11 (1 H, t), 2.92 (2 H, t), 2.80 - 2.71 (3 H, m), 2.69 - 2.61 (3 H, m), 2.49 (3 H, s), 1.96 - 1.82 (2 H, m), 1.69 - 1.50 (2 H, m), 1.33 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
133	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.90 - 7.82 (2 H, m), 7.62 - 7.56 (2 H, m), 7.17 - 7.06 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 5.24 (0.5 H, quin), 5.09 (0.5 H, quin), 4.73 (1 H, d), 4.01 - 3.76 (3 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.42 (2 H, q), 3.33 (1 H, dd), 3.27 (1 H, dd), 3.10 (1 H, t), 2.82 - 2.69 (3 H, m), 2.61 (1 H, t), 1.90 (2 H, d), 1.74 - 1.50 (2 H, m), 1.35 (3 H, t)
134	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.65 - 7.58 (2 H, m), 7.23 (1 H, d), 7.10 (2 H, t), 6.68 (1 H, s), 4.13 (1 H, t), 4.07 - 3.96 (2 H, m), 3.87 (1 H, dd), 3.61 (3 H, s), 3.20 - 3.10 (1 H, m), 3.01 - 2.88 (2 H, m), 2.76 (2 H, q), 2.63 - 2.51 (1 H, m), 2.04 - 1.84 (7 H, m), 1.77 (2 H, t), 1.35 (3 H, t)
135	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.50 - 8.43 (1 H, m), 7.93 - 7.87 (2 H, m), 7.85 (1 H, s), 7.83 - 7.76 (1 H, m), 7.12 (2 H, t), 4.00 (2 H, bd), 3.61 (3 H, s), 2.99 (2 H, q), 2.88 - 2.78 (6 H, m), 2.09 - 1.99 (2 H, m), 1.93 - 1.79 (2 H, m), 1.54 (3 H, t)
136	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.23 - 8.12 (2 H, m), 7.68 - 7.53 (2 H, m), 7.25 - 7.13 (3 H, m), 3.98 (2 H, d), 3.65 (3 H, s), 2.89 - 2.70 (8 H, m), 2.10 - 1.94 (2 H, m), 1.94 - 1.77 (2 H, m), 1.38 (3 H, t)
137	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.10 (1 H, s), 7.75 (2 H, t), 7.54 (1 H, d), 7.36 (1 H, d), 7.25 (2 H, t), 3.68 (2 H, d), 3.50 (3 H, s), 3.30 (2 H, s)NH ₂ , 2.89 (3 H, s), 2.82 - 2.71 (3 H, m), 2.63 (2 H, q), 1.92 - 1.83 (2 H, m), 1.81 - 1.71 (2 H, m), 1.25 (3 H, t)
138	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.16 (2 H, dd), 7.58 - 7.36 (3 H, m), 7.26 (2 H, t), 4.61 - 4.53 (1 H, m), 4.54 - 4.42 (1 H, m), 4.21 (1 H, dd), 4.05 (1 H, dd), 3.77 (1 H, dd), 3.66 (3 H, s), 3.20 - 3.09 (6 H, m), 2.76 - 2.62 (6 H, m), 1.33 (3 H, t)
139	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.16 (2 H, dd), 7.51 - 7.38 (3 H, m), 7.26 (2 H, t), 4.37 - 4.28 (1 H, m), 4.09 - 3.99 (2 H, m), 3.81 - 3.72 (1 H, m), 3.70 - 3.63 (5 H, m), 3.15 (4 H, d), 3.11 (2 H, s), 2.83 - 2.64 (7 H, m), 1.33 (3 H, t)
140	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.22 - 8.10 (2 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.23 - 7.14 (3 H, m), 7.10 (1 H, d), 3.62 (3 H, s), 3.24 (2 H, d), 3.16 - 3.06 (7 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.79 - 2.65 (6 H, m), 1.35 (3 H, t)
141	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.22 - 8.12 (2 H, m), 7.63 - 7.54 (2 H, m), 7.24 (1 H, dd), 7.19 (2 H, t), 4.74 - 4.66 (1 H, m), 4.49 - 4.42 (1 H, m), 4.29 (1 H, dd), 4.11 (1 H, dd), 3.90 (1 H, dd), 3.64 (3 H, s), 3.08 - 2.99 (4 H, m), 2.75 (2 H, q), 2.57 - 2.47 (1 H, m), 2.23 - 2.14 (2 H, m), 1.89 - 1.77 (4 H, m), 1.36 (3 H, t)
142	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.19 - 8.11 (2 H, m), 7.59 - 7.52 (2 H, m), 7.24 (1 H, d), 7.21 - 7.13 (2 H, m), 4.51 (1 H, dd), 3.71 - 3.57 (5 H, m), 3.56 - 3.46 (1 H, m), 3.19 - 3.00 (4 H, m), 2.73 (2 H, q), 2.57 - 2.46 (1 H, m), 2.28 - 2.08 (4 H, m), 2.09 - 1.94 (1 H, m), 1.87 - 1.76 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
142	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.89 (2 H, dd), 7.48 - 7.42 (1 H, m), 7.40 - 7.28 (2 H, m), 7.11 (2 H, t), 6.94 (1 H, s), 4.66 (2 H, t), 4.33 (2 H, t), 3.61 (3 H, s), 3.19 (2 H, s), 3.17 - 3.03 (4 H, m), 2.74 - 2.61 (6 H, m), 1.30 (3 H, t)
143	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.15 (2 H, dd), 7.95 (1 H, s), 7.52 (2 H, dd), 7.25 (2 H, t), 4.39 (1 H, d), 3.67 - 3.58 (4 H, m), 3.57 - 3.41 (3 H, m), 3.23 - 3.14 (2 H, m), 3.11 - 3.00 (2 H, m), 2.74 (2 H, q), 2.67 - 2.57 (1 H, m), 2.29 - 2.17 (2 H, m), 2.06 - 1.91 (2 H, m), 1.89 - 1.76 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)
144	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.22 - 8.12 (2 H, m), 7.64 - 7.53 (2 H, m), 7.27 - 7.23 (1 H, m), 7.19 (2 H, t), 4.33 - 4.26 (1 H, m), 4.13 - 4.04 (2 H, m), 3.86 - 3.77 (3 H, m), 3.64 (3 H, s), 3.16 - 3.07 (4 H, m), 2.87 - 2.80 (1 H, m), 2.75 (2 H, q), 2.64 - 2.55 (1 H, m), 2.47 - 2.34 (2 H, m), 1.90 - 1.84 (4 H, m), 1.37 (3 H, t)
145	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.21 - 8.12 (2 H, m), 7.63 - 7.50 (2 H, m), 7.24 (1 H, dd), 7.18 (2 H, t), 3.63 (3 H, s), 3.23 (2 H, s), 3.11 - 3.03 (5 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.75 (2 H, q), 2.60 - 2.49 (1 H, m), 2.34 - 2.22 (2 H, m), 1.90 - 1.80 (4 H, m), 1.36 (3 H, t)
146	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.70 (2 H, dd), 7.47 - 7.41 (1 H, m), 7.40 - 7.30 (2 H, m), 7.17 (2 H, t), 4.56 (2 H, s), 4.32 (1 H, t), 4.09 - 3.98 (2 H, m), 3.76 (1 H, dd), 3.67 (2 H, d), 3.55 (3 H, s), 3.18 - 3.05 (6 H, m), 2.83 - 2.74 (1 H, m), 2.74 - 2.62 (6 H, m), 1.32 (3 H, t)
147	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.78 - 7.71 (2 H, m), 7.63 (1 H, s), 7.59 (1 H, d), 7.21 - 7.10 (3 H, m), 4.69 (2 H, s), 3.96 (2 H, d), 3.57 (3 H, s), 2.83 (3 H, s), 2.81 - 2.70 (4 H, m), 2.69 - 2.59 (1 H, m), 2.03 - 1.94 (2 H, m), 1.91 - 1.77 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
148	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 - 7.75 (2 H, m), 7.68 - 7.58 (2 H, m), 7.30 (2 H, dd), 7.20 (1 H, dd), 4.71 (2 H, s), 3.97 (2 H, d), 3.57 (3 H, s), 2.83 (3 H, s), 2.76 (4 H, m), 2.71 - 2.57 (1 H, m), 1.99 (2 H, d), 1.85 (2 H, bq), 1.35 (3 H, t)
149	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.80 - 7.71 (2 H, m), 7.61 (1 H, bs), 7.54 (1 H, d), 7.19 - 7.09 (3 H, m), 4.68 (2 H, s), 3.93 (2 H, d), 3.56 (3 H, s), 3.06 - 2.97 (2 H, m), 2.94 - 2.81 (2 H, m), 2.77 - 2.58 (3 H, m), 2.44 (2 H, t), 2.25 (6 H, s), 2.08 - 1.98 (4 H, m), 1.89 - 1.71 (2 H, m), 1.32 (3 H, t)
150	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.91 (2 H, d), 7.71 (2 H, d), 7.63 (1 H, s), 7.55 (1 H, d), 7.16 (1 H, dd), 4.72 (2 H, s), 3.95 (2 H, d), 3.57 (3 H, s), 2.88 - 2.56 (8 H, m), 2.04 - 1.74 (4 H, m), 1.30 (3 H, t)
151	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.76 (2 H, dd), 7.60 (1 H, s), 7.47 (1 H, d), 7.19 - 7.08 (3 H, m), 4.66 (2 H, s), 3.53 (3 H, s), 3.46 (4 H, q), 3.13 (2 H, s), 3.04 (2 H, bd), 2.71 - 2.60 (2 H, m), 2.54 - 2.44 (1 H, m), 2.27 - 2.14 (2 H, m), 1.99 - 1.89 (2 H, m), 1.88 - 1.75 (6 H, m), 1.28 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
152	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.74 (2 H, dd), 7.60 (1 H, s), 7.48 (1 H, d), 7.19 - 7.08 (3 H, m), 4.66 (2 H, s), 4.29 - 4.21 (1 H, m), 4.03 (2 H, bt), 3.81 - 3.72 (3 H, m), 3.54 (3 H, s), 3.07 - 2.96 (4 H, m), 2.84 - 2.73 (1 H, m), 2.68 (2 H, q), 2.56 - 2.43 (1 H, m), 2.28 - 2.13 (2 H, m), 1.80 (4 H, bs.), 1.29 (3 H, t)
153	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.79 - 7.72 (2 H, m), 7.60 (1 H, s), 7.53 (1 H, d), 7.19 - 7.08 (3 H, m), 4.75 (1 H, d), 4.68 (2 H, s), 4.25 (1 H, d), 3.56 (3 H, s), 3.24 - 3.03 (3 H, m), 2.81 - 2.58 (4 H, m), 2.32 (6 H, s), 1.91 (2 H, d), 1.71 - 1.52 (2 H, m), 1.33 (3 H, t)
154	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.76 (2 H, dd), 7.60 (1 H, s), 7.53 (1 H, d), 7.18 - 7.10 (3 H, m), 4.81 (1 H, d), 4.68 (2 H, s), 3.99 (1 H, d), 3.56 (3 H, s), 3.12 (1 H, t), 2.82 - 2.54 (4 H, m), 2.38 (2 H, q), 1.99 - 1.83 (2 H, m), 1.80 - 1.50 (2 H, m), 1.32 (3 H, t), 1.17 (3 H, t)
155	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.78 - 7.64 (2 H, m), 7.43 (1 H, d), 7.40 - 7.32 (2 H, m), 7.17 (2 H, t), 4.56 (2 H, s), 3.55 (3 H, s), 3.28 (2 H, s), 3.18 - 3.10 (4 H, m), 3.09 (3 H, s), 2.93 (3 H, s), 2.74 - 2.65 (6 H, m), 1.31 (3 H, t)
156	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.74 (2 H, dd), 7.60 (1 H, s), 7.52 (1 H, d), 7.21 - 7.09 (3 H, m), 4.73 - 4.65 (3 H, m), 4.50 - 4.43 (1 H, m), 4.27 (1 H, dd), 4.10 (1 H, dd), 3.89 (1 H, dd), 3.56 (3 H, s), 3.05 (2 H, s), 3.01 (2 H, d), 2.74 (2 H, q), 2.55 - 2.46 (1 H, m), 2.25 - 2.14 (2 H, m), 1.89 - 1.80 (2 H, m), 1.74 - 1.56 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
157	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.75 (2 H, dd), 7.61 (1 H, s), 7.53 (1 H, d), 7.22 - 7.11 (3 H, m), 4.67 (2 H, s), 3.56 (3 H, s), 3.21 (2 H, s), 3.09 (3 H, s), 3.08 - 3.00 (2 H, m), 2.96 (3 H, s), 2.74 (2 H, q), 2.58 - 2.46 (1 H, m), 2.27 - 2.17 (2 H, m), 1.89 - 1.79 (4 H, m), 1.35 (3 H, t)
158	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.79 (2 H, dd), 7.58 (1 H, d), 7.22 (1 H, dd), 7.17 - 7.11 (3 H, m), 3.63 (3 H, s), 3.30 (2 H, d), 3.19 - 3.11 (4 H, m), 3.07 (3 H, s), 2.95 (3 H, s), 2.85 - 2.71 (6 H, m), 1.36 (3 H, t)
159	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 - 7.73 (2 H, m), 7.67 - 7.53 (2 H, m), 7.26 - 7.24 (1 H, m), 7.15 (2 H, t), 4.73 - 4.65 (1 H, m), 4.49 - 4.40 (1 H, m), 4.29 (1 H, dd), 4.11 (1 H, dd), 3.92 (1 H, dd), 3.64 (3 H, s), 3.13 (4 H, bs), 2.82 - 2.71 (2 H, m), 2.62 - 2.51 (1 H, m), 2.39 - 2.24 (2 H, m), 1.88 (4 H, bs), 1.38 (3 H, t)
160	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.84 - 7.75 (2 H, m), 7.67 - 7.57 (2 H, m), 7.23 (1 H, dd), 7.15 (2 H, t), 4.03 - 3.93 (2 H, m), 3.65 (3 H, s), 2.85 - 2.72 (7 H, m), 2.73 - 2.59 (1 H, m), 2.07 - 1.95 (2 H, m), 1.88 (2 H, qd), 1.38 (3 H, t)
161	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.63 - 7.59 (1 H, m), 7.51 - 7.44 (2 H, m), 7.40 - 7.33 (1 H, m), 7.21 (1 H, d), 7.11 (1 H, dd), 3.51 (3 H, s), 3.13 (8 H, bs), 2.75 (2 H, q), 2.22 (3 H, s), 1.35 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
162	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.62 (1 H, dd), 7.54 (1 H, d), 7.46 (1 H, dd), 7.42 - 7.33 (1 H, m), 7.19 (2 H, s), 4.68 (1 H, bs), 4.52 - 4.41 (1 H, m), 4.29 (1 H, dd), 4.13 (1 H, dd), 3.91 (1 H, dd), 3.52 (3 H, s), 3.17 - 3.02 (6 H, m), 2.82 - 2.64 (6 H, m), 2.24 (3 H, s), 1.37 (3 H, t)
163	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.61 (2 H, dd), 7.47 (1 H, dd), 7.33 - 7.43 (1 H, m), 7.05 - 7.24 (2 H, m), 3.53 (3 H, s), 3.04 - 3.18 (6 H, m), 2.86 (3 H, d), 2.64 - 2.83 (6 H, m), 2.24 (3 H, s), 1.39 (3 H, t)
164	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.05 (1 H, dd), 7.62 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.38 (1 H, m), 7.16 - 7.25 (3 H, m), 5.36 - 5.45 (0.5 H, m), 5.18 - 5.25 (0.5 H, m), 4.45 - 4.61 (1 H, m), 4.24 - 4.44 (2 H, m), 4.05 - 4.23 (1 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.05 - 3.17 (6 H, m), 2.64 - 2.82 (6 H, m), 1.37 (3 H, t)
165	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.04 (1 H, dd), 7.65 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.37 (1 H, ddd), 7.26 - 7.16 (3 H, m), 4.58 (2 H, t), 4.36 (2 H, t), 3.62 (3 H, s), 3.19 (2 H, s), 3.16 - 3.07 (4 H, m), 2.78 (2 H, q), 2.72 - 2.63 (4 H, m), 1.38 (3 H, t)
166	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.07 (1 H, dd), 7.57 - 7.32 (3 H, m), 7.22 - 7.09 (3 H, m), 4.77 - 4.62 (1 H, m), 4.46 (1 H, t), 4.28 (1 H, dd), 4.11 (1 H, dd), 3.90 (1 H, dd), 3.61 (3 H, s), 3.18 - 3.03 (6 H, m), 2.82 - 2.61 (6 H, m), 1.34 (3 H, t)
167	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.06 (1 H, dd), 7.62 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.41 - 7.34 (1 H, m), 7.25 - 7.16 (3 H, m), 4.24 (2 H, t), 4.06 (2 H, t), 3.61 (3 H, s), 3.18 - 3.05 (6 H, m), 2.81 - 2.67 (6 H, m), 2.29 (2 H, quin), 1.37 (3 H, t)
168	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.07 (1 H, dd), 7.59 (1 H, d), 7.44 (1 H, dd), 7.37 (1 H, dd), 7.24 - 7.15 (3 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.26 (2 H, s), 3.18 - 3.03 (7 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.81 - 2.68 (6 H, m), 1.35 (3 H, t)
169	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.03 (1 H, dd), 7.68 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.38 (1 H, dd), 7.22 - 7.17 (2 H, m), 7.11 - 7.01 (1 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.17 - 3.07 (6 H, m), 2.85 (3 H, d), 2.79 (2 H, q), 2.76 - 2.68 (4 H, m), 1.38 (3 H, t)
170	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.09 (1 H, dd), 7.61 (1 H, s), 7.54 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.41 - 7.34 (1 H, m), 7.23 - 7.16 (2 H, m), 4.74 - 4.65 (1 H, m), 4.51 - 4.41 (1 H, m), 4.36 - 4.23 (1 H, m), 4.19 - 4.07 (1 H, m), 3.98 - 3.83 (1 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.10 - 2.96 (4 H, m), 2.76 (2 H, q), 2.60 - 2.44 (1 H, m), 2.27 - 2.15 (2 H, m), 1.84 (4 H, bs), 1.35 (3 H, t)
171	¹ H NMR (300 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.10 - 8.01 (1 H, m), 7.90 (1 H, s), 7.63 (1 H, dd), 7.56 - 7.46 (2 H, m), 7.42 (1 H, dd), 7.30 (1 H, s), 3.64 (3 H, s), 3.26 (2 H, s), 3.10 (3 H, s), 3.09 - 2.99 (2 H, m), 2.94 (3 H, s), 2.74 (2 H, q), 2.68 - 2.57 (1 H, m), 2.30 - 2.18 (2 H, m), 1.90 - 1.79 (4 H, m), 1.33 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
172	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7.86 (1 H, s), 7.70 - 7.64 (2 H, m), 7.56 - 7.48 (2 H, m), 7.43 - 7.38 (1 H, m), 4.62 - 4.55 (1 H, m), 4.54 - 4.47 (1 H, m), 4.22 (1 H, dd), 4.07 (1 H, ddd), 3.78 (1 H, dd), 3.53 (3 H, s), 3.10 (2 H, s), 3.02 (2 H, bd), 2.74 (2 H, q), 2.69 - 2.58 (1 H, m), 2.28 - 2.19 (5 H, m), 1.90 - 1.79 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)
173	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.36 (1 H, dd), 7.62 - 7.55 (2 H, m), 7.52 (1 H, dd), 7.43 - 7.35 (1 H, m), 7.23 (1 H, dd), 4.73 - 4.64 (1 H, m), 4.51 - 4.42 (1 H, m), 4.29 (1 H, dd), 4.12 (1 H, dd), 3.90 (1 H, dd), 3.71 (3 H, s), 3.11 - 3.01 (4 H, m), 2.75 (2 H, q), 2.58 - 2.48 (1 H, m), 2.29 - 2.18 (2 H, m), 1.92 - 1.78 (4 H, m), 1.35 (3 H, t)
174	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.04 (1 H, s), 7.96 - 7.90 (2 H, m), 7.61 - 7.55 (1 H, m), 7.37 (1 H, dd), 7.28 - 7.20 (3 H, m), 3.58 (3 H, s), 3.14 (2 H, s), 3.01 (3 H, s), 2.91 (6 H, bs), 2.79 (3 H, s), 2.60 - 2.54 (1 H, m), 2.12 - 2.05 (2 H, m), 1.73 - 1.62 (4 H, m)
175	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.71 (2 H, dd), 7.64 (1 H, s), 7.56 (1 H, d), 7.21 (1 H, dd), 7.14 (2 H, t), 4.68 (2 H, bd), 3.96 (2 H, bd), 3.09 - 3.05 (2 H, m), 2.98 - 2.91 (1 H, m), 2.89 - 2.73 (6H, m), 2.68 - 2.61 (1 H, m), 2.28 - 2.16 (1 H, bs), 2.01 - 1.95 (2 H, m), 1.91 - 1.78 (2 H, m)
176	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d) δ ppm 7.99 (1 H, s), 7.96 - 7.91 (2 H, m), 7.50 (1 H, d), 7.36 (1 H, bs)NH, 7.32 (1 H, d), 7.27 - 7.21 (3 H, m), 6.78 (1 H,bs)NH, 3.55 (3 H, s), 3.10 (2 H, s), 3.01 (3 H, s), 2.90 (2 H, d), 2.87 - 2.65 (5 H, m), 2.60 - 2.42 (3 H, m), 2.12 - 2.04 (2 H, m), 1.75 - 1.60 (4H, m)
177	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.92 - 7.83 (2 H, m), 7.48 (1 H, d), 7.15 - 7.04 (2 H, m), 6.86 (1 H, d), 6.73 (1 H, dd), 6.68 (1 H, s), 4.12 (2 H, t), 4.01 - 3.90 (1 H, m), 3.60 (3 H, s), 3.41 (2 H, q), 2.72 (2 H, q), 1.78 (2 H, bs)NH ₂ , 1.34 (3 H, t)
178	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.45 (1 H, d), 7.10 (2 H, t), 6.85 (1 H, d), 6.73 (1 H, dd), 6.67 (1 H, s), 4.76 - 4.64 (1 H, m), 4.33 - 4.21 (2 H, m), 4.03 (2 H, bt), 3.98 (1 H, dd), 3.90 (1 H, dd), 3.80 - 3.69 (1 H, m), 3.59 (3 H, s), 3.56 - 3.45 (2 H, m), 3.20 (2 H, s), 2.71 (2 H, q), 1.32 (3 H, t)
179	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.49 (1 H, d), 7.42 (1 H, d)NH, 7.10 (2 H, t), 6.88 (1 H, d), 6.72 (1 H, dd), 6.68 (1 H, s), 4.86 (1 H, d), 4.46 (1 H, t), 4.19 (2 H, td), 3.71 (2 H, dd), 3.66 - 3.54 (5 H, m), 3.17 (2 H, s), 3.14 - 3.04 (2 H, m), 2.73 (2 H, q), 1.34 (3 H, t)
180	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.50 (1 H, d), 7.18 (1 H, s), 7.17 - 7.06 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 3.67 - 3.62 (2 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.09 - 3.04 (4 H, m), 2.77 - 2.57 (8 H, m), 1.33 (3 H, t)
181	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7.90 (2 H, dd), 7.47 (1 H, d), 7.42 - 7.29 (2 H, m), 7.12 (2 H, t), 6.95 (1 H, s), 3.81 (4 H, bt), 3.61 (3 H, s), 3.12 - 2.94 (4 H, m), 2.70 (2 H, q), 1.31 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
182	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.94 - 7.85 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd), 7.49 (1 H, dd), 7.40 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.95 (1 H, s), 3.71 - 3.64 (4 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.22 - 3.16 (4 H, m), 2.71 (2 H, q), 1.31 (3 H, t)
183 (Gen -10- a)	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.31 - 8.28 (1 H, m), 7.88 - 7.84 (2 H, m), 7.72 (1 H, dd), 7.54 (1 H, dd), 7.41 - 7.35 (2 H, m), 7.02 (1 H, s), 3.98 - 3.93 (2 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.56 - 3.52 (2 H, m), 2.72 (2 H, q), 1.32 (3 H, t)
184	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.39 - 8.28 (1 H, m), 7.84 (2 H, d), 7.71 (1 H, dd), 7.57 (1 H, dd), 7.40 - 7.33 (2 H, m), 7.00 (1 H, s), 4.18 (2 H, q), 4.01 (2 H, s), 3.93 - 3.86 (2 H, m), 3.67 - 3.57 (5 H, m), 2.72 (2 H, q), 1.31 (3 H, t), 1.25 (3 H, t)
185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.83 - 7.72 (4 H, m), 7.51 (1 H, d), 7.38 (2 H, d), 6.81 (1 H, s), 6.19 - 6.09 (1 H, m), 3.98 (2 H, bd), 3.71 - 3.56 (5 H, m), 3.56 - 3.46 (2 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.66 - 2.57 (2 H, m)
186	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.64 - 7.57 (4 H, m), 7.22 - 7.14 (3 H, m), 3.97 (2 H, d), 3.72 (2 H, d), 3.56 (3 H, s), 2.85 - 2.72 (7 H, m), 2.71 - 2.60 (1 H, m), 2.06 - 1.95 (2 H, m), 1.86 (2 H, qd), 1.37 (3 H, t)
187	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.41 (1 H, d), 8.05 - 7.90 (2 H, m), 7.65 - 7.42 (2 H, m), 7.28 (1 H, dd), 7.13 (3 H, d), 6.03 (1 H, t), 4.00 - 3.87 (2 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.47 (2 H, t), 2.82 (3 H, s), 2.73 (2 H, q), 2.64 - 2.43 (2 H, m), 1.28 (3 H, t)
188	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.18 (2 H, d), 7.58 (1 H, d), 7.43 (2 H, d), 7.23 - 7.13 (2 H, m), 3.67 (3 H, s), 3.44 - 3.36 (4 H, m), 3.22 - 3.09 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 2.74 (2 H, q), 1.35 (3 H, t)
189	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.01 - 7.97 (2 H, m), 7.67 (1 H, s), 7.59 (1 H, d), 7.34 (1 H, dd), 7.14 (2 H, t), 6.10 (1 H, s), 3.98 (2 H, bs), 3.63 (3 H, s), 3.52 (2 H, q), 2.86 (3 H, s), 2.76 (2 H, d), 2.62 (2 H, bs), 1.35 (3 H, t)
190	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.24 (2 H, dd), 7.67 (1 H, s), 7.56 (1 H, d), 7.41 (1 H, dd), 7.14 (2 H, t), 6.08 (1 H, bs), 3.67 (3 H, s), 3.31 (2 H, s), 3.27 (2 H, bs), 3.08 (3 H, s), 2.95 (3 H, s), 2.83 - 2.49 (4 H, m), 2.54 - 2.45 (2 H, m), 1.35 (3 H, t)
191	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.28 - 8.20 (2 H, m), 7.61 - 7.53 (2 H, m), 7.21 (1 H, dd), 7.14 (2 H, t), 3.67 (3 H, s), 3.19 (2 H, s), 3.08 (3 H, s), 3.03 (2 H, bd), 2.95 (3 H, s), 2.74 (2 H, q), 2.56 - 2.42 (1 H, m), 2.24 - 2.15 (2 H, m), 1.92 - 1.68 (4 H, m), 1.35 (3 H, t)
192	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.92 - 7.80 (2 H, m), 7.64 (1 H, s), 7.47 (1 H, d), 7.17 (1 H, s), 7.13 - 7.05 (3 H, m), 7.01 (1 H, s), 6.66 (1 H, s), 3.66 (2 H, s), 3.59 (3 H, s), 3.08 (4 H, d), 2.77 - 2.65 (6 H, m), 1.32 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
193	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.99 (2 H, d), 7.73 (1 H, s), 7.66 (2 H, d), 7.59 (1 H, dd), 7.35 (1 H, dd), 6.88 (1 H, s), 6.13 - 6.08 (1 H, m), 3.96 (2 H, d), 3.64 (3 H, s), 3.56 - 3.43 (2 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.76 (2 H, q), 2.64 - 2.56 (2 H, m), 1.36 (3 H, t)
194	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.62 (1 H, s), 7.56 (1 H, d), 7.18 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.69 (1 H, s), 3.63 (3 H, s), 2.99 (2 H, s), 2.91 (2 H, d), 2.82 - 2.68 (3 H, m), 2.57 - 2.45 (1 H, m), 2.24 (2 H, bt), 1.86 (2 H, d), 1.77 - 1.66 (2 H, m), 1.35 (3 H, t), 0.85 - 0.74 (2 H, m), 0.57 - 0.48 (2 H, m)
195	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.90 - 7.84 (2 H, m), 7.61 (1 H, s), 7.57 (1 H, d), 7.18 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 4.71 - 4.61 (1 H, m), 3.65 - 3.58 (4 H, m), 3.31 - 3.24 (1 H, t), 3.13 (1 H, bd), 3.00 (1 H, bd), 2.88 (3 H, s), 2.75 (2 H, q), 2.68 (2 H, dd), 2.55 - 2.46 (1 H, m), 2.36 - 2.18 (2 H, m), 1.86 - 1.70 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)
196	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 (2 H, dd), 7.60 (1 H, s), 7.54 (1 H, d), 7.17 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 5.23 - 5.08 (1 H, m)NH, 4.79 (1 H, quin), 3.67 (1 H, t), 3.61 (3 H, s), 3.37 (1 H, t), 3.09 (1 H, bd), 2.99 (1 H, bd), 2.79 - 2.69 (3 H, m), 2.68 - 2.60 (1 H, m), 2.54 - 2.43 (1 H, m), 2.34 - 2.17 (2 H, m), 1.86 - 1.65 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)
197	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.60 (1 H, s), 7.54 (1 H, d), 7.16 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 5.10 - 4.86 (1 H, m)NH, 4.79 (1 H, quin), 3.67 (1 H, t), 3.61 (3 H, s), 3.37 (1 H, t), 3.09 (1 H, bs), 2.99 (1 H, bs), 2.79 - 2.60 (4 H, m), 2.55 - 2.42 (1 H, m), 2.34 - 2.17 (2 H, m), 1.86 - 1.67 (4 H, m), 1.34 (3 H, t)
198	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.95 - 7.90 (3 H, m), 7.66 (1 H, s), 7.51 (1 H, d), 7.31 - 7.20 (4 H, m), 4.34 (1 H, t), 4.01 - 3.97 (1 H, m), 3.96 - 3.88 (1 H, m), 3.54 (3 H, s), 2.96 - 2.88 (2 H, m), 2.63 - 2.38 (3 H, m), 2.38 - 2.35 (2 H, m), 2.09 - 1.93 (2 H, m), 1.72 - 1.56 (4 H, m), 1.21 (3 H, t)
199	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.28 - 8.19 (2 H, m), 7.77 - 7.68 (2 H, m), 7.46 (1 H, dd), 7.14 (2 H, t), 6.15 - 6.08 (1 H, m), 4.01 - 3.95 (2 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.58 - 3.44 (2 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.79 (2 H, q), 2.68 - 2.57 (2 H, m), 1.35 (3 H, t)
200	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 - 7.83 (2 H, m), 7.54 (1 H, d), 7.21 (1 H, d), 7.13 - 7.06 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 3.78 (2 H, t), 3.65 (2 H, t), 3.60 (3 H, s), 3.09 - 3.03 (4 H, m), 2.73 (2 H, q), 2.43 (3 H, s), 1.33 (3 H, t)
201	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.53 (1 H, d), 7.22 (1 H, d), 7.15 - 7.01 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 6.49 (1 H, d)NH, 4.48 (1 H, dd), 3.84 - 3.74 (2 H, m), 3.60 (5 H, bs), 3.12 - 2.96 (4 H, m), 2.73 (2 H, q), 2.50 - 2.28 (3 H, m), 2.16 - 2.06 (1 H, m), 1.33 (3 H, t)
202	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.86 (2 H, dd), 7.54 (1 H, d), 7.24 - 7.04 (4 H, m), 6.68 (1 H, s), 3.84 (4 H, bt), 3.61 (3 H, s), 3.04 (4 H, bt), 2.73 (2 H, q), 1.33 (3 H, t), 1.07 - 0.99 (2 H, m), 0.86 - 0.77 (2 H, m)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
203	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.56 (1 H, d), 7.22 (1 H, d), 7.17 - 7.03 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 4.52 - 4.43 (1 H, m), 3.93 - 3.70 (2 H, m), 3.66 - 3.51 (5 H, m), 3.13 - 2.97 (4 H, m), 2.74 (2 H, q), 1.40 - 1.28 (6 H, m)
204	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87 - 7.81 (2 H, m), 7.53 (1 H, dd), 7.20 (1 H, d), 7.14 - 7.05 (3 H, m), 7.04 (1 H, bs) NH, 6.66 (1 H, s), 5.59 (1 H, bs) NH, 4.24 (2 H, t), 3.80 (2 H, t), 3.59 (3 H, s), 2.72 (2 H, q), 3.11 - 3.05 (4 H, m), 1.33 (3 H, t)
205	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.85 (2 H, dd), 7.54 (1 H, d), 7.35 - 7.18 (6 H, m), 7.14 - 7.02 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 4.56 (1 H, d), 4.35 (1 H, dd), 3.88 - 3.69 (2 H, m), 3.67 - 3.50 (6 H, m), 3.46 - 3.29 (2 H, m), 3.10 - 2.91 (4 H, m), 2.85 - 2.60 (4 H, m), 1.33 (3 H, t)
206	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.33 (1 H, dd), 7.84 - 7.81 (2 H, m), 7.70 (1 H, dd), 7.58 (1 H, dd), 7.36 - 7.34 (2 H, m), 7.00 (1 H, s), 4.49 - 4.45 (2 H, m), 4.09 - 4.04 (2 H, m), 3.60 (3 H, s), 2.72 (2 H, q), 1.32 (3 H, s)
207	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.03 (1 H, dd), 7.85 (2 H, d), 7.56 (1 H, dd), 7.46 (1 H, dd), 7.37 (2 H, d), 7.03 (1 H, s), 3.71 - 3.65 (2 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.29 - 3.23 (2 H, m), 2.73 (2 H, q), 2.30 - 2.21 (2 H, m), 1.92 - 1.83 (2 H, m), 1.32 (3 H, t)
208	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.92 - 7.84 (3 H, m), 7.61 (1 H, dd), 7.52 (1 H, d), 7.14 - 7.07 (2 H, m), 6.93 (1 H, s), 6.81 - 6.75 (2 H, m), 6.64 - 6.62 (1 H, m), 6.28 - 6.18 (1 H, m), 4.16 - 4.14 (2 H, m), 3.70 (2 H, t), 3.62 (3 H, s), 2.72 (2 H, q), 2.64 - 2.44 (2 H, m), 1.29 (3 H, t)
209	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.95 (1 H, s), 7.91 - 7.81 (2 H, m), 7.62 (1 H, dd), 7.54 (1 H, dd), 7.42 - 7.33 (2 H, m), 7.04 (1 H, s), 6.25 (1 H, t), 3.95 - 3.91 (2 H, m), 3.63 (3 H, s), 3.47 (2 H, td), 2.87 (3 H, s), 2.73 (2 H, q), 2.67 - 2.50 (2 H, m), 1.32 (3 H, t)
210	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.95 (1 H, s), 7.90 - 7.80 (2 H, m), 7.62 (1 H, dd), 7.54 (1 H, dd), 7.43 - 7.33 (2 H, m), 7.04 (1 H, s), 6.28 - 6.20 (1 H, m), 4.24 - 4.15 (2 H, m), 3.80 - 3.67 (2 H, m), 3.63 (3 H, s), 2.73 (2 H, q), 2.69 - 2.55 (2 H, m), 1.32 (3 H, t)
211	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.91 (2 H, dd), 7.48 - 7.31 (3 H, m), 7.12 (2 H, t), 6.95 (1 H, s), 3.77 - 3.68 (1 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.51 - 3.40 (2 H, m), 2.87 - 2.74 (2 H, m), 2.69 (2 H, q), 2.02 - 1.90 (2 H, m), 1.73 - 1.59 (2 H, m), 1.31 (3 H, t)
212	¹ H NMR (300 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.92 - 7.84 (2 H, m), 7.50 - 7.31 (5 H, m), 7.04 (1 H, s), 3.71 (2 H, t), 3.62 (3 H, s), 3.18 - 3.05 (4 H, m), 2.76 - 2.66 (6 H, m), 2.60 (2 H, t), 1.32 (3 H, t)
213	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.87 (2 H, d), 7.57 (1 H, bd), 7.50 (1 H, d), 7.43 - 7.36 (3 H, m), 7.04 (1 H, s), 3.71 - 3.64 (4 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.24 - 3.17 (4 H, m), 2.70 (2 H, q), 1.31 (3 H, t)

10

20

30

40

化合物	NMRデータ(δ)
214	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.90 - 7.86 (3 H, m), 7.60 (1 H, dd), 7.51 (1 H, d), 7.12 - 7.07 (2 H, m), 6.93 (1 H, s), 6.18 (1 H, bs), 4.04 (2 H, bs), 3.61 (3 H, s), 3.59 (2 H, t), 2.71 (2 H, q), 2.55 - 2.38 (2 H, m), 1.45 (9 H, t), 1.31 (3 H, t)
215	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.94 - 7.82 (3 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.38 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.94 (1 H, s), 4.66 (1 H, d), 4.07 (1 H, d), 3.62 (3 H, s), 3.16 (1 H, t), 2.89 (1 H, t), 2.79 - 2.57 (3 H, m), 2.42 (2 H, q), 1.88 (2 H, t), 1.77 - 1.51 (2 H, m), 1.31 (3 H, t), 1.11 (3 H, t)
216 (Gen-10-c)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.90 - 7.83 (2 H, m), 7.61 (1 H, s), 7.55 (1 H, d), 7.18 (1 H, dd), 7.10 (2 H, t), 6.67 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.21 - 3.14 (2 H, m), 3.82 - 3.67 (4 H, m), 2.65 - 2.55 (1 H, m), 2.88 - 2.78 (2 H, m), 2.70 - 2.51 (2 H, m), 1.34 (3 H, t)
217	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.90 - 7.80 (2 H, m), 7.80 (1 H, bs), 7.51 - 7.49 (1 H, m), 7.37 (1 H, dd), 7.33 (5 H, m), 7.12 - 7.08 (2 H, m), 6.92 (1 H, s), 3.60 (3H, s), 3.54 (2 H, s), 2.99 (2 H, d), 2.70 (2H, q), 2.65 - 2.56 (1 H, m), 2.22 - 2.06 (2 H, m), 1.87 - 1.67 (4 H, m), 1.31 (3 H, t)
218	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.89 - 7.86 (2 H, m), 7.81 (1 H, s), 7.51 (1 H, d), 7.38 (1 H, dd), 7.13 - 7.08 (2 H, m), 6.93 (1 H, s), 3.61 (3 H, s), 3.02 - 2.97 (2 H, m), 2.81 - 2.57 (4 H, m), 2.32 (2 H, t), 1.90 - 1.84 (2 H, m), 1.79 - 1.62 (2 H, m), 1.31 (3 H, t), 1.11 - 1.05 (6 H, m)
219	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.95 - 7.82 (3 H, m), 7.51 (1 H, dd), 7.37 (1 H, dd), 7.11 (2 H, t), 6.93 (1 H, s), 4.18 (2 H, bd), 3.61 (3 H, s), 2.87 - 2.76 (1 H, m), 2.75 - 2.62 (4 H, m), 1.81 (2 H, d), 1.59 (2 H, qd), 1.44 (9 H, s), 1.31 (3 H, t)
220	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.86 - 7.91 (3 H, m), 7.60 (1 H, dd), 7.52 (1 H, dd), 7.07 - 7.14 (2 H, m), 6.94 (1 H, s), 6.31 - 6.27 (1 H, m), 4.31 - 4.26 (2 H, m), 3.87 (2 H, t), 3.62 (3 H, s), 2.71 (2 H, q), 2.38 - 2.52 (2 H, m), 1.31 (3 H, t)
221	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.90 - 7.80 (3 H, m), 7.60 (1 H, dd), 7.52 (1 H, dd), 7.39 - 7.31 (2 H, m), 7.01 (1 H, s), 6.30 - 6.24 (1 H, m), 4.29 - 4.23 (2 H, m), 3.86 (2 H, t), 3.61 (3 H, s), 2.70 (2 H, q), 2.53 - 2.35 (2 H, m), 1.31 (3 H, t)

10

20

30

【 0 6 2 8 】

(生物学的実施例)

(実施例3. インビトロアッセイ)

40

(3.1. 原理)

本アッセイの原理は、コリンオキシダーゼ及びペルオキシダーゼを用いる酵素的方法で放出されたコリンを定量することにある。コリンオキシダーゼによるコリン酸化は、ベタイン及び過酸化物を放出させる。後者は、過酸化物検出剤TOOS及び4-アミノアンチピリンをキノンイミン色素に変換するHRPの存在下で定量される。キノンイミン色素の出現は分光光度法により555nmで測定され、ENPP2によって放出されるコリンの量に比例する。ENPP2の阻害は、シグナルの減少をもたらすことになる。

【 0 6 2 9 】

(3.2. ヒトENPP2(hENPP2) アッセイ)

(3.2.1. 基質としてのLPC)

50

化合物IC₅₀値を、LPCを基質として用いるhENPP2(UniProtKB/SwissProt配列参照Q13822)生化学アッセイで決定する。

【 0 6 3 0 】

化合物の5 μ Lの希釈系列を、20 μ Mの最高濃度から始めて、1/5希釈でウェルに添加する。hENPP2を1 μ g/mL又は3 μ g/mLの最終濃度で使用する(効力の読出しは酵素濃度と無関係であることが当業者によって理解されるであろう)。酵素を、10 μ Lの全容量で、50mM Tris-HCl pH 8.5、500mM NaCl、5mM KCl、10mM CaCl₂、0.1% 脂肪酸非含有BSAに希釈する。上記と同じバッファーに希釈した10 μ Lの150 μ M LPC(パルミトイル16:0)を添加して、反応を開始させ、混合物を37 $^{\circ}$ Cで30分間インキュベートする。反応を停止させ、上記のバッファーに希釈した0.6U/mLのコリンオキシダーゼ、0.6U/mLのペルオキシダーゼ(peroxydase)、1.8mM TBOOS、1.2mMアミノ-アンチピリン、20mM EGTAを含む25 μ Lの混合物(停止-顕色剤溶液)を添加して、コリンを定量する。室温で30分間のインキュベーションの後、発光をEnvisionで読み取る(励起555nm、励起光 = 70%)。

表V. 本発明の化合物のLPC hENPP2アッセイIC₅₀。

【表 6】

* > 1000 nM
 ** > 500 - 1000 nM
 *** > 100 - 500 nM
 **** 0.01 - 100 nM

化合物 #	LPC - IC ₅₀
2	***
4	***
5	***
12	****
22	****
23	*
24	***
25	***
26	***
27	***
28	***
29	***
30	****
31	****
32	***
33	**
34	***
35	***
36	***

化合物 #	LPC - IC ₅₀
37	*
38	*
39	*
40	*
41	*
42	*
43	*
44	*
45	*
46	*
47	*
48	*
49	*
50	**
51	*
52	*
53	*
54	**
55	*

10

20

30

化合物 #	LPC – IC ₅₀
56	**
57	*
58	*
59	*
60	*
61	*
62	*
63	*
64	*
65	*
66	*
67	*
68	*
69	*
70	*
71	*
72	***
73	*
74	*
75	**
76	*
77	*
78	*
79	*
80	**
81	*
82	*
83	*
84	*
85	*
86	*
87	***
88	***
89	***
90	**
91	**
92	*
93	***
94	**
95	*
96	***
97	***
98	**
99	*
100	*
101	*
102	*
103	***
104	*
105	***
106	*
107	**
108	*
109	***
110	***

化合物 #	LPC – IC ₅₀
111	***
112	***
113	***
114	***
115	****
116	***
117	***
118	***
119	**
121	**
122	**
123	*
124	*
125	*
126	***
127	**
128	***
129	***
130	***
131	***
132	*
133	***
134	**
135	*
136	***
137	*
138	****
139	****
140	****
141	****
142	****
143	****
144	****
145	****
146	**
147	***
148	*
149	***
150	**
151	**
152	**
153	**
154	***
155	**
156	**
157	*
158	***
159	****
160	***
161	*
162	***
163	**
164	****
165	***
166	****

10

20

30

40

化合物 #	LPC – IC ₅₀
167	****
168	****
169	****
170	****
171	****
172	***
173	****
174	****
175	**
176	*
177	**
178	***
179	*
180	*
182	*
183	*
184	*
185	*
186	*
187	*
188	*
189	*
190	*
191	*
192	**
193	*
194	*
195	*
196	*
197	*
198	*
199	*
200	*

化合物 #	LPC – IC ₅₀
201	*
202	*
203	*
204	*
205	**
206	*
207	*
208	*
209	*
210	*
211	*
212	*
213	*
214	*
215	***
216	*
217	*
218	*
219	*
220	*
221	*
222	**
223	***
224	*
225	*
226	*
227	*
228	*
229	*
233	活性なし
239	*

10

20

【 0 6 3 1 】

30

(3.2.2. 基質としてのFS-3)

化合物IC₅₀値を、蛍光性オートタキシン基質FS-3を基質として用いる蛍光hENPP2(UniProtKB/SwissProt配列参照Q13822)生化学アッセイで決定する。FS-3は、フルオロフォアが分子内エネルギー転移によってクエンチされるLPCの二重標識類似体である。hENPP2がない場合、プローブの放出はクエンチされる。基質がhENPP2によって加水分解された場合、プローブの放出はもはやクエンチされず、蛍光の増加が生じる。化合物によるhENPP2の阻害は、シグナルの減少をもたらすことになる。

【 0 6 3 2 】

化合物の10 μ Lの希釈系列を、20 μ Mの最高濃度から始めて、1/5希釈でウェルに添加する。hENPP2を0.4 μ g/mL又は0.64 μ g/mLの最終濃度で使用する(効力の読出しは酵素濃度と無関係であることが当業者によって理解されるであろう)。酵素を、20 μ Lの全容量で、50 mM Tris-HCl pH 8.0、250mM NaCl、5mM KCl、1mM MgCl₂、1mM CaCl₂、0.1%脂肪酸非含有BSAに希釈する。酵素混合物を化合物に添加し、得られた混合物を、振盪させながら、室温で30分間インキュベートする。上記と同じバッファーに希釈した20 μ Lの0.75 μ M FS-3を添加して、反応を開始させ、混合物を30 で30分間インキュベートする。蛍光をEnvisionで読み取る(励起485nm、放出520nm)。

40

表VI. 本発明の化合物のFS3 hENPP2アッセイIC₅₀。

【表 7】

* > 1000 nM
 ** > 500 - 1000 nM
 *** > 100 - 500 nM
 **** 0.01 - 100 nM

化合物 #	FS3 – IC ₅₀
2	****
4	****
5	****
12	****
22	****
23	****
24	****
25	****
27	****
35	****
36	****
38	****
39	****
40	****
41	****
42	****
43	****
46	****
47	****
49	****
50	****
51	****
52	****
53	****
54	****
55	****
56	****
57	****
58	****
59	****
60	****
61	****
62	****
63	****
64	****
65	****
66	****
67	****
68	****
69	****
74	****

化合物 #	FS3 – IC ₅₀
75	****
76	****
77	****
78	****
79	****
80	****
81	****
82	****
86	****
87	****
88	****
89	****
90	****
91	****
92	****
93	****
94	****
95	****
96	****
98	****
99	****
100	****
101	****
103	****
105	****
106	****
108	****
109	****
110	****
111	****
112	****
113	****
114	****
115	****
116	****
118	****
124	****
125	****
126	****
128	****
133	****

10

20

30

40

化合物 #	FS3 – IC ₅₀
134	****
135	****
136	****
137	****
138	****
141	****
143	****
145	****
147	****
155	****
156	****
157	****
158	****
159	****
160	****
162	****
166	****
167	****
168	****
170	****
171	****
172	****
173	****
174	****
179	****
180	****
182	****
183	****
184	****
185	****
186	****
187	****
188	****
189	****
191	****
192	****
194	****
199	***

化合物 #	FS3 – IC ₅₀
200	****
201	****
203	****
204	****
206	****
207	****
208	****
209	****
210	****
211	****
212	****
213	****
214	****
215	****
216	****
217	****
218	****
219	****
220	****
221	****
224	****
225	****
226	****
227	****
229	***
230	****
231	****
232	****
233	****
234	****
235	****
236	***
237	****
238	***
239	****
Gen-10-e	****

10

20

30

【 0 6 3 3 】

(3.3. マウスENPP2(mENPP2))

(3.3.1. 基質としてのLPC)

化合物IC₅₀値を、LPCを基質として用いるmENPP2(UniProtKB/SwissProt配列参照Q9R1E6)生化学アッセイで決定する。

【 0 6 3 4 】

化合物の5 μ Lの希釈系列を、20 μ Mの最高濃度から始めて、1/5希釈でウェルに添加する。mENPP2を1 μ g/mLの最終濃度で使用する。酵素を、10 μ Lの全容量で、50mM Tris-HCl pH 8.5、500mM NaCl、5mM KCl、10mM CaCl₂、0.1%脂肪酸非含有BSAに希釈する。上記と同じバッファーに希釈した10 μ Lの150 μ M LPC(パルミトイル16:0)を添加して、反応を開始させ、混合物を37 $^{\circ}$ Cで30分間インキュベートする。反応を停止させ、上記のバッファーに希釈した0.6U/mLのコリンオキシダーゼ、0.6U/mLのペルオキシダーゼ(peroxydase)、1.8mM TOOS、1.2mMアミノ-アンチピリン、20mM EGTAを含む25 μ Lの混合物(停止-顕色剤溶液)を添加して、コリンを定量する。室温で30分間のインキュベーションの後、発光をEnvisionで読み取る(励起555nm、励起光 = 70%)。

【 0 6 3 5 】

40

50

(3.3.2. 基質としてのFS-3)

化合物IC₅₀値を、蛍光性オートタキシン基質FS-3を基質として用いる蛍光mENPP2(UniProtKB/SwissProt配列参照Q9R1E6)生化学アッセイで決定する。FS-3は、フルオロフォアが分子内エネルギー転移によってクエンチされるLPCの二重標識類似体である。mENPP2がない場合、プローブの放出はクエンチされる。基質がmENPP2によって加水分解された場合、プローブの放出はもはやクエンチされず、蛍光の増加が生じる。化合物によるmENPP2の阻害は、シグナルの減少をもたらすことになる。

【0636】

化合物の10 µLの希釈系列を、20 µMの最高濃度から始めて、1/5希釈でウェルに添加する。mENPP2を0.4 µg/mLの最終濃度で使用する。酵素を、20 µLの全容量で、50mM Tris-HCl pH 8.0、250mM NaCl、5mM KCl、1mM MgCl₂、1mM CaCl₂、0.1% 脂肪酸非含有BSAに希釈する。酵素混合物を化合物に添加し、得られた混合物を、振盪させながら、室温で30分間インキュベートする。上記と同じバッファーに希釈した20 µLの0.75 µM FS-3を添加して、反応を開始させ、混合物を30 °Cで30分間インキュベートする。蛍光をEnvisionで読み取る(励起485nm、放出520nm)。

【0637】

(実施例4. 全血アッセイ)

(4.1. ヒトLPAアッセイ)

血液を、インフォームドコンセントを提出した健常ボランティアから静脈穿刺によりナトリウムヘパリンチューブに回収し、その後、穏やかに数回反転させて、凝固を防ぐ。チューブを、4 °Cで15分間、3000rpmで遠心分離し、その後、血漿を-80 °Cで保存する。化合物を濃度依存的な様式でDMSOに希釈し、その後、0.5 µLを、氷中に入れた96ウェルプレートに分注する。血漿を氷上で解凍し、その後、49.5 µLの血漿を、0.5 µLの化合物(最終1% DMSO)を含むウェルに添加する。プレートをポリプロピレンの蓋で覆い、穏やかに振盪させながら、+37 °C、5% CO₂で2時間インキュベートする(-20 °Cで保存される対照を除く)。

【0638】

インキュベーションの最後に、対照を氷中で解凍し、非GLP検証方法によるLC-MS/MS分析用のインキュベートされたプレートに移す。分析のために、10 µLのインキュベートされたプレートからの血漿タンパク質を、内部標準のLPA 17:0を含む過剰のメタノールで沈殿させる。遠心分離後、対応する上清をC18カラムに注入する。分析物を、アイソクラティック条件下で、カラムから溶出させる。API5500 QTRAP質量分析計(ABSciex(商標))をLPA 18:2の検出に使用する。LPA 18:2に対して校正曲線を用意しないが、相対量をピーク面積に基づいて評価する。

表VII. 本発明の化合物のヒト全血アッセイIC₅₀。

【表 8】

* > 1000 nM
 ** > 500 - 1000 nM
 *** > 100 - 500 nM
 **** 0.01 - 100 nM

化合物 #	IC ₅₀
2	***
12	***
13	***
80	*
110	*

10

【 0 6 3 9 】

(4.2. ラット又はマウスLPAアッセイ)

全血を、ラット又はマウスから瀉血により回収して、ナトリウムヘパリンチューブに入れ、その後、4 で15分間、3000rpmで遠心分離した後、血漿を-80 で保存する。化合物を濃度依存的な様式でDMSOに希釈し、その後、0.5 μLを、氷中に入れた96ウェルプレートに分注する。血漿を氷上で解凍し、その後、49.5 μLの血漿を、0.5 μLの化合物(最終1% DMSO)を含むウェルに添加する。プレートをポリプロピレンの蓋で覆い、穏やかに振盪させながら、+37 、5%CO₂で2時間インキュベートする(-20 で保存される対照を除く)。

20

【 0 6 4 0 】

インキュベーションの最後に、対照を氷中で解凍し、非GLP検証方法によるLC-MS/MS分析用のインキュベートされたプレートに移す。分析のために、10 μLのインキュベートされたプレートからの血漿タンパク質を、内部標準のLPA 17:0を含む過剰のメタノールで沈殿させる。遠心分離後、対応する上清をC18カラムに注入する。分析物を、アイソクラティック条件下で、カラムから溶出させる。API5500 QTRAP質量分析計(ABSciex(商標))をLPA 18:2の検出に使用する。LPA 18:2に対して校正曲線を用意しないが、相対量をピーク面積に基づいて評価する。

30

表VIII. 本発明の化合物のラット全血アッセイIC₅₀。

【表 9】

* > 1000 nM
 ** > 500 - 1000 nM
 *** > 100 - 500 nM
 **** 0.01 - 100 nM

40

化合物 #	IC ₅₀
2	**
3	***
4	***
5	**
6	***

化合物 #	IC ₅₀
10	***
12	****
13	****
14	****
15	**

化合物 #	IC ₅₀
16	**
18	****
19	*
26	*
40	**
46	*
48	*
53	*
54	*
56	*
58	*
66	*
72	*
75	*
80	**
87	***
88	***
91	*
94	**
95	***
96	****
98	***
110	*
111	**
112	***
113	***
114	**
115	****
136	****
138	****
140	****

化合物 #	IC ₅₀
141	****
142	****
143	****
144	****
145	****
147	***
149	*
154	**
155	***
156	*
159	***
160	****
162	***
166	**
167	***
170	***
171	***
173	***
174	****
175	***
180	*
182	*
187	***
188	*
192	*
203	*
206	*
212	*
213	*
226	*

10

20

【 0 6 4 1 】

(実施例5. インビボモデル)

(5.1. タバコの煙(TS)モデル)

(5.1.1. 肺炎症細胞動員評価)

(5.1.1.1. 概略)

本実験の目的は、タバコの煙によって誘導される肺への炎症細胞の動員に対する試験化合物の効果を評価することにより、雌C57BL/6Jマウスへの11日間のTS暴露によって誘導される肺炎症に対する、参照化合物と比べた、6～11日目に1日1回又は2回経口投与される試験化合物の有効性及び効力を評価することである。

【 0 6 4 2 】

(5.1.1.2. プロトコル)

試験化合物をPEG200/0.5%メチルセルロース(25/75、v/v)中に製剤化し、10mL/kgの投与用量で投与する。ロフルミラスト及びデキサメタゾンを、それぞれ、陽性対照及び陰性対照として含める。各々の処置群は、10匹のマウスからなる。

【 0 6 4 3 】

第一群のマウスを、連続5日間、毎日TS暴露に供し、6日目に、最後のTS暴露から24時間後に屠殺する。

【 0 6 4 4 】

第二群のマウスを、連続5日間、大気に暴露させ(疑似暴露)、6日目に、最後の大気暴露から24時間後に屠殺する。

【 0 6 4 5 】

化合物処置群及び参照処置群を、連続11日間、毎日TS暴露に供し、12日目に、最後のTS

30

40

50

暴露から24時間後に屠殺する。マウスに、6～11日目に、1日2回、各々のTS暴露の1時間前及び6時間後に、ビヒクル、又は3、5、10、もしくは30mg/kgの試験化合物のどちらかを経口投与する。別の群には、6～11日目に、1日1回、各々のTS暴露の1時間前に、ビヒクル、又は10mg/kgの試験化合物のどちらかを経口投与する。

【0646】

さらなる群には、6～11日目に、1日1回、5mg/kgのロフルミラストを、各々のTS暴露の1時間前に経口投与する。デキサメタゾンを、6～11日目に、1日2回、0.3mg/kgで、各々のTS暴露の1時間前及び6時間後に経口投与する。

【0647】

各々のマウスについて、0.4mLのPBSを用いて、BALを実施する。洗浄液を遠心分離し、上清を除去し、得られた細胞ペレットを、全細胞カウント及びサイトスピンスライド調製のために再懸濁させる。残りの細胞を再ペレット化させ、凍結させる。将来行なわれ得る解析のために、上清を-40℃で保存する。

【0648】

肺を切り離し、左葉を除去し、瞬間凍結させ、-80℃で保存する。右葉を、10%リン酸緩衝ホルマリン(PBF)で18cm PBFの圧力になるまで20分間膨脹させ、その後、PBFに浸漬させる。24時間後、右葉試料を70%エタノールに移し、室温で保存する。細胞データを各々の動物の個々のデータ点として提示し、平均値を各々の群について計算する。

【0649】

データを、対応のないスチューデント「t」検定に供する。他の群のデータを最初に一元配置分散分析検定(ANOVA)に供し、次に、処置群間の差を検定するために多重比較用のボンフェローニ補正に供する。＜0.05の「p」値を統計的有意とみなす。

【0650】

細胞データの阻害率は、以下の式を用いて計算する：

【数1】

$$\% \text{ 阻害} = \left(1 - \left(\frac{\text{処置群の結果} - \text{疑似群の結果}}{\text{TSビヒクル群の結果} - \text{疑似群の結果}} \right) \right) * 100$$

【0651】

(5.1.1.3. 結果)

例えば、このプロトコルで試験したとき、化合物2及び12は、BALF中に回収される細胞、特に、マクロファージ細胞、上皮細胞、及び好中球の数を、10mg/kg、1日2回、経口で(化合物2及び12)、並びに3mg/kg、1日2回、経口で(化合物2)、有意に抑える。

【0652】

(5.1.2. 化合物の有効性及び効力評価)

(5.1.2.1. 概略)

第二のタバコの煙(TS)実験を、11日間のTS暴露によって誘導される肺炎症に対する、参照化合物と比べた、6～11日目に1日2回経口投与される試験化合物の有効性及び効力の評価を目的として実施し、肺での遺伝子発現に対する効果を読み出す。この第二の実験は、4つのマウス群からなっていた。

【0653】

(5.1.2.2. プロトコル)

3つのマウス群を、連続11日間、毎日TS暴露に供し、12日目に、最後のTS暴露から24時間後に屠殺する。2つの群には、6～11日目に、1日2回(b.i.d.)、各々のTS暴露の1時間前及び6時間後に、ビヒクル、又は10mg/kgの試験化合物のどちらかを経口投与する。第三の群には、6～11日目に、1日1回(q.d.)、各々のTS暴露の1時間前に、5mg/kgのロフルミラストを経口投与する。この群は、各々のTS暴露の6時間後に、ビヒクルを受容する。1つのさらなる群は、連続11日間、大気に暴露され、6～11日目に、暴露の1時間前及び6時間後に、ビヒクルを受容する。この群もまた、12日目に、最後の暴露から24時間後に屠殺する。

【0654】

全ての群は、12日目に、屠殺の2時間前に、関連処置の最後の投与を受ける。1つの最後の群は、連続11日間、大気に暴露され、6～11日目に、暴露の1時間前及び6時間後に、ビヒクルを受容する。この群も、12日目に、最後の暴露から24時間後に屠殺する。マウスは、10mL/kgの投与容量を受容する。各々の群は、10匹の対象からなる。

【0655】

マウスを、12日目に、最後の大気又はTS暴露から24時間後に、腹腔内バルビツール酸塩麻酔薬過剰摂取により安楽死させる。全てのマウスは、屠殺の2時間前に、関連処置の最後の投与を受ける。肺を切り離し、～5mLのRNAlater溶液を含むRNアーゼ非含有15mLチューブに入れて、組織が完全に浸漬するのを保証する。肺を4℃で一晩保存する。一晩のインキュベーションの後、肺をRNAlaterから取り出し、左葉と右葉を分離し、個別のチューブに入れ、-80℃で保存する。

10

【0656】

製造元の仕様(動物組織プロトコル)に従ってQiagen RNeasy Miniキットを用いて、1群当たり5匹のマウスについて、RNA抽出を実施する。その後、全RNAをRNアーゼ非含有水(4つの参照試料については30µl及び24の試験試料については50µl)中に溶出させる。試料の品質を、NanoDrop ND-1000分光光度計を用いたRNA中のその濃度の測定により、及び2100 Bioanalyzer(Agilent Technologies)を用いたRNA完全性の測定により評価する。

【0657】

RNA調製物は品質の優れたものとし(RIN値は7.6～9.2にある)、これを、最初のcDNA合成工程を含む定量的リアルタイムPCR(QrtPCR)に供する。この目的のために、300ngの全RNAを、ランダムヘキサマーとともに大容量cDNA合成キット(Applied Biosystems(商標))を用いて逆転写する。定量的PCR反応を、Quanti-Fast SYBR(登録商標) Green PCRマスターミックス(Qiagen(商標))及びβ-アクチン(Eurogentech(商標))用の遺伝子特異的プライマー対及び他の全ての被験遺伝子用のQuantiTectプライマーアッセイを用いて実施する(Qiagen(商標))。対象となる遺伝子のために、以下のQuantitectプライマー対を使用する: CCL2(QT00167832); CDK1(QT00167734); SAA3 QT00249823); TIMP1(QT00996282); Slc26a4(QT00131908); LCN2(QT00113407); CXCL5(QT01658146); MMP12(QT00098945); PLA1a(QT00161448); TNFsF11(QT00147385)。反応は、ViiaTM7リアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems(商標))において、95℃で5分間の変性工程、次いで、40サイクル(95℃で10秒間、60℃で1分間)で実行する。

20

30

【0658】

各々の標的遺伝子のリアルタイムPCRデータを、内在性β-アクチンと比べた、 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 相対定量として表す。統計解析のために、TS-ビヒクル群と比べた二元配置分散分析(ANOVA)、次いで、ダネットの事後検定を実施する。

【0659】

COPDに対するCCL2、CDK1、SAA3、TIMP1、Slc26a4、LCN2、CXCL5、MMP12、PLA1a、及びTNFsF11の関連性は、患者検体を基にした文献データにより十分に確立されている。各々の遺伝子についての関連文書に対する参考文献を下の表IXに示す。

【0660】

40

(5.1.2.3. 結果)

タバコの煙処置によって生じる相対発現レベルの増大は、「変化倍数TS + ビヒクル」の欄に示されている。タバコの煙処置により確定されたこの関連遺伝子の発現の顕著な増加は、適用されたモデルの妥当性をさらに立証している。10mg/kg bidの化合物2によるマウスの処置は、タバコの煙処置によって生じる増加を強くかつ有意に低下させる。化合物処置の統計的有意性は、表VIに示されている(TS/ビヒクルに対して、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$)。COPDの承認された治療であるロフルミラストは、本実験の陽性対照として併せて服用される。

【0661】

治療的設定におけるENPP2の阻害は、タバコの煙で処置されたマウスの肺における疾患

50

関連遺伝子の発現の増加を強く抑制し、COPDの発病におけるENPP2の重要な役割の強い裏付けを与える。

表IX. 選択された遺伝子におけるTSによって誘導される相対発現レベル

【表 10】

遺伝子名	変化倍率 TS+ビヒクル	変化倍率 TS+化合物2	文献参照
CCL2	7.23	3.96 *	(Llinàsらの文献, 2011)
SAA3	105.98	6.87 ***	(Bozinovskiらの文献, 2008)
TIMP1	4.76	1.34 ***	(Tilleyらの文献, 2011)
SLC26A4	4.27	2.17 ***	(Nakaoらの文献, 2008)
LCN2	7.76	2.54 ***	(Eaganらの文献, 2010)
MMP12	14.40	4.99 **	(Demedtsらの文献, 2006)

10

【 0 6 6 2 】

(5.2.CIAモデル)

(5.2.1. 材料)

20

完全フロイントアジュバント(CFA)及び不完全フロイントアジュバント(IFA)をDifcoから購入する。ウシII型コラーゲン(CII)、リポ多糖(LPS)、及びEnbrelを、それぞれ、Chondrex(Isle d'Abeau, France); Sigma(P4252, L'Isle d'Abeau, France)、Whyett(25mg注射用シリンジ、France)、Acros Organics(Palo Alto, CA)から入手する。使用した他の全ての試薬は試薬等級のものであり、全ての溶媒は分析等級のものである。

【 0 6 6 3 】

(5.2.2. 動物)

ダークアグーチラット(雄、7~8週齢)をHarlan Laboratories(Maison-Alfort, France)から入手する。ラットを12時間の明/暗周期(07:00~19:00)で維持する。温度を22℃で維持し、餌及び水を適宜与える。

30

【 0 6 6 4 】

(5.2.3. コラーゲン誘導性関節炎(CIA))

実験の前日に、CII溶液(2mg/mL)を、0.05M酢酸を用いて調製し、4℃で保存する。免疫の直前に、等量のアジュバント(IFA)とCIIを、氷水浴において、予冷却したガラス瓶中でホモジナイザーにより混合する。エマルジョンが形成されない場合、アジュバントの追加及びホモジナイゼーションの延長が必要となる場合がある。1日目に、0.2mLのエマルジョンを、各々のラットの尾の付け根に皮内注射し、9日目に、第二の追加免疫皮内注射(CFA 0.1mL生理食塩水中、2mg/mLのCII溶液)を行う。この免疫方法は、公開されている方法(Simsらの文献、2004)(Jouらの文献、2005)を改変したものである。

【 0 6 6 5 】

40

(5.2.4. 研究設計)

化合物の治療効果をラットCIAモデルで試験する。ラットを無作為に均等な群に分け、各々の群は10匹のラットを含む。全てのラットを1日目に免疫し、9日目に追加免疫する。治療的投与を16日目~30日目まで続けた。陰性対照群をビヒクルで処置し、陽性対照群をEnbrel(10mg/kg、3回/週、皮下)で処置する。対象となる化合物を、通常、4つの用量、例えば、0.3、1、3、及び10mg/kgで、経口で試験する。

【 0 6 6 6 】

(5.2.5. 関節炎の臨床評価)

関節炎は、文献に記載の方法((Khachigianの文献、2006)(Linらの文献、2007)(Nishidaらの文献、2004))に従ってスコアリングする。4つの足の各々の腫脹を以下のような関節

50

炎スコアによってランキングする：0 - 症状なし；1 - 軽度だが、足首もしくは手首などの1種類の関節の明確な発赤及び腫脹、又は罹患した指の数にかかわらず、個々の指に限定された明白な発赤及び腫脹；2 - 2種類以上の関節の中等度の発赤及び腫脹；3 - 指を含む足全体の重度の発赤及び腫脹；4 - 多数の関節を含む肢の極度の炎症(動物1匹当たりの最大の累積臨床関節炎スコアは16)(Nishidaらの文献、2004)。

【0667】

多数の研究のメタ解析を可能にするために、臨床スコア値を以下のように標準化する。

【0668】

(臨床スコアのAUC(AUCスコア):)

1日目～14日目の曲線下面積(AUC)を一匹一匹のラットについて計算する。各々の動物のAUCを、その動物に関するデータが得られる研究においてビヒクルについて得られた平均AUCで割り、100を掛ける(すなわち、AUCは、研究当たりの平均ビヒクルAUCのパーセンテージとして表される)。

【0669】

(1日目から14日目までの臨床スコアの増加(エンドポイントスコア):)

各々の動物についての臨床スコアの差を、その動物に関するデータが得られる研究においてビヒクルについて得られた臨床スコアの差の平均で割り、100を掛ける(すなわち、差は、研究当たりのビヒクルの臨床スコアの差の平均のパーセンテージとして表される)。

【0670】

(5.2.6.関節炎発症後の体重の変化(%))

臨床的に、体重減少は、関節炎と関連している(Shelton、Zeller、Ho、Pons、及びRosenthalの文献、2005)；(Rall及びRoubenoffの文献、2004)；(Walmsmith、Abad、Kehayias、及びRoubenoffの文献、2004))。したがって、関節炎発症後の体重の変化を非特異的エンドポイントとして用いて、ラットモデルにおける治療の効果を評価することができる。関節炎発症後の体重の変化(%)を以下のように計算する。

【0671】

【数2】

$$(\text{マウス:}) \frac{\text{体重(第6週)} - \text{体重(第5週)}}{\text{体重(第5週)}} * 100\%$$

【0672】

【数3】

$$(\text{ラット:}) \frac{\text{体重(第4週)} - \text{体重(第3週)}}{\text{体重(第3週)}} * 100\%$$

【0673】

(5.2.7.放射線学)

一匹一匹の動物の後肢のX線写真を撮影する。無作為の盲検識別番号を各々の写真に割り当て、以下のような放射線学的なラーセンのスコアシステムを用いて、2人の独立したスコアラーにより、骨びらの重症度をランキングする：0 - 無傷の骨輪郭及び正常な関節腔を有する正常状態；1 - 外側中足骨のどれか1つ又は2つが軽微な骨びらんを示す軽度の異常；2 - 外側中足骨のどれか3つから5つが骨びらんを示す明確な初期の異常；3 - 全ての外側中足骨並びに内側中足骨のどれか1つ又は2つが明確な骨びらんを示す中等度の破壊性異常；4 - 全ての中足骨が明確な骨びらんを示し、内側中足骨関節の少なくとも1つが完全に侵食され、一部の骨関節輪郭が部分的に残されている重度の破壊性異常；5 - 骨の輪郭がないムチランス型異常。このスコアリングシステムは、文献ブルトコル(Salveminiらの文献、2001)(Bush、Farmer、Walker、及びKirkhamの文献、2002)(Simsらの文献、2004)(Jouらの文献、2005)を改変したものである。

【0674】

(5.2.8.組織診)

放射線学的解析の後、マウスの後肢を10%リン酸緩衝ホルマリン(pH7.4)中で固定し、微細組織診用の急速骨脱灰剤(Laboratories Eurobio)で脱灰し、パラフィンに包埋する。関節炎に罹った関節の詳細な評価を確実にを行うために、少なくとも4枚の連続切片(5 μ m厚)を切り出し、各々の一連の切片の間隔を100 μ mとする。該切片をヘマトキシリン及びエオシン(H&E)で染色する。滑膜の炎症並びに骨及び軟骨損傷の組織学的検査を二重盲検で行う。各々の肢において、4点スケールを用いて、4つのパラメータを評価する。該パラメータは、細胞浸潤、パンヌス重症度、軟骨びらん、及び骨びらんである。スコアリングを以下に従って行う: 1 - 正常、2 - 軽度、3 - 中等度、4 - 顕著。これら4つのスコアを総合し、さらなるスコア、すなわち、「RA総計スコア」として表す。

【0675】

10

(5.2.9. 踵骨(踵の骨)のマイクロコンピュータ断層撮影(μ CT)解析)

RAで観察される骨破壊は、特に皮質骨で生じ、 μ CT解析により明らかとなり得る((Simsらの文献、2004);(Oste、Salmon、及びDixonの文献、2007)。踵骨の走査及び3D容積再構築後に、骨破壊を、コンピュータ上で骨の縦軸に対して垂直に単離されたスライド1枚当たり存在する離散した物体の数として測定する。骨がより破壊されているほど、より多くの離散した物体が測定される。踵骨に沿って均一に分布した1000枚の切片(約10.8 μ mの間隔)を解析する。

【0676】

(5.2.10. 定常状態PK)

7日目以降、血液試料を、後眼窩洞で、リチウムヘパリンを抗凝血剤として、以下の時点で採取する:投与前、1、3、及び6時間。全血試料を遠心分離し、得られた血漿試料を解析するまで-20 $^{\circ}$ Cで保存する。各々の試験化合物の血漿濃度を、質量分析計がポジティブエレクトロスプレーモードで操作されるLC-MS/MS法により決定する。薬物動態学的パラメータを、Winnonlin(登録商標)(Pharsight(登録商標), United States)を用いて計算し、投与前の血漿レベルが24時間血漿レベルと等しいと仮定する。

20

【0677】

(5.3. 特発性肺線維症アッセイ)

(5.3.1. 概略)

マウスブレオマイシン誘導性線維症モデルは、ヒト肺線維症の主な特徴を模倣するものであり、肺線維症の潜在的な新規治療法を試験するために使用される(Walters及びKleebergerの文献、2008)。

30

【0678】

(5.3.2. プロトコル)

本発明の化合物のインビボ有効性を、経口経路により、10日間のマウス予防的ブレオマイシン誘導性肺線維症モデルで評価する。マウス(20~25gの雌C57BL/6; 1群当たりn=10~15匹)を、0日目に、イソフルラン麻酔下で、気管内注入により、硫酸ブレオマイシン(1.5U/kg)で処置し、その後、研究プロトコルに従って、1日目から10日目まで、該化合物で処置する。マウスを12時間明/暗周期(07:00~19:00)に置く。温度を22 $^{\circ}$ Cで維持し、餌及び水を適宜与える。屠殺時に、気管支肺泡洗浄液(BALF; 2 \times 0.75mL PBS)を肺から回収する。この材料を用いて、以下を決定する。

40

・浸潤した炎症細胞の量:

全てのBALF細胞(例えば、マクロファージ、好酸球、好中球、及び上皮細胞)をペレット化し、PBSに再懸濁させ、計数する。

・タンパク質の総量、ブラッドフォードの投与を用いる:

この読出しは、肺での滲出液の形成をもたらす血管漏出の発生を反映する。

・コラーゲンの量、Sircol(商標)(Biocolor Ltd., 8 Meadowbank Road, Carrickfergus, BT38 8YF, County Antrim, UKから入手可能)の投与を用いる

この読出しは、肺で生じている細胞外マトリックス分解及び組織リモデリングのレベルを反映する。

【0679】

50

各々のマウスの一方の肺も回収し、10%中性緩衝ホルマリンを用いる組織学的解析用に調製する。

【0680】

(5.4.敗血症性ショックモデル)

リポ多糖(LPS)の注射は、可溶性腫瘍壊死因子(TNF-)の末梢への迅速な放出を誘導する。このモデルを用いて、インビボでのTNF放出の有望な遮断薬を解析する。

【0681】

1群当たり6匹の雌のBALB/cJマウス(20g)を、意図された一度の経口投与で処置する。30分後、LPS(15 µg/kg;大腸菌血清型0111:B4)を腹腔内に注射する。90分後、マウスを安楽死させ、血液を回収する。循環しているTNFのレベルを、市販のELISAキットを用いて決定する。デキサメタゾン(5 µg/kg)を参照抗炎症化合物として使用する。

10

【0682】

(5.5.MABモデル)

MABモデルは、治療薬によるRA様炎症応答の調節の迅速な評価を可能にする(Khachigianの文献、2006)。DBA/Jマウスに、II型コラーゲンに対するmAbのカクテルを静脈内注射する。1日後、化合物処置を開始する。3日後、マウスに腹腔内LPS注射(50 µg/マウス)を受けさせ、炎症の速やかな発症を起こさせる。該mAb注射の10日後まで、化合物処置を続ける。足の腫脹を測定し、各足の臨床スコアを記録することにより、炎症を読み取る。四肢の累積的臨床関節炎スコアを提示して、炎症の重症度を示す。4が最も重度の炎症である0~4のスケールを用いて、スコアリングシステムを各肢に適用する。

20

0 症状なし

1 軽度だが、足首もしくは手首などの1種類の関節の明確な発赤及び腫脹、又は罹患した指の数にかかわらず、個々の指に限定された明白な発赤及び腫脹

2 2種類以上の関節の中等度の発赤及び腫脹

3 指を含む足全体の重度の発赤及び腫脹

4 多数の関節が関与する肢の極度の炎症

【0683】

(5.6.マウスIBDモデル)

マウス慢性デキストランナトリウム硫酸(DSS)誘導性炎症性腸疾患(IBD)モデルは、炎症性腸疾患の十分に検証されている疾患モデルである(Sinaらの文献、2009)(Wirtz、Neufert、Weigmann、及びNeurathの文献、2007)。

30

【0684】

慢性結腸炎を誘導するために、雌BALB/cマウスに、飲用水に溶解させた4%DSSを4日間与え、その後、通常の飲用水を3日間与える。このサイクルを3回繰り返す。このプロトコルは、高死亡率を回避しつつ、強い結腸炎を誘導する。動物をいくつかの群に分ける：

a. 無傷群(水;ピヒクルのみ、n=10)、

b. 罹患群(DSS;ピヒクルのみ、n=10)、

c. 参照として使用されるスルファサラジン(sulfasalazine)群(DSS; 20mg/kg/日のスルファサラジン(sulfasalazine)、経口、n=10)、及び

d. 被験化合物(DSS; 1、3、10、及び30mg/kg/日の試験化合物、経口、n=10/用量)。

40

【0685】

臨床パラメータを毎日測定する。疾患活動性指標(DAI)は、体重減少、便の硬さ、及び直腸出血についての個々のスコアを組み合わせたものである。剖検時に、結腸全体を摘出し、滅菌PBSですすぐ。遠位結腸分節を、組織学的解析、遺伝子発現及びタンパク質レベルの測定のために解剖する。

【0686】

(5.7.マウス喘息モデル)

喘息に対する小分子の有効性を検証するためのインビトロ及びインビボのモデルは、Nialsら(Nials及びUddinの文献、2008)(De Albaらの文献、2010)、Parkら(Parkらの文献、2013)、及びKudlaczら(Kudlacz、Conklyn、Andresen、Whitney-Pickett、及びChangelian

50

の文献、2008)により記載されている。

【0687】

(5.8.LPS誘導性肺炎モデル)

(5.8.1.概略)

このアッセイの目的は、LPSの鼻腔内注入によって誘導される急性肺炎のマウスモデルで試験化合物の効果を評価することである。肺での誘導された細胞動員に対する影響を、VetABC装置(medical solution gmbh, Hunenberg, Switzerland)を用いた気管支肺胞洗浄(BAL)液中の白血球数の測定により評価する。

【0688】

(5.8.2.プロトコル)

動物(BALB/c Jマウス、18~20g)をHarlan Laboratories(Maison-Alfort, France)から入手する。動物を、水道水及び餌を自由に与えて、12時間の明/暗周期で、22℃で維持する。同腹子を1週間に2回交換する。各々の被験化合物について、10匹の対象の群を使用する。試験化合物で処置する群に加えて、ピヒクル+LPS対照群(inLPS)、処置しない群(無傷)、及び陽性対照のデキサメタゾンで処置する群(DEX)を使用する。

【0689】

鼻腔内注入用の最終的な10 µg/50 µL溶液を得るために、LPSを生理食塩水溶液に溶解させ、鼻腔内注入により、50 µL/マウスで投与する。

【0690】

試験化合物を、0.3、1、3、10、及び30mg/kgの範囲で投与されるよう、15mL PEG200(9mL)/H₂O(6mL)中に調製し、その後、室温、暗所で維持し、1日に1回(qd)又は1日に2回(bid)、2日間にわたって投与する。

【0691】

デキサメタゾン(10mg/kg、bid、経口)を陽性対照として使用する。

【0692】

1日目に、マウスをイソフルラン吸入により麻酔する。呼吸の間、LPS溶液を鼻腔内注入し、麻酔から完全に回復するまで、マウスをモニタリングする。

【0693】

2日目に、マウスを麻酔溶液(18mL NaCl 0.9% + 0.5mLキシラジン(5mg/kg) + 1.5mLケタミン(75mg/kg))の腹腔内注射(10mL/kgの容量下)により麻酔する。

【0694】

気管にカテーテルとともにカニューレを挿入し、BALを2×0.75mLの滅菌PBSにより実施する。除去されたBAL液を室温で穏やかに振盪させた後、4℃で10分間、1500r.p.m.で遠心分離する。

【0695】

上清を除去し、細胞ペレットを200 µLのPBSに懸濁させ、氷上に置き、全細胞カウントをVetABC装置で処理する。最後に、マウスを麻酔下で屠殺する。

【0696】

(5.8.3.データ解析)

各々の読出しについて、平均及び標準偏差(sem)を計算する。無傷群又は処置群とinLPSピヒクル群の間の統計的有意差を、一元配置ANOVA(処置群の場合)、次いで、ダネットの多重比較事後検定を用いて、Prism(登録商標)ソフトウェアで評価する。inLPSピヒクル群と比べて、*: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001。

【0697】

(5.9.齧歯類及びイヌにおける薬物動態研究)

(5.9.1.動物)

雄のスプレーグ-ドーリーラット(180~200g)及び雌のC57BL/6Rjマウス(18~22g)をJanvier(France)から入手する。実験未使用の雄のビーグル犬(8~13kg)をMarshall BioResources(Italy)から入手する。化合物を投与する2日前に、ラットは、イソフルラン麻酔下で頸静脈にカテーテルを留置する外科手術を受ける。経口投与の前、投与前の少なくとも16

10

20

30

40

50

時間から4時間後まで、動物に餌を与えない。水は適宜与える。全てのインビボ実験を病原体がない専用施設(22)で実行する。

【0698】

(5.9.2. 薬物動態研究)

化合物を、静脈内経路用にPEG200/注射用水(25/75、v/v)中に、及び経口経路用にPEG200/0.5%メチルセルロース(25/75、v/v)中に製剤化する。

【0699】

(5.9.2.1. 齧歯類)

化合物を単回経食道強制飼養として5mg/kg(5mL/kgの投与容量)で経口投与し、及び尾静脈を介したボラスとして1mg/kg(5mL/kgの投与容量)で静脈内投与する。ラット研究において、各々の群は3匹のラットからなり、血液試料は頸静脈を介して回収される。マウス研究において、各々の群は21匹のマウスからなり(n=3/時点)、血液試料は、イソフルラン麻酔下での心腔内穿刺により回収される。Li-ヘパリンを抗凝血剤として使用し、血液を0.05、0.25、0.5、1、3、5、8、及び24時間(静脈内経路)並びに0.25、0.5、1、3、5、8、及び24時間(経口経路)で採取する。

【0700】

(5.9.2.2. イヌ)

化合物を、3匹の動物に、橈側皮静脈への10分間の1mg/kgの用量レベル(2mL/kgの投与容量)の注入により静脈内投与し、最低3日間の休薬の後、単回強制飼養として5mg/kgの用量レベル(2mL/kgの投与容量)で経口投与する。血液試料を、バキュテイナー及び抗凝血剤としてのLi-ヘパリンを用いて、0.083、0.167、0.5、1、2、4、6、8、10、及び24時間(静脈内)及び0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、10及び24時間(経口)で頸静脈から採取する。

【0701】

(5.9.3. 血漿中の化合物レベルの定量)

全血試料を5000rpmで10分間遠心分離し、得られた血漿試料を解析するまで-20℃で保存する。各々の試験化合物の血漿濃度を、LC-MS/MS法により決定する。

【0702】

(5.9.4. 薬物動態パラメータの決定)

薬物動態パラメータを、Winnonlin(登録商標)(Pharsight(登録商標), United States)を用いて計算する。

【0703】

(5.9.5. 5日間のラット毒性研究)

試験化合物を用いる5日間の経口毒性研究を雄のスプラーグ-ドーリーラットで実施し、20mL/kg/日の一定服用量での、強制飼養による、100、300、及び600mg/kg/日の日用量での、その毒性及び毒物動態を評価する。

【0704】

試験化合物をPEG200/0.5%メチルセルロース(25/75、v/v)中に製剤化する。各々の群は、6匹の主要な雄ラット及び3匹の毒物動態用のサテライト動物を含む。4番目の群には、PEG200/0.5%メチルセルロース(25/75、v/v)のみが、同じ頻度、服用量で、かつ同じ投与経路で与えられ、これは、ビヒクル対照群としての役割を果たす。

【0705】

本研究の目的は、有害事象が生じない最小用量(無毒性量 - NOAEL)を決定することである。

【0706】

(5.9.6. 肝細胞安定性)

肝細胞における代謝クリアランスを評価するためのモデルは、McGinnityらの文献、Drug Metabolism and Disposition 2008, 32, 11, 1247に記載されている。

【0707】

(5.9.7. QT延長に対する易罹病性)

QT延長の可能性をhERGパッチクランプアッセイで評価する。

【0708】

全細胞パッチクランプ記録を、Pulse v8.77ソフトウェア(HEKA)により制御されるEPC10増幅器を用いて実施する。直列抵抗は、通常、10M 未満であり、60%を超えて補償され、記録はリーク減算されない。電極は、GC150TFピペットガラス(Harvard)から製造する。

【0709】

外部浴溶液は、以下のものを含む:135mM NaCl、5mM KCl、1.8mM CaCl_2 、5mMグルコース、10mM HEPES、pH 7.4。

【0710】

内部パッチピペット溶液は、以下のものを含む:100mM グルコン酸K、20mM KCl、1mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、5mM Na_2ATP 、2mMグルタチオン、11mM EGTA、10mM HEPES、pH 7.2。

10

【0711】

薬物は、Biologic MEV-9/EVH-9急速灌流システムを用いて灌流させる。

【0712】

記録は全て、hERGチャネルを安定発現するHEK293細胞で実施する。細胞を、2本の白金ロッド(Goodfellow)を用いて記録チャンバーに固定された12mm丸型カバーガラス(German glass, Bellco)上で培養する。hERG電流は、活性化パルスで+40mVまで1000ミリ秒間、その後、テール電流パルスを-50mVまで2000ミリ秒間用いて誘起し、保持電位は-80mVとする。パルスを20秒毎に印加し、全ての実験を室温で実施する。

【0713】

(実施例6.ADME)

20

(6.1.動的溶解度)

DMSO中の10mMストックから始めて、化合物の段階希釈液をDMSO中に調製する。この希釈系列を、NUNC Maxisorb F底96ウェルプレート(カタログ番号442404)に移し、室温の0.1Mのリン酸バッファー、pH 7.4又は0.1Mのクエン酸バッファー、pH 3.0を添加する。

【0714】

最終濃度は、5回の同等な希釈工程で、300 μM ~ 18.75 μM の範囲となる。最終DMSO濃度は3%を超えない。200 μM のピレンを各々の96ウェルプレートの角点に添加し、顕微鏡のZ軸補正のための参照点の役割を果たす。

【0715】

アッセイプレートを密閉し、230rpmで振盪させながら、37 °Cで1時間インキュベートする。その後、プレートを白色顕微鏡下で走査し、濃度毎に個々の沈殿物の写真を得る。沈殿物を解析し、ソフトウェアツールで数値に変換し、これをグラフ上にプロットすることができる。化合物が完全に溶解したように見える最初の濃度が、報告される濃度であるが、本当の濃度は、この濃度と1つ上の希釈段階との間のどこかにある。

30

【0716】

このプロトコルに従って測定した溶解度値は、 μM 及び $\mu\text{g/mL}$ で報告する。

【0717】

(6.2.血漿タンパク質結合(平衡透析))

DMSO中の化合物の10mMストック溶液を、DMSOに5倍希釈する。この溶液を、新たに解凍されたヒト、ラット、マウス、又はイヌの血漿(BioReclamation社)に、最終濃度を5 μM にし、最終DMSO濃度を0.5%にして、さらに希釈する(PP-Masterblock 96ウェルプレート(Greiner, カタログ番号780285)中の1094.5 μL の血漿中5.5 μL)。

40

【0718】

インサート(ThermoScientific, カタログ番号89809)を有するPierce Red Deviceプレートを準備し、バッファーチャンバーを750 μL のPBSで満たし、血漿チャンバーを500 μL の添加血漿(spiked plasma)で満たす。該プレートを、230rpmで振盪させながら、37 °Cで4時間インキュベートする。インキュベーション後、両チャンバーの120 μL を、96ウェル丸底PPディープウェルプレート(Nunc, カタログ番号278743)中の360 μL のアセトニトリルに移し、アルミ箔の蓋で密閉する。該試料を混合し、氷上に30分間置く。その後、このプレートを、4 °Cで30分間、1200RCFで遠心分離し、上清をLC-MSでの分析用に96ウェルV字底PPブ

50

レート(Greiner, 651201)に移す。

【0719】

該プレートを、Kinesis, Cambs, PE19 8YX, UKのシーリングマット(MA96RD-04S)で密閉し、試料を、Quanoptimizeを用いて、最適条件下のLC-MS(Waters製のZQ 1525)で、室温で測定し、適切な分子質量を決定する。

【0720】

試料をLC-MSにより分析する。バッファーチャンバーと血漿チャンバーの中の化合物のピーク面積を100%の化合物であるとみなす。血漿への結合率をこれらの結果から導き、血漿への結合率として報告する。

【0721】

最終試験濃度の化合物のPBSへの溶解を顕微鏡で調べて、沈殿物が観察されるかどうかを示す。

【0722】

(6.3. ミクロソーム安定性)

DMSO中の化合物の10mMストック溶液を、6 μ Mになるまで、96ディープウェルプレート(Greiner, カタログ番号780285)中の105mMのリン酸バッファー、pH 7.4に希釈し、37 $^{\circ}$ Cで予め温める。

【0723】

700U/mLのグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PDH, Roche, 10127671001)作業ストック溶液を、倍率1:700で、105mMのリン酸バッファー、pH 7.4に希釈する。0.528M $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma, M2670)、0.528Mグルコース-6-リン酸(Sigma, G-7879)、及び0.208M NADP^+ (Sigma, N-0505)を含む補因子混合物を、倍率1:8で、105mMのリン酸バッファー、pH 7.4に希釈する。

【0724】

対象となる種(例えば、ヒト、マウス、ラット、イヌ)の1mg/mLの肝ミクロソーム(Provider, Xenotech)、0.8U/mL G6PDH、及び補因子混合物(6.6mM MgCl_2 、6.6mMグルコース-6-リン酸、2.6mM NADP^+)を含む作業溶液を作製する。この混合物を室温で15分間プレインキュベートするが、決して20分以上にはしない。

【0725】

プレインキュベーションの後、化合物希釈液とミクロソームを含む混合物とを等量で一緒に添加し、300rpmで30分間インキュベートする。0分の時点については、2容量のメタノールを化合物希釈液に添加した後、ミクロソーム混合物を添加する。インキュベーション中の最終濃度は: 3 μ Mの試験化合物又は対照化合物、0.5mg/mLのミクロソーム、0.4U/mL G6PDH、3.3mM MgCl_2 、3.3mMグルコース-6-リン酸、及び1.3mM NADP^+ である。

【0726】

30分間のインキュベーションの後、反応を2容量のメタノールで停止させる。

【0727】

両時点について、試料を混合し、遠心分離し、上清をLC-MS/MSでの分析用に採取する。残存する化合物のパーセンテージを決定するために、機器応答(すなわち、ピーク高)の基準をゼロ時点試料(100%とする)にする。標準化合物プロプラノロール及びベラパミルをアッセイ設計に含める。

【0728】

ミクロソーム安定性に関するデータを、30分後に残存している化合物の総量のパーセンテージとして表す。

【0729】

(6.4. CYP阻害)

(6.4.1. 直接的なCYP阻害)

プールされたヒト肝ミクロソーム(HLM)中のシトクロムP450アイソザイムに対する化合物のインビトロでの直接的な阻害能(IC_{50})を、FDA工業指針の草案(薬物相互作用研究 - 研究設計、データ解析、投与への影響、及び表示勧告(Drug Interaction Studies - Study

10

20

30

40

50

Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations)), 2006, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>に基づいて決定する。

【 0 7 3 0 】

以下のプローブ基質を使用する：CYP1A2用のフェナセチン、CYP2C9用のジクロフェナク、CYP2C19用のS(+)-メフェニトイン、CYP2D6用のブフラロール、及びCYP3A4用のテストステロン。以下の陽性対照阻害剤を使用する：CYP1A2用の -ナフトフラボン、CYP2C9用のスルファフェナゾール、CYP2C19用のトラニルシプロミン、CYP2D6用のキニジン、及びCYP3A4用のケトコナゾール。

【 0 7 3 1 】

(6.4.2. 時間依存的CYP3A4阻害)

10

プールHLMで評価される、試験化合物による時間依存的CYP3A4阻害を、Grimmらの文献(Drug Metabolism and Disposition 2009, 37, 1355-1370)及びFDA工業指針の草案(薬物相互作用研究 - 研究設計、データ解析、投与への影響、及び表示勧告(Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations)), 2006, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>に準拠した、 IC_{50} 測定により決定する。テストステロンをプローブ基質として使用し、トロレアンドマイシンを陽性対照として使用する。

【 0 7 3 2 】

(6.5. Caco2透過性)

20

2方向Caco-2アッセイを下記の通りに実施する。Caco-2細胞を欧州細胞培養コレクション(European Collection of Cell Cultures)(ECACC、カタログ86010202)から入手し、24ウェルトランスウェルプレート(Fisher TKT-545-020B)中での21日間の細胞培養後に使用する。

【 0 7 3 3 】

2×10^5 細胞/ウェルを、DMEM + GlutaMAXI + 1%NEAA + 10%FBS(FetalClone II) + 1%Pen/Strepからなるプレーティング培地中に播種する。培地は2~3日毎に交換する。

【 0 7 3 4 】

試験化合物及び参照化合物(プロプラノロール及びローダミン123又はピンブラスチン、全てSigmaから購入)を、25mMのHEPES(pH 7.4)を含むハンクス平衡塩類溶液中に調製し、トランスウェルプレートアセンブリの頂端チャンバー(125 μ L)又は基底チャンバー(600 μ L)のどれかに、10 μ Mの濃度で、最終DMSO濃度を0.25%にして添加する。

30

【 0 7 3 5 】

50 μ Mのルシファーイエロー(Sigma)を全ウェル中のドナーバッファーに添加し、細胞層の完全性を、ルシファーイエローの透過をモニタリングすることにより評価する。ルシファーイエロー(LY)は、親油性バリアを自由に透過することができないので、高度のLY輸送は、細胞層の完全性が乏しいことを示す。

【 0 7 3 6 】

オービタルシェーカーで、150rpmで振盪させながら、37℃で1時間インキュベートした後、70 μ Lのアリコートを取って頂端チャンバー(A)と基底チャンバー(B)の両方から採取し、96ウェルプレート中、分析用内部標準(0.5 μ Mのカルバマゼピン)を含む、100 μ Lの50:50アセトニトリル:水の溶液に添加する。

40

【 0 7 3 7 】

ルシファーイエローを、Spectramax Gemini XS(Ex 426nm及びEm 538nm)を用いて、基底側及び頂端側からの150 μ Lの液体を含む清潔な96ウェルプレート中で測定する。

【 0 7 3 8 】

試料中の化合物の濃度を、高速液体クロマトグラフィー/質量分析(LC-MS/MS)により測定する。

【 0 7 3 9 】

見掛けの透過度(P_{app})値を以下の関係から算出する。

【 0 7 4 0 】

50

$P_{app} = [\text{化合物}]_{\text{受容体最終}} \times V_{\text{受容体}} / ([\text{化合物}]_{\text{供与体初期}} \times V_{\text{供与体}}) / T_{inc} \times V_{\text{供与体}} / \text{表面積} \times 60 \times 10^{-6} \text{cm/s}$

【 0 7 4 1 】

$V = \text{チャンバー容積}$

【 0 7 4 2 】

$T_{inc} = \text{インキュベーション時間}$

【 0 7 4 3 】

表面積 = 0.33cm^2 。

【 0 7 4 4 】

頂端細胞表面からの能動的な排出の指標としての排出率を、 $P_{app} B > A / P_{app} A > B$ の比を用いて計算する。 10

【 0 7 4 5 】

以下のアッセイ許容基準を使用する。

【 0 7 4 6 】

プロプラノロール： $P_{app} (A > B)$ 値 $20 (\times 10^{-6} \text{cm/s})$

【 0 7 4 7 】

ローダミン123又はピンプラスチン： $P_{app} (A > B)$ 値 $< 5 (\times 10^{-6} \text{cm/s})$ 、排出率 5

【 0 7 4 8 】

ルシファーイエロー透過度： 100nm/s 。

(参考文献)

【化 2 6 4】

- Bandoh, K., Aoki, J., Taira, A., Tsujimoto, M., Arai, H., & Inoue, K. (2000). Lysophosphatidic acid (LPA) receptors of the EDG family are differentially activated by LPA species. Structure-activity relationship of cloned LPA receptors. *FEBS Lett*, 478(1-2), 159-65.
- Baumforth, K. R. (2005). Induction of autotaxin by the Epstein-Barr virus promotes the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells. *Blood*, 106(6), 2138-2146.
- Bozinovski, S., Hutchinson, A., Thompson, M., MacGregor, L., Black, J., Giannakis, E., . . . Anderson, G. P. (2008). Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(3), 269-78. 10
- Braddock, D. T. (2010). Autotaxin and lipid signaling pathways as anticancer targets. *Curr Opin Investig Drugs*, 11(6), 629-37.
- Bundgard, H. (1985). In *Design of Prodrugs* (pp. 7-9, 21-24). Amsterdam: Elsevier.
- Bush, K. A., Farmer, K. M., Walker, J. S., & Kirkham, B. W. (2002). Reduction of Joint Inflammation and Bone Erosion in Rat Adjuvant Arthritis by Treatment With Interleukin-17 Receptor IgG1 Fc Fusion Protein. *Arthritis & Rheumatism*, 46(3), 802-805.
- Castelino, F. V., Seiders, J., Bain, G., Brooks, S. F., King, C., Swaney, J. S., . . . Tager, A. M. (2011). Amelioration of dermal fibrosis by genetic deletion or pharmacologic antagonism of lysophosphatidic acid receptor 1 in a mouse model of scleroderma. *Arthritis Rheum*, 63(5), 1405-15. 20
- Corley, E. G., Conrad, K., Murry, J. A., Savarin, C., Holko, J., & Boice, G. (2004). Direct synthesis of 4-arylpiperidines via palladium/copper(I)-cocatalyzed Negishi coupling of a 4-piperidylzinc iodide with aromatic halides and triflates. *J Org Chem*, 69(15), 5120-5123.
- David, M. (2010). Cancer Cell Expression of Autotaxin Controls Bone Metastasis Formation in Mouse through Lysophosphatidic Acid-Dependent Activation of Osteoclasts. *PLoS One*, 5(3), e9741. 30
- De Alba, J., Raemdonck, K., Dekkak, A., Collins, M., Wong, S., Nials, A. T., . . . Birrell, M. A. (2010). House dust mite induces direct airway inflammation in vivo: implications for future disease therapy? *Eur Respir J*, 1377-1387.
- Demedts, I. K., Morel-Montero, A., Lebecque, S., Pacheco, Y., Cataldo, D., Joos, G. F., . . . Brusselle, G. G. (2006). Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*, 61(3), 196-201.
- Eagan, T. M., Damås, J. K., Ueland, T., Voll-Aanerud, M., Mollnes, T. E., Hardie, J. A., . . . Aukrust, P. (2010). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest*, 138(4), 888-95.
- Emo, J., Meednu, N., Chapman, T. J., Rezaee, F., Balys, M., Randall, T., . . . Georas, S. N. (2012). Lpa2 is a negative regulator of both dendritic cell activation and murine models of allergic lung inflammation. *J Immunol*, 188(8), 3784-90. 40
- Federico, L., Ren, H., Mueller, P. A., Wu, T., Liu, S., Popovic, J., . . . Smyth, S. S. (2012). Autotaxin and its product lysophosphatidic acid suppress brown adipose differentiation and promote diet-induced obesity in mice. *Mol Endocrinol*, 26(5), 786-97.

- Ferry, G. (2003). Autotaxin is released from adipocytes, catalyzes lysophosphatidic acid synthesis, and activates preadipocyte proliferation. Up-regulated expression with adipocyte differentiation and obesity. *J Biol Chem*, 278(20), 18162-18169.
- Gaetano, C. G. (2009). Inhibition of autotaxin production or activity blocks lysophosphatidylcholine-induced migration of human breast cancer and melanoma cells. *Mol Carcinog.*, 48(9), 801–809.
- Ganguly, K., Stoeger, T., Wesselkamper, S. C., Reinhard, C., Sartor, M. A., Medvedovic, M., . . . Schulz, H. (2007). Candidate genes controlling pulmonary function in mice: transcript profiling and predicted protein structure. *Physiol Genomics*, 31(3), 410-21. 10
- Gardell, S. E. (2006). Emerging medicinal roles for lysophospholipid signaling. *Trends Mol Med*, 12(2), 65-75.
- Gennero, I., Laurencin-Dalicieux, S., Conte-Auriol, F., Briand-Mésange, F., Laurencin, D., Rue, J., . . . Salles, J. (2011). Absence of the lysophosphatidic acid receptor LPA1 results in abnormal bone development and decreased bone mass. *Bone*, 49(3), 395-403.
- Georas, S. N., Berdyshev, E., Hubbard, W., Gorshkova, I. A., Usatyuk, P. V., Saatian, B., . . . Natarajan, V. (2007). Lysophosphatidic acid is detectable in human bronchoalveolar lavage fluids at baseline and increased after segmental allergen challenge. *Clin Exp Allergy*, 37(3), 311-22. 20
- Gierse, J. (2010). A Novel Autotaxin Inhibitor Reduces Lysophosphatidic Acid Levels in Plasma and the Site of Inflammation. *JPET*, 334(1), 310–317.
- Greene, T W; Wuts, P G M;. (1991). *Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition*. New York: Wiley.
- Hausmann, J. (2011). Structural basis of substrate discrimination and integrin binding by autotaxin. *Nat Struct Mol Biol*, 18(2), 198-204.
- Inoue, M., Xie, W., Matsushita, Y., Chun, J., Aoki, J., & Ueda, H. (2008). Lysophosphatidylcholine induces neuropathic pain through an action of autotaxin to generate lysophosphatidic acid. *Neuroscience*, 152(2), 296-8. 30
- Iyer, P., Lalane III, R., Morris, C., Challa, P., Vann, R., & Vasantha Rao, P. (2012). Autotaxin-lysophosphatidic acid axis is a novel molecular target for lowering intraocular pressure. *PLoS One*, 7(8)), e42627.
- Jou, I., Shiau, A., Chen, S., Wang, C., Shieh, D., Tsai, C., & Wu, C. (2005). Thrombospondin 1 as an Effective Gene Therapeutic Strategy in Collagen-Induced Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52(1), 339-344.
- Kanda, H. (2008). Autotaxin, a lysophosphatidic acid-producing ectozyme, promotes lymphocyte entry into secondary lymphoid organs. *Nat. Immunol.*, 9(4), 415-423. 40
- Khachigian, L. M. (2006). Collagen antibody-induced arthritis. *Nat Protoc*, 1(5), 2512-2516.
- Kishi, Y. (2006). Autotaxin is overexpressed in glioblastoma multiforme and contributes to cell motility of glioblastoma by converting lysophosphatidylcholine to lysophosphatidic acid. *J Biol Chem*, 281(25), 17492-17500.

- Kolonko, K. J., & Reich, H. J. (2008). Stabilization of ketone and aldehyde enols by formation of hydrogen bonds to phosphazene enolates and their aldol products. *J Am Chem Soc.*, 130(30), 9668-9669.
- Kremer, A. E., Martens, J. J., Kulik, W., Kuiper, E. M., van Buuren, H. R., van Erpecum, K. J., . . . Oude Elferink, R. P. (2010). Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*, 139(3), 1008-18.
- Kudlacz, E., Conklyn, M., Andresen, C., Whitney-Pickett, C., & Changelian, P. (2008). The JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia. *Eur J Pharmacol*, 154-161. 10
- Lin, H., Hu, C., Chan, H., Liew, Y., Huang, H., Lepescheux, L., . . . Clément-Lacroix, P. (2007). Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *British Journal of Pharmacology*, 150, 862-872.
- Lin, M. E. (2010). Lysophosphatidic acid (LPA) receptors: signaling properties and disease relevance. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 91(3-4), 130-138.
- Llinàs, L., Peinado, V. I., Goñi, J., Rabinovich, R., Pizarro, S., Rodriguez-Roisin, R., . . . Bastos, R. (2011). Similar gene expression profiles in smokers and patients with moderate COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 24(1), 32-41. 20
- Matas-Rico, E., García-Díaz, B., Llebrez-Zayas, P., López-Barroso, D., Santín, L., Pedraza, C., . . . Estivill-Torrús, G. (2008). Deletion of lysophosphatidic acid receptor LPA1 reduces neurogenesis in the mouse dentate gyrus. *Mol Cell Neurosci*, 39(3), 342-55.
- Murph, M. M., Nguyen, G. H., Radhakrishna, H., & Mills, G. B. (2008). Sharpening the edges of understanding the structure/function of the LPA1 receptor: expression in cancer and mechanisms of regulation. *Biochim Biophys Acta*, 1781(9), 547-557.
- Nakao, I., Kanaji, S., Ohta, S., Matsushita, H., Arima, K., Yuyama, N., . . . Izuhara, K. (2008). Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*, 180(9), 6262-9. 30
- Nakasaki, T., Tanaka, T., Okudaira, S., Hirosawa, M., Umemoto, E., Otani, K., . . . Miyasaka, M. (2008). Involvement of the lysophosphatidic acid-generating enzyme autotaxin in lymphocyte-endothelial cell interactions. *Am J Pathol*, 173(5), 1566-76.
- Nials, A. T., & Uddin, S. (2008). Mouse models of allergic asthma: acute and chronic allergen challenge. *Dis Model Mech*, 213-220.
- Nikitopoulou, I., Oikonomou, N., Karouzakis, E., Sevastou, I., Nikolaidou-Katsaridou, N., Zhao, Z., . . . Aidinis, V. (2012). Autotaxin expression from synovial fibroblasts is essential for the pathogenesis of modeled arthritis. *J Exp Med*, 209(5), 925-33. 40
- Nishida, K., Komiyama, T., Miyazawa, S., Shen, Z., Furumatsu, T., Doi, H., . . . Asahara, H. (2004). Histone Deacetylase Inhibitor Suppression of Autoantibody-Mediated Arthritis in Mice via Regulation of p16INK4a and p21WAF1/Cip1 Expression. *Arthritis & Rheumatism*, 50(10), 3365-3376.

- Nouh, M. A., Wu, X., Okazoe, H., Tsunemori, H., Haba, R., Abou-Zeid, A. M., . . . Kakchi, Y. (2009). Expression of autotaxin and acylglycerol kinase in prostate cancer: association with cancer development and progression. *Cancer Sci*, 100(9), 1631-1638.
- Oikonomou, N., Mouratis, M., Tzouvelekis, A., Kaffe, E., Valavanis, C., Vilaras, G., . . . Aidinis, V. (2012). Pulmonary autotaxin expression contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 47(5), 566-74.
- Oste, L., Salmon, P., & Dixon, G. (2007). A High Throughput Method of Measuring Bone Architectural Disturbance in a Murine CIA Model by Micro-CT Morphometry. *ECTC*. Montréal.
- Panupinthu, N., Lee, H., & Mills, G. B. (2010). Lysophosphatidic acid production and action: critical new players in breast cancer initiation and progression. *British Journal of Cancer*, 102, 941-946. 10
- Park, G. Y., Lee, Y. G., Berdyshev, E., Nyenhuis, S., Du, J., Fu, P., . . . Christman, J. W. (2013). Autotaxin production of lysophosphatidic acid mediates allergic asthmatic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*, 928-940.
- Pradère, J., Klein, J., Grès, S., Guigné, C., Neau, E., Valet, P., . . . Schanstra, J. P. (2007). LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 18(12), 3110-8.
- Rall, L. C., & Roubenoff, R. (2004). Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology*, 43, 1219-1223. 20
- Salvemini, D., Mazzon, E., Dugo, L., Serraino, I., De Sarro, A., Caputi, A. P., & Cuzzocrea, S. (2001). Amelioration of Joint Disease in a Rat Model of Collagen-Induced Arthritis by M40403, a Superoxide Dismutase Mimetic. *Arthritis & Rheumatism*, 44(12), 2909-2921.
- Shelton, D. L., Zeller, J., Ho, W., Pons, J., & Rosenthal, A. (2005). Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain*, 115, 8-16.
- Sims, N. A., Green, J. R., Glatt, M., Schlicht, S., Martin, T. J., Gillespie, M. T., & Romas, E. (2004). Targeting Osteoclasts With Zoledronic Acid Prevents Bone Destruction in Collagen-Induced Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 50(7), 2338-2346.
- Sina, C., Gavrilova, O., Förster, M., Till, A., Derer, S., Hildebrand, F., . . . Rosenstiel, P. (2009). G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol*, 183(11), 7514-7522. 30
- Stassar, M. J., Devitt, G., Brosius, M., Rinnab, L., Prang, J., Schradin, T., . . . Zöller, M. (2001). Identification of human renal cell carcinoma associated genes by suppression subtractive hybridization. *British Journal of Cancer*, 85(9), 1372-1382.
- Sumida, H., Noguchi, K., Kihara, Y., Abe, M., Yanagida, K., Hamano, F., . . . Ishii, S. (2010). LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis. *Blood*, 116(23), 5060-70.
- Tager, A. M., LaCamera, P., Shea, B. S., Campanella, G. S., Selman, M., Zhao, Z., . . . Luster, A. D. (2008). The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat Med*, 14(1), 45-54. 40
- Tanaka, M., Okudaira, S., Kishi, Y., Ohkawa, R., Iseki, S., Ota, M., . . . Aral, H. (2006). Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid. *J Biol Chem*, 281(35), 25822-30.

- Tania, M., Khan, A., Zhang, H., Li, J., & Song, Y. (2010). Autotaxin: A protein with two faces. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 401, 493–497.
- Tilley, A. E., O'Connor, T. P., Hackett, N. R., Strulovici-Barel, Y., Salit, J., Amoroso, N., . . . Crystal, R. G. (2011). Biologic phenotyping of the human small airway epithelial response to cigarette smoking. *PLoS One*, 6(7), e22798.
- Van Meeteren, L. A., Ruurs, P., Stortelers, C., Bouwman, P., van Rooijen, M. A., Pradère, J., . . . Jonkers, J. (2006). Autotaxin, a Secreted Lysophospholipase D, Is Essential for Blood Vessel Formation during Development. *Mol. Cell. Biol.*, 26(13), 5015–5022. 10
- Vidot, S., Witham, J., Agarwal, R., Greenhough, S., Bamrah, H. S., Tigyi, G. J., . . . Richardson, A. (2010). Autotaxin delays apoptosis induced by carboplatin in ovarian cancer cells. *Cell Signal*, 22(6), 926-935.
- Walsmith, J., Abad, L., Kehayias, J., & Roubenoff, R. (2004). Tumor Necrosis Factor- α Production Is Associated with Less Body Cell Mass in Women with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 31(1), 23-29.
- Walters, D. M., & Kleeberger, S. R. (2008). Mouse Models of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Current Protocols in Pharmacology*, 40, 5.46.1 – 5.46.17. 20
- Wirtz, S., Neufert, C., Weigmann, B., & Neurath, M. F. (2007). Chemically induced mouse models of intestinal. *Nature Protocols*, 2(3), 541-546.
- Wu, J., Xu, Y., Skill, N. J., Sheng, H., Zhao, Z., Yu, M., . . . Maluccio, M. A. (2010). Autotaxin expression and its connection with the TNF- α -NF- κ B axis in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 9, 71.
- Xu, M., Porte, J., Knox, A. J., Weinreb, P. H., Maher, T. M., Violette, S. M., . . . Jenkins, G. (2009). Lysophosphatidic acid induces α 5 β 1 integrin-mediated TGF- β activation via the LPA2 receptor and the small G protein G α (q). *Am J Pathol*, 174(4), 1264-79.
- Xu, X., & Prestwich, G. D. (2010). Inhibition of tumor growth and angiogenesis by a lysophosphatidic acid antagonist in an engineered three-dimensional lung cancer xenograft model. *Cancer*, 116(7), 1739-1750. 30
- Ye, X., Hama, K., Contos, J. J., Anliker, B., Inoue, A., Skinner, M. K., . . . Chun, J. (2005). LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature*, 435(7038), 104-8.
- Zhang, H., Xu, X., Gajewiak, J., Tsukahara, R., Fujiwara, Y., Liu, J., . . . Prestwich, G. D. (2009). Dual activity lysophosphatidic acid receptor pan-antagonist/autotaxin inhibitor reduces breast cancer cell migration in vitro and causes tumor regression in vivo. *Cancer Res.*, 69(13), 5441-5449.
- Zhao, J., He, D., Berdyshev, E., Zhong, M., Salgia, R., Morris, A. J., . . . Zhao, Y. (2011). Autotaxin induces lung epithelial cell migration through lysoPLD activity-dependent and -independent pathways. *Biochem J*, 439(1), 45-55. 40
- Zhao, Y., & Natarajan, V. (2013). Lysophosphatidic acid (LPA) and its receptors: Role in airway inflammation and remodeling. *Biochim Biophys Acta*, 1831(1), 86-92.
- Zhao, Y., Tong, J., He, D., Pendyala, S., Evgeny, B., Chun, J., . . . Natarajan, V. (2009). Role of lysophosphatidic acid receptor LPA2 in the development of allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Respir Res*, 10, 114. 50

【 0 7 4 9 】

(結語)

前述の説明は例示的かつ説明的な性質のものであって、本発明及びその好ましい実施態様を説明することが意図されるものであることが当業者に理解されるであろう。ルーチンの実験を通じて、当業者は、本発明の精神を逸脱することなくなされ得る明白な修正及び変更を認識するであろう。添付の特許請求の範囲の範囲内に入る全てそのような修正は、その中に含まれることが意図される。したがって、本発明は、上記の説明によるだけでなく、以下の特許請求の範囲及びその等価物によっても定義されることが意図される。

【 0 7 5 0 】

限定されないが、本明細書中に引用される特許及び特許出願を含む、全ての刊行物は、各々の個々の刊行物が、あたかも完全に示されているように引用により本明細書中に組み込まれていることが具体的にかつ個別的に示されているかのように、引用により本明細書中に組み込まれる。

10

【 0 7 5 1 】

様々な化合物の示差的細胞透過能力などの因子が、インビトロの生化学的アッセイ及び細胞アッセイでの化合物の活性の違いの一因となり得ることが理解されるべきである。

【 0 7 5 2 】

本出願で与えられ、記載されている本発明の化合物の化学物質名の少なくとも一部は、市販の化学物質命名ソフトウェアプログラムの使用によって自動的に作り出されたものである場合があり、独立に確認されたものではない。この機能を実施する代表的なプログラムとしては、Open Eye Software社によって販売されているLexichem命名ツール、及びMDL社によって販売されているAutonom Softwareツールが挙げられる。表示された化学物質名と図示された構造が異なる場合、図示された構造が優先する。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 P 3/04	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545	
		A 6 1 K 31/444	
		A 6 1 K 31/5377	
		A 6 1 K 31/437	
		A 6 1 K 31/541	

- (72)発明者 ベルトランド ヘクマン
フランス国 エフ 9 3 2 3 0 ロマインビルレ 1 0 2 アベニュー ガストン ロウスセル
- (72)発明者 レギナルド クリストフェ ザビエル ブリス
ベルギー国 ベー 2 8 0 0 メヘレン ヘネラル デ ウィッテラーン エル 1 1 / アー 3
- (72)発明者 アグネス ジョンコウル
フランス国 エフ 9 3 2 3 0 ロマインビルレ 1 0 2 アベニュー ガストン ロウスセル
- (72)発明者 クリストフェ ペイクオト
フランス国 エフ 9 3 2 3 0 ロマインビルレ 1 0 2 アベニュー ガストン ロウスセル
- (72)発明者 ザビエル ボク
フランス国 エフ 9 3 2 3 0 ロマインビルレ 1 0 2 アベニュー ガストン ロウスセル

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 1 6 6 4 1 5 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 2 4 6 2 0 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)