

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6096807号
(P6096807)

(45) 発行日 平成29年3月15日 (2017. 3. 15)

(24) 登録日 平成29年2月24日 (2017. 2. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14 C S P

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/06 (2006. 01)

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 15 (全 168 頁)

(21) 出願番号 特願2014-552312 (P2014-552312)
 (86) (22) 出願日 平成25年1月11日 (2013. 1. 11)
 (65) 公表番号 特表2015-503621 (P2015-503621A)
 (43) 公表日 平成27年2月2日 (2015. 2. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/021096
 (87) 国際公開番号 W02013/106614
 (87) 国際公開日 平成25年7月18日 (2013. 7. 18)
 審査請求日 平成27年12月17日 (2015. 12. 17)
 (31) 優先権主張番号 61/586, 139
 (32) 優先日 平成24年1月13日 (2012. 1. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

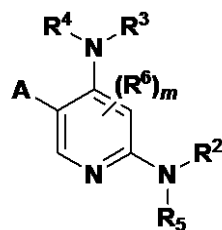
(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤として有用なトリアゾリル置換されたピリジル化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中:]

A は、1 ~ 2 個の R で置換されているトリアゾールであり；

R は、水素、R¹、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OR¹、-C(=O)-R¹、-C(=O)O-R¹、-C(=O)NR^{1 1}-R¹、-S(=O)₂-R¹、-NR^{1 1}C(=O)-R¹、-NR^{1 1}C(=O)NR^{1 1}R¹、-NR^{1 1}C(=O)O-R¹、-NR^{1 1}S(=O)₂R¹ または -NR^{1 1}R¹ であり；

R¹ は、0 ~ 4 個の R^{1 a} で置換されている C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル

20

、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{6-10} アリール、0～3個の R^{1a} で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する非芳香族の5～10員の環状基、または0～3個の R^{1a} で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する芳香族の5～10員の環状基であり；

R^{1a} は、 $\equiv O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ —0～3個の R^a で置換されている3～14員の炭素環、または $-(CH_2)_r$ —0～3個の R^a で置換されている、各々、炭素原子およびN、O、もしくは $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、非芳香族もしくは芳香族の5～7員の環状基であり；

10

R^2 は、0～4個の R^{2a} で置換されている C_{6-10} アリール、1～4個の R^{2a} で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する非芳香族の5～10員の環状基、または0～4個の R^{2a} で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する芳香族の5～10員の環状基であり；

20

R^{2a} は、各場合において独立して、 $\equiv O$ 、ハロ、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ —0～1個の R^a で置換されている3～14員の炭素環、または $-(CH_2)_r$ —0～2個の R^a で置換されている、各々、炭素原子およびN、O、もしくは $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、非芳香族もしくは芳香族の5～7員の環状基から選択され；

30

R^3 は、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{6-10} アリール、0～3個の R^{3a} で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する非芳香族の5～10員の環状基または0～3個の R^{3a} で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する芳香族の5～10員の環状基であり；

R^{3a} は、 $\equiv O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ —0～1個の R^a で置換されている3～14員の炭素環、または $-(CH_2)_r$ —0～1個の R^a で置換されている、各々、炭素原子およびN、O、もしくは $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、非芳香族もしくは芳香族の5～7員の環状基であり；

40

R^4 および R^5 は、独立して、水素、0～1個の R^f で置換されている C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_r$ —0～3個の R^d で置換されているフェニル、または $-(CH_2)_r$ —炭

50

素原子およびN、O、もしくはS (O)_p から選択される1～4個のヘテロ原子を含む非芳香族の5～7員の環状基から選択され；

R⁶ は、F、Cl、Br、OCF₃、CN、NO₂、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0～2個のR^aで置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、 $-(CH_2)_r - 0 \sim 3$ 個のR^aで置換されている3～14員の炭素環、または $-(CH_2)_r - 0 \sim 3$ 個のR^aで置換されている、各々、炭素原子およびN、O、もしくはS (O)_p から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、非芳香族もしくは芳香族の5～7員の環状基から選択され；

R¹¹ は、各場合において独立して、水素、R^e、0～1個のR^fで置換されているC₁₋₄アルキル、 $-CH_2 - 0 \sim 3$ 個のR^dで置換されているフェニル、または $-(CH_2) - 0 \sim 3$ 個のR^dで置換されている、炭素原子およびN、O、もしくはS (O)_p から選択される1～4個のヘテロ原子を含む非芳香族の5～7員の環状基であるか；または

R¹¹ は、同一の窒素上の別のR¹¹またはR¹と一緒に結合して、置換されていてもよい非芳香族の3～15員の環状基を形成してもよく；

R^a は、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0～1個のR^fで置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、 $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員の炭素環、または $-(CH_2)_r -$ 各々、炭素原子およびN、O、もしくはS (O)_p から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、非芳香族もしくは芳香族の5～7員の環状基であり；あるいは、隣接したまたは同一の炭素原子上の2個のR^aは、式 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、または $-O-CF_2-O-$ の環状アセタールを形成し、ここで、nは、1または2から選択され；

R^b は、R^e、0～2個のR^dで置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0～2個のR^dで置換されているC₃₋₆シクロアルキル、または $-(CH_2)_r - 0 \sim 3$ 個のR^dで置換されているフェニルであり；

R^c は、0～1個のR^fで置換されているC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、または $-(CH_2)_r - 0 \sim 3$ 個のR^fで置換されているフェニルであり；

R^d は、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、C₁₋₆アルキル、または $-(CH_2)_r - 0 \sim 3$ 個のR^fで置換されているフェニルであり；

R^e は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、または $-(CH_2)_r - 0 \sim 3$ 個のR^fで置換されているフェニルから選択され；

R^f は、H、NH₂、OH、またはO (C₁₋₆アルキル)であり；

pは、0、1、または2であり；

rは、0、1、2、3、または4であり；および

mは、0、1、または2である]

で示される化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Aが、

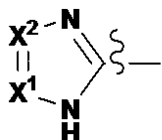
10

20

30

40

【化 2】



であり、 X^1 および X^2 が、独立して、N または C-R から選択され、ただし、 X^1 および X^2 の一方が N から選択され、他方が C-R から選択される、請求項 1 記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

R^2 が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾロピリジニル、ベンゾイソチアゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピリドピラジニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリダジニル、ピリドピラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、フタラジニル、キノリニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチエニル、イソキノリニル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、イソインドリル、またはキナゾリニルであり、各基が R^{2a} から選択される 1～4 個の基で置換されているてもよい、請求項 1～2 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

m が 0 である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

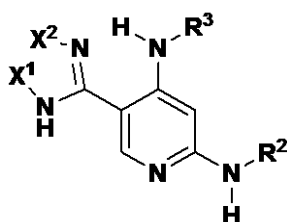
【請求項 5】

R^4 および R^5 が、両方とも水素である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

下式：

【化 3】



[式中：

X^1 および X^2 は、独立して、N または C-R から選択され、ただし、 X^1 および X^2 の一方は N から選択され、他方は C-R から選択され；

R は、水素、 R^1 、ハロゲン、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^1$ または $-NR^{11}R^1$ であり；

R^1 は、0～4 個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3 個の R^{1a} で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3 個の R^{1a} で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^{1a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3 個の R^{1a} で置換されている C_{6-10} アリール、0～3 個の R^{1a} で置換されている、N、O、もしくは S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する非芳香族の 5～10 員の環状基、または 0～3 個の R^{1a} で置換されている、N、O、もしくは S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する芳香族の 5～10 員の環状基であり；

R^{1a} は、 $=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)$

10

20

30

40

50

) $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r-0\sim 1$ 個の R^a で置換されている3～14員の炭素環、または $-(\text{CH}_2)_r-0\sim 1$ 個の R^a で置換されている、炭素原子およびN、O、もしくは $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む非芳香族の5～7員の環状基であり；

R^2 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾロピリジニル、ベンゾイソチアゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピリドピラジニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリダジニル、ピリドピラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、フタラジニル、キノリニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチエニル、イソキノリニル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、ピロロピリジル、フロピリジル、イソインドリル、またはキナゾリニルであり、各基は R^{2a} から選択される1～4個の基で置換されていてもよく；

R^{2a} は、 $\equiv\text{O}$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r-0\sim 1$ 個の R^a で置換されている3～14員の炭素環、または $-(\text{CH}_2)_r-0\sim 1$ 個の R^a で置換されている、炭素原子およびN、O、もしくは $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む非芳香族の5～7員の環状基であり；

R^3 は、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、または C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、もしくはオキセタン環であり、各環は0～3個の R^{3a} で置換されており；

R^{3a} は、 $\equiv\text{O}$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r-0\sim 1$ 個の R^a で置換されている3～14員の炭素環、または $-(\text{CH}_2)_r-0\sim 1$ 個の R^a で置換されている、炭素原子およびN、O、もしくは $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む非芳香族の5～7員の環状基であり；

R^{11} は、各場合において独立して、水素、0～1個の R^f で置換されている C_{1-4} アルキル、 $-\text{CH}_2-0\sim 3$ 個の R^d で置換されているフェニル、または $-(\text{CH}_2)-0\sim 3$ 個の R^d で置換されている、炭素原子およびN、O、もしくは $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む非芳香族の5～7員の環状基であり；

R^a は、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハ

10

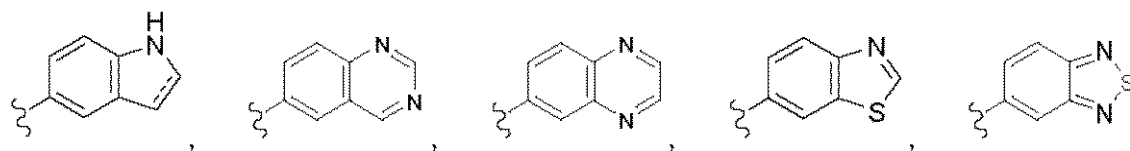
20

30

40

50

R^2 が、
【化 5】



から選択され、各基が 0 ～ 3 個の R^{2a} で置換されている、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

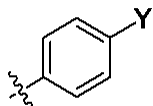
R^2 が、
【化 6】



から選択され、各基が 0 ～ 3 個の R^{2a} で置換されている、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

R^2 が、
【化 7】

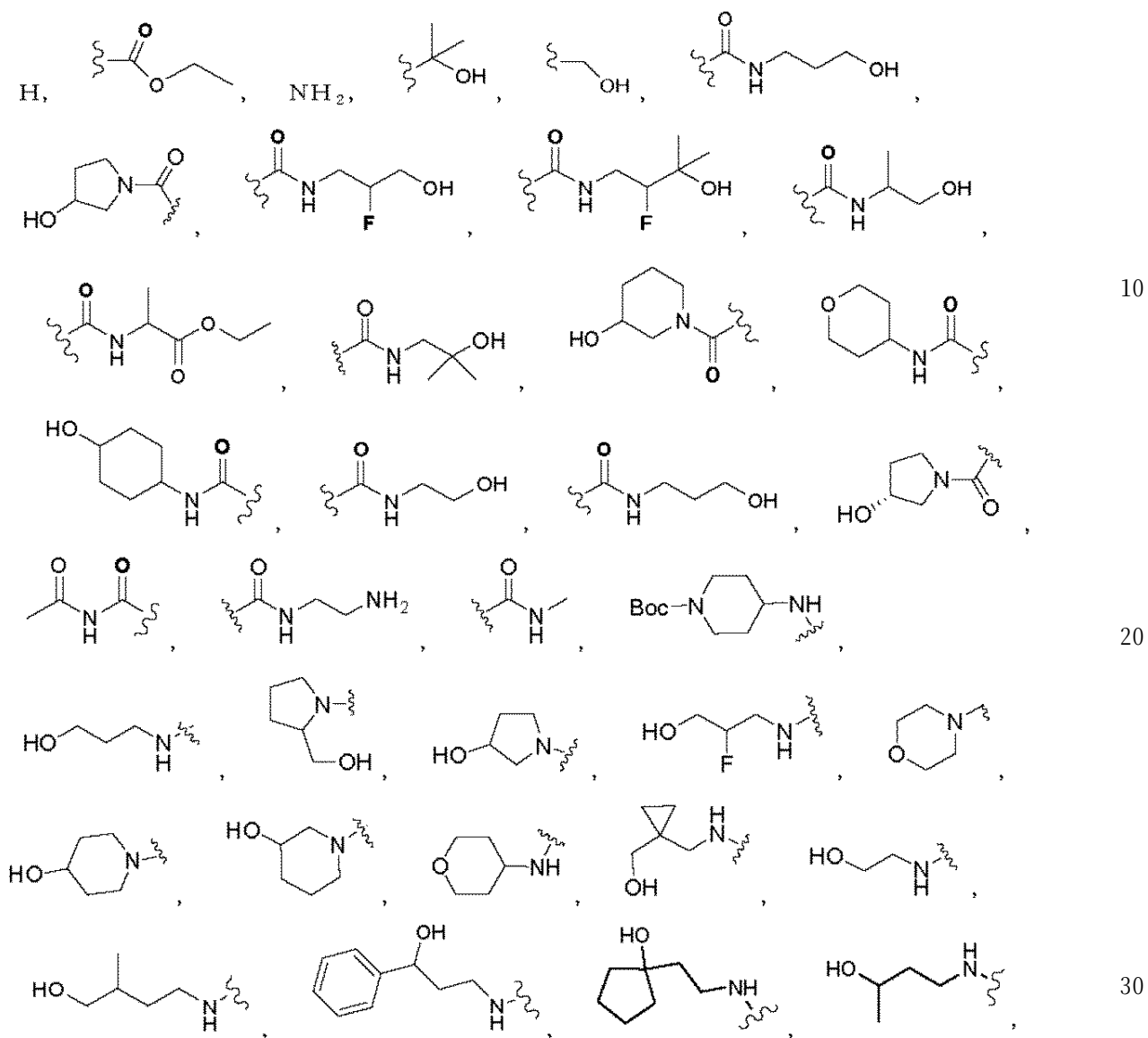


であり、Y が、C1、F、Br、CN、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-HC_{1-6}$ アルキルまたは NH_2 である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

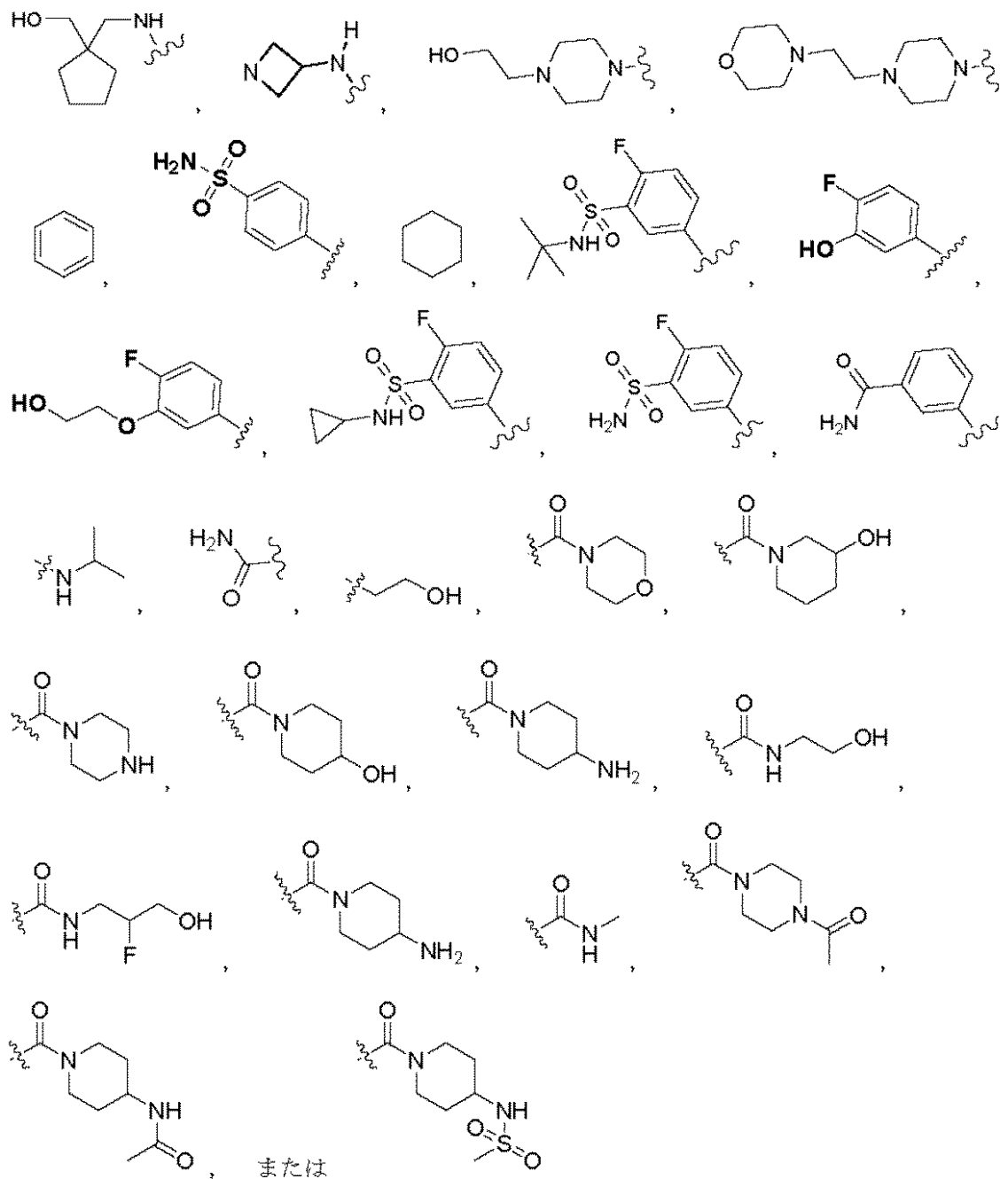
【請求項 11】

R が、以下の基：

【化 8 - 1】



【化 8 - 2】



10

20

30

から選択される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

40

X^2 が N であり、 X^1 が C R であり、R が水素または C_{1-6} アルキルである、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R^3 が、0～3 個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^{3a} で置換されているフェニルである、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

50

【請求項 15】

炎症疾患または自己免疫疾患を治療するための請求項 14 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、I R A K-4 の調節を含む、キナーゼ阻害剤として有用な化合物に関する。本明細書では、複素環置換されたピリジル化合物、該化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法が提供される。さらに、本発明は、キナーゼ調節に関連する病態の治療に有用である本発明に記載の少なくとも 1 種の化合物を含有する医薬組成物および哺乳類における I R A K-4 を含む、キナーゼの活性を阻害する方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

T o l l / I L-1 受容体ファミリーメンバーは、炎症および宿主抵抗性の重要なレギュレーターである。T o l l 様受容体 (T L R) ファミリーは、細菌、菌類、寄生虫、およびウイルスを含む、感染性微生物から生じる分子パターンを認識する (K a w a i, T ., e t a l. 2010, N a t u r e I m m u n o l. 11: 373-384 にてレビュー)。受容体に結合するリガンドは、T o l l / I L-1 受容体 (T I R) ドメインと称される、受容体における保存された細胞質モチーフに対するアダプター分子の二量体およびリクルートを誘導する。T L R 3 は別として、全ての T L R は、アダプター分子 M y D 8 8 をリクルートする。I L-1 受容体ファミリーはまた、細胞質 T I R モチーフを含有し、リガンドが結合すると M y D 8 8 をリクルートする (S i m s, J. E., e t a l. 2010, N a t u r e R e v. I m m u n o l. 10: 89-102 にてレビュー)。

20

【0003】

セリン／トレオニンキナーゼの I R A K ファミリーのメンバーは、M y D 8 8 との相互作用を介して受容体にリクルートされる。ファミリーは、4 つのメンバーからなる。いくつかの根拠は、I R A K 4 が、M y D 8 8 依存性 T L R および I L-1 R ファミリーメンバーを介してシグナル伝達を開始するのに重大かつ必須の役割を果たすことを示す。構造データは、I R A K 4 が M y D 8 8 と直接相互作用し、続いて、下流シグナル伝達を促進するために受容体複合体に I R A K 1 または I R A K 2 のいずれかをリクルートすることを裏付けるものである (L i n, S., e t a l., 2010, N a t u r e 465: 885-890)。I R A K 4 は、E 3 ユビキチンリガーゼ T R A F 6 に対するシグナル伝達を促進するために I R A K 1 を直接リン酸化し、セリン／トレオニンキナーゼ T A K 1 の活性化をもたらす (F l a n n e r y, S. e t a l., 2010, B i o c h e m. P h a r m a c o l. 80: 1981-1991)。I R A K 4 発現を欠く一部のヒト患者が同定された (P i c a r d, C. e t a l., 2003, S c i e n c e 299: 2076-2079)。これらの患者からの細胞は、T L R 3 を除く全ての T L R アゴニストならびに I L-1 β および I L-18 を含む I L-1 ファミリーのメンバーに反応しない (K u, C. . e t a l., 2007, J. E x p. M e d. 204: 2407-2422)。マウスにおける I R A K 4 の欠失は、I L-1、I L-18 および T L R 3 を除く全ての T L R 依存反応に強い阻害をもたらす (S u z u k i, N. e t a l., 2002, N a t u r e 416: 750-754)。対照的に、I R A K 1 (T h o m a s, J. A. e t a l. 1999, J. I m m u n o l. 163: 978-984; S w a n t e k, J. L. e t a l., 2000, J. I m m u n o l. 164: 4301-4306) または I R A K 2 (W a n, Y. e t a l., 2009, J. B i o l. C h e m. 284: 10367-10375) のいずれかの欠失は、シグナル伝達の部分的消失をもたらす。さらに、I R A K 4 は、キナーゼ活性がシグナル伝達の開始に必要な

30

40

50

であることが示されている IRAKファミリーの唯一のメンバーである。キナーゼ不活型変種 (KDKI) を有するマウスゲノムにおける野生型 IRAK4 の置換は、IL-1、IL-18 および TLRf3 を除く全ての TLR を含む、全ての MyD88 依存性受容体を介するシグナル伝達を減弱する (Koziczak-Holbro, M. et al., 2007, J. Biol. Chem. 282:13552-13560; Kawagoe, T et al., 2007, J. Exp. Med. 204:1013-1024; および Fraczek, J. et al., 2008, J. Biol. Chem. 283:31697-31705)。

【0004】

野生動物と比較すると、IRAK4 KDKI マウスは、多発性硬化症 (Staschke, K. A. et al., 2009, J. Immunol. 183:568-577)、関節リウマチ (Koziczak-Holbro, M. et al., 2009, Arthritis Rheum. 60:1661-1671)、アテローム性動脈硬化症 (Kim, T. W. et al., 2011, J. Immunol. 186:2871-2880 および Rekhater, M. et al., 2008, Bioch. Bioph. Res. Comm. 367:642-648)、および心筋梗塞 (Maekawa, Y., et al., 2009, Circulation 120:1401-1414) のマウスモデルにおいて疾患重症度を大幅に低下した。記載されるように、IRAK4 阻害剤は、全ての MyD88 依存性シグナル伝達を阻害する。MyD88 依存性 TLR は、多発性硬化症、関節リウマチ、循環器疾患、メタボリック・シンドローム、敗血症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患 (クローン病および潰瘍性大腸炎を含む)、自己免疫ブドウ膜炎、喘息、アレルギー、I 型糖尿病、および同種移植の拒絶反応の発症に寄与することが示されている (Keogh, B. et al., 2011, Trends Pharmacol. Sci. 32:435-442; Mann, D. L. 2011, Circ. Res. 108:1133-1145; Horton, C. G. et al., 2010, Med. Inflamm. Pii. 498980; Goldstein, D. R. et al., 2005, J. Heart Lung Transpl. 24:1721-1729; および Cario, E., 2010, Inflamm. Bowel Dis. 16:1583-1597)。IRAK4 阻害に感受性である、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における腫瘍形成的に活性な MyD88 変異が同定された (Ngo, V N et al., 2011, Nature 470:115-121)。全ゲノム配列決定はまた、IRAK4 阻害剤が白血病の治療にも有用性がありうることを示唆する、慢性リンパ性白血病に関連する MyD88 変異を同定した (Puente, X. S. et al., 2011, Nature 475:101-105)。

【0005】

TLR シグナル伝達の阻害に加えて、IRAK4 阻害剤はまた、IL-1 ファミリーのメンバーによるシグナル伝達を阻害する。IL-1 の中和は、痛風；痛風性関節炎；2 型糖尿病；自己炎症性疾患 (CAPS、TRAPS、FMF、成人スティル病を含む)；全身性若年性突発性関節炎；脳卒中；GVHD；無症候性多発性骨髄腫；再発性心膜炎；骨関節炎；肺気腫を含む複数の疾患に有効であることが示されている (Dinarello, C. A., 2011, Eur. J. Immunol. 41:1203-1217 および Couilllin, I. et al., 2009, J. Immunol. 183:8195-8202)。アルツハイマー病のマウスモデルにおいて、IL-1 受容体の阻害は、認知障害を改善し、タウ病変を軽減し、アミロイド β のオリゴマー形態を減少させた (Kitazawa, M. et al., 2011, J. Immunol. 187:6539-6549)。IL-1 はまた、TH17 エフェクター T 細胞サブセットの分化をもたらす、適応免疫と非常に関連することが示されている (Chung, Y., Chang, S. H. et al., 2009, Immunity 30:576-587)。そのため、IRAK4 阻害剤は、TH17 関連疾患 (多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫ブドウ膜炎、および関節リウマチを含む) に効果があると予測されている (Wilkinson, J. et al., 2011, J. Immunol. 186:101-105)。

e, C. M. , et al. , 2011, Trends Immunol. 32:603-61)。

プロテインキナーゼの調節に関する治療によって効果をもたらしうる病態を考慮すると、プロテインキナーゼ、例えばIRAK-4を調節しうる新規化合物およびこれらの化合物の使用方法が、種々の患者に対し実質的な治療効果を提供しうることはすぐに分かる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Kawai, T. , et al. 2010, Nature Immunol. 11:373-384

10

【非特許文献2】Sims, J. E. , et al. 2010, Nature Rev. Immunol. 10:89-102

【非特許文献3】Lin, S. , et al. , 2010, Nature 465:885-890

【非特許文献4】Flannery, S. et al. , 2010, Biochem. Pharmacol. 80:1981-1991

【非特許文献5】Picard, C. et al. , 2003, Science 299:2076-2079

【非特許文献6】Ku, C. . et al. , 2007, J. Exp. Med. 204:2407-2422

20

【非特許文献7】Suzuki, N. et al. , 2002, Nature 416:750-754

【非特許文献8】Thomas, J. A. et al. 1999, J. Immunol. 163:978-984

【非特許文献9】Swanek, J. L. et al. , 2000, J. Immunol. 164:4301-4306

【非特許文献10】Wan, Y. et al. , 2009, J. Biol. Chem. 284:10367-10375

【非特許文献11】Koziczak-Holbro, M. et al. , 2007, J. Biol. Chem. 282:13552-13560

30

【非特許文献12】Kawagoe, T. et al. , 2007, J. Exp. Med. 204:1013-1024

【非特許文献13】Fraczek, J. et al. , 2008, J. Biol. Chem. 283:31697-31705

【非特許文献14】Staschke, K. A. et al. , 2009, J. Immunol. 183:568-577

【非特許文献15】Koziczak-Holbro, M. et al. , 2009, Arthritis Rheum. 60:1661-1671

【非特許文献16】Kim, T. W. et al. , 2011, J. Immunol. 186:2871-2880

40

【非特許文献17】Rekhter, M. et al. , 2008, Biochem. Biophys. Res. Comm. 367:642-648

【非特許文献18】Maekawa, Y. , et al. , 2009 Circulation 120:1401-1414

【非特許文献19】Keogh, B. et al. , 2011, Trends Pharmacol. Sci. 32:435-442

【非特許文献20】Mann, D. L. 2011, Circ. Res. 108:1133-1145

【非特許文献21】Horton, C. G. et al. , 2010, Med. Inflamm. Pii. 498980

50

【非特許文献22】Goldstein, D. R. et al., 2005, J. Heart Lung Transpl. 24:1721-1729

【非特許文献23】Carrio, E., 2010, Inflamm. Bowel Dis. 16:1583-1597

【非特許文献24】Ngo, VN et al., 2011, Nature 470:115-121

【非特許文献25】Puente, X. S. et al., 2011, Nature 475:101-105

【非特許文献26】Dinarelllo, C. A., 2011, Eur. J. Immunol. 41:1203-1217

【非特許文献27】Couilllin, I. et al., 2009, J. Immunol. 183:8195-8202

【非特許文献28】Kitazawa, M. et al., 2011, J. Immunol. 187:6539-6549

【非特許文献29】Chung, Y., Chang, S. H. et al., 2009, Immunity 30:576-587

【非特許文献30】Wilke, C. M., et al., 2011, Trends Immunol. 32:603-61

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、IRAK-4を含むプロテインキナーゼの有効な阻害剤であることが見出された、新種の複素環置換されたピリジル化合物に関する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の概要)

本明細書では、見出された複素環置換されたピリジル化合物として一般的に記載されるキナーゼ活性のモジュレーターを提供する。

【0009】

本発明は、IRAK-4阻害剤として有用であり、そして、増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療に有用である、式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを対象とする。

【0010】

本発明はまた、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。

【0011】

本発明はまた、医薬的に許容される担体および少なくとも1種の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明はまた、IRAK-4の阻害方法であって、治療を必要とする宿主に治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

【0013】

本発明はまた、増殖性疾患、代謝性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療方法であって、治療を必要とする宿主に治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

【0014】

10

20

30

40

50

好ましい実施態様は、炎症性疾患および自己免疫疾患の治療方法であり、ここで、炎症疾患の治療がさらに一層好ましい。特に、炎症性疾患および自己免疫疾患には、限定されるものではないが、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植の拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患；グレーブス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬；CAPS、TRAPS、FMF、成人スティル病、全身性発症若年性突発性関節炎、多発性硬化症、神経因性疼痛、痛風、および痛風性関節炎が含まれる。

【0015】

別の好ましい実施態様は、代謝性疾患（2型糖尿病およびアテローム性動脈硬化症を含む）の治療方法である。

【0016】

本発明はまた、治療に用いるための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0017】

本発明はまた、癌の治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用を提供する。

【0018】

本発明のこれらの特徴および他の特徴は、以下でその開示が続いていく中で拡大した形式で示されていく。

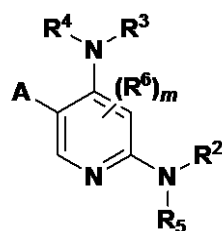
【発明を実施するための形態】

【0019】

（発明の実施態様の詳細な説明）

本明細書では、式（I）：

【化1】



(I)

[式中：

Aは、0～2個のRで所望により置換されていてもよいトリアゾールであり；

Xは、NまたはC-R⁷であり；

Rは、水素、R¹、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OR¹、-C(=O)-R¹、-C(=O)O-R¹、-C(=O)NR¹¹-R¹、-S(=O)₂-R¹、-NR¹¹C(=O)-R¹、-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹、-NR¹¹C(=O)O-R¹、-NR¹¹S(=O)₂R¹または-NR¹¹R¹であり；

R¹は、0～4個のR^{1a}で置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0～3個のR^{1a}で置換されているC₂₋₆アルケニル、0～3個のR^{1a}で置換されているC₂₋₆アルキニル、0～3個のR^{1a}で置換されているC₃₋₁₀シクロアルキル、0～3個のR^{1a}で置換されているC₆₋₁₀アリール、0～3個のR^{1a}で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員の複素環、または0～3個のR^{1a}で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員のヘテロアリールであり；

R^{1a}は、水素、=O、F、Cl、Br、OCF₃、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_r

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

— 0 ～ 3 個の R^a で置換されている、各々、炭素原子および N、O、もしくは $S(O)_p$ から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含む、5 ～ 7 員の複素環もしくはヘテロアリアルから選択され、ただし、 R^6 および R^7 は、両方とも水素ではなく；

R^{11} は、各場合において独立して、水素、 R^e 、0 ～ 1 個の R^f で置換されている C_{1-4} アルキル、 $CH_2-0 \sim 3$ 個の R^d で置換されているフェニル、または $-(CH_2)_r-0 \sim 3$ 個の R^d で置換されている、炭素原子および N、O、もしくは $S(O)_p$ から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 7 員の複素環であるか；または

R^{11} は、同一の窒素原子上の別の R^{11} 、 R^1 、または R^2 と一緒になって結合して、所望により置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

R^a は、水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0 ～ 1 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-3 \sim 14$ 員の炭素環、または $-(CH_2)_r$ 各々、炭素原子および N、O、もしくは $S(O)_p$ から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含む、5 ～ 7 員の複素環もしくはヘテロアリアルであり；あるいは、隣接したまたは同一の炭素原子上の 2 個の R^a は、式 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、または $-O-CF_2-O-$ の環状アセタールを形成し、ここで、n は、1 または 2 から選択され；

R^b は、水素、 R^e 、0 ～ 2 個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 ～ 2 個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-0 \sim 3$ 個の R^d で置換されているフェニルであり；

R^c は、0 ～ 1 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-0 \sim 3$ 個の R^f で置換されているフェニルであり；

R^d は、水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r-0 \sim 3$ 個の R^f で置換されているフェニルであり；

R^e は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-0 \sim 3$ 個の R^f で置換されているフェニルから選択され；

R^f は、水素、ハロ、 NH_2 、OH、または $O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ であり；

p は、0、1、または 2 であり；

r は、0、1、2、3、または 4 であり；および

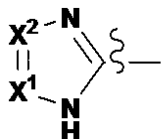
m は、0、1、または 2 である]

で示される化合物から選択される少なくとも 1 種の化学エンティティまたはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。

【0020】

別の実施態様において、A が

【化 2】



であり、 X^1 および X^2 が、独立して、N または C-R から選択され、ただし、 X^1 および X^2 の一方が N であり、他方が C-R である、式 I の化合物が提供される。

【0021】

別の実施態様において、 R^2 がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾロピリジニル、ベンゾイソチアゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾ

10

20

30

40

50

ピリジニル、ピリドピラジニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリダジニル(imdazopyridaziny)、ピリドピラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、フタラジニル、キノリニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチエニル、イソキノリニル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、イソインドリル、またはキナゾリニルであり、各基が R^{2a} から選択される1～4個の基で置換されている、式Iの化合物が提供される。

【0022】

別の実施態様において、 m が0である、式Iの化合物が提供される。

10

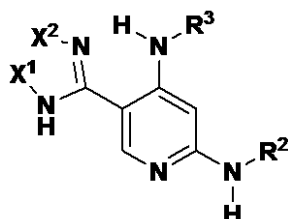
【0023】

別の実施態様において、 R^4 および R^5 が両方とも水素である、式Iの化合物が提供される。

【0024】

別の実施態様において、式：

【化3】



20

[式中：

X^1 および X^2 は、独立して、NまたはC-Rから選択され、ただし、 X^1 および X^2 の一方はNから選択され、他方はC-Rから選択され；

Rは、水素、 R^1 、ハロゲン、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^1$ または $-NR^{11}R^1$ であり；

R^1 は、0～4個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{6-10} アリール、0～3個の R^{1a} で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員の複素環、または0～3個の R^{1a} で置換されている、N、O、もしくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員のヘテロアリールであり；

30

R^{1a} は、水素、=O、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-0\sim1$ 個の R^a で置換されている3～14員の炭素環、または $-(CH_2)_r-0\sim1$ 個の R^a で置換されている、炭素原子およびN、O、もしくはS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～7員の複素環であり；

40

R^2 は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ナフチル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾロピリジニル、ベンゾイソチアゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピリドピラジニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリダジニル、ピリドピラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、フタラジニル、キノリニル、インドリル、

50

ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾチエニル、イソキノリニル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、ピロロピリジル、フロピリジル、イソインドリル、またはキナゾリニルであり、各基は、 R^{2a} から選択される 1～4 個の基で置換されており；

R^{2a} は、水素、 $=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0～2 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-0$ ～1 個の R^a で置換されている 3～14 員の炭素環、または $-(CH_2)_r-0$ ～1 個の R^a で置換されている、炭素原子および N 、 O 、もしくは $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5～7 員の複素環であり；

10

R^3 は、0～3 個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、または C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、もしくはオキセタン環であり、各環は 0～3 個の R^{3a} で所望により置換されていてもよく；

R^{3a} は、水素、 $=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0～2 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-0$ ～1 個の R^a で置換されている 3～14 員の炭素環、または $-(CH_2)_r-0$ ～1 個の R^a で置換されている、炭素原子および N 、 O 、もしくは $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5～7 員の複素環であり；

20

R^{11} は、各場合において独立して、水素、0～1 個の R^f で置換されている C_{1-4} アルキル、 CH_2-0 ～3 個の R^d で置換されているフェニル、または $-(CH_2)-0$ ～3 個の R^d で置換されている、 N 、 O 、もしくは $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5～7 員の複素環であり；

30

R^a は、水素、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-3$ ～14 員の炭素環、または $-(CH_2)_r-0$ ～3 個の R^d で置換されているフェニルであり、あるいは、隣接したまたは同一の炭素原子上の 2 個の R^a は、式 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、または $-O-CF_2-O-$ の環状アセタールを形成し、ここで、 n は 1 または 2 から選択され；

40

R^b は、水素、0～2 個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～2 個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-0$ ～3 個の R^d で置換されているフェニルであり；

R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-0$ ～3 個の R^f で置換されているフェニルであり；

R^d は、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r-0$ ～3 個の R^f で置換されているフェニルであり；

50

p は、0、1、または2である]

【 0 0 2 5 】

【化 4】



【 0 0 2 6 】

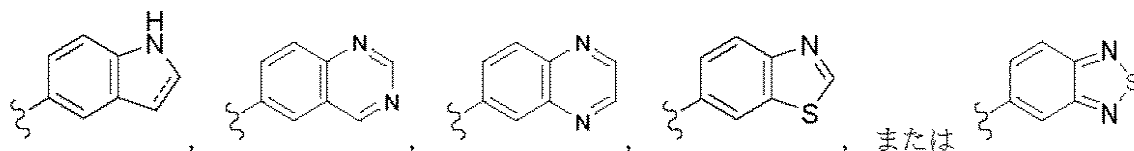
40

【 0 0 2 7 】

【 0 0 2 8 】

さらに別のより好ましい実施態様において、 R^2 が、

【化 5】



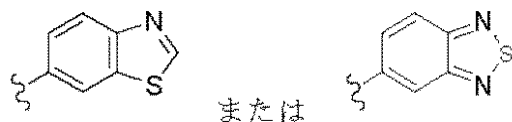
から選択され、各基が 0 ～ 3 個の R^{2a} で所望により置換されていてもよい、化合物が提供される。

【0029】

別のより好ましい実施態様において、 R^2 が、

10

【化 6】

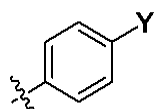


から選択される、式 I の化合物が提供される。

【0030】

別のより好ましい実施態様において、 R^2 が、

【化 7】



20

であり、Y が、Cl、F、Br、CN、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-HC_{1-6}$ アルキル、または NH_2 (特に、Cl、F または CN) である、式 I の化合物が提供される。

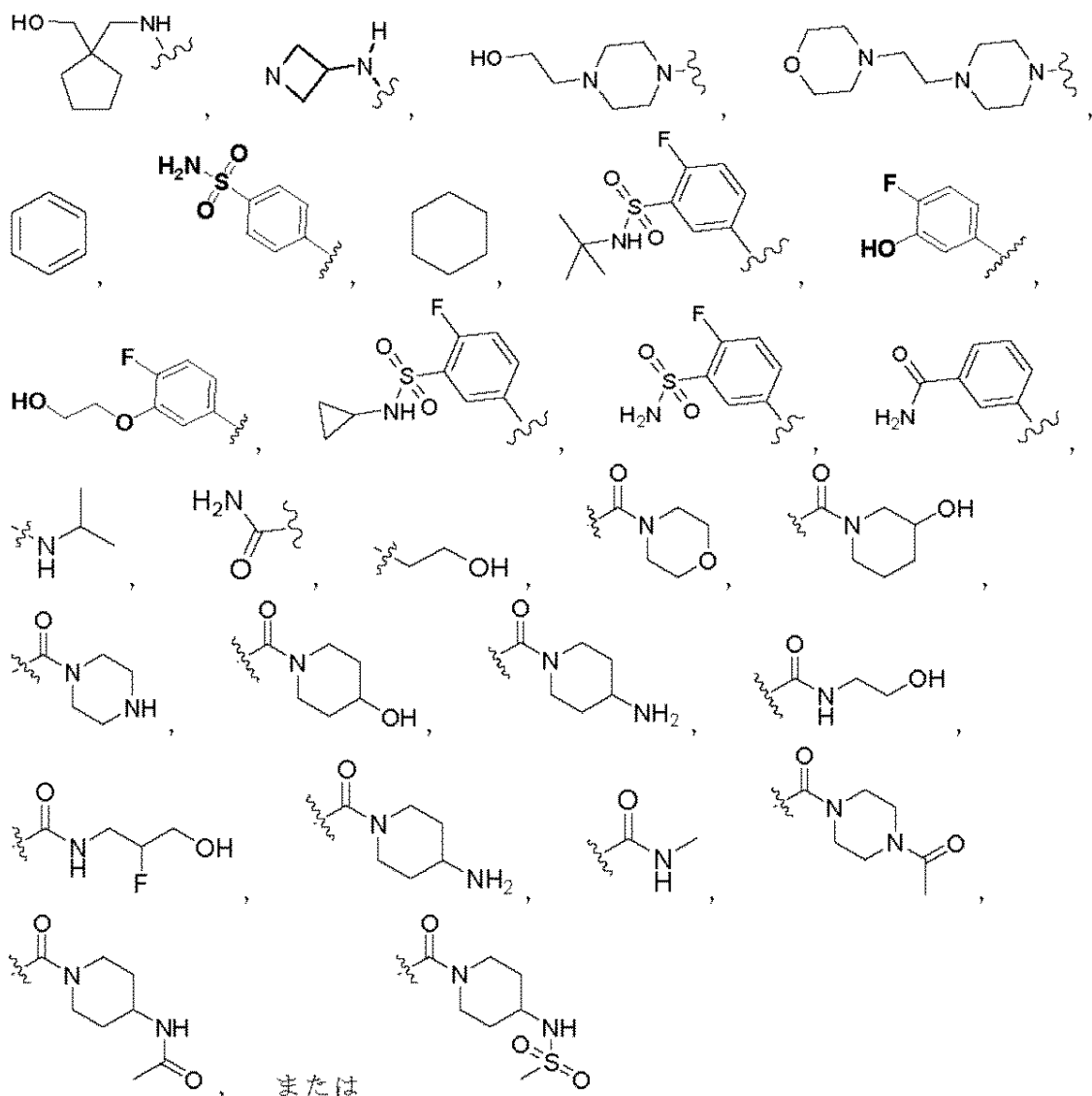
【0031】

より好ましい実施態様において、 R^1 が、以下：

[illegible]

20

【化 9】



10

20

30

から選択される、化合物が提供される。

【0032】

別の実施態様において、Xが CR^7 であって、 R^7 が水素または C_{1-6} アルキルである、化合物が提供される。

【0033】

別の実施態様において、XがNである、化合物が提供される。

【0034】

さらに別の実施態様において、 R^3 が、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^{3a} で所望により置換されていてもよいフェニルである、化合物が提供される。より好ましくは、 R^3 は*i*-Prである。

40

【0035】

別の好ましい実施態様において、 R^3 が C_{1-6} アルキルから選択される（特に好ましくは、*i*-Prである）、式Iの化合物が提供される。

【0036】

別の実施態様において、1種またはそれ以上の式Iの化合物および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物が提供される。

【0037】

本発明はまた、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む、キナーゼ調節（IRAK-4の調節（特に、阻害）

50

を含む)に関連する疾患の治療に有用な医薬組成物を対象とする。

【0038】

さらに、本発明は、キナーゼ調節 (IRAK-4 の調節を含む) に関連する疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に治療有効量の式 (I) で示される化合物を投与することを含む、方法に関する。

【0039】

本発明はまた、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。

【0040】

本発明はまた、増殖性疾患、代謝性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする宿主に治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法 (または、これらの疾患の治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用) を提供する。

10

【0041】

本発明はまた、疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを含み、該疾患がクローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植の拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患; グレーブス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬; CAPS、TRAPS、FMF、成人スティル病、全身性若年性発熱性関節炎、多発性硬化症、神経因性疼痛、痛風、および痛風性関節炎である、方法 (または、これらの疾患の治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物またはその互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用) を提供する。

20

【0042】

本発明はまた、代謝性疾患の治療方法であって、該疾患が、2型糖尿病またはアテローム性動脈硬化症から選択される、方法 (または、これらの疾患の治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用) を提供する。

【0043】

さらに、本発明はまた、病態の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを含み、該病態が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性メラノーマ、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、眼内血管新生、および乳児血管腫、B細胞リンパ腫、全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性血管炎、突発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症 (MS)、移植片拒絶反応、I型糖尿病、膜性腎炎、炎症性腸疾患、自己免疫溶血性貧血、自己免疫甲状腺炎、寒冷および温暖凝集素症、エヴァンズ症候群、溶血性尿毒症症候群/血栓性血小板減少性紫斑病 (HUS/TPP)、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢神経障害、尋常性天疱瘡または喘息から選択される、方法 (または、これらの病態の治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用) を提供する。

30

40

【0044】

本発明はまた、関節リウマチの治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む、方法 (または、関節リウマチの治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用) を提供する。

【0045】

本発明はまた、TLR/IL-1 介在性疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む、方法 (または、これらの疾

50

患の治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくはプロドラッグの使用)を提供する。

【0046】

本発明はまた、TLR/IL-1 介在性疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを含み、該 TLR/IL-1 介在性疾患が、IRAK-4 から選択されるキナーゼによって調節される疾患である、方法（または、これらの疾患の治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用）を提供する。

【0047】

10

本発明はまた、疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物、またはその医薬的に許容される塩を他の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0048】

本発明はまた、治療に用いるための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0049】

別の実施態様において、式 I の化合物は、例示化合物または例示化合物の組み合わせまたは本明細書に記載の他の実施態様から選択される。

【0050】

20

別の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物および 1 種またはそれ以上の活性成分を含む医薬組成物を対象とする。

【0051】

別の実施態様において、本発明は、ケモカインまたはケモカイン受容体活性の調節方法であって、それを必要とする患者に治療有効量の式 (I) の化合物および 1 種またはそれ以上の活性成分を含む医薬組成物を投与することを含む、方法を対象とする。

【0052】

別の実施態様において、本発明は、IRAK-4 受容体活性の調節方法であって、それを必要とする患者に治療有効量の式 (I) の化合物および 1 種またはそれ以上の活性成分を含む医薬組成物を投与することを含む、方法を対象とする。

30

【0053】

別の実施態様において、化合物は、下記の IRAK-4 アッセイにおいて $IC_{50} < 1000 \text{ nM}$ を有する。

【0054】

本発明は、その精神または本質的特性から逸脱することなく、他の特定の形態において具体化されうる。本発明は、本明細書に記載の発明の好ましい態様および／または実施態様の全ての組み合わせを包含する。本発明の任意のおよび全ての実施態様が、さらなるより好ましい実施態様を記載するためにその他の実施態様または複数の実施態様と組み合わせてもよいことが理解されている。好ましい実施態様の個々の要素が、その各独立した好ましい実施態様であることも理解されるべきである。さらに、実施態様の任意の要素は、さらなる実施態様を記載するために任意の実施態様から任意のおよび全ての他の要素と組み合わせられることを意味している。

40

【0055】

(発明の詳細な説明)

以下は、本明細書および添付の特許請求の範囲にて用いられる用語の定義である。本明細書における基または用語に定められている最初の定義は、特に明記しない限り、個々にまたは別の基の一部として、本明細書および特許請求の範囲全体の基または用語に適用する。

【0056】

本発明の化合物は、1 個またはそれ以上の不斉中心を有しうる。特に明記しない限り、

50

本発明の化合物の全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）形態およびラセミ形態は、本発明に含まれる。オレフィン、 $C=N$ 二重結合などの多数の幾何異性体もまた、本願化合物に含まれ得、そして、全ての該安定な異性体が発明において考慮されている。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体は、記載されており、異性体の混合物としてまたは個々の異性体として単離されうる。本発明は、光学活性体またはラセミ体で単離されうる。例えば、ラセミ体の分割によるまたは光学活性な出発物質からの合成による、光学活性体を調製する方法は、当該分野にて周知である。特定の立体化学または異性体が明確に示されていない限り、構造の全てのキラル、（エナンチオマーおよびジアステレオマー）形態およびラセミ形態ならびに全ての幾何形態が対象となる。

【0057】

10

任意の変数（例えば、 R^3 ）が、化合物の任意の構成要素または式において1回以上出現する場合、その定義は、各場合において、他のあらゆる場合のその定義から独立している。したがって、例えば、基が0～2個の R^3 で置換されていることを示す場合、前記基は、最大2個の R^3 基で所望により置換されていてもよく、各場合の R^3 は、独立して、 R^3 の定義から選択される。また、置換基および／または変数の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

【0058】

置換基への結合が、環中の2個の原子を連結する結合と交差するように示される場合、該置換基は、環上の任意の原子と結合しうる。置換基が、該置換基が所定の式の化合物の残りと結合する原子を示すことなく列挙される場合、該置換基は、該置換基中の任意の原子を介して結合しうる。置換基および／または変数の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

20

【0059】

本発明の化合物に窒素原子（例えば、アミン）が存在する場合には、これらは、酸化剤（例えば、MCPBAおよび／または過酸化水素）で処理して、N-オキシドに変換され、本発明の他の化合物を得ることができる。したがって、全ての示されたおよび強調された窒素原子は、示された窒素およびそのN-オキシド（ $N \rightarrow O$ ）誘導体の両方を包含すると考えられている。

【0060】

当該分野にて用いられる変換にしたがって、

30

【化10】



は、核または骨格構造に対する部分または置換基の結合点である結合を示すために本明細書において構造式として用いられる。

【0061】

2個の文字または記号の間にないダッシュ記号「—」は、置換基の結合点を示すために用いられる。例えば、 $-CONH_2$ は、炭素原子を介して結合する。

【0062】

式Iの化合物の特定の部分（例えば、所望により置換されていてもよいヘテロアリール基）に関する用語「所望により置換されていてもよい」は、0個、1個、2個、またはそれ以上の置換基を有する部分を示す。例えば、「所望により置換されていてもよいアルキル」は、以下に定義される、「アルキル」および「置換されたアルキル」の両方を包含する。1個またはそれ以上の置換基を含有する任意の基に関して、該基が、立体的に実施不可能、合成的に実施可能および／または本質的に不安定である任意の置換または置換パターンを導入することを意図とするものではないことを当業者は分かるであろう。

40

【0063】

本明細書に用いられる、用語「少なくとも1種の化学エンティティ」は、用語「化合物」と置換可能である。

【0064】

50

本明細書に用いられる、用語「アルキル」または「アルキレン」は、所定数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図とする。例えば、「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」(またはアルキレン)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、および C_{10} アルキル基を含むことを意図とする。さらに、例えば、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを示す。アルキル基は、置換されていないかまたは1個もしくはそれ以上のその水素が別の化学基で置き換えられるように置換されうる。アルキル基の例として、限定されるものではないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、*n*-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などが挙げられる。

10

【0065】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、鎖中の任意の安定な点で生じうる1個またはそれ以上の炭素-炭素二重結合を有する、直線または分枝構造のいずれかの炭化水素鎖を含むことを意図とする。例えば、「 $C_2 - C_6$ アルケニル」(またはアルケニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルケニル基を含むことを意図とする。アルケニルの例として、限定されるものではないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどが挙げられる。

20

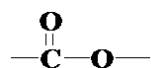
【0066】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖中の任意の安定な点で生じうる1個またはそれ以上の炭素-炭素三重結合を有する、直線または分枝構造のいずれかの炭化水素鎖を含むことを意図とする。例えば、「 $C_2 - C_6$ アルキニル」(またはアルキニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルキニル基；例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを含むことを意図とする。

【0067】

表示「 CO_2 」が本明細書にて用いられる場合、これは、基：

【化11】



30

を示すことを意図することを当業者は理解するであろう。

【0068】

「アリアルアルキル」のように、用語「アルキル」が別の基と一緒に用いられる場合、該接続詞は、置換されたアルキルを含有する少なくとも1個の置換基をより具体的に定義する。例えば、「アリアルアルキル」は、少なくとも1個の置換基がアリアル、例えばベンジルである、上記の置換されたアルキルを示す。したがって、用語アリアル($C_0 - C_4$)アルキルは、少なくとも1個のアリアル置換基を有する置換された低級アルキルを含み、また、別の基に直接結合するアリアル、すなわち、アリアル(C_0)アルキルも含む。用語「ヘテロアリアルアルキル」は、少なくとも1個の置換基がヘテロアリアルである、上記の置換されたアルキル基を示す。

40

【0069】

置換されたアルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基について言及する場合、これらの基は、置換されたアルキル基について上記した、1～3個の置換基で置換されている。

【0070】

用語「アルコキシ」は、本明細書に記載の、アルキルまたは置換されたアルキルで置換されている酸素原子を示す。例えば、用語「アルコキシ」には、基 $-O-C_1 - C_6$ アルキル、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシ

50

などが含まれる。「低級アルコキシ」は、1～4個の炭素を有するアルコキシを示す。

【0071】

全ての基（例えば、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキルを含む）の選択は、安定な化合物を提供するために当業者によって行われることを理解すべきである。

【0072】

本明細書に用いられる、用語「置換された」は、所定の原子または基上の任意の1個またはそれ以上の水素を、所定の基を選択して置き換えることを意味する、ただし、通常の所定の原子価は超えない。置換基がオキシ、またはケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、原子上の2個の水素が置き換えられる。ケト置換基は、芳香族部分に存在していない。特に明記しない限り、置換基は、コア構造中に命名される。例えば、（シクロアルキル）アルキルが可能な置換基として記載されている場合、コア構造に対する該置換基の結合点は、アルキル部分にあることを理解すべきである。本明細書に用いられる、環二重結合は、2個の隣接した環原子間で形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 、または $N=N$ ）である。

【0073】

置換基および／または変数の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらす場合にのみ、許容される。安定な化合物または安定な構造は、有用な純度での反応混合物からの単離、次いで、有効な治療剤への製剤化をもたらすのに十分強固である化合物を意味する。本願化合物が、 $N-H$ 、 $S(O)_2H$ 、または $S(O)H$ 基を含有しないことが好ましい。

【0074】

用語「シクロアルキル」は、単環系、二環系または多環系を含む、環状アルキル基を示す。 $C_3 - 7$ シクロアルキルは、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、および C_7 シクロアルキル基を含むことを意図とする。シクロアルキル基の例として、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどが挙げられる。本明細書に用いられる、「炭素環」または「炭素環残基」は、任意の安定な3、4、5、6、もしくは7員の単環式もしくは二環式環または7、8、9、10、11、12、もしくは13員の二環式環もしくは三環式環（そのいずれかは、飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよい）を意味することを意図とする。該炭素環の例として、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、 $[3.3.0]$ ビシクロオクタン、 $[4.3.0]$ ビシクロノナン、 $[4.4.0]$ ビシクロデカン、 $[2.2.2]$ ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。上記のように、架橋環はまた、炭素環の定義に含まれる（例えば、 $[2.2.2]$ ビシクロオクタン）。特に明記しない限り、好ましい炭素環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルである。用語「炭素環」が用いられる場合、それは「アリール」を含むことを意図とする。1個またはそれ以上の炭素原子が2個の隣接していない原子と結合する場合、架橋環が生じる。好ましい架橋は、1個または2個の炭素原子である。架橋は常に、単環式環を二環式環に変換することが知られている。環が架橋する場合、環に示される置換基はまた、架橋上に存在しうる。

【0075】

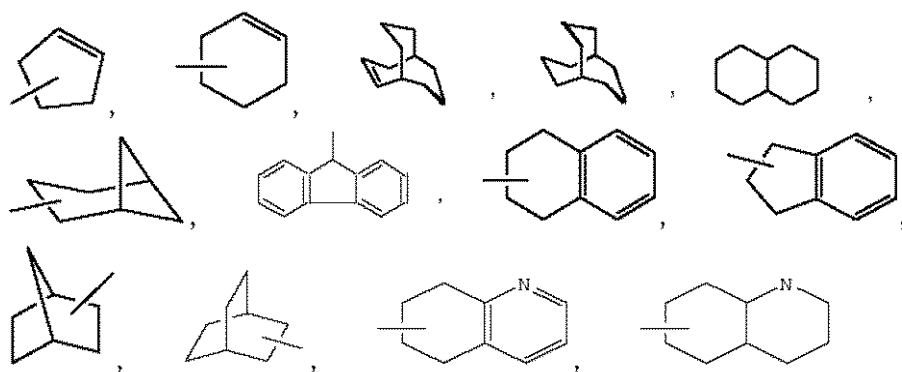
用語「アリール」は、環部分において6ないし12個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基、例えばフェニル、およびナフチル基を示し、その各々は置換されていてもよい。

【0076】

したがって、式(I)の化合物において、用語「シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロオクチ

ルなど、ならびに以下の環系：

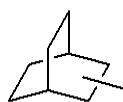
【化 1 2】



10

などが含まれ、環（複数可）の任意の利用可能な原子で所望により置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、および

【化 1 3】



が含まれる。

20

【0077】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードを示す。

【0078】

用語「ハロアルキル」は、1個またはそれ以上のハロ置換基を有する置換されたアルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」には、モノ、ジ、およびトリフルオロメチルが含まれる。

【0079】

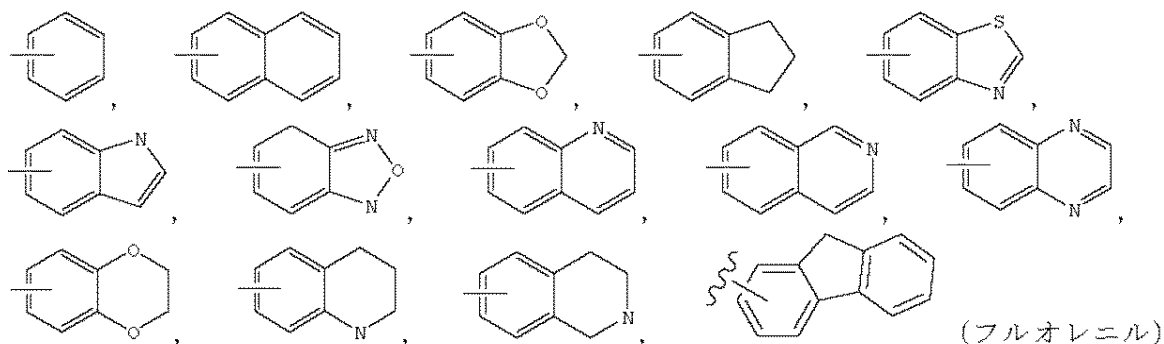
用語「ハロアルコキシ」は、1個またはそれ以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、「ハロアルコキシ」には、 OCF_3 が含まれる。

【0080】

したがって、アリール基の例として、

30

【化 1 4】



40

などが挙げられ、任意の利用可能な炭素または窒素原子で所望により置換されていてもよい。好ましいアリール基は、所望により置換されていてもよいフェニルである。

【0081】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロサイクリック」、または「ヘテロサイクリル」は、相互に用いられてもよく、置換および非置換の非芳香族の3員ないし7員の単環式基、7員ないし11員の二環式基、および10員ないし15員の三環式基を示し、少なくとも1個の環は少なくとも1個のヘテロ原子（O、SまたはN）を有し、前記ヘテロ原子含有環は、好ましくは、O、S、またはNから選択され

50

る1個、2個、または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含有するそのような基の各環は、1個または2個の酸素または硫黄原子および／または1～4個の窒素原子を含有する、ただし、各環のヘテロ原子の総数は4個以下であり、さらに、環は少なくとも1個の炭素原子を含有する。窒素および硫黄原子は所望により酸化されてもよく、窒素原子は所望により四級化されてもよい。二環式基および三環式基をもたらず縮合環は、炭素原子のみを含有していてもよく、飽和、部分飽和、または不飽和であってもよい。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合されてもよい。用語「複素環」には、「ヘテロアリール」基が含まれる。価数が及ぶ限り、前記のさらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合には、それは所望により＝O（オキシ）でさらに置換されていてもよい。

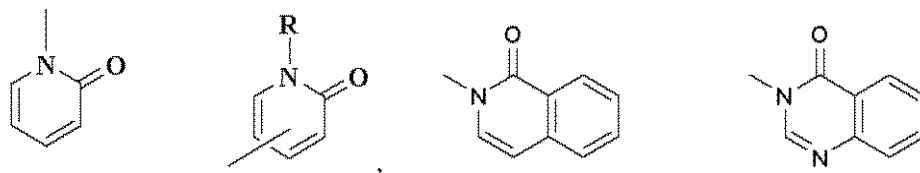
10

【0082】

単環式ヘテロサイクリル基の例として、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどが挙げられる。二環式ヘテロシクロ基の例として、キヌクリジニルが挙げられる。さらなる単環式ヘテロサイクリル基には、

20

【化15】



が含まれる。

【0083】

用語「ヘテロアリール」は、置換および非置換の芳香族の5員または6員の単環式基、9員または10員の二環式基、および少なくとも1個の環に少なくとも1個のヘテロ原子（O、SまたはN）を有する11員ないし14員の三環式基を示し、前記ヘテロ原子含有環は、好ましくは、O、S、またはNから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含有するヘテロアリール基の各環は、1または2個の酸素または硫黄原子および／または1～4個の窒素原子を含有する、ただし、各環におけるヘテロ原子の総数は4個以下であり、各環は少なくとも1個の炭素原子を有する。二環式基および三環式基をもたらず縮合環は、炭素原子のみを含有していてもよく、飽和、部分飽和、または不飽和であってもよい。窒素および硫黄原子は所望により酸化されてもよく、窒素原子は所望により四級化されてもよい。二環または三環であるヘテロアリール基は、少なくとも1個の全芳香族環を含んでいなければならないが、他の縮合環または複数の環は、芳香族または非芳香族であってもよい。ヘテロアリール基は、任意の環の任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合されてもよい。価数が及ぶ限り、前記のさらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合には、それは所望により＝O（オキシ）でさらに置換されていてもよい。

30

40

【0084】

単環式ヘテロアリールの例として、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

【0085】

二環式ヘテロアリール基の例として、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキシ

50

リル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフランニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。

【0086】

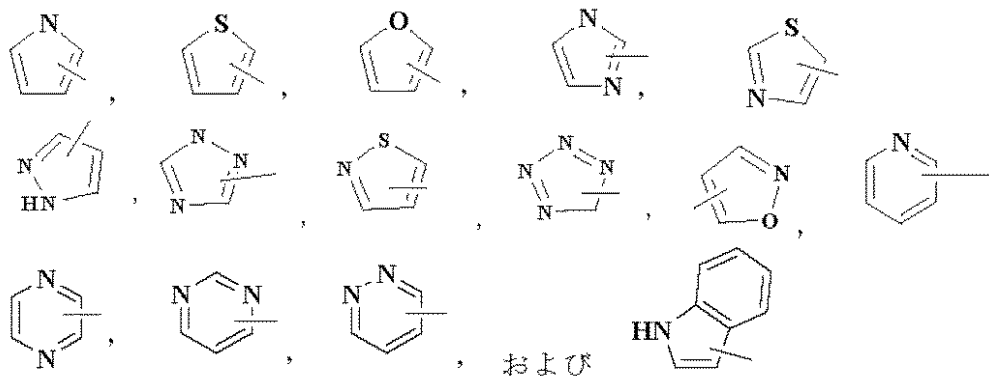
三環式ヘテロアリアル基の例として、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサントニルなどが挙げられる。

【0087】

式(I)の化合物において、好ましいヘテロアリアル基には、

10

【化16】



20

などが含まれ、任意の利用可能な炭素または窒素原子で所望により置換されていてもよい。

【0088】

特に明記しない限り、具体的に命名されたアリアル（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、ヘテロシクロ（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル）またはヘテロアリアル（例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、およびフリル）について言及する場合、該言及は、必要に応じて、上記のアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび／またはヘテロアリアル基に示されるものから選択される、0～3個、好ましくは0～2個の置換基を有する環を含むことを意図とする。

30

【0089】

用語「カルボサイクリル」または「カルボサイクリック」は、全ての環の全原子が炭素である、飽和または不飽和の単環式または二環式環を示す。したがって、該用語には、シクロアルキルおよびアリアル環が含まれる。単環式炭素環は、3～6個の環原子を有し、さらにより典型的には5または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]系として配置されている、7～12個の環原子、あるいは、ビスクロ[5, 6]または[6, 6]系として配置されている、9または10個の環原子を有する。単環式および二環式炭素環の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサー1-エニル、1-シクロヘキサー2-エニル、1-シクロヘキサー3-エニル、フェニルおよびナフチルが挙げられる。該炭素環は、置換されていてもよく、その場合、置換基は、上記のシクロアルキルおよびアリアル基のものから選択される。

40

【0090】

用語「ヘテロ原子」には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。

【0091】

環または基を示すために用語「不飽和」が本明細書にて用いられる場合、該環または基は、完全に不飽和であってもよくまたは部分的に不飽和であってもよい。

50

【0092】

本明細書において、その基および置換基は、安定な部分および化合物ならびに医薬的に許容される化合物として有用な化合物ならびに／または医薬的に許容される化合物を製造するのに有用な中間体化合物を得るために当業者によって選択されうる。

【0093】

式(I)の化合物は、(イオン化しない)遊離型で存在しうるかまたは本発明の範囲でもある塩を形成しうる。特に明記しない限り、本願化合物に関する言及は、遊離型およびその塩に関する言及を含むものと理解される。用語「塩(複数可)」は、無機および／または有機酸および塩基と形成される酸性塩および／または塩基性塩を意味する。さらに、用語「塩(複数可)」は、例えば、式(I)の化合物が、塩基性部分、例えばアミンまたはピリジンもしくはイミダゾール環、と酸性部分、例えばカルボン酸の両方を含有する場合には、両性イオン(内塩)を含みうる。医薬的に許容される(すなわち、無毒性で生理学的に許容される)塩、例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に大きく寄与しない、許容される金属塩およびアミン塩などが好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、調製の際に利用されうる単離または精製工程において有用でありうるもので、本発明の範囲であると考えられている。式(I)の化合物の塩は、例えば、媒体、例えば塩を沈殿させるものまたは水性媒体中で、式(I)の化合物をある量、例えば同量の酸または塩基と反応させ、次いで、凍結乾燥させることによって、形成されうる。

【0094】

酸付加塩の例として、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸と形成されるもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩(camphorate)、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、(塩酸と形成される)塩酸塩、(臭化水素と形成される)臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、(マレイン酸と形成される)マレイン酸塩、(メタンスルホン酸と形成される)メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば、硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩(例えば、本明細書に記載のもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えばトシル酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。

【0095】

塩基性塩の例として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩；バリウム塩、亜鉛塩、およびアルミニウム塩；有機塩基との塩(例えば、有機アミン)、例えばトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N, N'-ジベンジリエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは同様の医薬的に許容されるアミンとの塩ならびにアミノ酸、アルギニン、リジンなどとの塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、物質、例えば、ハロゲン化低級アルキル(例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ブチル、および硫酸ジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル)、ハロゲン化アラルキル(例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル)などで四級化されうる。好ましい塩には、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が含まれる。

【0096】

語句「医薬的に許容される」は、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な効果／リスク比

10

20

30

40

50

に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織と接触させて用いるのに適している、化合物、物質、組成物、および／または剤形を示すために本明細書では用いられる。

【0097】

本明細書に用いられる、「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を製造することによって修飾される、開示された化合物の誘導体を示す。医薬的に許容される塩の例として、限定されるものではないが、塩基性基、例えばアミンの無機酸塩または有機酸塩；および酸性基、例えばカルボン酸のアルカリ塩または有機塩が挙げられる。医薬的に許容される塩には、通常は無毒性塩または例えば、無毒性の無機酸もしくは有機酸から形成される親化合物の第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、該通常

10

【0098】

本発明の医薬的に許容される塩は、慣習的化学方法によって塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成されうる。一般に、該塩は、水もしくは有機溶媒、またはその2種の混合液中でこれらの化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態と化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることによって調製されうる；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適当な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990（その開示は本明細書によって引用される）にて見出される。

20

【0099】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物または純粋もしくは実質的に純粋な形態のいずれかとして考えられている。立体異性体には、1個またはそれ以上のキラル原子を保有する光学異性体である化合物、ならびに1個またはそれ以上の結合まわりの制限された回転による光学異性体（アトロプ異性体）である化合物が含まれる。本発明に記載の化合物の定義は、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物を包含する。それは、特に、ラセミ体および所定の活性を有する単離された光学異性体を包含する。ラセミ体は、物理的方法、例えば分別結晶、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは結晶化またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などによって分割されうる。個々の光学異性体は、慣習的方法、例えば光学活性酸との塩形成、次いで、結晶化からのラセミ化合物から得られうる。

30

【0100】

本発明は、本願化合物に存在する原子の全ての同位体を含むことを意図とする。同位体には、同一の原子番号であるが、異なる質量数を有する原子が含まれる。限定することなく、一般例によれば、水素の同位体には、ジウテリウムおよびトリチウムが含まれる。炭素の同位体には、 ^{13}C および ^{14}C が含まれる。本発明の同位体標識化合物は、一般に、それ以外には用いられない非標識試薬の代わりに適当な同位体標識試薬を用いて、当業者に周知の慣習的技法によってまたは本明細書に記載のものに類似の方法によって調製されうる。

40

【0101】

本願化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、考慮されている。用語「プロドラッグ」は、対象に投与すると、式（I）の化合物、および／またはその塩および／または溶媒和物を得るために、代謝的または化学的プロセスによって化学変換される化合物を意味する。生物活性剤（すなわち、式（I）の化合物）を得るためにインビボで変換される任

50

意の化合物は、本発明の範囲および精神内のプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含有する化合物は、式（I）の化合物その物を得るために体内で加水分解されることでプロドラッグとして機能する生理学的に加水分解可能なエステルを形成しうる。多くの場合における加水分解は消化酵素の影響下で主に起こるので、該プロドラッグは、好ましくは、経口投与される。非経口投与は、エステル自身が活性である場合、または、加水分解が血中で起こるような場合に用いられうる。式（I）の化合物の生理的に加水分解可能なエステルの例として、C₁ - 6 アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁ - 6 アルカノイルオキシ-C₁ - 6 アルキル、例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、C₁ - 6 アルコキシカルボニルオキシ-C₁ - 6 アルキル、例えばメトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）-メチル、ならびに例えばペニシリンおよびセファロsporin分野において、用いられる他の周知の生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。該エステルは、当該分野において既知の慣習的技法によって調製されうる。

【0102】

プロドラッグの種々の形態は、当該分野において周知である。該プロドラッグ誘導体の例については、

a) H. Bundgaardによって編集された、Design of Prodrugs (Elsevier, 1985) およびK. Widder, et al. によって編集された、Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396 (Academic Press, 1985) ;

b) Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaardによって編集された、A Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, H. Bundgaardによる「Design and Application of Prodrugs」, pp. 113-191 (1991) ; および

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

（各々、本明細書によって引用される）を参照のこと。

【0103】

式（I）の化合物およびその塩は、水素原子が分子の他の部分に転位され、その結果、分子の原子間化学結合が再配置される、それらの互変異性体として存在しうる。全ての互変異性体が存在しうる限り、それらは本発明の範囲に含まれると理解すべきである。さらに、本願化合物は、トランス異性体およびシス異性体を有しうる。

【0104】

式（I）の化合物の溶媒和物（例えば、水和物）もまた、本発明の範囲にあることをさらに理解すべきである。溶媒和の方法は、一般に、当該分野において周知である。

【0105】

有用性

本発明の化合物は、キナーゼ活性を調節する（IRAK-4の調節を含む）。本発明の化合物によって調製されうる他の種類のキナーゼ活性には、限定されるものではないが、Pelle/IRAKファミリーおよびその変種が含まれる。

【0106】

したがって、式（I）の化合物は、キナーゼ活性の調節、特にIRAK-4活性の選択的阻害またはIRAKおよび他のPelleファミリーキナーゼの阻害に関連する病態を治療するのに有用である。かかる病態には、サイトカインレベルが細胞内シグナル伝達によって調節される、TLR/IL-1ファミリー受容体関連疾患が含まれる。さらに、式（I）の化合物は、IRAK-4活性の有益な選択性を有する、好ましくは少なくとも20倍から1,000倍以上の選択性を有する。

【0107】

本明細書に用いられる、用語「治療すること」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける病状の治療を包含し、(a) 特に、哺乳類が病状に罹患しやすいが、罹患しているとまだ診断されていない場合に、該哺乳類における病状の発症を阻止することまたは遅延させること；(b) 病状を抑制すること、すなわち、その発症を阻むこと；および／または(c) 症状または病状を完全にまたは一部低減させること、および／または、疾患または障害および／もしくはその症状を軽減、改善、緩和または治療することを含む。

【0108】

I R A K-4 選択的阻害剤としてそれらの活性を考慮すると、式(I)の化合物は、T L R / I L-1 ファミリー受容体関連疾患、限定されるものではないが、炎症性疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植の拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患；自己免疫疾患、例えばグレーブス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬；自己炎症性疾患(C A P S、T R A P S、F M F、成人スティル病、全身性若年性突発性関節炎、痛風、痛風性関節炎を含む)；代謝性疾患(2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞を含む)；破壊性骨障害(destructive bone disorder)、例えば骨吸収疾患、骨関節炎、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨障害；増殖性障害、例えば急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病；血管形成障害、例えば血管形成障害(固形腫瘍、眼内血管新生、および乳児血管種を含む)；感染症、例えば敗血症、敗血症ショック、および細菌性赤痢；神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血または外傷、腫瘍性およびウイルス性疾患、例えば転移性メラノーマ、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、およびH I V感染およびC M V網膜炎、A I D Sに起因する神経変性疾患それぞれ治療するのに有用である。

【0109】

より具体的には、本願化合物で治療されうる特定の病態または疾患には、限定されるものではないが、肺炎(急性または慢性)、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫胃炎、糖尿病、自己免疫溶血性貧血、自己免疫好中球減少、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、エンドトキシンによって誘発される炎症反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋変性、悪液質、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、膵β細胞疾患；広範な好中球浸潤を特徴とする疾患；リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節炎状態、脳マラリア、慢性炎症性肺疾患、ケイ肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収性疾患、同種移植の拒絶反応、感染による発熱および筋肉痛、感染に続発する悪液質、ケロイド形成(meloid formation)、癰痕組織形成、潰瘍性大腸炎、発熱(pyresis)、インフルエンザ、骨粗鬆症、骨関節炎、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性メラノーマ、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症ショック、および細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血または外傷に起因する神経変性疾患；血管形成障害(固形腫瘍、眼内血管新生、および乳児血管種を含む)；ウイルス性疾患(急性肝炎感染(A型肝炎、B型肝炎およびC型肝炎を含む)、H I V感染およびC M V網膜炎、A I D S、A R Cまたは悪性腫瘍、およびヘルペスを含む)；脳卒中、心筋虚血、脳卒中／心臓発作における虚血、臓器低酸素症、血管性肥厚化、心臓および腎臓の再灌流傷害、血栓症、心肥大、トロンビン誘発性血小板凝集、内毒血症および／または毒素ショック症候群、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ-2(prostaglandin endoperoxidase syndase-2)に関連する病態、および尋常性天疱瘡が含まれる。好ましい治療方法は、病態が、クローン病および潰瘍性大腸炎、同種移植の拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、または尋常性天疱瘡から選択されるものである。別の好ましい治療方法は、虚血再灌流傷害(脳卒中から生じる脳虚血再灌流傷害および心筋梗塞から生じる心臓虚血再灌流傷害を含む)から選択されるものである。別の好ましい治療方法は、病態が多発性骨髄腫であるものである。

【0110】

さらに、本発明のキナーゼ阻害剤は、誘導炎症性タンパク質、例えばプロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ-2 (PGHS-2) (シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)とも称される)、IL-1、IL-6、IL-18、ケモカインの発現を阻害する。したがって、さらなるIRAK-4関連病態には、浮腫、鎮痛、発熱および疼痛、例えば神経痛、頭痛、癌に起因する疼痛、歯痛および関節炎痛が含まれる。本願化合物はまた、獣医学的ウイルス感染、例えば、限定されるものではないが、ウマ伝染性貧血ウイルスを含む、レンチウイルス感染；またはネコ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、およびイヌ免疫不全ウイルスを含む、レトロウイルス感染を治療するために用いられる。

10

【0111】

用語「IRAK-4関連病態」または「IRAK-4関連疾患または障害」が本明細書において用いられる場合、各々、詳細に繰り返されているような上記の全ての病態、ならびにIRAK-4キナーゼ活性の影響を受けるその他の病態を包含することを意図とする。

【0112】

したがって、本発明は、該病態の治療方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の少なくとも1種の式(I)の化合物またはその塩を投与することを含む、方法を提供する。「治療有効量」は、IRAK-4を阻害するおよび／または疾患を治療するために単独でまたは組み合わせて投与される場合に有効である本発明の化合物の量を含むことを意図とする。

20

【0113】

IRAK-4キナーゼ関連病態の治療方法は、式(I)の化合物単独または互いに組み合わせておよび／または該病態を治療するのに有用な他の適当な治療剤と組み合わせて投与することを含む。したがって、「治療有効量」はまた、IRAK-4を阻害するおよび／またはIRAK-4に関連する疾患を治療するのに有効である本願化合物の組み合わせの量を含むことを意図とする。

【0114】

該他の治療剤（または「活性剤」）の例として、副腎皮質ステロイド、ロリプラム、カルホスチン、サイトカイン抑制性抗炎症剤(CSAID)、インターロイキン-10、グルココルチコイド、サリチル酸塩、一酸化窒素、および他の免疫抑制剤；核内移行阻害剤、例えばデオキシスベルグアリン(DSG)；非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)、例えばイブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブ；ステロイド、例えばプレドニゾンまたはデキサメタゾン；抗ウイルス剤、例えばアバカビル；抗増殖剤、例えばメトトレキセート、レフルノミド、FK506(タクロリムス、Prograf)；細胞毒性剤、例えばアザチオプリン(azathioprine)およびシクロホスファミド；TNF- α 阻害剤、例えばテニダップ、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体、およびラパマイシン(シロリムスまたはRapamune)またはその誘導体が含まれる。

30

【0115】

上記の他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて用いられる場合、例えば、医師用卓上参考書(PDR)に示される量または当業者によって別法で決定される量で用いられる。本発明の方法において、かかる他の治療剤(複数可)は、本願化合物の投与前に、投与と同時に、または投与後に投与されうる。本発明はまた、上記のTLRおよびIL-1ファミリー受容体介在性疾患を含む、IRAK-4キナーゼ関連病態を治療できる医薬組成物を提供する。

40

【0116】

本願組成物は、上記の他の治療剤を含有していてもよく、例えば、技法、例えば医薬製剤の分野において周知のものにしたがって通常の固形または液体ビヒクルまたは希釈剤、ならびに所望の投与方法に適当なタイプの医薬添加剤(例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、フレーバーなど)を用いて製剤化されてもよい。

50

【0117】

したがって、本発明は、1種またはそれ以上の式(I)の化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物をさらに含む。

【0118】

「医薬的に許容される担体」は、動物、特に哺乳類に生物学的に活性な物質を輸送するための当該分野において一般的に許容される媒体を示す。医薬的に許容される担体は、十分当業者の専門範囲にある多数の因子に応じて製剤化される。これらには、限定されるものではないが、製剤化される活性剤の種類および特性；薬剤含有組成物を投与すべき対象；組成物の所望の投与経路；および、標的とする治療適応症が含まれる。医薬的に許容される担体には、水性および非水性の液体媒体、ならびに種々の固形および半固形剤形が含まれる。かかる担体は、活性剤に加えて多数の異なる成分および添加剤であって、当業者に周知の、様々な理由、例えば活性剤の安定化のために製剤中に含まれるさらなる成分、結合剤などを含みうる。適当な医薬的に許容される担体、およびその選択に寄与する因子に関する記載は、種々のすぐに入手できる情報源、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, 1985(その全体が本明細書によって引用される)にて見出される。

10

【0119】

式(I)の化合物は、部位特異的治療または輸送される薬物量の必要性によって決まりうる、治療を受ける病態に適している任意の手段によって投与されうる。局所投与は、一般に、皮膚関連疾患に好ましく、組織的治療は、癌性病態または前癌性病態に好ましいが、他の投与方法が考えられている。例えば、化合物は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、またはシロップ剤を含む液体製剤の形態で、経口投与；例えば、溶液、懸濁液、ゲル剤または軟膏剤の形態で、局所投与；舌下投与；口腔投与；例えば、皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射または注入技法によって、(例えば、無菌注射水性または非水性溶液または懸濁液として)非経口投与；例えば、吸入スプレーによって、経鼻投与；例えば、クリーム剤または軟膏剤の形態で、局所投与；例えば、坐剤の形態で、直腸投与；またはリポソームとして投与されうる。無毒性の医薬的に許容されるビヒクルまたは希釈剤を含有する用量単位製剤が投与されうる。該化合物は、即時放出または持続放出に適当な形態で投与されうる。即時放出または持続放出は、適当な医薬組成物で達成されうるか、または特に持続放出の場合、デバイス、例えば皮下インプラントまたは浸透圧ポンプを用いて達成されうる。

20

30

【0120】

局所投与用組成物の例として、局所担体、例えばPLASTIBASE(登録商標)(ポリエチレンでゲル化された鉱油)が挙げられる。

【0121】

経口投与用組成物の例として、例えば、バルクを付与するための微結晶セルロース、懸濁化剤としてアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてメチルセルロース、および甘味剤または香料、例えば当業者に既知のものを含有しうる懸濁液；および、例えば、微結晶セルロース、二リン酸カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／または乳糖および／または他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤、例えば当業者に既知のものを含有しうる即時放出型錠剤が挙げられる。本願化合物はまた、例えば、成形錠剤、圧縮錠剤、または凍結乾燥錠剤で舌下投与および／または口腔投与によって経口投与されうる。組成物の例として、速溶性希釈剤、例えばマンニトール、乳糖、ショ糖、および／またはシクロデキストリンが挙げられうる。該製剤には、高分子量賦形剤、例えばセルロース(AVICEL(登録商標))またはポリエチレングリコール(PEG)；粘膜接着を補助する賦形剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(SCMC)、および／または無水マレイン酸コポリマー(例えば、GANTREZ(登録商標))；および、放出をコントロールする物質、例えばポリアクリル酸系コポリマー(例えば、CARBOPOL 934(登録商標))もまた含まれうる。滑

40

50

沢剤、流動促進剤、香料、着色剤および安定化剤はまた、製造および使用を容易にするために加えられる。

【0122】

経鼻エアロゾルまたは吸入投与用組成物の例として、例えば、ベンジルアルコールまたは他の適当な保存剤、吸収および／またはバイオアベイラビリティを強化するための吸収促進剤、および／または他の可溶化剤もしくは分散剤、例えば当該分野において既知のものを含有する溶液が挙げられる。

【0123】

非経口投与用組成物の例として、例えば、適当な無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒、例えばマンニトール、1, 3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張性塩化ナトリウム溶液、または他の適当な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤（合成モノまたはジグリセリドを含む）、および脂肪酸（オレイン酸を含む）を含有する注射用溶液または懸濁液が挙げられる。

10

【0124】

直腸投与用組成物の例として、例えば、適当な無刺激性賦形剤、例えばココアバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコール（常温では固体であるが、薬物を放出するための直腸腔で液化するかおよび／または溶解する）を含有する坐剤が挙げられる。

【0125】

本発明の化合物の治療有効量は、当業者によって決定されてもよく、1日当たり約0.05～1000mg/kg（体重）；1～1000mg/kg（体重）；1～50mg/kg（体重）；5～250mg/kg（体重）；250～1000mg/kg（体重）の活性化化合物である哺乳類の例示投与量を含み、それは1回量でまたは個々の分割量の形態で、例えば1日当たり1～4回で投与される。任意の特定の対象に対する特定の投与量および投与頻度は変化してもよく、種々の因子（用いられる特定化合物の活性、化合物の代謝安定性および作用時間、対象の種、年齢、体重、一般的健康、性別および食習慣、投与方法および時間、排泄率、薬物併用、および特定の病態の重症度を含む）によって決まることが理解される。治療に対する好ましい対象には、動物、最も好ましくは哺乳類種、例えばヒト、および家畜、例えばイヌ、ネコ、ウマなどが含まれる。したがって、用語「患者」が用いられる場合、用語は、全ての対象、最も好ましくはIRAK-4酵素レベルの媒介の影響を受ける哺乳類種を含むことを意図とする。

20

30

【0126】

生物学的アッセイ

IRAK4阻害アッセイ：

U底384ウェルプレートにおいて、アッセイを行った。最終アッセイ量は、30μLであり、アッセイバッファー（20mM HEPES pH7.2、10mM MgCl₂、0.015% Brij 35および4mM DTT）中に酵素および基質（蛍光標識ペプチドおよびATP）および試験化合物を15μL加えて調製した。反応は、IRAK4を基質および試験化合物と合わせることによって開始された。反応物を室温で60分間インキュベートし、45μLの35mM EDTAを各サンプルに加えて終了した。反応混合物を、蛍光基質およびリン酸化生成物を電気泳動分離に供してCaliper LabChip 3000（Caliper, Hopkinton, MA）で分析した。100%阻害の酵素なし対照反応物および0%阻害のビヒクルのみ反応物と比較して、阻害データを算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、500μM；FL-IPTSPITTTYFFFKKKペプチド 1.5μM；IRAK4、0.6nM；およびDMSO、1.6%である。

40

【表 1】

I R A K 4 阻害データ

実施例	I R A K 4 I C ₅₀ (μM)
1	0. 0 2 5 3
3	0. 0 0 2 5
6	0. 0 0 2 8
7	0. 0 0 3 2
8	0. 0 0 3 3
1 9	0. 0 0 3 2
2 3	0. 9 6 0 7
2 5	0. 0 0 2 7
2 7	0. 0 0 1 8
3 1	0. 7 6 3 8
4 8	0. 5 7 5 9
5 6	0. 7 9 5
5 9	0. 0 2 4
8 1	0. 0 2 6
8 2	0. 0 0 3 1
1 0 6	0. 8 7 5
1 0 8	0. 0 0 2 7
1 1 5	0. 0 2 2 9
1 2 8	0. 0 2 6 4
1 2 9	0. 0 2 5 4
1 3 0	0. 0 2 2 1
1 4 3	0. 6 7 5 9
1 4 8	0. 5 6 4 2
1 5 2	0. 0 2 4 5
1 6 1	0. 0 2 3
1 7 6	0. 6 1 5 8
1 7 7	0. 8 1 2 8

10

20

30

【0 1 2 7】

調製方法

本発明の化合物は、有機合成分野の技術者に周知の多数の方法で調製されうる。本発明の化合物は、合成有機化学分野において既知の合成方法、または当業者に明らかなその改良法と共に、下記の方法を用いて合成されうる。好ましい方法には、限定されるものではないが、下記のものが含まれる。本明細書で引用される全ての参考資料は、その全内容が本明細書によって引用される。

40

【0 1 2 8】

本発明の新規化合物は、該セクションに記載の反応および技法を用いて調製されうる。反応は、用いられる試薬および物質に適当な溶媒中で行われ、達成される変換に適している。また、下記の合成方法の記載において、全ての示された反応条件（溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の期間および後処理方法を含む）は、当業者であれば容易に認識すべきである、その反応の基準となる条件になるように選択されることを理解すべきである。分子の様々な部分に存在する官能基が、示された試薬および反応に適合しなければならないことは有機合成分野の技術者であれば理解する。反応条件に適合する置換基の制限は、当業者であれば容易に分かることであり、その場合、別の方法を使用しなければなら

50

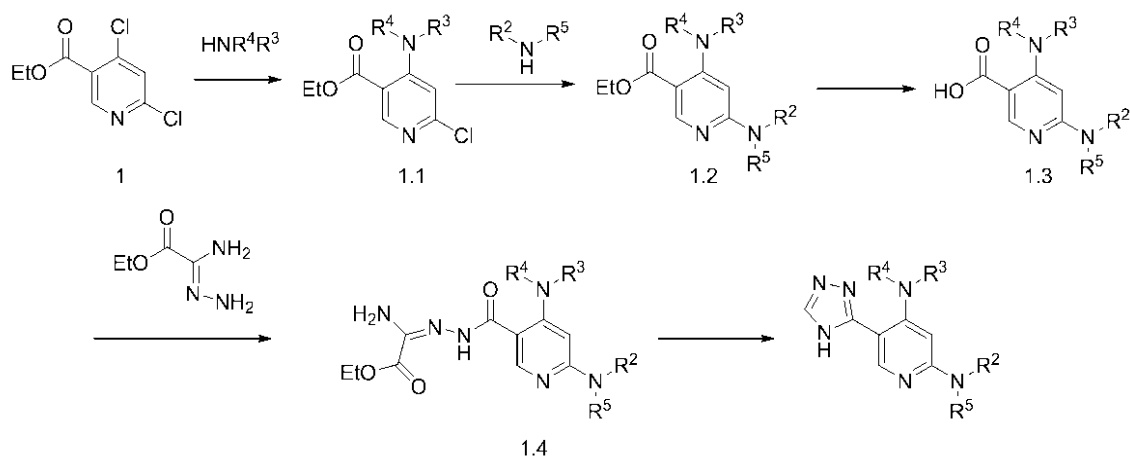
ない。これは、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を変更するかまたは別のものに対して1つの特定の方法スキームを選択する判断を時々求めるであろう。当該分野における任意の合成経路の計画における別の大きな要因が、本発明に記載の化合物中に存在する反応性官能基の保護に用いられる保護基の賢明な選択であることも認識されるであろう。熟練した技術者の代わりになって多くのものを記載している権威ある記述は、Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, 第3版, Wiley and Sons, 1999)である。

【0129】

一般式(I)のトリアゾール誘導体は、スキーム1に示される方法にしたがって調製されうる。4, 6-ジクロロニコチン酸エチル(1)のC4塩化物を適当に置換されたアミンで置換して、C4アミノ生成物(1.1)を得、触媒、例えばPdの存在下において、または高温下で別のアミンとさらに反応させて、ビス-アミノ置換されたピリジン(1.2)を得ることができる。適当な水酸化物源、例えばKOHでエステルを加水分解して、カルボン酸1.3を得、適当な試薬、例えば2-アミノ-2-ヒドラゾノ酢酸エチルと反応させて、複素環前駆体1.4を得ることができる。温度をコントロールしながら環化して、スキーム1に示される一般的なC5トリアゾールを得ることができる。

【化17】

スキーム1

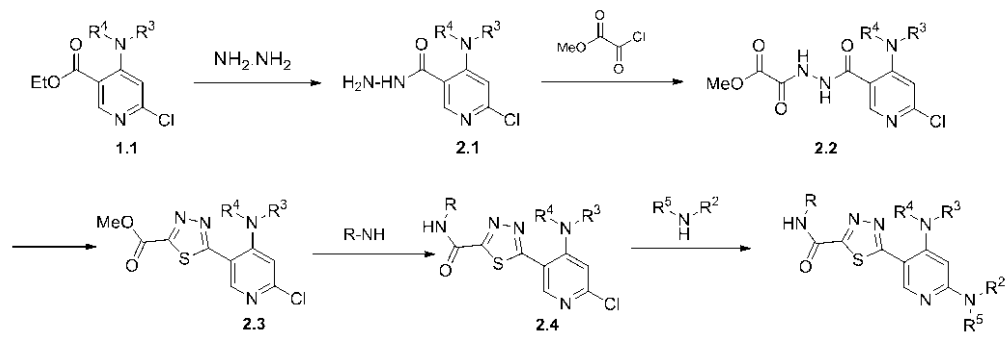


【0130】

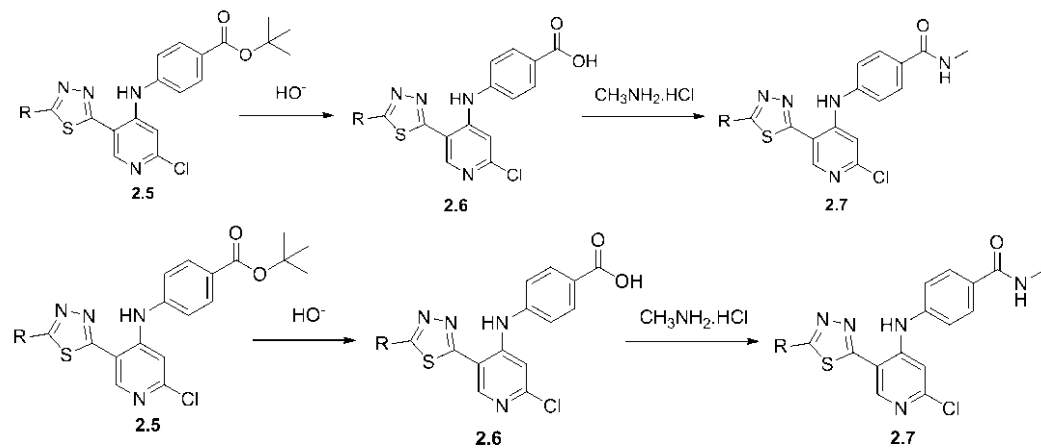
ピリジン環の5位にチアジアゾール置換基を含有する一般式(1)のさらなる化合物は、スキーム2に示される方法にしたがって調製されうる。高温にて適当な溶媒、例えばエタノール中で化合物1.1をヒドラジンと反応させて、化合物2.1を得ることができる。塩基の存在下において、2-クロロ-2-オキソ酢酸メチルとさらに反応させ、次いで、環化して、化合物2.3を得ることができる。標準条件下でエステルを加水分解し、次いで、アミド結合を形成して、化合物2.4を得ることができる。あるいは、2.4を、高温にてアミンと直接反応させて、2.3から直接調製することができる。金属触媒条件または高温下でC2アミンフラグメントを組み込み、一般式(I)のチアジアゾール誘導体を得ることができる。さらなる官能基操作は、分子の様々な位置で行われうる。例えば、式2.5の化合物は、水酸化物源、例えばKOHと反応させて、カルボン酸2.6を得ることができる。次いで、これを種々の試薬、例えばアミンとさらに反応させて、中間体、例えば2.7を得ることができ、2位でアミンとさらに反応させて、一般式(I)の化合物を得ることができる。

【化 18】

スキーム 2



10



20

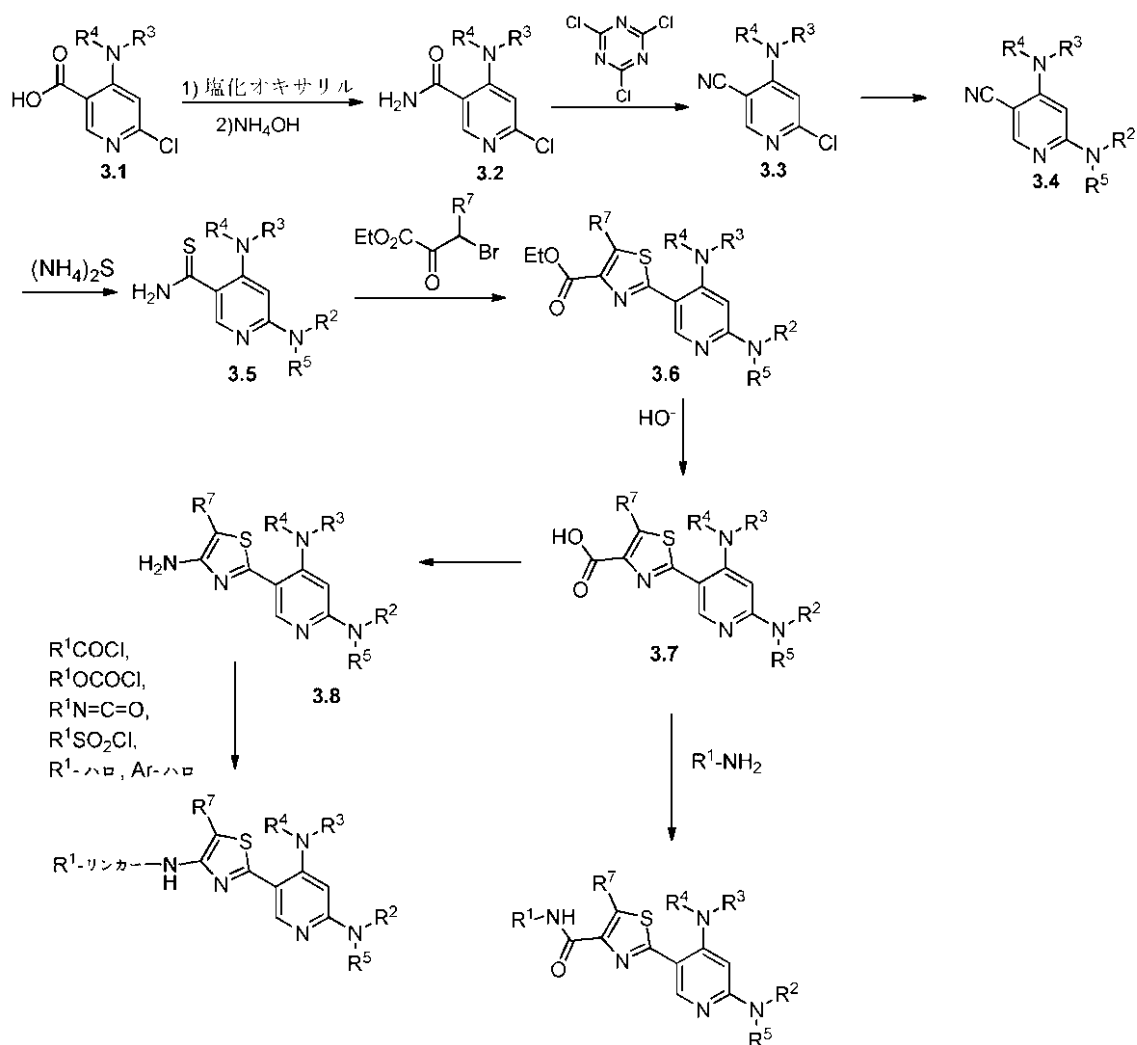
【0131】

チアゾール系アナログは、スキーム 3 に示される方法にしたがって調製されうる。化合物 3. 1 (化合物 1. 1 の加水分解生成物) を、ハロゲン化試薬、例えば塩化オキサリルと反応させ、次いで、アミン源、例えばアンモニアでクエンチして、式 3. 2 の中間体を得ることができる。アミドを脱水して、ニトリル 3. 3 を得、アミンとさらに反応させて、式 3. 4 の中間体を得ることができる。ニトリルをチオアミド (3. 5) に変換し、次いで、ハロケトンと縮合して、式 3. 6 のチアゾール置換化合物を得ることができる。3. 6 をさらに加水分解し、酸 3. 7 を得、次いで、種々の官能基変換条件下で反応させて、例えばアミン 3. 8 に変換して、一般式 I のさらなる化合物を得ることができる。

30

【化 19】

スキーム 3

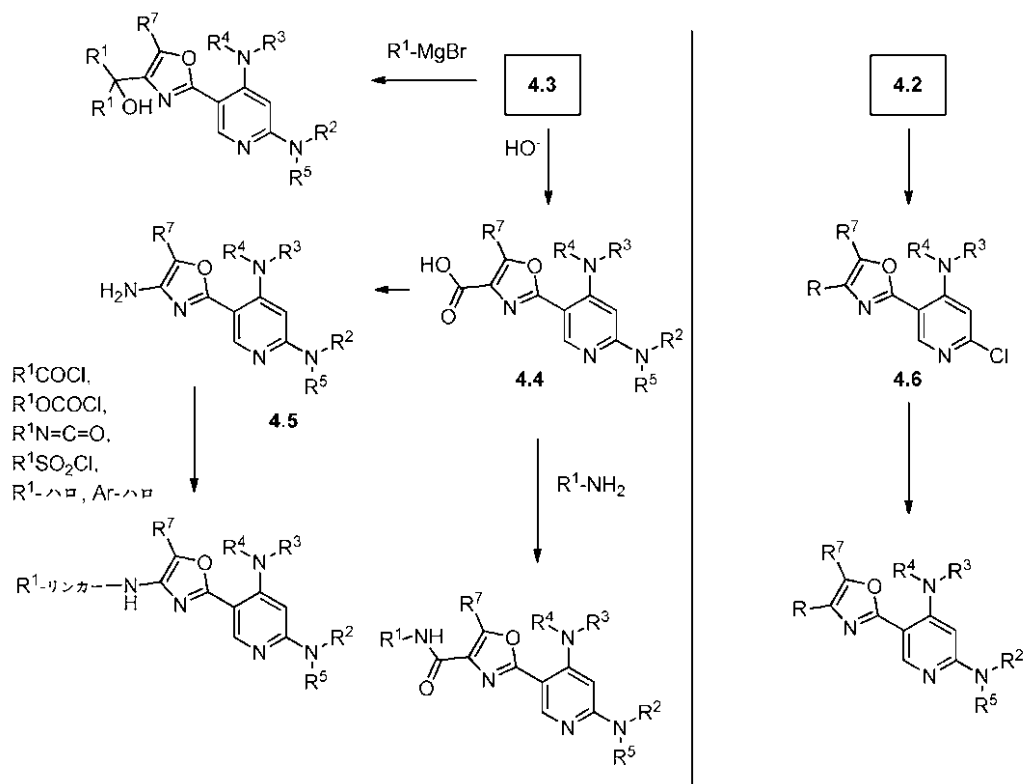
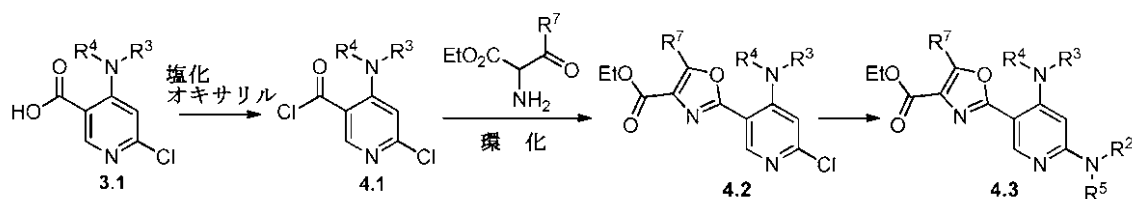


【0132】

同様に、一般式 I のオキサゾール化合物は、スキーム 4 に示される一般的製法にしたがって調製されうる。化合物 3. 1 を塩素化剤で処理して、化合物、例えば 4. 1 を得、次いで、種々の置換されたアミノケトンと反応させ、次いで、所望のオキサゾール中間体 4. 2 に環化しうる。前述の条件を用いて C 2 でアミンと反応させて、中間体 4. 3 を得ることができる。中間体 4. 3 および 4. 2 は両方とも、下記の方法にしたがって一般式 I の化合物を得るために操作されうる。最初に、4. 3 を加水分解し、アミンとカップリングして、式 I のアミドアナログを形成しうる。あるいは、酸 4. 4 を、クルチウス反応条件下でアミン 4. 5 に変換し、次いで、数例を挙げるとアミド、カルバメート、スルホンアミド、ウレア、アルキルおよびアリールアミンにさらに官能基化されうる。さらに、中間体 4. 2 を、最初に、前述のオキサゾールでの加水分解および官能基操作に供し、次いで、C 2 でアミンとカップリングしうる。

【化 20】

スキーム 4

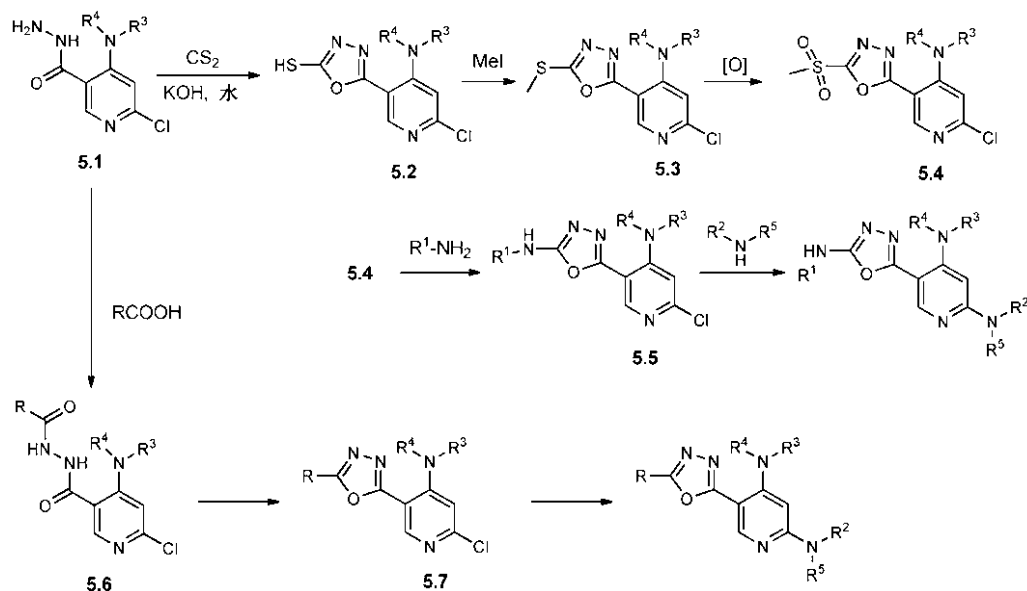


【0133】

ヒドラジド 5. 1 を二硫化硫黄と反応させ、次いで、アルキル化に供して、中間体 5. 3 を得ることができる。試薬、例えば MCPBA で酸化して、スルホン 5. 4 を得、選択的にオキサジアゾールで反応して、中間体、例えば 5. 5 を得ることができる。触媒、例えば Pd の存在下において、または高温にてアミンとさらに反応させて、一般式 I の化合物を得ることができる。あるいは、カップリング試薬、例えば HATU を用いて 5. 1 をカルボン酸と反応させて、アシルヒドラジド 5. 6 を得、5. 7 に環化し、アミンの存在下において、一般式 I の化合物になるまでさらに反応しうる。さらなる処理がこれらの一般的スキームにおいて許容される方法において、R 基が、例えば保護アミンまたはアルコールとして官能基化されうことは当業者に理解される。これらの種類の操作を考慮しうるさらなる官能基は、ニトリル、ハロゲン化物、エステル、アルケン、アルキンおよびニトロ基である。

【化 2 1】

スキーム 5



10

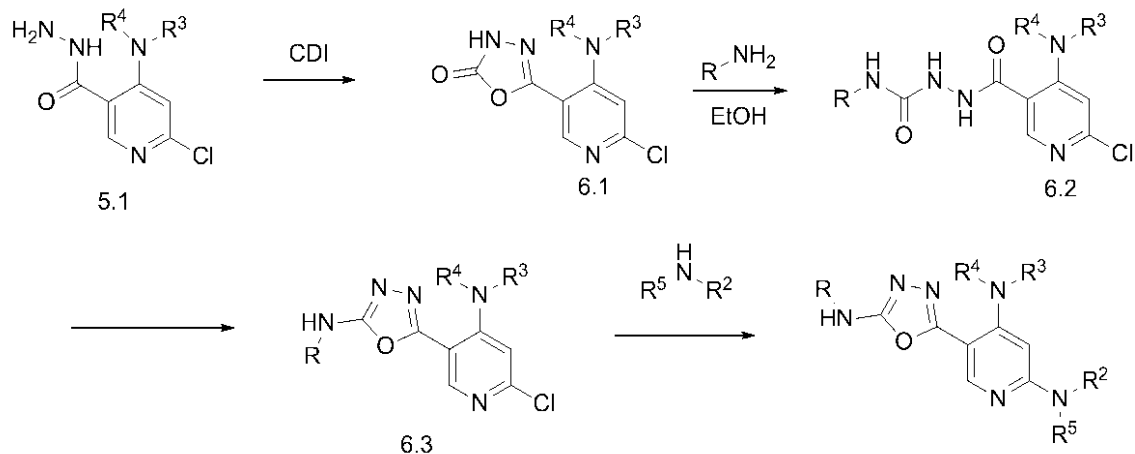
【0 1 3 4】

ヒドラジド 5. 1 をカルボニル化試薬、例えば CDI と反応させて、一般式 6. 1 の化合物を得ることができる。6. 1 を種々のアミンと反応させて、開環した化合物 6. 2 を得、中間体、例えば 6. 3 を形成するために環化しうる。金属触媒または高温下で $\text{C} 2$ 塩化物をアミンで置換して、一般式 I のさらなる化合物を得ることができる。

20

【化 2 2】

スキーム 6



30

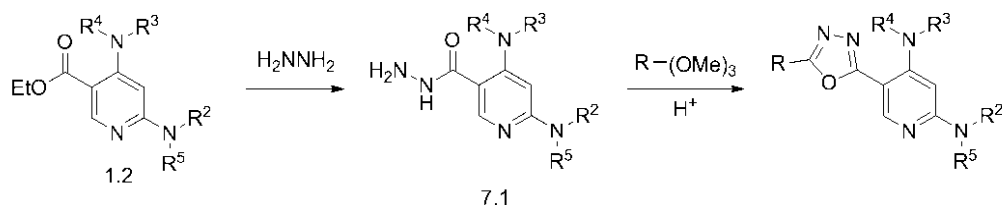
【0 1 3 5】

さらなるアナログは、スキーム 7 に示される方法にしたがって調製されうる。エステル 1. 7 をヒドラジンと反応させて、置換されたピリジンヒドラジド 7. 1 を得ることができる。酸の存在下において、7. 1 を種々のオルトギ酸エステルと反応させて、一般式 I の化合物を得ることができる。

40

【化 2 3】

スキーム 7



【0 1 3 6】

10

さらなる複素環は、スキーム 8 および 9 に示される方法にしたがって調製されうる。最初に、化合物 4. 1 を、塩基、例えば T E A の存在下において、エチルー 2 -アミノオキサメートと反応させて、中間体 8. 1 を得、適当な溶媒、例えば D M F 中で高温にて加熱することによって中間体 8. 2 に環化されうる。ペンダントエステルをアミド化して、8. 3 を得、C 2 でアミンと反応するとさらに合成されて、一般式 I の化合物を得ることができる。

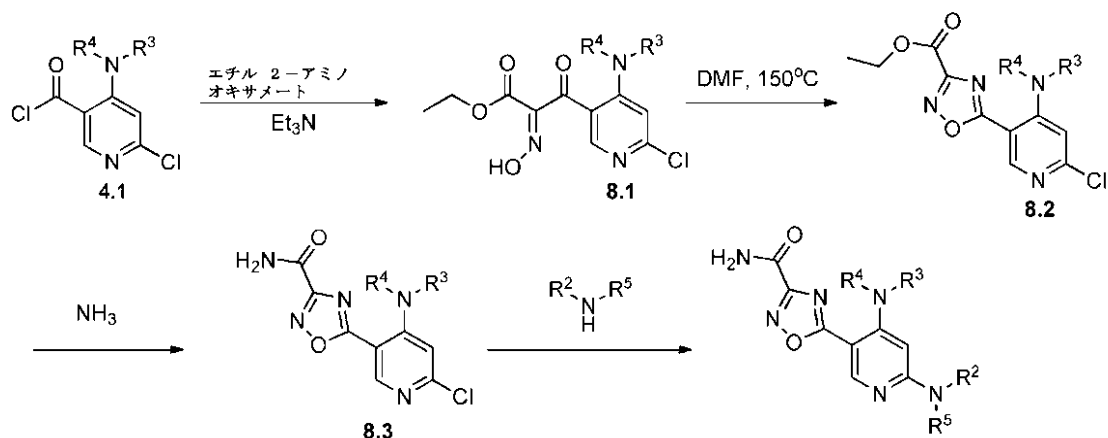
【0 1 3 7】

スキーム 9 において、化合物 1. 1 は、適当な水素化物源、例えば D I B A L を用いて、アルコール 9. 1 に還元され、次いで、標準条件 (C O C l)₂、D M S O 下でアルデヒドに酸化され、9. 2 を得ることができる。中間体 9. 2 は、T o s m i c および塩基、例えば K₂ C O₃ と反応すると、オキサゾールに変換されうる。C 2 でアミンと反応して、一般式 I のさらなる化合物を得ることができる。

20

【化 2 4】

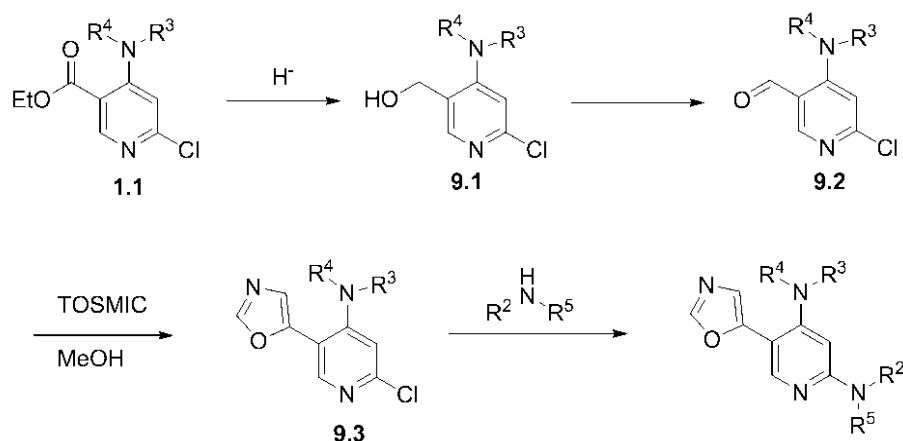
スキーム 8



30

【化 2 5】

スキーム 9



10

【実施例】

【0138】

(実施例)

式 (I) の化合物、および式 (I) の化合物の調製に用いられる中間体は、以下の実施例に示される製法および関連製法を用いて調製されうる。これらの実施例に用いられる方法および条件、ならびにこれらの実施例において調製される実際の化合物は、限定することを意図とするものではなく、式 (I) の化合物がどのように調製されうるのかを説明するためのものである。これらの実施例において用いられる出発物質および試薬は、本明細書に記載の製法によって調製されない場合、一般に、商業的に入手するか、または化学文献にて報告されているか、または化学文献に記載の製法を用いて調製されうる。

20

【0139】

所定の実施例において、語句「乾燥し、濃縮し」は、一般に、硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムで有機溶媒中溶液を乾燥し、次いで、濾過し、（一般に、減圧下および調製され物質の安定性に適当な温度で）濾液から溶媒を除去することを示す。カラムクロマトグラフィーは、指示された溶媒または溶媒混合液で溶出しながら、Isco中圧クロマトグラフィー装置 (Teledyne Corporation) を用いてプレパックドシリカゲルカートリッジにより行われた。プレパラティブ高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、カラムサイズおよび達成される分離に適当な溶出速度にて、高濃度の水中メタノールまたはアセトニトリルのグラジエント (0.05% もしくは 0.1% トリフルオロ酢酸または 10 mM 酢酸アンモニウムも含有する) で一般に溶出する、分離される物質の量に適当なサイズの逆相カラム (Waters Sunfire C₁₈、Waters Xbridge C₁₈、Phenomenex Axia C₁₈、YMC S5 ODS など) を用いて行われた。化学名は、ChemDraw Ultra, バージョン 9.0.5 (CambridgeSoft) を用いて決定された。以下の略称が

30

NaHCO₃ (aq) — 飽和水性炭酸水素ナトリウム

食塩水 — 飽和水性塩化ナトリウム

DCM — ジクロロメタン

DEA — N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAPI — 4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン

DMF — N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO — ジメチルスルホキシド

EDC — N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

EtOAc — 酢酸エチル

HOAT — 1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール

40

50

H O B T — 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

r t — 室温（一般には、約20～25℃）

T E A — トリエチルアミン

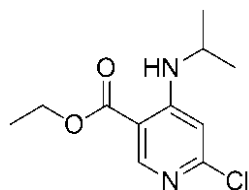
T F A — トリフルオロ酢酸

T H F — テトラヒドロフラン

【0140】

トリアゾール

【化26】



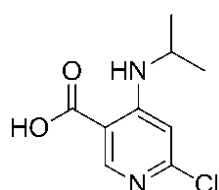
10

6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(2)の合成：密封管において、4,6-ジクロロニコチン酸エチル(1)(10g, 43.4mmol)、イソプロピルアミン(8mL)およびD I P E A(8mL)のDMA(50mL)中攪拌溶液を120℃で3時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、反応物から過剰のDMAを除去した。得られた粗物質を、溶出液としてE t O A C：石油エーテルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、標題化合物(2)を得た。L C / M S : A c q u i t y B E H C 1 8 2.1x50mm, 1.8μ; 溶媒A=水中0.1% T F A ; 溶媒B=ACN中0.1% T F A ; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間: 0.90分; L C M S (E S - A P I), m/z 243.7 (M+H).

20

【0141】

【化27】

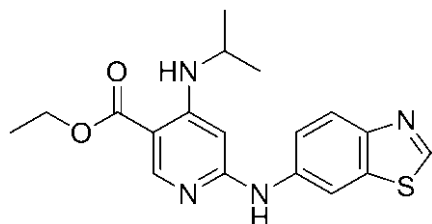


6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸(3)の合成：エタノール(20mL)および水(10mL)中の6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(2)(3g, 12.3mmol)を室温で攪拌した。L i O H(61.7mmol, 5当量)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。E t O A cで希釈し、水を加えた。水層を収集し、固形クエン酸でpH3~4に酸性化した。固形物質を沈殿させて取り除いた。固形物質を濾過し、真空下で乾燥し、標題化合物(3)を得た。¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 1.20 (d, J=6.40Hz, 6H), 3.80-3.88 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.60Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 13.33 (bs, 1H).

30

【0142】

【化28】



40

6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(3)の合成：6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(2)(5g, 20.66mmol)のジオキサン(30mL):H₂O(5mL)中溶液に、6-アミノベンゾチアゾール(20.66mmol, 1当量)、キサントホス(8

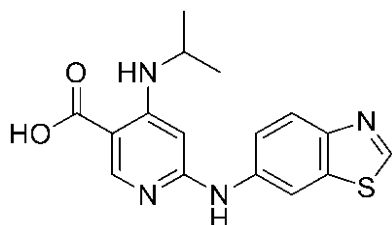
50

． 2 mmol， 0.4 当量）および Na_2CO_3 （82.6 mmol， 4 当量）を加え、10 分間脱気した。反応混合物に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （8.2 mmol， 0.4 当量）を加え、再度 10 分間脱気した。次いで、それを 115℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、短いセライト層に通して濾過した。得られた濾液を濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶出液として EtOAc：石油エーテルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ニコチン酸エチル（3）を得た。LC/MS：Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm， 1.8 μ；溶媒 A = 水中 0.1% TFA；溶媒 B = ACN 中 0.1% TFA；グラジエント 0～100% B 2 分間；保持時間：0.78 分；LCMS（ESI）， m/z 357.8（M+H）。

10

【0143】

【化29】

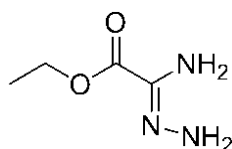


6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（4）の合成：エタノール（20 mL）および水（5 mL）中の 6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ニコチン酸エチル（3）（1 g， 2.8 mmol）を室温で攪拌し、次いで、LiOH（14 mmol， 5 当量）を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで、70℃で 1 時間加熱した。溶媒を減圧下で濃縮し、EtOAc で希釈し、水を加えた。水層を収集し、固形クエン酸で pH 3～4 に酸性化した。固形物質を沈殿させて取り除いた。固形物質を濾過し、真空下で乾燥し、標題化合物（4）を得た。LC/MS：Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm， 1.8 μ；溶媒 A = 水中 0.1% TFA；溶媒 B = ACN 中 0.1% TFA；グラジエント 0～100% B 2 分間；保持時間：0.65 分；LCMS（ESI）， m/z 329.8（M+H）。

20

【0144】

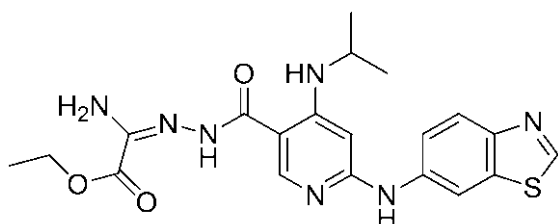
【化30】



2-アミノ-2-ヒドラゾノ酢酸エチル（6）の合成：2-アミノ-2-チオキソ酢酸エチル（5）（5 g， 37.5 mmol）をエタノールに溶解し、0℃まで冷却した。THF 中のヒドラジン（1 M， 37.5 mmol）を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、白色の 2-アミノ-2-ヒドラゾノ酢酸エチル片を得た。

【0145】

【化31】



2-アミノ-2-（（2-（6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ニコチノイル）ヒドラゾノ）酢酸エチル（7）の合成：6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ニコチン酸（4）

30

40

50

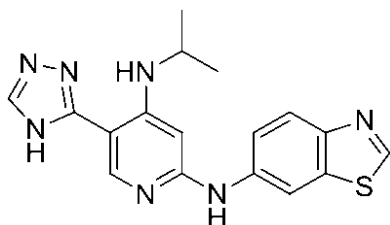
(500 mg, 3.8 mmol) および 2-アミノ-2-ヒドラゾノ酢酸エチル (6) (3.8 mmol, 1 当量) の DMF (10 mL) 中攪拌溶液に、HATU (7.63 mmol, 2 当量) および DIPEA (15.2 mmol, 4 当量) を加え、4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、過剰の DMF を除去した。得られた残渣を、水と EtOAc の間に分離した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液として MeOH : CHCl_3 を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、標題化合物を得た。

【0146】

実施例 1

【化 32】

10



密封管中に、2-アミノ-2-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノイル)ヒドラゾノ)酢酸エチル (7) (300 mg, 0.679 mmol) を加え、180 °C で 1 時間加熱した。反応物をメタノールに溶解し、次いで、濃縮した。得られた粗物質を、溶出剤として MeOH : CHCl_3 を用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して精製した。物質を、分取 HPLC に供してさらに精製し、N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピル-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2, 4-ジアミンを得た。¹H NMR : 400 MHz, CD_3OD : δ 1.32 (d, J = 4.00 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 3.72-3.74 (m, 1H), 4.41 (q, J = 6.80 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 2.40, 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.02 (s, 1H). LC/MS : Ascendis Express C18, 5x2.1 mm-2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 3 分間; 保持時間 : 1.789 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 422.0 (M-H). HPLC : XBridge (150x4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速 : 1.0 μL /分; 保持時間 : 7.569 分; 純度 : 99%.

20

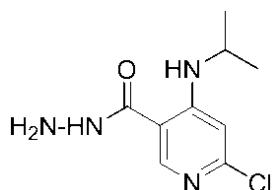
30

【0147】

チアジアゾール

【化 33】

40



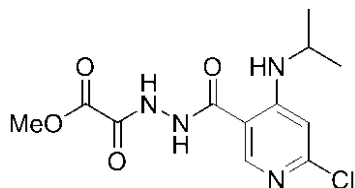
6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジド (10) の合成 : 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸エチル (2) (3 g, 12.39 mmol) のエタノール (10 mL) 中攪拌溶液にヒドラジン水和物 (3 mL) を加え、80 °C で 3 時間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮し、粗化合物を得た。得られた残渣を、ジエチルエーテルおよびヘキサンでトリチュレートし、濾過し、固形物、6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジド (10) を得た。LC/MS : Acquity

50

BEH C18 2. 1 x 50 mm, 1. 8 μ ; 溶媒A = 水中0. 1% TFA; 溶媒B = ACN中0. 1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間: 0. 58分; LCMS (ESI), m/z 229. 6 (M+H).

【0148】

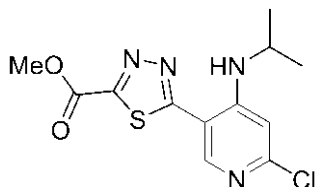
【化34】



2-((2-((6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノイル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸メチル(11)の合成: 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジド(10)(200mg, 0. 35mmol)のDCM(10mL)中撹拌溶液にEt₃N(3. 1mmol, 3当量)を加え、0℃まで冷却した。2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル(0. 42mmol, 1. 2当量)を滴下し、室温で6時間撹拌した。反応混合物を水性NaHCO₃溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質を、溶出液としてMeOH: DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、2-((2-((6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノイル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸メチルを得た。

【0149】

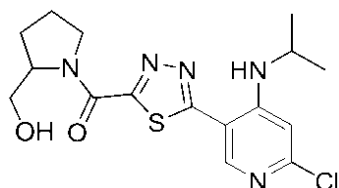
【化35】



5-((6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボン酸メチル(12)の合成: 2-((2-((6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノイル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸メチル(11)(1g, 3. 1mmol)のTHF(30mL)中撹拌溶液にローソン試薬(6. 3mmol, 2当量)を加え、3時間加熱還流した。反応混合物をEtOAcで希釈し、10% NaHCO₃溶液で2回洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH: DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、5-((6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボン酸メチルを得た。

【0150】

【化36】

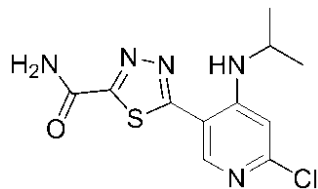


(5-((6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン(13)の合成: 5-((6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボン酸メチル(12)(60mg, 0. 1mmol)のMeOH(2mL)中撹拌溶液に(S)-プロリノール(0. 9mmol, 5当量)を加え、80℃で1時間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH: DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

供して精製し、所望の生成物、（５－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メタノン（）を得た。LCMS：XBridge Phe 8，4．6 x 30 mm，3．5 μm；溶媒A＝2％ ACN：98％ H₂O：10 mM NH₄COOH；溶媒B＝98％ ACN：2％ H₂O：10 mM NH₄COOH；グラジエント 0～100％ B 1．5分間（3．2分の実行時間）；保持時間：1．585分；LCMS（ESI），m/z 379．8（M－H）．

【0151】

【化37】

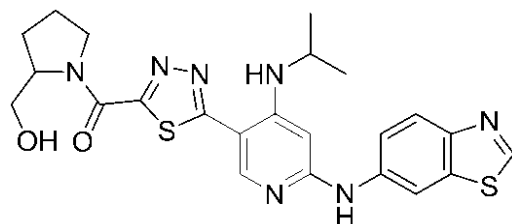


５－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキサミド（14）の合成：５－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボン酸メチル（12）（200 mg，0．64 mmol）のMeOH（10 mL）中溶液を－10℃まで冷却し、NH₃（g）を5分間反応混合物にパージした。反応物を80℃で4時間加熱し、0℃まで冷却し、濃縮し、所望の化合物、５－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキサミドを得た。物質を精製することなく次の工程にて直接用いた。

【0152】

実施例2

【化38】



（５－（６－（ベンゾ〔d〕チアゾール－６－イルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）（２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メタノンの合成．（５－（６－クロロ－４－（イソプロピルアミノ）ピリジン－３－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メタノン（27a）（50 mg，0．15 mmol）のジオキサン（5 mL）：H₂O（1 mL）中溶液に、６－アミノベンゾチアゾール（0．18 mmol，1．2当量）、キサントホス（0．07 mmol，0．5当量）およびNa₂CO₃（0．7 mmol，3当量）を加え、10分間脱気した。反応混合物に、Pd₂（dba）₃（0．07 mmol，0．5当量）を加え、再度10分間脱気し、次いで、115℃で終夜加熱した。反応混合物を冷却し、短いセライト層に通して濾過した。濾液を濃縮し、粗物質を、溶出液としてMeOH：CHCl₃を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製した。物質を、分取HPLCに供してさらに精製し、標題化合物を得た。¹H NMR：400 MHz，CD₃OD：δ 1．38（d，J＝6．40 Hz，1H），2．01－2．03（m，4H），3．71－3．85（m，4H），3．87－4．23（m，2H），6．22（s，1H），7．57（dd，J＝2．00，8．80 Hz，1H），8．15（d，J＝8．80 Hz，1H），8．22（m，1H），8．35（bs，1H），9．28（s，1H）．LC/MS：Purospher@star RP-18，4 x 55 mm，3 μm；溶媒A＝10％ ACN：90％ H₂O：20 mM NH₄OAc；溶媒B＝90％ ACN：10％ H₂O

10

20

30

40

50

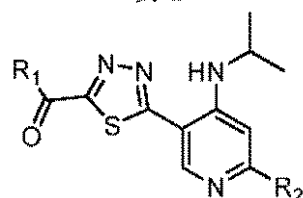
：20 mM NH_4COOAc ；グラジエント 0～100% B 1.5 分間（3.2 分の実行時間）；保持時間：1.809 分；LCMS（ES-API）， m/z 496.2（ $\text{M}+\text{H}$ ）。HPLC：Sunfire C18（150×4.6 mm），3.5 μ ；溶媒 A = 5% ACN：95% H_2O ：0.05% TFA pH = 2.5；溶媒 B = 95% ACN：5% H_2O ：0.05% TFA pH = 2.5；グラジエント 0～100% B 15 分間（23 分の実行時間）；流速：1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$ ；保持時間：6.317 分；純度：96.7%。

【0153】

実施例 3～18 の合成：適当なアミンを用いて、実施例 3～18 を調製するために、上記の実施例 2 の方法を用いた。実施例 16 を、上記の製法を用いて、化合物 14 から調製した。

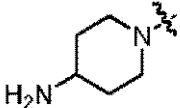
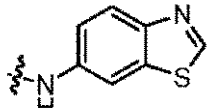
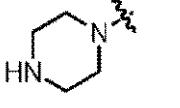
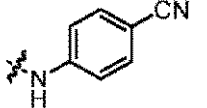
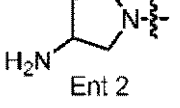
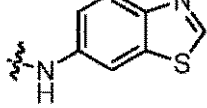
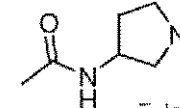
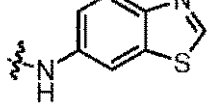
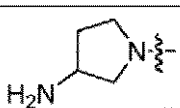
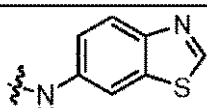
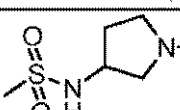
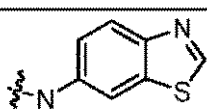
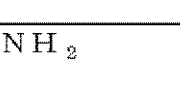
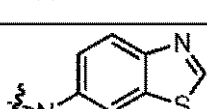
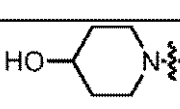
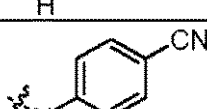
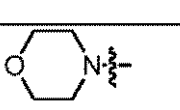
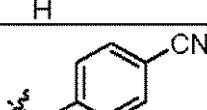
【表 2-1】

表 1



実施例番号	R ₁	R ₂
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

【表 2 - 2】

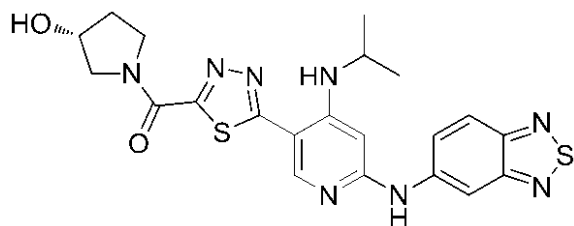
1 0		
1 1		
1 2		
1 3		
1 4		
1 5		
1 6		
1 7		
1 8		

【0154】

実施例 3

(R) - (5 - (6 - (ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メタノン

【化 3 9】



^1H NMR : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1. 34 (d, J = 6. 40 Hz, 6 H), 1. 87 - 1. 99 (m, 2 H), 3. 59 - 3. 70 (m, 2 H), 3. 77 - 3. 81 (m, 1 H), 3. 98 - 4. 00 (m, 1 H), 4. 05 - 4. 20 (m, 1 H), 4. 35 - 4. 42 (m, 1 H), 5. 07 (s, 1 H), 7. 61 (dd, J = 2. 00, -78. 20 Hz, 1 H), 7. 97 (d, J = 9. 20 Hz, 1 H), 8.

10

20

30

40

50

4.6 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.77 (d, $J=1.60$ Hz, 1H), 9.76 (s, 1H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μ m; 溶媒 A = 10% ACN : 90% H_2O : 20 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 90% ACN : 10% H_2O : 20 mM NH_4COOAc ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.91 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 483.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 6.869 分; 純度: 98.5%.

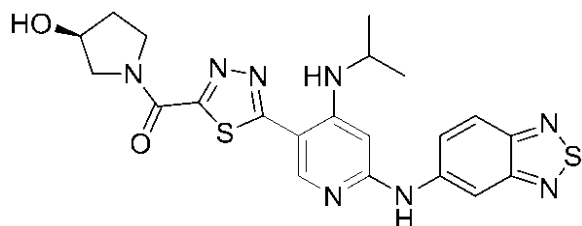
10

【0155】

実施例 4

(S)-(5-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン

【化 40】



20

^1H NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$: δ 1.35 (d, $J=6.00$ Hz, 6H), 1.95-1.98 (m, 2H), 3.18 (d, $J=5.20$ Hz, 3H), 3.60-4.42 (m, 7H), 5.10 (bs, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=2.40, -76.60$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=9.60$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.79 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.78 (s, 1H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μ m; 溶媒 A = 10% ACN : 90% H_2O : 20 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 90% ACN : 10% H_2O : 20 mM NH_4COOAc ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.91 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 483.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 10~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 6.86 分; 純度: 95.4%.

30

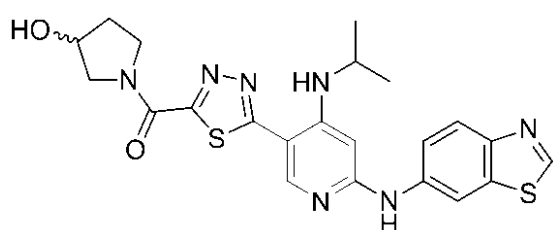
【0156】

実施例 5

(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン

40

【化 41】



^1H NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$: δ 1.33 (d, $J=6.40$ Hz, 6

50

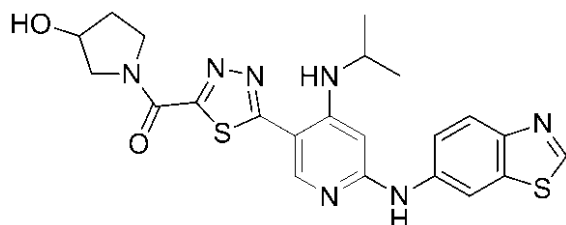
H), 1.87–1.99 (m, 2H), 3.54–3.79 (m, 3H), 4.00–4.02 (m, 1H), 4.20–4.42 (m, 2H), 5.07 (d, $J=3.20$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=2.40$, 9.00 Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.69 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.49 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.515 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 482.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 5.619 分; 純度: 97.1%.

【0157】

実施例 6

(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン

【化 4 2】



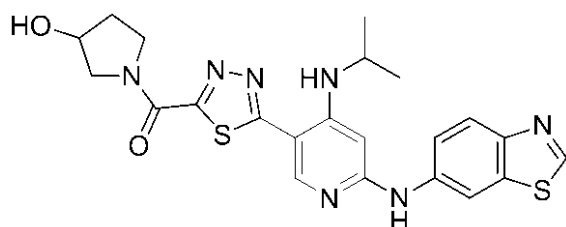
¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.32 (d, $J=6.00$ Hz, 6H), 1.86–1.97 (m, 2H), 3.50–3.78 (m, 3H), 4.00–4.01 (m, 2H), 4.01–4.41 (m, 1H), 5.06 (d, $J=3.60$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.97 (d, $J=9.20$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.67 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.40 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.510 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 482.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 30 分間 (36 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 11.92 分; 純度: 98.9%.

【0158】

実施例 7

(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン

【化 4 3】



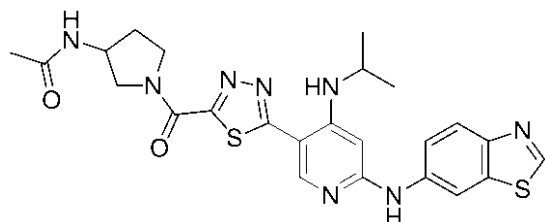
^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 1.32 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 1.94–1.97 (m, 2 H), 3.50–3.78 (m, 3 H), 3.97–4.04 (m, 2 H), 4.19–4.41 (m, 1 H), 5.06 (d, $J=3.20$ Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 7.59 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.39 (d, $J=7.20$ Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.67 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.510 分; LCMS (ES-API), m/z 482.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 30 分間 (36 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 11.43 分; 純度: 95.1%.

【0159】

実施例 8

N-(1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

【化 4 4】



^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.37–1.38 (m, 6 H), 1.94–2.01 (m, 4 H), 2.15–2.23 (m, 2 H), 3.78–3.94 (m, 2 H), 4.11–4.15 (m, 1 H), 4.25–4.36 (m, 2 H), 4.45–4.51 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 7.55 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J=1.20$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J=1.60$ Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm ; 溶媒 A = 10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH: 10% H_2O : 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2 分間 (3 分の実行時間); 保持時間: 1.773 分; LCMS (ES-API), m/z 523.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 5.936 分; 純度: 95.5%.

【0160】

10

20

30

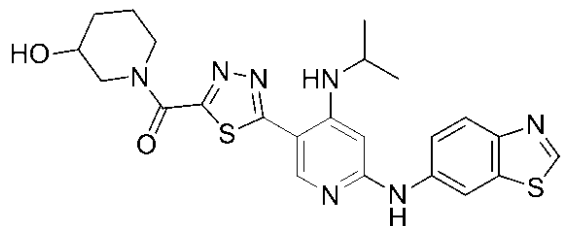
40

50

実施例 9

(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン

【化45】



10

^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.38 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 1.63–1.72 (m, 2H), 1.93–2.06 (m, 2H), 3.60–3.87 (m, 5H), 4.18–4.21 (m, 1H), 4.39–4.42 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=2.00, 8.80$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.57 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 496.0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 7.131 分; 純度: 95%.

20

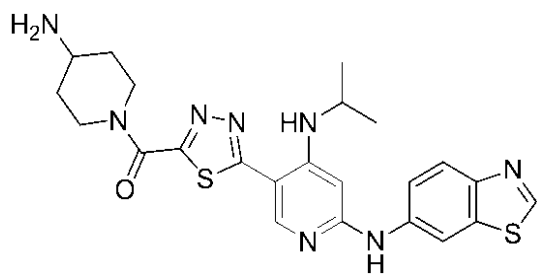
【0161】

実施例 10

(4-アミノピペリジン-1-イル)(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノン

30

【化46】



^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.39 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 1.67–1.69 (m, 1H), 1.78–1.80 (m, 1H), 2.14–2.22 (m, 2H), 3.06–3.02 (m, 1H), 3.33–3.34 (1H, 水ピークと統合), 3.50–3.54 (m, 1H), 3.88–3.91 (m, 1H), 4.73–4.86 (1H, CD_3OD ピークと統合), 5.25–5.28 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=1.60, 8.80$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=1.60$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.455

40

50

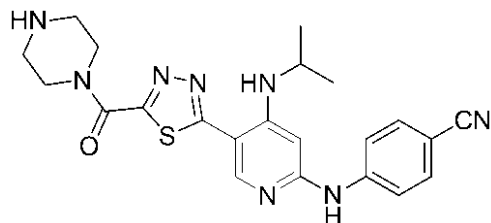
分；LCMS (ES-API), m/z 495.0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150x4.6mm), 3.5 μ ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 5.621分; 純度: 90.7%.

【0162】

実施例11

4-((4-(イソプロピルアミノ)-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンズニトリル

【化47】



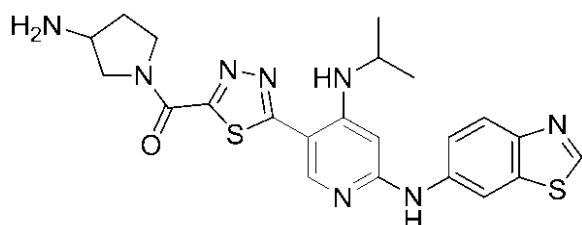
¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 1.31 (d, J=6.00Hz, 6H), 3.27-3.39 (m, 4H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.90 (bs, 2H), 4.41 (bs, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.69-7.71 (m, 2H), 7.86-7.88 (m, 2H), 8.40-8.42 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.09 (bs, 1H), 9.81 (s, 1H). LC/MS: Ascenis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μ m; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 1.725分; LCMS (ES-API), m/z 449.0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150x4.6mm), 3.5 μ ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 6.055分; 純度: 91.9%.

【0163】

実施例12

(3-アミノピロリジン-1-イル)(5-(6-(ベンゾ[d]チアジアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノン

【化48】



¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.36-1.38 (m, 6H), 2.19-2.31 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.81-3.97 (m, 3H), 4.22-4.35 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.68-6.70 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 26.80Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: Ascenis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μ m; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H

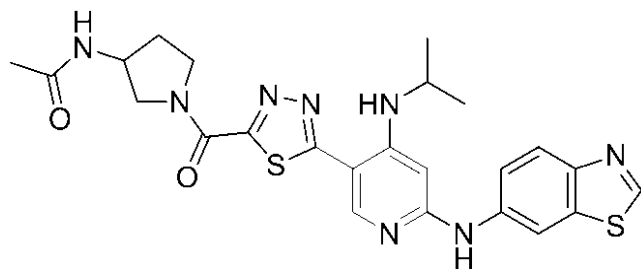
H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間; 保持時間: 1.656 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 479.0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 5.932 分; 純度: 99.4%.

【0164】

実施例 13

N-(1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

【化 49】



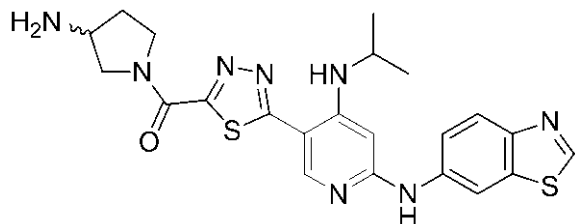
^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.37 (d, $J = 6.40$ Hz, 6H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 2H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.78-3.94 (m, 3H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.25-4.34 (m, 2H), 4.50-4.57 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 2.00, 8.80$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.61 (d, $J = 7.20$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phen 8, 4.6 x 3.0 mm, 3.5 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.503 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 523.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 5.657 分; 純度: 98.3%.

【0165】

実施例 14

(3-アミノピロリジン-1-イル)(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノン

【化 50】



^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.37 (d, $J = 6.00$ Hz, 6H), 1.82-1.97 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 1H), 3.65-3.

7.4 (m, 2H), 3.80–3.94 (m, 3H), 4.21–4.30 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.48 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.458 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 481.2 (M+H). HPLC: Eclipse XDB C18 (150 x 4.6 mm) 5 μ ; 溶媒 A = 20 mM 水中 NH_4OAc ; 溶媒 B = ACN; 流速 = 1.0 mL/分; 保持時間: 7.946 分; 純度: 90.5 %.

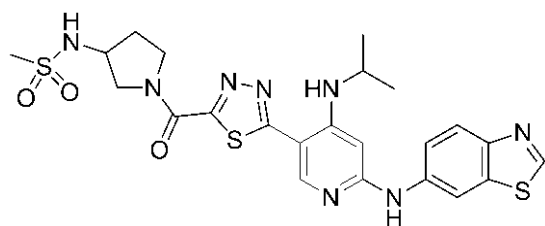
10

【0166】

実施例 15

N-(1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボニル)ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

【化51】



20

^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.37–1.38 (m, 6H), 2.00–2.41 (m, 4H), 3.04–3.04 (m, 3H), 3.60–4.40 (m, 4H), 4.57 (s, 4H), 6.18 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.48 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.576 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 559.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (2.3 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 6.104 分; 純度: 90.7 %.

30

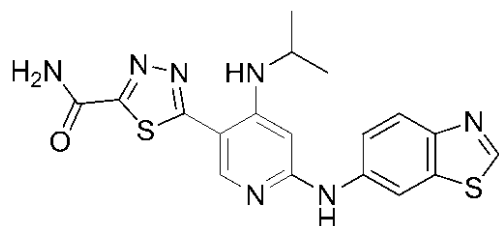
【0167】

実施例 16

5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

40

【化52】



^1H NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$: δ 1.32 (d, $J=6.00$ Hz, 6H), 1.77 (s, 2H), 3.72–3.80 (m, 1H), 6.20 (s, 1H)

50

, 7.60 (dd, $J=2.40$, 8.80 Hz, 1H), 7.97–7.99 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 8.52–8.55 (m, 2H), 8.69 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.539 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 412.2 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 6.653 分; 純度: 94.9%.

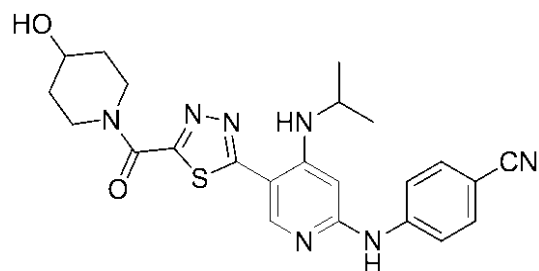
10

【0168】

実施例 17

4-((5-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル

【化 53】



20

^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.40 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 1.62–1.70 (m, 2H), 2.00–2.04 (m, 2H), 3.48–3.53 (m, 1H), 3.84–3.90 (m, 2H), 4.00–4.03 (m, 1H), 4.19–4.22 (m, 1H), 4.80–4.90 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=2.40$, 8.60 Hz, 1H), 8.20 (d, $J=1.60$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.529 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 496.0 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 6.815 分; 純度: 98.5%.

30

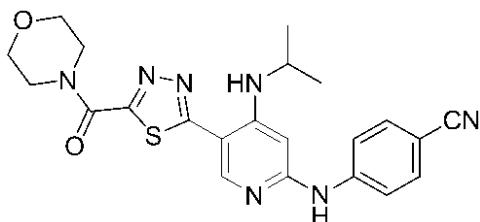
40

【0169】

実施例 18

4-((4-(イソプロピルアミノ)-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル

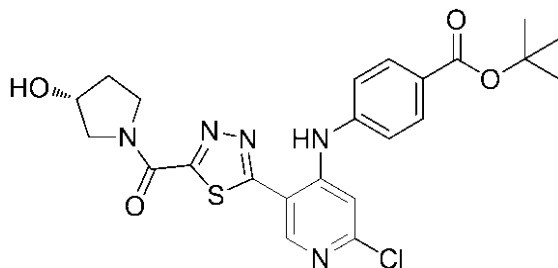
【化 5 4】



^1H NMR: 400 MHz, CDCl_3 : δ 1.33 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 3.66–3.71 (m, 1H), 3.81–3.84 (m, 6H), 4.40–4.42 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 8.09–8.12 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.56 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm ; 溶媒 A = 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH : 10% H_2O : 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2 分間 (3 分の実行時間); 保持時間: 1.612 分; LCMS (ESI), m/z 482.2 (M+H). HPLC: Eclipse XDB C18 (150 x 4.6 mm) 5 μ ; 溶媒 A = 20 mM 水中 NH_4OAc ; 溶媒 B = ACN; 流速 = 1.0 mL/分; 保持時間: 10.488 分; 純度: 96%.

【0170】

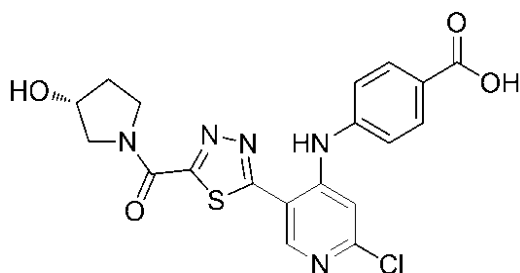
【化 5 5】



(R)-4-((2-クロロ-5-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)安息香酸 tert-ブチル (14) の合成: 4,6-ジクロロニコチン酸エチル (1) および 4-アミノ安息香酸 tert-ブチル から実施例 2 に示される方法にしたがって調製した。LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm ; 溶媒 A = 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH : 10% H_2O : 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2 分間 (3 分の実行時間); 保持時間: 2.113 分; LCMS (ESI), m/z 502.0 (M+H).

【0171】

【化 5 6】

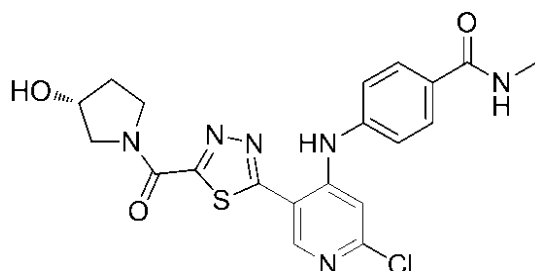


(R)-4-((2-クロロ-5-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)安息香酸 (15) の合成: 化合物 2 の合成に記載のものと同一の製法に従った。LC/MS: Ac

q u i t y B E H C 1 8 2 . 1 x 5 0 m m , 1 . 8 μ ; 溶媒 A = 水 中 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = A C N 中 0 . 1 % T F A ; グラジエント 0 ~ 1 0 0 % B 2 分 間 ; 保 持 時 間 : 0 . 7 4 分 ; L C M S (E S - A P I) , m / z 4 4 6 . 3 9 (M + H) .

【 0 1 7 2 】

【 化 5 7 】



10

(R)-4-((2-クロロ-5-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-N-メチルベンズアミド (16) の合成: (R)-4-((2-クロロ-5-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)安息香酸 (15) (150 mg, 0.336 mmol) の DMF (10 mL) 中攪拌溶液に、室温にて DIPEA (1.682 mmol, 5 当量)、メタ
ンアミン・HCl (3.36 mmol, 10 当量) および HATU (0.673 mmol, 2 当量) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を蒸発させ、過剰の DMF を除去した。次いで、得られた残渣を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させ、粗化合物を得た。粗化合物を、溶出液として MeOH : DCM を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、所望の化合物、(R)-4-((2-クロロ-5-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-N-メチルベンズアミド (16) を得た。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.8 μ; 溶媒 A = 水中 0.1% TFA; 溶媒 B = ACN 中 0.1% TFA; グラジエント 0 ~ 100% B 2 分間; 保持時間: 0.71 分; LC MS (ESI), m/z 459.63 (M+H).

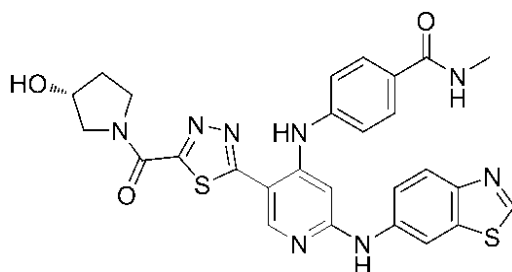
20

30

【 0 1 7 3 】

実施例 19

【 化 5 8 】



40

(R)-4-((2-(ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ)-5-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-N-メチルベンズアミドの合成: 実施例 2 に示される方法にしたがって調製した。¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.95 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.53-3.54 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 1H), 3.93 (t, J=6.40 Hz, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.40 Hz, 2H), 7.55 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.91-7.98 (m, 3H), 8.56 (d, J=2.00 Hz, 1H), 8.62 (s, 1

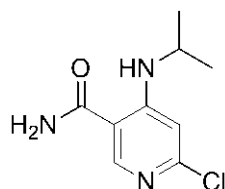
50

H), 9.09 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μ m; 溶媒A = 2% ACN: 98% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 溶媒B = 98% ACN: 2% H₂O: 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 1.71分; LCMS (ES-API), m/z 573.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 5.148分; 純度: 96.3%

【0174】

チアゾール

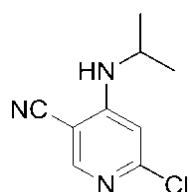
【化59】



6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド (17) の合成: 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸 (9) (3 g, 14 mmol) を DCM (15 mL) に溶解し、0℃まで冷却した。塩化オキサリル (2当量) を加え、次いで、2滴の DMF を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、過剰の塩化オキサリルを除去し、DCM (15 mL) に再溶解し、0℃まで冷却した。水性 NH₃ 溶液を反応混合物に滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を別々に収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、所望の化合物、6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミドを得た。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.8 μ m; 溶媒A = 水中 0.1% TFA; 溶媒B = ACN 中 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間: 0.58分; LCMS (ES-API), m/z 214.7 (M+H).

【0175】

【化60】



6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノニトリル (18) の合成: 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド (17) (2.5 g, 11.7 mmol) の DMF (10 mL) 中攪拌溶液に、0℃にてシアヌル酸クロリド (11.7 mmol, 1当量) を加え、2時間攪拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc で2回抽出した。有機層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質を、溶出液として EtOAc: 石油エーテルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60~120メッシュ) に供して精製し、6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノニトリルを得た。¹H NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ 1.32 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 3.69-3.79 (m, 1H), 4.91 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

【0176】

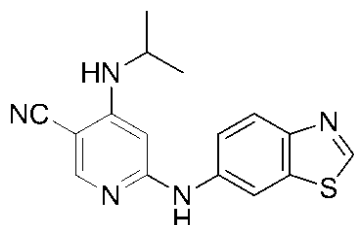
10

20

30

40

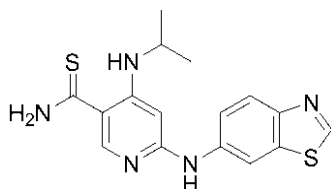
【化 6 1】



6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノニトリル(19)の合成：6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノニトリル(18)(1g, 5.1mmol)のジオキサン(40mL)：H₂O(4mL)中溶液に、6-アミノベンゾチアゾール(5.1mmol, 1当量)、キサントホス(2.0mmol, 0.4当量)およびNa₂CO₃(20.5mmol, 4当量)を加え、10分間脱気した。反応混合物にPd₂(dba)₃(2.0mmol, 0.4当量)を加え、再度10分間脱気した。次いで、それを115℃で終夜加熱した。反応混合物を冷却し、短いセライト層に通して濾過した。得られた濾液を濃縮し、粗物質を、溶出液としてMeOH：CHCl₃を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノニトリルを得た。

【0177】

【化 6 2】

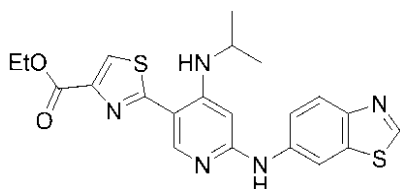


6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-カルボチオアミド(20)の合成：6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノニトリル(19)(30mg, 0.09mmol)のMeOH(2mL)中攪拌溶液に、チオ硫酸アンモニウム(ammonium thiosulfide)(5mL)を加えた。圧力管において、反応混合物を60℃で終夜加熱した。次いで、反応混合物を蒸発させ、過剰の溶媒を除去した。粗物質を、溶出液としてMeOH：CHCl₃を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-カルボチオアミドを得た。

【0178】

実施例 20

【化 6 3】



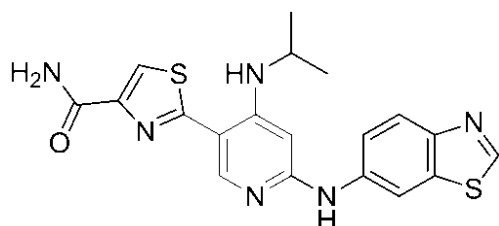
2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成：6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-カルボチオアミド(20)(30mg, 0.08mmol)およびブロモピルビン酸エチル(0.17mmol, 2当量)をDMF(5mL)に溶解し、100℃で3時間加熱した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、過剰のDMFを除去した。残渣をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。水層をEtOAcで2回抽出した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH：CHCl₃を用いて

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルを得た。¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.34 (d, J=20.00 Hz, 6H), 1.43 (t, J=7.20 Hz, 3H), 3.75-3.77 (m, 1H), 4.41 (q, J=7.20 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.54 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm-2.7 μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 3分間; 保持時間: 2.131分; LCMS (ESI), m/z 440.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 7.409分; 純度: 98%.

【0179】

実施例 21

【化64】

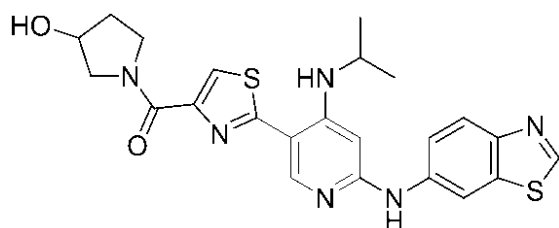


2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミドの合成: 密封管中に、2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(実施例20)(200mg, 0.455mmol)を加え、それにメタノール(2mL)を加え、次いで、メタノール性アンモニア(10mL)を加えた。反応混合物を80℃で3時間加熱した。反応混合物を濃縮した。粗物質を、溶出液としてMeOH:CHCl₃を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製した。得られた物質を、プレパラティブTLCに供して精製し、2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミドを得た。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.33 (d, J=6.40 Hz, 6H), 3.64-3.72 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.95 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.80 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.35 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm-2.7 μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 3分間; 保持時間: 1.933分; LCMS (ESI), m/z 411.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 5.137分; 純度: 99.8%.

【0180】

実施例 22

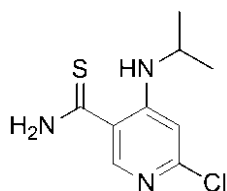
【化 6 5】



(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノンの合成: 2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(実施例 20)(100mg, 0.228mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、それにピロリジン-3-オール(0.455mmol, 2当量)を加え、80℃で2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた粗物質をプレパラティブTLCに供して精製し、(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノンを得た。¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 1.24 (d, J=4.00Hz, 6H), 1.85-1.86 (m, 3H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.56-3.57 (m, 1H), 3.72-3.73 (m, 1H), 3.90-3.91 (m, 1H), 4.35 (bs, 1H), 5.00-5.01 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 9.00Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.13-8.13 (m, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.52-8.52 (m, 1H), 8.72-8.72 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm-2.7μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 3分間; 保持時間: 1.883分; LCMS (ES-API), m/z 481.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速: 1.0μL/分; 保持時間: 5.062分; 純度: 92.2%.

【0181】

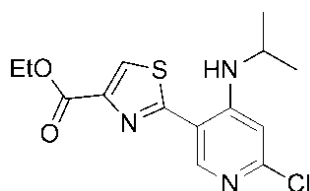
【化 6 6】



6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-カルボチオアミド(21)の合成: 実施例20の合成に示されるものと同一の製法に従った。

【0182】

【化 6 7】

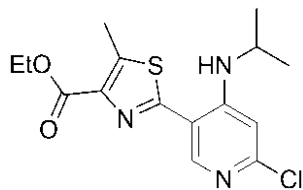


2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4

ーカルボン酸エチル（22a）の合成：実施例20の合成に示されるものと同一の製法に従った。

【0183】

【化68】



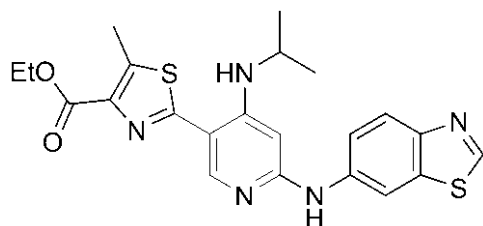
2-((6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル（22b）の合成：ブロモピルビン酸エチル（2当量）の代わりにブロモピルビン酸メチルエチル（2当量）を用いて、実施例20の合成に示されるものと同一の製法に従った。

【0184】

実施例23

2-((6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

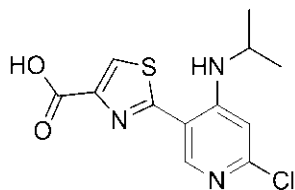
【化69】



^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.31–1.37 (m, 6H), 1.41–1.46 (m, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.76–3.79 (m, 1H), 4.35 (q, $J=7.20$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=2.00, 8.80$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.41 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m; 溶媒A = 10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH: 10% H_2O : 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間（3分の実行時間）; 保持時間: 2.249分; LCMS (ESI-APCI), m/z 454.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間（23分の実行時間）; 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 7.622分; 純度: 88.2%.

【0185】

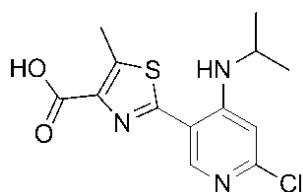
【化70】



2-((6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸（23a）の合成：化合物9の合成に示されるものと同一の製法に従った。

【0186】

【化 7 1】

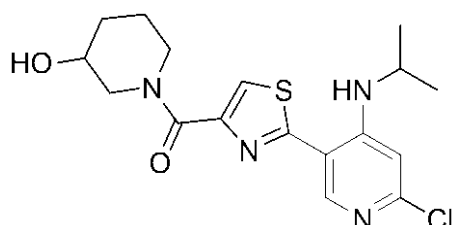


2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸(23b)：化合物9の合成に示されるものと同一の製法に従った。

【0187】

10

【化 7 2】



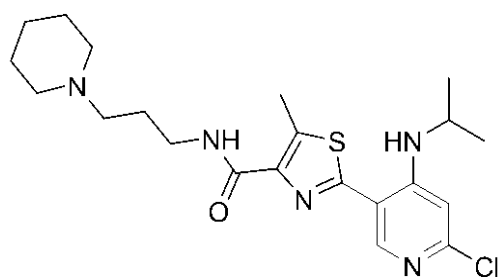
(2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン(24a)の合成：2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸(23a)(100mg, 0.336mmol)をDMF(5mL)に溶解し、ピペリジン-3-オール(1.679mmol)を加え、室温で攪拌した。DIPEA(1.343mmol)を加え、次いで、HATU(1.008mmol)を加え、3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、過剰のDMFを除去した。得られた残渣を、水とEtOAcの間に分離した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH： CHCl_3 を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、標題化合物、(2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノンを得た。

20

【0188】

30

【化 7 3】

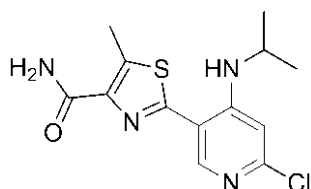


2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)チアゾール-4-カルボキサミド(24b)の合成：ピペリジン-3-オールの代わりに3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミンを用いて、化合物24aの合成に示されるものと同一の製法に従った。

40

【0189】

【化 7 4】

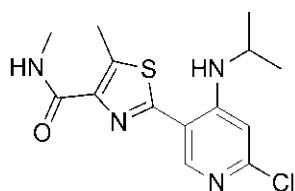


50

2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル) 5-メチルチアゾール-4-カルボキサミド (24c) の合成：ピペリジン-3-オールの代わりに塩化アンモニウムを用いて、化合物24aの合成に示されるものと同一の製法に従った。

【0190】

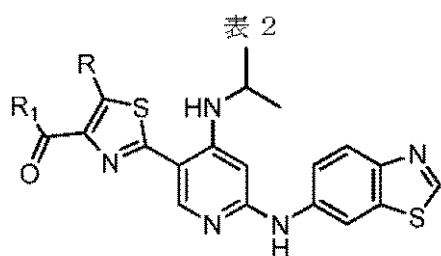
【化75】



10

2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル) 5-メチルチアゾール-4-メチルカルボキサミド (24d) の合成：ピペリジン-3-オールの代わりにメチルアミンを用いて、化合物24aの合成に示されるものと同一の製法に従った。

【表3】



20

実施例番号	R	R ₁
24	H	
25	CH ₃	
26	CH ₃	NH ₂

【0191】

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン(実施例24)の合成：(2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン(24a)(100mg, 0.263mmol)に1,4-ジオキサン(10mL)：H₂O(2mL)に溶解し、それにベンゾ[d]チアゾール-6-アミン(0.263mmol)、Na₂CO₃(1.05mmol)およびキサントホス(0.105mmol)を加え、10分間脱気した。Pd₂(dba)₃(0.105mmol)を加え、再度15分間脱気し、115℃で終夜加熱した。反応物をセライトに通して濾過し、濃縮し、溶媒を除去した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH：CHCl₃を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製した。得られた物質を分取HPLCに供してさらに精製し、標題化合物、(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノンを得た。¹H NMR：400MHz, CD₃OD：8.07-0.94(m, 1H), 1.31-1.36(m, 6H), 1.62-0.00(m, 2H), 1.92-2.03(m, 2H), 3.42-3.43(m, 1H), 3.75-3.98(m, 4H), 6.16(s, 1H), 7.54(dd, J=2.00, 8.80Hz, 1H), 7.79(bs, 1H), 7.91(s, 1H), 7.97(d, J=8.80Hz, 1H), 8.43(d, J=2.40Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 9.07(s, 1H). LC/MS：Ascendis Express C18, 5x2.1mm-2.7μm; 溶媒A=2% ACN：98% H

30

40

50

H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 3分間; 保持時間: 1.754分; LCMS (ES-API), m/z 495.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 5.431分; 純度: 96.29%.

【0192】

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)チアゾール-4-カルボキサミド (実施例25) の合成: 実施例24の合成に示されるものと同一の製法に従った。

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.33 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.50-1.91 (m, 8H), 2.20-2.34 (m, 2H), 2.545 (2H, DMSO- d_6 ピークと統合), 2.75 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.40, 9.00 Hz, 1H), 7.95 (d, J=9.20 Hz, 1H), 8.19 (d, J=5.60 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). LC/MS: Ascenis Express C18, 5 x 2.1 mm-2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 3分間; 保持時間: 1.766分; LCMS (ES-API), m/z 550.2 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 10.867分; 純度: 96.2%.

【0193】

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボキサミド (実施例26) の合成: 実施例24の合成に示されるものと同一の製法に従った。 ^1H NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ 1.28-1.34 (m, 6H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.62-3.67 (m, 1H), 5.54-5.57 (m, 1H), 6.08 (bs, 1H), 6.69 (bs, 1H), 7.42 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H), 8.29 (bs, 2H), 8.90 (s, 1H). LC/MS: Ascenis Express C18, 5 x 2.1 mm-2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 3分間; 保持時間: 1.846分; LCMS (ES-API), m/z 423.0 (M-H). HPLC: XBridge (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 6.399分; 純度: 73.5%.

【0194】

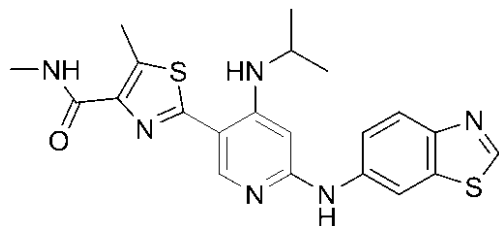
2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (25a) および 2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸 (25b) の合成: 化合物9の合成に示さ

れるものと同一の製法に従った。

【0195】

実施例 27

【化 76】



10

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-ジメチルチアゾール-4-カルボキサミド(実施例27)の合成. 2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸(25b)をDMF(10mL)に溶解し、それにメタンアミン(1当量)を加え、次いで、HATU(1.5当量)およびDIPEA(4当量)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下でDMFを除去した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH:CHCl₃を用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して精製した。得られた物質を、ジエチルエーテルおよびヘキサンでトリチュレートし、2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸エチルを得た。¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 1.32 (d, J=6.40Hz, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.40Hz, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.13 (d, J=4.80Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.20Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.33 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6x50mm, 5μm; 溶媒A=10% MeOH:90% H₂O:0.1% TFA; 溶媒B=90% MeOH:10% H₂O:0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間(3分の実行時間); 保持時間:1.606分; L CMS (ES-API), m/z 439.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0μL/分; 保持時間:6.323分; 純度:96.3%.

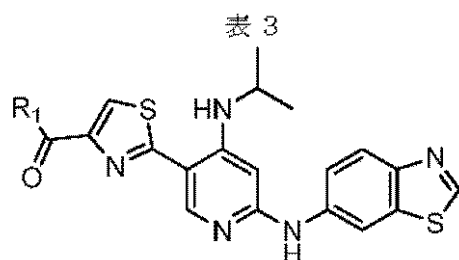
20

30

【0196】

実施例 28~85の合成: 実施例27化合物の合成に示されるものと同一の製法に従った。

【表 4 - 1】



実施例番号	R ₁
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

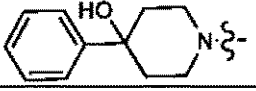
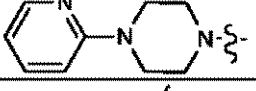
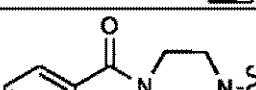
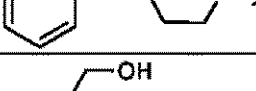
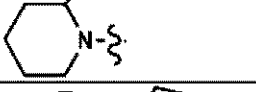
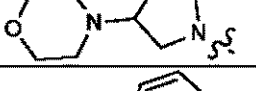
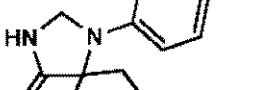
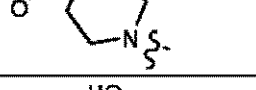
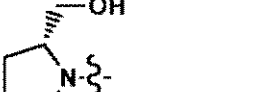
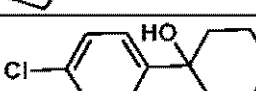
10

20

30

40

【表 4 - 2】

4 1	
4 2	
4 3	
4 4	
4 5	
4 6	
4 7	
4 8	
4 9	
5 0	
5 1	
5 2	
5 3	

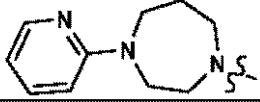
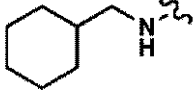
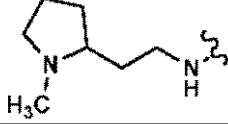
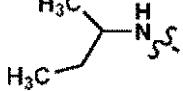
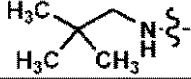
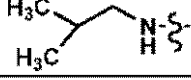
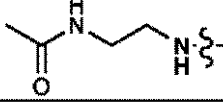
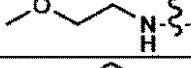
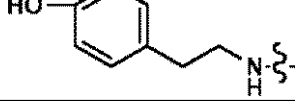
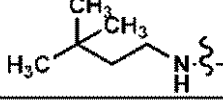
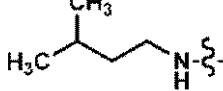
10

20

30

40

【表 4 - 3】

5 4	
5 5	
5 6	
5 7	
5 8	
5 9	
6 0	
6 1	
6 2	
6 3	
6 4	
6 5	
6 6	
6 7	
6 8	
6 9	
7 0	

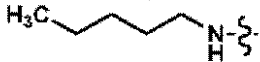
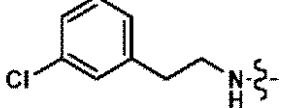
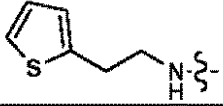
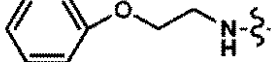
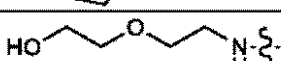
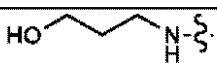
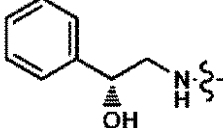
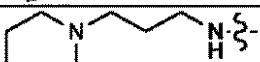
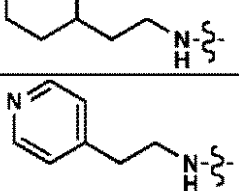
10

20

30

40

【表 4-4】

7 1	
7 2	
7 3	
7 4	
7 5	
7 6	
7 7	
7 8	
7 9	
8 0	
8 1	
8 2	
8 3	
8 4	
8 5	

10

20

30

【0197】

実施例 28

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.28-1.30 (m, 6H), 1.42-1.44 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 4H), 1.85-1.99 (m, 5H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.52 (1H, DMSO-d₆ピークと統合), 3.04 (bs, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.98-4.28 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.36 (d, J=7.20 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.40 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 547.74. LC/MS: 保持時間: 1.

40

50

895分. 純度: 99.7%

【0198】

実施例29

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-((1Z, 3E)-1-(メチレンアミノ)ペンタ-1, 3-ジエン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.24-1.28 (m, 6H), 3.46 (bs, 4H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.82 (bs, 4H), 6.17 (s, 1H), 6.86 (d, J=6.00 Hz, 2H), 7.59 (dd, J=2.40, 9.00 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.20 Hz, 2H), 8.31 (d, J=6.80 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). 分子量: 556.71. LC/MS: 保持時間: 1.956分. 純度: 99.4%.

10

【0199】

実施例30

1-(4-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル)エタノン

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.27-1.29 (m, 6H), 1.62-1.91 (m, 3H), 2.01-2.08 (m, 2H), 3.50-3.80 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 8.18-8.27 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 535.68. LC/MS: 保持時間: 1.93分. 純度: 97%.

20

【0200】

実施例31

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.29 (d, J=6.40 Hz, 6H), 3.04 (s, 4H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.83-3.84 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 7.01-7.13 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H). 分子量: 591.7. LC/MS: 保持時間: 2.962分. 純度: 99.5%.

30

【0201】

実施例32

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.24-1.28 (m, 6H), 3.71-3.84 (m, 9H), 6.17 (s, 1H), 6.69 (t, J=4.80 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.40, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d, J=7.20 Hz, 1H), 8.41 (d, J=4.80 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 557.69. LC/MS: 保持時間: 2.483分. 純度: 96%.

40

【0202】

50

実施例 3 3

(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)
(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミ
ノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.28-1.30 (m, 6H), 2.41-2.43 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.62-3.64 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 9.00 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 8.31 (dd, $J=7.20$, Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (dd, $J=2.00$, Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 613.75. LC/MS: 保持時間: 2.748分. 純度: 98.8%.

【0203】

実施例 3 4

3-(4-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロ
ピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル
)プロパンニトリル

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.30 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 2.63-2.73 (m, 4H), 3.67-3.73 (m, 5H), 6.17 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.32-8.34 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). 分子量: 532.68. LC/MS: 保持時間: 2.146分. 純度: 98.5%.

【0204】

実施例 3 5

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミ
ノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(ピラジン-2-イル)ピペラジ
ン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.28 (d, $J=6.00$ Hz, 6H), 3.69-3.72 (m, 5H), 3.82 (bs, 4H), 6.17 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.80$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.12-8.13 (m, 1H), 8.31 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=1.20$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 557.69. LC/MS: 保持時間: 2.277分. 純度: 95.4%.

【0205】

実施例 3 6

1-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルア
ミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキサ
ミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.29 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.88 (bs, 1H), 3.18 (bs, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 4.07 (bs, 1H), 4.44 (bs, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.80 (bs, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.36 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 521.66. LC/MS: 保持時間: 1.831分. 純度: 99.1%

【0206】

実施例37

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.05-1.14 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 3H), 2.67-3.10 (m, 3H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.38 (t, $J=5.20$ Hz, 1H), 4.45 (bs, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.00, 8.80$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 522.69. LC/MS: 保持時間: 2.059分. 純度: 95.4%.

10

【0207】

実施例38

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.28 (d, $J=6.00$ Hz, 6H), 2.85-2.91 (m, 2H), 3.71-3.90 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=2.40, 8.80$ Hz, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 8.43-8.51 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.40 (s, 1H). 分子量: 477.61. LC/MS: 保持時間: 2.166分. 純度: 99.5%.

20

【0208】

実施例39

(S)-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.24-1.29 (m, 6H), 1.81-2.03 (m, 4H), 3.17 (bs, 1H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.71-3.85 (m, 2H), 4.22 (bs, 1H), 4.81 (bs, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.40, 9.00$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=9.20$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 0.00 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 494.63. LC/MS: 保持時間: 2.109分. 純度: 98.1%.

30

【0209】

実施例40

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.30 (d, $J=6.00$ Hz, 6H), 2.42-2.51 (m, 3H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.64-3.75 (m, 5H), 4.44-4.45 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.00, 9.00$ Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 8.33 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 523

40

50

． 67． LC／MS：保持時間：1． 849分． 純度：98． 1％．

【0210】

実施例41

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.25-1.26 (m, 6H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 3.31 (1H, 水ピークと統合), 3.59 (bs, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 4.01 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.58 (dd, $J=2.40$, 8.80 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.38 (dd, $J=7.20$, Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 570.73. LC／MS: 保持時間: 2.477分. 純度: 98.2%.

10

【0211】

実施例42

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.27 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 3.60 (bs, 4H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 6.69 (dd, $J=4.80$, 6.60 Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.96 (d, $J=9.20$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=1.20$, 4.80 Hz, 1H), 8.34 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 0.00 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). 分子量: 556.71. LC／MS: 保持時間: 1.55分. 純度: 96%.

20

30

【0212】

実施例43

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.21 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 2.94-3.15 (m, 3H), 3.66-3.71 (m, 1H), 4.76-4.92 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.57 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.41-8.60 (m, 3H), 8.70 (d, $J=1.60$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 515.65. LC／MS: 保持時間: 2.197分. 純度: 99.9%.

40

【0213】

実施例44

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(2-モルホリノエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.30 (d, $J=6.00$ Hz, 6H), 2.50 (4H, DMSO- d_6 ピークと統合), 2.99 (bs, 2H), 3.

50

3.0 (5H, 水ピークと統合), 3.57–3.75 (m, 9H), 6.17 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.95–7.97 (m, 2H), 8.33 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 592.78. LC/MS: 保持時間: 2.008分. 純度: 96%.

【0214】

実施例45

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.24–1.29 (m, 6H), 3.71–3.78 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 7.46–7.48 (m, 5H), 7.58 (dd, $J=2.40$, 9.00 Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (d, $J=1.20$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). 分子量: 583.73. LC/MS: 保持時間: 2.352分. 純度: 97.6%.

【0215】

実施例46

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.28–1.30 (m, 6H), 1.31–1.43 (m, 5H), 2.75–3.15 (m, 1H), 3.41–3.59 (m, 2H), 3.68–3.76 (m, 1H), 4.06–4.34 (m, 1H), 4.73–4.78 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 0.00 (s, 1H), 9.35 (s, 1H). 分子量: 508.66. LC/MS: 保持時間: 2.196分. 純度: 95.2%.

【0216】

実施例47

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(3-モルホリノピロリジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.24–1.31 (m, 6H), 1.71–1.91 (m, 1H), 2.10–2.20 (m, 1H), 2.50–0.00 (m, 5H), 2.80–2.90 (m, 1H), 3.45–3.62 (m, 5H), 3.70–3.85 (m, 2H), 4.08–4.10 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=14.80$ Hz, 1H), 8.17–8.30 (m, 1H), 8.52 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 549.71. LC/MS: 保持時間: 2.124分. 純度: 96.8%.

【0217】

実施例48

8-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボニル)-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.25 (d, $J=6.00$ Hz, 6

10

20

30

40

50

H), 1.79 (bs, 2H), 2.38–2.41 (m, 1H), 2.50 (1H, DMSO-d₆ ピークと統合), 3.59 (bs, 1H), 3.66–3.74 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 4.23 (bs, 1H), 4.42 (bs, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.78–6.82 (m, 3H), 7.24–7.28 (m, 2H), 7.58 (dd, J=2.40, 9.00 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.32 (d, J=7.20 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.40 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 624.78. LC/MS: 保持時間: 2.485分. 純度: 98.3%.

【0218】

10

実施例49

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.27 (d, J=6.00 Hz, 6H), 1.40–1.51 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.44–3.41 (m, 1H), 3.69–3.74 (m, 1H), 3.89–3.91 (m, 1H), 4.21–4.25 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.18–7.29 (m, 5H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.20 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 584.76. LC/MS: 保持時間: 2.578分. 純度: 97.9%.

20

【0219】

実施例50

(R)-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.27–1.29 (m, 6H), 1.81–2.03 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.50–3.64 (m, 2H), 3.71–3.85 (m, 3H), 4.22 (bs, 1H), 4.81 (bs, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.40, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20–8.32 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (d, J=1.60 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). 分子量: 494.63. LC/MS: 保持時間: 2.141分. 純度: 99.7%.

30

【0220】

実施例51

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.25–1.26 (m, 6H), 1.67–1.74 (m, 2H), 1.92–2.00 (m, 2H), 3.18–3.26 (m, 2H), 3.70–3.78 (m, 2H), 3.98–3.99 (m, 1H), 4.43–4.48 (m, 1H), 5.32–5.34 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.39–7.41 (m, 2H), 7.52–7.57 (m, 3H), 8.04–8.08 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.51 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.66 (bs, 1H). 分子量: 605.17. LC/MS: 保持時間: 2.695分. 純度: 99.1%.

40

【0221】

50

実施例 5 2

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-メチル-N-(プロパー-2-イン-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.29 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 2.50 (1H, DMSO- d_6 ピークと統合), 3.09-3.23 (m, 3 H), 3.68-3.76 (m, 1H), 4.35-4.49 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.40$, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.05-8.42 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 462.59. LC/MS: 保持時間: 2.419 分. 純度: 96.2%.

【0222】

実施例 5 3

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(ピリミジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.21-1.29 (m, 6H), 1.80-1.81 (m, 1H), 1.91-1.92 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 3H), 3.82-3.95 (m, 6H), 6.15-6.17 (m, 1H), 6.51-6.64 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.65-7.88 (m, 1H), 7.96 (d, $J=9.20$ Hz, 1H), 8.16-8.38 (m, 3H), 8.50-8.51 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 571.72. LC/MS: 保持時間: 2.466 分. 純度: 97.4%.

【0223】

実施例 5 4

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.30 (d, $J=6.00$ Hz, 6 H), 1.58-1.63 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 6H), 3.43-3.46 (m, 2H), 3.62-3.65 (m, 4H), 3.70-3.75 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (t, $J=4.40$ Hz, 2H), 8.33 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 537.7. LC/MS: 保持時間: 1.935 分. 純度: 99.1%.

【0224】

実施例 5 5

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)(4-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.22-1.30 (m, 6H), 1.80-1.82 (m, 1H), 1.91-1.96 (m, 1H), 2.50 (1H, DMSO- d_6 ピークと統合), 3.44-3.47 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 3H), 3.83 (bs, 3H), 6.16-6.17 (m, 1H), 6.51-6.74 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.89-7.97 (m, 2H), 8.09-8.19 (m, 1H), 8.31 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.51 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (bs, 1H). 分子量: 570.73. LC/MS: 保持

10

20

30

40

50

時間：2.62分. 純度：99.4%.

【0225】

実施例56

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(シクロヘキシルメチル)チアゾール-4-カルボキサミド
¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0.94-0.97 (m, 2H), 1.16-1.24 (m, 3H), 1.33 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.64-1.76 (m, 6H), 3.16 (t, J=6.40 Hz, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.40, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.20 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.22 (t, J=6.00 Hz, 1H), 8.33 (d, J=6.40 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 506.69. LC/MS: 保持時間: 3.040分. 純度: 97.2%.

10

【0226】

実施例57

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド
¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.34 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.42-1.49 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 3H), 2.52 (2H, DMSO-d₆ピークと統合), 2.98 (bs, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.40 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 521.7. LC/MS: 保持時間: 2.202分. 純度: 95.4%.

20

【0227】

実施例58

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド
¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.33 (d, J=6.00 Hz, 6H), 1.71 (bs, 4H), 2.50 (4H, DMSO-d₆ピークと統合), 2.55-2.64 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.69-3.71 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 507.67. LC/MS: 保持時間: 2.386分. 純度: 96.9%.

30

40

【0228】

実施例59

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)チアゾール-4-カルボキサミド
¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.34 (d, J=6.00 Hz, 6H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 3H), 3.35 (2H, 水ピークと統合), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.64-3.71 (m, 2H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.97-3.99 (m, 1H), 6.16

50

(s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.03 (t, J=6.00 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.20 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 494.63. LC/MS: 保持時間: 2.399分. 純度: 97.7%.

【0229】

実施例60

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(sec-ブチル)チアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0.90 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.80 Hz, 3H), 1.29-1.34 (m, 6H), 1.51-1.59 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.44-8.52 (m, 2H), 8.68 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.42 (bs, 1H). 分子量: 466.62. LC/MS: 保持時間: 2.644分. 純度: 99.6%.

10

【0230】

実施例61

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-ネオペンチルチアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0.82 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 1.32 (d, J=6.00 Hz, 6H), 3.15-3.18 (m, 2H), 3.71-3.74 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.57 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.14-8.19 (m, 2H), 8.46-8.50 (m, 2H), 8.61 (bs, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.56 (bs, 1H). 分子量: 480.65. LC/MS: 保持時間: 2.832分. 純度: 95%.

20

【0231】

実施例62

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-イソブチルチアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0.92 (d, J=6.80 Hz, 6H), 1.33 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.83-1.88 (m, 1H), 3.14 (t, J=6.40 Hz, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.40, 9.00 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.26 (t, J=6.00 Hz, 1H), 8.33 (d, J=6.80 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 466.62. LC/MS: 保持時間: 2.645分. 純度: 96.3%.

30

【0232】

実施例63

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-エチルチアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.16 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.34 (d, J=6.40 Hz, 6H), 3.35 (2H, 水ピークと統合), 3.66-3.71 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.39 (d, J=6.80 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 438.57. LC/MS: 保持時間: 2.298

40

50

分．純度：98.1%.

【0233】

実施例64

N-(2-アセトアミドエチル)-2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.35 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 1.82 (s, 3 H), 3.22-3.38 (m, 4 H), 3.67-3.72 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 9.00 Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.04-8.05 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.32-8.36 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H). 分子量: 495.62. LC/MS: 保持時間: 1.834分. 純度: 99.6%.

10

【0234】

実施例65

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.34 (d, $J=6.00$ Hz, 6 H), 2.24 (bs, 6 H), 2.52 (2H, DMSO- d_6 ピークと統合), 3.41-3.46 (m, 2 H), 3.68-3.73 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.59 (dd, $J=2.40$, 8.80 Hz, 1 H), 7.91-7.97 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.25 (d, $J=6.80$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.71 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H). 分子量: 481.64. LC/MS: 保持時間: 2.269分. 純度: 95.9%.

20

【0235】

実施例66

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.34 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 3.29 (3 H, 水ピークと統合), 3.48-3.50 (m, 4 H), 3.67-3.70 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.04-8.07 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.32 (d, $J=6.80$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H). 分子量: 468.6. LC/MS: 保持時間: 2.243分. 純度: 96.6%.

30

【0236】

実施例67

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.29 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 2.73-2.77 (m, 2 H), 3.47-3.51 (m, 2 H), 3.66-3.71 (m, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 6.67-6.70 (m, 2 H), 7.04 (d, $J=8.40$ Hz, 2 H), 7.58 (dd, $J=2.40$, 8.80 Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.20-8.23 (m, 1 H), 8.28 (d, $J=6.80$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.71 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.16 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H)

40

50

), 9.36 (s, 1H). 分子量: 530.66. LC/MS: 保持時間: 2.284分. 純度: 98.7%.

【0237】

実施例68

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(プロパー-2-イン-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 1.34 (d, J=6.40Hz, 6H), 3.15 (t, J=2.40Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 4.09 (dd, J=2.40, 5.60Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.80Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.70-8.72 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 448.56. LC/MS: 保持時間: 2.291分. 純度: 98.1%.

【0238】

実施例69

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3,3-ジメチルブチル)チアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 0.94 (s, 9H), 1.34 (d, J=6.40Hz, 6H), 1.47-1.51 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (t, J=6.00Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.20Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 494.68. LC/MS: 保持時間: 2.866分. 純度: 95.1%.

【0239】

実施例70

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-イソペンチルチアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 0.91 (d, J=6.40Hz, 6H), 1.33 (d, J=6.40Hz, 6H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 1H), 3.35 (2H, 水ピークと統合), 3.66-3.71 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.70 (bs, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H). 分子量: 480.65. LC/MS: 保持時間: 2.826分. 純度: 96.7%.

【0240】

実施例71

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-プロピルチアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 0.92 (t, J=7.20Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.40Hz, 6H), 1.54-1.59 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.40, 8.80Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 8.35-8.37 (m, 1H), 8.36 (d, J=6.80Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

1 H). 分子量: 452.6. LC/MS: 保持時間: 2.49分. 純度: 99.4%.

【0241】

実施例72

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-ペンチルチアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0.87-0.90 (m, 3H), 1.30-1.34 (m, 6H), 1.53-1.57 (m, 2H), 3.29 (4H, 水ピークと統合), 3.68-3.73 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.57 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.80, Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (bs, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.54 (bs, 1H). 分子量: 480.65. LC/MS: 保持時間: 2.864分. 純度: 98.3%.

10

【0242】

実施例73

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(シクロプロピルメチル)チアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 0.25-0.29 (m, 2H), 0.43-0.48 (m, 2H), 1.05-1.08 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.00 Hz, 6H), 3.19 (t, J=6.40 Hz, 2H), 3.67-3.72 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.59 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.23 (t, J=6.00 Hz, 1H), 8.37 (d, J=6.80 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 464.61. LC/MS: 保持時間: 2.531分. 純度: 99.5%.

20

【0243】

実施例74

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-クロロフェネチル)チアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.24-1.28 (m, 6H), 2.90 (t, J=7.20 Hz, 2H), 3.55-3.66 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.58 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25-8.32 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 549.11. LC/MS: 保持時間: 2.917分. 純度: 99.5%.

30

【0244】

実施例75

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.30 (d, J=6.40 Hz, 6H), 3.10 (t, J=6.80 Hz, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.67-3.68 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.34 (dd, J=1.20, 5.00 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.40, 8.80 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.38-8.41 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.67 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.42 (bs, 1H). 分子量: 520.69. LC/MS: 保持時間: 2.689分. 純度: 94.5%.

40

【0245】

50

実施例 76

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-フェノキシエチル)チアゾール-4-カルボキサミド
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.27-1.31 (m, 6H), 3.65-3.72 (m, 3H), 4.15 (t, $J=5.60$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.93-6.97 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.58 (dd, $J=2.40, 9.00$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.36-8.38 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.70 (bs, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H). 分子量: 530.66. LC/MS: 保持時間: 2.742分. 純度: 97.8%.

10

【0246】

実施例 77

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェネチル)チアゾール-4-カルボキサミド
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.24-1.27 (m, 6H), 2.87 (t, $J=7.20$ Hz, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.58 (dd, $J=2.00, 9.00$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). 分子量: 532.66. LC/MS: 保持時間: 2.76分. 純度: 98.9%.

20

【0247】

実施例 78

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.33 (d, $J=6.00$ Hz, 6H), 3.45-3.52 (m, 6H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.00, 8.80$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=-100.40$ Hz, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.33 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 498.62. LC/MS: 保持時間: 1.888分. 純度: 99.5%.

30

【0248】

実施例 79

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)チアゾール-4-カルボキサミド
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.34 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 1.69-1.72 (m, 2H), 3.35 (2H, 水ピークと統合), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.68-3.69 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.40, 8.80$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (t, $J=6.00$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). 分子量: 468.6. LC/MS: 保持時間: 1.916分. 純度: 99.6%.

40

【0249】

50

実施例 80

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(4-ヒドロキシブチル)チアゾール-4-カルボキサミド
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.33 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 1.47-1.52 (m, 2 H), 1.55-1.60 (m, 2 H), 3.41-3.45 (m, 2 H), 3.66-3.71 (m, 1 H), 4.40 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 7.58 (dd, $J=2.00, 8.80$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.24 (t, $J=5.60$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=6.80$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H). 分子量: 482.62. LC/MS: 保持時間: 1.961 分. 純度: 99.6%.

【0250】

実施例 81

(R)-2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)チアゾール-4-カルボキサミド
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.31-1.35 (m, 6 H), 3.38-3.43 (m, 1 H), 3.60-3.72 (m, 2 H), 4.80-4.81 (m, 1 H), 5.67 (d, $J=4.40$ Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.24-7.28 (m, 1 H), 7.33-7.37 (m, 2 H), 7.40-7.42 (m, 2 H), 7.58 (dd, $J=2.00, 9.00$ Hz, 1 H), 7.95-7.99 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.25 (d, $J=6.80$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.71 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H). 分子量: 530.66. LC/MS: 保持時間: 2.392 分. 純度: 99.1%.

【0251】

実施例 82

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)チアゾール-4-カルボキサミド
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.34 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 1.69-1.73 (m, 6 H), 2.50 (4 H, DMSO- d_6 ピークと統合), 3.35 (4 H, 水ピークと統合), 3.66-3.71 (m, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 7.58 (dd, $J=2.00, 9.00$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.32-8.34 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H). 分子量: 521.7. LC/MS: 保持時間: 2.24 分. 純度: 94.6%.

【0252】

実施例 83

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)チアゾール-4-カルボキサミド
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.33-1.39 (m, 8 H), 1.45-1.51 (m, 4 H), 1.68-1.73 (m, 2 H), 2.29-2.34 (m, 5 H), 2.52 (2 H, DMSO- d_6 ピークと統合), 3.66-3.71 (m, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 7.58 (dd, $J=2.40, 9.00$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.27 (t, $J=5.60$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=6.80$ Hz, 1 H), 8.49 (s

, 1 H), 8. 7 2 (d, J = 2. 4 0 H z, 1 H), 9. 1 5 (s, 1 H), 9. 3 6 (s, 1 H). 分子量: 5 3 5. 7 3. LC/MS: 保持時間: 2. 4 0 2 分. 純度: 9 6. 7 %.

【0253】

実施例 8 4

2- (6- (ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ) -4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル) -N- (2-シクロヘキシルエチル) チアゾール-4-カルボキサミド

¹ H NMR: 4 0 0 M H z, DMSO-d₆: δ 0. 8 9-0. 9 5 (m, 2 H), 1. 1 2-1. 1 9 (m, 3 H), 1. 3 4 (d, J = 6. 0 0 H z, 6 H), 1. 4 3-1. 4 8 (m, 2 H), 1. 6 1-1. 7 5 (m, 5 H), 1. 9 9-2. 0 1 (m, 1 H), 3. 3 6 (2 H, 水ピークと統合), 3. 6 6-3. 7 1 (m, 1 H), 6. 1 5 (s, 1 H), 7. 5 8 (dd, J = 2. 0 0, 9. 0 0 H z, 1 H), 7. 9 6 (d, J = 8. 8 0 H z, 1 H), 8. 1 1 (s, 1 H), 8. 2 0 (t, J = 6. 0 0 H z, 1 H), 8. 3 7 (bs, 1 H), 8. 4 9 (s, 1 H), 8. 7 1 (bs, 1 H), 9. 1 6 (s, 1 H), 9. 3 7 (bs, 1 H). 分子量: 5 2 0. 7. LC/MS: 保持時間: 3. 2 3 6 分. 純度: 9 8. 2 %.

【0254】

実施例 8 5

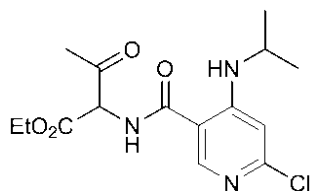
2- (6- (ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ) -4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル) -N- (2- (ピリジン-4-イル) エチル) チアゾール-4-カルボキサミド

¹ H NMR: 4 0 0 M H z, DMSO-d₆: δ 1. 2 6 (d, J = 6. 4 0 H z, 6 H), 2. 9 2 (t, J = 6. 8 0 H z, 2 H), 3. 5 9-3. 6 6 (m, 3 H), 6. 1 4 (s, 1 H), 7. 3 0 (d, J = 5. 6 0 H z, 1 H), 7. 5 8 (dd, J = 2. 4 0, 9. 0 0 H z, 1 H), 7. 9 6 (d, J = 8. 8 0 H z, 1 H), 8. 1 3 (s, 1 H), 8. 2 5 (d, J = 6. 8 0 H z, 1 H), 8. 3 6-8. 3 9 (m, 1 H), 8. 4 7-8. 4 9 (m, 3 H), 8. 7 1 (d, J = 2. 0 0 H z, 1 H), 9. 1 6 (s, 1 H), 9. 3 6 (s, 1 H). 分子量: 5 1 5. 6 5. LC/MS: 保持時間: 2. 1 3 分. 純度: 9 9. 7 %.

【0255】

オキサゾール

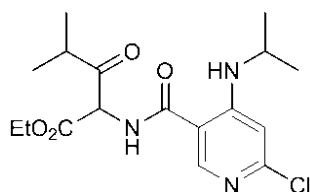
【化 7 7】



2- (6-クロロ-4- (イソプロピルアミノ) ニコチンアミド) -3-オキソブタン酸エチル (27 a) の合成: 6-クロロ-4- (イソプロピルアミノ) ニコチン酸 (2) の DCM (1 5 m L) 中攪拌溶液を 0 °C まで冷却し、塩化オキサリル (2 当量) を加え、次いで、2 滴の DMF を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、過剰の塩化オキサリルを除去した。インサイチュ生成された、塩化アシルを THF に溶解し、2-アミノ-3-オキソブタン酸エチル (1. 1 当量) および NMM (5 当量) の THF 中冷却攪拌溶液に滴下した。反応温度を徐々に室温にして、終夜攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で、次いで、食塩水溶液で洗浄した。EtOAc 層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液として EtOAc: 石油エーテルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、標題化合物、2- (6-クロロ-4- (イソプロピルアミノ) ニコチンアミド) -3-オキソブタン酸エチルを得た。

【0256】

【化78】

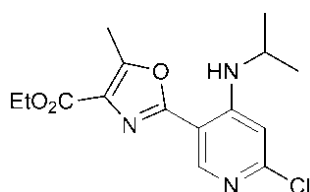


2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド)-4-メチル-3-オキソペンタン酸エチル(27b)の合成：化合物26aの代わりに化合物26bを用いて、化合物27aの合成に示されるものと同一の製法に従った。

10

【0257】

【化79】



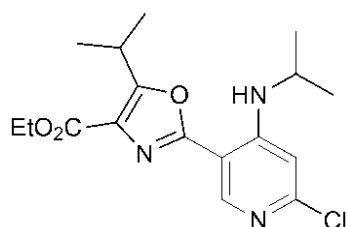
2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチル(28a)の合成：2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド)-3-オキソブタン酸エチル(27a)(200mg, 0.58mmol)のDCM(10mL)中攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(2当量)、ヨウ素(2当量)およびトリエチルアミン(3当量)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を収集し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてEtOAc：石油エーテルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、標題化合物、2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチルを得た。 ^1H NMR：400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ： δ 1.25(d, $J=6.40\text{Hz}$, 6H), 1.33(t, $J=7.20\text{Hz}$, 3H), 2.67(s, 3H), 3.90-3.95(m, 1H), 4.31(q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 6.89(s, 1H), 8.47(d, $J=7.60\text{Hz}$, 1H), 8.54(s, 1H)。

20

30

【0258】

【化80】



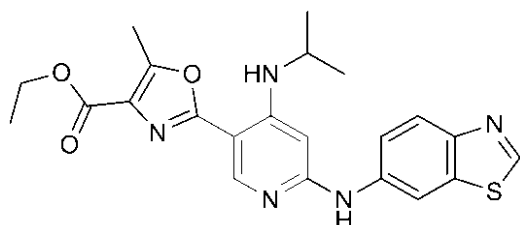
2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-カルボン酸エチル(28b)の合成：各出発物質、化合物27bを用いて、化合物28aの合成に示されるものと同一の製法に従った。

40

【0259】

実施例86

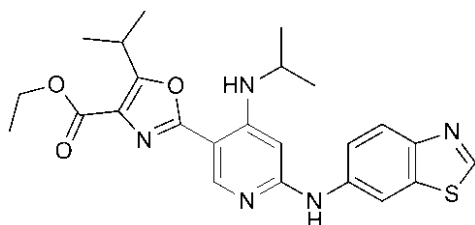
【化 8 1】



2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチルの合成：2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチル(28a)(50mg, 0.15mmol)を1,4-ジオキサン(5mL):H₂O(1mL)に溶解し、それにベンゾ[d]チアゾール-6-アミン(0.15mmol)、Na₂CO₃(0.6mmol)およびキサントホス(0.06mmol)を加え、10分間脱気した。Pd₂(dba)₃(0.06mmol)を加え、再度15分間脱気し、115℃で終夜加熱した。反応物を、短いセライト層を通して濾過し、濾液を濃縮し、溶媒を除去した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH:CHCl₃を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製した。得られた物質を、プレパラティブTLCに供してさらに精製し、標題化合物、2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチルを得た。¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 1.28-1.35 (m, 9H), 2.66 (s, 3H), 3.71-3.72 (m, 1H), 4.30 (q, J=7.20Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.59 (dd, J=2.40, 9.00Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.20Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm, 2.7μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 2.127分; LCMS (ESI), m/z 438.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5μ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速: 1.0μL/分; 保持時間: 7.483分; 純度: 99.7%.

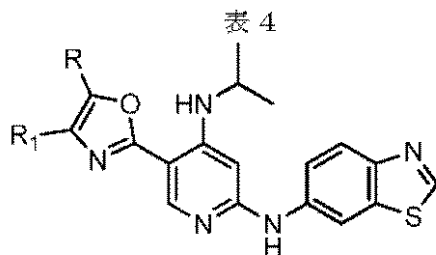
【0260】

【化 8 2】



2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-カルボン酸エチル(29)の合成：各出発物質、化合物28bを用いて、実施例86の合成に示されるものと同一の製法に従った。

【表 5】



実施例番号	R	R ₁
87	CH ₃	NH ₂
88	i-Pr	
89	i-Pr	

【0261】

実施例 87

2-（6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドの合成：2-（6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチル（実施例 86）（30 mg, 0.06 mmol）の MeOH（4 mL）中溶液を 0℃まで冷却し、NH₃（g）を 5 分間バージした。反応混合物を、密封状態で 80℃にて 48 時間加熱した。反応混合物を冷却し、r b f に移し、濃縮し、固形物質を得た。得られた粗物質を、分取 HPLC に供して精製し、所望の化合物、2-（6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドを得た。¹H NMR：400 MHz, DMSO-d₆：δ 1.33（d, J=6.40 Hz, 6H）, 2.63（s, 1H）, 3.68-3.73（m, 1H）, 6.16（s, 1H）, 7.49（bs, 1H）, 7.59（dd, J=2.40, 9.00 Hz, 1H）, 7.75（d, J=7.20 Hz, 1H）, 7.96（d, J=8.80 Hz, 1H）, 8.52（s, 1H）, 8.66（d, J=2.00 Hz, 1H）, 9.14（s, 1H）, 9.32（s, 1H）。LC/MS：（Purospher@star RP-18, 4x55 mm, 3 μm；溶媒 A=10% ACN：90% H₂O：20 mM NH₄OAc；溶媒 B=90% ACN：10% H₂O：20 mM NH₄COOAc；グラジエント 0~100% B 1.5 分間（3.2 分の実行時間）；保持時間：1.687 分；LCMS（ES-API）, m/z 409.2（M+H）。HPLC：Sunfire C18（150x4.6 mm）, 3.5 μm；溶媒 A=5% ACN：95% H₂O：0.05% TFA pH=2.5；溶媒 B=95% ACN：5% H₂O：0.05% TFA pH=2.5；グラジエント 0~100% B 12 分間（23 分の実行時間）；流速：1.0 μL/分；保持時間：5.651 分；純度：99.9%。

【0262】

実施例 88

2-（2-（6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル）プロパン-2-オール（29）（150 mg, 0.34 mmol）の乾テトラヒドロフラン（10 mL）中溶液に、-78℃にて臭化メチルマグネシウム（2.132 mmol）（ジエチルエーテル中 3.0 M）を加えた。反応混合物を、2 時間かけて最大 25℃まで昇温した。反応混合物を 0℃まで冷却し、飽和水性 NH₄Cl 溶液を滴下してクエンチした。酢酸エチルで

抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、それを溶出液として酢酸エチル／ヘキサンを用いてフラッシュカラムに供して精製し、2-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル)プロパン-2-オールを得た。 ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 1.26-1.27 (m, 13H), 1.48 (s, 6H), 3.63-3.71 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.75 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.28 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm ; 溶媒 A=10% MeOH:90% H_2O :0.1% TFA; 溶媒 B=90% MeOH:10% H_2O :0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間); 保持時間: 1.842分; LCMS (ESI), m/z 452.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A=5% ACN:95% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B=95% ACN:5% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 7.608分; 純度: 97.8%.

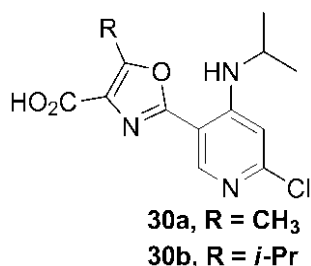
【0263】

実施例 89

(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル)メタノールの合成: 2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチル (29) (150 mg, 0.34 mmol) の乾テトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に、-10 $^{\circ}\text{C}$ にて LAH (0.739 mmol) (THF中4%)を加えた。反応混合物を0 $^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌し、次いで、反応温度を室温にして、30分間攪拌した。反応混合物を0 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、(H_2 気体の発生が終わるまで)氷片で、次いで、1N NaOH溶液でクエンチし、セライトに通して濾過し、沈殿物を酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、粗化合物を得た。粗物質を、溶出液として酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して精製し、(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル)メタノールを得た。 ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 1.28-1.30 (m, 12H), 3.68-3.73 (m, 1H), 4.38-4.39 (m, 2H), 5.03-5.03 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.74 (d, $J=1.60$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm ; 溶媒 A=10% MeOH:90% H_2O :0.1% TFA; 溶媒 B=90% MeOH:10% H_2O :0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間); 保持時間: 1.703分; LCMS (ESI), m/z 424.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A=5% ACN:95% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B=95% ACN:5% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 6.663分; 純度: 99.2%.

【0264】

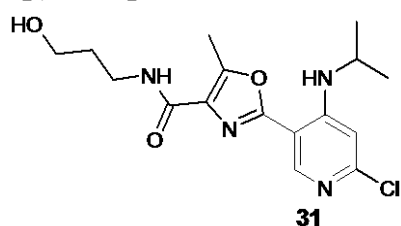
【化 8 3】



2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸(30a)および2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-カルボン酸(30b)の合成: 化合物9の合成に示されるものと同一の製法に従った。LC/MS: Ascenis Express C18, 5x2.1mm, 2.7μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 1.492分; LCMS (ESI-APCI), m/z 296.2 (M+H).

【0265】

【化 8 4】

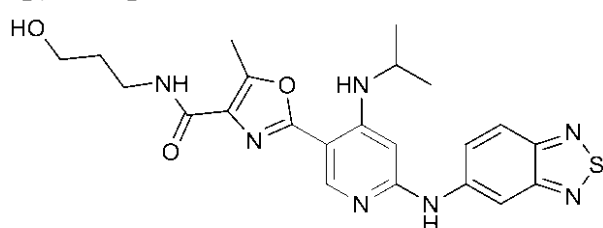


2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド(31)の合成: 2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸(30a)(100mg, 0.338mmol)をDMF(5mL)に溶解した。3-アミノプロパン-1-オール(1.691mmol, 5当量)およびDIPEA(1.353mmol, 4当量)を反応混合物に加え、室温で攪拌した。HATU(1.014mmol, 3当量)を反応混合物に加え、3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、過剰のDMFを除去した。得られた残渣を、水とEtOAcの間に分離した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH:CHCl₃を用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して精製し、標題化合物、2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド(31)を得た。

【0266】

実施例90

【化 8 5】



2-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メ

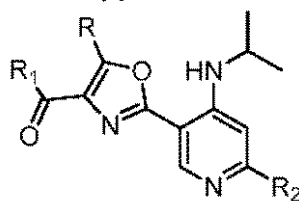
チルオキサゾール-4-カルボキサミドの合成：(2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド (31) (100 mg, 0.283 mmol) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中攪拌溶液に、ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール-5-アミン (0.283 mmol, 1当量)、 Na_2CO_3 (1.134 mmol, 4当量) およびキサントホス (0.113 mmol, 0.4当量) を加え、10分間脱気した。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.113 mmol, 0.4当量) を加え、再度10分間脱気した。反応混合物を115℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、短いセライト層に通して濾過した。得られた濾液を濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶出液としてMeOH:CHCl₃を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、2-(6-(ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド [実施例90] を得た。¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.42 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.83-1.84 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 3.51 (t, J=1.20 Hz, 2H), 3.72 (t, J=7.20 Hz, 2H), 3.81-3.83 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.67 (dd, J=2.00, 9.40 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=9.60, 9.20 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm-2.7 μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 3分間; 保持時間:1.896分; LCMS (ES-API), m/z 466.0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速:1.0 μL/分; 保持時間:6.335分; 純度:98.7%.

【0267】

実施例91~105の合成：表5の実施例を、適当なアミンおよびそれらの各出発物質を用いて、実施例90に示される一般的方法にしたがって調製した。

【表 6 - 1】

表 5



化合物番号	R	R ₁	R ₂
9 0	CH ₃		
9 1	CH ₃		
9 2	CH ₃		
9 3	CH ₃		
9 4	CH ₃		
9 5	CH ₃		
9 6	CH ₃		
9 7	CH ₃		

10

20

30

【表 6-2】

98	CH ₃		
99	CH ₃		
100	CH ₃		
101	CH ₃		
102	CH ₃		
103	i-Pr		
104	i-Pr		
105	CH ₃		

【0268】

実施例 91

(R)-(2-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.37-1.37 (m, 7H), 2.09-2.10 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.68-3.70 (m, 3H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.15-4.17 (m, 1H), 4.50-4.51 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.68 (dd, J=2.00, 9.40 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.20 Hz, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 4.49 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm-2.7 μm; 溶媒 A=2% ACN: 98% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 溶媒 B=98% ACN: 2% H₂O: 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 3分間; 保持時間: 1.853分; LCMS (ES-API), m/z 478.0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒 A=5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B=95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 6.104分; 純度: 96.6%.

【0269】

実施例 92

2-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イ

10

20

30

40

50

ソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-フルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.36 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.52-3.54 (m, 5H), 4.59-4.60 (m, 1H), 5.05 (t, $J=5.60$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=2.40, 9.40$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=9.20$ Hz, 1H), 8.16 (t, $J=6.00$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.64 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1 mm-2.7 μm ; 溶媒A=2% ACN:98% H_2O :10 mM NH_4COOH ; 溶媒B=98% ACN:2% H_2O :10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 3分間; 保持時間:1.920分; LCMS (ESI), m/z 486.2 (M+H). HPLC: XBridge (150x4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒A=5% ACN:95% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間:7.057分; 純度:97.7%.

【0270】

実施例93

2-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.18 (s, 6H), 1.34 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 2.64 (s, 3H), 3.68-3.73 (m, 2H), 4.31-4.45 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=2.00, 9.00$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J=5.60$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.66 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.34 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒A=2% ACN:98% H_2O :10 mM NH_4COOH ; 溶媒B=98% ACN:2% H_2O :10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.809分; LCMS (ESI), m/z 513.4 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒A=5% ACN:95% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間:5.982分; 純度:95.2%.

【0271】

実施例94

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.18 (s, 6H), 1.34 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 2.64 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=2.00, 8.80$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J=5.60$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.66 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6x50 mm, 5 μm ; 溶媒A=10% MeOH:90% H_2O :0.1% TFA; 溶媒B=90% MeOH:10% H_2O :0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間:5.982分; 純度:95.2%.

0% H₂O : 0.1% TFA ; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間) ; 保持時間 : 1.61分 ; LCMS (ES-API), m/z 467.2 (M+H). HPLC : Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間) ; 流速 : 1.0 μL / 分 ; 保持時間 : 5.892分 ; 純度 : 92.1%.

【0272】

実施例 95

2-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド)プロパン酸エチル

¹H NMR : 400 MHz, DMSO-d₆ : δ 1.35-1.36 (m, 6H), 1.43-1.45 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.14-4.17 (m, 2H), 4.45-4.49 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 2.40, 8.80 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). LC/MS : Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH ; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5分間 ; 保持時間 : 1.943分 ; LCMS (ES-API), m/z 509.4 (M+H). HPLC : Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間) ; 流速 : 1.0 μL / 分 ; 保持時間 : 7.044分 ; 純度 : 93.2%.

【0273】

実施例 96

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR : 400 MHz, DMSO-d₆ : δ 1.14 (s, 6H), 1.32 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.74 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 3.23 (3H, 水ピークと統合), 3.70-3.73 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.84 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). LC/MS : Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH ; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5分間 ; 保持時間 : 1.927分 ; LCMS (ES-API), m/z 481.2 (M+H). HPLC : XBridge (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間) ; 流速 : 1.0 μL / 分 ; 保持時間 : 6.568分 ; 純度 : 92.8%.

【0274】

実施例 97

10

20

30

40

50

(2-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.31-1.32 (m, 6H), 1.46 (bs, 2H), 1.76-1.89 (m, 5H), 2.84 (2H, 水ピークと統合), 3.55 (bs, 1H), 3.74-3.75 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 2H), 4.81-4.96 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.70 (dd, J=2.00, 9.60 Hz, 1H), 7.81 (bs, 1H), 7.95 (d, J=9.60 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.60 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.916分; LCMS (ESI), m/z 494.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0 μL/分; 保持時間:6.398分; 純度:97.4%.

【0275】

実施例98

2-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.37 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.79-1.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.39-3.45 (2H, 水ピークと統合), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 2H), 3.99-4.00 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.70 (dd, J=1.60, 9.40 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.60 Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.60 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.924分; LCMS (ESI), m/z 494.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0 μL/分; 保持時間:7.082分; 純度:96.8%.

【0276】

実施例99

2-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.24-1.31 (m, 4H), 1.35 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.76-1.88 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 2H), 4.55-4.57 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.93-7.96 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.76 (d, J=1.60 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=9

8% ACN: 2% H₂O: 10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B
1.5分間; 保持時間: 1.938分; LCMS (ES-API), m/z 508.2
(M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5μ; 溶媒A=5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0μL/分; 保持時間: 6.653分; 純度: 95.5%.

【0277】

実施例100

2-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 1.36 (d, J=6.40Hz, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.36 (2H, 水ピークと統合), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.73-3.75 (m, 1H), 4.82 (t, J=5.20Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.70 (dd, J=2.00, 9.60Hz, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H), 7.95 (d, J=9.20Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.64 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm, 2.7μm; 溶媒A=2% ACN: 98% H₂O: 10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN: 2% H₂O: 10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 1.868分; LCMS (ES-API), m/z 454.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5μ; 溶媒A=5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0μL/分; 保持時間: 5.748分; 純度: 98.4%.

【0278】

実施例101

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 1.34 (d, J=6.40Hz, 6H), 1.68-1.71 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.52-3.55 (m, 2H), 3.70-3.73 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.60 (dd, J=2.00, 8.80Hz, 1H), 7.75 (d, J=6.80Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.67 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1mm, 2.7μm; 溶媒A=2% ACN: 98% H₂O: 10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN: 2% H₂O: 10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 1.772分; LCMS (ES-API), m/z 467.2 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150x4.6mm), 3.5μ; 溶媒A=5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0μL/分; 保持時間: 6.342分; 純度: 91.4%.

【0279】

実施例102

(R) - (2 - (6 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルアミノ) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) (3 - ヒドロキシプロピル - 1 - イル) メタノン

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.24 - 1.31 (m, 6H), 1.81 - 1.95 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.41 - 4.10 (m, 6H), 4.32 - 4.35 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.20, 15.20 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.35 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0 ~ 100% B 1.5 分間; 保持時間: 1.728 分; LCMS (ES-API), m/z 479.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 5.704 分; 純度: 98.1%.

【0280】

実施例 103

2 - (6 - (ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピルオキサゾール - 4 - カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.30 - 1.36 (m, 12H), 3.72 - 3.77 (m, 1H), 3.82 - 3.89 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.71 (dd, J = 2.00, 9.60 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 9.63 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm - 2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0 ~ 100% B 3 分間; 保持時間: 2.051 分; LCMS (ES-API), m/z 436.2 (M-H). HPLC: XBridge (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 7.876 分; 純度: 96.5%.

【0281】

実施例 104

2 - (6 - (ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - イソプロピルオキサゾール - 4 - カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.30 - 1.36 (m, 12H), 1.67 - 1.73 (m, 2H), 3.31 - 3.41 (m, 3H), 3.51 - 3.55 (m, 2H), 3.71 - 3.76 (m, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 4.59 - 4.62 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 2.40, 9.40 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm

, 2.7 μ m; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.938分; LCMS (ES-API), m/z 496.2 (M+H). HPLC:Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μ ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速:1.0 μ L/分; 保持時間:7.134分; 純度:98.3%.

【0282】

実施例105

N-(2-アミノエチル)-2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドの合成

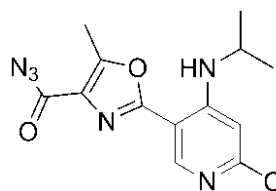
工程A:tert-ブチル (2-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)カルバメートを、出発物質としてtert-ブチル (2-(2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)カルバメートを用いて、化合物3の合成に示されるものと同一の製法にしたがって調製した。

【0283】

工程B:tert-ブチル (2-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)カルバメートのDCM (5mL)中溶液を、0℃にてエーテル、HCl (5mL)で処理した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応温度を室温まで昇温し、30分間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固した。得られた物質を分取HPLCに供して精製し、N-(2-アミノエチル)-2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドを得た。¹H NMR:400MHz, DMSO-d₆: δ 1.35 (d, J=6.40Hz, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.60 (dd, J=2.00, 9.00Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.20Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.02 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.67 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.35 (s, 1H). LC/MS:Ascenis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μ m; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.646分; LCMS (ES-API), m/z 452.2 (M+H). HPLC:Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μ ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 30分間 (36分の実行時間); 流速:1.0 μ L/分; 保持時間:8.956分; 純度:91.1%.

【0284】

【化86】

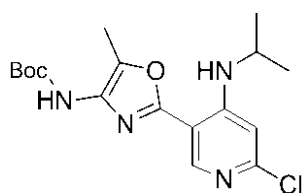


2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオ

キサゾール-4-カルボニル アジド (33) の合成: 2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸 (30a) (750 mg, 2.54 mmol) および塩化チオニル (12.68 mmol) を、100℃で20時間還流した。塩化チオニルを減圧下で除去した。得られた固形酸塩化物をアセトン (15 mL) に溶解し、0℃まで冷却した。水 (3 mL) に溶解されたアジ化ナトリウム (7.61 mmol) を、0℃にて反応混合物に加え、30分間攪拌した。反応温度を室温まで昇温し、5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、溶媒を除去した。水層中に沈殿した化合物を濾過し、真空下乾燥し、所望の化合物、2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボニル アジドを得た。LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 溶媒 A = 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH: 10% H₂O: 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間); 保持時間: 2.363分。

【0285】

【化87】

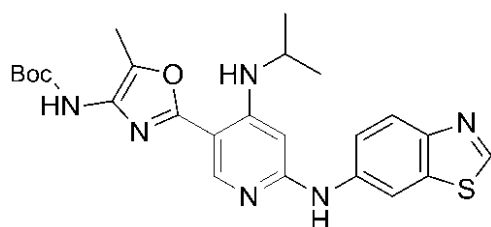


tert-ブチル 2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イルカルバメート (34) の合成: 2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボニル アジド (33) (500 mg, 1.559 mmol) のクロロホルム (15 mL) 中溶液を10時間還流した。t-ブタノール (0.5 mL, 4.68 mmol) を加え、再度10時間還流した。反応混合物を濃縮し、溶出液としてEtOAc:石油エーテルを用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して精製し、tert-ブチル 2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イルカルバメートを得た。LC/MS: Ascend Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μm; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H₂O: 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 2.086分; LCMS (ESI), m/z 367.2 (M+H).

【0286】

実施例106

【化88】

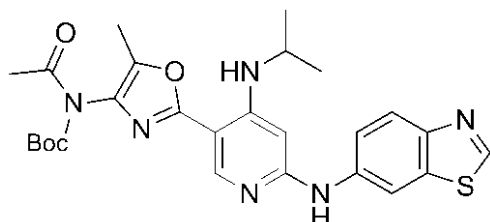


tert-ブチル 2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イルカルバメートの合成: 各出発物質を用いて、化合物3の合成に示されるものと同じの製法に従った。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.28 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 3.67-3.72 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.88 (bs, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)

. LC/MS: Ascentis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μ m; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:2.101分; LCMS (ESI), m/z 481.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μ m; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0 μ L/分; 保持時間:7.712分; 純度:96.5%.

【0287】

【化89】

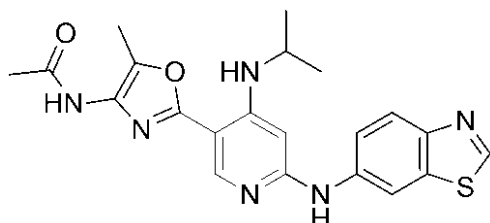


tert-ブチル アセチル (2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)カルバメート (35) の合成: tert-ブチル 2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イルカルバメート (実施例106) (20mg, 0.042mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 中溶液を0℃まで冷却し、NaH (0.042mmol) で処理した。反応混合物を0℃で10分間攪拌した。Ac₂O (0.042mmol) を反応混合物に加え、0℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を氷片でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、tert-ブチル アセチル (2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)カルバメートを得た。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1x50mm, 1.8 μ m; 溶媒A=水中0.1% TFA; 溶媒B=ACN中0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間:0.90分; LCMS (ESI), m/z 523.6 (M+H).

【0288】

実施例107

【化90】



N-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)アセトアミドの合成: tert-ブチル アセチル (2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)カルバメート (35) (30mg, 0.057mmol) のDCM (5mL) 中溶液をTFA (0.230mmol) で処理し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、クロロホルムと3回共沸させて、ゴム状固形物を得た。得られた粗物質を、分取HPLCに供して精製し、N-(2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イ

10

20

30

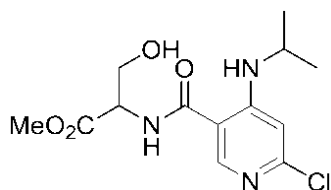
40

50

ル) アセトアミドを得た。 ^1H NMR: 400MHz , CD_3OD : δ 1.33 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.73–3.79 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=2.40$, 8.80Hz , 1H), 7.97 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2.00\text{Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.07 (s, 1H). LC/MS: Ascen-
 t i s Express C18, $5\times 2.1\text{mm}$, $2.7\mu\text{m}$; 溶媒A=2% ACN: 98% H_2O : 10mM NH_4COOH ; 溶媒B=98% ACN: 2% H_2O : 10mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 1.823分; LCMS (ES-API), m/z 423.2 (M+H). HPLC: XBr-
 i d g e Phenyl ($150\times 4.6\text{mm}$), 3.5μ ; 溶媒A=5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (2
 3分の実行時間); 流速: $1.0\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 6.484分; 純度: 95.1% .

【0289】

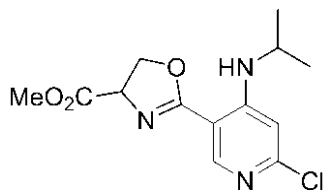
【化91】



2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド)-3-ヒドロキシプロ-
 パン酸メチル (36) の合成: 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸 (9)
 (1.3g, 6.06mmol) のDMF (25mL) 中攪拌溶液に、2-アミノ-3-ヒドロキシプロ-
 パン酸メチル (12.11mmol) およびDIPEA (18.17mmol) を加え、次いで、反応混合物にHATU (30.3mmol) を加えて、室温
 で2時間攪拌した。DMFを減圧下で除去した。得られた残渣をEtOAcで希釈し、水
 および10% NaHCO_3 溶液で洗浄した。有機層を収集し、 Na_2SO_4 で乾燥し、
 濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてEtOAc: 石油エーテルを用いて
 シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに供して精製し、標題化合物、2-(6-クロ
 ロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド)-3-ヒドロキシプロパン酸メチルを
 得た。LC/MS: ZORBAX SB C18, $4.6\times 50\text{mm}$, $5\mu\text{m}$; 溶媒A=10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA; 溶媒B=90% MeOH: 10%
 H_2O : 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間
); 保持時間: 1.312分; LCMS (ES-API), m/z 316.0 (M+H) .

【0290】

【化92】



2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒ-
 ドロオキサゾール-4-カルボン酸メチル (37) の合成: 2-(6-クロロ-4-(イ-
 ソプロピルアミノ)ニコチンアミド)-3-ヒドロキシプロパン酸メチル (36) (10
 0mg, 0.317mmol) のDCM (15mL) 中攪拌溶液に、 -78°C にてDAST (0.317mmol)
 を加え、4時間攪拌した。 K_2CO_3 (0.633mmol) を反応混合物に加え、3時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で (2回)、次
 いで、食塩水溶液で洗浄した。有機層を収集し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し

10

20

30

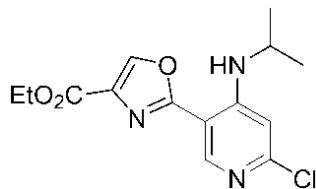
40

50

た。得られた粗物質を、溶出液としてEtOAc：石油エーテルを用いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに供して精製し、標題化合物、2-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸メチルを得た。¹H NMR：400 MHz, DMSO-d₆：δ 1.20-1.21 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.84-3.89 (m, 1H), 4.51-4.59 (m, 2H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.80 (d, J=7.60 Hz, 1H).

【0291】

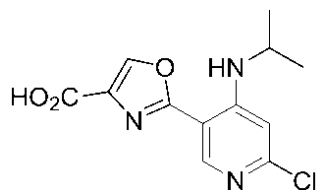
【化93】



2-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）オキサゾール-4-カルボン酸エチル（38）の合成：2-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸エチル（37）（100 mg, 0.336 mmol）のDCM（20 mL）中攪拌溶液に、0℃にてDBU（1.008 mmol）およびプロモトリクロロメタン（0.403 mmol）を加え、反応混合物を0℃にて2時間攪拌した。反応温度を室温まで昇温し、反応物を10分間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水、10% NaHCO₃溶液および食塩水溶液で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてEtOAc：石油エーテルを用いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに供して精製し、標題化合物、2-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）オキサゾール-4-カルボン酸エチル（38）を得た。¹H NMR：400 MHz, DMSO-d₆：δ 1.24-1.27 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.92-3.97 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.60 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

【0292】

【化94】



2-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）オキサゾール-4-カルボン酸（39）の合成：化合物9の合成に示されるものと同一の製法に従った。LC/MS：Ascenis Express C18, 5x2.1 mm, 2.7 μm；溶媒A=2% ACN：98% H₂O：10 mM NH₄COOH；溶媒B=98% ACN：2% H₂O：10 mM NH₄COOH；グラジエント 0~100% B 1.5分間；保持時間：1.473分；LCMS（ES-API），m/z 282.2（M+H）.

【0293】

[2-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-N-（3-（ピペリジン-1-イル）プロピル）オキサゾール-4-カルボキサミド（40b）]：Ascenis Express C18, 5x2.1 mm, 2.7 μm；溶媒A=2% ACN：98% H₂O：10 mM NH₄COOH；溶媒B=98% ACN：2% H₂O：10 mM NH₄COOH；グラジエント 0~100% B 1.5分間；保持時間：1.622分；LCMS（ES-API），m/z 406.2（M+H）.

【0294】

10

20

30

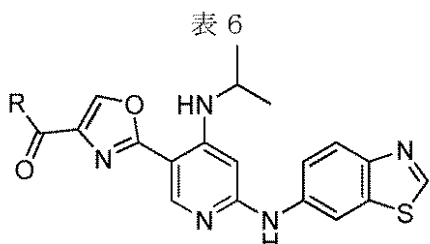
40

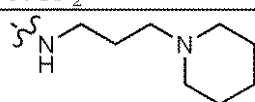
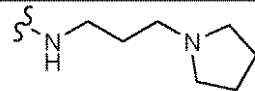
50

実施例 108～110 の合成：適当なアミンおよびそれらの各出発物質を用いて、化合物 13 に示されるものと同一の製法に従った。

【表 7】

表 6



実施例番号	R
108	NH ₂
109	
110	

10

【0295】

実施例 108

2- (6- (ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ) -4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.34 (d, J=6.40 Hz, 6 H), 3.70-3.74 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 7.60 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1 H), 7.75 (bs, 1 H), 7.83 (d, J=7.20 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.56-8.56 (m, 2 H), 8.67 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 溶媒 A=10% MeOH:90% H₂O:0.1% TFA; 溶媒 B=90% MeOH:10% H₂O:0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2 分間 (3 分の実行時間); 保持時間: 1.43 分; LCMS (ES-API), m/z 395.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒 A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 5.34 分; 純度: 96.8%.

20

30

【0296】

実施例 109

2- (6- (ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ) -4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル) -N- (3- (ピペリジン-1-イル) プロピル) オキサゾール-4-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.31-1.40 (m, 6 H), 1.61-1.72 (m, 3 H), 1.81-1.85 (m, 2 H), 1.92-1.97 (m, 2 H), 2.84-2.92 (m, 2 H), 3.07-3.12 (m, 2 H), 3.34-3.49 (4 H, 水ピークと統合), 3.71-3.78 (m, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 7.59 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1 H), 8.01-8.03 (m, 1 H), 8.45-8.56 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 8.97 (bs, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 9.58 (bs, 1 H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 溶媒 A=10% MeOH:90% H₂O:0.1% TFA; 溶媒 B=90% MeOH:10% H₂O:0.1% T

40

50

FA; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間); 保持時間: 1. 322分; LCMS (ES-API), m/z 520. 2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4. 6mm), 3. 5 μ ; 溶媒A=5% ACN: 95% H₂O: 0. 05% TFA pH=2. 5; 溶媒B=95% ACN: 5% H₂O: 0. 05% TFA pH=2. 5; グラジエント 0~100% B 30分間 (36分の実行時間); 流速: 1. 0 μ L/分; 保持時間: 9. 410分; 純度: 97. 6%.

【0297】

実施例110

2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)オキサゾール-4-カルボキサミド

10

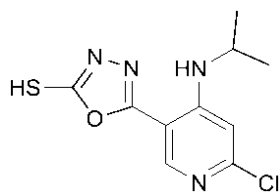
¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 1. 35 (d, J=6. 40Hz, 6H), 1. 68-1. 76 (m, 6H), 1. 85-1. 89 (m, 4H), 2. 42-2. 47 (m, 6H), 3. 69-3. 74 (m, 1H), 6. 17 (s, 1H), 7. 60 (dd, J=2. 00, 8. 80Hz, 1H), 7. 84 (d, J=7. 20Hz, 1H), 7. 96 (d, J=8. 80Hz, 1H), 8. 22 (t, J=6. 00Hz, 1H), 8. 56 (d, J=0. 80Hz, 1H), 8. 67 (d, J=2. 00Hz, 1H), 9. 16 (s, 1H), 9. 37 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4. 6 x 50mm, 5 μ m; 溶媒A=10% MeOH: 90% H₂O: 0. 1% TFA; 溶媒B=90% MeOH: 10% H₂O: 0. 1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間); 保持時間: 1. 307分; LCMS (ES-API), m/z 506. 2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4. 6mm), 3. 5 μ ; 溶媒A=5% ACN: 95% H₂O: 0. 05% TFA pH=2. 5; 溶媒B=95% ACN: 5% H₂O: 0. 05% TFA pH=2. 5; グラジエント 0~100% B 30分間 (36分の実行時間); 流速: 1. 0 μ L/分; 保持時間: 9. 117分; 純度: 92. 3%.

20

【0298】

オキサジアゾール

【化95】



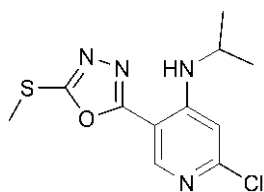
30

5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-チオール(42)の合成: 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジド(10) (1. 5g, 8. 7mmol)をEtOH (10mL): H₂O (5mL)に溶解した。KOH (13mmol, 1. 5当量)を加え、次いで、反応混合物にCS₂ (87mmol, 10当量)を加え、90℃で終夜加熱した。反応物を減圧下濃縮し、反応混合物から溶媒を除去した。得られた粗物質をさらに精製することなくその物として次の工程に移した。LC/MS: Purospher@star RP-18, 4 x 55mm, 3 μ m; 溶媒A=10% ACN: 90% H₂O: 20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN: 10% H₂O: 20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1. 5分間 (3. 2分の実行時間); 保持時間: 1. 27分; LCMS (ES-API), m/z 269. 0 (M-H).

40

【0299】

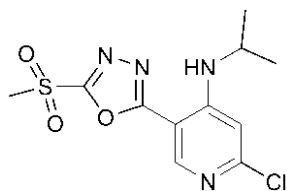
【化 9 6】



2-クロロ-N-イソプロピル-5-(5-(メチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-4-アミン(43)の合成: ヨウ化メチル(22mmol, 2当量)を、5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-チオール(42)(1.5g, 5.5mmol)の MeOH(10mL)中溶液に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH:DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、所望の化合物、2-クロロ-N-イソプロピル-5-(5-(メチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-4-アミン(43)を得た。LC/MS: Purospher@star RP-18, 4x55mm, 3μm; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間: 1.994分; LCMS(ES-API), m/z 285.1(M+H).

【0300】

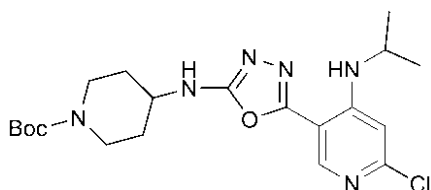
【化 9 7】



2-クロロ-N-イソプロピル-5-(5-(メチルスルホニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-4-アミン(44)の合成: m-CPBA(4mmol, 3当量)を、2-クロロ-N-イソプロピル-5-(5-(メチルチオ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-4-アミン(43)(500mg, 1.4mmol)のDCM(5mL)中攪拌溶液に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応物をDCMで希釈した。DCM層をNaHCO₃の飽和溶液で洗浄した。DCM層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質は、スルホン化合物ならびにスルホキシド化合物を含有していた。2種の化合物を、溶出液としてMeOH:DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して分離した。LC/MS: Ascenis Express C18, 5x2.1mm, 2.7μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 1.805分; LCMS(ES-API), m/z 316.8(M+H).

【0301】

【化 9 8】



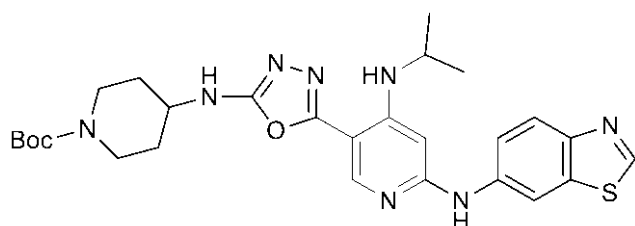
4-((5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(45)の合成: 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(8mmol, 5当量)を、2-クロロ-N-イソプロピル-5-(5-(メチルスルホニル)

ー1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-4-アミン(44)(500mg, 1.7mmol)のジオキサン(5mL)中撹拌溶液に加え、90℃で4時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH:DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、所望の化合物、4-((5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。LC/MS: Purosphere@star RP-18, 4x55mm, 3μm; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間:2.049分; LCMS(ESI), m/z 437.2(M+H).

【0302】

実施例111

【化99】



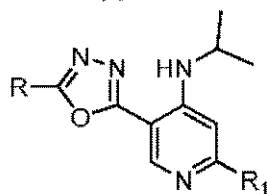
4-((5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成: 4-((5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(45)(400mg, 0.9mmol)のジオキサン(10mL):H₂O(2mL)中溶液に、6-アミノベンゾチアゾール(1.3mmol, 1.5当量)、キサントホス(0.4mmol, 0.5当量)およびNa₂CO₃(2.7mmol, 3当量)を加え、10分間脱気した。反応混合物にPd₂(dba)₃(0.4mmol, 0.5当量)を加え、再度10分間脱気した。次いで、それを110℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、短いセライト層に通して濾過した。得られた濾液を濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶出液としてMeOH:DCMを用いてシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに供して精製した。得られた物質を分取HPLCに供してさらに精製し、4-((5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.34(d, J=6.00Hz, 6H), 1.48(s, 9H), 1.58-1.60(m, 2H), 1.96-2.06(m, 4H), 3.29-3.34(2H, 水ピークと統合), 3.61-3.64(m, 1H), 3.78-3.82(m, 1H), 4.00-4.04(m, 2H), 6.16(s, 1H), 7.53-7.58(m, 2H), 7.97(d, J=8.80Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.43(d, J=2.00Hz, 1H), 9.08(s, 1H). LC/MS: Purosphere@star RP-18, 4x55mm, 3μm; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間:2.028分; LCMS(ESI), m/z 551.2(M+H). HPLC: Sunfire C18(150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0μL/分; 保持時間:7.276分; 純度:98.8%.

【0303】

実施例112～130の合成：それらの各出発物質および適当なアミンを用いて、実施例111に示される一般的製法にしたがって調製した。

【表8-1】

表7



化合物番号	R	R ₁
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		

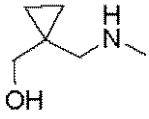
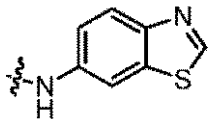
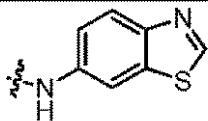
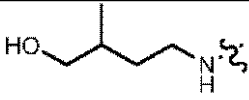
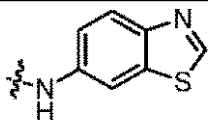
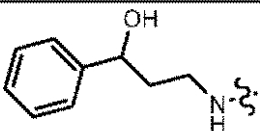
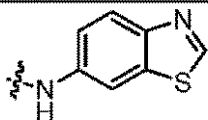
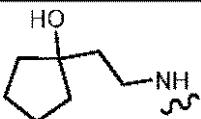
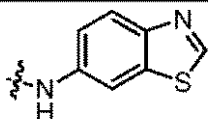
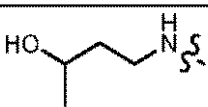
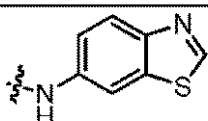
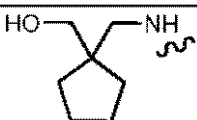
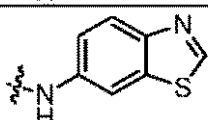
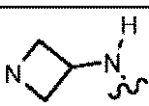
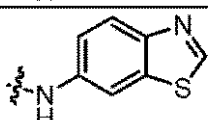
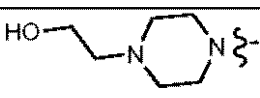
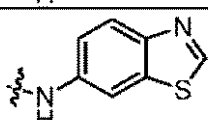
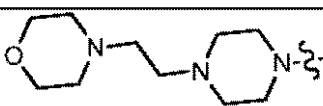
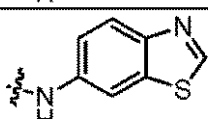
10

20

30

40

【表 8 - 2】

1 2 1		
1 2 2		
1 2 3		
1 2 4		
1 2 5		
1 2 6		
1 2 7		
1 2 8		
1 2 9		
1 3 0		

【0304】

実施例 112

3-((5-(6-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.30 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 1.73-1.76 (m, 2 H), 3.31 (1 H, 水ピークと統合), 3.49-3.52 (m, 2 H), 3.73-3.75 (m, 1 H), 4.46-4.53 (m, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=7.20$ Hz, 1 H), 7.70 (dd, $J=2.00, 9.40$ Hz, 1 H), 7.78 (bs, 1 H), 7.95 (d, $J=9.20$ Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.77 (d, $J=1.60$ Hz, 1 H), 9.64 (s, 1 H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm ; 溶媒 A = 10% ACN: 90% H_2O : 20 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 90% ACN: 10% H_2O : 20 mM NH_4COOAc ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間);

10

20

30

40

50

保持時間：1. 601分；LCMS (ES-API), m/z 427.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μ ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 5.991分; 純度: 93.1%.

【0305】

実施例113

(1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-2-イル)メタノール

¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.34 (d, J=6.40Hz, 6H), 1.96-2.20 (m, 5H), 3.59-3.83 (m, 5H), 4.05-4.08 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.54 (dd, J=2.00, 8.80Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4x55mm, 3 μ m; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間: 1.628分; LCMS (ES-API), m/z 452.2 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150x4.6mm), 3.5 μ ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 6.722分; 純度: 98.4%.

実施例114

1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-3-オール

¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.34 (d, J=6.40Hz, 6H), 2.12-2.26 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 5H), 4.59 (bs, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.54 (dd, J=2.40, 8.80Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.40Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4x55mm, 3 μ m; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間: 1.499分; LCMS (ES-API), m/z 436.2 (M-H). HPLC: XBridge Phenyl (150x4.6mm), 3.5 μ ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 6.216分; 純度: 98.1%.

【0306】

実施例115

(R)-4-((5-(5-((2-フルオロ-3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル

¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.35 (d, J=6.40Hz, 6H), 3.60-3.86 (m, 5H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.20 (s,

10

20

30

40

50

1H), 7.60 (d, J=11.20 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.80 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4x55mm, 3μm; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間:1.582分; LCMS (ES-API), m/z 410.2 (M-H). HPLC: XBridge Phenyl (150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速:1.0μL/分; 保持時間:6.648分; 純度:96.6%.

10

【0307】

実施例116

(R)-3-((5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-2-フルオロプロパン-1-オール

¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.31-1.35 (m, 6H), 3.60-3.84 (m, 5H), 4.68-4.70 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4x55mm, 3μm; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間:1.482分; LCMS (ES-API), m/z 442.2 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速:1.0μL/分; 保持時間:5.274分; 純度:96.8%.

20

【0308】

実施例117

N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピル-5-(5-モルホリノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2,4-ジアミン

¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.31-1.35 (m, 6H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.78-3.86 (m, 5H), 6.17 (s, 1H), 7.54 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4x55mm, 3μm; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間:1.746分; LCMS (ES-API), m/z 438.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速:1.0μL/分; 保持時間:6.072分; 純度:96.8%.

30

40

【0309】

実施例118

1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-4-オール

50

^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.31–1.34 (m, 6H), 1.61–1.70 (m, 2H), 1.99–2.03 (m, 2H), 3.39–3.42 (2H, 水ピークと統合), 3.77–3.82 (m, 1H), 3.88–3.94 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 7.52–7.58 (m, 2H), 7.96–7.98 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.00\text{Hz}$, 1H), 9.07 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒A=2% ACN:98% H_2O :10mM NH_4COOH ; 溶媒B=98% ACN:2% H_2O :10mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.731分; LCMS (ES-API), m/z 452.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μm ; 溶媒A=5% ACN:95% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速:1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間:5.801分; 純度:97.5%.

10

【0310】

実施例119

1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-3-オール

^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.33–1.37 (m, 6H), 1.64–1.66 (m, 2H), 1.98–2.00 (m, 2H), 3.64–3.66 (m, 1H), 3.78–3.86 (m, 4H), 6.20 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.16–8.18 (m, 3H), 9.28 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒A=2% ACN:98% H_2O :10mM NH_4COOH ; 溶媒B=98% ACN:2% H_2O :10mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.757分; LCMS (ES-API), m/z 452.0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150x4.6mm), 3.5 μm ; 溶媒A=5% ACN:95% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速:1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間:6.620分; 純度:89.2%.

20

30

【0311】

実施例120

N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピル-5-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2,4-ジアミン

^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.34 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 6H), 1.60–1.70 (m, 2H), 2.06–2.09 (m, 2H), 3.50–3.59 (m, 2H), 3.70–3.80 (m, 2H), 3.98–4.03 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=2.00$, 9.00 Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (d, $J=2.00\text{Hz}$, 1H), 9.09 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒A=2% ACN:98% H_2O :10mM NH_4COOH ; 溶媒B=98% ACN:2% H_2O :10mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.769分; LCMS (ES-API), m/z 452.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μm ; 溶媒A=5% ACN:95% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 30分間 (36分の実行時間); 流速:

40

50

1. 0 μ L/分；保持時間：11.908分；純度：94.05%.

【0312】

実施例121

(1-((5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)メチル)シクロプロピル)メタノール

LCMS: Ascenis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μ m; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.742分; LCMS (ESI), m/z 450.0 (M-H)
HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μ ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0 μ L/分; 保持時間:5.676分; 純度:93.2%.

10

【0313】

実施例122

2-((5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)エタノール

¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.31-1.35 (m, 6H), 3.45-3.51 (m, 3H), 3.75-3.81 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 7.53 (dd, J=2.40, 8.80Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: Ascenis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μ m; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間:1.657分; LCMS (ESI), m/z 412.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μ ; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0 μ L/分; 保持時間:5.389分; 純度:93.2%.

20

30

【0314】

実施例123

4-((5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-2-メチルブタン-1-オール

¹H NMR: 400MHz, DMSO-d₆: δ 0.89 (d, J=6.80Hz, 3H), 1.28-1.36 (m, 7H), 1.59-1.74 (m, 2H), 3.25 (4H, 水ピークと統合), 3.69-3.74 (m, 1H), 4.46 (t, J=5.20Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.20Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.40, 9.00Hz, 1H), 7.73 (t, J=5.60Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.31 (s, 1H). 分子量: 453.57. LC/MS: 保持時間:1.987分. 純度:99.5%

40

【0315】

実施例124

3-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルアミノ)-1-

50

フェニルプロパン-1-オール

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.28 (d, $J=6.00$ Hz, 6 H), 1.90–1.92 (m, 2 H), 3.69–3.73 (m, 1 H), 4.66–4.70 (m, 1 H), 5.31–5.32 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.22–7.26 (m, 1 H), 7.32–7.38 (m, 4 H), 7.52 (d, $J=7.20$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J=2.40$, 8.80 Hz, 1 H), 7.76 (t, $J=5.60$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.68 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H). 分子量: 501.61. LC/MS: 保持時間: 2.288 分. 純度: 99.5%.

10

【0316】

実施例 125

1-(2-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルアミノ)エチル)シクロペンタノール

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.28 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 1.46–1.63 (m, 7 H), 1.71–1.72 (m, 2 H), 1.80–1.84 (m, 2 H), 3.38 (2 H, 水ピークと統合), 3.69–3.74 (m, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.53 (d, $J=6.80$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1 H), 7.66 (t, $J=5.60$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.68 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H). 分子量: 479.61. LC/MS: 保持時間: 2.245 分. 純度: 96.5%.

20

【0317】

実施例 126

1-(2-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルアミノ)エチル)シクロペンタノール

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.10 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.24–1.29 (m, 6 H), 1.60–1.68 (m, 2 H), 1.98–2.03 (m, 2 H), 3.70–3.74 (m, 2 H), 4.52 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.52 (d, $J=7.20$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 9.00 Hz, 1 H), 7.69 (t, $J=5.60$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.68 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H). 分子量: 439.54. LC/MS: 保持時間: 1.986 分. 純度: 99.8%.

30

【0318】

実施例 127

(1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルアミノ)メチル)シクロペンチル)メタノール

40

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.24–1.29 (m, 6 H), 1.41–1.43 (m, 4 H), 1.56–1.58 (m, 4 H), 1.98–2.01 (m, 2 H), 3.23 (4 H, 水ピークと統合), 3.69–3.74 (m, 1 H), 4.71 (t, $J=5.60$ Hz, 1 H), 5.33 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1 H), 7.71 (t, $J=6.00$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.67 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H). 分子量: 479.61. LC

50

／MS：保持時間：2.364分．純度：99.6%．

【0319】

実施例128

5-（5-（アゼチジン-3-イルアミノ）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-N2-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）-N4-イソプロピルピリジン-2,4-ジアミン

¹H NMR：400MHz，DMSO-d₆：δ 1.18-1.21（m，3H），1.24-1.28（m，6H），3.67-3.82（m，1H），4.02-4.20（m，4H），4.57-4.62（m，1H），6.27（s，1H），7.49-7.56（m，1H），8.12-8.14（m，1H），8.17-8.18（m，1H），8.25-8.32（m，1H），8.94-8.96（m，1H），9.19（bs，2H），9.37-9.40（m，1H），10.40（bs，1H）．分子量：422.52．LC／MS：保持時間：1.504分．純度：95%．

10

【0320】

実施例129

2-（4-（5-（6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピペラジン-1-イル）エタノール

¹H NMR：400MHz，DMSO-d₆：δ 1.28（d，J=6.40Hz，6H），2.46（2H，DMSO-d₆ピークと統合），2.56（4H，DMSO-d₆ピークと統合），3.49-3.57（m，6H），3.71-3.72（m，1H），4.45（t，J=5.20Hz，1H），6.17（s，1H），7.42（d，J=6.80Hz，1H），7.58（dd，J=2.40，9.00Hz，1H），7.95（d，J=8.80Hz，1H），8.45（s，1H），8.70（d，J=2.00Hz，1H），9.15（s，1H），9.35（s，1H）．分子量：480.6．LC／MS：保持時間：1.878分．純度：98.3%．

20

【0321】

実施例130

N2-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）-N4-イソプロピル-5-（5-（4-（2-モルホリノエチル）ピペラジン-1-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2,4-ジアミン

¹H NMR：400MHz，DMSO-d₆：δ 1.28（d，J=6.40Hz，6H），2.38-2.40（m，4H），2.45（4H，DMSO-d₆ピークと統合），2.55（4H，DMSO-d₆ピークと統合），3.48-3.50（m，4H），3.55-3.58（m，4H），3.69-3.72（m，1H），6.16（s，1H），7.42（d，J=7.20Hz，1H），7.58（dd，J=2.00，8.80Hz，1H），7.95（d，J=8.80Hz，1H），8.45（s，1H），8.70（d，J=2.40Hz，1H），9.15（s，1H），9.35（s，1H）．分子量：549.7．LC／MS：保持時間：2.015分．純度：95.2%．

30

【0322】

実施例131

N2-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）-N4-イソプロピル-5-（5-（ピペリジン-4-イルアミノ）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2,4-ジアミンの合成：4-（（5-（6-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ）-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（実施例111）（250mg，0.3mmol）のDCM（10mL）中攪拌溶液に、-10℃にてエーテル．HCl（10mL）を加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応温度を室温まで徐々に昇温した。反応物を減圧下で濃縮乾固した。得られた物質を、分取HPLCに供して精製し、標題化合物、N2-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）-N4-イ

40

50

ソプロピル-5-(5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2,4-ジアミンを得た。¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.37 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 1.20, 8.40 Hz, 1H), 8.21-8.27 (m, 3H), 9.54 (bs, 1H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μm; 溶媒 A = 10% ACN: 90% H₂O: 20 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 90% ACN: 10% H₂O: 20 mM NH₄COOAc; グラジエント 0 ~ 100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.277 分; LCM S (ES-API), m/z 451.2 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 30 分間 (36 分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 8.965 分; 純度: 98.1%.

【0323】

実施例 132

N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピル-5-(5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2,4-ジアミン

N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピル-5-(5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2,4-ジアミン (実施例 131) (30 mg, 0.06 mmol) の DCM (4 mL): THF (4 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (0.09 mmol, 1.5 当量) および DMAP (0.006 mmol, 0.1 当量) を加え、5 分間攪拌した。0℃にて塩化メシル (0.5 mmol, 0.8 当量) を滴下した。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、反応温度を室温まで昇温し、終夜攪拌した。

反応混合物を DCM で希釈した。DCM 層を 10% NaHCO₃ 溶液で、次いで、水で洗浄した。DCM 層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた物質を、分取 HPLC に供して精製し、標題化合物、N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピル-5-(5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2,4-ジアミンを得た。

¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.34 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 1.66-1.75 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 2H), 3.027 (s, 3H), 3.30-3.36 (1H, 水ピークと統合), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 溶媒 A = 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH: 10% H₂O: 0.1% TFA; グラジエント 0 ~ 100% B 2 分間 (3 分の実行時間); 保持時間: 1.501 分; LCMS (ES-API), m/z 529.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 5.771 分; 純度: 99.7%.

【0324】

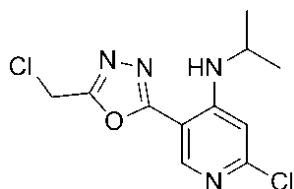
実施例 133

1-(4-((5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン

N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピル-5-(5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2,4-ジアミン(実施例131)(40mg, 0.08mmol)のDCM(5mL):THF(5mL)中攪拌溶液に、DIPEA(0.08mmol, 1.5当量)およびDMAP(0.008mmol, 0.1当量)を加え、5分間攪拌した。0℃にて塩化アセチル(0.8mmol, 0.8当量)を滴下した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、反応温度を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応混合物をDCMで希釈した。DCM層を10% NaHCO₃溶液で、次いで、水で洗浄した。DCM層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた物質を、分取HPLCに供して精製し、標題化合物、1-(4-((5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタノンを得た。¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.34 (d, J=6.40Hz, 6H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.00-2.06 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 1H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6x50mm, 5μm; 溶媒A=10% MeOH:90% H₂O:0.1% TFA; 溶媒B=90% MeOH:10% H₂O:0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間(3分の実行時間); 保持時間:1.514分; LCMS(ES-API), m/z 493.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0μL/分; 保持時間:5.396分; 純度:99.4%.

【0325】

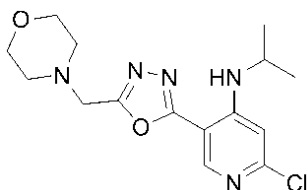
【化100】



2-クロロ-5-(5-(クロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(46)の合成: 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジド(10)(500mg, 2mmol)のDCM(10mL)中攪拌溶液に、Et₃N(6mmol, 3当量)および2-クロロ塩化アセチル(3mmol, 1.5当量)を加え、室温で4時間攪拌した。塩化トシル(3.2mmol, 1.5当量)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をDCMで希釈した。DCM層を10% NaHCO₃溶液で、次いで、水で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてEtOAc:石油エーテルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、所望の化合物、2-クロロ-5-(5-(クロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミンを得た。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1x50mm, 1.8μm; 溶媒A=水中0.1% TFA; 溶媒B=ACN中0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間:0.95分; LCMS(ES-API), m/z 287.6 (M+H).

【0326】

【化101】



2-クロロ-N-イソプロピル-5-(5-(モルホリノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-4-アミン(47)の合成: 2-クロロ-5-(5-(クロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(46)(60mg, 0.2mmol)をrbfに加え、rbfにモルホリン(4mL)を加え、次いで、ヨウ化カリウム(0.2mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、過剰のモルホリンを除去した。得られた粗物質を精製することなくその物として次の工程に移した。LC/MS: Purosphere@star RP-18, 4x55mm, 3μm; 溶媒A=10% ACN: 90% H₂O: 20mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN: 10% H₂O: 20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間: 1.608分; LCMS(ES-API), m/z 338.2(M+H).

10

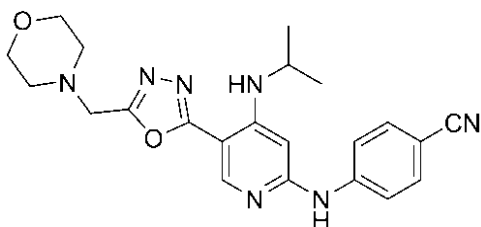
【0327】

20

実施例134

4-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(5-(モルホリノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル

【化102】



30

2-クロロ-N-イソプロピル-5-(5-(モルホリノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-4-アミン(47)(100mg, 0.2mmol)のジオキサン(5mL):H₂O(1mL)中溶液に、4-シアノアニリン(0.3mmol, 1.1当量)、キサントホス(0.1mmol, 0.5当量)およびNa₂CO₃(0.8mmol, 3当量)を加え、10分間脱気した。反応混合物にPd₂(dba)₃(0.1mmol, 0.5当量)を加え、再度10分間脱気した。次いで、それを110℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、短いセライト層に通して濾過した。得られた濾液を濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶出液としてMeOH:DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製した。得られた物質を、プレパラティブTLCで再精製し、4-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(5-(モルホリノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリルを得た。¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.37(d, J=6.40Hz, 6H), 2.67(t, J=4.8Hz, 4H), 3.77(t, J=4.4Hz, 4H), 3.87(q, J=6.4Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 6.24(s, 1H), 7.61-7.64(m, 2H), 7.72(d, J=6.4Hz, 1H), 7.77-7.80(m, 2H), 8.57(s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6x30mm, 3.5μm; 溶媒A=2% ACN: 98% H₂O: 10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN: 2% H₂O: 10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間: 1.595分; LCMS(ES-API), m/z 420.0(M+H). HPLC:

40

50

Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 5 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L / 分; 保持時間: 5.964 分; 純度: 95.1%.

【0328】

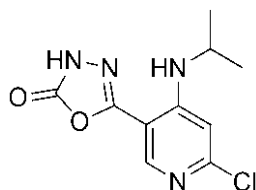
【化103】



3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-1-アミン (48) の合成: 3-アミノプロパン-1-オール (2 g, 20 mmol) の DCM (10 mL) 中 10 10 攪拌溶液にイミダゾール (79 mmol, 3 当量) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、塩化 tert-ブチルジメチルシリル (30 mmol, 1.2 当量) を少しずつ加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、DCM 層を水で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。ELSD 法 LC/MS: 保持時間: 1.5 分; (ESI-APCI), m/z 189.7 (M+H).

【0329】

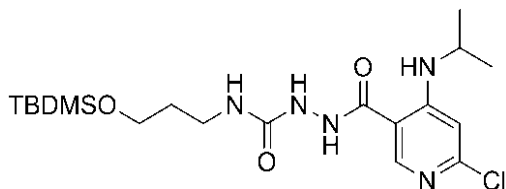
【化104】



5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン (49) の合成: 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジド (10) (800 mg, 3.5 mmol) を DMF (4 mL) に加えた。CDI (3.8 mmol, 1.1 当量) を加え、室温で終夜攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、過剰の DMF を除去した。残渣を EtOAc で希釈し、EtOAc 層を水で、次いで、食塩水溶液で洗浄した。EtOAc 層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、さらに精製することなく、その物として次の工程に移した。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.8 30 μ ; 溶媒 A = 水中 0.1% TFA; 溶媒 B = ACN 中 0.1% TFA; グラジエント 0 ~ 100% B 2 分間; 保持時間: 0.76 分; LCMS (ESI-APCI), m/z 255.6 (M+H).

【0330】

【化105】

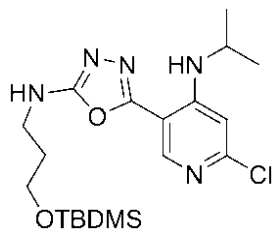


N-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノイル)ヒドラジンカルボキサミド (50) の合成: 5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン (49) (1.2 g, 4 mmol) および 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-1-アミン (48) (7 mmol, 1.5 当量) をエタノール (5 mL) に溶解した。反応混合物を 90 °C で終夜還流した。反応物を減圧下で濃縮し、過剰の溶媒を除去した。得られた粗物質をさらに精製することなくその物として次の工程に移した。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.8 40 μ ; 溶媒 A = 水中 0.1% TFA; 溶媒 B = ACN 中 0.1% TFA; グラジエント 0 ~ 100% B 2 分間; 保持時間: 1.02 分; LCM 50

S (E S - A P I) , m/z 444.9 (M+H) .

【0331】

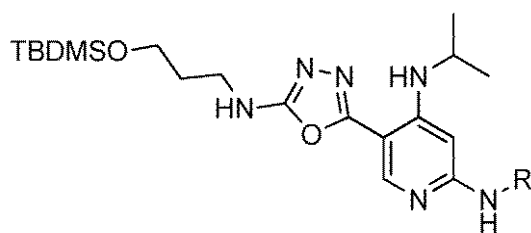
【化106】



N- (3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) -5- (6-クロロ-4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-アミン (51) の合成: DCM (40 mL) 中のN- (3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) -2- (6-クロロ-4- (イソプロピルアミノ) ニコチノイル) ヒドラジンカルボキサミド (50) (1 g, 2.2 mmol) を室温で攪拌した。トリフェニルホスフィン (6 mmol, 3 当量)、Et₃N (18 mmol, 8 当量) およびCCl₄ (6 mmol, 3 当量) を加えた。反応混合物を50℃で3時間加熱した。反応混合物をDCMで希釈した。DCM層を水で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質を、溶出液としてEtOAc:石油エーテルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、所望の化合物、N- (3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) -5- (6-クロロ-4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-アミンを得た。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.8 μm; 溶媒A=水中0.1% TFA; 溶媒B=ACN中0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間: 1.2分; LCMS (E S - A P I) , m/z 426.9 (M+H) .

【0332】

【化107】



52a R= 4-シアノアニリン

52b R= 6-アミノベンゾチアゾール

4- ((5- (5- ((3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) アミノ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-2-イル) アミノ) ベンゾニトリル (52a) およびN2- (ベンゾ [d] チアゾール-6-イル) -5- (5- ((3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) アミノ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -N4-イソプロピルピリジン-2, 4-ジアミン (52b) の合成: それらの各出発物質および適当なアミンを用いて、実施例134の合成に示されるものと同一の製法に従った。

【0333】

LC/MS (化合物52a): XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間: 1.922分; LCMS (E S - A P I) , m/z 506.0 (M-H) .

【0334】

LC/MS (化合物52b): Purospher@star RP-18, 4 x 55 mm

10

20

30

40

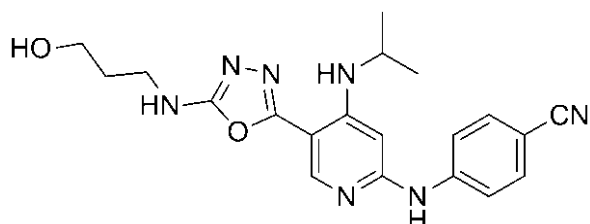
50

m, 3 μ m; 溶媒 A = 10% ACN : 90% H₂O : 20 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 90% ACN : 10% H₂O : 20 mM NH₄COOAc; グラジエント 0 ~ 100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 2.524 分; LCMS (ES-API), m/z 540.2 (M+H).

【0335】

実施例 135

【化108】



10

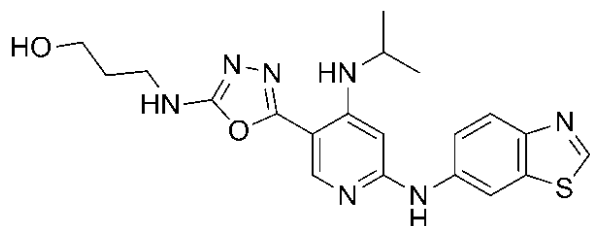
4-((5-((5-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリルの合成: THF (10 mL) 中の N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-5-((5-((3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N4-イソプロピルピリジン-2,4-ジアミン (52a) (150 mg, 0.2 mmol) を 0℃ まで冷却した。反応混合物に TBAF (THF 中 1 M) (2 当量) を加えた。反応混合物を室温まで昇温し、1 時間 20 攪拌した。反応混合物を 10% NaHCO₃ 溶液でクエンチした。水層を EtOAc で抽出した (2 回)。有機層を一緒に収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質を、溶出液として MeOH : DCM を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製した。得られた物質を、分取 HPLC に供してさらに精製し、所望の化合物、4-((5-((5-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリルを得た。¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.35 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 1.89–1.96 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.79–3.83 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.58–7.65 (m, 3H), 7.73–7.76 (m, 30 2H), 8.37 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0 ~ 100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.486 分; LCMS (ES-API), m/z 394.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 5.812 分; 純度: 99.4%.

【0336】

40

実施例 136

【化109】

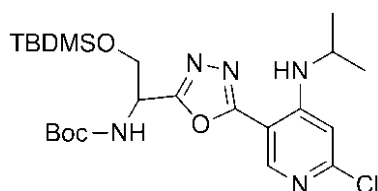


3-((5-((6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ) 50

プロパン-1-オール合成：実施例135の合成に示されるものと同一の製法に従った。¹H NMR：400MHz，CD₃OD：δ1.34（d，J=6.40Hz，6H），1.88-1.94（m，2H），3.46（t，J=7.20Hz，2H），3.71（t，J=6.00Hz，2H），3.78-3.82（m，1H），6.16（s，1H），7.54（dd，J=2.00，8.80Hz，1H），7.60（d，J=6.80Hz，1H），7.97（d，J=8.80Hz，1H），8.34（s，1H），8.42（d，J=2.00Hz，1H），9.08（s，1H）。LC/MS：Purospher@star RP-18，4x55mm，3μm；溶媒A=10% ACN：90% H₂O：20mM NH₄OAc；溶媒B=90% ACN：10% H₂O：20mM NH₄COOAc；グラジエント 0~100% B 1.5分間（3.2分の実行時間）；保持時間：1.443分；LCMS（ESI），m/z 424.2（M-H）。HPLC：Sunfire C18（150x4.6mm），3.5μm；溶媒A=5% ACN：95% H₂O：0.05% TFA pH=2.5；溶媒B=95% ACN：5% H₂O：0.05% TFA pH=2.5；グラジエント 0~100% B 15分間（23分の実行時間）；流速：1.0μL/分；保持時間：5.157分；純度：99.1%。

【0337】

【化110】



tert-ブチル（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1-（5-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ピリジン-3-イル）-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）エチル）カルバメート（55）の合成：

【0338】

工程1：2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-ヒドロキシプロパン酸（500mg，2.4mmol）および6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ニコチノヒドラジド（10）（2.6mmol，1.1当量）のDMF（10mL）中攪拌溶液に、DIPEA（12mmol，5当量）およびHATU（2.6mmol，1.1当量）を加え、室温で終夜攪拌した。反応物を減圧下濃縮し、過剰の存在溶媒を除去した。残渣をEtOAcで希釈し、水で、次いで、食塩水溶液で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、tert-ブチル（1-（2-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ニコチノイル）ヒドラジニル）-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル）カルバメート（53）を得た。

【0339】

工程2：DCM（10mL）中のtert-ブチル（1-（2-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ニコチノイル）ヒドラジニル）-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル）カルバメート（53）（1g，2mmol）にイミダゾール（7mmol，3当量）を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、塩化tert-ブチルジメチルシリル（3.6mmol，1.5当量）を少しずつ加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、DCM層を水で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、tert-ブチル（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1-（2-（6-クロロ-4-（イソプロピルアミノ）ニコチノイル）ヒドラジニル）-1-オキソプロパン-2-イル）カルバメート（54）を得た。LC/MS：Purospher@star RP-18，4x55mm，3μm；溶媒A=10% ACN：90% H₂O：20mM NH₄OAc；溶媒B=90% ACN：10% H₂O：20mM NH₄COOAc；グラジエント 0~100% B 1.5分間（3.2分の実行時間）；保持時間：2.319分；LCMS（ESI）

S-API), m/z 530.2 (M+H).

【0340】

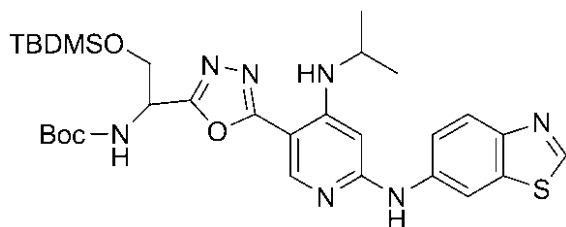
工程3: DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル (3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノイル)ヒドラジニル)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (54) (100 mg, 0.18 mmol) を室温で攪拌した。トリフェニルホスフィン (0.56 mmol, 3 当量)、Et₃N (1.5 mmol, 8 当量) および CCl₄ (0.56 mmol, 3 当量) を加えた。反応混合物を 50℃ で 3 時間加熱した。反応混合物を DCM で希釈した。DCM 層を水で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質を、溶出液として EtOAc:石油エーテルを用いてシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに供して精製し、所望の化合物、*tert*-ブチル (2-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)カルバメート (55) を得た。LC/MS: Purospher@star RP-18, 4x55 mm, 3 μm; 溶媒 A=10% ACN:90% H₂O:20 mM NH₄OAc; 溶媒 B=90% ACN:10% H₂O:20 mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 2.567 分; LCMS (ESI-API), m/z 512.3 (M+H).

10

【0341】

【化111】

20



tert-ブチル (1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)カルバメート (56) の合成: 各出発物質を用いて、実施例 134 の合成に示されるものと同一の製法に従った。LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6x30 mm, 3.5 μm; 溶媒 A=2% ACN:98% H₂O:10 mM NH₄COOH; 溶媒 B=98% ACN:2% H₂O:10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.975 分; LCMS (ESI-API), m/z 626.0 (M+H).

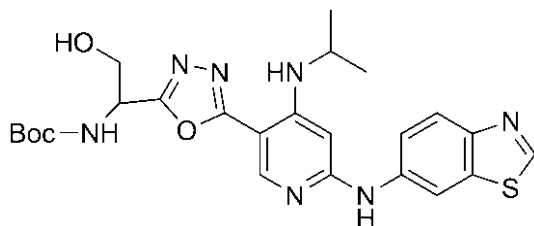
30

【0342】

実施例 137

【化112】

40



tert-ブチル (1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)カルバメートの合成: 実施例 135 の合成に示されるものと同一の製法に従った。¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.31-1.49 (m, 15H), 3.05 (bs, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.98 (d, J=5.60 Hz, 2H), 5.06 (bs, 1H), 6.18 (s, 1

50

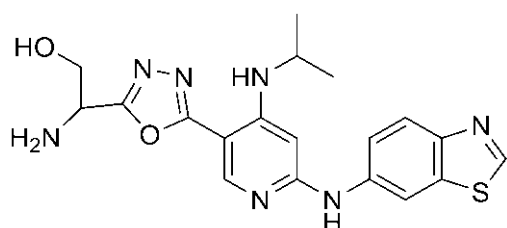
H), 7.55 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m; 溶媒A=10% MeOH:90% H₂O:0.1% TFA; 溶媒B=90% MeOH:10% H₂O:0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間); 保持時間:1.654分; LCMS (ESI-APCI), m/z 512.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速:1.0 μ L/分; 保持時間:6.518分; 純度:92.3%.

10

【0343】

実施例138

【化113】



20

2-アミノ-2-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタノールの合成: tert-ブチル (1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチルカルバメート (56) (60 mg, 0.096 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、0℃まで冷却した。エーテル・HCl (5 mL) を反応混合物に加え、0℃で10分間攪拌した。反応温度を徐々に室温まで昇温し、30分間攪拌した。反応物を減圧下濃縮した。得られた粗物質を、分取HPLCに供して精製し、所望の化合物、2-アミノ-2-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタノールを得た。¹H

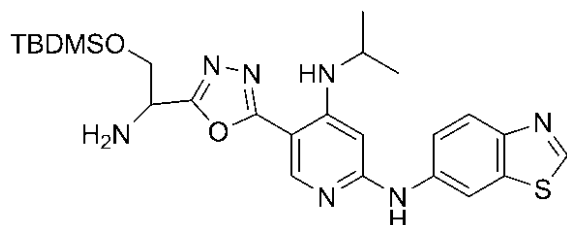
30

NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.39 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.15 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 4.97 (t, $J=4.80$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.40$, 8.80 Hz, 1H), 8.17 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.35 (s, 1H). LC/MS: Purosphere@star RP-18, 4 x 55 mm, 3 μ m; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20 mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20 mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間:1.359分; LCMS (ESI-APCI), m/z 412.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 30分間 (36分の実行時間); 流速:1.0 μ L/分; 保持時間:8.639分; 純度:98.4%.

40

【0344】

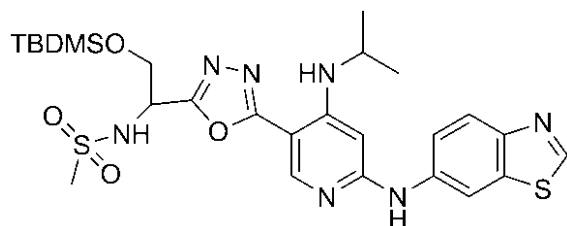
【化 1 1 4】



5-(5-(1-アミノ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピルピリジン-2,4-ジアミン(57)の合成: tert-ブチル(1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)カルバメート(56)(200mg, 0.3mmol)をDCM(10mL)に溶解し、-10℃まで冷却した。2,6-ルチジン(1.9mmol, 6当量)を加え、15分間攪拌した。反応混合物にTBDMS-トリフラート(1.6mmol, 5当量)を少しずつ滴下し、-10℃で30分間攪拌した。反応温度を室温まで徐々に昇温し、30分間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、5%クエン酸溶液を加えてクエンチした。反応混合物をDCM中に抽出した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質を、溶出液としてMeOH:DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、所望の化合物、5-(5-(1-アミノ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピルピリジン-2,4-ジアミンを得た。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1x50mm, 1.8μ; 溶媒A=水中0.1% TFA; 溶媒B=ACN中0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間: 0.79分; LCMS(ESI), m/z 526.9(M+H).

【0345】

【化 1 1 5】

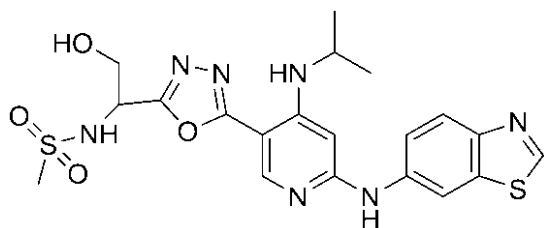


N-(1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)メタンサルホンアミド(58)の合成: 実施例132の合成に示されるものと同一の製法に従った。LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6x30mm, 3.5μm; 溶媒A=2% ACN: 98% H₂O: 10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN: 2% H₂O: 10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間: 1.846分; LCMS(ESI), m/z 604.2(M+H).

【0346】

実施例 1 3 9

【化 1 1 6】



N-(1-(5-(6-(ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミドの合成：実施例 1 3 5 の合成に示されるものと同一の製法に従った。¹H NMR：4 0 0 MHz, CD₃OD：δ 1. 3 6 (d, J = 6. 4 0 Hz, 6 H), 3. 0 6 (s, 3 H), 3. 7 9-3. 8 6 (m, 1 H), 4. 0 3 (d, J = 6. 0 0 Hz, 1 H), 4. 9 7 (t, J = 6. 0 0 Hz, 2 H), 6. 1 9 (s, 1 H), 7. 5 6 (dd, J = 2. 4 0, 8. 8 0 Hz, 1 H), 7. 9 9 (d, J = 8. 8 0 Hz, 1 H), 8. 4 5 (d, J = 2. 0 0 Hz, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 9. 0 9 (s, 1 H). LC/MS：Purospher@star RP-18, 4 x 5 5 mm, 3 μm; 溶媒 A = 1 0 % ACN : 9 0 % H₂O : 2 0 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 9 0 % ACN : 1 0 % H₂O : 2 0 mM NH₄COOAc; グラジエント 0 ~ 1 0 0 % B 1. 5 分間 (3. 2 分の実行時間); 保持時間：1. 4 9 0 分; LCMS (ES-API), m/z 4 9 0. 2 (M+H). HPLC：Sunfire C18 (1 5 0 x 4. 6 mm), 3. 5 μ; 溶媒 A = 5 % ACN : 9 5 % H₂O : 0. 0 5 % TFA pH = 2. 5; 溶媒 B = 9 5 % ACN : 5 % H₂O : 0. 0 5 % TFA pH = 2. 5; グラジエント 0 ~ 1 0 0 % B 1 5 分間 (2 3 分の実行時間); 流速：1. 0 μL/分; 保持時間：5. 4 8 4 分; 純度：9 9. 9 %.

【0 3 4 7】

実施例 1 4 0

N2-(ベンゾ [d] チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピル-5-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2, 4-ジアミンの合成

工程 1：6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジド (1 0) (5 0 0 mg, 2. 1 mmol) および安息香酸 (2. 1 mmol, 1 当量) を DMF (1 0 mL) に溶解した。EDC・HCl (1. 5 当量)、DIPEA (3 当量) および HOBt (1. 5 当量) を反応混合物に加え、室温で 5 時間攪拌した。反応物を減圧下濃縮し、過剰の存在溶媒を除去した。残渣を EtOAc で希釈し、水で、次いで、食塩水溶液で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、N'-ベンゾイル-6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジドを得た。

【0 3 4 8】

工程 2：N'-ベンゾイル-6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジドの粗物質を、DCM (1 5 mL) に溶解した。塩化トシル (1. 5 当量) およびトリエチルアミン (3 当量) を反応混合物に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を DCM で希釈した。DCM 層を水で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質を、溶出液として MeOH : DCM を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、所望の化合物、2-クロロ-N-イソプロピル-5-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-4-アミンを得た。

【0 3 4 9】

工程 3：2-クロロ-N-イソプロピル-5-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-4-アミン (2 0 0 mg, 0. 6 mmol) のジオキサン (1 0 mL) : H₂O (2 mL) 中溶液に、6-アミノベンゾチアゾール (0. 6 3 mmol, 1 当量)、キサントホス (0. 2 mmol, 0. 4 当量) および Na₂CO₃ (2. 5 mmol, 4 当量) を加え、1 0 分間脱気した。反応混合物に Pd₂(dba)₃ (0. 2 mmol, 0. 4 当量) を加え、再度 1 0 分間脱気した。次いで、それを 1 1 0

℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、短いセライト層に通して濾過した。得られた濾液を濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶出液としてMeOH：DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製した。得られた物質を、分取HPLCに供してさらに精製し、N2-（ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）-N4-イソプロピル-5-（5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-2, 4-ジアミンを得た。

【0350】

¹H NMR：400MHz，DMSO-d₆：δ 1.33（d，J=6.40Hz，6H），3.74-3.82（m，1H），6.23（s，1H），7.56-7.57（m，1H），7.61-7.67（m，4H），7.98（d，J=8.80Hz，1H），8.15-8.17（m，2H），8.71（d，J=2.00Hz，1H），8.78（s，1H），9.18（s，1H），9.50（s，1H）。LC/MS：Purosphere@star RP-18，4x55mm，3μm；溶媒A=10% ACN：90% H₂O：20mM NH₄OAc；溶媒B=90% ACN：10% H₂O：20mM NH₄COOAc；グラジエント 0～100% B 1.5分間（3.2分の実行時間）；保持時間：2.332分；LCMS（ESI-MS），m/z 429.2（M+H）。HPLC：XBridge Phenyl（150x4.6mm），3.5μm；溶媒A=5% ACN：95% H₂O：0.05% TFA pH=2.5；溶媒B=95% ACN：5% H₂O：0.05% TFA pH=2.5；グラジエント 0～100% B 1.5分間（2.3分の実行時間）；流速：1.0μL/分；保持時間：9.891分；純度：94.5%。

【0351】

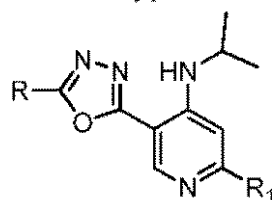
実施例141～148の合成：適当な出発物質を用いて、実施例140の合成に示されるものと同一の製法に従った。

10

20

【表 9】

表 8



実施例番号	R	R ₁
1 4 0		
1 4 1		
1 4 2		
1 4 3		
1 4 4		
1 4 5		
1 4 6		
1 4 7		
1 4 8		

【0352】

実施例 141

4- (5- (6- (ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ) -4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.39 (d, J=6.40 Hz, 6H), 3.84-3.87 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.00, 9.00 Hz, 1H), 7.99-8.01 (m, 1H), 8.13-8.15 (m, 2H), 8.33-8.35 (m, 2H), 8.49 (d, J=2.00 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). LC/MS: Ascendis E

10

20

30

40

50

express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μ m; 溶媒A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH; 溶媒B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 1.881分; LCMS (ES-API), m/z 508.0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 7.774分; 純度: 99.5%.

【0353】

実施例142

N2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-5-(5-シクロヘキシル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N4-イソプロピルピリジン-2,4-ジアミン
¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.30-1.31 (m, 6H), 1.36-1.48 (m, 2H), 1.57-1.70 (m, 3H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.06-2.09 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.80, 9.20 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.43 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μ m; 溶媒A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH; 溶媒B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 2.273分; LCMS (ES-API), m/z 435.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 8.135分; 純度: 98.3%.

【0354】

実施例143

5-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(tert-ブチル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド
¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.19 (s, 9H), 1.33 (d, J=6.40 Hz, 6H), 3.75-3.80 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.00, 9.20 Hz, 1H), 7.73 (t, J=9.20 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.42-8.45 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.72 (d, J=2.00 Hz, 1H), 8.79 (d, J= Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μ m; 溶媒A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH; 溶媒B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 2.107分; LCMS (ES-API), m/z 582.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 8.135分; 純度: 95%.

【0355】

実施例144

5-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルア

10

20

30

40

50

ミノ) ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロフェノール

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.32 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 3.76-3.81 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 2H), 8.02 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.59 (bs, 1H), 10.52 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間; 保持時間: 1.973 分; LCMS (ESI), m/z 461.0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{l}/\text{分}$; 保持時間: 7.283 分; 純度: 95.5%.

10

【0356】

実施例 145

2-(5-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)エタノール

20

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.33 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 3.80-3.83 (m, 3H), 4.25-4.27 (m, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 1H), 8.73 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.49 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5x2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間; 保持時間: 1.954 分; LCMS (ESI), m/z 507.0 (M+H). HPLC: XBridge (150x4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{l}/\text{分}$; 保持時間: 8.259 分; 純度: 97.6%.

30

【0357】

実施例 146

5-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-N-シクロプロピル-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

40

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 0.46-0.47 (m, 2H), 0.54-0.56 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 1H), 1.34 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 3.76-3.81 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.51 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=2.00, 9.00$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.48-8.51 (m, 3H), 8.73 (d, $J=1.60$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6x50 mm, 5 μm ; 溶媒 A = 10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH: 10% H_2O : 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2 分間 (3 分の実行時間); 保持時間: 1.

50

7.26分; LCMS (ESI-APCI), m/z 566.0 (M+H). HPLC: XBridge (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μl/分; 保持時間: 8.941分; 純度: 96.9%.

【0358】

実施例147

5-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.34 (d, J=6.40 Hz, 6H), 3.76-3.81 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.74 (t, J=9.20 Hz, 1H), 7.96-8.00 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.42-8.45 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.71 (d, J=2.00 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 溶媒A = 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH: 10% H₂O: 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間); 保持時間: 1.576分; LCMS (ESI-APCI), m/z 526.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μl/分; 保持時間: 6.771分; 純度: 94.1%.

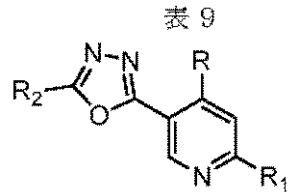
【0359】

実施例148

3-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアミド

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.33-1.37 (m, 6H), 3.79-3.81 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.74 (t, J=7.60 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.00 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 (d, J=7.60 Hz, 1H), 8.63-8.65 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.60 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μm; 溶媒A = 2% ACN: 98% H₂O: 10 mM NH₄COOH; 溶媒B = 98% ACN: 2% H₂O: 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間; 保持時間: 1.839分; LCMS (ESI-APCI), m/z 470.0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μl/分; 保持時間: 6.51分; 純度: 91.1%.

【表 10】



化合物番号	R	R ₁	R ₂
149			CH ₃
150			H

【0360】

工程 1：6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(2)のジオキサン(5mL)：H₂O(1mL)中溶液に、4-フルオロアニリン(1当量)、キサントホス(0.4当量)およびNa₂CO₃(4当量)を加え、10分間脱気した。反応混合物にPd₂(dba)₃(0.4当量)を加え、再度10分間脱気した。次いで、それを115℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、短いセライト層に通して濾過した。得られた濾液を濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶出液としてMeOH：CHCl₃を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、C-4およびC-6置換された化合物61を得た。

【0361】

工程 2：61のエタノール(10mL)中攪拌溶液に、ヒドラジン水和物(3mL)を加え、80℃で3時間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮し、粗化合物を得た。得られた残渣を、ジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、ヒドラジド誘導体化合物、6-(4-フルオロフェニル)アミノ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジド(62)を得た。

【0362】

工程 3：6-(4-フルオロフェニル)アミノ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチノヒドラジド(91)(100mg)およびPTSA(10mg)のオルト酢酸トリメチル(5mL)中溶液を100℃で終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、EtOAcで希釈した。有機層を、飽和NaHCO₃溶液、水および食塩水溶液で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、分取HPLCに供して精製し、N2-(4-フルオロフェニル)-N4-イソプロピル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2,4-ジアミン(実施例149)を得た。

【0363】

¹H NMR：400MHz，DMSO-d₆：δ 1.29(d，J=6.00Hz，6H)，2.57(3H，DMSO-d₆ピークと統合)，3.69-3.82(m，1H)，6.08(s，1H)，6.96-7.21(m，2H)，7.60-7.63(m，3H)，8.39(s，1H)，9.20(bs，1H)．LC/MS：XBridge Phe 8，4.6x30mm，3.5μm；溶媒A=2% ACN：98% H₂O：10mM NH₄COOH；溶媒B=98% ACN：2% H₂O：10mM NH₄COOH；グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間)；保持時間：1.673分；LCMS(ES-API)，m/z 328.2(M+H)．HPLC：Sunfire C18(150x4.6mm)，3.5μ；溶媒A=5% ACN：95% H₂O：0.05% TFA pH=2.5；溶媒B=95% ACN：5% H₂

O : 0.05% TFA pH=2.5 ; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間) ; 流速 : 1.0 μ L/分 ; 保持時間 : 6.545分 ; 純度 : 91.05%.

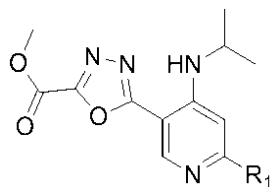
【0364】

実施例150

N2-(4-フルオロフェニル)-N4-イソプロピル-5-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2,4-ジアミンの合成 : 実施例149の合成に示されるもの同一の製法に従った。オルト酢酸トリメチルをオルトギ酸トリメチルに代えて、所望の化合物を得た。¹H NMR : 400MHz, DMSO-d₆ : δ 1.30 (d, J=6.40Hz, 6H), 3.70-3.75 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.24 (s, 1H). LC/MS : XBridge Phe 8, 4.6x30mm, 3.5 μ m ; 溶媒A=2% ACN : 98% H₂O : 10mM NH₄COOH ; 溶媒B=98% ACN : 2% H₂O : 10mM NH₄COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間) ; 保持時間 : 1.663分 ; LCMS (ESI), m/z 314.2 (M+H). HPLC : Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μ m ; 溶媒A=5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5 ; 溶媒B=95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5 ; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間) ; 流速 : 1.0 μ L/分 ; 保持時間 : 6.44分 ; 純度 : 97.9%.

【0365】

【化117】

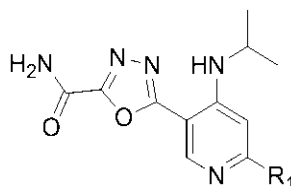


C-6置換された5-(4-(イソプロピルアミノ)-ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル(65)の合成 : 一般式64の化合物をDCMに溶解し、トリエチルアミン(3当量)を加え、0℃まで冷却した。塩化メチルオキサリル(1.2当量)を反応混合物に滴下し、反応混合物を室温で6時間攪拌した。塩化トシル(2当量)を反応混合物に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、DCM中に抽出した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH : DCMを用いてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)に供して精製し、C-6置換された5-(4-(イソプロピルアミノ)-ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチルを得た。

【0366】

実施例151

【化118】



5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの合成 : 5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル(95の

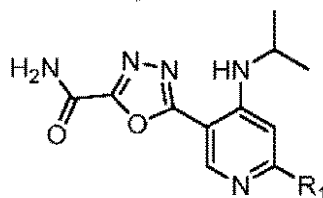
誘導体)のMeOH(10mL)中溶液を-10℃まで冷却し、NH₃(g)を反応混合物によって5分間パージした。反応物を、密封状態にて80℃で4時間加熱した。0℃まで冷却し、r b fに移し、濃縮した。得られた粗物質を、分取HPLCに供して精製し、所望の化合物、5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドを得た。¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.36-1.38(m, 6H), 3.82-3.86(m, 1H), 6.19(s, 1H), 7.57(dd, J=2.00, 9.00Hz, 1H), 7.68(d, J=7.20Hz, 1H), 7.99(d, J=8.80Hz, 1H), 8.48(d, J=2.00Hz, 1H), 8.66(s, 1H), 9.10(s, 1H). LC/MS: XBridge Phen 8, 4.6x30mm, 3.5μm; 溶媒A=2% ACN:98% H₂O:10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN:2% H₂O:10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間:1.465分; LCMS(ES-API), m/z 396.2(M+H). HPLC: XBridge(150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間(23分の実行時間); 流速:1.0μL/分; 保持時間:6.45分; 純度:95.2%.

【0367】

実施例152および153の合成: 適当な出発物質を用いて、実施例151の合成に示される製法にしたがって調製した。

【表11】

表10



実施例番号	R ₁
151	
152	
153	

【0368】

実施例152

(S)-5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 2.90-2.95(m, 1H), 3.02-3.07(m, 1H), 3.66-3.74(m, 2H), 3.85-3.87(m, 1H), 6.19(s, 1H), 7.14-7.26(m, 5H), 7.53(dd, J=2.40, 8.80Hz, 1H), 7.98-8.02(m, 1H), 8.36(d

, $J = 2.40 \text{ Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.12 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, $5 \times 2.1 \text{ mm}$, $2.7 \mu\text{m}$; 溶媒 A = $2\% \text{ ACN} : 98\% \text{ H}_2\text{O} : 10 \text{ mM } \text{NH}_4\text{COOH}$; 溶媒 B = $98\% \text{ ACN} : 2\% \text{ H}_2\text{O} : 10 \text{ mM } \text{NH}_4\text{COOH}$; グラジエント $0 \sim 100\% \text{ B}$ 1.5 分間; 保持時間: 1.682 分; LCMS (ES-API), m/z 488.4 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl ($150 \times 4.6 \text{ mm}$), 3.5μ ; 溶媒 A = $5\% \text{ ACN} : 95\% \text{ H}_2\text{O} : 0.05\% \text{ TFA}$ $\text{pH} = 2.5$; 溶媒 B = $95\% \text{ ACN} : 5\% \text{ H}_2\text{O} : 0.05\% \text{ TFA}$ $\text{pH} = 2.5$; グラジエント $0 \sim 100\% \text{ B}$ 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: $1.0 \mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 6.579 分; 純度: 88.1% .

10

【0369】

実施例 153

5-(6-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)アミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

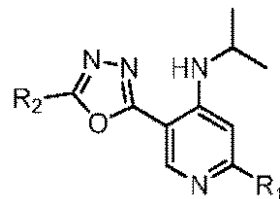
^1H NMR: 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$: δ 1.30 (d, $J = 6.40 \text{ Hz}$, 6H), 3.18 (s, 3H), $3.70-3.77$ (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.40 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.68 (d, $J = 8.80 \text{ Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), $8.58-8.61$ (m, 2H), 9.47 (bs, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, $5 \times 2.1 \text{ mm}$, $2.7 \mu\text{m}$; 溶媒 A = $2\% \text{ ACN} : 98\% \text{ H}_2\text{O} : 10 \text{ mM } \text{NH}_4\text{COOH}$; 溶媒 B = $98\% \text{ ACN} : 2\% \text{ H}_2\text{O} : 10 \text{ mM } \text{NH}_4\text{COOH}$; グラジエント $0 \sim 100\% \text{ B}$ 1.5 分間; 保持時間: 1.75 分; LCMS (ES-API), m/z 444.2 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl ($150 \times 4.6 \text{ mm}$), 3.5μ ; 溶媒 A = $5\% \text{ ACN} : 95\% \text{ H}_2\text{O} : 0.05\% \text{ TFA}$ $\text{pH} = 2.5$; 溶媒 B = $95\% \text{ ACN} : 5\% \text{ H}_2\text{O} : 0.05\% \text{ TFA}$ $\text{pH} = 2.5$; グラジエント $0 \sim 100\% \text{ B}$ 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: $1.0 \mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 7.321 分; 純度: 98.4% .

20

【表 12】

表 11

30



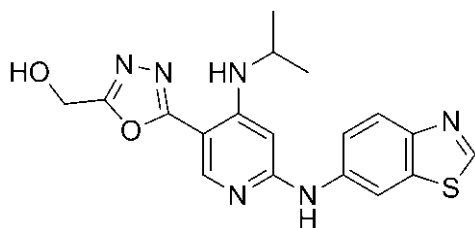
実施例番号	R ₁	R ₂
154		
155		
156		

40

【0370】

実施例 154

【化 1 1 9】



(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノールの合成：5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル(200mg)のTHF(10mL)：MeOH(10mL)中溶液を0℃まで冷却した。反応混合物にLiBH₄(3当量)を少しずつ加え、0℃で30分間攪拌した。反応温度を室温まで徐々に昇温し、30分間攪拌した。反応物を氷片でクエンチした。反応物を減圧下濃縮した。得られた残渣をEtOAcで希釈した。有機層を水で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、分取HPLCに供して精製し、所望の化合物、(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノールを得た。¹H NMR：400MHz, DMSO-d₆：δ 6.57.15 (d, J=5.24681.20Hz, 6H), 3.71-3.79 (m, 1H), 4.71 (d, J=6.40Hz, 2H), 5.93 (t, J=6.40Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.20Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.00, 8.80Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.00Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.44 (s, 1H). LC/MS：XBridge Phe 8, 4.6x30mm, 3.5μm; 溶媒A=2% ACN：98% H₂O：10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN：2% H₂O：10mM NH₄COOH; グラジエント 0～100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間：1.454分; LCMS (ESI-API), m/z 383.2 (M+H). HPLC：Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN：95% H₂O：0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN：5% H₂O：0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0～100% B 15分間(2.3分の実行時間); 流速：1.0μL/分; 保持時間：5.528分; 純度：85.66%.

【0371】

実施例155

2-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタノールの合成：適当な出発物質を用いて、実施例154の合成に示されるものと同一の製法に従った。¹H NMR：400MHz, CD₃OD：δ 1.36 (d, J=6.40Hz, 6H), 3.17 (t, J=6.40Hz, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.03 (t, J=6.40Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.56 (dd, J=2.40, 8.80Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.00Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). LC/MS：Ascendis Express C18, 5x2.1mm, 2.7μm; 溶媒A=2% ACN：98% H₂O：10mM NH₄COOH; 溶媒B=98% ACN：2% H₂O：10mM NH₄COOH; グラジエント 0～100% B 1.5分間; 保持時間：1.641分; LCMS (ESI-API), m/z 396.9 (M-H). HPLC：XBridge (150x4.6mm), 3.5μm; 溶媒A=5% ACN：95% H₂O：0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN：5% H₂O：0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0～100% B 15分間

(23分の実行時間) ; 流速 : 1.0 μ L/分 ; 保持時間 : 6.196分 ; 純度 : 97%

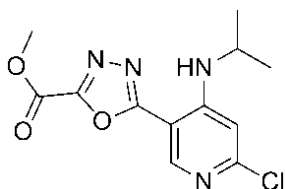
【0372】

実施例156

2-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパン-2-オール₂の合成 : 5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル(150mg)の乾テトラヒドロフラン(10mL)中溶液に、-78℃にて臭化メチルマグネシウム(3当量)(ジエチルエーテル中3.0M)を加えた。反応混合物を2時間かけて最大25℃まで昇温した。反応混合物を0℃まで冷却し、飽和水性NH₄Cl溶液を滴下してクエンチした。酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、それを、溶出液として酢酸エチル/ヘキサンを用いてフラッシュカラムに供して精製し、2-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパン-2-オールを得た。¹H NMR : 400MHz, DMSO-d₆ : δ 1.30 (d, J=6.40Hz, 6H), 1.61 (s, 6H), 3.71-3.79 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.51 (d, J=6.80Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.00, 8.80Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.40Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). LC/MS : Ascenis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μ m ; 溶媒A=2% ACN : 98% H₂O : 10mM NH₄COOH ; 溶媒B=98% ACN : 2% H₂O : 10mM NH₄COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5分間 ; 保持時間 : 1.788分 ; LCMS (ESI), m/z 409.2 (M-H). HPLC : Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μ m ; 溶媒A=5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5 ; 溶媒B=95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH=2.5 ; グラジエント 0~100% B 30分間 (36分の実行時間) ; 流速 : 1.0 μ L/分 ; 保持時間 : 11.704分 ; 純度 : 98.6%

【0373】

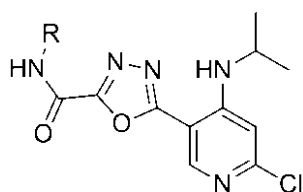
【化120】



5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル(66)の合成 : 化合物番号65の合成に示されるものと同一の製法に従った。LC/MS : Purospher@star RP-18, 4x55mm, 3 μ m ; 溶媒A=10% ACN : 90% H₂O : 20mM NH₄OAc ; 溶媒B=90% ACN : 10% H₂O : 20mM NH₄COOA c ; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間) ; 保持時間 : 1.821分 ; LCMS (ESI), m/z 297.2 (M+H).

【0374】

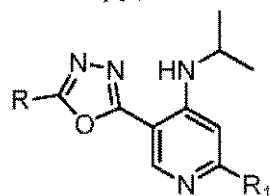
【化 1 2 1】



(5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(モルホリノ)メタノン(67)の合成: 5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル(66)(150mg, 0.51mmol)のモルホリン(1 mL)およびMeOH(1 mL)中溶液を、80℃で2時間加熱した。反応物を減圧下濃縮した。得られた粗物質を、ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、所望の化合物、(5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(モルホリノ)メタノンを得た。LC/MS: Acuity BEH C18 2.1 x 50mm, 1.8 μ; 溶媒A=水中0.1% TFA; 溶媒B=ACN中0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間: 0.88分; LCMS (ESI-APCI), m/z 352.7 (M+H).

【表 1 3】

表 1 2

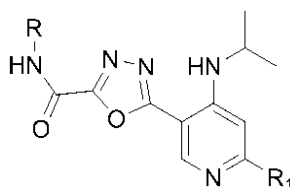


実施例番号	R	R ₁
1 5 7		
1 5 8		
1 5 9		
1 6 0		
1 6 1		
1 6 2		
1 6 3		
1 6 4		
1 6 5		
1 6 6		
1 6 7		

【0 3 7 5】

実施例 1 5 7

【化 1 2 2】



(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(モルホリノ)メタノンの合成：(5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(モルホリノ)メタノンのジオキサン(10
5 mL)：H₂O(1 mL)中溶液に、6-アミノベンゾチアゾール(1.2当量)、キ
サントホス(0.5当量)およびNa₂CO₃(3当量)を加え、10分間脱気した。反
応混合物にPd₂(dba)₃(0.5当量)を加え、再度10分間脱気した。次いで、
それを115℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、短いセライト層に通して濾過した。得
られた濾液を濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、溶出液としてMeOH：CHCl₃を用
いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(230～400メッシュ)に供して精製した。
それを、さらに分取HPLCに供して精製し、標題化合物を得た。¹H NMR：40
0 MHz, CD₃OD：δ 1.31-1.38(m, 6H), 3.81-3.86(m, 7H), 4.19-4.22(m, 2H), 6.19(s, 1H), 7.57(dd, J
=2.00, 8.60 Hz, 1H), 7.66-7.68(m, 1H), 7.99(d, 20
J=8.80 Hz, 1H), 8.48(d, J=2.00 Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 9.10(s, 1H). LC/MS：XBridge Phe 8, 4.6 x 3
0 mm, 3.5 μm；溶媒A=2% ACN：98% H₂O：10 mM NH₄COOH
；溶媒B=98% ACN：2% H₂O：10 mM NH₄COOH；グラジエント 0
～100% B 1.5分間(3.2分の実行時間)；保持時間：1.604分；LCMS
(ES-API), m/z 463.8(M-H). HPLC：Sunfire C18
(150 x 4.6 mm), 3.5 μm；溶媒A=5% ACN：95% H₂O：0.05%
TFA pH=2.5；溶媒B=95% ACN：5% H₂O：0.05% TFA pH
=2.5；グラジエント 0～100% B 15分間(23分の実行時間)；流速：
1.0 μL/分；保持時間：6.224分；純度：98.3%.

【0376】

実施例158～167の合成：適当なアミンを用いて、実施例157に示されるものと
同一の方法に従った。

【0377】

実施例158

(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシ
ピペリジン-1-イル)メタノン

¹H NMR：400 MHz, CD₃OD：δ 1.37(d, J=6.40 Hz, 6H), 1.63-1.73(m, 2H), 1.97-2.06(m, 2H), 3.74-3.87(m, 4H), 4.15-4.16(m, 1H), 6.19(s, 1H), 7.56
(dd, J=2.00, 7.20 Hz, 1H), 7.67(d, J=7.20 Hz, 1H), 7.98(d, J=8.80 Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.62(s, 1H), 9.09(s, 1H). LC/MS：ZORBAX SB C18, 4.6 x 5
0 mm, 5 μm；溶媒A=10% MeOH：90% H₂O：0.1% TFA；溶媒B
=90% MeOH：10% H₂O：0.1% TFA；グラジエント 0～100% B
2分間(3分の実行時間)；保持時間：1.48分；LCMS(ES-API), m/
z 480.2(M+H). HPLC：Sunfire C18(150 x 4.6 mm),
3.5 μm；溶媒A=5% ACN：95% H₂O：0.05% TFA pH=2.5；
溶媒B=95% ACN：5% H₂O：0.05% TFA pH=2.5；グラジエン 50

ト 0～100% B 15分間（23分の実行時間）；流速：1.0 μ L/分；保持時間：5.95分；純度：98.8%.

【0378】

実施例159

4-((4-(イソプロピルアミノ)-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.32 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 3.23-3.32 (m, 4H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.88-7.90 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.81 (bs, 1H), 9.81 (s, 1H). LC/MS: Purosphere@star RP-18, 4x55mm, 3 μ m; 溶媒A=10% ACN: 90% H_2O : 20mM NH_4OAc ; 溶媒B=90% ACN: 10% H_2O : 20mM NH_4COOAc ; グラジエント 0～100% B 1.5分間（3.2分の実行時間）；保持時間：1.552分；LCMS (ES-API), m/z 431.2 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150x4.6mm), 3.5 μ m; 溶媒A=5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0～100% B 15分間（23分の実行時間）；流速：1.0 μ L/分；保持時間：5.062分；純度：96.8%.

【0379】

実施例160

4-((5-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル
 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.32 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.84-1.86 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.86 (d, $J=4.00$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.57 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.87-7.89 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.76 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6x30mm, 3.5 μ m; 溶媒A=2% ACN: 98% H_2O : 10mM NH_4COOH ; 溶媒B=98% ACN: 2% H_2O : 10mM NH_4COOH ; グラジエント 0～100% B 1.5分間（3.2分の実行時間）；保持時間：1.552分；LCMS (ES-API), m/z 448.0 (M+H). HPLC: XBridge (150x4.6mm), 3.5 μ m; 溶媒A=5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0～100% B 15分間（23分の実行時間）；流速：1.0 μ L/分；保持時間：7.235分；純度：99.6%.

【0380】

実施例161

(4-アミノピペリジン-1-イル)(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノン
 ^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.37 (d, $J=6.00$ Hz, 6H), 1.62-1.76 (m, 2H), 2.14-2.20 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.33-3.51 (4H, 水ピークと統合), 3.83-3.86 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=2.00$ Hz,

1 H), 8.63 (s, 1H), 9.11 (s, 1H). LC/MS: XBridge
Phe 8, 4.6 x 30mm, 3.5 μm; 溶媒A = 2% ACN: 98% H₂O: 10mM NH₄COOH; 溶媒B = 98% ACN: 2% H₂O: 10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間: 1.434分; LCMS (ESI-APCI), m/z 479.0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 x 4.6mm), 3.5 μm; 溶媒A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 5.613分; 純度: 99.4%.

10

【0381】

実施例162

(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン

¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.36-1.38 (m, 6H), 1.62-1.68 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 2H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.41-4.47 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.56 (dd, J=2.40, 8.80Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.20Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.00Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30mm, 3.5 μm; 溶媒A = 2% ACN: 98% H₂O: 10mM NH₄COOH; 溶媒B = 98% ACN: 2% H₂O: 10mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間: 1.494分; LCMS (ESI-APCI), m/z 480.0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 x 4.6mm), 3.5 μm; 溶媒A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 6.723分; 純度: 97.5%.

20

30

【0382】

実施例163

5-(6-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

¹H NMR: 400MHz, CD₃OD: δ 1.37-1.39 (m, 6H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). LC/MS: Purospher@star RP-18, 4 x 55mm, 3 μm; 溶媒A = 10% ACN: 90% H₂O: 20mM NH₄OAc; 溶媒B = 90% ACN: 10% H₂O: 20mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間 (3.2分の実行時間); 保持時間: 1.58分; LCMS (ESI-APCI), m/z 406.2 (M-H). HPLC: Purospher RP18 (4.6 x 150mm), 3 μm; 溶媒A = 20mM NH₄COOAc; 溶媒B = ACN; 流速: 1.0 mL/分; 保持時間: 8.905分; 純度: 95.7%.

40

【0383】

実施例164

5-(6-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-フルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-1,3,4-オキサジア

50

ゾール-2-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.32 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 3.50–3.68 (m, 4 H), 3.70–3.80 (m, 1 H), 4.61–4.77 (m, 1 H), 5.05 (t, $J=5.60$ Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=7.20$ Hz, 1 H), 7.69–7.71 (m, 2 H), 7.86–7.89 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 9.40 (t, $J=6.00$ Hz, 1 H), 9.77 (s, 1 H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm ; 溶媒 A = 10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH: 10% H_2O : 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2 分間 (3 分の実行時間); 保持時間: 1.389 分; LCMS (ESI), m/z 440.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 6.446 分; 純度: 95.2%.

【0384】

実施例 165

4-((5-(5-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.32 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 1.42–1.58 (m, 2 H), 1.97–2.04 (m, 2 H), 3.01–3.07 (m, 1 H), 3.31–3.38 (2 H, 水ピークと統合), 3.74–3.82 (m, 1 H), 4.42–4.52 (m, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 7.05 (bs, 2 H), 7.54–7.56 (m, 1 H), 7.69–7.71 (m, 2 H), 7.87–7.89 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm ; 溶媒 A = 10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH: 10% H_2O : 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2 分間 (3 分の実行時間); 保持時間: 1.289 分; LCMS (ESI), m/z 447.2 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 $\mu\text{L}/\text{分}$; 保持時間: 6.118 分; 純度: 99.2%.

【0385】

実施例 166

5-(6-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.32 (d, $J=6.00$ Hz, 6 H), 1.69–1.76 (m, 2 H), 3.31–3.40 (2 H, 水ピークと統合), 3.47–3.52 (m, 2 H), 3.73–3.79 (m, 1 H), 4.53–4.55 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 7.50 (d, $J=7.20$ Hz, 1 H), 7.69–7.71 (m, 2 H), 7.86–7.89 (m, 2 H), 8.65 (s, 1 H), 9.15–9.20 (m, 1 H), 9.77 (s, 1 H). LC/MS: Ascend Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μm ; 溶媒 A = 2% ACN: 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN: 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間; 保持時間: 1.733 分; LCMS (ESI), m/z 420.0 (M-H). HPLC: Su

nf i r e C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L / 分; 保持時間: 6.282 分; 純度: 97.2%.

【0386】

実施例 167

5- (6- (ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ) -4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル) -N-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.36 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 3.00 (s, 3H), 3.79-3.87 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.40, 8.80 Hz, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0 ~ 100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.515 分; LCMS (ESI), m/z 410.2 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L / 分; 保持時間: 5.921 分; 純度: 97.3%.

【0387】

実施例 168

4- ((5- (5- (4-アセチルピペラジン-1-カルボニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-2-イル) アミノ) ベンゾニトリル

実施例 157 の合成に示されるものと同様の製法にしたがって調製した。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.32 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 2.06 (s, 3H), 3.59-3.81 (m, 7H), 3.94-4.02 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 2H), 7.86-7.89 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.79 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0 ~ 100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.576 分; LCMS (ESI), m/z 473.0 (M-H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L / 分; 保持時間: 6.646 分; 純度: 97.9%.

【0388】

実施例 169

N- (1- (5- (6- (ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ) -4- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボニル) ピペラジン-4-イル) アセトアミド

実施例 157 の合成に示されるものと同様の製法にしたがって調製した。¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD: δ 1.37 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.08-2.20 (m, 2H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.82-3.86 (

m, 1H), 4.04–4.05 (m, 1H), 4.56–4.59 (m, 1H), 4.74–4.86 (1H, CD₃ODピークと統合), 6.19 (s, 1H), 7.57 (dd, J=2.40, 8.80 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.00 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm; 溶媒 A=2% ACN:98% H₂O:10 mM NH₄COOH; 溶媒 B=98% ACN:2% H₂O:10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.487 分; LCMS (ESI), m/z 521.0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒 A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 6.617 分; 純度: 91.6%.

【0389】

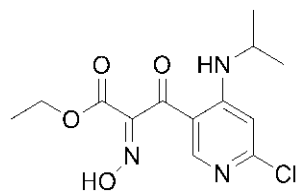
実施例 170

N-(1-(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド

実施例 157 の合成に示されるものと同様の製法にしたがって調製した。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.32 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.43–1.59 (m, 2H), 1.95–2.02 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.13–3.19 (m, 1H), 3.42–3.56 (m, 2H), 3.74–3.82 (m, 1H), 4.29–4.33 (m, 1H), 4.40–4.43 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.80 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.98–8.00 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm; 溶媒 A=2% ACN:98% H₂O:10 mM NH₄COOH; 溶媒 B=98% ACN:2% H₂O:10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.557 分; LCMS (ESI), m/z 557.0 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒 A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 7.261 分; 純度: 98.07%.

【0390】

【化 123】

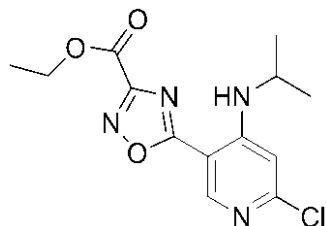


2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド)-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (69) の合成: 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸 (2) の DCM (15 mL) 中攪拌溶液を 0℃ まで冷却し、塩化オキサリル (2 当量) を加え、次いで、2 滴の DMF を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、過剰の塩化オキサリルを除去した。インサイチュ生成された、塩化アシルを DCM に溶解し、エチル 2-アミノオキサメート (1.5 当量) および Et₃N (5 当量) の DCM 中冷却攪拌溶液に滴下した。反応温度を室温まで徐々に昇温し、2 時間攪拌

した。反応混合物をDCMで希釈し、水で、次いで、食塩水溶液で洗浄した。DCM層を収集し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド)-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルの粗物質をさらに精製することなくその物として次の工程に移した。

【0391】

【化124】

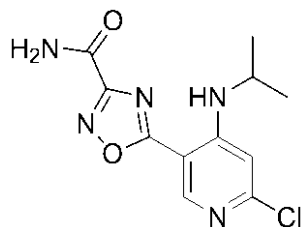


10

5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル(69)の合成: 2-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド)-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート(68)(800mg)のDMF(15mL)中溶液を、150℃で3時間加熱した。反応混合物を濃縮した。得られた粗物質を、MeOH:DCMを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルを得た。

【0392】

【化125】

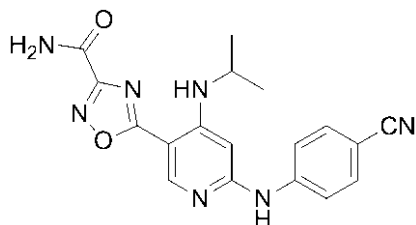


5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(70)の合成: 実施例87の合成に示されるものと同一の製法に従った。

【0393】

実施例171

【化126】



5-(6-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミドの合成: 5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(70)(200mg, 0.7mmol)のNMP(2mL)中溶液を、ジオキサン・HCl(4mL)で処理し、密封状態にて150℃で終夜加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、氷冷水でクエンチした。次いで、EtOAc層を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄した。有機層を収集し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を、分取HPLCに供して精製し、5-(6-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミドを得た。 ^1H NMR: 400MHz, CD_3OD : δ 1.42 (d, $J=6.80\text{Hz}$, 6H), 3.89-3.95 (m, 1H), 6.

40

50

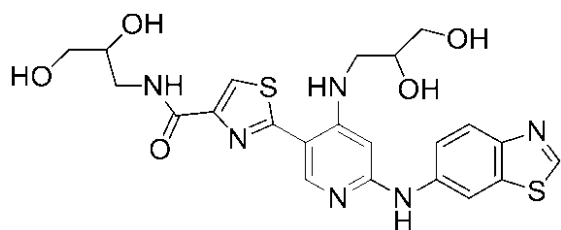
3.3 (s, 1H), 7.64–7.66 (m, 2H), 7.76–7.78 (m, 2H), 8.71 (s, 1H). LC/MS: XBridge Phe 8, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H₂O : 10 mM NH₄COOH; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H₂O : 10 mM NH₄COOH; グラジエント 0~100% B 1.5 分間 (3.2 分の実行時間); 保持時間: 1.543 分; LCMS (ESI-AP I), m/z 364.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 6.744 分; 純度: 98.4%.

10

【0394】

実施例 172

【化 127】



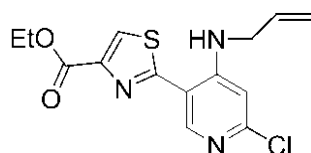
2-(6-((ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)チアゾール-4-カルボキサミドの合成:

20

実施例 172 を、適当な置換を用いて、実施例 24 と同様の方法で調製した。

【0395】

【化 128】

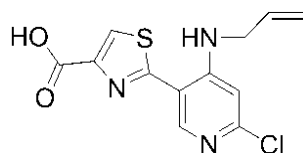


¹H NMR [2-(4-(アリルアミノ)-6-クロロピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (71)]: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.34 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 4.02–4.05 (m, 2H), 4.35 (q, J = 6.80 Hz, 2H), 5.28 (dd, J = 1.20, 10.60 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 1.20, 17.40 Hz, 1H), 5.98–6.07 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 9.31–9.33 (m, 1H).

30

【0396】

【化 129】

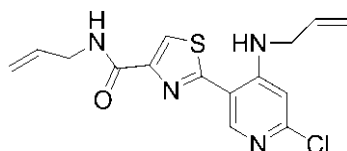


40

LC/MS [2-(4-(アリルアミノ)-6-クロロピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (72)]: Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.8 μm; 溶媒 A = 水中 0.1% TFA; 溶媒 B = ACN 中 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2 分間; 保持時間: 0.72 分; LCMS (ESI-AP I), m/z 296.3 (M+H).

【0397】

【化130】

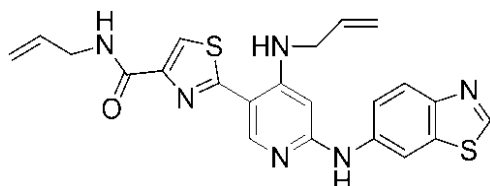


LC/MS [N-アリル-2-(4-(アリルアミノ)-6-クロロピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(73)] : Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.8 μ; 溶媒A=水中0.1% TFA; 溶媒B=ACN中0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間: 0.83分; LCMS (ESI), m/z 335.4 (M+H).

10

【0398】

【化131】



LC/MS [N-アリル-2-(4-(アリルアミノ)-6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(74)] : Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.8 μ; 溶媒A=水中0.1% TFA; 溶媒B=ACN中0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間: 0.74分; LCMS (ESI), m/z 449.3 (M+H).

20

【0399】

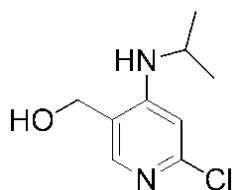
N-アリル-2-(4-(アリルアミノ)-6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(74) (90 mg, 0.201 mmol) のアセトン (7 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒中攪拌溶液に、-78℃にて四酸化オスミウム (6.37 mmol, 0.032 当量) を加えた。10分間攪拌した後、反応混合物にN-メチルモルホリンオキシド (NMO) (1.204 mmol, 6 当量) を30分間隔で2回に分けて加えた。反応混合物をひとつまみ量のNaHSO₃でクエンチし、濃縮し、粗物質を得た。得られた粗物質を、分取HPLCに供して精製し、標題化合物、2-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-((2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)チアゾール-4-カルボキサミドを得た。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 3.25 (2H, 水ピークと統合), 3.85 (3H, 水ピークと統合), 3.44-3.53 (m, 3H), 3.66-3.68 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.91-5.01 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.59 (dd, J=2.00, 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.09-8.16 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.40 Hz, 1H), 8.99-9.03 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; 溶媒A=10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA; 溶媒B=90% MeOH: 10% H₂O: 0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間 (3分の実行時間); 保持時間: 1.205分; LCMS (ESI), m/z 517.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒A=5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 30分間 (36分の実行時間); 流速: 1.0 μL/分; 保持時間: 8.085分; 純度: 96.2%.

30

40

【0400】

【化 1 3 2】



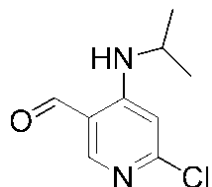
(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール(75)の合成：6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチン酸エチル(2)(1g, 4.12mmol)の乾DCM(30mL)中攪拌溶液に、 -78°C にてDIBAL-H(8.24mmol, 2当量)(DCM中1.0M)を滴下した。反応混合物を -78°C で2時間攪拌し、反応温度を1時間かけて最大 -10°C まで徐々に昇温した。反応混合物を、酒石酸ナトリウムカリウムの飽和溶液でクエンチし、室温で攪拌した。反応混合物を短いセライト層に通して濾過した。濾液を食塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗アルコールを得た。得られた粗物質を、溶出液としてMeOH:CHCl₃を用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して精製し、(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノールを得た。LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6x50mm, 5 μm ; 溶媒A=10% MeOH:90% H₂O:0.1% TFA; 溶媒B=90% MeOH:10% H₂O:0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間(3分の実行時間); 保持時間:0.806分; LCMS(ESI), m/z 201.0(M+H).

10

20

【0401】

【化 1 3 3】



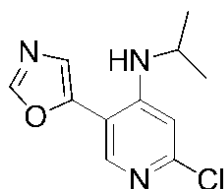
6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド(76)の合成：DMSO(13.43mmol, 3.5当量)の乾DCM(30mL)中攪拌溶液に、 -78°C にて塩化オキサリル(11.51mmol, 3当量)を加えた。20分間攪拌した後、(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール(75)(770mg, 3.84mmol)を、 -78°C にて上記反応混合物に加え、2時間攪拌した。反応混合物を -20°C まで昇温し、5分かけてEt₃N(19.19mmol, 5当量)を滴下した。反応混合物を30分かけて 0°C まで昇温し、氷片で、次いで、10% NaHCO₃溶液でクエンチした。有機層を分離し、水層をDCMで抽出した(2回)。有機層を一緒に収集し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗アルデヒドを得た。得られた粗物質を、溶出液としてEtOAc:石油エーテルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製し、所望の化合物、6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒドを得た。LC/MS: Acquity BEH C18 2.1x50mm, 1.8 μ ; 溶媒A=水中0.1% TFA; 溶媒B=ACN中0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2分間; 保持時間:0.76分; LCMS(ESI), m/z 199.26(M+H).

30

40

【0402】

【化 1 3 4】



2-クロロ-N-イソプロピル-5-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-4-アミ

50

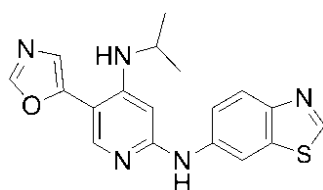
ン (77) の合成: 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド (76) (200 mg, 1.007 mmol) の MeOH (10 mL) 中攪拌溶液に、TOSMIC (1.208 mmol, 1.2 当量) および K_2CO_3 (2.014 mmol, 2 当量) を加え、4 時間還流した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣を DCM に溶解し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗オキサゾール化合物を得た。粗物質を、プレパラティブ TLC (40% EtOAc:石油エーテルで溶出) に供して精製し、2-クロロ-N-イソプロピル-5-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-4-アミンを得た。 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.19 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 3.80–3.85 (m, 1H), 5.98 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

10

【0403】

実施例 173

【化135】



N2-(ベンゾ [d] チアゾール-6-イル)-N4-イソプロピル-5-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2,4-ジアミンの合成. 化合物 3 の合成に示される製法に従った。 ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.25 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 3.63–3.70 (m, 1H), 5.39 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.40$, 8.80 Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.23 (s, 1H) LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m; 溶媒 A = 10% MeOH:90% H_2O :0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH:10% H_2O :0.1% TFA; グラジエント 0~100% B 2 分間 (3 分の実行時間); 保持時間: 1.379 分; LCMS (ESI), m/z 352.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ m; 溶媒 A = 5% ACN:95% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN:5% H_2O :0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 30 分間 (36 分の実行時間); 流速: 1.0 μ L/分; 保持時間: 5.518 分; 純度: 99.4%.

20

30

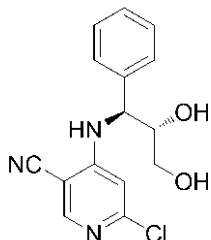
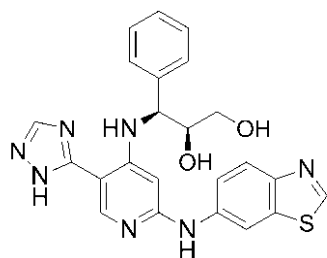
【0404】

実施例 174

(2S,3S)-3-((2-(ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-3-フェニルプロパン-1,2-ジオール

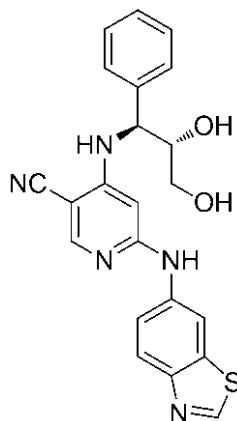
40

【化 1 3 6】



工程 1：4, 6-ジクロロニコチノニトリル (760 mg, 4.39 mmol)、(2S, 3S)-3-アミノ-3-フェニルプロパン-1, 2-ジオール (780 mg, 4.66 mmol) (Pico, Anna; Moyano, Albert ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) (2007), (4), 132-156) および DIPEA (921 μ L, 5.27 mmol) の DMA (4393 μ L) 中混合物を 50 $^{\circ}$ C で 2.5 時間攪拌し、その後、LCMS は反応が約 98% 終了したことを示した。容器を室温まで冷却し、暗色の溶液を酢酸エチルと水の間に分離した。有機部分を水で洗浄し、合わせた水層を酢酸エチルで抽出した。有機物を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。混合物を 2 mL の DCM に溶解し、5~100% EA/ヘプタンを用いて 40 G ISCO カラムに供して精製した。濃縮した後、単離物 01 および 02 として位置異性体を収集した。

【化 1 3 7】

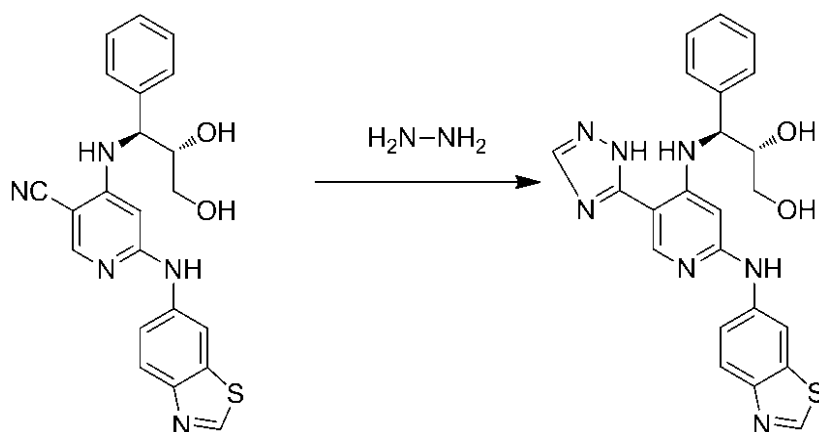


【0 4 0 5】

工程 2：6-クロロ-4-((1S, 2S)-2, 3-ジヒドロキシー-1-フェニルプロピルアミノ)ニコチノニトリル (0.108 g, 0.356 mmol)、ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン (0.187 g, 1.244 mmol) および NMP (1.422 mL) の混合物を、マイクロ波反応器中にて 150 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。容器を室温まで冷却し、水で希釈し、濾過した。ブフナー漏斗上で乾燥した後、帯黄色の固形物として 6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-((1S, 2S)-2, 3-ジヒドロキシー-1-フェニルプロピルアミノ)ニコチノニトリル (0.122 g, 0.292 mmol, 収率 82%) を得た。LC-MS (m/z, M+1=418), Waters sunfire 4.6 x 50 mm C18 5 μ m 4 分/1 分の保持時間 0~100% (A-B) A=10% MeOH-90% 水-0.1% TFA, B=90%

MeOH-10% 水-0.1% TFA RT=2.06.

【化138】



10

【0406】

工程3：長い反応管中に、6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(1S, 2S)-2,3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロピルアミノ)ニコチノニトリル(0.075g, 0.180mmol)、THF(0.898mL)およびヒドラジン(1.692mL, 53.9mmol)を加えた。反応物を16時間95℃まで加熱した。反応物を冷却し、濃縮した。MeOH(0.898mL)、ホルムアルデヒド(0.025mL, 0.898mmol)およびオルトギ酸トリメチル(0.099mL, 0.898mmol)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、DMFで希釈し、濾過した。10分かけて40~100% MeOH/水/TFAを用いてHPLCに供して精製した。濃縮した後、白色の固形物として(2S, 3S)-3-(2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-4-イルアミノ)-3-フェニルプロパン-1,2-ジオール, TFA(0.004g, 6.63μmol, 収率3.69%)を得た。LC-MS(m/z, M+1=460), Waters sunfire 4.6x50mm C18 5μm 4分/1分の保持時間 0~100%(A-B) A=10% MeOH-90% 水-0.1% TFA, B=90% MeOH-10% 水-0.1% TFA RT=2.2.1H NMR(400MHz, メタノール-D3) δ 9.32(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.09(d, J=8.8Hz, 1H), 7.84(d, J=2.2Hz, 1H), 7.39-7.22(m, 7H), 5.98(s, 1H), 4.75(d, J=4.0Hz, 1H), 4.11-4.04(m, 1H), 3.50-3.42(m, 1H), 3.41-3.34(m, 1H).

20

30

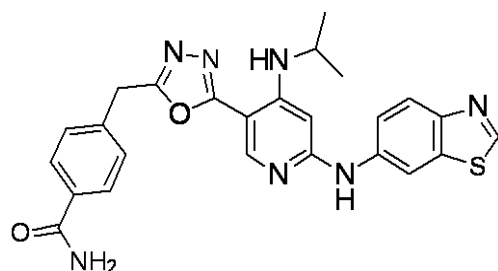
【0407】

実施例175

4-((5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ベンズアミド

40

【化139】



実施例175を、スキーム5に示される一般的方法にしたがって調製した。¹H NMR

50

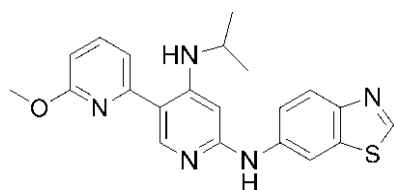
R : 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 1.29 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 3.71–3.76 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.47–7.50 (m, 3H), 7.58 (dd, $J=2.00$, 8.80 Hz, 1H), 7.87–7.89 (m, 2H), 7.95–7.97 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.43 (s, 1H). LC/MS: Ascendis Express C18, 5 x 2.1 mm, 2.7 μ m; 溶媒 A = 2% ACN : 98% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; 溶媒 B = 98% ACN : 2% H_2O : 10 mM NH_4COOH ; グラジエント 0~100% B 1.5 分間; 保持時間: 1.78 分; LCMS (ES-AP I), m/z 486.0 (M+H). HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μ l/分; 保持時間: 6.103 分; 純度: 97.6%.

【0408】

実施例 176

N6'-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N4'-イソプロピル-6-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-4',6'-ジアミン

【化140】



工程 1: 2-クロロ-5-ヨード-N-イソプロピルピリジン-4-アミン (0.25 g, 0.843 mmol)、 K_2CO_3 (0.350 g, 2.53 mmol)、6-メトキシピリジン-2-ボロン酸ピナコールエステル (0.396 g, 1.68 mmol) および $PdCl_2(dppf)$ (0.069 g, 0.084 mmol) を密封管に加え、DMF (3 mL) に溶解した。反応物を、 N_2 を用いて完全にパージして、密封した。反応物を 90°C で 2 時間加熱した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出し、乾燥した。有機層を合わせて、濃縮した。残渣を、事前に行った実験の結果物と合わせて、カラムクロマトグラフィーに供して精製し、オフホワイト色の固形物を得た (300 mg)。

【0409】

工程 2: 密封管中で、6'-クロロ-N-イソプロピル-6-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-4'-アミン (25 mg, 0.090 mmol)、6-アミノベンゾチアゾール (20.28 mg, 0.135 mmol)、BINAP (1.121 mg, 1.800 μ mol)、ナトリウム tert-ブトキシド (26.0 mg, 0.270 mmol) をトルエン (1 mL) に溶解し、5 分間 N_2 を用いて完全にパージした。 $Pd_2(dba)_3$ (3.3 mg, 3.6 μ mol) を加え、反応物を再度 5 分間 N_2 を用いてパージした。圧力管を密封し、110°C で終夜加熱した。反応物を室温まで冷却し、セライト層に通して、DCM で洗浄した。濾液を濃縮し、10 mL の水に溶解し、DCM (3 x 8 mL) で抽出した。有機層を合わせて、乾燥し、濃縮し、プレパラティブ HPLC に供して精製し、実施例 176 を得た。 ^1H NMR: 400 MHz, CD_3OD : δ 1.33 (d, $J=6.40$ Hz, 6H), 3.74–3.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.71 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=2.40$, 8.80 Hz, 1H), 7.75 (t, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.07 (s, 1H). LC/MS: ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m; 溶媒 A = 10% MeOH : 9

10

20

30

40

50

0% H₂O : 0.1% TFA ; 溶媒 B = 90% MeOH : 10% H₂O : 0.1% TFA ; グラジエント 0 ~ 100% B 2 分間 (3 分の実行時間) ; 保持時間 : 1.713 分 ; LCMS (ESI-MS), m/z 392.2 (M+H). HPLC : Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; グラジエント 0 ~ 100% B 15 分間 (23 分の実行時間) ; 流速 : 1.0 μl / 分 ; 保持時間 : 7.274 分 ; 純度 : 98.1%.

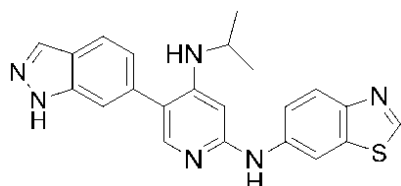
【0410】

実施例 177

N2- (ベンゾ [d] チアゾール-6-イル) -5- (1H-インダゾール-6-イル) -N4-イソプロピルピリジン-2, 4-ジアミン

10

【化 141】



工程 1 : アセトニトリル (2 mL) 中の 2-クロロ-5-ヨード-N-イソプロピルピリジン-4-アミン (.15 g, 0.506 mmol) に、Na₂CO₃ (0.161 g, 1.518 mmol) を加え、次いで、1H-インダゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (0.124 g, 0.508 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィン Pd (0) (0.026 g, 0.023 mmol) を加えた。反応物を完全に脱気し、110 °C で 2 時間マイクロ波照射した。反応混合物を濃縮し、アセトニトリルを除去し、水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (3 回 x 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し、カラムクロマトグラフィーに供して精製した。該反応を 3 回行い、30 mg を得、それを次の工程にて直接用いた。

20

【0411】

工程 2 : マイクロ波バイアル中で、ジオキサン (1 mL) 中の 2-クロロ-5- (1H-インダゾール-5-イル) -N-イソプロピルピリジン-4-アミン (30 mg, 0.105 mmol) に、キサントホス (48.4 mg, 0.084 mmol)、炭酸セシウム (102 mg, 0.314 mmol)、6-アミノベンゾチアゾール (18.8 mg, 0.126 mmol) および Pd₂(dba)₃ (38.3 mg, 0.042 mmol) を加え、10 分間 N₂ を用いて完全にバージした。反応物を 150 °C で 3 時間マイクロ波照射した。粗物質をセライト層に通して濾過し、濾液を濃縮し、ジオキサンを除去し、次いで、10 mL の水を加え、DCM (3 回 x 8 mL) で抽出した。有機層を合わせて、乾燥し、濃縮した。粗物質を、最初に分取 TLC に付して精製し、次いで、プレパラティブ HPLC に供して精製し、実施例 177 を得た。¹H NMR : 400 MHz, CD₃OD : δ 1.20 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 3.70-3.73 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 1.60, 8.80 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.40, 8.80 Hz, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 0.80, 1.20 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H). LC/MS : ZORBAX SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm ; 溶媒 A = 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA ; 溶媒 B = 90% MeOH : 10% H₂O : 0.1% TFA ; グラジエント 0 ~ 100% B 2 分間 (3 分の実行時間) ; 保持時間 : 1.482 分 ; LCMS (ESI-MS), m/z 401.2 (M+H). HPLC : Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μm ; 溶媒 A = 5% ACN : 95% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; 溶媒 B = 95% ACN : 5% H₂O : 0.05% TFA pH = 2.5 ; グラジエント 0 ~ 100% B 15 分間 (23 分の実行時間) ; 流速 : 1.0 μl / 分 ; 保持時間 : 6.211 分 ;

30

40

50

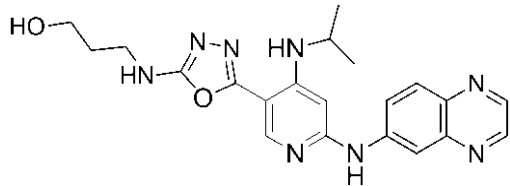
純度：99.3%.

【0412】

実施例178

3-((5-(4-(イソプロピルアミノ)-6-(キノキサリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール

【化142】



10

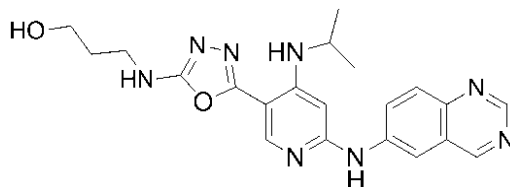
実施例178を、スキーム5に示される一般的製法にしたがって調製した。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.31 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.73-1.76 (m, 2H), 3.33 (2H, 水ピークと統合), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.74-3.75 (m, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.77 (t, J=5.60 Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.68-8.69 (m, 2H), 8.79 (d, J=2.00 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H). LC/MS: Purosphere@star RP-18, 4x55 mm, 3 μm; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20 mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20 mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間:1.374分; LCMS (ESI), m/z 421.2 (M+H). HPLC: XBridge Phenyl (150x4.6 mm), 3.5 μm; 溶媒A=5% ACN:95% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN:5% H₂O:0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 30分間(36分の実行時間); 流速:1.0 μl/分; 保持時間:10.606分; 純度:97.8%.

20

【0413】

実施例179

【化143】



30

実施例179を、スキーム5に示される一般的方法にしたがって調製した。¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1.31 (d, J=6.40 Hz, 6H), 1.74-1.77 (m, 2H), 3.32 (2H, 水ピークと統合), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 1H), 4.50-4.53 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.75 (t, J=5.60 Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.20 Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.40 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.63 (s, 1H). LC/MS: Purosphere@star RP-18, 4x55 mm, 3 μm; 溶媒A=10% ACN:90% H₂O:20 mM NH₄OAc; 溶媒B=90% ACN:10% H₂O:20 mM NH₄COOAc; グラジエント 0~100% B 1.5分間(3.2分の実行時間); 保持時間:1.337分; LCMS (ESI), m/z 419.2 (M-H). HPLC: Eclipse XDB C18 (150x4.6 mm) 5 μm; 溶媒A=水中20 mM NH₄OAc; 溶媒B=ACN; グラジエント 0~100% B 2

40

50

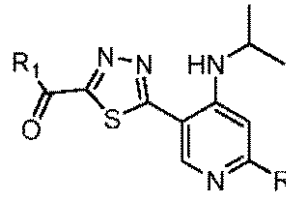
3 分間；流速＝1.0 ml／分；保持時間：14.52 分；純度：95.4%.

【0414】

表 13 に示される化合物を、必要に応じて適当に試薬を置き換えて、実施例 2 の調製に用いられる一般的方法にしたがって調製し、以下の実施例を得た。

【表 14】

表 13



実施例番号	R ₁	R ₂
180		
181		
182		

【0415】

実施例 180

(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) (5-(4-(イソプロピルアミノ)-6-(キノキサリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル) メタノン, 20 mg

LC/MS: m/z 477.2 (M+H); HPLC: Eclipse XDB C18 (150 x 4.6 mm), 5 μ; 溶媒 A = 水中 20 mM NH₄OAc; 溶媒 B = ACN; グラジエント 0~100% B 23 分間; 流速＝1.0 ml／分; 保持時間：14.52 分; 純度：97%.

【0416】

実施例 181

(R)-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) (5-(4-(イソプロピルアミノ)-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル) メタノン, 20 mg

LC/MS: m/z 465.2 (M+H); HPLC: HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μl／分; 保持時間: 5.30 分; 純度: 99.8%.

【0417】

実施例 182

(R)-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) (5-(6-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルアミノ)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル) メタノン, 20 mg

LC/MS: m/z 466.2 (M+H); HPLC: HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA

pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μl/分; 保持時間: 7.77分; 純度: 99.3%.

【0418】

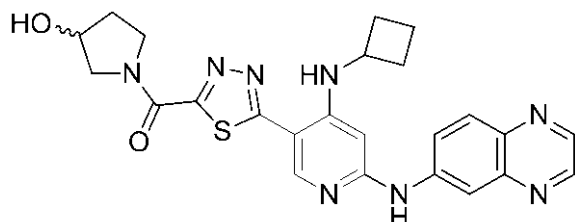
さらなる化合物 (実施例183~186) を、実施例2に示される方法にしたがって調製した。

【0419】

実施例183

(5-(4-(シクロブチルアミノ)-6-(キノキサリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン, 25mg

【化144】



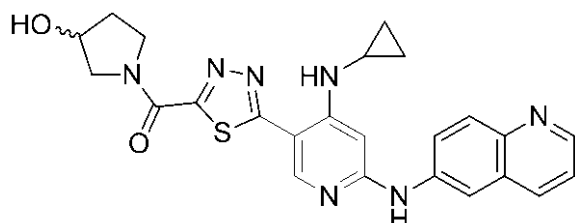
LC/MS: m/z 489.2 (M+H); HPLC: HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒A=5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μl/分; 保持時間: 5.74分; 純度: 95.9%.

【0420】

実施例184

(5-(4-(シクロプロピルアミノ)-6-(キノリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン.

【化145】



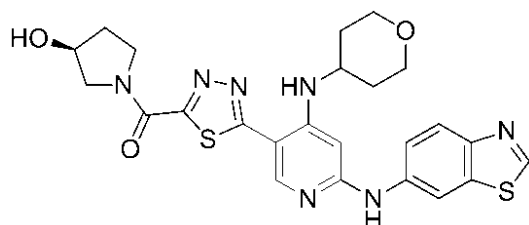
LC/MS: m/z 473.9 (M+); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒A=5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; 溶媒B=95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH=2.5; グラジエント 0~100% B 15分間 (23分の実行時間); 流速: 1.0 μl/分; 保持時間: 8.95分; 純度: 99.1%.

【0421】

実施例185

(5-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン, 8mg

【化 1 4 6】



LC/MS: m/z 524.0 (M+H); HPLC: Eclipse XDB C18 (150 x 4.6 mm) 5 μ ; 溶媒 A = 水中 20 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = ACN; グラジエント 0 ~ 100% B 23 分間; 流速 = 1.0 ml/分; 保持時間: 7.63 分; 純度: 94.3%.

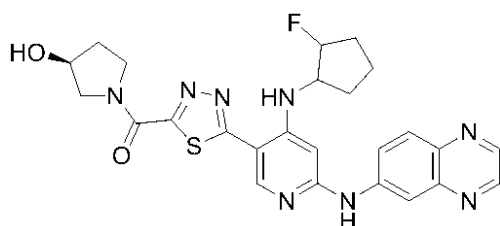
10

【0 4 2 2】

実施例 1 8 6

(5-(4-(2-フルオロシクロペンチル)アミノ)-6-(キノキサリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン, 1.5 mg

【化 1 4 7】



20

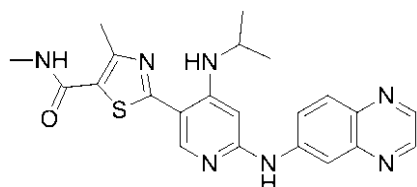
LC/MS: m/z 519.2 (M+); HPLC: Xbridge Phenyl C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 12 分間 (15 分の実行時間); 流速: 1.0 μ l/分; 保持時間: 6.63 分; 純度: 94.6%.

【0 4 2 3】

実施例 1 8 7

30

【化 1 4 8】



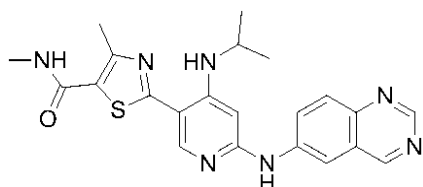
実施例 2 1 および 2 2 に示される方法にしたがって調製した。2-(4-(イソプロピルアミノ)-6-(キノキサリン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-N,5-ジメチルチアゾール-4-カルボキサミド, 35 mg. LC/MS: m/z 434.5 (M+H); HPLC: Xbridge Phenyl C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H_2O : 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 12 分間 (15 分の実行時間); 流速: 1.0 μ l/分; 保持時間: 6.56 分; 純度: 96.8%.

40

【0 4 2 4】

実施例 1 8 8

【化 1 4 9】

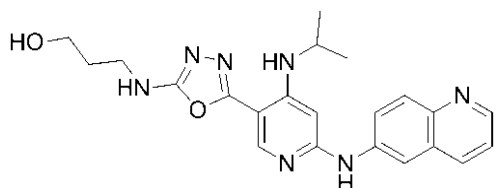


実施例 2 1 および 2 2 に示される方法にしたがって調製した。2 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (キナゾリン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - カルボキサミド, 25 mg. LC/MS: m/z 434. 2 (M+H); HPLC: Xbridge Phenyl C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 12 分間 (20 分の実行時間); 流速: 1.0 μl / 分; 保持時間: 12.97 分; 純度: 91.2%.

【0 4 2 5】

実施例 1 8 9

【化 1 5 0】

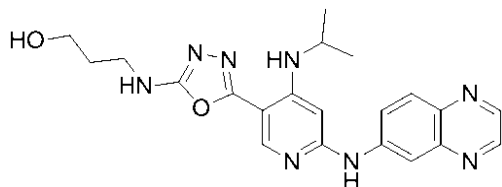


実施例 1 1 1 および 1 3 4 に示される方法にしたがって調製した。3 - ((5 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (キノリン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アミノ) プロパン - 1 - オール, 5 mg. LC/MS: m/z 417. 8 (M+); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 18 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μl / 分; 保持時間: 7.51 分; 純度: 96.6%.

【0 4 2 6】

実施例 1 9 0

【化 1 5 1】

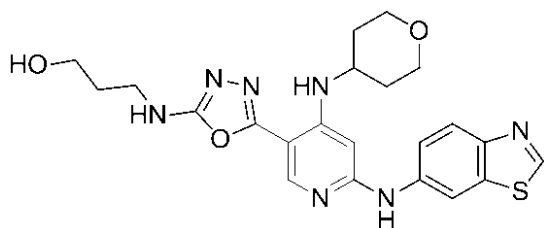


実施例 1 1 1 および 1 3 4 に示される方法にしたがって調製した。3 - ((5 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (キノキサリン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アミノ) プロパン - 1 - オール, 6 mg. LC/MS: m/z 418. 8 (M+); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0 ~ 100% B 18 分間 (23 分の実行時間); 流速: 1.0 μl / 分; 保持時間: 9.02 分; 純度: 98.1%.

【0 4 2 7】

実施例 1 9 1

【化 1 5 2】

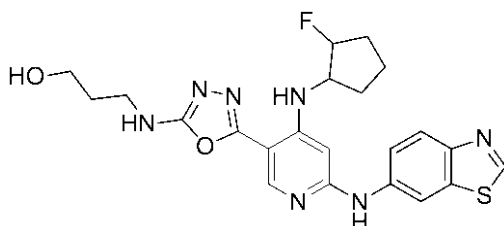


実施例 111 および 134 に示される方法にしたがって調製した。3-((5-((6-(ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) アミノ) プロパン-1-オール, 10 mg. LC/MS: m/z 468. 2 (M+H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 12 分間 (15 分の実行時間); 流速: 1.0 μl/分; 保持時間: 5.14 分; 純度: 97.3%.

【0428】

実施例 192

【化 1 5 3】

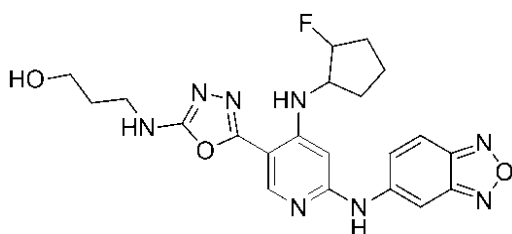


実施例 111 および 134 に示される方法にしたがって調製した。3-((5-((6-(ベンゾ [d] チアゾール-6-イルアミノ)-4-((2-フルオロシクロペンチル) アミノ) ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) アミノ) プロパン-1-オール, 8 mg. LC/MS: m/z 470. 2 (M+H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 12 分間 (15 分の実行時間); 流速: 1.0 μl/分; 保持時間: 5.98 分; 純度: 93.5%.

【0429】

実施例 193

【化 1 5 4】



実施例 111 および 134 に示される方法にしたがって調製した。3-((5-((6-(ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール-5-イルアミノ)-4-((2-フルオロシクロペンチル) アミノ) ピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) アミノ) プロパン-1-オール, 26 mg. LC/MS: m/z 453. 2 (M-H); HPLC: Sunfire C18 (150 x 4.6 mm), 3.5 μ; 溶媒 A = 5% ACN: 95% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; 溶媒 B = 95% ACN: 5% H₂O: 0.05% TFA pH = 2.5; グラジエント 0~100% B 12 分間 (15 分の実行時間); 流速: 1.0 μl/分; 保持時間: 5.98 分; 純度: 93.5%.

B 12 分間（15 分の実行時間）；流速：1.0 μ l / 分；保持時間：6.85 分；
純度：96.6 %.

フロントページの続き

- (74)代理人 100156155
弁理士 水原 正弘
- (72)発明者 ダームバル・エス・ドッド
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 クリストファー・ピー・マッサリ
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ラジーブ・エス・ビデ
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 サティーシュ・ケサバン・ナイル
インド560 100バンガロール、トゥウェンティース・ケイエム・ホスル・ロード、エレクト
ロニクス・シティ・ポスト・オフィス
- (72)発明者 ベンカトラム・レディ・パイディ
インド560 100バンガロール、トゥウェンティース・ケイエム・ホスル・ロード、エレクト
ロニクス・シティ・ポスト・オフィス
- (72)発明者 スリーカンタ・ラトナ・クマール
インド560 100バンガロール、トゥウェンティース・ケイエム・ホスル・ロード、エレクト
ロニクス・シティ・ポスト・オフィス
- (72)発明者 アビセク・バナジー
インド、ピン711101ウエスト・ベンガル、ハウロー、カリ・バナジー・レイン ビー/1番
- (72)発明者 ラメシュ・シストラ
インド560 100バンガロール、トゥウェンティース・ケイエム・ホスル・ロード、エレクト
ロニクス・シティ・ポスト・オフィス
- (72)発明者 ウィリアム・ジェイ・ピッツ
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョン・ハインズ
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 清水 紀子

- (56)参考文献 国際公開第2011/006567 (WO, A1)
特表2010-540610 (JP, A)
Buckley G. M. et al, IRAK-4 inhibitors. Part 2: A structure-based assessment of imidazo[1,2-a]pyridine binding, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008年, Vol.18, p.3291-5
Buckley G. M. et al, IRAK-4 inhibitors. Part 1: A series of imidazo[1,2-a]pyridine, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008年, Vol.18, p.3656-60
Buckley G. M. et al, IRAK-4 inhibitors. Part 1: A series of amides, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008年, Vol.18, p.3211-4
Lum, C. et al., 2,5-Diaminopyrimidines and 3,5-disubstituted azapurines as inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008年, Vol.18, No.12, p.3578-81
Pawar, M. J. et al., Synthesis of 2,4,5-trisubstituted pyrimidines, Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2010年, Vol.20, No.2, p.133-6

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 417/14

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

CAplus/REGISTRY (STN)