

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7663603号
(P7663603)

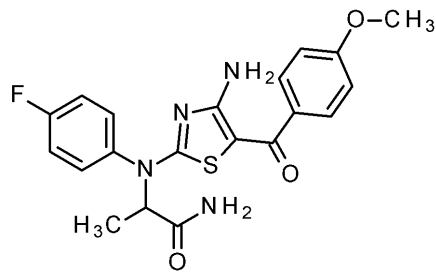
(45)発行日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(24)登録日 令和7年4月8日(2025.4.8)

(51)国際特許分類		F I			
C 0 7 D	277/42 (2006.01)	C 0 7 D	277/42	C S P	
A 6 1 K	31/426(2006.01)	A 6 1 K	31/426		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	Z N A	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
請求項の数 28 (全583頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号 特願2022-564007(P2022-564007)		(73)特許権者 313006625			
(86)(22)出願日 令和3年4月20日(2021.4.20)		バイエル・アクチエンゲゼルシャフト			
(65)公表番号 特表2023-522250(P2023-522250 A)		ドイツ連邦共和国、5 1 3 7 3・レーフ			
(43)公表日 令和5年5月29日(2023.5.29)		エルクーゼン、カイザー・ヴイルヘルム			
(86)国際出願番号 PCT/EP2021/060167		ーアレー・1			
(87)国際公開番号 WO2021/214019		(74)代理人 100114188			
(87)国際公開日 令和3年10月28日(2021.10.28)		弁理士 小野 誠			
審査請求日 令和6年4月17日(2024.4.17)		(74)代理人 100119253			
(31)優先権主張番号 20171280.9		弁理士 金山 賢教			
(32)優先日 令和2年4月24日(2020.4.24)		(74)代理人 100124855			
(33)優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)		弁理士 坪倉 道明			
早期審査対象出願		(74)代理人 100129713			
		弁理士 重森 一輝			
		(74)代理人 100137213			
		弁理士 安藤 健司			
		最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 免疫活性化のためのD G K Z E T A阻害剤としての置換アミノチアゾール類

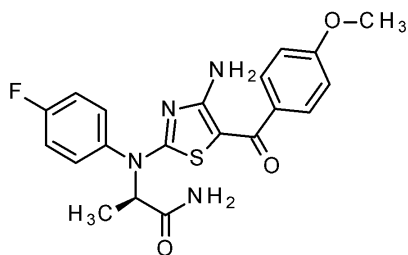
(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
【化1】



の構造を有する化合物または立体異性体、それらの水和物もしくは溶媒和物、または上記のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項2】
前記化合物が、

【化 2】



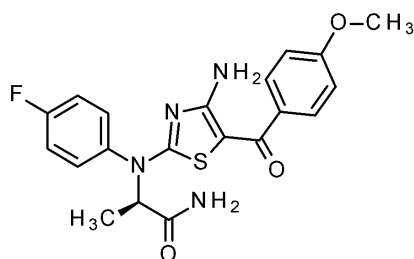
10

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

前記化合物が、

【化 3】



20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物、またはその水和物もしくは溶媒和物、または上記のいずれかの薬学的に許容される塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物、またはその水和物もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

30

【請求項 6】

請求項 3 に記載の化合物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

有効量の請求項 1 に記載の化合物、またはその水和物もしくは溶媒和物、または上記のいずれかの薬学的に許容される塩を含む、哺乳動物における調節不全の免疫応答または異常な D G K ζ シグナル伝達に関連する疾患または状態を治療または予防するための、医薬組成物。

【請求項 8】

哺乳動物がヒトである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 9】

疾患が、癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、T 細胞活性化を介してその効果を発揮する、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

疾患が、非小細胞肺癌 (NSCLC)、胃癌、食道腺癌、皮膚癌、または結腸直腸癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

50

疾患が、非小細胞肺癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

疾患が、胃癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

疾患が、食道腺癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

疾患が、皮膚癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

皮膚癌が、悪性黒色腫である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

疾患が、結腸直腸癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

有効量の請求項 3 に記載の化合物を含む、哺乳動物における調節不全の免疫応答または異常な D G K ζ シグナル伝達に関連する疾患または状態を治療または予防するための、医薬組成物。

【請求項 19】

哺乳動物がヒトである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

疾患が、癌である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記化合物が T 細胞活性化を介してその効果を発揮する、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

疾患が、非小細胞肺癌（NSCLC）、胃癌、食道腺癌、皮膚癌、または結腸直腸癌である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

疾患が、非小細胞肺癌である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

疾患が、胃癌である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

疾患が、食道腺癌である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

疾患が、皮膚癌である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

皮膚癌が、悪性黒色腫である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

疾患が、結腸直腸癌である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に記載および定義される一般式（I）の置換アミノチアゾール化合物、前記化合物を調製する方法、前記化合物を調製するのに有用な中間体化合物、前記化合物を含む医薬組成物および組合せ、ならびに疾患、特にジアシルグリセロールキナーゼータ（DGKze ta、DGKζ）調節障害の治療または予防のための、単独の薬剤としての、または他の活性成分との組合せでの、医薬組成物を製造するための前記化合物の使用を包含する。

【0002】

一般式（I）の化合物は DGKζ を阻害し、これにより、T 細胞媒介性免疫応答を増強する。これは、患者自身の免疫系を使用して、多くの腫瘍性障害、それぞれ癌によって利用される免疫回避戦略を克服し、これによって抗腫瘍免疫を増強するための新しい戦略で

10

20

30

40

50

ある。さらに、前記化合物は特に、調節不全の免疫応答を伴う状態またはウイルス感染などの障害、または異常なD G K ζシグナル伝達に関連する他の障害を治療するために使用される。

【0003】

本発明はさらに、T細胞媒介性免疫応答の増強のための医薬組成物を製造するための一般式(I)の化合物の使用に関する。

【0004】

本発明はさらに、癌の治療のための医薬組成物を製造するための一般式(I)の化合物の使用に関する。

【0005】

本発明はさらに、ウイルス感染症、リンパ増殖性障害、喘息、眼疾患、および2型糖尿病／インスリン抵抗性の治療または予防のための医薬組成物を製造するための一般式(I)の化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0006】

背景

ジアシルグリセロールキナーゼ(D G K)は、膜脂質sn-1, 2ジアシルグリセロール(D A G)のリン酸化を触媒してホスファチジン酸(P A)を形成する酵素のファミリーを表す(T. O. Eichmann and A. Lass, Cell. Mol. Life Sci., 2015, 72, 3931-3952)。T細胞において、D A Gは、ホスホリパーゼCのガンマ1アイソフォーム(P L C γ 1)の活性化、およびホスファチジルイノシトール4, 5-ニリン酸(P I P 2)のD A Gおよび追加のセカンドメッセンジャーであるイノシトール1, 4, 5-三リン酸(I P 3)への切断の後に、T細胞受容体(T C R)の下流で形成される(S. KrishnaおよびX. -P. Zhong, Front. Immunol., 2013, 4, 178)。I P 3は小胞体からのカルシウムの放出を促進するのに重要であるが、D A Gは、タンパク質キナーゼC θ (E. J. Quanら, Nat. Immunol., 2011, 12(7), 647-654)およびRas活性化タンパク質RasGRP1(S. KrishnaおよびX. -P. Zhong, Front. Immunol., 2013, 4, 178)のようなT C Rシグナル伝達において重要なタンパク質と相互作用する。D G Kの3つのアイソフォームはT細胞内に存在することが知られているが[D G K α (D G K α l p h a)、D G K δ (D G K d e l t a)、およびD G K ζ (D G K z e t a)]、D G K α およびD G K ζ の二つのみが、T C Rの下流でD A G代謝を促進するのに重要な役割を果たすと考えられている(R. P. JoshiおよびG. A. Koretzky, Int. J. Mol. Sci., 2013, 14(4), 6649-6673)。

【0007】

生殖細胞系列欠失により、または化学的阻害剤により、T細胞におけるD G K ζ の活性を標的化すると、例えば細胞外シグナル関連キナーゼ1/2(E R K 1/2)およびN F κ Bなどの、下流分子の長期リン酸化によって評価されるように、T細胞の下流のシグナル伝達が強化および維持される(X. -P. Zhongら, Nat. Immunol., 2003, 4, 882-890; B. A. Olenchockら, Nat. Immunol., 2006, 7(11), 1174-1181; M. J. Rieseら, J. Biol. Chem., 2011, 286, 5254-5265; E. M. Wesleyら, Immunohorizons 2018, 2(4), 107-118)。

【0008】

T細胞におけるD G K ζ の欠失は、I L 2、I F N γ などのエフェクターサイトカインの産生の増強および増殖の増強をもたらす(X. -P. Zhongら, Nat. Immunol., 2003, 4, 882-890; B. A. Olenchockら, Nat. Immunol., 2006, 7(11), 1174-1181; E. M. Rieseら, J. Biol. Chem., 2011, 286, 5254-5264)。

10

20

30

40

50

【0009】

DGKζ欠損T細胞の養子移入は、対照と比較して、C1498・SIY白血病細胞の接種後の白血病負荷を低減した。また、DGKζ欠損T細胞は、PD1媒介性阻害シグナルに対して少なくとも部分的に耐性である(W. Jingら、Cancer Res. 2017、77(20)、5676-5686)。さらに、DGKζ欠損マウスは、膵臓腫瘍モデルの同所性腫瘍注射後に、対照と比較して腫瘍サイズが減少している(E. M. Wesleyら、ImmunoHorizons、2018、2(4)、107-118)。また、S. Weeらは、C57BL/6マウスに様々な同系腫瘍細胞株-MC38結腸癌、B16F1黒色腫、およびC1498白血病-を接種し、抗PD1治療の存在下または非存在下で、DGKζを欠損したマウス間の生存および腫瘍増殖を分析した。DGKζ-/-マウスは、3つのモデル系における皮下移植された腫瘍細胞の成長を抑制し、DGKζ-欠損および抗PD1の組み合わせは、腫瘍コントロールにおいて相加的であった(S. Weeら、Proceedings of American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019; Cancer Res. 2019、79(13 Suppl):Abstract nr 936)。

10

【0010】

これらの知見は、DGKζがT細胞抗腫瘍活性を増強するための有用な標的として役立つ可能性を示唆する。

【0011】

さらに、DGKζを欠損するCAR(キメラ抗原受容体)-T細胞の養子移入は、野生型CAR T細胞と比較して、マウス中皮腫(M. J. Rieseら、Cancer Res. 2013、73(12)、3566-3577)およびDGKαノックアウトと組み合わせた神経膠芽腫異種移植マウスモデル(I. -Y. Jungら、Cancer Res. 2018、78(16)、4692-4703)の治療において高い効力を示した。

20

【0012】

また、DGKζ欠損マウスは、野生型マウスよりもリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染に対してより強い免疫応答を示した(X. -P. Zhongら、Nat. Immunol. 2003、4、882-890)。

【0013】

DGKζは、ナチュラルキラー(NK)細胞にも関連する。複数の活性化受容体を介した刺激により、DGKζを欠くマウス由来のNK細胞は、ERK依存的にサイトカイン産生および脱顆粒の増加を示す。さらに、それらは、腫瘍細胞株に対する改善された細胞傷害性機能を有する(E. Yangら、J. Immunol. 2016、197(3)、934-41)。

30

【0014】

免疫細胞調節とは別に、DGKζはまた、癌において、例えば骨肉腫、結腸癌、乳癌、前立腺癌、神経膠腫および白血病モデルにおける、増殖、アポトーシス、生存、浸潤および腫瘍形成を含む癌細胞進行の多数の局面を媒介する役割を果たす(W. Yuら、Front. Oncol. 2019、8:655; K. Caiら、BMC Cancer 2014、14:208; J. Diaoら、Mol. Neurobiol. 2016; 53、5425-35; H Liら、Pharmazie 2019、74(7):418-422)。

40

【0015】

加えて、DGKζノックアウトは、マウスにおける気道炎症および気道過敏性の両方を減少させ、また、Tヘルパー2(TH2)分化を遮断することによって、イン・ビトロでヒト気道サンプルの気管支収縮を減少させた(B. A. Singhら、Sci. Signal. 2019、12:eaax3332)。

【0016】

まとめると、これらの研究からの知見は、T細胞および腫瘍細胞におけるDGKζ活性

50

を抑制することが、病原体および腫瘍に対するより活発な免疫応答を生成すること、ならびにTh2駆動性（自己）免疫疾患を改善すること（免疫系の再均衡における）において有用であることを証明し得ることを論じる。

【0017】

さらに、DGK α の阻害は、X連鎖型の細胞拡散性疾患（XLP-1）患者において発生する生命を脅かすエプスタイン・バーウイルス（EBV）関連免疫病を逆転させる可能性がある（E. Ruffoら、Sci. Transl. Med. 2016、8：（321）：321ra7；S. Velnatiら、Eur. J. Med. Chem. 2019、164、378-390）。根底にある作用機序に基づいて、DGK ζ の阻害は同様の効果を有すると仮定することができる。

10

【0018】

DGK α -阻害剤II（R59949）は、酸素誘発網膜症モデルにおいて、網膜血管新生を抑制し、網膜星状細胞を保護することができた（L. Yangら、J. Mol. Neurosci. 2015、56、78-88）。また、根底にある作用機序に基づいて、DGK ζ の阻害は同様の効果を有すると仮定することができる。

【0019】

DGK ζ ノックアウトマウスにおいて、DGK ζ 欠損がインスリン抵抗性に対する防御を増加させることが示された（B. Benziianeら、J. Lipid Res. 2017、58（12）、2324-2333）。

【0020】

要約すると、DGK ζ 活性の阻害は、腫瘍を直接標的とすること、ならびにウイルス感染、リンパ増殖性障害、喘息、眼疾患、および2型糖尿病／インスリン抵抗性に対処することにおいて治療可能性を有する。

20

【0021】

先行技術

WO2020／006016およびWO2020／006018は、ウイルス感染症および癌などの増殖性障害の治療のための、DGK α および／またはDGK ζ の活性を阻害するT細胞活性化剤としてのナフチリジノン化合物を記載している。WO2021／041588は、ウイルス感染および増殖性障害、例えば癌の治療のための、DGK α および／またはDGK ζ の活性を阻害するT細胞活性化剤としてのピリドピリミジノニル化合物を記載している。

30

【0022】

チアゾールコアのC-2に結合した置換アミノ基を特徴とする2，4，5-三置換トリアゾール誘導体は、様々な技術的文脈で公開された特許出願に開示されているが、DGK阻害の文脈では開示されていない。

【0023】

WO2014／181287は、インターロイキン17および腫瘍壊死因子 α の阻害剤としてのヘテロシクリル化合物を開示している。

【0024】

WO2014／173904は、抗菌活性を有する化合物を開示している。

40

【0025】

WO2009／149054は、デング熱感染の治療または予防のための小分子阻害剤を開示している。

【0026】

WO2007／130075は、ヒトステアロイル-CoAデサチュラーゼ阻害剤としてアミノチアゾール誘導体を開示している。

【0027】

WO2012／064715は、熱ショック転写因子活性化化合物およびその標的に関する組成物および方法を開示している。

【0028】

50

WO 2005/103022 は、メラノコルチン受容体モジュレーターとしての置換チアゾールおよびピリミジン誘導体を開示している。

【0029】

CN 106109467 は、ピラジナミド耐性結核の治療における、チアゾールを含む芳香族化合物の医学的用途を開示している。

【0030】

WO 2015/199206 は、TRPV4 阻害剤としての6員環から誘導される化合物を開示している。

【0031】

WO 2015/046193 は、TRPV4 阻害剤として芳香族複素環アミン誘導体を開示している。

10

【0032】

CN 103159695 は、ヒト免疫不全(HIV)ウイルス複製を抑制することができ、薬物耐性HIVウイルス株に対して有効であるチアゾール化合物を開示している。

【0033】

WO 2013/056684 は、ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ(DHODH)阻害剤としてのチアゾール誘導体を開示している。

【0034】

WO 2013/033037 は、抗プリオン化合物として、様々な化学型の化合物、とりわけチアゾール誘導体を開示している。

20

【0035】

WO 2012/075393 は、プロテアソーム分解の活性化剤として、様々な化学型の化合物、とりわけチアゾール誘導体を開示している。

【0036】

JP 2011032254 は、有害生物防除剤として、様々な化学型の化合物、とりわけチアゾール誘導体を開示している。

【0037】

WO 2009/041790 は、炎症性疾患の治療のためのスフィンゴシルホスホリルコリン(SPC)受容体の阻害剤としての2, 4, 5-三置換チアゾール誘導体を開示している。

30

【0038】

WO 2008/090382 は、プリオン病、癌、および中枢神経系の状態の治療ならびに幹細胞の調節に使用するためのチアゾールおよびオキサゾール誘導体を開示している。

【0039】

WO 2007/022415 は、神経変性疾患を治療するための置換2-アミノチアゾールを開示している。

【0040】

WO 2006/122011 は、ウイルス感染、特にC型肝炎ウイルス感染の治療におけるチアゾール化合物および使用方法を開示している。

【0041】

WO 2006/078287 は、ホスホジエステラーゼ4Bの阻害剤として、種々の5員ヘテロアレン、とりわけチアゾールの誘導体を開示している。

40

【0042】

WO 2005/102318、WO 2005/102325、WO 2005/102326、WO 2005/102346、WO 2005/102455、WO 2005/112920、WO 2005/115304、WO 2005/115385 は全て、2-アミノチアゾール誘導体を含む様々な化学型のc-Ki t阻害剤、およびその様々な使用を扱っている。

【0043】

EP 1543824 およびUS 2005/0137239 は、糖化に対抗するためのチ

50

アゾール誘導体を開示している。

【0044】

WO2004/014884は、神経ペプチドY受容体リガンドとしてのチアゾール誘導体を開示している。

【0045】

WO2019/133445は、Vanin-1の阻害剤としてアミノチアゾール誘導体を開示している。

【0046】

WO2021/043966は、NOD様受容体(NLR)ファミリー、ピリンドメイン含有タンパク質3(NLRP3)の阻害剤としての、置換された5員窒素含有ヘテロアリアル化合物を開示している。

10

【0047】

本発明の化合物に構造的に関連するが、なお構造的に異なる2,4,5-三置換トリアゾール誘導体も、いくつかの科学的刊行物に開示されている。

【0048】

D. KikeljおよびU. Urleb、Science of Synthesis (2002)、11、627-833は、チアゾールの合成に関する一般的総説である。開示された特定の化合物の大部分は、本発明の化合物と共通のチアゾールコアを有することに加えて、これらから構造的に離れている。そこに開示されているいくつかの個々の化合物、すなわち、651頁、681頁~683頁、および719頁に開示されており、{4-メチル-2-[メチル(フェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノンを含むものは、本発明の化合物に多少構造的に関連しているが、構造的には異なっている。

20

【0049】

本発明の化合物に構造的に関連するが、なお構造的に異なる2,4,5-三置換トリアゾール誘導体も、いくつかの雑誌論文に開示されている。

【0050】

本発明の化合物に多少構造的に関連するが、構造的には異なるいくつかの化合物も開示する以下に列挙する雑誌論文のいずれも、そこに開示される化合物の薬学的適用の治療を開示していない。

30

【0051】

S. Titusら、Tetrahedron Lett. 2014、55、5465-5467は、4-ヒドラジノチアゾール誘導体の4成分合成を開示している。

【0052】

T. N. Birkinshawら、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1、1988、2209-2212は、5-アシルおよび5-ニトロソ-2-(N,N-二置換アミノ)チアゾールに関する分光分析および化学研究を開示している。

【0053】

R. A. Funnellら、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1、1987、2311~2315は、異性体2-(N,N-二置換アミノ)チアゾール-5-イルケトン類の形成に関する研究を開示している。

40

【0054】

J. C. Brindleyら、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1、1987、1153~1158は、N'-置換N-アシルおよびN-イミドイルチオ尿素類の2-(N,N-二置換アミノ)チアゾール-5-イルケトン類への変換を開示している。

【0055】

G. D. Meakinsら、J. Chem. Soc. Comm. 1984、837-838は、5-ベンゾイル-4-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)チアゾールを予期せずに得る化学反応を開示している。

50

【0056】

K. Akibaら、Tetrahedron Lett. 1975、7、459-462は、4-アリール-3-アリールイミノ-5-イミノ-1, 2-4-チアジアゾリジン（Hector塩基としても知られる）およびアセチレンの1, 3-環化付加による特定の2-アリールアミノチアゾール類の合成を開示している。

【0057】

最後に、本発明の化合物に多少構造的に関連するが構造的には異なる3つの構造がデータベースChemical Abstracts Registry (CAS Registry (登録商標)) に開示されており、これらは全て参照なしであり、技術適用なしであり、CAS Registry番号1349635-19-3、1349215-57-1、および1348293-02-6を有する。

10

【0058】

しかしながら、従来技術は、以下を記載していない：

・ 本明細書に記載され定義される本発明の一般式 (I) の特定の置換アミノチアゾール化合物、すなわち、本明細書に記載および定義され、以下で「一般式 (I) の化合物」または「本発明の化合物」と称される、以下を有する2-アミノチアゾールコアを有する化合物：

・ C-5に結合した置換されていてもよいベンゾイルまたは6員のヘテロアロイル基、

・ C-4に結合した-NH₂またはメチル基、

20

・ および (i) 置換されていてもよいフェニルまたは5員もしくは6員のヘテロアリール基、および (ii) 基-S(=O)₂-NH₂、または特に、-C(=O)-NH₂で側方置換されたアルキル基（ここで、(i) および (ii) 両方は、C-2に結合した窒素原子に結合しており、前記側方置換されたアルキル基は、以下の比較試験に示されるように、DGKζの強力な抑制に必須である）

または、立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、それらの塩、またはそれらの混合物、

・ またはそれらの薬理活性。

【0059】

WO2021/028382は、式 (I) および要約による種々の化学型 ([1, 2, 4] トリアゾロ [1. 5-c] キナゾリン-5-アミン化合物類) に関して、単一の化合物名N²-(4-アミノ-5-ベンゾイル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N²-(3-メチルフェニル) アラニンアミドを、合成プロトコールを提供せずに、かつ前記化合物名に関する生物学的データなしに開示している。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0060】

【文献】国際公開第2020/006016号

【文献】国際公開第2020/006018号

【文献】国際公開第2021/041588号

40

【文献】国際公開第2014/181287号

【文献】国際公開第2014/173904号

【文献】国際公開第2009/149054号

【文献】国際公開第2007/130075号

【文献】国際公開第2012/064715号

【文献】国際公開第2005/103022号

【文献】中国特許第106109467号明細書

【文献】国際公開第2015/199206号

【文献】国際公開第2015/046193号

【文献】中国特許第103159695号明細書

50

【文献】国際公開第2013/056684号

【文献】国際公開第2013/033037号

【文献】国際公開第2012/075393号

【文献】特開2011032254号公報

【文献】国際公開第2009/041790号

【文献】国際公開第2008/090382号

【文献】国際公開第2007/022415号

【文献】国際公開第2006/122011号

【文献】国際公開第2006/078287号

【文献】国際公開第2005/102318号

【文献】国際公開第2005/102325号

【文献】国際公開第2005/102326号

【文献】国際公開第2005/102346号

【文献】国際公開第2005/102455号

【文献】国際公開第2005/112920号

【文献】国際公開第2005/115304号

【文献】国際公開第2005/115385号

【文献】欧州特許出願公開第1543824号明細書

【文献】米国特許出願公開第2005/0137239号明細書

【文献】国際公開第2004/014884号

【文献】国際公開第2019/133445号

【文献】国際公開第2021/043966号

【非特許文献】

【0061】

【文献】Science of Synthesis (2002)、11、627-833

【文献】Tetrahedron Lett. 2014、55、5465-5467

【文献】J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1、1988、2209-2212

【文献】J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1、1987、2311-2315

【文献】J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1、1987、1153-1158

【文献】J. Chem. Soc. Comm. 1984、837-838

【文献】Tetrahedron Lett. 1975、7、459-462

【文献】CAS Registry 番号1349635-19-3

【文献】CAS Registry 番号1349215-57-1

【文献】CAS Registry 番号1348293-02-6

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0062】

予防および治療特性を有する新規化合物を提供することが望ましい。

【0063】

したがって、本発明の目的は、T細胞免疫刺激性または免疫修飾様式におけるDGK ζ 調節障害における予防的および治療的使用のために使用される化合物およびこれらの化合物を含む医薬組成物を提供することである。DGK ζ 調節障害は、免疫応答の調節不全を伴う状態、特に、癌、自己免疫疾患、ウイルス感染、ならびに異常なDGK ζ シグナル伝達に関連する他の障害における免疫抑制腫瘍微小環境を含む。前記化合物は、単独の薬剤として、または他の活性成分と組み合わせて使用することができる。

【0064】

ここで、本発明の化合物が驚くべき有利な特性を有することが見出され、これが本発明

10

20

30

40

50

の基礎を構成する。

【0065】

特に、本発明の化合物は驚くべきことに、DGKとタンパク質を効果的に阻害し、これにより、T細胞媒介性免疫を増強することが見出された。したがって、本発明はヒトを含む哺乳動物、特に癌の疾患を治療するための新規な構造を提供し、したがって、例えば癌などの過剰増殖性障害の治療または予防に使用することができる。

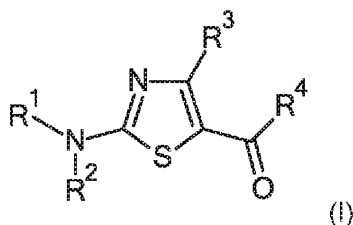
【課題を解決するための手段】

【0066】

発明の説明

第1の態様によれば、本発明は、一般式(I)：

【化1】



〔式中：

R¹は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁–C₆–アルキル、(フェニル)–(C₁–C₃–アルキル)–、C₁–C₆–ハロアルキル、C₁–C₆–アルコキシ、(フェニル)–(C₁–C₃–アルコキシ)–、C₁–C₆–ハロアルコキシ、–N(R)⁵(R⁶)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたは6員のヘテロアリール基を表し、

ここで、前記(フェニル)–(C₁–C₃–アルキル)–および(フェニル)–(C₁–C₃–アルコキシ)基中のフェニル基は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

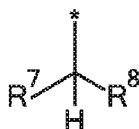
または、前記フェニルもしくは6員のヘテロアリール基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、–(CH₂)₃–、–(CH₂)₄–、–(CH₂)₂–O–、–(CH₂)₃–O–、–CH₂–O–CH₂–、–(CH₂)₂–O–CH₂–、–O–CH₂–O–、–O–CH₂–CH₂–O–、–O–CF₂–O–、–O–CH₂–CF₂–O–、および–O–CF₂–CF₂–O–から選択される2個の基を形成し、

または

R¹は、ハロゲン原子またはシアノ、C₁–C₃–アルキル、およびC₁–C₃–アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい5員のヘテロアリール基を表し；

R²は、基

【化2】



〔式中、「*」は、R²が結合している窒素原子への結合点を示す〕を表し；

R³は、メチルおよび–NH₂から選択される基を表し；

R^4 は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、 C_1-C_6 -アルキル、(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-、(5員または6員のヘテロアリール)-(C_1-C_3 -アルキル)-、(C_3-C_7 -シクロアルキル)-(C_1-C_3 -アルキル)-、($(R^9)O$)-(C_1-C_6 -アルキル)-、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、($(R^{10})(R^{11})N$)-(C_1-C_3 -アルキル)-、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-S(=O)_n-R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)-OR^{17}$ 、およびそれ自体がハロゲン原子およびメチル基から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい5員または6員のヘテロアリール基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたは6員のヘテロアリール基を表し、

10

または前記フェニル基または6員のヘテロアリール基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CF_2-O-$ 、および $-O-CF_2-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し；

R^5 および R^6 は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、(C_1-C_4 -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-から選択される基を表し、

または

R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン原子またはオキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、(C_1-C_4 -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

20

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ および $-S(=O)_2-NH_2$ から選択される基を表し；

R^9 は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、(5員または6員のヘテロアリール)-(C_1-C_3 -アルキル)-、(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_2-C_4 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_3 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、($(C_1-C_3$ -アルキル)- $C(=O)-O$)- C_2-C_3 -アルキル-、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ 、 $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ 、フェニルおよび5員または6員のヘテロアリール基から選択される基を表し、

30

ここで、前記(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)基内のフェニル基および前記フェニル基自体、および前記(5員または6員のヘテロアリール)-(C_1-C_3 -アルキル)基内の5員または6員のヘテロアリール基、ならびに前記5員または6員のヘテロアリール基自体は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_2-C_4 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_3 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、($(R^{22})(R^{23})N$)- C_2-C_3 -アルキル、(C_3-C_7 -シクロアルキル)-(C_1-C_3 -アルキル)-、(C_1-C_4 -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、(C_3-C_7 -シクロアルキル)- $C(=O)-$ 、(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-、(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)- $C(=O)-$ 、(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)- $O-C(=O)-$ 、フェニルおよび5員または6員のヘテロアリール基から選択される基を表し、

40

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキル、および前記(C_3-C_7 -シクロアルキル)-(C_1-C_3 -アルキル)-および(C_3-C_7 -シクロアルキル)- $C(=O)-$ 基内の C_3-C_7 -シクロアルキルは、フッ素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキルおよびC

50

$1-C_2$ -ハロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記フェニルおよび前記5員または6員のヘテロアリール基、ならびに前記(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-、(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)- $C(=O)$ -および(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)- $O-C(=O)$ -基内のフェニル基は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基、または二環式窒素含有5~11員のヘテロシクロアルキル基を表し、これらは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、(C_1-C_4 -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、および単環式4~7員のヘテロシクロアルキル基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_4 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、(C_1-C_4 -ハロアルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、(C_1-C_4 -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

および、前記(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル-基および前記(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-基内のフェニル基は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、(C_1-C_4 -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{14} は、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、フェニル基は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{17} は、 C_1-C_4 -アルキル基を表し；

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル基を表し；

R^{20} は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式の C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式の4~7員のヘテロシクロアルキル、二環式の5~11員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および5~10員のヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアルから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_6 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式の C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式の 4~7 員のヘテロシクロアルキル、二環式の 5~11 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および 5~10 員のヘテロアリアルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されているとしてもよく、前記フェニルおよび 5~10 員のヘテロアリアル置換基自体は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されているとしてもよく、

10

および、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式の C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式の 4~7 員のヘテロシクロアルキルおよび二環式の 5~11 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 $(C_1-C_4\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されているとしてもよく、

および、前記フェニル、ナフチルおよび 5~10 員のヘテロアリアル基は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されているとしてもよく、

20

R^{21} は、水素原子または C_1-C_4 -アルキル基を表し、

または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合しているとしてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 $(\text{フェニル})-(C_1-C_3\text{-アルキル})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_3 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されているとしてもよい単環式窒素含有 4~7 員のヘテロシクロアルキル基を表し；

30

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル基を表し、および

n は、整数 0、1、または 2 を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【発明を実施するための形態】

【0067】

定義

40

用語「置換されている」は、指定された原子または基上の 1 個以上の水素原子が指定された基からの選択物で置き換えられることを意味するが、ただし、現存の状況下での指定された原子の通常の原子価を超えない。置換基および／または変数の組み合わせは許容される。

【0068】

用語「置換されているともよい」は、置換基の数がゼロに等しいかまたはゼロと異なることができることを意味する。特に明記しない限り、置換されているともよい基は、任意の利用可能な炭素または窒素原子上の水素原子を非水素置換基で置き換えることによって適応され得る限り多くの任意の置換基で置換されることが可能である。一般に、存在する場合、任意の置換基の数は、1、2、3 または 4、特に 1、2 または 3 であることが可能であ

50

る。

【0069】

本発明による化合物中の基が置換されている場合、前記基は別段の指定がない限り、置換基で一置換または多置換されていることが可能である。本発明の範囲内において、繰り返し生じる全ての基の意味は、互いに独立している。本発明に係る化合物の中の基は、1個、2個または3個の同一または異なる置換基、特に1個の置換基で置換することが可能である。

【0070】

本明細書で使用される場合、オキソ置換基は、二重結合を介して炭素原子または硫黄原子に結合している酸素原子を表す。

【0071】

複合置換基が2つ以上の部分、例えば(C₁-C₂-アルコキシ)-(C₁-C₆-アルキル)-から構成される場合、所与の部分の前記複合置換基の任意の好適な位置に結合させることが可能であり、例えば、C₁-C₂-アルコキシ部分を前記(C₁-C₂-アルコキシ)-(C₁-C₆-アルキル)基のC₁-C₆-アルキル部分の任意の好適な炭素原子に結合させることが可能である。そのような複合置換基の最初または最後のハイフンは、分子の残りへの前記複合置換基の結合点を示す。例えば、炭素原子および任意に1個以上のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄原子を含む環が置換基で置換されている場合、前記置換基は、前記環の任意の適切な位置で結合され、適切な炭素原子および／または適切なヘテロ原子に結合されていることが可能である。

【0072】

用語「含む (comprising)」は、本明細書において使用される場合、「からなる (consisting of)」を含む。

【0073】

本文中で、任意の項目が「本明細書で言及される」と言及される場合、それは、本文中の任意の場所で言及され得ることを意味する。

【0074】

本文中で言及した用語は、以下の意味を有する：

用語「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、特にフッ素、塩素または臭素原子を意味する。

【0075】

用語「C₁-C₆-アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の、飽和の、一価の炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、neo-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチルまたは1,3-ジメチルブチル基、またはそれらの異性体を意味する。特に、前記基は、1、2、3または4個の炭素原子（「C₁-C₄-アルキル」）、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチルイソブチル、またはtert-ブチル基、より具体的には1、2または3個の炭素原子（「C₁-C₃-アルキル」）、例えばメチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピル基、より具体的には1または2個の炭素原子（「C₁-C₂-アルキル」）、例えばメチルまたはエチル基を有する。

【0076】

用語「C₁-C₄-ヒドロキシアルキル」は、直鎖状または分枝鎖状の、飽和の、一価の炭化水素基を意味し、ここで、用語「C₁-C₄-アルキル」は上記で定義され、1個または2個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられており、例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、3-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、1-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル基、またはそれらの異性体である。

【0077】

用語「 C_1-C_6 -ハロアルキル」は、直鎖状または分枝鎖状の、飽和の、一価の炭化水素基を意味し、ここで、用語「 C_1-C_6 -アルキル」は上で定義されたとおりであり、1個以上の水素原子が、ハロゲン原子で、同一にまたは異なって、置き換えられている。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記 C_1-C_6 -ハロアルキル基は例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、または1,3-ジフルオロプロパン-2-イルである。

10

【0078】

用語「 C_1-C_6 -アルコキシ」は、式 $(C_1-C_6-アルキル)-O-$ の直鎖状または分枝鎖状の、飽和の、一価の基を意味し、ここで、用語「 C_1-C_6 -アルキル」は上記で定義されたとおりであり、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシもしくは n -ヘキシルオキシ基、またはそれらの異性体である。

20

【0079】

用語「 C_1-C_6 -ハロアルコキシ」は、1個以上の水素原子が、ハロゲン原子で、同一にまたは異なって、置き換えられている、上記で定義された直鎖状または分枝鎖状の、飽和の、一価の C_1-C_6 -アルコキシ基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記 C_1-C_6 -ハロアルコキシ基は例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシまたはペンタフルオロエトキシである。

【0080】

用語「 C_3-C_4 -アルケニル」は、1または2個の二重結合を含み、3または4個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝鎖状の、一価の、炭化水素基を意味する。前記アルケニル基は例えば、プロプ-2-エン-1-イル（または「アリル」）、プロプ-1-エン-1-イル、ブト-3-エニル、ブト-2-エニルまたはブト-1-エニル基である。

30

【0081】

用語「 C_3-C_4 -アルキニル」は、1個の三重結合を含有し、3または4個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状の、一価の炭化水素基を意味する。前記 C_3-C_4 -アルキニル基は例えば、プロプ-1-インイル、プロプ-2-インイル（または「プロパルギル」）、ブト-1-インイル、ブト-2-インイルまたはブト-3-インイル基である。

【0082】

用語「 C_3-C_7 -シクロアルキル」は、飽和の、一価の、3、4、5、6または7個の炭素環原子を含む単環式炭化水素環（「 C_3-C_7 -シクロアルキル」）を意味する。前記 C_3-C_7 -シクロアルキル基は例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。

40

【0083】

用語「二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル」は、以下に定義されるようなスピロシクロアルキル、縮合 C_6-C_{10} -シクロアルキルまたは架橋 C_7-C_{10} -シクロアルキル基を意味する：

用語「スピロシクロアルキル」は、2つの環が1つの共有環炭素原子を共有する二環式の、飽和の、一価の C_5-C_{11} 炭化水素基を意味し、前記二環式炭化水素基は、5、6

50

、7、8、9、10または11個の炭素原子を含有し、前記スピロシクロアルキル基は、スピロ炭素原子を除く炭素原子のいずれか1つを介して分子の残りに結合することができる。前記スピロシクロアルキル基は例えば、スピロ〔2.6〕ノニル、スピロ〔3.3〕ヘプチル、スピロ〔3.4〕オクチル、スピロ〔3.5〕ノニル、スピロ〔3.6〕デシル、スピロ〔4.4〕ノニル、スピロ〔4.5〕デシル、スピロ〔4.6〕ウンデシルまたはスピロ〔5.5〕ウンデシルである。

用語「縮合 C_6-C_{10} -シクロアルキル」は、二環式の、飽和の、一価の炭化水素基を意味し、2個の環は2個の隣接する環原子を共有し、例えば、ビスクロ〔4.2.0〕オクチル、オクタヒドロペンタレニルまたはデカリニルである。

用語「架橋 C_7-C_{10} -シクロアルキル」は、2個の環が隣接しない2個の共有環原子を共有する、二環式の、飽和の、一価の炭化水素基を意味し、例えば、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプチル（ノルボルニルとしても知られる）である。

【0084】

用語「二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル」は、以下に定義されるようなスピロシクロアルキル、縮合 C_5-C_{10} -シクロアルキルまたは架橋 C_5-C_{10} -シクロアルキル基を意味する：

用語「スピロシクロアルキル」は、2つの環が1つの共有環炭素原子を共有する二環式の、飽和の、一価の C_5-C_{11} 炭化水素基を意味し、前記二環式炭化水素基は、5、6、7、8、9、10または11個の炭素原子を含有し、前記スピロシクロアルキル基は、スピロ炭素原子を除く炭素原子のいずれか1つを介して分子の残りに結合することができる。前記スピロシクロアルキル基は例えば、スピロ〔2.6〕ノニル、スピロ〔3.3〕ヘプチル、スピロ〔3.4〕オクチル、スピロ〔3.5〕ノニル、スピロ〔3.6〕デシル、スピロ〔4.4〕ノニル、スピロ〔4.5〕デシル、スピロ〔4.6〕ウンデシルまたはスピロ〔5.5〕ウンデシルである。

用語「縮合 C_5-C_{10} -シクロアルキル」は、二環式の、飽和の、一価の炭化水素基を意味し、ここで、2個の環は2個の隣接する環原子を共有し、例えば、ビスクロ〔4.2.0〕オクチル、オクタヒドロペンタレニルまたはデカリニルである。

用語「架橋 C_5-C_{10} -シクロアルキル」は、2個の環が隣接しない2個の共有環原子を共有する、二環式の、飽和の、一価の炭化水素基を意味し、例えば、ビスクロ〔1.1.1〕ペンチルまたはビスクロ〔2.2.1〕ヘプチル（ノルボルニルとしても知られる）である。

【0085】

用語「単環式4～7員のヘテロシクロアルキル」は、全体で4、5、6または7個の環原子を有する単環式の、飽和の、複素環を意味し、これは、N、OおよびSの系列からの1個または2個の同一または異なる環ヘテロ原子を含有する。

【0086】

前記単環式ヘテロシクロアルキル基は、これに限定されるものではないが、例えば、アゼチジニル、オキセタニルもしくはチエタニルなどの4員環；または例えば、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサニル、チオラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、1,1-ジオキシドチオラニル、1,2-オキサゾリジニル、1,3-オキサゾリジニルもしくは1,3-チアゾリジニルなどの5員環；または例えば、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニルまたは1,2-オキサジナニルなどの6員環、または例えば、アゼパニル、1,4-ジアゼパニルもしくは1,4-オキサゼパニルなどの7員環であり得る。

【0087】

用語「単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基」は、合計で4、5、6または7個の環原子を有する単環式の、飽和複素環を意味し、これは、1個の環窒素原子と、任意に、N、OおよびSの系列からの1個のさらなる環ヘテロ原子を含有する。

【0088】

10

20

30

40

50

前記単環式窒素含有 4～7 員のヘテロシクロアルキル基は、これに限定されるものではないが、例えばアゼチジニルなどの 4 員環；または例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、1, 2-オキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジニルもしくは 1, 3-チアゾリジニルなどの 5 員環；または例えばピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルもしくは 1, 2-オキサジニルなどの 6 員環、または例えばアゼパニル、1, 4-ジアゼパニルもしくは 1, 4-オキサゼパニルなどの 7 員環であり得る。

【0089】

用語「ベンゾ縮合していてもよい単環式窒素含有 4～7 員のヘテロシクロアルキル基」は、合計で 4、5、6 または 7 個の環原子を有する単環式の、飽和複素環を意味し、これは 1 個の環窒素原子と、任意に、N、O および S の系列からの 1 個のさらなる環ヘテロ原子とを含み、2 個の隣接する環炭素原子がそれと縮合していてもよいベンゼン環と共有されていてもよく、そのような基は、ピロリジニル、ピペリジニルなどの前述の単環式窒素含有 4～7 員のヘテロシクロアルキル基の 1 つであり、またはベンゾ縮合基、例えば、3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルまたは 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルである。

【0090】

用語「二環式 6～11 員のヘテロシクロアルキル」は、以下に定義されるような 6～11 員のヘテロスピロシクロアルキル、6～10 員の縮合ヘテロシクロアルキルまたは 7～10 員の架橋ヘテロシクロアルキル基を意味する：

用語「6～11 員のヘテロスピロシクロアルキル」は、合計で 6、7、8、9、10 または 11 個の環原子を有する二環式の、飽和の、複素環を意味し、ここで、2 個の環は 1 個の共通の環炭素原子を共有し、「ヘテロスピロシクロアルキル」は、系列：N、O、S からの 1 個または 2 個の同一または異なる環ヘテロ原子を含有し；前記ヘテロスピロシクロアルキル基は、スピロ炭素原子を除く炭素原子のいずれか 1 つ、または存在する場合には窒素原子を介して分子の残りに結合することが可能である。

前記ヘテロスピロシクロアルキル基は例えば、アザスピロ [2. 3] ヘキシル、アザスピロ [3. 3] ヘプチル、オキサアザスピロ [3. 3] ヘプチル、チアアザスピロ [3. 3] ヘプチル、オキサスピロ [3. 3] ヘプチル、オキサアザスピロ [5. 3] ノニル、オキサアザスピロ [4. 3] オクチル、アザスピロ [4. 5] デシル、オキサアザスピロ [5. 5] ウンデシル、ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、チアアザスピロ [3. 3] ヘプチル、チアアザスピロ [4. 3] オクチル、アザスピロ [5. 5] ウンデシルであり、またはスピロ [3. 4] -、スピロ [4. 4] -、スピロ [2. 4] -、スピロ [2. 5] -、スピロ [2. 6] -、スピロ [3. 5] -、スピロ [3. 6] -、スピロ [4. 5] -およびスピロ [4. 6] -などのさらなる同種の骨格の 1 つである。

用語「6～10 員の縮合ヘテロシクロアルキル」は、合計で 6、7、8、9 または 10 個の環原子を有する二環式の、飽和複素環を意味し、ここで、2 つの環は 2 個の隣接する環原子を共有し、「縮合ヘテロシクロアルキル」は、系列：N、O、S からの 1 個または 2 個の同一または異なる環ヘテロ原子を含有し；前記縮合ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子のいずれか 1 つまたは存在する場合には窒素原子を介して分子の残りに結合することが可能である。

前記縮合ヘテロシクロアルキル基は例えば、アザビシクロ [3. 3. 0] オクチル、アザビシクロ [4. 3. 0] ノニル、ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノニル、オキサアザビシクロ [4. 3. 0] ノニル、チアアザビシクロ [4. 3. 0] ノニルまたはアザビシクロ [4. 4. 0] デシルである。

用語「7～10 員の架橋ヘテロシクロアルキル」は、合計で 7、8、9 または 10 個の環原子を有する二環式の、飽和ヘテロ環を意味し、ここで、2 つの環は隣接していない 2 個の共通の環原子を共有し、「架橋ヘテロシクロアルキル」は、系列：N、O、S からの 1 個または 2 個の同一または異なる環ヘテロ原子を含有し；前記架橋ヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キル基は、スピロ炭素原子を除いて、炭素原子のいずれか1つ、または、存在する場合には、窒素原子を介して分子の残りに結合することが可能である。

前記架橋ヘテロシクロアルキル基は例えば、アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、オキサザビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、チアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、アザビシクロ〔2.2.2〕オクチル、ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクチル、オキサザビシクロ〔2.2.2〕オクチル、チアザビシクロ〔2.2.2〕オクチル、アザビシクロ〔3.2.1〕オクチル、ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクチル、オキサザビシクロ〔3.2.1〕オクチル、チアザビシクロ〔3.2.1〕オクチル、アザビシクロ〔3.3.1〕ノニル、ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノニル、オキサザビシクロ〔3.3.1〕ノニル、チアザビシクロ〔3.3.1〕ノニル、アザビシクロ〔4.2.1〕ノニル、ジアザビシクロ〔4.2.1〕ノニル、オキサザビシクロ〔4.2.1〕ノニル、チアザビシクロ〔4.2.1〕ノニル、アザビシクロ〔3.3.2〕デシル、ジアザビシクロ〔3.3.2〕デシル、オキサザビシクロ〔3.3.2〕デシル、チアザビシクロ〔3.3.2〕デシルまたはアザビシクロ〔4.2.2〕デシルである。

〔0091〕

用語「二環式窒素含有6～11員のヘテロシクロアルキル」は、上で定義されるような6～11員のヘテロスピロシクロアルキル、6～10員の縮合ヘテロシクロアルキルまたは7～10員の架橋ヘテロシクロアルキル基を意味するが、1個の環窒素原子と、任意に、N、OおよびS系列からの1個または2個のさらなる環ヘテロ原子とを含有し；前記二環式窒素含有6～11員のヘテロシクロアルキル基は、窒素原子またはスピロ炭素原子を除いた炭素原子のいずれか1個を介して分子の残りの部分に結合することが可能である。

〔0092〕

用語「二環式5～11員のヘテロシクロアルキル」は、以下に定義されるような5～11員のヘテロスピロシクロアルキル、5～11員の縮合ヘテロシクロアルキルまたは5～11員の架橋ヘテロシクロアルキル基を意味する：

用語「5～11員のヘテロスピロシクロアルキル」は、合計で5、6、7、8、9、10または11個の環原子を有する二環式の、飽和複素環を意味し、ここで、2つの環は1つの共通の環炭素原子を共有し、「ヘテロスピロシクロアルキル」は、系列：N、O、Sからの1個または2個の同一または異なる環ヘテロ原子を含有し；前記ヘテロスピロシクロアルキル基は、スピロ炭素原子を除いた炭素原子のいずれか1つまたは存在する場合には窒素原子を介して分子の残りに結合することができる。

前記ヘテロスピロシクロアルキル基は例えば、アザスピロ〔2.2〕ペンチル、アザスピロ〔2.3〕ヘキシル、アザスピロ〔3.3〕ヘプチル、オキサアザスピロ〔3.3〕ヘプチル、チアアザスピロ〔3.3〕ヘプチル、オキサスピロ〔3.3〕ヘプチル、オキサアザスピロ〔5.3〕ノニル、オキサアザスピロ〔4.3〕オクチル、アザスピロ〔4.5〕デシル、オキサアザスピロ〔5.5〕ウンデシル、ジアザスピロ〔3.3〕ヘプチル、チアアザスピロ〔3.3〕ヘプチル、チアアザスピロ〔4.3〕オクチル、アザスピロ〔5.5〕ウンデシルであり、またはスピロ〔3.4〕－、スピロ〔4.4〕－、スピロ〔2.4〕－、スピロ〔2.5〕－、スピロ〔2.6〕－、スピロ〔3.5〕－、スピロ〔3.6〕－、スピロ〔4.5〕－およびスピロ〔4.6〕－などのさらなる同種の骨格の1つである。

用語「5～11員の縮合ヘテロシクロアルキル」は、合計で5、6、7、8、9または10個の環原子を有する二環式の、飽和複素環を意味し、ここで、2つの環は2個の隣接する環原子を共有し、「縮合ヘテロシクロアルキル」は、系列：N、O、Sからの1個または2個の同一または異なる環ヘテロ原子を含み；前記縮合ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子のいずれか1つまたは、存在する場合には、窒素原子を介して分子の残りに結合することが可能である。

前記縮合ヘテロシクロアルキル基は例えば、アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキシル、アザビシクロ〔3.3.0〕オクチル、アザビシクロ〔4.3.0〕ノニル、ジアザビシ

クロ [4.3.0] ノニル、オキサザビシクロ [4.3.0] ノニル、チアザビシクロ [4.3.0] ノニルまたはアザビシクロ [4.4.0] デシルである。

用語「5～11員の架橋ヘテロシクロアルキル」は、合計で5、6、7、8、9または10個の環原子を有する二環式の、飽和複素環を意味し、ここで、2つの環は隣接していない2個の共通の環原子を共有し、「架橋ヘテロシクロアルキル」は、系列：N、O、Sからの1個または2個の同一または異なる環ヘテロ原子を含有し；前記架橋ヘテロシクロアルキル基は、スピロ炭素原子を除いた、炭素原子のいずれか1つ、または、存在する場合には、窒素原子を介して分子の残りに結合することが可能である。

前記架橋ヘテロシクロアルキル基は例えば、アザビシクロ [2.2.1] ヘプチル、オキサザビシクロ [2.2.1] ヘプチル、チアザビシクロ [2.2.1] ヘプチル、ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプチル、アザビシクロ [2.2.2] オクチル、ジアザビシクロ [2.2.2] オクチル、オキサザビシクロ [2.2.2] オクチル、チアザビシクロ [2.2.2] オクチル、アザビシクロ [3.2.1] オクチル、ジアザビシクロ [3.2.1] オクチル、オキサザビシクロ [3.2.1] オクチル、チアザビシクロ [3.2.1] オクチル、アザビシクロ [3.3.1] ノニル、ジアザビシクロ [3.3.1] ノニル、オキサザビシクロ [3.3.1] ノニル、チアザビシクロ [3.3.1] ノニル、アザビシクロ [4.2.1] ノニル、ジアザビシクロ [4.2.1] ノニル、オキサザビシクロ [4.2.1] ノニル、チアザビシクロ [4.2.1] ノニル、アザビシクロ [3.3.2] デシル、ジアザビシクロ [3.3.2] デシル、オキサザビシクロ [3.3.2] デシル、チアザビシクロ [3.3.2] デシルまたはアザビシクロ [4.2.2] デシルである。

【0093】

用語「二環式窒素含有5～11員のヘテロシクロアルキル」は、上で定義されるような5～11員のヘテロスピロシクロアルキル、5～11員の縮合ヘテロシクロアルキルまたは5～11員の架橋ヘテロシクロアルキル基を意味するが、1個の環窒素原子と、任意に、N、OおよびS系列からの1個または2個のさらなる環ヘテロ原子とを含有し；前記二環式窒素含有5～11員のヘテロシクロアルキル基は、窒素原子または、スピロ炭素原子を除いた、炭素原子のいずれか1個を介して分子の残りに結合することが可能である。

【0094】

用語「ヘテロアリール」は、5、6、8、9または10個の環原子を有する一価の、単環式または二環式芳香族環（「5～10員のヘテロアリール」基）を意味し、これは少なくとも1個の環ヘテロ原子と、任意に、系列：N、Oおよび／またはSからの1、2または3個のさらなる環ヘテロ原子を含有し、環炭素原子、または価数が例えばピロール-1-イルにおけるように可能な場合、窒素原子を介して結合している。

【0095】

前記ヘテロアリール基は例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルもしくはテトラゾリルなどの5員のヘテロアリール基；または例えば、ピリジニル（本明細書ではピリジルとも呼ばれる）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはトリアジニルなどの6員のヘテロアリール基；または例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、チアゾロピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニルまたはプリニルなどの9員のヘテロアリール基；または例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キノキサリニルまたはプテリジニルなどの10員のヘテロアリール基であり得る。

【0096】

一般に、別段の言及がない限り、ヘテロアリールまたはヘテロアリーレン基はそのすべての可能な異性体形態、例えば、互変異性体および分子の残りの部分への結合点に関する位置異性体を含む。したがって、いくつかの例示的で非限定的な例では、用語ピリジニル

は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルを含み；または用語チエンルは、チエン-2-イルおよびチエン-3-イルを含む。

【0097】

用語「C₁-C₆」は、本明細書で使用されているように、例えば、「C₁-C₆-アルキル」、「C₁-C₆-ハロアルキル」、「C₁-C₆-ヒドロキシアルキル」、「C₁-C₆-アルコキシ」または「C₁-C₆-ハロアルコキシ」の定義の文脈において、1~6個、すなわち、1、2、3、4、5または6個の有限個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【0098】

さらに、本明細書で使用されているように、用語「C₃-C₇」は、本明細書で使用されているように、例えば、「C₃-C₇-シクロアルキル」という定義の文脈において、3~7個の炭素原子、すなわち、3、4、5、6または7個の有限個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

10

【0099】

値の範囲が与えられる場合、前記範囲は、前記範囲内の各値およびサブ範囲を包含する。

【0100】

例えば：

「C₁-C₆」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、およびC₅-C₆を包含し；

20

「C₂-C₆」は、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、およびC₅-C₆を包含し；

「C₃-C₆」は、C₃、C₄、C₅、C₆、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、およびC₅-C₆を包含する。

【0101】

本明細書で使用されるように、用語「脱離基」は、化学反応において、結合電子を伴う安定な種として置換される原子または原子の基を意味する。特に、そのような脱離基は；ハロゲン原子、特にフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子、これらはハロゲン化物として置換され、特にフッ化物、塩化物、臭化物またはヨウ化物として置換され；（メチルスルホニル）オキシ、〔（トリフルオロメチル）スルホニル〕オキシ、〔（ノナフルオロブチル）スルホニル〕オキシ、（フェニルスルホニル）オキシ、〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕オキシ、〔（4-ブROMOFENIL）スルホニル〕オキシ、〔（4-ニトロフェニル）スルホニル〕オキシ、〔（2-ニトロフェニル）スルホニル〕オキシ、〔（4-イソプロピルフェニル）スルホニル〕オキシ、〔（2，4，6-トリイソプロピルフェニル）スルホニル〕オキシ、〔（2，4，6-トリメチルフェニル）スルホニル〕オキシ、〔（4-tert-ブチルフェニル）スルホニル〕オキシおよび〔（4-メトキシフェニル）スルホニル〕オキシを含む群から選択される。

30

【0102】

本明細書で使用されるように、用語「双極性非プロトン性溶媒」は、アセトン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ジメチルスルホキシド、ジエチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジエチルホルムアミド、N，N-ジエチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン、1-エチル-2-ピロリジノン、1-メチル-2-ピペリジノンおよび1-エチル-2-ピペリジノン、またはそれらの混合物を意味する。特に、前記双極性非プロトン性溶媒は、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドまたは1-メチル-2-ピロリジノンである。

40

【0103】

本明細書で使用されるように、用語「室温」は、15℃~25℃の範囲の温度を意味する。

50

【0104】

一般式（I）の化合物は同位体変異体として存在することが可能である。したがって、本発明は、一般式（I）の化合物の1つ以上の同位体変異体、特に一般式（I）の重水素含有化合物を含む。

【0105】

化合物または試薬の「同位体変異体」という用語は、そのような化合物を構成する1つ以上の同位体の不自然な割合を示す化合物として定義される。

用語「一般式（I）の化合物の同位体変異体」は、そのような化合物を構成する1つ以上の同位体の不自然な割合を示す一般式（I）の化合物として定義される。

【0106】

「不自然な割合」という表現は、その天然存在量よりも高いそのような同位体の割合を意味する。この文脈で適用される同位体の天然存在量は、「Isotopic Compositions of Elements 1997」、Pure Appl. Chem. 70 (1)、217-235、1998を参照されたい。

【0107】

このような同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の安定同位体および放射性同位体、例えば、それぞれ、 ^2H （重水素）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I および ^{131}I が挙げられる。

【0108】

本明細書で特定される障害の治療および／または予防に関して、一般式（I）の化合物の同位体変異体は、好ましくは重水素を含有する（「一般式（I）の重水素含有化合物」）。 ^3H または ^{14}C などの1つ以上の放射性同位体が組み込まれている、一般式（I）の化合物の同位体変異体は例えば、薬物および／または基質の組織分布研究に役立つ。これらの同位体は、それらの組み込みおよび検出可能性の容易さのために特に好ましい。 ^{18}F または ^{11}C のようなポジトロン放出同位体は、一般式（I）の化合物に組み込むことができる。一般式（I）の化合物のこれらの同位体変異体は、インビボイメージング用途に有用である。一般式（I）の重水素含有および ^{13}C 含有化合物は、非臨床試験または臨床試験において、質量分析に使用することができる。

【0109】

一般式（I）の化合物の同位体変異体は一般に、当業者に公知の方法、例えば、本明細書のスキームおよび／または実施例に記載されている方法によって、試薬を前記試薬の同位体変異体、好ましくは重水素含有試薬に置き換えることにより、調製することができる。所望の重水素化部位に応じて、場合によっては、 D_2O からの重水素を、化合物中に直接的に、またはそのような化合物を合成するのに役立つ試薬中に組み込むことができる。重水素ガスはまた、重水素を分子に組み込むための有用な試薬である。オレフィン結合およびアセチレン結合の接触重水素化は、重水素の取り込みのための迅速な経路である。重水素ガスの存在下で金属触媒（すなわち、Pd、Pt、およびRh）を使用して、炭化水素を含有する官能基において重水素を水素と直接交換することができる。種々の重水素化試薬および合成ビルディングブロックは例えば、C/D/N Isotopes、Quebec、Canada；Cambridge Isotope Laboratories Inc. Andover、MA、USA；およびCombiPhos Catalysts、Inc. Princeton、NJ、USAなどの会社から市販されている。

【0110】

用語「一般式（I）の重水素含有化合物」は、一般式（I）の化合物として定義され、ここで、1個以上の水素原子が1個以上の重水素原子によって置き換えられ、一般式（I）の化合物の各重水素化位置における重水素の存在量が重水素の天然の存在量（約0.015%）よりも高い。特に、一般式（I）の重水素含有化合物において、一般式（I）の化合物の各重水素化位置における重水素の存在量は、前記位置において、10%、20%

、30%、40%、50%、60%、70%または80%を超え、好ましくは90%、95%、96%または97%を超え、さらに好ましくは98%または99%を超える。各重水素化位置における重水素の存在量は、他の重水素化位置における重水素の存在量とは無関係であることが理解される。

【0111】

一般式(I)の化合物への1個以上の重水素原子の選択的取り込みは、物理化学的特性(例えば、酸性度[C. L. Perrinら、J. Am. Chem. Soc. 2007、129、4490]、塩基性度[C. L. Perrinら、J. Am. Chem. Soc. 2005、127、9641]、親油性[B. Testaら、Int. J. Pharm. 1984、19(3)、271]など)および／または分子の代謝プロファイルを変化させ得、そして代謝産物に対する親化合物の比または形成された代謝産物の量の変化をもたらし得る。そのような変化は、特定の治療上の利点をもたらし得、したがって、いくつかの状況において好ましい場合がある。代謝物の比率が変化する代謝および代謝スイッチングの速度の低下が報告されている(A. E. Mutlibら、Toxicol. Appl. Pharmacol. 2000、169、102)。親薬物および代謝産物への曝露におけるこれらの変化は、一般式(I)の重水素含有化合物の薬力学、耐容性および有効性に関して重要な結果を有し得る。いくつかの場合において、重水素置換は望ましくないまたは毒性の代謝産物の形成を低減または排除し、所望の代謝産物の形成を増強する(例えば、Nevirapine: A. M. Sharmaら、Chem. Res. Toxicol. 2013、26、410; Efavirenz: A. E. Mutlibら、Toxicol. Appl. Pharmacol. 2000、169、102)。他の場合には、重水素化の主な効果は、全身クリアランスの速度を低下させることである。その結果、化合物の生物学的半減期が増加する。潜在的な臨床的有益性には、ピークレベルの低下およびトラフレベルの上昇を伴って、同様の全身曝露を維持する能力が含まれる。これは、特定の化合物の薬物動態学的／薬力学的関係に依存して、より低い副作用および増強された効力をもたらし得る。ML-337(C. J. Wenthurら、J. Med. Chem. 2013、56、5208)およびオダナカチブ(K. Kassahunら、WO2012/112363)は、この重水素効果の例である。全身クリアランス速度を変化させることなく、代謝速度の低下が薬物の曝露の増加をもたらす、さらに他の症例が報告されている(例えば、Rofecoxib: F. Schneiderら、Arzneim. Forsch. / Drug. Res. 2006、56、295; Telaprevir: F. Maltaisら、J. Med. Chem. 2009、52、7993)。この効果を示す重水素化薬物は、投薬必要量を減少させることができ(例えば、所望の効果を達成するために、より少ない投薬回数またはより少ない投薬量)、および／またはより低い代謝物負荷を生じさせることができる。

【0112】

一般式(I)の化合物は、代謝のための複数の潜在的な攻撃部位を有し得る。物理化学的特性および代謝プロファイルに対する上記の効果を最適化するために、1以上の重水素-水素交換の特定のパターンを有する一般式(I)の重水素含有化合物を選択することができる。特に、一般式(I)の重水素含有化合物の重水素原子は、炭素原子に結合しており、および／または一般式(I)の化合物のそれらの位置に位置しており、それらは、例えばチトクロムP₄₅₀のような代謝酵素の攻撃部位である。

【0113】

別の実施形態では、本発明は、1、2、3または4個の重水素原子、特に1、2または3個の重水素原子を有する一般式(I)の重水素含有化合物に関する。

【0114】

化合物、塩、多形体、水和物、溶媒和物などという用語の複数形が本明細書で使用される場合、これは、単一の化合物、塩、多形体、異性体、水和物、溶媒和物なども意味すると解釈される。

【0115】

「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な純度までの単離、および有効な治療剤への製剤化に耐えるのに十分に堅牢な化合物を意味する。

【0116】

本発明の化合物は、所望の様々な置換基の位置および性質に応じて、1つ以上の不斉中心を含有していてもよい。1個以上の不斉炭素原子が(R)または(S)配置で存在し、単一の不斉中心の場合にはラセミ混合物を、複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物をもたらすことが可能である。特定の例において、所与の結合、例えば、特定の化合物の2つの置換された芳香族環に隣接する中心結合の周りの制限された回転に起因して、不斉も存在する可能性がある。

【0117】

好ましい異性体は、より望ましい生物学的活性を生じるものである。本発明の化合物のこれらの分離された、純粋な、または部分的に精製された異性体またはラセミ混合物も、本発明の範囲内に含まれる。このような材料の精製および分離は、当技術分野で公知の標準的な技術によって達成することができる。

【0118】

光学異性体は、従来の方**法に従ってラセミ混合物を分割することによって、例えば、光学活性な酸もしくは塩基を用いたジアステレオ異性体塩の形成または共有ジアステレオマーの形成によって得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸である。ジアステレオ異性体の混合物は当技術分野で公知の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶によって、それらの物理的および／または化学的差異に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。次いで、光学活性塩基または酸を、分離されたジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の分離のための異なる方法は、慣用の誘導体化を伴うかまたは伴わないキラルクロマトグラフィー（例えば、キラル相を用いるHPLCカラム）の使用を含み、エナンチオマーの分離を最大にするために最適に選択される。キラル相を使用する好適なHPLCカラムは市販されており、例えば、ダイセル（Daicel）によって製造されているもの、例えば、Chiracel ODおよびChiracel OJ、とりわけ、これらは全て、日常的に選択可能である。誘導体化を伴うかまたは伴わない酵素的分離も有用である。本発明の光学活性化合物は同様に、光学活性出発物質を利用するキラル合成によって得ることができる。**

【0119】

異なるタイプの異性体を互いに区別するために、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)を参照する。

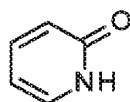
【0120】

本発明は、本発明の化合物のすべての可能な立体異性体を、単一の立体異性体として、または前記立体異性体の任意の混合物、例えば、任意の比の(R)－または(S)－異性体として含む。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば単一のエナンチオマー異性体または単一のジアステレオマーの単離は、クロマトグラフィー、特に例えばキラルクロマトグラフィーなどの任意の適切な技術水準の方法によって達成される。

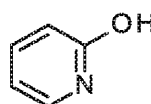
【0121】

さらに、本発明の化合物のいくつかは、互変異性体として存在することが可能である。例えば、本発明の化合物はピリドン部分を含むことができ、ピリドンとして、またはヒドロキシピリジンとして、または任意の量の2つの互変異性体の混合物として、すなわち：

【化3】



ピリドン



ヒドロキシピリジン

10

20

30

40

50

【0122】

本発明は、本発明の化合物のすべての可能な互変異性体を、単一の互変異性体として、または前記互変異性体の任意の混合物として、任意の比率で含む。

【0123】

さらに、本発明の化合物は、N-オキシドとして存在することができ、それは本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されていると定義される。本発明は、全てのそのような可能なN-オキシドを含む。

【0124】

本発明はまた、本発明の化合物の有用な形態、例えば、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に薬学的に許容される塩、および／または共沈物を包含する。

【0125】

本発明の化合物は水和物として、または溶媒和物として存在することができ、本発明の化合物は、化合物の結晶格子の構造要素として、極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを含有する。極性溶媒、特に水の量は、化学量論的または非化学量論的比で存在することが可能である。化学量論的溶媒和物の場合、例えば、水和物、ヘミー、（半）、モノー、セスキー、ジ、トリ、テトラ、ペンタなどの溶媒和物または水和物がそれぞれ可能である。本発明は、全てのそのような水和物または溶媒和物を含む。

【0126】

さらに、本発明の化合物は遊離形態で、例えば、遊離塩基として、または遊離酸として、または双性イオンとして存在するか、または塩の形態で存在することが可能である。前記塩は、任意の塩、有機または無機付加塩、特に薬学において慣例的に使用されるか、または例えば本発明の化合物を単離または精製するために使用される任意の薬学的に許容される有機または無機付加塩であってよい。

【0127】

用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の無機または有機酸付加塩を指す。例えば、S. M. Berge, 「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci. 1977、66、1-19を参照されたい。

【0128】

本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩は例えば、鎖中または環中に窒素原子を有し、十分に塩基性である、本発明の化合物の酸付加塩であり、例えば、無機酸、または「鉱酸」、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、重硫酸、リン酸、または硝酸、例えば、有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサノ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-（4-ヒドロキシベンゾイル）-安息香酸、樟脳酸、桂皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチン酸、3-フェニルプロピオン酸、ピバリン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、イタコン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、チオシアン酸との酸付加塩である。

【0129】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の他の安定な薬学的に許容可能な塩は、アルカリ金属塩であり、例えばナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属であり、例えば、カルシウム、マグネシウムまたはストロンチウム塩であり、またはアルミニウムまたは亜鉛塩であり、アンモニアからまたは1~20個の炭素原子を有する、有機第1級、第2級または第3級アミン、例えば、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタ

10

20

30

40

50

ノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、1, 2-エチレンジアミン、N-メチルピペリジン、N-メチル-グルカミン、N, N-ジメチル-グルカミン、N-エチル-グルカミン、1, 6-ヘキサンジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール、3-アミノ-1, 2-プロパンジオール、4-アミノ-1, 2, 3-ブタントリオール、から派生するアンモニウム塩であり、または1~20個の炭素原子を有する第四級アンモニウムイオン、例えば、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ（n-プロピル）アンモニウム、テトラ（n-ブチル）アンモニウム、N-ベンジル-N, N, N-トリメチルアンモニウム、コリンまたはベンザルコニウムとの塩である。

10

【0130】

当業者は、特許請求される化合物の酸付加塩が、多くの公知の方法のいずれかを介して、化合物と適切な無機または有機酸との反応によって調製されることが可能であることをさらに認識するのであろう。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩が、種々の公知の方法を介して、本発明の化合物を適切な塩基と反応させることによって調製される。

【0131】

本発明は、本発明の化合物の全ての可能な塩を、単一の塩として、または任意の比の前記塩の任意の混合物として含む。

20

【0132】

本文において、特に「実験の部」において、本発明の中間体および実施例の合成のために、化合物が対応する塩基または酸との塩形態として言及される場合、それぞれの調製および／または精製プロセスによって得られる前記塩形態の正確な化学量論組成は、ほとんどの場合、未知である。

【0133】

別段の指定がない限り、「塩酸塩」、「トリフルオロ酢酸塩」、「ナトリウム塩」、または「 $x\text{HCl}$ 」、「 $x\text{CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $x\text{Na}^+$ 」などの塩に関する化学名または構造式への接尾辞は例えば、塩形態を意味し、その塩形態の化学量論は特定されていない。

【0134】

これは、合成中間体または実施例化合物もしくはその塩が、記載された調製および／または精製プロセスによって、（定義されている場合）未知の化学量論組成を有する、水和物などの溶媒和物として得られた場合に、同様に当てはまる。

30

【0135】

さらに、本発明は、本発明の化合物のすべての可能な結晶形態または多形を、単一の多形として、または任意の比の2つ以上の多形の混合物として含む。

【0136】

さらに、本発明は、本発明による化合物のプロドラッグも含む。用語「プロドラッグ」は、本明細書ではそれ自体は生物学的に活性または不活性であり得るが、体内でのそれらの滞留時間中に本発明による化合物に（例えば、代謝的または加水分解的に）変換される化合物を意味する。

40

【0137】

本発明はさらに、全ての可能なシクロデキストリン包接化合物、すなわち、アルファ-、ベータ-、またはガンマ-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-ベータ-シクロデキストリン、メチルベータシクロデキストリンを含む。

【0138】

第1の態様の第2の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式（I）〔式中：

R^1 は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_4 -アルキル、（フェニル）-（ C_1-C_2 -アルキル）-、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、（フェニル）-（ C_1-C_2 -アルコキシ）-、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、-N

50

(R)⁵ (R)⁶ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

ここで、前記(フェニル) - (C₁ - C₂ - アルキル) - および(フェニル) - (C₁ - C₂ - アルコキシ) - 基中のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、- (CH₂)₃ -, - (CH₂)₄ -, - (CH₂)₂ - O -, - (CH₂)₃ - O -, - CH₂ - O - CH₂ -, - O - CH₂ - O -, - O - CH₂ - CH₂ - O - および - O - CF₂ - O - から選択される二価の基を形成し、

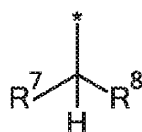
10

または

R¹ は、ハロゲン原子またはシアノ、C₁ - C₂ - アルキルおよびC₁ - C₂ - アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいピラゾリル基を表し；

R² は、基

〔化4〕



20

〔式中、「*」は、R²が結合している窒素原子への結合点を示す〕を表し；

R³ は、メチルおよび - NH₂ から選択される基を表し；

R⁴ は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、C₁ - C₄ - アルキル、(フェニル) - (C₁ - C₂ - アルキル) -, (5員のヘテロアリール) - (C₁ - C₂ - アルキル) -, (C₃ - C₇ - シクロアルキル) - (C₁ - C₂ - アルキル) -, ((R⁹) O) - (C₁ - C₄ - アルキル) -, C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル、- OR⁹、- N(R¹⁰) (R¹¹)、((R¹⁰) (R¹¹) N) - (C₁ - C₃ - アルキル) -, - C(=O) - N(R¹²) (R¹³)、S(=O)_n - R¹⁴、- C(=O) R¹⁴、- C(=O) - OR¹⁷、およびそれ自体が1または2個のメチル基で置換されていてもよい5員のヘテロアリール基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

30

または、前記フェニル基またはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、- (CH₂)₃ -, - (CH₂)₄ -, - (CH₂)₂ - O -, - (CH₂)₃ - O -, - CH₂ - O - CH₂ -, - O - CH₂ - O -, - O - CH₂ - CH₂ - O - および - O - CF₂ - O - から選択される二価の基を形成し；

R⁵ および R⁶ は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはC₁ - C₂ - アルキルおよび(C₁ - C₂ - アルキル) - C(=O) - から選択される基を表し、

40

または

R⁵ および R⁶ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはオキソ、ヒドロキシ、C₁ - C₂ - アルキルおよび(C₁ - C₂ - アルキル) - C(=O) - から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R⁷ は、水素原子またはC₁ - C₂ - アルキル基を表し；

R⁸ は、- C(=O) - NH₂ 基を表し；

R⁹ は、水素原子、またはC₁ - C₄ - アルキル、(フェニル) - (C₁ - C₂ - アルキル) -, C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₂ - C₃ - ヒドロキシアルキル、(C₁ - C₂ - ア

50

ルコキシ) - C₂-アルキル-, ((C₁-C₂-アルキル) - C (=O) - O) - C₂-アルキル-, -C (R¹⁸) (R¹⁹) - C (=O) - O R¹⁷、-C (R¹⁸) (R¹⁹) - C (=O) - N (R²⁰) (R²¹)、-C (=O) - N (R²⁰) (R²¹) およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記 (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - 基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

R¹⁰ および R¹¹ は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-ハロアルキル、C₂-C₃-ヒドロキシアルキル、(C₁-C₂-アルコキシ) - C₂-アルキル-, ((R²²) (R²³) N) - C₂-アルキル、(C₃-C₇-シクロアルキル) - (C₁-C₂-アルキル) -, (C₁-C₂-アルキル) - C (=O) -, C₃-C₇-シクロアルキル、(C₃-C₇-シクロアルキル) - C (=O) -, (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) -, (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - C (=O) - および (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - O - C (=O) - から選択される基を表し、

ここで、C₃-C₇-シクロアルキル、および前記 (C₃-C₇-シクロアルキル) - (C₁-C₂-アルキル) - および (C₃-C₇-シクロアルキル) - C (=O) - 基内の C₃-C₇-シクロアルキルは、フッ素原子またはシアノ、C₁-C₂-アルキルおよび C₁-C₂-ハロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記 (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) -, (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - C (=O) - および (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - O - C (=O) - 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R¹⁰ および R¹¹ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基、または二環式窒素含有5~10員のヘテロシクロアルキル基を表し、それらは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-ハロアルキル、(C₁-C₂-アルキル) - C (=O) -, C₁-C₂-アルコキシ、-N (R²²) (R²³)、および単環式4~7員のヘテロシクロアルキル基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R¹² および R¹³ は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-ヒドロキシアルキル、(C₁-C₄-アルコキシ) - C₂-C₃-アルキル-, (C₁-C₄-ハロアルコキシ) - C₂-C₃-アルキル-, (フェノキシ) - C₂-C₃-アルキル-, C₃-C₇-シクロアルキル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキルおよび (フェニル) - (C₁-C₃-アルキル) - から選択される基を表し、

ここで、C₃-C₇-シクロアルキルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはオキソ、C₁-C₂-アルキルおよび (C₁-C₂-アルキル) - C (=O) - から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記 (フェノキシ) - C₂-C₃-アルキル基および前記 (フェニル) - (C₁-C₃-アルキル) - 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R¹² および R¹³ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン原子ま

たはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{14} は、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、フェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{17} は、 C_1-C_4 -アルキル基を表し；

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^{20} は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式5～10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_6 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式5～10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5～10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式5～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニル、ナフチルおよび5～10員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、(フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 、 $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、および

n は、整数0、1、または2を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0139】

第1の態様の第3の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式（I）〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、（フェニル）-（ C_1-C_2 -アルコキシ）-、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシおよび $-N(R^5)(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

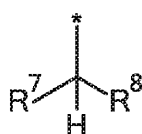
または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し、

または

R^1 は、1個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリル基を表し；

R^2 は、基

【化5】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_3 -アルキル、 $((R^9)O)-(C_1-C_3$ -アルキル)-、 C_1-C_3 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $S(=O)_n-R^{14}$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

また、前記フェニル基またはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し；

R^5 および R^6 は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

または

R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子またはヒドロキシおよび C_1-C_2 -アルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

R^9 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_2 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル-、 $((C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-O)-C_2$ -アルキル-、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ 、 $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノおよびメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_3-C_5$ -シクロアルキル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、

C_3-C_7 -シクロアルキル- $(C=O)$ -、(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-、(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)$ -および(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $O-C(=O)$ -から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキル、および前記 $(C_3-C_5$ -シクロアルキル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-内の C_3-C_5 -シクロアルキル、および C_3-C_7 -シクロアルキル- $(C=O)$ -基内の C_3-C_7 -シクロアルキルは、フッ素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキルおよび C_1-C_2 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-、(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)$ -および(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $O-C(=O)$ -基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはシアノ、オキソ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_4$ -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 $(C_1-C_2$ -フルオロアルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキルは、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル基および前記(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子および塩素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{14} は、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される基を表し；

R^{17} は、 C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはメチル基を表し；

R^{20} は、水素原子、または置換されていてもよい C_1-C_3 -アルキル、非置換 C_4-C_6 -アルキル、プロプ-2-インイル、メトキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_3 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよく、

および、前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチルおよび単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキル基は、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび (C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 または 3 回置換されていてもよく、

および、前記フェニルおよび 5～10 員のヘテロアリール基は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、ベンジル、(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されていてもよい単環式窒素含有 4～7 員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび (C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、および

n は、整数 2 を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0140】

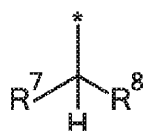
第 1 の態様の第 4 の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式 (I) (式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジロキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する 2 個の置換基は、一緒にあって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成し；

R^2 は、基

【化 6】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、ハロゲン原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

R^9 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル、 $((C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-O)-C_2$ -アルキル、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ 、 $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノおよびメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 $(C_3-C_5$ -シクロアルキル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

10

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキル、および前記 $(C_3-C_5$ -シクロアルキル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-基内の C_3-C_5 -シクロアルキルは、フッ素原子またはシアノ、メチルおよび C_1 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

20

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子またはシアノ、メチルおよび C_1 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し、

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_4$ -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル、 $(C_1-C_2$ -フルオロアルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル、(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルは、フッ素原子またはメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

30

および、前記(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル基および前記(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子および塩素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

R^{17} は、 C_1-C_2 -アルキル基を表す；

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはメチル基を表し；

R^{20} は、水素原子、または C_1-C_3 -アルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_3 -アルキル基は、フッ素原子またはヒドロキシ、 C_1-C_3 -アルコキシおよびフェニルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、前記フェニル自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

40

および、前記フェニル基は、フッ素原子および塩素原子またはメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、および

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

[0141]

50

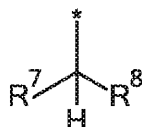
第1の態様の第5の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式（I）〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成し；

R^2 は、基

【化7】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、ハロゲン原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

R^9 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル、 $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-O-C_2$ -アルキル、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ 、 $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノおよびメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 $(C_3-C_5$ -シクロアルキル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキル、および前記 $(C_3-C_5$ -シクロアルキル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-基内の C_3-C_5 -シクロアルキルは、フッ素原子またはシアノ、メチルおよび C_1 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)- $O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子またはシアノ、メチルおよび C_1 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_4$ -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル、 $(C_1-C_2$ -フルオロアルコキシ)- C_2-C

3-アルキル-、(フェノキシ)-C₂-C₃-アルキル-、C₃-C₇-シクロアルキルおよび(フェニル)-(C₁-C₂-アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、C₃-C₇-シクロアルキルは、フッ素原子またはメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェノキシ)-C₂-C₃-アルキル-基および前記(フェニル)-(C₁-C₂-アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子および塩素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R¹⁷は、C₁-C₂-アルキル基を表し；

R¹⁸およびR¹⁹は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはメチル基を表し；

R²⁰は、水素原子またはC₁-C₃-アルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

10

ここで、前記C₁-C₃-アルキル基は、フッ素原子またはヒドロキシ、C₁-C₃-アルコキシおよびフェニルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、前記フェニル自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記フェニル基は、フッ素原子および塩素原子またはメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、および

R²¹は、水素原子またはC₁-C₂-アルキル基を表す]

20

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0142】

第1の態様の第6の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R¹は、基

【化8】



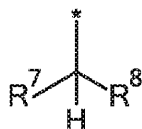
30

〔式中、「**」は、R¹が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

R²は、基

【化9】



40

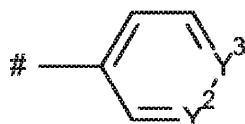
〔式中、「*」は、R²が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

R³は、メチルおよび-NH₂から選択される基を表し；

R⁴は、基

【化10】



50

〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

R^9 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル-、 $((C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-O)-C_2$ -アルキル-、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ 、 $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノおよびメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(ベンジル)- $O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルは、フッ素原子またはメチルおよびトリフルオロメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(ベンジル)- $O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはシアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -ヒドロキシアアルキル、 $(C_1-C_4$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル-、 $(C_1-C_2$ -フルオロアルコキシ)- C_2 -アルキル-、(フェノキシ)- C_2 -アルキル-、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、前記(フェノキシ)- C_2 -アルキル-基および前記(フェニル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子および塩素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{17} は、 C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはメチル基を表し；

R^{20} は、ベンジルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記フェニル基、および前記ベンジル基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子またはメチル基を表し、

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ 、 $-C(CN)=$ または $-N=$ を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ または $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ または $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジロキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオ

10

20

30

40

50

ロメトキシから選択される基を表し、および

R^{27} は、ハロゲン原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基を表す

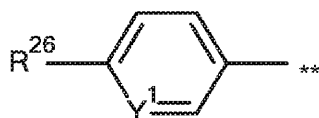
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0143】

第1の態様の第7の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、基

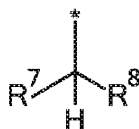
【化11】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕を表し；

R^2 は、基

【化12】

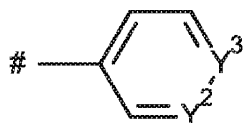


〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、基

【化13】



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

R^9 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノおよびメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび（ベンジル） $-O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

および、ここで、前記（ベンジル） $-O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子またはシアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、(C_1-C_4 -アルコキシ)- C_2 -アルキル、(C_1-C_2 -フルオロアルコキシ)- C_2 -アルキル、(フェノキシ)- C_2 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-から選択される基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ または $-N=$ を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ または $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ または $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子、またはジフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表し、および

R^{27} は、ハロゲン原子または $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ および $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ から選択される基を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0144】

第1の態様の第8の実施形態によれば、本発明は、一般式(I)〔式中：

R^1 は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、 C_1-C_6 -アルキル、(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、(フェニル)-(C_1-C_3 -アルコキシ)-、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 $-N(R)^5(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたは6員のヘテロアリール基を表し、

ここで、前記(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-および(フェニル)-(C_1-C_3 -アルコキシ)-基中のフェニル基は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

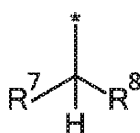
または、前記フェニルもしくは6員のヘテロアリール基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CF_2-O-$ 、および $-O-CF_2-CF_2-O-$ から選択される2価の基を形成し、

または

R^1 は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_3 -アルキル、および C_1-C_3 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい5員のヘテロアリール基を表し；

R^2 は、基

【化14】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、 C_1-C_6 -アルキル、(フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)-、(5員のヘテロアリール)- $(C_1-C_3$ -アルキル)-、 C_1-C_6 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $S(=O)_n-R^{14}$ 、およびそれぞれが1または2個のメチル基で置換されていてもよい5員のヘテロアリール基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニルまたは6員のヘテロアリール基を表し、

または、前記フェニル基または6員のヘテロアリール基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CF_2-O-$ 、および $-O-CF_2-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し；

R^5 および R^6 は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 $(C_1-C_4$ -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび(フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)-から選択される基を表し、

または

R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン原子またはオキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 $(C_1-C_4$ -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ および $-S(=O)_2-NH_2$ から選択される基を表し；

R^9 は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、(フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)-、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_2-C_4 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_3$ -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 $((C_1-C_3$ -アルキル)- $C(=O)-O)-C_2-C_3$ -アルキル-、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記(フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)-基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_2-C_4 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_3$ -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 $(R^{22})(R^{23})N-C_2-C_3$ -アルキル、 $(C_1-C_4$ -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 $(C_3-C_7$ -シクロアルキル)- $C(=O)-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)-、(フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)- $C(=O)-$ および (フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)- $O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、前記(フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)-、(フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)- $C(=O)-$ および (フェニル)- $(C_1-C_3$ -アルキル)- $O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基、または二環式窒素含有6~11員のヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル基を表し、これらは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 $(C_1-C_4\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、および単環式4～7員のヘテロシクロアルキル基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_3\text{-アルコキシ})-C_2-C_3\text{-アルキル}$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)- $(C_1-C_3\text{-アルキル})$ -から選択される基を表し、

10

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4～7員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはオキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 $(C_1-C_4\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン原子またはオキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 $(C_1-C_4\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

20

R^{14} は、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -ハロアルキルから選択される基を表し；

R^{17} は、 C_1-C_4 -アルキル基を表し；

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル基を表し；

R^{20} は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～11員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

30

ここで、前記 C_1-C_6 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～11員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5～10員のヘテロアリール置換基自体は、ハロゲン原子またはシアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキルおよび二環式6～11員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 $(C_1-C_4\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

40

および、前記フェニル、ナフチルおよび5～10員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

50

R^{21} は、水素原子または C_1-C_4 -アルキル基を表し、
または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-、(C_1-C_4 -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_3 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル基を表し、および

n は、整数0、1、または2を表す)
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0145】

第1の態様の第9の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、 C_1-C_4 -アルキル、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルコキシ)-、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $-N(R)^5(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

ここで、前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-および(フェニル)-(C_1-C_2 -アルコキシ)-基中のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

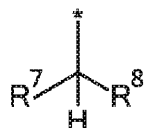
または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒にあって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し、

または

R^1 は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキルおよび C_1-C_2 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいピラゾリル基を表し；

R^2 は、基

【化15】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、 C_1-C_4 -アルキル、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(5員のヘテロアリール)-(C_1-C_2 -アルキル)-、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $S(=O)_n-R^{14}$ およびそれ自体

が1または2個のメチル基で置換されていてもよい5員のヘテロアリール基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニル基またはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し；

R^5 および R^6 は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2-アルキル)-C(=O)-$ から選択される基を表し、

または

R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはオキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2-アルキル)-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

R^9 は、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、(フェニル)- $(C_1-C_2-アルキル)-$ 、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_2-C_3 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_2-アルコキシ)-C_2-アルキル-$ 、 $((C_1-C_2-アルキル)-C(=O)-O)-C_2-アルキル-$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記(フェニル)- $(C_1-C_2-アルキル)-$ 基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_2-C_3 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_2-アルコキシ)-C_2-アルキル-$ 、 $((R^{22})(R^{23})N)-C_2-アルキル$ 、 $(C_1-C_2-アルキル)-C(=O)-$ 、 C_3-C_5 -シクロアルキル、 $(C_3-C_5-シクロアルキル)-C(=O)-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_2-アルキル)-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_2-アルキル)-C(=O)-$ および(フェニル)- $(C_1-C_2-アルキル)-O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、前記(フェニル)- $(C_1-C_2-アルキル)-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_2-アルキル)-C(=O)-$ および(フェニル)- $(C_1-C_2-アルキル)-O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基、または二環式窒素含有6～10員のヘテロシクロアルキル基を表し、これらは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 $(C_1-C_2-アルキル)-C(=O)-$ 、 C_1-C_2 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、および単環式4～7員のヘテロシクロアルキル基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_2-アルコキシ)-C_2-C_3$ -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)- $(C_1-C_3-アルキル)-$ から選択される基を

10

20

30

40

50

表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4～7員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{14} は、 C_1-C_2 -アルキルおよび C_1-C_2 -ハロアルキルから選択される基を表し；

R^{17} は、 C_1-C_4 -アルキル基を表し；

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^{20} は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_6 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5～10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニル、ナフチルおよび5～10員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アル

10

20

30

40

50

キル基を表し、および

n は、整数 0、1、または 2 を表す

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0146】

第1の態様の第10の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式 (I) (式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R)^5(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、

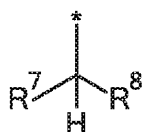
または3回置換されていてもよいフェニル基またはピリジニル基を表し、
または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し、

または

R^1 は、1個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリル基を表し、

R^2 は、基

【化16】



(式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す) を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_3 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $S(=O)_n-R^{14}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニル基またはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する二つの置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し；

R^5 および R^6 は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

または

R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子またはヒドロキシおよび C_1-C_2 -アルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

R^9 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル、 $((C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-O)-C_2$ -アルキル、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく；

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルキル) $-C(=O)-$ 、(フェニル) $-(C_1-C_2$ -アルキル) $-$ 、(フェニル) $-(C_1-C_2$ -アルキル) $-C(=O)-$ および (フェニル) $-(C_1-C_2$ -アルキル) $-O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、前記 (フェニル) $-(C_1-C_2$ -アルキル) $-$ 、(フェニル) $-(C_1-C_2$ -アルキル) $-C(=O)-$ および (フェニル) $-(C_1-C_2$ -アルキル) $-O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル) $-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよい単環式窒素含有 4~7 員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式 4~7 員のヘテロシクロアルキルおよび (フェニル) $-(C_1-C_2$ -アルキル) $-$ から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式 4~7 員のヘテロシクロアルキルは、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル) $-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよく、

または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル) $-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよい単環式窒素含有 4~7 員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{14} は、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される基を表し；

R^{17} は、 C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはメチル基を表し；

R^{20} は、水素原子または置換されていてもよい C_1-C_3 -アルキル、非置換 C_4-C_6 -アルキル、プロプ-2-インイル、メトキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式 4~7 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および 5~10 員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_3 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式 4~7 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および 5~10 員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されていてもよく、前記フェニルおよび 5~10 員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよく、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチルおよび単環式 4~7 員のヘテロシクロアルキル基は、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル) $-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 または 3 回置換されていてもよく、

および、前記フェニルおよび 5~10 員のヘテロアリール基は、フッ素原子および塩素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、
または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、ベンジル、 $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、および

n は、整数2を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

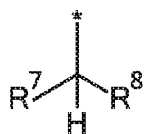
【0147】

第1の態様の第11の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し；

R^2 は、基

【化17】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し、および

R^9 は、 C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル-およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい〕

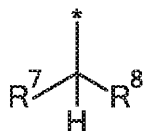
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0148】

第1の態様の第12の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノ、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し；

R^2 は、基
【化 1 8】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し、および

R^9 は、 C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、(C_1-C_2 -アルコキシ)- C_2 -アルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよい

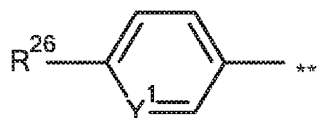
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0 1 4 9】

第 1 の態様の第 1 3 の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式 (I) 〔式中：

R^1 は、基

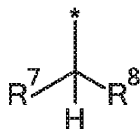
【化 1 9】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^2 は、基

【化 2 0】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、基

【化 2 1】



10

20

30

40

50

〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ 、 $-C(CN)=$ または $-N=$
を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ および $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ および $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表し、および

R^{27} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルコキシ、ベンジルオキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す〕

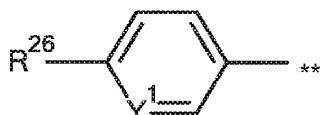
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0150】

第1の態様の第14の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、基

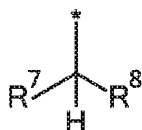
〔化22〕



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^2 は、基

〔化23〕



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、基

〔化24〕



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ 、 $-C(CN)=$ または $-N=$

を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ または $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ または $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表し、および

R^{27} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルコキシ、ベンジルオキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す]

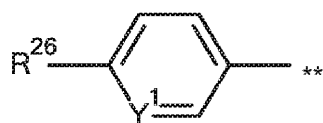
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0151】

第1の態様の第15の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化25】

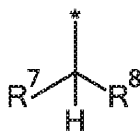


〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

R^2 は、基

【化26】



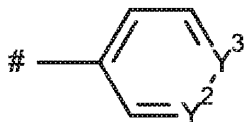
〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、基

【化27】



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕

を表す；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ または $-N=$ を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ および $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ および $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメ

チル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表し、および

R^{27} は、塩素原子、またはメトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す]

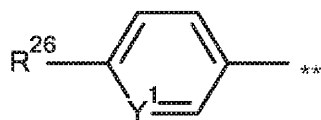
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0152】

第1の態様の第16の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、基

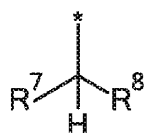
【化28】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕を表し；

R^2 は、基

【化29】

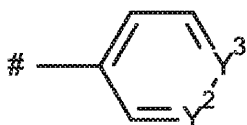


〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕を表し；

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、基

【化30】



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ または $-N=$ を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ または $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ または $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表し、および

R^{27} は、塩素原子、またはメトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す]

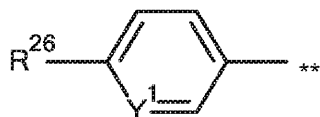
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0153】

第1の態様の第17の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式（I）〔式中：

R^1 は、基

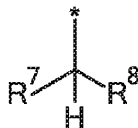
【化31】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^2 は、基

【化32】

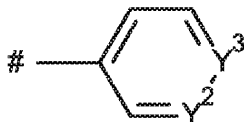


〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、 $-NH_2$ 基を表し；

R^4 は、基

【化33】



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ 、 $-C(CN)=$ または $-N=$ を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ および $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ および $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表し、および

R^{27} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルコキシ、ベンジルオキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す〕
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0154】

第1の態様の第18の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式（I）〔式中：

R^1 は、基

10

20

30

40

50

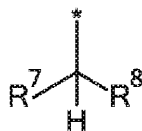
【化 3 4】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^2 は、基

【化 3 5】

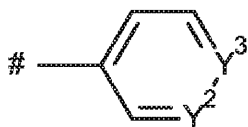


〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、 $-NH_2$ 基を表し；

R^4 は、基

【化 3 6】



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ 、 $-C(CN)=$ または $-N=$
を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ または $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ または $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表し、および

R^{27} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルコキシ、ベンジルオキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0155】

第1の態様の第19の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、基

10

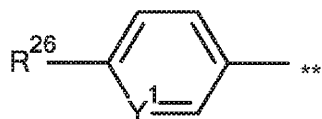
20

30

40

50

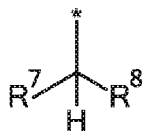
【化 3 7】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^2 は、基

【化 3 8】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、 $-NH_2$ 基を表し；

R^4 は、基

【化 3 9】



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ または $-N=$ を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ および $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ および $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表し、および

R^{27} は、塩素原子、またはメトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

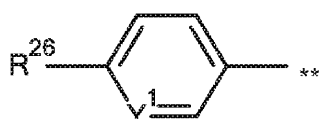
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0156】

第1の態様の第20の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式（I）〔式中：

R^1 は、基

【化 4 0】



10

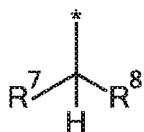
20

30

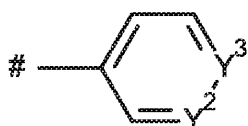
40

50

〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；
 R^2 は、基
【化41】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；
 R^3 は、 $-NH_2$ 基を表し；
 R^4 は、基
【化42】



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；
 R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；
 Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ または $-N=$ を表し；
 Y^2 は、 $-C(H)=$ または $-N=$ を表し；
 Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ または $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表し、および

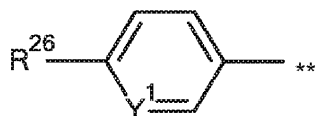
R^{27} は、塩素原子、またはメトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0157】

第1の態様の第21の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化43】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し、
または
 R^1 は、基

10

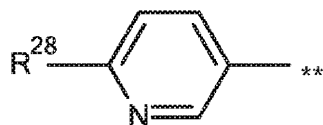
20

30

40

50

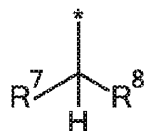
【化 4 4】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^2 は、基

【化 4 5】

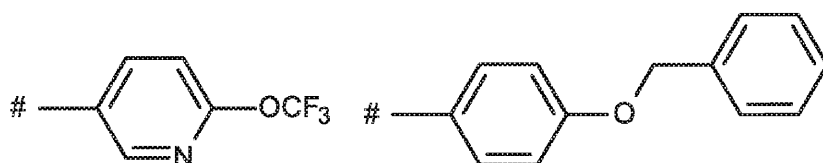
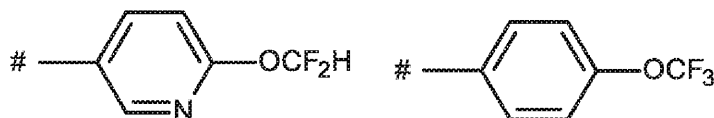


〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

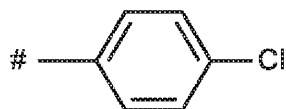
R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表し；

R^4 は、

【化 4 6】



および



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
から選択される基を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ または $-C(F)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表し；

R^{28} は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれ

らの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0158】

第1の態様の第22の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式（I）〔式中：

R¹は、基

【化47】



10

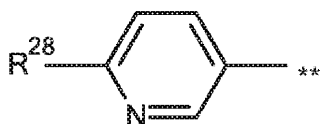
〔式中、「**」は、R¹が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し、

または

R¹は、基

【化48】



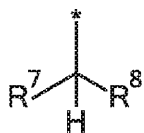
20

〔式中、「**」は、R¹が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

R²は、基

【化49】



〔式中、「*」は、R²が結合している窒素原子への結合点を示す〕

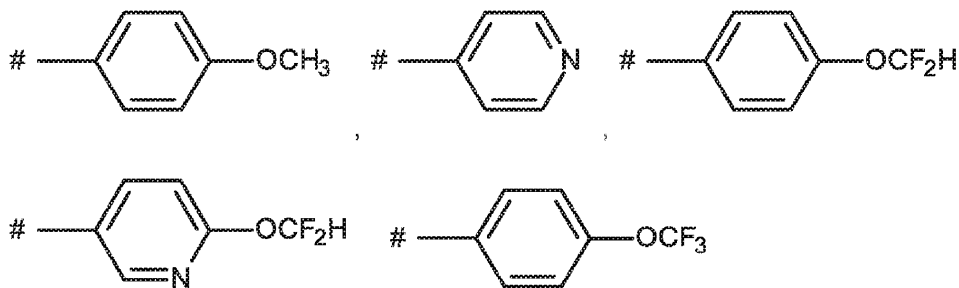
30

を表し；

R³は、-NH₂基を表し；

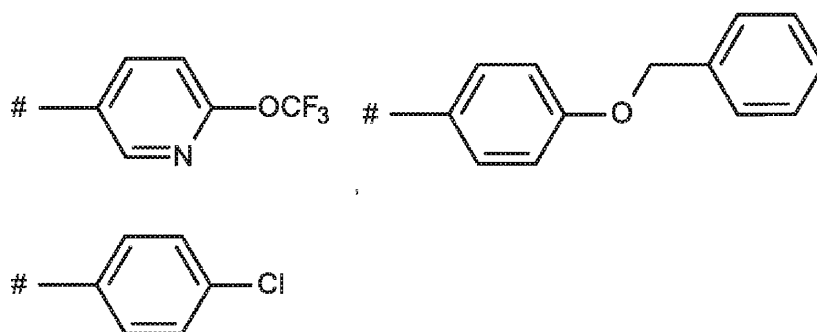
R⁴は、

【化50】



40

50



および

10

〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
から選択される基を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ または $-C(F)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表し；

R^{28} は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

20

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0159】

第1の態様の第23の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化51】



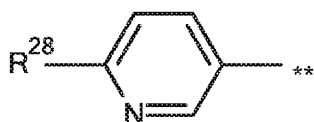
30

〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し、

または

R^1 は、基

【化52】

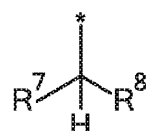


40

〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^2 は、基

【化53】



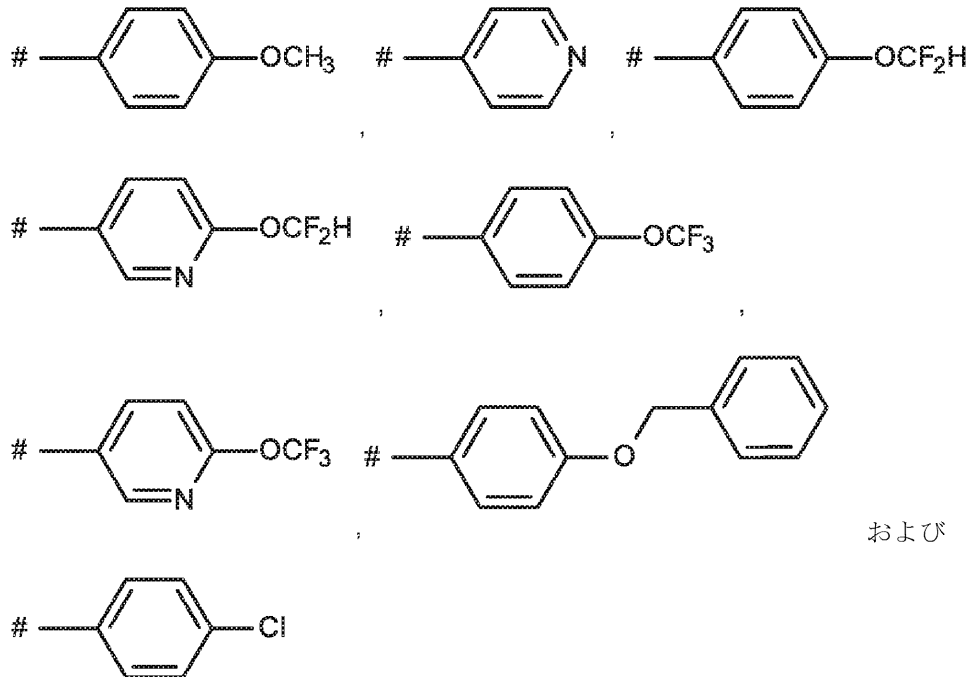
50

〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、メチル基を表し；

R^4 は、

【化54】



および

〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
から選択される基を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ または $-C(F)=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表し；

R^{28} は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

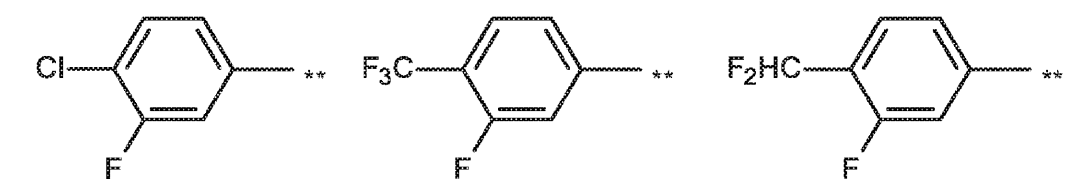
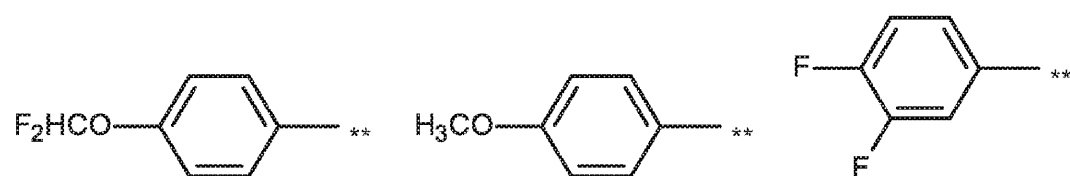
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0160】

第1の態様の第24の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、

【化 5 5】



10

20

30

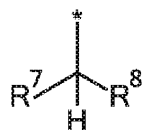
40

50

〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
から選択される基を表し；

R^2 は、基

【化56】

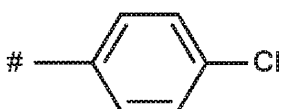
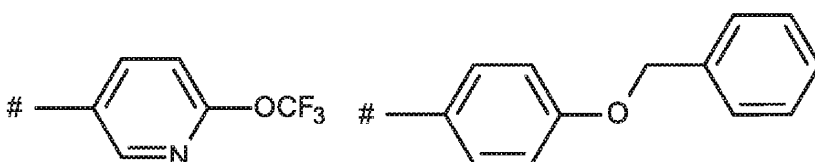
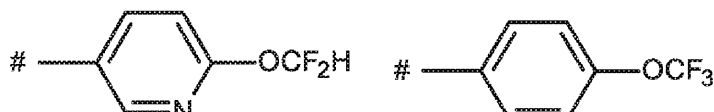
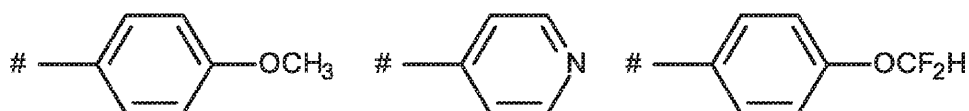


〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、 $-NH_2$ 基を表し；

R^4 は、

【化57】



および

〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
から選択される基を表す；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0161】

第1の態様の第25の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

R^1 は、

10

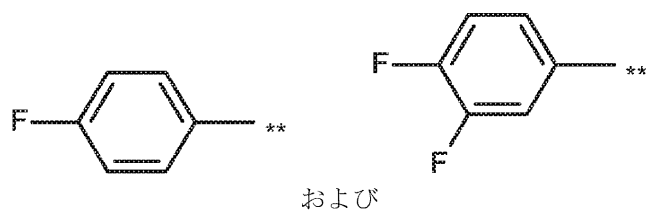
20

30

40

50

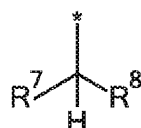
【化 5 8】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
から選択される基を表し；

R^2 は、基

【化 5 9】

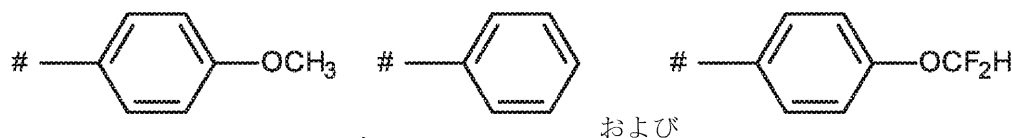


〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^3 は、メチル基を表し；

R^4 は、

【化 6 0】



〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
から選択される基を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0 1 6 2】

本発明の第 1 態様のさらなる実施形態

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

R^1 は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_4 -アルキル、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルコキシ)-、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $-N(R)^5(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

ここで、前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-および(フェニル)-(C_1-C_2 -アルコキシ)-基中のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$

10

20

30

40

50

－O－および－O－CF₂－O－から選択される二価の基を形成し、
または

R¹は、ハロゲン原子またはシアノ、C₁－C₂－アルキル、およびC₁－C₂－アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてよいピラゾリル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0163】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R¹は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁－C₄－アルキル、(フェニル)－(C₁－C₂－アルキル)－、C₁－C₄－ハロアルキル、C₁－C₄－アルコキシ、(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ)－、C₁－C₄－ハロアルコキシ、－N(R)⁵(R⁶)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

ここで、前記(フェニル)－(C₁－C₂－アルキル)－および(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ)－基中のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてよく、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、－(CH₂)₃－、－(CH₂)₄－、－(CH₂)₂－O－、－(CH₂)₃－O－、－CH₂－O－CH₂－、－O－CH₂－O－、－O－CH₂－CH₂－O－および－O－CF₂－O－から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0164】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R¹は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、ニトロ、(フェニル)－(C₁－C₂－アルキル)－、C₁－C₄－ハロアルキル、C₁－C₄－アルコキシ、(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ)－、C₁－C₄－ハロアルコキシ、－N(R)⁵(R⁶)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

ここで、前記(フェニル)－(C₁－C₂－アルキル)－および(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ)－基中のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてよく、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、－(CH₂)₃－、－(CH₂)₄－、－(CH₂)₂－O－、－(CH₂)₃－O－、－CH₂－O－CH₂－、－O－CH₂－O－、－O－CH₂－CH₂－O－および－O－CF₂－O－から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0165】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R¹は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、C₁－C₄－アルキル、(フェニル)－(C₁－C₂－アルキル)－、C₁－C₄－ハロアルキル、C₁－C₄－アルコキシ、(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ)－、C₁－C₄－ハロアルコキシ、－N(R)⁵(R⁶)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

ここで、前記(フェニル)－(C₁－C₂－アルキル)－および(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ)－基中のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、ま

たはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し、

または

R^1 は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、および C_1-C_2 -アルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいピラゾリル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0166】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、 C_1-C_4 -アルキル、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルコキシ)-、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $-N(R)^5(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

ここで、前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-および(フェニル)-(C_1-C_2 -アルコキシ)-基中のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0167】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、ハロゲン原子、またはシアノ、ニトロ、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルコキシ)-、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $-N(R)^5(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

ここで、前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-および(フェニル)-(C_1-C_2 -アルコキシ)-基中のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0168】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、(フェニル)-

10

20

30

40

50

C₁－C₂－アルコキシ)－、C₁－C₂－フルオロアルコキシおよび－N(R⁵)(R⁶)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、－(CH₂)₃－、－O－CH₂－O－および－O－CF₂－O－から選択される二価の基を形成し、

または

R¹は、1個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリル基を表す)
の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0169】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)(式中：

R¹は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはヒドロキシ、シアノ、C₁－C₄－アルキル、C₁－C₂－フルオロアルキル、C₁－C₂－アルコキシ、(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ)－、C₁－C₂－フルオロアルコキシおよび－N(R⁵)(R⁶)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、－(CH₂)₃－、－O－CH₂－O－および－O－CF₂－O－から選択される二価の基を形成する)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0170】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)(式中：

R¹は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはヒドロキシ、シアノ、C₁－C₂－フルオロアルキル、C₁－C₂－アルコキシ、(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ)－、C₁－C₂－フルオロアルコキシおよび－N(R⁵)(R⁶)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、－(CH₂)₃－、－O－CH₂－O－および－O－CF₂－O－から選択される二価の基を形成する)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0171】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)(式中：

R¹は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはヒドロキシ、シアノ、C₁－C₄－アルキル、C₁－C₂－フルオロアルキル、C₁－C₂－アルコキシ、(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ)－、C₁－C₂－フルオロアルコキシおよび－N(R⁵)(R⁶)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニル基を表し、

または、前記フェニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、－(CH₂)₃－、－O－CH₂－O－および－O－CF₂－O－から選択される二価の基を形成する)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0172】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)(式中：

R¹は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはヒドロキシ、シアノ、C₁－C₂－フルオロアルキル、C₁－C₂－アルコキシ、(フェニル)－(C₁－C₂－アルコキシ

) -、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシおよび $-N(R^5)(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニル基を表し、

または、前記フェニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0173】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルコキシ)-、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシおよび $-N(R^5)(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいピリジニル基を表し、

または、前記ピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0174】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R^5)(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニル基またはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成し、

または

R^1 は、1個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0175】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R^5)(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニル基またはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0176】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R^5)(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニル基またはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0177】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R)^5(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニル基を表し、

10

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0178】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R)^5(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニル基を表し、

20

または、前記フェニル基の隣接する炭素原子にする2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0179】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R)^5(R^6)$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいピリジニル基を表し、

30

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0180】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基またはピリジニル基を表す]

40

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0181】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基から独立して選択され

50

る各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表す〕の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0182】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

10

【0183】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択された基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

20

【0184】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノ、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0185】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

30

【0186】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいピリジニル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

40

【0187】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基-O-CF₂-O-を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれ

50

らの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0188】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

10

【0189】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換していてもよいフェニル基を表し、

または、前記フェニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

20

【0190】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表し、

または、前記フェニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

30

【0191】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいピリジニル基を表し、

または、前記ピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

40

【0192】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれ

50

らの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0193】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

10

【0194】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表し、

または、前記フェニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

20

【0195】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表し、

または、前記フェニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

30

【0196】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいピリジニル基を表し、

または、前記ピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、二価の基 $-O-CF_2-O-$ を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

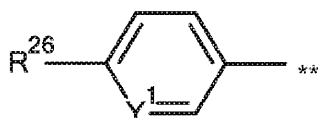
40

【0197】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化61】



50

〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0198】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化62】



10

〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ 、 $-C(CN)=$ または $-N=$
を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

20

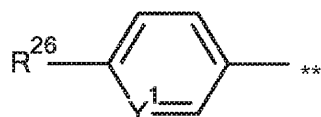
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0199】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化63】



30

〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ 、 $-C(CN)=$ または $-N=$
を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子、またはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

40

【0200】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化64】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

50

を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ または $-N=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0201】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化65】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ または $-N=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す]

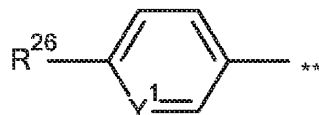
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0202】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化66】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ または $-N=$ を表し；

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子、またはジフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0203】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、基

【化67】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し、

Y^{1} は、 $-C(H)=$ または $-C(F)=$ を表し、および

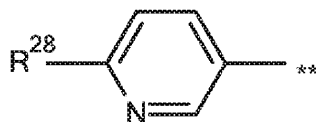
R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す）の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0204】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）（式中：

R^1 は、基

【化68】



〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し、

R^{28} は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す）

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0205】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）（式中：

R^1 は、

10

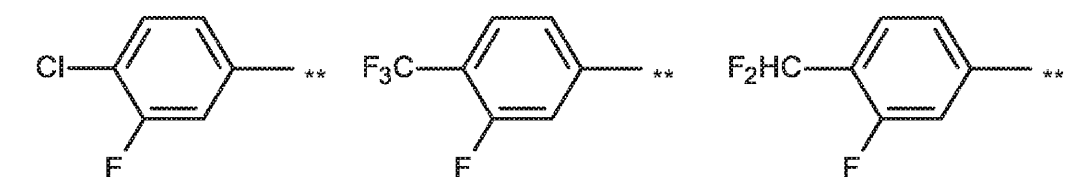
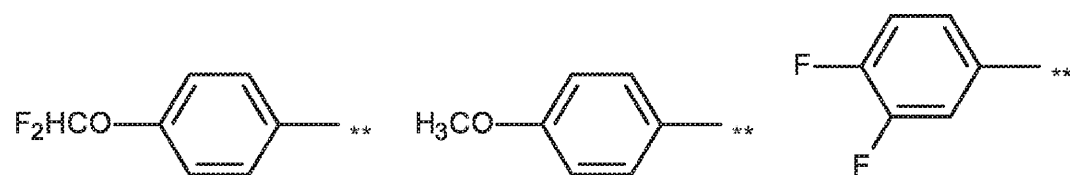
20

30

40

50

【化 6 9】



10

20

30

40

50

〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
から選択される基を表す〕

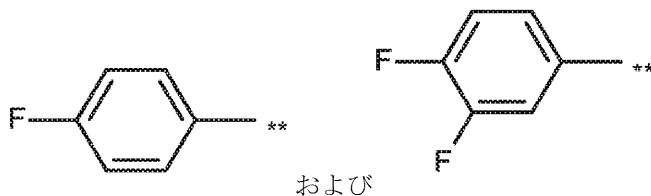
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0206】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^1 は、

【化70】



10

〔式中、「**」は、 R^1 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
から選択される基を表す〕

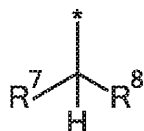
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0207】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^2 は、基

【化71】



20

〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

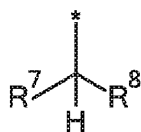
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0208】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^2 は、基

【化72】



30

〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、 C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

40

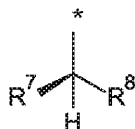
50

【0209】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R²は、基

【化73】

〔式中、「*」は、R²が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；R⁷は、C₁－C₂－アルキル基を表し；R⁸は、－C(＝O)－NH₂基を表す〕

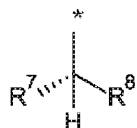
の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0210】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R²は、基

【化74】

〔式中、「*」は、R²が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；R⁷は、C₁－C₂－アルキル基を表し；R⁸は、－C(＝O)－NH₂基を表す〕

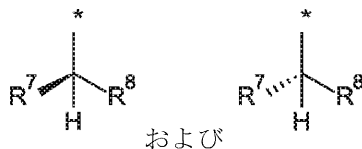
の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0211】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

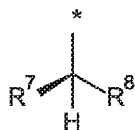
R²は、基

【化75】



を、約99：1以上の比で表し、好ましくは、

【化76】

〔式中、「*」は、R²が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；R⁷は、C₁－C₂－アルキル基を表し；

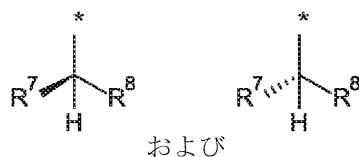
R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す)
 の化合物および互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0212】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^2 は、基

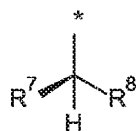
【化77】



10

を、約98：2以上の比で表し、好ましくは、

【化78】



20

〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
 を表し；

R^7 は、 C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す)

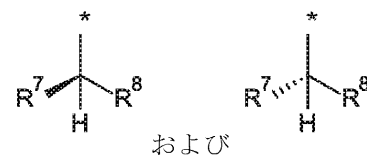
の化合物および互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0213】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^2 は、基

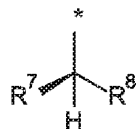
【化79】



30

を、約95：5以上の比で表し、好ましくは

【化80】



40

〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
 を表し；

R^7 は、 C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す)

の化合物および互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

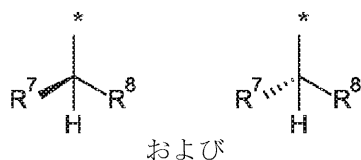
【0214】

50

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

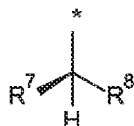
R²は、基

【化81】



を、約90：10以上の比で表し、好ましくは、

【化82】



〔式中、「*」は、R²が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

R⁷は、C₁－C₂－アルキル基を表し；

R⁸は、－C(＝O)－NH₂基を表す〕

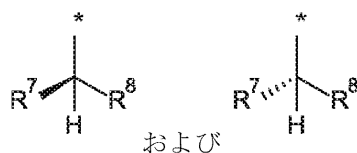
の化合物および互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0215】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

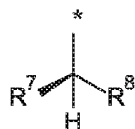
R²は、基

【化83】



を約80：20以上の比で表し、好ましくは、

【化84】



〔式中、「*」は、R²が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を表し；

R⁷は、C₁－C₂－アルキル基を表し；

R⁸は、－C(＝O)－NH₂基を表す〕

の化合物および互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0216】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R²は、基

10

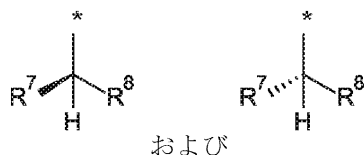
20

30

40

50

【化 8 5】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を、約 50 : 50 の比で表し、すなわち、キラリティーのさらなる要素を特徴としない化合物の場合のラセミ混合物を表し；

R^7 は、 C_1-C_2 -アルキル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

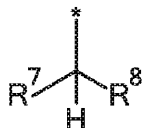
の化合物および互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0217】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) 〔式中：

R^2 は、基

【化 8 6】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

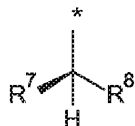
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0218】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) 〔式中：

R^2 は、基

【化 8 7】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0219】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明が上記の式 (I) 〔式中：

R^2 は、基

10

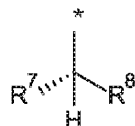
20

30

40

50

【化 8 8】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

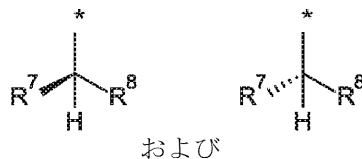
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0 2 2 0】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

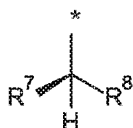
R^2 は、基

【化 8 9】



を、約 99 : 1 以上の比で表し、好ましくは、

【化 9 0】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

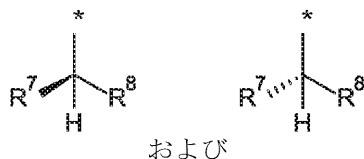
の化合物および互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0 2 2 1】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

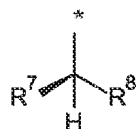
R^2 は、基

【化 9 1】



を、約 98 : 2 以上の比で表し、好ましくは、

【化 9 2】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

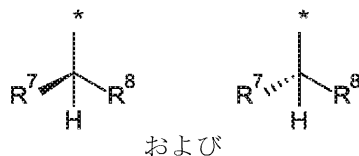
の化合物および互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0 2 2 2】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

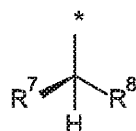
R^2 は、基

【化 9 3】



を、約 95 : 5 以上の比で表し、好ましくは、

【化 9 4】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

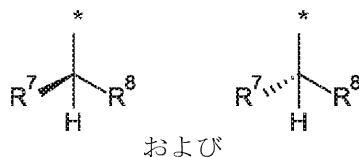
の化合物および互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0 2 2 3】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明が上記の式（I）〔式中：

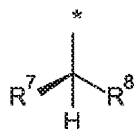
R^2 は、基

【化 9 5】



を、約 90 : 10 以上の比で表し、好ましくは、

【化 9 6】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

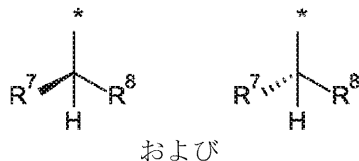
の化合物および互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0224】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

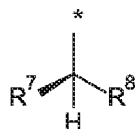
R^2 は、基

【化 9 7】



を、約80：20以上の比で表し、好ましくは、

【化 9 8】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕
を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

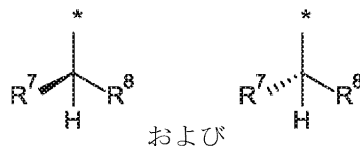
の化合物および互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0225】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R^2 は、基

【化 9 9】



〔式中、「*」は、 R^2 が結合している窒素原子への結合点を示す〕

を、約50：50の比で表し、すなわち、キラリティーのさらなる要素を特徴としない化合物の場合のラセミ混合物を表し；

R^7 は、メチル基を表し；

R^8 は、 $-C(=O)-NH_2$ 基を表す〕

の化合物および互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物の異性体混合物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0226】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^3 は、メチルおよび $-NH_2$ から選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0227】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^3 は、 $-NH_2$ 基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0228】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^3 は、メチル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0229】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、 C_1-C_4 -アルキル、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(5員のヘテロアリール)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(C_3-C_7 -シクロアルキル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、($(R^9)O$)-(C_1-C_4 -アルキル)-、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、($(R^{10})(R^{11})N$)-(C_1-C_3 -アルキル)-、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $S(=O)_n-R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)-OR^{17}$ 、またはそれ自体が1または2個のメチル基で置換されていてもよい5員のヘテロアリール基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニル基またはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0230】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、ハロゲン原子またはシアノ、ニトロ、 C_1-C_4 -アルキル、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(5員のヘテロアリール)-(C_1-C_2 -アルキル)-、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $S(=O)_n-R^{14}$ 、およびそれ自体が1または2個のメチル基で置換されていてもよい5員のヘテロアリール基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニル基またはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0231】

10

20

30

40

50

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中:

R^4 は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_3 -アルキル、 $(R^9)O-(C_1-C_3$ -アルキル)-、 C_1-C_3 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $S(=O)_n-R^{14}$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2、または3回置換されているフェニルまたはピリジニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

10

【0232】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中:

R^4 は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_3 -アルキル、 $(R^9)O-(C_1-C_3$ -アルキル)-、 C_1-C_3 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $S(=O)_n-R^{14}$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されているフェニル基を表し、

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する)

20

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0233】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中:

R^4 は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_3 -アルキル、 $(R^9)O-(C_1-C_3$ -アルキル)-、 C_1-C_3 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $S(=O)_n-R^{14}$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されているピリジニル基を表し、

30

または、前記フェニルまたはピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0234】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中:

R^4 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_3 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $S(=O)_n-R^{14}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されているフェニル基を表し、

40

または、前記フェニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0235】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中:

R^4 は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、 C_1-C_3 -アルキル、

50

C_1-C_3 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_3 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $S(=O)_n-R^{14}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよいピリジニル基を表し、

または、前記ピリジニル基の隣接する炭素原子に結合する2個の置換基は、一緒になって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ および $-O-CF_2-O-$ から選択される二価の基を形成する]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0236】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表し；

R^9 は、 C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、(C_1-C_2 -アルコキシ)- C_2 -アルキル-およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0237】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、ハロゲン原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0238】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、ハロゲン原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0239】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、ハロゲン原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいピリジニル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0240】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル基を表す]

10

20

30

40

50

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0241】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表し；

R^9 は、 C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、(C_1-C_2 -アルコキシ)- C_2 -アルキル-およびフェニルから選択され、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

10

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0242】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいフェニル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

20

【0243】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいピリジニル基を表し；

R^9 は、 C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、(C_1-C_2 -アルコキシ)- C_2 -アルキル-およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

30

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0244】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、フッ素原子および塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよいピリジニル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

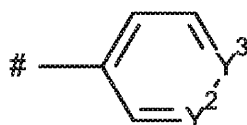
40

【0245】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、基

【化100】



50

〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ または $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ または $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{27} は、ハロゲン原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

10

【0246】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、基

【化101】



20

〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ または $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ または $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{27} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルコキシ、ベンジルオキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

30

【0247】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 は、基

【化102】



40

〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

Y^2 は、 $-C(H)=$ および $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ および $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表し；

R^{27} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルコキシ、ベンジルオキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

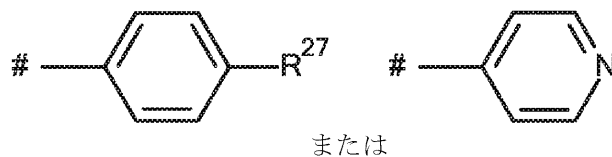
50

【0248】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R⁴は、基

【化103】



10

〔式中、「#」は、R⁴が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

R²⁷は、フッ素原子、塩素原子、またはC₁－C₂－アルコキシ、ベンジルオキシおよびC₁－C₂－フルオロアルコキシから選択される基を表す〕
の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0249】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R⁴は、基

【化104】



20

〔式中、「#」は、R⁴が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
を表し；

R²⁷は、フッ素原子、塩素原子、またはC₁－C₂－アルコキシ、ベンジルオキシおよびC₁－C₂－フルオロアルコキシから選択される基を表す〕
の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

30

【0250】

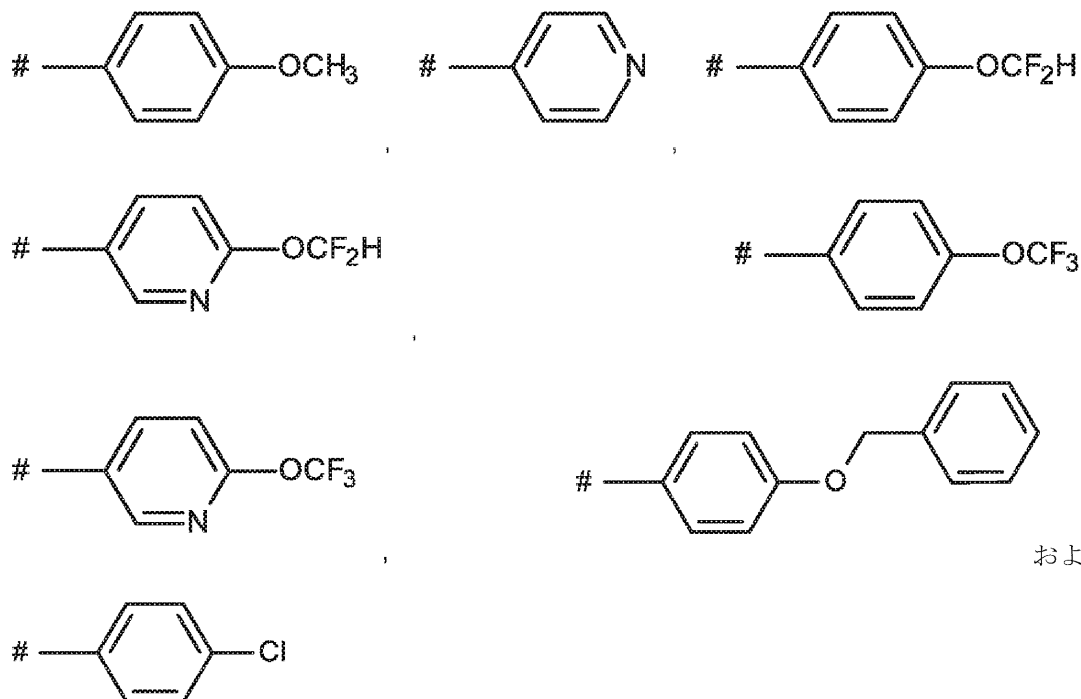
第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R⁴は、

40

50

【化 1 0 5】



10

20

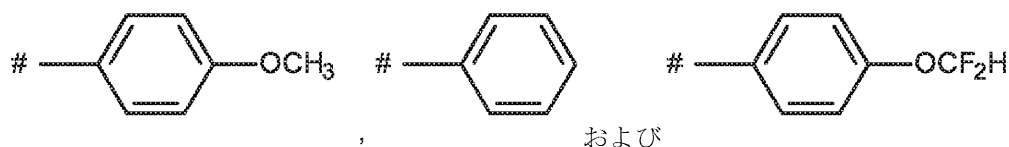
〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
から選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0 2 5 1】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：
 R^4 は、

【化 1 0 6】



30

〔式中、「#」は、 R^4 が結合しているカルボニル基への結合点を示す〕
から選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

40

【0 2 5 2】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R^5 および R^6 は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル
および $(C_1-C_2$ -アルキル)-C(=O)-から選択される基を表し、

または

R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子、塩素
原子および臭素原子、またはオキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -
アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1
または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表
す〕

50

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0253】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁵およびR⁶は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはC₁-C₂-アルキルおよび(C₁-C₂-アルキル)-C(=O)-から選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0254】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはオキソ、ヒドロキシ、C₁-C₂-アルキルおよび(C₁-C₂-アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4〜7員のヘテロシクロアルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0255】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁵およびR⁶は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはC₁-C₂-アルキル基を表し、

または

R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子またはヒドロキシおよびC₁-C₂-アルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4〜7員のヘテロシクロアルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0256】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁵およびR⁶は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはC₁-C₂-アルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0257】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、フッ素原子またはヒドロキシおよびC₁-C₂-アルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4〜7員のヘテロシクロアルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0258】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁷は、水素原子を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0259】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁷は、メチル基を表す〕

10

20

30

40

50

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0260】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：
R⁷は、エチル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0261】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：
R⁷は、水素原子またはC₁-C₂-アルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0262】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁹は、水素原子またはC₁-C₄-アルキル、(フェニル)-C₁-C₂-アルキル)-、C₁-C₄-ハロアルキル、C₂-C₃-ヒドロキシアルキル、(C₁-C₂-アルコキシ)-C₂-アルキル-、((C₁-C₂-アルキル)-C(=O)-O)-C₂-アルキル-、-C(R¹⁸)(R¹⁹)-C(=O)-OR¹⁷、-C(R¹⁸)(R¹⁹)-C(=O)-N(R²⁰)(R²¹)、-C(=O)-N(R²⁰)(R²¹)およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記(フェニル)-C₁-C₂-アルキル)-基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0263】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁹は、水素原子またはC₁-C₄-アルキル、(フェニル)-C₁-C₂-アルキル)-、C₁-C₄-ハロアルキル、C₂-C₃-ヒドロキシアルキル、(C₁-C₂-アルコキシ)-C₂-アルキル-、((C₁-C₂-アルキル)-C(=O)-O)-C₂-アルキル-、-C(R¹⁸)(R¹⁹)-C(=O)-OR¹⁷、-C(R¹⁸)(R¹⁹)-C(=O)-N(R²⁰)(R²¹)およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記(フェニル)-C₁-C₂-アルキル)-基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0264】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R⁹は、水素原子またはC₁-C₂-アルキル、ベンジル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₂-ヒドロキシアルキル、(C₁-C₂-アルコキシ)-C₂-アルキル-、((C₁-C₂-アルキル)-C(=O)-O)-C₂-アルキル-、-C(R¹⁸)(R¹⁹)-C(=O)-OR¹⁷、-C(R¹⁸)(R¹⁹)-C(=O)-N(R²⁰)(R²¹))、-C(=O)-N(R²⁰)(R²¹)およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノおよびメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれ

10

20

30

40

50

らの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0265】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^9 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル-、 $((C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-O)-C_2$ -アルキル-、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

10

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0266】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^9 は、 C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル-およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

20

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0267】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^9 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル-、 $((C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-O)-C_2$ -アルキル-、 $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ 、 $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ およびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノおよびメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

30

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0268】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^9 は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、ベンジル、 C_1-C_2 -フルオロアルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記ベンジル基内のフェニル基および前記フェニル基自体は、フッ素原子および塩素原子、またはシアノおよびメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

40

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0269】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_2-C_3 -ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_2$ -アルコキシ)- C_2 -アルキル-、 $(R^{22})(R^{23})N-C_2$ -アルキル、 $(C_3-C_7$ -シクロアルキル)- $(C_1-C_2$ -アルキル)-、 $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 $(C_3-C_7$ -シクロアルキル)- $C(=O)-$ 、

50

(フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) -、(フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - C(=O) - および (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - O - C(=O) - から選択される基を表し、

ここで、C₃-C₇-シクロアルキル、および前記 (C₃-C₇-シクロアルキル) - (C₁-C₂-アルキル) - および (C₃-C₇-シクロアルキル) - C(=O) - 基内の C₃-C₇-シクロアルキルは、フッ素原子またはシアノ、C₁-C₂-アルキルおよび C₁-C₂-ハロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよく、

および、前記 (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) -、(フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - C(=O) - および (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - O - C(=O) - 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよく、

または

R¹⁰ および R¹¹ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、単環式窒素含有 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基、または二環式窒素含有 5 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル基を表し、これらは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-ハロアルキル、(C₁-C₂-アルキル) - C(=O) -、C₁-C₂-アルコキシ、-N(R²²)(R²³)、および単環式 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されていてもよい

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0270】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

R¹⁰ および R¹¹ は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-ハロアルキル、C₂-C₃-ヒドロキシアルキル、(C₁-C₂-アルコキシ) - C₂-アルキル、(R²²)(R²³)N - C₂-アルキル、(C₃-C₇-シクロアルキル) - (C₁-C₂-アルキル) -、(C₁-C₂-アルキル) - C(=O) -、C₃-C₇-シクロアルキル、(C₃-C₇-シクロアルキル) - C(=O) -、(フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) -、(フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - C(=O) - および (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - O - C(=O) - から選択される基を表し、

ここで、C₃-C₇-シクロアルキル、および前記 (C₃-C₇-シクロアルキル) - (C₁-C₂-アルキル) - および (C₃-C₇-シクロアルキル) - C(=O) - 基内の C₃-C₇-シクロアルキルは、フッ素原子またはシアノ、C₁-C₂-アルキルおよび C₁-C₂-ハロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよく、

および、前記 (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) -、(フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - C(=O) - および (フェニル) - (C₁-C₂-アルキル) - O - C(=O) - 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよい

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0271】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

R¹⁰ および R¹¹ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、単環式窒素含有 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基、または二環式窒素含有 5 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル基を表し、これらは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、C₁-C₂

－アルキル、 C_1-C_2 －ハロアルキル、 $(C_1-C_2\text{－アルキル})-C(=O)-$ 、 $C_1-C_2\text{－アルコキシ}$ 、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、および単環式4～7員のヘテロシクロアルキル基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されているいてもよい)

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N －オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0272】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 －アルキル、 C_1-C_2 －ハロアルキル、 C_2-C_3 －ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_2\text{－アルコキシ})-C_2\text{－アルキル}$ 、 $((R^{22})(R^{23})N)-C_2\text{－アルキル}$ 、 $(C_1-C_2\text{－アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_5 －シクロアルキル、 $(C_3-C_5\text{－シクロアルキル})-C(=O)-$ 、(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-$ 、(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-C(=O)-$ および(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、前記(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-$ 、(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-C(=O)-$ および(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているいてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基、または二環式窒素含有6～10員のヘテロシクロアルキル基を表し、これらは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 －アルキル、 C_1-C_2 －ハロアルキル、 $(C_1-C_2\text{－アルキル})-C(=O)-$ 、 $C_1-C_2\text{－アルコキシ}$ 、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、および単環式4～7員のヘテロシクロアルキル基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されているいてもよい)

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N －オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0273】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 －アルキル、 C_1-C_2 －ハロアルキル、 C_2-C_3 －ヒドロキシアルキル、 $(C_1-C_2\text{－アルコキシ})-C_2\text{－アルキル}$ 、 $((R^{22})(R^{23})N)-C_2\text{－アルキル}$ 、 $(C_1-C_2\text{－アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_5 －シクロアルキル、 $(C_3-C_5\text{－シクロアルキル})-C(=O)-$ 、(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-$ 、(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-C(=O)-$ および(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、前記(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-$ 、(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-C(=O)-$ および(フェニル)－ $(C_1-C_2\text{－アルキル})-O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているいてもよい)

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N －オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0274】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基、または二環式窒素含有6～10員のヘテロシクロア

ルキル基を表し、これらは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_1-C_2 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、および単環式4~7員のヘテロシクロアルキル基から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されているいてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0275】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_3-C_5\text{-シクロアルキル})-(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 、 $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}-C(=O)-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ および (フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、 $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}$ 、および前記 $(C_3-C_5\text{-シクロアルキル})-(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 内の $C_3-C_5\text{-シクロアルキル}$ 、および $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}-C(=O)-$ 基内の $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}$ は、フッ素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキルおよび C_1-C_2 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているいてもよく、

および、前記 (フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ および (フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているいてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはシアノ、オキソ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているいてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0276】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子および C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $(C_3-C_5\text{-シクロアルキル})-(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 、 $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}-C(=O)-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ および (フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、 $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}$ 、および前記 $(C_3-C_5\text{-シクロアルキル})-(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 内の $C_3-C_5\text{-シクロアルキル}$ 、および $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}-C(=O)-$ 基内の $C_3-C_7\text{-シクロアルキル}$ は、フッ素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキルおよび C_1-C_2 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているいてもよく、

および、前記 (フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 、(フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ および (フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているいてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれ

らの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0277】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはシアノ、オキソ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

10

【0278】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-および(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-O-C(=O)-から選択される基を表し、

ここで、前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-および(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-O-C(=O)-基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

20

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0279】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-および(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-O-C(=O)-から選択される基を表し、

30

ここで、前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-および(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-O-C(=O)-基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

40

【0280】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0281】

50

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、(C_3-C_5 -シクロアルキル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)- $O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキル、および前記(C_3-C_5 -シクロアルキル)-(C_1-C_2 -アルキル)-基内の C_3-C_5 -シクロアルキルは、フッ素原子またはシアノ、メチルおよび C_1 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)- $O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはシアノ、メチルおよび C_1 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0282】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、(C_3-C_5 -シクロアルキル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)- $O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキル、および前記(C_3-C_5 -シクロアルキル)-(C_1-C_2 -アルキル)-基内の C_3-C_5 -シクロアルキルは、フッ素原子またはシアノ、メチルおよび C_1 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)- $O-C(=O)-$ 基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0283】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはシアノ、メチルおよび C_1 -フルオロアルキルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0284】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(ベンジル)- $O-C(=O)-$ から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルは、フッ素原子またはメチルおよびトリフルオロメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

および、前記（ベンジル）－O－C（＝O）－基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはシアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表す）

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

10

【0285】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1 － C_2 －アルキル、 C_3 － C_7 －シクロアルキルおよび（ベンジル）－O－C（＝O）－から選択される基を表し、

ここで、 C_3 － C_7 －シクロアルキルは、フッ素原子またはメチルおよびトリフルオロメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記（ベンジル）－O－C（＝O）－基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい〕

20

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0286】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはシアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表す）

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

30

【0287】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1 － C_2 －アルキルおよび（ベンジル）－O－C（＝O）－から選択される基を表し、

ここで、前記（ベンジル）－O－C（＝O）－基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、フッ素原子またはシアノ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表す）

40

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0288】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

R^{10} および R^{11} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1 － C_2 －アルキルおよび（ベンジル）－O－C（＝O）－から選択される基を表し、

および、ここで、前記（ベンジル）－O－C（＝O）－基内のフェニル基は、フッ素

50

原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0289】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_4 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、(C_1-C_4 -ハロアルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル-基および前記(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0290】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_4 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、(C_1-C_4 -ハロアルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル-基および前記(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはシアノ、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0291】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環

式窒素含有 4～7 員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0292】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_2 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-から選択される基を表し、

10

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように、

または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように単環式窒素含有 4～7 員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

20

【0293】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_2 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_3 -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように)

30

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0294】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように単環式窒素含有 4～7 員のヘテロシクロアルキル基を表す]

40

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0295】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_4 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、(C_1-C_2 -フルオロアルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル-、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-から選択される基を表し、

50

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4～7員のヘテロシクロアルキルは、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように、

および、前記(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル基および前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子および塩素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように、

または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表す)
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0296】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_4 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル、(C_1-C_2 -フルオロアルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル、(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4～7員のヘテロシクロアルキルは、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように、

および、前記(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル基および前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子および塩素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように)
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0297】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4～7員のヘテロシクロアルキルは、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように、

または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているように単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表す)
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0298】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキルは、フッ素原子、またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0299】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0300】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_4 -アルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル、(C_1-C_2 -フルオロアルコキシ)- C_2-C_3 -アルキル、(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、 C_3-C_7 -シクロアルキルは、フッ素原子またはメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記(フェノキシ)- C_2-C_3 -アルキル基および前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子および塩素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0301】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -ヒドロキシアルキル、(C_1-C_4 -アルコキシ)- C_2 -アルキル、(C_1-C_2 -フルオロアルコキシ)- C_2 -アルキル、(フェノキシ)- C_2 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-から選択される基を表し、

ここで、前記(フェノキシ)- C_2 -アルキル基および前記(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-基内のフェニル基は、フッ素原子および塩素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0302】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{12} および R^{13} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル、(C_1-C_4 -アルコキシ)- C_2 -アルキル、(C_1-C_2 -フルオロアルコキシ)- C_2 -アルキル、(フェノキシ)- C_2 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-から選択される基を表す)
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0303】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{14} は、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、フェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0304】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{14} は、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、フェニル基は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよい〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0305】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{14} は、 C_1-C_2 -アルキルおよび C_1-C_2 -ハロアルキルから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0306】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{14} は、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0307】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{14} は、メチル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0308】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{17} は、 C_1-C_4 -アルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0309】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{17} は、 C_1-C_3 -アルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0310】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{17} は、 C_1-C_2 -アルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0311】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{17} は、メチル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

10

【0312】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{17} は、エチル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0313】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

20

【0314】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{18} および R^{19} は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはメチル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0315】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{18} および R^{19} は、共にメチル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

30

【0316】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{18} および R^{19} は、共に水素原子を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0317】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{18} は水素原子を表し、 R^{19} はメチル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

40

【0318】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、二環式6~10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_6 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式

50

C₆－C₁₁－シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5～10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

C₃－C₇－シクロアルキル、二環式C₆－C₁₁－シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、C₁－C₂－アルキルおよび(C₁－C₂－アルキル)－C(=O)－から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

10

および、前記フェニル、ナフチルおよび5～10員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子またはシアノ、C₁－C₂－アルキル、C₁－C₂－ハロアルキル、C₁－C₂－アルコキシ、C₁－C₂－ハロアルコキシ、－N(R²²)(R²³)および－C(=O)－N(R²⁴)(R²⁵)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R²¹は、水素原子またはC₁－C₂－アルキル基を表し、

または

R²⁰およびR²¹は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、C₁－C₂－アルキル、C₁－C₂－ハロアルキル、(フェニル)－(C₁－C₂－アルキル)－、(C₁－C₂－アルキル)－C(=O)－、C₃－C₄－シクロアルキル、C₁－C₂－アルコキシ、C₁－C₂－ハロアルコキシ、－N(R²²)(R²³)および－C(=O)－N(R²⁴)(R²⁵)から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

20

R²²およびR²³は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはC₁－C₂－アルキルおよび(C₁－C₂－アルキル)－C(=O)－から選択される基を表し；

R²⁴およびR²⁵は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはC₁－C₂－アルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

30

【0319】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R²⁰は、水素原子またはC₁－C₆－アルキル、C₃－C₄－アルケニル、C₃－C₄－アルキニル、C₁－C₃－アルコキシ、C₃－C₇－シクロアルキル、二環式C₆－C₁₁－シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記C₁－C₆－アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、C₁－C₃－アルコキシ、－N(R²²)(R²³)、C₃－C₇－シクロアルキル、二環式C₆－C₁₁－シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5～10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

40

C₃－C₇－シクロアルキル、二環式C₆－C₁₁－シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式6～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、C₁－C₂－アルキルおよび(C₁－C₂－アルキル)－C(=O)－から選択される基から独立して選択される各置換基で、1

50

または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニル、ナフチルおよび5～10員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0320】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} および R^{21} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、(フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 、 $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4～7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0321】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式5～10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_6 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式5～10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5～10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5～10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4～7員のヘテロシクロアルキル、二環式5～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニル、ナフチルおよび5～10員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_1-C_2 -アル

10

20

30

40

50

コキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、および

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0322】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、二環式5~10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_6 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、二環式5~10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_5-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、二環式5~10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニル、ナフチルおよび5~10員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、および

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0323】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、二環式6~10員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_6 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、C

C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキル、二環式 6～10 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および 5～10 員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されていてもよく、前記フェニルおよび 5～10 員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよく、

C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキル、二環式 6～10 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 または 3 回置換されていてもよく、

10

および、前記フェニル、ナフチルおよび 5～10 員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、(フェニル)- $(C_1-C_2\text{-アルキル})-$ 、 $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されていてもよい単環式窒素含有 4～7 員のヘテロシクロアルキル基を表す]

20

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0324】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) [式中：

30

R^{20} は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_4 -アルケニル、 C_3-C_4 -アルキニル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキル、二環式 6～10 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ナフチル、および 5～10 員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_6 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキル、二環式 6～10 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および 5～10 員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または 3 回置換されていてもよく、前記フェニルおよび 5～10 員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子および臭素原子、またはメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 回置換されていてもよく、

40

C_3-C_7 -シクロアルキル、二環式 C_6-C_{11} -シクロアルキル、アダマンチル、単環式 4～7 員のヘテロシクロアルキル、二環式 6～10 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2\text{-アルキル})-C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1 または 2 または 3 回置換されていてもよく、

および、前記フェニル、ナフチルおよび 5～10 員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、 C_1-C_2 -アル

50

コキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0325】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} および R^{21} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -ハロアルキル、(フェニル)-(C_1-C_2 -アルキル)-、(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0326】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または置換されていてもよい C_1-C_3 -アルキル、非置換 C_4-C_6 -アルキル、プロプ-2-インイル、メトキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_3 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキル基は、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール基は、フッ素原子および塩素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、ベンジル、(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)$ -から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または置換されていてもよい C_1-C_3 -アルキル、非置換 C_4-C_6 -アルキル、プロプ-2-インイル、メトキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_3 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキル基は、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール基は、フッ素原子および塩素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-$ から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0327】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} および R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、ベンジル、 $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表し；

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-$ から選択される基を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0328】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または置換されていてもよい C_1-C_3 -アルキル、非置換 C_4-C

6-アルキル、プロプ-2-インイル、メトキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_3 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

10

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキル基は、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール基は、フッ素原子および塩素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表し、

20

または

R^{20} および R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、ベンジル、 $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

30

【0329】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または置換されていてもよい C_1-C_3 -アルキル、非置換 C_4-C_6 -アルキル、プロプ-2-インイル、メトキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_3 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

40

前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキル基は、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび $(C_1-C_2$ -アルキル)- $C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール基は、フッ素原子および塩素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -ハロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-$

50

) - N (R^{2 4}) (R^{2 5}) から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または3回置換されていてもよく、

R^{2 1}は、水素原子またはC₁-C₂-アルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0330】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I) (式中:

R^{2 0}およびR^{2 1}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、ベンジル、(C₁-C₂-アルキル)-C(=O)-、C₃-C₄-シクロアルキル、C₁-C₂-アルコキシ、C₁-C₂-ハロアルコキシ、-N(R^{2 2}) (R^{2 3}) および-C(=O)-N(R^{2 4}) (R^{2 5}) から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0331】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I) (式中:

R^{2 0}は、水素原子または置換されていてもよいC₁-C₃-アルキル、非置換C₄-C₆-アルキル、プロプ-2-インイル、メトキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基を表し、

ここで、前記C₁-C₃-アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、C₁-C₃-アルコキシ、-N(R^{2 2}) (R^{2 3})、C₃-C₆-シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリールから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリール置換基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記C₃-C₆-シクロアルキル、アダマンチルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキル基は、フッ素原子またはオキソ、C₁-C₂-アルキルおよび(C₁-C₂-アルキル)-C(=O)-から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニルおよび5~10のヘテロアリール基は、フッ素原子および塩素原子またはシアノ、C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、C₁-C₂-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、-N(R^{2 2}) (R^{2 3}) および-C(=O)-N(R^{2 4}) (R^{2 5}) から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または3回置換されていてもよく、

R^{2 1}は、水素原子またはC₁-C₂-アルキル基を表し、

または

R^{2 0}およびR^{2 1}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-フルオロアルキル、ベンジル、(C₁-C₂-アルキル)-C(=O)-、C₃-C₄-シクロアルキル、C₁-C₂-アルコキシ、C₁-C₂-フルオロアルコキシ、-N(R^{2 2}) (R^{2 3}) および-C(=O)-N(R^{2 4}) (R^{2 5}) から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2 または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0332】

10

20

30

40

50

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または置換されていてもよい C_1-C_3 -アルキル、非置換 C_4-C_6 -アルキル、プロペ-2-インイル、メトキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリアルから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_3 -アルキル基は、ハロゲン原子またはヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ 、 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチル、単環式4~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、および5~10員のヘテロアリアルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリアル置換基自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記 C_3-C_6 -シクロアルキル、アダマンチルおよび単環式4~7員のヘテロシクロアルキル基は、フッ素原子またはオキソ、 C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)-$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2または3回置換されていてもよく、

および、前記フェニルおよび5~10員のヘテロアリアル基は、フッ素原子および塩素原子またはシアノ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく、

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す〕
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0333】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} および R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ベンゾ縮合していてもよく、およびハロゲン原子またはシアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、ベンジル、(C_1-C_2 -アルキル)- $C(=O)-$ 、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、 $-N(R^{22})(R^{23})$ および $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$ から選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよい単環式窒素含有4~7員のヘテロシクロアルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0334】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、水素原子または C_1-C_3 -アルキルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記 C_1-C_3 -アルキル基は、フッ素原子またはヒドロキシ、 C_1-C_3 -アルコキシおよびフェニルから選択される基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、前記フェニル自体は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されていてもよく、

および、前記フェニル基は、フッ素原子および塩素原子またはメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基から独立して選択される各置換基で、1、2または3回置換されていてもよく；

R^{21} は、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す〕
の化合物および立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0335】

10

20

30

40

50

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{20} は、ベンジルおよびフェニルから選択される基を表し、

ここで、前記フェニル基、および前記ベンジル基内のフェニル基は、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立して選択される各置換基で、1または2回置換されているもよく、

R^{21} は、水素原子またはメチル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0336】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキルおよび(C_1-C_2 -アルキル)-C(=O)-から選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0337】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{22} および R^{23} は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはメチルおよび(CH_3)-C(=O)-から選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子または C_1-C_2 -アルキル基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0338】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{24} および R^{25} は、それぞれの出現から独立して、水素原子またはメチル基を表す〕の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0339】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 C_1-C_2 -アルコキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0340】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ベンジロキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0341】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれ

10

20

30

40

50

らの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0342】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子または臭素原子、またはジフルオロメチル、メトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0343】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{26} は、フッ素原子、塩素原子、またはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0344】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{27} は、ハロゲン原子または C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ および $-C(=O)-OR^{17}$ から選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0345】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{27} は、フッ素原子、塩素原子、または C_1-C_2 -アルコキシ、ベンジルオキシおよび C_1-C_2 -フルオロアルコキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0346】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{27} は、ハロゲン原子または $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ および $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ から選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0347】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^{27} は、塩素原子、またはメトキシ、ベンジルオキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される基を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0348】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

n は、整数0、1、または2を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0349】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

n は、整数0または2を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0350】

10

20

30

40

50

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：
n は、整数 0 を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0351】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：
n は、整数 2 を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0352】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ 、 $-C(CN)=$ または $-N=$ を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0353】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ または $-N=$ を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0354】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

Y^1 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(F)=$ または $-N=$ を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0355】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

Y^1 は、 $-C(H)=$ または $-C(F)=$ を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0356】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

Y^1 は、 $-C(H)=$ を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0357】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

Y^1 は、 $-C(Cl)=$ を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0358】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

Y^1 は、 $-C(F)=$ を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0359】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) (式中：

Y^1 は、 $-N=$ を表す)

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

10

20

30

40

50

【0360】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

Y^2 は、 $-C(H)=$ または $-N=$ を表し、

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ または $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0361】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

Y^2 は、 $-C(H)=$ および $-N=$ を表し、

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ および $-N=$ を表し、

ただし、 Y^2 が $-N=$ を表す場合、 Y^3 は $-C(R^{27})=$ を表し、 Y^3 が $-N=$ を表す場合、 Y^2 は $-C(H)=$ を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0362】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

Y^2 は、 $-N=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0363】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

Y^2 は、 $-C(H)=$ を表し；

Y^3 は、 $-N=$ を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0364】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式（I）〔式中：

Y^2 は、 $-C(H)=$ を表し；

Y^3 は、 $-C(R^{27})=$ を表す〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0365】

第1の態様の特定のさらなる実施形態において、本発明は、「本発明の第1の態様のさらなる実施形態」と題する上記の実施形態のうちの2つ以上の組合せを包含する。

【0366】

本発明は、上記の一般式（I）の化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意のサブコンビネーションを包含する。

【0367】

本発明は、以下の本文の実施例の項に開示される一般式（I）の化合物を包含する。

【0368】

本発明の一般式（I）の化合物は、当業者に公知の任意の方法によって、本明細書に記載の任意の塩、好ましくは薬学的に許容される塩に変換することができる。同様に、本発明の一般式（I）の化合物の任意の塩は、当業者に公知の任意の方法によって、遊離化合物に変換することができる。

本発明の一般式（I）の化合物は、予測することができなかった有益な薬理学的作用スペクトルを示す。本発明の化合物は驚くべきことに、DGKζを効果的に阻害することが見出されており、したがって、前記化合物は、ヒトを含む哺乳動物における疾患、好まし

10

20

30

40

50

くは調節不全の免疫応答を有する状態、特に癌または異常なD G K γ シグナル伝達に関連する他の障害の治療または予防に使用することが可能である。

【0369】

本発明のD G K γ 阻害剤による治療に特に適した障害および状態は、液状および固形腫瘍、例えば、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺などの癌およびそれらの遠隔転移である。これらの障害には、リンパ腫、肉腫および白血病も含まれる。

【0370】

乳癌の例としてはトリプルネガティブ乳癌、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌、および非浸潤性小葉癌が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0371】

気道の癌の例としては小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0372】

脳腫瘍の例としては脳幹および視床下部神経膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、神経膠芽腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【0373】

男性生殖器の腫瘍としては前立腺癌および精巣癌が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0374】

女性生殖器の腫瘍としては子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌、膣癌、および外陰癌、ならびに子宮肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0375】

卵巣癌の例としては漿液性腫瘍、類内膜腫瘍、粘液性嚢胞腺癌、顆粒膜細胞腫瘍、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、およびアレノ芽腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0376】

子宮頸癌の例としては扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌、神経内分泌腫瘍、ガラス細胞癌および絨毛腺腺癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0377】

消化管の腫瘍には肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸、および唾液腺の癌が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0378】

食道癌の例としては食道細胞癌および腺癌、ならびに扁平上皮癌、平滑筋肉腫、悪性黒色腫、横紋筋肉腫およびリンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0379】

胃癌の例としては腸型およびびまん型胃腺癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0380】

膵臓癌の例としては管腺癌、腺扁平上皮癌および膵臓内分泌腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0381】

尿路の腫瘍には膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0382】

腎癌の例としては腎細胞癌、尿路上皮細胞癌、傍糸球体細胞腫瘍（レニノーマ）、血管筋脂肪腫、腎オンコサイトーマ、ペリニ管癌、腎明細胞肉腫、中胚葉性腎腫およびウィルムス腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【0383】

膀胱癌の例としては移行上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、肉腫および小細胞癌が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0384】

眼の癌としては眼内黒色腫および網膜芽細胞腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0385】

肝臓癌の例としては肝細胞癌（線維層状変異体を伴うまたは伴わない肝細胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）、および混合型肝細胞胆管癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0386】

皮膚癌としては扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌、および非黒色腫皮膚癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0387】

頭頸部癌には頭頸部の扁平上皮癌、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、口腔咽頭癌、唾液腺癌、口唇および口腔癌ならびに扁平上皮細胞が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0388】

リンパ腫にはAIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキン病、および中枢神経系のリンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0389】

肉腫には軟部組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、および横紋筋肉腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0390】

白血病には急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、および有毛細胞白血病が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0391】

本文書全体で述べられている「治療する」または「治療」という用語は従来、例えば、癌などの疾患または障害の状態と闘う（*combating*）、を緩和する（*alleviating*）、を低減する（*reducing*）、を緩和する（*relieving*）、を改善する（*improving*）目的で、対象の管理またはケアのために使用される。

【0392】

本発明の化合物は特に、腫瘍増殖および転移の治療および予防、すなわち予防において、特に、腫瘍増殖の前処置を伴うまたは伴わない全ての適応症および段階の固形腫瘍において使用することができる。

30

【0393】

一般に、本発明の化合物または医薬組成物と組み合わせた化学療法剤および／または抗癌剤の使用は：

1. いずれかの薬剤単独の投与と比較して、腫瘍の増殖を減少させるか、または腫瘍を排除するのにより良好な有効性をもたらす、
2. 投与された化学療法剤のより少ない量の投与を提供し、
3. 単剤化学療法およびある種の他の併用療法で観察されるよりも有害な薬理学的合併症が少なく、患者において十分に耐容される化学療法治療を提供し、
4. 哺乳動物、特にヒトにおいて、より広範な種類の異なる癌の治療を提供し、
5. 治療を受けた患者の奏効率を高め、
6. 標準的な化学療法と比較して、治療を受けた患者の生存期間を延ばし、
7. 腫瘍進行の時間を長くし、および／または
8. 他の抗癌剤の組み合わせが拮抗効果を生み出す既知の例と比較して、単独で使用された薬剤の効果と忍容性と少なくとも同程度の有効性と忍容性の結果をもたらす。

40

【0394】

さらに、本発明の一般式（I）の化合物は、放射線療法および／または外科的介入と組み合わせて使用することもできる。

本発明のさらなる実施形態において、本発明の一般式（I）の化合物は放射線と組み合わせて使用される：すなわち、放射線治療は、腫瘍細胞死の誘導およびその後の腫瘍反応性T細胞への腫瘍新生抗原の提示によって、抗腫瘍免疫応答に対して癌を感作する。DG

50

K γ はT細胞の抗原特異的活性化を増強するので、全体的な効果は照射治療単独と比較して、はるかに強い癌細胞攻撃をもたらす。

【0395】

したがって、本発明はまた、本発明の化合物の1つ以上を投与する前に従来の放射線療法が用いられる、腫瘍を死滅させる方法を提供する。

【0396】

本発明の化合物は唯一の薬学的薬剤として、または1つ以上の他の薬学的に活性な成分と組み合わせて投与することができ、この組み合わせは、許容できない有害作用を引き起こさない。本発明はまた、そのような医薬組合せも包含する。例えば、本発明の化合物は、以下のものと組み合わせることができる：

131E-c hTNT、アバレリックス、アベマシクリブ、アビラテロン、アカラブルチニブ、アクリルピシン、アダリムマブ、ado-オラスツズマブエムタンシン、アフアチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレクチニブ、アレムツズマブ、アレンドロン酸、アリトレチノイン、アルファラジン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノグルテチミド、ヘキシルアミノレプリネート、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンセスチム、アネトールジチオレチオン、アネツマブ・ラブタンシン、アンギオテンシンII、アンチトロンビンIII、アパルタミド、アプレピタント、アルシツモマブ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシカブタゲン シロルユーセル、アキシチニブ、アザシチジン、バシリキシマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベシレソマブ、ベリノスタット、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ビスアントレン、ブレオマイシン、ブリナツモマブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブセレリン、ブレンツキシマブ・ベドチン、ブリガチニブ、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カルシトニン、カルシウムホリナート、カルシウムレボホリナート、カベシタピン、カプロマブ、カルバマゼピン、カルボプラチン、カルボコン、カルフィルゾミブ、カルモフル、カルムスチン、カツマキシマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セミプリマブ、セリチニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シドフォビル、シナカルセト、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コビメチニブ、コパンリシブ、クリサントスパーゼ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダラツムマブ、ダルベポエチンアルファ、ダブラフェニブ、ダサチニブ、ダウノルピシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デプレオチド、デスロレリン、ジアンヒドロガラクトール、デクスラゾキサン、塩化ジブロスピジウム、ジアンヒドロガラクトール、ジクロフェナク、ジヌツキシマブ、ドセタキセル、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン+エストロン、ドロナビノール、デュルバルマブ、エクリズマブ、エドレコロマブ、エリムセルチブ (BAY 1895344)、酢酸エリブチニウム、エロツズマブ、エルトロンボパグ、エナシデニブ、エンドスタチン、エノシタビン、エンザルタミド、エピルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンゼータ、エプタプラチン、エリブリン、エルロチニブ、エソメブラゾール、エストラジオール、エストラムスチン、エチニルエストラジオール、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フェンタニル、フィルグラスチム、フルオキシメステロン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルリン酸、フォルメスタン、ホスアプレピタント、フォテムスチン、フルベストラント、ガドブトロール、ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン、ガドベルセタミド、ガドキセト酸、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グルカルピダーゼ、グルトキシム、GM-CSF、ゴセレリン、グラニセトロン、顆粒球コロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、E-125シード、ランソプラゾール、イバンドロン酸、イブリツモマブ チウキセタン、イブルチニブ、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インジセトロン、インカドロン酸、インゲノールメブテート、イノツズマブ オゾガマイシン、インターフェロンアルファ、インターフェ

10

20

30

40

50

ロンベータ、インターフェロンガンマ、イオビトリドール、イオベングアン（123I）、
 イオメプロール、イピリムマブ、イリノテカン、イトラコナゾール、イキサベピロン、
 イキサゾミブ、ランレオチド、ランソプラゾール、ラパチニブ、ラソコリン（Iasoc
 holine）、レナリドマイド、レンバチニブ、レノグラスチム、レンチナン、レトロ
 ザール、リュープロレリン、レバミソール、レボノルゲステレル、レボチロキシナトリ
 ウム、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、ルテチウムLu177ドタテ
 ート、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メラルソプロール
 、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メタドン、メトトレキサ
 ート、メトキサレン、アミノレプリン酸メチル、メチルプレドニゾロン、メチルテストス
 テロン、メチロシン、ミドスタウリン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリブラチン、
 ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキ
 サントロン、モガムリズマブ、モルグラモスチム、モピダモール、モルヒネ塩酸塩、モル
 ヒネ硫酸塩、mv asi（ベバシズマブ-awwb）、ナビロン、ナビキシモルス、ナフ
 アレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトレキソン、ナルトグラスチム、ネシツムマ
 ブ、ネダプラチン、ネララビン、ネラチニブ、ネリドロン酸、ネツピタント／パロノセト
 ロン、ニボルマブ、ペンテトレオチド、ニロチニブ、ニルタミド、ニモラゾール、ニモツ
 ズマブ、ニムスチン、ニンテダニブ、ニラパリブ、ニトラクリン、ニボルマブ、オビヌツ
 ズマブ、オクトレオチド、オフアツムマブ、オラパリブ、オララツマブ、オマセタキシ
 メペサクシネート、オメプラゾール、オندانセトロン、オブレベキン、オルゴテイン
 、オリロチモド、オシメルチニブ、オキサリブラチン、オキシコドン、オキシメトロン、
 オゾガマイシン、p53遺伝子治療、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリフェルミン
 、パラジウム-103シード、パロノセトロン、パミドロン酸、パニツムマブ、パノビス
 タット、パントプラゾール、パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、PEG-エポエチンベ
 ータ（メトキシPEG-エポエチンベータ）、ペンプロリズマブ、ペグフィルグラスチム、
 ペグインターフェロンアルファ-2b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン
 、ペプロマイシン、ペルフルブタン、ペルホスファミド、ペルツズマブ、ピシバニール、
 ピロカルピン、ピラルピシン、ピクサントロン、プレリキサホル、プリカマイシン、ポリ
 グルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリビニルピロリドン+ヒアルロン酸ナトリウ
 ム、ポリサッカライド-K、ポマリドミド、ポナチニブ、ポルフィマーナトリウム、プラ
 ラトレキセート、プレドニムスチン、プレドニゾン、プロカルバジン、プロコダゾール、
 プロプラノロール、キナゴリド、ラベプラゾール、ラコツモマブ、塩化ラジウム-223
 、ラドチニブ、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラモセトロン、ラムシルマブ、ラニ
 ムスチン、ラスブリカーゼ、ラゾキサン、レファメチニブ、レゴラフェニブ、リボシクリ
 ブ、リセドロン酸、エチドロン酸レニウム-186、リツキシマブ、ローラピタント、ロ
 ミデプシン、ロミプロスチム、ロムルチド、ルカパリブ、サマリウム（153Sm）レキ
 シドロナム、サルグラモスチム、サリルマブ、サツモマブ、セクレチン、シルツキシマブ
 、シプロイセル-T、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシジダゾールナトリウム、ソニ
 デギブ、ソラフェニブ、スタノゾロール、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフ
 イン、タリモジーン、ラヘルパレブベク、タミバロテン、タモキシフェン、タベンタドール
 、タソネルミン、テセロイキン、テクネチウム（99mTc）ノフェツモマブ、メルペン
 タン、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-オクトレオチド、テガフル、テガフル
 +ギメラシル+オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポ
 シド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、ヒ
 トチロトピンアルファ、チオグアニン、チサゲンレクルユーセル、チスレリズマブ、トシ
 リズマブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラメチニブ、
 トラマドール、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン、トレオスルファン、トレ
 チノイン、トリフルリジン+チピラシル、トリロスタン、トリプトレリン、トラメチニブ
 、トロホスファミド、トロンボポエチン、トリプトファン、ウベニメクス、ヴァラチニブ
 、バルルピシン、バンデタニブ、バブレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビン
 クリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ボリノスタット

10

20

30

40

50

、ボロゾール、イットリウム-90 ガラス微小球、ジノスタチン、ジノスタチンシチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルピシン。

【0397】

本発明の化合物はさらに、免疫系を標的とする他の試薬、例えば、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、aPD-1/−L1軸アンタゴニストと組み合わせることができる。

【0398】

PD-1、そのリガンドPD-L1およびPD-L2とともに、T細胞活性化の負の調節因子として機能する。PD-L1は、多くの癌において過剰発現され、PD-1の過剰発現はしばしば、腫瘍浸潤T細胞において同時に起こる。これはT細胞活性化の減弱および免疫監視の回避をもたらし、これは抗腫瘍免疫応答の障害に寄与する。(M. E. Keirら、Annu. Rev. Immunol. 2008、26、677-704)。

10

【0399】

さらなる態様によれば、本発明は、本明細書に記載の一般式(I)の1つ以上の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特にそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物、および1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤を含む組合せを包含する。

【0400】

好ましくは、免疫チェックポイント阻害剤は、aPD-1/−L1軸アンタゴニストである。

【0401】

20

本発明の化合物はさらに、DGKαの阻害剤、例えば、WO2020/006016、WO2020/006018およびWO2021/041588に開示されているDGKαの阻害剤と組み合わせることができる。T細胞におけるDGKαはDGKζと同様の様式で作用するので、二重阻害はDGKアイソフォーム単独または野生型細胞のいずれかの欠失を有する細胞と比較して、T細胞エフェクター機能を著しく増強する(M. J. Reeseら、Cancer Res. (2013)、73(12); 3566-77頁)。

【0402】

本発明の化合物はさらに、キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T細胞)、例えば、Axicabtagen-CiloleucelまたはTisagenlecleucelと組み合わせることができる。CAR-T細胞の活性は、腫瘍微小環境(TME)によって抑制することができる。Crisprなどの技術によるDGKのノックアウトは、抑制性TMEにおいてCAR-T細胞活性を増強することが示されている(I. Y. Jungら、Mol. Cells 2018、41(8)、717-723)。

30

【0403】

さらなる態様によれば、本発明は、本明細書に記載の一般式(I)の1つ以上の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特にそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物を、キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T細胞)、CAR-NKT細胞、またはCAR-NK細胞を含む組合せを包含する。

【0404】

40

好ましくは、キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T細胞)は、Axicabtagen-CiloleucelまたはTisagenlecleucelである。

【0405】

本発明はさらに、CAR-Tおよび腫瘍浸潤リンパ球を含むT細胞のエキスピボ(ex vivo)での増殖のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0406】

さらなる態様によれば、本発明は、CAR-T細胞、CAR-NKT細胞またはCAR-NK細胞および腫瘍浸潤リンパ球を含むT細胞の増殖に使用するための、本明細書に記載の一般式(I)の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれら塩、特にその薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物を包含

50

する。

したがって、本発明はまた、CAR-T細胞、CAR-NKT細胞またはCAR-NK細胞および腫瘍浸潤リンパ球を含むT細胞のエクスピボでの増殖のための本発明による化合物の使用に関する。

【0407】

本発明はまた、T細胞を本発明の化合物と接触させる、CAR-T細胞、CAR-NKT細胞またはCAR-NK細胞および腫瘍浸潤リンパ球を含むT細胞を増殖させるためのエクスピボ方法を含む。

【0408】

本発明の化合物は、DGK ζ 活性を阻害、遮断、低減または減少させるために利用することができ、その結果、調節不全の免疫応答の調節がもたらされ、例えば、免疫抑制が遮断され、最終的に腫瘍増殖の低減をもたらす癌および癌免疫療法との関連で免疫細胞の活性化および浸潤が増加する。

【0409】

この方法は、障害を治療するのに有効な量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、多形体、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを、それを必要とする哺乳動物（ヒトを含む）に投与することを含む。

【0410】

本発明はまた、DGK ζ が関与する様々な他の障害、例えば、これらに限定されないが、免疫応答の調節不全を伴う障害、炎症、感染および癌のためのワクチン接種、ウイルス感染、リンパ増殖性障害、喘息、眼疾患、ならびに2型糖尿病／インスリン抵抗性を治療する方法を提供する。

【0411】

これらの障害は、ヒトにおいて十分に特徴付けられているが、他の哺乳動物においても同様の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

【0412】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に調節不全の免疫応答を有する癌または状態、または異常なDGK ζ シグナル伝達に関連する他の障害の治療または予防に使用するための、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれら塩、特にそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物を包含する。

【0413】

本発明による化合物の薬学的活性は、DGK ζ 阻害剤としてのそれらの活性によって説明することができる。

【0414】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に、調節不全の免疫応答を有する癌または状態、または異常なDGK ζ シグナル伝達に関連する他の障害、特に、液性および固形腫瘍の治療または予防のための、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に、その薬学的に許容される塩、またはその混合物の使用を包含する。

【0415】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に、調節不全の免疫応答を有する癌もしくは状態、または異常なDGK ζ シグナル伝達に関連する他の障害、特に、液性および固形腫瘍の治療または予防における使用のための、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に、その薬学的に許容される塩、またはその混合物を包含する。

【0416】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に、調節不全の免疫応答を有する癌または状態、または異常なDGK ζ シグナル伝達に関連する他の障害、特に、液性および固形腫瘍の治療または予防の方法における、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、

10

20

30

40

50

互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に、それらの薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物の使用を包含する。

【0417】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に、調節不全の免疫応答を有する癌または状態、または異常なDGK ζ シグナル伝達に関連する他の障害、特に、液性および固形腫瘍の治療または予防の方法における、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に、それらの薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物の使用を包含する。

【0418】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に調節不全の免疫応答を有する癌または状態、または異常なDGK ζ シグナル伝達に関連する他の障害、特に液体および固体腫瘍の予防または治療のための、医薬組成物、好ましくは医薬品の調製のための、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物の使用を包含する。

10

【0419】

さらなる態様によれば、本発明は、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはその混合物の有効量を使用する、疾患、特に調節不全の免疫応答を有する癌または状態、または異常なDGK ζ シグナル伝達に関連する他の障害、特に液体および固体腫瘍の治療または予防の方法を包含する。

20

【0420】

さらなる態様によれば、本発明は、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、それらの塩、特に薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物、および1つ以上の賦形剤、特に1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物、特に医薬品を包含する。適切な剤形でそのような医薬組成物を調製するための従来の手順を利用することができる。

【0421】

本発明はさらに、本発明による少なくとも1つの化合物を、従来は1以上の薬学的に適切な賦形剤と一緒に含む、医薬組成物、特に医薬品、および上記の目的のためのそれらの使用を包含する。

30

【0422】

本発明による化合物は、全身および／または局所活性を有することが可能である。この目的のために、それらは、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、バツカル、直腸、膣、皮膚、経皮、結膜、耳経路を介して、またはインプラントもしくはステントとしてなど、適切な様式で投与することができる。

【0423】

これらの投与経路のために、本発明による化合物を適切な投与形態で投与することが可能である。

【0424】

経口投与のために、本発明による化合物を、本発明の化合物を迅速に、および／または改変された様式で、例えば、錠剤（コーティングされていないまたはコーティングされた錠剤、例えば、遅延で溶解するか、または不溶性である腸溶性または制御放出コーティングを有する）、口腔内崩壊錠、フィルム／ウェハース、フィルム／凍結乾燥物、カプセル（例えば、硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒、ペレット、粉末、エマルジョン、懸濁液、エアロゾルまたは溶液などで送達する、当技術分野で公知の剤形に製剤化することが可能である。本発明による化合物を、結晶性および／または非晶質化および／または溶解した形態で前記剤形に組み込むことが可能である。

40

【0425】

非経口投与は、吸収工程（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内、もしくは腰椎内

50

）の回避により、または吸収（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮、もしくは腹腔内）を含めて行うことができる。非経口投与に適した投与形態は、とりわけ、溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物または滅菌粉末の形態の注射および注入用の調製物である。

【0426】

他の投与経路に適している例は吸入のための医薬形態〔とりわけ粉末吸入器、ネブライザー〕、点鼻液（nasal drops）、点鼻液（nasal solutions）、経鼻スプレー；舌、舌下、またはバツカル投与のための錠剤／フィルム／ウェハース／カプセル；坐剤；点眼剤、眼軟膏、眼浴、眼内挿入物、点耳剤、耳スプレー、耳粉剤、耳洗浄剤、耳タンポン；膣カプセル、水性懸濁液（ローション、振盪水剤（mixturae agitatae））、親油性懸濁液、乳濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチ）、乳液、ペースト、泡剤、粉剤、インプラントまたはステントである。

【0427】

本発明による化合物は、記載の投与形態に組み込むことができる。これは、それ自体公知の方法で、薬学的に適切な賦形剤と混合することによって行うことができる。薬学的に適切な賦形剤には、とりわけ、下記のようなものがある：

- ・ 充填剤および担体（例えば、セルロース、微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、ラクトース、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム（例えば、Di-Cafos（登録商標）））、
- ・ 軟膏基剤（例えばワセリン、パラフィン類、トリグリセリド類、ワックス類、ウールワックス、ウールワックスアルコール類、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール類）、
- ・ 坐剤用基剤（例えば、ポリエチレングリコール類、カカオ脂、硬質脂肪）、
- ・ 溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖長トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール類、パラフィン類）、
- ・ 界面活性剤、乳化剤、分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール類（例えば、Lanette（登録商標）など）、ソルビタン脂肪酸エステル類（例えば、Span（登録商標）など）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Tween（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド類（例えば、Cremophor（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル類、グリセロール脂肪酸エステル類、ポロキサマー類（例えば、Pluronic（登録商標）など）、
- ・ 緩衝剤、酸および塩基（例えば、リン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン）、
- ・ 等張剤（例えば、グルコース、塩化ナトリウム）、
- ・ 吸着剤（例えば、高分散シリカ類）、
- ・ 増粘剤、ゲル形成剤、粘稠剤および／または結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースーナトリウム、デンプン、カルボマー類、ポリアクリル酸類（例えば、Carbopol（登録商標））；アルギン酸塩、ゼラチン）、
- ・ 崩壊剤（例えば、加工デンプン、カルボキシメチルセルロースーナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート（例えば、ExploTab（登録商標））、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースーナトリウム（例えば、AcDiSol（登録商標）））、
- ・ 流動調整剤、潤滑剤、流動促進剤および離型剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、高分散性シリカ類（例えば、Aerosil（登録商標）））、
- ・ コーティング材料（例えば、糖、セラック）および迅速にまたは調節された方法で溶解するフィルムまたは拡散膜のためのフィルム形成剤（例えば、ポリビニルピロリドン

10

20

30

40

50

(例えば、K o l l i d o n (登録商標))、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテート、セルロースアセテートフタレート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート (例えば、E u d r a g i t (登録商標))、

- ・ カプセル材料 (例えばゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、
- ・ 合成高分子 (例えば、ポリラクチド類、ポリグリコリド類、ポリアクリレート類、ポリメタクリレート類 (例えば、E u d r a g i t (登録商標) など)、ポリビニルピロリドン類 (例えば、K o l l i d o n (登録商標) など)、ポリビニルアルコール類、ポリ酢酸ビニル類、ポリエチレンオキシド類、ポリエチレングリコール類およびそれらのコポリマーおよびブロックコポリマー)、
- ・ 可塑剤 (例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル)、
- ・ 浸透促進剤、
- ・ 安定剤 (例えば、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピルなどの抗酸化剤)、
- ・ 保存剤 (例えば、パラベン類、ソルビン酸、チオメルサール、塩化ベンザルコニウム、酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム)、
- ・ 着色剤 (例えば、酸化鉄、二酸化チタンなどの無機顔料)、
- ・ 香味料、甘味料、香味ーおよび／または臭気ーマスキング剤。

【0428】

本発明はさらに、少なくとも1つの本発明による化合物を、従来は1以上の薬学的に好適な賦形剤と一緒に含む医薬組成物、および本発明によるそれらの使用に関する。

【0429】

別の態様によれば、本発明は、本発明の一般式 (I) の少なくとも1つの化合物および少なくとも1以上のさらなる活性成分を含む、特に調節不全の免疫応答を有する癌または状態または異常なD G K ζシグナル伝達に関連する他の障害、特に液体および固体腫瘍の治療および／または予防のための医薬組合せ、特に医薬品を包含する。

【0430】

特に、本発明は、医薬組合せを包含し、それは、以下を含む：

- ・ 1以上の第1の活性成分、特に、上で定義された一般式 (I) の化合物、および
- ・ 1以上のさらなる活性成分、特に免疫チェックポイント阻害剤。

【0431】

本発明における用語「組合せ」は、当業者に知られているように使用され、前記組合せは固定された組合せ、固定されていない組合せ、またはパーツのキット (k i t - o f - p a r t s) であることが可能である。

【0432】

本発明における「固定された組合せ」は、当業者に知られているように使用され、例えば、本発明の一般式 (I) の1以上の化合物などの第1の活性成分と、さらなる活性成分とが、1つの単位用量でまたは1つの単一の実体中に一緒に存在する組合せとして定義される。「固定された組合せ」の一例は、第1の活性成分およびさらなる活性成分が製剤などの同時投与のための混合物中に存在する医薬組成物である。「固定された組合せ」の別の例は、第1の活性成分およびさらなる活性成分が混合物中に存在せずに1つの単位で存在する、医薬組み合わせである。

【0433】

本発明における固定されていない組合せまたは「パーツのキット」は、当業者に知られているように使用され、第1の活性成分およびさらなる活性成分が2以上の単位中に存在する組合せとして定義される。固定されていない組合せまたはパーツのキットの一例は、第1の活性成分およびさらなる活性成分が別々に存在する組合せである。固定されてい

10

20

30

40

50

い組合せまたはパーツのキットの成分を別々に、連続的に、同時に（*simultaneously*）、同時に（*concurrently*）、または時系列的にずらして投与することが可能である。

【0434】

調節不全の免疫応答を有する癌または状態または異常なDGK ζ シグナル伝達に関連する他の障害の治療に有用な化合物を評価するために公知の標準的な実験室技術に基づいて、標準的な毒性試験によって、および哺乳動物における上記で同定された状態の治療の決定のための標準的な薬理学的アッセイによって、およびこれらの結果を、これらの状態を治療するために使用される公知の活性成分または医薬品の結果と比較することによって、本発明の化合物の有効用量を、それぞれの所望の適応症の治療のために容易に決定することができる。これらの状態の1つの治療において投与される活性成分の量は、使用される特定の化合物および投薬単位、投与様式、治療期間、治療される患者の年齢および性別、ならびに治療される状態の性質および程度などの考慮事項に従って広く変動し得る。

【0435】

投与される活性成分の総量は一般に、約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kg～約20mg/kg体重/日の範囲である。臨床的に有用な投薬スケジュールは、1日1～3回の投薬から4週間に1回の投薬までの範囲である。さらに、患者が一定期間薬物を投与されない「休薬日（*drug holiday*）」は、薬理学的効果と忍容性との全体的なバランスに有益であることが可能である。単位用量は、約0.5mg～約1500mgの活性成分を含有することが可能であり、1日1回以上または1日1回未満で投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による投与、ならびに注入技術の使用のための平均1日用量は、好ましくは0.01～200mg/kg体重であろう。平均1日直腸投薬レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重であろう。平均1日膈投薬レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重であろう。平均1日局所投薬レジメンは、好ましくは1日1～4回投与される0.1～200mgであろう。経皮濃度は、好ましくは0.01～200mg/kgの1日用量を維持するのに必要な濃度である。平均1日吸入投与レジメンは、好ましくは0.01～100mg/kg総体重であろう。

もちろん、各患者についての特定の初期および継続投与レジメンは、主治医によって決定される状態の性質および重症度、使用される特定の化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬物の排泄速度、薬物の組合せなどに従って変化する。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルもしくは組成物の所望の治療様式および投与回数は、従来の治療試験を用いて当業者によって確認することができる。

【0436】

本発明の化合物の一般的合成

一般式（I）の本発明による化合物は、以下のスキーム1、2、3および4に従って調製することができる。以下に記載するスキームおよび手順は、本発明の一般式（I）の化合物への合成経路を例示するものであり、限定することを意図するものではない。スキーム1、2、3、および4に例示されるような変換の順序は、様々な方法で変更することができるが、当業者には明らかである。したがって、これらのスキームにおいて例示される変換の順序は、限定することを意図するものではない。さらに、置換基、 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 のいずれかの修飾は、例示された変換の前後に達成することができる。

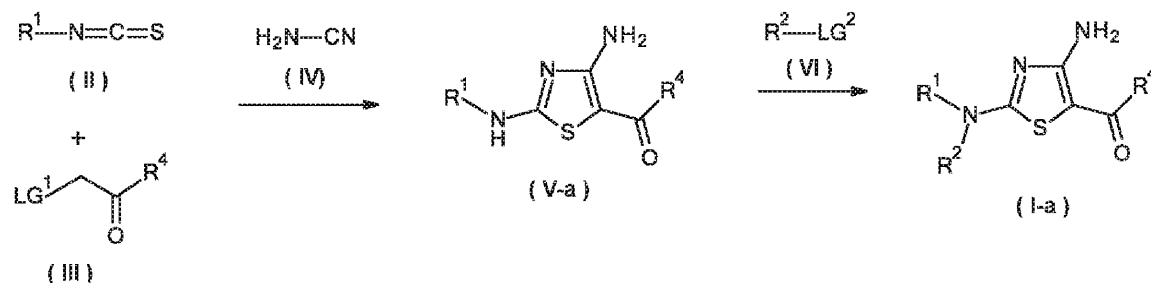
これらの修飾は、保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元または酸化、ハロゲン化、金属化、置換、またはアミドカップリング（カルボン酸とアミンとのカップリング）もしくは遷移金属触媒カップリング反応（周知の鈴木カップリングなど）などの当業者に公知のカップリング反応などのカップリング反応などであり得る。これらの変換は、置換基のさらなる修飾を可能にする官能基を導入するものを含む。適切な保護基およびそれらの導入および開裂は当業者に周知である（例えば、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*）。

essis、第3版、Wiley 1999を参照されたい)。具体的な例は、以下の段落に記載されている。

【0437】

式(I-a)および(I-b)の化合物(それは、一般式(I)のサブセットであり、一緒にすると、それらが形成される)の調製、ならびに式(I-a)のサブセットを順に構成する式(I-c)の化合物の調製のための適切な経路は、スキーム1、2、3および4に記載されている。

【化107】



10

【0438】

スキーム1：式(II)のイソチオシアネートおよび式(III)のケトンから、式(I-a) (R³がアミノ基を表す一般式(I)のサブセット)の化合物を調製するための経路。

20

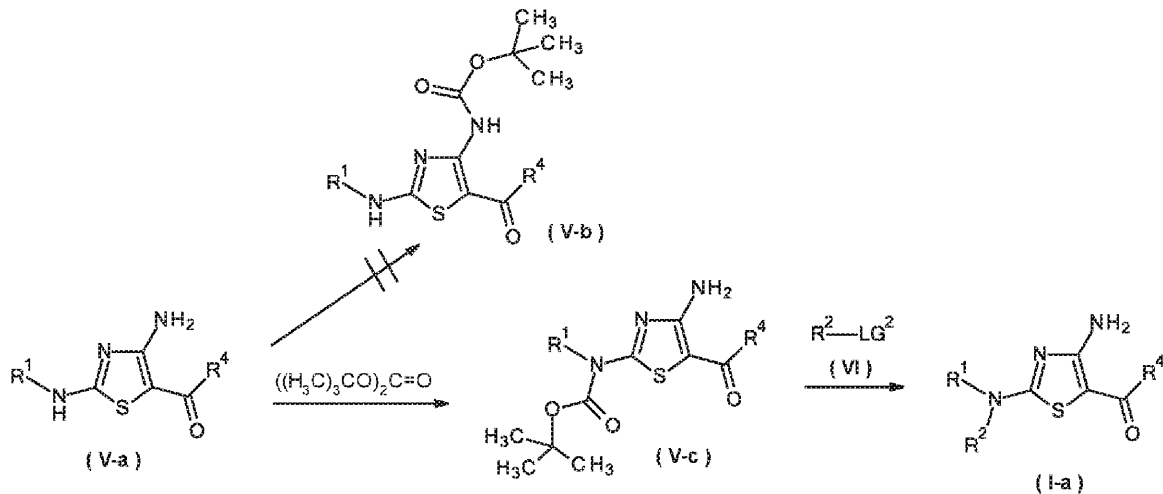
R³がアミノ基を表す一般式(I)のサブセットを構成する式(I-a)の化合物は、式(II)のイソチオシアネート(ここで、R¹は、一般式(I)について与えられる意味を有する)および式(III)のケトン(ここで、R⁴は一般式(I)について与えられる意味を有し、LG¹は本明細書で定義される脱離基、好ましくは塩素、臭素、またはヨウ素原子を表す)から、シアナミド(IV)と、非求核性塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン(ここでは、DBU、CAS-RN 6674-22-2とも称される)の存在下、本明細書で定義される双極性非プロトン性溶媒、好ましくはアセトニトリル中、0℃~50℃、好ましくは15℃~30℃の範囲の温度で、より好ましくは室温で、1時間から100時間、好ましくは1時間から10時間、より好ましくは2時間から4時間反応させることにより調製することができ、式(V-a)の中間体化合物を得る。前記式(V-a)の中間体化合物は続いて、式(VI)の化合物(ここで、R²は一般式(I)について与えられる意味を有し、LG²は、本明細書で定義される脱離基、好ましくは塩素、臭素、もしくはヨウ素原子、または(メチルスルホニル)オキシもしくは[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ基、より好ましくは臭素原子を表す)と、本明細書で定義される双極性非プロトン性溶剤、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミド中で、60℃~120℃、好ましくは80℃~100℃の範囲の温度で、より好ましくは90℃の温度で、30分~24時間、好ましくは1時間~4時間の範囲、より好ましくは2時間の時間にわたって反応させることができ、本発明の式(I-a)の化合物を得る。式(VI)の化合物と反応させることによる式(V-a)の中間体化合物の式(I-a)の本発明の化合物への前記変換は、有利には本明細書で定義される双極性非プロトン性溶媒、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミド中で、0℃~60℃、好ましくは10℃~40℃の範囲の温度で、より好ましくは本明細書で定義される室温で、6時間~48時間、好ましくは12時間~24時間の範囲の時間で達成することもできる。具体的な例は、実験の項に記載されている。この節の導入パラグラフに示されるように、置換基、例えばR¹およびR⁴に結合したものは、この合成経路の間または最終工程で当業者に公知の様々な方法によって修飾することができる。具体的な例は、実験の項に記載されている。

30

40

50

【化108】



10

【0439】

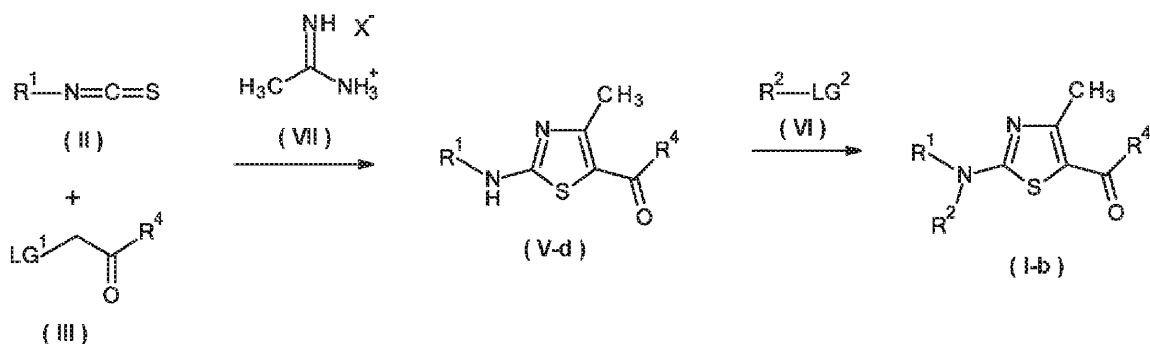
スキーム2：式(V-a)の中間体から、式(I-a)の化合物(これは、 R^3 がアミノ基を表す一般式(I)のサブセットである)を調製するための代替経路。

式(V-a)の中間体と式(VI)の化合物との間の反応は、C-4に結合した -NH_2 基に関与せずに、チアゾールのC-2に結合した窒素原子で選択的に進行する。スキーム2に示されるように、これはまた、式(V-c)の化合物を与えるが式(V-b)の化合物を与えないジ-tert-ブチルジカーボネートとの類似の反応に適用され、式(V-c)の前記化合物は、式(VI)の化合物(ここで、 R^2 は一般式(I)について与えられる意味を有し、 LG^2 は本明細書で定義される脱離基、好ましくは塩素、臭素、またはヨウ素原子、より好ましくは臭素原子を表す)との、本明細書で定義される双極性非プロトン性溶剤、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミド中で、 $60^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ 、好ましくは $80^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の範囲の温度で、より好ましくは 90°C の温度で、30分~24時間、好ましくは1時間~4時間の範囲、より好ましくは2時間の反応の際に変換され、同様に式(I-a)の本発明の化合物に変換される。具体的な例は、実験の項に記載されている。

20

30

【化109】



40

【0440】

スキーム3：式(II)のイソチオシアネートおよび式(III)のケトンからの、式(I-b) (R^3 がメチル基を表す一般式(I)のサブセット)の化合物の調製経路。

R^3 がメチル基を表す一般式(I)のサブセットを構成する式(I-b)の化合物は、式(II)のイソチオシアネート(ここで、 R^1 は一般式(I)について与えられる意味を有する)および式(III)のケトン(ここで、 R^4 は一般式(I)について与えられる意味を有し、 LG^1 は本明細書で定義される脱離基、好ましくは塩素、臭素、またはヨウ素原子を表し、より好ましくは臭素原子を表す)から、式(VII)のエタンイミダミ

50

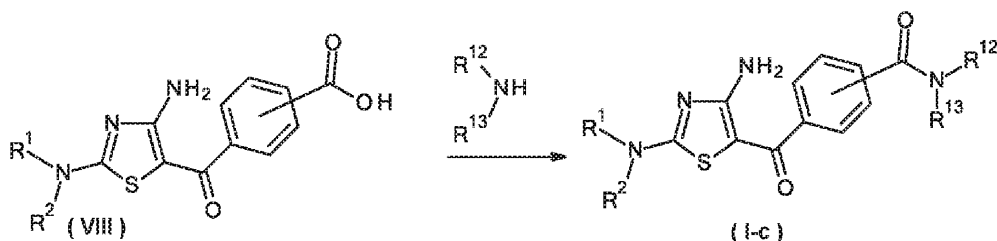
ドの塩（ここで、 X^- は一価のアニオン、好ましくは塩化物、臭化物、ヨウ化物、またはアセテートを表し、より好ましくは塩化物を表す）と、非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン（ここでは、DBU、CAS-RN 6674-22-2とも称される）の存在下、本明細書で定義される双極性非プロトン性溶媒、好ましくはアセトニトリル中、 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で、より好ましくは室温で、1時間～100時間、好ましくは1時間～10時間、より好ましくは2時間～4時間の範囲の時間反応させることにより調製することができ、式(V-d)の中間体化合物を得る。前記式(V-d)の中間体化合物は続いて、式(VI)の化合物（ここで、 R^2 は一般式(I)について与えられる意味を有し、 LG^2 は、本明細書で定義される脱離基、好ましくは塩素、臭素、もしくはヨウ素原子、または(メチルスルホニル)オキシもしくは[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ基、より好ましくは臭素原子を表す）と、本明細書で定義される双極性非プロトン性溶剤、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミド中で、 $60^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $80^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で、より好ましくは 90°C の温度で、30分～24時間、好ましくは1時間～4時間の範囲、より好ましくは2時間にわたって反応させることができ、式(I-b)の本発明の化合物を得る。具体的な例は、実験の項に記載されている。

【0441】

式(II)、(III)、(IV)、(VI)および(VII)の化合物は、大部分が市販されているか、または当業者に公知の方法を用いて調製することができ、例えば、式(II)のイソチオシアネートの調製について、F. Calderonら、*Journal of Medicinal Chemistry* 2017、60(16)、6880-6896；式(III)のケトンの調製について、実験の項における中間体200-208の合成プロトコール、またはY. Xingら、*European Journal of Organic Chemistry* 2017、2017(4)、781-785；A. Wuら、*Tetrahedron* 2013、69(31)、6392-6398を参照されたい；実験の項における中間体198および199の合成プロトコールも参照されたい。

あるいは、 R^3 がアミノ基を表す一般式(I)のサブセットを構成する式(I-a)の化合物は、 R^4 の定義内に含まれない基(カルボキシ基など)で置換された R^4 基を有する前駆体から調製することができるが、これは式(I-c)のカルボキサミドなどの一般的な前駆体からの多様な置換基を特徴とする R^4 基を確立することを可能にする(スキーム4)。

【化110】



【0442】

スキーム4：式(VIII)の高度中間体化合物から式(I-c)の本発明のさらなる化合物を調製するための経路。

スキーム4は、式(VIII)の高度な中間体（これは、上記スキームに記載の方法を用いて調製することができる）の、カルボン酸エステルのケン化などの十分に確立された方法と組み合わせた転化を例示し（本発明に限定されないが）、式(VIII)のカルボン酸誘導体は、HATUなどのカップリング試薬およびトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミンの存在下で、および、任意にDMAPの存在下で、本明細書に定義する双極性非プロトン性溶媒、好ましくはN,N-ジメチルホ

ルムアミド中で、本明細書に定義する $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度、好ましくは室温で、2時間～24時間、好ましくは12時間～20時間の範囲の時間、アミン (R^{12}) (R^{13}) NHとの周知のアミドカップリング反応において反応させることができ、式 (I-c) の本発明のカルボキサミド化合物を得る。具体的な例は、実験の項に記載されている。

【0443】

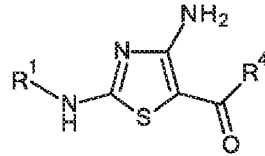
第2の態様によれば、本発明は式 (I-a) および (I-b) の化合物（これらは、上記の一般式 (I) のサブセットであり、一緒にすると、それらが形成される）を調製する方法を包含する。

【0444】

第2の態様の第2の実施形態によれば、前記方法は、式 (V-a) :

10

【化111】



(V-a)

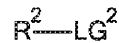
〔式中、 R^1 および R^4 は、上記で定義されたように、一般式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕

20

の中間体化合物を、

式 (VI) :

【化112】



(VI),

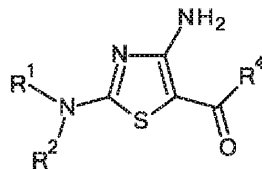
〔式中、 R^2 は、上で定義されたような一般式 (I) の化合物について定義されたとおりであり、 LG^2 は、本明細書で定義されたような脱離基を表す〕

30

の化合物と反応させて、

それにより、式 (I-a) :

【化113】



(I-a),

40

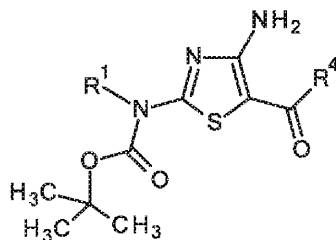
〔式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、上記で定義されたとおりである〕
の化合物を得る工程を含む。

【0445】

第2の態様の第3の実施形態によれば、本発明は、式 (I-a) の化合物を調製する方法を包含し、前記方法は、式 (V-c) :

50

【化 1 1 4】



(V-c)

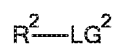
10

〔式中、 R^1 および R^4 は、上記で定義されたように、一般式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕

の中間体化合物を、

式 (VI) :

【化 1 1 5】



(VI),

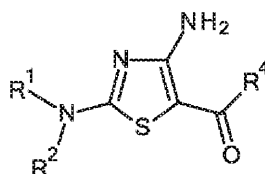
20

〔式中、 R^2 は、上で定義されたような一般式 (I) の化合物について定義されたとおりであり、 LG^2 は、本明細書で定義されたような脱離基を表す〕

の化合物と反応させて、

それにより、式 (I-a) :

【化 1 1 6】



(I-a),

30

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、上記で定義されたとおりである〕

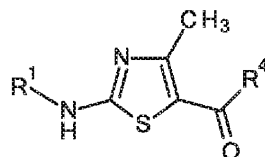
の化合物を得る工程を含む。

【0 4 4 6】

第 2 の態様の第 4 の実施形態によれば、本発明は、式 (I-b) の化合物を調製する方法を包含し、前記方法は、式 (V-d) :

【化 1 1 7】

40

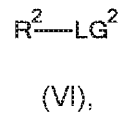


(V-d)

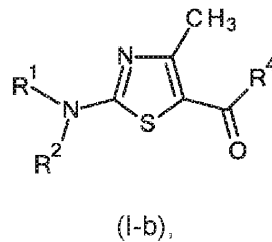
〔式中、 R^1 および R^4 は、上記で定義されたように、一般式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕

50

の中間体化合物を、
式 (VI) :
【化 118】



〔式中、 R^2 は、上で定義されたような一般式 (I) の化合物について定義されたとおりであり、 LG^2 は、本明細書で定義されたような脱離基を表す〕
の化合物と反応させて、
それにより、式 (I-b) :
【化 119】

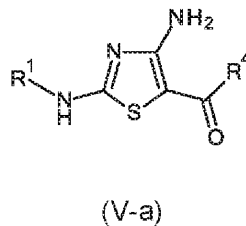


〔式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、上記で定義されたとおりである〕
の化合物を得る工程を含む。
【0447】

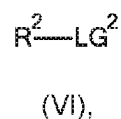
第3の態様によれば、本発明は、式 (I-a) および (I-b) の化合物（これらは、上記の一般式 (I) のサブセットであり、一緒にすると、それらが形成される）を調製する方法を包含する。

【0448】

第3の態様の第2の実施形態によれば、前記方法は、式 (V-a) :
【化 120】

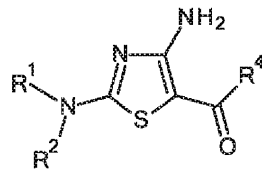


〔式中、 R^1 および R^4 は、上記で定義されたように、一般式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕
の中間体化合物を、
式 (VI) :
【化 121】



〔式中、 R^2 は、上で定義されたような一般式 (I) の化合物について定義されたとおりであり、 LG^2 は、本明細書で定義されたような脱離基を表す〕

の化合物と反応させて、
それにより、式（Ⅰ－a）：
【化１２２】



(I-a),

10

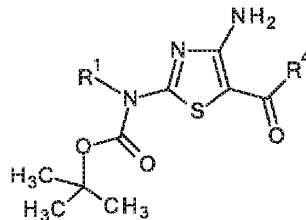
〔式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、上記で定義されたとおりである〕
の化合物を得て、
次いで、場合により、前記化合物を、対応する（i）溶媒および／または（ii）塩基または酸を用いて、溶媒和物、塩および／またはそのような塩の溶媒和物に変換する工程を含む。

【０４４９】

第３の態様の第３の実施形態によれば、本発明は、式（Ⅰ－a）の化合物を調製する方法を包含し、前記方法は、式（Ⅴ－c）：

【化１２３】

20

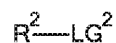


(V-c)

30

〔式中、 R^1 および R^4 は、上記で定義されたように、一般式（Ⅰ）の化合物について定義されたとおりである〕
の中間体化合物を、
式（ⅤⅠ）：

【化１２４】



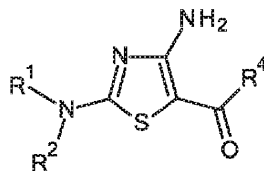
(VI),

40

〔式中、 R^2 は、上で定義されたような一般式（Ⅰ）の化合物について定義されたとおりであり、 LG^2 は、本明細書で定義されたような脱離基を表す〕
の化合物と反応させて、
それにより、式（Ⅰ－a）：

50

【化 1 2 5】



(I-a),

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、上記で定義されたとおりである〕
の化合物を得て、

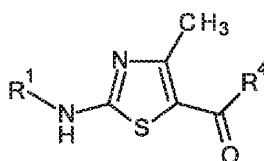
10

次いで、場合により、前記化合物を、対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基または酸を用いて、溶媒和物、塩および／またはそのような塩の溶媒和物に変換する工程を含む。

【0 4 5 0】

第 3 の態様の第 4 の実施形態によれば、本発明は、式 (I-b) の化合物を調製する方法を包含し、前記方法は、式 (V-d) :

【化 1 2 6】



(V-d)

20

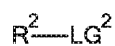
〔式中、 R^1 および R^4 は、上記で定義されたように、一般式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕

の中間体化合物を、

式 (VI) :

30

【化 1 2 7】



(VI),

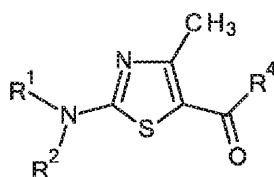
〔式中、 R^2 は、上で定義されたような一般式 (I) の化合物について定義されたとおりであり、 LG^2 は、本明細書で定義されたような脱離基を表す〕

の化合物と反応させて、

それにより、式 (I-b) :

40

【化 1 2 8】



(I-b),

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、上記で定義されたとおりである〕

50

の化合物を得て、

次いで、場合により、前記化合物を、対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基または酸を用いて、溶媒和物、塩および／またはそのような塩の溶媒和物に変換する工程を含む。

【0451】

本発明は、一般式 (I) の本発明の化合物を調製する方法を包含し、前記方法は、本明細書の実験の項に記載される工程を含む。

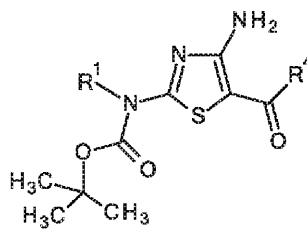
【0452】

第4の態様によれば、本発明は、式 (I-a) および (I-b) の化合物（これらは、上記の一般式 (I) のサブセットであり、一緒にすると、それらが形成される）の調製に有用である中間体化合物を包含する。

【0453】

第4の態様の第2の実施形態によれば、本発明は、式 (V-c)：

【化129】



(V-c)

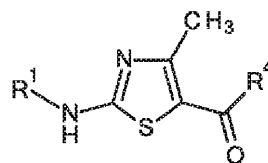
〔式中、 R^1 および R^4 は、上記の一般式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕

の中間体化合物を包含する。

【0454】

第4の態様の第3の実施形態によれば、本発明は、式 (V-d)：

【化130】



(V-d)

〔式中、 R^1 および R^4 は、上記の一般式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕

の中間体化合物を包含する。

【0455】

第5の態様によれば、本発明は、式 (I-a) および (I-b) の化合物（これらは、上記の一般式 (I) のサブセットであり、一緒にすると、それらが形成される）の調製のための中間体化合物の使用を包含する。

【0456】

第5の態様の第2の実施形態によれば、本発明は、上で定義された式 (I-a) の化合物の調製のための、式 (V-a)：

10

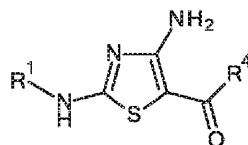
20

30

40

50

【化 1 3 1】



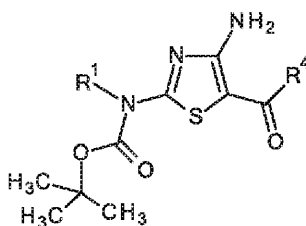
(V-a)

〔式中、 R^1 および R^4 は、上記の式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕
 の中間体化合物を包含する。

【0 4 5 7】

第 5 の態様の第 3 の実施形態によれば、本発明は、上で定義された式 (I-a) の化合物の調製のための、式 (V-c) :

【化 1 3 2】



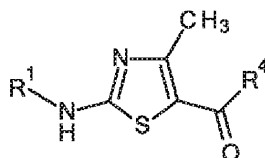
(V-c)

〔式中、 R^1 および R^4 は、上で定義された式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕
 の中間体化合物を包含する。

【0 4 5 8】

第 5 の態様の第 4 の実施形態によれば、本発明は、上で定義された式 (I-b) の化合物の調製のための、式 (V-d) :

【化 1 3 3】



(V-d)

〔式中、 R^1 および R^4 は、上で定義された式 (I) の化合物について定義されたとおりである〕
 の化合物を包含する。

【0 4 5 9】

本発明は、以下の本明細書の実施例の項に開示される中間体化合物を包含する。

【0 4 6 0】

本発明は、以下の本文の実施例の項に開示される中間体化合物の使用を包含する。

【0 4 6 1】

本発明は、上記の式 (V-a) 、 (V-c) および (V-d) の中間体化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意のサブコンビネーションを包含する。

【図面の簡単な説明】

【0462】

図面の説明

【図1】ヒトDGKζ M1～V928をコードするDGKζ__hu__1 + 配列番号1の下に記載されるN末端Flag-Tagである。

【図2】配列番号2の下に記載されるSIINFEEKLアミノ酸配列である。

【図3】配列番号3の下に記載されるOVA-30ペプチド配列である。

【図4】配列番号4の下に記載されるFLAG-Tagである。

【図5】配列番号5の下に記載される、翻訳開始のためのコザック配列である。

【図6】実施例49.2、分子1の50%熱振動楕円体である。F171およびF151は、C13～C16軸上の180°ディスオーダーに対する2つの精緻な位置を表す。

10

【図7】実施例59.1、分子1の50%熱振動楕円体である。

【図8】実施例61.2、分子1の50%熱振動楕円体である。

【図9】実施例62.2、分子1の50%熱振動楕円体である。

【0463】

実験の項—一般的なパート

NMRピーク形態は、それらがスペクトルに表示されるように記載されており、可能な高次効果は考慮されていない。多重度は、スペクトルに現れるシグナル形態に従って記述され、高次のNMR分光効果は考慮されなかった。

NMRシグナルの多重度：s = 単一線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、quin = 五重線、br = ブロードシグナル、m = 多重線。NMRシグナル：[ppm]でのシフト。多重度の組み合わせは、例えば、dd = 二重線から二重線とすることができる。

20

【0464】

化学名はACD/LabsからのACD/Nameバッチバージョン14.05およびBioVia Draw 2019バージョン19.1 NETなどのソフトウェアプログラムを使用して生成し、化学名は、必要に応じて適合させた。場合によっては、市販の試薬の一般的に受け入れられている名称が上記のソフトウェアプログラムを使用して生成された化学名の代わりに使用された。

【0465】

その合成が実験部分に記載されていない全ての試薬は商業的に購入されたか、または前記試薬は公知の化合物であるか、または当業者による公知の方法によって公知の化合物から形成することができる。

30

【0466】

表1は、本文中で説明されていない限り、この段落および実施例の項で使用される略語を列挙する。他の略語は、当業者にそれ自体慣用のそれらの意味を有する。

【0467】

表1：略語

40

50

【表 1】

CDCl ₃	重クロロホルム	
DAD	ダイオードアレイ検出器	
SQD	シングル四重極検出器	
Azura UVD	HPLC用単一可変波長UV検出器	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO-d ₆	重水素化ジメチルスルホキシド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	10
ELSD	蒸発光散乱検出器	
ESIpos	エレクトロスプレーイオン化ポジティブ	
Expl.	実施例	
HATU	(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
LC-MS	質量分析と組み合わせた液体クロマトグラフィー	
mL	ミリリットル	
min	分	20
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	
RP-HPLC	逆相高圧液体クロマトグラフィー	
Rt	保持時間	
rt	室温	
sat.	飽和した	
THF	テトラヒドロフラン	
EtOAc	酢酸エチル	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
rac	ラセミ体	
μM	マイクロモル	30
M	モル	
UPLC	超高速クロマトグラフィー	
UPLC-MS	質量分析を備えた超高速クロマトグラフィー	
BEH	エチレン架橋型ハイブリッド	
CSH	表面チャージハイブリッド	
UV	紫外線	
CAS-RN	ケミカルアブストラクトサービス登録番号	
NMR	核磁気共鳴	
MHz	メガヘルツ	40

【0468】

分析UPLC-MS標準手順

方法1／酸性

機器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%ギ酸、溶離液B：アセトニトリル；グラジエント：0～1.6min 1～99% B、1.6～2.0min 99% B；流量0.8mL/min；温度：60℃；注入：2μL；DADスキャン：210～400nm；ELSD

方法2／塩基性

機器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル；グラジエント：0～1.6min 1～99%B、1.6～2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60℃；注入：2μL；DADスキャン：210～400nm；ELSD

方法3／塩基性

装置：Waters Acquity UPLC-MS Single Quad；カラム：Acquity UPLC CSH C18 1.7μm 50×2.1mm；溶出液A：水+0.2体積%水性アンモニア（32%）、溶出液B：アセトニトリル；グラジエント：0～1.6min 1～99%B、1.6～2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60℃；DADスキャン：210～400nm。

10

【0469】

旋光度

旋光度は、JASCO Polarimeter 2000を用いて、それぞれ20℃、波長589nm、積分時間10秒、層厚100mmで記載された溶媒および濃度を用いて測定した。

【0470】

化合物の精製—一般

本発明の方法に従って製造される実施例化合物および中間体は、精製を必要とし得る。有機化合物の精製は、当業者に周知であり、同じ化合物を精製するいくつかの方法があり得る。場合によっては、精製は不要である。いくつかの場合において、化合物は、結晶化によって精製され得る。場合によっては、不純物が適切な溶媒を使用して攪拌除去され得る。場合によっては、化合物がクロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、例えば、予め充填されたシリカゲルカートリッジ、例えば、Biotage SNAPカートリッジKP-SiL（登録商標）またはKP-NH（登録商標）を、Biotage自動精製装置（SP4（登録商標）またはIsolera Four（登録商標））および溶離液、例えば、ヘキサン／酢酸エチルまたはジクロロメタン／メタノールのグラジエントと組み合わせて使用して精製することができる。いくつかの場合において、化合物は例えば、ダイオードアレイ検出器および／またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を備えたWaters自動精製システムを用いて、予め充填された逆相カラムおよび溶離液、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水溶液などの添加剤を含有し得る水およびアセトニトリルのグラジエントと組み合わせて、分取HPLCによって精製され得る。

20

30

【0471】

場合によっては、上記のような精製方法は、十分に塩基性または酸性の官能基を有する本発明の化合物を、塩の形態で、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の場合には例えばトリフルオロ酢酸塩またはギ酸塩、または十分に酸性である本発明の化合物の場合には例えばアンモニウム塩を提供することができる。このタイプの塩は、それぞれ、当業者に公知の様々な方法によって、その遊離塩基形態または遊離酸形態に変換され得るか、またはその後の生物学的アッセイにおいて塩として使用され得る。単離され、本明細書に記載される本発明の化合物の特定の形態（例えば、塩、遊離塩基など）は、必ずしも、特定の生物学的活性を定量するために前記化合物を生物学的アッセイに適用することができる唯一の形態ではないことを理解されたい。

40

【0472】

具体的な方法を以下に記載し、そして実施例化合物および中間体の調製を記載するそれぞれのプロトコールに記載する。

【0473】

分取HPLC

機器：ポンプ：Labomatic HD-3000、ヘッド HDK 280、低圧グレートモジュールND-B1000、手動注入バルブ：Rheodyne 3725i3

50

8、検出器：Knauer Azura UVD 2.15、コレクター：Labomatic Labocol Varior-4000、カラム：Chromatorex RP C-18 10 μ m、125x30mm、溶離液；グラジエント；UV検出。溶離液：溶媒A：水+0.1体積%ギ酸（99%；酸性）または0.2体積%アンモニア水（32%、塩基性）、溶媒B：アセトニトリル；流量150mL/min。

【0474】

グラジエント：

方法A：0.00~0.50min 1%B、0.50~6.00min 1~25%B、6.00~6.10min 25~100%B、6.10~8.00min 100%B

方法B：0.00~0.50min 10%B、0.50~6.00min 10~50%B、6.00~6.10min 50~100%B、6.10~8.00min 100%B

方法C：0.00~0.50min 15%B、0.50~6.00min 15~55%B、6.00~6.10min 55~100%B、6.10~8.00min 100%B

方法D：0.00~0.50min 30%B、0.50~6.00min 30~70%B、6.00~6.10min 70~100%B、6.10~8.00min 100%B

方法E：0.00~0.50min 40%B、0.50~6.00min 40~80%B、6.00~6.10min 80~100%B、6.10~8.00min 100%B

方法F：

機器：Waters自動精製システム；カラム：Waters CSH C18 5 μ 100x30mm；

【0475】

溶離液A：水+0.1体積-%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル、DADスキャン：210~400nm；MS機器：QDA（Waters）；コレクタートリガー：DAD-MS 流量：60mL/min

【0476】

キラルHPLCおよび立体化学の帰属

キラルHPLCによるラセミ化合物などの立体異性体混合物の分離は、単離された異性体中のそれぞれの立体中心の既知の立体配置なしに、単一の立体異性体の単離をもたすことができる。以下では、（R）および（S）立体配置を含む異性体混合物から得られるそのように分離されたすべての異性体の完全な化学名を、すべてのそれぞれの中間体または実施例番号と共にアルファベット順に列挙し、次いで、それらの分析、単離および収率に関するデータを有する個々の異性体、次いで「（エナンチオマー1）」、「（立体異性体2）」などの記述子を列挙する。同様に、未知の絶対配置の単一の立体異性体である出発物質から得られる実施例化合物が、類似の様式で本明細書に開示される。完全な化学名（（R）および（S）配置を含む）の順序は、個々の中間体または実施例の番号との任意の相関をコードすると解釈することはできない。

【0477】

分取フラッシュクロマトグラフィー

機器：Biotage Isolera Four、ポンプ：Dual-Piston；流量：1~200mL/min、内部検出器：200~400nm（可変UV検出器）；溶媒注入口：4；カートリッジ：Biotage SNAP Ultra（商標）、サイズ：10g、25g、50g、100g、340g、メディア：Biotage（登録商標）HP-Sphere-25ミクロン球形シリカ、分解能：最低7000N/m（プレート/m）、標準10000 N/m；溶媒A：ヘキサン、溶媒B：酢酸エチル、溶媒C：ジクロロメタン、溶媒D：エタノール；溶媒E：メタノール；UV収集モード：シングル/デュアル/λ-全波長（可変UV）、分画モード：容積、閾値、容積付き閾値、低グラジエント、中グラジエント、カスタムグラジエント、または外部検出による。

方法X：溶媒AおよびBとのグラジエント、λ-全

方法Y：溶媒CおよびDのグラジエント、λ-全

方法Z：溶媒CおよびEによるグラジエント、λ-全

【0478】

本出願に記載される本発明の様々な態様は、いかなる意味においても本発明を限定することを意図しない以下の実施例によって例示される。

【0479】

本明細書に記載の試験実験例は本発明を説明するのに役立ち、本発明は、与えられた実施例に限定されない。

【実施例】

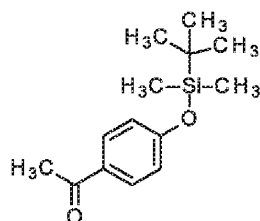
【0480】

実験の項－中間体の調製

中間体 1

1－（4－{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}フェニル）エタン－1－オン

【化134】



1－（4－ヒドロキシフェニル）エタン－1－オン（2.00 g、14.7 mmol）をジクロロメタン（25 mL）中、0℃で提供した。4－ジメチルアミノピリジン（100 mg、819 μmol；CAS-RN 1122-58-3）およびイミダゾール（2.00 g、29.4 mmol；CAS-RN 288-32-4）を加えた。混合物に、tert-ブチル（クロロ）ジメチルシラン（3.32 g、22.0 mmol）ジクロロメタンの溶液を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチルグラジエント0～10％）で精製し、表題化合物 3.7 g（収率96％）を得た。

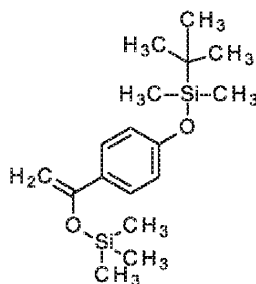
¹H-NMR(400MHz,クロロホルム-d): δ ppm=0.23(s,6H),0.99(s,9H),2.55(s,3H),6.85-6.89(m,2H),7.86-7.90(m,2H)

【0481】

中間体 2

tert-ブチル（ジメチル）（4－{1－[(トリメチルシリル)オキシ]エテニル}フェノキシ）シラン

【化135】



テトラヒドロフラン中のリチウムジイソプロピルアミド溶液（1.5 mL、2.0 M、3.0 mmol；CAS-RN 4111-54-0）を－70℃のアルゴン下で提供し、1－（4－{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}フェニル）エタン－1－オン（500 mg、2.00 mmol、中間体 1）を添加した。混合物を 0℃に温め、

0℃で30分間攪拌した。クロロトリメチルシラン（1.6 mL、13 mmol；CAS-RN 75-77-4）を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を水／ブラインに注ぎ、メチルtert-ブチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮して、700 mg（収率98%）の表題化合物を黄色油状物として得た。

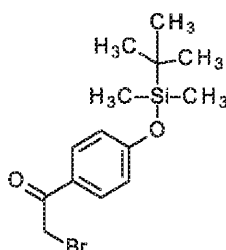
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d): δ ppm = 0.07 (s, 9H), 0.77-0.82 (m, 15H), 4.13-4.15 (m, 1H), 4.60 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 6.57-6.61 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H).

【0482】

中間体3

2-ブロモ-1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}フェニル)エタン-1-オン

【化136】



10

20

tert-ブチル(ジメチル)(4-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]エテニル}フェノキシ)シラン（695 mg、2.15 mmol；中間体2）をテトラヒドロフラン（57 mL）中0℃で提供し、N-ブロモスクシンイミド（460 mg、2.59 mmol；CAS-RN 128-08-5）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水／ブラインで処理し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン／酢酸エチルグラジエント0～10%）により精製して、460 mg（収率62%）の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d): δ ppm = 0.24-0.26 (m, 6H), 0.99 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 6.90 (d, $J=8.87$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.87$ Hz, 2H).

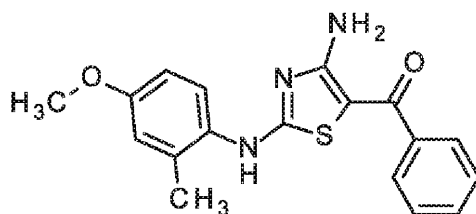
LC-MS (方法2): $R_t=1.58$ min; MS (ESI pos): $m/z=329.2$ [M+H] $^+$

【0483】

中間体4

[4-アミノ-2-(4-メトキシ-2-メチル-アニリノ)チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン

【化137】



40

1-イソチオシアナト-4-メトキシ-2-メチルベンゼン（225.1 mg、1.26 mmol）をアセトニトリル（25 mL）に溶解し、続いて1,8-ジアザビシクロ（5.4.0）ウンデカ-7-エン（190 mg、1.26 mmol）およびシアナミド（63.4 mg、1.51 mmol）を添加した。室温で45分間攪拌した後、さらに1,8-ジアザビシクロ（5.4.0）ウンデカ-7-エン（96 mg、0.62 mmol）および2-ブロモ-1-フェニルエタノン（225 mg、1.26 mmol）を加えた。

50

反応混合物を室温で一晩攪拌した。懸濁液を水で処理し、沈殿物を濾過により単離し、水およびいくらかの酢酸エチルで洗浄し、凍結乾燥により乾燥させて、351mg（収率78%）の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$:(400MHz,DMSO- d_6): δ ppm=2.19(s,3H),3.74(s,3H),6.78(dd, J =8.62,2.79Hz,1H),6.88(d, J =2.79Hz,1H),7.26(d, J =8.62Hz,1H),7.34-7.47(m,3H),7.50-7.62(m,2H),7.75-8.52(m,2H),9.90-10.16(brs,1H).

LC-MS(方法2)Rt=1.09min;MS(ESIpos): m/z =340.1[M+H] $^+$

【0484】

以下の中間体を、中間体4のような手順を用いて、以下の表2に記載の市販の出発物質から調製し、その後、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製した。精製が特定されない場合、それぞれの表題化合物を粗生成物として単離した。

【0485】

粗生成物を、必要に応じてRP-HPLC（極性に応じて方法A～D）または分取フラッシュクロマトグラフィー（極性に応じて方法X、YまたはZ）のいずれかにより精製した。沈殿がない場合、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物を、表2に記載のようにクロマトグラフィーにより精製した。

【0486】

表2：中間体5～77

10

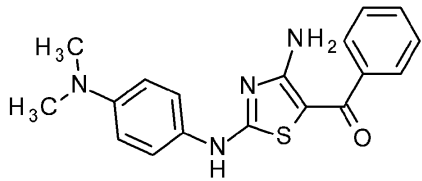
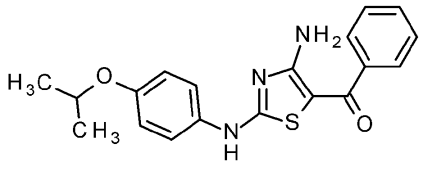
20

30

40

50

【表 2】

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>5</u>	 [4-アミノ-2-[4-(ジメチルアミノ)アニリノ]チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	4-イソチ オシアナ ト-N,N-ジ メチルア ニリン; 2-ブロモ 1-フェニ ルエタノ ン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=2. 87 (s, 6H), 6. 72 (d, J=9. 13Hz, 2H), 7. 30 (brd, J=8. 36Hz, 2H), 7. 38-7. 51 (m, 3H), 7. 61 (dd, J=7. 48, 2. 15Hz, 2H), 7. 82-8. 55 (m, 2H), 10. 32-10. 58 (brs, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 00min; MS (ESIpos): m/z=339. 3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 酸性) 収率 10%
<u>6</u>	 [4-アミノ-2-(4-イソプロポキシアニリノ)チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	1-イソブ ロポキシ 4-イソチ オシアナ トベンゼ ン; 2-ブロモ 1-フェニ ルエタノ ン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1. 24 (d, J=6. 08Hz, 6H), 4. 56 (spt, J=6. 04Hz, 1H), 6. 88-6. 95 (m, 2H), 7. 42-7. 49 (m, 5H), 7. 61-7. 67 (m, 2H), 7. 89-8. 41 (m, 2H), 10. 57-10. 61 (brs, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 24min; MS (ESIpos): m/z=354. 8 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 酸性) 収率 66%

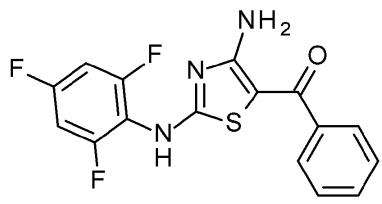
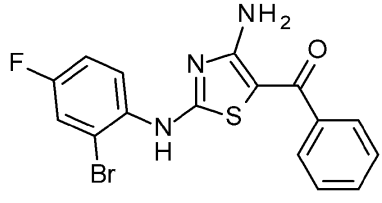
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>7</u>	 [4-アミノ-2-(2,4,6-トリフルオ ロアニリノ)チアゾール-5-イル] -フェニル-メタノン	1, 3, 5-ト リフルオ ロ-2-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-ブromo- 1-フェニ ルエタノ ン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm=7.38 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.97-8. 42 (m, 2H), 10.22-10.38 (brs, 1H). LC-MS (方法 2) R_t =0.81min; MS (ESIpos) : m/z =350.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 68%
<u>8</u>	 [4-アミノ-2-(2-ブromo-4-フル オロ-アニリノ)チアゾール-5-イ ル]-フェニル-メタノン	2-ブromo- 4-フルオ ロ-1-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-ブromo- 1-フェニ ルエタノ ン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm=7.33 (td, J =8.55, 2.91H z , 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.6 1 (dd, J =7.48, 1.90Hz, 2H), 7. 66-7.75 (m, 2H), 7.96-8.45 (m, 2H), 10.20-10.49 (brs, 1 H). LC-MS (方法 2) R_t =0.81min; MS (ESIpos) : m/z =350.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 33%

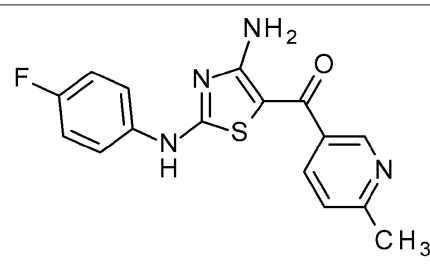
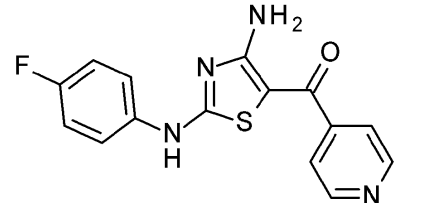
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>9</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリ ノ)チアゾール-5-イル]-(6-メチ ル-3-ピリジル)メタノン	1-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-chloro- 1-(6-メチ ルピリジ ン-3-イ ル)エタノ ン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=2.52 (s, 3H), 7.22 (t, J= 8.87Hz, 2H), 7.36 (d, J=7.86H z, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.9 2 (dd, J=7.86, 2.28Hz, 1H), 8. 14-8.48 (m, 2H), 8.72 (d, J=2. 03Hz, 1H), 10.87 (s, 1H). LC-MS (方法2) R_t =0.86min; MS (ESIpos): m/z =329.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 72%
<u>10</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリ ノ)チアゾール-5-イル]-(4-ピリ ジル)メタノン	1-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-ブromo- 1-(4-ピリ ジル)エタ ノン; 臭化 水素酸塩 (1:1)	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=7.20-7.26 (m, 2H), 7.54- 7.59 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1 H), 7.60-7.67 (m, 2H), 8.27- 8.47 (m, 2H), 8.70 (d, J=5.83H z, 2H), 10.83-11.02 (brs, 1 H). LC-MS (方法2) R_t =0.77min; MS (ESIpos): m/z =315.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 76%

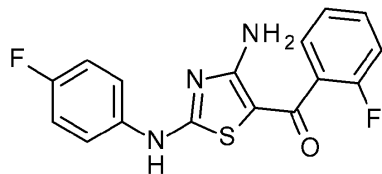
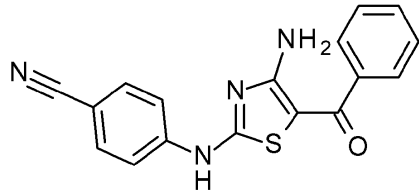
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>11</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(2-フルオロフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)エタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.21 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 2H), 8.16 (brs, 2H), 10.79 (s, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.97min; MS (ESIpos): m/z=332.3 [M+H] ⁺ 収率 92%
<u>12</u>	 4-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)アミノ]ベンズニトリル	4-イソチオシアナトベンズニトリル; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.45-7.52 (m, 3H), 7.68 (dd, J=7.73, 1.65Hz, 2H), 7.81 (s, 4H), 8.17-8.40 (m, 2H), 11.08-11.35 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.92min; MS (ESIpos): m/z=321.1 [M+H] ⁺ 収率 56%

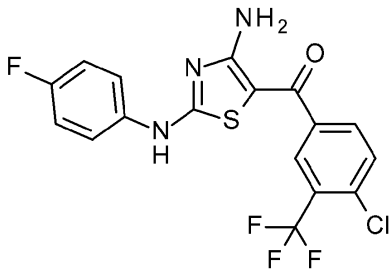
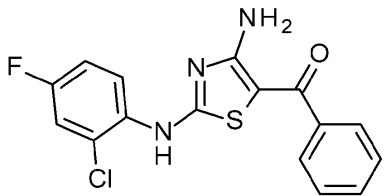
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>13</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.22 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.66 (brd, J=4.06Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28-8.49 (m, 2H), 10.90-10.96 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.26min; MS (ESIpos): m/z=416.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法D, 塩基性) 収率 31%
<u>14</u>	 [4-アミノ-2-(2-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	2-クロロ-4-フルオロ-1-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.25-7.31 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.49, 2.91Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.81 (dd, J=9.12, 5.83Hz, 1H), 8.17 (brs, 2H), 10.36 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.00min; MS (ESIpos): m/z=348.5 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法C, 塩基性) 収率 67%

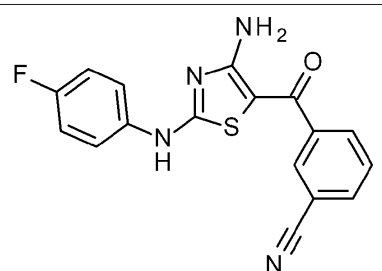
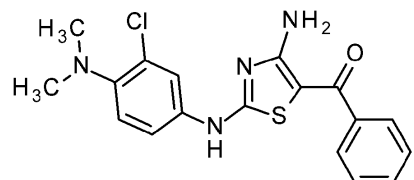
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>15</u>	 3-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]ベンゾニトリル	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 3-(ブromoアセチル)ベンゾニトリル	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.22 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.69 (t, J=7.98Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.86, 1.77Hz, 2H), 8.06 (t, J=1.52Hz, 1H), 8.33 (brs, 2H), 10.81-10.97 (m, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.97min; MS (ESIpos): m/z=339.2 [M+H] ⁺ 収率 78%
<u>16</u>	 [4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(ジメチルアミノ)アニリノ]チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	2-クロロ-4-イソチオシアナト-N,N-ジメチルアニリン; 2-ブromo-1-フェニルエタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=2.68 (s, 6H), 7.14 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.62, 2.53Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.22 (brs, 2H), 10.58 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.14min; MS (ESIpos): m/z=373.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法D, 塩基性) 収率 66%

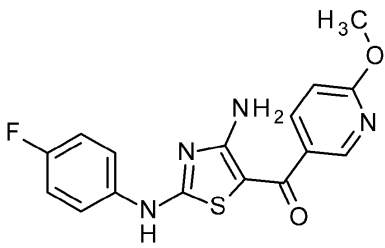
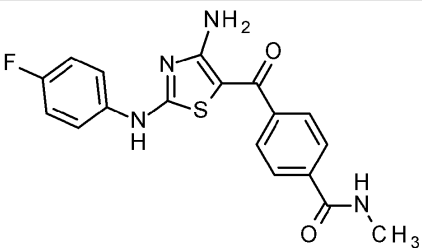
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>17</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(6-メトキシ-3-ピリジル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=3.91 (s, 3H), 6.91 (dd, J=8.49, 0.63Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.98 (dd, J=8.62, 2.53Hz, 1H), 8.24 (brs, 2H), 8.51 (dd, J=2.53, 0.76Hz, 1H), 10.85 (brs, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.09min; MS (ESIpos): m/z=345.2 [M+H] ⁺ 収率 72%
<u>18</u>	 4-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-メチルベンズアミド	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 4-(ブロモアセチル)-N-メチルベンズアミド	LC-MS (方法 2) Rt=0.79min; MS (ESIpos): m/z=371.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 31%

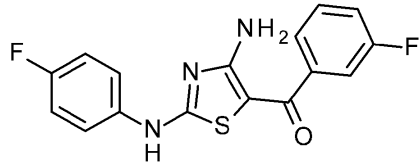
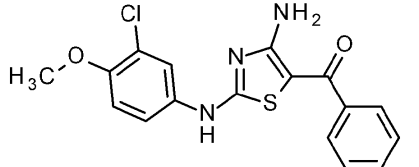
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>19</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(3-フルオロフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=1.03min; MS (ESIpos): m/z=332.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 13%
<u>20</u>	 [4-アミノ-2-(3-クロロ-4-メトキシ-アニリノ)チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-メトキシベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=3.83 (s, 3H), 7.15 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.87, 2.79Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.82 (d, J=2.03Hz, 1H), 8.27 (brs, 2H), 10.71 (s, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=0.98min; MS (ESIpos): m/z=360.2 [M+H] ⁺ 収率 39%

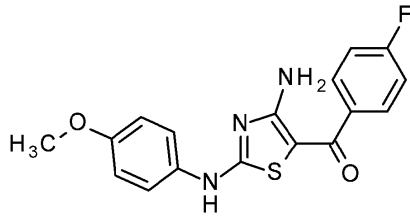
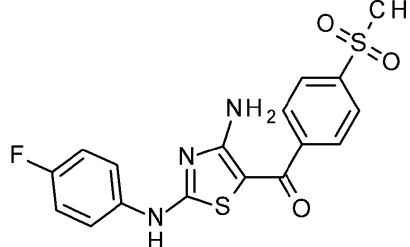
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>21</u>	 [4-アミノ-2-(4-メトキシアニリ ノ)チアゾール-5-イル]-(4-フル オロフェニル)メタノン	1-イソチ オシアナ ト-4-メト キシベン ゼン; 2-ブロモ- 1-(4-フル オロフェ ニル)エタ ノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=3.74 (s, 3H), 6.94 (d, J= 8.87Hz, 2H), 7.28 (t, J=8.87H z, 2H), 7.45 (brd, J=8.62Hz, 2 H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.89- 8.50 (m, 2H), 10.64 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.09min; MS (ESIpos): m/z=344.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 Y, 1-10%) 収率 66%
<u>22</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリ ノ)チアゾール-5-イル]-(4-メチ ルスルホニルフェニル)メタノン	1-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-ブロモ- 1-[4-(メ チルスル ホニル)フ ェニル]エ タノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=3.28 (s, 3H), 7.22 (t, J= 8.87Hz, 2H), 7.60-7.65 (m, 2 H), 7.88 (d, J=8.62Hz, 2H), 8. 00-8.04 (m, 2H), 8.31 (brs, 2 H), 9.20 (s, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.83min; MS (ESIpos): m/z=392.2 [M+H] ⁺ 収率 92%

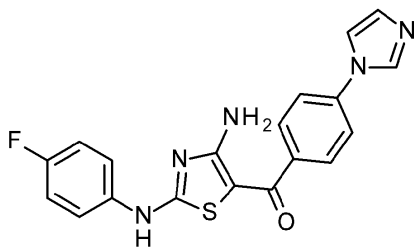
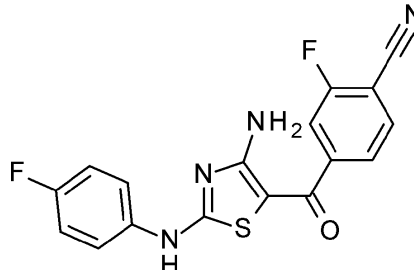
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>23</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)メタン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]エタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.14-7.15 (m, 1H), 7.22 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.75-7.82 (m, 4H), 7.84 (t, J=1.39Hz, 1H), 8.00-8.56 (m, 2H), 8.37 (t, J=1.14Hz, 1H), 10.84 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.88min; MS (ESIpos): m/z=380.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法C, 塩基性) 収率 16%
<u>24</u>	 4-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-2-フルオロ-ベンズニトリル	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 4-(ブロモアセチル)-2-フルオロベンズニトリル	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.22 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.65 (dd, J=7.98, 1.39Hz, 1H), 7.72 (dd, J=9.76, 1.39Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.86, 6.59Hz, 1H), 8.39 (brs, 2H), 10.92 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.92min; MS (ESIpos): m/z=357.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法C, 塩基性) 収率 5%

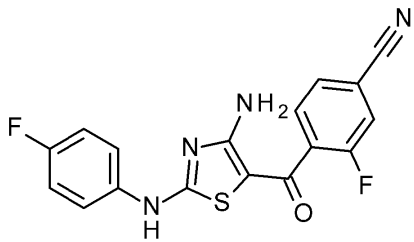
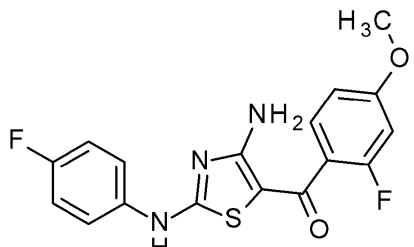
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>25</u>	 4-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-3-フルオロ-ベンゾニトリル	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 4-(ブromoアセチル)-3-フルオロベンゾニトリル	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=7.23 (t, J =8.87Hz, 2H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.73 (dd, J =9.89, 1.27Hz, 1H), 8.05 (dd, J =7.86, 6.59Hz, 1H), 8.41 (br s, 2H), 10.94 (brs, 1H). LC-MS (方法 2) R_t =0.92min; MS (ESIpos): m/z =357.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RP-HPLC (方法 D, 酸性) 収率 13%
<u>26</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブromo-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=3.81 (s, 3H), 6.83 (dd, J =8.49, 2.41Hz, 1H), 6.89 (dd, J =12.29, 2.41Hz, 1H), 7.21 (t, J =8.87Hz, 2H), 7.42 (t, J =8.49Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.99-8.17 (brs, 2H), 10.77 (brs, 1H). LC-MS (方法 1) R_t =1.13min; MS (ESIpos): m/z =362.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 81%

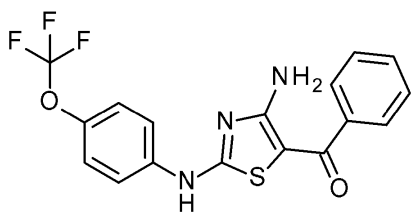
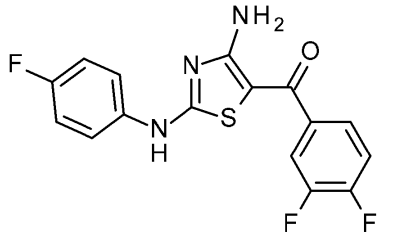
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>27</u>	 [4-アミノ-2-[4-(トリフルオロ メトキシ)アニリノ]チアゾール- 5-イル]-フェニル-メタノン	1-イソチ オシアナ ト-4-(ト リフルオ ロメトキ シ)ベンゼ ン; 2-ブロモ- 1-フェニ ルエタノ ン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.38 (d, J=8.36Hz, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.67 (dd, J =7.60, 1.77Hz, 2H), 7.74 (d, J =9.13Hz, 2H), 8.03-8.37 (br s, 2H), 10.94 (brs, 1H). LC-MS (方法1) Rt=1.13min; MS (ESIpos): m/z=380.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 X, 25-90%) 収率 21%
<u>28</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリ ノ)チアゾール-5-イル]-(3,4-ジ フルオロフェニル)メタノン	1-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-クロロ- 1-(3,4-ジ フルオロ フェニル) エタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.22 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.61-7.73 (m, 3H), 8.06-8.52 (brs, 2H), 10.87 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.13min; MS (ESIpos): m/z=350.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 34%

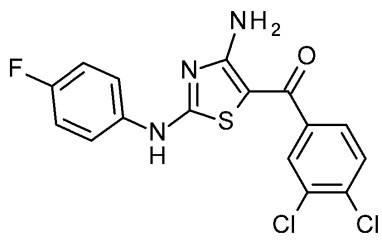
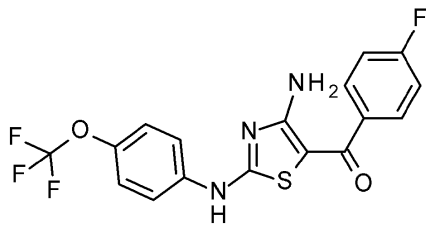
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>29</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(3,4-ジクロロフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(3,4-ジクロロフェニル)エタノン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm=7.19 (t, J =8.87Hz, 2H), 7.56 (brs, 2H), 7.63 (dd, J =8.36, 2.03Hz, 1H), 7.73 (d, J =8.36Hz, 1H), 7.84 (d, J =1.77Hz, 1H), 8.03-8.58 (m, 2H), 10.83 (brs, 1H). LC-MS (方法2) R_t =1.22min; MS (ESI $_{\text{neg}}$) : m/z =380.3 [$M-H$] $^+$ RP-HPLC (方法D, 塩基性) 収率 32%
<u>30</u>	 [4-アミノ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]チアゾール-5-イル]-(4-フルオロフェニル)メタノン	1-イソチオシアナト-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm=7.31 (t, J =8.87Hz, 2H), 7.37 (d, J =8.36Hz, 2H), 7.70-7.77 (m, 4H), 8.07-8.34 (brs, 2H), 10.98 (brs, 1H). LC-MS (方法2) R_t =1.20min; MS (ESI $_{\text{pos}}$) : m/z =398.2 [$M+H$] $^+$ 収率 89%

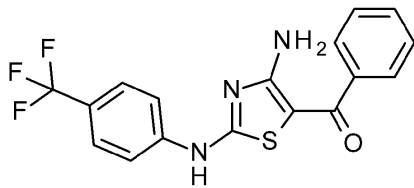
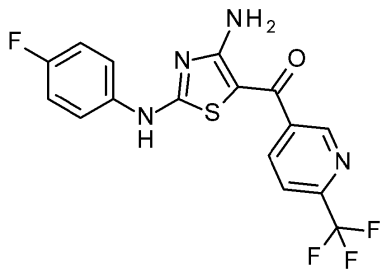
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
31	 [4-アミノ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	1-イソチオシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=7.45-7.52 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 4H), 7.83 (brd, J =8.36Hz, 2H), 8.24 (brs, 2H), 11.13 (brs, 1H). LC-MS (方法2) R_t =1.14min; MS (ESIpos): m/z =364.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 85%
32	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エタノン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=7.22 (t, J =8.87Hz, 2H), 7.55-7.64 (m, 2H), 8.02 (d, J =7.86Hz, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.29 (dd, J =7.86, 1.77Hz, 2H), 8.99 (d, J =1.77Hz, 1H), 10.95 (brs, 1H). LC-MS (方法2) R_t =1.03min; MS (ESIpos): m/z =383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RP-HPLC (方法C, 塩基性) 収率 97%

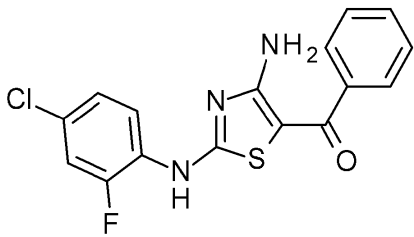
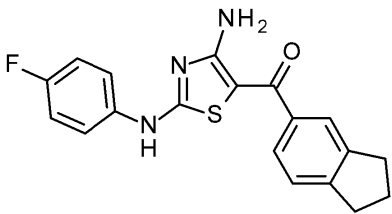
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>33</u>	 [4-アミノ-2-(4-クロロ-2-フル オロ-アニリノ)チアゾール-5-イ ル]-フェニル-メタノン	4-クロロ- 2-フルオ ロ-1-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-ブromo- 1-フェニ ルエタノ ン	LC-MS (方法 2) Rt=0.97min; MS (ESIpos) : m/z=348.2 [M+H] ⁺ 収率 94%
<u>34</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリ ノ)チアゾール-5-イル]-インダ ン-5-イル-メタノン	1-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-ブromo- 1-(2,3-ジ ヒドロ-1H -インデン -5-イル) エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=1.25min; MS (ESIpos) : m/z=354.5 [M+H] ⁺ 収率 89%

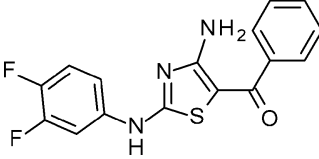
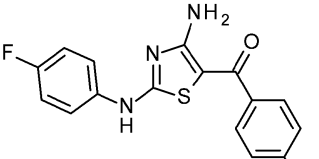
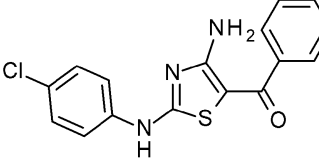
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>35</u>	 [4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	1, 2-ジフルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=7.21-7.28 (m, 1H), 7.38-7.54 (m, 4H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.90-8.02 (m, 1H), 8.10-8.46 (brs, 2H), 10.86-11.07 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.05min; MS (ESIpos): m/z =332.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 76%
<u>36</u>	 4-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]ベンゾニトリル	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 4-(ブロモアセチル)ベンゾニトリル	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=7.22 (t, J =8.87Hz, 2H), 7.62 (brdd, J =8.87, 4.82Hz, 2H), 7.80 (d, J =8.36Hz, 2H), 7.95 (d, J =1.00Hz, 2H), 8.32 (brs, 2H), 10.84-10.95 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.97min; MS (ESIpos): m/z =339.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 84%
<u>37</u>	 [4-アミノ-2-(4-クロロアニリノ)チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	1-クロロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	LC-MS (方法1) Rt=1.23min; MS (ESIneg): m/z =328.3 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 収率 100%

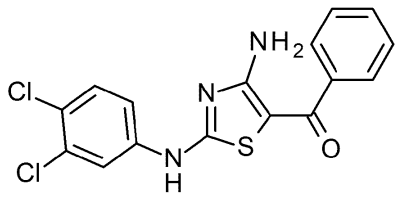
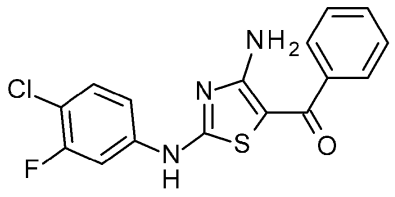
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>38</u>	 [4-アミノ-2-(3,4-ジクロロアニリノ)チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	1,2-ジクロロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	LC-MS (方法1) Rt=1.32min; MS (ESI ^{neg}): m/z=362.3 [M-H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法X, 10-80%) 収率 65%
<u>39</u>	 [4-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン	1-クロロ-2-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.28 (brdt, J=8.87, 1.27 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 4H), 7.68 (dd, J=7.60, 1.77Hz, 2H), 7.99 (dd, J=11.91, 2.03Hz, 1H), 8.27 (brs, 2H), 11.07 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.04min; MS (ESI ^{pos}): m/z=348.1 [M+H] ⁺ 収率 67%

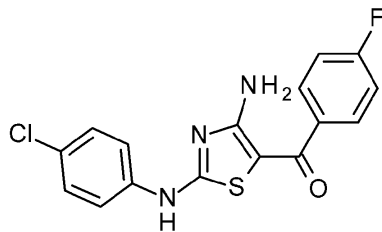
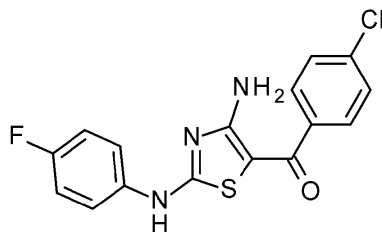
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>40</u>	 [4-アミノ-2-(4-クロロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(4-フルオロフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=1.12min; MS (ESIpos) : m/z=348.1 [M+H] ⁺ 収率 94%
<u>41</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(4-クロロフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=7.21 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.62 (brdd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.62Hz, 2H), 8.28 (brs, 2H), 10.83 (brs, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.25min; MS (ESI _{neg}) : m/z=346.3 [M-H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Y, 0-15%) 収率 53%

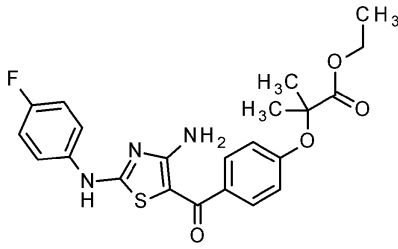
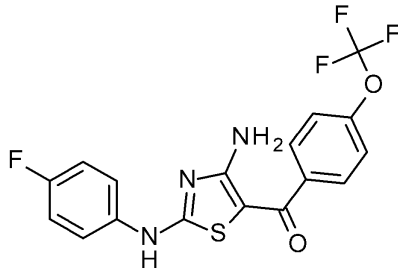
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>42</u>	 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ アニル)チアゾール-5-カルボ ニル]フェノキシ]-2-メチル-プ ロパノエート	1-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン; エチル 2- [4-(プロ モアセチ ル)フェノ キシ]-2- メチルプ ロパノエ ート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.15 (t, J=7.10Hz, 3H), 1.56 (s, 6H), 4.17 (q, J=7.10H z, 2H), 6.78 (d, J=8.87Hz, 2 H), 7.12 (t, J=8.87Hz, 2H), 7. 34-7.51 (brs, 2H), 7.58 (d, J= 8.62Hz, 2H), 7.62-8.80 (m, 2 H), 9.78-10.70 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.25min; MS (ESIpos): m/z=444.3 [M+H] ⁺ 収率 93%
<u>43</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリ ノ)チアゾール-5-イル]-[4-(ト リフルオロメトキシ)フェニル] メタノン	1-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-ブromo- 1-[4-(ト リフルオ ロメトキ シ)フェニ ル]エタノ ン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.21 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.46 (dd, J=8.74, 0.89Hz, 2 H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.87Hz, 2H), 8.36 (brs, 2H), 10.77 (brs, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.21min; MS (ESIpos): m/z=398.1 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 50%

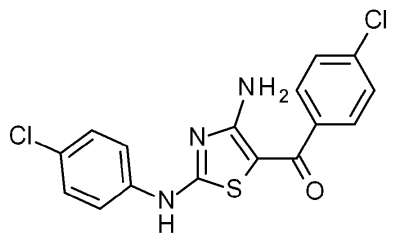
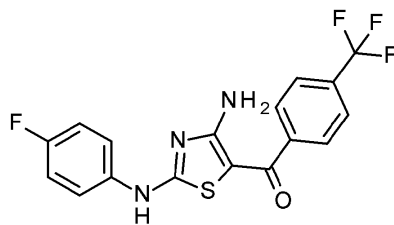
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>44</u>	 [4-アミノ-2-(4-クロロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(4-クロロフェニル)メタノン	1-クロロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン	LC-MS (方法2) Rt=1.19min; MS (ESIpos): m/z=364.1 [M+H] ⁺ 収率 87%
<u>45</u>	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.22 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.85 (s, 4H), 8.36 (brs, 2H), 10.88 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.15min; MS (ESIpos): m/z=382.2 [M+H] ⁺ 収率 66%

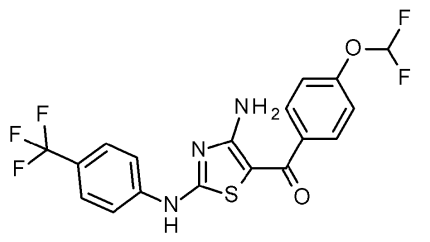
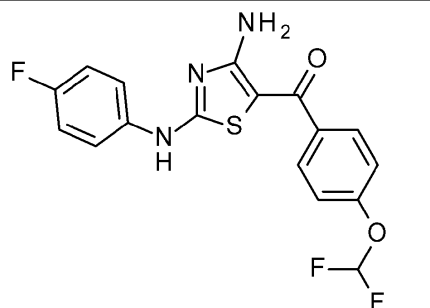
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
46	 [4-アミノ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]チアゾール-5-イル]-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	1-イソチオシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=1.15min; MS (ESIpos): m/z=430.2 [M+H] ⁺ 収率 87%
47	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.34 (t, J=74.50Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 4H), 7.61 (brd d, J=8.62, 4.82Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.62Hz, 2H), 8.23 (brs, 2H), 10.82 (brs, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.11min; MS (ESIpos): m/z=380.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 94%

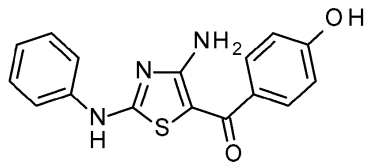
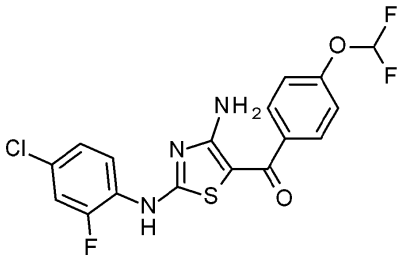
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
48	 (4-アミノ-2-アニリノ-チアゾール-5-イル)-(4-ヒドロキシフェニル)メタノン	フェニル イソチオ シアネー ト; 2-ブromo- 4'-ヒドロ キシアセ トフェノ ン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=6.78 (d, 2H), 7.04 (t, 1 H), 7.33 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.06 (brs, 2H), 9.95 (brs, 1H), 10.68 (brs, 1 H) LC-MS (方法2) Rt=0.61min; MS (ESIpos): m/z=312 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (酢酸エチル/ヘプ タン 4/1) 収率 80%
49	 [4-アミノ-2-(4-クロロ-2-フル オロ-アニリノ)チアゾール-5-イ ル]-[4-(ジフルオロメトキシ)フ ェニル]メタノン	4-クロロ- 2-フルオ ロ-1-イソ チオシア ナトベン ゼン; 2-ブromo- 1-[4-(ジ フルオロ メトキシ) フェニル] エタノン	LC-MS (方法2) Rt=1.00min; MS (ESIpos): m/z=414.2 [M+H] ⁺ 定量的収率

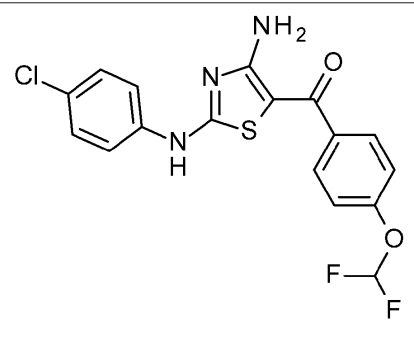
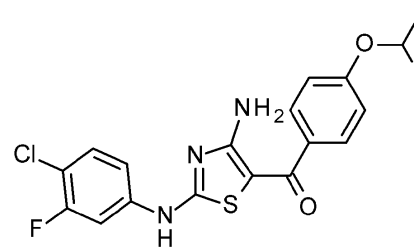
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
<u>50</u>	 [4-アミノ-2-(4-クロロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	1-クロロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=7.35 (t, J =74.77Hz, 1H), 7.26 (d, J =8.62Hz, 2H), 7.42 (d, J =8.87Hz, 1H), 7.66 (d, J =8.87Hz, 2H), 7.75 (d, J =8.62Hz, 2H), 8.26 (brs, 2H), 10.92 (brs, 1H). LC-MS (方法 2) R_t =1.19min; MS (ESIpos): m/z =396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RP-HPLC (方法 D, 酸性) 定量的収率
<u>51</u>	 [4-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	1-クロロ-2-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	LC-MS (方法 2) R_t =1.08min; MS (ESIpos): m/z =414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 95%

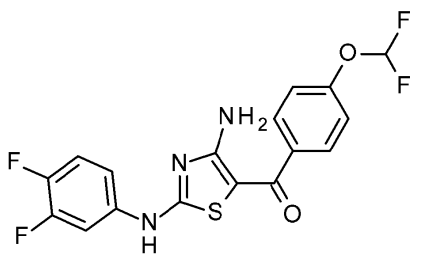
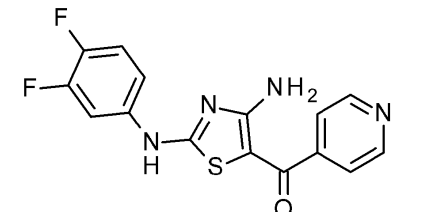
10

20

30

40

50

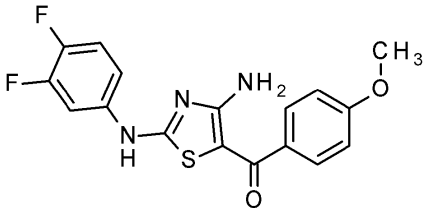
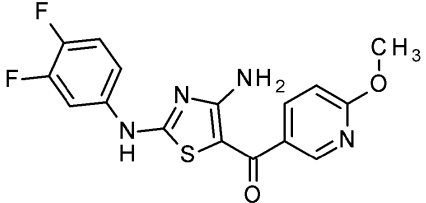
中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
52	 [4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	1,2-ジフルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=7.35 (t, J=76.04Hz, 1H), 7.27 (brd, J=8.62Hz, 3H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.97 (ddd, J=12.99, 7.29, 2.28Hz, 1H), 8.27 (brs, 2H), 10.99 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.06min; MS (ESIpos): m/z=398.2 [M+H]⁺ 収率 87%
53	 [4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](ピリジン-4-イル)メタノン	2-ブロモ-1-(ピリジン-4-イル)エタノン (臭化水素との塩); 1,2-ジフルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=7.22-7.28 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8.39 (td, J=6.46, 2.79Hz, 1H), 8.36-8.44 (m, 1H), 8.68-8.74 (m, 2H), 10.78-11.25 (m, 1H). LC-MS (方法1) Rt=0.89min; MS (ESIpos): m/z=333.1 [M+H]⁺ RP-HPLC (方法C, 酸性) 収率 76%

10

20

30

40

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
54	 [4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](4-メトキシフェニル)メタノン	2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-オン; 1,2-ジフルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=3.82 (s, 3H), 7.02 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.91-8.03 (m, 1H), 8.19 (brs, 2H), 10.81-11.06 (m, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.07min; MS (ESIpos): m/z=362.1 [M+H] ⁺ 収率 92%
55	 [4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](6-メトキシピリジン-3-イル)メタノン	2-ブロモ-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタン-1-オン; 1,2-ジフルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=2.54 (s, 3H), 6.92 (dd, J=8.62, 0.51Hz, 1H), 7.28 (brs, 1H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.94-8.03 (m, 2H), 8.18-8.36 (m, 2H), 8.53 (dd, J=2.53, 0.76Hz, 1H), 10.98-11.04 (m, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.92min; MS (ESIpos): m/z=363.2 [M+H] ⁺ 収率 77%

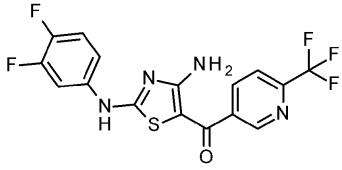
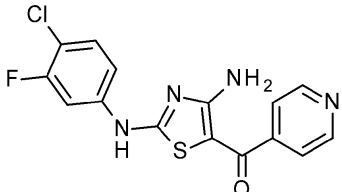
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
56	 [4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル][6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メタノン	2-ブロモ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エタン-1-オン; 1,2-ジフルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm=7.21-7.27 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.87-7.98 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.36Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.11, 2.03Hz, 1H), 8.33-8.52 (m, 2H), 9.00 (d, J=1.52Hz, 1H), 11.04-11.24 (m, 1H). LC-MS (方法2) R_t=0.96min; MS (ESIpos): m/z=401.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 74%
57	 [4-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](ピリジン-4-イル)メタノン	2-ブロモ-1-(ピリジン-4-イル)エタン-1-オン (臭化水素との塩); 1-クロロ-2-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	LC-MS (方法2) R_t=0.77min; MS (ESIpos): m/z=349.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 69%

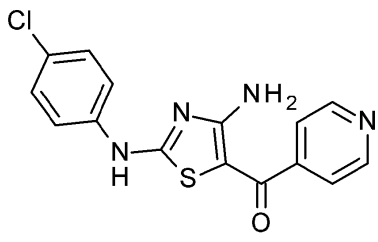
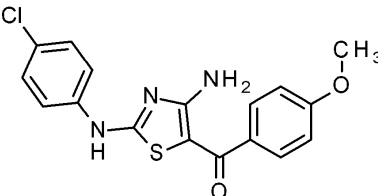
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
58	 [4-アミノ-2-(4-クロロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](ピリジン-4-イル)メタノン	2-ブロモ-1-(ピリジン-4-イル)エタン-1-オン (臭化水素との塩) ; 1-クロロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=3.78 (d, J=12.42Hz, 1H), 4.08 (d, J=12.17Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.48-8.55 (m, 2H). LC-MS (方法2) Rt=0.84min; MS (ESIpos) : m/z=331.1 [M+H] ⁺ 収率 57%
59	 [4-アミノ-2-(4-クロロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](4-メトキシフェニル)メタノン	2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-オン ; 1-クロロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=3.82 (s, 3H), 7.01 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 4H), 8.03-8.27 (m, 2H), 10.78-10.92 (m, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.15min; MS (ESIpos) : m/z=360.1 [M+H] ⁺ 収率 94%

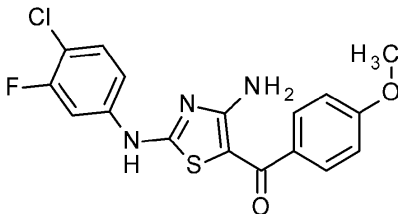
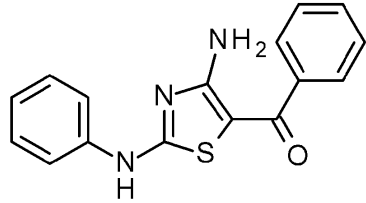
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
60	 [4-アミノ-2-(4-クロロ-3-フル オロアニリノ)-1,3-チアゾール- 5-イル](4-メトキシフェニル)メ タノン	2-ブロモ- 1-(4-メト キシフェ ニル)エタ ン-1-オン; 1-クロロ- 2-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン	¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=3.82(s, 3H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.25(dd, J=8.74, 1.6 5Hz, 1H), 7.51(t, J=8.74Hz, 1 H), 7.68(d, J=8.87Hz, 2H), 7. 95(brd, J=12.17Hz, 1H), 8.06 -8.29(m, 2H), 10.92-11.16 (m, 1H). LC-MS(方法2)Rt=1.15min;MS (ESIpos):m/z=378.1[M+H] ⁺ 収率 80%
61	 (4-アミノ-2-アニリノ-1,3-チア ゾール-5-イル)(フェニル)メタ ノン	2-ブロモ- 1-フェニ ルエタン- 1-オン; イソチオ シアナト ベンゼン	¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.08(t, J=7.60Hz, 1H), 7.36(t, J=7.86Hz, 2H), 7.44- 7.51(m, 3H), 7.61(d, J=7.86H z, 2H), 7.64-7.69(m, 2H), 8.2 1(brs, 2H), 10.78(brs, 1H). LC-MS(方法2)Rt=1.05min;MS (ESIpos):m/z=296.4[M+H] ⁺ 収率 14%

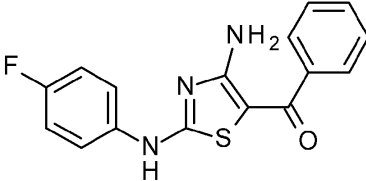
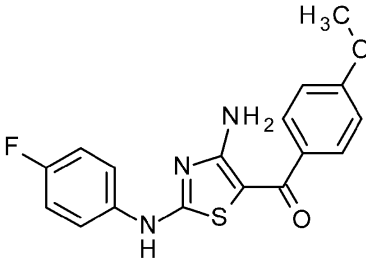
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
62	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	2-ブロモ- 1-フェニ ルエタン- 1-オン; 1-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=7.21 (t, J =8.87Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.59-7.69 (m, 4H), 8.22 (brs, 2H), 10.79 (brs, 1H). LC-MS (方法 2) R_t =1.04min; MS (ESIpos): m/z =314.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 Z, 0-1%) 収率 78%
63	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](4-メトキシフェニル)メタノン	2-ブロモ- 1-(4-メト キシフェ ニル)エタ ン-1-オン; 1-フルオ ロ-4-イソ チオシア ナトベン ゼン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=3.81 (s, 3H), 7.01 (d, J = 8.87Hz, 2H), 7.21 (t, J =8.87H z, 2H), 7.66 (d, J =8.87Hz, 4 H), 8.15 (brs, 2H), 10.77 (br s, 1H). LC-MS (方法 2) R_t =1.09min; MS (ESIpos): m/z =344.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 57%

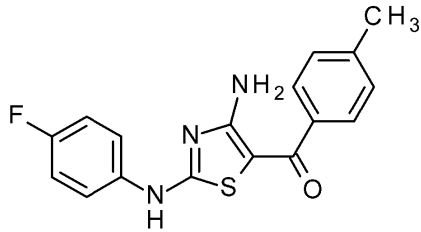
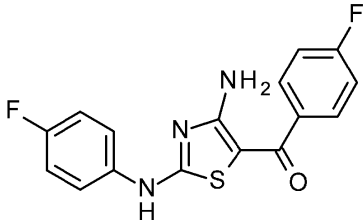
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
64	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](4-メチルフェニル)メタノン	2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)エタン-1-オン; 1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=2.35 (s, 3H), 7.21 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.27 (d, J=7.86Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.11Hz, 2H), 7.63 (dd, J=9.13, 4.82Hz, 2H), 8.19 (brs, 2H), 10.77 (s, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.14min; MS (ESIpos): m/z=328.4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 47%
65	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](4-フルオロフェニル)メタノン	2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オン; 1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.21 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.30 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.87, 4.82Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.74, 5.45Hz, 2H), 8.22 (brs, 2H), 10.82 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.05min; MS (ESIpos): m/z=332.4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-2%) 収率 66%

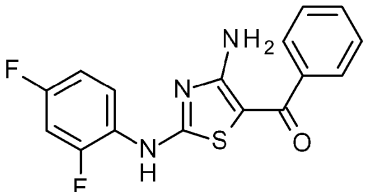
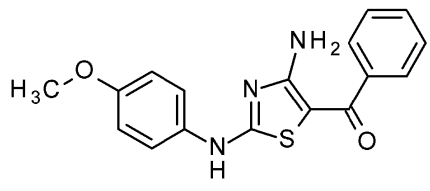
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
66	 [4-アミノ-2-(2,4-ジフルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	2-ブロモ-1-フェニルエタン-1-オン; 2,4-ジフルオロ-1-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.09-7.17 (m, 1H), 7.39 (ddd, J=11.15, 8.74, 2.91Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H), 8.01 (brtd, J=9.12, 6.34Hz, 1H), 8.08-8.39 (m, 2H), 10.50 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.88min; MS (ESIpos): m/z=332.4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法Z, 0-3%) 収率 71%
67	 [4-アミノ-2-(4-メトキシアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	2-ブロモ-1-フェニルエタン-1-オン; 1-イソチオシアナト-4-メトキシベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=3.70-3.76 (m, 3H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 5H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.93-8.48 (m, 2H), 10.60 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.04min; MS (ESIpos): m/z=326.4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法Z, 0-1%) 収率 76%

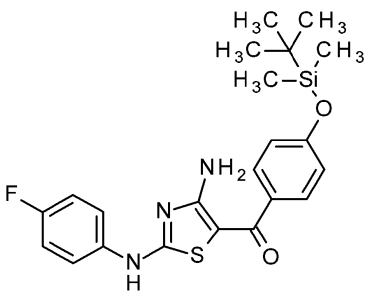
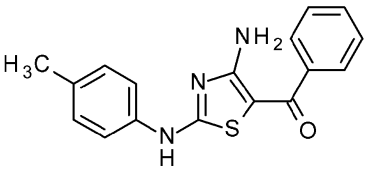
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
68	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}フェニル)メタノン	2-ブロモ-1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}フェニル)エタン-1-オン (中間体3); 1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=0.23 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 6.92 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.21 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.59-7.66 (m, 4H), 8.15 (brs, 2H), 10.76 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.56min; MS (ESIpos): m/z=444.2 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー(方法Z, 0-3%) 収率 27%
69	 [4-アミノ-2-(4-メチルアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	2-ブロモ-1-フェニルエタン-1-オン; 1-イソチオシアナト-4-メチルベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=2.27 (s, 3H), 7.16 (d, J=8.11Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 5H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.93-8.63 (m, 2H), 10.69 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.15min; MS (ESIpos): m/z=310.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー(方法Z, 0-3%) 収率 67%

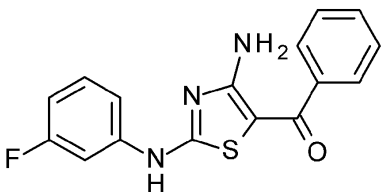
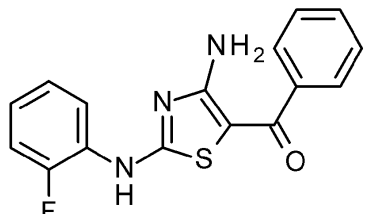
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
70	 [4-アミノ-2-(3-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	2-ブロモ-1-フェニルエタン-1-オン; 1-フルオロ-3-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=6.85-6.93 (m, 1H), 7.27 (ddd, J=8.24, 2.03, 0.89Hz, 1H), 7.38 (td, J=8.17, 6.72Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.76 (dt, J=11.66, 2.15Hz, 1H), 8.26 (brs, 2H), 10.96 (s, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.07min; MS (ESIpos): m/z=314.4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 53%
71	 [4-アミノ-2-(2-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	2-ブロモ-1-フェニルエタン-1-オン; 1-フルオロ-2-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.15-7.25 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.04-8.11 (m, 1H), 8.10-8.32 (m, 2H), 10.54 (s, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=0.96min; MS (ESIpos): m/z=314.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-1%) 収率 36%

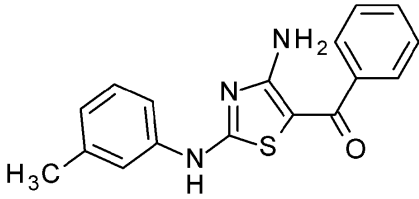
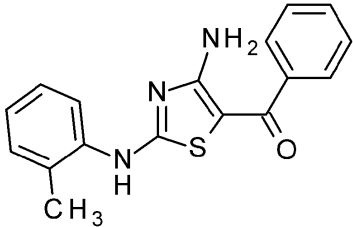
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
72	 [4-アミノ-2-(3-メチルアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	2-ブロモ- 1-フェニ ルエタン- 1-オン; 1-イソチ オシアナ ト-3-メチ ルベンゼ ン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=2.30 (s, 3H), 6.91 (brd, J =7.35Hz, 1H), 7.24 (brt, J=7. 73Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.4 1-7.54 (m, 4H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.20 (brs, 2H), 10.70 (br s, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.15min; MS (ESIpos): m/z=310.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 53%収率
73	 [4-アミノ-2-(2-メチルアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	2-ブロモ- 1-フェニ ルエタン- 1-オン; 1-イソチ オシアナ ト-2-メチ ルベンゼ ン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=2.23 (s, 3H), 7.14-7.26 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7. 38-7.52 (m, 4H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.15 (brs, 2H), 10.18 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.10min; MS (ESIpos): m/z=310.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 Z, 0-1%) 収率 60%

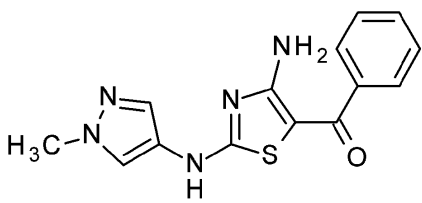
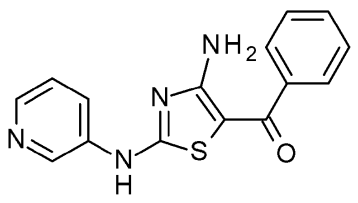
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
74	 {4-アミノ-2-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2-ブロモ- 1-フェニ ルエタン- 1-オン; 4-イソチ オシアナ ト-1-メチ ル-1H-ピ ラゾール	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=3.81 (s, 3H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7. 90 (s, 1H), 7.94-8.50 (m, 2H), 10.44-10.57 (m, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.78min; MS (ESIpos): m/z=300.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 Z, 0-1%) 収率 58%
75	 {4-アミノ-2-[(ピリジン-3-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2-ブロモ- 1-フェニ ルエタン- 1-オン; 3-イソチ オシアナ トピリジ ン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.37-7.42 (m, 1H), 7.45- 7.53 (m, 3H), 7.65-7.69 (m, 2 H), 8.12 (brddd, J=8.36, 2.5 3, 1.52Hz, 1H), 8.16-8.39 (m, 2H), 8.28 (dd, J=4.69, 1.39H z, 1H), 8.81 (d, J=2.53Hz, 1 H), 10.95 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=0.70min; MS (ESIpos): m/z=297.4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 23%

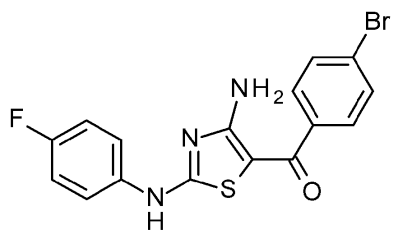
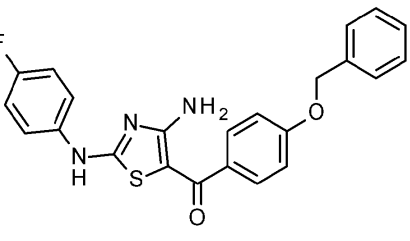
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
76	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](4-ブロモフェニル)メタノン	2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタン-1-オン; 1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=7.21 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.66-7.70 (m, 2H), 8.26 (brs, 2H), 10.85 (brs, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.19min; MS (ESIpos): m/z=392.3 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法Z, 0-1%) 収率 77%
77	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル][4-(ベンジルオキシ)フェニル]メタノン	1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ブロモエタン-1-オン; 1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=5.17 (s, 2H), 7.09 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.21 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.41 (t, J=7.35Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 4H), 7.96-8.34 (m, 2H), 10.71-10.79 (m, 1H). LC-MS (方法2) Rt=1.30min; MS (ESIpos): m/z=420.2 [M+H] ⁺ 収率 87%

【0487】

中間体78

[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル][2-(4-フルオロアニリノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]メタノン

10

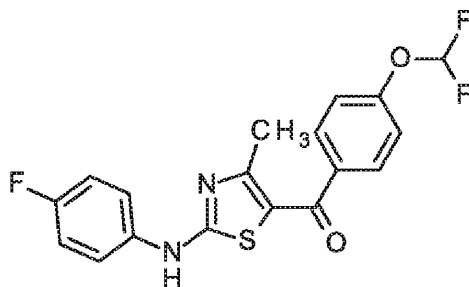
20

30

40

50

【化138】



10

1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン (116 mg、0.755 mmol) をアセトニトリル (7.5 mL) に溶解し、続いて1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカ-7-エン (100 mg、0.66 mmol) およびエタンイミダミド (塩化水素との塩) (86 mg、0.91 mmol) を添加した。室温で45分間攪拌した後、さらに1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカ-7-エン (70 mg、0.47 mmol) および2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタン-1-オン (200 mg、0.755 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を分取HPLC (方法D、塩基性) により精製して、72 mg (収率25%) の表題化合物を得た。

20

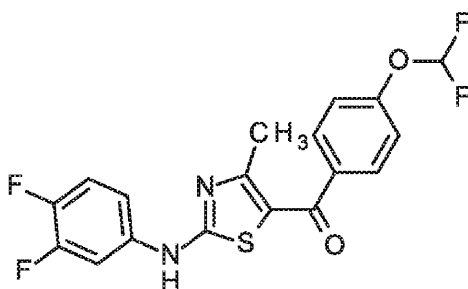
LC-MS(方法2) Rt=1.30 min; MS(ESIpos): m/z=379.4 [M+H]⁺

【0488】

中間体79

[2-(3, 4-ジフルオロアニリノ)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル]
[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン

【化139】



30

1, 2-ジフルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン (129 mg、0.755 mmol) をアセトニトリル (7.5 mL) に溶解し、続いて1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカ-7-エン (100 mg、0.66 mmol) およびエタンイミダミド (塩化水素との塩) (86 mg、0.91 mmol) を添加した。室温で45分間攪拌した後、さらに1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカ-7-エン (70 mg、0.47 mmol) および2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタン-1-オン (200 mg、0.755 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を分取HPLC (方法E、塩基性) により精製して、31 mg (10%収率) の表題化合物を得た。

40

LC-MS(方法2) Rt=1.36 min; MS(ESIpos): m/z=397.3 [M+H]⁺

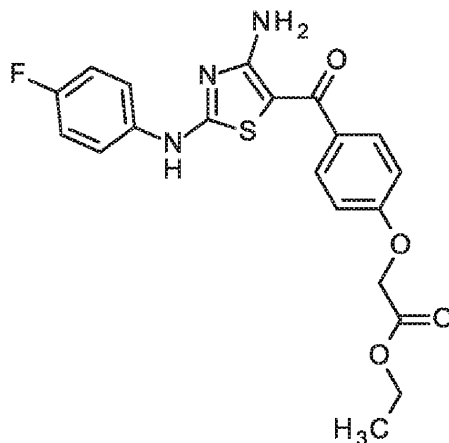
【0489】

中間体80

エチル2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート

50

【化 1 4 0】



10

1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン (8.91 g、58.20 mmol) をアセトニトリル (450 mL) に溶解し、続いて1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー-7-エン (8.86 g、58.20 mmol) およびシアナミド (2.94 g、69.82 mmol) を添加した。室温で45分間撹拌した後、さらに1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー-7-エン (4.43 g、29.07 mmol) およびエチル [4-(ブromoアセチル) フェノキシ] アセテート (17.52 g、58.20 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。懸濁液を水で処理し、沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、凍結乾燥により乾燥させて、18.54 g (収率77%) の表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 1.22 (t, J = 7.09 Hz, 3H), 4.18 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.00 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 9.14 Hz, 2H), 7.61-7.67 (m, 4H), 8.21 (br s, 2H), 10.77 (s, 1H).

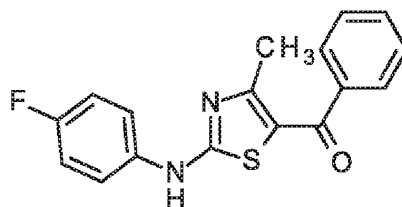
LC-MS (方法2) R_t = 1.09 min; MS (ESI pos): m/z = 416.3 $[M+H]^+$

【0 4 9 0】

中間体 8 1

[2-(4-フルオロアニリノ)-4-メチル-チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン

【化 1 4 1】



40

1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン (77 mg、0.50 mmol) をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、続いて1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー-7-エン (77 mg、0.50 mmol) およびエタンイミダミド (塩化水素との塩) (57 mg、0.60 mmol) を添加した。室温で45分間撹拌した後、さらに1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー-7-エン (38 mg、0.25 mmol) および2-ブromo-1-フェニルエタノン (100 mg、0.50 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶液を濾過し、RP-HPLC (方法D、塩基性) により精製した。表題化合物を凍結乾燥により単離した (53 mg、収率33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 2.28 (s, 3H), 7.18 (t, J = 8.87 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.86 Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 3H), 7.63-7.67 (m, 2H), 10.67 (brs, 1H).

50

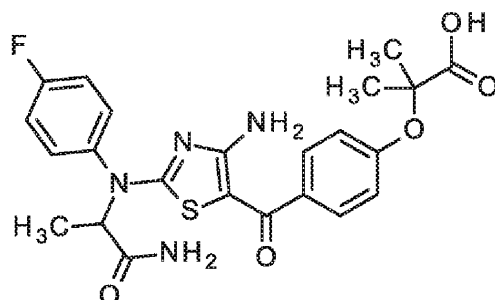
LC-MS(方法2)Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=313.1[M+H]⁺

【0491】

中間体82

rac-2-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル)-4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

【化142】



10

Rac-エチル2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル]-4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]-2-メチルプロパノエート(180mg、349μmol、実施例39)をTHF(1.8ml)に溶解し、0℃に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液(350μl、1.0M、350μmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。追加の水酸化ナトリウム水溶液(1.04mmol)を加え、混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を水で処理し、塩酸水溶液(1M)を加えてpHを5に調整した後、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、36mg(収率21%)の表題化合物を得た。

20

水層を塩酸水溶液(1M)の添加によりpH3に調整し、形成された沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物90mg(収率53%)を得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ ppm=1.15(d,J=7.35Hz,3H),1.51(s,6H),4.94-5.14(m,1H),6.73-6.79(m,2H),7.22-7.26(m,1H),7.30-7.37(m,2H),7.42-7.47(m,2H),7.58(brs,1H),7.64(dd,J=8.87,5.07Hz,2H),7.77-8.44(m,2H),12.81-13.47(m,1H)

30

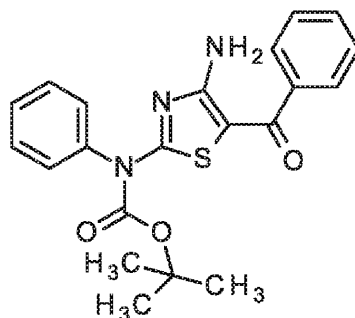
LC-MS(方法1)Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=487.5[M+H]⁺

【0492】

中間体83

tert-ブチルN-(4-アミノ-5-ベンゾイルチアゾール-2-イル)-N-フェニルカルバメート

【化143】



40

(4-アミノ-2-アニリノ-1,3-チアゾール-5-イル)(フェニル)メタノン(100mg、339μmol、中間体61)をジクロロメタン中に提供し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(180μl、1.0mmol;CAS-RN 7087-6

50

8-5)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(8mg、67.7 μ mol; CAS-RN 1122-58-3)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(81mg、372 μ mol; CAS-RN 24424-99-5)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて120mg(純度95%、収率85%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=1.32(s, 9H), 7.35-7.44(m, 3H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.52-7.58(m, 3H), 7.69-7.73(m, 2H), 7.94(s, 2H).

以下の中間体を、中間体83についての手順を用いて、以下の表3に記載の出発物質から調製した。

粗生成物を、必要に応じて反応混合物の沈殿、抽出または濾過後に、RP-HPLC(極性に応じて方法A~D)または分取フラッシュクロマトグラフィー(極性に応じて方法X、YまたはZ)のいずれかによって精製した。

【0493】

表3: 中間体84~96

10

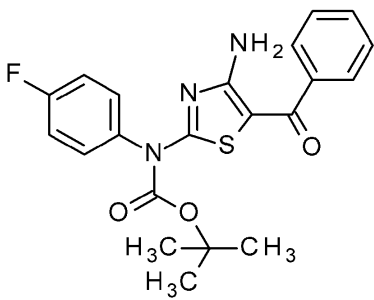
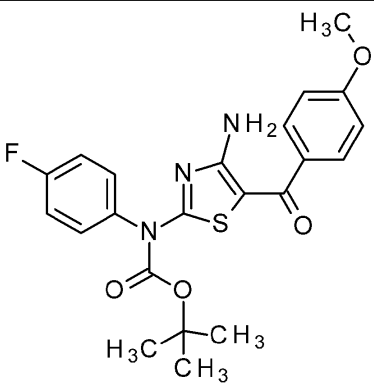
20

30

40

50

【表 3】

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
84	 tert-ブチル N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-N-(4-フルオロフェニル)カルバメート	中間体 62; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.34 (s, 9H), 7.31 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.93 (s, 2H). 収率 91%
85	 tert-ブチル N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-N-(4-フルオロフェニル)カルバメート	中間体 63; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.35 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.31 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.46 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.86 (s, 2H). 収率 94%

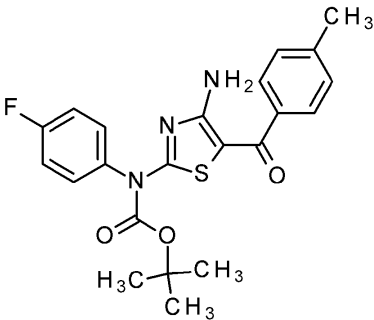
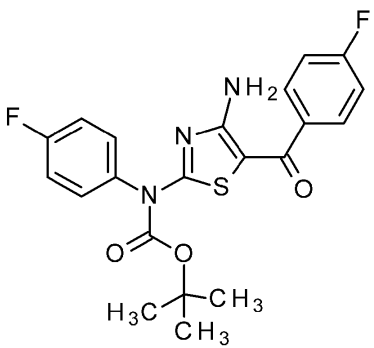
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
86	 tert-ブチル N-[4-アミノ-5-(4- メチルベンゾイル)チアゾー ール-2-イル]-N-(4-フルオロフ ェニル)カルバメート	中間体 64; ジ-tert-ブ チルジカー ボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.34 (s, 9H), 2.39 (s, 3 H), 7.31 (s, 4H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.89 (s, 2H). 収率 79%
87	 tert-ブチル N-[4-アミノ-5-(4- フルオロベンゾイル)チアゾ ール-2-イル]-N-(4-フルオロ フェニル)カルバメート	中間体 65; ジ-tert-ブ チルジカー ボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.34 (s, 9H), 7.31 (t, J= 8.87Hz, 2H), 7.37 (t, J=9.00H z, 2H), 7.46 (dd, J=9.12, 5.07 Hz, 2H), 7.79 (dd, J=8.87, 5.5 8Hz, 2H), 7.95 (s, 2H). 定量的収率

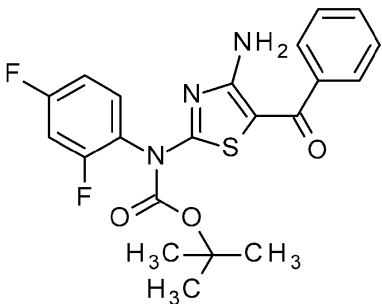
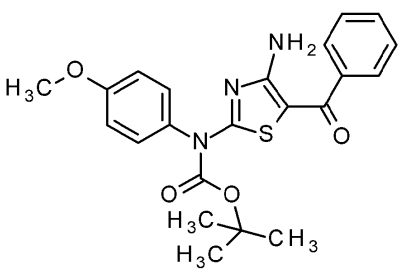
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
88	 tert-ブチル N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)カルバメート	中間体 66; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.35 (s, 9H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.67-7.74 (m, 3H), 7.95 (s, 2H). 収率 69%
89	 tert-ブチル N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)カルバメート	中間体 67; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.34 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.93 (s, 2H). 収率 91%

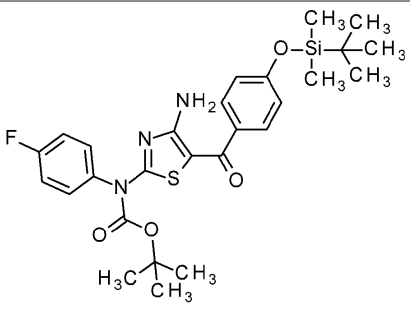
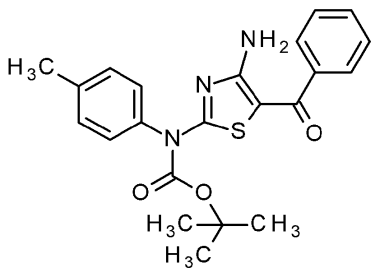
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
90	 tert-ブチル N-[4-アミノ-5-[4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシベンゾイル]チアゾール-2-イル]-N-(4-フルオロフェニル)カルバメート	中間体 68; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=0.25 (s, 6H), 0.96-0.99 (m, 9H), 1.35 (s, 9H), 6.99 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.46 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.88 (s, 2H). 収率 92%
91	 tert-ブチル N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-N-(p-トリル)カルバメート	中間体 69; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.33 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 7.25 (d, J=9.38Hz, 4H), 7.54 (s, 3H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.93 (s, 2H). 収率 85%

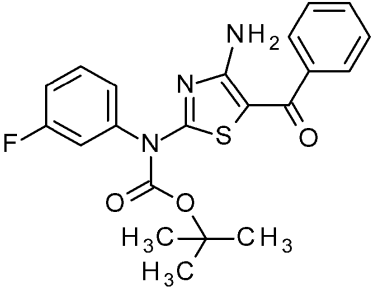
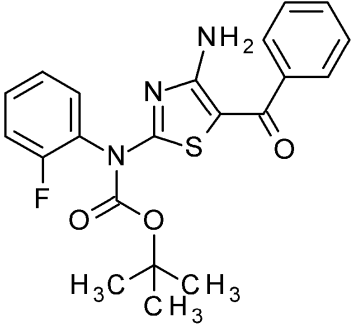
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
92	 tert-ブチル N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-N-(3-フルオロフェニル)カルバメート	中間体 70; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.34 (s, 9H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.43 (brdt, J=9.76, 2.22Hz, 1H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.95 (s, 2H). 収率 99%
93	 tert-ブチル N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-N-(2-フルオロフェニル)カルバメート	中間体 71; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.34 (s, 9H), 7.33 (td, J=7.67, 1.39Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=10.01, 8.49, 1.27Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 5H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.95 (s, 2H). 収率 88%

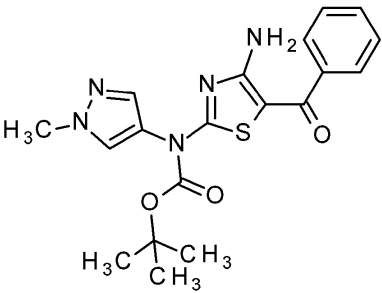
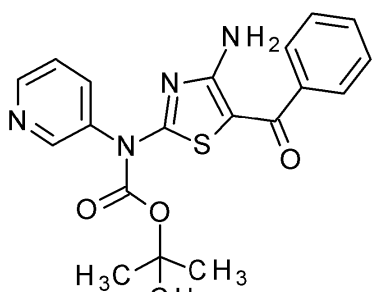
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
94	 tert-ブチル N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-N-(1-メチルピラゾール-4-イル)カルバメート	中間体 74; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.39 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 7.49–7.57 (m, 4H), 7.68–7.73 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (s, 2H). 収率 89%
95	 tert-ブチル N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-N-(3-ピリジル)カルバメート	中間体 75; ジ-tert-ブチルジカーボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.34 (s, 9H), 7.49–7.61 (m, 4H), 7.68–7.75 (m, 2H), 7.90–7.97 (m, 3H), 8.60 (dd, J=4.56, 1.52Hz, 1H), 8.63 (dd, J=2.54, 0.51Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.24min; MS (ESIpos): m/z=397.5 [M+H] ⁺ 収率 85%

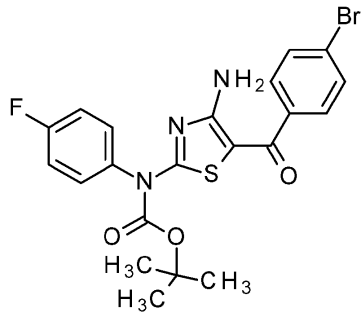
10

20

30

40

50

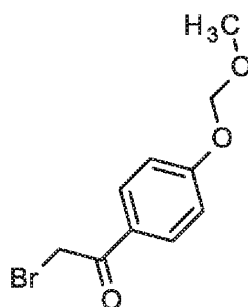
中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
96	 tert-ブチル N-[4-アミノ-5-(4- -ブロモベンゾイル)チアゾー ル-2-イル]-N-(4-フルオロフ ェニル)カルバメート	中間体 76; ジ-tert-ブ チルジカー ボネート	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.34 (s, 9H), 7.31 (t, J= 8.74Hz, 2H), 7.44-7.48 (m, 2 H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.73- 7.77 (m, 2H), 7.98 (s, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.53min; M S (ESIpos): m/z=492.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 92%

【0494】

中間体 97

2-ブロモ-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エタン-1-オン

【化144】



4-ヒドロキシフェナシルブロミド (2.50 g、11.6 mmol) を THF (50 mL) 中に提供した。これに水素化ナトリウム (511 mg、鉢油中 60%、12.8 mmol) を加え、懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、その後、クロロメチルメチルエーテル (1.1 mL、13.9 mmol) を滴下した。懸濁液を室温で 72 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液の添加により反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、褐色油状物を得た。残渣を順相カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 10~80% の EtOAc) により精製して、1.161 g (収率 39%) の表題化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm=3.48 (s, 3H); 4.40 (s, 2H); 5.23 (s, 2H); 7.09 (d, 2H); 7.96 (d, 2H)

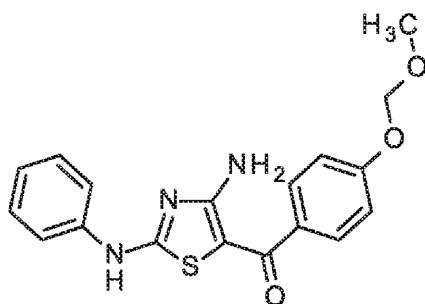
LC-MS (方法 2): Rt=0.79 min; MS (ESIpos) m/z=260 [M+H]⁺

【0495】

中間体 98

(4-アミノ-2-アニリノ-1,3-チアゾール-5-イル) [4-(メトキシメト

キシ) フェニル] メタノン
【化145】



10

乾燥アセトニトリル (65 mL) を提供し、フェニルイソチオシアネート (350 μ l、2.9 mmol; CAS-RN 103-72-0)、シアナミド (146 mg、3.47 mmol; CAS-RN 420-04-2) および 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (0.75 mL、5.1 mmol; CAS-RN 6674-22-2) を加え、溶液を室温で45分間攪拌した後、さらに 1,8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカ-7-エン (0.75 mL、5.1 mmol) を加え、続いて 2-ブロモ-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エタン-1-オン (750 mg、10 mL アセトニトリル中の 2.89 mmol; 中間体 97) を加えた。溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配した。有機物をブラインで洗浄し、シリカを添加した。懸濁液を真空下で濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 10~80% の EtOAc) により精製して、669 mg (収率 65%) の表題化合物を黄色固体として得た。

20

LC-MS(方法2): Rt=0.81 min; MS(ESIpos) m/z=356 [M+H]⁺

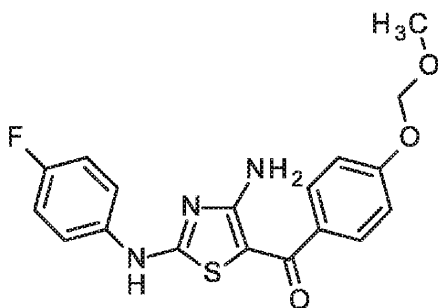
¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ ppm=3.49(s, 3H); 5.20(s, 2H); 7.05(d, 2H); 7.19(t, 1H); 7.33-7.43(m, 4H); 7.73(d, 2H); 8.46(brs, 1H); NH₂は検出されなかった。

【0496】

中間体 99

[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル] [4-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノン
【化146】

30



40

乾燥アセトニトリル (25 mL) を提供し、4-フルオロフェニルイソチオシアネート (296 mg、1.93 mmol)、シアナミド (97.4 mg、2.32 mmol; CAS-RN 420-04-2) および 1,8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカ-7-エン (0.5 mL、3.4 mmol; CAS-RN 6674-22-2) を加え、室温で45分間攪拌した後、さらに 1,8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカ-7-エン (0.5 mL、3.4 mmol) を加え、続いて 2-ブロモ-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エタン-1-オン (500 mg、10 mL アセトニトリル中に 1.93 mmol; 中間体 98) を添加した。溶液を室温で 18 時間攪拌した。混合物を

50

真空下で蒸発乾固し、水と酢酸エチルとの間に分配し、酢酸エチルに抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過した。シリカを添加し、懸濁液を蒸発させた。これを順相カラムクロマトグラフィー（ヘプタン中15～100%のEtOAc）により精製して、620 mg（収率72%）の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm=3.43(s, 3H); 5.29(s, 2H); 7.12(d, 2H); 7.25(2H, t); 7.64-7.72(m, 4H); 8.20(brs, 2H); 10.79(s, 1H).

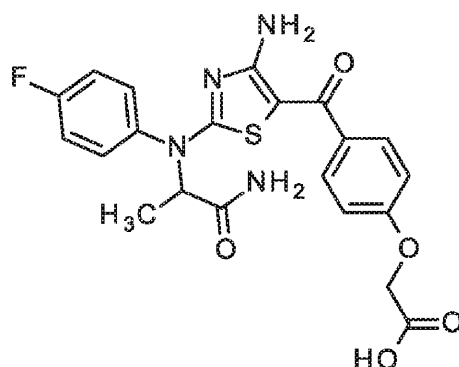
LC-MS(方法2): Rt=0.81 min; MS(ESIpos) m/z=374 [M+H] $^+$

【0497】

中間体100

rac-2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]酢酸

【化147】



テトラヒドロフラン（2 mL）中のrac-エチル2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート（24 mg、0.05 mmol；実施例81）の溶液に水酸化ナトリウム水溶液（0.1 mL, 1 M）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。

反応混合物を水で希釈し、水性塩酸（1 M）を滴下してpHを3に調整し、その後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル（MN 617 WA）を通して濾過し、蒸発乾固させた。残渣をアセトニトリル／水（1：1）に溶解し、凍結乾燥により乾燥して、15 mg（収率63%）の表題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm=1.16(d, J=7.35 Hz, 3H), 4.68(s, 2H), 5.05(brq, J=7.44 Hz, 1H), 6.89(d, J=8.87 Hz, 2H), 7.24(s, 1H), 7.33(t, J=8.74 Hz, 2H), 7.47(d, J=8.87 Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.64(dd, J=8.87, 5.07 Hz, 2H), 8.08(brs, 2H), 13.02(brs, 1H).

LC-MS(方法1) Rt=0.87 min; MS(ESIpos): m/z=459.5 [M+H] $^+$

【0498】

中間体100.1および100.2:

(R)-2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]酢酸および(S)-2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]酢酸

中間体100.1

2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]酢酸（エナンチオマー1）

10

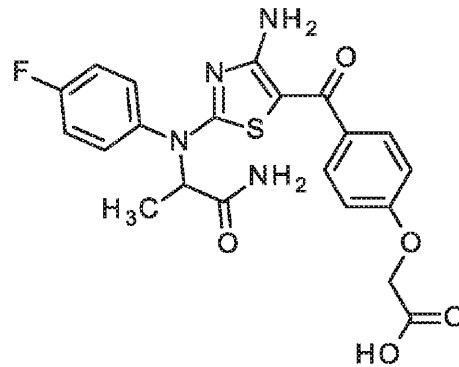
20

30

40

50

【化 1 4 8】



10

テトラヒドロフラン（26.3 mL）中のエチル 2-〔4-〔4-アミノ-2-（4-フルオロ-N-〔2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル〕アニリノ）チアゾール-5-カルボニル〕フェノキシ〕アセテート（エナンチオマー1）（2.50 g、5.14 mmol、実施例 81.1）の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（5.1 mL、1 M）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。

反応混合物を水で希釈し、水性塩酸（1 M）を滴下して pH を 3 に調整し、その後、混合物をジクロロメタンで処理した。得られた沈殿物を濾過により単離し、水およびいくつかのジクロロメタンで洗浄し、凍結乾燥により乾燥させて 1.48 g（収率 62%）の表題化合物を得た。

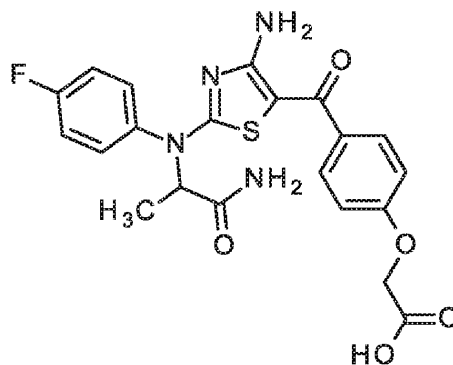
20

【0499】

中間体 100.2

2-〔4-〔4-アミノ-2-（N-〔2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル〕-4-フルオロ-アニリノ）チアゾール-5-カルボニル〕フェノキシ〕酢酸（エナンチオマー2）

【化 1 4 9】



30

テトラヒドロフラン（27.3 mL）中のエチル 2-〔4-〔4-アミノ-2-（4-フルオロ-N-〔2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル〕アニリノ）チアゾール-5-カルボニル〕フェノキシ〕アセテート（エナンチオマー2）（2.60 g、5.34 mmol；実施例 81.2）の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（5.3 mL、1 M）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。

40

反応混合物を水で希釈し、水性塩酸（1 M）を滴下して pH を 3 に調整し、その後、混合物をジクロロメタンで処理した。得られた沈殿物を濾過により単離し、水およびいくつかのジクロロメタンで洗浄し、凍結乾燥により乾燥させて 0.95 g（収率 37%）の表題化合物を得た。

濾液の有機層を分離し、ブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル（MN 617 WA）を通して濾過し、蒸発乾固して、さらに 695 mg（収率 28%）の表題化合物を得た。

50

以下の中間体を、中間体 4 のような手順を用いて、以下の表 4 に記載の市販の出発物質から調製し、その後、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製した。精製が特定されない場合、それぞれの表題化合物を粗生成物として単離した。

粗生成物を、必要に応じて R P - H P L C (極性に応じて方法 A ~ D) または分取フラッシュクロマトグラフィー (極性に応じて方法 X、Y または Z) のいずれかにより精製した。沈殿がない場合、反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物を、表 4 に記載のようにクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 5 0 0 】

表 4 : 中間体 1 0 1 ~ 1 9 7

10

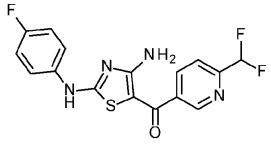
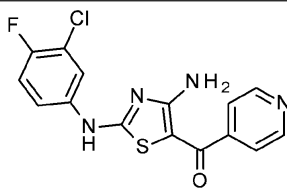
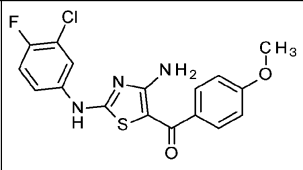
20

30

40

50

【表 4】

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
101	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナト-ベンゼン; 2-ブロモ-1-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 7.03 (t, J=60Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.64 (dd, J=9.12, 4.82Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.11Hz, 1H), 8.22 (dd, J=7.98, 2.15Hz, 1H), 8.35-8.40 (m, 2H), 8.92 (d, J=1.52Hz, 1H), 10.94 (s, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.08min; MS (ESIpos) : m/z=365.2 [M+H]$^+$ 収率 71%
102	 [4-アミノ-2-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-ピリジル]メタノン	2-クロロ-1-フルオロ-4-イソチオシアナト-ベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-ピリジル)エタノン; 臭化水素酸塩	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 7.22 (ddd, J=8.87, 4.56, 2.53Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.47 (dd, J=6.84, 2.53Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0.81min; MS (ESIpos) : m/z=349.2 [M+H]$^+$ 収率 65%
103	 [4-アミノ-2-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-4-メトキシフェニル]メタノン	2-クロロ-1-フルオロ-4-イソチオシアナト-ベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 3.79-3.84 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.88-7.98 (m, 1H), 8.05-8.34 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.14min; MS (ESIpos) : m/z=378.3 [M+H]$^+$ 収率 96%

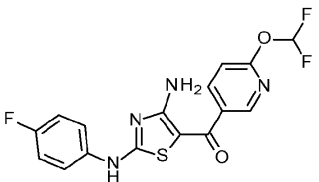
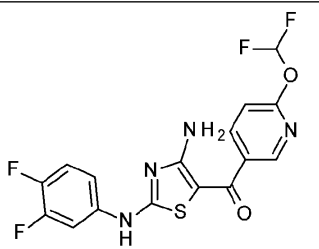
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
104	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]エタノン	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 7.15-7.26 (m, 3H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 8.12-8.19 (m, 1H), 8.21-8.40 (m, 2H), 8.53-8.57 (m, 1H), 10.90 (brs, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.03min; MS (ESIpos): m/z=381.2 [M+H]⁺ 収率 73%
105	 [4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]メタノン	1,2-ジフルオロ 4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]エタノン	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24 (brd, J=8.87Hz, 1H), 7.43 (d, J=10.39Hz, 1H), 7.78 (t, J=72Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.17 (dd, J=8.36, 2.53Hz, 1H), 8.28-8.33 (m, 2H), 8.56 (d, J=1.77Hz, 1H), 11.05 (brs, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.02min; MS (ESIpos): m/z=399.2 [M+H]⁺ 収率 63%

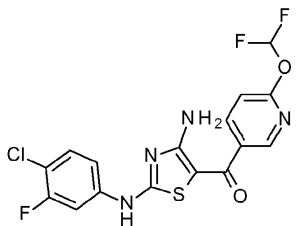
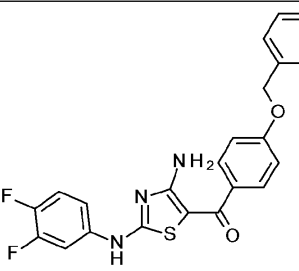
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
106	 [4-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-イル]-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]メタノン	1-クロロ-2-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=1.03min; MS (ESIpos): m/z=415.2 [M+H] ⁺ 収率 57%
107	 [4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル][4-(ベンジルオキシ)フェニル]メタノン	1,2-ジフルオロ 4-イソチオシアナト-ベンゼン; 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ブロモエタノン	LC-MS (方法 2) Rt=1.29min; MS (ESIpos): m/z=438.3 [M+H] ⁺ 収率 71%

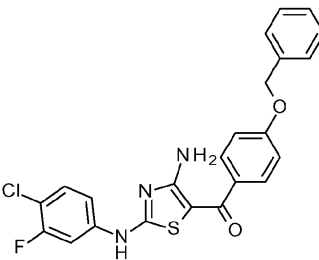
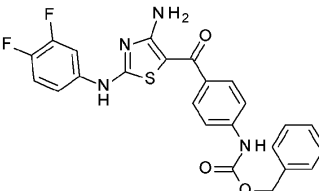
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
108	 [4-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-イル]-(4-ベンジルオキシフェニル)メタノン	1-クロロ-2-フル オロ-4-イソチオ シアナトベンゼ ン; 1-[4-(ベンジ ルオキシ)フェニ ル]-2-ブromoエタ ノン	LC-MS (方法 2) Rt=1.35min; MS (ESIpos) : m/z=454.3 [M+H] ⁺ 収率 94%
109	 ベンジル (4-{[4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル}フェニル)カルバメート	1,2-ジフルオロ 4- イソチオシアナト -ベンゼン; ベンジ ル N-[4-(2-ブromo アセチル)フェニ ル]カルバメート	LC-MS (方法 2) Rt=1.18min; MS (ESIpos) : m/z=481.3 [M+H] ⁺ 収率 78%

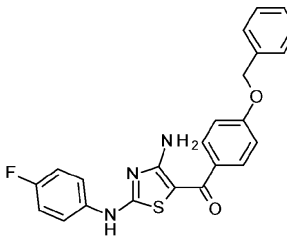
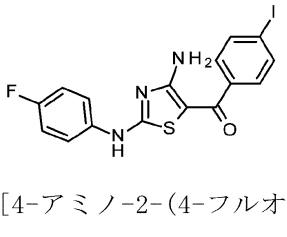
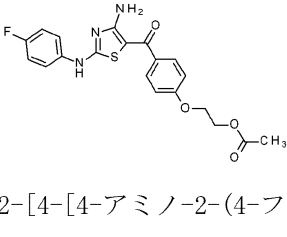
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
110	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]- (4-ベンジルオキシフェニル) メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ブロモエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 5.17 (s, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 5H), 7.62-7.67 (m, 4H), 8.11-8.15 (m, 2H), 10.75 (brs, 1H) LC-MS (方法 2) Rt=1.30min; MS (ESIpos): m/z=420.2 [M+H] ⁺ 収率 86%
111	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]- (4-ヨードフェニル) メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-ヨードフェニル)エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=1.21min; MS (ESIpos): m/z=440.1 [M+H] ⁺ 収率 82%
112	 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]エチルアセテート	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-[4-(ブロモアセチル)フェノキシ]エチルアセテート (中間体 198)	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 3.73 (q, J=5.15Hz, 2H), 4.03-4.07 (m, 2H), 4.91 (t, J=5.45Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 5H), 8.15-8.19 (m, 2H), 10.74-10.76 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.06min; MS (ESIpos): m/z=416.3 [M+H] ⁺ 収率 11%

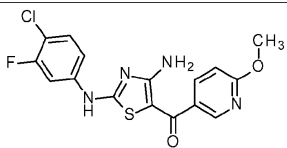
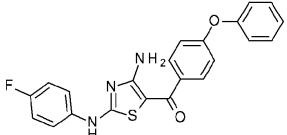
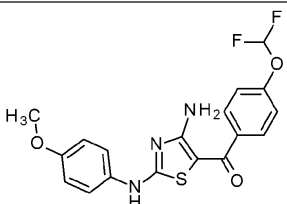
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
113	 [4-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](6-メトキシピリジン-3-イル)メタノン	1-クロロ-2-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン;2-ブロモ-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)エタノン	LC-MS(方法 2)Rt=1.05min;MS(E SIpos):m/z=379.2[M+H] ⁺ 収率 100%
114	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(4-フェノキシフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン;2-ブロモ-1-(4-フェノキシフェニル)エタノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm=7.02-7.06(m, 2H), 7.09-7.13(m, 2H), 7.19-7.23(m, 3H), 7.43-7.47(m, 2H), 7.61-7.65(m, 2H), 7.69-7.71(m, 2H), 8.19-8.21(m, 2H), 10.77(brs, 1H) LC-MS(方法 2)Rt=1.27min;MS(E SIpos):m/z=406.2[M+H] ⁺ 収率 84%
115	 4-アミノ-2-(4-メトシアニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	1-イソチオシアナト-4-メトキシベンゼン;2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm=3.73-3.76(m, 3H), 6.93-6.96(m, 2H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.33(t, 1H), 7.45-7.48(m, 2H), 7.70-7.73(m, 2H), 8.19-8.21(m, 2H), 10.63(m, 1H) LC-MS(方法 2)Rt=1.27min;MS(E SIpos):m/z=406.2[M+H] ⁺ 収率 57%

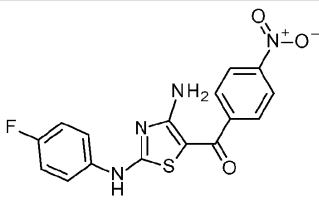
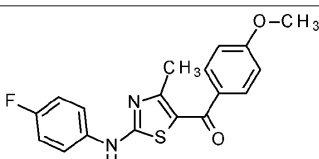
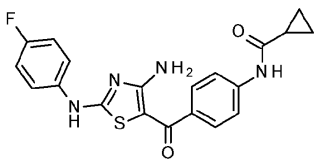
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
116	 [4-アミノ-2-(4-フルオ ロアニリノ)チアゾール 5-イル]-(4-ニトロフェ ニル)メタノン	1-フルオロ-4-イ ソチオシアナトベ ンゼン;2-ブromo- 1-(4-ニトロフェ ニル)エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=0.95min;MS (E SIpos): m/z=359.1 [M+H] ⁺ 収率 81%
117	 [2-(4-フルオロアニリ ノ)-4-メチル-1,3-チア ゾール-5-イル] (4-メト キシフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イ ソチオシアナトベ ンゼン;エタンイ ミダミドアセテー ト(1:1);2-ブromo -1-(4-メトキシフ ェニル)エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 2.34 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.64 (m, 2 H), 7.71 (m, 2H), 10.76 (s, 1H) LC-MS (方法 2) Rt=1.24min;MS (E SIpos): m/z=343.2 [M+H] ⁺ 収率 8%
118	 N-[4-[4-アミノ-2-(4-フ ルオロアニリノ)チアゾ ール-5-カルボニル]フェ ニル]シクロプロパンカ ルボキサミド	1-フルオロ-4-イ ソチオシアナトベ ンゼン;N-[4-(ブ ロモアセチル)フ ェニル]シクロプ ロパンカルボキサ ミド	LC-MS (方法 2) Rt=0.77min;MS (E SIpos): m/z=397.3 [M+H] ⁺ 収率 69%

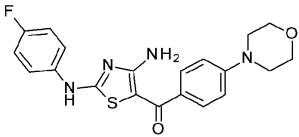
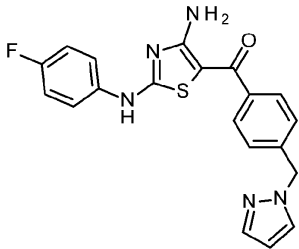
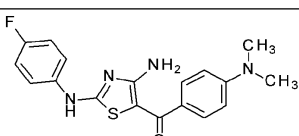
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
119	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(4-モルホリノフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(モルホリノ-4-イル)フェニル]エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=1.04min; MS (ESIpos): m/z=399.2 [M+H] ⁺ 収率 66%
120	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル][4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)フェニル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-{4-[(1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}エタン-1-オン, 臭化水素	LC-MS (方法 2) Rt=1.01min; MS (ESIpos): m/z=394.3 [M+H] ⁺ 収率 64%
121	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル][4-(ジメチルアミノ)フェニル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 4-(ジメチルアミノ)フェナシルブロマイド	LC-MS (方法 2) Rt=1.16min; MS (ESIpos): m/z=357.3 [M+H] ⁺ 収率 86%

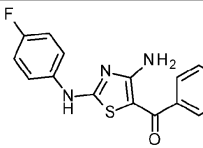
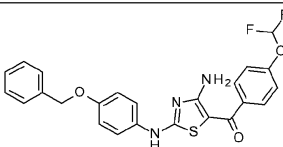
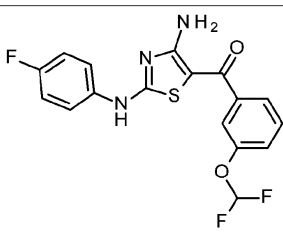
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
122	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]エタノン	LC-MS(方法 2) Rt=1.26min; MS(E SIpos): m/z=383.2 [M+H] ⁺ 収率 84%
123	 [4-アミノ-2-(4-ベンジロキシアニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	1-(ベンジロキシ)-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	LC-MS(方法 2) Rt=1.32min; MS(E SIpos): m/z=468.3 [M+H] ⁺ 収率 89%
124	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル][3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン(中間体 199)	LC-MS(方法 2) Rt=1.10min; MS(E SIpos): m/z=380.2 [M+H] ⁺ 収率 91%

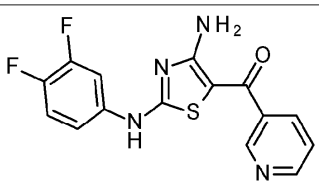
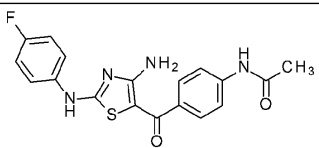
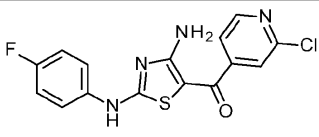
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
125	 [4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](ピリジン-3-イル)メタノン	1,2-ジフルオロ 4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(ピリジン-3-イル)エタノン臭化水素酸塩(1:1)	LC-MS (方法 2) Rt=0.77min; MS (ESIpos): m/z=333.2 [M+H] ⁺ 収率 88%
126	 N-(4-{[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル}フェニル)アセトアミド	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 4-アセトアミドフェナシルブロマイド	LC-MS (方法 2) Rt=0.87min; MS (ESIpos): m/z=371.3 [M+H] ⁺ 収率 58%
127	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](2-クロロピリジン-4-イル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=0.86min; MS (ESIpos): m/z=349.2 [M+H] ⁺ 収率 88%

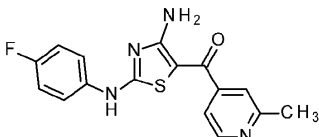
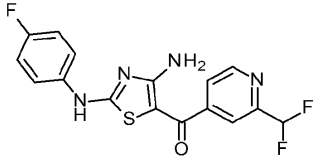
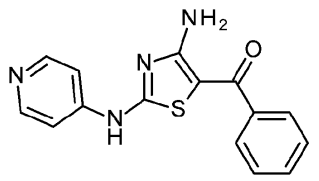
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
128	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(2-メチル-4-ピリジル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタノン臭化水素酸塩 (1:1)	LC-MS (方法 2) Rt=0.80min; MS (ESIpos): m/z=329.2 [M+H] ⁺ 収率 80%
129	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル][2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル]メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[2-(ジフルオロメチル)-4-ピリジル]エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=0.87min; MS (ESIpos): m/z=365.2 [M+H] ⁺ 収率 78%
130	 [4-アミノ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	4-イソチオシアナトピリジン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	LC-MS (方法 2) Rt=0.69min; MS (ESIpos): m/z=297.2 [M+H] ⁺ 収率 17%

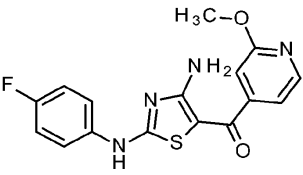
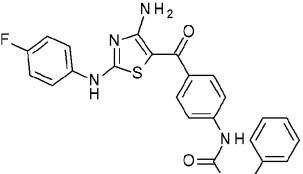
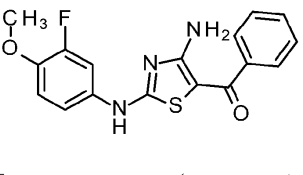
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
131	 [4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(2-メトキシ-4-ピリジル)メタノン	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)エタノン	LC-MS (方法 2) Rt=0.91min; MS (ESIpos) : m/z=345.2 [M+H] ⁺ 収率 80%
132	 ベンジル(4-{[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル}フェニル)カルバメート	1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; ベンジル N-[4-(2-ブロモアセチル)フェニル]カルバメート	LC-MS (方法 2) Rt=1.20min; MS (ESIpos) : m/z=463.3 [M+H] ⁺ 収率 72%
133	 [4-アミノ-2-(3-フルオロ-4-メトキシアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	2-フルオロ-4-イソチオシアナト-1-メトキシベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.75 (s, 1H), 8.23 (brs, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.13-7.22 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.08min MS (ESIpos) : m/z=344.6 [M+H] ⁺ 収率 96%

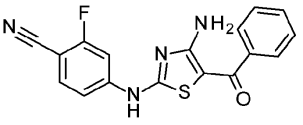
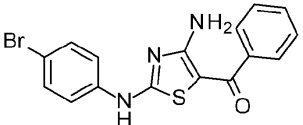
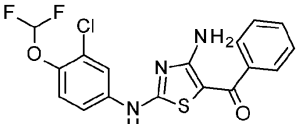
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
134	 4-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]-2-フルオロベンゾニトリル	2-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゾニトリル; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 11.42 (brs, 1H), 8.28 (brs, 2H), 8.10 (dd, J=12.5, 1.9Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.6, 7.9Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.39 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H). LC-MS (方法 2) R_t=0.9min MS (ESIpos): m/z=339.5 $[M+H]^+$ 収率 87%
135	 [4-アミノ-2-(4-ブロモアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	1-ブロモ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 10.89 (brs, 1H), 8.22 (brs, 2H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.44-7.57 (m, 5H). LC-MS (方法 2) R_t=1.18min MS (ESIpos): m/z=375.2 $[M+H]^+$ 収率 100%
136	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2-クロロ-1-(ジフルオロメトキシ)-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 10.97 (brs, 1H), 8.26 (brs, 2H), 8.05 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.3Hz, 1H). LC-MS (方法 2) R_t=1.14min MS (ESIpos): m/z=396.3 $[M+H]^+$ 収率 92%

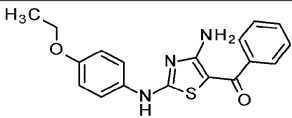
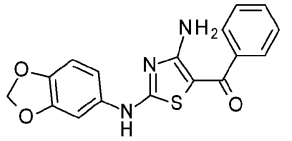
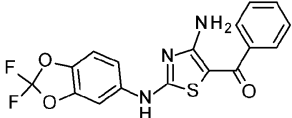
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
137	 [4-アミノ-2-(4-エトキシアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	1-エトキシ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.58 (brs, 1H), 7.69-8.55 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 5H), 6.88-6.95 (m, 2H), 4.00 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.0Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.14min MS (ESIpos): m/z=340.4 [M+H] ⁺ 収率 100%
138	 [4-アミノ-2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル](フェニル)メタノン	5-イソチオシアナト-1,3-ベンゾジオキソール; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.64 (s, 1H), 8.20 (brs, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 6.02 (s, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0.99min MS (ESIpos): m/z=340.2 [M+H] ⁺ 収率 57%
139	 {4-アミノ-2-[(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2,2-ジフルオロ 5-イソチオシアナト-1,3-ベンゾジオキソール; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.95 (brs, 1H), 8.24 (brs, 2H), 7.94 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.17min MS (ESIpos): m/z=376.4 [M+H] ⁺ 収率 78%

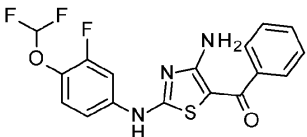
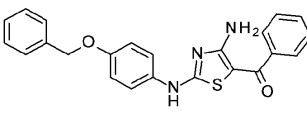
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
140	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメトキシ)-3-フルオ ロアニリノ]-1,3-チアゾ ール-5-イル} (フェニル) メタノン	1-(ジフルオロメ トキシ)-2-フルオ ロ-4-イソチオシ アナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェ ニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 11.00 (s, 1H), 8.26 (brs, 2H), 7. 97 (dd, J=12.9, 2.5Hz, 1H), 7.65 -7.70 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 3 H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.24-7.2 9 (m, 1H), 7.18 (t, J=73.3Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt=1.08min MS (ESIpos) : m/z=380.2 [M+H] ⁺ 収率 92%
141	 {4-アミノ-2-[4-(ベンジ ルオキシ)アニリノ]-1,3 -チアゾール-5-イル} (フ ェニル) メタノン	1-(ベンジルオキ シ)-4-イソチオシ アナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェ ニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 10.61 (brs, 1H), 8.17 (brs, 2H), 7.64 (dd, J=7.6, 1.8Hz, 2H), 7.4 2-7.50 (m, 7H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 1H), 6.99-7.0 4 (m, 2H), 5.09 (s, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.3min MS (ESIpos) : m/z=402.4 [M+H] ⁺ 収率 98%

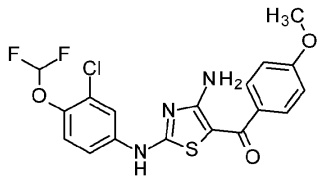
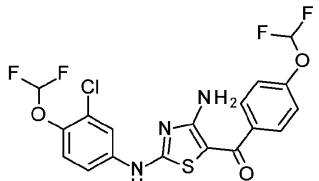
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
142	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル} (4-メトキシフェニル) メタノン	2-クロロ-1-(ジフルオロメトキシ)-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)エタノン	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 10.94 (brs, 1H), 8.21 (brs, 2H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.48 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.20 (t, J=73.8Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.17min MS (ESIpos) : m/z=426.2 [M+H]⁺ 収率 99%
143	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル} [4-(ジフルオロメトキシ)フェニル] メタノン	2-クロロ-1-(ジフルオロメトキシ)-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 11.00 (brs, 1H), 8.14-8.42 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.48 (dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.35 (t, J=73.8Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.20 (t, J=73.3Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.15min MS (ESIpos) : m/z=462.2 [M+H]⁺ 収率 87%

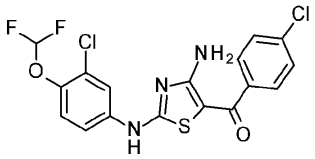
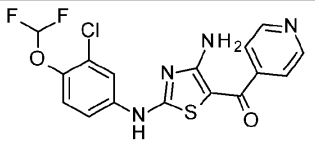
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
144	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル} (4-クロロフェニル) メタノン	2-クロロ-1-(ジフルオロメトキシ)-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 11.02 (brs, 1H), 8.31 (brs, 2H), 8.05 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=73.5\text{Hz}$, 1H). LC-MS (方法 2) $R_t=1.20\text{min}$ MS (ESIpos) : $m/z=430.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 100%
145	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル} (ピリジン-4-イル) メタノン	2-クロロ-1-(ジフルオロメトキシ)-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(ピリジン-4-イル)エタノン臭化水素酸塩	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 11.08 (brs, 1H), 8.70-8.74 (m, 2H), 8.42 (brs, 2H), 8.06 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.37 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J=73.3\text{Hz}$, 1H). LC-MS (方法 2) $R_t=0.82\text{min}$ MS (ESIpos) : $m/z=397.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 45%

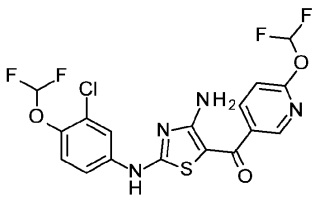
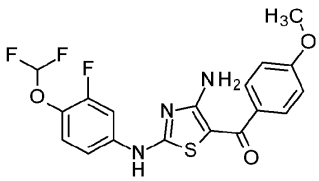
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
146	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メタノン	2-クロロ-1-(ジフルオロメトキシ)-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]エタノン	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 11.07 (brs, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H), 8.34 (brs, 2H), 8.18 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.78 (t, J=72.5Hz, 1H), 7.47 (dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.21 (t, J=73.5Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.06min MS (ESIpos) : m/z=463.2 [M+H]⁺ 収率 92%
147	 {4-アミノ-2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロアニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(4-メトキシフェニル)メタノン	1-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)エタノン	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 10.99 (brs, 1H), 8.20 (brs, 2H), 7.97 (dd, J=13.1, 2.4Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.17 (t, J=73.3Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.13min MS (ESIpos) : m/z=410.2 [M+H]⁺ 収率 96%

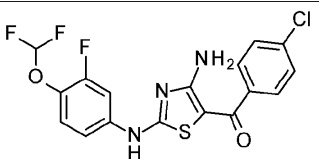
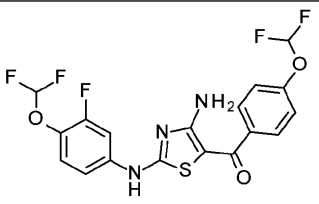
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
148	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメトキシ)-3-フルオ ロアニリノ]-1,3-チアゾ ール-5-イル} (4-クロロ フェニル) メタノン	1-(ジフルオロメ トキシ)-2-フルオ ロ-4-イソチオシ アナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(4-ク ロロフェニル)エ タノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 11.06 (brs, 1H), 8.30 (brs, 2H), 7.96 (dd, J=12.9, 2.5Hz, 1H), 7. 68-7.72 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.24-7.2 9 (m, 1H), 7.18 (t, J=73.3Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt=1.18min MS (ESIpos) : m/z=414.2 [M+H] ⁺ 収率 95%
149	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメトキシ)-3-フルオ ロアニリノ]-1,3-チアゾ ール-5-イル} [4-(ジフル オロメトキシ)フェニル] メタノン	1-(ジフルオロメ トキシ)-2-フルオ ロ-4-イソチオシ アナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[4- (ジフルオロメト キシ)フェニル]エ タノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 11.03 (brs, 1H), 8.28 (brs, 2H), 7.96 (dd, J=12.9, 2.3Hz, 1H), 7. 73-7.78 (m, 2H), 7.32-7.55 (m, 2 H), 6.99-7.30 (m, 4H). LC-MS (方法 2) Rt=1.14min MS (ESIpos) : m/z=446.2 [M+H] ⁺ 収率 88%

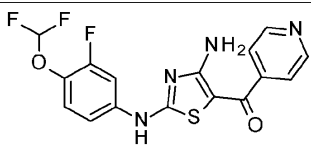
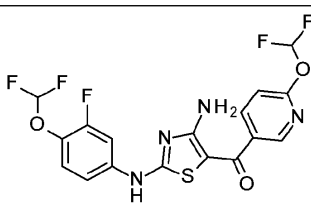
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
150	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメトキシ)-3-フルオ ロアニリノ]-1,3-チアゾ ール-5-イル}(ピリジン- 4-イル)メタノン	1-(ジフルオロメ トキシ)-2-フルオ ロ-4-イソチオシ アナトベンゼン; 2-ブロモ-1-(ピリ ジン-4-イル)エタ ノン臭化水素酸塩	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.12(s, 1H), 8.70-8.74(m, 2 H), 8.41(brs, 2H), 7.97(dd, J=1 2.9, 2.5Hz, 1H), 7.57-7.60(m, 2 H), 7.34-7.38(m, 1H), 7.25-7.3 0(m, 1H), 7.18(t, J=73.3Hz, 1 H). LC-MS(方法2) Rt=0.8min MS(ESIpos): m/z=381.2 [M+H] ⁺ 収率 15%
151	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメトキシ)-3-フルオ ロアニリノ]-1,3-チアゾ ール-5-イル}[6-(ジフル オロメトキシ)ピリジン- 3-イル]メタノン	1-(ジフルオロメ トキシ)-2-フルオ ロ-4-イソチオシ アナトベンゼン; 2-ブロモ-1-[6-(ジフルオロメト キシ)ピリジン-3- イル]エタノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.02-11.23(m, 1H), 8.57(d, J= 2.3Hz, 1H), 8.25-8.41(m, 2H), 8.18(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.9 2-7.98(m, 1H), 7.78(t, J=72.2H z, 1H), 7.33-7.40(m, 1H), 7.24- 7.30(m, 1H), 7.20(d, J=9.1Hz, 1 H), 7.18(t, J=73.5Hz, 1H). LC-MS(方法2) Rt=1.06min MS(ESIpos): m/z=447.2 [M+H] ⁺ 収率 86%

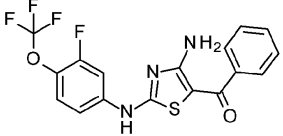
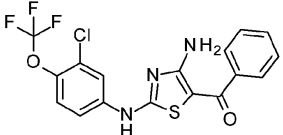
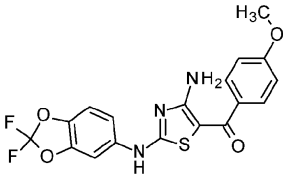
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
152	 {4-アミノ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2-フルオロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(中間体 200); 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.12 (brs, 1H), 8.26 (brs, 2H), 8.08 (dd, J=12.9, 2.5Hz, 1H), 7. 66-7.70 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 4 H), 7.29-7.34 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.21min MS (ESIpos): m/z=398.2 [M+H] ⁺ 収率 96%
153	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.08 (brs, 1H), 8.28 (brs, 2H), 8.16 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.65-7.7 2 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 5H). LC-MS (方法 2) Rt=1.22min MS (ESIpos): m/z=414.2 [M+H] ⁺ 収率 91%
154	 {4-アミノ-2-[(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(4-メトキシフェニル)メタノン	2,2-ジフルオロ 5-イソチオシアナト-1,3-ベンゾジオキソール; 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.92 (brs, 1H), 8.17 (brs, 2H), 7.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.65-7.7 0 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 6.9 9-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.21min MS (ESIpos): m/z=406.2 [M+H] ⁺ 収率 89%

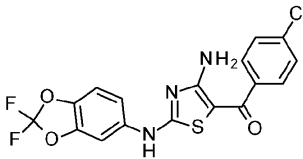
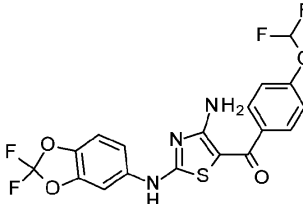
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
155	 {4-アミノ-2-[(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル} (4-クロロフェニル) メタノン	2,2-ジフルオロ 5-イソチオシアナト-1,3-ベンゾジオキソール; 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル) エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.00 (brd, J=1.3Hz, 1H), 8.28 (brs, 2H), 7.94 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.25min MS (ESIpos) : m/z=410.2 [M+H] ⁺ 収率 93%
156	 {4-アミノ-2-[(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル} [4-(ジフルオロメトキシ)フェニル] メタノン	2,2-ジフルオロ 5-イソチオシアナト-1,3-ベンゾジオキソール; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル] エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.98 (brs, 1H), 8.24 (brs, 2H), 7.93 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.35 (t, J=73.8Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.23min MS (ESIpos) : m/z=442.2 [M+H] ⁺ 収率 61%

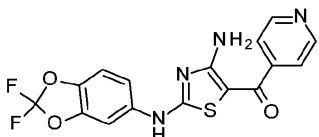
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
157	 {4-アミノ-2-[(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(ピリジン-4-イル)メタノン	2,2-ジフルオロ 5-イソチオシアナト-1,3-ベンゾジオキソール; 2-ブロモ-1-(ピリジン-4-イル)エタノン臭化水素酸塩	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.06 (s, 1H), 8.69-8.74 (m, 2H), 8.38 (brs, 2H), 7.94 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=0.85min MS (ESIpos): m/z=377.2 [M+H] ⁺ 収率 13%
158	 {4-アミノ-2-[(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メタノン	2,2-ジフルオロ 5-イソチオシアナト-1,3-ベンゾジオキソール; 2-ブロモ-1-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]エタノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.05 (brs, 1H), 8.54-8.58 (m, 1H), 8.31 (brs, 2H), 8.17 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.78 (t, J=72.5Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=1.15min MS (ESIpos): m/z=443.2 [M+H] ⁺ 収率 85%

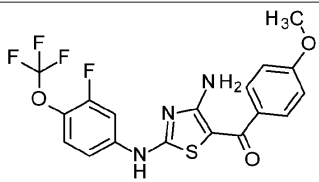
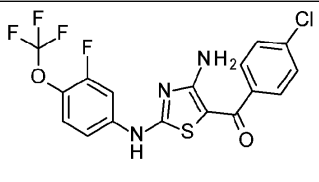
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
159	 {4-アミノ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(4-メトキシフェニル)メタノン	2-フルオロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (中間体 200); 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 11.10 (brs, 1H), 8.20 (brs, 2H), 8.08 (dd, J=12.9, 2.5Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.55 (td, J=8.9, 1.0Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) R_t=1.24min MS (ESIpos) : m/z=428.2 $[M+H]^+$ 収率 90%
160	 {4-アミノ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(4-クロロフェニル)メタノン	2-フルオロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (中間体 200); 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 11.10 (brs, 1H), 8.20 (brs, 2H), 8.08 (dd, J=12.9, 2.5Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.55 (td, J=9.0, 1.0Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) R_t=1.23min MS (ESIpos) : m/z=432.2 $[M+H]^+$ 収率 91%

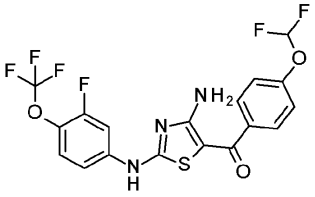
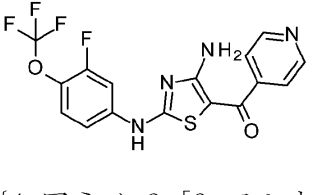
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
161	 {4-アミノ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	2-フルオロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (中間体 200); 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 11.15 (brs, 1H), 8.28 (brs, 2H), 8.07 (dd, J=12.9, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.51-7.62 (m, 1H), 7.36 (t, J=73.8Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H). LC-MS (方法 2) R_t=1.24min MS (ESIpos) : m/z=464.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 86%
162	 {4-アミノ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(ピリジン-4-イル)メタノン	2-フルオロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (中間体 200); 2-ブロモ-1-(ピリジン-4-イル)エタノン臭化水素酸塩	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 11.23 (s, 1H), 8.70-8.75 (m, 2H), 8.42 (brs, 2H), 8.08 (dd, J=12.9, 2.5Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 1H). LC-MS (方法 2) R_t=0.89min MS (ESIpos) : m/z=399.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 21%

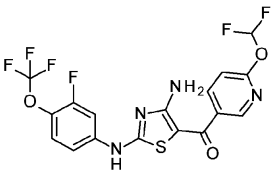
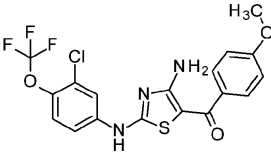
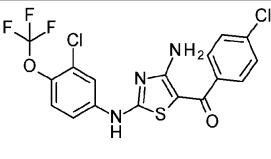
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
163	 {4-アミノ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル} [6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メタノン	2-フルオロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (中間体 200); 2-ブromo-1-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 11.22 (brs, 1H), 8.55-8.61 (m, 1H), 8.34 (brs, 2H), 8.19 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 8.07 (dd, J=12.9, 2.5Hz, 1H), 7.78 (t, J=72.5Hz, 1H), 7.56 (td, J=8.9, 1.0Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.15min MS (ESIpos): m/z=465.2 [M+H]$^+$ 収率 84%
164	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル} (4-メトキシフェニル)メタノン	2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン; 2-ブromo-1-(4-メトキシフェニル)エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 11.06 (brs, 1H), 8.05-8.37 (m, 3H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.22min MS (ESIpos): m/z=444.2 [M+H]$^+$ 収率 79%
165	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル} (4-クロロフェニル)メタノン	2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン; 2-ブromo-1-(4-クロロフェニル)エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 7.87-7.99 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (brd, J=0.8Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.3min MS (ESIpos): m/z=448.2 [M+H]$^+$ 収率 53%

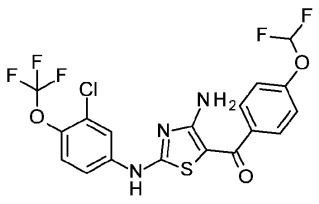
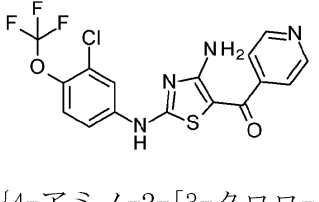
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
166	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 11.11 (brs, 1H), 8.29 (brs, 2H), 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.36 (t, J=73.2Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.24min MS (ESIpos) : m/z=480.2 [M+H]⁺ 収率 71%
167	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(ピリジン-4-イル)メタノン	2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン; 2-ブロモ-1-(ピリジン-4-イル)エタノン臭化水素酸塩	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 11.19 (s, 1H), 8.70-8.75 (m, 2H), 8.43 (brs, 2H), 8.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.51-7.61 (m, 4H). LC-MS (方法 2) Rt=0.93min MS (ESIpos) : m/z=415.2 [M+H]⁺ 収率 47%

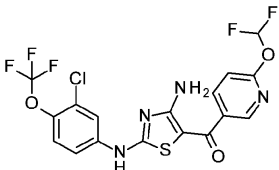
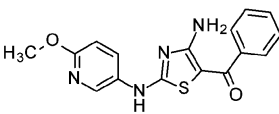
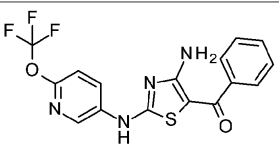
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
168	 {4-アミノ-2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メタノン	2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン; 2-ブromo-1-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 11.20 (brs, 1H), 8.54-8.59 (m, 1H), 8.21-8.52 (m, 2H), 8.18 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.11 (brs, 1H), 7.78 (t, J=72.5Hz, 1H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.19min MS (ESIpos) : m/z=481.2 [M+H] ⁺ 収率 34%
169	 {4-アミノ-2-[(6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	5-イソチオシアナト-2-メトキシピリジン; 2-ブromo-1-フェニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 10.69 (brs, 1H), 8.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.96-8.38 (m, 2H), 7.93 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 6.84-6.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=0.91min MS (ESIpos) : m/z=327.2 [M+H] ⁺ 収率 87%
170	 (4-アミノ-2-[[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル)(フェニル)メタノン	5-イソチオシアナト-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン(中間体 201); 2-ブromo-1-フェニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 11.10 (brs, 1H), 8.67 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 3H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.9Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=0.96min MS (ESIpos) : m/z=381.2 [M+H] ⁺ 収率 82%

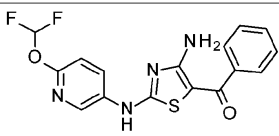
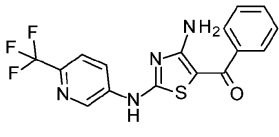
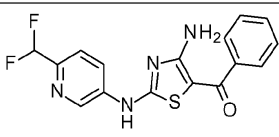
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
171	 (4-アミノ-2-[[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)(フェニル)メタノン	2-(ジフルオロメトキシ)-5-イソチオシアナトピリジン(中間体 202); 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.94(brs, 1H), 8.56(d, J=2.8Hz, 1H), 8.16(dd, J=8.9, 2.8Hz, 3H), 7.67(dd, J=7.6, 1.8Hz, 2H), 7.65(t, J=73.0Hz, 1H), 7.45-7.53(m, 3H), 7.14(d, J=8.9Hz, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=0.93min MS(ESIpos):m/z=363.2[M+H] ⁺ 収率 90%
172	 (4-アミノ-2-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)(フェニル)メタノン	5-イソチオシアナト-2-(トリフルオロメチル)ピリジン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.26-11.46(m, 1H), 8.93(d, J=2.5Hz, 1H), 8.40(dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 8.25(brs, 2H), 7.89(d, J=8.6Hz, 1H), 7.67-7.72(m, 2H), 7.46-7.56(m, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=0.88min MS(ESIpos):m/z=365.2[M+H] ⁺ 収率 69%
173	 (4-アミノ-2-[[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)(フェニル)メタノン	2-(ジフルオロメチル)-5-イソチオシアナトピリジン(中間体 203); 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.21(brs, 1H), 8.88(d, J=2.3Hz, 1H), 8.15-8.37(m, 3H), 7.66-7.72(m, 3H), 7.46-7.55(m, 3H), 6.92(t, J=55.3Hz, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=0.79min MS(ESIpos):m/z=347.2[M+H] ⁺ 収率 66%

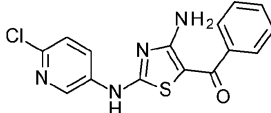
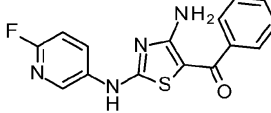
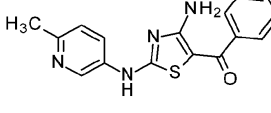
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
174	 {4-アミノ-2-[(6-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2-クロロ-5-イソチオシアナトピリジン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 11.09 (brs, 1H), 8.68 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.12-8.37 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 4H). LC-MS (方法 2) $R_t=0.79$min MS (ESIpos) : $m/z=331.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 60%
175	 {4-アミノ-2-[(6-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2-フルオロ-5-イソチオシアナトピリジン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 10.99 (brs, 1H), 8.52 (dd, $J=2.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.96-8.46 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.22 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H). LC-MS (方法 2) $R_t=0.79$min MS (ESIpos) : $m/z=315.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 70%
176	 {4-アミノ-2-[(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	5-イソチオシアナト-2-メチルピリジン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm= 10.83 (brs, 1H), 8.63 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.03-8.52 (m, 2H), 8.00 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H). LC-MS (方法 2) $R_t=0.81$min MS (ESIpos) : $m/z=311.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 88%

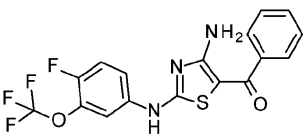
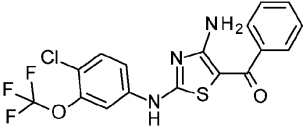
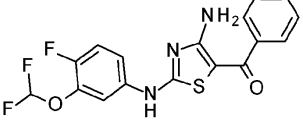
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
177	 {4-アミノ-2-[4-フルオ ロ-3-(トリフルオロメ キシ)アニリノ]-1,3-チ アゾール-5-イル}(フェ ニル)メタノン	1-フルオロ-4-イ ソチオシアナト-2 -(トリフルオロメ トキシ)ベンゼン (中間体 204); 2-ブロモ-1-フェ ニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.01 (brs, 1H), 8.09-8.42 (m, 2 H), 7.99 (dd, J=7.1, 1.3Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H). LC-MS (方法 2) Rt=1.21min MS (ESIpos): m/z=398.2 [M+H] ⁺ 収率 94%
178	 {4-アミノ-2-[4-クロロ 3-(トリフルオロメ キシ)アニリノ]-1,3-チ アゾール-5-イル}(フェ ニル)メタノン	1-クロロ-4-イ ソチオシアナト-2- (トリフルオロメ トキシ)ベンゼン; 2-ブロモ-1-フェ ニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.12 (brs, 1H), 8.25 (brs, 2H), 8.01 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.60-7.7 1 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.28min MS (ESIpos): m/z=414.2 [M+H] ⁺ 収率 90%
179	 {4-アミノ-2-[3-(ジフル オロメトキシ)-4-フル オロアニリノ]-1,3-チ アゾール-5-イル}(フェ ニル) メタノン	2-(ジフルオロメ トキシ)-1-フル オロ-4-イソチ オシアナトベンゼン (中間体 205); 2-ブロモ-1-フェ ニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.91 (brs, 1H), 8.06-8.43 (m, 2 H), 7.74 (dd, J=6.7, 2.2Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 4H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.25 (t, J=73.0Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.1min MS (ESIpos): m/z=380.2 [M+H] ⁺ 収率 95%

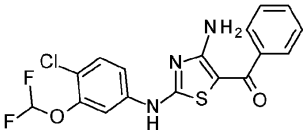
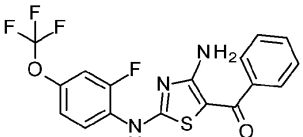
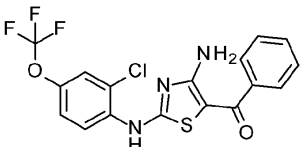
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
180	 {4-アミノ-2-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	1-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-イソチオシアナトベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.03(brs, 1H), 8.23(brs, 2H), 7.75(d, J=2.0Hz, 1H), 7.65-7.70(m, 2H), 7.46-7.58(m, 5H), 7.27(t, J=73.0Hz, 1H). LC-MS(方法2)Rt=1.12min MS(ESIpos):m/z=396.2[M+H] ⁺ 収率 98%
181	 {4-アミノ-2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2-フルオロ-1-イソチオシアナト-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(中間体 206); 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.69(brs, 1H), 8.25(brt, J=9.0Hz, 3H), 7.63-7.69(m, 2H), 7.43-7.56(m, 4H), 7.28(dd, J=9.1, 1.0Hz, 1H). LC-MS(方法2)Rt=1.02min MS(ESIpos):m/z=398.2[M+H] ⁺ 収率 100%
182	 {4-アミノ-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]-1,3-チアゾール-5-イル}(フェニル)メタノン	2-クロロ-1-イソチオシアナト-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン; 2-ブロモ-1-フェニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 9.25-9.70(m, 1H), 8.46(s, 1H), 7.55-7.68(m, 3H), 7.32-7.46(m, 4H), 7.16-7.25(m, 1H). LC-MS(方法2)Rt=1.05min MS(ESIpos):m/z=414.2[M+H] ⁺ 収率 45%

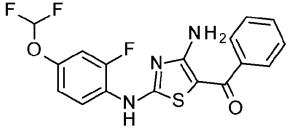
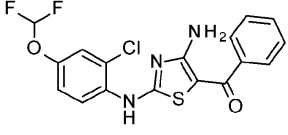
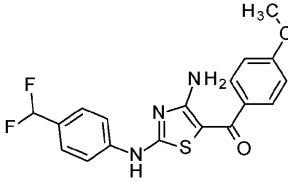
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
183	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメトキシ)-2-フルオ ロアニリノ]-1,3-チアゾ ール-5-イル} (フェニル) メタノン	4-(ジフルオロメ トキシ)-2-フルオ ロ-1-イソチオシ アナトベンゼン (中間体 207); 2-ブロモ-1-フェ ニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.25-10.79(m, 1H), 7.90-8.47 (m, 3H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.40 -7.50(m, 4H), 7.24-7.29(m, 2 H), 7.02-7.09(m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=0.98min MS (ESIpos): m/z=380.2 [M+H] ⁺ 収率 100%
184	 {4-アミノ-2-[2-クロロ- 4-(ジフルオロメトキシ) アニリノ]-1,3-チアゾ ール-5-イル} (フェニル) メ タノン	2-クロロ-4-(ジフ ルオロメトキシ)- 1-イソチオシアナ トベンゼン (中間 体 208); 2-ブロモ-1-フェ ニルエタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.43(brs, 1H), 7.88-8.41(m, 2 H), 7.84(d, J=8.6Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.6, 1.8Hz, 2H), 7.41-7. 48(m, 4H), 7.30(t, J=73.8Hz, 1 H), 7.21(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.02min MS (ESIpos): m/z=396.2 [M+H] ⁺ 収率 99%
185	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメチル)アニリノ]- 1,3-チアゾール-5-イル} (4-メトキシフェニル) メ タノン	1-(ジフルオロメ チル)-4-イソチオ シアナトベンゼ ン; 2-ブロモ-1-(4-メ トキシフェニル) エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.97(brs, 1H), 8.17(brs, 2H), 7.77(d, J=8.6Hz, 2H), 7.66-7.7 1(m, 2H), 7.56(d, J=8.6Hz, 2H), 7.00-7.05(m, 2H), 6.98(t, J=5 6.0Hz, 1H), 3.82(s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.07min MS (ESIpos): m/z=376.1 [M+H] ⁺ 収率 88%

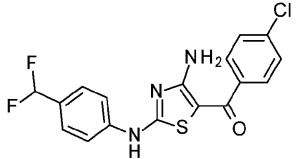
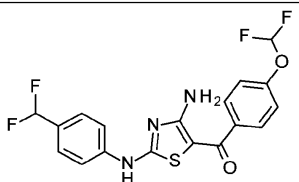
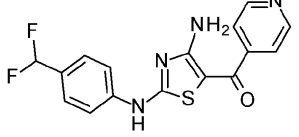
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
186	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメチル)アニリノ]- 1,3-チアゾール-5-イル} (4-クロロフェニル)メタ ノン	1-(ジフルオロメ チル)-4-イソチオ シアナトベンゼ ン; 2-ブロモ-1-(4-ク ロロフェニル)エ タノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.06(brs, 1H), 8.28(brs, 2H), 7.75(brd, J=8.4Hz, 2H), 7.68- 7.72(m, 2H), 7.52-7.58(m, 4H), 6.98(t, J=56.0Hz, 1H). LC-MS(方法2)Rt=1.11min MS(ESIpos):m/z=380.1[M+H] ⁺ 収率 94%
187	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメチル)アニリノ]- 1,3-チアゾール-5-イル} [4-(ジフルオロメトキ シ)フェニル]メタノン	1-(ジフルオロメ チル)-4-イソチオ シアナトベンゼ ン; 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメト キシ)フェニル]エ タノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.03(brs, 1H), 8.24(brs, 2H), 7.73-7.78(m, 4H), 7.56(d, J=8. 6Hz, 2H), 7.35(t, J=73.8Hz, 1 H), 7.24-7.29(m, 2H), 6.99(t, J =56.0Hz, 1H). LC-MS(方法2)Rt=1.09min MS(ESIpos):m/z=412.1[M+H] ⁺ 収率 91%
188	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメチル)アニリノ]- 1,3-チアゾール-5-イル} (ピリジン-4-イル)メタ ノン	1-(ジフルオロメ チル)-4-イソチオ シアナトベンゼ ン; 2-ブロモ-1-(ピリ ジン-4-イル)エタ ノン臭化水素酸塩	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.83-11.29(m, 1H), 8.67-8.76 (m, 2H), 8.39(brs, 2H), 7.77(d, J=8.6Hz, 2H), 7.53-7.63(m, 4 H), 6.99(t, J=55.8Hz, 1H). LC-MS(方法2)Rt=0.72min MS(ESIpos):m/z=347.1[M+H] ⁺ 収率 39%

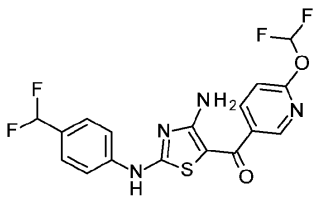
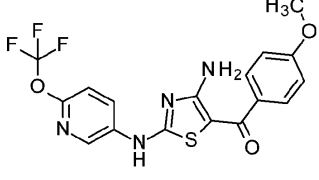
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
189	 {4-アミノ-2-[4-(ジフル オロメチル)アニリノ]- 1,3-チアゾール-5-イル} [6-(ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル]メ タノン	1-(ジフルオロメ チル)-4-イソチオ シアナトベンゼ ン; 2-ブロモ-1-[6- (ジフルオロメト キシ)ピリジン-3- イル]エタノン	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 11.10(brs, 1H), 8.56-8.60(m, 1 H), 8.32(brs, 2H), 8.18(dd, J= 8.4, 2.5Hz, 1H), 7.78(t, J=72.5 Hz, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57(d, J=8.6Hz, 2H), 7.18-7.2 2(m, 1H), 6.99(t, J=55.8Hz, 1 H). LC-MS(方法2)Rt=1.04min MS(ESIpos):m/z=413[M+H]⁺ 収率 89%
190	 (4-アミノ-2-{[6-(トリ フルオロメトキシ)ピリ ジン-3-イル]アミノ}-1, 3-チアゾール-5-イル)(4- メトキシフェニル)メタ ノン	5-イソチオシアナ ト-2-(トリフルオ ロメトキシ)ピリ ジン(中間体 201); 2-ブロモ-1-(4-メ トキシフェニル) エタノン	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 11.07(brs, 1H), 8.67(d, J=2.8H z, 1H), 8.27(dd, J=8.9, 2.8Hz, 1 H), 8.17(brs, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.34(d, J=8.9Hz, 1H), 7.00-7.05(m, 2H), 3.82(s, 3H). LC-MS(方法2)Rt=0.95min MS(ESIpos):m/z=411.2[M+H]⁺ 収率 63%

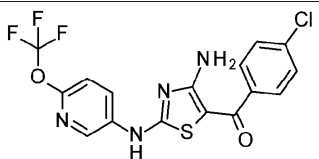
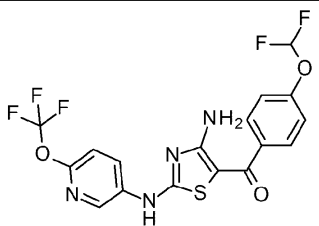
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
191	 (4-アミノ-2-{{6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)(4-クロロフェニル)メタノン	5-イソチオシアナト-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン(中間体 201); 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.18(brs, 1H), 8.64(d, J=2.5Hz, 1H), 8.25(brdd, J=8.9, 3.0Hz, 3H), 7.67-7.73(m, 2H), 7.53-7.58(m, 2H), 7.33(d, J=8.9Hz, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=0.98min MS(ESIpos):m/z=415.2[M+H] ⁺ 収率 68%
192	 (4-アミノ-2-{{6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	5-イソチオシアナト-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン(中間体 201); 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.13(brs, 1H), 8.67(d, J=2.8Hz, 1H), 8.27(dd, J=8.9, 2.8Hz, 3H), 7.72-7.79(m, 2H), 7.16-7.55(m, 4H). LC-MS(方法 2)Rt=0.97min MS(ESIpos):m/z=447.4[M+H] ⁺ 収率 90%

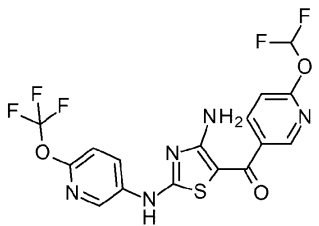
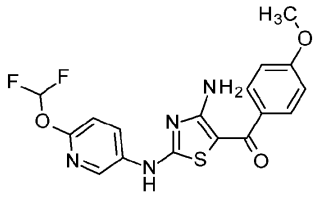
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
193	 (4-アミノ-2-{[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メタノン	5-イソチオシアナト-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン(中間体 201); 2-ブロモ-1-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.23(brs, 1H), 8.65(d, J=2.5Hz, 1H), 8.55-8.59(m, 1H), 8.21-8.48(m, 3H), 8.18(dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.78(t, J=72.9Hz, 1H), 7.34(d, J=8.9Hz, 1H), 7.17-7.22(m, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=0.85min MS (ESIpos): m/z=448.2 [M+H] ⁺ 収率 70%
194	 (4-アミノ-2-{[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)(4-メトキシフェニル)メタノン	2-(ジフルオロメトキシ)-5-イソチオシアナトピリジン(中間体 202); 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 10.91(s, 1H), 8.57(d, J=2.5Hz, 1H), 8.17(dd, J=8.9, 2.8Hz, 3H), 7.65-7.70(m, 2H), 7.65(t, J=73.0Hz, 1H), 7.13(d, J=8.9Hz, 1H), 6.99-7.05(m, 2H), 3.82(s, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=0.94min MS (ESIpos): m/z=393.2 [M+H] ⁺ 収率 86%

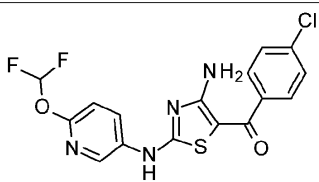
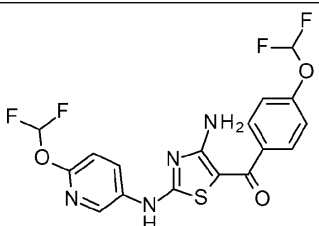
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
195	 (4-アミノ-2-{[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)(4-クロロフェニル)メタノン	2-(ジフルオロメトキシ)-5-イソチオシアナトピリジン(中間体 202); 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 11.00(brs, 1H), 8.52(d, J=2.5Hz, 1H), 8.14(dd, J=8.9, 2.8Hz, 3H), 7.66-7.71(m, 2H), 7.65(t, J=73.3Hz, 1H), 7.54(d, J=8.6Hz, 2H), 7.12(d, J=8.9Hz, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=0.94min MS(ESIpos):m/z=397.1[M+H] ⁺ 収率 82%
196	 (4-アミノ-2-{[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メタノン	2-(ジフルオロメトキシ)-5-イソチオシアナトピリジン(中間体 202); 2-ブロモ-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.56-10.12(m, 1H), 7.70-8.09(m, 2H), 7.65(d, J=8.6Hz, 2H), 7.57(t, J=73.8Hz, 1H), 7.27(t, J=74.1Hz, 1H), 7.14(d, J=8.6Hz, 2H), 6.88(d, J=8.9Hz, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=1.04min MS(ESIpos):m/z=429.1[M+H] ⁺ 収率 87%

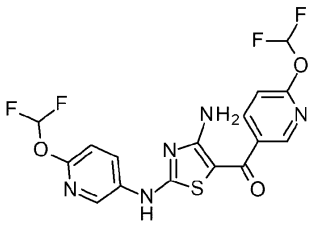
10

20

30

40

50

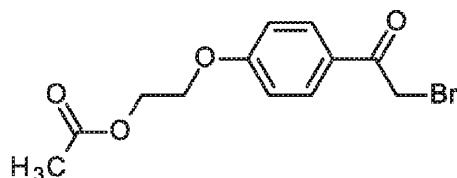
中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
197	 (4-アミノ-2-{[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-1,3-チアゾール-5-イル)[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メタノン	2-(ジフルオロメトキシ)-5-イソチオシアナトピリジン(中間体 202); 2-ブロモ-1-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , 22 ^o C): Shift=11.04 (brs, 1H), 8.53 -8.59 (m, 2H), 8.31 (brs, 2H), 8. 14-8.19 (m, 2H), 7.78 (t, J=72.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J=73.0Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.6, 0.8Hz, 1H), 7.1 4 (d, J=8.9Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=0.92min MS (ESIpos): m/z=430.4 [M+H] ⁺ 収率 86%

【0501】

中間体 198

2-[4-(2-ブロモアセチル)フェノキシ]エチルアセテート

【化150】



THF (12.5 mL) 中の 2-(4-アセチルフェノキシ)エチルアセテート (940 mg、4.23 mmol) を 0℃ でフェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (1.59 g、4.23 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で希釈し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル (MN 617 WA) を通して濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物を Biota g e (方法 X) により精製して、237 mg (0.79 mmol、収率 18%) の表題化合物を得た。

LC-MS (方法 1): Rt=1.05 min; MS (ESIpos) m/z=300.0 [M+H]⁺

【0502】

中間体 199

2-ブロモ-1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン

10

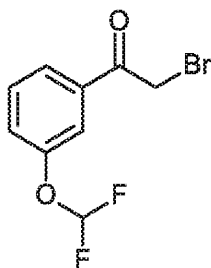
20

30

40

50

【化 1 5 1】



10

THF (15 mL) 中の 3'- (ジフルオロメトキシ) アセトフェノン (1 g、5.37 mmol) を 0℃ でフェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (2.02 g、5.37 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル (MN 617 WA) を通して濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物 (定量) をさらに精製することなく使用した。

LC-MS (方法 1): Rt=1.14 min; MS (ESIpos) m/z=264.9 [M+H]⁺

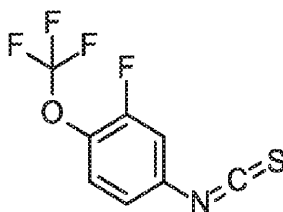
【0503】

中間体 200

2-フルオロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

20

【化 1 5 2】



3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン (560 mg、2.81 mmol) をジクロロメタン (12 mL) に懸濁し、続いてトリエチルアミン (1.76 mL、12.65 mmol) を添加した。混合物を 0℃ に冷却し、ジクロロメタン (1.5 mL) に希釈した二塩化カルボノチオイル (356 mg、3.09 mmol) をゆっくりと加えた。氷浴を除去した後、バッチを室温で 1 時間攪拌した。水 (12 mL) およびジクロロメタン (7.5 mL) を加え、有機層を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を、撥水フィルターサークル (MN 617 WA) を通して濾過し、蒸発乾固させた。粗物質を Biotage (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、350 mg (1.36 mmol、48%) の表題化合物を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm=7.79 (dd, J=11.0, 2.4 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.43 (ddd, J=8.9, 2.5, 1.5 Hz, 1H).

40

【0504】

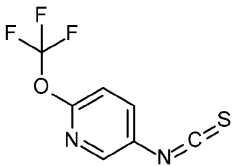
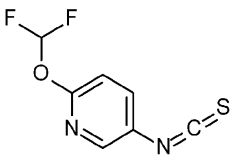
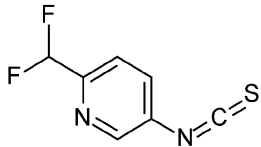
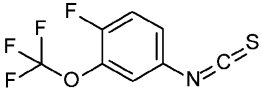
以下の中間体を、2-フルオロ-4-イソチオシアナト-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン/中間体 200 についての手順を用いて、以下の表 5 に記載の出発物質から調製した。

【0505】

表 5: 中間体 201 ~ 208

50

【表 5】

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	Analytics/収率
201	 5-イソチオシアナト-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン	6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミンジヒドロクロライド; 二塩化カルボノチオイル	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.52 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H). 収率 79%
202	 2-(ジフルオロメトキシ)-5-イソチオシアナト-ピリジン	6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミン; 二塩化カルボノチオイル	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.43 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.2.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.9Hz, 1H). 86%収率
203	 2-(ジフルオロメチル)-5-イソチオシアナト-ピリジン	6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-アミンジヒドロクロライド; 二塩化カルボノチオイル	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , 22°C): Shift=8.78 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (t, J=54.8Hz, 1H). 収率 77%
204	 1-フルオロ-4-イソチオシアナト-2-(トリフルオロメトキシ)-ベンゼン	4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)アニリン; 二塩化カルボノチオイル	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.83-7.88 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H). 収率 53%

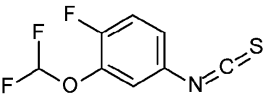
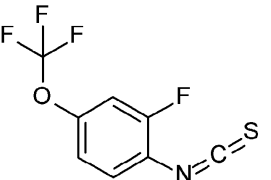
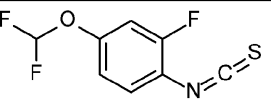
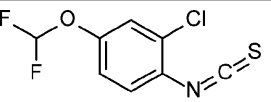
10

20

30

40

50

中間体 番号	化学構造 化合物名	出発物質	Analytics/収率
205	 2-(ジフルオロメトキシ)-1-フルオロ-4-イソチオシアナト-ベンゼン	3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロアニリンヒドロクロライド; 二塩化カルボノチオイル	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.60 (dd, J=7.0, 2.4Hz, 1H), 7.51 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, J=72.8Hz, 1H). 収率 73%
206	 2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)-ベンゼン	2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン; 二塩化カルボノチオイル	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.70 (dd, J=10.0, 2.4Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.33 (ddt, J=8.9, 2.4, 1.3Hz, 1H). 収率 35%
207	 4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-1-イソチオシアナト-ベンゼン	4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロアニリン; 二塩化カルボノチオイル	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.58 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.43 (dd, J=11.0, 2.7Hz, 1H), 7.34 (t, J=73.3Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H). 収率 70%
208	 2-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1-イソチオシアナト-ベンゼン	2-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリン; 二塩化カルボノチオイル	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.64 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.34 (t, J=73.3Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H). 収率 48%

【 0 5 0 6 】

中間体 2 0 9

〔 4 - アミノ - 2 - (4 - フルオロアニリノ) チアゾール - 5 - イル 〕 - 〔 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル 〕 メタノン

10

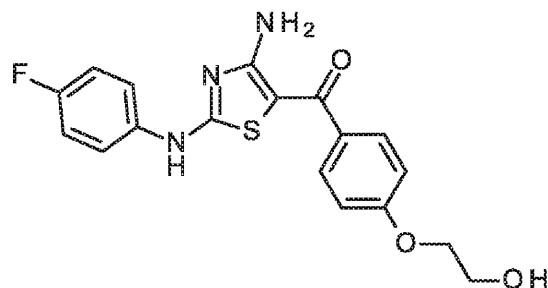
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

2-((4-([4-アミノ-2-((4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]フェノキシ)エチルアセテート(中間体112)の形成において、副生成物として表題化合物(36mg、0.09mmol、収率11%)を単離した。

LC-MS(方法2):Rt=0.90min;MS(ESIpos)m/z=374.3[M+H]⁺

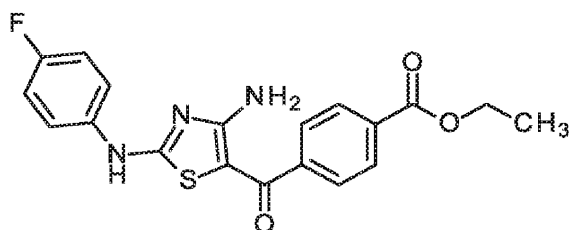
【0507】

中間体210

エチル4-([4-アミノ-2-((4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]ベンゾエート

【化 1 5 4】

20



1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン(5.65g、36.9mmol)をアセトニトリル(200mL)に溶解し、続いて1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン(5.61g、36.9mmol)およびシアナミド(1.86g、44.3mmol)を添加した。室温で45分間攪拌した後、さらにアセトニトリル(80mL)に溶解したエチル4-(プロモアセチル)ベンゾエート(10g、36.9mmol)および1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン(2.8g、18.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌し、水で処理した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空乾燥して14.2g(定量)の表題化合物を得た。

30

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm=1.34(t,J=7.1Hz,3H),4.34(d,J=7.1Hz,3H),7.22(m,2H),7.61(m,1H),7.78(d,J=8.62Hz,2H),8.04(d,J=8.62Hz,2H),8.32(m,2H),10.87(brs,1H).

LC-MS(方法2):Rt=1.10min;MS(ESIpos)m/z=386.3[M+H]⁺

40

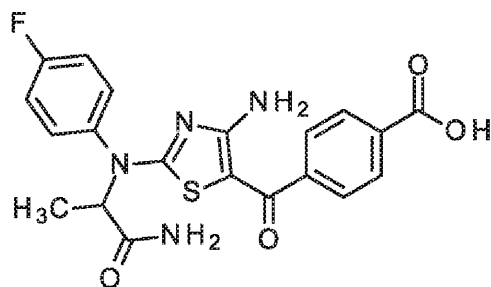
【0508】

中間体211

rac-4-([4-アミノ-2-([(2RS)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル](4-フルオロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]安息香酸

50

【化 1 5 5】



rac-エチル 4-〔4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]ベンゾエート (15.47 g、33 mmol、実施例 257) を THF (150 mL) に懸濁し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (43 mL、43 mmol) で処理した。反応混合物を一晩攪拌した後、1 M 塩酸水溶液を pH 3 まで添加した。溶液を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル (MN 617 WA) を通して濾過し、蒸発乾固して 11.63 g (25 mmol、収率 87%) の表題化合物を得た。

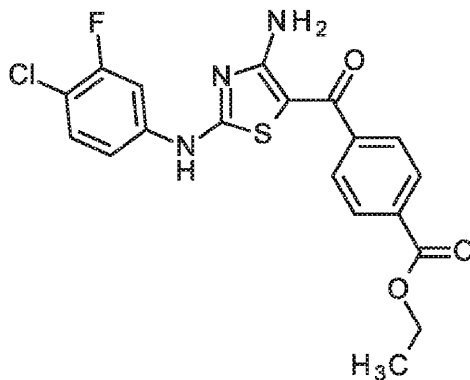
LC-MS(方法2):Rt=0.53min;MS(ESIpos)m/z=429.4[M+H]⁺

【0509】

中間体 212

エチル 4-〔4-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]ベンゾエート

【化 1 5 6】



1-クロロ-2-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン (692 mg、3.7 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、続いて 1,8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー-7-エン (561.5 mg、3.68 mmol) および シアナミド (186 mg、4.43 mmol) を添加した。室温で 45 分間攪拌した後、さらにアセトニトリル (14 mL) に溶解したエチル 4-(プロモアセチル)ベンゾエート (1 g、3.7 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー-7-エン (280.75 mg、1.84 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。懸濁液を水で処理し、沈殿物を濾過により単離し、水およびいくらかの酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥して、1.24 g (2.52 mmol、68%、純度 85%) の表題化合物を得た。

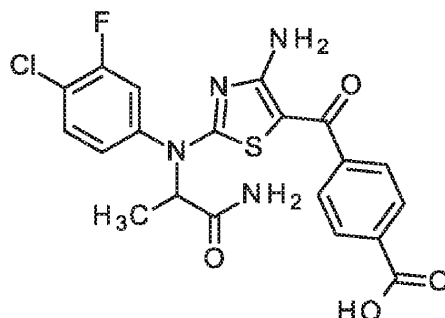
LC-MS(方法2):Rt=1.12min;MS(ESIpos)m/z=420.2[M+H]⁺

【0510】

中間体 213

rac-4-〔4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]安息香酸

【化 1 5 7】



10

rac-エチル 4- [4-アミノ-2- (N- (2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ) チアゾール-5-カルボニル] ベンゾエート (830 mg、1.7 mmol、実施例 258) を THF (10 mL) に懸濁し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (8.5 mL、17 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて 2 M 塩酸水溶液を pH 3 まで添加した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空乾燥して、680 mg (1.47 mmol、88%) の表題化合物を得た。LC-MS(方法 1): Rt=1.07 min; MS(ESIpos) m/z=463.1 [M+H]⁺

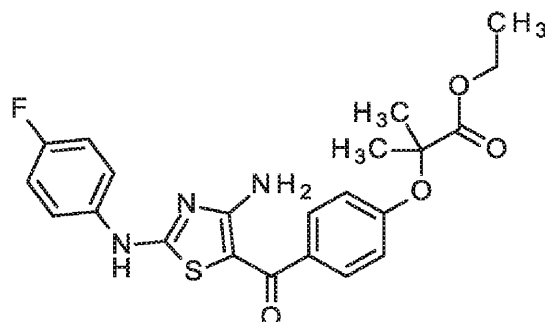
【0511】

中間体 214

20

エチル 2- [4- [4-アミノ-2- (4-フルオロアニリノ) チアゾール-5-カルボニル] フェノキシ] -2-メチルプロパノエート

【化 1 5 8】



30

1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン (349 mg、2.28 mmol) をアセトニトリル (8 mL) に溶解し、続いて 1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー-7-エン (346 mg、2.28 mmol) および シアナミド (115 mg、2.7 mmol)。室温で 45 分間攪拌した後、さらにアセトニトリル (4 mL) に溶解したエチル 2- [4- (2-プロモアセチル) フェノキシ] -2-メチルプロパノエート (750 mg、2.28 mmol) および 1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー-7-エン (173 mg、1.14 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。懸濁液を水で処理し、沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、減圧乾燥して表題化合物 1.01 g (2.28 mmol、70%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm=1.15 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.12 (m, 2H), 10.51 (m, 1H).

LC-MS(方法 2): Rt=1.24 min; MS(ESIpos) m/z=444.3 [M+H]⁺

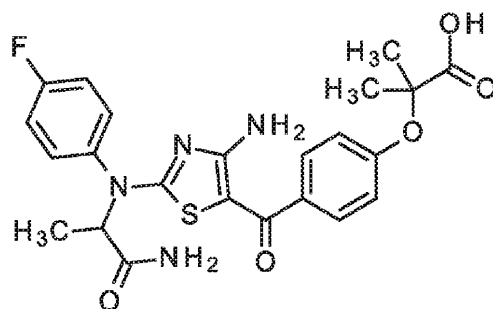
【0512】

中間体 215

rac-2- [4- [4-アミノ-2- (N- (2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ) チアゾール-5-カルボニル] フェノキシ] -2-

50

ーメチルプロパン酸
【化159】



10

Rac-エチル 2- [4- [4-アミノ-2- (N- (2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル) -4-フルオロ-アニリノ) チアゾール-5-カルボニル] フェノキシ] -2-メチル-プロパノエート (925 mg、1.79 mmol、実施例 259) を THF (10 mL) に懸濁し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 mL、2.7 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて 1 M 塩酸水溶液を pH 3 まで添加した。反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル (MN 617 WA) を通して濾過し、蒸発乾固して、861 mg (1.6 mmol、91%) の表題化合物を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1.16 (d, J = 7.35 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H), 5.06 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.74 Hz, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 13.15 (m, 1H).

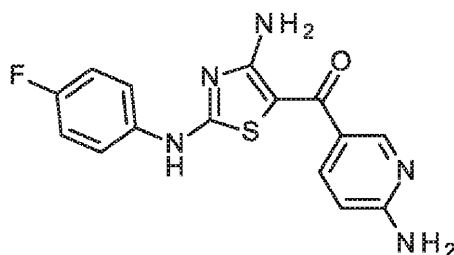
LC-MS (方法 2): R_t = 0.63 min; MS (ESI pos) m/z = 487.4 $[M+H]^+$

【0513】

中間体 216

[4-アミノ-2- (4-フルオロアニリノ) チアゾール-5-イル] - (6-アミノ-3-ピリジル) メタノン
【化160】

30



1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン (250 mg、1.63 mmol) をアセトニトリル (8 mL) に溶解し、続いて 1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー 7-エン (248.5 mg、1.63 mmol) および シアナミド (82 mg、1.96 mmol) を添加した。室温で 45 分間攪拌した後、さらにアセトニトリル (7 mL) に溶解した 1- (6-アミノ-3-ピリジル) -2-ブromo-エタノン (351 mg、1.63 mmol) および 1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0) ウンデカー 7-エン (124.2 mg、0.82 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。懸濁液を水で処理し、沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、減圧乾燥して 350 mg (1.05 mmol、64%) の表題化合物を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 4.65 (s, 2H), 6.96 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.38 Hz, 2H), 8.24 (m, 3H), 8.62 (d, J = 2.28 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 2.28 Hz, 1H).

LC-MS (方法 2): R_t = 0.82 min; MS (ESI pos) m/z = 330.2 $[M+H]^+$

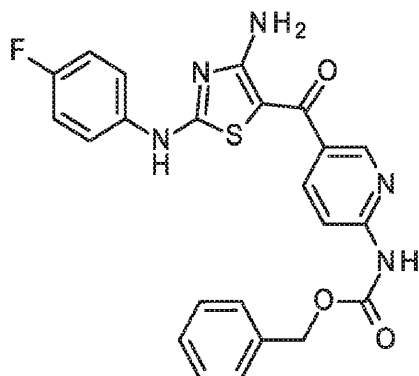
50

【0514】

中間体217

ベンジルN-[5-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-2-ピリジル]カルバメート

【化161】



10

[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-(6-アミノ-3-ピリジル)メタノン(205mg、0.62mmol、中間体216)をTHF(5mL)に懸濁し、ベンジルカルボノクロリダート(106mg、0.62mmol)およびトリエチルアミン(94mg、0.93mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、さらなるベンジルカルボノクロリダート(106mg、0.62mmol)、トリエチルアミン(94mg、0.93mmol)およびDMAP(1mg)を添加した。4.5時間後、水を加え、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル(MN 617 WA)を通して濾過し、蒸発乾固させた。残渣をBiotaゲクロマトグラフィー(方法Y)により精製して、25mg(0.05mmol、9%)の表題化合物を得た。

20

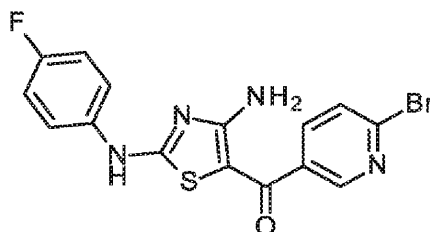
LC-MS(方法2):Rt=1.11min;MS(ESIpos)m/z=464.3[M+H]⁺

【0515】

中間体218

[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル](6-ブロモピリジン-3-イル)メタノン

【化162】



40

1-フルオロ-4-イソチオシアナトベンゼン(1.29g、8.43mmol)をアセトニトリル(65mL)に溶解し、続いて1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカー7-エン(1.28g、8.43mmol)およびシアナミド(0.43g、10.1mmol)を添加した。室温で45分間攪拌した後、さらにアセトニトリル(15mL)に溶解した2-ブロモ-1-(6-ブロモ-3-ピリジル)エタノン(2.35g、8.43mmol)および1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカー7-エン(0.64g、4.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で処理した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、減圧乾燥して2.52g(6.4mmol、76%)の表題化合物を得た。

50

LC-MS(方法2):Rt=0.95min;MS(ESIpos)m/z=395.1[M+H]⁺

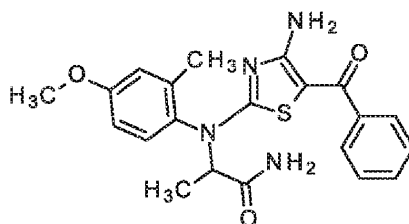
【0516】

実験の項－実施例化合物の調製

実施例 1

rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-メトキシ-2-メチル-アニリノ)プロパンアミド

【化163】



10

[4-アミノ-2-(4-メトキシ-2-メチル-アニリノ)チアゾール-5-イル]-フェニル-メタノン(100mg、0.295mmol;中間体4)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、続いて炭酸カリウム(407mg、2.95mmol)およびrac-2-ブromopropanamide(224mg、1.47mmol)を添加した。反応混合物を90℃で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、RP-HPLC(方法D、塩基性)により精製して、57mg(収率47%)の表題化合物を得た。

20

¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆):δppm=1.03(d,J=7.35Hz,3H),2.13(s,3H),3.75-3.78(m,3H),4.93-5.13(m,1H),6.85-6.93(m,2H),7.17-7.24(m,1H),7.34-7.42(m,3H),7.42-7.50(m,2H),7.54(brs,1H),7.64(d,J=8.62Hz,1H),7.73-8.60(m,2H).

LC-MS(方法2)Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=411.5[M+H]⁺

【0517】

以下の実施例は、実施例1と同様の手順を用いて、以下の表6に記載の出発物質から調製した。

【0518】

粗生成物を、必要に応じて反応混合物の沈殿、抽出または濾過後、RP-HPLC(極性に応じて方法A～D)または分取フラッシュクロマトグラフィー(極性に応じて方法X、YまたはZ)のいずれかによって精製した。

30

【0519】

エナンチオマーを、記載の溶媒条件およびカラムを使用するキラルHPLCによってそれらのラセミ体から分離した。

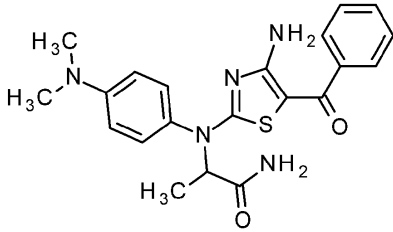
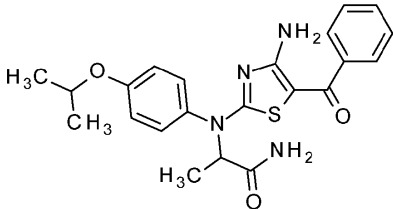
【0520】

表6:実施例2～80

40

50

【表 6】

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
2	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 4-(ジメチルアミノ)アニリ ノ]プロパンアミド	中間体 <u>5</u> ; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.14 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.93 (s, 6H), 5.06 (brd, J=6.08Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.38Hz, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.74-8.53 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.11min; MS (ESIpos): m/z=410.6 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 51%
3	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 4-イソプロポキシ-アニリノ) プロパンアミド	中間体 <u>6</u> ; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.27 (d, J=6.08Hz, 6H), 4.62 (spt, J=6.04Hz, 1H), 5.01-5.11 (m, 1H), 6.96 (d, J=9.12Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.35-7.49 (m, 7H), 7.52 (s, 1H), 7.75-8.51 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.18min; MS (ESIpos): m/z=425.7 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 42%

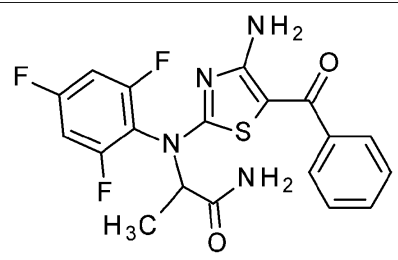
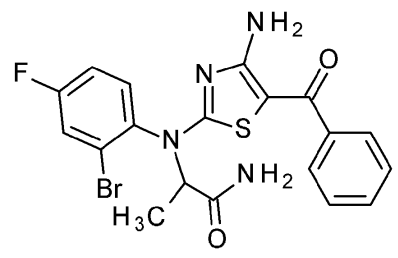
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
4	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2,4,6-トリフルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>7</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.32 (d, J=6.99Hz, 3H), 4.95 (q, J=6.57Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.33 (brs, 2H), 7.39-7.48 (m, 4H), 7.56 (dd, J=7.79, 1.75Hz, 2H), 7.96 (brs, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1.08min; MS (ESIpos) : m/z=421.5 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 X, 40-100%) 収率 33%
5	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-ブロモ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>8</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.03-1.15 (m, 3H), 4.98-5.13 (m, 1H), 7.21-7.34 (m, 1H), 7.34-7.55 (m, 6H), 7.57-7.87 (m, 2H), 7.90-8.49 (m, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.11min; MS (ESIpos) : m/z=463.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 83%

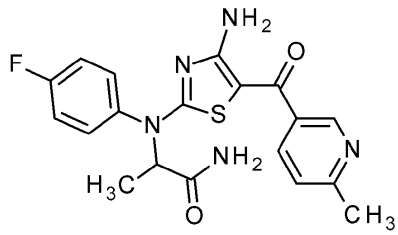
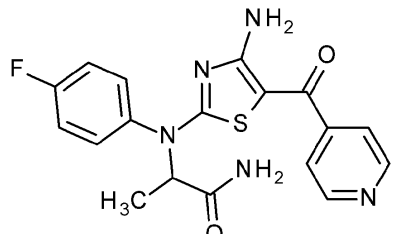
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
6	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メチルピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>9</u> ; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.00-5.11 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.11, 2.28Hz, 1H), 7.97-8.46 (m, 2H), 8.54 (d, J=2.03Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=0.93min; MS (ESIpos) : m/z=400.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 59%
7	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>10</u> ; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 5.06 (brd, J=7.10Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.10-8.50 (m, 2H), 8.59-8.64 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0.85min; MS (ESIpos) : m/z=386.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 酸性) 収率 17%

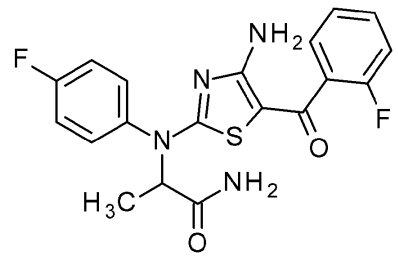
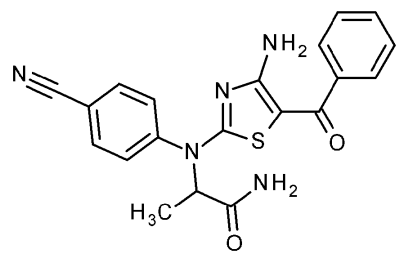
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
8	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(2-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>11</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.14 (d, J=7.35Hz, 3H), 4.89-5.13 (m, 1H), 7.15-7.34 (m, 7H), 7.40 (tdd, J=7.73, 7.73, 5.58, 1.77Hz, 1H), 7.53-7.66 (m, 3H), 8.09 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.05min; MS (ESIpos) : m/z=403.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 71%
9	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-シアノアニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>12</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.18 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.05 (q, J=7.69Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.62Hz, 2H), 8.16 (brs, 2H), 7.99 (d, J=8.36Hz, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=0.99min; MS (ESIpos) : m/z=392.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 8%

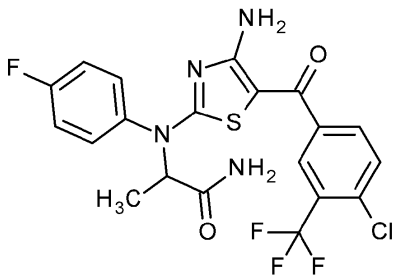
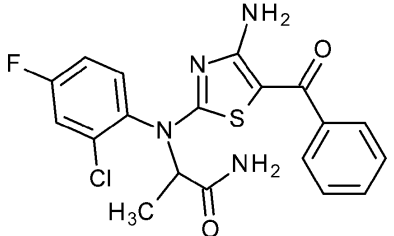
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
10	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>13</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.01-5.14 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.08-8.64 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.30min; MS (ESIpos) : m/z=487.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 22%
11	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>14</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.09 (d, J=7.35Hz, 3H), 4.98-5.21 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.36-7.55 (m, 6H), 7.59-7.76 (m, 2H), 7.89-8.45 (m, 2H), 8.03 (dd, J=8.87, 5.83Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.13min; MS (ESIpos) : m/z=419.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 48%

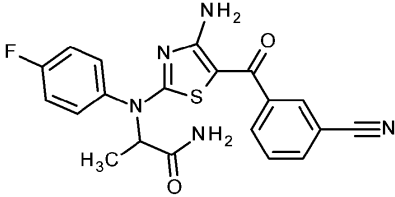
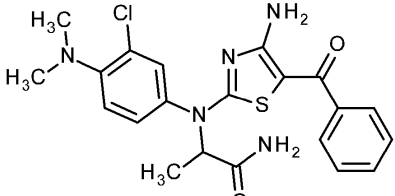
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
12	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(3-シアノベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>15</u> ; rac-2-ブ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.01-5.10 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.57-7.66 (m, 4H), 7.78 (dt, J=7.79, 1.30Hz, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 8.25 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.02min; MS (ESIpos) : m/z=410.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 31%
13	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-クロロ-4-(ジメチルアミノ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 <u>16</u> ; rac-2-ブ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.77 (s, 6H), 4.99-5.09 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.62Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (d, J=2.28Hz, 1H), 8.16 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0.91min; MS (ESIpos) : m/z=444.5 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 51%

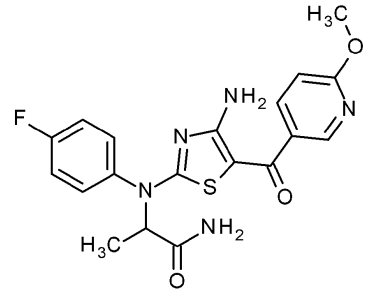
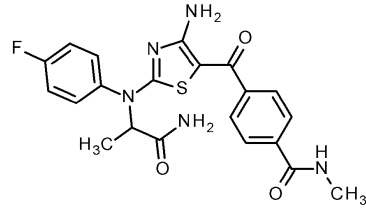
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
14	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>17</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.01-5.11 (m, 1H), 6.83 (dd, J=8.62, 0.51Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.62, 2.53Hz, 1H), 8.17 (brs, 2H), 8.33 (d, J=2.03Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.02min; MS (ESIpos) : m/z=416.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 43%
15	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-メチルベンズアミド	中間体 <u>18</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.75 (d, J=4.56Hz, 3H), 4.99-5.12 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.36Hz, 2H), 7.58 (brs, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.36Hz, 2H), 8.17 (brs, 2H), 8.46 (q, J=4.48Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=0.85min; MS (ESIpos) : m/z=442.5 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 10%

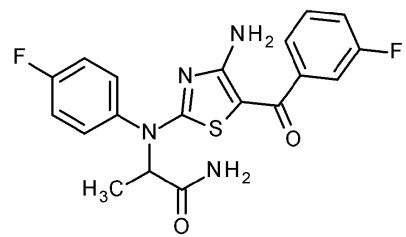
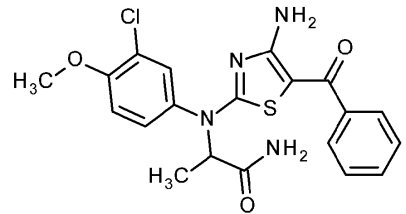
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
16	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(3-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>19</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 4.98-5.17 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.62, 5.07Hz, 2H), 7.97-8.59 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.10min; MS (ESIpos) : m/z=403.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 68%
17	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-クロロ-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>20</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.96-5.10 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d, J=2.53Hz, 1H), 7.87-8.37 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.10min; MS (ESIpos) : m/z=431.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 60%

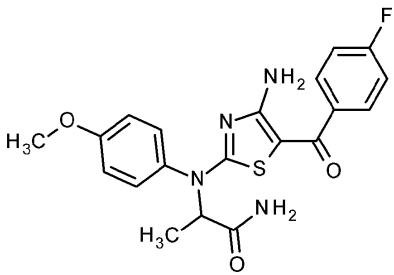
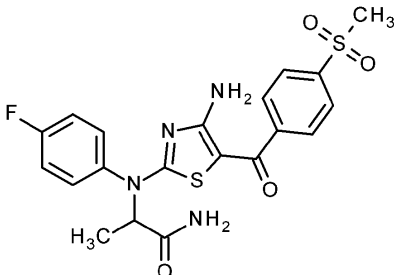
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
18	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>21</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.14 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.01-5.10 (m, 1H), 7.01 (d, J=9.13Hz, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 8.09 (br s, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.08min; MS (ESIpos) : m/z=415.6 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 酸性) 収率 36%
19	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルスルホニルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>22</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.23 (s, 3H), 4.96-5.15 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.36Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.62Hz, 2H), 8.04-8.56 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=0.91min; MS (ESIpos) : m/z=463.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 31%

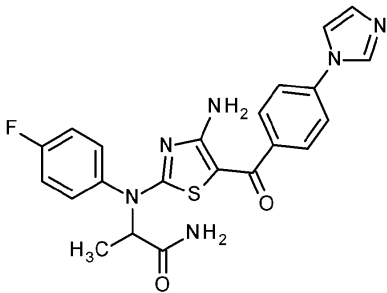
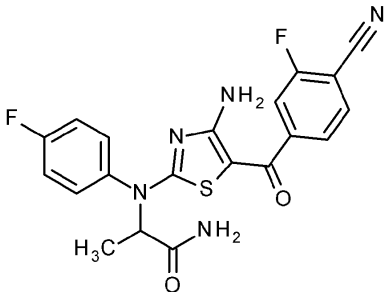
10

20

30

40

50

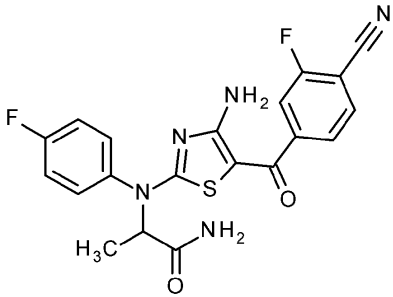
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
20	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-イミダゾール-1-イルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>23</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.00-5.13 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.56-7.73 (m, 7H), 7.78 (t, J=1.27Hz, 1H), 7.88-8.62 (m, 2H), 8.30 (s, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=0.70min; MS (ESIpos) : m/z=451.5 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 68%
21	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>24</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.45 (dd, J=7.86, 1.27Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.89, 1.27Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.93 (dd, J=7.86, 6.59Hz, 1H), 8.11-8.52 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.08min; MS (ESIpos) : m/z=428.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 5%

10

20

30

40

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
21.1 および 21.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		
21.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー1)	実施例 21	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.45 (dd, J=7.86, 1.27Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.89, 1.27Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.93 (dd, J=7.86, 6.59Hz, 1H), 8.11-8.52 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.07min; MS (ESIpos) : m/z=428.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 8%

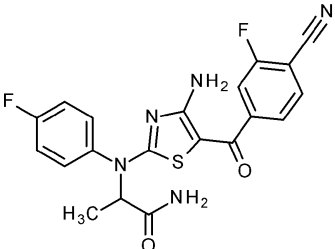
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 21.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(実施例21, 106mg, 0.25mmol)のキラルカラムでのHPLC分離、それに続く別の分取HPLCが、9.2mg(収率8%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール+0.1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=5.46min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
21.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例 21	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.45 (dd, J=7.86, 1.27Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.89, 1.27Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.93 (dd, J=7.86, 6.59Hz, 1H), 8.11-8.52 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.07min; MS (ESIpos): m/z=428.3 [M+H]⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 7%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 21.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-3-フルオロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(実施例21, 106mg, 0.25mmol)のキラルカラムでのHPLC分離、それに続く別の分取HPLCが、7mg(収率6%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-3-フル		
	オロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナントオマー2を与えた。		
	<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 5μ, 250x30;溶離液A:ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:50mL/min;温度:25° C;UV:254nm		
	<u>分析キラル HPLC</u>:Rt=7.71min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm		

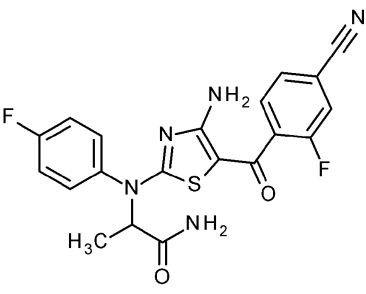
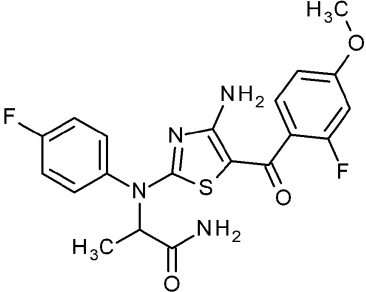
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
22	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノ-2-フルオロ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>25</u> ; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.45 (dd, J=8.11, 1.27Hz, 1H), 7.56 (dd, J=9.76, 1.14Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.74, 4.94Hz, 2H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.18-8.50 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.07min; MS (ESIpos) : m/z=428.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 40%
23	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(2-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>26</u> ; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.14 (d, J=7.60Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.98-5.09 (m, 1H), 6.76 (d, J=20.28Hz, 1H), 6.78 (br d, J=23.32Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.31 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.03 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.06min; MS (ESIpos) : m/z=433.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 47%

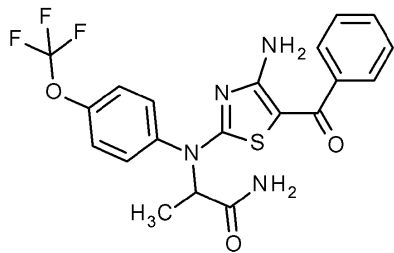
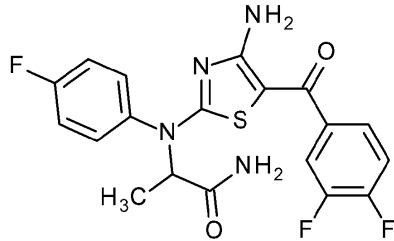
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
24	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 <u>27</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.17 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.05 (q, J=7.18Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 8.16 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.20min; MS (ESIpos) : m/z=451.5 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 49%
25	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(3,4-ジフルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>28</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.02-5.10 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.62Hz, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.52 (ddd, J=11.15, 7.98, 2.15Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.98-8.50 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.14min; MS (ESIpos) : m/z=419.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 30%

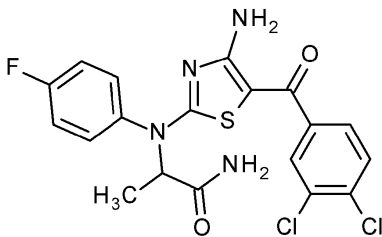
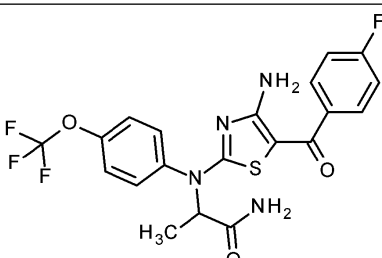
10

20

30

40

50

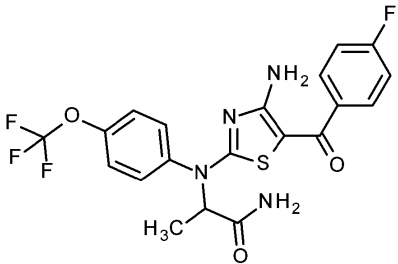
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
26	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(3,4-ジクロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>29</u> , rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.00-5.11 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.44 (dd, J=8.36, 2.03Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.67 (d, J=11.66Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.27Hz, 1H), 8.03-8.48 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.24min; MS (ESIpos) : m/z=453.1 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 38%
27	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 <u>30</u> ; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.15-1.19 (m, 3H), 5.02-5.09 (m, 1H), 7.22 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.11Hz, 2H), 7.56 (dd, J=8.62, 5.58Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.13Hz, 2H), 7.90-8.49 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.23min; MS (ESIpos) : m/z=469.3 [M+H] ⁺ 収率 59%

10

20

30

40

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
27. 1 および 27. 2	(R)-2-[N-[4-アミノ-5-(4-フル ロロベンゾイル)チアゾー ル-2-イル]-4-(トリフルオロ メトキシ)アニリノ]プロパン アミドおよび (S)-2-[N-[4-アミノ-5-(4-フル ロロベンゾイル)チアゾー ル-2-イル]-4-(トリフルオロ メトキシ)アニリノ]プロパン アミド		
27. 1	 2-[N-[4-アミノ-5-(4-フルオ ロベンゾイル)チアゾール-2- イル]-4-(トリフルオロメト キシ)アニリノ]プロパンアミ ド(エナンチオマー1)	実施例27	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1. 17 (d, J=7. 35Hz, 3H) , 5. 0 5 (q, J=7. 27Hz, 1H) , 7. 22 (t, J= 9. 00Hz, 2H) , 7. 28 (s, 1H) , 7. 48 -7. 53 (m, 2H) , 7. 53-7. 59 (m, 2 H) , 7. 61 (s, 1H) , 7. 70-7. 75 (m, 2H) , 7. 95-8. 42 (m, 2H) . LC-MS (方法 1) Rt=1. 23min; MS (ESIpos) : m/z=469. 3 [M+H] ⁺ 収率 39%

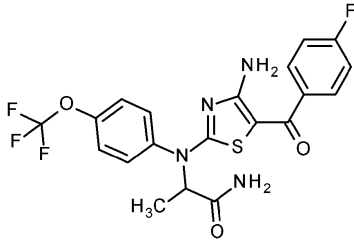
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 27. 1 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド(1130mg, 2. 4mmol;実施例27)のキラルカラムでのHPLC分離が、448mg(収率39%)の2-[N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 5μ, 250x30;溶離液A:ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール+0. 1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:60mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=2. 99min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A:ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
27. 2	 2-[N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例27	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1. 17 (d, J=7. 60Hz, 3H), 5. 05 (brd, J=7. 10Hz, 1H), 7. 19–7. 25 (m, 2H), 7. 28 (s, 1H), 7. 47–7. 53 (m, 2H), 7. 53–7. 59 (m, 2H), 7. 59–7. 63 (m, 1H), 7. 70–7. 76 (m, 2H), 7. 96–8. 40 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 23min; MS (ESIpos): m/z=469. 2 [M+H]⁺ 収率 37%

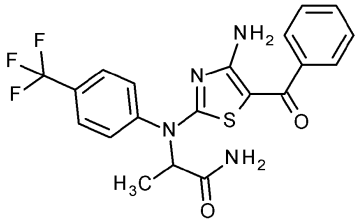
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 27.2 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド(1130mg, 2.4mmol;実施例27)のキラルカラムでのHPLC分離が、430mg(収率37%)の2-[N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 5μ, 250x30;溶離液A:ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:60mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=3.81min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
28	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド	中間体 <u>31</u>; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1.18 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (q, J=7.52Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.80-7.91 (m, 4H), 8.18 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.18min; MS (ESIpos): m/z=435.3 [M+H]⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 29%

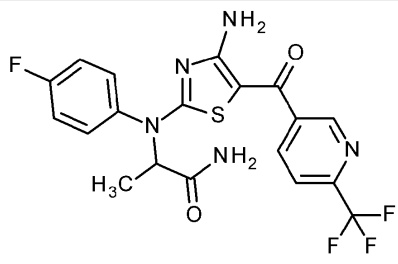
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
29	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>32</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 5.02-5.13 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.94 (d, J=7.86Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.11, 1.77Hz, 1H), 8.23-8.46 (m, 2H), 8.84 (brd, J=1.80 Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.13min; MS (ESIpos) : m/z=454.5 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 42%
29.1 および 29.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

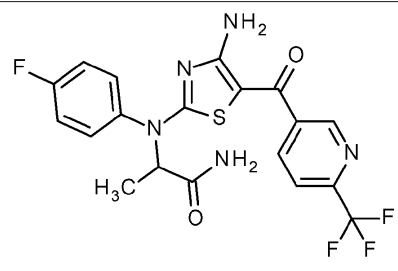
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
29. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 29	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 00-5. 16 (m, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 74Hz, 2H), 7. 58-7. 69 (m, 3H), 7. 93 (d, J=8. 11Hz, 1H), 8. 11 (brd, J=1. 77Hz, 1H), 8. 17-8. 50 (m, 2H), 8. 84 (d, J=1. 27Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 13min; MS (ESIpos) : m/z=454. 5 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =+53. 2° (c=1. 00, ジメチルスルホキシド) 収率 13%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 29.1			
	rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(394mg, 1.0mmol;実施例29)のキラルカラムでのHPLC分離が、163mg(33%収率)の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド、エナンチオマー1を与えた。		
	<u>分取キラルHPLC</u>		
	機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 10μ, 250x50;溶離液A:ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:2-プロパノール+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:140mL/min;温度:25° C;UV:254nm		
	<u>分析キラル HPLC</u> :Rt=2.24min		
	機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:2-プロパノール;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm		

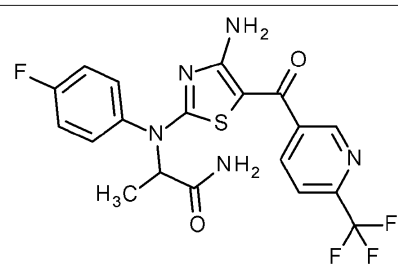
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
29. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー-2)	実施例 29	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 17 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 01-5. 17 (m, 1H), 7. 28 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 74Hz, 2H), 7. 54-7. 72 (m, 3H), 7. 93 (d, J=8. 11Hz, 1H), 8. 12 (dd, J=8. 11, 1. 77Hz, 1H), 8. 21-8. 54 (m, 2H), 8. 84 (d, J=1. 27Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 12min; MS (ESIpos) : m/z=454. 5 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =-44. 3° (c=1. 00, ジメチルスルホキシド) 収率 13%

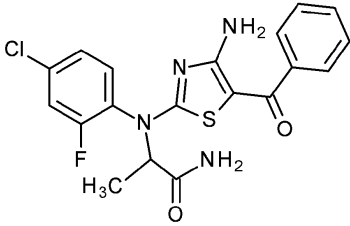
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 29.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (394mg, 1.0mmol; 実施例29) のキラルカラムでのHPLC分離が、164mg (収率33%) の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド、エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 10μ, 250x50; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール+0.1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 140mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=3.26min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
30	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 33; rac-2-ブ ロ モ プロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.11-1.22 (m, 3H), 4.92-5.22 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 6H), 7.59-7.76 (m, 2H), 7.79-7.93 (m, 1H), 7.97-8.32 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.16min; MS (ESIpos): m/z=417.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 37%

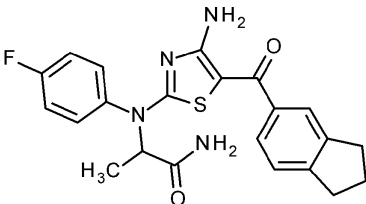
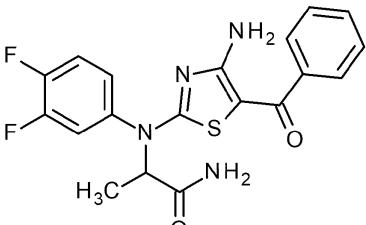
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
31	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(イン ダン-5-カルボニル)チアゾー ル-2-イル]-4-フルオロ-アニ リノ)プロパンアミド	中間体 <u>34</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.9 8 (quin, J=7.41Hz, 2H), 2.82 (t d, J=7.29, 4.18Hz, 4H), 5.04 (b rq, J=6.67Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.29-7.3 5 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7. 60-7.65 (m, 2H), 7.80-8.40 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.23min; MS (ESIpos) : m/z=425.6 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 24%
32	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 3,4-ジフルオロアニリノ)プ ロパンアミド	中間体 <u>35</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.18 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.0 2 (q, J=7.69Hz, 1H), 7.29 (s, 1 H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.47-7. 53 (m, 3H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.77 (ddd, J =11.47, 7.54, 2.28Hz, 1H), 8.1 5 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.11min; MS (ESIpos) : m/z=403.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 48%

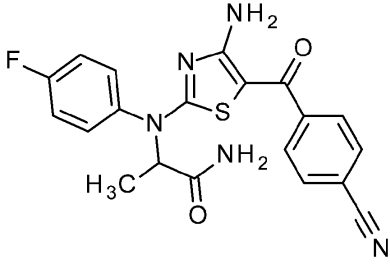
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
33	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 36; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H) , 4. 9 0-5. 24 (m, 1H) , 7. 23-7. 29 (m, 1 H) , 7. 33 (t, J=8. 74Hz, 2H) , 7. 5 9 (s, 1H) , 7. 60-7. 66 (m, 4H) , 7. 86 (d, J=8. 36Hz, 2H) , 8. 05-8. 5 7 (m, 2H) . LC-MS (方法 2) Rt=1. 02min; MS (ESIpos) : m/z=410. 3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 78%
33. 1 および 33. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シ アノベンゾイル)チアゾール- 2-イル]-4-フルオロ-アニリ ノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シ アノベンゾイル)チアゾール- 2-イル]-4-フルオロ-アニリ ノ)プロパンアミド		

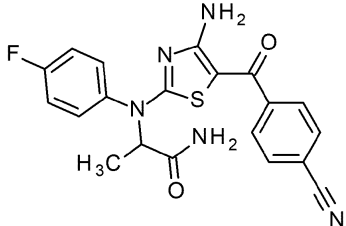
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
33.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー-1)	実施例33	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.02-5.11 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 4H), 7.86 (d, J=8.62Hz, 2H), 8.05-8.50 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.02min; MS (ESIpos) : m/z=410.3 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =+93.9° (c=1.00, ジメチルスルホキシド) 収率 31%
キラル HPLC 実施例 33.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(96mg, 0.23mmol; 実施例33)のキラルカラムでのHPLC分離が、30mg(収率30%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー-1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 10μ, 250x50; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 150mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2.26min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

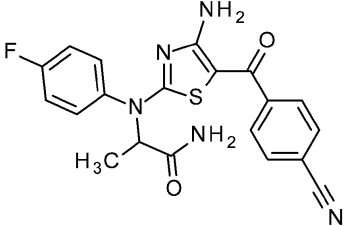
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
33.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー-2)	実施例33	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 5.01-5.12 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.36Hz, 4H), 7.86 (d, J=8.36Hz, 2H), 8.05-8.53 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.02min; MS (ESIpos) : m/z=410.3 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =-89.9° (c=1.00, ジメチルスルホキシド) 収率 30%
キラル HPLC 実施例 33.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(96mg, 0.23mmol; 実施例33)のキラルカラムでのHPLC分離が、32mg(収率31%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-シアノベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー-2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 10μ, 250x50; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 150mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=3.05min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

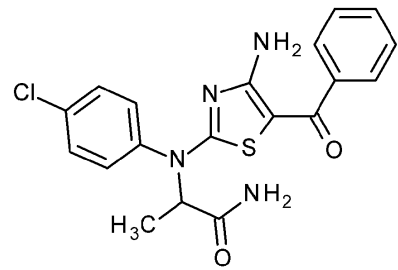
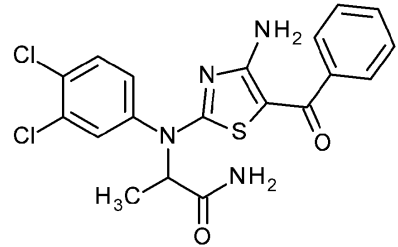
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
34	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>37</u> ; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.05 (q, J=7.18Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 5H), 8.16 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.15min; MS (ESIpos) : m/z=402.2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 9%
35	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3,4-ジクロロアニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>38</u> ; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.19 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.01 (q, J=7.18Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.62 (dd, J=8.90, 2.53Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.36Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.28Hz, 1H), 8.24 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.23min; MS (ESI neg) : m/z=433.4 [M-H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 27%

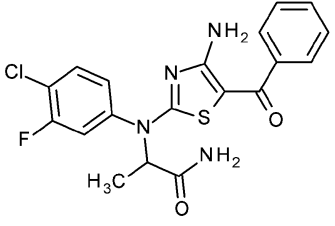
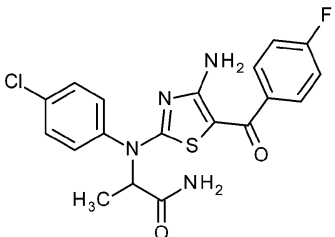
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
36	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 39; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.19 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.02 (q, J=7.35Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 2H), 8.15 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.17min; MS (ESIpos) : m/z=419.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 39%
37	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 40; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 5.02-5.11 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.98-8.43 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.18min; MS (ESIpos) : m/z=419.2 [M+H] ⁺ 収率 55%
37.1 および 37.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド		

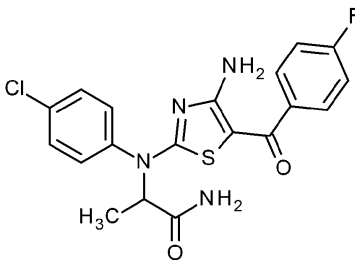
10

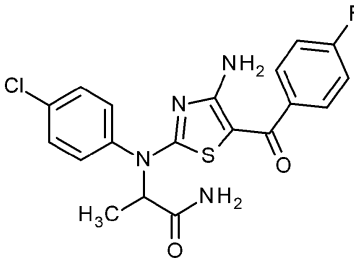
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
37.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオ ロベンゾイル)チアゾール-2- イル]-4-クロロ-アニリノ)プ ロパンアミド(エナンチオマ ー1)	実施例37	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.13-1.19 (m, 3H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.43-7.53 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.88-8.52 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.19min; MS (ESIpos): m/z=419.2 [M+H] ⁺ 収率 31%
キラル HPLC 実施例 37.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド(170mg, 0.41mmol, 実施例37)のキラルカラムでのHPLC分離が、54mg (収率31%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール+0.1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=1.66min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
37.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオ ロベンゾイル)チアゾール-2- イル]-4-クロロ-アニリノ)プ ロパンアミド(エナンチオマ ー2)	実施例 37	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.0 1-5.11 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.4 3-7.53 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7. 64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7. 92-8.37 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.19min; MS (ESIpos) : m/z=419.2 [M+H] ⁺ 収率 32%
キラル HPLC 実施例 37.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド(170mg, 0.41mmol, 実施例37)のキラルカラムでのHPLC分離が、57mg (収率32%) 2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール+0.1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: Rt=2.20min 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

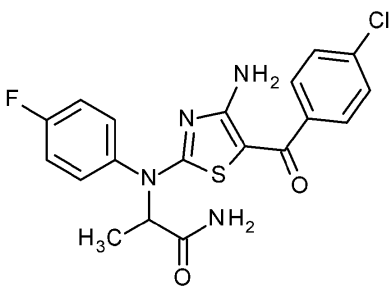
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
38	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 41; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 16 (d, J=7. 60Hz, 3H), 5. 01-5. 12 (m, 1H), 7. 25 (s, 1H), 7. 29-7. 37 (m, 2H), 7. 43-7. 53 (m, 4H), 7. 58 (s, 1H), 7. 63 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz; 2H), 7. 92-8. 44 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 19min; MS (ESIpos) : m/z=419. 2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 42%
38. 1 および 38. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

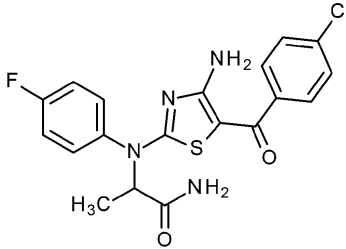
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
38. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例38	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 4. 98-5. 16 (m, 1H), 7. 25 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 87Hz, 2H), 7. 43-7. 52 (m, 4H), 7. 58 (s, 1H), 7. 63 (d, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H), 7. 92-8. 50 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 19min; MS (ESIpos): m/z=419. 2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 16%
キラル HPLC 実施例 38. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(115mg, 0. 27mmol; 実施例38)のキラルカラムでのHPLC分離、それに続く追加のRP-HPLCが、19mg (収率16%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 10μ, 250x50; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール+0. 1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 140mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2. 23min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

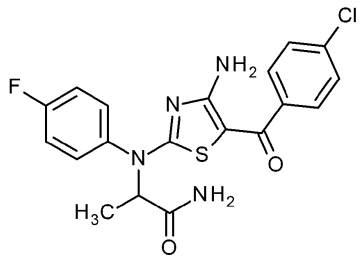
10

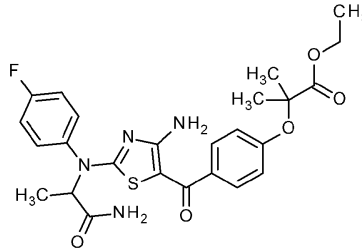
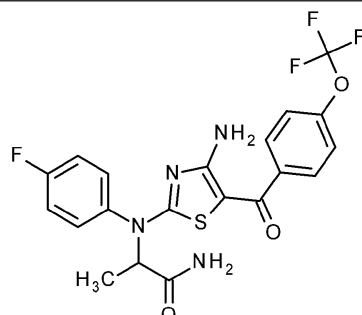
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
38. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー-2)	実施例 38	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 02-5. 10 (m, 1H), 7. 25 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 87Hz, 2H), 7. 43-7. 52 (m, 4H), 7. 57-7. 60 (m, 1H), 7. 63 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H), 7. 95-8. 47 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 19min; MS (ESIpos) : m/z=419. 2 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 38%
キラル HPLC 実施例 38. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(115mg, 0. 27mmol; 実施例38)のキラルカラムでのHPLC分離、それに続く追加のRP-HPLCが、20mg(収率17%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー-2. <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 10μ, 250x50; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール+0. 1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 140mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: Rt=3. 79min 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
39	 rac-エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]-2-メチルプロパノエート	中間体 42; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.07 (t, J=7.10Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 4.12 (q, J=7.01Hz, 2H), 5.02-5.09 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (dd, J=9.00, 5.20Hz, 2H), 7.88 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.21min; MS (ESIpos) : m/z=515.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 50%
40	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 43; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (brd, J=6.84Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.38 (d, J=7.86Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60-7.67 (m, 4H), 7.95-8.56 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.25min; MS (ESIpos) : m/z=469.5 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 83%

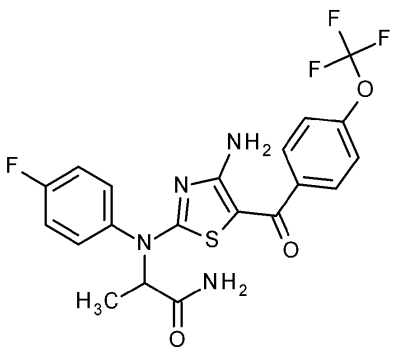
10

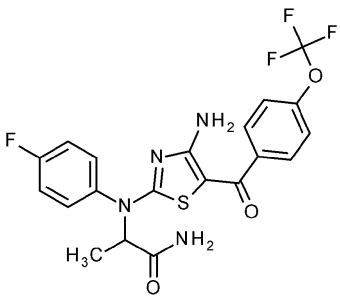
20

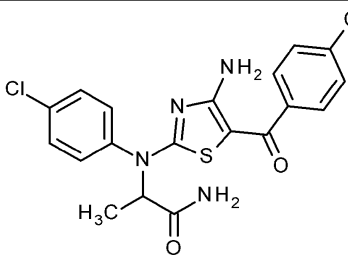
30

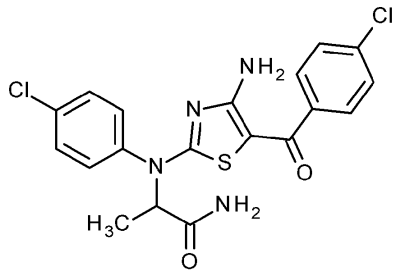
40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
40.1 および 40.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		
40.1	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例40	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.02-5.11 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.11Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60-7.67 (m, 4H), 7.95-8.46 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.24min; MS (ESIpos) : m/z=469.4 [M+H] ⁺ 収率 20%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 40.1			
rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(69mg, 0.15mmol;実施例40)のキラルカラムでのHPLC分離が、20mg(収率20%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。			
分取キラルHPLC			
機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IC 5 μ 250x30mm;溶離液A:CO ₂ ;溶離液B:エタノール+0.2体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:15%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm			
分析キラル HPLC:Rt=2.73min			
機器:Agilent:1260, Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IC 5 μ 100x4.6mm;溶離液A:CO ₂ ;溶離液 B:エタノール+0.2 体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:15%B;流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:254nm			
40.2	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例40	¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.16(d, J=7.35Hz, 3H), 5.02-5.11(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.33(t, J=8.87Hz, 2H), 7.38(d, J=8.11Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.60-7.67(m, 4H), 7.95-8.48(m, 2H). LC-MS(方法 2)Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=469.3[M+H] ⁺ 収率 21%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 40.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (69mg, 0.15mmol; 実施例40) のキラルカラムでの HPLC 分離が、20mg (収率21%) の 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド、エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: Sepiatec: Prep SFC100; カラム: Chiralpak IC 5μ 250x30mm; 溶離液 A: CO₂; 溶離液 B: エタノール+0.2体積%水性アンモニア (32%); アイソクラティック: 15%B; 流量: 100mL/min; 温度: 40° C; BPR: 150bar; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=3.48min</u> 機器: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; カラム: Chiralpak IC 5μ 100x4.6mm; 溶離液 A: CO₂; 溶離液 B: エタノール+0.2 体積%水性アンモニア (32%); アイソクラティック: 15%B; 流量: 4mL/min; 温度: 37.5° C; BPR: 100bar; UV: 254nm			
41	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 44; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (q, J=7.27Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.55-7.63 (m, 5H), 7.96-8.44 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.27min; MS (ESIpos): m/z=435.2 [M+H]⁺ 収率 47%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
41.1 および 41.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド		
41.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例41	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.14-1.19 (m, 3H), 5.06 (q, J=7.10Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.55-7.64 (m, 5H), 7.99-8.41 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.27min; MS (ESIpos) : m/z=435.2 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =+83.8° (c=1.00, ジメチルスルホキシド) 収率 25%

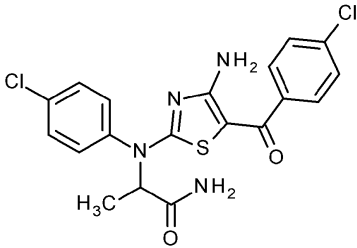
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 41.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド(144mg, 0.33mmol;実施例41)のキラルカラムでのHPLC分離が、36mg (収率25%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 10 μ , 250x50;溶離液A:ヘキサン;溶離液B:エタノール;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:150mL/min;温度:25° C; UV:254nm			
<u>分析キラル HPLC</u> :Rt=1.84min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3 μ , 100x4.6;溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
41.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 41	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (q, J=7.10Hz, 1H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.44–7.52 (m, 4H), 7.55–7.63 (m, 5H), 7.94–8.68 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.27min; MS (ESIpos): m/z=435.2 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =−78.4° (c=1.00, ジメチルスルホキシド) 収率 18%

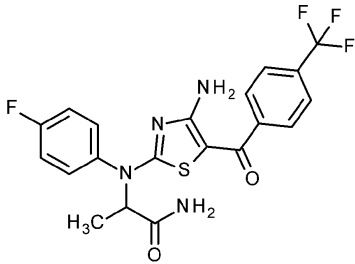
10

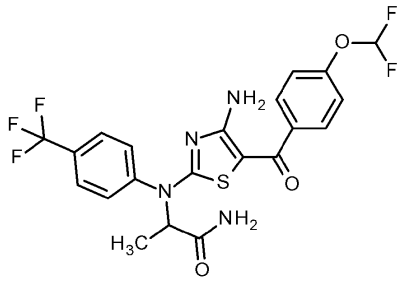
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 41.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド (144mg, 0.33mmol; 実施例41) のキラルカラムでのHPLC分離が、26mg (収率18%) の2-(N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド、エナンチオマー2を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 10 μ , 250x50; 溶離液A: ヘキサン; 溶離液B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 150mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
<u>分析キラル HPLC: Rt=2.34min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3 μ , 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1 体積% ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
42	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 45; rac-2-ブ ロ モ プロ パ ン ア ミ ド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.00-5.13 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.72 (dd, J=37.13, 8.24Hz, 4H), 7.98-8.51 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.22min; MS (ESIpos): m/z=453.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 71%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
43	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド	中間体 46; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 18 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 07 (q, J=7. 27Hz, 1H), 7. 28 (t, J=72. 24Hz, 1H), 7. 18 (d, J=9. 38Hz, 2H), 7. 30 (s, 1H), 7. 57 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 64 (s, 1H), 7. 86 (dd, J=27. 88, 8. 36Hz, 4H), 8. 18 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 22min; MS (ESIpos) : m/z=501. 4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 54%
43. 1 および 43. 2	(R)-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミドおよび (S)-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド		

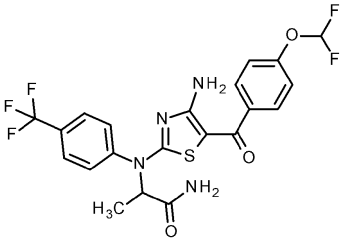
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
43. 1	 2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド(エナンチオマー-1)	実施例43	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 18 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 07 (q, J=7. 35Hz, 1H), 7. 28 (t, J=74. 01Hz, 1H), 7. 18 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 31 (s, 1H), 7. 57 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 63 (s, 1H), 7. 86 (dd, J=27. 88, 8. 62Hz, 4H), 7. 99-8. 36 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 22min; MS (ESIpos) : m/z=501. 4 [M+H] ⁺ 収率 34%
キラル HPLC 実施例 43. 1 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド (280mg, 0. 56mmol; 実施例43) のキラルカラムでのHPLC分離が、99mg (収率35%) の2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド、エナンチオマー-1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール+0. 1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: Rt=4. 50min 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

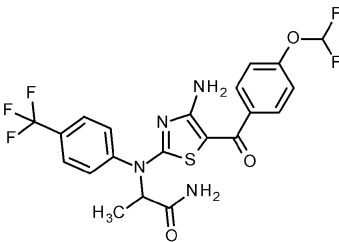
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
43. 2	 2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド(エナンチオマー-2)	実施例43	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 18 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 07 (q, J=7. 35Hz, 1H), 7. 28 (t, J=73. 76Hz, 1H), 7. 18 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 31 (s, 1H), 7. 57 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 63 (s, 1H), 7. 86 (dd, J=27. 88, 8. 62Hz, 4H), 8. 18 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 22min; MS (ESIpos) : m/z=501. 3 [M+H] ⁺ 収率 27%
キラル HPLC 実施例 43. 2 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド(280mg, 0. 56mmol; 実施例43)のキラルカラムでのHPLC分離が、79mg(収率27%)の2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド、エナンチオマー-2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール+0. 1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: Rt=5. 44min 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

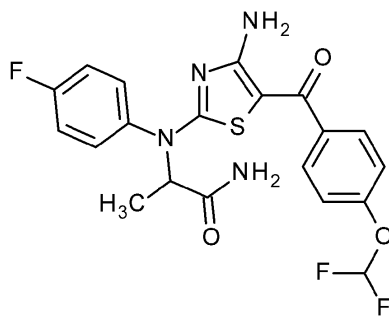
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
44	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 47; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (q, J=7.10Hz, 1H), 7.28 (t, J=73.76Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.25 (brs, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.58 (brs, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 8.21 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.13min; MS (ESIpos) : m/z=451.6 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 87%
44.1 および 44.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

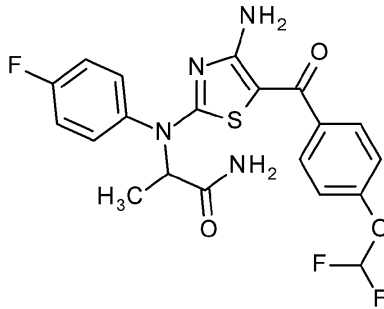
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
44. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 44	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 02-5. 10 (m, 1H), 7. 26 (t, J=74. 01Hz, 1H), 7. 17 (d, J=9. 38Hz, 2H), 7. 25 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 74Hz, 2H), 7. 55 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 58 (brs, 1H), 7. 64 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H), 7. 86-8. 45 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1. 12min; MS (ESIpos) : m/z=451. 3 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =+77. 2° (c=1. 00, ジメチルスルホキシド) 収率 38%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 44.1			
	rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(2552mg, 5.61mmol;実施例44)のキラルカラムでのHPLC分離が、1096mg(収率35%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。		
	<u>分取キラルHPLC</u>		
	機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 10μ, 250x50;溶離液A:ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:2-プロパノール+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:140mL/min;温度:25° C;UV:254nm		
	<u>分析キラル HPLC:Rt=2.81min</u>		
	機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:2-プロパノール;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm		

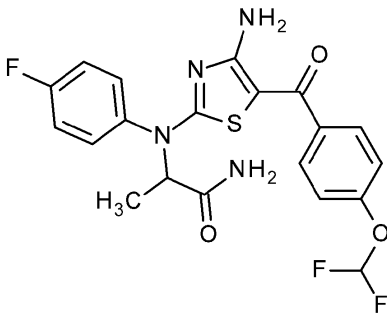
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
44. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 44	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 01-5. 12 (m, 1H), 7. 28 (t, J=73. 76Hz, 1H), 7. 17 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 25 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 87Hz, 2H), 7. 55 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 58 (brs, 1H), 7. 64 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H), 8. 15 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1. 12min; MS (ESIpos) : m/z=451. 4 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =-79. 7° (c=1. 00, ジメチルスルホキシド) 収率 38%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 44.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(2552mg, 5.61mmol;実施例44)のキラルカラムでのHPLC分離が、1139mg(収率37%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 10μ, 250x50;溶離液A:ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:2-プロパノール+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:140mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC:Rt=4.61min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:2-プロパノール;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm		

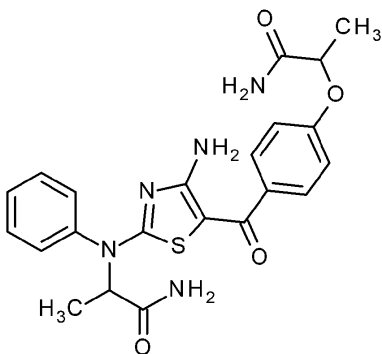
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
45	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(立体異性体の混合物)	中間体 48; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.59Hz, 3H), 4.63 (q, J=6.59Hz, 1H), 5.04-5.12 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.24 (brd, J=3.80Hz, 2H), 7.42-7.52 (m, 6H), 7.53-7.58 (m, 3H), 8.08 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0.85min; MS (ESIpos): m/z=454.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 70%

10

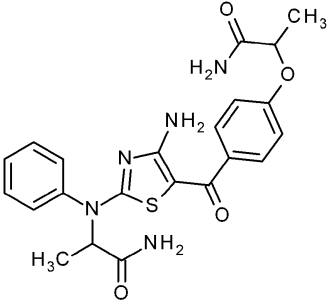
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
45. 1, 45. 2, 45. 3 および 45. 4	(2R)-(N-[4-アミノ-5-[4-[2- アミノ-(1R)-メチル-2-オキ ソ-エトキシ]ベンゾイル]チ アゾール-2-イル]アニリノ) プロパンアミド, (2R)-(N-[4-アミノ-5-[4-[2- アミノ-(1S)-メチル-2-オキ ソ-エトキシ]ベンゾイル]チ アゾール-2-イル]アニリノ) プロパンアミド, (2S)-(N-[4-アミノ-5-[4-[2- アミノ-(1R)-メチル-2-オキ ソ-エトキシ]ベンゾイル]チ アゾール-2-イル]アニリノ) プロパンアミド, および (2S)-(N-[4-アミノ-5-[4-[2- アミノ-(1S)-メチル-2-オキ ソ-エトキシ]ベンゾイル]チ アゾール-2-イル]アニリノ) プロパンアミド		

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
45. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(立体異性体 1)	実施例45	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 1. 41 (d, J=6. 59Hz, 3H), 4. 63 (q, J=6. 76Hz, 1H), 5. 08 (q, J=7. 35Hz, 1H), 6. 86 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 23 (brd, J=3. 30Hz, 2H), 7. 43-7. 52 (m, 6H), 7. 53-7. 60 (m, 3H), 7. 75-8. 37 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=0. 86min; MS (ESIpos) : m/z=454. 3[M+H] ⁺ 収率 4%
キラル HPLC 実施例 45. 1 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(立体異性体の混合物;449mg, 0. 99mmol;実施例45)のキラルカラムでのHPLC分離が、29mg(収率6%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド, 立体異性体1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=6. 48min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4. 6;溶離液 A:メチルtert-ブチルエーテル;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1. 4ml/min;温度:25° C;UV:254nm			

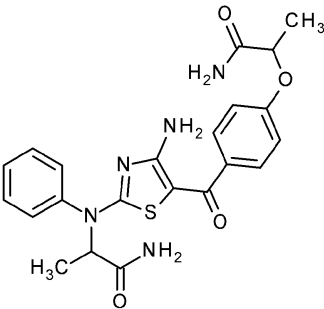
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
45.2	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(立体異性体2)	実施例45	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm=1.16 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H), 1.41 (d, $J=6.59\text{Hz}$, 3H), 4.63 (q, $J=6.59\text{Hz}$, 1H), 5.08 (q, $J=7.27\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8.87\text{Hz}$, 2H), 7.23 (brd, $J=4.82\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.52 (m, 6H), 7.55 (brd, $J=1.27\text{Hz}$, 3H), 8.14 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) $R_t=0.85\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z=454.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 5%
キラル HPLC 実施例 45.2 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(立体異性体の混合物;449mg, 0.99mmol;実施例45)のキラルカラムでのHPLC分離が、36mg(収率7%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド, 立体異性体2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:$R_t=6.48\text{min}$ 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6;溶離液 A:メチルtert-ブチルエーテル;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1.4ml/min;温度:25° C;UV:254nm			

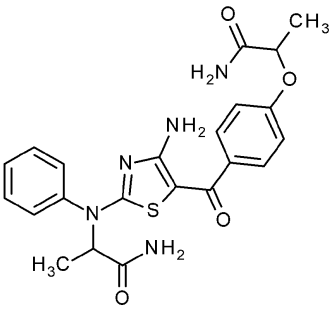
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
45.3	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(立体異性体3)	実施例45	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm=1.16 (d, J =7.35Hz, 3H), 1.41 (d, J =6.59Hz, 3H), 4.59-4.66 (m, 1H), 5.08 (q, J =7.77Hz, 1H), 6.86 (d, J =8.87Hz, 2H), 7.23 (brd, J =4.06Hz, 2H), 7.42-7.52 (m, 6H), 7.53-7.59 (m, 3H), 8.05 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) R_t =0.85min; MS (ESIpos) : m/z =454.3 $[M+H]^+$ 収率 5%
キラル HPLC 実施例 45.3 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(立体異性体の混合物;449mg, 0.99mmol;実施例45)のキラルカラムでのHPLC分離が、36mg(収率8%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド, 立体異性体3を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:R_t=6.48min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6;溶離液 A:メチルtert-ブチルエーテル;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1.4ml/min;温度:25° C;UV:254nm			

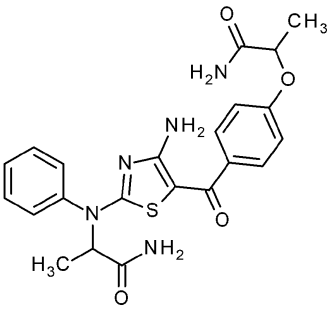
10

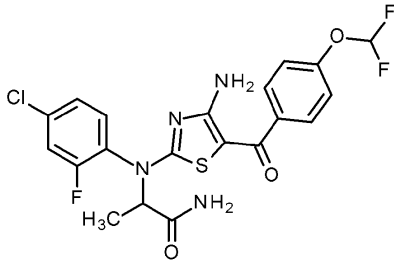
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
45.4	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(立体異性体4)	実施例45	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.59Hz, 3H), 4.63 (q, J=6.59Hz, 1H), 5.08 (q, J=6.93Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.23 (brd, J=3.04Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 6H), 7.53-7.58 (m, 3H), 8.04 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0.86min; MS (ESIpos) : m/z=454.3 [M+H] ⁺ 収率 5%
キラル HPLC 実施例 45.4 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(立体異性体の混合物;449mg, 0.99mmol;実施例45)のキラルカラムでのHPLC-分離が、36mg(収率8%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド, 立体異性体4を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=6.48min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6;溶離液 A:メチルtert-ブチルエーテル;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
46	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 49; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.17 (s, 3H), 4.98-5.23 (m, 1H), 7.30 (brt, J=73.76Hz, 1H), 7.19 (brd, J=8.36Hz, 2H), 7.32 (brs, 1H), 7.48 (brd, J=8.90Hz, 1H), 7.59 (brd, J=7.35Hz, 2H), 7.65 (brs, 1H), 7.71 (brd, J=9.12Hz, 1H), 7.80-7.91 (m, 1H), 8.18 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.21min; MS (ESIpos) : m/z=485.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 40%
46.1 および 46.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

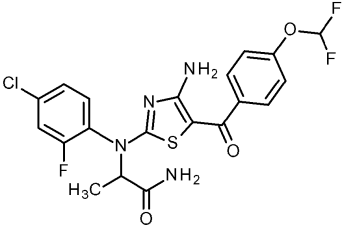
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
46. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例46	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ pp m=1. 13-1. 22 (m, 3H), 5. 02-5. 22 (m, 1H), 7. 19 (brd, J=8. 36Hz, 2H), 7. 30 (t, 1H), 7. 32 (brs, 1H), 7. 47-7. 50 (m, 1H), 7. 56-7. 63 (m, 2H), 7. 63-7. 67 (m, 1H), 7. 68-7. 75 (m, 1H), 7. 81-7. 94 (m, 1H), 8. 02-8. 36 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 21min; MS (ESIpos): m/z=485. 3 [M+H] ⁺ 収率 35%
キラル HPLC 実施例 46. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (253mg, 0. 52mmol; 実施例46) のキラルカラムでのHPLC分離が、90mg (収率35%) の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール+0. 1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 70%A+30%B; 流量: 40mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2. 42min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 70%A+30%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

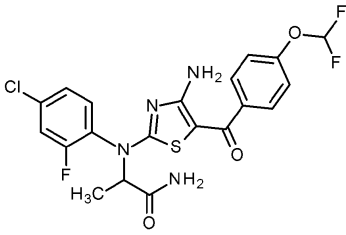
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
46. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例46	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1. 12-1. 22 (m, 3H), 4. 97-5. 23 (m, 1H), 7. 19 (brd, J=8. 36Hz, 2H), 7. 30 (s, 1H), 7. 32 (brs, 1H), 7. 47-7. 51 (m, 1H), 7. 59 (brd, J=7. 60Hz, 2H), 7. 65 (brs, 1H), 7. 69-7. 76 (m, 1H), 7. 82-7. 92 (m, 1H), 7. 99-8. 31 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 21min; MS (ESIpos): m/z=485. 2 [M+H] ⁺ 収率 52%
キラル HPLC 実施例 46. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(253mg, 0. 52mmol; 実施例46)のキラルカラムでのHPLC分離が、135mg(収率52%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール+0. 1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 70%A+30%B; 流量: 40mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=3. 13min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 70%A+30%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

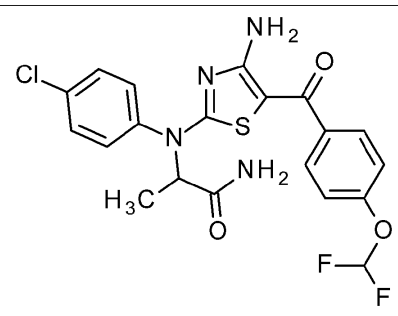
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
47	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 50; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 0 6 (brq, J=7. 27Hz, 1H), 7. 28 (t, J=73. 51Hz, 1H), 7. 17 (d, J=8. 6 2Hz, 2H), 7. 26 (s, 1H), 7. 54-7. 64 (m, 7H), 8. 14 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1. 19min; MS (ESIpos) : m/z=467. 3 [M+H] ⁺ 収率 40%
47. 1 および 47. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド		

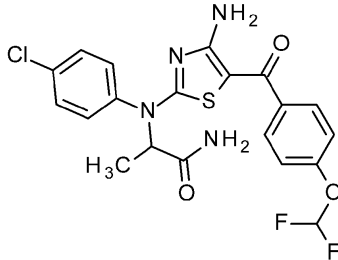
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
47.1	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロアニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー1)	実施例47	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.17 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (q, J=7.18Hz, 1H), 7.28 (t, J=73.76Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.54-7.64 (m, 7H), 8.14 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.19min; MS (ESIpos): m/z=467.2 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =+73.5° (c=1.00, ジメチルスルホキシド). RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 11%
キラル HPLC 実施例 47.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロアニリノ)プロパンアミド (524mg, 1.12mmol; 実施例47) のキラルカラムでの HPLC 分離、147mg (収率29%) の 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1 を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積% ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 40mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2.99min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積% ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

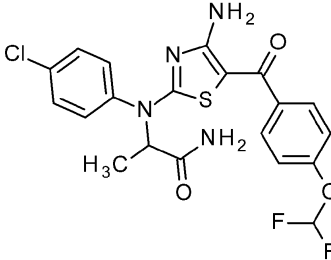
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
47.2	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例47	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.17 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (q, J=7.18Hz, 1H), 7.28 (t, J=73.76Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.54-7.64 (m, 7H), 8.14 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.19min; MS (ESIpos): m/z=467.2 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =-67.1° (c=1.00, ジメチルスルホキシド). RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 13%
キラル HPLC 実施例 47.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド (524mg, 1.12mmol; 実施例47) のキラルカラムでの HPLC 分離が、178mg (収率34%) の 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2 を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液 A: ヘキサン+0.1体積% ジエチルアミン; 溶離液 B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 40mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=4.37min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1体積% ジエチルアミン; 溶離液 B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

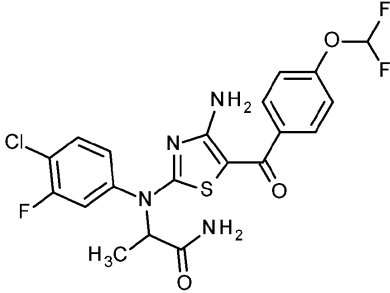
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
48	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 <u>51</u> ; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 00-5. 07 (m, 1H), 7. 29 (t, J=73. 76Hz, 1H), 7. 19 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 30 (s, 1H), 7. 49-7. 54 (m, 1H), 7. 58 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 63 (s, 1H), 7. 73-7. 79 (m, 2H), 8. 19 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 22min; MS (ESIpos) : m/z=485. 4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 25%
48. 1 および 48. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

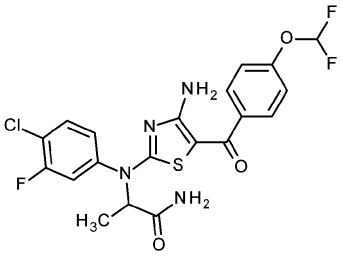
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
48. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 48	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 19 (d, J=7. 60Hz, 3H), 5. 03 (q, J=7. 44Hz, 1H), 7. 29 (t, J=73. 76Hz, 1H), 7. 19 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 30 (s, 1H), 7. 49-7. 54 (m, 1H), 7. 58 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 63 (s, 1H), 7. 73-7. 78 (m, 2H), 8. 17 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 22min; MS (ESIpos) : m/z=485. 2 [M+H] ⁺ 収率 19%
キラル HPLC 実施例 48. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(144mg, 0. 3mmol; 実施例48)のキラルカラムでのHPLC分離が、29mg(収率20%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Amylose SA 5μ, 250x30; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラテック: 85%A+15%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: Rt=1. 54min 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Amylose SA 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: メチルtert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラテック: 85%A+15%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

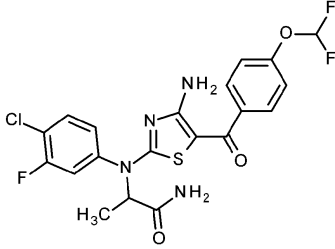
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
48. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー-2)	実施例48	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 03 (q, J=7. 10Hz, 1H), 7. 29 (t, J=73. 76Hz, 1H), 7. 19 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 30 (s, 1H), 7. 51 (dt, J=8. 62, 1. 27Hz, 1H), 7. 58 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 63 (s, 1H), 7. 73-7. 79 (m, 2H), 8. 18 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 22min; MS (ESIpos): m/z=485. 3 [M+H] ⁺ 収率 24%
キラル HPLC 実施例 48. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(144mg, 0. 3mmol; 実施例48)キラルカラムでのHPLC分離が、36mg (収率24%) の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー-2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Amylose SA 5μ, 250x30; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 85%A+15%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2. 09min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Amylose SA 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: メチルtert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 85%A+15%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

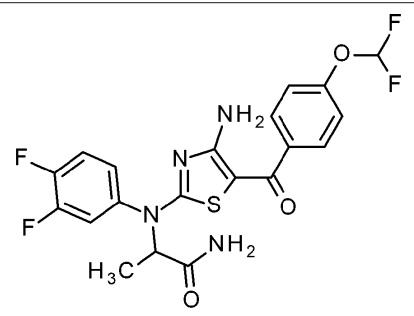
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
49	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 52; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.18 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.03 (q, J=6.76Hz, 1H), 7.28 (t, J=73.76Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.62Hz, 4H), 7.78 (ddd, J=11.34, 7.41, 2.53Hz, 1H), 8.13 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.16min; MS (ESIpos) : m/z=469.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 65%
49.1 および 49.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド		

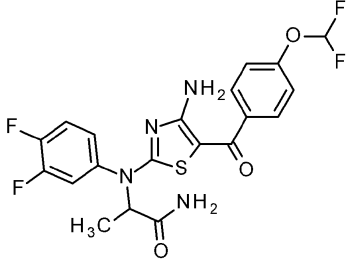
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
49. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例49	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 18 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 0 3 (brq, J=7. 18Hz, 1H), 7. 29 (t, J=73. 51Hz, 3H), 7. 18 (d, J=8. 3 6Hz, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 48-7. 53 (m, 1H), 7. 56-7. 64 (m, 4H), 7. 78 (ddd, J=11. 34, 7. 54, 2. 41 Hz, 1H), 8. 17 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 16min; MS (ESIpos) : m/z=469. 3[M+H] ⁺ 収率 39%
キラル HPLC 実施例 49. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(381mg, 0. 81mmol; 実施例49)のキラルカラムでのHPLC分離が、155mg(収率39%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール+0. 1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=4. 31min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

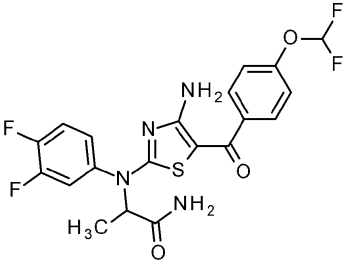
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
49. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー-2)	実施例49	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 18 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 03 (q, J=7. 35Hz, 1H), 7. 28 (t, J=74. 01Hz, 1H), 7. 18 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 30 (s, 1H), 7. 48-7. 53 (m, 1H), 7. 55-7. 65 (m, 4H), 7. 78 (ddd, J=11. 34, 7. 54, 2. 41Hz, 1H), 8. 19 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 16min; MS (ESIpos) : m/z=469. 3 [M+H] ⁺ 収率 34%
キラル HPLC 実施例 49. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(381mg, 0. 81mmol; 実施例49)のキラルカラムでのHPLC分離が、136mg (収率34%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー-2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール+0. 1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=5. 54min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

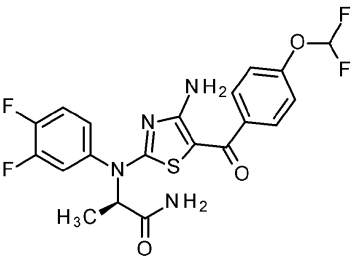
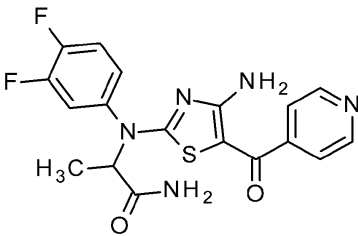
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
49.2		実施例 49.2 は、X-線結晶構造解析の手段により、(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミドであることが決定された。	
50	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 53; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.18 (d, J=7.60Hz, 3H), 5.03 (q, J=7.35Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.77 (ddd, J=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1H), 8.13-8.49 (m, 2H), 8.60-8.66 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0.90min; MS (ESIpos) : m/z=404.3 [M+H] ⁺ 収率 97%
50.1 および 50.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド		

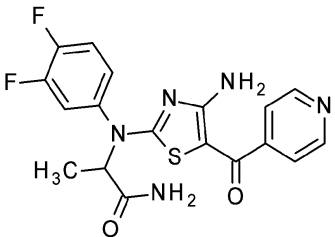
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
50. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 50	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 18 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 0 3 (brq, J=7. 27Hz, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 40-7. 45 (m, 2H), 7. 47-7. 53 (m, 1H), 7. 55-7. 65 (m, 2H), 7. 78 (brddd, J=11. 34, 7. 5 4, 2. 41Hz, 1H), 8. 17-8. 47 (m, 2H), 8. 60-8. 66 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0. 87min; MS (ESIpos) : m/z=404. 2 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ = -79. 8° (c=1. 00, ジメチルスルホキシド) 収率 21%
キラル HPLC 実施例 50. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(974mg, 2. 35mmol; 実施例50)のキラルカラムでのHPLC分離が、205mg(収率21%)の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SC 10μ, 250x50; 溶離液A: メチル tert-ブチルエーテル; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 20%A+80%B; 流量: 140mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2. 71min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: メチル tert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 20%A+80%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

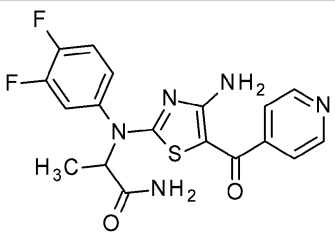
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
50.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 50	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=1.18 (d, J =7.60Hz, 3H), 5.03 (q, J =6.67Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.77 (ddd, J =11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1H), 8.14-8.46 (m, 2H), 8.60-8.66 (m, 2H). LC-MS (方法 2) R_t =0.87min; MS (ESIpos): m/z =404.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ =+84.9° (c =1.00, ジメチルスルホキシド) 収率 21%
キラル HPLC 実施例 50.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(974mg, 2.35mmol; 実施例50)のキラルカラムでのHPLC分離が、204mg(収率21%)の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SC 10μ, 250x50; 溶離液A: メチル tert-ブチルエーテル; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 20%A+80%B; 流量: 140mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: R_t=3.06min 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6; 溶離液A: メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 20%A+80%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

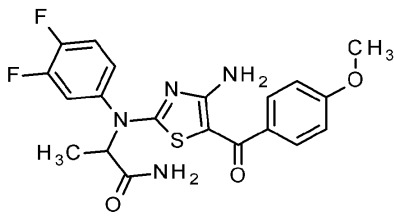
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
51	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 54; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ ppm=1. 18 (d, J =7. 60Hz, 3H), 3. 76 (s, 3H), 5. 02 (q, J =7. 27Hz, 1H), 6. 94 (d, J =8. 87Hz, 2H), 7. 29 (s, 1H), 7. 50 (d, J =8. 62Hz, 3H), 7. 56-7. 65 (m, 2H), 7. 78 (dd d, J =11. 41, 7. 48, 2. 41Hz, 1H), 7. 89-8. 45 (m, 2H) LC-MS (方法 2) R_t =1. 09min; MS (ESIpos) : m/z =433. 2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 85%
51. 1 および 51. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド		

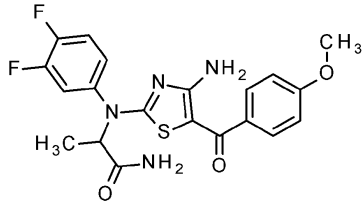
10

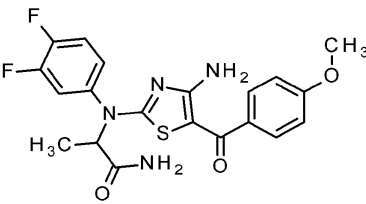
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
51.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 51	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=1.19 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.03 (q, $J=7.18\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.87\text{Hz}$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.78 (ddd, $J=11.47, 7.41, 2.41\text{Hz}$, 1H), 7.87-8.36 (m, 2H). LC-MS (方法 1) $R_t=1.10\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z=433.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 33%
キラル HPLC 実施例 51.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(88mg, 0.20mmol; 実施例51)のキラルカラムでのHPLC分離が、19mg(収率21%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SC 10μ, 250x50; 溶離液A: メチル tert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: $R_t=1.57\text{min}$ 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
51.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 51	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.19 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.03 (q, J=7.10Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.89-8.38 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.10min; MS (ESIpos) : m/z=433.5 [M+H] ⁺ 収率 36%
キラル HPLC 実施例 51.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(88mg, 0.20mmol; 実施例51)のキラルカラムでのHPLC分離が、22mg(収率24%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SC 10μ, 250x50; 溶離液A: メチルトert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: Rt=1.84min 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6; 溶離液A: メチルトert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

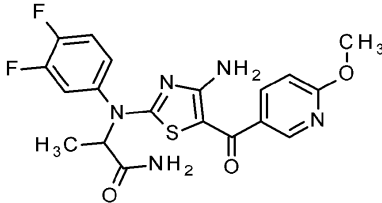
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
52	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 55; rac-2-ブ ロ モ プロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 3. 86 (s, 3H), 5. 03 (q, J=7. 69Hz, 1 H), 6. 84 (dd, J=8. 62, 0. 76Hz, 1 H), 7. 30 (s, 1H), 7. 49-7. 54 (m, 1H), 7. 56-7. 65 (m, 2H), 7. 79 (d dd, J=11. 41, 7. 35, 2. 53Hz, 1 H), 7. 84 (dd, J=8. 62, 2. 28Hz, 1 H), 8. 16 (brs, 2H), 8. 36 (dd, J=2. 41, 0. 63Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 07min; MS (ESIpos) : m/z=434. 3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 48%
52. 1 および 52. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド		

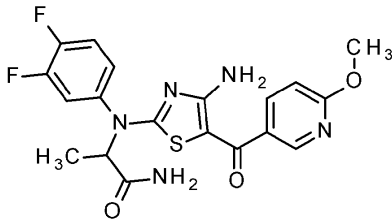
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
52.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 52	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.19 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.03 (q, J=6.84Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.49, 0.63Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.79 (dd, J=11.34, 7.54, 2.41Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.62, 2.28Hz, 1H), 7.97-8.32 (m, 2H), 8.35-8.37 (m, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.07min; MS (ESIpos) : m/z=434.3 [M+H] ⁺ 収率 31%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 52.1			
	rac-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(31mg, 0.07mmol;実施例52)のキラルカラムでのHPLC分離が、9mg(収率27%)の2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。		
	<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Amylose SA 5 μ , 250x30;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:40mL/min;温度:25° C;UV:254nm		
	<u>分析キラル HPLC:Rt=1.25min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3 μ , 100x4.6;溶離液 A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm		

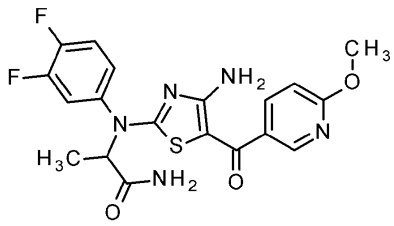
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
52.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 52	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.19 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.03 (q, J=6.93Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.79 (ddd, J=11.28, 7.48, 2.28Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.62, 2.53Hz, 1H), 7.96-8.31 (m, 2H), 8.36 (d, J=2.03Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.07min; MS (ESIpos): m/z=434.3 [M+H] ⁺ 収率 31%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 52.2			
	rac-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド (31mg, 0.07mmol; 実施例52) のキラルカラムでのHPLC分離が、7mg (収率20%) の2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。		
	<u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Amylose SA 5 μ , 250x30; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル+0.1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 40mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm		
	<u>分析キラル HPLC: Rt=1.74min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Amylose SA 3 μ , 100x4.6; 溶離液 A: メチルtert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm		

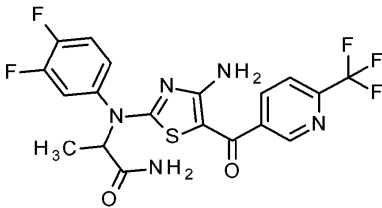
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
53	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 56; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 19 (d, J=7. 60Hz, 3H), 4. 99-5. 09 (m, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 47-7. 54 (m, 1H), 7. 55-7. 67 (m, 2H), 7. 78 (ddd, J=11. 22, 7. 54, 2. 53Hz, 1H), 7. 95 (d, J=7. 60Hz, 1H), 8. 15 (dd, J=7. 98, 1. 90Hz, 1H), 8. 24-8. 49 (m, 2H), 8. 86 (d, J=1. 77Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 16min; MS (ESIpos) : m/z=472. 3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 55%
53. 1 および 53. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド		

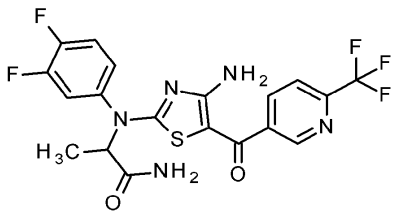
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
53. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 53	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 19 (d, J=7. 60Hz, 3H), 5. 04 (brq, J=6. 84Hz, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 48-7. 53 (m, 1H), 7. 55-7. 66 (m, 2H), 7. 78 (ddd, J=11. 28, 7. 48, 2. 28Hz, 1H), 7. 95 (dd, J=8. 24, 0. 63Hz, 1H), 8. 15 (dd, J=7. 98, 1. 90Hz, 1H), 8. 23-8. 51 (m, 2H), 8. 86 (d, J=1. 77Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 13min; MS (ESIpos) : m/z=472. 2 [M+H] ⁺ 収率 30%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 53.1			
rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(164mg, 0.35mmol;実施例53)のキラルカラムでのHPLC分離が、51mg(収率30%)の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Amylose SA 5μ, 250x30;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:50mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC:Rt=1.05min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6;溶離液 A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			

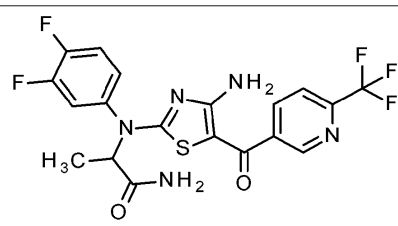
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
53.2	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 53	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.19 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.04 (brq, J=7.10Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.78 (ddd, J=11.34, 7.54, 2.41Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.24, 0.63Hz, 1H), 8.15 (dd, J=7.98, 1.90Hz, 1H), 8.23-8.56 (m, 2H), 8.86 (d, J=1.77Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.13min; MS (ESIpos) : m/z=472.2 [M+H] ⁺ 収率 27%

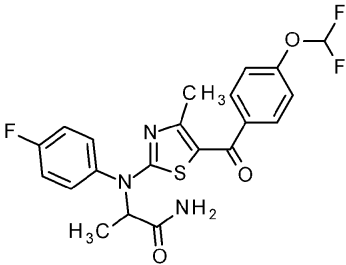
10

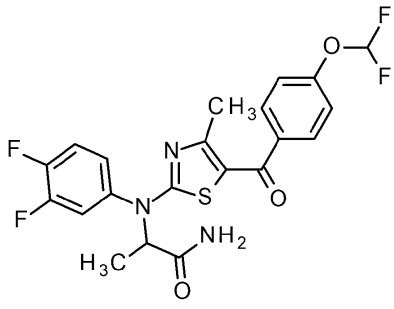
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 53. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3, 4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(164mg, 0. 35mmol;実施例53)のキラルカラムでのHPLC分離が、47mg(収率27%)の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3, 4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Amylose SA 5μ, 250x30;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:50mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC:Rt=1. 36min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4. 6;溶離液 A:メチルtert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
54	 rac-2-(N-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-4-メチルチアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 78; rac-2-ブ ロ モ プロ パ ン ア ミ ド	¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1. 16(d, J=7. 60Hz, 3H), 2. 28(s, 3H), 5. 11(q, J=7. 10Hz, 1H), 7. 15-7. 25(m, 3H), 7. 33-7. 39(m, 3H), 7. 61-7. 71(m, 5H). LC-MS(方法 1)Rt=1. 20min;MS(ESIpos):m/z=449. 1[M+H]⁺ RP-HPLC(方法 D, 塩基性) 収率 52%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
55	 rac-2-(N-[5-[4-(ジフルオロ メトキシ)ベンゾイル]-4-メ チル-チアゾール-2-イル]-3, 4-ジフルオロアニリノ)プロ パンアミド	中間体 79; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 2. 2 7 (s, 3H), 5. 09 (q, J=7. 27Hz, 1 H), 7. 16-7. 38 (m, 4H), 7. 51-7. 56 (m, 1H), 7. 58-7. 69 (m, 4H), 7. 82 (ddd, J=11. 34, 7. 54, 2. 41 Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 23min; MS (ESIpos) : m/z=466. 3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 7%
55. 1 および 55. 2	(R)-2-(N-[5-[4-(ジフルオロ メトキシ)ベンゾイル]-4-メ チル-チアゾール-2-イル]-3, 4-ジフルオロアニリノ)プロ パンアミドおよび (S)-2-(N- [5-[4-(ジフルオロメトキシ) ベンゾイル]-4-メチル-チア ゾール-2-イル]-3, 4-ジフル オロアニリノ)プロパンアミ ド		

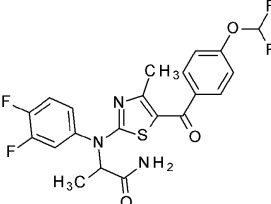
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
55. 1	 2-(N-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-4-メチルチアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 55	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm =1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 2. 27 (s, 3H), 5. 08-5. 10 (m, 1H), 7. 20-7. 24 (m, 3H), 7. 35 (t, J=7. 2Hz, 1H), 7. 52-7. 54 (m, 1H), 7. 60-7. 66 (m, 4H), 7. 81-7. 83 (m, 1H) LC-MS (方法 1) Rt=1. 23min MS (ESIpos) : m/z=468. 5 [M+H] ⁺ 収率 35%
キラル HPLC 実施例 55. 1 rac-2-(N-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-4-メチルチアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(59mg, 0. 13mmol, 実施例55) のキラルカラムでの HPLC分離が、21mg (収率35%) の2-(N-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-4-メチルチアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-2;カラム:Chiralpak AS 5μ, 250x20;溶離液A:ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:2-プロパノール;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:20mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=5. 43min 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:Chiralpak AS 3μ, 100x4. 6;溶離液 A:ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:2-プロパノール;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			

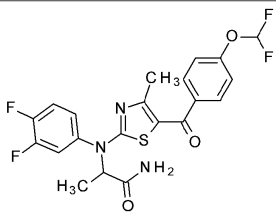
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
55.2	 2-(N-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-4-メチルチアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 55	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm =1.19 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 5.08-5.10 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.35 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 4H), 7.81-7.83 (m, 1H) LC-MS (方法 1) Rt=1.23min MS (ESIpos): m/z=468.5 [M+H] ⁺ 収率 17%
キラル HPLC 実施例 55.2 rac-2-(N-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-4-メチルチアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド (59mg, 0.13mmol, 実施例55) のキラルカラムでの HPLC分離が、10mg (収率17%) の2-(N-[5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-4-メチルチアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC-2; カラム: Chiralpak AS 5μ, 250x20; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 20mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=9.88min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: Chiralpak AS 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

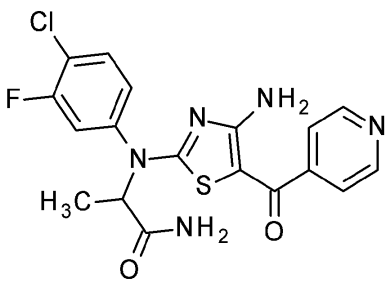
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
56	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 57; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 03 (q, J=7. 35Hz, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 43 (brd, J=4. 31Hz, 2H), 7. 49-7. 53 (m, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 71-7. 78 (m, 2H), 8. 13-8. 48 (m, 2H), 8. 63 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0. 96min; MS (ESIpos) : m/z=420. 3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 33%
56. 1 および 56. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

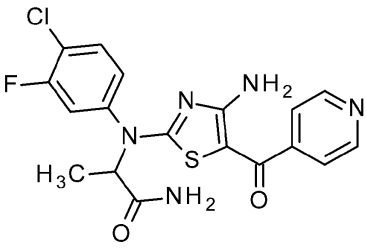
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
56. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー1)	実施例 56	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 19 (d, J=7. 60Hz, 3H), 4. 98-5. 08 (m, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 41-7. 45 (m, 2H), 7. 48-7. 53 (m, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 72-7. 77 (m, 2H), 8. 07-8. 45 (m, 2H), 8. 62-8. 65 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0. 94min; MS (ESIpos) : m/z=420. 2 [M+H] ⁺ 収率 19%
キラル HPLC 実施例 56. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(133mg, 0. 32mmol; 実施例56)のキラルカラムでのHPLC分離が、26mg(収率20%)の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SC 10μ, 250x50; 溶離液A: メチル tert-ブチルエーテル; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 140mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=3. 10min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: メチル tert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

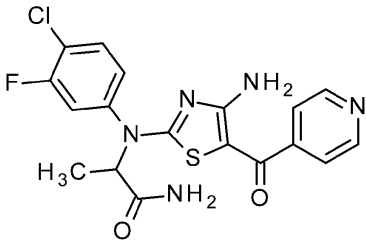
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
56. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例 56	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 19 (d, J=7. 60Hz, 3H), 5. 03 (q, J=7. 35Hz, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 40-7. 46 (m, 2H), 7. 49-7. 53 (m, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 72-7. 79 (m, 2H), 8. 12-8. 47 (m, 2H), 8. 61-8. 66 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=0. 94min; MS (ESIpos) : m/z=420. 2 [M+H] ⁺ 収率 20%
キラル HPLC 実施例 56. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(133mg, 0. 32mmol; 実施例56)のキラルカラムでのHPLC分離が、27mg (収率20%)の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SC 10μ, 250x50; 溶離液A: メチル tert-ブチルエーテル; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 140mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: Rt=3. 34min 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4. 6; 溶離液A: メチル tert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

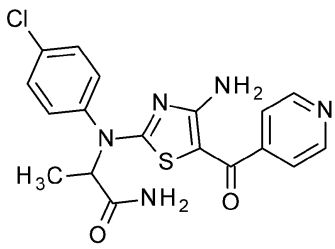
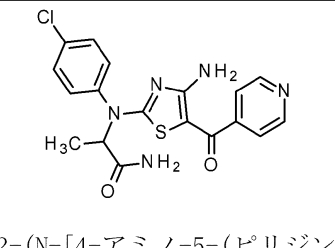
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
57	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 58; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (q, J=7.27Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.41 (d, J=6.08Hz, 2H), 7.59 (d, J=10.90Hz, 5H), 8.08-8.48 (m, 2H), 8.62 (d, J=6.08Hz, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0.91min; MS (ESIpos) : m/z=402.2 [M+H] ⁺ 収率 50%
57.1 および 57.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド		
57.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー-1)	実施例 57	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm =1.17 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (m, 5H), 8.28 (m, 2H), 8.62 (m, 2H) LC-MS (方法 1) Rt=0.85min MS (ESIpos) : m/z=402.4 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ = -67° c=DMSO 中 8.2mg/mL 収率 38%

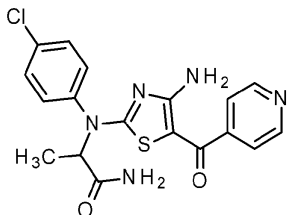
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 57. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロアニリノ)プロパンアミド(590mg, 1.47mmol, 実施例57)のキラルカラムでのHPLC分離が、234 mg(収率38%)の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IG 5μ 250x30mm;溶離液A:CO₂;溶離液B:エタノール+0.2体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:30%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=4.76min 機器:Agilent:1260, Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IG 5μ 100x4.6mm;溶離液 A:CO₂;溶離液 B:エタノール+0.2 体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:30%B;流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:254nm			
57. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 57	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm =1.17 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (m, 5H), 8.28 (m, 2H), 8.62 (m, 2H) LC-MS(方法1)Rt=0.85min MS(ESIpos):m/z=402.4[M+H]⁺ $[\alpha]_D^{20}=76^\circ$ c=DMSO 中 9.6mg/mL 収率 36%

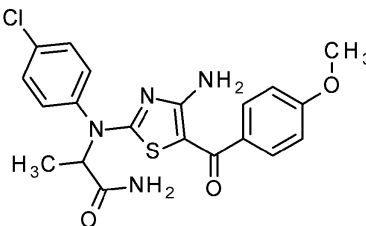
10

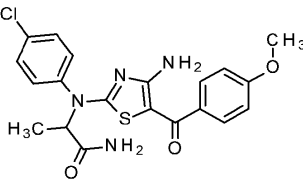
20

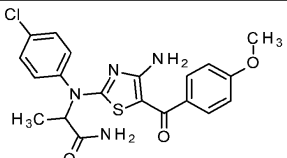
30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 57.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロアニリノ)プロパンアミド (590mg, 1.47mmol, 実施例57) のキラルカラムでのHPLC分離が、225 mg (収率36%) の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IG 5μ 250x30mm;溶離液A:CO₂;溶離液B:エタノール+0.2体積%水性アンモニア (32%);アイソクラティック:30%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=2.59min 機器:Agilent:1260, Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IG 5μ 100x4.6mm;溶離液 A:CO₂;溶離液 B:エタノール+0.2 体積%水性アンモニア (32%);アイソクラティック:30%B;流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:254nm			
58	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロアニリノ)プロパンアミド	中間体 59; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.05 (q, J=7.18Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.55-7.64 (m, 5H), 7.82-8.39 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.13min; MS (ESIpos): m/z=431.2 [M+H]⁺ 収率 77%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
58.1 および 58.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メ トキシベンゾイル)チアゾー ル-2-イル]-4-クロロ-アニリ ノ)プロパンアミドおよび(S) -2-(N-[4-アミノ-5-(4-メト キシベンゾイル)チアゾール- 2-イル]-4-クロロ-アニリノ) プロパンアミド		
58.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキ シベンゾイル)チアゾール-2- イル]-4-クロロ-アニリノ)プ ロパンアミド(エナンチオマ ー1)	実施例 58	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm =1.16(d, J=7.35Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.06(m, 1H), 6.93(m, 2 H), 7.25(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.60(m, 5H), 8.04(m, 2H) LC-MS(方法1)Rt=1.14min MS(ESIpos):m/z=431.4[M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =-80° c=DMSO中11.1mg /mL 収率 36%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 58.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド(2.83g, 6.57mmol, 実施例58)のキラルカラムでのHPLC分離が、1.03g(収率36%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:Labomatic HD3000, Knauer Pump100, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD2600; カラム:Cellulose SB 5 μ 250x50mmNr.034; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積-%ジエチルアミン(99%); 溶離液 B:エタノール+0.1 体積-%ジエチルアミン(99%); アイソクラティック:60%A+40%B; 流量 100.0mL/min, UV@254nm			
<u>分析キラル HPLC:Rt=4.15min</u> 機器:Agilent HPLC 1260; カラム:Cellulose SB 3 μ 100x4,6mm; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積-%ジエチルアミン(99%); 溶離液 B:エタノール+0.1 体積-%ジエチルアミン(99%); アイソクラティック:60%A+40%B; 流量 1.0mL/min; 温度:25° C; DAD254nm			
58.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 58	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm =1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.06 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.60 (m, 5H), 8.04 (m, 2H) LC-MS (方法 1) Rt=1.14min MS (ESIpos): m/z=431.4 [M+H] ⁺ $[\alpha]_D^{20}=79^\circ$ c=DMSO 中 11.1mg/mL 収率 41%

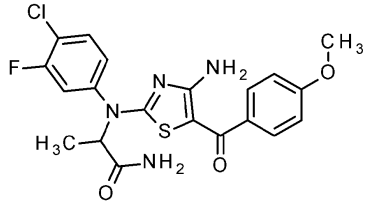
10

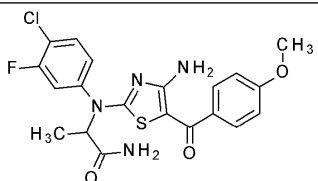
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 58.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド(2.83g, 6.57mmol, 実施例58)のキラルカラムでのHPLC分離が、1.18g (収率41%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Labomatic HD3000, Knauer Pump100, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600; カラム:Cellulose SB 5μ 250x50mmNr. 034; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積-%ジエチルアミン(99%); 溶離液 B:エタノール+0.1 体積-%ジエチルアミン(99%); アイソクラティック:60%A+40%B; 流量 100.0mL/min, UV@254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=3.40min 機器:Agilent HPLC 1260;カラム:Cellulose SB 3μ 100x4,6mm; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積-%ジエチルアミン(99%); 溶離液 B:エタノール+0.1 体積-%ジエチルアミン(99%); アイソクラティック:60%A+40%B; 流量 1.0mL/min; 温度:25° C; DAD254nm			
59	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 60; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1.20 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.03 (q, J=7.35Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.88-8.31 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.17min; MS (ESIpos): m/z=449.3 [M+H]⁺ 収率 83%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
59.1 および 59.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メ トキシベンゾイル)チアゾー ル-2-イル]-4-クロロ-3-フル オロ-アニリノ)プロパンアミ ドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ -5-(4-メトキシベンゾイル) チアゾール-2-イル]-4-クロ ロ-3-フルオロ-アニリノ)プ ロパンアミド		
59.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキ シベンゾイル)チアゾール-2- イル]-4-クロロ-3-フルオロ- アニリノ)プロパンアミド(エ ナンチオマー1)	実施例 59	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm =1.20(d, J=7.35Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.03(q, J=7.35Hz, 1 H), 6.94(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.52(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.10(m, 2H) LC-MS(方法1)Rt=1.16min MS(ESIpos):m/z=449.4[M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =-82° c=DMSO中8.2mg/ mL 収率 29%

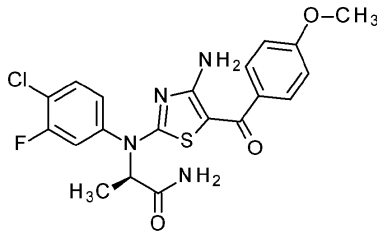
10

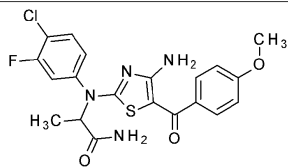
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 59. 1			
rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(442mg, 0. 98mmol, 実施例59)のキラルカラムでのHPLC分離が、132mg(収率29%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。			
分取キラルHPLC			
機器:PrepCon Labomatic HPLC-4;カラム:YMC Amylose SA 5μ, 250x30;			
溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:50mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
分析キラル HPLC:Rt=1. 49min			
機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4. 6;			
溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
59. 1		実施例 59. 1 は、X-線結晶構造解析の手段により、(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドであると決定された。	

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
59. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 59	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm =1. 20 (d, J=7. 35Hz, 3H), 3. 76 (s, 3H), 5. 03 (q, J=7. 35Hz, 1 H), 6. 94 (m, 2H), 7. 30 (s, 1H), 7. 52 (m, 3H), 7. 63 (s, 1H), 7. 75 (m, 2H), 8. 10 (m, 2H) LC-MS (方法 1) Rt=1. 16min MS (ESIpos): m/z=449. 4 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =87° c=DMSO 中 7. 6mg/mL 収率 15%
キラル HPLC 実施例 59. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロアニリノ)プロパンアミド(442mg, 0. 98mmol, 実施例59)のキラルカラムでのHPLC分離が、68mg(収率15%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC-4; カラム: YMC Amylose SA 5μ, 250x30; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 70%A+30%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: Rt=2. 03min 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Amylose SA 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: メチル tert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 70%A+30%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

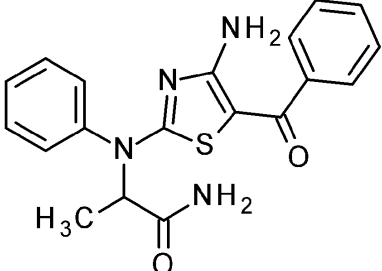
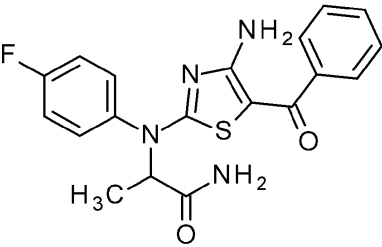
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
60	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル) アニリノ)プロパンアミド	中間体 83; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (600MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.16 (d, J=7.25Hz, 3H), 5.0 9 (q, J=7.25Hz, 1H), 7.24 (s, 1 H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.42-7. 50 (m, 5H), 7.54-7.57 (m, 3H), 7.74-8.52 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.02min; MS (ESIpos) : m/z=367.1 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラ フィー (方法 Z, 0-3%) 収率 46%
61	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 4-フルオロ-アニリノ)プロパ ンアミド	中間体 84; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.0 0-5.10 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7. 32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.35-7.4 2 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7.63 (dd, J=9.00, 5. 20Hz, 2H), 7.80-8.46 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.07min; MS (ESIpos) : m/z=385.3 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラ フィー (方法 Z, 0-3%) 87%収率

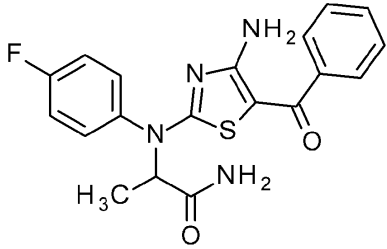
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
61.1 および 61.2	(R)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 4-フルオロ-アニリノ)プロパ ンアミドおよび (S)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 4-フルオロ-アニリノ)プロパ ンアミド		
61.1	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイ ル-チアゾール-2-イル)-4-フ ルオロ-アニリノ)プロパンア ミド(エナンチオマー1)	実施例 61	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.15 (d, J=7.60Hz, 3H), 5.0 2-5.09 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7. 32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.36-7.4 2 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.74, 5. 20Hz, 2H), 7.80-8.50 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.07min; MS (ESIpos) : m/z=385.5 [M+H] ⁺ 収率 24%

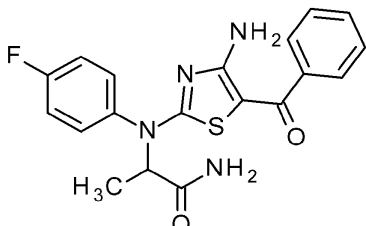
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 61.1 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(414mg, 1.08mmol; 実施例61)のキラルカラムでのHPLC分離が、139mg(収率33%)の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: Sepiatec: Prep SFC100; カラム: Chiralpak IA 5μ 250x30mm; 溶離液A: CO₂; 溶離液B: 2-プロパノール+0.4体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 25%B; 流量: 100mL/min; 温度: 40° C; BPR: 150bar; UV: 280nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2.10min</u> 機器: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; カラム Chiralpak IA 5μ 100x4.6mm; 溶離液A: CO₂; 溶離液B: 2-プロパノール+0.4%ジエチルアミン(99%); アイソクラティック: 25%B; 流量: 4mL/min; 温度: 37.5° C; BPR: 100bar; UV: 280nm			
61.2	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 61	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1.15 (d, J=7.60Hz, 3H), 5.02-5.09 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.74, 5.20Hz, 2H), 7.80-8.50 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.07min; MS (ESIpos): m/z=385.5 [M+H]⁺ 収率 26%

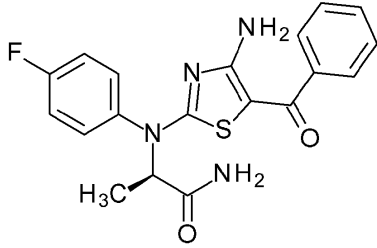
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 61.2 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(414mg, 1.08mmol;実施例61)のキラルカラムでのHPLC分離が、103mg(収率24%)の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IA 5μ 250x30mm;溶離液A:CO₂;溶離液B:2-プロパノール+0.4体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:25%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:280nm <u>分析キラル HPLC:Rt=3.08min</u> 機器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IA 5μ 100x4.6mm;溶離液A:CO₂;溶離液 B:2-プロパノール+0.4%ジエチルアミン(99%);アイソクラティック:25%B;流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:280nm			
61.2		実施例 61.2 は、X-線結晶構造解析の手段により、(R)-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドであることが決定された。	

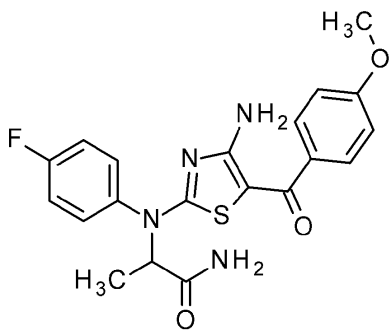
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
62	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 85; rac-2-ブ ロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.06 (q, J=6.76Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.79-8.38 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.06min; MS (ESIpos) : m/z=415.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 49%
62.1 および 62.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
62.1	2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 62	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.06 (q, J=6.76Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.79-8.38 (m, 2H). $[\alpha]_D^{20} = -142.9^\circ$ (c=1.00, クロロホルム) 45%収率
キラル HPLC 実施例 62.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(350mg, 0.80mmol; 実施例62)のキラルカラムでのHPLC分離が、135mg(収率45%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド、エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IA 5μ 250x30mm;溶離液A:CO₂;溶離液B:2-プロパノール+0.4体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:30%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=1.72min 機器:Agilent:1260, Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IA 5μ 100x4.6mm;溶離液A:CO₂;溶離液B:2-プロパノール+0.4体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:30%B;流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:254nm			

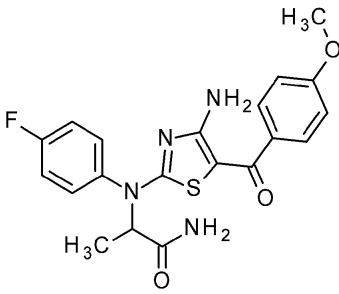
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
62. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー-2)	実施例 62	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1. 16 (d, J=7. 60Hz, 3H) , 3. 7 5 (s, 3H) , 5. 06 (q, J=6. 76Hz, 1 H) , 6. 93 (d, J=8. 87Hz, 2H) , 7. 2 2-7. 27 (m, 1H) , 7. 34 (t, J=8. 87 Hz, 2H) , 7. 48 (d, J=8. 87Hz, 2 H) , 7. 57 (s, 1H) , 7. 64 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H) , 7. 79-8. 38 (m, 2H) . [α] _D ²⁰ =+114. 5° (c=1. 00, クロロホルム) 収率 49%
キラル HPLC 実施例 62. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(350mg, 0. 80mmol; 実施例62) のキラルカラムでのHPLC分離が、15mg (収率49%) の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー-2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IA 5μ 250x30mm;溶離液A:CO₂;溶離液 B:2-プロパノール+0. 4体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:30%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=2. 61min 機器:Agilent:1260, Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IA 5μ 100x4. 6mm;溶離液 A: CO₂;溶離液 B:2-プロパノール+0. 4 体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:30%B;流量:4mL/min;温度:37. 5° C;BPR:100bar;UV:254nm			

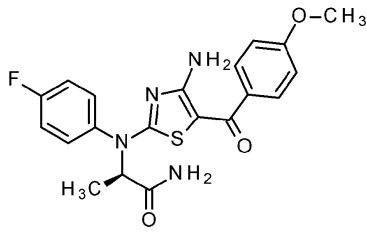
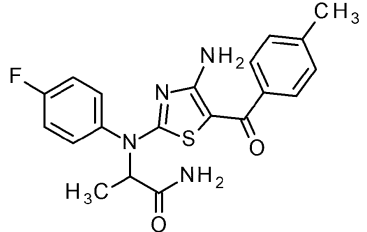
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
62.2		実施例 62.2 は、X-線結晶構造解析の手段により、(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミドであると決定された。	
63	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 86; rac-2-ブ ロ モ プロ パン ア ミ ド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.05 (q, J=6.67Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.11Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.11Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.62, 5.07Hz, 2H), 8.10 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.15min; MS (ESIpos) : m/z=399.3 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 18%
63.1 および 63.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド		

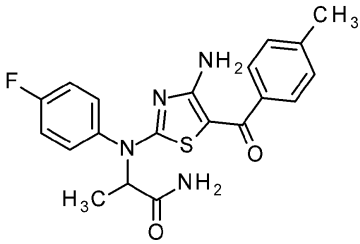
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
63. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 63	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1. 16 (d, J=7. 60Hz, 3H), 2. 29 (s, 3H), 5. 05 (q, J=6. 67Hz, 1H), 7. 18 (d, J=8. 11Hz, 2H), 7. 24 (s, 1H), 7. 32 (t, J=8. 87Hz, 2H), 7. 38 (d, J=8. 11Hz, 2H), 7. 57 (s, 1H), 7. 63 (dd, J=8. 62, 5. 07Hz, 2H), 8. 10 (brs, 2H). $[\alpha]_D^{20} = -159.9^\circ$ (c=1. 00, クロロホルム) 収率 13%
キラル HPLC 実施例 63. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(1. 5g, 3. 58mmol; 実施例63)のキラルカラムでのHPLC分離が、660mg(収率45%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 10μ, 250x50; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール+0. 1体積%ジエチルアミン; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 140mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2. 46min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

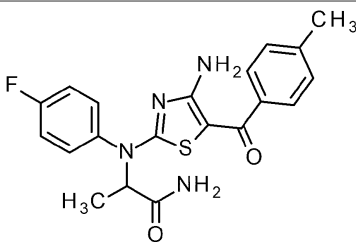
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
63. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチル ベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロ パンアミド(エナンチオマー -2)	実施例 63	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1. 16 (d, J=7. 60Hz, 3H), 2. 2 9 (s, 3H), 5. 05 (q, J=6. 67Hz, 1 H), 7. 18 (d, J=8. 11Hz, 2H), 7. 2 4 (s, 1H), 7. 32 (t, J=8. 87Hz, 2 H), 7. 38 (d, J=8. 11Hz, 2H), 7. 5 7 (s, 1H), 7. 63 (dd, J=8. 62, 5. 0 7Hz, 2H), 8. 10 (brs, 2H). [α] _D ²⁰ =+147. 0° (c=1. 00, ク ロロホルム) 収率 13%
キラル HPLC 実施例 63. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(1. 5g, 3. 58mmol;実施例63)のキラルカラムでのHPLC分離が、680mg (収率44%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー-2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 10μ, 250x50;溶離液A:ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:2-プロパノール+0. 1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:140mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=3. 69min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6;溶離液 A:ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:2-プロパノール;アイソクラティック:60%A+40% B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			

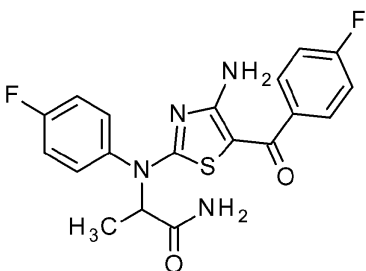
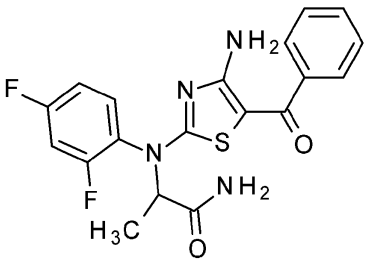
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
64	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 87; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (brq, J=6.84Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.55 (dd, J=8.74, 5.45Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 7.86-8.56 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.09min; MS (ESIpos) : m/z=403.3 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 7%
65	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 88; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, クロロホルム-d) : δ ppm=1.27 (d, J=7.10Hz, 3H), 5.23 (q, J=7.18Hz, 1H), 5.39-5.48 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.58-7.64 (m, 2H) (NH ₂ missing). LC-MS (方法 2) Rt=1.08min; MS (ESIpos) : m/z=403.3 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 29%

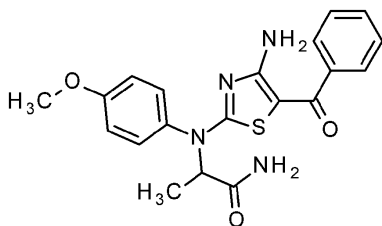
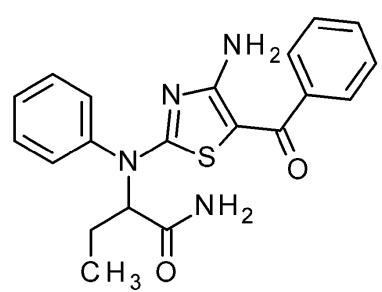
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
66	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 89; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.15 (d, J=6.84Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.06 (q, J=6.59Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.12Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.65-8.49 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.03min; MS (ESIpos): m/z=397.4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 19%
67	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-1,3-チアゾール-2-イル)(フェニル)アミノ]ブタンアミド	中間体 83; rac-2-プロ モブタンア ミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=0.84 (t, J=7.35Hz, 3H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 1H), 4.87-4.95 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.34-7.51 (m, 8H), 7.54-7.58 (m, 3H), 7.78-8.48 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.09min; MS (ESIpos): m/z=381.3 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 43%

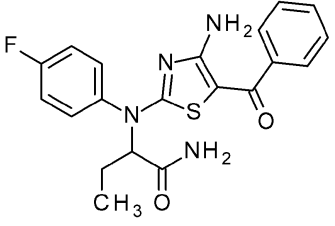
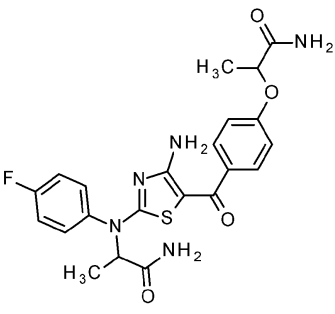
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
68	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-1,3-チアゾール-2-イル)(4-フルオロフェニル)アミノ]ブタンアミド	中間体 84; rac-2-プロ モブタンア ミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=0.84 (t, J=7.35Hz, 3H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 4.85-4.92 (m, 1H), 7.32 (s, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (dd, J=9.12, 5.07Hz, 2H), 7.83-8.36 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.12min; MS (ESIpos): m/z=399.3 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 29%
69	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (立体異性体の混合物)	中間体 90; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.59Hz, 3H), 4.64 (q, J=6.59Hz, 1H), 5.05 (q, J=6.76Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.25 (brs, 2H), 7.33 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, J=9.00, 5.20Hz, 2H), 7.78-8.35 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=0.87min; MS (ESIpos): m/z=472.2 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-8%) 収率 28%

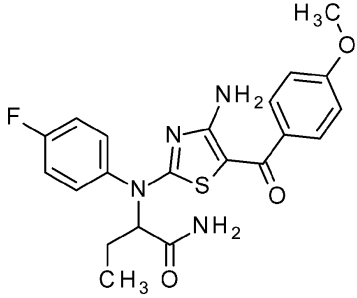
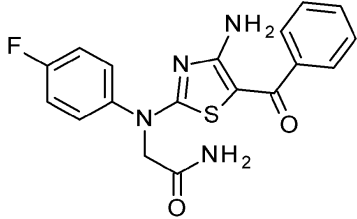
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
70	 rac-2-[[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)-1,3-チアゾール-2-イル](4-フルオロフェニル)アミノ}ブタンアミド	中間体 85; rac-2-ブ ロ モ ブ タ ン ア ミ ド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=0.84 (t, J=7.22Hz, 3H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.85-4.93 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.33 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.49 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (dd, J=9.00, 4.94Hz, 2H), 8.11 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.12min; MS (ESIpos): m/z=429.3 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 28%
71	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-アニリノ)アセトアミド	中間体 84; 2-ブ ロ モ ア セ ト ア ミ ド	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=4.44 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.67Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.83, 5.04Hz, 2H), 7.94-8.44 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.00min; MS (ESIpos): m/z=371.4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 8%

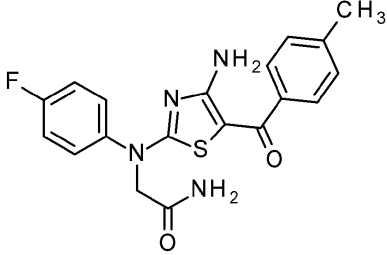
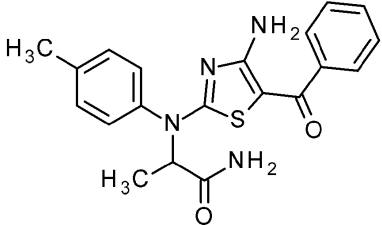
10

20

30

40

50

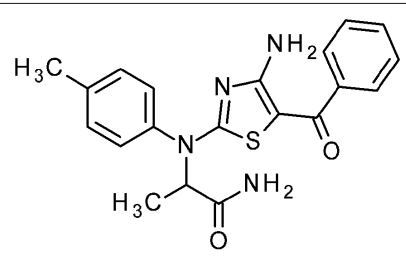
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
72	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メチルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)アセトアミド	中間体 86; 2-ブロモアセトアミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=2.30 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.11Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (dd, J=9.13, 5.07Hz, 2H), 7.79-8.41 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.07min; MS (ESIpos) : m/z=385.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 6%
73	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-アニリノ)プロパンアミド	中間体 91; rac-2-ブロモプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 5.07 (q, J=7.01Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.11Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.10 (brs, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.10min; MS (ESIpos) : m/z=381.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 35%

10

20

30

40

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
73.1 および 73.2	(R)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 4-メチル-アニリノ)プロパン アミドおよび (S)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 4-メチル-アニリノ)プロパン アミド		
73.1	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイ ル-チアゾール-2-イル)-4-メ チル-アニリノ)プロパンアミ ド(エナンチオマー1)	実施例 73	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.3 3 (s, 3H), 5.07 (q, J=7.01Hz, 1 H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.1 1Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7. 44-7.48 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.10 (brs, 2H). [α] _D ²⁰ =-173.6° (c=1.00, ク ロロホルム) 収率 35%

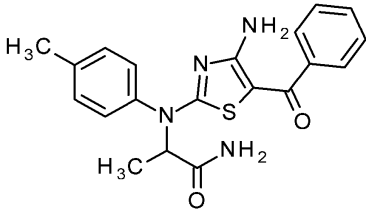
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 73. 1 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-アニリノ)プロパン アミド(440mg, 1.10mmol;実施例73)のキラルカラムでのHPLC分離が、160mg(収率36%)の 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-アニリノ)プロパンアミ ド, エナンチオマー1を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IA 5 μ 250x30mm;溶離液A:CO ₂ ;溶離液 B:2-プロパノール+0.4体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:25%B;流量:100mL/mi n;温度:40° C;BPR:150bar;UV:280nm			
<u>分析キラル HPLC</u> :Rt=2.88min 機器:Agilent:1260, Aurora SFC-module;カラム:Chiralpak IA 5 μ 100x4.6mm;溶離液 A:CO ₂ ;溶離液 B:2-プロパノール+0.4 体積%ジエチルアミン, アイソクラティック:25%B; 流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:280nm			
73. 2	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイ ル-チアゾール-2-イル)-4-メ チル-アニリノ)プロパンアミ ド(エナンチオマー2)	実施例 73	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ p pm=1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.3 3 (s, 3H), 5.07 (q, J=7.01Hz, 1 H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.1 1Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7. 44-7.48 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.10 (brs, 2H). $[\alpha]_D^{20}=+161.4^\circ$ (c=1.00, ク ロロホルム) 収率 8%

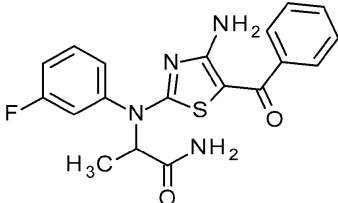
10

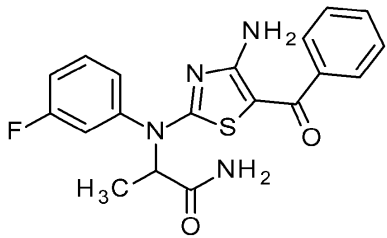
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 73.2 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-アニリノ)プロパン アミド(440mg, 1.10mmol;実施例73)のキラルカラムでのHPLC分離が、100mg(収率23%)の 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-アニリノ)プロパンアミ ド, エナンチオマー2を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IA 5 μ 250x30mm;溶離液A:CO ₂ ;溶離液 B:2-プロパノール+0.4体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:25%B;流量:100mL/mi n;温度:40° C;BPR:150bar;UV:280nm			
<u>分析キラル HPLC:Rt=4.57min</u> 機器:Agilent:1260, Aurora SFC-module;カラム:Chiralpak IA 5 μ 100x4.6mm;溶離液 A:CO ₂ ;溶離液 B:2-プロパノール+0.4 体積%ジエチルアミン, アイソクラティック:25%B; 流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:280nm			
74	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 3-フルオロ-アニリノ)プロパ ンアミド	中間体 92; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ p pm=1.18(d, J=7.35Hz, 3H), 5.0 5(q, J=7.18Hz, 1H), 7.28(s, 1 H), 7.32(td, J=8.30, 2.15Hz, 1 H), 7.37-7.46(m, 4H), 7.47-7. 56(m, 4H), 7.60(s, 1H), 7.85- 8.35(m, 2H). LC-MS(方法 2)Rt=1.06min;MS (ESIpos):m/z=385.5[M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラ フィー(方法 Z, 0-3%) 収率 15%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
74.1 および 74.2	(R)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 3-フルオロ-アニリノ)プロパ ンアミドおよび (S)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 3-フルオロ-アニリノ)プロパ ンアミド		
74.1	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイ ル-チアゾール-2-イル)-3-フ ルオロ-アニリノ)プロパンア ミド(エナンチオマー1)	実施例 74	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.18 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.0 5 (q, J=7.18Hz, 1H), 7.28 (s, 1 H), 7.32 (td, J=8.30, 2.15Hz, 1 H), 7.37-7.46 (m, 4H), 7.47-7. 56 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.85- 8.35 (m, 2H). [α] _D ²⁰ =-143.6° (c=1.00, ク ロロホルム) 収率 4%

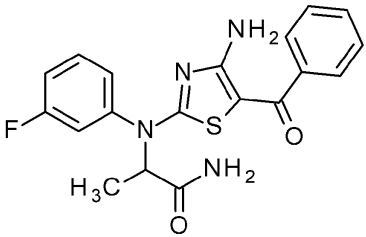
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 74.1 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(260mg, 0.64mmol;実施例74)のキラルカラムでのHPLC分離が、65mg(収率25%)の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SC 10μ, 250x50;溶離液A:ヘキサン;溶離液B:2-プロパノール;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:150mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC:Rt=5.46min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6;溶離液 A:ヘキサン;溶離液 B:2-プロパノール;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
74.2	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 74	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1.18 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.05 (q, J=7.18Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32 (td, J=8.30, 2.15Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 4H), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.85-8.35 (m, 2H). $[\alpha]_D^{20}=+151.0^\circ$ (c=1.00, クロロホルム) 収率 4%

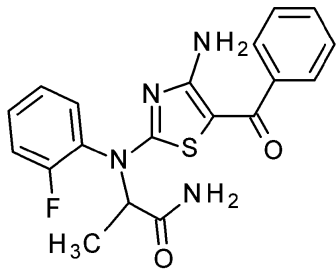
10

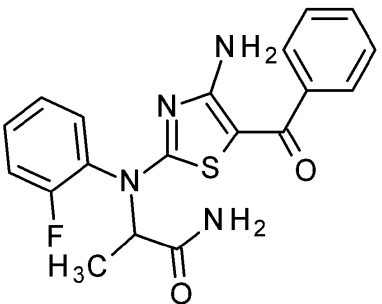
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 74.2 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-フルオロ-アニリノ)プロパン アミド(260mg, 0.64mmol;実施例74)のキラルカラムでのHPLC分離が、65mg(収率25%) の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-フルオロ-アニリノ)プロパン アミド, エナンチオマー2を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SC 10μ, 250x50;溶離液A:ヘキサ ン;溶離液B:2-プロパノール;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:150mL/min;温度:2 5° C;UV:254nm			
<u>分析キラル HPLC:Rt=6.76min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6;溶離液 A:ヘキサ ン;溶離液 B:2-プロパノール;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:1.4mL/min;温度:2 5° C;UV:254nm			
75	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 2-フルオロ-アニリノ)プロパ ンアミド	中間体 93; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ p pm=1.22(d, J=7.31Hz, 3H), 5.0 4(q, J=7.10Hz, 1H), 6.87-7.30 (m, 2H), 7.32(td, J=7.63, 1.27 Hz, 1H), 7.34-7.43(m, 4H), 7.4 9-7.55(m, 3H), 7.77(td, J=7.9 5, 1.59Hz, 1H), 7.92(brs, 2H). LC-MS(方法 2)Rt=1.04min;MS (ESIpos):m/z=385.4[M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラ フィー(方法 Z, 0-3%) 収率 52%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
75.1 および 75.2	(R)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 2-フルオロ-アニリノ)プロパ ンアミドおよび (S)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 2-フルオロ-アニリノ)プロパ ンアミド		
75.1	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイ ル-チアゾール-2-イル)-2-フ ルオロ-アニリノ)プロパンア ミド(エナンチオマー1)	実施例 75	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.22 (d, J=7.31Hz, 3H), 5.0 4 (q, J=7.10Hz, 1H), 6.87-7.30 (m, 2H), 7.32 (td, J=7.63, 1.27 Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.4 9-7.55 (m, 3H), 7.77 (td, J=7.9 5, 1.59Hz, 1H), 7.92 (brs, 2H). [α] _D ²⁰ =-116.9° (c=1.00, ク ロロホルム) 収率 13%

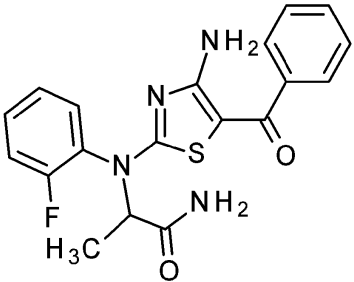
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 75.1 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (560mg, 1.38mmol; 実施例75) のキラルカラムでのHPLC分離が、135mg (収率24%) の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 70%A+30%B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=3.50min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 70%A+30%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
75.2	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例 75	$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ ppm=1.22 (d, J=7.31Hz, 3H), 5.04 (q, J=7.10Hz, 1H), 6.87-7.30 (m, 2H), 7.32 (td, J=7.63, 1.27 Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.77 (td, J=7.95, 1.59Hz, 1H), 7.92 (brs, 2H). $[\alpha]_D^{20}$=+109.3° (c=1.00, クロロホルム) 収率 15%

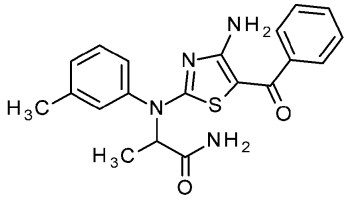
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 75. 2 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-アニリノ)プロパン アミド (560mg, 1.38mmol; 実施例75) のキラルカラムでのHPLC分離が、165mg (収率31%) の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-アニリノ)プロパン アミド, エナンチオマー2を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 5 μ , 250x30; 溶離液A: ヘキサ ン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 70%A+30% B; 流量: 50mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
<u>分析キラル HPLC: Rt=4.39min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3 μ , 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサ ン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 70%A+30% B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
76	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ズイル-チアゾール-2-イル)- 3-メチル-アニリノ)プロパン アミド	中間体 72; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 5.05 (q, J=7.18Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 6H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.70-8.47 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.10min; MS (ESIpos): m/z=381.5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラ フィー (方法 Z, 0-3%) 収率 71%

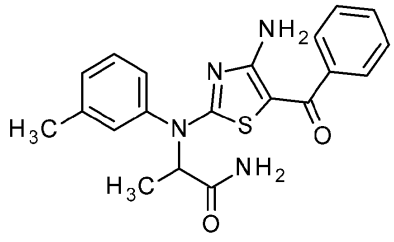
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
76.1 および 76.2	(R)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 3-メチル-アニリノ)プロパン アミドおよび (S)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 3-メチル-アニリノ)プロパン アミド		
76.1	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイ ル-チアゾール-2-イル)-3-メ チル-アニリノ)プロパンアミ ド(エナンチオマー1)	実施例 76	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.3 1 (s, 3H), 5.05 (q, J=7.18Hz, 1 H), 7.22 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 6H), 7.45- 7.50 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.70 -8.47 (m, 2H). [α] _D ²⁰ =+177.3° (c=1.00, ク ロロホルム) 収率 31%

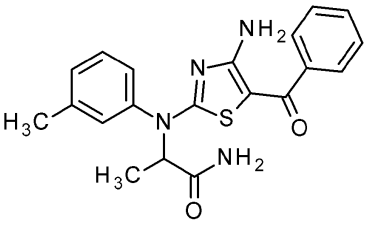
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 76.1 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-メチル-アニリノ)プロパンアミド(1170mg, 3.00mmol;実施例76)のキラルカラムでのHPLC分離が、525mg(収率44%)の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-メチル-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SC 10μ, 250x50;溶離液A:メチル tert-ブチルエーテル;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:150mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=6.56min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6;溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
76.2	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-メチル-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 76	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 5.05 (q, J=7.18Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 6H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.70-8.47 (m, 2H). $[\alpha]_D^{20}=+177.3^\circ$ (c=1.00, クロロホルム) 収率 34%

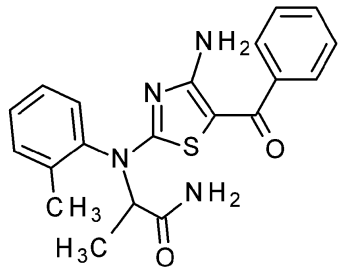
10

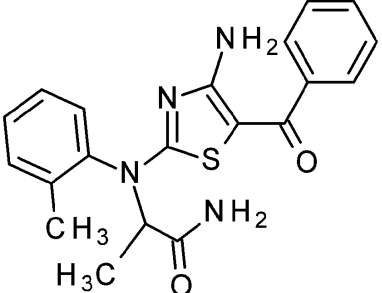
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 76.2 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-メチル-アニリノ)プロパンアミド(1170mg, 3.00mmol;実施例76)のキラルカラムでのHPLC分離が、525mg(収率45%)の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-メチル-アニリノ)プロパンアミド, エナントオマー2を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SC 10 μ , 250x50;溶離液A:メチル tert-ブチルエーテル;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:150mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
<u>分析キラル HPLC:Rt=8.91min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SC 3 μ , 100x4.6;溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
77	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-メチル-アニリノ)プロパンアミド	中間体 73; rac-2-プロモプロパンアミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=0.97-1.08 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.97-5.12 (m, 1H), 7.24 (brs, 1H), 7.33-7.40 (m, 6H), 7.46 (brd, J=5.32Hz, 2H), 7.57 (brs, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.85-8.48 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.08min; MS (ESIpos): m/z=381.4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 56%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
77.1 および 77.2	(R)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 2-メチル-アニリノ)プロパン アミドおよび (S)-2-(N-(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2-イル)- 2-メチル-アニリノ)プロパン アミド		
77.1	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイ ル-チアゾール-2-イル)-2-メ チル-アニリノ)プロパンアミ ド(エナンチオマー1)	実施例 77	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=0.97-1.08 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.97-5.12 (m, 1H), 7.24 (b rs, 1H), 7.33-7.40 (m, 6H), 7.4 6 (brd, J=5.32Hz, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.85 -8.48 (m, 2H). [α] _D ²⁰ =+166.1° (c=1.00, ク ロロホルム) 収率 23%

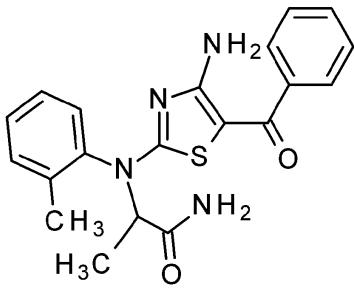
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 77.1 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-メチル-アニリノ)プロパンアミド(1010mg, 2.52mmol;実施例77)のキラルカラムでのHPLC分離が、420mg(収率42%)の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-メチル-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:Chiralpak IG 5μ, 250x30;溶離液A:ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:85%A+15%B;流量:60mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=7.09min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:Chiralpak IG 3μ, 100x4.6;溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:85%A+15%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
77.2	 2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-メチル-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 77	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm=0.97-1.08 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.97-5.12 (m, 1H), 7.24 (brs, 1H), 7.33-7.40 (m, 6H), 7.46 (brd, $J=5.32\text{Hz}$, 2H), 7.57 (brs, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.85-8.48 (m, 2H). $[\alpha]_D^{20}=-152.0^\circ$ ($c=1.00$, クロロホルム) 収率 23%

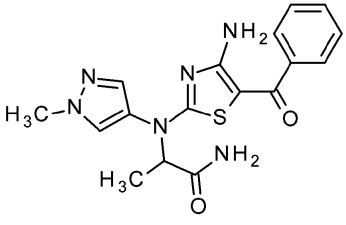
10

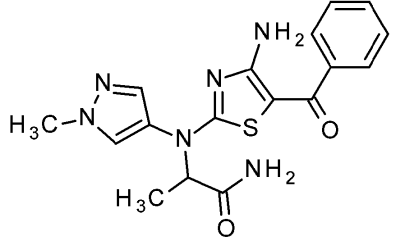
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 77.2 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-メチル-アニリノ)プロパン アミド(1010mg, 2.52mmol;実施例77)のキラルカラムでのHPLC分離が、420mg(収率42%) の2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-メチル-アニリノ)プロパンア ミド, エナンチオマー2を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:Chiralpak IG 5 μ , 250x30;溶離液A:ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティ ック:85%A+15%B;流量:60mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
<u>分析キラル HPLC:Rt=10.30min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:Chiralpak IG 3 μ , 100x4.6;溶離液 A:ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:85%A+15%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
78	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾ イル-チアゾール-2-イル)-(1 -メチルピラゾール-4-イル) アミノ]プロパンアミド	中間体 94; rac-2-プロ モプロパン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.19(d, J=7.35Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 4.99-5.18(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.37-7.44(m, 3H), 7.48(s, 1H), 7.49-7.53(m, 3H), 7.80-8.48(m, 2H), 7.90(s, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=0.80min;MS (ESIpos):m/z=371.3[M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラ フィー(方法 Z, 0-3%) 収率 17%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
78.1 および 78.2	(R)-2-[(4-アミノ-5-ベンゾ イル-チアゾール-2-イル)-(1 -メチルピラゾール-4-イル) アミノ]プロパンアミドおよ び (S)-2-[(4-アミノ-5-ベンゾ イル-チアゾール-2-イル)-(1 -メチルピラゾール-4-イル) アミノ]プロパンアミド		
78.1	 2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル- チアゾール-2-イル)-(1-メチ ルピラゾール-4-イル)アミ ノ]プロパンアミド(エナンチ オマー1)	実施例 78	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1.19 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.8 3 (s, 3H), 4.99-5.18 (m, 1H), 7. 18 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 3 H), 7.80-8.48 (m, 2H), 7.90 (s, 1H). [α] _D ²⁰ =-82.8° (c=1.00, クロ ロホルム) 収率 6%

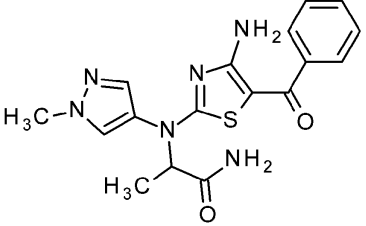
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 78.1 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(1-メチルピラゾール-4-イル)アミノ]プロパンアミド(240mg, 0.64mmol;実施例78)のキラルカラムでのHPLC分離が、89mg(収率36%)の2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(1-メチルピラゾール-4-イル)アミノ]プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IC 5 μ 250x30mm;溶離液A:CO ₂ ;溶離液B:メタノール+0.2体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:40%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm			
<u>分析キラル HPLC</u> :Rt=1.77min 機器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IC 5 μ 100x4.6mm;溶離液 A:CO ₂ ;溶離液 B:メタノール+0.2 体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:40%B;流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:254nm			
78.2	 2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(1-メチルピラゾール-4-イル)アミノ]プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 78	¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.19(d, J=7.35Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 4.99-5.18(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.37-7.44(m, 3H), 7.48(s, 1H), 7.49-7.53(m, 3H), 7.80-8.48(m, 2H), 7.90(s, 1H). $[\alpha]_D^{20}=+72.6^\circ$ (c=1.00, クロロホルム) 収率 6%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 78.2 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(1-メチルピラゾール-4-イル)アミノ]プロパンアミド(240mg, 0.64mmol; 実施例78)のキラルカラムでのHPLC分離が、80mg (収率33%)の2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(1-メチルピラゾール-4-イル)アミノ]プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IC 5μ 250x30mm;溶離液A:CO₂;溶離液B:メタノール+0.2体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:40%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm <u>分析キラル HPLC:Rt=2.66min</u> 機器:Agilent:1260, Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IC 5μ 100x4.6mm;溶離液 A:CO₂;溶離液 B:メタノール+0.2 体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:40%B;流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:254nm		

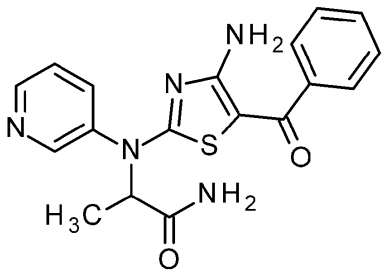
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
79	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾ イル-チアゾール-2-イル)-(3 -ピリジル)アミノ]プロパン アミド	中間体 95; rac-2-ブ ロ モ プロ パン アミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ p pm=1. 17 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 0 7 (q, J=7. 10Hz, 1H), 5. 76 (s, 1 H), 7. 30 (s, 1H), 7. 35-7. 43 (m, 3H), 7. 47-7. 51 (m, 2H), 7. 54 (d d, J=8. 11, 4. 82Hz, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 90-8. 44 (m, 2H), 8. 0 4-8. 08 (m, 1H), 8. 63 (dd, J=4. 5 6, 1. 52Hz, 1H), 8. 74 (d, J=2. 03 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=0. 84min; MS (ESIpos) : m/z=368. 5 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグラ フィー (方法 Z, 0-3%) 収率 10%
79. 1 および 79. 2	(R)-2-[(4-アミノ-5-ベンゾ イル-チアゾール-2-イル)-(3 -ピリジル)アミノ]プロパン アミドおよび (S)-2-[(4-アミノ-5-ベンゾ イル-チアゾール-2-イル)-(3 -ピリジル)アミノ]プロパン アミド		

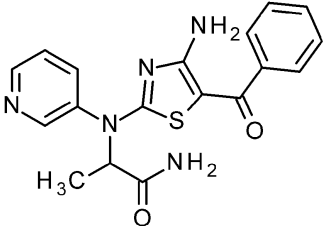
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
79.1	 2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル- チアゾール-2-イル)-(3-ピリ ジル)アミノ]プロパンアミド (エナンチオマー1)	実施例 79	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm=1.17 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.07 (q, J=7.10Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.11, 4.82Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.90-8.44 (m, 2H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.63 (dd, J=4.56, 1.52Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.03 Hz, 1H). $[\alpha]_D^{20} = -119.3^\circ$ (c=1.00, クロロホルム) 収率 3%
キラル HPLC 実施例 79.1 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(3-ピリジル)アミノ]プロパンアミド (200mg, 0.52mmol; 実施例79) のキラルカラムでのHPLC分離が、50mg (収率25%) の2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(3-ピリジル)アミノ]プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB 10μ, 250x50; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 150mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2.15min</u> 機器: Waters Alliance 2695; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 1.4ml/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

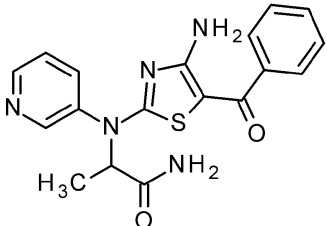
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
79.2	 2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(3-ピリジル)アミノ]プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例 79	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ ppm=1.17 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.07 (q, J=7.10Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.11, 4.82Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.90-8.44 (m, 2H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.63 (dd, J=4.56, 1.52Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.03 Hz, 1H). [α] _D ²⁰ =+138.1° (c=1.00, クロロホルム) 収率 3%
キラル HPLC 実施例 79.2 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(3-ピリジル)アミノ]プロパンアミド(200mg, 0.52mmol;実施例79)のキラルカラムでのHPLC分離が、50mg(収率25%)の2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(3-ピリジル)アミノ]プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 10μ, 250x50;溶離液A:ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:150mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=2.15min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6;溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:1.4ml/min;温度:25° C;UV:254nm			

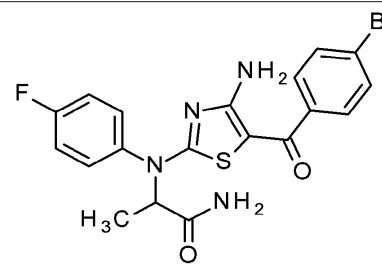
10

20

30

40

50

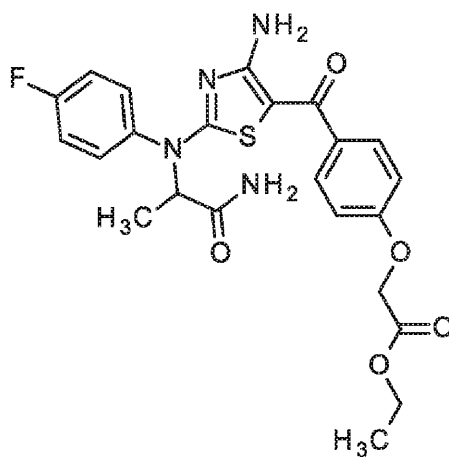
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
80	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ブロモベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 96; rac-2-ブ ロモプロパ ンアミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d 6): δ ppm=1.16 (d, J=7.3 5Hz, 3H), 5.06 (q, J=6.25 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3 3 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.40 -7.46 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 5H), 7.82-8.54 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt=1.20mi n; MS (ESIpos): m/z=463. 4 [M+H] ⁺ 分取フラッシュクロマトグ ラフィー (方法 Z, 0-3%) 収率 19%

【0521】

実施例 81

rac-エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート

【化164】



エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート (18.54 g、44.6 mmol; 中間体 80) を N, N-ジメチルホルムアミド (493 mL) に溶解し、続いて炭酸カリウム (30.84 g、223.1 mmol) および rac-2-ブロモプロパンアミド (8.14 g、53.6 mmol) を添加した。反応混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を分離し、飽和塩化アンモニウム水溶液およ

びブラインで洗浄した。その後、有機層を撥水フィルターサークル (MN 617 WA) で濾過し、蒸発乾固させた。残渣に水を加え、得られた懸濁液を凍結乾燥により乾燥させて、6.16 g (収率 27%) の rac-エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ ppm=1.16(d,J=7.86Hz,3H),1.18(t,J=6.84Hz,3H),4.15(q,J=7.10Hz,2H),4.80(s,2H),5.06(q,J=6.25Hz,1H),6.91(d,J=8.87Hz,2H),7.25(s,1H),7.33(t,J=8.74Hz,2H),7.47(d,J=8.87Hz,2H),7.58(s,1H),7.64(dd,J=8.87,5.07Hz,2H),8.15(brs,2H).

LC-MS(方法2)Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=487.5[M+H] $^+$

【0522】

実施例 81.1 および 81.2:

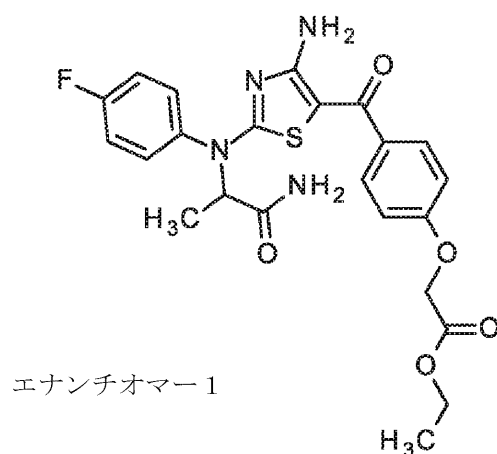
(R)-エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテートおよび (S)-エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート

【0523】

実施例 81.1

エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート (エナンチオマー 1)

【化165】



rac-エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート (6.16 g、12.66 mmol; 実施例 81) のキラルカラムでの HPLC 分離が、2.50 g (収率 39%) のエチル 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート、エナンチオマー 1 を与えた。

【0524】

分取キラル HPLC

Labomatic HD3000、Knauer Pump 100、Labcol Vario 4000 Plus、Knauer DAD 2600; カラム: Amylose SB 5 μ 250x50mm Nr. 34; 溶離液 A: ヘキサン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 70% A + 30% B; 流量 150.0 mL/min; UV @ 254

【0525】

分析キラルHPLC: $R_t = 7.31 \text{ min}$

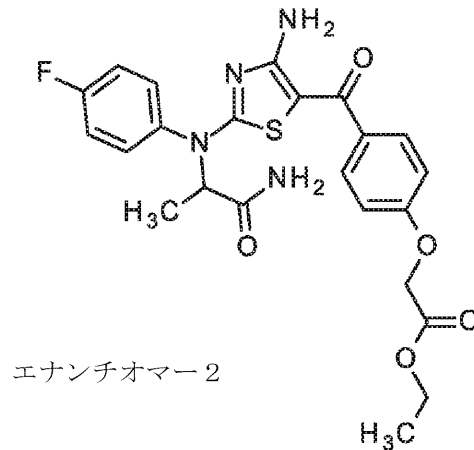
装置: Agilent HPLC 1260; カラム: Amylose SB $3 \mu 100 \times 4, 6 \text{ mm}$; 溶出液A: ヘキサン; 溶出液B: エタノール; アイソクラティック: 70% A + 30% B; 流量 1.4 mL/min ; 温度: 25°C ; DAD 254 nm

【0526】

実施例81.2

エチル2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート (エナンチオマー2)

【化166】



rac-エチル2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート (6.16 g, 12.66 mmol; 実施例81) のキラルカラムでのHPLC分離が、2.60 g (収率40%) のエチル2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセテート、エナンチオマー2を与えた。

【0527】

分取キラルHPLC

Labomatic HD3000、Knauer Pump 100、Labcol Vario 4000 Plus、Knauer DAD 2600; カラム: Amylose SB $5 \mu 250 \times 50 \text{ mm Nr. 34}$; 溶離液A: ヘキサン; 溶離液B: エタノール; アイソクラティック: 70% A + 30% B; 流量 150.0 mL/min ; UV @ 254 nm

【0528】

分析キラルHPLC: $R_t = 10.17 \text{ min}$

装置: Agilent HPLC 1260; カラム: Amylose SB $3 \mu 100 \times 4, 6 \text{ mm}$; 溶出液A: ヘキサン; 溶出液B: エタノール; アイソクラティック: 70% A + 30% B; 流量 1.4 mL/min ; 温度: 25°C ; DAD 254 nm

【0529】

実施例82

rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド

10

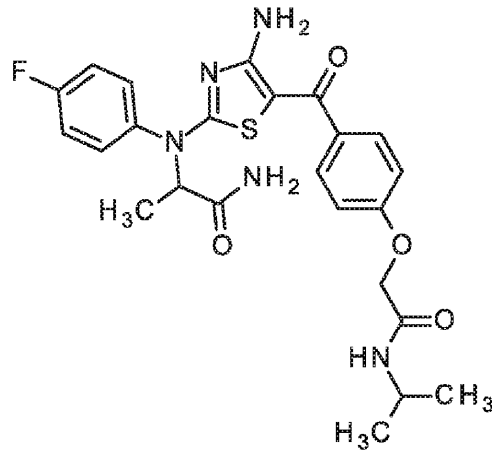
20

30

40

50

【化 1 6 7】



Rac-2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]酢酸 (12 mg、26 μmol 、中間体 100) およびイソプロピルアミン (3 mg、51 μmol) をジメチルホルムアミド (0.4 mL) に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (13 mg、102 μmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.2 mg、1 μmol) および HATU (19 mg、51 μmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物を濾過し、RP-HPLC (方法 C、塩基性) により精製して、6 mg (収率 42%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 1.04-1.07 (m, 6H), 1.16 (d, $J=7.35\text{ Hz}$, 3H), 3.86-3.97 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 5.05 (q, $J=6.34\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.87\text{ Hz}$, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (t, $J=8.87\text{ Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=8.87\text{ Hz}$, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=8.87, 5.07\text{ Hz}$, 2H), 7.88 (brd, $J=7.86\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (brs, 2H).

LC-MS (方法 2) $R_t=1.00\text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z=500.6\text{ [M+H]}^+$

【0530】

以下の実施例を、実施例 82 と同様の手順を用いて、以下の表 7 に記載の出発物質から調製した。

【0531】

反応混合物の濾過後、粗生成物を、方法 F (分析 HPLC における保持時間に応じて与えられる個々のグラジエント) によって精製した。

【0532】

表 7 : 実施例 83 ~ 141

10

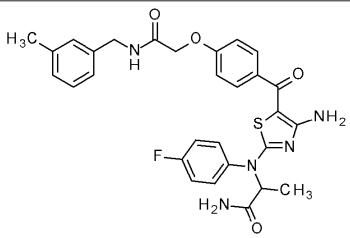
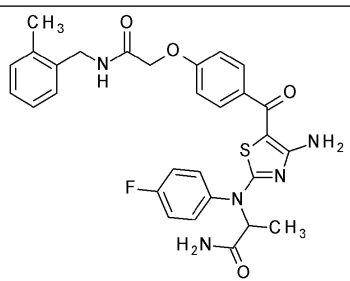
20

30

40

50

【表 7】

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
83	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(m-トリルメチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(3-メチルフェニル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.12min;MS (ESIpos):m/z=562.2[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 11%
84	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(o-トリルメチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(2-メチルフェニル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.11min;MS (ESIpos):m/z=562.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 11%

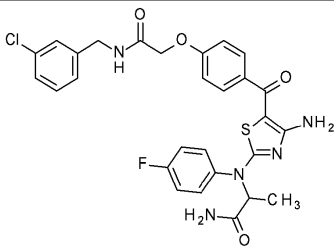
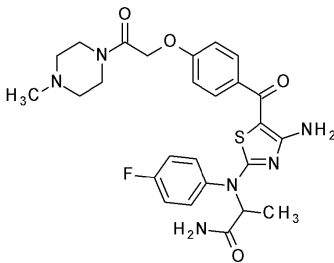
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
85	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(3-クロロフェニル)メチルアミノ]-2-オキソエトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(3-クロロフェニル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.13min;MS (ESIpos):m/z=582.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_35-65%B 収率 10%
86	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-メチルピペラジン	LC-MS(方法 3)Rt=0.88min;MS (ESIpos):m/z=541.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_20-50%B 収率 12%

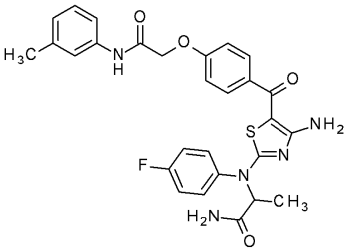
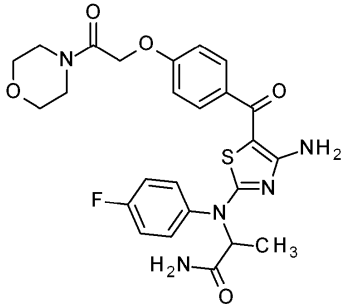
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
87	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(3-メチルアニリノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、m-トルイジン	LC-MS (方法 3) Rt=1.15min; MS (ESIpos): m/z=548.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_40-70%B 収率 12%
88	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(2-モルホリノ-2-オキソ-エトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、モルホリン	LC-MS (方法 3) Rt=0.90min; MS (ESIpos): m/z=528.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_20-50%B 収率 13%

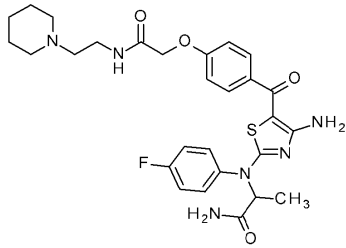
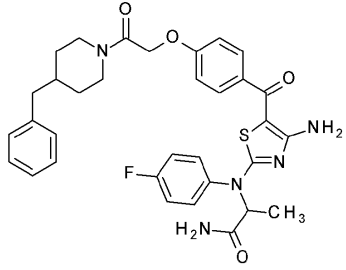
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
89	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-オキソ-2-[2-(1-ピペリジル)エチルアミノ]エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、2-(ピペリジン-1-イル)エタンアミン	LC-MS (方法 3) Rt=1.07min; MS (ESIpos): m/z=569.2 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 5%
90	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(4-ベンジル-1-ピペリジル)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、4-ベンジルピペリジン	LC-MS (方法 3) Rt=1.26min; MS (ESIpos): m/z=616.2 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_45-75%B 収率 5%

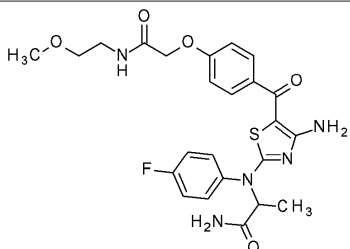
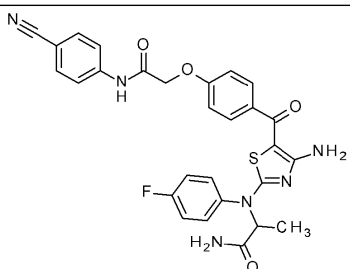
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
91	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 100、2-メトキシエタンアミン	LC-MS (方法 3) Rt=0.90min; MS (ESIpos): m/z=516.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_20-50%B 収率 5%
92	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(4-シアノアニリノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 100、4-アミノベンズニトリル	LC-MS (方法 3) Rt=1.06min; MS (ESIpos): m/z=559.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 9%

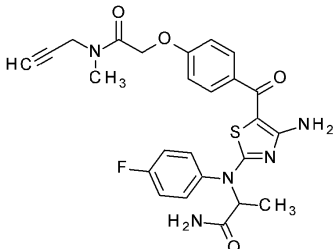
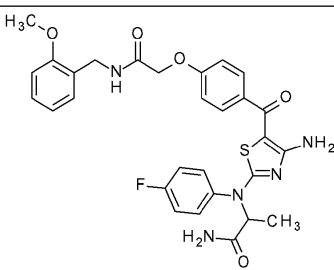
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
93	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[メチル(プロップ-2-インイル)アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N-メチルプロップ-2-イン-1-アミン	LC-MS (方法 3) Rt=0.96min; MS (ESIpos): m/z=510.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_25-55%B 収率 9%
94	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(2-メトキシフェニル)メタンアミン	LC-MS (方法 3) Rt=1.08min; MS (ESIpos): m/z=578.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 13%

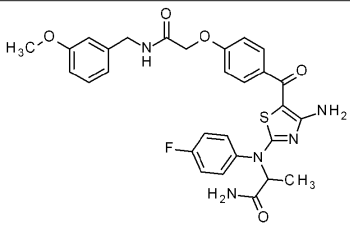
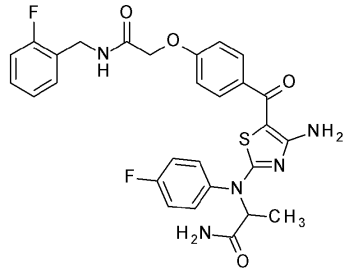
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
95	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(3-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(3-メトキシフェニル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.06min;MS (ESIpos):m/z=578.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 10%
96	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(2-フルオロフェニル)メチルアミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(2-フルオロフェニル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.07min;MS (ESIpos):m/z=566.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 10%

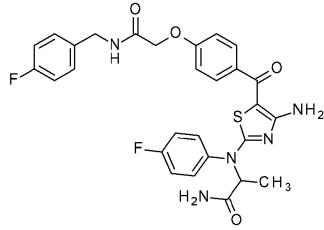
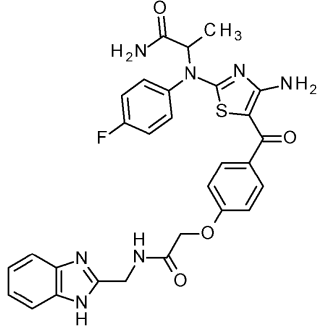
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
97	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(4-フルオロフェニル)メチルアミノ]-2-オキソ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(4-フルオロフェニル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.07min;MS (ESIpos):m/z=566.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 13%
98	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(1H-ベンズイミダゾール 2-イル)メチルアミノ]-2-オキソ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(1H-ベンズイミダゾール 2-イル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=0.93min;MS (ESIpos):m/z=588.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_25-55%B 収率 7%

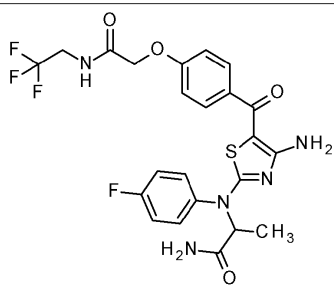
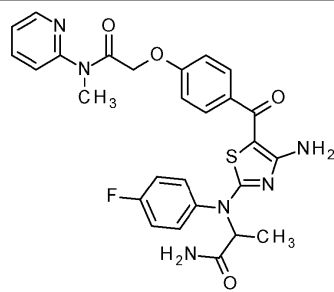
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
99	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン	LC-MS (方法 3) Rt=1.00min; MS (ESIpos): m/z=540.0 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_25-55%B 収率 21%
100	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[メチル(2-ピリジル)アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N-メチルピリジン-2-アミン	LC-MS (方法 3) Rt=0.99min; MS (ESIpos): m/z=549.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_25-55%B 収率 9%

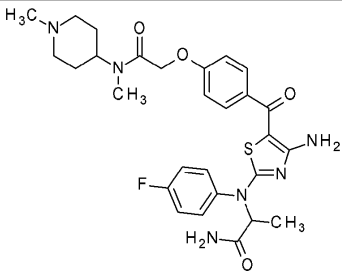
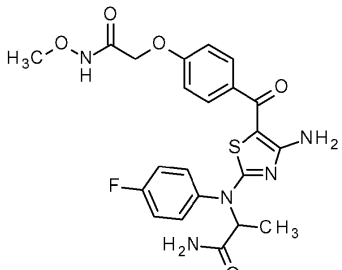
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
101	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[メチル-(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N,1-ジメチルピペリジン-4-アミン	LC-MS(方法 3)Rt=0.94min;MS (ESIpos):m/z=569.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_25-55%B 収率 23%
102	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(メトキシアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、O-メチルヒドロキシルアミン	LC-MS(方法 3)Rt=0.90min;MS (ESIpos):m/z=488.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_20-50%B 収率 22%

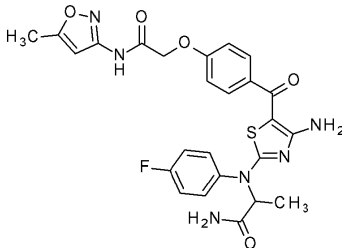
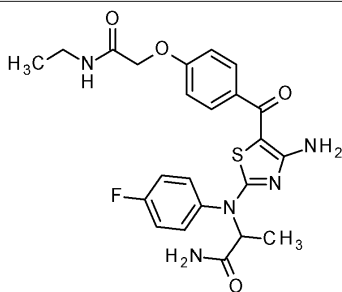
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
103	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、5-メチル-1,2-オキサゾール-3-アミン	LC-MS(方法 3)Rt=0.99min;MS (ESIpos):m/z=539.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_25-55%B 収率 7%
104	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(エチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、エタニンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=0.92min;MS (ESIpos):m/z=486.0[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_25-55%B 収率 33%

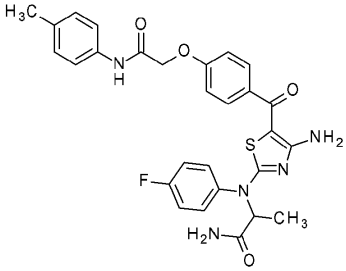
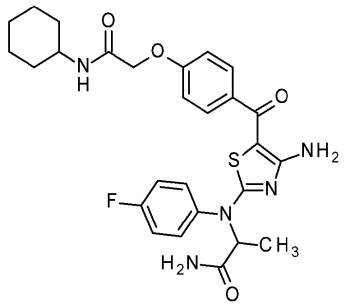
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
105	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(4-メチルアニリノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、p-トルイジン	LC-MS (方法 3) Rt=1.15min; MS (ESIpos): m/z=548.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_40-70%B 収率 37%
106	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(シクロヘキシルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、シクロヘキサミン	LC-MS (方法 3) Rt=1.12min; MS (ESIpos): m/z=540.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_35-65%B 収率 11%

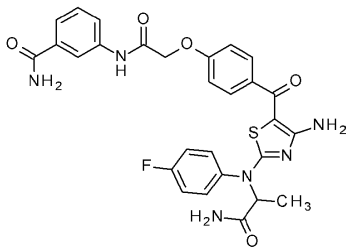
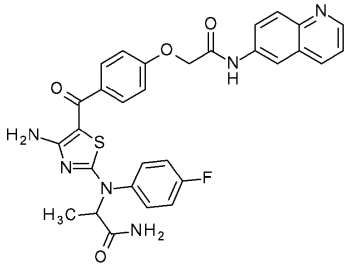
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
107	 rac-3-[[2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセチル]アミノ]ベンズアミド	中間体 100、3-アミノベンズアミド	LC-MS(方法 3)Rt=0.89min;MS (ESIpos):m/z=577.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_20-50%B 収率 20%
108	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-オキソ-2-(6-キノリルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、キノリン-6-アミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.01min;MS (ESIpos):m/z=585.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_25-55%B 収率 30%

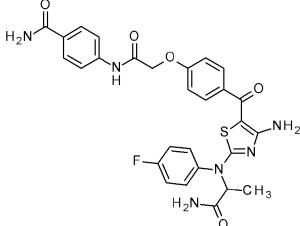
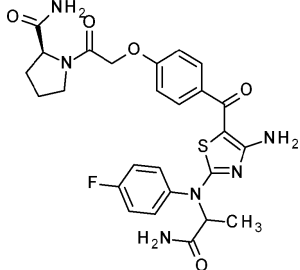
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
109	 rac-4-[[2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセチル]アミノ]ベンズアミド	中間体 100、4-アミノベンズアミド	LC-MS (方法 3) Rt=1.01min; MS (ESIpos): m/z=577.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_20-50%B 収率 7%
110	 (2S)-1-[2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-(1R)-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (2つのジアステレオマーの混合物)	中間体 100、L-プロリンアミド	LC-MS (方法 3) Rt=0.82min; MS (ESIpos): m/z=555.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_15-45%B 収率 15%

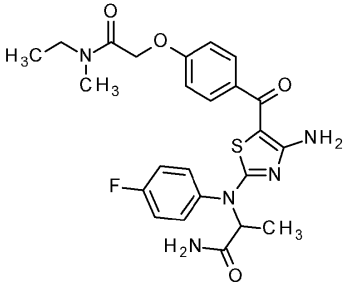
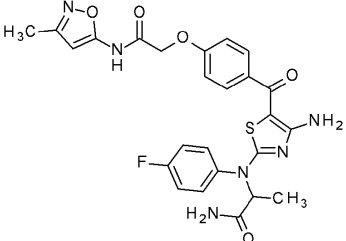
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
111	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[エチル(メチル)アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N-メチルエタンアミン	LC-MS (方法 3) Rt=0.96min; MS (ESIpos): m/z=500.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_25-55%B 収率 23%
112	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、3-メチル-1,2-オキサゾール-5-アミン	LC-MS (方法 3) Rt=0.80min; MS (ESIpos): m/z=539.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_10-40%B 収率 4%

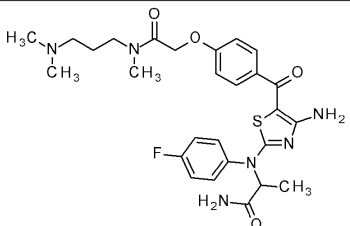
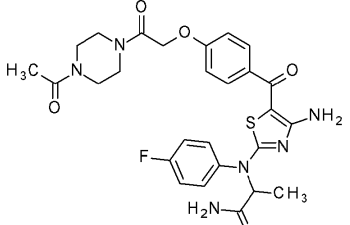
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
113	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル-メチル-アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N, N, N'-トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.02min;MS (ESIpos):m/z=557.2[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_25-55%B 収率 12%
114	 rac-2-(N-[5-[4-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]-4-アミノ-チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(ピペラジン-1-イル)エタノン	LC-MS(方法 3)Rt=0.84min;MS (ESIpos):m/z=569.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_15-45%B 収率 14%

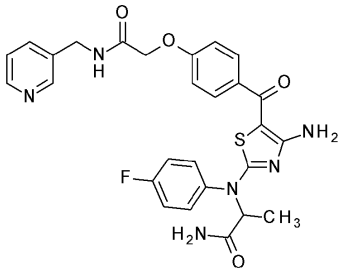
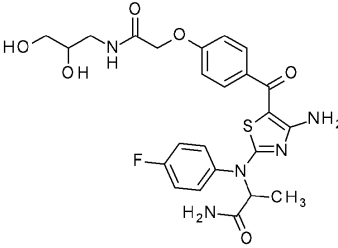
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
115	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-オキシ-2-(3-ピリジルメチルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(ピリジン-3-イル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=0.90min;MS (ESIpos):m/z=549.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_20-50%B 収率 4%
116	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-2-オキシ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド(立体異性体の混合物)	中間体 100、rac-3-アミノプロパン-1,2-ジオール	LC-MS(方法 3)Rt=0.77min;MS (ESIpos):m/z=532.0[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_10-40%B 収率 12%

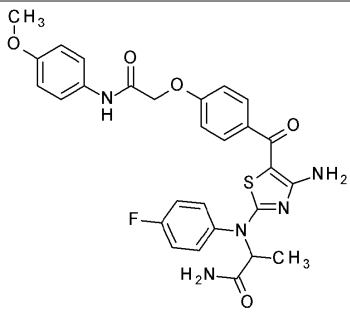
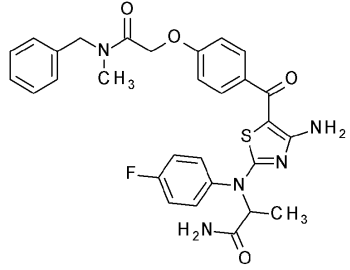
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
117	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(4-メトキシアニリノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、4-メトキシアニリン	LC-MS (方法 3) Rt=1.07min; MS (ESIpos): m/z=564.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 21%
118	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[ベンジル(メチル)アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N-メチル-1-フェニルメタンアミン	LC-MS (方法 3) Rt=1.10min; MS (ESIpos): m/z=562.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 14%

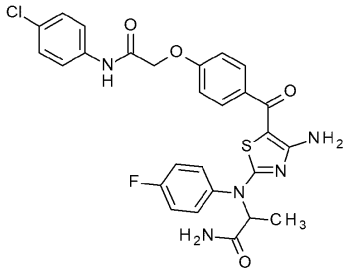
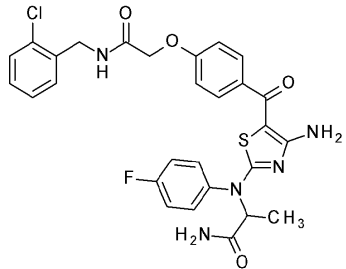
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
119	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、4-クロロアニリン	LC-MS (方法 3) Rt=1.18min; MS (ESIpos): m/z=568.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_40-70%B 収率 22%
120	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(2-クロロフェニル)メチルアミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(2-クロロフェニル)メタンアミン	LC-MS (方法 3) Rt=1.13min; MS (ESIpos): m/z=582.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_35-65%B 収率 12%

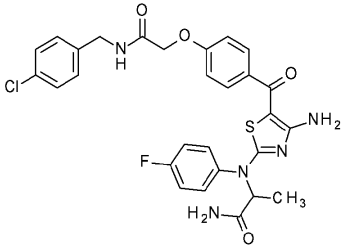
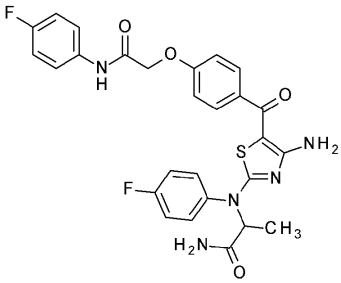
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
121	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(4-クロロフェニル)メチルアミノ]-2-オキソエトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(4-クロロフェニル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.13min;MS (ESIpos):m/z=582.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_35-65%B 収率 15%
122	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、4-フルオロアニリン	LC-MS(方法 3)Rt=1.10min;MS (ESIpos):m/z=552.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 24%

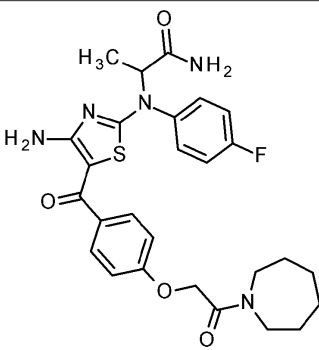
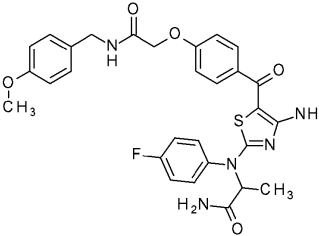
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
123	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(アゼパン-1-イル)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、アゼパン	LC-MS (方法 3) Rt=1.08min; MS (ESIpos): m/z=540.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 6%
124	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(4-メトキシフェニル)メタンアミン	LC-MS (方法 3) Rt=1.05min; MS (ESIpos): m/z=578.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 8%

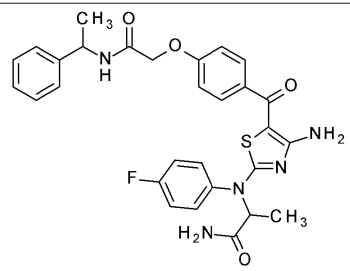
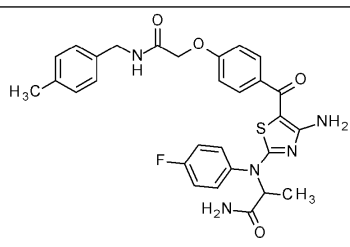
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
125	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-オキソ-2-(1-フェニルエチルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(立体異性体の混合物)	中間体 100、rac-1-フェニルエタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.10min;MS (ESIpos):m/z=562.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 9%
126	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-オキソ-2-(p-トリルメチルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(4-メチルフェニル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.12min;MS (ESIpos):m/z=562.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_35-65%B 収率 13%

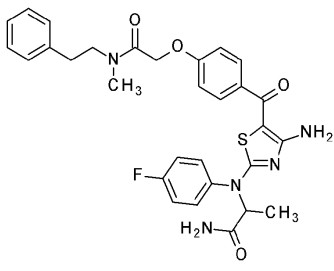
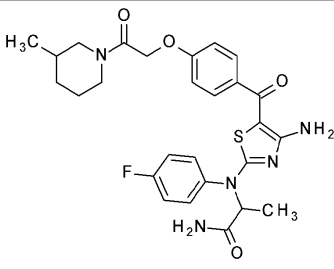
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
127	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N-メチル-2-フェニルエタンアミン	LC-MS (方法 3) Rt=1.11min; MS (ESIpos): m/z=576.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 23%
128	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(3-メチル-1-ピペリジル)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(立体異性体の混合物)	中間体 100、rac-3-メチルピペリジン	LC-MS (方法 3) Rt=1.11min; MS (ESIpos): m/z=540.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 4%

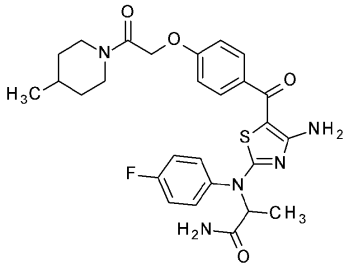
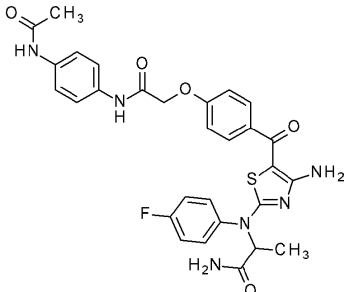
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
129	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(4-メチル-1-ピペリジル)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 100、4-メチルピペリジン	LC-MS (方法 3) Rt=1.11min; MS (ESIpos): m/z=540.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 5%
130	 rac-2-(N-[5-[4-[2-(4-アセトアミドアニリノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]-4-アミノ-チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N-(4-アミノフェニル)アセトアミド	LC-MS (方法 3) Rt=0.92min; MS (ESIpos): m/z=591.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_25-55%B 収率 25%

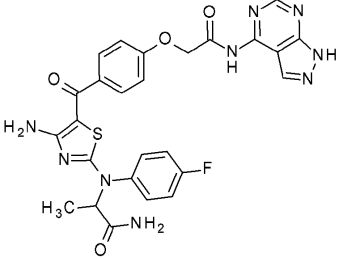
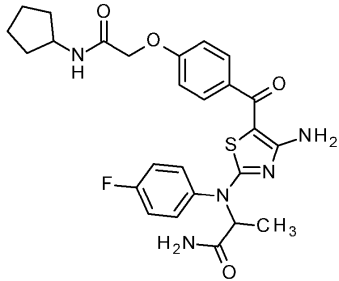
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
131	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-オキソ-2-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン	LC-MS(方法 3)Rt=0.80min;MS (ESIpos):m/z=576.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_10-40%B 収率 7%
132	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、シクロペンタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.06min;MS (ESIpos):m/z=526.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 8%

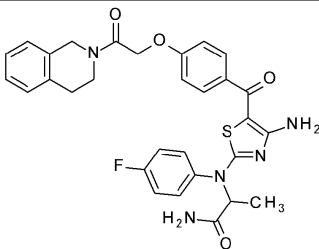
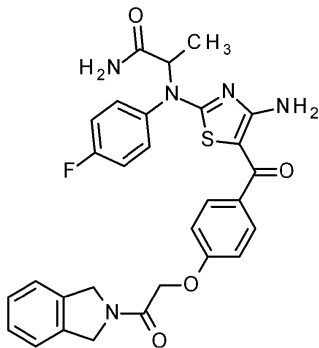
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
133	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン 2-イル)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン	LC-MS(方法 3)Rt=1.13min;MS (ESIpos):m/z=574.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_35-65%B 収率 8%
134	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(2-イソインドリン-2-イル)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、イソインドリン	LC-MS(方法 3)Rt=1.09min;MS (ESIpos):m/z=560.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 6%

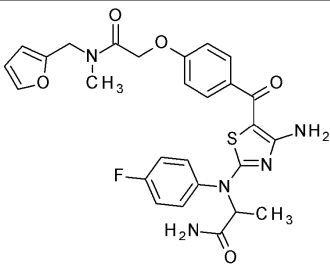
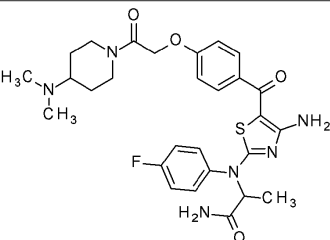
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
135	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[2-フリルメチル(メチル)アミノ]-2-オキソエトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、1-(2-フリル)-N-メチルメタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=1.04min;MS (ESIpos):m/z=552.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_30-60%B 収率 12%
136	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジル]-2-オキソエトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン	LC-MS(方法 3)Rt=0.97min;MS (ESIpos):m/z=569.2[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_25-55%B 収率 13%

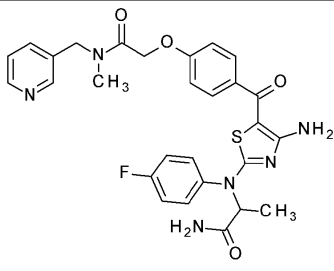
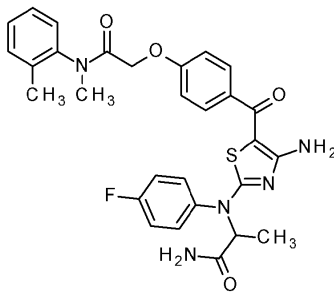
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
137	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-[メチル(3-ピリジルメチル)アミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N-メチル-1-(ピリジン-3-イル)メタンアミン	LC-MS(方法 3)Rt=0.92min;MS (ESIpos):m/z=563.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_25-55%B 収率 24%
138	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(N,2-ジメチルアニリノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、N,2-ジメチルアニリン	LC-MS(方法 3)Rt=1.13min;MS (ESIpos):m/z=562.1[M+H] ⁺ 方法 F:Prep_35-65%B 収率 13%

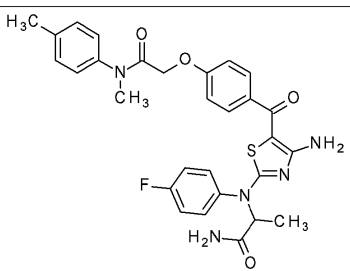
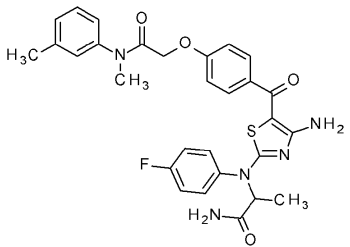
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
139	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(N,4-ジメチルアニリン)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリン)プロパンアミド	中間体 100、N, 4-ジメチルアニリン	LC-MS (方法 3) Rt=1.16min; MS (ESIpos): m/z=562.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_40-70%B 収率 26%
140	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(N,3-ジメチルアニリン)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリン)プロパンアミド	中間体 100、N, 3-ジメチルアニリン	LC-MS (方法 3) Rt=1.15min; MS (ESIpos): m/z=562.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_40-70%B 収率 31%

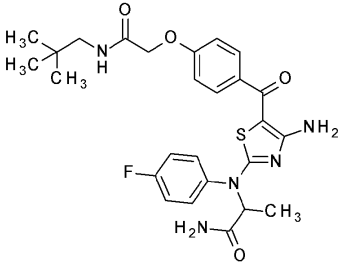
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
141	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(2,2-ジメチルプロピルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 100、2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン	LC-MS (方法 3) Rt=1.08min; MS (ESIpos): m/z=528.1 [M+H] ⁺ 方法 F: Prep_30-60%B 収率 4%

10

20

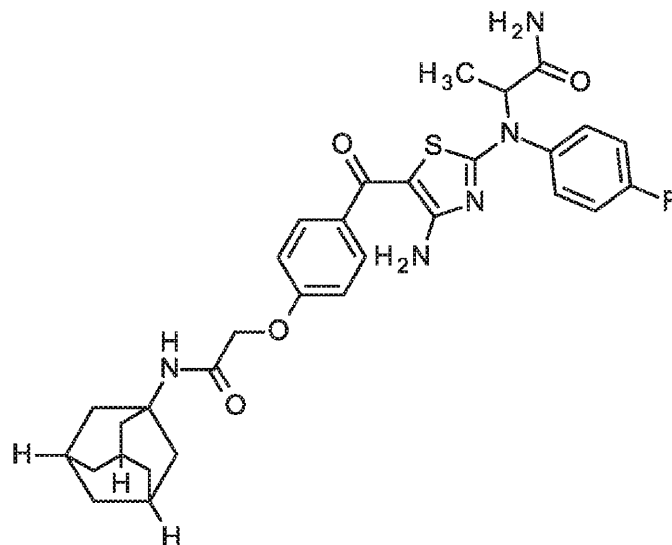
【0533】

実施例 142

2-(N-[5-[4-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]-4-アミノ-チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (単一立体異性体)

【化168】

30



40

2-[4-[4-アミノ-2-(N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]酢酸 (エナンチオマー 2) (30 mg、65 μmol; 中間体 100.2) および アダマンタン-1-アミン (20 mg、131 μmol) をジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解した

50

。N，N-ジイソプロピルエチルアミン（25mg、196μmol）、4-ジメチルアミノピリジン（0.4mg、3μmol）およびHATU（50mg、131μmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。

反応混合物を濾過し、RP-HPLC（方法E、塩基性）により精製して、12mg（収率29%）の表題化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm=1.16(d,J=7.60Hz,3H),1.59-1.63(m,6H),1.92(d,J=2.53Hz,6H),2.00(brd,J=1.77Hz,3H),4.41(s,2H),5.00-5.13(m,1H),6.89(d,J=8.87Hz,2H),7.24(s,1H),7.30-7.36(m,3H),7.46(d,J=8.87Hz,2H),7.57(s,1H),7.64(dd,J=9.00,5.20Hz,2H),8.11(brs,2H).

LC-MS(方法2)Rt=1.32min;MS(ESIpos):m/z=592.5[M+H]⁺

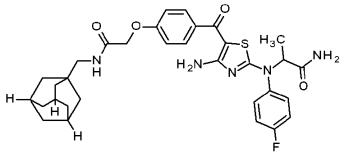
【0534】

以下の実施例は、実施例142と同様の手順を用いて、以下の表8に記載の出発物質から調製した。

【0535】

表8：実施例143～155

【表8】

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
143	 2-(N-[5-[4-[2-(1-アダマンチルメチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]-4-アミノ-チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド (単一の立体異性体)	中間体 100.2; 1-アダマンチル メタンアミン	¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm=1.15(d,J=7.35Hz,3H),1.31(d,J=2.03Hz,6H),1.44-1.48(m,3H),1.55-1.61(m,3H),1.80(brs,3H),2.78(d,J=6.59Hz,2H),4.54(s,2H),5.02-5.11(m,1H),6.94(d,J=8.87Hz,2H),7.25(s,1H),7.32(t,J=8.74Hz,2H),7.48(d,J=8.62Hz,2H),7.57(s,1H),7.63(dd,J=8.87,4.82Hz,2H),7.82(t,J=6.21Hz,1H),8.19(brs,2H). LC-MS(方法1)Rt=1.29min;MS(ESIpos):m/z=606.5[M+H]⁺ RP-HPLC(方法E,塩基性) 収率41%

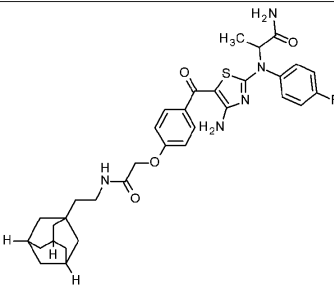
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
144	 2-(N-[5-[4-[2-[2-(1-アダマンチル)エチルアミノ]-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]-4-アミノ-チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(単一の立体異性体)	中間体 100.2; 2-(1-アダマンチル)エタンアミン	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ pp m=1.13-1.17 (m, 3H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.44 (d, J=2.03Hz, 6H), 1.55-1.61 (m, 3H), 1.62-1.68 (m, 3H), 1.87-1.91 (m, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.01-5.10 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 8.30 (brs, 2H), 7.97 (t, J=5.83Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.40min; MS (ESIpos): m/z=620.6 [M+H]⁺ RP-HPLC (方法 E, 塩基性)

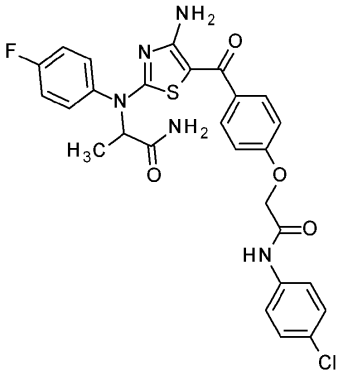
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
145	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(単一の立体異性体)	中間体 100. 2; 4-クロロアニリン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ pp m=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 4. 73 (s, 2H), 5. 00-5. 11 (m, 1H), 6. 98 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 24 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 87Hz, 2H), 7. 38 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 49 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 57 (s, 1H), 7. 61-7. 67 (m, 4H), 8. 08 (brs, 2H), 10. 24 (s, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1. 20min; MS (ESIpos) : m/z=568. 4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 59%

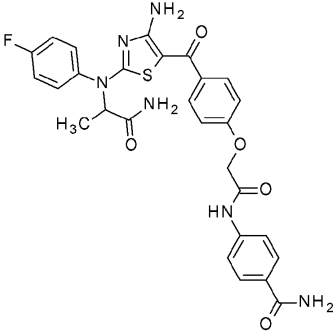
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
146	 4-[[2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロ-N-[2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル]アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]アセチル]アミノ]ベンズアミド(単一の立体異性体)	中間体 100. 2; 4-アミノベンズアミド	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ pp m=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 4. 76 (s, 2H), 5. 01-5. 09 (m, 1H), 6. 99 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 24 (s, 1H), 7. 26 (brs, 1H), 7. 33 (t, J=8. 74Hz, 2H), 7. 49 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7. 64 (dd, J=9. 00, 5. 20Hz, 2H), 7. 68 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 84 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 87-7. 90 (m, 1H), 8. 10 (brs, 2H), 10. 31 (s, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=0. 88min; MS (ESIpos): m/z=577. 4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 48%

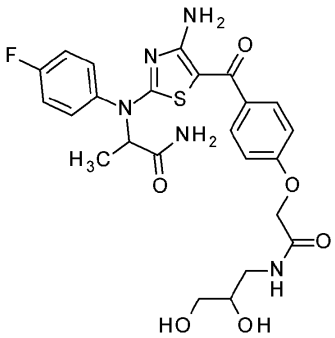
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
147	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-((2RS),3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(2つのジアステレオマーの混合物)	中間体 100.2; rac-3-アミノプロパン-1,2-ジオール	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ pp m=1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 2H), 4.49-4.53 (m, 2H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 5.05 (brd, J=7.10 Hz, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=0.78min; MS (ESIpos): m/z=532.4 [M+H]⁺ RP-HPLC (方法 B, 塩基性) 収率 54%

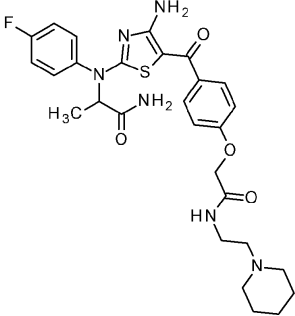
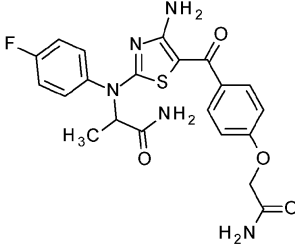
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
148	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-オキソ-2-[2-(1-ピペリジル)エチルアミノ]エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド (単一の立体異性体)	中間体 100. 2; 2-(ピペリジン-1-イル)エタンアミン(塩化水素との塩)	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ pp m=1. 16 (d, J=7. 60Hz, 3H), 1. 28-1. 46 (m, 7H), 2. 22-2. 30 (m, 6H), 3. 16-3. 24 (m, 2H), 4. 42-4. 56 (m, 2H), 4. 96-5. 19 (m, 1H), 6. 90-6. 95 (m, 2H), 7. 23-7. 26 (m, 1H), 7. 33 (t, J=8. 74Hz, 2H), 7. 45-7. 50 (m, 2H), 7. 56-7. 59 (m, 1H), 7. 61-7. 66 (m, 2H), 7. 87 (t, J=5. 32Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=0. 77min; MS (ESIpos): m/z=569. 5 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 54%
149	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(2-アミノ-2-オキソ-エトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド (単一の立体異性体)	中間体 100. 2; ジオキサン中のアンモニア	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ pp m=1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 4. 44 (s, 2H), 5. 05 (q, J=6. 84Hz, 1H), 6. 92 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 24 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 87Hz, 2H), 7. 38 (brs, 1H), 7. 47 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 52 (brs, 1H), 7. 58 (s, 1H), 7. 64 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H), 8. 07 (brs, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=0. 82min; MS (ESIpos): m/z=458. 3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 B, 塩基性) 収率 60%

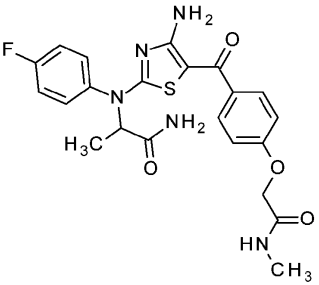
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
150 および 151	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4- -[2-(メチルアミノ)-2-オ キソ-エトキシ]ベンゾイ ル]チアゾール-2-イル]-4 -フルオロ-アニリノ)プロ パンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4- -[2-(メチルアミノ)-2-オ キソ-エトキシ]ベンゾイ ル]チアゾール-2-イル]-4 -フルオロ-アニリノ)プロ パンアミド		
150	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2- (メチルアミノ)-2-オキシ -エトキシ]ベンゾイル]チ アゾール-2-イル]-4-フル オロ-アニリノ)プロパン アミド(エナンチオマー1)	中間体 100. 1 ; テトラヒドロフ ラン中にメタン アミン 2. 0M	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ pp m=1. 16 (d, J=7. 60Hz, 3H) , 2. 63 (d, J=4. 82Hz, 3H) , 4. 47 (s, 2H) , 5. 05 (q, J=6. 00Hz, 1H) , 6. 93 (d, J=8. 87Hz, 2H) , 7. 24 (s, 1H) , 7. 3 3 (t, J=8. 74Hz, 2H) , 7. 48 (d, J= 8. 62Hz, 2H) , 7. 58 (s, 1H) , 7. 64 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H) , 8. 15 (brs, 2H) , 8. 00-8. 04 (m, 1H) . LC-MS (方法 1) Rt=0. 88min; MS (E SIpos) : m/z=472. 3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 64%

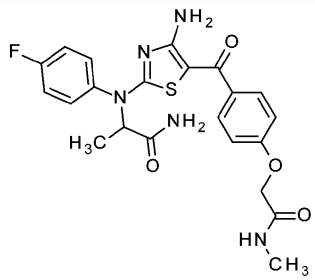
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
151	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(メチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	中間体 100. 2; テトラヒドロフラン中のメタンアミン 2. 0M	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ pp m=1. 16 (d, J=7. 60Hz, 3H), 2. 63 (d, J=4. 82Hz, 3H), 4. 47 (s, 2H), 5. 05 (q, J=7. 35Hz, 1H), 6. 93 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 25 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 74Hz, 2H), 7. 48 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7. 64 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H), 8. 07 (brs, 2H), 7. 99-8. 05 (m, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=0. 88min; MS (ESIpos): m/z=472. 3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 29%
152 および 153	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

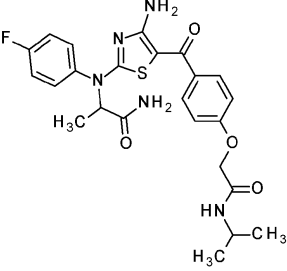
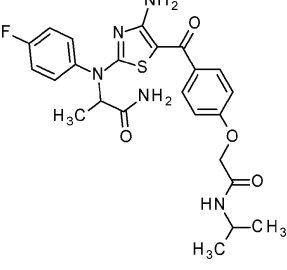
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
152	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	中間体 100.1; プロパン-2-アミン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ pp m=1.04-1.08 (m, 6H), 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 5.05 (brq, J=7.10Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, J=9.00, 5.20Hz, 2H), 8.08 (brs, 2H), 7.87 (brd, J=8.11Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.00min; MS (ESIpos): m/z=500.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 75%
153	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	中間体 100.2; プロパン-2-アミン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ pp m=1.06 (d, J=6.59Hz, 6H), 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.87-3.96 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 5.05 (q, J=7.86Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, J=9.00, 5.20Hz, 2H), 8.06 (brs, 2H), 7.87 (brd, J=7.86Hz, 1H). LC-MS (方法 1) Rt=1.00min; MS (ESIpos): m/z=500.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 72%

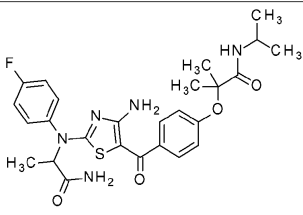
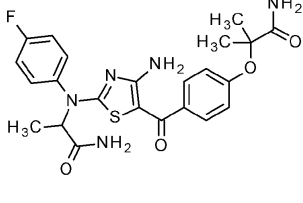
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
154	 rac-2-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]-N-イソプロピル-2-メチル-プロパンアミド	中間体 82; プロパン-2-アミン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm =0.94 (d, J=6.59Hz, 6H), 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 3.83-3.96 (m, 1H), 4.99-5.11 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.74, 5.20 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.11Hz, 1H), 7.80-8.50 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.10min; MS (ESIpos): m/z=528.4 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 D, 塩基性) 収率 23%
155	 rac-2-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]-2-メチル-プロパンアミド	中間体 82; アンモニア	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm m=1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 4.99-5.11 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.25 (brd, J=7.86Hz, 2H), 7.33 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.64 (dd, J=8.74, 5.20Hz, 2H), 7.82-8.34 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=0.93min; MS (ESIpos): m/z=486.3 [M+H] ⁺ RP-HPLC (方法 C, 塩基性) 収率 42%

【 0 5 3 6 】

実施例 1 5 6

rac-2-(N-(5-ベンゾイル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド

10

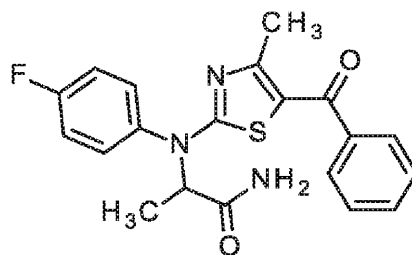
20

30

40

50

【化169】



【2-(4-フルオロアニリノ)-4-メチルチアゾール-5-イル]-フェニルメタノン(40mg、0.13mmol; 中間体81)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.4mL)に溶解し、続いて炭酸カリウム(177mg、1.28mmol)およびrac-2-プロモプロパンアミド(97mg、0.64mmol)を添加した。反応混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、RP-HPLC(方法D、塩基性)により精製して、24mg(収率48%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=1.16(d, J =7.35Hz, 3H), 2.24-2.27(m, 3H), 5.11(q, J =7.35Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.36(t, J =8.87Hz, 2H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.51-7.57(m, 3H), 7.62(s, 1H), 7.67(dd, J =9.13, 5.07Hz, 2H).

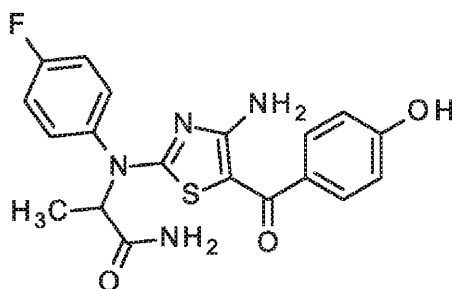
LC-MS(方法2) R_t =1.16min; MS(ESIpos): m/z =384.4[M+H] $^+$

【0537】

実施例157

rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド

【化170】



Rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド(100mg、204 μ mol、実施例158)をエタノール(2.5mL)に溶解した。窒素雰囲気下、パラジウム炭素(325mg、純度10%、306 μ mol; CAS-RN 7440-05-3)を加え、次いで窒素雰囲気下を排気し、水素で置き換えた。混合物を水素雰囲気下、室温で3.5時間攪拌した。さらにパラジウム炭素(100 μ mol)を加え、混合物を水素雰囲気下、室温でさらに3時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、エタノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をRP-HPLC(方法B、塩基性)により精製して、27mg(収率31%)の表題化合物を得た。

LC-MS(方法2) R_t =0.69min; MS(ESIpos): m/z =401.2[M+H] $^+$

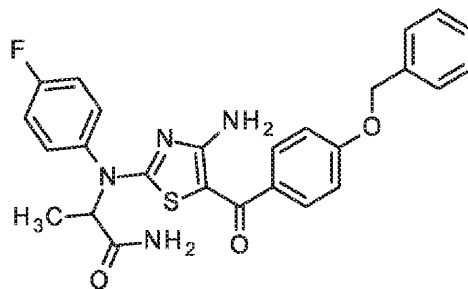
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm=1.16(d, J =7.35Hz, 3H), 2.08(s, 1H), 5.01-5.09(m, 1H), 6.70-6.75(m, 2H), 7.24(s, 1H), 7.33(t, J =8.87Hz, 2H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.64(dd, J =9.00, 4.94Hz, 2H), 7.76-8.21(m, 2H), 9.90(brs, 1H)

【0538】

実施例158

rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド

【化 1 7 1】



【4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル】[4-(ベンジルオキシ)フェニル]メタノン(610mg、1.45mmol、中間体77)をDMF(10mL)に懸濁し、rac-2-ブロモプロパンアミド(265mg、1.75mmol)および炭酸カリウム(301mg、2.18mmol)を加えた。反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。さらなるrac-2-ブロモプロパンアミド(265mg、1.75mmol)および炭酸カリウム(301mg、2.18mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で処理し、30分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、乾燥させて、641mg(純度98%、収率88%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ ppm=1.16(d,J=7.35Hz,3H),5.02-5.09(m,1H),5.11(s,2H),7.00(d,J=8.87Hz,2H),7.25(s,1H),7.31-7.45(m,7H),7.46-7.50(m,2H),7.57(s,1H),7.64(dd,J=8.87,5.07Hz,2H),7.78-8.38(m,2H).

LC-MS(方法2)Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=491.3[M+H] $^+$

【0539】

以下の実施例を、実施例1と同様の手順を用いて、以下の表9に記載の出発物質から調製した。

【0540】

粗生成物を、必要に応じて反応混合物の沈殿、抽出または濾過後、RP-HPLC(極性に応じて方法A~D)または分取フラッシュクロマトグラフィー(極性に応じて方法X、YまたはZ)のいずれかによって精製した。

【0541】

エナンチオマーを、記載の溶媒条件およびカラムを使用するキラルHPLCによってそれらのラセミ体から分離した。

【0542】

表9: 実施例159~256

10

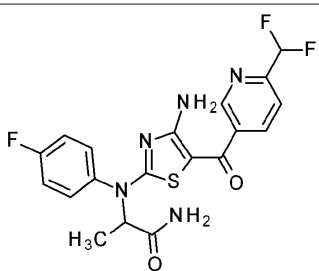
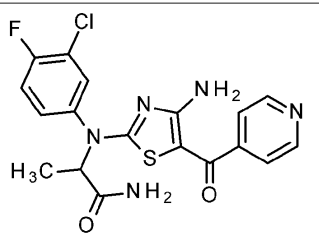
20

30

40

50

【表 9】

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
159	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 101; rac-2-ブロモプロ パンアミド	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 04-5. 08 (m, 1H), 6. 94 (t, J=60Hz, 1H), 7. 29-7. 33 (m, 3H), 7. 60-7. 65 (m, 3H), 7. 72 (d, J=8. 11Hz, 1H), 8. 04 (dd, J=7. 98, 2. 15Hz, 1H), 8. 308. 34 (m, 2H), 8. 76 (d, J=1. 5 2Hz, 1H). RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1. 00min MS (ESIpos) : m/z=436. 4 [M+H] ⁺ 収率 48%
160	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 102; rac-2-ブロモプロ パンアミド	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 18 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 00-5. 04 (m, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 40-7. 44 (m, 2H), 7. 55-7. 58 (m, 1H), 7. 63-7. 67 (m, 2H), 7. 91 (dd, J=6. 8 4, 2. 28Hz, 1H), 8. 27-8. 31 (m, 2 H), 8. 60-8. 64 (m, 2H). 沈殿により単離した LC-MS (方法 2) Rt=0. 94min MS (ESIpos) : m/z=420. 3 [M+H] ⁺ 収率 60%

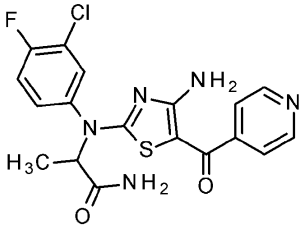
10

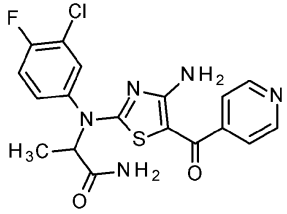
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
160.1 および 160.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		
160.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー1)	実施例 160	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.18 (d, J=7.35Hz, 4H), 5.00-5.05 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (d, J=6.08Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.92 (dd, J=6.84, 2.53Hz, 1H), 8.25-8.29 (m, 2H), 8.63 (d, J=5.83Hz, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=0.86min; MS (ESIpos): m/z=420.3 [M+H] ⁺ 収率 34%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 160. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(560mg, 1.33mmol, 実施例160)のキラルカラムでのHPLC分離が、190mg(収率34%)の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50; 溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:120mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=1.23min Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6; 溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
160. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例 160	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 1. 18 (d, J=7. 35Hz, 4H), 5. 00-5. 04 (m, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 42 (d, J=6. 08Hz, 2H), 7. 55-7. 59 (m, 1H), 7. 63-7. 67 (m, 2H), 7. 92 (dd, J=6. 84, 2. 53Hz, 1H), 8. 24-8. 30 (m, 2H), 8. 63 (d, J=5. 83Hz, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=0. 86min; MS (ESIpos): m/z=420. 3 [M+H]⁺ 収率 33%

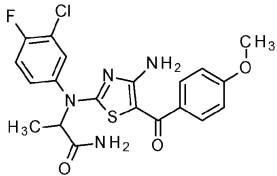
10

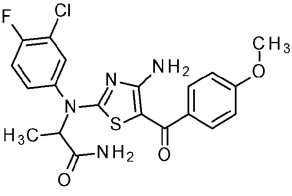
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 160.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フル オロ-アニリノ)プロパンアミド(560mg, 1.33mmol, 実施例160)のキラルカラムでのHPLC分 離が、185mg(収率33%)の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イ ル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Amylose SA 10 μ , 250x50; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリ ル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 120mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
<u>分析キラル HPLC: Rt=1.67min</u> Waters Alliance 2695; カラム: YMC Amylose SA 3 μ , 100x4.6; 溶離液 A: メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニト リル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
161	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイ ル)チアゾール-2-イル] -3-クロロ-4-フルオロ- アニリノ)プロパンアミ ド	中間体 103; rac-2-プロモプロ パンアミド	¹ HNMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.18 (d, J=7.57Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.00-5.04 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.83Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.5 0 (d, J=8.83Hz, 2H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt=1.17min 沈殿により単離した MS (ESIpos): m/z=449.3 [M+H] ⁺ 収率 70%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
161.1 および 161.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロアニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド		
161.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー1)	実施例 161	¹ HNMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.18 (d, J=7.57Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.00-5.04 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.83Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.83Hz, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.14 (m, 2H). LC-MS (方法 1) Rt=1.13min MS (ESIpos): m/z=449.4 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =85° c=DMSO 中 10.3mg/mL 収率 31%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 161.1		
	rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フル オロ-アニリノ)プロパンアミド(1300mg, 2.9mmol, 実施例161)のキラルカラムでのHPLC分 離、それに続くMTBEでの粉碎 (trituration) が、401mg(収率31%)の2-(N-[4-アミノ-5- (4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパン アミド, エナンチオマー1を与えた。		
	<u>分取キラルHPLC</u>		
	機器:PrepCon Labomatic HPLC;カラム:YMC Cellulose SB 5 μ , 250x30;溶離液A:ヘキサン +0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:2-プロパノール;アイソクラティック:60%A+40%B;流 量:40mL/min;温度:25° C;UV:254nm		
	<u>分析キラル HPLC:Rt=2.11min</u>		
	機器:Thermo Fisher UltiMate3000;カラム:YMC Cellulose SB 3 μ , 100x4.6;溶離液 A:ヘ キサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:2-プロパノール;アイソクラティック:60%B+ 40%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm		

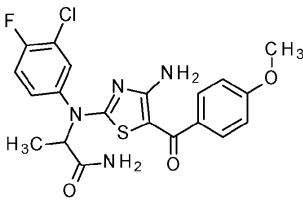
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
161.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例 161	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm= 1.18 (d, $J=7.57\text{Hz}$, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.00-5.04 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8.83\text{Hz}$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.83\text{Hz}$, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.10-8.16 (m, 2H). LC-MS (方法 1) $R_t=1.13\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z=449.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\alpha]_D^{20}=-89^\circ$ $c=\text{DMSO}$ 中 10.1mg/mL 収率 29%

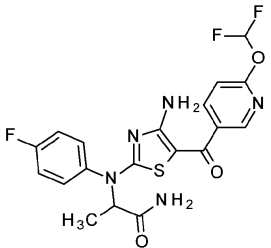
10

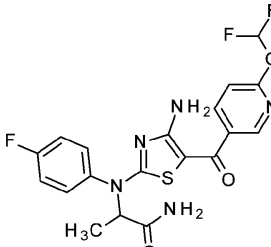
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 161. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (1300mg, 2.9mmol, 実施例161) のキラルカラムでのHPLC分離、それに続くMTBEでの粉砕 (trituration) が、375mg (収率29%) の2-(N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド、エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC; カラム: YMC Cellulose SB5 μ, 250x30; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%A+40%B; 流量: 40mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=5.48min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: 2-プロパノール; アイソクラティック: 60%B+40%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
162	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 104; rac-2-プロモプロ パンアミド	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm =1.13-1.20 (m, 3H), 5.00-5.12 (m, 1H), 7.10 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.34 (t, $J=8.87\text{Hz}$, 2H), 7.52-7.68 (m, 3H), 7.97-8.03 (m, 1H), 8.06-8.35 (m, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H). LC-MS (方法 2) $R_t=1.10\text{min}$ 沈殿により単離した MS (ESIpos): $m/z=452.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 61%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
162.1 および 162.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		
162.1	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 162	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.06 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.62Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (brd, J=3.80Hz, 2H), 7.71 (t, J=7.2Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.49, 2.41Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.38 (d, J=2.03Hz, 1H), 8.38 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1.13min; MS (ESIpos) : m/z=452.3 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =−71° c=DMSO 中 8mg/mL 収率 37%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 162. 1		
	rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(105mg, 0. 23mmol, 実施例162)のキラルカラムでのHPLC分離が、39mg(収率37%)の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド、エナンチオマー1を与えた。		
	<u>分取キラルHPLC</u>		
	機器:PrepCon Labomatic HPLC-4;カラム:YMC Cellulose SB 5μ, 250x30;		
	溶離液A:ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール+0. 1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:50mL/min;温度:25° C;UV:254nm		
	<u>分析キラルHPLC</u> :Rt=3. 07min		
	機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6;		
	溶離液 A:ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:254nm		

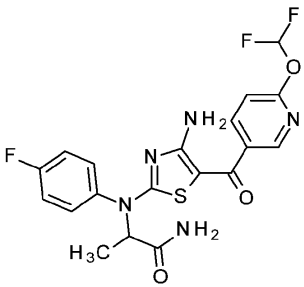
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
162. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 162	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 02-5. 08 (m, 1H), 7. 11 (d, J=8. 62Hz, 1 H), 7. 26 (s, 1H), 7. 34 (m, 2H), 7. 59 (s, 1H), 7. 65 (brd, J=3. 80Hz, 2H), 7. 71 (t, J=7. 2Hz, 1H), 8. 00 (dd, J=8. 49, 2. 41Hz, 1H), 8. 17-8. 21 (m, 1H), 8. 38 (d, J=2. 03Hz, 1H), 8. 38 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1. 13min; MS (ESIpos): m/z=452. 3 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ =74° c=DMSO 中 8. 7mg/mL 収率 39%

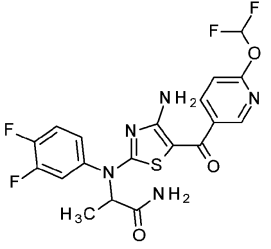
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 162. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(105mg, 0. 23mmol, 実施例162)のキラルカラムでのHPLC分離が、41mg(収率39%)の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-4;カラム:YMC Cellulose SB 5μ, 250x30; 溶離液A:ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール+0. 1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:50mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=2. 40min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A:ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:70%A+30%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
163	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 105; rac-2-プロモプロパンアミド	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 1. 19 (d, J=8Hz, 3H), 5. 03 (q, J=6. 84Hz, 1H), 7. 09-7. 12 (m, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 58 (m, 3H), 7. 71 (t, J=72Hz, 1H), 7. 79 (m, 1H), 8. 02 (dd, J=8. 49, 2. 41Hz, 1H), 8. 19-8. 23 (m, 2H), 8. 41 (d, J=2. 03Hz, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=1. 15min Biotage(方法 X) MS(ESIpos):m/z=470. 3[M+H]⁺ 収率 56%

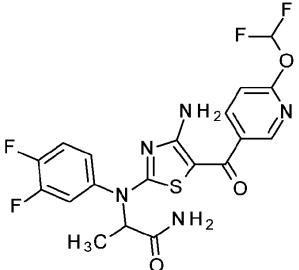
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
163.1 および 163.2	(R)-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミドおよび(S)-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド		
163.1	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 163	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.02-5.06 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.62Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (brd, J=3.80Hz, 2H), 7.71 (t, J=7.2Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.49, 2.41Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.38 (d, J=2.03Hz, 1H), 8.35-8.37 (m, 1H). LC-MS(方法 2)Rt=1.15min 収率 41%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 163. 1		
	rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3, 4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド (120mg, 0. 26mmol, 実施例163) のキラルカラムでのHPLC分離が、49mg (収率41%) の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3, 4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。		
	<u>分取キラルHPLC</u>		
	機器:PrepCon Labomatic HPLC-2;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:280nm		
	<u>分析キラル HPLC:Rt=2. 42min</u>		
	機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4. 6;溶離液A:メチル tert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:280nm		

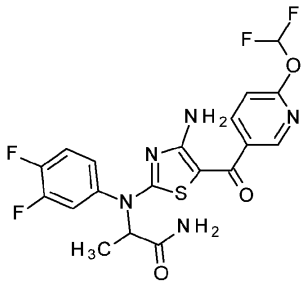
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
163. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 163	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 02-5. 06 (m, 1H), 7. 12 (d, J=8. 62Hz, 1 H), 7. 30 (s, 1H), 7. 48-7. 52 (m, 1 H), 7. 58-7. 62 (m, 2H), 7. 72 (t, J =72Hz, 1H), 7. 77-7. 82 (m, 1H), 8. 02 (dd, J=8. 49, 2. 41Hz, 1H), 8. 20-8. 25 (m, 2H), 8. 41 (d, J=2. 53Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt=1. 15min 収率 56%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 163.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(120mg, 0.26mmol, 実施例163)のキラルカラムでのHPLC分離が、68mg(収率56%)の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド、エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-2;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルトert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:280nm <u>分析キラル HPLC:Rt=3.72min</u> 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6;溶離液A:メチルトert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:280nm		

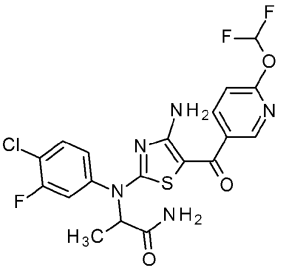
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
164	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 106、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 20 (d, J=8. 11Hz, 3H), 5. 01-5. 05 (m, 1H), 7. 12 (d, J=8. 62Hz, 1 H), 7. 32 (s, 1H), 7. 53 (m, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 71 (t, J=7. 2Hz, 1H), 7. 72-7. 76 (m, 2H), 8. 03 (dd, J= 8. 62, 2. 53Hz, 1H), 8. 20-8. 25 (m, 2H), 8. 41 (d, J=2. 28Hz, 1H). Biotage(方法 X) LC-MS(方法 2)Rt=1. 21min MS(ESIpos):m/z=486. 3[M+H] ⁺ 収率 53%
164. 1 および 164. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

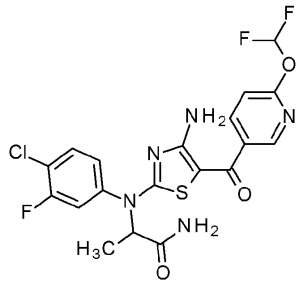
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
164. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 164	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 20 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 01-5. 05 (m, 1H), 7. 12 (m, 1H), 7. 32 (s, 1H), 7. 53 (m, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 71 (t, J=72Hz, 1H), 7. 72-7. 77 (m, 2H), 8. 03 (dd, J=8. 62, 2. 53Hz, 1H), 8. 21-8. 26 (m, 2H), 8. 39-8. 42 (m, 1H). 収率 45%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 164.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(113mg, 0.23mmol, 実施例164)のキラルカラムでのHPLC分離が、51mg(収率45%)の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-2;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:280nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=2.6min 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6;溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:95%A+5%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:280nm		

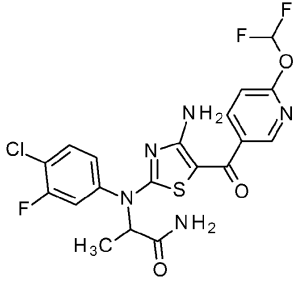
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
164. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 164	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 20 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 01-5. 05 (m, 1H), 7. 10-7. 14 (m, 1H), 7. 32 (s, 1H), 7. 50-7. 56 (m, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 71 (t, J=72Hz, 1H), 7. 70-7. 78 (m, 2H), 8. 03 (dd, J=8. 62, 2. 53Hz, 1H), 8. 20-8. 25 (m, 2H), 8. 40-8. 43 (m, 1H). 収率 45%

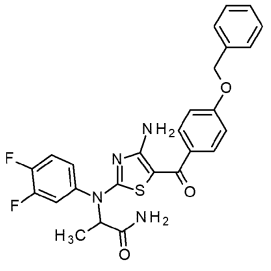
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 164. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(113mg, 0. 23mmol, 実施例164)のキラルカラムでのHPLC分離が、51mg(収率45%)の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-2;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラテック:95%A+5%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:280nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=3. 87min 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4. 6;溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラテック:95%A+5%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:280nm			
165	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 107、rac-2-ブromoプロパンアミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 18(d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 00-5. 04(m, 1H), 5. 12(s, 2H), 7. 00-7. 05(m, 2H), 7. 24-7. 64(m, 11H), 7. 77-7. 81(m, 1H), 8. 03-8. 07(m, 2H). Biotage(方法 X) LC-MS(方法 2) Rt=1. 32min MS(ESIpos):m/z=509. 4[M+H] ⁺ 収率 57%

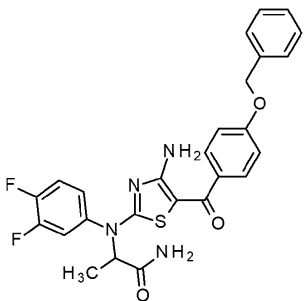
10

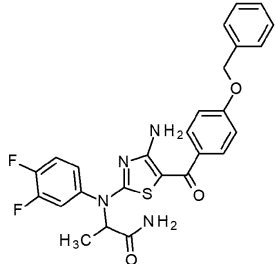
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
165.1 および 165.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド		
165.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー1)	実施例 165	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.19 (d, J=7.35Hz, 4H), 5.00-5.04 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.36-7.44 (m, 5H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.78 (ddd, J=11.34, 7.54, 2.41Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 2H) 収率 46%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 165. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3, 4-ジフル オロアニリノ)プロパンアミド(340mg, 0. 67mmol, 実施例165)のキラルカラムでのHPLC分 離が、155mg(収率46%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール- 2-イル]-3, 4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-4;カラム:YMC Amylose SA 5μ, 250x30; 溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリ ル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:50mL/min;温度:25° C;UV:280nm			
<u>分析キラル HPLC</u> :Rt=1. 73min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリ ル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:280nm			
165. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4- ベンジルオキシベンゾ イル)チアゾール-2-イ ル]-3, 4-ジフルオロア ニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例 165	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 19 (d, J=7. 35Hz, 4H), 5. 00-5. 04 (m, 1H), 5. 12 (s, 2H), 7. 02 (m, 2H), 7. 28 (s, 1H), 7. 35-7. 45 (m, 5H), 7. 47-7. 52 (m, 3H), 7. 58-7. 62 (m, 2H), 7. 78 (ddd, J=11. 34, 7. 54, 2. 41Hz, 1H), 8. 02-8. 05 (m, 2H) 収率 46%

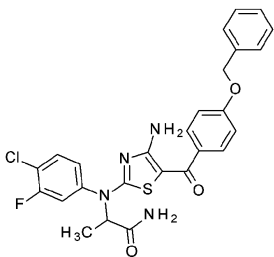
10

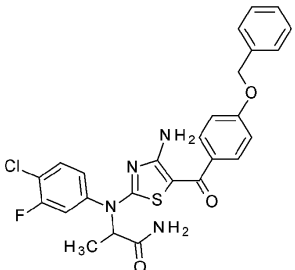
20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 165. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(340mg, 0.67mmol, 実施例165)のキラルカラムでのHPLC分離が、156mg(収率46%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-4;カラム:YMC Amylose SA 5μ, 250x30; 溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:50mL/min;温度:25° C;UV:280nm			
<u>分析キラル HPLC</u> :Rt=2.32min 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6; 溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:80%A+20%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:280nm			
166	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 108、rac-2- プロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.20(d, J=7.35Hz, 3H), 5.00-5.04(m, 1H), 5.12(s, 2H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.30-7.42(m, 6H), 7.47-7.52(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.73-7.77(m, 2H), 8.09-8.13(m, 2H) Biotage(方法 X) LC-MS(方法 2)Rt=1.36min MS(ESIpos):m/z=525.3[M+H] ⁺ 収率 57%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
166.1 および 166.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		
166.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 166	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.20 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.01-5.04 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 2H) 収率 39%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 166. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(790mg, 1.5mmol, 実施例166)のキラルカラムでのHPLC分離が、313mg(収率39%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-4;カラム:YMC Cellulose SC 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:90%A+10%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:325nm <u>分析キラルHPLC</u>:Rt=2.94min 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6;溶離液A:メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:90%A+10%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:325nm		

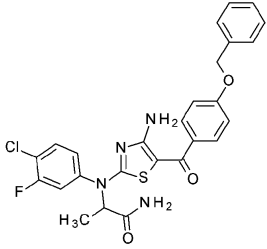
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
166. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 166	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 20 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 01-5. 05 (m, 1H), 5. 12 (s, 2H), 7. 00-7. 05 (m, 2H), 7. 35-7. 45 (m, 9H), 7. 63 (s, 1H), 7. 73-7. 77 (m, 2H), 8. 08-8. 13 (m, 2H) 収率 35%
rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(790mg, 1. 5mmol, 実施例166)のキラルカラムでのHPLC分離が、276mg(収率35%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-4;カラム:YMC Cellulose SC 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:90%A+10%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:325nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=3. 51min 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Cellulose SC 3μ, 100x4. 6;溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:90%A+10%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:325nm			

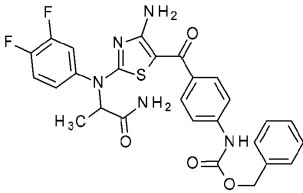
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
167	 rac-ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート	中間体 109、rac-2-ブロモプロパンアミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.18 (d, J=7.60Hz, 3H), 5.01 (br d, J=7.35Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.48 (m, 5H), 7.57 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (ddd, J=11.41, 7.48, 2.41Hz, 1H), 7.95 (m, 2H) Biotage (方法 X) LC-MS (方法 2) Rt=1.22min MS (ESIpos) : m/z=552.4 [M+H] ⁺ 収率 64%
167.1 および 167.2	(R)-ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメートおよび (S)-ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート		

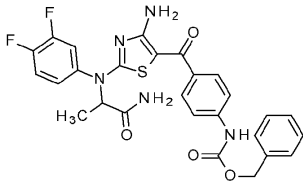
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
167. 1	 ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート(エナンチオマー1)	実施例 167	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 18 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 01 (q, J=7. 35Hz, 1H), 5. 15 (s, 2H), 5. 76 (s, 1H), 7. 28 (s, 1H), 7. 35-7. 42 (m, 5H), 7. 46-7. 52 (m, 5H), 7. 57 (m, 1H), 7. 61 (s, 1H), 7. 78 (m, 1H), 8. 18 (m, 2H), 10. 00 (s, 1H) 収率 32%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 167.1 rac-ベンジルN-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキシ-エチル)-3, 4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート (385mg, 0.7mmol, 実施例167) のキラルカラムでのHPLC分離、それに続くMTBEでの粉砕 (trituration) が、123mg (収率32%) のベンジルN-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキシ-エチル)-3, 4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC-3; カラム: YMC Amylose SA 10μ, 250x50; 溶離液A: メチルト-tert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 90%A+10%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 280nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2.87min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: メチルト-tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 90%A+10%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 325nm		

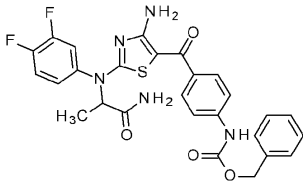
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
167.2	 ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート (エナンチオマー2)	実施例 167	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1.18 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H), 5.01 (q, $J=7.35\text{Hz}$, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.48 (m, 5H), 7.57 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 10.00 (s, 1H) 収率 34%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 167.2 rac-ベンジルN-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート (385mg, 0.7mmol, 実施例167) のキラルカラムでのHPLC分離、それに続くMTBEでの粉碎 (trituration) が、129mg (収率34%) のベンジルN-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-3,4-ジフルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC-3; カラム: YMC Amylose SA 10μ, 250x50; 溶離液A: メチルト-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 90%A+10%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 280nm <u>分析キラル HPLC: Rt=3.90min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 90%A+10%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 325nm		

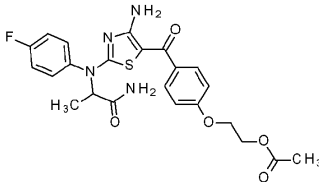
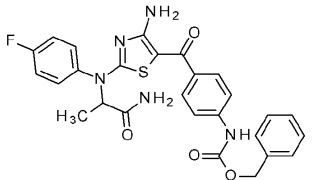
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
168	 rac-2-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]エチルアセテート	中間体 112、rac-2-ブロモプロパンアミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 15 (d, J=7. 60Hz, 3H), 2. 01 (s, 3H), 4. 18 (dd, J=5. 32, 3. 55Hz, 2 H), 4. 30 (dd, J=5. 45, 3. 42Hz, 2 H), 5. 06 (m, 1H), 6. 94 (m, 2H), 7. 23 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 74Hz, 2 H), 7. 47 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7. 63 (m, 2H), 8. 06 (m, 2 H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 1) Rt=1. 04min MS (ESIpos) : m/z=487. 6 [M+H] ⁺ 収率 54%
169	 rac-ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート	中間体 132、rac-2-ブロモプロパンアミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 05 (q, J=7. 35Hz, 1H), 5. 15 (s, 2H), 7. 25 (s, 1H), 7. 40 (m, 11H), 7. 58 (s, 1H), 7. 64 (m, 2H), 8. 12 (m, 2H), 9. 99 (m, 1H) Biotage (方法 X) LC-MS (方法 1) Rt=1. 19min MS (ESIpos) : m/z=534. 4 [M+H] ⁺ 収率 65%

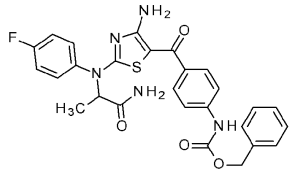
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
169.1 および 169.2	(R)-ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメートおよび(S)-ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート		
169.1	 ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート(エナンチオマー1)	実施例 169	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.05 (q, J=7.35Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.40 (m, 11H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.12 (m, 2H), 9.99 (m, 1H) LC-MS (方法 1) Rt=1.19min MS (ESIpos) : m/z=534.4 [M+H] ⁺ 収率 14%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
	キラル HPLC 実施例 169. 1 rac-ベンジルN-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート (422mg, 0.76mmol, 実施例169) のキラルカラムでのHPLC分離、それに続くMTBEでの粉碎 (trituration) が、88mg(収率14%) のベンジルN-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-3;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:80mL/min;温度:25° C;UV:280nm <u>分析キラル HPLC:Rt=1.39min</u> 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6;溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:280nm		

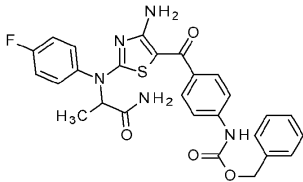
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
169.2	 ベンジル N-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリン)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート (エナンチオマー2)	実施例 169	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.05 (q, J=7.35Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.40 (m, 11H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.12 (m, 2H), 9.99 (m, 1H) LC-MS (方法 1) Rt=1.19min MS (ESIpos) : m/z=534.4 [M+H] ⁺ 収率 16%

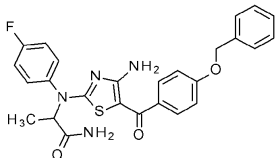
10

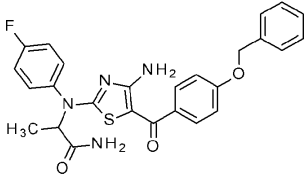
20

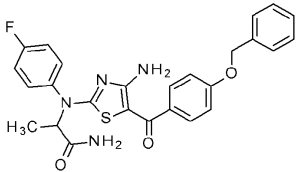
30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 169. 2 rac-ベンジルN-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート (422mg, 0.76mmol, 実施例169) のキラルカラムでのHPLC分離、それに続くMTBEでの粉砕 (trituration) が、106mg (収率14%) のベンジルN-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]カルバメート, エナンチオマー2を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-3;カラム:YMC Amylose SA 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:80mL/min;温度:25° C;UV:280nm			
<u>分析キラル HPLC:Rt=1.80min</u> 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:280nm			
170	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 110、rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.37 (m, 7H), 7.48 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.11 (m, 2H) RP-HPLC (方法 B 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.25min MS (ESIpos) : m/z=491.3 [M+H] ⁺ 収率 88%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
170.1 および 170.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		
170.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 170	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 7H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1.25min MS (ESIpos) : m/z=491.3 [M+H] ⁺ 収率 35%

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 170. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ- -アニリノ)プロパンアミド(150mg, 0. 3mmol, 実施例170)のキラルカラムでのHPLC分離が、 53mg(収率35%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル] -4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IB 5 μ 250x30mm;溶離液A:CO ₂ ;溶離液B: 2-プロパノール+0. 4体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:35%B;流量:100mL/min; 温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm			
<u>分析キラル HPLC</u> :Rt=3. 08min 機器:Agilent:1260, Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IB 5 μ 100x4. 6mm;溶離液 A:CO 2;溶離液 B:2-プロパノール+0. 4 体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:35%B;流量:4 mL/min;温度:37. 5° C;BPR:100bar;UV:254nm			
170. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-(4- ベンジルオキシベンゾ イル)チアゾール-2-イ ル]-4-フルオロ-アニリ ノ)プロパンアミド(エ ナンチオマー2)	実施例 170	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 04-5. 07 (m, 1H), 5. 11 (s, 2H), 6. 97-7. 02 (m, 2H), 7. 25 (s, 1H), 7. 30-7. 40 (m, 7H), 7. 46-7. 50 (m, 2H), 7. 57 (s, 1H), 7. 62-7. 66 (m, 2H), 8. 09-8. 11 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1. 25min MS (ESIpos) :m/z=491. 3 [M+H] ⁺ 収率 34%

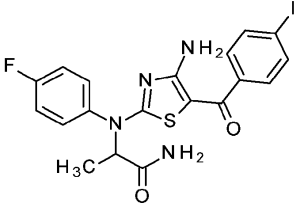
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 170.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ- -アニリノ)プロパンアミド(150mg, 0.3mmol, 実施例170)のキラルカラムでのHPLC分離が、 51mg(収率34%)の2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル] -4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IB 5μ 250x30mm;溶離液A:CO₂;溶離液B: 2-プロパノール+0.4体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:35%B;流量:100mL/min; 温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=4.42min 機器:Agilent:1260, Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IB 5μ 100x4.6mm;溶離液 A:CO ₂;溶離液 B:2-プロパノール+0.4 体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:35%B;流量:4 mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:254nm			
171	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ヨードベンゾイル) チアゾール-2-イル]-4- フルオロ-アニリノ)プロ パンアミド	中間体 111、rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.07 (q, J=7.35Hz, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.58 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 8.21 (m, 2H) Biotage (方法 X) LC-MS (方法 2) Rt=1.21min MS (ESIpos): m/z=511.0 [M+H]⁺ 収率 39%

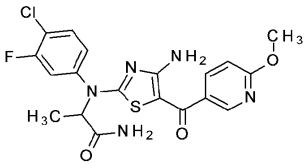
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
172	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 113、rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 20(d, J=7. 35Hz, 3H), 3. 87(s, 3H), 5. 03(q, J=7. 35Hz, 1H), 6. 8 5(dd, J=8. 62, 0. 76Hz, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 52(m, 1H), 7. 64(s, 1 H), 7. 76(m, 2H), 7. 84(dd, J=8. 4 9, 2. 41Hz, 1H), 8. 14(m, 2H), 8. 3 7(m, 1H) Biotage(方法 Y) LC-MS(方法 2)Rt=1. 14min MS(ESIpos):m/z=450. 3[M+H] ⁺ 収率 38%
172. 1 および 172. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		

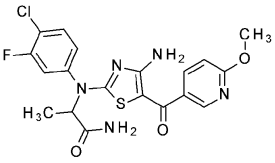
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
172.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 172	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.20 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.03 (q, J=7.35Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.62, 0.76Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.84 (dd, J=8.49, 2.41Hz, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.37 (m, 1H) LC-MS(方法2) Rt=1.14min MS(ESIpos): m/z=450.3 [M+H] ⁺ 収率 24%
キラル HPLC 実施例 172.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(312mg, 0.69mmol, 実施例172)のキラルカラムでのHPLC分離が、78mg(収率24%)の2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IG 5μ 250x30mm;溶離液A:CO₂;溶離液B:メタノール+0.2体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:30%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm <u>分析キラル HPLC:Rt=2.61min</u> 機器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IG 5μ 100x4.6mm;溶離液 A:CO₂;溶離液 B:メタノール+0.2 体積%水性アンモニア(32%);アイソクラティック:30%B;流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:254nm			

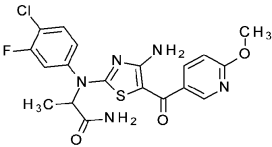
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
172.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 172	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.20 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.03 (q, J=7.35Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.62, 0.76Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.84 (dd, J=8.49, 2.41Hz, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.37 (m, 1H) LC-MS (方法2) Rt=1.14min MS (ESIpos) : m/z=450.3 [M+H] ⁺ 収率 23%
キラル HPLC 実施例 172.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (312mg, 0.69mmol, 実施例172) のキラルカラムでのHPLC分離が、73mg (収率23%) の2-(N-[4-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: Sepiatec: Prep SFC100; カラム: Chiralpak IG 5μ 250x30mm; 溶離液A: CO₂; 溶離液B: メタノール+0.2体積%水性アンモニア (32%); アイソクラティック: 30%B; 流量: 100mL/min; 温度: 40° C; BPR: 150bar; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=3.40min</u> 機器: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; カラム: Chiralpak IG 5μ 100x4.6mm; 溶離液 A: CO₂; 溶離液 B: メタノール+0.2 体積%水性アンモニア (32%); アイソクラティック: 30%B; 流量: 4mL/min; 温度: 37.5° C; BPR: 100bar; UV: 254nm			

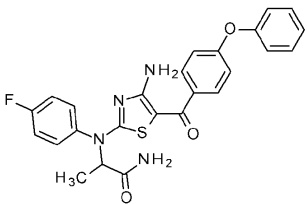
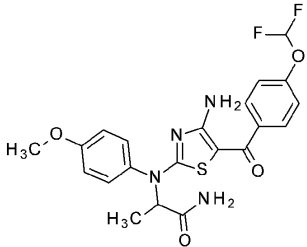
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
173	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-フェノキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 114、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H) , 5. 07 (m, 1H) , 6. 94 (m, 2H) , 7. 06 (m, 2H) , 7. 20 (m, 1H) , 7. 25 (s, 1H) , 7. 33 (dd, J=8. 87Hz, 2H) , 7. 41 (m, 2 H) , 7. 53 (m, 2H) , 7. 58 (s, 1H) , 7. 64 (m, 2H) , 8. 14 (m, 2H) Biotage(方法 X) LC-MS(方法 2)Rt=1. 26min MS(ESIpos) :m/z=477. 2[M+H] ⁺ 収率 56%
174	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 115、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 15 (d, J=7. 35Hz, 3H) , 3. 73 (s, 3H) , 5. 06 (q, J=7. 35Hz, 1H) , 7. 0 1 (d, J=9. 13Hz, 2H) , 7. 16 (m, 2 H) , 7. 21 (s, 1H) , 7. 27 (t, J=7. 2H z, 1H) , 7. 46 (m, 2H) , 7. 54 (m, 3 H) , 8. 15 (m, 2H) Biotage(方法 X) LC-MS(方法 2)Rt=1. 08min MS(ESIpos) :m/z=463. 2[M+H] ⁺ 収率 77%

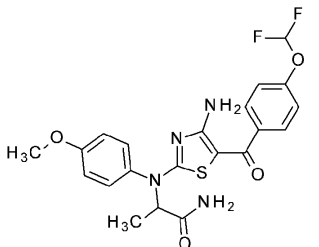
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
174.1 および 174.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド		
174.1	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 174	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.06 (q, J=7.35Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.13Hz, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 8.15 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1.08min MS (ESIpos): m/z=463.2 [M+H] ⁺ 収率 31%

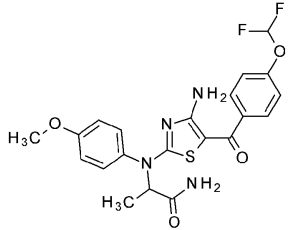
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 174. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド(316mg, 0.66mmol, 実施例174)のキラルカラムでのHPLC分離が、121mg(収率31%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC-3; カラム: YMC Amylose SA 10 μ , 250x50; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: メタノール; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
<u>分析キラル HPLC: Rt=1.28min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Amylose SA 3 μ , 100x4.6; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
174. 2	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 174	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.06 (q, J=7.35Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.13Hz, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 8.15 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1.08min MS (ESIpos): m/z=463.2 [M+H] ⁺ 収率 31%

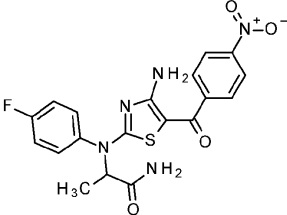
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 174. 2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド (316mg, 0.66mmol, 実施例174) のキラルカラムでのHPLC分離が、121mg (31%収率) of 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC-3; カラム: YMC Amylose SA 10μ, 250x50; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: メタノール; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=1.62min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Amylose SA 3μ, 100x4.6; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
175	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-ニトロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 116、rac-2-ブロモプロパンアミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.07 (q, J=7.35Hz, 1H), 7.26 (brs, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.59 (brs, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 8.23 (m, 3H), 8.38 (m, 1H) Biotage (方法 X) LC-MS (方法 2) Rt=1.05min MS (ESIpos): m/z=430.1 [M+H] ⁺ 収率 66%

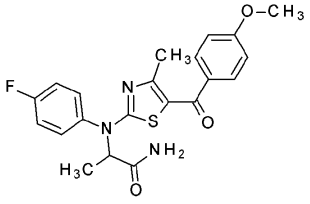
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
176	 rac-2-(4-フルオロ-N-[5-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド	中間体 117、rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 57Hz, 3H), 2. 29 (s, 3H), 3. 80 (s, 3H), 5. 11 (q, J=7. 3 5Hz, 1H), 6. 99 (d, J=8. 83Hz, 2 H), 7. 20 (s, 1H), 7. 36 (dd, J=8. 8 3Hz, 2H), 7. 58 (m, 2H), 7. 61 (s, 1 H), 7. 68 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1. 16min MS (ESIpos) : m/z=414. 5 [M+H] ⁺ 収率 79%
176. 1 および 176. 2	(R)-2-(4-フルオロ-N-[5-(4-メトキシベンゾ イル)-4-メチル-チアゾ ール-2-イル]アニリノ) プロパンアミドおよび (S)-2-(4-フルオロ-N-[5-(4-メトキシベンゾ イル)-4-メチル-チアゾ ール-2-イル]アニリノ) プロパンアミド		

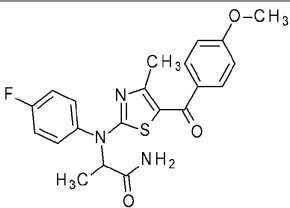
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
176. 1	 2-(4-フルオロ-N-[5-(4- -メトキシベンゾイル)- 4-メチル-チアゾール-2- -イル]アニリノ)プロパ ンアミド(エナンチオマ ー1)	実施例 176	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 57Hz, 3H), 2. 29 (s, 3H), 3. 80 (s, 3H), 5. 11 (q, J=7. 3 5Hz, 1H), 6. 99 (d, J=8. 83Hz, 2 H), 7. 20 (s, 1H), 7. 36 (dd, J=8. 8 3Hz, 2H), 7. 58 (m, 2H), 7. 61 (s, 1 H), 7. 68 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1. 16min MS (ESIpos) : m/z=414. 5 [M+H] ⁺ 収率 49%
キラル HPLC 実施例 176. 1 rac-2-(4-フルオロ-N-[5-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(80mg, 0. 19mmol, 実施例176)のキラルカラムでのHPLC分離が、39mg (収率49%)の2-(4-フルオロ-N-[5-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC-4; カラム: YMC Cellulose SC 10μ, 250x50; 溶離液A: ヘキサン+0. 1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=4. 20min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4. 6; 溶離液 A: ヘキサン+0. 1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 80%A+20% B; 流量: 1. 4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

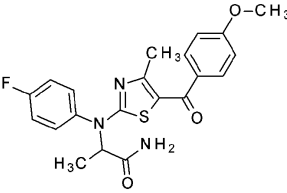
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
176.2	 2-(4-フルオロ-N-[5-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 176	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.57Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.11 (q, J=7.35Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.83Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.36 (dd, J=8.83Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.68 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1.16min MS (ESIpos) : m/z=414.5 [M+H] ⁺ 収率 49%
キラル HPLC 実施例 176.2 rac-2-(4-フルオロ-N-[5-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド (80mg, 0.19mmol, 実施例176のキラルカラムでのHPLC分離が、31mg (収率39%) の2-(4-フルオロ-N-[5-(4-メトキシベンゾイル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomati cHPLC-4; カラム: YMC Cellulose SC 10μ, 250x50; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: エタノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC</u>: Rt=4.84min 機器: Thermo Fisher UltiMate3000; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6; 溶離液A: ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: エタノール; アイソクラティック: 80%A+20%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

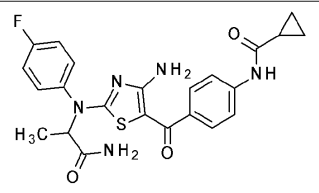
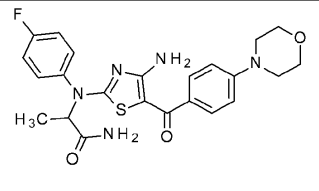
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
177	 rac-4-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド	中間体 118、rac-2-ブロモプロパンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 0.75-0.80 (m, 4H), 1.16 (d, J=7.31Hz, 3H), 1.77 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.24 (brs, 1H), 7.32 (dd, J=8.74Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.58Hz, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.64 (dd, J=8.74, 4.93Hz, 2H), 8.11 (m, 2H), 10.34 (s, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 1) Rt=0.99min MS (ESIpos) : m/z=468.5 [M+H] ⁺ 収率 57%
178	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-モルホリノベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 119、rac-2-ブロモプロパンアミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 5.06 (q, J=7.35Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.24 (brs, 1H), 7.34 (dd, J=8.74Hz, 2H), 7.43 (m, J=8.87Hz, 2H), 7.57 (brs, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.97 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1.01min MS (ESIpos) : m/z=470.3 [M+H] ⁺ 収率 48%

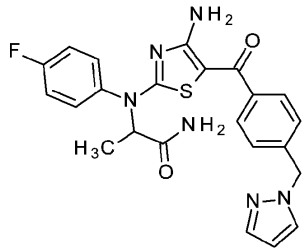
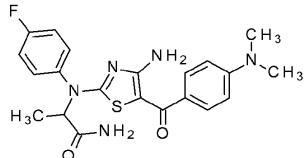
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
179	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ピラゾール-1-イルメチル)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 120、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 14 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 04 (q, J=7. 35Hz, 1H), 5. 32 (m, 2H), 6. 2 7 (dd, J=2. 03Hz, 1H), 7. 15 (d, J= 8. 36Hz, 2H), 7. 23 (s, 1H), 7. 31 (m, 2H), 7. 43 (m, 2H), 7. 45 (m, 1 H), 7. 60 (m, 3H), 7. 82 (dd, J=2. 2 8, 0. 76Hz, 1H), 8. 18 (m, 2H) RP-HPLC(方法 C 塩基性) LC-MS(方法 1)Rt=1. 0min MS (ESIpos) :m/z=465. 6[M+H] ⁺ 収率 66%
180	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 121、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 2. 92 (s, 6H), 5. 05 (q, J=7. 35Hz, 1H), 6. 6 5 (m, 2H), 7. 23 (s, 1H), 7. 34 (dd, J=8. 87Hz, 2H), 7. 43 (m, 2H), 7. 5 7 (brd, J=0. 76Hz, 1H), 7. 65 (m, 2 H), 7. 96 (m, 2H) RP-HPLC(方法 D 塩基性) LC-MS(方法 2)Rt=1. 13min MS (ESIpos) :m/z=428. 5[M+H] ⁺ 収率 63%

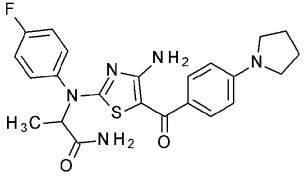
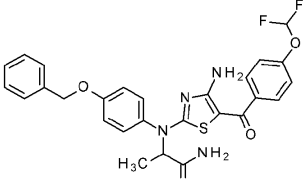
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
181	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-イルベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 122、rac-2- ブROMOPROPANAMIDE	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (brd, J=7. 35Hz, 3H), 1. 93 (m, 4H), 3. 23 (m, 4H), 5. 06 (m, 1H), 6. 47 (brd, J=8. 62Hz, 2H), 7. 24 (m, 1H), 7. 34 (s, 2H), 7. 42 (brd, J=8. 36Hz, 2H), 7. 57 (brs, 1H), 7. 65 (m, 2H), 7. 97 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1. 21min MS (ESIpos) :m/z=454. 3 [M+H] ⁺ 収率 82%
182	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 123、rac-2- ブROMOPROPANAMIDE	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 15 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 03-5. 06 (m, 1H), 5. 08-5. 12 (m, 2H), 7. 09-7. 14 (m, 4H), 7. 22 (s, 1H), 7. 28 (s, 1H), 7. 35-7. 45-7. 62 (m, 10H), 8. 10-8. 15 (m, 2H) Biotage (方法 X) LC-MS (方法 2) Rt=1. 29min MS (ESIpos) :m/z=539. 4 [M+H] ⁺ 収率 73%

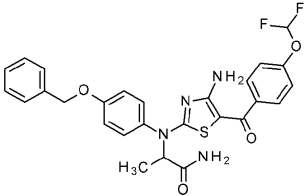
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
182.1 および 182.2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミド		
182.1	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 182	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.15 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35- 7.55 (m, 10H), 8.13 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt=1.29min MS (ESIpos) : m/z=539.4 [M+H] ⁺ 収率 44%

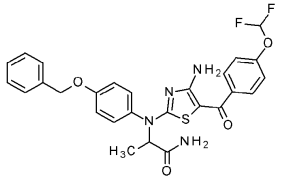
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 182.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミド(813mg, 1.51mmol, 実施例182)のキラルカラムでのHPLC分離が、360mg(収率44%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-3;カラム:YMC Cellulose SB 10μ, 250x50; 溶離液A:ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC:Rt=2.76min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
182.2	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー-2)	実施例 182	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm= 1.15(d, J=7.35Hz, 3H), 5.03-5.06(m, 1H), 5.09-5.12(m, 2H), 7.09-7.14(m, 4H), 7.22(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.35-7.55(m, 10H), 8.10-8.15(m, 2H) LC-MS(方法 2)Rt=1.29min MS(ESIpos):m/z=539.4[M+H]⁺ 収率 45%

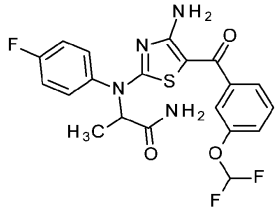
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 182.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミド(813mg, 1.51mmol, 実施例182)のキラルカラムでのHPLC分離が、365mg(収率45%)の2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-3;カラム:YMC Cellulose SB 10μ, 250x50; 溶離液A:ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:エタノール+0.1体積%ジエチルアミン;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:254nm <u>分析キラル HPLC:Rt=3.49min</u> 機器:Waters Alliance 2695;カラム:YMC Cellulose SB 3μ, 100x4.6; 溶離液 A:ヘキサン+0.1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:エタノール;アイソクラティック:60%A+40%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			
183	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 124、rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.15(d, J=7.35Hz, 3H), 5.03-5. 06(m, 1H), 7.20-7.28(m, 4H), 7. 33(d, J=8.87Hz, 3H), 7.42(d, J= 8.11Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 3H), 8.17-8.21(m, 2H) RP-HPLC(方法 D 塩基性) LC-MS(方法 2)Rt=1.13min MS(ESIpos):m/z=451.5[M+H] ⁺ 収率 41%

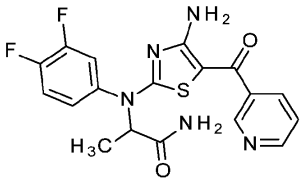
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
184	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 125、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 4. 97-5. 09 (m, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 40-7. 48 (m, 1H), 7. 48-7. 53 (m, 1H), 7. 55-7. 61 (m, 1H), 7. 63 (s, 1H), 7. 74-7. 81 (m, 1H), 7. 85-7. 90 (m, 1 H), 8. 07-8. 41 (m, 2H), 8. 61 (dd, J=4. 82, 1. 52Hz, 1H), 8. 69 (dd, J =2. 28, 0. 76Hz, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=0. 92min MS (ESIpos) : m/z=404. 3 [M+H] ⁺ 収率 54%
184. 1 および 184. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド		

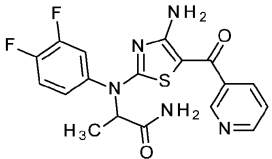
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
184. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 184	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 4. 97-5. 09 (m, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 40-7. 48 (m, 1H), 7. 48-7. 53 (m, 1H), 7. 55-7. 61 (m, 1H), 7. 63 (s, 1H), 7. 74-7. 81 (m, 1H), 7. 85-7. 90 (m, 1H), 8. 07-8. 41 (m, 2H), 8. 61 (dd, J=4. 82, 1. 52Hz, 1H), 8. 69 (dd, J=2. 28, 0. 76Hz, 1H) LC-MS (方法 2) Rt=0. 92min MS (ESIpos) : m/z=404. 3 [M+H] ⁺ 収率 39%
キラル HPLC 実施例 184. 1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(115mg, 0. 29mmol, 実施例184)のキラルカラムでのHPLC分離が、45mg(収率39%)の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド、エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-4;カラム:YMC Cellulose SC 10μ, 250x50;溶離液A:メチルtert-ブチルエーテル+0. 1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:280nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=2. 11min 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Cellulose SC 3μ, 100x4. 6;溶離液 A:メチル tert-ブチルエーテル+0. 1 体積%ジエチルアミン;溶離液 B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:1. 4mL/min;温度:25° C;UV:254nm			

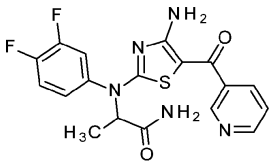
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
184.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 184	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.19 (d, J=7.35Hz, 3H), 4.97-5.09 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 8.07-8.41 (m, 2H), 8.61 (dd, J=4.82, 1.52Hz, 1H), 8.69 (dd, J=2.28, 0.76Hz, 1H) LC-MS (方法 2) Rt=0.92min MS (ESIpos) : m/z=404.3 [M+H] ⁺ 収率 43%
キラル HPLC 実施例 184.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド (115mg, 0.29mmol, 実施例184) のキラルカラムでのHPLC分離が、50mg (収率43%) の2-(N-[4-アミノ-5-(ピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: PrepCon Labomatic HPLC-4; カラム: YMC Cellulose SC 10μ, 250x50; 溶離液A: メチルtert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 280nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2.83min</u> 機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6; 溶離液 A: メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

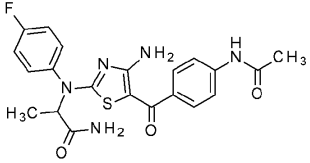
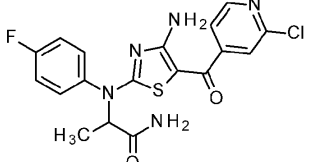
10

20

30

40

50

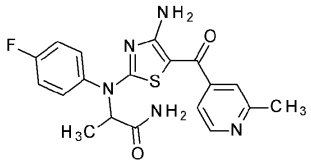
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
185	 rac-2-(N-[5-(4-アセト アミドベンゾイル)-4- アミノ-チアゾール-2- イル]-4-フルオロ-アニ リノ)プロパンアミド	中間体 126、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 15 (d, J=7. 35Hz, 3H), 2. 03 (s, 3H), 5. 05 (q, J=7. 35Hz, 1H), 7. 2 4 (s, 1H), 7. 32 (dd, J=8. 87Hz, 2 H), 7. 44 (d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 55 (d, J=8. 62Hz, 2H), 7. 58 (brs, 1 H), 7. 61-7. 66 (m, 2H), 7. 81-8. 3 9 (m, 2H), 10. 11 (brs, 1H) RP-HPLC(方法 C 塩基性) LC-MS(方法 1)Rt=0. 87min MS (ESIpos) :m/z=442. 4[M+H] ⁺ 収率 54%
186	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(2-クロロピリジン-4- カルボニル)チアゾール -2-イル]-4-フルオロ- アニリノ)プロパンアミ ド	中間体 127、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 60Hz, 3H), 5. 00-5. 13 (m, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 34 (d d, J=8. 87Hz, 2H), 7. 41 (dd, J=5. 07, 1. 27Hz, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 59 (s, 1H), 7. 64 (dd, J=8. 87, 5. 0 7Hz, 2H), 8. 20-8. 42 (m, 2H), 8. 4 5 (d, J=5. 07Hz, 1H) RP-HPLC(方法 C 塩基性) LC-MS(方法 2)Rt=1. 03min MS (ESIpos) :m/z=420. 3[M+H] ⁺ 収率 25%

10

20

30

40

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
187	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	中間体 128、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 15 (d, J=7. 60Hz, 3H), 2. 45 (s, 3H), 5. 06 (brs, 1H), 7. 10-7. 23 (m, 1H), 7. 23-7. 28 (m, 2H), 7. 33 (dd, J=8. 74Hz, 2H), 7. 59 (brs, 1 H), 7. 63 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz, 2 H), 8. 05-8. 42 (m, 2H), 8. 46 (d, J =5. 07Hz, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=0. 90min MS (ESIpos) : m/z=400. 5 [M+H] ⁺ 収率 66%
187. 1 および 187. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミドおよび (S)-2-(N-[4-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド		

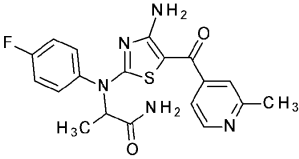
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
187.1	 2-(N-[4-アミノ-5-(2- メチルピリジン-4-カル ボニル)チアゾール-2- イル]-4-フルオロ-アニ リノ)プロパンアミド (エナンチオマー1)	実施例 187	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.15 (d, J=7.60Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.06 (brs, 1H), 7.10-7.23 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33 (dd, J=8.74Hz, 2H), 7.59 (brs, 1 H), 7.63 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2 H), 8.05-8.42 (m, 2H), 8.46 (d, J =5.07Hz, 1H) 収率 32%
キラル HPLC 実施例 187.1 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フル オロ-アニリノ)プロパンアミド (333mg, 0.83mmol, 実施例187) のキラルカラムでのHPLC分 離が、105mg (収率32%) の2-(N-[4-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-カルボニル)チアゾー ル-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器: Sepiatec: Prep SFC100; カラム: Chiralpak IG 5μ 250x30mm; 溶離液A: CO₂; 溶離液B: エタノール+0.2体積%水性アンモニア (32%); アイソクラティック: 15%B; 流量: 100mL/min; 温度: 40° C; BPR: 150bar; UV: 254nm <u>分析キラル HPLC: Rt=2.81min</u> 機器: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; カラム: Chiralpak IG 5μ 100x4.6mm; 溶離液 A: CO 2; 溶離液 B: エタノール+0.2 体積%水性アンモニア (32%); アイソクラティック: 25%B; 流量: 4mL/min; 温度: 37.5° C; BPR: 100bar; UV: 254nm			

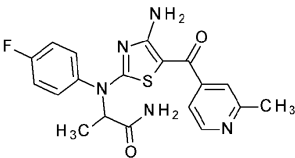
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
187.2	 2-(N-[4-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例 187	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.15 (d, J=7.60Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.06 (brs, 1H), 7.10-7.23 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33 (dd, J=8.74Hz, 2H), 7.59 (brs, 1H), 7.63 (dd, J=8.87, 5.07Hz, 2H), 8.05-8.42 (m, 2H), 8.46 (d, J=5.07Hz, 1H) 収率 23%
キラル HPLC 実施例 187.2 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (333mg, 0.83mmol, 実施例187) のキラルカラムでのHPLC分離が、78mg (収率23%) の2-(N-[4-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。 <u>分取キラルHPLC</u> 機器:Sepiatec:Prep SFC100;カラム:Chiralpak IG 5μ 250x30mm;溶離液A:CO₂;溶離液B:エタノール+0.2体積%水性アンモニア (32%);アイソクラティック:15%B;流量:100mL/min;温度:40° C;BPR:150bar;UV:254nm <u>分析キラル HPLC</u>:Rt=3.56min 機器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;カラム:Chiralpak IG 5μ 100x4.6mm;溶離液 A:CO₂;溶離液 B:エタノール+0.2 体積%水性アンモニア (32%);アイソクラティック:25%B;流量:4mL/min;温度:37.5° C;BPR:100bar;UV:254nm			

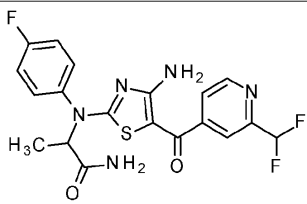
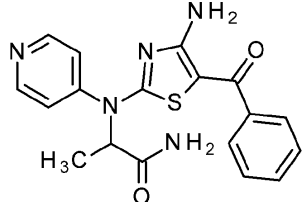
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
188	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 129、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 4. 99-5. 13 (m, 1H), 6. 97 (t, J=52Hz, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 33 (t, J=8. 87Hz, 2H), 7. 56-7. 61 (m, 2H), 7. 64 (d d, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H), 7. 67 (s, 1H), 8. 20-8. 57 (m, 2H), 8. 73 (d, J=4. 56Hz, 1H) RP-HPLC(方法 C 塩基性) LC-MS(方法 2) Rt=1. 00min MS (ESIpos): m/z=436. 3 [M+H] ⁺ 収率 13%
189	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(4-ピリジル)アミノ]プロパンアミド	中間体 130、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 22 (d, J=7. 35Hz, 3H), 5. 05 (q, J=7. 35Hz, 1H), 5. 74 (s, 1H), 7. 3 2 (s, 1H), 7. 37-7. 44 (m, 2H), 7. 4 8-7. 55 (m, 2H), 7. 56-7. 65 (m, 3 H), 8. 06-8. 42 (m, 2H), 8. 68-8. 7 3 (m, 2H) RP-HPLC(方法 C 塩基性) LC-MS(方法 2) Rt=0. 80min MS (ESIpos): m/z=368. 2 [M+H] ⁺ 収率 17%

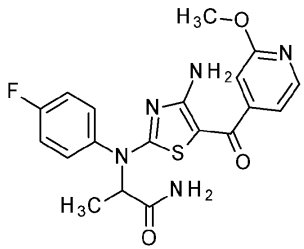
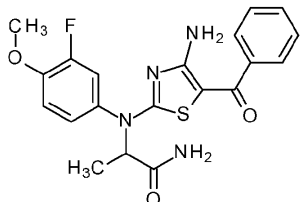
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
190	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-(2-メトキシピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 131、rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 15(d, J=7. 35Hz, 3H), 3. 83(s, 3H), 5. 00-5. 11(m, 1H), 6. 76(s, 1H), 6. 99(dd, J=5. 20, 1. 39Hz, 1 H), 7. 26(s, 1H), 7. 30-7. 37(m, 2 H), 7. 59(s, 1H), 7. 63(dd, J=8. 8 7, 5. 07Hz, 2H), 8. 17-8. 20(m, 1 H), 8. 21-8. 48(m, 2H) RP-HPLC(方法 C 塩基性) LC-MS(方法 2)Rt=0. 98min MS(ESIpos):m/z=416. 2[M+H] ⁺ 収率 29%
191	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-フルオロ-4-メトキシ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 133;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8. 12(brs, 2H), 7. 57(s, 1H), 7. 4 6-7. 53(m, 3H), 7. 34-7. 44(m, 4 H), 7. 21-7. 28(m, 2H), 4. 98-5. 1 0(m, 1H), 3. 87(s, 3H), 1. 16(d, J =7. 4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1. 06min MS(ESIpos):m/z=415. 3[M+H] ⁺ 収率 78%

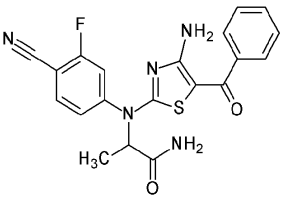
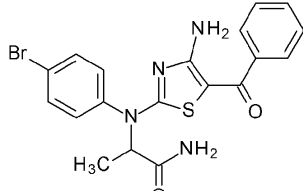
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
192	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 134;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= ¹ HNMR(400MHz, DMSO-d ₆ , 22°C): Shift=7.95-8.40 (m, 3H), 7.86 (dd, J=10.4, 1.8Hz, 1H), 7.64- 7.72 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 5.01 (q, J=7.4Hz, 1H), 1.22 (d, J =7.4Hz, 3H) LC-MS(方法 2)Rt=1.04min MS(ESIpos):m/z=410.3[M+H] ⁺ 収率 18%
193	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-ブロモ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 135;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.17 (brs, 2H), 7.66-7.72 (m, 2 H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.36-7.4 4 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 5.05 (q, J =7.3Hz, 1H), 1.16 (d, J=7.6Hz, 3 H). LC-MS(方法 2)Rt=1.19min MS(ESIpos):m/z=445.3[M+H] ⁺ 収率 47%

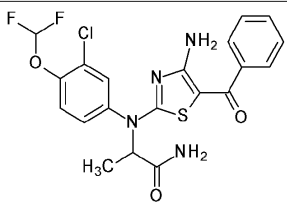
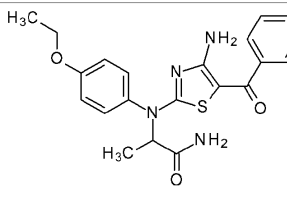
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
194	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 136;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.13(brs, 2H), 7.90(d, J=2.5Hz, 1H), 7.60-7.68(m, 2H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.39-7.44(m, 3H), 7.39(t, J=73.0Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 5.02(q, J=7.1Hz, 1H), 1.18(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.18min MS(ESIpos):m/z=467.4[M+H] ⁺ 収率 68%
195	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-エトキシアニリノ)プロパンアミド	中間体 137;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.11(brs, 2H), 7.52(s, 1H), 7.41-7.49(m, 4H), 7.34-7.41(m, 3H), 7.20(s, 1H), 6.98(d, J=9.1Hz, 2H), 5.00-5.12(m, 1H), 4.03(q, J=6.8Hz, 2H), 1.32(t, J=7.0Hz, 3H), 1.14(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.15min MS(ESIpos):m/z=411.5[M+H] ⁺ 収率 61%

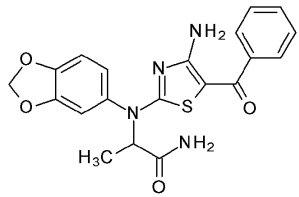
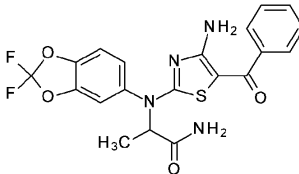
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
196	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]プロパンアミド	中間体 138;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.08(brs, 2H), 7.54(s, 1H), 7.4 6-7.51(m, 2H), 7.36-7.44(m, 3 H), 7.22(s, 1H), 7.14(d, J=1.8H z, 1H), 7.01-7.07(m, 1H), 6.96- 7.00(m, 1H), 6.10(s, 2H), 4.97- 5.09(m, 1H), 1.18(d, J=7.4Hz, 3 H). LC-MS(方法 2)Rt=1.03min MS(ESIpos):m/z=411.4[M+H] ⁺ 収率 67%
197	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]プロパンアミド	中間体 139;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.13(brs, 2H), 7.71(d, J=2.0H z, 1H), 7.61(s, 1H), 7.45-7.56 (m, 4H), 7.35-7.44(m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.03(brd, J=6.8Hz, 1 H), 1.18(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.2min MS(ESIpos):m/z=447.3[M+H] ⁺ 収率 51%

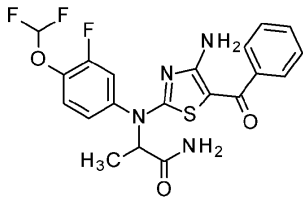
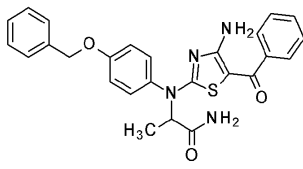
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
198	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-アニリノ]プロパンアミド	中間体 140;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.14(brs, 2H), 7.69-7.76(m, 1 H), 7.62(s, 1H), 7.46-7.52(m, 4 H), 7.36-7.46(m, 3H), 7.34(t, J =73.0Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 5.03 (q, J=7.1Hz, 1H), 1.18(d, J=7.4 Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.12min MS(ESIpos):m/z=451.3[M+H] ⁺ 収率 49%
199	 rac-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-ベンジルオキシ-アニリノ)プロパンアミド	中間体 141;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.12(brs, 2H), 7.53(s, 1H), 7.4 4-7.51(m, 6H), 7.32-7.43(m, 6 H), 7.21(s, 1H), 7.09(d, J=9.1H z, 2H), 4.99-5.15(m, 3H), 1.15 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.28min MS(ESIpos):m/z=473.4[M+H] ⁺ 収率 57%

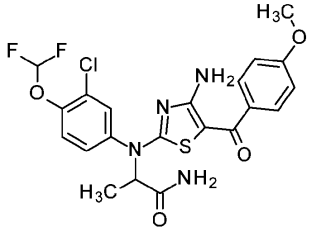
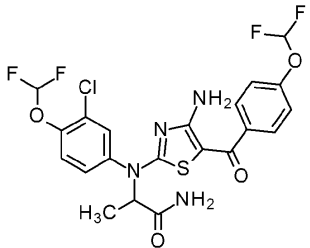
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
200	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 142;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.93-8.45 (m, 2H), 7.91 (d, J=2. 3Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.6 2 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.4 0 (t, J=73.0Hz, 1H), 7.29 (s, 1 H), 6.92-6.96 (m, 2H), 4.98-5.0 7 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.18 (d, J =7.4Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.17min MS (ESIpos) : m/z=497.3 [M+H] ⁺ 収率 63%
201	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 143;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.93-8.54 (m, 2H), 7.91 (d, J=2. 5Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.5 5-7.61 (m, 2H), 7.08-7.53 (m, 6 H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.18 (d, J =7.4Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.21min MS (ESIpos) : m/z=533.3 [M+H] ⁺ 収率 58%

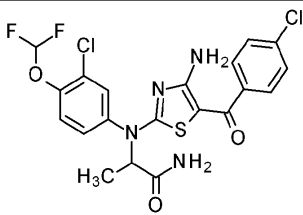
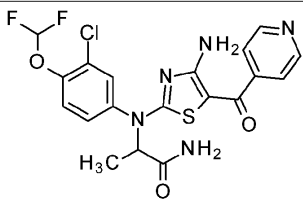
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
202	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 144;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.92-8.51 (m, 2H), 7.90 (d, J=2. 5Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.5 0-7.55 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 3 H), 7.39 (t, J=73.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.18 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.28min MS(ESIpos):m/z=501.3[M+H] ⁺ 収率 56%
203	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 145;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.61-8.66 (m, 2H), 8.06-8.54 (m, 2H), 7.90 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.48 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.3 9 (t, J=72.7Hz, 1H), 7.31 (s, 1 H), 4.98-5.07 (m, 1H), 1.18 (d, J =7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=0.98min MS(ESIpos):m/z=468.3[M+H] ⁺ 収率 47%

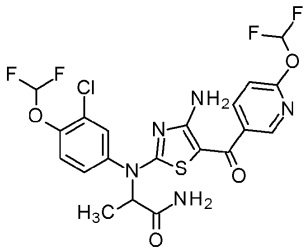
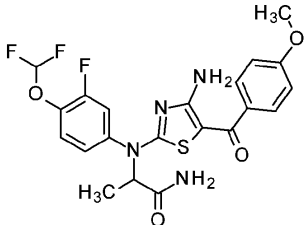
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
204	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 146;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.41 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.05-8.3 8 (m, 2H), 8.02 (dd, J=8.6, 2.5H z, 1H), 7.91 (d, J=2.5Hz, 1H), 7. 72 (t, J=72.5Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.40 (t, J=72.8Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.21min MS (ESIpos) :m/z=534.3 [M+H] ⁺ 収率 42%
205	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-アニリノ]プロパンアミド	中間体 147;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.77-8.42 (m, 2H), 7.74 (dd, J=1 1.4, 1.3Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7. 47-7.53 (m, 4H), 7.35 (t, J=73.0 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 4.99 -5.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.19 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.13min MS (ESIpos) :m/z=481.3 [M+H] ⁺ 収率 57%

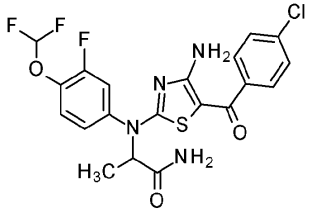
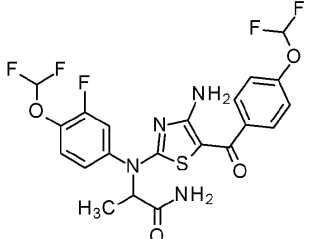
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
206	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-アニリノ]プロパンアミド	中間体 148;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.80–8.55 (m, 2H), 7.73 (dd, J=1 1.3, 1.4Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7. 46–7.55 (m, 6H), 7.35 (t, J=72.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.99–5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.24min MS(ESIpos):m/z=485.3[M+H] ⁺ 収率 53%
207	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-アニリノ]プロパンアミド	中間体 149;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.78–8.47 (m, 2H), 7.73 (dd, J=1 1.2, 1.3Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7. 55–7.60 (m, 2H), 7.34–7.54 (m, 3 H), 7.09–7.32 (m, 4H), 4.98–5.0 8 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.18min MS(ESIpos):m/z=517.3[M+H] ⁺ 収率 50%

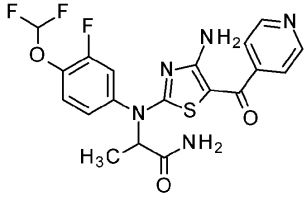
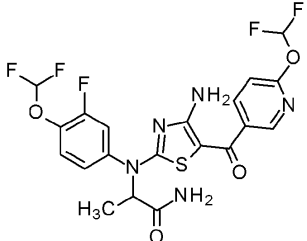
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
208	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-アニリノ]プロパンアミド	中間体 150;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.61-8.65 (m, 2H), 8.30 (brs, 2 H), 7.73 (dd, J=11.0, 1.4Hz, 1 H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2 H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.35 (t, J =73.0Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.98 -5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=0.94min MS(ESIpos):m/z=452.3[M+H] ⁺ 収率 48%
209	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-アニリノ]プロパンアミド	中間体 151;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 3H), 7.74 (dd, J=1 1.4, 1.3Hz, 1H), 7.72 (t, J=72.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J=73.0Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 1.19 (d, J=7. 4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.18min MS(ESIpos):m/z=518.3[M+H] ⁺ 収率 51%

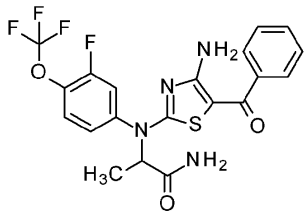
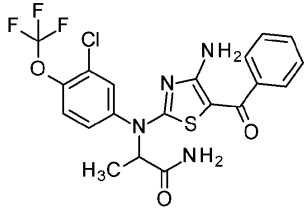
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
210	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-アニリノ]プロパンアミド	中間体 152;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 3H), 7.74 (dd, J=1 1.4, 1.3Hz, 1H), 7.72 (t, J=72.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J=73.0Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 1.19 (d, J=7. 4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.18min MS (ESIpos): m/z=518.3 [M+H] ⁺ 収率 51%
211	 rac-2-[N-(4-アミノ-5- ベンゾイル-チアゾール -2-イル)-3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパン アミド	中間体 153;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.01 (dd, J=1.9, 0.9Hz, 3H), 7.7 4 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.29min MS (ESIpos): m/z=485.3 [M+H] ⁺ 収率 48%

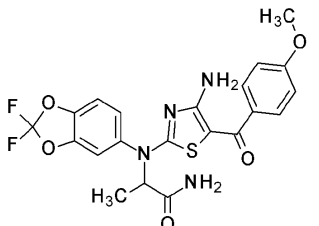
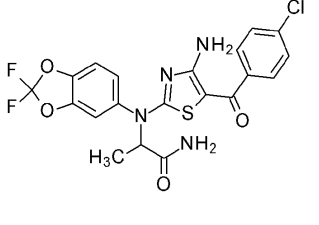
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
212	 rac-2-[[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]プロパンアミド	中間体 154;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.80-8.36 (m, 2H), 7.72 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46-7.57 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 5.03 (brd, J=7.6Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.18 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.19min MS (ESIpos) : m/z=476.3 [M+H] ⁺ 収率 67%
213	 rac-2-[[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]プロパンアミド	中間体 155;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.19 (brs, 2H), 7.71 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.56 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 4.98-5.09 (m, 1H), 1.18 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.31min MS (ESIpos) : m/z=481.2 [M+H] ⁺ 収率 59%

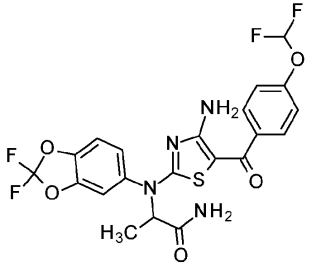
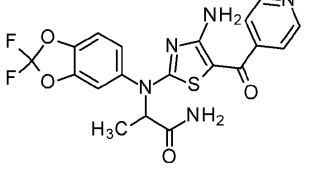
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
214	 rac-2-[[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]プロパンアミド	中間体 156;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.80-8.54(m, 2H), 7.72(d, J=1. 8Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.53-7.6 0(m, 3H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.3 0(brs, 1H), 7.28(t, J=73.8Hz, 1 H), 7.18(d, J=8.6Hz, 2H), 5.04 (brd, J=6.3Hz, 1H), 1.18(d, J= 7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.23min MS(ESIpos):m/z=513.3[M+H] ⁺ 収率 37%
215	 rac-2-[[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]プロパンアミド	中間体 157;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.60-8.65(m, 2H), 8.07-8.53 (m, 2H), 7.71(d, J=2.0Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.52-7.58(m, 1H), 7.46-7.51(m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.30(s, 1H), 4.95-5.13 (m, 1H), 1.18(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=0.99min MS(ESIpos):m/z=448.3[M+H] ⁺ 収率 64%

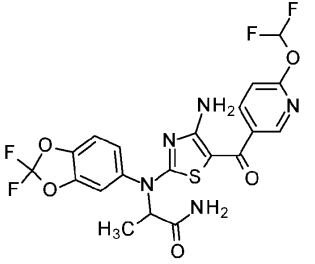
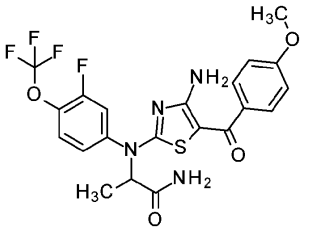
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
216	 rac-2-[[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-(2,2-ジフルオロ 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]プロパンアミド	中間体 158;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.41 (d, J=2.3Hz, 3H), 8.02 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.72 (d, J=2. 0Hz, 1H), 7.71 (t, J=72.5Hz, 1 H), 7.62 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1 H), 7.51 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.96-5.12 (m, 1H), 1.19 (d, J=7. 4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.23min MS (ESIpos):m/z=514.3[M+H] ⁺ 収率 59%
217	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 159;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.88-8.42 (m, 2H), 7.85 (dd, J=1 1.2, 2.5Hz, 1H), 7.75 (td, J=8. 7, 1.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 -7.63 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2 H), 7.32 (s, 1H), 6.91-6.97 (m, 2 H), 5.01 (q, J=7.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.20 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.23min MS (ESIpos):m/z=499.3[M+H] ⁺ 収率 55%

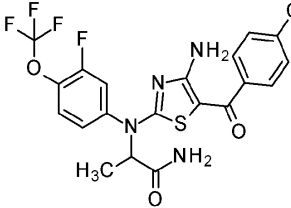
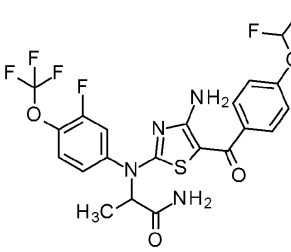
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
218	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 160;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.90-8.49 (m, 2H), 7.85 (dd, J=1 1.2, 2.3Hz, 1H), 7.75 (td, J=8. 7, 1.0Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 -7.62 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.32 (s, 1 H), 4.97-5.06 (m, 1H), 1.20 (d, J =7.4Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.34min MS (ESIpos) :m/z=503.3 [M+H] ⁺ 収率 46%
219	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 161;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.89-8.50 (m, 2H), 7.85 (dd, J=1 1.2, 2.3Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 1 H), 7.65 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 3 H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (t, J=73.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.02 (q, J=7.4Hz, 1H), 1.20 (d, J =7.4Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.26min MS (ESIpos) :m/z=525.3 [M+H] ⁺ 収率 40%

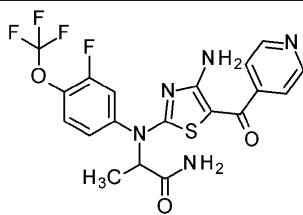
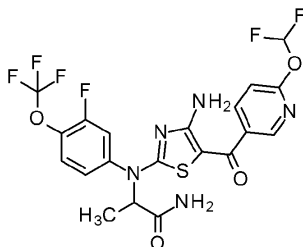
10

20

30

40

50

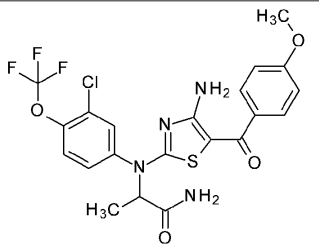
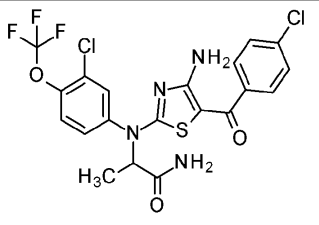
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
220	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 162;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.61-8.66(m, 2H), 8.05-8.54 (m, 2H), 7.85(dd, J=11.2, 2.3Hz z, 1H), 7.71-7.78(m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60(dd, J=8.7, 1.4Hz, 1H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.33(s, 1H), 4.97-5.06(m, 1H), 1.20(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.04min MS(ESIpos):m/z=470.3[M+H] ⁺ 収率 40%
221	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 163;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.42(d, J=2.0Hz, 1H), 8.23(br s, 2H), 8.03(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1 H), 7.86(dd, J=11.2, 2.3Hz, 1 H), 7.73-7.79(m, 1H), 7.72(t, J =72.5Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.58 -7.64(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.13 (dd, J=8.6, 0.8Hz, 1H), 4.97-5. 06(m, 1H), 1.20(d, J=7.4Hz, 3 H). LC-MS(方法2)Rt=1.29min MS(ESIpos):m/z=536.3[M+H] ⁺ 収率 51%

10

20

30

40

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
222	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 164;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.78-8.36 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.00 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.77 (s, 3 H), 1.19 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.29min MS (ESIpos) : m/z=515.3 [M+H] ⁺ 収率 46%
223	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 165;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.03-8.45 (m, 2H), 8.01 (t, J=1. 4Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.66 (s, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.45-7.5 0 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.96-5.0 5 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.4min MS (ESIpos) : m/z=519.2 [M+H] ⁺ 収率 40%

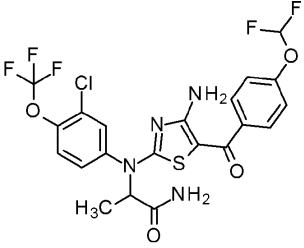
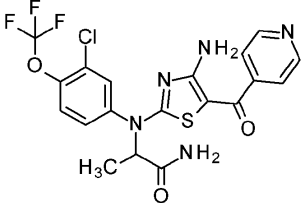
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
224	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 166;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.04-8.37(m, 2H), 8.01(t, J=1.3Hz, 1H), 7.74(s, 2H), 7.66(s, 1H), 7.57-7.62(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.29(t, J=73.8Hz, 1H), 7.19(d, J=8.6Hz, 2H), 5.00(q, J=7.0Hz, 1H), 1.19(d, J=7.6Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.32min MS(ESIpos):m/z=551, 3[M+H] ⁺ 収率 42%
225	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 167;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.62-8.66(m, 2H), 8.03-8.60(m, 2H), 8.01(t, J=1.4Hz, 1H), 7.74(s, 2H), 7.67(s, 1H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.34(s, 1H), 4.95-5.04(m, 1H), 1.19(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.09min MS(ESIpos):m/z=486.2[M+H] ⁺ 収率 42%

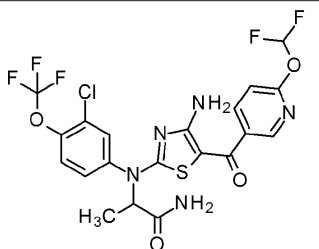
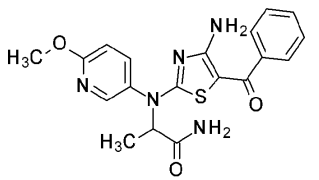
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
226	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 168;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.42(d, J=1.8Hz, 1H), 8.07-8.4 0(m, 2H), 8.01-8.06(m, 2H), 7.7 5(s, 2H), 7.72(t, J=72.2Hz, 1 H), 7.67(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7. 13(d, J=9.1Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 1.20(d, J=7.6Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.33min MS(ESIpos):m/z=552.2[M+H] ⁺ 収率 34%
227	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベン ゾイル-チアゾール-2 -イル)-(6-メトキシ-3- ピリジル)アミノ]プロ パンアミド	中間体 169;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.32(d, J=2.5Hz, 1H), 7.93(dd, J=8.9, 2.8Hz, 3H), 7.61(s, 1H), 7.47-7.52(m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.26(s, 1H), 6.93(d, J= 8.9Hz, 1H), 4.98-5.16(m, 1H), 3.87(s, 3H), 1.17(d, J=7.4Hz, 3 H). LC-MS(方法2)Rt=1.01min MS(ESIpos):m/z=398.3[M+H] ⁺ 収率 75%

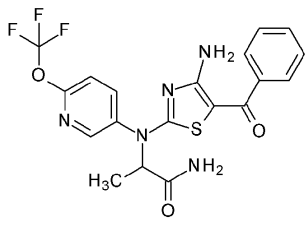
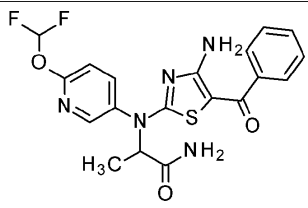
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
228	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-[6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 170;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.56(d, J=2.5Hz, 1H), 8.30(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 8.15(brs, 2 H), 7.68(s, 1H), 7.52(dd, J=7. 6, 1.5Hz, 2H), 7.37-7.48(m, 4 H), 7.33(s, 1H), 4.97-5.07(m, 1 H), 1.19(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.16min MS(ESIpos):m/z=452.3[M+H] ⁺ 収率 50%
229	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 171;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.46(d, J=2.3Hz, 1H), 8.18(dd, J=8.7, 2.7Hz, 3H), 7.74(t, J=7 2.2Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47- 7.53(m, 2H), 7.36-7.46(m, 3H), 7.31(s, 1H), 7.23(d, J=8.6Hz, 1 H), 5.04(brd, J=5.6Hz, 1H), 1.1 8(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.1min MS(ESIpos):m/z=434.3[M+H] ⁺ 収率 68%

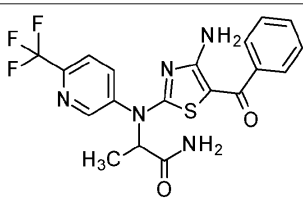
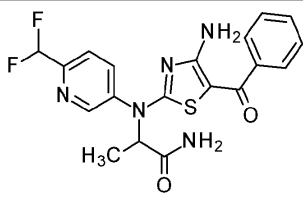
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
230	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 172;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.95 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H), 8.09 (brd, J=8.4Hz, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.34 -7.47 (m, 4H), 4.97-5.04 (m, 1 H), 1.21 (brd, J=7.1Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.1min MS (ESIpos) :m/z=436.3 [M+H] ⁺ 収率 20%
231	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 173;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.86 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.89-8.5 0 (m, 3H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (t, J=54.7Hz, 1H), 5.03 (q, J=7.4Hz, 1H), 1.19 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.0min MS (ESIpos) :m/z=418.3 [M+H] ⁺ 収率 39%

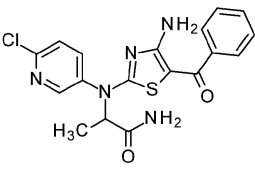
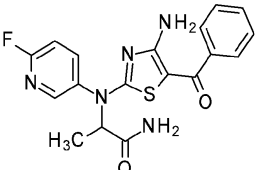
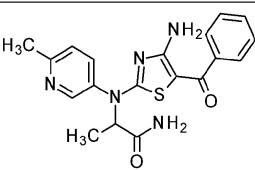
10

20

30

40

50

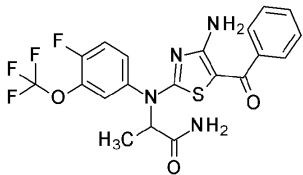
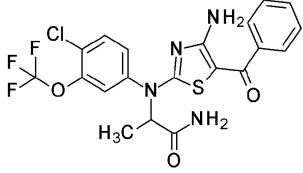
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
232	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(6-クロロ-3-ピリジル)アミノ]プロパンアミド	中間体 174;rac-2- ブromoプロパンア ミド	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 8. 61 (d, J=2. 8Hz, 1H), 8. 14 (dd, J=8. 4, 2. 8Hz, 3H), 7. 69 (d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 48-7. 55 (m, 2H), 7. 3 7-7. 46 (m, 3H), 7. 33 (brs, 1H), 4. 96-5. 07 (m, 1H), 1. 19 (d, J=7. 4Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1. 03min MS (ESIpos) : m/z=402. 2[M+H] $^+$ 収率 49%
233	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(6-フルオロ-3-ピリジル)アミノ]プロパンアミド	中間体 175;rac-2- ブromoプロパンア ミド	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 8. 46 (d, J=2. 3Hz, 1H), 7. 72-8. 4 2 (m, 3H), 7. 67 (s, 1H), 7. 48-7. 5 4 (m, 2H), 7. 33-7. 47 (m, 4H), 7. 3 2 (s, 1H), 4. 97-5. 10 (m, 1H), 1. 1 9 (d, J=7. 6Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=0. 97min MS (ESIpos) : m/z=386. 3[M+H] $^+$ 収率 65%
234	 rac-2-[(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-(6-メチル-3-ピリジル)アミノ]プロパンアミド	中間体 176;rac-2- ブromoプロパンア ミド	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 8. 58 (d, J=2. 3Hz, 1H), 7. 90 (dd, J=8. 1, 2. 5Hz, 3H), 7. 62 (s, 1H), 7. 46-7. 52 (m, 2H), 7. 35-7. 44 (m, 4H), 7. 27 (s, 1H), 5. 01-5. 12 (m, 1H), 1. 16 (d, J=7. 6Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=0. 91min MS (ESIpos) : m/z=382. 3[M+H] $^+$ 収率 69%

10

20

30

40

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
235	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 177;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.78-8.47 (m, 3H), 7.73 (td, J= 4.3, 2.5Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.35-7.4 6 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.02 (br d, J=6.8Hz, 1H), 1.17 (d, J=7.4H z, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.26min MS(ESIpos):m/z=469.3 [M+H] ⁺ 収率 52%
236	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 178;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.97 (dd, J=2.0, 1.3Hz, 3H), 7.8 5 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.36 -7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 5.03 (q, J=7.4Hz, 1H), 1.18 (d, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.33min MS(ESIpos):m/z=485.2 [M+H] ⁺ 収率 44%

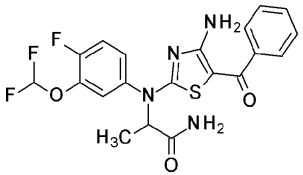
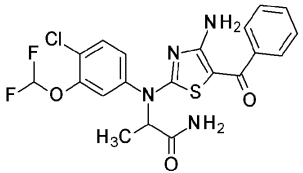
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
237	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-アニリノ]プロパンアミド	中間体 179;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.77-8.54(m, 2H), 7.72(d, J=7. 6Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.48-7.5 8(m, 4H), 7.36-7.44(m, 3H), 7.2 7(s, 1H), 7.26(t, J=72.8Hz, 1 H), 4.97-5.08(m, 1H), 1.18(d, J =7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.15min MS(ESIpos):m/z=451.3[M+H] ⁺ 収率 66%
238	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 180;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.78-8.54(m, 2H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.63(s, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.36-7.45(m, 3H), 7.09 -7.33(m, 2H), 5.02(q, J=7.4Hz, 1H), 1.19(d, J=7.6Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.22min MS(ESIpos):m/z=467.3[M+H] ⁺ 収率 51%

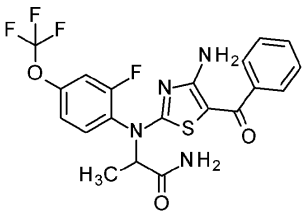
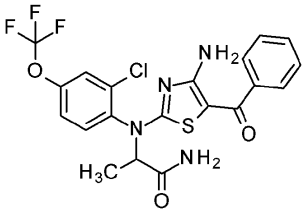
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
239	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 181;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.03-8.39(m, 2H), 7.93-8.03 (m, 1H), 7.61-7.72(m, 2H), 7.52 (brd, J=4.3Hz, 2H), 7.42(brd, J =7.1Hz, 4H), 7.34(brs, 1H), 4.6 5-5.38(m, 1H), 1.09-1.27(m, 3 H). LC-MS(方法2)Rt=1.19min MS(ESIpos):m/z=469.2[M+H] ⁺ 収率 50%
240	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 182;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.88-8.43(m, 3H), 7.64-7.87 (m, 2H), 7.60(brd, J=8.4Hz, 1 H), 7.27-7.56(m, 6H), 4.93-5.3 0(m, 1H), 1.09(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.24min MS(ESIpos):m/z=485.1[M+H] ⁺ 収率 41%

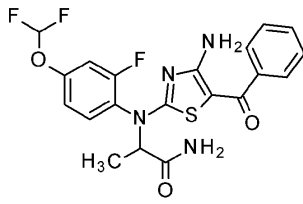
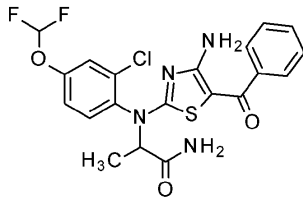
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
241	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-アニリノ]プロパンアミド	中間体 183;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.94-8.49 (m, 2H), 7.88 (brs, 1 H), 7.63 (brs, 1H), 7.50 (brs, 2 H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.38 (t, J =73.3Hz, 1H), 7.35 (brd, J=2.0H z, 1H), 7.31 (brs, 1H), 7.18 (br d, J=8.9Hz, 1H), 4.82-5.40 (m, 1 H), 1.15 (brd, J=1.3Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.09min MS (ESIpos) :m/z=451.2 [M+H] ⁺ 収率 38%
242	 rac-2-[N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-2-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)アニリノ]プロパンアミド	中間体 184;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.01 (d, J=8.9Hz, 3H), 7.60-7.7 2 (m, 1H), 7.20-7.59 (m, 9H), 4.9 7-5.21 (m, 1H), 1.09 (d, J=7.4H z, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.13min MS (ESIpos) :m/z=467.1 [M+H] ⁺ 収率 44%

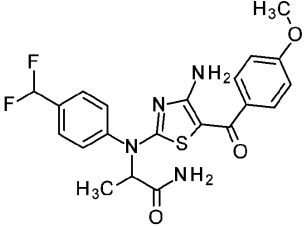
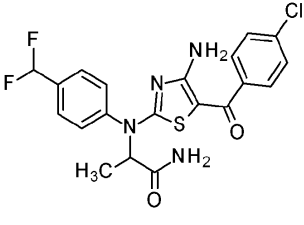
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
243	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド	中間体 185;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7. 77-8. 41 (m, 2H), 7. 67-7. 76 (m, 4H), 7. 60 (s, 1H), 7. 45-7. 52 (m, 2H), 7. 27 (s, 1H), 7. 10 (t, J= 55. 8Hz, 1H), 6. 90-6. 95 (m, 2H), 5. 08 (q, J=7. 3Hz, 1H), 3. 75 (s, 3 H), 1. 17 (d, J=7. 4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1. 05min MS(ESIpos):m/z=447. 2[M+H] ⁺ 収率 54%
244	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド	中間体 186;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7. 81-8. 54 (m, 2H), 7. 67-7. 75 (m, 4H), 7. 60 (s, 1H), 7. 48-7. 53 (m, 2H), 7. 43-7. 48 (m, 2H), 7. 28 (s, 1H), 7. 09 (t, J=55. 5Hz, 1H), 5. 08 (q, J=7. 3Hz, 1H), 1. 17 (d, J =7. 4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1. 15min MS(ESIpos):m/z=451. 1[M+H] ⁺ 収率 48%

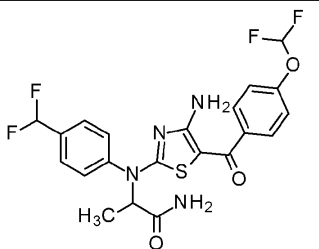
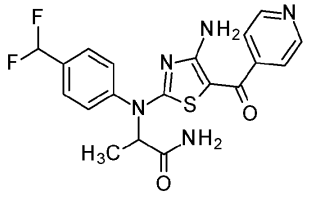
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
245	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド	中間体 187;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 7.76-8.57 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.93 -7.48 (m, 3H), 5.08 (q, J=7.5Hz, 1H), 1.17 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.09min MS(ESIpos): m/z=483.2 [M+H] ⁺ 収率 45%
246	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-(ピリジン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド	中間体 188;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.59-8.64 (m, 2H), 8.06-8.55 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (t, J=55.8Hz, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 1.17 (d, J=7. 4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=0.85min MS(ESIpos): m/z=418.2 [M+H] ⁺ 収率 49%

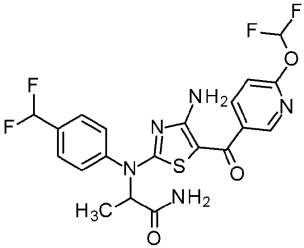
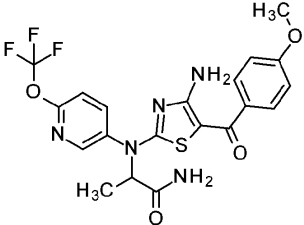
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
247	 rac-2-[N-[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-(ジフルオロメチル)アニリノ]プロパンアミド	中間体 189;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.03-8.53 (m, 3H), 8.00 (dd, J= 8.5, 2.4Hz, 1H), 7.50-7.91 (m, 6 H), 7.29 (s, 1H), 6.94-7.26 (m, 2 H), 5.08 (q, J=7.1Hz, 1H), 1.18 (d, J=7.6Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.13min MS(ESIpos):m/z=484.5[M+H] ⁺ 収率 53%
248	 rac-2-[[4-アミノ-5-(4- メトキシベンゾイル) チアゾール-2-イル]-[6 -(トリフルオロメトキ シ)-3-ピリジル]アミ ノ]プロパンアミド	中間体 190;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.57 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.90-8.28 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.50 -7.55 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 5.03 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.20 (d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法 2)Rt=1.14min MS(ESIpos):m/z=482.4[M+H] ⁺ 収率 47%

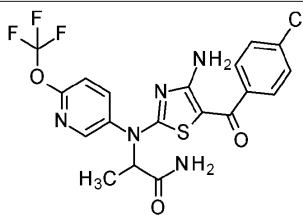
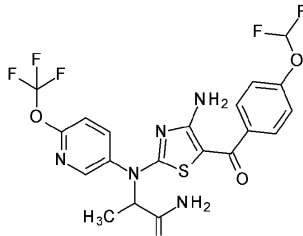
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
249	 rac-2-[[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-[6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 191;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.56(d, J=2.5Hz, 1H), 8.30(dd, J=8.7, 2.7Hz, 3H), 7.69(s, 1H), 7.51-7.57(m, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.34(s, 1H), 5.03(brd, J=7.1Hz, 1H), 1.19(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.24min MS(ESIpos):m/z=486.3[M+H] ⁺ 収率 23%
250	 rac-2-[[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-[6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 192;rac-2- ブromoプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.57(d, J=2.5Hz, 1H), 8.30(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 8.11(brs, 2 H), 7.68(s, 1H), 7.57-7.62(m, 2 H), 7.45(d, J=9.1Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29(t, J=73.8Hz, 1H), 7.19(d, J=8.6Hz, 2H), 5.03(br d, J=6.6Hz, 1H), 1.20(d, J=7.4H z, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.19min MS(ESIpos):m/z=518.3[M+H] ⁺ 収率 31%

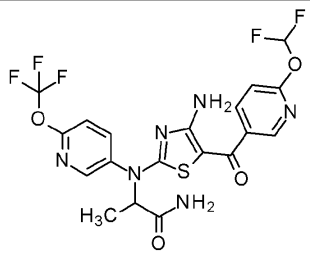
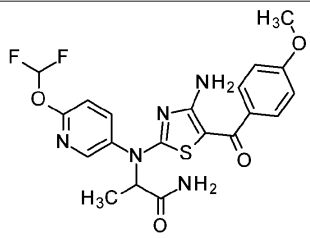
10

20

30

40

50

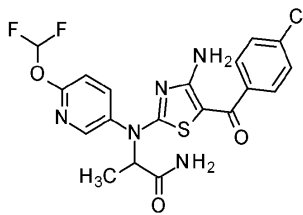
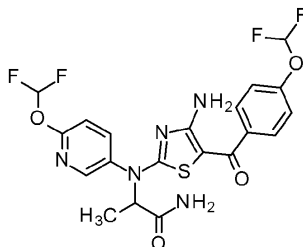
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
251	 rac-2-[[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-[6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 293;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.57(d, J=2.5Hz, 1H), 8.43(d, J =2.3Hz, 1H), 8.31(dd, J=8.7, 2. 7Hz, 3H), 8.04(dd, J=8.5, 2.4H z, 1H), 7.72(t, J=72.5Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.46(d, J=9.1Hz, 1 H), 7.35(s, 1H), 7.13(d, J=9.1H z, 1H), 5.03(brd, J=6.8Hz, 1H), 1.20(d, J=7.4Hz, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.21min MS(ESIpos):m/z=519.4[M+H] ⁺ 収率 26%
252	 rac-2-[[4-アミノ-5-(4- メトキシベンゾイル) チアゾール-2-イル]-[6 -(ジフルオロメトキシ) -3-ピリジル]アミノ]プ ロパンアミド	中間体 194;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.47(d, J=2.5Hz, 1H), 8.19(dd, J=8.6, 2.8Hz, 3H), 7.75(t, J=7 2.2Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.48- 7.53(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.25 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.92-6.96(m, 2H), 5.05(brd, J=5.8Hz, 1H), 3. 76(s, 3H), 1.19(d, J=7.4Hz, 3 H). LC-MS(方法2)Rt=1.09min MS(ESIpos):m/z=464.3[M+H] ⁺ 収率 65%

10

20

30

40

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
253	 rac-2-[[4-アミノ-5-(4-クロロベンゾイル)チアゾール-2-イル]-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 195;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.46(d, J=2.3Hz, 1H), 8.18(dd, J=8.7, 2.7Hz, 3H), 7.74(t, J=7 2.5Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.50- 7.55(m, 2H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.22-7.27(m, 1H), 5.05(brs, 1H), 1.18(d, J=7.4H z, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.19min MS(ESIpos):m/z=468.3[M+H] ⁺ 収率 51%
254	 rac-2-[[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 196;rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.47(d, J=2.5Hz, 1H), 8.19(dd, J=8.7, 2.7Hz, 3H), 7.75(t, J=7 2.5Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.56- 7.61(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.29 (t, J=73.8Hz, 1H), 7.25(d, J=8. 6Hz, 1H), 7.18(d, J=8.6Hz, 2H), 5.05(brs, 1H), 1.19(d, J=7.4H z, 3H). LC-MS(方法2)Rt=1.14min MS(ESIpos):m/z=500.4[M+H] ⁺ 収率 44%

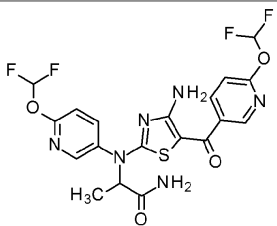
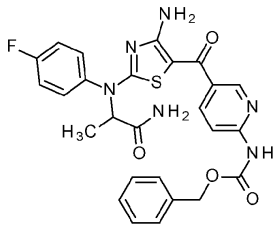
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
255	 rac-2-[[4-アミノ-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]アミノ]プロパンアミド	中間体 197; rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 8.47 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.41 (d, J =2.0Hz, 1H), 8.19 (dd, J=8.6, 2. 5Hz, 3H), 8.03 (dd, J=8.6, 2.5H z, 1H), 7.75 (t, J=72.5Hz, 1H), 7.72 (t, J=72.3Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.06 (brs, 1H), 1.19 (d, J=7.4H z, 3H). LC-MS (方法 2) Rt=1.13min MS (ESIpos) : m/z=501.5 [M+H] ⁺ 収率 56%
256	 rac-ベンジル N-[5-[4- アミノ-2-(N-(2-アミノ -1-メチル-2-オキソ-エ チル)-4-フルオロ-アニ リノ)チアゾール-5-カル ボニル]-2-ピリジル] カルバメート	中間体 217, rac-2- ブロモプロパンア ミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.17 (d, J=7.35Hz, 3H), 5.05 (m, J=6.34Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.2 6 (s, 1H), 7.29-7.44 (m, 7H), 7.5 9 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.87, 5.07 Hz, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.85 -7.91 (m, 1H), 7.94-8.36 (m, 2 H), 8.40 (d, J=1.77Hz, 1H), 10.4 9 (s, 1H) RP-HPLC (方法 C) LC-MS (方法 2) Rt=1.16min MS (ESIpos) : m/z=535.4 [M+H] ⁺ 収率 7%

【 0 5 4 3 】

実施例 2 5 7

rac-エチル 4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]ベンゾエート

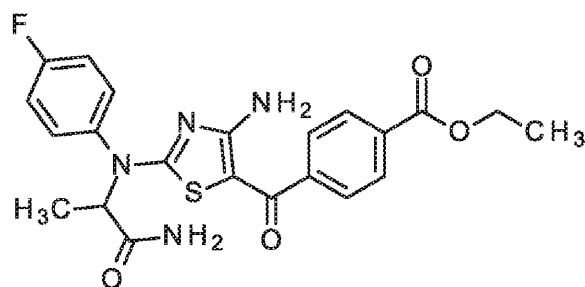
10

20

30

40

【化172】



10

エチル 4-〔4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル〕ベンゾエート (14.2 g、36.9 mmol、中間体 210) を DMF (300 mL) に懸濁し、*rac*-2-ブロモプロピオンアミド (7.9 g、52 mmol) および炭酸カリウム (9 g、65 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で処理した。30 分後、反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル (MN 617 WA) を通して濾過し、蒸発乾固して、15.47 g (33 mmol、収率 89%) の表題化合物を得た。

LC-MS(方法2): Rt=1.17 min; MS(ESIpos) m/z=457.3 [M+H]⁺

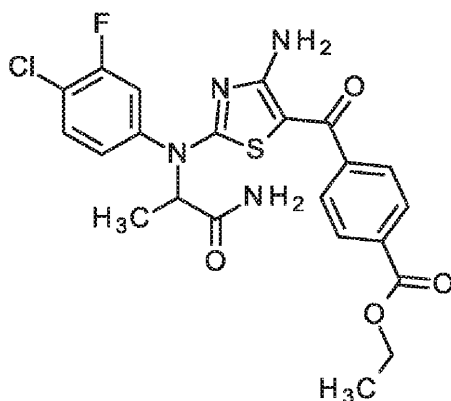
【0544】

実施例 258

20

rac-エチル 4-〔4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-3-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル〕ベンゾエート

【化173】



30

エチル 4-〔4-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル〕ベンゾエート (1.24 g、2.52 mmol、中間体 212) を DMF (18 mL) に懸濁し、*rac*-2-ブロモプロピオンアミド (765.5 mg、5.04 mmol) および炭酸カリウム (522 mg、3.78 mmol) で処理した。反応混合物を 3 時間攪拌し、次いで水で処理した。30 分後、反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル (MN 617 WA) を通して濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物を Biotage (方法 X) により精製して、1.02 g (収率 82%) の表題化合物を得た。

40

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm=1.19(m, J=8.0 Hz, 3H), 1.31(t, J=7.1 Hz, 3H), 4.30(q, J=7.10 Hz, 2H), 5.02(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.51(dt, J=8.49, 1.20 Hz, 1H), 7.62(m, 3H), 7.74(m, 2H), 7.97(m, 2H), 8.28(m, 2H).

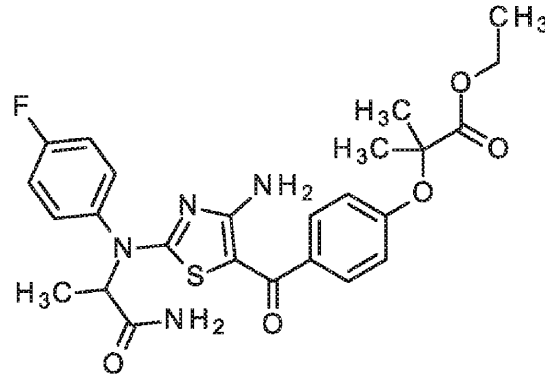
LC-MS(方法2): Rt=1.20 min; MS(ESIpos) m/z=491.2 [M+H]⁺

【0545】

実施例 259

50

rac-エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]-2-メチル-プロパノエート
【化174】



10

rac-エチル 2-[4-[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]-2-メチル-プロパノエート (1.01 g、2.28 mmol、中間体 214) を DMF (20 mL) に懸濁し、rac-2-プロモプロピオンアミド (519 mg、3.4 mmol) および炭酸カリウム (1.57 g、11.4 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で処理した。30 分後、反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、撥水フィルターサークル (MN 617 WA) を通して濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物を Biota (方法 X) により精製して、926 mg (1.79 mmol、収率 78%) の表題化合物を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 7.35 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.06 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.74 Hz, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.13 (m, 2H).

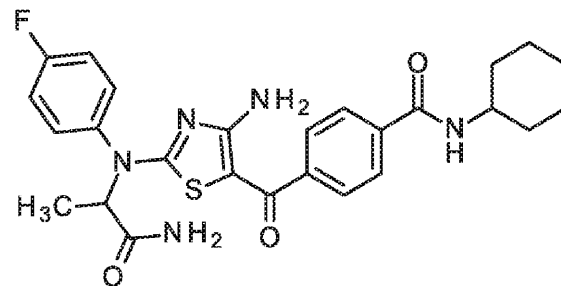
LC-MS (方法 2): R_t = 1.22 min; MS (ESI pos) m/z = 515.5 $[M+H]^+$

【0546】

30

実施例 260

rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-シクロヘキシル-ベンズアミド
【化175】



40

4-[(4-アミノ-2- { [(2RS) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル] (4-フルオロフェニル) アミノ } -1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル]安息香酸 (中間体 211、75 mg、0.175 mmol) およびシクロヘキサミン (35 mg、0.35 mmol) を 1 mL の DMF に溶解し、HATU (133 mg、0.35 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (68 mg、0.53 mmol) および DMAP (1 mg、9 μ M) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濾過

50

し、RP-HPLC（方法D）により精製して、48mg（0.09mmol、53%）の表題化合物を得た。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm=1.06-1.14(m,1H),1.16(d,J=7.35Hz,3H),1.20-1.36(m,4H),1.55-1.64(m,1H),1.68-1.76(m,2H),1.76-1.83(m,2H),3.66-3.79(m,1H),5.01-5.12(m,1H),7.25(s,1H),7.32(t,J=8.74Hz,2H),7.52(d,J=8.36Hz,2H),7.58(s,1H),7.64(dd,J=8.87,5.07Hz,2H),7.78(d,J=8.36Hz,2H),7.98-8.12(brs,1H),8.23(d,J=7.86Hz,1H),8.20-8.50(brs,1H).

LC-MS(方法2):Rt=1.15min;MS(ESIpos)m/z=510.4[M+H] $^+$

【0547】

以下の実施例を、実施例260と同様の手順を用いて、以下の表10に記載の出発物質から調製した。

【0548】

粗生成物を、必要に応じて反応混合物の沈殿、抽出または濾過後、RP-HPLC（極性に応じて方法A～D）または分取フラッシュクロマトグラフィー（極性に応じて方法X、YまたはZ）のいずれかによって精製した。

【0549】

エナンチオマーを、記載の溶媒条件およびカラムを使用するキラルHPLCによってそれらのラセミ体から分離した。

【0550】

表10：実施例261～273

10

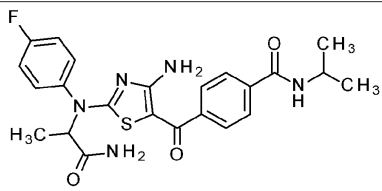
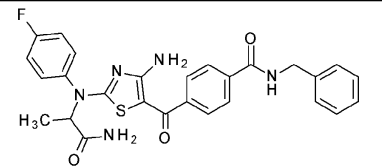
20

30

40

50

【表 10】

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
261	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-イソプロピルベンズアミド	中間体 211、 プロパン-2-アミン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.11-1.19 (m, 9H), 3.99-4.11 (m, 1H), 5.00-5.13 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.36Hz, 2H), 7.94-8.22 (m, 1H), 8.24 (d, J=7.86Hz, 1H), 8.27-8.48 (m, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.00min MS (ESIpos) : m/z=470.7 [M+H] ⁺ 収率 73%
262	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-ベンジルベンズアミド	中間体 211、 1-フェニルメタンアミン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 4.46 (d, J=6.08Hz, 2H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 6H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 2H), 8.09 (brs, 1H), 8.38 (brs, 1H), 9.07 (t, J=5.96Hz, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.10min MS (ESIpos) : m/z=518.4 [M+H] ⁺ 収率 59%

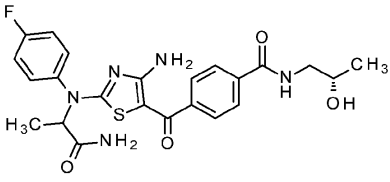
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
263	 4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ベンズアミド(立体異性体の混合物)	中間体 211、 S-1-アミノ プロパン-2 -オール	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.04 (d, J=6.34Hz, 3H), 1.13-1.19 (m, 3H), 3.17 (td, J=5.96, 1.52Hz, 2H), 3.70-3.81 (m, 1H), 4.73 (d, J=4.82Hz, 1H), 5.01-5.13 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.36Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.91-8.14 (m, 1H), 8.17-8.38 (m, 1H), 8.43 (t, J=5.83Hz, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=0.83min MS (ESIpos) : m/z=486.6 [M+H] ⁺ 収率 73%

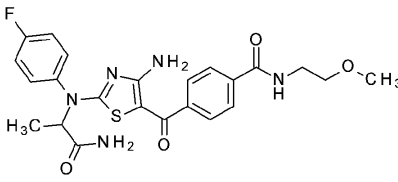
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
264	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド	中間体 211、 2-メトキシ エタンアミ ン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 3. 25 (s, 3H), 3. 36-3. 46 (m, 4H), 5. 00-5. 12 (m, 1H), 7. 26 (s, 1H), 7. 29-7. 36 (m, 2H), 7. 54 (d, J=8. 36Hz, 2 H), 7. 58 (s, 1H), 7. 63 (dd, J=8. 8 7, 5. 07Hz, 2H), 7. 80 (d, J=8. 36H z, 2H), 7. 90-8. 16 (m, 1H), 8. 17- 8. 47 (m, 1H), 8. 55 (t, J=5. 20Hz, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=0. 90min MS (ESIpos) : m/z=486. 6 [M+H] ⁺ 収率 68%

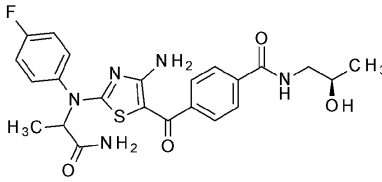
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
265	 4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ベンズアミド(立体異性体の混合物)	中間体 211, R-1-アミノ プロパン-2 -オール	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.04 (d, J=6.08Hz, 3H), 1.16 (d, J=7.60Hz, 3H), 3.17 (td, J=6.0 2, 1.65Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1 H), 4.73 (d, J=4.82Hz, 1H), 5.01 -5.12 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.36Hz, 2H), 7.92-8.17 (m, 1H), 8.18-8.38 (m, 1H), 8.43 (t, J=5.70Hz, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=0.83min MS (ESIpos) : m/z=486.6 [M+H] ⁺ 収率 64%

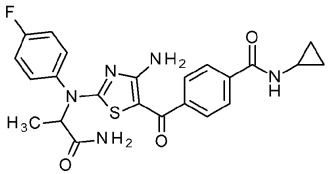
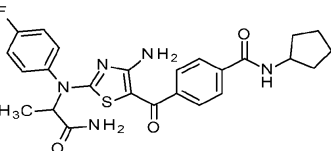
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
266	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-シクロプロピルベンズアミド	中間体 211、 シクロプロ パンアミン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 0.51-0.58 (m, 2H), 0.64-0.71 (m, 2H), 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 2.82 (m, J=4.06Hz, 1H), 5.06 (m, J=7.10Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.36Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.92-8.17 (m, 1H), 8.18-8.40 (m, 1H), 8.44 (d, J=4.31Hz, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=0.93min MS (ESIpos): m/z=468.5 [M+H] ⁺ 収率 68%
267	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-シクロペンチルベンズアミド	中間体 211、 シクロペン タンアミン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.47-1.58 (m, 4H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 2H), 4.14-4.26 (m, 1H), 5.01-5.13 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.94-8.11 (m, 1H), 8.12-8.27 (m, 1H), 8.31 (d, J=7.35Hz, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.08min MS (ESIpos): m/z=496.4 [M+H] ⁺ 収率 47%

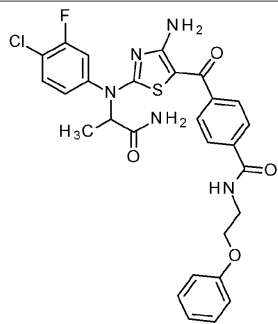
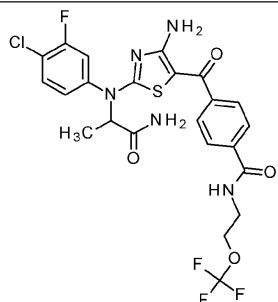
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
268	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド	中間体 213、 2-フェノキシ エタンア ミン	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 1.19 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H), 3.58-3.65 (m, 2H), 4.09 (t, $J=5.83\text{Hz}$, 2H), 4.98-5.08 (m, 1H), 6.90-6.97 (m, 3H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.96-8.57 (m, 2H), 8.71-8.77 (m, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) $R_t=1.15\text{min}$ MS (ESIpos) : $m/z=582.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 16%
269	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]ベンズアミド	中間体 213、 2-(トリフ ルオロメト キシ)エタ ンアミンヒ ドロクロラ イド(1:1)	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 1.20 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H), 3.55 (q, $J=5.35\text{Hz}$, 2H), 4.18 (dd, $J=5.35\text{Hz}$, 2H), 4.99-5.07 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.51 (dt, $J=8.62, 1.14\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.79-7.88 (m, 2H), 8.02-8.47 (m, 2H), 8.78 (t, $J=5.58\text{Hz}$, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) $R_t=1.11\text{min}$ MS (ESIpos) : $m/z=574.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 32%

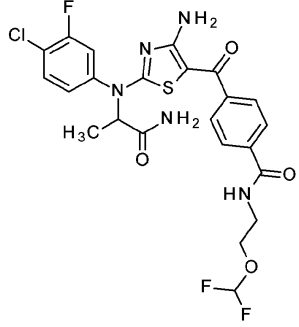
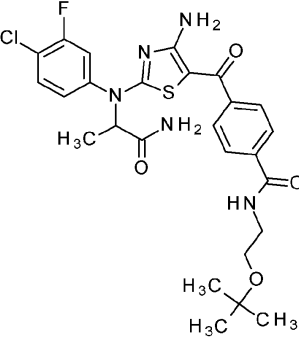
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
270	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-[2-(ジフルオロメチル)エチル]ベンズアミド	中間体 213、 2-(ジフル オロメトキ シ)エタン アミン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.20 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.48 (q, J=5.58Hz, 2H), 3.91-3.96 (m, 2 H), 4.98-5.09 (m, 1H), 6.68 (t, J =76Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.48- 7.53 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.95-8.51 (m, 2H), 8.66-8.71 (m, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.02min MS (ESIpos): m/z=556.1 [M+H] ⁺ 収率 18%
271	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-(2-tert-ブトキシエチル)ベンズアミド	中間体 213、 2-tert-ブ トキシエタ ンアミンヒ ドロクロラ イド (1:1)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.12 (s, 9H), 1.20 (d, J=7.35Hz, 3H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.37-3. 43 (m, 2H), 4.98-5.07 (m, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7. 54-7.59 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7. 71-7.78 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 2 H), 7.97-8.45 (m, 2H), 8.52 (t, J =5.58Hz, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.02min MS (ESIpos): m/z=562.2 [M+H] ⁺ 収率 33%

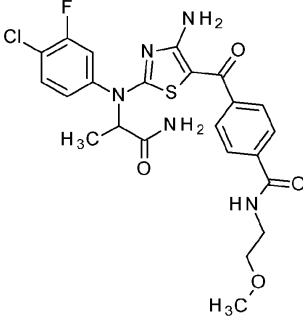
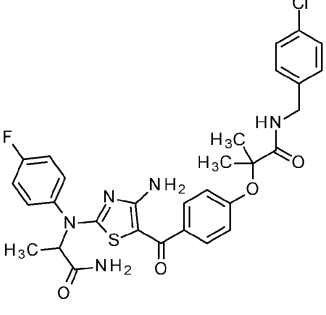
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
272	 rac-4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-3-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド	中間体 213、 2-メトキシ エタンアミ ン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 20 (d, J=7. 35Hz, 3H), 3. 25 (s, 3H), 3. 37-3. 47 (m, 4H), 4. 98-5. 08 (m, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 49-7. 54 (m, 1H), 7. 54-7. 59 (m, 2H), 7. 63 (s, 1H), 7. 71-7. 78 (m, 2H), 7. 80-7. 85 (m, 2H), 7. 97-8. 46 (m, 2H), 8. 53-8. 59 (m, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=0. 95min MS (ESIpos) : m/z=520. 2 [M+H] ⁺ 収率 17%
273	 rac-2-[4-[4-アミノ-2-(N-(2-アミノ-1-メチル-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-アニリノ)チアゾール-5-カルボニル]フェノキシ]-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-プロパンアミド	中間体 215、 1-(4-クロ ロフェニ ル)メタン アミン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 16 (d, J=7. 35Hz, 3H), 1. 45 (s, 6H), 4. 23 (d, J=6. 08Hz, 2H), 5. 00-5. 13 (m, 1H), 6. 77-6. 82 (m, 2H), 7. 13-7. 19 (m, 2H), 7. 24 (s, 1H), 7. 27-7. 36 (m, 4H), 7. 38-7. 45 (m, 2H), 7. 57 (s, 1H), 7. 64 (dd, J=8. 87, 5. 07Hz, 2H), 7. 80-8. 57 (m, 2H), 8. 68 (t, J=6. 08Hz, 1H) RP-HPLC (方法 C 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1. 23min MS (ESIpos) : m/z=610. 4 [M+H] ⁺ 収率 77%

【 0 5 5 1 】

実施例 2 7 4

rac-2-(N-[4-アミノ-5-(6-ブロモピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド

10

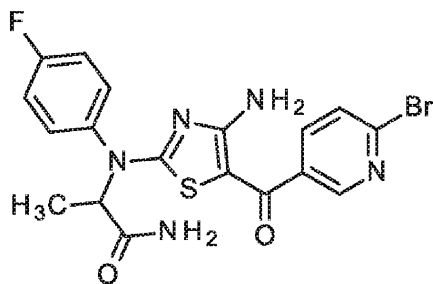
20

30

40

50

【化 1 7 6】



10

【4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)-1,3-チアゾール-5-イル】(6-ブロモピリジン-3-イル)メタノン(2.52g、6.4mmol、中間体218)をDMF(100mL)に懸濁し、rac-2-ブロモプロピオンアミド(1.46g、9.6mmol)および炭酸カリウム(4.43g、32mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で処理した。30分後、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、減圧乾燥して2.2g(4.4mmol、収率69%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ ppm=1.16(d,J=7.35Hz,3H),5.05(m,1H),7.27(m,1H),7.34(t,J=8.87Hz,2H),7.65(m,4H),7.80(dd,J=8.24,2.41Hz,1H),8.25(m,2H),8.48(d,J=2.03Hz,1H).

20

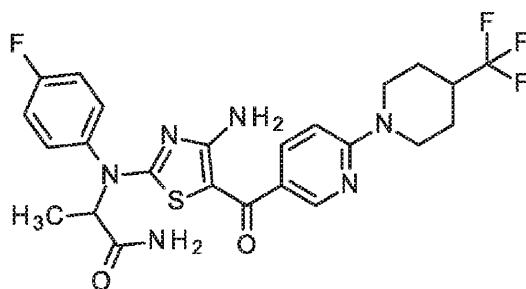
LC-MS(方法2):Rt=1.08min;MS(ESIpos)m/z=466.1[M+H] $^+$

【0552】

実施例275

rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-[4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジル]ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド

【化 1 7 7】



30

2-(N-[4-アミノ-5-(6-ブロモピリジン-3-カルボニル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド(50mg、0.11mmol、実施例274)、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン(25mg、0.16mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(4mg、0.01mmol)および炭酸カリウム(18mg、0.13mmol)をDMSOに懸濁し、50℃で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、RP-HPLC(方法D)により精製して、24mg(0.04mmol、41%)の表題化合物を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ ppm=1.17(d,J=7.35Hz,3H),1.30-1.43(m,2H),1.84(brd,J=11.15Hz,2H),2.56-2.65(m,1H),2.87(td,J=12.86,2.15Hz,2H),4.42-4.51(m,2H),5.00-5.11(m,1H),6.84(d,J=8.87Hz,1H),7.25(s,1H),7.35(t,J=8.87Hz,2H),7.58(s,1H),7.61-7.72(m,3H),7.80-8.26(m,2H),8.31(d,J=2.28Hz,1H).

LC-MS(方法2):Rt=1.25min;MS(ESIpos)m/z=537.5[M+H] $^+$

【0553】

以下の実施例を、実施例275と同様の手順を用いて、以下の表11に記載の出発物

50

質から調製した。

【0554】

粗生成物を、必要に応じて反応混合物の沈殿、抽出または濾過後、RP-HPLC（極性に応じて方法A～D）または分取フラッシュクロマトグラフィー（極性に応じて方法X、YまたはZ）のいずれかによって精製した。

【0555】

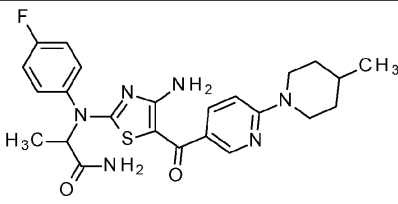
エナンチオマーを、記載の溶媒条件およびカラムを使用するキラルHPLCによってそれらのラセミ体から分離した。

【0556】

表11：実施例276～285. 2

10

【表11】

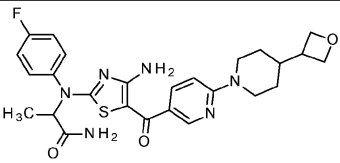
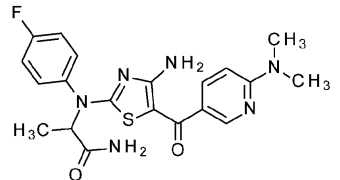
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
276	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-メチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド	実施例274、 4-メチルピ ペリジン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 0.89 (d, J=6.08Hz, 3H), 0.97-1. 09 (m, 2H), 1.17 (d, J=7.35Hz, 3 H), 1.57-1.68 (m, 3H), 2.76-2.8 7 (m, 2H), 4.32 (brd, J=13.18Hz, 2H), 5.01-5.10 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3 5 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.58 (brs, 1 H), 7.62-7.69 (m, 3H), 7.86-8.2 4 (m, 2H), 8.29 (d, J=2.28Hz, 1H) RP-HPLC (方法D 塩基性) LC-MS (方法2) Rt=1.28min MS (ESIpos): m/z=438.3 [M+H] ⁺ 収率 56%

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
277	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-[4-(4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド]	実施例 274、 4-(オキセタン-3-イル)ピペリジン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 0.94 (brdd, J=12.29, 3.42Hz, 2H), 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.61 (brd, J=11.15Hz, 2H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 4H), 4.59 (dd, J=7.86, 6.08Hz, 2H), 5.05 (q, J=7.10Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.80-8.23 (m, 2H), 8.29 (d, J=2.53Hz, 1H) RP-HPLC(方法 D 塩基性) LC-MS(方法 2) Rt=1.06min MS (ESIpos) : m/z=525.5 [M+H] ⁺ 収率 60%
278	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	実施例 274、 N-メチルメタンアミン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.17 (d, J=7.25Hz, 3H), 3.03 (s, 6H), 5.01-5.09 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.83Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t, J=8.83Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H), 7.82-8.26 (m, 2H), 8.30 (d, J=2.21Hz, 1H) RP-HPLC(方法 D 塩基性) LC-MS(方法 2) Rt=1.04min MS (ESIpos) : m/z=429.5 [M+H] ⁺ 収率 51%

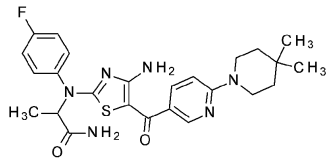
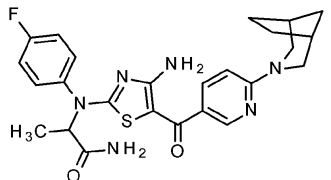
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
279	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4,4-ジメチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	実施例 274、 4,4-ジメチル ピペリジン 塩酸塩 (1:1)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 0.95 (s, 6H), 1.17 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.28-1.34 (m, 4H), 3.52-3.60 (m, 4H), 5.00-5.12 (m, 1H), 6.78 (d, J=9.13Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 3H), 7.80-8.24 (m, 2H), 8.29 (d, J=2.53Hz, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.37min MS (ESIpos): m/z=497.5 [M+H] ⁺ 収率 59%
280	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	実施例 274、 3-アザビシ クロ[3.2. 1]オクタン 塩酸塩 (1: 1)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.16 (d, J=7.35Hz, 3H), 1.37-1.46 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.85 (d, J=10.39Hz, 2H), 3.93 (brd, J=10.65Hz, 2H), 4.99-5.10 (m, 1H), 6.67 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.87Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.75-8.25 (m, 2H), 8.29 (d, J=2.53Hz, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.29min MS (ESIpos): m/z=495.3 [M+H] ⁺ 収率 60%

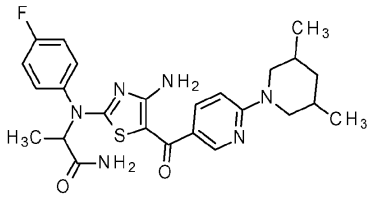
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
281	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(3,5-ジメチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	実施例 274、 3,5-ジメチル ピペリジン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 0.87 (d, J=6.59Hz, 6H), 1.17 (d, J=7.60Hz, 3H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.75 (brd, J=12.42Hz, 1H), 2.25-2.34 (m, 2H), 4.34 (brd, J=9.89Hz, 2H), 5.01-5.12 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.62-7.70 (m, 3H), 7.81-8.26 (m, 2H), 8.29 (d, J=2.53Hz, 1H), 0.78 (q, J=12Hz, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.37min MS (ESIpos) : m/z=497.3 [M+H] ⁺ 収率 59%

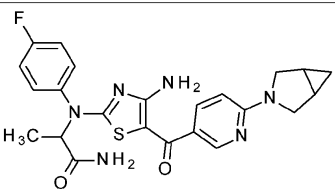
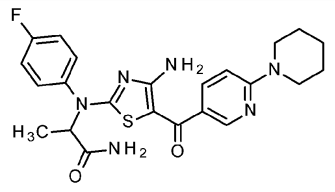
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
282	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	実施例 274、 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩(1:1)	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 0.13(d, J=4.31Hz, 1H), 0.72(t, d, J=7.67, 4.69Hz, 1H), 1.16(d, J=7.35Hz, 3H), 1.63-1.69(m, 2H), 3.34-3.41(m, 2H), 3.63(br d, J=10.39Hz, 2H), 5.05(brd, J=7.35Hz, 1H), 6.42(d, J=8.62Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.34(t, J=8.74Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.60-7.70(m, 3H), 7.83-8.22(m, 2H), 8.27(d, J=2.28Hz, 1H) RP-HPLC(方法 D 塩基性) LC-MS(方法 2)Rt=1.12min MS(ESIpos): m/z=467.3[M+H] ⁺ 収率 72%
283	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	実施例 274、 ピペリジン	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.17(d, J=7.35Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 4H), 1.56-1.64(m, 2H), 3.53-3.59(m, 4H), 5.00-5.10(m, 1H), 6.78(d, J=9.12Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.35(t, J=8.74Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.62-7.70(m, 3H), 7.80-8.23(m, 2H), 8.29(d, J=2.28Hz, 1H) RP-HPLC(方法 D 塩基性) LC-MS(方法 2)Rt=1.22min MS(ESIpos): m/z=469.5[M+H] ⁺ 収率 100%

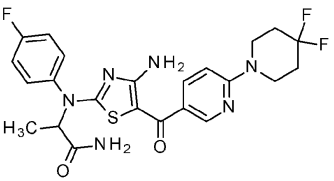
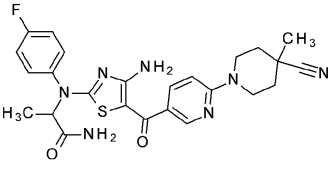
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
284	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	実施例 274、 4,4-ジフル オロピペリ ジン塩酸塩 (1:1)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.17 (d, J=7.60Hz, 3H), 1.90-2.03 (m, 4H), 3.69-3.76 (m, 4H), 5.00-5.11 (m, 1H), 6.93 (d, J=9.13 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t, J=8.74Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.62-7.72 (m, 3H), 7.80-8.26 (m, 2H), 8.31-8.34 (m, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.09min MS (ESIpos) : m/z=466.2 [M+H] ⁺ 収率 26%
285	 rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-シアノ-4-メチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド	実施例 274、 4-メチルピ ペリジン-4 -カルボニ トリル塩酸 塩(1:1)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1.17 (d, J=7.25Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.49 (td, J=12.77, 4.10Hz, 2H), 1.90 (brd, J=13.87Hz, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 4.36 (brd, J=13.87Hz, 2H), 5.01-5.10 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.83Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t, J=8.83Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H), 7.78-8.29 (m, 2H), 8.31 (d, J=2.21Hz, 1H) RP-HPLC (方法 D 塩基性) LC-MS (方法 2) Rt=1.04min MS (ESIpos) : m/z=508.8 [M+H] ⁺ 収率 64%

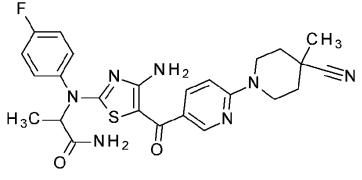
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
285. 1 および 285. 2	(R)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-シアノ-4-メチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミドおよび(S)-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-シアノ-4-メチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド		
285. 1	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-シアノ-4-メチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 285	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 17 (d, J=7. 25Hz, 3H), 1. 35 (s, 3H), 1. 49 (td, J=12. 77, 4. 10Hz, 2H), 1. 90 (brd, J=13. 87Hz, 2H), 2. 97-3. 05 (m, 2H), 4. 36 (brd, J=13. 87Hz, 2H), 5. 01-5. 10 (m, 1H), 6. 86 (d, J=8. 83Hz, 1H), 7. 25 (s, 1H), 7. 35 (t, J=8. 83Hz, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7. 63-7. 70 (m, 3H), 7. 78-8. 29 (m, 2H), 8. 31 (d, J=2. 21Hz, 1H) LC-MS (方法 2) Rt=1. 04min MS (ESIpos): m/z=508. 8 [M+H] ⁺ 収率 39%

10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 285.1			
rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-シアノ-4-メチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド (98mg, 0.19mmol, 実施例285) のキラルカラムでのHPLC分離が、38mg (収率39%) の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-シアノ-4-メチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー1を与えた。			
<u>分取キラルHPLC</u>			
機器: PrepCon Labomatic HPLC-4; カラム: YMC Cellulose SC 10 μ , 250x50; 溶離液A: メチル tert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン; 溶離液B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 100mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			
<u>分析キラル HPLC: Rt=2.37min</u>			
機器: Thermo Fisher UltiMate 3000; カラム: YMC Cellulose SC 3 μ , 100x4.6; 溶離液 A: メチル tert-ブチルエーテル+0.1 体積%ジエチルアミン; 溶離液 B: アセトニトリル; アイソクラティック: 50%A+50%B; 流量: 1.4mL/min; 温度: 25° C; UV: 254nm			

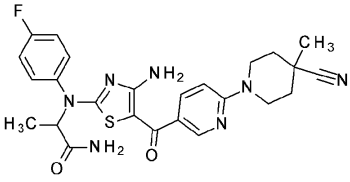
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
285.2	 2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-シア ノ-4-メチル-1-ピペリジル)ピ リジン-3-カルボニル]チアゾ ール-2-イル]-4-フルオロ-ア ニリノ)プロパンアミド(エナ ンチオマー2)	実施例 285	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 1. 17 (d, $J=7.25\text{Hz}$, 3H), 1. 35 (s, 3H), 1. 49 (td, $J=12.77, 4.10\text{Hz}$, 2H), 1. 90 (brd, $J=13.87\text{Hz}$, 2H), 2. 97-3. 05 (m, 2H), 4. 36 (brd, $J=$ 13. 87Hz, 2H), 5. 01-5. 10 (m, 1 H), 6. 86 (d, $J=8.83\text{Hz}$, 1H), 7. 25 (s, 1H), 7. 35 (t, $J=8.83\text{Hz}$, 2H), 7. 58 (s, 1H), 7. 63-7. 70 (m, 3H), 7. 78-8. 29 (m, 2H), 8. 31 (d, $J=2.$ 21Hz, 1H) LC-MS (方法 2) $R_t=1.04\text{min}$ MS (ESIpos) : $m/z=508.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 42%

10

20

30

40

50

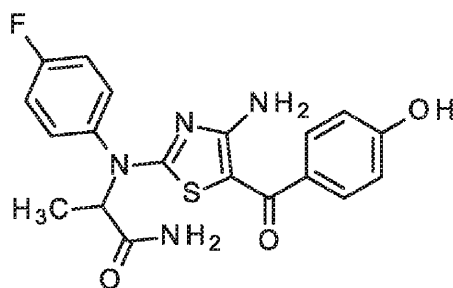
実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
キラル HPLC 実施例 285. 2			
	rac-2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-シアノ-4-メチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(98mg, 0.19mmol, 実施例285)のキラルカラムでのHPLC分離が、41mg(収率42%)の2-(N-[4-アミノ-5-[6-(4-シアノ-4-メチル-1-ピペリジル)ピリジン-3-カルボニル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド, エナンチオマー2を与えた。		
	<u>分取キラルHPLC</u> 機器:PrepCon Labomatic HPLC-4;カラム:YMC Cellulose SC 10μ, 250x50;溶離液A:メチル tert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:100mL/min;温度:25° C;UV:254nm		
	<u>分析キラル HPLC</u>:Rt=3.22min 機器:Thermo Fisher UltiMate 3000;カラム:YMC Cellulose SC 3μ, 100x4.6;溶離液A:メチル tert-ブチルエーテル+0.1体積%ジエチルアミン;溶離液B:アセトニトリル;アイソクラティック:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25° C;UV:254nm		

【 0 5 5 7 】

実施例 2 8 6

2-(N-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(単一のエナンチオマー)

【化 1 7 8】



2-(N-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2、実施例170.2.41mg、0.084mmol)をエタノール(1mL)に溶解した。窒素下で、Pd/C(133mg)を加え、反応混合物をH₂でパージし、室温で5時間、大気H₂中で攪拌した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をRP-HPLC(方法B)により精製して、22mg(0.05mmol、61%)の表題化合物を得た。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm=1.16(d,J=7.35Hz,3H),4.99-5.10(m,1H),6.70-6.75(m,2H),7.24(s,1H),7.30-7.40(m,4H),7.57(s,1H),7.61-7.66(m,2H),7.84-8.32(m,2H),9.90(brs,1H).

LC-MS(方法2):Rt=0.68min;MS(ESIpos)m/z=401.3[M+H] $^+$

【0558】

以下の実施例を、実施例286と同様の手順を用いて、以下の表12に記載の出発物質から調製した。

【0559】

粗生成物を、必要に応じて反応混合物の沈殿、抽出または濾過後、RP-HPLC（極性に応じて方法A～D）または分取フラッシュクロマトグラフィー（極性に応じて方法X、YまたはZ）のいずれかによって精製した。

【0560】

エナンチオマーを、記載の溶媒条件およびカラムを使用するキラルHPLCによってそれらのラセミ体から分離した。

【0561】

表12：実施例287～291

10

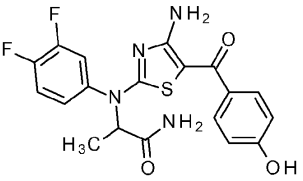
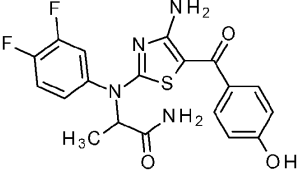
20

30

40

50

【表 1 2】

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
287	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー1)	実施例 165.1	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 1.18 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H), 4.96–5.06 (m, 1H), 6.72 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.48–7.54 (m, 1H), 7.55–7.64 (m, 2H), 7.72–7.83 (m, 1H), 7.83–8.25 (m, 2H) RP-HPLC(方法 B 塩基性) LC-MS(方法 2) $R_t=0.68\text{min}$ MS(ESIpos): $m/z=419.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 49%
288	 2-(N-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル]-3,4-ジフルオロアニリノ)プロパンアミド(エナンチオマー2)	実施例 165.2	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm= 1.18 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 3H), 4.96–5.06 (m, 1H), 6.72 (d, $J=8.62\text{Hz}$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.48–7.54 (m, 1H), 7.55–7.64 (m, 2H), 7.72–7.83 (m, 1H), 7.83–8.25 (m, 2H) RP-HPLC(方法 B 塩基性) LC-MS(方法 2) $R_t=0.68\text{min}$ MS(ESIpos): $m/z=419.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 収率 43%

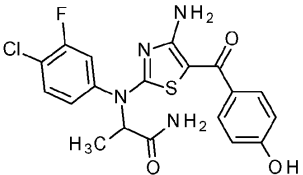
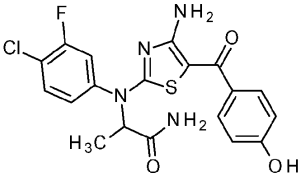
10

20

30

40

50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
289	 2-(N-[4-アミノ-5-(4- ヒドロキシベンゾイル) チアゾール-2-イル]-4- クロロ-3-フルオロ-ア ニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー1)	実施例 166. 1	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 4. 97-5. 06 (m, 1H), 6. 72-6. 78 (m, 2H), 7. 29 (s, 1H), 7. 38-7. 46 (m, 2H), 7. 51 (dt, J=8. 49, 1. 20Hz, 1H), 7. 6 2 (s, 1H), 7. 71-7. 79 (m, 2H), 7. 8 3-8. 26 (m, 2H), 9. 93 (s, 1H) Biotage (方法 X) LC-MS (方法 2) Rt=0. 76min MS (ESIpos) : m/z=435. 2 [M+H] ⁺ 収率 21%
290	 2-(N-[4-アミノ-5-(4- ヒドロキシベンゾイル) チアゾール-2-イル]-4- クロロ-3-フルオロ-ア ニリノ)プロパンアミド (エナンチオマー2)	実施例 166. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 1. 19 (d, J=7. 35Hz, 3H), 4. 97-5. 06 (m, 1H), 6. 72-6. 78 (m, 2H), 7. 29 (s, 1H), 7. 38-7. 46 (m, 2H), 7. 51 (dt, J=8. 49, 1. 20Hz, 1H), 7. 6 2 (s, 1H), 7. 71-7. 79 (m, 2H), 7. 8 3-8. 26 (m, 2H), 9. 93 (s, 1H) Biotage (方法 X) LC-MS (方法 2) Rt=0. 76min MS (ESIpos) : m/z=435. 2 [M+H] ⁺ 収率 27%

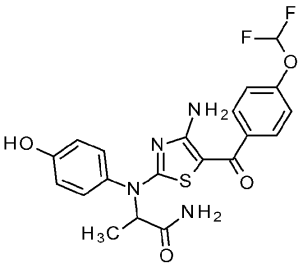
10

20

30

40

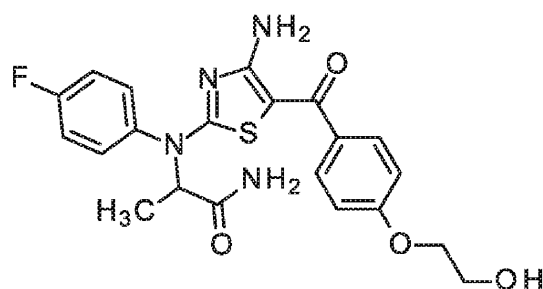
50

実施例 番号	化学構造 化合物名	出発物質	分析/精製/収率
291	 2-(N-[4-アミノ-5-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-アニリノ)プロパンアミド(単一のエナンチオマー)	実施例 182.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm=1.14(d, J=7.35Hz, 3H), 4.96-5.13(m, 1H), 6.80(d, J=8.87Hz, 2H), 7.14-7.21(m, 3H), 7.27(t, J=7.2Hz, 1H), 7.32(d, J=8.62Hz, 2H), 7.49(s, 1H), 7.52-7.58(m, 2H), 7.78-8.55(m, 2H), 9.85(s, 1H) RP-HPLC(方法B 塩基性) LC-MS(方法2) Rt=0.68min MS(ESIpos): m/z=449.3 [M+H] ⁺ 収率 47%

【0562】

実施例 292

rac-2-(N-[4-アミノ-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイル]チアゾール-2-イル]-4-フルオロアニリノ)プロパンアミド
【化179】



[4-アミノ-2-(4-フルオロアニリノ)チアゾール-5-イル]-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]メタノン(中間体209、74mg、0.2mmol)をDMF(4mL)に懸濁し、rac-2-ブロモプロパミド(30mg、0.2mmol)および炭酸カリウム(137mg、0.2mmol)で処理した。反応混合物を室温で4日間攪拌した。濾液をRP-HPLC(方法C、塩基性)により精製して、47mg(収率53%)の表題化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm=1.15(d, J=7.35Hz, 3H) 3.64-3.71(m, 2H) 3.98(t, J=4.94Hz, 2H) 4.87-4.93(m, 1H) 5.00-5.11(m, 1H) 6.88-6.95(m, 2H) 7.23(s, 1H) 7.30-7.36(m, 2H) 7.44-7.49(m, 2H) 7.56-7.60(m, 1H) 7.61-7.66(m, 2H) 7.74-8.34(m, 2H) 9.02-9.07(m, 1H).

LC-MS(方法1): Rt=0.84min; MS(ESIpos) m/z=445.6 [M+H]⁺.

【0563】

実験の項－X線分析の手段による絶対立体化学の決定実施例 49. 2 の絶対配置の決定

(R)－2－(N－[4－アミノ－5－[4－(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]チアゾール－2－イル]－3, 4－ジフルオロ－アニリノ)プロパンアミド

実施例 49. 2 の結晶学的データ、ならびに熱振動楕円体および構造の番号付けを示す図を表 13 および図 6 に示す。実施例 49. 2 の無色結晶は、エタノール溶液のゆっくりとした蒸発によって得られた。単結晶を、保護油を用いてクライオループ上に取り付けた。単結晶 X 線回折データは、 κ goniometer と Cu X 線放射線 (Cu K α , = 1.54178 Å) を用いた HyPix-6000 HE ハイブリッド光子検出器を用いた Rigaku XtaLAB Synergy S システムにおいて、100 K で収集した。プログラム CrysAlisPRO を用いてデータを統合した。SHELXM を構造解析に使用し、SHELXL を F2 の完全行列最小二乗精密化に使用した。非対称単位において、実施例 49. 2 の 2 分子および 2 つの水分子が存在する。両分子中のニフッ素化フェニル環は、環系の 180° 回転を介して乱される。代替位置の占有率は、それぞれ分子 A で 0.25 / 0.75、分子 B で 0.35 / 0.65 に精密化した。すべての非水素原子は異方的に精密化した。すべての水素原子は計算された位置に付加され、それらの常在原子に乗って精密化した。49. 2 の窒素原子に結合した水素および水分子における水素を差分フーリエマップ中に位置し、手動で配置した。水素原子の等方性温度因子は、対応する重原子の温度因子の大きさの 1.2 倍と 1.5 倍に精密化した。絶対立体化学 (R 配置) は、0.008 (7) のフラックパラメータで明確に割り当てることができた。プログラム XP を分子表示に使用した。

【0564】

表 13：実施例 49. 2 の結晶データと構造の精密化

10

20

30

40

50

【表 1 3】

識別コード (Identification code)	実施例 49. 2	
経験式 (Empirical formula)	C40 H36 F8 N8 O8 S2	
式量 (Formula weight)	972. 89	
温度 (Temperature)	100 (2) K	
波長 (Wavelength)	1. 54184 Å	10
結晶系 (Crystal system)	三斜晶系 (Triclinic)	
空間群 (Space group)	P1	
格子乗数 (Unit cell dimensions)	$a = 7. 59740(10) \text{ Å}$ $a = 78. 1410(10)^\circ$. $b = 9. 28630(10) \text{ Å}$ $b = 89. 0340(10)^\circ$. $c = 15. 1835(2) \text{ Å}$ $\beta = 83. 8330(10)^\circ$.	
体積 (Volume)	$1042. 28(2) \text{ Å}^3$	
Z	1	
密度 (計算値) (Density (calculated))	$1. 550 \text{ Mg/m}^3$	
吸収係数 (Absorption coefficient)	$2. 049 \text{ mm}^{-1}$	20
F(000)	500	
結晶サイズ (Crystal size)	$0. 050 \times 0. 040 \times 0. 160 \text{ mm}^3$	
データ収集のシータ範囲 (Theta range for data collection)	$2. 974 \sim 68. 246^\circ$.	
指数の範囲 (Index ranges)	$-9 \leq h \leq 9$, $-11 \leq k \leq 11$, $-18 \leq l \leq 18$	
集められた反射 (Reflections collected)	74868	
独立反射 (Independent reflections)	7441 [R(int) = 0. 0428]	
θ に対する完全性 = $67. 684^\circ$ (Completeness to theta = $67. 684^\circ$)	99. 9 %	30
精密化手法 (Refinement method)	F ² の完全行列最小二乗 (Full-matrix least-squares on F ²)	
データ／制約／パラメータ (Data / restraints / parameters)	7441 / 153 / 651	
F ² の適合度 (Goodness-of-fit on F ²)	1. 044	
最終 R 指数 [I>2sigma(I)] (Final R indices [I>2sigma(I)])	R1 = 0. 0425, wR2 = 0. 1062	40

R 指数 (全データ) (R indices (all data))	R1 = 0.0437, wR2 = 0.1072	
絶対構造パラメータ (Absolute structure parameter)	0.008(7)	
消滅係数 (Extinction coefficient)	n/a	
ピークとホールの最大の差分 (Largest diff. peak and hole)	0.879 および -0.502 e.Å ⁻³	10

【0565】

実施例59.1の絶対配置の決定

(R) - 2 - (N - [4 - アミノ - 5 - (4 - メトキシベンゾイル) チアゾール - 2 - イル] - 4 - クロロ - 3 - フルオロ - アニリノ) プロパンアミド

実施例59.1の結晶学的データならびに熱振動楕円体および構造の番号付けを示す図を表14および図7に示す。実施例59.1の無色結晶は、トルエン溶液からのゆっくりとした蒸発によって得られた。単結晶を、保護油を用いてクライオループ上に取り付けた。単結晶X線回折データはkappa goniometerとCu X線放射線 (Cu Kα、= 1.54178 Å) を用いたHyPix-6000HEハイブリッド光子検出器を用いたRigaku XtaLAB Synergy Sシステムにおいて、100 Kで収集した。プログラムCrysAlisPROを用いてデータを統合した。SHELXMを構造解析に使用し、SHELXLをF2の完全行列最小二乗精密化に使用した。非対称単位には、実施例59.1の4分子および1つの乱れたトルエン分子が存在する。4つの分子のうちの3つにおけるフッ素化フェニル環系は、環系の180°回転を介して乱される。代替位置の占有率は、それぞれ、分子Bにおいて0.30/0.70、分子Cにおいて0.20/0.80、および分子Dにおいて0.15/0.85に精密化した。トルエン溶媒分子は擬似2倍軸にわたって乱され、両方の代替位置の占有率は0.45/0.55の比で精密化する。すべての非水素原子は異方的に精密化した。すべての水素原子は計算された位置に付加され、それらの常在原子に乗って精密化した。アミンおよびアミド窒素原子に結合した水素を差分フーリエマップ中に位置し、手動で配置するか、またはライディングモデルを用いて精密化した。水素原子の等方性温度因子は、対応する重原子の温度因子の大きさの1.2倍と1.5倍に精密化した。絶対立体化学 (R配置) は、0.015 (11) のフラックパラメータで明確に割り当てることができた。プログラムXPを分子表示に使用した。

【0566】

表14：実施例59.1の結晶データと構造の精密化

10

20

30

40

50

【表 1 4】

識別コード (Identification code)	59.1	
経験式 (Empirical formula)	C20 H18 N4 O3 F Cl S + 0.25 (C7 H8)	
式量 (Formula weight)	448.9 + 23.0	
温度 (Temperature)	100(2) K	
波長 (Wavelength)	1.54178 Å	10
結晶系 (Crystal system)	三斜晶系 (Triclinic)	
空間群 (Space group)	P1	
格子乗数 (Unit cell dimensions)	a= 8.9781(2) Å a= 103.099(2)° . b = 13.3867(3) Å b= 92.827(2)° . c = 18.9350(3) Å g = 101.417(2)° .	
体積 (Volume)	2162.07(8) Å ³	
Z	4	
密度 (計算値) (Density (calculated))	1.450 Mg/m ³	
吸収係数 (Absorption coefficient)	2.827 mm ⁻¹	20
F(000)	978	
結晶サイズ (Crystal size)	0.070 x 0.060 x 0.005 mm ³	
データ収集のシータ範囲 (Theta range for data collection)	2.407 ~ 68.401° .	
指数の範囲 (Index ranges)	-10<=h<=10, -16<=k<=16, -22<=l<=22	
集められた反射 (Reflections collected)	76934	
独立反射 (Independent reflections)	15381 [R(int) = 0.0650]	
θ に対する完全性=67.679° (Completeness to theta = 67.679°)	100.0 %	30
精密化手法 (Refinement method)	F ² の完全行列最小二乗 (Full-matrix least-squares on F ²)	
データ／制約／パラメータ (Data / restraints / parameters)	15381 / 1400 / 1272	
F ² の適合度 (Goodness-of-fit on F ²)	1.003	
最終 R 指数 [I>2sigma(I)] (Final R indices [I>2sigma(I)])	R1 = 0.0496, wR2 = 0.1120	
R 指数 (全データ) (R indices (all data))	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1185	
絶対構造パラメータ (Absolute structure parameter)	0.015(11)	40
消滅係数 (Extinction coefficient)	n/a	
ピークとホールの最大の差分 (Largest diff. peak and hole)	0.462 および -0.430 e.Å ⁻³	

【0 5 6 7】

実施例 6 1 . 2 の絶対配置の決定

(R)-2-(N-(4-アミノ-5-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-アニリノ)プロパンアミド

実施例 61.2 の結晶学的データならびに熱振動楕円体および構造の番号付けを示す図を表 15 および図 8 に示す。実施例 61.2 の無色結晶は、アセトニトリル溶液からのゆっくりとした蒸発によって得られた。単結晶を、保護油を用いてクライオループ上に取り付けた。単結晶 X 線回折データは、 κ g o n i o m e t e r と Cu X 線放射線 (CuK α , $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) を用いた HyPix-6000HE ハイブリッド光子検出器を用いた Rigaku XtaLAB Synergy S システムにおいて、100 K で収集した。プログラム CrysaLisPRO を用いてデータを統合した。SHELXM を構造解析に使用し、SHELXL を F2 の完全行列最小二乗精密化に使用した。非対称単位中には、実施例 61.2 の 8 分子および 2 つの水分子が存在する。すべての非水素原子は異方的に精密化した。すべての水素原子は計算された位置に付加され、それらの常在原子に乗って精密化した。アミンおよびアミド窒素原子に結合した水素は、差分フーリエマップ中に位置し、手動で配置されるか、またはライディングモデルを用いて精密化した。水素原子の等方性温度因子は、対応する重原子の温度因子の大きさの 1.2 倍と 1.5 倍に精密化した。絶対立体化学 (R 配置) は、0.027 (11) のフラックパラメータで明確に割り当てることができた。プログラム XP を分子表示に使用した。

【0568】

表 15 : 実施例 61.2 の結晶データと構造の精密化

10

20

30

40

50

【表 1 5】

識別コード (Identification code)	実施例 61.2	
経験式 (Empirical formula)	C19 H20 F N4 O2 S + 0.1875 H2 O	
式量 (Formula weight)	390.45	
温度 (Temperature)	100(2) K	
波長 (Wavelength)	1.54178 Å	10
結晶系 (Crystal system)	三斜晶系 (Triclinic)	
空間群 (Space group)	P4(1)	
格子乗数 (Unit cell dimensions)	a = 17.135 Å a = 90° . b = 17.135 Å b = 90° . c = 49.3911(2) Å g = 90° .	
体積 (Volume)	14502.48(6) Å ³	
Z	32	
密度 (計算値) (Density (calculated))	1.431 Mg/m ³	
吸収係数 (Absorption coefficient)	1.886 mm ⁻¹	
F(000)	6544	20
結晶サイズ (Crystal size)	0,3 x 0,2 x 0,1 mm ³	
データ収集のシータ範囲 (Theta range for data collection)	2.58 ~ 77.25° .	
指数の範囲 (Index ranges)	-14<=h<=15, 0<=k<=21, -59<=l<=61	
集められた反射 (Reflections collected)	178451	
独立反射 (Independent reflections)	26790 [R(int) = 0.0513]	
θ に対する完全性=77.25° (Completeness to theta = 77.25°)	91.2 %	
精密化手法 (Refinement method)	F ² の完全行列最小二乗 (Full-matrix least-squares on F ²)	30
データ／制約／パラメータ (Data / restraints / parameters)	26790 / 1889 / 2043	
F ² の適合度 (Goodness-of-fit on F ²)	1.315	
最終 R 指数[I>2sigma(I)] (Final R indices [I>2sigma(I)])	R1 = 0.0508, wR2 = 0.1276	
R 指数 (全データ) (R indices (all data))	R1 = 0.0538, wR2 = 0.1292	
絶対構造パラメータ (Absolute structure parameter)	0.027(11)	
ピークとホール最大の差分 (Largest diff. peak and hole)	0.475 および -0.425 e.Å ⁻³	40

【 0 5 6 9 】

実施例 6 2 . 2 の絶対配置の決定

(R) - 2 - (N - [4 - アミノ - 5 - (4 - メトキシベンゾイル) チアゾール - 2 - イル] - 4 - フルオロ - アニリノ) プロパンアミド

実施例 6 2 . 2 の結晶学的データならびに熱振動楕円体および構造の番号付けを示す図を表 1 6 および図 9 に示す。実施例 6 2 . 2 の無色結晶は、精製試料中に既に存在していた。単結晶を、保護油を用いてクライオルーブ上に取り付けた。単結晶 X 線回折データは、 κ g o n i o m e t e r と Cu X 線放射線 (Cu K α 、 = 1 . 5 4 1 7 8 Å) を用いた H y P i x - 6 0 0 0 H E ハイブリッド光子検出器を用いた R i g a k u X

t a L A B S y n e r g y S システムにおいて、100 K で収集した。プログラム C r y s A l i s P R O を用いてデータを統合した。S H E L X M を構造解析に使用し、S H E L X L を F 2 の完全行列最小二乗精密化に使用した。非対称単位中には、実施例 6 2 . 2 の 2 分子が存在する。すべての非水素原子は異方的に精密化した。すべての水素原子は計算された位置に付加され、それらの常在原子に乗って精密化した。窒素原子に結合した水素を差分フーリエマップ中に位置し、手動で配置した。水素原子の等方性温度因子は、対応する重原子の温度因子の大きさの 1 . 2 倍と 1 . 5 倍に精密化した。絶対立体化学 (R 配置) は、0 . 0 0 4 (3) のフラックパラメータで明確に割り当てることができた。プログラム X P を分子表示に使用した。

【 0 5 7 0 】

表 1 6 : 実施例 6 2 . 2 の結晶データと構造の精密化

10

20

30

40

50

【表 1 6】

識別コード (Identification code)	実施例 62. 2	
経験式 (Empirical formula)	C40 H38 F2 N8 O6 S2	
式量 (Formula weight)	828. 90	
温度 (Temperature)	100(2) K	
波長 (Wavelength)	1. 54184 Å	10
結晶系 (Crystal system)	単斜晶系 (Monoclinic)	
空間群 (Space group)	I2	
格子乗数 (Unit cell dimensions)	a = 14. 128 Å a= 90° . b = 13. 01730(10) Å b= 92. 60° . c = 21. 74910(10) Å g = 90° .	
体積 (Volume)	3995. 63(4) Å ³	
Z	4	
密度 (計算値) (Density (calculated))	1. 378 Mg/m ³	
吸収係数 (Absorption coefficient)	1. 778 mm ⁻¹	20
F(000)	1728	
結晶サイズ (Crystal size)	0. 100 x 0. 070 x 0. 020 mm ³	
データ収集のシータ範囲 (Theta range for data collection)	3. 656 ~ 77. 353° .	
指数の範囲 (Index ranges)	-17<=h<=17, -16<=k<=15, -27<=l<=27	
集められた反射 (Reflections collected)	75900	
独立反射 (Independent reflections)	8071 [R(int) = 0. 0302]	
θ に対する完全性=67. 684° (Completeness to theta = 67. 684°)	100. 0 %	
精密化手法 (Refinement method)	F ² の完全行列最小二乗 (Full-matrix least-squares on F ²)	30
データ／制約／パラメータ (Data / restraints / parameters)	8071 / 1 / 551	
F ² の適合度 (Goodness-of-fit on F ²)	1. 065	
最終 R 指数[I>2sigma(I)] (Final R indices [I>2sigma(I)])	R1 = 0. 0226, wR2 = 0. 0591	
R 指数 (全データ) (R indices (all data))	R1 = 0. 0227, wR2 = 0. 0592	
絶対構造パラメータ (Absolute structure parameter)	-0. 004(3)	40
消滅係数 (Extinction coefficient)	n/a	
ピークとホールの最大の差分 (Largest diff. peak and hole)	0. 151 および -0. 239 e. Å ⁻³	

【0 5 7 1】

実験の項－生物学的アッセイおよび生物学的データ

以下の表 1 7 は、本文中で説明されていない限り、この段落およびアッセイの項で使用

される略語を列挙する。他の略語は、当業者にそれ自体慣用のそれらの意味を有する。

【0572】

表 17：略語

【表 17】

nL	ナノリットル	
μL	マイクロリットル	
mL	ミリリットル	
nM	ナノモル	
μM	マイクロモル	
mM	ミリモル	10
min	分	
s	秒	
kDa	キロダルトン	
MW	分子量	
cAMP	環状アデノシン一リン酸	
ADP	アデノシン二リン酸	
ATP	アデノシン三リン酸	
FCS	ウシ胎児血清 (fetal calf serum)	
FBS	ウシ胎児血清 (fetal bovine serum)	
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
RPMI	Roswell Park Memorial Institute	20
ACK 溶解緩衝液	塩化アンモニウム-カリウム溶解緩衝液	
DMEM	ダルベッコ変法イーグル培地	
HEPES	2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジ ン-1-イル]エタンスルホン酸	
MOPS	3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸	
Pen/Strep	ペニシリンおよびストレプトマイシン	
HBS-P+	0.1M HEPES、1.5M NaClお よび0.5% v/v Surfactant P20を含有する緩衝液	
DTT	DL-ジチオトレイトール	
BGG	ウシγグロブリン	30
PBMC	末梢血単核細胞	
APC	抗原提示細胞	
CD	分化抗原群	
IgG	免疫グロブリンG	
OKT3	CD3モノクローナル抗体	
FLAG-Tag	アミノ酸配列DYKDDDDK	
DNA	デオキシリボ核酸	
CFSE	カルボキシフルオレセインスクシンイミジル エステル	
OVA	オボアルブミン抗原	
FACS	蛍光活性化細胞選別	
s. c.	皮下	40
i. v.	静脈内	
i. p.	腹腔内	
n. d.	未定	

【0573】

実施例は、選択された生物学的アッセイにおいて1回以上試験された。複数回試験した場合、データは、平均値または中央値のいずれかとして報告され、ここで、

・ 平均値は、算術平均値とも呼ばれ、得られた値の合計を試験回数で割ったものを表し、および

・ 中央値は、昇順または降順にランク付けされたときの値のグループの中間の数を表

す。データセット内の値の数が奇数の場合、中央値は中間値になる。データセット内の値の数が偶数の場合、中央値は2つの中間値の算術平均になる。

実施例を1回以上合成した。複数回合成される場合、生物学的アッセイからのデータは、1つ以上の合成バッチの試験から得られたデータセットを利用して計算された平均値または中央値を表す。

【0574】

本発明の化合物のイン・ビトロ活性は、以下のアッセイで実証することができる：

ヒトDGKζキナーゼ活性阻害アッセイ

本発明の化合物のヒトジアシルグリセロールキナーゼゼータ（DGKζ）阻害活性を、以下の段落に記載されるように、ヒトDGKζキナーゼ活性アッセイを用いて定量した。本質的に、酵素活性は、Promega社からの「ADP-Glo（商標）Kinase Assay」キットを介して酵素反応の副産物として生成されたアデノシン二リン酸（ADP）の定量化によって測定された。この検出系は以下のように機能する：第1の工程において、キナーゼ反応において消費されないアデノシン三リン酸（ATP）を、アデニル酸シクラーゼ（「ADP-Glo-試薬」）を用いて、環状アデノシン二リン酸（cAMP）に定量的に変換し、次いで、アデニル酸シクラーゼを停止し、キナーゼ反応において生成されたADPをATPに変換し、続いて、ルシフェラーゼベースの反応において、グロームネセンスシグナル（「キナーゼ検出試薬」）を生成する。

【0575】

C末端にFLAG標識された組換え完全長ヒトDGKζ（バキュロウイルス感染昆虫細胞において内部発現され、抗Flagプルダウンおよびサイズ排除クロマトグラフィーを用いて精製される）を酵素として使用した。代替として、Carnabioによる市販の酵素を使用することができる。キナーゼの基質として、オクチル-β-D-グルコピラノシドミセル中で再構成された1,2-ジオレオイル-sn-グリセロールを使用した。ミセルの調製のために、クロロホルム中の1,2-ジオレオイル-sn-グリセロール（Avanti、カタログ番号08001-25G）の16.1mM溶液の1容量を、窒素流を使用してゆっくりと蒸発させた。続いて、50mM MOPS緩衝液（pH7.4）中のオクチル-β-D-グルコピラノシド（Sigma-Aldrich、カタログ番号08001-10G）の510mM溶液の22.55容量を加え、混合物を超音波浴中で20秒間超音波処理した。次いで、50mM MOPS緩衝液（pH7.4）の35容量を加えて、0.28mMの1,2-ジオレオイル-sn-グリセロールおよび200mMのオクチル-β-D-グルコピラノシドの溶液を得、これをアリコートし、液体窒素中で急速凍結し、使用するまで-20℃で保存した。各実験について、新鮮なアリコートを迅速に解凍し、95.7μMアデノシン三リン酸（Promega）を含有する水性アッセイ緩衝液（以下に記載）で24倍に希釈して、1.67倍濃縮基質溶液を得た。

【0576】

アッセイのために、ジメチルスルホキシド（DMSO、Sigma）中の試験化合物の100倍濃縮溶液の50nLを、白色1536ウェルまたは白色低容量384ウェルマイクロタイタープレート（両方ともGreiner Bio-One、Frickenhäusen、Germany）のいずれかにピペットで入れた。続いて、水性アッセイ緩衝液[50mM（3-（N-モルホリノ）プロパンスルホン酸（MOPS、pH7.4、Sigma-Aldrich）、1mMジチオトレイトール（DTT、Sigma-Aldrich）、100mM NaCl（Sigma-Aldrich）、10mM MgCl₂（Sigma-Aldrich）、0.1%（w/v）ウシγグロブリン（BGG、Sigma-Aldrich）、1μM CaCl₂（Sigma-Aldrich）]中のヒトDGKζ溶液2μLをウェルに加え、混合物を22℃で15分間インキュベートして、試験化合物を酵素に予備結合させた。反応は、3μLの基質溶液[調製は上に記載されている；アッセイ緩衝液中に、11.7μMの1,2-ジオレオイル-sn-グリセロール（アッセイ容量5μLでの最終濃度は、7μMである）、8.33mMのオクチル-β-D-グルコピラノシド（アッセイ容量5μLでの最終濃度は、5mMである）、およ

び $91.67 \mu\text{M}$ のアデノシン三リン酸（アッセイ容量 $5 \mu\text{L}$ での最終濃度は、 $55 \mu\text{M}$ である）] を添加することによって開始し、得られた混合物を 22°C で 20 分間の反応時間インキュベートした。DGKζ の濃度は、酵素ロットの活性に応じて調整され、線形範囲のアッセイを有するように適切に選択され、典型的な濃度は約 0.1 nM である。 $2.5 \mu\text{L}$ の「ADP-Glo-試薬」（水で $1 \sim 1.5$ 希釈）の添加により反応を停止し、得られた混合物を 22°C で 1 時間インキュベートして、キナーゼ反応で消費されなかった ATP を完全に cAMP に変換した。続いて、 $2.5 \mu\text{L}$ の「キナーゼ検出試薬」（生産者によって推奨されるよりも 1.2 倍濃縮された）を添加し、得られた混合物を 22°C で 1 時間インキュベートし、次いで、適切な測定機器（例えば、Perkin-Elmer からの ViewLux（商標））で発光を測定した。放出された光の量は、生成された ADP の量、それによる DGKζ の活性の尺度として採用された。

10

【0577】

データを正規化した（阻害剤を含まない酵素反応 = 0% 阻害、他の全てのアッセイ成分であるが、酵素を含まない = 100% 阻害）。通常、試験化合物を、それぞれの濃度について 2 連の値で、 $20 \mu\text{M} \sim 0.07 \text{ nM}$ ($20 \mu\text{M}$ 、 $5.7 \mu\text{M}$ 、 $1.6 \mu\text{M}$ 、 $0.47 \mu\text{M}$ 、 $0.13 \mu\text{M}$ 、 38 nM 、 11 nM 、 3.1 nM 、 0.9 nM 、 0.25 nM および 0.07 nM 、連続希釈による DMSO 中の 100 倍濃縮溶液のレベルでのアッセイの前に一連の希釈物を別々に調製し、正確な濃度は使用されるピペッターによって異なり得る）の範囲の 11 の異なる濃度で同じマイクロタイタープレート上で試験し、GenData Screener（商標）ソフトウェアを使用して IC_{50} を計算した。

20

【0578】

表 18：イン・ビトロ ヒト DGKζ キナーゼ活性阻害アッセイにおける実施例の IC_{50} 値

30

40

50

【表 18】

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
1	946
2	935
3	927
4	833
5	757
6	740
7	705
8	618
9	536
10	425
11	406
12	364
13	357
14	334
15	266
16	283
17	261
18	207
19	200
20	161
21	142
21.1	5510

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
21. 2	51
22	130
23	130
24	115
25	101
26	74. 8
27	69. 6
27. 1	8650
27. 2	43. 6
28	61
29	58. 4
29. 1	12500
29. 2	46. 2
30	57. 5
31	43. 5
32	38. 7
33	42. 8
33. 1	8610
33. 2	22. 8
34	34. 4
35	25. 3
36	22. 2

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
37	19. 8
37. 1	2000
37. 2	9. 46
38	19. 3
38. 1	2000
38. 2	7. 37
39	19
40	15. 4
40. 1	792
40. 2	7. 08
41	13. 5
41. 1	2930
41. 2	7. 73
42	11. 3
43	11. 1
43. 1	2730
43. 2	5. 93
44	8. 83
44. 1	1390
44. 2	6. 72
45	338
45. 1	201

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
45. 2	8910
45. 3	1050
45. 4	> 20000
46	7. 07
46. 1	1470
46. 2	5. 69
47	3. 77
47. 1	1020
47. 2	1. 96
48	3. 72
48. 1	1. 76
48. 2	120
49	2. 76
49. 1	1030
49. 2	2. 1
50	378
50. 1	127
50. 2	14300
51	16. 6
51. 1	8. 85
51. 2	872
52	99. 2

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
52. 1	72. 7
52. 2	11400
53	30. 8
53. 1	20. 3
53. 2	1780
54	20. 7
55	9. 74
55. 1	6
55. 2	835
56	120
56. 1	50. 5
56. 2	7640
57	155
57. 1	137
57. 2	14638
58	16. 7
58. 1	8
58. 2	1047
59	10. 3
59. 1	4
59. 2	424
60	403

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
61	93. 2
61. 1	5180
61. 2	108
62	32. 2
62. 1	4620
62. 2	23. 2
63	33. 9
63. 1	5170
63. 2	18. 5
64	55. 8
65	101
66	363
67	2270
68	457
69	64. 1
70	196
71	2310
72	985
73	148
73. 1	3720
73. 2	82. 1
74	190

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
74. 1	17100
74. 2	81. 4
75	419
75. 1	> 20000
75. 2	214
76	252
76. 1	114
76. 2	11000
77	533
77. 1	234
77. 2	10200
78	7220
78. 1	> 20000
78. 2	7550
79	6790
79. 1	1660
79. 2	2390
80	10. 8
81	8. 71
81. 1	1020
81. 2	10. 1
82	89. 6

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
83	24.3
84	24.6
85	20.3
86	759
87	8.53
88	667
89	131
90	63.3
91	701
92	16.7
93	187
94	25.7
95	39
96	31.4
97	24.7
98	73.5
99	75.8
100	176
101	329
102	506
103	41.9
104	234

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
105	6.45
106	33.3
107	77.3
108	19.4
109	51.7
110	366
111	334
112	300
113	703
114	658
115	272
116	581
117	14.9
118	22.4
119	4.54
120	16.7
121	19.9
122	9.07
123	100
124	48.3
125	44
126	28.8

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
127	73. 1
128	72. 2
129	97. 1
130	46. 5
131	180
132	93. 3
133	42. 5
134	76. 8
135	49. 5
136	740
137	238
138	61. 6
139	56. 9
140	37. 5
141	389
142	14. 5
143	12. 7
144	8. 79
145	2. 66
146	21. 6
147	291
148	76. 4

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
149	405
150	372
151	387
152	111
153	107
154	55.6
155	200
156	231
157	190
158	6.71
159	214
160	187
160.1	115
160.2	8448
161	15
161.1	9
161.2	2573
162	22
162.1	12
162.2	6574
163	9
163.1	5
163.2	1091
164	7

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
164. 1	5
164. 2	944
165	3
165. 1	2
165. 2	331
166	3
166. 1	2
166. 2	129
167	2
167. 1	3
167. 2	303
168	19
169	3
169. 1	3
169. 2	859
170	7
170. 1	5
170. 2	1000
171	11
172	46
172. 1	24
172. 2	4892
173	25
174	51
174. 1	26
174. 2	3793

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
175	20
176	91
176. 1	34
176. 2	672
177	40
178	48
179	57
180	62
181	65
182	91
182. 1	84
182. 2	10527
183	222
184	428
184. 1	297
184. 2	> 20000
185	301
186	392
187	1400
187. 1	553
187. 2	> 20000
188	1240
189	6352
190	553
191	356
192	224

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
193	35
194	66
195	1000
196	128
197	90
198	88
199	396
200	70
201	25
202	69
203	381
204	73
205	54
206	48
207	22
208	672
209	45
210	69
211	183
212	41
213	42
214	16
215	279
216	32
217	41
218	64

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
219	13
220	219
221	31
222	108
223	235
224	45
225	252
226	87
227	393
228	218
229	193
230	199
231	662
232	112
233	267
234	1640
235	542
236	730
237	749
238	667
239	236
240	1328
241	382
242	2031
243	51
244	30

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
245	22
246	662
247	40
248	136
249	120
250	36
251	87
252	106
253	59
254	32
255	76
256	9
257	n. d.
258	19
259	19
260	29
261	90
262	6
263	539
264	376
265	459
266	287
267	63
268	3
269	12
270	13

10

20

30

40

50

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
271	18
272	39
273	20
274	107
275	29
276	29
277	494
278	230
279	48
280	43
281	98
282	53
283	36
284	33
285	68
285. 1	34
285. 2	432
286	31
287	18
288	3442
289	10
290	936
291	178
292	282

10

20

30

40

【 0 5 7 9 】

表 1 9 : イ ン ・ ビ ト ロ ヒ ト D G K ゴ キ ナ ー ゼ 活 性 阻 害 ア ッ セ イ に お け る 中 間 体 の I C _{5 0} 値

50

【表 19】

中間体番号	IC ₅₀ [nM]
41	> 20000
43	> 20000
62	> 20000
63	> 20000
64	> 20000
65	> 20000
66	> 20000
67	> 20000

10

20

【0580】

Jurkat IL2-レポーター細胞株におけるトランス活性化アッセイ

Promega (Promega、#CS187001) から購入した、IL2-プロモーターの制御下でホタルシフェラーゼレポーター遺伝子構築物を安定にトランスフェクトしたJurkat細胞において、トランス活性化アッセイを行った。細胞を、製造業者によって指定されたように培養した。バルク細胞を約 1×10^6 細胞/mLの培養密度で採取し、凍結保存培地 (70% RPMI / 20% FCS / 10% DMSO) に懸濁し、1バイアル当たり $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ 細胞の細胞密度を有する1.8mLの凍結バイアル中で -1° /分の制御された速度で凍結し、さらなる使用まで -150°C 以下で保存した。凍結細胞を解凍し、 3.5×10^5 細胞/mLの出発密度で培地中で6日間培養した。6日目に、細胞を $300 \times g$ で5分間遠心分離し、培地をデカントし、細胞濃度を新鮮なアッセイ培地 (500mLのRPMI (Gibco、#22400) + 5mLのL-グルタミン (Sigma、#G7513) + 5mLのペニシリン/ストレプトマイシン (Sigma #P781) + 5mLの非必須アミノ酸 (Invitrogen、#11140) + 5mLのピルビン酸ナトリウム (Gibco #1136088)、5mLのFBS (Biochrom、#S615)) で 5.0×10^6 細胞/mLに調整した。細胞ワーキングストックを2つの部分: EC30刺激によるニュートラル対照と化合物、EC100刺激による高対照に分割した。

30

【0581】

抗体プレミックスは抗CD3 (BD Pharmingen、#555329)、抗CD28 (BD Pharmingen、#555725) およびヤギ抗マウス抗IgG (ThermoFisher、#31160) 抗体をアッセイ培地中で1/1/4の比で最終濃度の2倍に希釈することによって調製した (最終濃度は細胞バッチに依存し、典型的には、ニュートラル対照については $0.055/0.055/0.22 \mu\text{g/mL}$ であり、高対照については $0.5/0.5/2 \text{ mg/mL}$ である)。プレミックス溶液を、使用前に1+1容量で細胞に添加した。

40

【0582】

DMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液50nLを白色マイクロタイター試験プレート (384、Greiner Bio-One、Germany) に移した。このため

50

に、Hummingbird液体ハンドラー（Digilab、USA）またはエコー音響システム（Labcyte、USA）のいずれかを使用した。5 μ Lの新たに調製した細胞懸濁液を試験プレートのウェルに添加し、5%CO₂雰囲気中37℃でインキュベートした。4時間のインキュベーションの完了後、3 μ LのBio-Gloルシフェラーゼアッセイ試薬（Promega、#G7941、供給業者によって推奨されるように調製された）を全てのウェルに添加した。試験プレートを20℃で10分間インキュベートした後、マイクロプレートリーダー（典型的には、BMG、GermanyによるPherastar、またはPerkin-Elmer、USAによるViewLux）で発光を測定した。データを正規化した（ニュートラル対照＝0%効果、高対照＝100%効果）。化合物は、最大11の濃度（通常20 μ M, 5, 7 μ M, 1, 6 μ M, 0, 47 μ M, 0, 13 μ M, 38 nM, 11 nM, 3, 1 nM, 0, 89 nM, 0, 25 nMおよび0, 073 nM）で複製して試験した。希釈系列はアッセイ前に、連続希釈によって100倍濃縮形態において作製した。EC₅₀値は、市販のソフトウェアパッケージ（Genedata Analyzer、スイス）を用いて4パラメーターフィッティングにより計算した。

【0583】

ヒトPBMCのポリクローナル活性化

ヒト末梢血単核細胞（PBMC）のIL-2およびIFN- γ 分泌に対する本発明のDGK ζ 阻害剤の効果を試験するために、スクリーニングアッセイとして24時間ヒトPBMCアッセイを行った。このために、96ウェル平底プレートを、50 μ L PBS/ウェル中のヒトaCD3（Invitrogen、クローンOKT3）抗体の準最適刺激条件（EC₁₀₋₃₀）で、4℃で一晩コーティングした。ロイカフェラーゼ試料から単離され、液状N₂で凍結されたPBMCを解凍し、培養培地（X-Vivo-20）に再懸濁した。4 $\times$ 10⁵細胞/ウェルを播種した。ウェルを、それぞれの濃度（10 μ M～3 nMの5倍希釈段階）の本発明のDGK ζ 阻害剤で処理し、およびウェル当たりの最終DMSO濃度は0.1%である。培地+DMSO（0.1%）をベースライン値として使用した。陽性対照として、1000 ng/mLのaCD3+aCD28（1 μ g/mL）およびDGK ζ 参照阻害剤を使用した。24時間後、培地を回収し、hIL-2またはhIFN- γ ELISAを実施した。以下のパラメータを計算した：EC₅₀値、50%増加時の濃度；選択されたDGK ζ 参照阻害剤の最大濃度（10 μ M）に対して正規化された最大増加（%）およびそれぞれの濃度および最大効果。

【0584】

マウスO₁-I抗原特異的T細胞のイン・ビトロ活性化

マウス抗原特異的T細胞における本発明のDGK ζ 阻害剤の効果を試験するために、O₁-Iマウスの脾臓およびリンパ節を採取し、40 μ mの細胞ストレーナーを通してすりつぶし、1 mLのACK溶解緩衝液（Gibco）/脾臓中で1分間インキュベートした。4 $\times$ 10⁶細胞/mLを、0.05 ng/mL SIINFELK（図2）を含んだ培地で50ミルファルコン中、37℃で30分間インキュベートした。その後、細胞を遠心分離し、4 $\times$ 10⁶細胞/mLを新鮮な培地（DMEM；10% FCS、1% Pen/Strep、0.1% β -メルカプトエタノール、1% HEPES）に再懸濁した。96ウェル丸底プレートに1ウェルあたり4 $\times$ 10⁵細胞を播種した。ウェルを、0.1%の最終DMSO濃度で、それぞれの濃度（10 μ M～3 nMの5倍希釈段階）で本発明のDGK ζ 阻害剤で処理した。培地+DMSO（0.1%）をベースライン値として用いた。陽性対照として、4 $\times$ SIINFELK濃度（0.2 ng/mL）およびDGK ζ 参照阻害剤と共にインキュベートした細胞を使用した。プレートを遠心分離して、インキュベーション前にT細胞とAPCとの間の距離を減少させた。24時間後、培地を回収し、mIL-2またはmIFN- γ ELISAを実施した。以下のパラメータを計算した：EC₅₀値、50%増加時の濃度；選択されたDGK ζ 参照阻害剤の最大濃度（10 μ M）に対して正規化された最大増加（%）およびそれぞれの濃度および最大効果。

【0585】

D G K ζ 表面プラズモン共鳴相互作用アッセイ

D G K ζ に結合する本発明に記載の化合物の能力を、表面プラズモン共鳴 (S P R) を用いて決定した。これは、平衡解離定数 (K_D [M])、ならびに会合および解離速度定数 (それぞれ、 k_{on} [1/Ms] および k_{off} [1/s]) に関する結合の定量化を可能にする。測定は、Biacore (登録商標) T200、Biacore (登録商標) S200 または Biacore (登録商標) 8K (GE Healthcare) を用いて行った。

【0586】

この節に記載される全ての緩衝液は、以下に示される追加の緩衝液成分、ジチオスチール (Sigma からの DTT、#D632-25G)、アデノシン5'-三リン酸 (Sigma からの ATP、#A26209-10G)、 $MgCl_2$ (Sigma、#M1028-100ML)、ジメチルスルホキシド (Biomol からの DMSO、#54686.500) を補充した $10\times$ HBS-P+緩衝液 (GE Healthcare、#BR100671) を用いて調製した。

【0587】

S P R 測定のために、組換えおよびビオチン化ヒト D G K ζ (Carna Biosciences から入手、製品番号：12-410-20N) を、ストレプトアビジン-ビオチン相互作用を介して Series S Sensor Chip SA (GE Healthcare、#BR-1005-31) に固定化した。簡潔に述べると、D G K ζ を固定化緩衝液 (10mM HEPES、150mM NaCl、0.05% v/v Surfactant P20、2mM $MgCl_2$ 、1mM DTT、pH7.4) 中で $10\mu g/mL$ の濃度に希釈し、 $10^\circ C$ で 500 秒間、 $10\mu L/min$ の流量を用いて SA Chip 表面上に捕捉した。約 6000 RU の固定化レベルが典型的に達成された。参照表面は、固定化タンパク質を含まないストレプトアビジン表面からなっていた。化合物を 10mM DMSO 原液からランニングバッファー (10mM HEPES、150mM NaCl、0.05% v/v Surfactant P20、2mM $MgCl_2$ 、1mM DTT、0.2mM ATP および 1% v/v DMSO、pH7.4) に希釈した。S P R 結合測定のために、一連の希釈物 (典型的には、 $2\mu M$ または $20\mu M$ までの 8 つの濃度をもたらす 1:3 希釈物) を、固定化タンパク質上に注入した。結合親和性および動態を、 $18^\circ C$ および $100\mu L/min$ の流量で測定した。

【0588】

追加の再生工程を有するアッセイのバリエーションを、200 秒間、 $30\mu L/min$ の流量での ATP を含まない再生緩衝液 (10mM HEPES、150mM NaCl、0.05% v/v Surfactant P20、1mM DTT および 1% v/v DMSO、pH 7.4) の注入により行った。

二重参照センサグラムは、Biacore (登録商標) T200、S200 および 8K 評価ソフトウェア (Biacore T200 Evaluation Software version 2.0、Biacore S200 Evaluation Software version 1.0、Biacore 8K Evaluation Software、GE Healthcare) に実装されているように、単純な可逆的なラングミュア (Langmuir) 1:1 反応機構に適合させた。

【0589】

バキュロウイルス系 (Baculovirus system) を用いた昆虫細胞における D G K ζ の発現

発現構築物：

ヒト D G K ζ (Uniprot Q13574-2) の全長配列をコードする cDNA を真核細胞における発現のために最適化し、Life Technologies の GeneArt Technology によって合成した。

DNA 配列は、以下の配列をコードした：

構築物 D G K ζ _hu アミノ酸 M1~V928

10

20

30

40

50

【0590】

さらに、発現構築物は：翻訳開始のためのコザックDNA配列（GCCACC）、メチオニンの翻訳開始コドン、続いてアミノ酸グリシン、DGKζのN末端のフラグ（DYKDDDDK）配列、およびDGKζのC末端の2つの終止コドン、さらにはGateway Cloningのための5'および3' att-DNA配列、をコードした。

【0591】

DGKζ構築物を、Gateway Technologyを用いて、目的ベクターpD-INSにサブクローニングした。ベクターpD-INSは、Flag-DGKζタンパク質の発現を可能にするバキュロウイルストランスファーベクター（ベクターpVL1393、Pharmingenに基づく）である。それぞれのタンパク質をDGKz__hu__1と命名した。

【0592】

組換えバキュロウイルスの作製

DGKζトランスファーベクターを、Fugene HD (Roche) を使用して、バキュロウイルスDNA (Flashbac Gold DNA, Oxford Expression Technologies) を用いてSf9細胞に同時トランスフェクトした。5日後、様々なDGKタンパク質をコードする組換えバキュロウイルスを含有するトランスフェクト細胞の上清を、ウイルス増幅のためのSf9細胞のさらなる感染のために使用し、それによってウイルス力価を、qPCRを使用してモニターした。

【0593】

バイオリアクターを用いたSf9細胞におけるDGKζ発現

使い捨て培養袋を有するWave-bioreactor中で培養したSf9細胞（Insect-xpress培地、Lonza、27℃）を、 10^6 細胞/mLの細胞密度で、1の感染多重度の組換えバキュロウイルスストックの1つで感染させ、72の間インキュベートした。続いて、細胞を遠心分離（800×g）によって回収し、細胞ペレットを-80℃で凍結した。

DGKz__hu__1タンパク質の精製：

DGKz__hu__1タンパク質の精製は、以下の2段階クロマトグラフィー手順によって達成した。

【0594】

ペレット化した細胞（8L細胞培養物由来）を、溶解緩衝液（25mM Tris HCl 8.0；500mM NaCl；250mMスクロース、1mM DTT；0.1% Triton X-100；完全プロテアーゼ阻害剤カクテル（Roche））に再懸濁し、凍結融解サイクルにより溶解し、続いてベンゾナーゼ（25 U/mL）の存在下で、氷上で60分間インキュベートした。溶解物を63.000×gで30分間、4℃で遠心分離した。次いで、可溶性上清を、40mLの抗Flag M2アガロース（Sigma）と共に、タグ付きDGKζタンパク質の結合のために16時間4℃で回転させたプラスチックフラスコ中でインキュベートし、続いて、5×50mLの洗浄緩衝液（25mM Tris HCl 8.0；500mM NaCl；250mM スクロース；1mM DTT）ですすぎ、最後に、溶出緩衝液（250μg/mLのFLAG-Peptideを含む洗浄緩衝液、3×25mLで、4℃で30分インキュベート）を使用して、結合したタンパク質を溶出した。

【0595】

アフィニティークロマトグラフィーからの溶出画分を濃縮して（Amicon Ultra 15、Centrifugal Filters、30kDa MWカットオフ；Millipore #UFC903024を使用）25mLにして、サイズ排除クロマトグラフィーカラム（S200分取グレード26/60、GE Healthcare）に適用し、得られたモノマーピーク画分を回収し、プールし、再び濃縮した。300mM NaClを含む洗浄緩衝液をサイズ排除クロマトグラフィーおよび最終濃縮試料に使用した。最終タンパク質試料濃度は5～10mg/mLであり、収量は細胞培養物1L当たり

10

20

30

40

50

最終タンパク質 5 mg であった。

【0596】

本発明の化合物のイン・ビボ活性は、以下のアッセイで実証することができる：

マウス抗原特異的 O T - I T 細胞のイン・ビボ活性化

化合物の経口投与は、イン・ビボで抗原特異的 T 細胞活性化を増強する。

【0597】

イン・ビボでの抗原特異的 T 細胞増殖の直接検出は、同族抗原に特異的な T 細胞の存在および細胞増殖のための特異的測定手順を必要とするので、技術的に困難である。これらの要件は両方とも、O T - I トランスファーモデルにおいて満たされ、これは、オボアルブミン由来ペプチドを抗原として認識する T 細胞受容体に対してトランスジェニックな C D 8 T 細胞の直接トランスファーを利用する。

【0598】

トランスファー前に、O T - I T 細胞を蛍光色素 C F S E で標識し、細胞分裂ごとに希釈したため、細胞増殖の検出が可能となった。C F S E 標識 T 細胞のトランスファー後、マウスにオボアルブミン抗原 O V A - 3 0 をワクチン接種した（図 3）。トランスファーされた O T - I 細胞のみが A P C によって提示された O V A 抗原を認識することができ、トランスファーされた T 細胞のみがその後活性化された。O T - I 細胞における C F S E レベルのフローサイトメトリー分析は、C D 6 9、C D 2 5 および P D 1 のような複数の活性化マーカーの測定と組み合わせることができる。

【0599】

特に、野生型 C 5 7 B l 6 マウスに $2 \times 10 \times 6$ 個の C F S E 標識 O T - I T 細胞を与え、1 日後に $2.5 \mu\text{g}$ の O V A - 3 0 の静脈内投与によってワクチン接種した。次いで、マウスを、ビヒクルのみ、本発明の D G K ζ 阻害剤を単独で、または他の免疫調節剤と組み合わせて投与される群に分けた。マウスを 2 ~ 2 0 日間処置し、脾臓、血液およびリンパ節の T 細胞組成（トランスファーされた O T - I 細胞を含む）を F A C S によって分析した。

【0600】

イン・ビボ同系腫瘍モデル

マウスを 6 ~ 8 週齢の研究に割り当てた。動物飼育、飼養および健康状態は、動物福祉ガイドラインに従った。同系腫瘍細胞株を適切な培地で培養し、接種前に少なくとも 3 回分割した。雌マウスに、モデルに応じて、培地または培地／マトリゲル混合物 s . c .、i . v .、または i . p . 中の適切な量の腫瘍細胞を接種した。4 ~ 1 0 日後、マウスは無作為化され、腫瘍が約 $40 \sim 70 \text{ mm}^2$ に達した時点で治療を開始した。

【0601】

腫瘍サイズは、長さ（a）および幅（b）を決定するキャリパーを用いて測定した。腫瘍体積を以下に従って計算した：

$$v = (a \times b^2) / 2$$

【0602】

単剤療法および併用療法の有意性は 2 - W a y A N O V A 分析によって決定された対照群に対して計算された。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

Figure 1

```

MGDYKDDDK  MEPROGSPEA  RSSDSESASA  SSSQSERDAG  PEPQKAPRL  NKRRFPGLRL  FGHRKATTKS  GLQHLAPPPP  TPGAPCSESE
RQIRSTVDNS  ESATYGEHTW  FETNVSQDFC  YVGEQYCVAR  MLKSVSRKCC  AACKIVVHTP  CIEQLEKINF  RCKPSFRESG  SRNVREPTFV
RHHWVHRRRQ  DGCRHCCKG  PQKFTTRISK  EIVAESCWC  KQATHSKVSC  PMLQITEPC  SLGVHAAVVI  PPTWELHARR  PONTLKASKK
KKRASPRKS  SKQPEECRW  RPFETVPTPS  PLWPLLVVY  NKSGGQKGA  KIIQSFLVYL  NRRQVDFLSQ  GQPEALEWY  RKVNLRELA
CGSGCTVQNI  LSTLDQLRLK  PPPVATLPL  GTGNDLARTL  NMGGGYTDEP  VSKTLSHVVE  GNVQLDRWD  LHAEPNPEAG  PEDRDEGATD
RLPLDVFNYY  FSLGDAHVT  LEFHESREAN  PEKFNRRFRN  KMFYAGTAFS  DFLMGSSKOL  AKHIRVYCDG  MOLTPKIQDL  KPQCVFLNI
PRYCATMPW  GHPGEHDFE  PQRIHDDYLE  VIGFTMTSLA  ALQVGGHGER  LTQCREVLT  TSKATPVQVD  GEPCLAASR  IRTALRNQAT
MVQKAKRRA  APLHSDQPV  PEQLRIQVSR  VSMHIDEALH  YDKEQLKEAS  VPLGTVVVPG  DSDLELCRAH  IERLQDEPDG  AGAKSPTCQK
LSPKWCFLDA  TTASRFYIRD  RAQEHNNVYT  EIAQDEZYIL  DPELLGASAR  PDLPTPTSPL  PTSPCSPTPR  SLQGDAAAPQ  GEELTEAAKR
NDFCKLQELH  RAGGDLHIRD  EQSRTLHHA  VSTGSKDVVR  YLLDHAPPEI  LDAVEENGET  CLHQAAALGQ  RTIGHYZVEA  GASLWKTQQ
GOTPRQRAEK  AQDELAAYL  ENRHHYQRIQ  REDQETAV
    
```

【図 2】

Figure 2

```

Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1           5
    
```

【図 3】

Figure 3

```

Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu
1           5           10          15
Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser
          20          25          30
    
```

【図 4】

Figure 4

```

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1           5
    
```

【図 5】

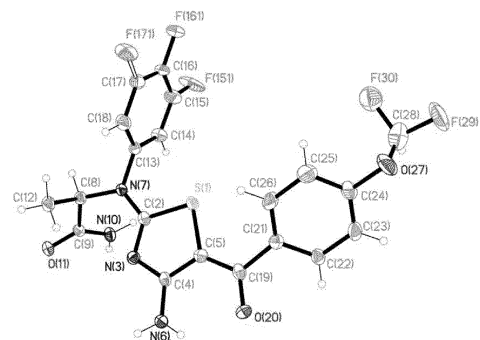
Figure 5

```

Gly Cys Cys Ala Cys Cys
1           5
    
```

【図 6】

Figure 6



10

20

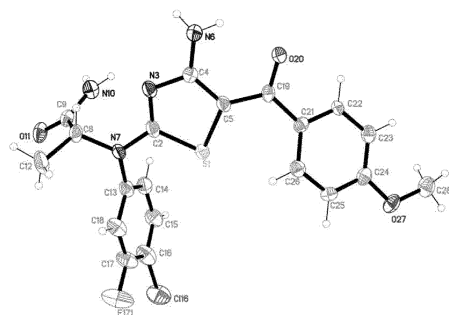
30

40

50

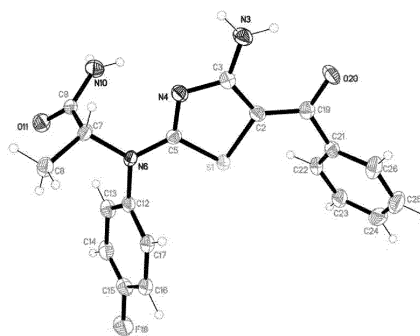
【図 7】

Figure 7



【図 8】

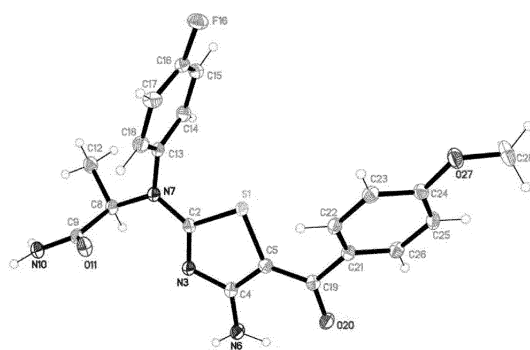
Figure 8



10

【図 9】

Figure 9



20

【配列表】

0007663603000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 1 2 N 15/12 (2006.01)
C 1 2 N 15/54 (2006.01)
C 0 7 D 417/06 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439(2006.01)
A 6 1 K 31/427 (2006.01)
C 0 7 D 417/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)
A 6 1 K 31/4709(2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)
C 0 7 D 417/10 (2006.01)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 37/02
C 1 2 N 15/12
C 1 2 N 15/54
C 0 7 D 417/06
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/427
C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 487/04 1 4 3
C 0 7 D 417/10
C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100143823
 弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519
 弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
 弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160749
 弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255
 弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100172683
 弁理士 綾 聡平

(74)代理人 100219265
 弁理士 鈴木 崇大

(74)代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
 弁理士 城山 康文

(72)発明者 シュミース, ノルバート
 ドイツ国、1 3 4 6 9・ベルリン、ボンディックシュトラッセ・6 1

(72)発明者 レーン, ウルリケ
 ドイツ国、1 0 1 1 5・ベルリン、ボイエンスシュトラッセ・4 2

(72)発明者 キルヒホフ, デニス
 ドイツ国、1 3 0 8 6・ベルリン、シャルロッテンブルガー・シュトラッセ・2 5

(72)発明者 ペーターセン, キルスティン
 ドイツ国、1 3 4 6 5・ベルリン、シュトルツィングシュトラッセ・4 5

(72)発明者 ゲン, ティ・タン・イエン
 ドイツ国、1 0 9 6 7・ベルリン、ケルテシュトラッセ・2 2

(72)発明者 グリーズ, マライケ
 ドイツ国、1 3 4 6 5・ベルリン、カルメリターヴェーク・5 6

(72)発明者 ヴェルベック, ニコラス
 ドイツ国、7 9 1 1 1・フライブルク、レツバッハヴェーク 3

(72)発明者 ベマー, ウルフ
 ドイツ国、1 6 5 4 8・グリーニッケ、ライプツィガー・シュトラッセ・4 9

-
- (72)発明者 バデル, ベンジャミン
ドイツ国、1 3 4 6 7・ベルリン、ヒルマンシュトラッセ・1 4
- (72)発明者 ストッキヒト, デトレフ
ドイツ国、1 4 4 6 7・ポツダム、ジーフェルトシュトラッセ・2
- (72)発明者 コセムンド, ディルク
ドイツ国、1 0 2 4 5・ベルリン、トゥンネルシュトラッセ・4 3
- (72)発明者 オフリング, リエンク
ドイツ国、6 9 1 2 0・ハイデルベルク、イム・ノイエンハイマー・フェルト・2 8 0、ドイチェ
ス・クレブスフォルシュングツェントルム気付
- (72)発明者 リンク, コリナ
ドイツ国、6 8 1 9 9・マンハイム、フリードリッヒシュトラッセ・4 9 エー
- (72)発明者 ノヴァク - レッペル, カトリン
ドイツ国、1 3 1 8 7・ベルリン、フローラシュトラッセ・7
- (72)発明者 ローゼンペーター, ウルリッヒ
ドイツ国、3 1 6 1 9・ビンネン、オルトシュトラッセ・8 イー
- 審査官 奥谷 暢子
- (56)参考文献 国際公開第 2 0 2 0 / 0 0 6 0 1 6 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 2 0 / 0 0 6 0 1 8 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 9 / 1 3 3 4 4 5 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 8 / 0 8 9 9 0 2 (WO, A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 P
A 6 1 K
C 1 2 N
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)