

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7206253号
(P7206253)

(45)発行日 令和5年1月17日(2023.1.17)

(24)登録日 令和5年1月6日(2023.1.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

請求項の数 18 (全176頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-501553(P2020-501553)

(86)(22)出願日 平成30年7月11日(2018.7.11)

(65)公表番号 特表2020-527560(P2020-527560
A)

(43)公表日 令和2年9月10日(2020.9.10)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/041559

(87)国際公開番号 WO2019/014300

(87)国際公開日 平成31年1月17日(2019.1.17)

審査請求日 令和3年7月9日(2021.7.9)

(31)優先権主張番号 62/531,624

(32)優先日 平成29年7月12日(2017.7.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL - MYERS SQUI
BB COMPANYアメリカ合衆国08543ニュージャ
ー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

最終頁に続く

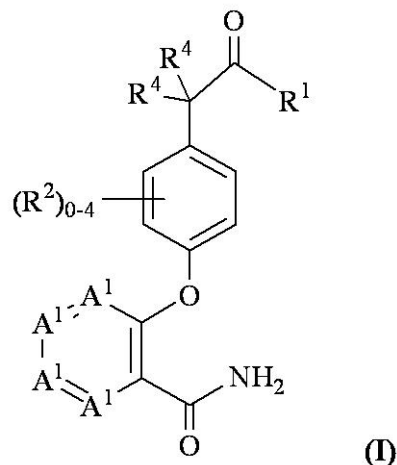
(54)【発明の名称】 R O C K阻害剤としてのフェニルアセトアミド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

A¹は、各々独立して、C R³およびNから選択されるが；但し、A¹は全てC R³ではなく、かつ2つ以下のA¹可変基がNであり；

R^1 は、 $-OH$ および NR^5R^5 から選択され；

R^2 は、各々独立して、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 アルキルチオ、 C_1-4 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1-4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-NHCO(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH SO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、炭素環およびヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^9 で置換されており；

10

R^3 は、各々独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 アルキルチオ、 C_1-4 ハロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1-4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-NHCO(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH SO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、炭素環およびヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^9 で置換されており；

R^4 は、各々独立して、 H および C_1-4 アルキルから選択され；

20

R^5 は、各々独立して、 H 、 $-(CR^6R^6)_n-C_3-10$ 炭素環および $-(CR^6R^6)_n-4 \sim 15$ 員ヘテロ環(炭素原子ならびに N 、 NR^8 、 O および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、炭素環およびヘテロ環は、1～4個の R^7 で置換されており；あるいは、

R^5 および R^5 は、それらに結合している窒素原子と共に、1～4個の R^7 で置換された4～15員ヘテロ環を形成しており；

R^6 は、各々独立して、 H および C_1-4 アルキルから選択され；

R^7 は、各々独立して、 H 、 $=O$ 、 NO_2 、ハロゲン、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 CN 、 OH 、 CF_3 、 $-(CH_2)_n-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n-NR^8R^8$ 、 $-NHCO(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_1-4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCO_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NR^8R^8$ 、 $-NH SO_2(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1-4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_1-4 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$ 、 $-O(CH_2)_n$ -炭素環、 $-O(CH_2)_n$ -ヘテロ環、 $-NHCO$ -炭素環、 $-NHCO$ -ヘテロ環、 $-(CH_2)_n$ -炭素環および $-(CH_2)_n$ -ヘテロ環(炭素原子ならびに N 、 NR^8 、 O および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^9 で置換されており；

30

40

R^8 は、各々独立して、 H 、 C_1-4 アルキル、 C_2-4 アルケニル、 C_2-4 アルキニル、 $-(CH_2)_n-C(O)C_1-4 \text{ アルキル}$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)$ 炭素環、 $-(CH_2)_n-C(O)$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)O$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)O$ -炭素環、 $-(CH_2)_n-C(O)O$ -ヘテロ環、 $-(CH_2)_n-SO_2$ アルキル、 $-(CH_2)_nSO_2$ 炭素環、 $-(CH_2)_n-SO_2$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n$ -炭素環および $-(CH_2)_n$ -ヘテロ環から選択され、前記アルキル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^9 で置換されているか；あるいは、

R^8 および R^8 は、それらに結合している窒素原子と共に、0～4個の R^9 で置換された4～10員ヘテロ環を形成しており；

50

R^9 は、各々独立して、ハロゲン、OH、 NO_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CH_2OH 、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ 炭素環、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ ヘテロ環、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n-4\sim 10$ 員ヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^b で置換されており；

R^{10} は、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択され；

R^a は、各々独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 COCF_3 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 C_{1-4} アルキレン、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 R^c 、 CO_2R^c および CONHR^c から選択されるか；あるいは、

10

R^a および R^a は、それらに結合している窒素原子と共に、4～10員ヘテロ環を形成しており、前記アルキル、アルキレンおよびヘテロ環は、0～4個の R^b で置換されており；

R^b は、各々独立して、 $=\text{O}$ 、OH、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ ハロアルキル)、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CONH_2 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{R}^c$ 、 COR^c 、 CO_2R^c および CONHR^c から選択され；

20

R^c は、各々独立して、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルおよび $-(\text{CH}_2)_n-5\sim 6$ 員ヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；各環は、0～2個の R^d で置換されており；

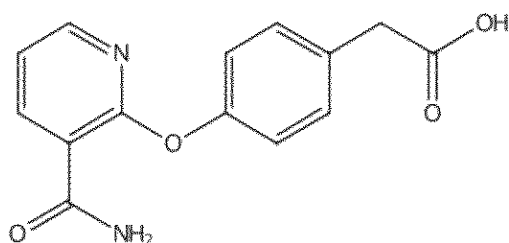
R^d は、各々独立して、 $=\text{O}$ 、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)およびヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；

n は、各々独立して、0、1、2、3および4から選択され；および

30

p は、各々独立して、0、1および2から選択される]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩であって、以下：



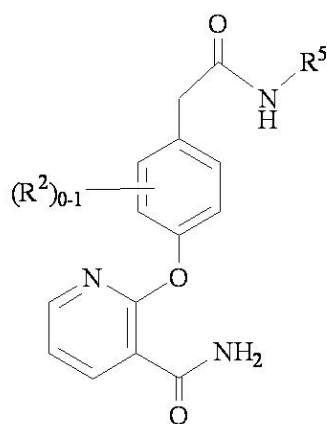
40

の化合物を除く。

【請求項2】

式(II)：

【化 2】



(II)

10

[式中、

R^2 は、独立して、ハロゲンおよび $C_1 - 6$ アルキルから選択され；

R^5 は、4 ~ 15 員ヘテロ環(炭素原子ならびに N、 NR^8 、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいる)であり、前記ヘテロ環は、1 ~ 4 個の R^7 で置換されており；

R^7 は、各々独立して、H、=O、 NO_2 、ハロゲン、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、CN、OH、 CF_3 、 $-(CH_2)_n - CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n - CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-(CH_2)_n - NR^8 R^8$ 、 $-NHCO(C_1 - 4$ アルキル)、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_1 - 4$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_1 - 4$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-NHC(O)NR^8 R^8$ 、 $-NHSO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_1 - 4$ アルキル)、 $-(CH_2)_n - CONR^8 R^8$ 、 $-O(CH_2)_n -$ 炭素環、 $-O(CH_2)_n -$ ヘテロ環、 $-NHCO -$ 炭素環、 $-NHCO -$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_n -$ 炭素環および $-(CH_2)_n -$ ヘテロ環(炭素原子ならびに N、 NR^8 、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、炭素環およびヘテロ環は、0 ~ 4 個の R^9 で置換されており；

20

30

R^8 は、各々独立して、H、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C(O)C_1 - 4$ アルキル、 $-(CH_2)_n C(O)NR^a R^a$ 、 $C(O)O -$ アルキル、 SO_2 アルキル、 $SO_2 NR^a R^a$ 、 $-(CH_2)_n -$ 炭素環および $-(CH_2)_n -$ ヘテロ環から選択され、前記アルキル、炭素環およびヘテロ環は、0 ~ 4 個の R^9 で置換されており；

R^9 は、各々独立して、ハロゲン、OH、 NO_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 CH_2OH 、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $-(CH_2)_n NR^a R^a$ 、 $-(CH_2)_n CONR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロ環、 $-O(CH_2)_{(2-4)} NR^a R^a$ 、 $-(CH_2)_n -$ 4 ~ 10 員ヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシ、炭素環およびヘテロ環は、0 ~ 4 個の R^b で置換されており；

40

R^a は、各々独立して、H、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-(CH_2)_n OH$ 、 $CO(C_1 - 4$ アルキル)、 $COCF_3$ 、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH - C_1 - 4$ アルキレン、 $-CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $C_1 - 4$ アルキレン、 $-CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 R^c 、 $CO_2 R^c$ および $CONHR^c$ から選択されるか；あるいは、

R^a および R^a は、それらに結合している窒素原子と共に、4 ~ 10 員ヘテロ環を形成しており、前記アルキル、アルキレンおよびヘテロ環は、0 ~ 4 個の R^b で置換されており；

R^b は、各々独立して、=O、ハロゲン、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $CO(C_1 - 4$ アルキル)、 $CO(C_1 - 4$ ハ

50

ロアルキル)、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 CONH_2 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{アルキレン}-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{アルキレン}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}\text{アルキレン}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}\text{アルキレン}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{R}^c$ 、 COR^c 、 CO_2R^c および CONHR^c から選択され；

R^c は、各々独立して、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルおよび $-(\text{CH}_2)_n-5\sim 6$ 員ヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；各環は、0～2個の R^d で置換されており；

R^d は、各々独立して、 $=\text{O}$ 、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ およびヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；

n は、各々独立して、0、1、2、3および4から選択され；

p は、各々独立して、0、1および2から選択される]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

R^2 が、F、ClおよびBrから独立して選択され；

R^5 が、

10

20

30

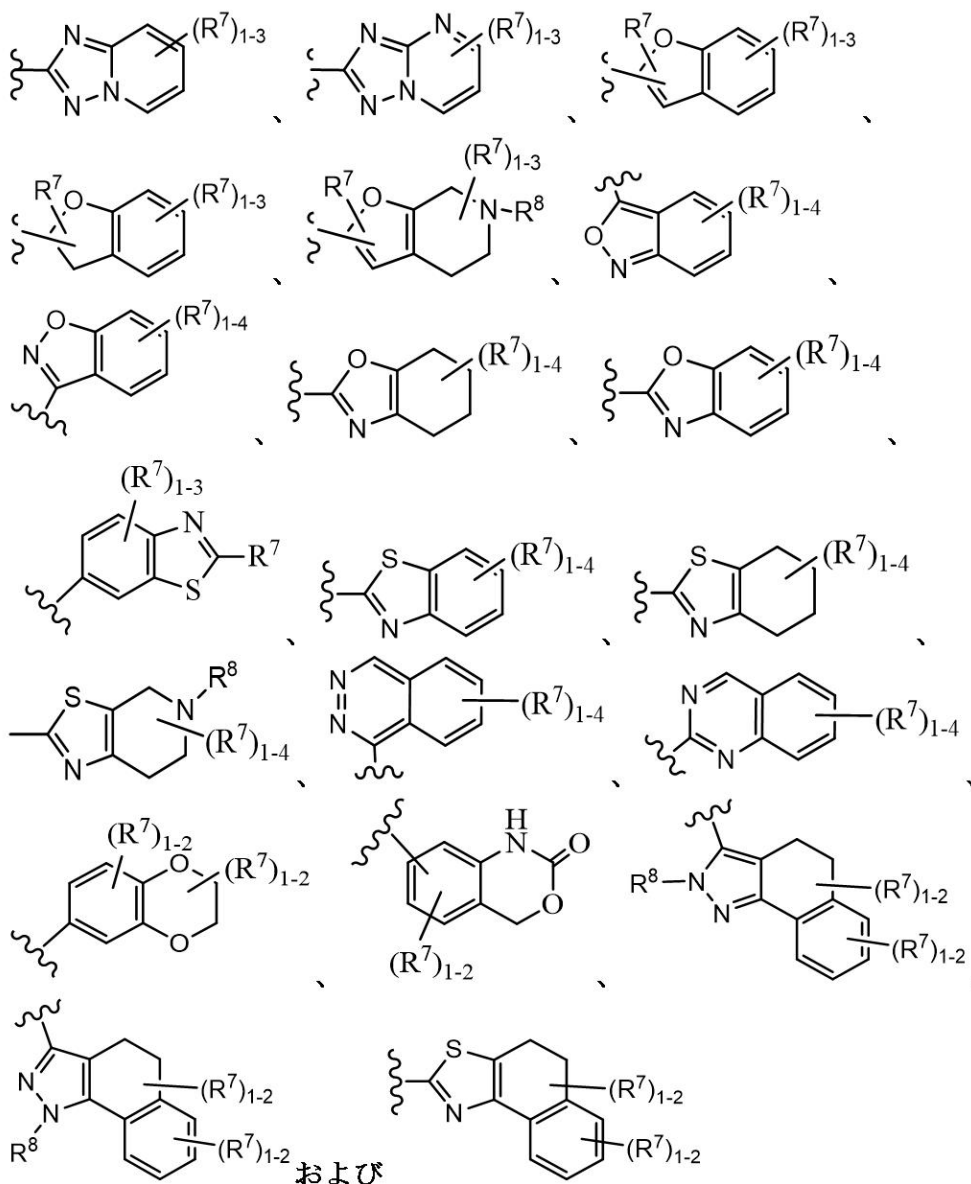
40

50

【化 3】



【化 4】



から選択され；

R^7 が、各々独立して、H、=O、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CN 、OH、 CF_3 、 $-(CH_2)_n-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_n-NR^8R^8$ 、 $-NHCO(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-NHCO_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHC(O)NR^8R^8$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_n-CO$ 、 NR^8R^8 、 $-O(CH_2)_n$ - 炭素環、 $-O(CH_2)_n$ - ヘテロ環、 $-NHCO$ - 炭素環、 $-NHCO$ - ヘテロ環、 $-(CH_2)_n$ - 炭素環および $-(CH_2)_n$ - ヘテロ環(炭素原子ならびにN、 NR^8 、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、炭素環およびヘテロ環は、0~4個の R^9 で置換されており；

R^8 が、各々独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_n$ - 炭素環および $-(CH_2)_n$

10

20

30

40

50

- ヘテロ環から選択され、前記アルキル、炭素環およびヘテロ環は、0 ~ 4 個の R^9 で置換されており；

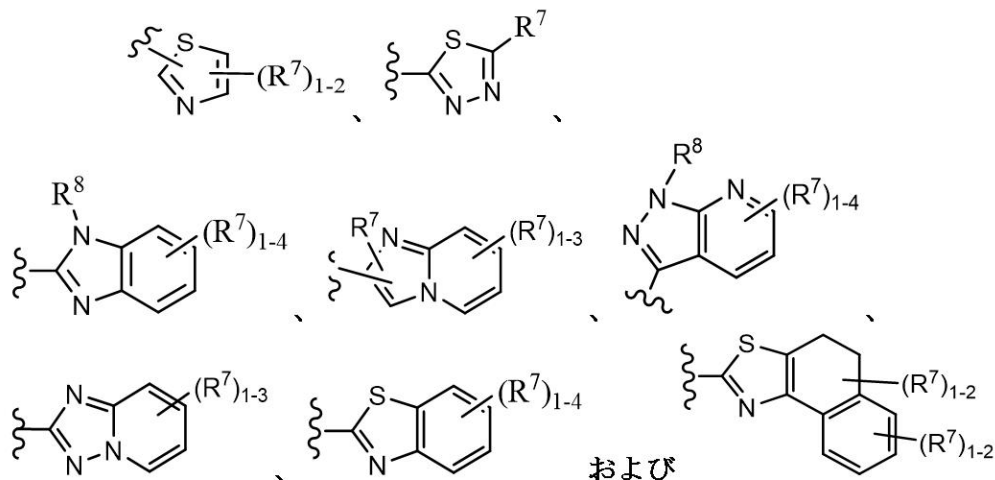
R^9 が、各々独立して、ハロゲン、OH、 NO_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CH_2OH 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCONH_2$ 、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロ環、 $-O(CH_2)_{(2-4)}NH_2$ 、 $-(CH_2)_n$ - 4 ~ 10 員ヘテロ環から選択される、請求項 2 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

R^2 が、独立して、F および Cl から選択され；

R^5 が、

【化 5】



から選択され；

R^7 が、各々独立して、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、炭素環およびヘテロ環(炭素原子ならびにN、 NR^8 、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、炭素環およびヘテロ環は、0 ~ 4 個の R^9 で置換されており；

R^8 が、各々独立して、H、 C_{1-4} アルキルおよび $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} シクロアルキルから選択され；および

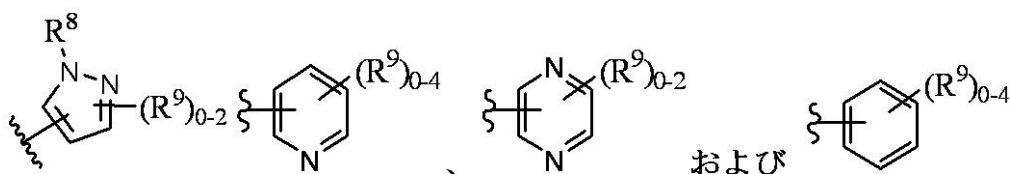
R^9 が、各々独立して、ハロゲン、OH、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CH_2OH 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)および $CONH_2$ から選択される、

請求項 3 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R^7 が、各々独立して、H、F、Cl、Br、Me、Et、OMe、OEt、 $CH_2C(CH_2)_2OH$ 、

【化 6】



から選択され；および

R^9 が、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキルお

10

20

30

40

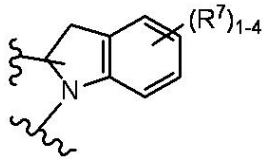
50

よび C_{1-4} アルコキシから選択される、
請求項 4 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

R^5 および R^5 が、それらに結合している窒素原子と共に、

【化 7】



10

を形成しており；および

R^7 が、H、CN、0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-4} アルキル、0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-4} アルコキシから選択され；および

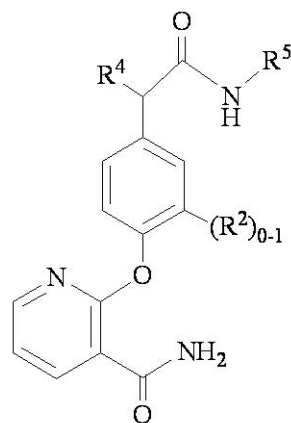
R^9 が、ハロゲン、OH、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニルおよびヘテロ環から選択される、

請求項 1 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

式(III)

【化 8】



(III)

20

30

[式中、

R^2 は、F、Cl、Br および OC_{1-4} アルキルから選択され；

R^4 は、H および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^5 は、

40

50

[illegible]

R⁷は、各々独立して、H、=O、NO₂、ハロゲン、C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、CN、OH、CF₃、-(CH₂)_n-CO(C₁-4アルキル)、-(CH₂)_n-CO₂H、-(CH₂)_n-CO₂(C₁-4アルキル)、-(CH₂)_n-NR⁸R⁸、-NHCO(C₁-4アルキル)、-NHCOCF₃、-NHCO₂(C₁-4アルキル)、-NHCO₂(CH₂)₂O(C₁-4アルキル)、-NHCO₂(CH₂)₃O(C₁-4アルキル)、-NHCO₂(CH₂)₂OH、-NHCO₂(CH₂)₂NH₂、-NHCO₂(CH₂)₂N(C₁-4アルキル)₂、-NHCO₂CH₂CO₂H、-CH₂NHCO₂(C₁-4アルキル)、-NHC(O)NR⁸R⁸、-NH₂SO₂(C₁-4アルキル)、-P(=O)(C₁-3アルキル)₂、-SO₂C₁-4アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-4アルキル)、-SO₂N(C₁-4アルキル)₂、-SO₂NH(CH₂)₂OH、-SO₂NH(CH₂)₂O(C₁-4アルキル)、-(CH₂)_n-CONR⁸R⁸、-O(CH₂)_n-炭素環、-O(CH₂)_n-ヘテロ環、-NHCO-炭素環、-NHCO-ヘテロ環、-CO-炭素環、-CO-ヘテロ環、-(CH₂)_n-炭素環および-(CH₂)_n-ヘテロ環(炭素原子ならびにN、NR⁸、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、炭素環およびヘテロ環は、0~4個のR⁹で置換されており：

R⁸およびR⁸は、それらに結合している窒素原子と共に、0～4個のR⁹で置換された4～10員ヘテロ環を形成しており；

R^9 は、各々独立して、ハロゲン、OH、 NO_2 、 CHF_2 、CN、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CH_2OH 、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCONR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_n$ 炭素環、 $-O(CH_2)_n$ 4～10員ヘテロ環、 $-O(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $NR^aCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_pC_{1-4}$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{10})_n$ 炭素環、 $-(CR^{10}R^{10})_n$ 4～10員ヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシ、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^b で置換されており；

R^{10} は、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択され；

R^a は、各々独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $COCF_3$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ アルキレン- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 C_{1-4} アルキレン- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 R^c 、 CO_2R^c および $CONHR^c$ から選択されるか；あるいは、

R^a および a は、それらに結合している窒素原子と共に、4～10員ヘテロ環を形成しており、前記アルキル、アルキレンおよびヘテロ環は、0～4個の R^b で置換されており；

R^b は、各々独立して、 $=O$ 、OH、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $CO(C_{1-4}$ ハロアルキル)、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ アルキレン- $O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CONH-C_{1-4}$ アルキレン- $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ アルキレン- $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-R^c$ 、 COR^c 、 CO_2R^c および $CONHR^c$ から選択され；

R^c は、各々独立して、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -フェニルおよび $-(CH_2)_n$ -5～6員ヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $N(C_{1-4}$ アルキル)、Oおよび $S(O)_p$ からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；各環は0～2個の R^d で置換されており；

R^d は、各々独立して、 $=O$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルコキシおよび $-NHCO(C_{1-4}$ アルキル)およびヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $N(C_{1-4}$ アルキル)、Oおよび $S(O)_p$ からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；

n は、各々独立して、0、1、2、3および4から選択され；および

p は、各々独立して、0、1および2から選択される]

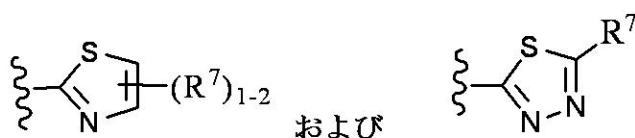
の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

R^2 が、F、Clおよび OCH_3 から選択され；

R^5 が、

【化 10】



から選択され；

R^7 が、H、ハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、

10

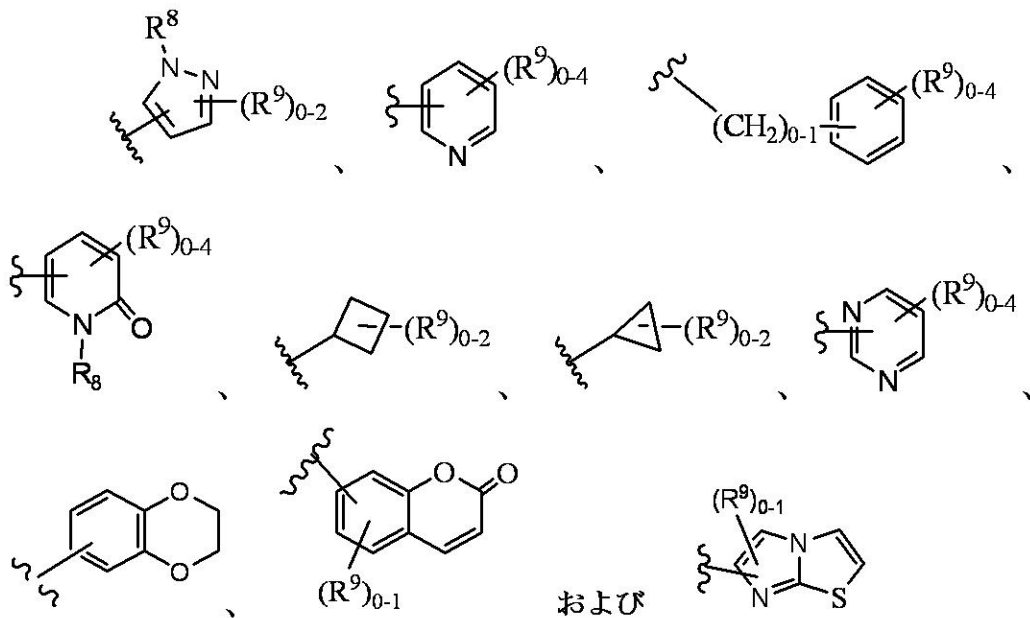
20

30

40

50

【化 1 1】



10

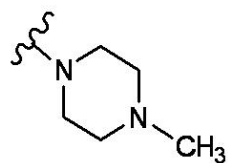
から選択され；

20

R^8 が、H、および所望によりハロゲンで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルから選択され；

R^9 が、F、Cl、CN、0 ~ 2 個の R^b で置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $NHCOOC_{1-4}$ アルキル、 SO_2C_{1-3} アルキルおよび

【化 1 2】



30

から選択され；および

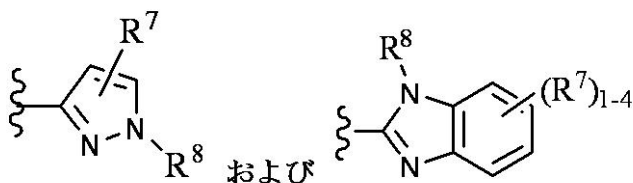
R^b が、各々独立して、OH およびハロゲンから選択される、請求項 7 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

R^2 が、独立して、F、Cl および OCH_3 から選択され；

R^5 が、

【化 1 3】



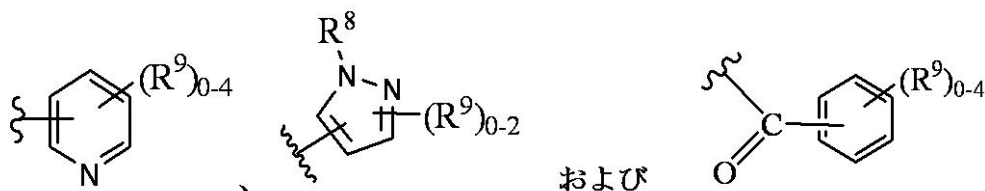
40

から選択され；

R^7 が、H、F、Cl、Br、0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキル、0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルコキシ、CN、 CO_2C_{1-4} アルキル、 $P(=O)(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 SO_2C_{1-4} アルキル、

50

【化 1 4】



から選択され；

R^8 が、H、および 0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキルから選択され；

R^9 が、ハロゲン、OH、CN、0 ~ 4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルキル、0 ~ 4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルコキシ、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニルおよび 4 ~ 10 員 ヘテロ環から選択され；ならびに

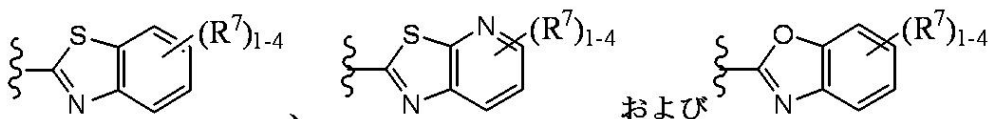
R^b が、各々独立して、OH およびハロゲンから選択される、
請求項 7 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

R^2 が、独立して、F、Cl および OCH_3 から選択され；

R^5 が、

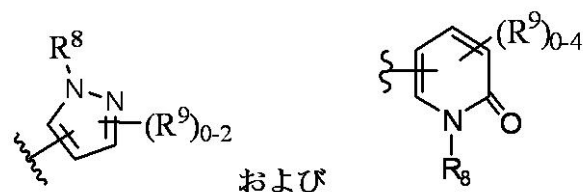
【化 1 5】



から選択され；

R^7 が、H、CN、0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキル、0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルコキシ、 CO_2C_{1-4} アルキル、 $CONH_2$ 、 $P(=O)(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 SO_2C_{1-3} アルキル、

【化 1 6】



から選択され；

R^8 が、H、および 0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキルから選択され；

R^9 が、ハロゲン、OH、CN、0 ~ 4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルキル、0 ~ 4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルコキシ、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニルおよび 4 ~ 10 員 ヘテロ環から選択され；ならびに

R^b が、各々独立して、OH およびハロゲンから選択される、
請求項 7 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

R^2 が、F、Cl および OCH_3 から選択され；

R^5 が、

10

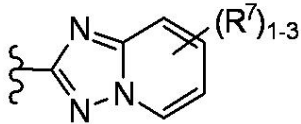
20

30

40

50

【化 1 7】

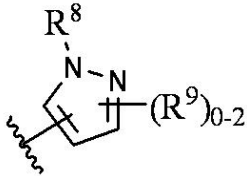


から選択され；

R^7 が、H、F、Cl、Br、CN、0～4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキル、0～4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルコキシ、 CO_2C_{1-4} アルキル、 $CONH_2$ 、 $P(=O)(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 SO_2C_{1-3} アルキル、

10

【化 1 8】



から選択され；

R^8 が、H、および 0～4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキルから選択され；

R^9 が、ハロゲン、OH、CN、0～4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルキル、0～4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルコキシ、 $CO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニルおよび 4～10 員 ヘテロ環から選択され；ならびに

20

R^b が、各々独立して、OH およびハロゲンから選択される、

請求項 7 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

1 以上の請求項 1～11 のいずれか 1 項記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、ならびに医薬的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

治療において使用するための、請求項 1～11 のいずれか 1 項記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

30

【請求項 1 4】

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((7 - メトキシ - 4, 5 - ジヒドロナフト[1, 2 - d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド；

2 - (4 - (2 - ((5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド；

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド；

40

2 - (4 - (2 - ((5 - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド；

2 - (4 - (2 - ((5 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド；

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド；

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンゾ[d]

50

] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((7 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,
 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミ
 ド ;
 2 - (4 - (2 - ((6 - ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ
) - 2 - オキソエチル) - 2 - クロロフェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジ
 ン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - (ピラジン - 2 - イル) - 1 ,
 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾ
 ール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 -
 メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミ
 ド ;
 2 - (4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2
 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 -
 メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミ
 ド ;
 2 - (4 - (2 - ((ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル)
 - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド
 ロピリジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキ
 シ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド
 ロピリジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチン
 アミド ;
 メチル (4 - (2 - (2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) オキシ)
 - 3 - フルオロフェニル) アセトアミド) - 5 - メチルチアゾール - 4 - イル) ピリジン
 - 2 - イル) カルバメート ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1
 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチ
 ル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (4 - (2 - ((4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒド
 ロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチ
 ル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル
) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - シクロブチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) チ
 アゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド
 ロピリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキ
 シ) ニコチンアミド ;
 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド
 ロピリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチ
 ル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
 2 - (4 - (2 - ((5 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フル
 オロフェノキシ) ニコチンアミド ;

10

20

30

40

50

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - (1 , 3 , 4 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((5 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

10

2 - (4 - (2 - ((5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

20

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - (1 - (メチル - d 3) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

30

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

40

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾ

50

- ール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((4 - (6 - シアノピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((4 - シクロプロピル - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (4 - (イソプロピルスルホニル) フェニル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((4 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - オキソ - 2 - ((4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((7 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロナフト [1 , 2 - d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - (7 - シアノ - 5 - メトキシインドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - (5 - (ベンジルオキシ) インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - オキソ - 2 - ((4 - (2 - オキソ - 2 H - クロメン - 5 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - オキソ - 2 - ((4 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((4 - (3 - シアノフェニル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((4 - (3 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- メチル 2 - (2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) アセトアミド) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - カルボキシレート ;
- 2 - (2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) アセトアミド) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((5 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - (プロピルスルホニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

メチル 2 - (2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) アセトアミド) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキシレート ;

2 - (4 - (2 - ((5 - シアノ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((5 - ベンゾイル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((7 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

メチル 2 - (2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) アセトアミド) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート ;

2 - (4 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((6 - (メチルスルホニル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - オキソ - 2 - ((4 - (m - トリルアミノ) キナゾリン - 6 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - ベンジル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - クロロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - (6 - メチルイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 5 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((8 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((8 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

10

20

30

40

50

- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((5 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((8 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (1 - ((7 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロナフト [1 , 2 - d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロボキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロボキシ) - 4 , 5 - ジヒドロナフト [1 , 2 - d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロボキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;
- 2 - (4 - (2 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチン

アミド；

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 , 5 - ジヒドロナフト [1 , 2 - d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((5 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((7 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロナフト [1 , 2 - d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - ((5 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (4 - (2 - ((5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - メトキシフェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - ブロモ - 4 - (2 - ((7 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (4 - (2 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (4 - (2 - ((1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - クロロフェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (4 - (2 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (4 - (2 - ((7 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((7 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((8 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((6 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (4 - (2 - ((6 , 7 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド；

2 - (4 - (2 - ((5 , 6 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピ

10

20

30

40

50

リジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチン
アミド;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((7 - (トリフルオロメチル) - [1
、 2、 4] トリアゾロ [1、 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ
) ニコチンアミド;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) イミダ
ゾ [1、 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド;

2 - (4 - (2 - ((7 - ブロモ - [1、 2、 4] トリアゾロ [1、 5 - a] ピリジン
- 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド;

2 - (4 - (2 - ((7 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) - [1、 2、 4] トリアゾロ [1、 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキ
ソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド;

10

2 - (4 - (2 - ((7 - (1、 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1
、 2、 4] トリアゾロ [1、 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル
) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル
) - [1、 2、 4] トリアゾロ [1、 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキ
ソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル
) - [1、 2、 4] トリアゾロ [1、 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキ
ソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド;

20

2 - (4 - (2 - ((8 - (ジフルオロメトキシ) - [1、 2、 4] トリアゾロ [1、
5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ
) ニコチンアミド;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((6 - (トリフルオロメトキシ) - [1
、 2、 4] トリアゾロ [1、 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキ
シ) ニコチンアミド;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((8 - (トリフルオロメチル) - [1
、 2、 4] トリアゾロ [1、 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ
) ニコチンアミド;

30

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((7 - フルオロ - [1、 2、 4] トリアゾロ [1、
5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミ
ド;

2 - (4 - (2 - ((7 - (ベンジルオキシ) - [1、 2、 4] トリアゾロ [1、 5 -
a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニ
コチンアミド;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキ
ソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (ジメチルホスホリル) -
1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フル
オロフェノキシ) ニコチンアミド;

40

2 - (4 - (2 - ((5 - (ジメチルホスホリル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル
) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド;

2 - (4 - (2 - ((5 - (ジメチルホスホリル) - [1、 2、 4] トリアゾロ [1、
5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ
) ニコチンアミド;

2 - (4 - (2 - ((5 - (ジメチルホスホリル) - 1 - (2、 2、 2 - トリフルオロ
エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル)
- 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド;

50

2 - (4 - (2 - ((6 - (ジメチルホスホリル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (ジメチルホスホリル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロブチルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] - イミダゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) アセトアミド) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((6 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] - イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) アセトアミド) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] - イミダゾール - 6 - カルボキシアミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラソ - 4 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) - フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] - イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 7 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

10

20

30

40

50

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((6 - (ベンジルオキシ) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

10

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

20

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ;

30

2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド ; または

2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド

から選択される、請求項 1 記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 1 5】

異常な R h o キナーゼ活性に関連した疾患の予防および / または治療のための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

40

【請求項 1 6】

疾患が、心血管疾患、平滑筋関連疾患、線維性疾患、炎症性疾患、神経障害性疾患、腫瘍疾患および自己免疫疾患からなる群から選択される、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

心血管疾患が、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管疾患、心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢血管性疾患、狭窄症、血管痙攣、高血圧症および肺高血圧症からなる群から選択される、請求項 1 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

50

R h oキナーゼ活性を阻害するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【 0 0 0 1 】

(関連出願の相互参照)

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)の定めにより、2017年7月12日に提出された米国仮出願番号第62/531,624号の利益を享受するものであって、その全ては参照により本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【 0 0 0 2 】

(発明の分野)

本発明は、一般的には、R h oキナーゼ阻害剤である新規のフェニルアセトアミドおよびそれらのアナログ、それらを含む組成物およびそれらを使用する方法、例えば、異常なR h oキナーゼ活性と関連のある疾患を治療または予防するための方法に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

(発明の背景)

R h oキナーゼ(R O C K)は、セリン - スレオニンタンパク質キナーゼファミリーの一員である。R O C Kは、2つの異性体形態、R O C K 1およびR O C K 2の形態で存在する(Ishizaki, T. et al., EMBO J., 15:1885 - 1893 (1996))。R O C Kは、複数の細胞性シグナル伝達経路において重要な役割を担う低分子G T P - 結合タンパク質(Gタンパク質)であるR h o Aのエフェクター分子として同定されている。R O C KおよびR h o Aは、複数の組織にわたり普遍的に発現している。R h o A/R O C Kシグナル伝達経路は、様々な細胞機能、例えばACTIN(登録商標)組織化、細胞付着、細胞移動およびサイトカイン生成に関与している(Riento, K. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446 - 456 (2003))。それは、平滑筋収縮を調節する際にも直接的に関与している(Somlyo, A.P., Nature, 389:908 - 911(1997))。その受容体の活性化により、R h o Aは活性化されて、その後R O C Kを活性化する。活性化したR O C Kは、ミオシン軽鎖ホスファターゼのミオシン - 結合サブユニットをリン酸化して、ホスファターゼ活性を阻害して、収縮をもたらす。血管系における平滑筋の収縮により、血圧が上昇して、高血圧症へと至る。

【 0 0 0 4 】

文献には、R h o A/R O C Kシグナル伝達経路が、幾つかの血管作動因子、例えばアンジオテンシンII(Yamakawa, T. et al., Hypertension, 35:313 - 318 (2000))、ウロテンシンII(Sauzeau, V. et al., Circ. Res., 88:1102 - 1104 (2001))、エンドセリン - 1(Tangkijvanich, P. et al., Hepatology, 33:74 - 80 (2001))、セロトニン(Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1 - 12 (2000))、ノルエピネフリン(Martinez, M. C. et al., Am. J. Physiol., 279:H1228 - H1238(2000))および血小板誘導性成長因子(P D G F)(Kishi, H. et al., J. Biochem., 128:719 - 722(2000))により開始されるシグナル伝達経路において重要な役割を担うという相当数の証拠が存在している。これらの多くの因子は、心血管疾患(cardiovascular disease)の発症機序に関与する。

【 0 0 0 5 】

文献における追加試験は、既知のR O C K阻害剤ファスジル(Asano, T. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033 - 1040(1987))またはY - 27632(Uehata, M. et al., Nature, 389:990 - 994(1997))を用いる幾つかの試験は、R O C Kと心血管疾患との関係をさらに説明する。例えば、R O C K発現および活性は、自然発生的高血圧ラットにおいて上昇しており、これらの動物における高血圧症の発症との関係を示唆している(Mukai, Y. et al., FASEB J., 15:1062 - 1064(2001))。R O C K阻害剤 Y - 27632(Uehata, M. et al., Nature, ibid.)は、3匹のラットの高血圧症モデル(自発性高血圧ラット、腎臓高血圧ラットおよび酢酸デオキシコルチゾン塩の高血圧ラットモデルを含む)における血圧

10

20

30

40

50

を有意に低下することを示したが、一方コントロールラットにおいては血圧に対して殆ど効果を示さなかった。この事実は、R O C Kと高血圧症との関連性を強めるものである。

【 0 0 0 6 】

その他の研究は、R O C Kとアテローム性動脈硬化症との関連を示唆している。例えば、R O C Kのドミナントネガティブ形態の遺伝子転移により、ブタ大腿部動脈でのバルーン傷害後の新生内膜形成が抑制された(Eto, Y. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744 - H1750(2000))。類似モデルにおいて、R O C K阻害剤Y - 27632は、ラットにおける新生内膜形成も阻害した(Sawada, N. et al., *Circulation*, 101:2030 - 2033(2000))。I L - 1 誘導性冠動脈狭窄症のブタモデルにおいて、R O C K阻害剤であるファスジルによる長期治療は、冠動脈狭窄症を徐々に減少させて、冠動脈狭窄症リモデリングの退縮を促進することが示された(Shimokawa, H. et al., *Cardiovascular Res.*, 51:169 - 177 (2001))。

10

【 0 0 0 7 】

別の研究は、R O C K阻害剤が、他の心血管疾患を治療する際に有用であるということを示唆している。例えば、ラットの卒中モデルにおいて、ファスジルは、梗塞面積および神経障害の双方を減少させることを示した(Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245 - 2250(2000))。R O C K阻害剤Y - 27632は、D a h l 塩感受性ラットのうっ血性心不全のモデルにおいて心室肥大、線維化および機能を改善することを示した(Kobayashi, N. et al., *Cardiovascular Res.*, 55:757 - 767(2002))。

【 0 0 0 8 】

20

その他の動物試験または臨床試験は、別の疾患、例えば冠動脈血管痙攣(Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 43:1029 - 1039(1999))、脳血管痙攣(Sato, M. et al., *Circ. Res.*, 87:195 - 200 (2000))、虚血/再灌流傷害(Yada, T. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599 - 607(2005))、肺高血圧症(Fukumoto, Y. et al., *Heart*, 91:391 - 392(2005))、狭心症(Shimokawa, H. et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319 - 327(2002))、腎臓疾患(Satoh, S. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169 - 174 (2002))および勃起不全(Gonzalez - Cadavid, N.F. et al., *Endocrine*, 23:167 - 176 (2004))とR O C Kとの関与を含意している。

【 0 0 0 9 】

別の試験において、R h o A / R O C Kシグナル伝達経路を阻害することにより、単球の有益な遊走を妨害する複数の競合葉状仮足を形成させることが実証されている(Worthylyke, R.A. et al., *J. Biol. Chem.*, 278:13578 - 13584(2003))。また、R h oキナーゼの低分子阻害剤が、インビトロでのM C P - 1媒介性の走化作用を阻害できることも報告されている(Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022 - 1033 (2007))。R h o A / R O C Kシグナル伝達経路によって免疫細胞の遊走が変化することから、R h oキナーゼの阻害により、リウマチ性関節炎、乾癬および炎症性腸疾患などの疾患に対して恩恵を得ることが予測される。

30

【 0 0 1 0 】

上記試験により、R O C Kと、心血管疾患、例えば、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄症、卒中、心不全、冠動脈血管痙攣、脳血管痙攣、虚血/再灌流傷害、肺高血圧症および狭心症、ならびに腎臓疾患および勃起不全などとの関係についての証拠が提供されている。平滑筋に対するR O C Kの実証効果が示されているため、R O C K阻害剤は平滑筋反応亢進に關与する他の疾患、例えば喘息および緑内障(Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767 - 1775(2005))においても有用であり得る。さらに、R h oキナーゼは、種々の他の疾患、例えば気道炎症および過敏症(Henry, P. J. et al., *Pulm. Pharmacol Ther.*, 18:67 - 74 (2005))、癌(Rattan, R. et al., *J. Neurosci. Res.*, 83:243 - 255(2006) ; Lepley, D. et al., *Cancer Res.*, 65:3788 - 3795 (2005))、線維性疾患(Jiang, C. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293 - 8307(2012) ; Zhou, L. et al., *Am. J. Nephrol.*, 34:468 - 475 (2011))、ならびに神経障害、例えば脊髄傷害、アルツハイマー病、多発性硬化症、卒中および神経障害性疼痛(Mueller,

40

50

B.K. et al., Nat. Rev. Drug Disc., 4:387 - 398 (2005) ; Sun, X. et al., J. Neuroimmunol., 180:126 - 134(2006))を治療するための薬物標的として示される。

【 0 0 1 1 】

心血管疾患を治療するための新規薬物に対する医学的要求は依然として充たされていない。米国心臓学会(Circulation, 125:e2 - e220(2012))における2012年の心疾患最新情報および卒中統計学において、心血管疾患は、米国の全死亡者のうちの32.8%の割合を占め、また冠動脈心疾患は米国において死者6名のうちの～1名として算定されることが報告された。これらの数字に基づくと、米国成人人口の～33.5%は高血圧であることが判り、2010年には～6.6百万人の米国成人が心不全に罹患していたことが推定された。それ故に、心血管疾患(CVD)を治療するために利用できる多くの薬物、例えば、利尿剤、遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン遮断薬およびカルシウムチャンネルブロッカーがあるにも拘わらず、CVDは多くの患者に対する現行の薬物療法に対して、依然として制御されていないか、または抵抗性である。

10

【 0 0 1 2 】

研究中のROCK阻害剤に関する多くのレポート(例えば、US 2012/0122842 A1, US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1およびHu, E. et al., Exp. Opin. Ther. Targets, 9:715-736(2005)を参照されたい)が存在する。このレポートには、WO 2014/113620、WO 2014/134388、WO 2014/134391、WO 2015/002915、WO 2015/002926、WO 2016/010950、WO 2016/028971、WO 2016/112236およびWO 2016/144936も挙げられ、この全ては本出願人に譲渡されている。しかし、現在、ファスジルが唯一市販されているROCK阻害剤である。静脈製剤は、脳血管痙攣の治療用として日本で認可された。心血管疾患、癌、神経学的疾患、腎臓疾患、線維性疾患、気管支喘息、勃起不全および緑内障の治療のための新規治療法(例えば、ROCK阻害剤)についての必要性が依然として存在している。

20

【 発明の概要 】

【 0 0 1 3 】

(発明の概要)

本発明は、Rhoキナーゼの選択的阻害剤として有用である新規のフェニルアセトアミドおよびそのアナログ、例えばその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を提供するものであり、これらは、Rhoキナーゼの選択的阻害剤として有用である。

30

【 0 0 1 4 】

本発明は、本発明の化合物を製造するための方法および中間体も提供する。

【 0 0 1 5 】

本発明は、医薬上許容し得る担体および少なくとも1つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物も提供する。

【 0 0 1 6 】

本発明の化合物は、異常なROCK活性と関連のある症状の治療および/または予防において使用され得る。

40

【 0 0 1 7 】

本発明の化合物は、治療において使用され得る。

【 0 0 1 8 】

本発明の化合物は、異常なROCK活性と関連のある症状の治療および/または予防のための医薬品の製造のために使用され得る。

【 0 0 1 9 】

別の態様において、本発明は、心血管または関連疾患の治療方法に関するもので、この方法は、かかる治療が必要な患者に、上記したような本発明の化合物を投与することを特徴とする。処置され得るかかる疾患の例には、例えば、高血圧症、アテローム性動脈硬化

50

症、再狭窄症、卒中、心不全、腎臓不全、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、冠動脈痙攣、脳血管痙攣、虚血/再灌流傷害、肺高血圧症、狭心症、勃起不全および腎臓疾患が挙げられる。

【0020】

別の態様において、本発明は、喘息、勃起不全および緑内障を含めた平滑筋過敏症に関する疾患の治療方法に関し、この方法はかかる処置が必要な患者に、上記したような本発明の化合物を投与することを特徴とする。

【0021】

別の態様において、本発明は、Rhoキナーゼにより少なくとも部分的に媒介される疾患、例えば、線維性疾患、腫瘍、脊髄傷害、アルツハイマー病、多発性硬化症、卒中、神経障害性疼痛、リウマチ性関節炎、乾癬および炎症性腸疾患の治療方法に関し、この方法は、かかる処置が必要な患者に、上記したような本発明の化合物を投与することを特徴とする。

10

【0022】

また別の態様において、本発明は、上記化合物を含む医薬組成物、上記化合物の製造方法およびこの方法に使用される中間体に関する。

【0023】

本発明の化合物は、単独にて、本発明の別の化合物を組合せて、または1以上、好ましくは1～2つの別の薬剤を組合せて使用できる。

【0024】

本発明のこれらの特徴および他の特徴は、本開示の継続として拡張された形態にて下記に記載される。

20

【発明を実施するための形態】

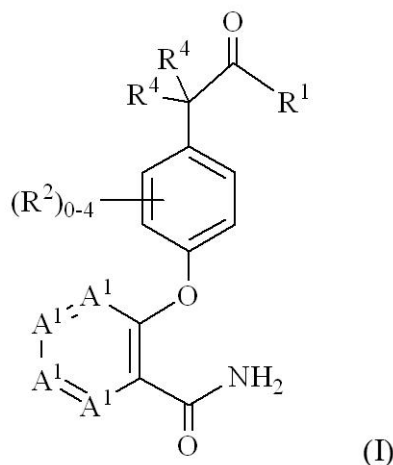
【0025】

(発明の詳細な説明)

I. 本発明の化合物

一態様において、本発明は、特に、式(I)：

【化1】



30

(I)

40

[式中、

A^1 は、各々独立して、 CR^3 および N から選択されるが；但し、 A^1 は全て CR^3 ではなく、かつ2つ以下の A^1 可変基が N であり；

R^1 は、 $-OH$ および NR^5R^5 から選択され；

R^2 は、各々独立して、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 アルキルチオ、 C_1-4 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-4$ アルキル)、 $-N(C_1-4$ アルキル) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-4$ アルキル)、 $-CO(C_1-4$ アルキル)、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-4$ アルキル)、 $-CON(C_1-4$ アルキル) $_2$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-NHCO(C_1-4$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_1-4$ アルキル)

50

、 $-NH SO_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、炭素環およびヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^9 で置換されており；

R^3 は、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ アルキルチオ、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、 $-CH_2 OH$ 、 $-OCH_2 F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CH_2 CO_2 H$ 、 $-CO_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_1 - 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OCH_2 CO_2 H$ 、 $-NHCO(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH SO_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、炭素環およびヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^9 で置換されており；

10

R^4 は、各々独立して、H、Fおよび $C_1 - 4$ アルキルから選択され；

R^5 は、各々独立して、H、 $-(CR^6 R^6)_n - C_3 - 10$ 炭素環および $-(CR^6 R^6)_n - 4 \sim 15$ 員ヘテロ環(炭素原子ならびにN、 NR^8 、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、炭素環およびヘテロ環は、1～4個の R^7 で置換されているか；あるいは、

R^5 および R^5 は、それらに結合している窒素原子と共に、1～4個の R^7 で置換された4～15員ヘテロ環を形成しており；

R^6 は、各々独立して、Hおよび $C_1 - 4$ アルキルから選択され；

20

R^7 は、各々独立して、H、 $=O$ 、 NO_2 、ハロゲン、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 CN 、 OH 、 CF_3 、 $-(CH_2)_n - CO_2 H$ 、 $-(CH_2)_n - CO_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n - NR^8 R^8$ 、 $-NHCO(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO CF_3$ 、 $-NHCO_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2 O(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_3 O(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2 OH$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2 NH_2$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2 N(C_1 - 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCO_2 CH_2 CO_2 H$ 、 $-CH_2 NHCO_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NR^8 R^8$ 、 $-NH SO_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NH(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2 N(C_1 - 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2 NH(CH_2)_2 OH$ 、 $-SO_2 NH(CH_2)_2 O(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n - CONR^8 R^8$ 、 $-O(CH_2)_n$ -炭素環、 $-O(CH_2)_n$ -ヘテロ環、 $-NHCO$ -炭素環、 $-NHCO$ -ヘテロ環、 $-(CH_2)_n$ -炭素環および $-(CH_2)_n$ -ヘテロ環(炭素原子ならびにN、 NR^8 、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^9 で置換されており；

30

R^8 は、各々独立して、H、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、 $C_2 - 4$ アルキニル、 $-(CH_2)_n - C(O)C_1 - 4 \text{ アルキル}$ 、 $-(CH_2)_n - C(O)$ 炭素環、 $-(CH_2)_n - C(O)$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_n - C(O)NR^a R^a$ 、 $-(CH_2)_n - C(O)O$ -アルキル、 $-(CH_2)_n - C(O)O$ -炭素環、 $-(CH_2)_n - C(O)O$ -ヘテロ環、 $-(CH_2)_n - SO_2$ アルキル、 $-(CH_2)_n SO_2$ 炭素環、 $-(CH_2)_n - SO_2$ ヘテロ環、 $-(CH_2)_n - SO_2 NR^a R^a$ 、 $-(CH_2)_n$ -炭素環および $-(CH_2)_n$ -ヘテロ環から選択され、前記アルキル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^9 で置換されており；あるいは、

40

R^8 および R^8 は、それらに結合している窒素原子と共に、0～4個の R^9 で置換された4～10員ヘテロ環を形成しており；

R^9 は、各々独立して、ハロゲン、 OH 、 NO_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $CH_2 OH$ 、 $CO(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n NR^a R^a$ 、 $-(CH_2)_n CONR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_n$ 炭素環、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロ環、 $-O(CH_2)_n NR^a R^a$ 、 $-(CR^{10} R^{10})_n - 4 \sim 10$ 員ヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^b で置換されており；

R^{10} は、Hおよび $C_1 - 4$ アルキルから選択され；

50

R^a は、各々独立して、 H 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-(CH_2)_n OH$ 、 $CO(C_1 - 4$ アルキル)、 $COCF_3$ 、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH - C_1 - 4$ アルキレン、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $C_1 - 4$ アルキレン、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 R^c 、 $CO_2 R^c$ および $CONHR^c$ から選択されるか；あるいは、

R^a および R^a は、それらに結合している窒素原子と共に、 $4 \sim 10$ 員ヘテロ環を形成しており、前記アルキル、アルキレンおよびヘテロ環は、 $0 \sim 4$ 個の R^b で置換されており；

R^b は、各々独立して、 $=O$ 、 OH 、ハロゲン、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $CO(C_1 - 4$ アルキル)、 $CO(C_1 - 4$ ハロアルキル)、 $CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - 4$ アルキル)、 $-CON(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH - C_1 - 4$ アルキレン、 $O(C_1 - 4$ アルキル)、 $-CONH - C_1 - 4$ アルキレン、 $N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH - C_1 - 4$ アルキレン、 $N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $-C_1 - 4$ アルキレン、 $O - P(O)(OH)_2$ 、 $-NHCO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-R^c$ 、 COR^c 、 $CO_2 R^c$ および $CONHR^c$ から選択され；

R^c は、各々独立して、 $-(CH_2)_n - C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n -$ フェニルおよび $-(CH_2)_n - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環(炭素原子ならびに N 、 NH 、 $N(C_1 - 4$ アルキル)、 O および $S(O)_p$ からなる群から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、各環は $0 \sim 2$ 個の R^d で置換されており；

R^d は、各々独立して、 $=O$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 - 4$ アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - 4$ アルコキシおよび $-NHCO(C_1 - 4$ アルキル)、ならびにヘテロ環(炭素原子ならびに N 、 NH 、 $N(C_1 - 4$ アルキル)、 O および $S(O)_p$ からなる群から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；

n は、各々独立して、 0 、 1 、 2 、 3 および 4 から選択され；および

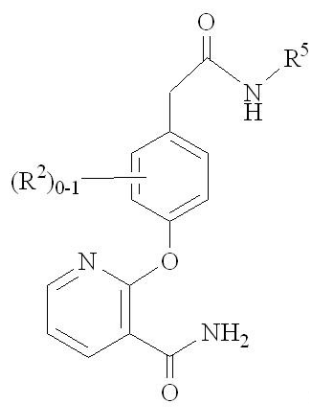
p は、各々独立して、 0 、 1 および 2 から選択される]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0026】

別の態様において、本発明は、式(II)：

【化2】



[式中、

R^2 は、独立して、ハロゲンおよび $C_1 - 6$ アルキルから選択され；

R^5 は、 $4 \sim 15$ 員ヘテロ環(炭素原子ならびに N 、 NR^8 、 O および $S(O)_p$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含んでいる)であり、前記ヘテロ環は、 $1 \sim 4$ 個の R^7 で置換されており；

R^7 は、各々独立して、 H 、 $=O$ 、 NO_2 、ハロゲン、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 CN 、 OH 、 CF_3 、 $-(CH_2)_n - CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n - CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-(CH_2)_n - NR^8 R^8$ 、 $-NHCO(C_1 - 4$ アルキル)、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_2 O(C_1 - 4$ アルキル)、 $-NHC$

$O_2(CH_2)_3O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-NHCO_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)NR^8R^8$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$ 、 $-O(CH_2)_n$ -炭素環、 $-O(CH_2)_n$ -ヘテロ環、 $-NHCO$ -炭素環、 $-NHCO$ -ヘテロ環、 $-(CH_2)_n$ -炭素環および $-(CH_2)_n$ -ヘテロ環(炭素原子ならびにN、 NR^8 、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、炭素環およびヘテロ環は、0~4個の R^9 で置換されており；

10

R^8 は、各々独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_nC(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)O$ -アルキル、 SO_2 アルキル、 $SO_2NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n$ -炭素環および $-(CH_2)_n$ -ヘテロ環から選択され、前記アルキル、炭素環およびヘテロ環は、0~4個の R^9 で置換されており；

R^9 は、各々独立して、ハロゲン、OH、 NO_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CH_2OH 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $CONH_2$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCONR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロ環、 $-O(CH_2)_{(2-4)}NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n$ -4~10員ヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシ、炭素環およびヘテロ環は、0~4個の R^b で置換されており；

R^a は、各々独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $CO(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $COCF_3$ 、 $CO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ アルキレン- $CO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 C_{1-4} アルキレン- $CO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 R^c 、 CO_2R^c および $CONHR^c$ から選択されるか；あるいは、

20

R^a および R^a は、それらに結合している窒素原子と共に、4~10員ヘテロ環を形成しており、前記アルキル、アルキレンおよびヘテロ環は、0~4個の R^b で置換されており；

R^b は、各々独立して、 $=O$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $CO(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $CO(C_{1-4}\text{ハロアルキル})$ 、 $CO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-CON(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}\text{アルキレン}-O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-CONH-C_{1-4}\text{アルキレン}-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}\text{アルキレン}-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-C_{1-4}\text{アルキレン}-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-R^c$ 、 COR^c 、 CO_2R^c および $CONHR^c$ であり；

30

R^c は、各々独立して、 $-(CH_2)_n-C_3-6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -フェニルおよび $-(CH_2)_n$ -5~6員ヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、Oおよび $S(O)_p$ からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、各環は0~2個の R^d で置換されており；

R^d は、各々独立して、 $=O$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-4} アルコキシおよび $-NHCO(C_{1-4}\text{アルキル})$ ならびにヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、Oおよび $S(O)_p$ からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択される；

40

n は、各々独立して、0、1、2、3および4から選択され；

p は、各々独立して、0、1および2から選択される]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0027】

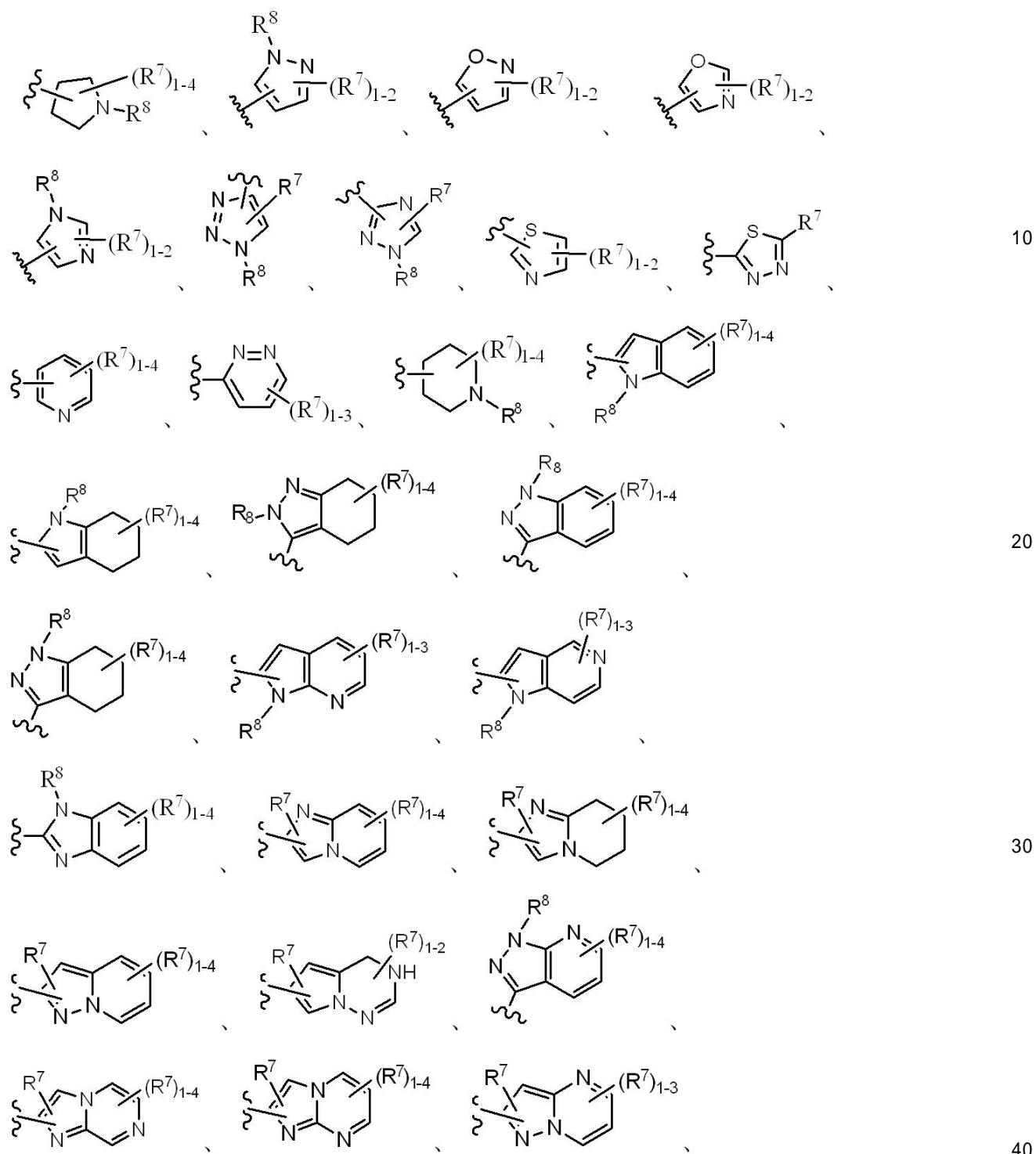
別の態様において、本発明は、

R^2 が、F、ClおよびBrから独立して選択され；

R^5 が、

50

【化 3】



10

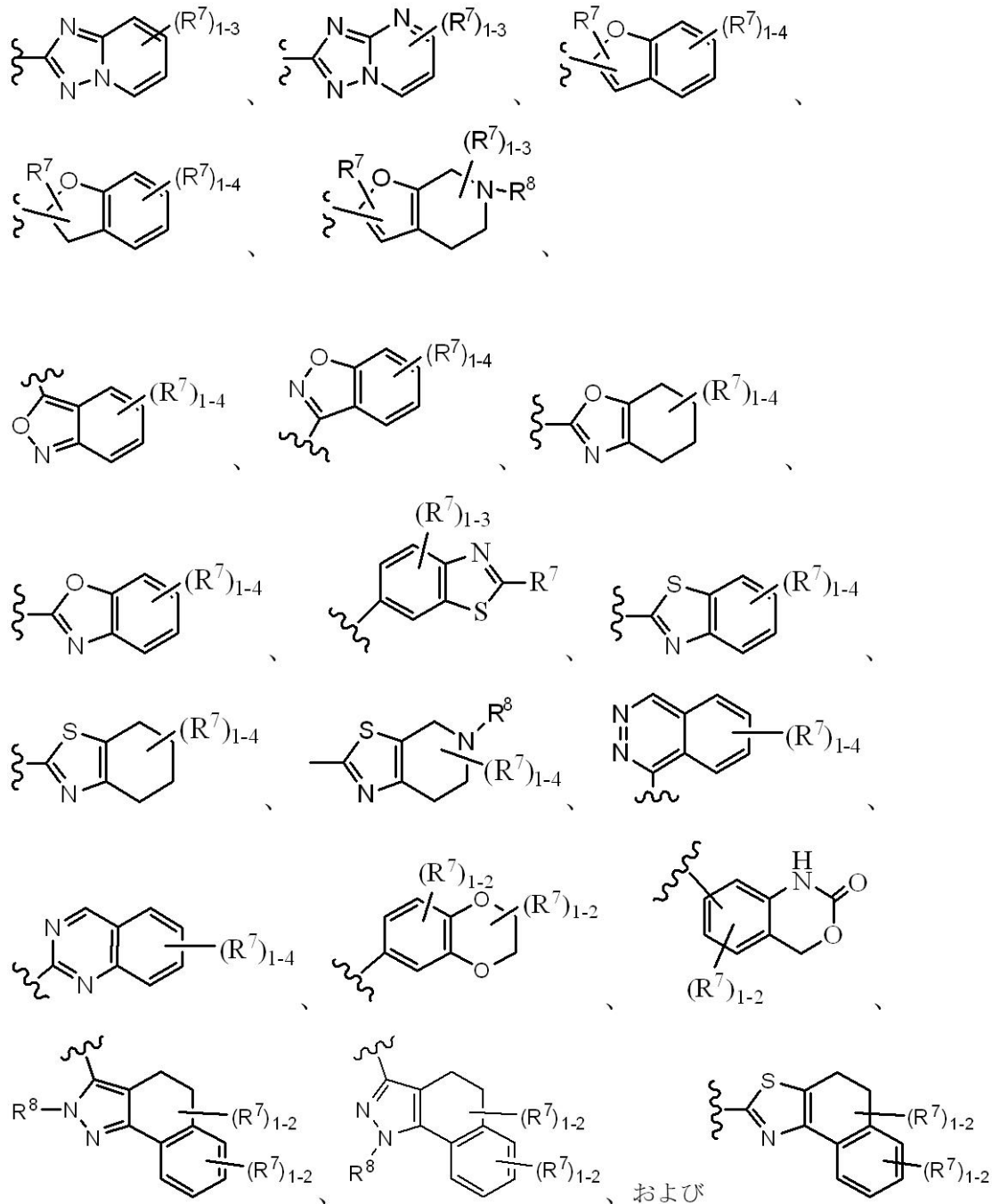
20

30

40

50

【化 4】



から選択され；

R^7 が、各々独立して、H、=O、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、CN、OH、 CF_3 、 $-(CH_2)_n-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_n-NR^8R^8$ 、 $-NHCO(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-NHCO_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHC(O)NR^8R^8$ 、 $-NHSO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2OH$ 、 $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_n-CO NR^8R^8$ 、 $-O(CH_2)_n$ -炭素環、 $-O(CH_2)_n$ -ヘテロ環、 $-NHCO$ -炭素環、

-NHCO-ヘテロ環、-(CH₂)_n-炭素環および-(CH₂)_n-ヘテロ環(炭素原子ならびにN、NR⁸、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、炭素環およびヘテロ環は、0~4個のR⁹で置換されており；

R⁸は、各々独立して、H、C₁-4アルキル、-(CH₂)_n-炭素環および-(CH₂)_n-ヘテロ環から選択され、前記アルキル、炭素環およびヘテロ環は、0~4個のR⁹で置換されており；

R⁹が、各々独立して、ハロゲン、OH、NO₂、CHF₂、CF₃、C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、CH₂OH、CO₂H、CO₂(C₁-4アルキル)、CONH₂、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nCONH₂、-O(CH₂)_nヘテロ環、-O(CH₂)(2-4)NH₂、-(CH₂)_n-4~10員ヘテロ環から選択され；および

別の可変基が、上記式(II)に規定される、
式(II)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する

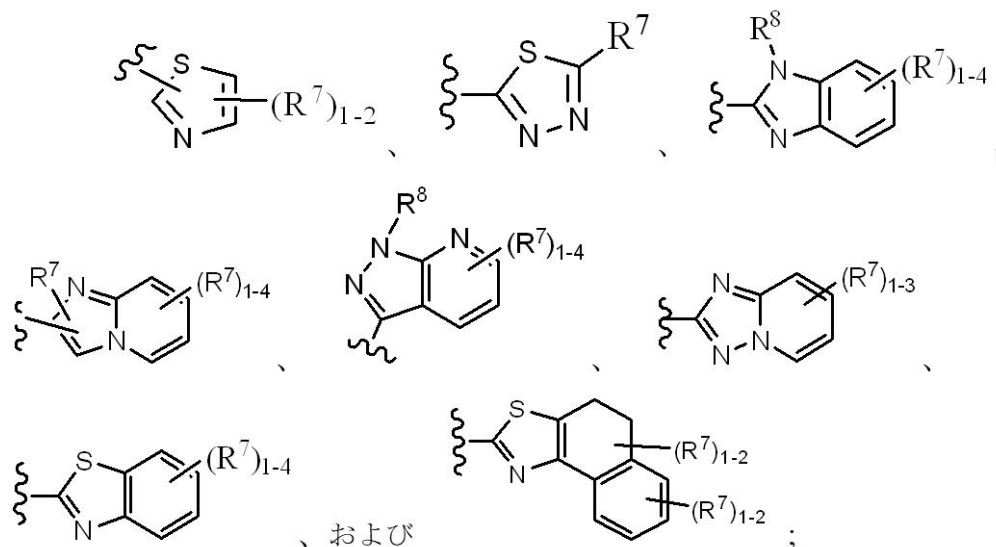
【0028】

別の態様において、本発明は、

R²が、独立して、FおよびClから選択され；

R⁵が、

【化5】



から選択され；

R⁷が、各々独立して、H、ハロゲン、C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、炭素環およびヘテロ環(炭素原子ならびにN、NR⁸、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、炭素環およびヘテロ環は、0~4個のR⁹で置換されており；

R⁸が、各々独立して、H、C₁-4アルキルおよび-(CH₂)_n-C₃-6シクロアルキルから選択され；

R⁹が、各々独立して、ハロゲン、OH、CHF₂、CF₃、C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、CH₂OH、CO₂H、CO₂(C₁-4アルキル)およびCONH₂から選択され；および

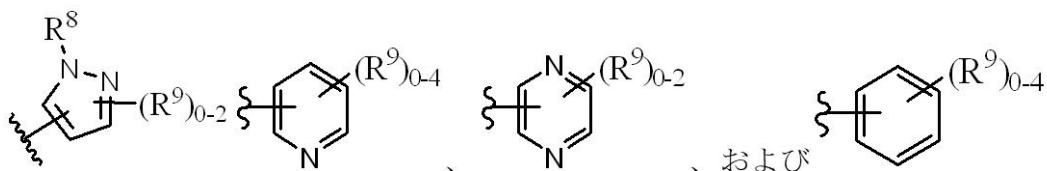
別の可変基が、上記式(II)に規定される、
式(II)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0029】

別の態様において、本発明は、R⁷が、各々独立して、H、F、Cl、Br、Me、E

t、OMe、OEt、OCH₂C(CH₂)₂OH、

【化6】



から選択され；

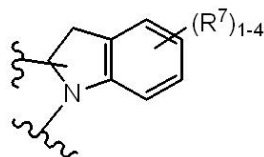
R⁹が、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CHF₂、CF₃、C₁-4アルキルおよびC₁-4アルコキシから選択され；および

別の可変基が、上記式(II)に規定される、式(II)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはそのプロドラッグを提供する。

【0030】

別の態様において、本発明は、R⁵およびR⁵が、それらに結合している窒素原子と共に、

【化7】



を形成しており；および

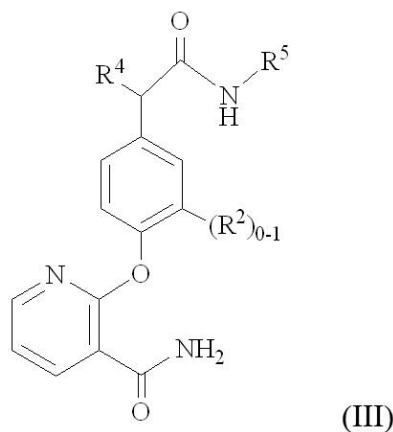
R⁷が、H、CN、0~4個のR⁹で置換されたC₁-4アルキル、0~4個のR⁹で置換されたC₁-4アルコキシから選択され；および

R⁹が、ハロゲン、OH、C₃-6シクロアルキル、フェニルおよびヘテロ環から選択される、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはそのプロドラッグを提供する。

【0031】

別の態様において、本発明は、式(III)：

【化8】



[式中、

R²は、F、Cl、BrおよびC₁-4アルキルから選択され；

R⁴は、HおよびC₁-4アルキルから選択され；

R⁵は、

10

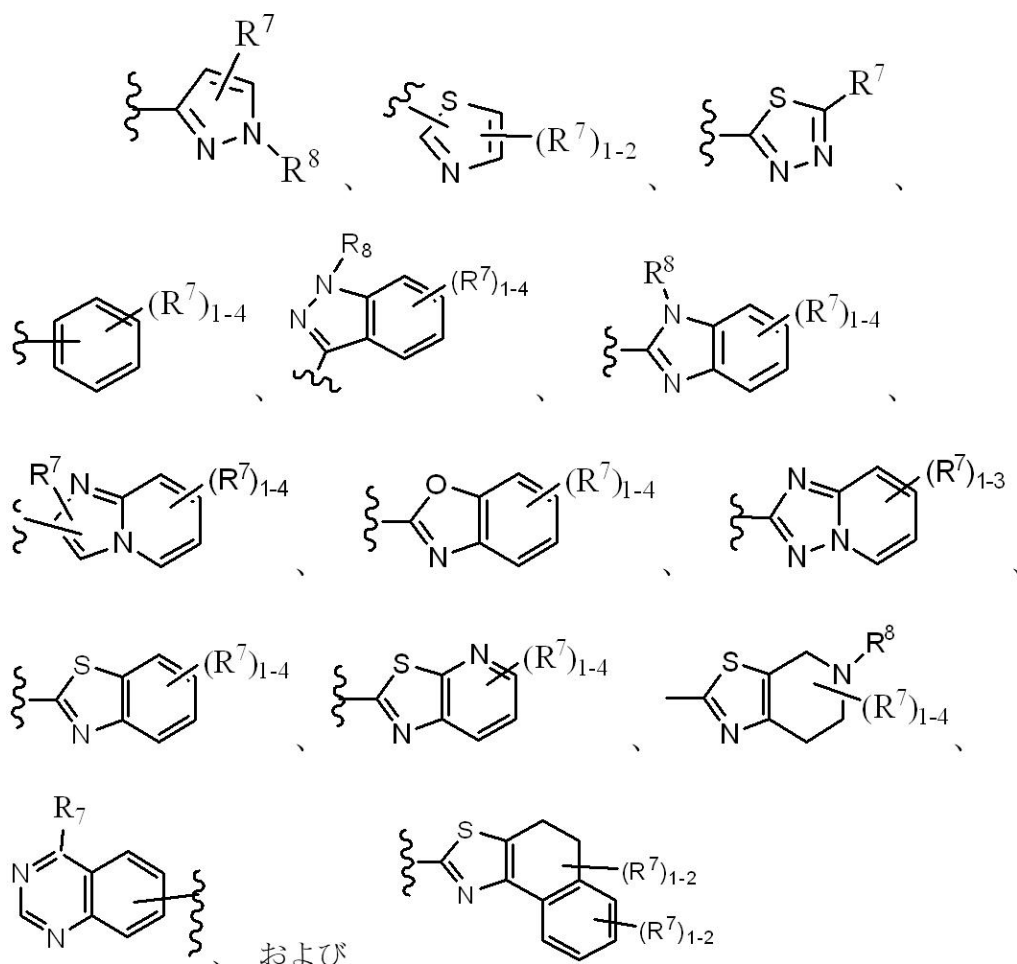
20

30

40

50

【化 9】



から選択され；

R⁷は、各々独立して、H、=O、NO₂、ハロゲン、C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、CN、OH、CF₃、-(CH₂)_n-CO(C₁-4アルキル)、-(CH₂)_n-CO₂H、-(CH₂)_n-CO₂(C₁-4アルキル)、-(CH₂)_n-NR⁸R⁸、-NHCO(C₁-4アルキル)、-NHCOCF₃、-NHCO₂(C₁-4アルキル)、-NHCO₂(CH₂)₂O(C₁-4アルキル)、-NHCO₂(CH₂)₃O(C₁-4アルキル)、-NHCO₂(CH₂)₂OH、-NHCO₂(CH₂)₂NH₂、-NHCO₂(CH₂)₂N(C₁-4アルキル)₂、-NHCO₂CH₂CO₂H、-CH₂NHCO₂(C₁-4アルキル)、-NHC(O)NR⁸R⁸、-NH₂SO₂(C₁-4アルキル)、-P(=O)(C₁-3アルキル)₂、-SO₂C₁-4アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-4アルキル)、-SO₂N(C₁-4アルキル)₂、-SO₂NH(CH₂)₂OH、-SO₂NH(CH₂)₂O(C₁-4アルキル)、-(CH₂)_n-CONR⁸R⁸、-O(CH₂)_n-炭素環、-O(CH₂)_n-ヘテロ環、-NHCO-炭素環、-NHCO-ヘテロ環、-CO-炭素環、-CO-ヘテロ環、-(CH₂)_n-炭素環および-(CH₂)_n-ヘテロ環(炭素原子ならびにN、NR⁸、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、炭素環およびヘテロ環は、0~4個のR⁹で置換されており；

R⁸は、各々独立して、H、C₁-4アルキル、C₂-4アルケニル、C₂-4アルキニル、-(CH₂)_n-C(O)C₁-4アルキル、-(CH₂)_n-C(O)炭素環、-(CH₂)_n-C(O)ヘテロ環、-(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a、-(CH₂)_n-C(O)O-アルキル、-(CH₂)_n-C(O)O-炭素環、-(CH₂)_n-C(O)O-ヘテロ環、-(CH₂)_n-SO₂アルキル、-(CH₂)_nSO₂炭素環、-(CH₂)_n-SO₂ヘテロ環、-(CH₂)_n-SO

10

20

30

40

50

$2NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n$ -炭素環および $-(CH_2)_n$ -ヘテロ環から選択され、前記アルキル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^9 で置換されているか；あるいは、

R^8 および R^8 は、それらに結合している窒素原子と共に、0～4個の R^9 で置換された4～10員ヘテロ環を形成しており；

R^9 は、各々独立して、ハロゲン、OH、 NO_2 、 CHF_2 、CN、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CH_2OH 、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_nCONR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_n$ 炭素環、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロ環、 $-O(CH_2)_nNR^aR^a$ 、 $NR^aCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_pC_{1-4}$ アルキル、 $-(CR^{10}R^{10})_n$ -炭素環、 $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4～10員ヘテロ環から選択され、前記アルキル、アルコキシル、炭素環およびヘテロ環は、0～4個の R^b で置換されており；

10

R^{10} は、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択され；

R^a は、各々独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $COCF_3$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ アルキレン- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 C_{1-4} アルキレン- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 R^c 、 CO_2R^c および $CONHR^c$ から選択されるか；あるいは、

R^a および R^a は、それらに結合している窒素原子と共に、4～10員ヘテロ環を形成しており、前記アルキル、アルキレンおよびヘテロ環は、0～4個の R^b で置換されており；

R^b は、各々独立して、 $=O$ 、OH、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 OCF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $CO(C_{1-4}$ ハロアルキル)、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ アルキレン- $O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CONH-C_{1-4}$ アルキレン- $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH-C_{1-4}$ アルキレン- $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-R^c$ 、 COR^c 、 CO_2R^c および $CONHR^c$ から選択される；

20

R^c は、各々独立して、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -フェニルおよび $-(CH_2)_n$ -5～6員ヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $N(C_{1-4}$ アルキル)、Oおよび $S(O)_p$ からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され、各環は0～2個の R^d で置換されており；

30

R^d は、各々独立して、 $=O$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルコキシおよび $-NHCO(C_{1-4}$ アルキル)ならびにヘテロ環(炭素原子ならびにN、NH、 $N(C_{1-4}$ アルキル)、Oおよび $S(O)_p$ からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する)から選択され；

n は、各々独立して、0、1、2、3および4から選択され；および

p は、各々独立して、0、1および2から選択される]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0032】

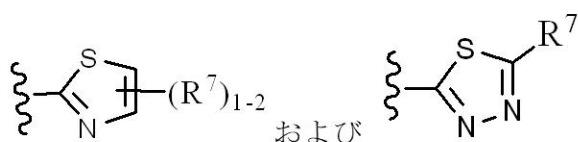
別の態様において、本発明は、

40

R^2 が、F、Clおよび OCH_3 から選択され；

R^5 が、

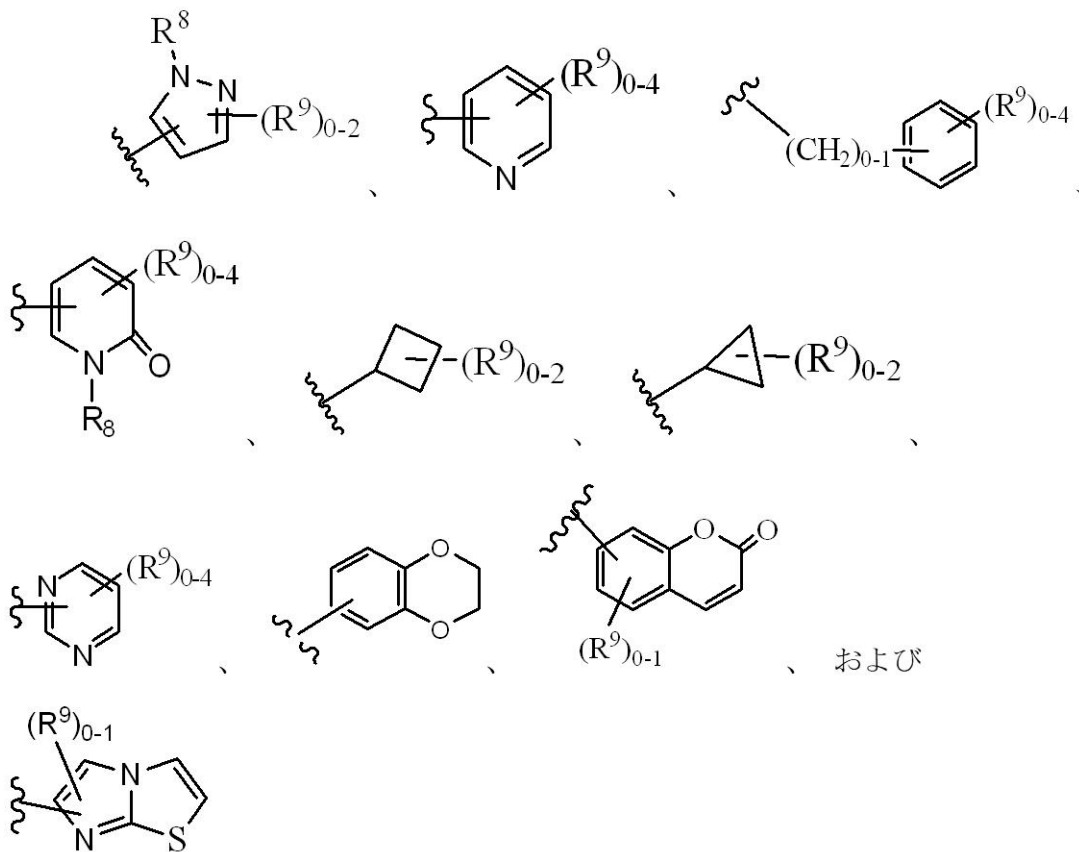
【化10】



から選択され；

50

R^7 が、H、ハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、
【化 1 1】



10

20

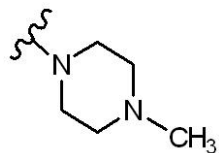
から選択され；

R^8 が、H、および所望によりハロゲンで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルから選択され；

R^9 が、F、Cl、CN、0 ~ 2 個の R^b で置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $NHCO_2$ (C_{1-4} アルキル)、 SO_2 C_{1-3} アルキル、および

30

【化 1 2】



から選択され；および

R^b が、各々独立して、OH およびハロゲンから選択される、
式 (I I I) の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

40

【0 0 3 3】

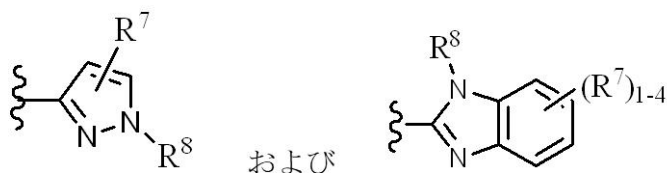
別の態様において、本発明は、

R^2 が、独立して、F、Cl および OC_1H_3 から選択され；

R^5 が、

50

【化 1 3】

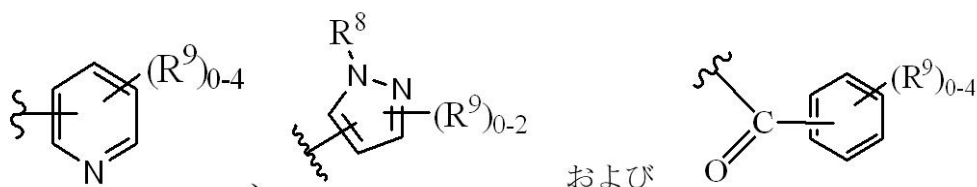


から選択され；

R^7 が、H、F、Cl、Br、0～4個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキル、0～4個の R^9 で置換された C_{1-3} アルコキシ、CN、 CO_2C_{1-4} アルキル、 $P(=O)(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 SO_2C_{1-4} アルキル、

10

【化 1 4】



20

から選択され；

R^8 が、H、および0～4個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキルから選択され；

R^9 が、ハロゲン、OH、CN、0～4個の R^b で置換された C_{1-3} アルキル、0～4個の R^b で置換された C_{1-3} アルコキシ、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニルおよびヘテロ環から選択され；および

R^b が、各々独立して、OHおよびハロゲンから選択される、

式(III)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0034】

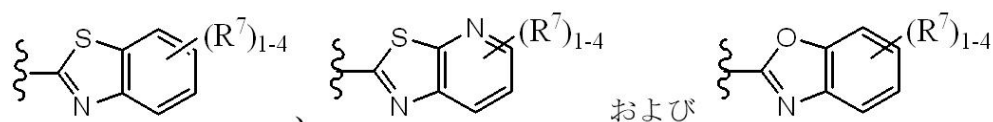
30

別の態様において、本発明は、

R^2 が、独立して、F、Clおよび OCH_3 から選択され；

R^5 が、

【化 1 5】

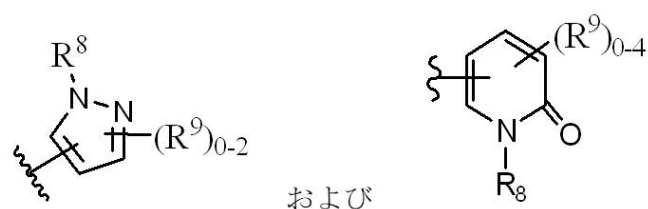


から選択され；

R^7 が、H、CN、0～4個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキル、0～4個の R^9 で置換された C_{1-3} アルコキシ、 CO_2C_{1-4} アルキル、 $CONH_2$ 、 $P(=O)(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 SO_2C_{1-3} アルキル、

40

【化 1 6】



50

から選択され；

R^8 が、H、および 0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキルから選択され；

R^9 が、ハロゲン、OH、CN、0 ~ 4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルキル、0 ~ 4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルコキシ、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニルおよびヘテロ環から選択され；ならびに

R^b が、各々独立して、OH およびハロゲンから選択される、式(I I I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

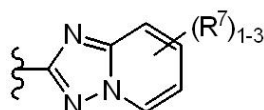
【0035】

別の態様において、本発明は、

R^2 が、F、Cl および OCH_3 から選択され；

R^5 が、

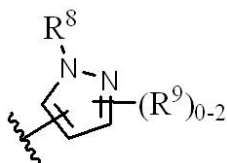
【化17】



であり；

R^7 が、H、F、Cl、Br、CN、0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキル、0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルコキシ、 CO_2C_{1-4} アルキル、 $CONH_2$ 、 $P(=O)(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 SO_2C_{1-3} アルキル、および

【化18】



から選択され；

R^8 が、H、および 0 ~ 4 個の R^9 で置換された C_{1-3} アルキルから選択され；

R^9 が、ハロゲン、OH、CN、0 ~ 4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルキル、0 ~ 4 個の R^b で置換された C_{1-3} アルコキシ、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニルおよびヘテロ環から選択され；および

R^b が、各々独立して、OH およびハロゲンから選択される、

式(I I I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0036】

本発明は、その精神または本質的な特質から逸脱することなく、他の特定の形態に具現化され得る。本発明は、ここに記載する本発明の態様および / または実施態様の全ての組み合わせを含む。本発明の任意かつ全ての実施態様を、任意の他の実施態様または実施態様と組み合わせて、さらなる実施態様を表すことは理解される。また各個々の実施態様のあらゆる要素(個々の定義を含む)を、任意の実施態様の任意かつ全ての他の要素と合わせて、さらなる実施態様を表すことも理解される。

【0037】

例えば、式(I I)の非限定的実施態様において、 R^5 は、

10

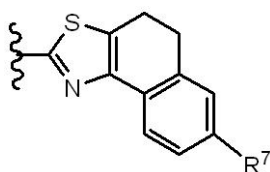
20

30

40

50

【化 19】



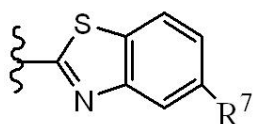
であり； R^7 は、H、および所望によりOHで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシから選択される。

【0038】

10

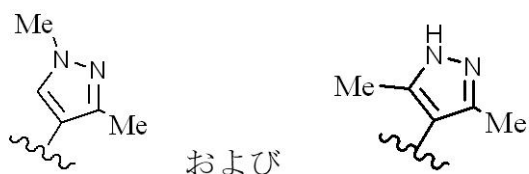
式(I I)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

【化 20】



であり、 R^7 は、H、および所望によりOHで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、

【化 21】



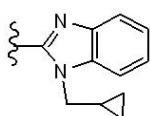
20

から選択される。

【0039】

式(I I)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

【化 22】



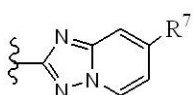
30

である。

【0040】

式(I I)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

【化 23】



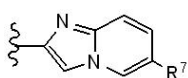
40

であり、 R^7 は、H、および所望によりOHで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシから選択される。

【0041】

式(I I)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

【化 24】



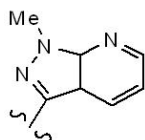
であり、 R^7 は、Hおよびハロゲンから選択される。

50

【 0 0 4 2 】

式(I I)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

【化 2 5】

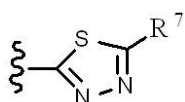


である。

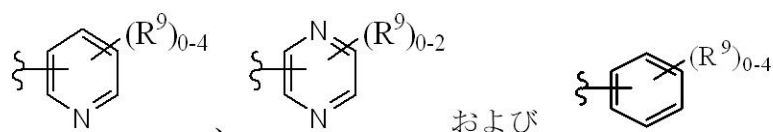
【 0 0 4 3 】

式(I I)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

【化 2 6】

であり； R^7 は、H、 C_{1-4} アルキル、

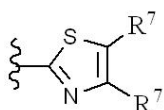
【化 2 7】

から選択され；および、 R^9 は、ハロゲンである。

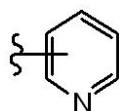
【 0 0 4 4 】

式(I I I)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

【化 2 8】

であり；1つの R^7 は、

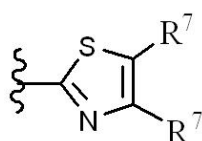
【化 2 9】

であり；もう一方は、 C_{3-6} シクロアルキルである。

【 0 0 4 5 】

式(I I I)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

【化 3 0】

であり；1つの R^7 は、 CH_3 であり、もう一方は

10

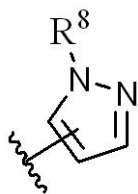
20

30

40

50

【化 3 1】



であり； R^8 は CH_3 である。

【0046】

式(III)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

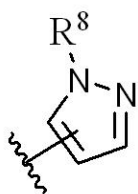
10

【化 3 2】



であり； R^7 は、 F 、 CF_3 および

【化 3 3】



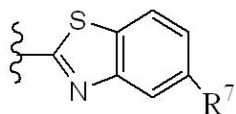
20

から選択され； R^8 は、 CH_3 、 CHF_2 および CH_2 -シクロプロピルから選択される。

【0047】

式(III)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

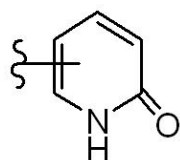
【化 3 4】



30

であり； R^7 は、

【化 3 5】



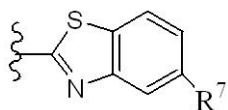
である。

40

【0048】

式(III)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

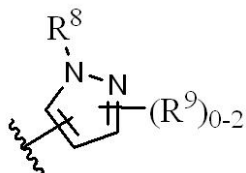
【化 3 6】



であり； R^7 は、

50

【化 3 7】

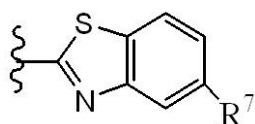


であり； R^8 は、 H 、 CH_3 、 CD_3 および CHF_2 から選択され； R^9 は、 CH_3 、 CF_3 およびシクロプロピルから選択される。

【0049】

式(III)の非限定的な別の実施態様において、 R^5 は、

【化 3 8】

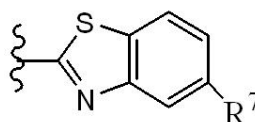


であり； R^7 は、所望により OH で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。

【0050】

式(III)の非限定的な別の実施態様において、 R^2 は、 F および Cl から選択され、 R^5 は、

【化 3 9】

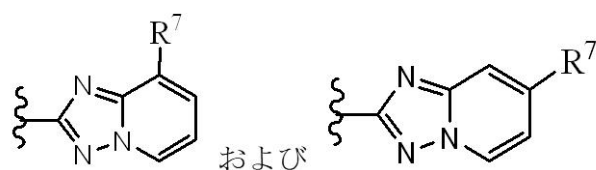


であり； R^7 は、所望により OH で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。

【0051】

式(III)の非限定的な別の実施態様において、 R^2 は、 F 、 Cl および Br から選択され； R^5 は、

【化 4 0】



から選択され； R^7 は、フェニルで所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシである。

【0052】

式(III)の非限定的な別の実施態様において、 R^2 は、 Cl であり； R^5 は、

【化 4 1】



であり； R^7 は、 C_{1-4} アルコキシである。

【0053】

別の態様において、本発明は、本出願において例示した化合物の任意のサブセットリス

10

20

30

40

50

トから選択された化合物を提供する。

【0054】

別の実施態様において、本発明の化合物は、ROCK IC₅₀値 $\leq 10 \mu\text{M}$ を有する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、ROCK IC₅₀値 $\leq 1 \mu\text{M}$ を有する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、ROCK IC₅₀値 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ を有する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、ROCK IC₅₀値 $\leq 0.05 \mu\text{M}$ を有する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、ROCK IC₅₀値 $\leq 0.01 \mu\text{M}$ を有する。

【0055】

10

II. 本発明の別の実施態様

別の実施態様において、本発明は、少なくとも一つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩または溶媒和物を含む組成物を提供する。

【0056】

別の実施態様において、本発明は、医薬上許容し得る担体ならびに少なくとも一つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む、医薬組成物を提供する。

【0057】

別の実施態様において、本発明は、医薬上許容し得る担体ならびに治療上有効量の少なくとも一つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む、医薬組成物を提供する。

20

【0058】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物を製造するための方法を提供する。

【0059】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物を製造するための中間体を提供する。

【0060】

別の実施態様において、本発明は、別の治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0061】

別の実施態様において、本発明は、異常なROCK活性と関連のある症状を治療および/または予防するための方法を提供するものであり、かかる治療および/または予防が必要な患者に、治療上有効量の少なくとも一つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物を投与することを特徴とする。本明細書中で用いられるとおり、用語「患者」とは、全ての哺乳類を包含する。

30

【0062】

本明細書中で用いられるように、「治療すること」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける疾患状態の治療を包含し、後記を含む：(a)疾患状態の阻害、即ちその進行を止めること；および/または(b)疾患状態の緩和、即ち、疾患状態の退行を引き起こすこと。

【0063】

本明細書において使用されたとおり、「予防」または「防止」は、哺乳類、特にヒトにおける、臨床的な疾患状態を発症する可能性の低減を目的とした亜臨床的な疾患状態の予防的治療が挙げられる。患者は、一般集団に比べて臨床的な疾患状態に罹るリスクを増大させることが知られている因子に基づいて、予防的治療のために選択される。「予防」治療は、(a)一次的予防および(b)二次的予防に分けられ得る。一次的予防は、臨床的疾患状態を未だ顕在していない患者における疾患状態のリスクを減少または最小にするための処置として規定され、一方、二次的予防は、再発あるいは同一または類似の臨床疾患状態の二度目の発症の危険性を最小化または低下させる事として規定される。別の実施態様において、本発明は、治療方法において、同時に、別々に、または順に使用するために、本発明の化合物と別の治療剤との組み合わせ製剤を提供する。

40

【0064】

50

本発明は、本発明の精神または本質から逸脱することなしに別の具体的な形態で例示されてもよい。本発明は本明細書に記載される本発明の好ましい態様の全ての組合せを包含する。本発明のいずれかのおよび全ての実施態様が、いずれかの別の実施態様(1つまたは複数の)と組み合わせられて、さらなる実施態様が記載されることは明らかであろう。実施態様の個々の各要素がそれ自体独立した実施態様であることも明らかである。さらに、ある実施態様のいずれの要素も、任意の実施態様のいずれかのまたは全ての要素と組み合わせられてさらなる実施態様が記載される。

【0065】

III. 化学

本明細書および添付の請求項を通して、所定の化学式または化合物名には、全ての立体異性体ならびに光学異性体およびそのラセミ混合物(かかる異性体が存在する場合)を包含する。別段の記載がなければ、全てのキラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)ならびにラセミ体が、本発明の範囲に包含される。C = C二重結合、C = N二重結合、環系などの多くの幾何異性体もまた本発明の化合物の範囲内に存在し得、かかる全ての安定な異性体は本発明に包含される。本発明の化合物のシス - およびトランス - (またはE - およびZ -)異性体も記載され、異性体の混合物または分割された異性体形態として単離され得る。本発明の化合物は、光学活性な形態またはラセミ体の形態で単離され得る。光学活性な形態は、ラセミ形態の分割または光学活性な出発物質からの合成により製造され得る。本発明の化合物の製造に用いられる全てのプロセスおよびそこで製造される全ての中間体は、本発明の一部と見做される。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が製造される場合、それらは一般的な方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離することができる。処理条件に依存して、本発明の最終生成物は遊離(中性)または塩の形態で得られる。これらの最終生成物の遊離形態および塩形態の両方が、本発明の範囲に包含される。望ましい場合、化合物のある形態が別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は、塩に変換されてもよく；塩は、遊離化合物または別の塩に変換されてもよく；本発明の化合物の異性体の混合物が、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が該分子の別の部位に転位し、次いで該分子の該原子間の化学結合が再編成されるような複数の互変異性体の形態で存在してもよい。全ての互変異性体は、それらが存在する限り、本発明に包含されることは明らかであろう。

【0066】

用語「立体異性体」とは、空間的にその原子の配置において異なる同一構成成分の異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは、立体異性体の例示である。用語「エナンチオマー」は、互いに鏡像体であり、かつ重ね合わせることが出来ない一組の分子種の内の1つをいう。用語「ジアステレオマー」とは、鏡画像ではない立体異性体をいう。用語「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、2つのエナンチオマー種の等量からなる組成物をいい、ここで該組成物には光学活性はない。

【0067】

記号「R」および「S」は、キラル炭素原子を中心とした置換基の立体配置を示す。異性体記述子「R」および「S」は、中心分子に相対して原子の立体配置を示すために、本明細書に記載したとおりに使用され、また文献に規定されたとおりに使用されることが意図される(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193 - 2222 (1996))。

【0068】

用語「キラル」とは、ある分子を、その鏡像画像と重ね合わせることが出来ない分子の構造特性をいう。用語「ホモキラル」とは、エナンチオマー純度の状態をいう。用語「光学活性」とは、キラル分子のホモキラル分子または非ラセミ混合物が偏光面を回転する程度をいう。

【0069】

本明細書中で用いられるように、用語「アルキル」または「アルキレン」は、所定の数の炭素原子を有する分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むと意図される。例えば

、「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」または「 $C_1 - 10$ アルキル」(またはアルキレン)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 および C_{10} アルキル基を含むと意図される。さらに、例えば「 $C_1 - C_6$ アルキル」または「 $C_1 - 6$ アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、別の化学基により置換される少なくとも1つの水素で置換されていなくても、または置換されていてもよい。アルキル基の例示には、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、*n*-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル)、およびペンチル(例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)が挙げられるが、これらに限定するものではない。「 C_0 アルキル」または「 C_0 アルキレン」が使用される場合、直接的な結合を表すことを意図する。

10

【0070】

「アルケニル」または「アルケニレン」には、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所が起こり得る特定数の炭素原子および1以上、好ましくは1～2の炭素-炭素の二重結合を有する直接または分枝鎖立体配置のいずれかの炭化水素を包含することを意図される。例えば、「 $C_2 - C_6$ アルケニル」または「 $C_2 - 6$ アルケニル」(またはアルケニレン)とは、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルケニル基を包含することが意図される。アルケニルの例示には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニルおよび4-メチル-3-ペンテニルが包含されるが、これらに限定するものではない。

20

【0071】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖に沿った任意の安定な結合点で起こり得る1以上、好ましくは1～3つの炭素-炭素の三重結合を有する直鎖または分枝鎖の立体配置のいずれかの炭化水素鎖を包含すると意図される。例えば、「 $C_2 - C_6$ アルキニル」または「 $C_2 - 6$ アルキニル」(またはアルキニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルキニル基；例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニルを含むことを意図する。

【0072】

用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、-O-アルキル基をいう。「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」または「 $C_1 - 6$ アルコキシ」(またはアルキルオキシ)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルコキシ基を包含すると意図される。アルコキシ基の例示には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、*n*-プロポキシおよびイソプロポキシ)および*t*-ブトキシが挙げられるが、これに限定するものではない。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」とは、硫黄架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する上記に規定したとおりのアルキル基を意味する；例えば、メチル-S-およびエチル-S-。

30

【0073】

「ハロ」または「ハロゲン」には、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)およびヨード(I)が挙げられる。「ハロアルキル」は、1またはそれ以上のハロゲンで置換された、所定数の炭素原子を有する分枝および直鎖双方の飽和脂肪族炭化水素基を含むと意図される。ハロアルキルの例示には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例示には、1またはそれ以上のフッ素原子で置換された所定の数の炭素原子を有する分枝および直鎖飽和脂肪族炭化水素基を含むと意図される「フルオロアルキル」も挙げられる。

40

【0074】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」とは、酸素による架橋を介して結合した炭素原子の数を示す上記に規定したようなハロアルキル基をいう。例えば、「 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ」または「 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5

50

およびC₆ハロアルコキシ基を包含すると意図される。ハロアルコキシの例示は、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシおよびペンタフルオロエトキシが挙げられるが、これらに限定するものではない。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した提示の炭素原子数を有する上記に規定したとおりのハロアルキル基を指す；例えば、トリフルオロメチル-S-およびペンタフルオロエチル-S-である。

【0075】

用語「シクロアルキル」は、単環、二環または多環の環系を包含する環状アルキル基を意味する。「C₃-C₇シクロアルキル」または「C₃-₇シクロアルキル」は、C₃、C₄、C₅、C₆およびC₇シクロアルキル基を含むと意図される。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボルニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルといった分枝のシクロアルキル基は、「シクロアルキル」の定義に包含される。

【0076】

本明細書において使用されるとおり、「炭素環」または「炭素環式基」は、任意の安定な3-、4-、5-、6-、7-または8員の単環式または二環式あるいは7-、8-、9-、10-、11-、12-または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味すると意図され、そのいずれも飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよい。かかる炭素環の例示は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられるが、これらに限定するものではない。上記に示したとおり、架橋環は、炭素環(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)の規定に含まれる。好ましい炭素環には、別段の記載が無ければ、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、フェニルおよびインダニルである。用語「カルボサイクリル」が使用される場合には、「アリール」を含むと意図される。有橋環は、1以上の炭素原子が、2個の隣接していない炭素原子と結合する場合に生じる。好ましい架橋は、1または2つの炭素原子である。架橋により、常に単環が三環に変わること注目されたい。環が架橋される場合には、該環のための置換基は、該架橋上にも存在し得る。

【0077】

本明細書において使用されるとおり、用語「二環式炭素環」または「二環式炭素環式基」は、2つの縮合環を含有し、かつ炭素原子からなる安定な9または10員炭素環系を意味する。2つの縮合環のうち、1つの環は第2の環に縮合したベンゾ環である；ならびに、第2の環は、飽和、部分不飽和または不飽和である5または6員の炭素環である。二環式炭素環式基は、安定な構造をもたらす任意の炭素原子でそのペンダント基と結合し得る。本明細書中の二環式炭素環式基は、得られる化合物が安定であればいずれの炭素上で置換されていてもよい。二環式炭素環式基の例示には、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルおよびインダニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0078】

「アリール」基は、単環式または多環式芳香族炭化水素を意味し、例えば、フェニル、ナフチルおよびフェナントラニル(phenanthryl)である。アリール部分は周知であり、例えば、Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)に記載される。「C₆またはC₁₀アリール」または「C₆-₁₀アリール」は、フェニルおよびナフチルをいう。別段の記載が無ければ、「アリール」、「C₆またはC₁₀アリール」または「C₆-₁₀アリール」ま

10

20

30

40

50

たは「芳香族性残基」は、1～5つの基、好ましくは1～3つの基、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂HおよびCO₂CH₃で置換されていても、または置換されていなくてもよい。

【0079】

本明細書中で使用されるとおり、用語「ベンジル」は、メチル基上の水素原子の1つが、フェニル基で置換されたものをいい、前記フェニル基は、所望により1～5つの基、好ましくは1～3つの基の、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂HおよびCO₂CH₃により置換されていてもよい。

10

【0080】

本明細書において使用されるとおり、用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環式基」は、飽和、部分不飽和、または完全不飽和であり、炭素原子とN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子とを含む、安定な3、4、5、6、もしくは7員の単環式または二環式ヘテロ環、あるいは7、8、9、10、11、12、13もしくは14員の多環式ヘテロ環を意味しており；そして、上記規定したヘテロ環は、ベンゼン環に縮合したいずれの多環式基も包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい(即ち、N=OおよびS(O)_p、ここでpは0、1または2である)。窒素原子は置換されていても非置換でもよい(即ち、NまたはNR；ここでRはHであるか、または指定された場合は他の置換基である)。ヘテロ環は、安定な構造が得られるあらゆるヘテロ原子または炭素原子にてそのペンダント基と結合していてもよい。本明細書に記載されるヘテロ環は、結果として得られる化合物が安定であるなら、炭素原子または窒素原子上で置換されていてもよい。ヘテロ環の窒素は、所望により四級化されていてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の全数が1を超える場合に、その時にこれらのヘテロ原子が互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の全数が1を超えないことが好ましい。用語「ヘテロ環」を用いる場合には、ヘテロアリアルを包含することが意図される。

20

【0081】

ヘテロ環の例示には、アクリジニル、アゼチジニル、アゾチニル(azocinyl)、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルピリミジニル(oxazolidinylperimidinyl)、オクソインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナンスロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリ

30

40

50

ドニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。例えば、上記ヘテロ環などを含有する縮合環およびスピロ化合物もまた含まれる。

【0082】

5 ~ 10 員ヘテロ環の例示には、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソオキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルおよびピラゾロピリジニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0083】

5 ~ 6 員ヘテロ環の例示には、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニルおよびトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定するものではない。上記ヘテロ環などを含有する縮合環およびスピロ化合物もまた含まれる。

【0084】

本明細書中で用いられるように、用語「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環式基」は、2つの縮合環を含有し、かつ炭素原子とN、OおよびSからなる群から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子とを含有する安定な9または10員ヘテロ環系を意味すると意図される。2つの縮合環のうち、1つの環は、5員ヘテロアリアル環、6員ヘテロアリアル環またはベンゾ環を含む5または6員の単環式芳香族環であり、各々第2の環と縮合される。第2の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、かつ5員ヘテロ環、6員ヘテロ環または炭素環(但し、第2の環が炭素環である場合には、第1の環はベンゾではない)を含む5または6員単環である。

【0085】

二環式ヘテロ環基は、安定な構造をもたらすあらゆるヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合され得る。得られる化合物が安定であるならば、本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、炭素または窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロ環内のSおよびO原子の全数が1を超える場合に、これらのヘテロ原子が互いに隣接しないことが好ましい。ヘテロ環内のSおよびO原子の全数が1を超えないことが好ましい。

【0086】

二環式ヘテロ環基の例は、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1 H - インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリニル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラニル、クロマニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノキサリニル、および1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キナ

10

20

30

40

50

ゾリニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0087】

本明細書中で用いられるように、用語「芳香族ヘテロ環式基」または「ヘテロアリール」は、少なくとも一つのヘテロ原子(例えば、硫黄、酸素または窒素)の環員を含む安定な単環式および多環式芳香族炭化水素を意味することが意図される。ヘテロアリール基は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニルおよびベンゾジオキサンを含むが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は置換されていても、または置換されていなくてもよい。窒素原子は、置換されていても、または置換されていなくてもよい(即ち、NまたはNR、ここで定義される場合、RがHまたは別の置換基である)。窒素および硫黄のヘテロ原子は、所望により酸化されていてもよい(即ち、N=OおよびS(O)_p、ここでpは、0、1または2である)。

10

【0088】

有橋環は、ヘテロ環の定義にも含まれる。架橋環は、1以上の原子(即ち、C、O、NまたはS)が、2個の隣接しない炭素原子または窒素原子を連結する場合に起こる。架橋環の例は、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子および炭素-窒素基が挙げられるが、これらに限定するものではない。それは、架橋により、単環が三環へと常に変換されることに注目されたい。環が架橋される場合には、該環のために置換基は、該架橋上にも存在し得る。

20

【0089】

用語「対イオン」は、塩素イオン、臭素イオン、水酸化物イオン、酢酸イオンおよび硫酸イオンなどの負に荷電した種類の意味に用いられる。

【0090】

点で描画した環が環構造の中で使用された場合、これは、環構造が、飽和、部分飽和または不飽和であったもよいことを示す。

【0091】

本明細書中で用いられるように、用語「置換された」は、少なくとも1つの水素原子が水素ではない基で置き換えられていることを意味する、ただし、通常の原子価は維持され、置換により安定な化合物が得られるものとする。置換基がケトである場合(即ち、=O)、原子上で2つの水素が置換される。ケト置換基は芳香族部分上に存在しない。環系(例えば、炭素環式またはヘテロ環)はカルボニル基または二重結合により置換され、カルボニル基または二重結合が環の一部である(即ち、環内)ことが意図される。環の二重結合は、本明細書中で用いられるように、2つの隣接する環原子間で形成される二重結合である(例えば、C=C、C=N、またはN=N)。

30

【0092】

本発明の化合物に窒素原子が存在する場合(例えば、アミン類)、これらは酸化剤(例えば、mCPBAおよび/または過酸化水素)を用いる処理によりN-オキシド類に変換されて、本発明の別の化合物を提供できる。このため、提示かつ請求の範囲に記載の窒素原子は、この提示された窒素原子およびそのN-オキシド(N=O)誘導体の両方を包含すると見做される。

40

【0093】

任意の変数が、化合物のいずれかの構成成分または式中に1回以上現れる場合、各々における規定は本明細書の別の箇所における各定義とは独立しているものとする。故に、例えば、ある基が、0~3個のRで置換されていることが示される場合、該基は最大3個のR基で適宜置換されていてもよく、R基の各々はRの定義から独立して選択される。また、置換基および/または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより安定な化合物が得られる場合においてのみ許容される。

50

【 0 0 9 4 】

置換基への結合が、環内の 2 個の原子を連結する結合を横切るように示される場合、かかる置換基はその環上の任意の原子と結合され得る。その置換基が、所与の式の化合物の残余部分とかかる置換基が結合している原子を指定することなく記載されている場合、かかる置換基は、置換基中のいずれの原子によっても結合され得る。置換基および / または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより安定な化合物が得られる場合においてのみ許容される。

【 0 0 9 5 】

用語「医薬的に許容される」は、本明細書において、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益 / リスク比に見合って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および / または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織と接触して用いるのに適した、化合物、物質、組成物および / または剤形を示すように用いられる。

10

【 0 0 9 6 】

本明細書中で用いられるように、「医薬的に許容される塩」とは、親化合物がその酸または塩基の塩を製造することにより修飾された、開示された化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩が挙げられるが、これに限定するものではない。医薬的に許容される塩とは、形成された親化合物の一般的な無毒な塩または四級アンモニウム塩(例えば、無毒な無機または有機酸から形成された塩)を含む。例えば、かかる一般的な無毒な塩は、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸など)から得られる塩；および有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸など)から得られる塩である。

20

【 0 0 9 7 】

本発明の医薬的に許容される塩は、塩基性または酸性部位を有する親化合物から、一般的な化学的常法により合成することができる。一般的に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を化学量の適当な塩基または酸と水中または有機溶媒中、またはそれら 2 つの混合物中(通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルといった非水性溶媒が好ましい)で反応させることにより製造することができる。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)に見出され、この開示内容は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【 0 0 9 8 】

さらに、式 I の化合物は、プロドラッグの形態で存在してもよい。インビボで変換されて生理活性薬剤(即ち、式 I の化合物)を提供するいずれの化合物もプロドラッグであり、本発明の範囲および精神に包含される。様々な形態のプロドラッグが周知である。例えば、かかるプロドラッグ誘導体については下記を参照されたい：

40

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309 - 396, Academic Press (1985) ;

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers(1991) ;

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1 - 38 (1992) ;

d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988) ; および

e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)。

【 0 0 9 9 】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて式 I の化合物それ自体となること

50

によりプロドラッグとしての機能を果たす生理的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合、加水分解は主に消化酵素の影響下において起こるため、かかるプロドラッグは、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、該エステル自体が活性である場合、または加水分解が血中で起こる場合に用いられ得る。式 I の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例示には、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁ - 6 アルカノイルオキシ - C₁ - 6 アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、C₁ - 6 アルコキシカルボニルオキシ - C₁ - 6 アルキル(例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソレン - 4 - イル) - メチル)、ならびに、ペニシリンおよびセファロsporin の分野で用いられるその他の公知の生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。かかるエステルは、当分野で周知の一般的技法により製造することができる。

【0100】

プロドラッグの製造は、当技術分野において周知であり、例えば、King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley - VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999)に記載される。

【0101】

本発明は、本願化合物において生じる原子全ての同位体を包含することが意図される。同位体には、同じ原子数を有するが、異なる質量数を有するそれらの原子が挙げられる。一般例に従い、また制限せずに、水素の同位体には、デューテリウムおよびトリチウムが挙げられる。デューテリウムは、核内に1つの陽子および1つの中性子を有しており、通常の水素の質量の2倍を有する。デューテリウムは、例えば「²H」または「D」の記号により示されうる。それ自体で、または化合物または基を修飾するために使用される本明細書における用語「デューテリウム化」とは、炭素原子に結合された1以上の水素原子をデューテリウム原子で置換することをいう。炭素の同位体は、¹³Cおよび¹⁴Cを含む。

【0102】

本発明の同位体標識された化合物は、一般に当業者に公知の慣用法によるか、または本明細書に記述した方法と同様の方法により、別途用いられる非標識化合物に代えて、適当な同位体標識化合物を使用して製造できる。かかる化合物は、例えば、医薬化合物候補が標的タンパク質または受容体に結合する能力を決定する際の、あるいはインビボまたはインビトロの生物学的受容体と結合する本発明の化合物をイメージングするための標準物および化合物として、様々な使用可能性を有する。

【0103】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な程度の純度までの単離および有効な治療薬への製剤化に耐えるのに十分強い化合物を示すことを意味する。本発明の化合物は、N - ハロ、S(O)₂HまたはS(O)H基を含有しないことが好ましい。

【0104】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と、1以上の有機または無機溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合には、水素結合が含まれる。いくつかの例において、例えば、1つまたはそれ以上の溶媒分子が結晶固形物の結晶格子に取り込まれている場合、溶媒和物は単離できる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配列および/または無秩序な配列にて存在し得る。溶媒和物は、定比または不定比量の溶媒分子を含んでよい。「溶媒和物」とは、溶液相および単離可能な溶媒和物の双方を包含する。溶媒和物の例は、水和物、エタノレート、メタノレートおよびイソプロパノレートが挙げられるが、これらに限定するものではない。溶媒和の方法は当該技術分野では周知である。

【0105】

10

20

30

40

50

本明細書中で用いられる略語を以下のとおり規定する：「1 x」：1回、「2 x」：2回、「3 x」：3回、「°」：摂氏、「eq」：当量、「g」：グラム、「mg」：ミリグラム、「L」：リットル、「mL」：ミリリットル、「μL」：マイクロリットル、「N」：規定濃度、「M」：モル濃度、「mmol」：ミリモル、「min」：分、「h」：時間(複数を含む)、「rt」：室温、「RT」：保持時間、「atm」：気圧、「psi」：ポンド毎平方インチ、「conc.」：濃縮、「sat」：飽和、「MW」：分子量、「mp」：融点、「ee」：エナンチオマー過剰、「MS」または「Mass Spec」：質量分析、「ESI」：エレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」：高解像度、「HRMS」：高解像度質量分析、「LCMS」：液体クロマトグラフィー質量分析、「HPLC」：高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」：逆相HPLC、「TLC」または「tlc」：薄層クロマトグラフィー、「NMR」：核磁気共鳴分光法、「noe」：核オーバーハウザー効果分光法、「¹H」：プロトン、「Δ」：デルタ、「s」：一重線、「d」：二重線、「t」：三重線、「q」：四重線、「m」：多重線、「br」：ブロード、「Hz」：ヘルツ、「R」、「S」、「E」および「Z」：当業者には周知の立体化学の記号。

【0106】

10

20

30

40

50

Me	メチル
Et	エチル
Pr	プロピル
i-Pr	イソプロピル
Bu	ブチル
i-Bu	イソブチル
t-Bu	tert-ブチル
Ph	フェニル
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
AcOHまたは HOAc	酢酸
AlCl ₃	塩化アルミニウム
AI BN	アゾビスイソブチロニトリル
BB r ₃	三臭化ホウ素
BC l ₃	三塩化ホウ素
BEMP	2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1.3.2-ジアザホスホリン
BOP試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
バージェス(Burgess) 試薬	1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミデート
CB z	カルボベンジルオキシ
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
CH ₃ CNまたは CAN	アセトニトリル
CDC l ₃	デューテロクロロホルム
CHCl ₃	クロロホルム
mCPBAまたは m-CPBA	メタクロロ過安息香酸
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
Cu(OAc) ₂	酢酸銅(II)
Cy ₂ NMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサミン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン

10

20

30

40

50

DEA	ジエチルアミン
デスーマーチン (Dess-Martin)	1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン
DICまたは DIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド
DEA、DIPEA またはヒューニッヒ (Hunig's)塩基	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
cDNA	相補DNA
Dppp	(R)-(+) - 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン
DuPhos	(+) - 1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド
EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+) - 1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホネート
Et ₃ Nまたは TEA	トリエチルアミン
EtOAc	酢酸エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOH	エタノール

10

20

30

40

50

G 3 プレ触媒	バックワルド G 3 (3 r d 世代)触媒
GMF	ガラスマイクロファイバーフィルター
グラブス (Grubbs)(I I)	(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム
H C l	塩酸
H A T U	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
H E P E S	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラキシン-1-エタンスルホン酸
H e x	ヘキサン
H O B t または H O B T	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
H ₂ S O ₄	硫酸
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム
K O A c	酢酸カリウム
K ₃ P O ₄	リン酸カリウム
L A H	水素化アルミニウムリチウム
L G	脱離基
L i O H	水酸化リチウム
M e O H	メタノール
M g S O ₄	硫酸マグネシウム
M s O H または M S A	メチルスルホン酸
N a C l	塩化ナトリウム
N a H	水素化ナトリウム
N a H C O ₃	炭酸水素ナトリウム
N a ₂ C O ₃	炭酸ナトリウム
N a O H	水酸化ナトリウム
N a ₂ S O ₃	亜硫酸ナトリウム
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム
N B S	N-ブロモスクシンイミド
N C S	N-クロロスクシンイミド
N H ₃	アンモニア

10

20

30

40

50

NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム
OTf	トリフレートまたはトリフルオロメタンスルホネート
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)
Pd/C	炭素パラジウム
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Ph ₃ PCl ₂	トリフェニルホスフィンジクロリド
PG	保護基
POCl ₃	塩化オキシホスホリル
i-PrOH またはIPA	イソプロパノール
PS	ポリスチレン
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル塩化物
SiO ₂	二酸化ケイ素
SnCl ₂	塩化錫(II)
TBAI	テトラ-n-ブチルアンモニウムヨード
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMSCHN ₂	トリメチルシリルジアゾメタン
T3P(登録商標)	プロパンホスホン酸無水物
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン

10

20

【0107】

30

本発明の化合物を、有機合成の分野における技術者には既知の多くの方法で製造できる。

【0108】

IV. 生物学

インビトロアッセイ

ROCK阻害剤としての本発明の化合物の有効性を、20 mM HEPES (pH 7.5)、20 mM MgCl₂、0.015% Brij-35、4 mM DTT、5 μM ATPおよび1.5 μM ペプチド基質(FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH)(配列番号1)を含むアッセイ(30 μL)で決定し得る。DMSO中の終濃度が<2%となるように、化合物をDMSOに溶解して、Rhoキナーゼのバリエーションを用いて反応を開始した。インキュベーション後に、反応を、EDTAを加えてクエンチし、リン酸化ペプチドと非リン酸化ペプチドを、LABCHIP(登録商標) 3000 Reader(Caliper Life Sciences)を用いて分離した。コントロールは、化合物を含有しないアッセイで構成され、バックグラウンドは、酵素および基質を含有するが、キナーゼ活性を阻害するために反応開始時からEDTAを含むアッセイで構成される。化合物を、用量反応形式で試験して、キナーゼ活性の阻害を、化合物の各濃度で計算した。阻害データを、曲線適合プログラムを用いて適合させて、IC₅₀；即ち、50%のキナーゼ活性を阻害するために必要な化合物の濃度を決定した。

40

【0109】

代表的な実施例化合物を、上記したROCKアッセイで試験して、ROCK阻害剤活性を有することを見出した。そのROCK阻害剤活性(IC₅₀値)が、 $\leq 5.0 \mu\text{M}$ (5000 nM)であることを見出した。以下の表Aに、下記実施例について実測したROCKのI

50

C₅₀ 値を挙げる。
【 0 1 1 0 】
【 表 1 】

表 A

実施例番号	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
001	10
002	35
003	20
004	3
005	10
006	18
007	14
008	7
009	35
010	159
011	150
012	38
013	21
014	96
015	31
016	87
017	404
018	245
019	49
020	106
021	53
022	41
023	4
024	8
025	23
026	8
027	5

10

20

30

40

50

【表 2】

028	30
029	9
030	8
031	8
032	89
033	7
034	8
035	10
036	48
037	34
038	30
039	183
040	99
041	175
042	471
043	69.6
044	24
045	21
046	22
047	84
048	112
049	194
050	175
051	145
052	177

10

20

30

40

50

【表 3】

053	21
054	364
055	1111
056	1086
057	186
058	419
059	98
060	87
061	506
062	863
063	339
064	423
065	109
066	830
067	89
068	600
069	558
070	57
071	621
072	147
073	244
074	1104
075	534
076	332
077	42
078	96
079	181
080	15

10

20

30

40

50

【表 4】

081	59
082	6
083	106
084	947
085	176
086	137
087	47
088	126
-089	14
090	419
091	874
092	361
093	213
094	15
095	113
096	110
097	336
098	31
099	583
100	191
101	261
102	12
103	17
104	7
105	15
106	262
107	29

10

20

30

40

50

【表 5】

108	40
109	74
110	36
111	37
112	6
113	58
114	162
115	8
116	8
117	139
118	650
119	6
120	23
121	45
122	97
123	18
124	68.5
125	12
126	82
127	127
128	301
129	69
130	23
131	129
132	129
133	198
134	44

10

20

30

40

50

【表 6】

135	25
136	11
137	13
138	39
139	25
140	93
141	34
142	72
143	6
144	5
145	132.6
146	132
147	1390
148	147
149	1234
150	465
151	44
152	55
153	218
154	42
155	1928
156	3456
157	804
158	1722
159	2176
160	39

10

20

30

40

50

【表 7】

161	16
162	47
163	16
164	12
165	26
166	24
167	25
168	18
169	13
170	31
171	3
172	7
173	8
174	10
175	44
176	16
177	7
178	14

10

20

【0111】

30

V. 医薬組成物、製剤および組合せ

本発明の化合物を、錠剤、カプセル剤(この各々には、徐放性放出または時間放出性製剤)、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップおよび乳濁液としてかかる経口投薬形態で投与できる。それらは、静脈内(ボラスまたは点滴)、腹腔内、皮下または筋肉内形態、医薬品分野において当業者に周知の様々な投薬形態を用いる全ての形態において投与され得る。それらは、単独で投与されるが、一般的には、投与経路および標準的な医薬的实施に基づいて選択された医薬担体と共に投与される。

【0112】

用語「医薬組成物」は、本発明の化合物を、少なくとも1つの更なる医薬的に許容される担体と組み合わせて含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、動物、特に哺乳類に生物学的に活性な薬剤を送達する分野で一般的に受け入れられている媒体、例えば、即ち、アジュバント、賦形剤または媒体(例えば、希釈剤、保存剤、増量剤、流動調節剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および調剤補助剤(dispensing agent)など)であり、投与方法および投与剤形の性質に依存する。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの要因に従って製剤化される。これらは、例えば、製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含む組成物が投与される対象；意図される組成物の投与経路；ならびに、標的とする治療指標が挙げられるが、これらに限定するものではない。医薬的に許容される担体は、水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は、活性薬剤に加えて数多くの異なる成分および添加物を含むことが可能であり、かかる追加成分は

40

50

様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの当業者に周知の理由により製剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体、およびそれらの選択に関わる要因に関する記述は、多くの容易に入手可能な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)などに見られる。

【0113】

本発明の化合物の投与レジメンは、当然のことながら、既知の要因、例えば、特定の薬剤の薬物動態学的性質、ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状态、および体重；症状の性質および程度；併用する治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに目的とする効果に依って異なる。医師または獣医は、疾患の進行を、防止、相殺または停止させるために必要な有効量を決定および処方することができる。

10

【0114】

一般的なガイダンスとして、各活性成分の1日当たりの投与量は、目的とする効果のために使用した場合、約0.001～約1000mg/kg/体重の範囲、好ましくは約0.01～約100mg/kg/体重/日、および最も好ましくは約0.1～約20mg/kg/日の範囲である。静脈内投与で最も好ましい投与量は、持続点滴において約0.001～約10mg/kg/分の範囲である。本発明の化合物は、1日単回投与でもよく、あるいは1日あたりの総用量を1日に2、3または4回に分割した投与量にて投与されてもよい。

【0115】

本発明の化合物は、非経口投与(例えば、静脈注射、動脈内注射、筋肉内注射、または皮下注射)により投与することもできる。静脈注射または動脈内注射を投与する場合、その投薬量を、連続的または間欠的に投与できる。さらに、この製剤は、有効医薬成分の徐放性放出を確実にする筋肉内および皮下送達用製剤として開発されてもよい。

20

【0116】

本発明の化合物は、適切な鼻腔内ビヒクルの局所的使用、または経皮経路を介して、経皮皮膚パッチを用いて、鼻腔内形態で投与され得る。経皮送達系の形態にて投与される場合、投薬は、当然のことながら、投与計画全体をとおして間欠的というよりもむしろ連続的である。

【0117】

化合物は、一般的には、適切な医薬希釈剤、賦形剤または担体(医薬担体として本明細書中において総称される)と共に前混合物にて投与される。目的の投与形態、例えば、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤およびシロップならびに従来の医薬実施との調和に関して適切に選択される。

30

【0118】

例えば、錠剤またはカプセルの形態において経口投与のために、有効な薬剤成分を、経口にて非毒性の医薬上許容し得る不活性担体、例えば乳糖、デンプン、ショ糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと共に組合され得る；液体形態での経口投与のために、該経口薬成分を、任意の経口の無毒性医薬上許容し得る不活性担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと共に組合され得る。さらに、所望のまたは必要な場合に、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を、混合物に組み込むこともできる。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたは乳糖、コーン糖、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの投与形態において使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロース、アガー、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

40

【0119】

本発明の化合物は、リポソーム送達系の形態、例えば小分子単層小胞、大分子単層小胞

50

および多重膜小胞で投与され得る。リポソームを、様々なリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはフォスファチジルコリンから形成できる。

【0120】

本発明の化合物を、標的可能な薬剤担体として可溶性ポリマーと結合させてもよい。かかるポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジンを含むことができる。さらに、本発明の化合物は、薬剤の制御放出、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸の共重合体、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレートならびにヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーを達成するのに有用な生分解可能なポリマー類と結合され得る。

10

【0121】

投与のための適切な投薬形態(医薬組成物)は、約1mg~約1000mg活性成分/投薬単位を含有してもよい。これらの医薬組成物において、活性成分は、組成物の全重量に基づいて、約0.1~95重量%の量で通常存在する。

【0122】

ゼラチンカプセル剤は、活性成分および粉末化担体、例えば乳糖、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含有し得る。類似の希釈剤を使用して、圧縮錠剤を製造した。錠剤およびカプセル剤双方を、徐放性放出生成物として製造して、数時間にわたり医薬成分の連続放出を提供することもできる。圧縮錠剤を、あらゆる望ましくない味を遮蔽して、大気から錠剤を保護するか、または胃腸管における選択的崩壊のために腸溶性被覆するために糖衣するか、またはフィルムコートできる。

20

【0123】

経口投与のための液体投薬形態は、患者の許容を増強させるために、着色剤および香味剤を含有できる。

【0124】

一般には、水、適切な油、生理食塩水、デキストロース(グルコース)水溶液および関係する糖溶液およびグリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールは、非経口溶液に適切な担体である。非経口投与のための溶液は、好ましくは活性成分の水可溶性塩、適切な安定化剤および必要であれば緩衝物質を含有する。抗酸化剤、例えば硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸は、単独または併用のいずれかにて、適切な安定化剤である。クエン酸およびその塩およびナトリウムEDTAもまた使用される。さらに、非経口溶液は、保存剤、例えば塩化ベンザルコニウム、メチルまたはプロピル-パラベンおよびクロロブタノールを含有できる。

30

【0125】

本発明の化合物は、単独または1以上の別の治療薬と組み合わせて投与されてもよい。「組合せて投与される」または「組合せ治療」により、本発明の化合物および1以上の別の治療薬が、処理される哺乳類に同時に投与されることを意味する。組合せて投与される場合、各成分は、同時または異なる時点で任意の順番にて連続的に投与される。従って、各成分は、別々に、しかし所望の治療効果を提供できるように十分に近接した時間内にて投与され得る。

40

【0126】

本発明の化合物は、標準または参照化合物として、例えばROC Kの阻害に關与する試験またはアッセイにおける品質標準または対照として有用である。かかる化合物は、市販のキットにおいて、例えばROC Kに關与する医薬探索にて使用するために提供されてもよい。例えば、本発明の化合物を、その既知の活性と未知の活性を有する化合物とを比較するアッセイにおける参照として使用することができる。これにより、アッセイが適切に行なわれていることの保証となり、比較のための基準が提供される(特に、試験化合物が参照化合物の誘導体である場合)。新規アッセイまたはプロトコールを開発する場合、本発明

50

の化合物を使用して、その効果を試験できる。

【 0 1 2 7 】

本発明は、製品も包含する。本明細書において使用したとおり、製品には、例えば、キットおよびパッケージが含まれるが、これらに限定するものではないと意図される。本発明の製品とは、(a)第1の容器；(b)第1の容器内に置かれる医薬組成物、ここで該組成物は本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を含めた第1の治療薬を含む；および(c)心血管および/または炎症疾患(先に規定したとおり)の治療に該医薬組成物を用いることができることを記載した添付文書を含む。別の実施態様において、添付文書には、医薬組成物が、心血管および/または炎症疾患を治療するために第二の治療薬と組合せて(先に規定したとおり)使用することが記述されている。製品は、さらに(d)第2の容器(ここで、構成要素(a)および(b)は第2の容器内に置かれ、および構成要素(c)は第2の容器内または外に置かれる)を含んでいてもよい。第1および第2の容器内に置くとは、各容器が該アイテムをその区分内に保持することを意味する。

10

【 0 1 2 8 】

第1の容器は、医薬組成物を保持するために用いられる貯蔵容器である。この容器は、製造、貯蔵、輸送、および/または個別/大量販売のためのものである。第1の容器は、ビン、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ(例えば、クリーム剤用)または医薬製品の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられるいずれの別の容器をも包含すると意図される。

【 0 1 2 9 】

20

第2の容器は、第1の容器、および適宜添付文書を保持するために用いられるものである。第2の容器の例は、例えば、限定されないが、箱(例えば、厚紙またはプラスチック)、木箱、ダンボール箱、袋(例えば、紙製またはプラスチックの袋)、ポーチおよびサックである。添付文書は、第1の容器の外側に物理的に、例えば、テープ、接着剤、ホッチキス、または別の接着方法で取付けてもよく、あるいは、第1の容器に物理的接着方法で取付けることなく第2の容器内に存在してもよい。別法として、添付文書は、第2の容器の外側に位置していてもよい。第2の容器の外側に位置する場合、添付文書は、テープ、接着剤、ホッチキス、または別の接着方法で物理的に取付けられていることが望ましい。別法として、添付文書は、物理的に接触せずに第2の容器の外側に近接して、あるいは接触して存在していてもよい。

30

【 0 1 3 0 】

添付文書は、第1の容器内に置かれる医薬組成物に関する情報を記載したラベル、タグ、マーカなどである。記載される情報は、通常、該製品が販売される地域を統括する規制当局(例えば、アメリカ食品医薬品局)により決定される。好ましくは、添付文書には、特にどの医薬組成物が認可されているかの表示が記載される。添付文書は、その上またはその内部に含まれる情報が読めるなら、いずれの素材で出来ていてもよい。好ましくは、添付文書は、その上に目的の情報を形成できる(例えば、印刷または貼付)ような印刷可能な素材(例えば、紙、プラスチック、ボール紙、ホイル、片面粘着紙または片面粘着プラスチックなど)である。

【 0 1 3 1 】

40

本発明のその他の態様は、以下の実施例の記載により明らかとなるが、それらは本発明の説明のために提供されるものであり、本発明を限定するものではない。以下の実施例は、本明細書に記載方法を用いて、製造、単離および特徴付与される。

【 0 1 3 2 】

V I . スキームを含めた一般的な合成

一般的スキームに記述した方法により製造した本発明の化合物の例を、後記の中間体および実施例のセクションに示した。ホモキラルの例示の製造を、当業者には既知の技術により実施した。例えば、ホモキラル化合物は、ラセミ生成物をキラル相分取HPLCで分離することで調製されてもよい。あるいはまた、実施例の化合物はエナンチオマーに富む生成物を得るのに既知の方法により調製されてもよい。これらは、以下に限定されないが

50

、キラル補助官能基を、変換物質のジアステレオ選択性をコントロールするのに役立つラセミ中間体に組み入れ、キラル補助基を切断してエナンチオに富む生成物を得ることを包含する。

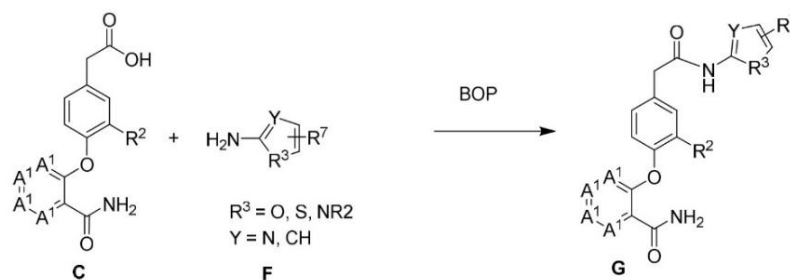
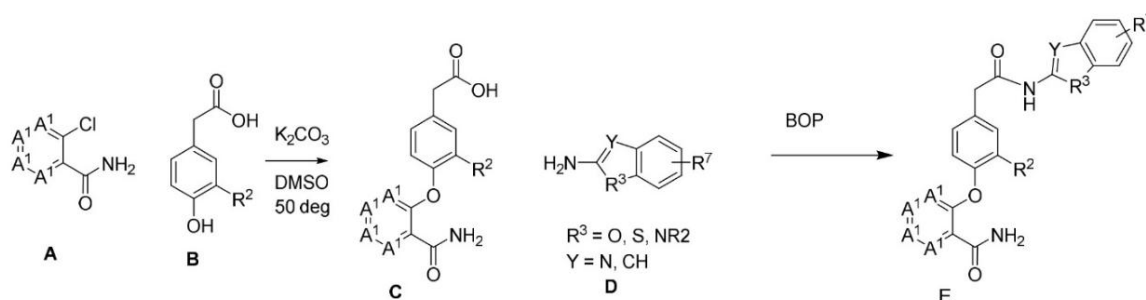
【 0 1 3 3 】

この分野でのいずれかの合成経路を計画するにおいてもう一つ別の考慮すべき大きな要因が、本発明にて記載される化合物に存在する反応性官能基を保護するために用いる保護基の賢明な選択にあることも理解されよう。当業者に対して様々な選択肢を提供する信頼できる説明がグリーンらの文献である(Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley - Interscience(2006))。

【 0 1 3 4 】

本発明の化合物は、アリールまたはヘテロアリールハライド(A)の2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸(B)による置換、続いてカップリング試薬(例えば、BOPのような)を用いて2-(4-((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)酢酸(C)と二環式または単環式ヘテロ環式アミン(DまたはF)との標準的カップリングを行うことにより製造され得る。R⁷にハロゲン置換基を有するアミド(EまたはG)を、当業者には既知の鈴木クロスカップリング法によりさらに生成させ得る。

【化 4 2 】



【 0 1 3 5 】

中間体および最終生成物の精製を、順相または逆相クロマトグラフィーのいずれかにより行った。順相クロマトグラフィーを、別段の記載が無ければ、ヘキサンおよびEtOAcまたはDCMおよびMeOHのいずれかのグラジエントを用いて溶出するプレバックSiO₂カートリッジを用いて行った。逆相分取HPLCを、溶媒A(90% H₂O, 10% MeOH, 0.1% TFA)および溶媒B(10% H₂O, 90% MeOH, 0.1% TFA, UV 220 nm)のグラジエント、溶媒A(90% H₂O, 10% ACN, 0.1% TFA)および溶媒B(10% H₂O, 90% CH₃CN, 0.1% TFA, UV 220 nm)のグラジエントあるいは溶媒A(98% H₂O, 2% CH₃CN, 0.05% TFA)および溶媒B(98% CH₃CN, 2% H₂O, 0.05% TFA, UV 220 nm)のグラジエントを用いて溶出するC18カラム(または)SunFire Prep C18 OBD 5 μ 30 × 100 mmを、25分間の0 ~ 100% Bのグラジエントにより行った。A = H₂O / CH₃CN / TFA 90 : 10 : 0.1。B = CH₃CN / H₂O / TFA 90 : 10 : 0.

1。

【 0 1 3 6 】

別段の記載が無ければ、最終生成物の分析を、逆相分析 H P L C により行った。

方法 A : W a t e r s A c q u i t y U P L C B E H C 1 8 , 2.1 x 5 0 m m , 1.7 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 (1 0 m m 酢酸アンモニウムを含む) ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 (1 0 m m 酢酸アンモニウムを含む) ; 温度 : 5 0 ; グラジエント : 3 分かけて 0 ~ 1 0 0 % B 、次いで 1 0 0 % B で 0.7 5 分間保持 ; 流量 : 1.1 1 m L / 分。

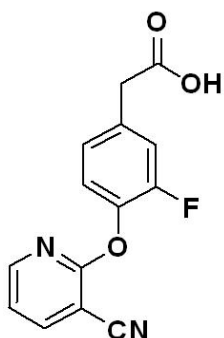
方法 B : W a t e r s A c q u i t y U P L C B E H C 1 8 , 2.1 x 5 0 m m , 1.7 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 (0.1 % T F A を含む) ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 (0.1 % T F A を含む) ; 温度 : 5 0 ; グラジエント : 3 分かけて 0 ~ 1 0 0 % B 、次いで 1 0 0 % B で 0.7 5 分間保持 ; 流量 : 1.1 1 m L / 分。

方法 C S u n F i r e (4.6 x 1 5 0 m m) (1 5 分 グラジエント - 9 5 : 5 H ₂ O / アセトニトリル から 9 5 : 5 アセトニトリル / H ₂ O - 0.0 5 % T F A) 。

【 0 1 3 7 】

中間体 1 . 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) 酢酸

【 化 4 3 】



2 - クロロニコチノニトリル (0.4 8 9 g , 3.5 3 m m o l) / D M S O (5 m L) に、2 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) 酢酸 (0.6 g , 4 m m o l) および K ₂ C O ₃ (1.0 7 2 g , 7.7 6 0 m m o l) を加えて、反応混合物を、6 0 で 1 4 時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却して、1 N H C l を添加してクエンチして、得られた固体を濾過して、真空下において乾燥させて、中間体 1 (0.9 g , 9 0 % 収率) を褐色固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 8.32 (d d , J = 5.0 , 1.9 H z , 1 H) , 8.25 (d d , J = 7.7 , 2.0 H z , 1 H) , 7.35 - 7.23 (m , 3 H) , 7.23 - 7.10 (m , 1 H) , 3.70 (s , 2 H) . L C M S m / z = 273.0 (M + H) . ⁺

【 0 1 3 8 】

中間体 2 . 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) 塩化アセチル

10

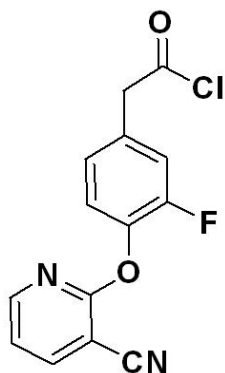
20

30

40

50

【化 4 4】



10

中間体 1 (1.6 g, 5.9 mmol) / DCE (11.7 mL) の懸濁液に、 SOCl_2 (4.29 mL, 58.8 mmol) を加えて、反応混合物を、50 に加熱した。反応混合物は、透明に変わり、これを 1 時間攪拌した。真空下において、溶媒の蒸発により、2-(4-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)塩化アセチル (1.71 g, 100%) を白色固体として得た。メチルエステルとして $\text{LCMS } m/z = 286.9 (M + H)^+$ 。

【0139】

中間体 3 . 2-(4-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)酢酸, HCl

20

【化 4 5】



30

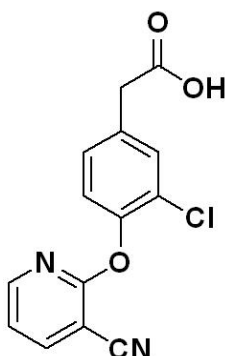
2-(4-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)酢酸, HCl (14.7 g, 99% 収率) の褐色固体を、2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸を 2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)酢酸に置き換えることにより、中間体 1 について記述した通りに製造した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 12.39 (br s, 1H), 8.88 - 8.18 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 2.63 (s, 2H). $\text{LCMS } m/z = 255.1 (M + H)^+$ 。

【0140】

中間体 4 . 2-(3-クロロ-4-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)酢酸

【化 4 6】

40



50

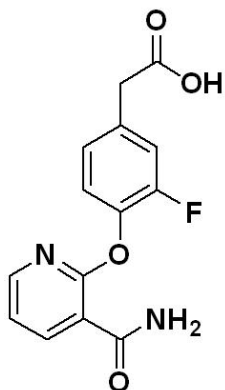
2 - (3 - クロロ - 4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)酢酸(1.5 g, 97%収率)を、2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル)酢酸を2 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル)酢酸に置き換えることにより中間体 1 について記述した通りに製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.35 - 8.20(m, 2H), 7.52(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.40 - 7.33(m, 1H), 7.32 - 7.21(m, 2H), 3.70(s, 2H). LCMS(ESI) m/z : 289 - 290.9 ($M+H$).⁺

【0141】

中間体 5 . 2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル)酢酸, HCl

【化47】

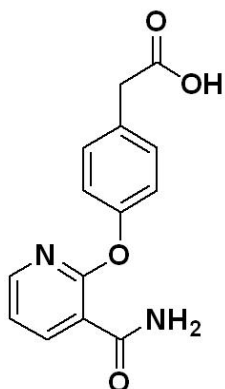


中間体 1 (3 g, 10 mmol)を、DMSO(55.1 mL)に溶解して、次いで K_2CO_3 (6.09 g, 44.1 mmol)を加えた。反応混合物を、水浴中で若干冷やした(DMSOを凍らせない)。反応混合物に、過酸化水素(30重量%. aq)(11.26 mL, 110.0 mmol)を加えて、5分かけて滴加して(若干発熱)、反応混合物を、室温で攪拌した。72時間後に、濃HClを、注意深く加えて、得られた白色固体を濾過して、過剰な水で洗い、真空下において乾燥させて、中間体 5 (2.86 g, 79.0%収率)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.46(br s, 1H), 8.47 - 8.09(m, 2H), 7.81(br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.40 - 7.23(m, 3H), 7.16(dd, $J=8.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.66(s, 2H). LCMS m/z = 291.1 ($M+H$).⁺

【0142】

中間体 6 . 2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)酢酸, HCl

【化48】

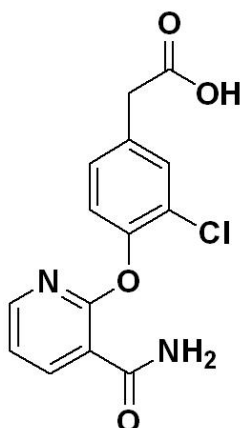


2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)酢酸, HCl (1.3 g, 87%収率)の淡黄色固体を、中間体 5 と類似した方法にて製造した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.26 - 8.11(m, 2H), 7.78(br. s., 1H), 7.75(br. s., 1H), 7.36 - 7.27(m, 2H), 7.22(dd, $J=7.4, 4.7$ Hz, 1H), 7.16 - 7.05(m, 2H), 3.48 - 3.32(m, 1H), 2.59 - 2.52(m, 2H). LCMS m/z = 273.1 ($M+H$).⁺

【 0 1 4 3 】

中間体 7 . 2 - (3 - クロロ - 4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)酢酸, H C l

【 化 4 9 】



10

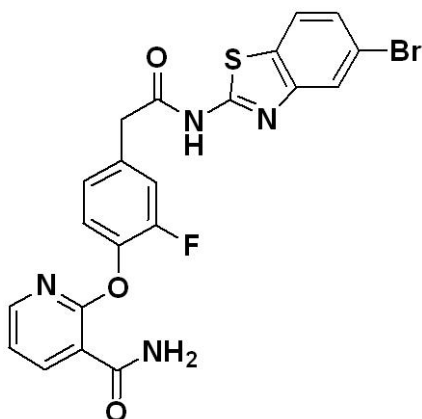
2 - (3 - クロロ - 4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)酢酸, H C l (0.45 g , 100 % 収率)の白色固体を、2 - (3 - クロロ - 4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)酢酸を2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル)酢酸に置き換えることにより中間体 5 について記述した通りに製造した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.48(br s, 1H), 8.40 - 8.03(m, 2H), 7.97 - 7.69(m, 2H), 7.49(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.44 - 6.89(m, 3H), 3.32(s, 2H). LCMS m/z : 306.9(M + H).⁺

20

【 0 1 4 4 】

中間体 8 . 2 - (4 - (2 - ((5 - ブロモベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド, H C l

【 化 5 0 】



30

工程 1 . 中間体 1 (0.35 g , 1.3 mmol) / D C E (4 mL) の懸濁液に、S O C l₂ (0.925 mL , 12.7 mmol) を加えて、反応混合物を、50 に加熱した。反応混合物が透明に変わり、これを1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、得られた固体に、5 - ブロモベンゾ[d]チアゾール - 2 - アミン(0.32 g , 1.4 mmol)、T H F (3 mL) および D I E A (0.66 mL , 3.8 mmol) を加えた。24時間後、溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を、D C M / 0 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - (5 - ブロモベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル)アセトアミド(0.385 g , 62.9 % 収率)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 9.06(br s, 1H), 8.34(dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.07(dd, J=7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.93(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.72(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.46(m, 1H), 7.51 - 7.45(m, 1

40

50

H), 7.36(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14(m, 2H), 3.92(s, 2H). LCMS $m/z = 484.9 (M + H)^+$

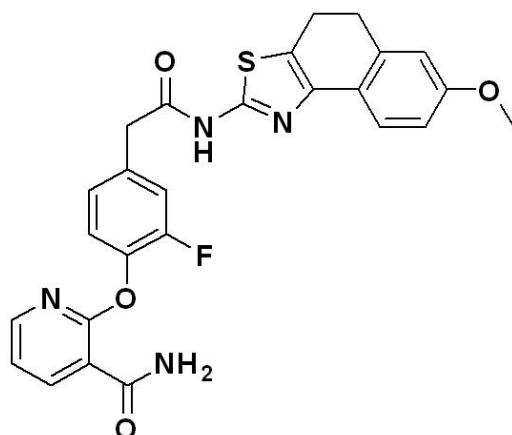
【0145】

工程2. N-(5-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(4-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)アセトアミド(0.38g, 0.78mmol)を、DMSO(3.93mL)に溶解して、次いで K_2CO_3 (0.435g, 3.14mmol)を加えた。反応混合物を、水浴中でわずかに冷却して、30%過酸化水素(0.80mL, 7.9mmol)を5分かけて滴加して(若干の発熱)、反応混合物を、室温で14時間攪拌した。反応混合物を、注意深くHClを添加することによりクエンチして、得られた固体を濾過して、真空中において乾燥させて、中間体8(0.45g, 106%収率)を褐色固体として得た。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 12.82(br s, 1H), 8.29 - 8.14(m, 2H), 7.98(dd, J=5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.82(br s, 1H), 7.80(br s, 1H), 7.53 - 7.46(m, 1H), 7.42 - 7.33(m, 2H), 7.25(dd, J=7.4, 5.0 Hz, 2H), 3.93(s, 2H). LCMS $m/z = 500.9 - 501.9 (M + H)^+$

10

【0146】

実施例1. 2-(2-フルオロ-4-(2-((7-メトキシ-4,5-ジヒドロナフト[1,2-d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド
【化51】



20

30

バイアル内において、中間体5(0.02g, 0.07mmol)、7-メトキシ-4,5-ジヒドロナフト[1,2-d]チアゾール-2-アミン(0.02g, 0.07mmol)の混合物に、BOP(0.030g, 0.069mmol)、DMF(0.3mL)およびDIEA(0.060mL, 0.35mmol)を加えた。72時間後に、反応混合物を濾過して、逆相HPLC精製にかけて、実施例1(4.4mg, 9.9%)を得た。 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 8.34 - 8.04(m, 2H), 7.85 - 7.81(m, 1H), 7.80 - 7.73(m, 1H), 7.58(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.29(m, 2H), 7.27 - 7.12(m, 2H), 6.91 - 6.79(m, 2H), 3.83(s, 2H), 3.33(br s, 1H), 3.02 - 2.93(m, 2H), 2.92 - 2.84(m, 2H), 3.77(s, 3H). LCMS $m/z = 505.0 (M + H)^+$; HPLC 純度 > 96%、保持時間 1.81分[方法A]

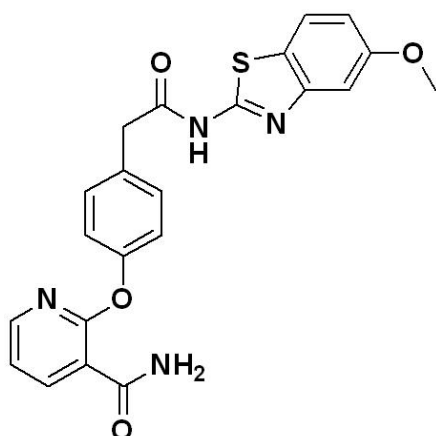
【0147】

40

実施例2. 2-(4-(2-((5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

50

【化 5 2】



10

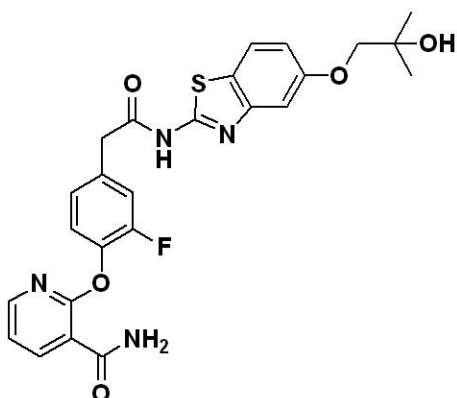
中間体 6 (20 mg, 0.065 mmol)、5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - アミン (11.68 mg, 0.0650 mmol) の混合物に、DMF (0.3 mL)、BOP (28.7 mg, 0.0650 mmol) および DIEA (0.057 mL, 0.32 mmol) を含有する DMF (0.5 mL) 溶液を加えた。24 時間後に、反応混合物を、濾過し、逆相 HPLC 精製にかけて、実施例 2 (1.6 mg, 4.2% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.58 (br s, 1H), 8.29 - 8.00 (m, 2H), 7.82 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.40 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (br dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 6.94 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H) 3.82 (s, 3H). LCMS m/z = 434.9 (M + H)⁺; HPLC 純度 > 94%、保持時間 1.52 分.[方法 B]

20

【0148】

実施例 3 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 5 3】



30

工程 1 . 2 - アミノベンゾ[d]チアゾール - 5 - オール (0.066 g, 0.40 mmol) を、MeCN (4.5 mL) に懸濁して、次いで 2,2 - ジメチルオキシラン (0.35 mL, 4.0 mmol)、K₂CO₃ (0.220 g, 1.59 mmol) および水 (0.300 mL) を加えた。反応混合物を、マイクロウェーブ照射下において、120 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を、MeOH で希釈して、減圧濃縮して、溶離液として DCM / 0 ~ 15% MeOH を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - ((2 - アミノベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル)オキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (73 mg, 77% 収率) を透明な油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.34 (d, J=7.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 6H). LCMS m/z = 238.9 (M + H)⁺.

40

【0149】

工程 2 . パイアル内において、中間体 5 (12.18 mg, 0.0420 mmol) および 1

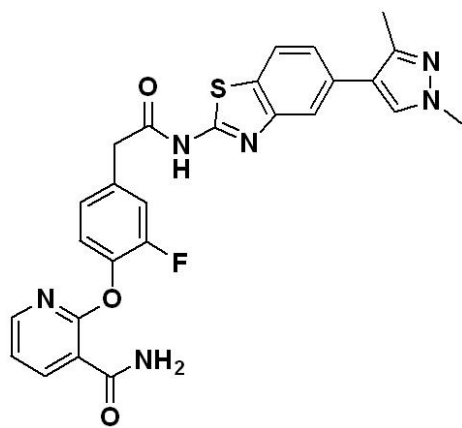
50

- ((2 - アミノベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル)オキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 -オール(10 mg, 0.042 mmol)に、DMF(0.3 mL)、BOP(18.56 mg, 0.04200 mmol)およびDIEA(0.037 mL, 0.21 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で72時間攪拌した。反応混合物を、濾過して、逆相HPLC精製にかけて、実施例3(1.5 mg, 5.4%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.30 - 8.11(m, 2H), 7.84(br s, 1H), 7.82(br s, 1H), 7.79(br d, J=8.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.30(m, 2H), 7.30 - 7.17(m, 3H), 6.93(br d, J=8.8 Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.78(s, 2H), 2.55(s, 1H), 1.83(br s, 1H), 1.23(s, 6H). LCMS m/z = 511.0 (M + H)⁺; HPLC純度 > 94%、保持時間1.45分。[方法B]

【0150】

実施例4 . 2 - (4 - (2 - ((5 - (1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド

【化54】



バイアルに、中間体8(25 mg, 0.050 mmol)、1,3 - ジメチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール(16.61 mg, 0.07500 mmol)、3M リン酸三カリウム塩(83 μl, 0.25 mmol)およびDMF(1.5 mL)を加えた。反応混合物を、N₂を用いて脱気して、クロロ(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',4',6' - トリ - i - プロピル - 1,1' - ビフェニル)(2' - アミノ - 1,1' - ビフェニル - 2 - イル)パラジウム(II)(3.92 mg, 4.99 μmol)を加えて、反応混合物を70℃に加熱した。1時間後に、反応混合物を、室温まで冷却して、濾過し、逆相HPLC精製にかけて、実施例4(4.4 mg, 14%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.21(br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.16(m, 1H), 7.95(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.72(br s, 1H), 7.66(br s, 1H), 7.37(br t, J=8.2 Hz, 3H), 7.25(br dd, J=7.3, 4.4 Hz, 2H), 3.92(s, 2H), 3.81(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.02(m, 1H). LCMS m/z = 517.1 (M + H)⁺. HPLC純度 > 98%、保持時間1.41分[方法B]

【0151】

実施例5および6を、実施例4のための一般的方法に記載した通りに製造した。

10

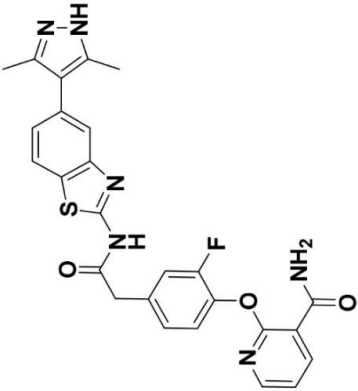
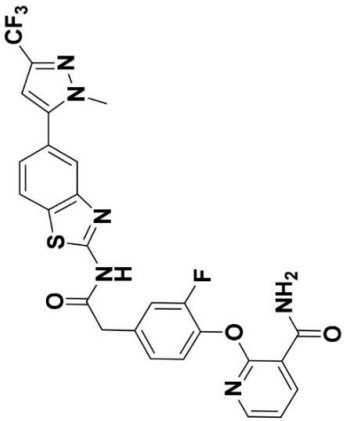
20

30

40

50

【表 8】

実施例#	構造	化合物名	HNMR	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保持時間 (分)
5		2-((4-(2-((5-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 - 8.04 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (br s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.21 (s, 6H).	517.2	1.23 方法 B
6		2-((2-フルオロ-4-((5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.65 (br s, 1H), 8.22 (dd, J=7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.51 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 2H).	571.1	1.89 方法 A

【 0 1 5 2 】
実施例 7 . 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ベンゾ [d]
イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド

10

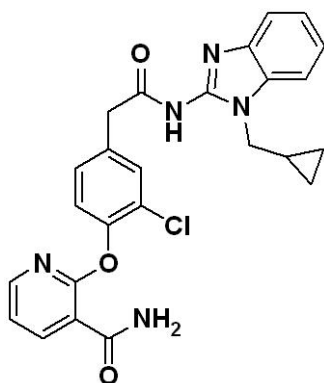
20

30

40

50

【化 5 5】



10

工程 1 . 市販の N 1 - (シクロプロピルメチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (0.18 g, 1.1 mmol) / MeOH (4 mL) / H₂O (1 mL) に、臭化シアン (0.17 g, 1.7 mmol) を加えた。24 時間攪拌の後に、反応混合物を、減圧濃縮して、濃 NH₄OH で処理した。固体沈殿物を、収集して、真空下に乾燥させて、1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミン (0.138 g, 66.4% 収率) を赤 / 褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.17 (dt, J=7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 3.91 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.54 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 4H). LCMS m/z = 188.1 (M + H).⁺

20

【0153】

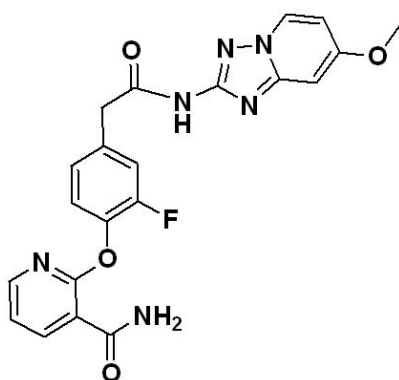
実施例 7 を、工程 1 の生成物および中間体 7 (9.6 mg, 32.8% 収率) の BOP カップリングにより製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.48 - 8.04 (m, 2H), 7.96 - 7.74 (m, 2H), 7.66 - 7.48 (m, 3H), 7.34 (br d, J=16.9 Hz, 2H), 7.30 - 6.85 (m, 3H), 4.00 (br s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 1.23 (br s, 2H), 0.43 (brd s, 4H). LCMS m/z = 476.1 (M + H).⁺ HPLC 純度 > 92%、保持時間 1.38 分 [方法 B]。

【0154】

実施例 8 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((7 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド

30

【化 5 6】



40

工程 1 . 中間体 2 (0.25 g, 0.86 mmol) および 7 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (0.14 g, 0.86 mmol) に、THF (3 mL) およびピリジン (0.21 mL, 2.6 mmol) を加えた。24 時間後、溶媒を、蒸発させて、残留物を、DCM / 0 ~ 100% EtOAc、次いで DCM / 10% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (7 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (35 mg, 9.7% 収率) を、褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 7.34 - 7.18

50

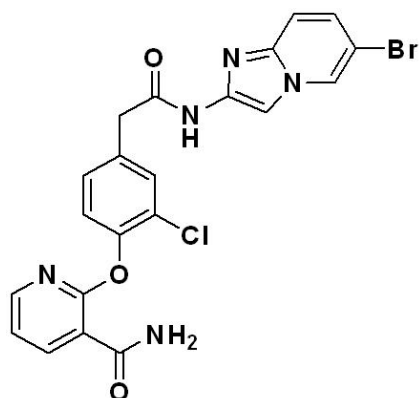
(m, 5H), 4.00 - 3.89(m, 2H), 3.34 (s, 3H). LCMS $m/z = 419.0 (M + H)^+$
【0155】

実施例 8 . 工程 1 の生成物を、中間体 5 について記述したように加水分解して、次いで逆相 HPLC 精製 (14 mg, 28.9% 収率) を行い、白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.96(br s, 1H), 8.67(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.30 - 8.15(m, 2H), 7.86 - 7.81(m, 1H), 7.80 - 7.71(m, 1H), 7.45 - 7.30(m, 2H), 7.27 - 7.16(m, 2H), 7.09(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.78(dd, $J=7.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.88 - 3.67(m, 2H). LCMS $m/z = 436.9 (M + H)^+$ HPLC 純度 > 95%、保持時間 6.07 分.[方法 C]

【0156】

実施例 9 . 2 - (4 - (2 - ((6 - ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - クロロフェノキシ)ニコチンアミド

【化 57】

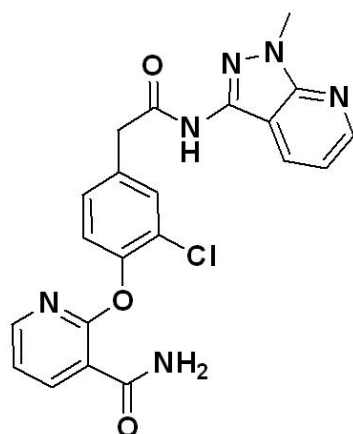


実施例 9 を、中間体 7 および 6 - ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - アミンの実施例 1 に記述した通り、BOPカップリングにより製造して、残留物を、逆相 HPLC により精製して、目的の生成物を得た (2.6 mg, 1.1% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.89(br s, 1H), 8.21(dd, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.19 - 8.13(m, 1H), 8.10(s, 1H), 7.84(br s, 1H), 7.79(br s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.43(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.41 - 7.28(m, 3H), 7.24(dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.76(s, 2H). LCMS $m/z = 500 - 501.9 (M + H)^+$ HPLC 純度 > 95%、保持時間 1.20 分[方法 B]

【0157】

実施例 10 . 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 3 - イル)アミノ) - 2 - オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 58】



工程 1 . 中間体 4 (28 mg, 0.097 mmol) を、実施例 1 について記述した通りに、BOPを用いて 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 3 - アミン (14 mg, 0.097 mmol) とカップリングさせて、2 - (3 - クロロ - 4 - ((3 - シアノピリジン

- 2 - イル)オキシ)フェニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ[3 , 4 - b]ピリジン - 3 - イル)アセトアミドを得て、これを更なる精製をせずに使用した。LCMS $m/z = 419.0 (M + H)^+$

【 0 1 5 8 】

工程 2 . 工程 1 からの中間体に、過剰量の K_2CO_3 (0 . 0 5 4 g , 0 . 3 9 mmol)、 $DMSO$ (0 . 3 mL) および 3 0 % H_2O_2 (0 . 0 4 0 mL , 0 . 3 9 mmol) を加えた。7 2 時間後に、反応混合物を、 $NaSO_3$ 水溶液の添加によりクエンチして、濾過して、逆相 HPLC により精製して、実施例 1 0 (8 mg , 1 0 % 収率) を得た。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) 11.04 (s, 1H), 8.53 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.39 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=4.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 2H). LCMS $m/z = 437.1 (M + H)^+$ HPLC 純度 > 99 %、保持時間 1.23 分.[方法 B]

【 0 1 5 9 】

実施例 1 1、1 2、1 4 および 1 6 を、実施例 1 のための一般方法に従って製造した。

10

20

30

40

50

【表 9】

実施例#	構造	化合物名	¹ H NMR	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保持時間(分)
11		2-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-2-(5-(ピリジン-2-イル)-1,3,4-チアジアル-2-イル)-2-イル)アミノ)エチル)フエノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.21 (dd, J=7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.31 (s, 1H)	452.0	1.11 方法 B
12		2-(2-フルオロ-4-(2-(4-メチル-5-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フエノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (br d, J=4.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (td, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H and brd d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).	463.9	1.27 方法 B

10

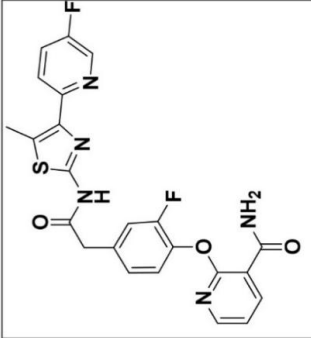
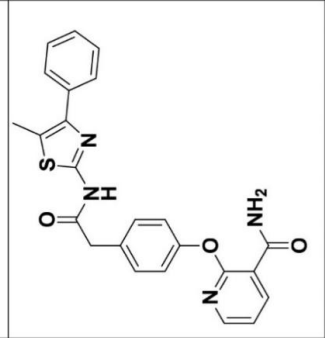
20

30

40

50

【表 1 0】

14		2-(2-フルオロ-4-(2-((4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 2H), 8.00 (dd, J=8.9, 4.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).	482.0	1.61 方法 A
16		2-(4-(2-((5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.64 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.45 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 7.38 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.21 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.15 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).	445.0	1.75 方法 B

【 0 1 6 0】

実施例 1 3 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 -
- メチルチアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

10

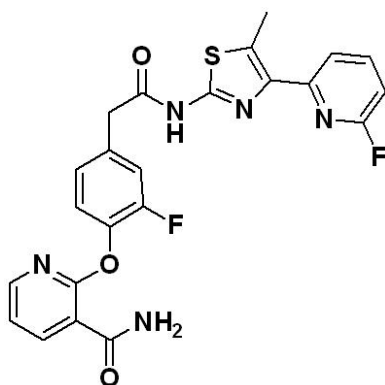
20

30

40

50

【化 5 9】



10

工程 1. DCM (50 mL) 中の 6 - フルオロピコリン酸 (980 mg, 6.95 mmol) に、DMF (50 μ L, 0.65 mmol) を加え、次いで塩化オキサリル (650 μ L, 7.43 mmol) を滴加した。1.2 時間後に、N,O - ジメチルヒドロキシルアミン・HCl (1.05 g, 10.8 mmol) を加えて、反応混合物を、0 に冷却した。ピリジン (2.6 mL, 32 mmol) を加えて、反応混合物を室温まで昇温させて、72 時間攪拌した。反応混合物を、水の添加によりクエンチして、層を分配した。水相をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて、ブラインで洗い、乾燥させて (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - フルオロ - N - メトキシ - N - メチルピコリンアミド (1.09 g, 85.0 % 収率) を、透明な淡黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃Cl) 7.88 (q, J=7.8 Hz, 1 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.02 (dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1 H), 3.79 (br. s., 3 H), 3.37 (br. s., 3 H). LCMS m/z = 185.0 (M + H).⁺

20

【0161】

工程 2. 0 の 6 - フルオロ - N - メトキシ - N - メチルピコリンアミド (1.23 g, 6.68 mmol) / THF (40 mL) の溶液に、CH₃CH₂MgBr (9 mL, 30 mmol) を滴加した。1.5 時間後に、0 で、反応混合物を、NH₄Cl 水溶液の添加により慎重にクエンチした。層を分けて、水層を Et₂O で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗い、乾燥させて (MgSO₄)、濾過して、減圧下において濃縮乾固させた。残留物を、ヘキサンと 30 % EtOAc を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オン (684 mg, 66.9 % 収率) を、透明な無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃Cl) 7.86 - 8.05 (m, 2 H), 7.12 (ddd, J=5.6, 3.1, 2.9 Hz, 1 H), 3.16 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 1.19 (t, J=7.3 Hz, 3 H). LCMS m/z = 154.0 (M + H).⁺

30

【0162】

工程 3. 90 まで温めた 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オン (680 mg, 4.44 mmol) / AcOH (30 mL, 52.4 mmol) に、Br₂ (230 μ L, 4.46 mmol) を加えた。15 分後に、反応混合物を、真空濃縮した。残留物に、NaHCO₃ 水溶液を加えた。水層を Et₂O で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗い、乾燥させて (MgSO₄)、濾過して、濃縮乾固させて、2 - ブロモ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オン (1.01 g, 98.0 % 収率) を透明な淡黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃Cl) 7.88 - 8.05 (m, 2 H), 7.17 (dd, J=7.8, 2.6 Hz, 1 H), 5.85 (q, J=6.7 Hz, 1 H), 1.88 (d, J=6.7 Hz, 3 H).

40

【0163】

工程 4. 2 - ブロモ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オン (1.00 g, 4.31 mmol) / EtOH (30 mL) に、チオウレア (335 mg, 4.40 mmol) を加えた。反応混合物を、80 まで 16 時間温めた。室温まで冷却した後に、溶媒の容量を、真空下において減少させて、残っている混合物を、2 時間冷凍庫内に置いた。沈殿した固体を濾去して、Et₂O で洗った。固体を水に懸濁させて、NH₄OH を加えた。水層を、Et₂O で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗い、乾燥させて (MgSO₄)

50

、濾過して、濃縮乾固させて、4 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - アミン(760 mg, 84 % 収率)を、オフホワイトの固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 7.98(q, J=8.3 Hz, 1 H), 7.78(dd, J=7.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.99(dd, J=8.1, 2.6 Hz, 1 H), 6.89(s, 2 H), 2.61(s, 3 H). LCMS m/z = 209.7 (M + H).⁺

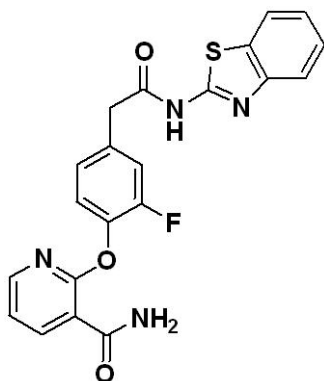
【0164】

実施例 13(3.4 mg, 5.05 % 収率)を、4 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - アミン(23.8 mg, 0.114 mmol)を、7 - メトキシ - 4,5 - ジヒドロナフト[1,2 - d]チアゾール - 2 - アミンに置き換えて、実施例 1 に記述したような BOP カップリングにより得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 12.45(br s, 1H), 8.24 - 8.17(m, 2H), 8.08(q, J=8.2 Hz, 1H), 7.89(br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83(br s, 1H), 7.81 - 7.77(m, 1H), 7.44 - 7.31(m, 2H), 7.27 - 7.21(m, 2H), 7.10(dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 2.73(s, 3H). LCMS m/z = 482.0 (M + H).⁺ HPLC 純度 100 %、保持時間 1.72 分. [方法 B]

【0165】

実施例 15 . 2 - (4 - (2 - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド

【化 60】

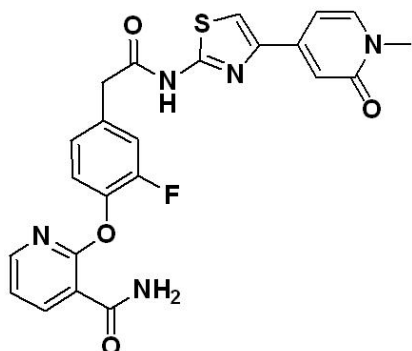


実施例 15(0.6 mg, 2.2 % 収率)を、1,3 - ジメチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを含めた鈴木反応中の脱ハロゲン化により中間体 8 から製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.25 - 8.15(m, 2H), 7.88(br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83(br s, 1H), 7.79(br s, 1H), 7.66(br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.31(m, 3H), 7.27 - 7.14(m, 3H), 3.82(s, 2H). LCMS m/z = 422.8 (M + H).⁺ HPLC 純度 > 97 %、保持時間 1.48 分[方法 A]

【0166】

実施例 17 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル)チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 61】



10

20

30

40

50

工程 1 . 中間体 1 (1.0 g , 3.7 mmol) / DCE (10 mL) の懸濁液に、 SOCl_2 (2.7 mL , 37 mmol) を加えて、反応混合物を、50 に加熱した。1 時間後に、溶媒を、減圧除去して、THF (10 mL)、4 - プロモチアゾール - 2 - アミン (0.70 g , 4.0 mmol) および DIEA (2 mL , 11 mmol) を加えた。24 時間後、溶媒を減圧除去して、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) アセトアミド (1.1 g , 71 % 収率) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 432.7-434.7 (M + H). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.32 (dd, $J=5.0$, 1.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=7.6$, 1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 3.90 (s, 2H). 【0167】

10

工程 2 . N - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) アセトアミド (1.0 g , 2.3 mmol) を、中間体 5 と類似の方法で酸化して、2 - (4 - (2 - ((4 - プロモチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド, HCl (0.98 g , 87 % 収率) を得た。LCMS (ESI) (ESI) m/z : 450.9-452.9 (M + H). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.72 (s, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 7.25 (dd, $J=7.4$, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=8.8$, 1.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H) 【0168】

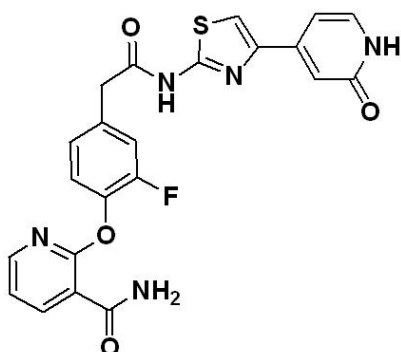
工程 3 . 実施例 17 (2.4 mg , 4.0 % 収率) を、実施例 4 について先に記述した通りに、鈴木クロスカップリング法を介して工程 2 の生成物から製造した。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.26 - 8.11 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.74 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.41 (s, 3H). LCMS m/z = 480.1 (M + H). $^+ \text{HPLC}$ 純度 94 %、保持時間 1.10 分 [方法 B] 【0169】

20

実施例 18 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((4 - (2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) エチル) フェノキシ) ニコチンアミド

【化 6 2】

30



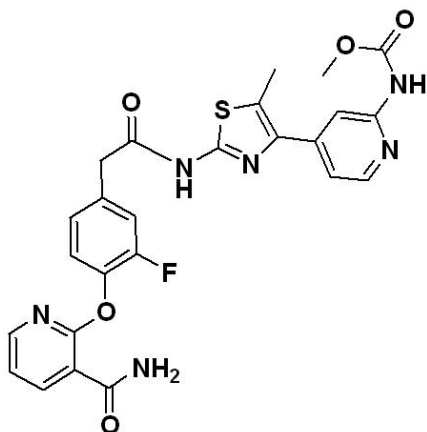
40

工程 1 . 4 - プロモピリジン - 2 (1 H) - オン (0.90 g , 5.2 mmol) / ジオキサソ (10 mL) に、5,5,5',5' - テトラメチル - 2,2' - ビ (1,3,2 - ジオキサボリナン) (1.3 g , 5.7 mmol)、酢酸カリウム (1.5 g , 16 mmol) を加えた。反応混合物を、 N_2 で 15 分間脱気して、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$ (0.21 g , 0.26 mmol) を加えて、反応混合物を、90 で 24 時間加熱した。反応混合物を、水 (20 mL) および酢酸エチル (50 mL) で分配した。水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (15 mL) で洗い、乾燥させて (MgSO_4)、濾過して、減圧濃縮して、4 - (5,5 - ジメチル - 1,3,2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを暗色油状物として得た。LCMS m/z = 208 (M + H). $^+$ 【0170】

50

工程 2 . 実施例 1 8 (3 . 7 m g , 6 . 0 % 収率)を、4 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1 H) - オンを用いて実施例 1 7 に記述した方法と同じ方法で、工程 2 の生成物から製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.29 - 8.13(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.71(br s, 1H), 7.66(br s, 1H), 7.46 - 7.28(m, 3H), 7.27 - 7.04(m, 2H), 6.84(s, 1H), 6.68(br d, J=6.7 Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 2.99(s, 1H). LCMS m/z = 465.9(M + H).⁺ HPLC 純度 96%、保持時間 1.04 分[方法 A]
【0171】

実施例 1 9 . メチル(4 - (2 - (2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル)アセトアミド) - 5 - メチルチアゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル)カルバメート
【化 6 3】



工程 1 . 中間体 1 (0 . 3 g , 1 m m o l) / T H F (2 m L) に、4 - ブロモ - 5 - メチルチアゾール - 2 - アミン(0 . 2 g , 1 m m o l) およびピリジン(0 . 3 m L , 3 m m o l) を加えて、反応混合物を 1 8 時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - (4 - ブロモ - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル)アセトアミド(0 . 4 6 g , 9 9 % 収率)を得た。LCMS(ESI) m/z : 444-446.8(M + H).⁺ ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.54(s, 1H), 8.47(dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.36(m, 1H), 7.45 - 7.32(m, 3H), 7.23(dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.85(s, 2H), 2.27(s, 3H).
【0172】

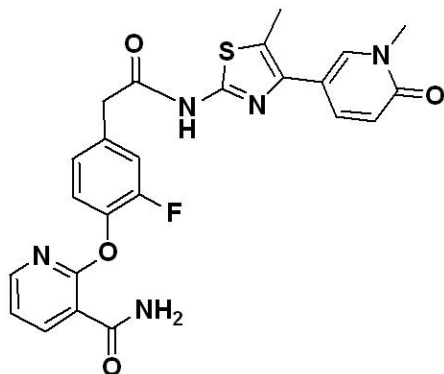
工程 2 . 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2',4',6' - トリイソプロピルピフェニル(0 . 1 3 g , 0 . 2 7 m m o l)、K O A c (4 g , 4 0 m m o l)、第二世代 x p h o s プレ触媒(0 . 1 g , 0 . 1 m m o l)、メチル(4 - クロロピリジン - 2 - イル)カルバメート(2 . 5 g , 1 3 m m o l) およびテトラヒドロキシジボラン(1 . 8 g , 2 0 m m o l) / E t O H (1 3 0 m L) の混合物を、真空 / N₂ の充填サイクルにより 3 回脱気した。反応混合物を、80 で 3 時間加熱した。溶媒を、真空除去して、固体を、メタノールおよび D C M の混合物に懸濁した。懸濁液を、濾過して、濾液を濃縮して、(2 - ((メトキシカルボニル)アミノ)ピリジン - 4 - イル)ボロン酸を黄色固体として得た。LCMS(ESI) m/z : 197.1(M + H).⁺
【0173】

工程 3 . 実施例 1 9 (1 m g , 3 % 収率)を、N - (4 - ブロモ - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル)アセトアミドおよび(2 - ((メトキシカルボニル)アミノ)ピリジン - 4 - イル)ボロン酸を用いて、実施例 4 と類似した方法において、工程 2 の生成物から製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.30(d, J=5.2 Hz, 1H), 8.21(br d, J=4.0 Hz, 2H), 8.19(s, 1H), 7.83(br s, 1H), 7.79(br s, 1H), 7.39 - 7.31(m, 3H), 7.27 - 7.23(m, 1H), 7.21(br d, J=8.2 Hz, 1H), 3.91(s, 1H), 3.77(br s, 2H), 3.70(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.65(s,

1H). LCMS $m/z = 537.1 (M + H)^+$ HPLC 純度 98%、保持時間 1.46 分[方法 A]
【0174】

実施例 20 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 64】



10

工程 1 . 5 - ブロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (0.75 g, 3.9 mmol) / ジオキサニンに、5,5,5',5' - テトラメチル - 2,2' - ビ(1,3,2 - ジオキサボリナン) (1.0 g, 4.4 mmol)、KOAc (1.2 g, 12 mmol) を加えた。反応混合物を、N₂ で脱気して、次いで PdCl₂(dppf) - DCM (0.16 g, 0.19 mmol) を加えて、反応混合物を 90 ° で 18 時間加熱した。反応混合物を、冷却して、濾過して、水 (20 mL) および EtOAc (50 mL) に分配した。水層を、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (15 mL) で洗い、乾燥させて (MgSO₄)、濾過して、減圧濃縮して、5 - (5,5 - ジメチル - 1,3,2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (0.67 g, 76% 収率) を暗色油状物として得た。LCMS $m/z = 222 (M + H)^+$

20

【0175】

工程 2 . 実施例 20 (1.8 mg, 5.0% 収率) を、5 - (5,5 - ジメチル - 1,3,2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン および N - (4 - ブロモ - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル)アセトアミドを用いて、実施例 4 について用いた方法と類似の方法にて、工程 1 の生成物から製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.21 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.18 (br d, J=2.9 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.73 (br dd, J=9.3, 2.3 Hz, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.25 (br s, 1H). LCMS $m/z = 494.2 (M + H)^+$ HPLC 純度 92%、保持時間 1.20 分[方法 A]

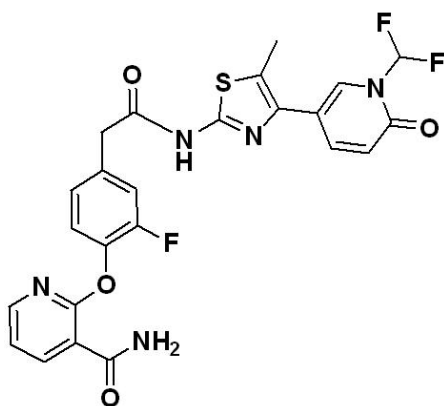
30

【0176】

実施例 21 . 2 - (4 - (2 - ((4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド

40

【化 6 5】



10

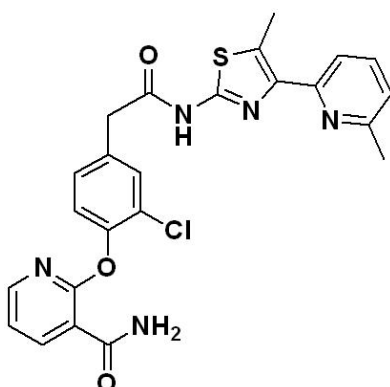
実施例 21 (11 mg, 31% 収率) を、5 - ブロモ - 1 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 2 (1 H) - オンを、5 - ブロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンに置き換えることにより実施例 20 と類似の方法にて製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 12.27 (br s, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.71 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). LCMS *m/z* = 529.9 (*M* + *H*).⁺ HPLC 純度 100%、保持時間 1.42 分 [方法 B]

20

【0177】

実施例 22 . 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 6 6】



30

工程 1 . 90 に加熱した 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オン (0.3 g, 2 mmol) および AcOH (3 mL) に、Br₂ (0.1 mL, 2 mmol) / AcOH (1 mL) を加えた。1 時間後に、溶媒を減圧除去して、残留物に、EtOH (15 mL) およびチオウレア (0.15 g, 2.0 mmol) を加えて、反応混合物を、60 で 72 時間加熱した。溶媒を、減圧除去して、残留物を、希 NH₄OH (20 mL) および EtOAc (50 mL) を用いて分配した。水層を、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (15 mL) で洗い、乾燥させて (MgSO₄)、褐色固体の 5 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - アミン (0.3 g, 70% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 4.91 (br s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (s, 3H). LCMS (ESI) *m/z* : 206.0 (*M* + *H*).⁺

40

【0178】

工程 3 . 実施例 22 (2 mg, 3% 収率) を、中間体 7 および 5 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - アミンを用いる実施例 2 の方法と類似した方法にて得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 12.39 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2

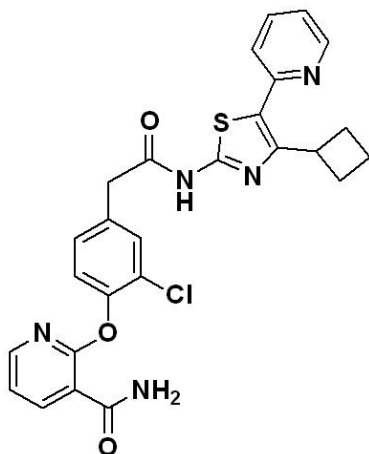
50

H), 7.19 - 7.09(m, 2H), 3.84(s, 2H), 2.75(s, 3H), 2.52(s, 3H), LCMS $m/z = 494.0$ (M + H).⁺ HPLC 純度 96%, 保持時間 1.57 分[方法 B]

【0179】

実施例 23. 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - シクロブチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 67】



10

工程 1. 1 - シクロブチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル)エタノン(2.40 g, 13.7 mmol)および NaOAc(1.24 g, 15.1 mmol)を合わせて、AcOH(75 mL)に溶解した。Br₂(0.5 mL, 9 mmol)を、反応混合物に一度に加えた。反応混合物を、室温で 20 分間攪拌して、次いで減圧濃縮した。残留物に、水を加えて、EtOAc(2 × 100 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、2 回 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗い、乾燥させて(MgSO₄)、濾過して、次いで濃縮乾固させた。残留物を、ヘキサン / EtOAc を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。2 - ブロモ - 1 - シクロブチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル)エタノン(2 g, 60% 収率)を、淡黄色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 8.52(d, J=4.88 Hz, 1 H) 7.72(td, J=7.71, 1.68 Hz, 1 H) 7.56(d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.23(dd, J=7.48, 4.73 Hz, 1 H) 5.53(s, 1 H) 3.64(quin, J=8.47 Hz, 1 H) 2.18 - 2.40(m, 2 H) 2.00 - 2.18(m, 2 H) 1.87 - 2.00(m, 1 H) 1.74 - 1.87(m, 1 H). LCMS $m/z = 254.0, 256.0$ (M + H).⁺

20

30

【0180】

工程 2. 2 - ブロモ - 1 - シクロブチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル)エタノン(2 g, 8 mmol) / EtOH(50 mL)に、K₂CO₃(1.1 g, 8.1 mmol)、次いでチオウレア(0.6 mg, 8 mmol)を加えた。反応混合物を、60 °C まで 18 時間温めて、冷却して、反応混合物を濾過した。濾液を、減圧濃縮した。残留物に、水を加えて、EtOAc(2 × 100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗い、乾燥させて(MgSO₄)、濾過して、次いで濃縮乾固させた。残留物を、DCM およびヘキサン中でトリチュレートした。固体を、濾去して、ヘキサンで洗い、4 - シクロブチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - アミン(1.3 g, 74% 収率)を褐色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.65(s, 0.5 H) 8.34 - 8.56(m, 1 H) 7.59 - 7.83(m, 1 H) 7.31 - 7.44(m, 1 H) 7.20(s, 1.5 H) 7.02 - 7.16(m, 1 H) 4.01(quin, J=8.62 Hz, 0.4 H) 3.91(quin, J=8.55 Hz, 0.6 H) 2.30 - 2.46(m, 2 H) 2.10 - 2.30(m, 2 H) 1.94(spt, J=9.41 Hz, 1 H) 1.70 - 1.87(m, 1 H). LCMS $m/z = 232.0$ (M + H).⁺

40

【0181】

工程 3. 実施例 23(5 mg, 7% 収率)を、中間体 7 および 4 - シクロブチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - アミンを用いて、実施例 2 に記述した方法と類似の方法にて製造した。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.55(br d, J=4.3 Hz, 1 H), 8.23(br d, J=7.4 Hz,

50

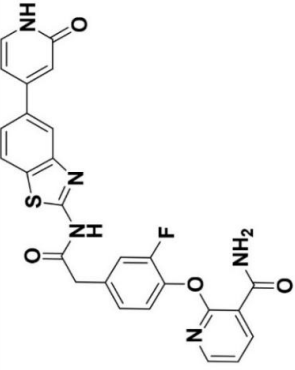
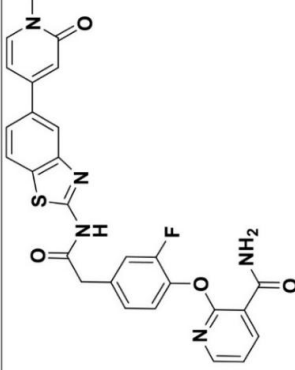
1H), 8.16(br d, J=3.4 Hz, 1H), 7.83(t, J=7.7 Hz, 1H), 7.69(br s, 1H), 7.64(br s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.50(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36(q, J=8.3 Hz, 2H), 7.25(td, J=8.0, 5.0 Hz, 2H), 4.00(quin, J=8.3 Hz, 1H), 3.85(s, 2H), 2.43 - 2.24(m, 4H), 2.00(sxt, J=9.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.81(m, 1H)

LCMS m/z = 520.2(M + H).⁺ HPLC 純度 95%、保持時間 1.91分[方法A]

【0182】

以下の実施例24～48を、実施例4に使用した一般方法に従って、記述したように製造した。

【表11】

実施例#	構造	化合物名	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保持時間 (分)
24		2-(2-フルオロロ4-(2-オキシソ-2-((5-(2-オキシソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ペンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 - 8.16 (m, 2H), 8.10 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.65 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.48 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.26 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.09 (s, 1H)	516.1	1.23 方法 A
25		2-(2-フルオロロ4-(2-(5-(1-メチル-2-オキシソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ペンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)エチル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 - 8.17 (m, 2H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.80 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.25 (br dd, J=7.1, 4.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)	530.1	1.27 方法 A

10

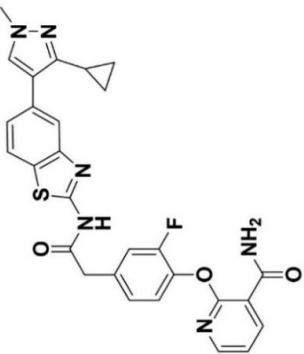
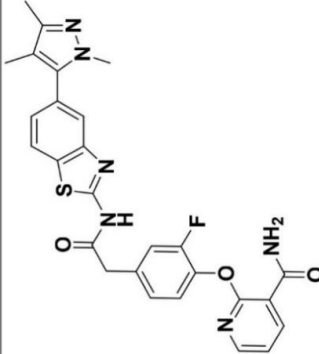
20

30

40

50

【表 1 2】

26		2-(4-(2-((5-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 - 8.14 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.50 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H)	543.1	1.64 方法 A
27		2-(2-フルオロ-4-(2-オキシ-2-((5-(1,3,4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 - 8.15 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)	531.1	1.52 方法 A

10

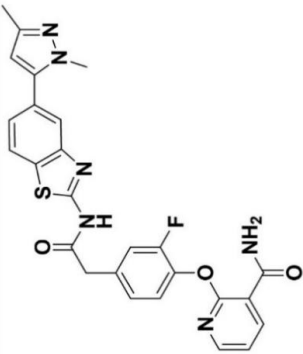
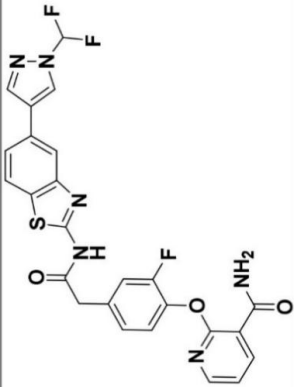
20

30

40

50

【表 1 3】

28		2-(4-(2-((5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ペンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 - 8.12 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.79 (br s, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 3H), 7.27 - 7.10 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.88 (br s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H)	517.1	1.54 方法 A
29		2-(4-(2-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ペンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 8.12 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (br d, J=9.7 Hz, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 3.93 (s, 2H)	539.0	1.73 方法 A

10

20

30

40

50

【表 1 4】

30		2-(2-(4-(2-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.19 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (br d, J=10.2 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.48 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, J=7.3, 4.6 Hz, 2H), 6.44 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)	503.0	1.53 方法 A
31		2-(4-(2-(5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 - 8.01 (m, 4H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.56 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.00 (s, 1H)	489.1	1.30 方法 A

10

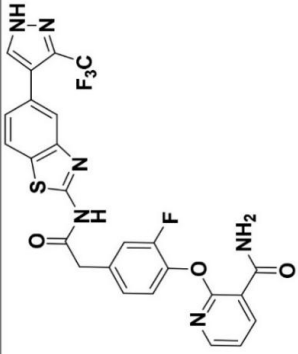
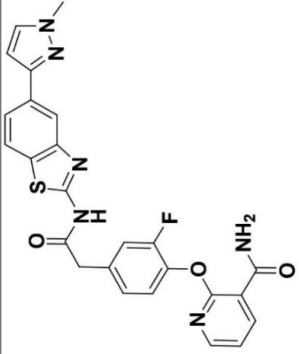
20

30

40

50

【表 15】

32		2-(2-フルオロ-4-(2-オキシ-2-((5-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 - 8.14 (m, 3H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 3.92 (s, 2H)	557.1	1.57 方法 A
33		2-(2-フルオロ-4-(2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 - 8.20 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 3H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.50 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)	502.9	1.41 方法 A

10

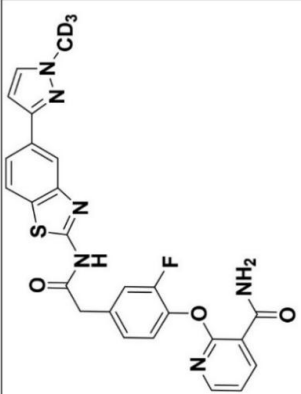
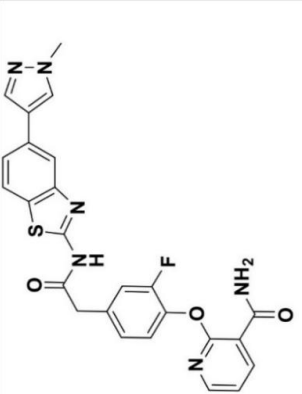
20

30

40

50

【表 1 6】

34		2-(2-フルオロ-4-(2-(5-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.51 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 3.90 (s, 2H)	506.2	1.39 方法 A
35		2-(2-フルオロ-4-(2-(5-(1-(メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 - 7.98 (m, 4H), 7.97 - 7.89 (m, 3H), 7.84 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.53 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)	503.1	1.42 方法 A

10

20

30

40

50

【表 1 7】

36		2-(2-フルオロ-4-(2-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 2H)	486.1	0.90 方法 B
37		2-(2-クロロ-4-(2-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=4.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (br s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 2H)	502.1	0.96 方法 B

10

20

30

40

50

【表 18】

38		2-(2-フルオロオロ-4-(2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.18 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.34 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 7.30 (br t, J=8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.05 (q, J=9.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 2H)	568.2	1.19 方法 A
39		2-(2-フルオロオロ-4-(2-((5-(2-メチル-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.40 (br s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.21 - 8.16 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.62 - 3.12 (m, 8H), 2.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)	562.9	1.11 方法 B

【表 1 9】

40		2-(2-フルオロ-4-(2-((4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.11 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)	494.9	1.37 方法 A
41		2-(2-フルオロ-4-(2-((5-メチル-4-(ピリミジン-5-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.38 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.22 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)	465.2	1.28 方法 A

10

20

30

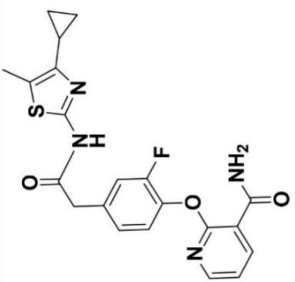
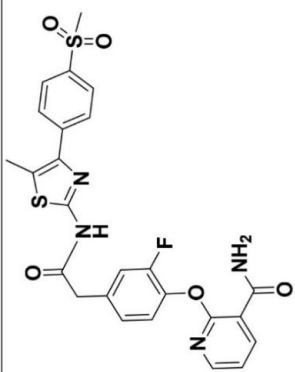
40

50

【表 20】

42		2-(2-フルオロ-4-(2-((4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル)-5-メチルフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オクチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.64 - 12.28 (m, 1H), 9.15 - 8.91 (m, 2H), 8.27 - 8.09 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.07 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.57 - 2.55 (m, 3H), 1.53 (s, 6H)	523.2	1.36 方法 A
43		2-(2-フルオロ-4-(2-((4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチルフェニル)-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オクチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.37 (br s, 1H), 8.38 - 8.02 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.77 (s, 3H)	494.0	1.86 方法 B

【表 2 2】

46		2-(4-(2-((4-(シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチン)ニコチン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (br d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 8.18 (br d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.33 (br t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.28 (br d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> =7.1, 5.1 Hz, 1H), 7.18 (br d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.25 (s, 1H), 0.89 - 0.83	427.0	1.68 方法 B
47		2-(2-フルオロオロロ-4-(2-((5-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシソエチル)フェノキシ)ニコチン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 8.18 (br d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.00 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.38 (br s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)	541.3	1.56 方法 B

10

20

30

40

50

【表 2 3】

48	<chem>Cc1sc(NC(=O)Cc2ccc(Oc3ccncc3C(=O)N)c(F)c2)c(C1=CC=C(S(=O)(=O)C)C1)n1</chem>	2-(2-フルオロ-4-(2-((4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 4H), 7.82 - 7.68 (m, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.40 (dt, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)	568.9	1.60 方法 A
----	---	---	--	-------	--------------

10

20

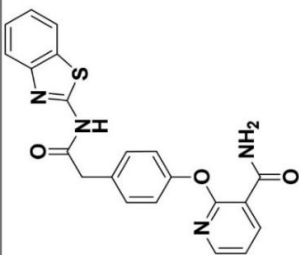
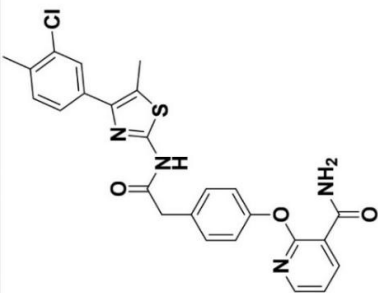
30

40

【 0 1 8 3 】

実施例 49 ~ 105 を、実施例 2 について使用した一般方法に従って製造した。

【表 2 4】

実施例#	構造	化合物名	¹ H NMR	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保持時間 (分)
49		2-(4-(2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)エチル)フェニル)ピリジン-3-イルアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 - 8.13 (m, 2H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.70 (m, 3H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 3.86 (s, 2H)	404.9	1.51 方法 A
50		2-(4-(2-((4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェニル)ピリジン-3-イルアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.86 (br. s., 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.16 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 3H)	493.0	2.04 方法 A

10

20

30

40

50

【表 2 5】

51		2-((4-(2-((4-(3,4-ジメトキシフェニル)チアゾール-2-イル)アミノ)アセチル)フェノキシ)ピリジン-5-カルボニル)ピリジン-2-カルボキシアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.80 (br. s., 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.21 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.69 (m, 7H), 3.38 (s, 1H), 2.55 (s, 1H)	491.0	1.55 方法 A
52		2-((4-(2-オキソ-2-((4-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ)アセチル)フェノキシ)ピリジン-5-カルボニル)ピリジン-2-カルボキシアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.09 (m, 2H), 7.90 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.82 (br. s., 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.40 (br. s., 1H)	430.9	1.67 方法 A

10

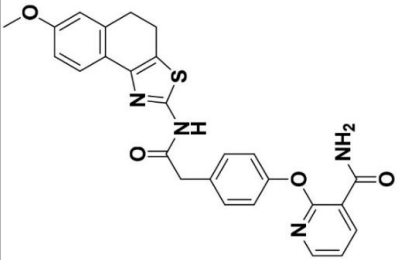
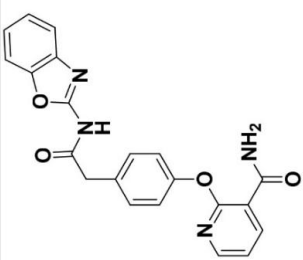
20

30

40

50

【表 2 6】

53		2-(4-(2-((7-メトキシ-4,5-ジヒドロナフト[1,2-d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.08 (m, 2H), 7.79 (d, J=15.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.27 - 7.10 (m, 3H), 6.93 - 6.78 (m, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 5H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.55 (s, 1H)	487.0	1.72 方法 A
54		2-(4-(2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 - 8.08 (m, 2H), 7.84 (br. s., 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.56 (t, J=8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 7.14 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.54 (br. s., 1H)	388.9	1.26 方法 A

10

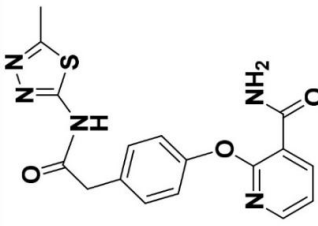
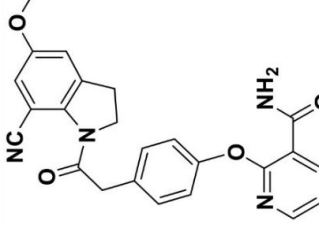
20

30

40

50

【表 2 7】

55		2-(4-(2-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.84 (br. s., 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.25 - 7.07 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)	370.3	1.07 方法 A
56		2-(4-(2-(7-シアノ-5-メトキシインドリン-1-イル)-2-オキソエチル)フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.34 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.20 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.11 (t, J=7.8 Hz, 2H)	429.3	1.39 方法 A

10

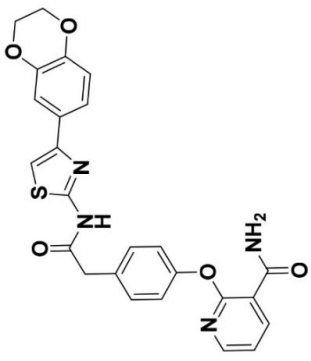
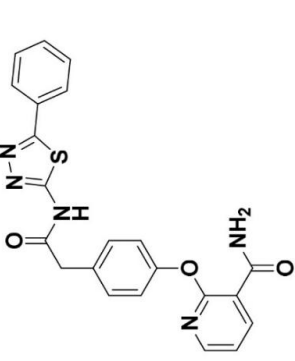
20

30

40

50

【 表 2 8 】

57		2-(4-(2-((4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.81 (br. s., 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.80 (s, 2H).	489.1	1.72 方法 A
58		2-(4-(2-オキソ-2-((5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 - 8.11 (m, 2H), 7.93 (d, J=4.6 Hz, 2H), 7.81 (br. s., 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 3H), 7.40 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.21 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H).	432.1	1.59 方法 A

10

20

30

40

50

【表 2 9】

59		2-(4-(2-(5-(ベンジルオキシ)インドリン-1-イル)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.11 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=19.2 Hz, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 7.32 (br. s., 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.93 (br. s., 1H), 6.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.18 (t, J=8.3 Hz, 2H), 3.41 (br. s., 1H), 3.14 (t, J=8.4 Hz, 2H)	480.1	1.59 方法 A
60		2-(4-(2-(5-(メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.79 (br. s., 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.21 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)	445.2	1.76 方法 A

10

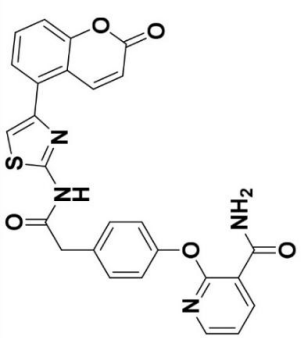
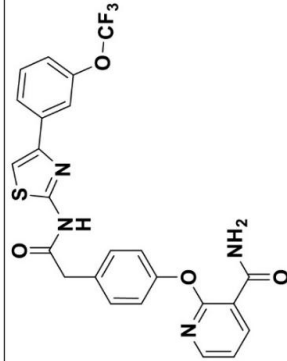
20

30

40

50

【表 3 0】

61		2-(4-(2-オキソ-2H-クロメン-5-イル)チアゾール)-2-(4-(2-オキソ-2H-クロメン-5-イル)チアゾール)-2-(4-(2-オキソ-2H-クロメン-5-イル)チアゾール)エチルニニコチン酸ミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (d, J=10.1 Hz, 1H), 8.29 - 8.12 (m, 2H), 7.78 (d, J=17.1 Hz, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.52 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)	498.9	1.56 方法 A
62		2-(4-(2-オキソ-2H-クロメン-5-イル)チアゾール)-2-(4-(2-オキソ-2H-クロメン-5-イル)チアゾール)-2-(4-(2-オキソ-2H-クロメン-5-イル)チアゾール)エチルニニコチン酸ミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.94 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.80 (s, 2H), 7.74 (br. s., 1H), 7.57 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40 (br. s., 1H)	514.9	1.96 方法 A

10

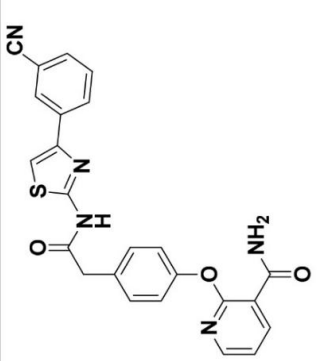
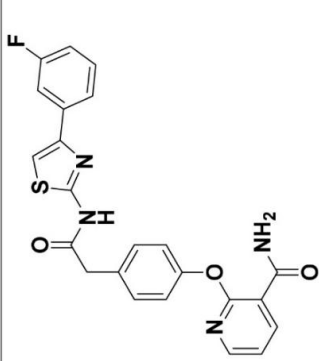
20

30

40

50

【表 3 1】

63		2-(4-(2-((4-(3-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシソエチル)フェニル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.74 (br. s., 1H), 7.66 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.21 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.45 (br. s., 1H)	456.1	1.63 方法 A
64		2-(4-(2-((4-(3-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシソエチル)フェニル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.86 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.76 (br. s., 2H), 3.16 (br. s., 1H)	449.1	1.70 方法 A

10

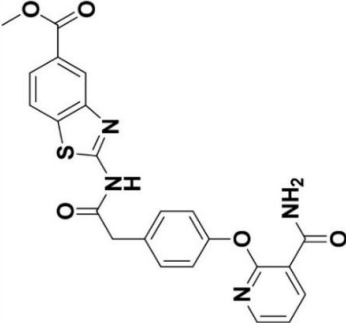
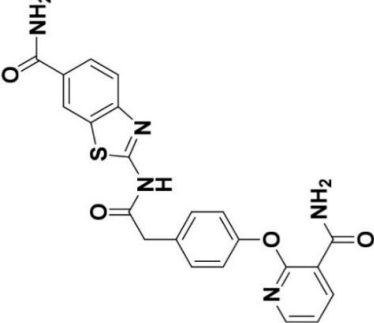
20

30

40

50

【表 3 2】

65		メチル 2-(2-(4-((3-カルバモ イルピリジン-2-イル)オキ シ)フェニル)アセトアミド) ベンゾ[d]チアゾール-5-カル ボキシレート	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 2H)	463.0	1.52 方法 A
66		2-(2-(4-((3-カルバモイルピ リジン-2-イル)オキシ)フェ ニル)アセトアミド)ベンゾ [d]チアゾール-6-カルボキサ ミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.98 (br. s., 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.33 (br. s., 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H)	448.1	1.14 方法 A

10

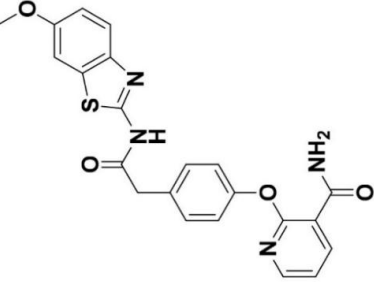
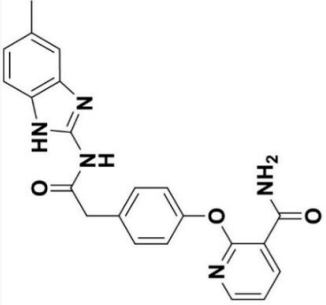
20

30

40

50

【表 3 3】

67		2-(4-(2-((6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェニル)ピリジン-3-カルボキシアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 - 8.08 (m, 2H), 7.79 (br. s., 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 5H)	435.1	1.50 方法 A
68		2-(4-(2-((5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェニル)ピリジン-3-カルボキシアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 - 8.09 (m, 2H), 7.83 (br. s., 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.07 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 3H), 1.23 (s, 2H)	402.3	1.28 方法 B

10

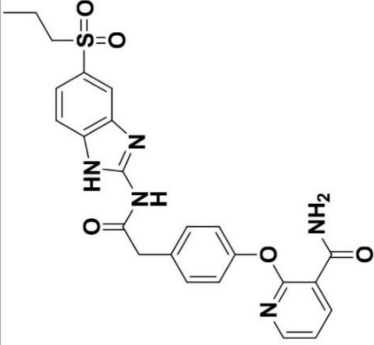
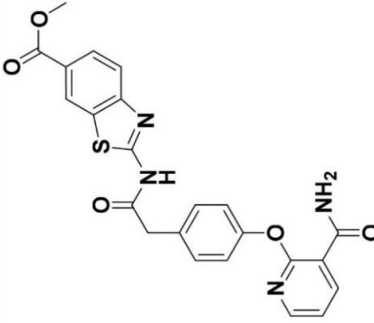
20

30

40

50

【表 3 4】

69		2-(4-(2-オキシソ-2-((5-(プロピルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.94 (br. s., 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 0.96 - 0.80 (m, 3H)	493.9	1.32 方法 B
70		メチル 2-(2-(4-((3-カルバマモイルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキシレート	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 3H), 7.39 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 3.87 (d, J=6.4 Hz, 5H)	462.9	1.44 方法 A

10

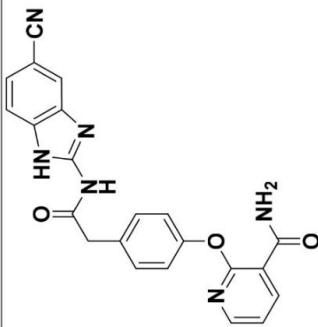
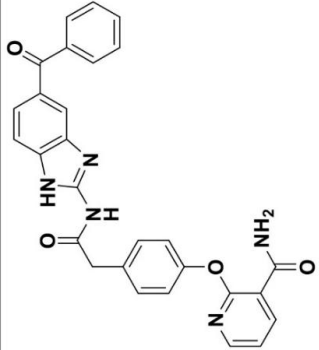
20

30

40

50

【表 3 5】

71		2-(4-(2-((5-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 - 8.08 (m, 2H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.09 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 2H)	413.0	1.30 方法 B
72		2-(4-(2-((5-ベンゾイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.09 (m, 2H), 7.98 - 7.78 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=6.9, 5.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H)	492.05	1.40 方法 B

10

20

30

40

50

【表 3 6】

73		2-(4-(2-((7-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 3H), 7.27 - 7.13 (m, 4H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.23 (s, 2H)	422.28	1.38 方法 A
74		メチル 2-(2-(4-((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)アセトアミド)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.17 (m, 1H), 8.15 (br s, 2H), 7.87 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.57 - 3.29 (m, 2H), 3.17 (br d, J=4.9 Hz, 1H)	459.98	0.99 方法 B

10

20

30

40

50

【表 3 7】

75		2-(4-(2-((1-メチル-1H-イン ダゾール-3-イル)オミノ)-2- オキソエチル)フェノキシ) ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (br. s., 1H), 8.28 - 8.10 (m, 2H), 7.82 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.21 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.06 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 2H)	402.2	1.20 方法 A
76		2-(4-(2-((6-(メチルスルホニ ル)ベンゾ[d]チアゾール-2- イル)オミノ)-2-オキソエチ ル)フェノキシ)ニコチンア ミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.81 (br. s., 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.25 (s, 3H)	483.1	1.20 方法 B

10

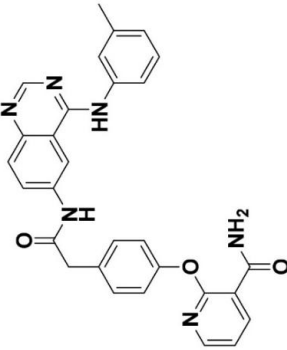
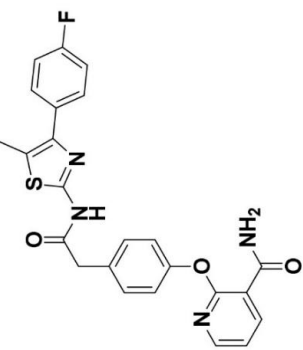
20

30

40

50

【表 38】

77		2-(4-(2-オキソ-2-((4-(m-トリル)フェニル)エチル)ピリジン-6-イル)ピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.61 (br. s., 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=4.9 Hz, 2H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (br. s., 2H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J=6.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)	505.3	1.21 方法 A
78		2-(4-(2-((4-(4-フルオロフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-3-イル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.09 (m, 2H), 7.80 (br. s., 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)	463.2	1.74 方法 A

10

20

30

40

50

【表 3 9】

79		2-(4-(2-((1-ベンジル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-クロロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H)	511.9	1.83 方法 A
80		2-(2-クロロ-4-(2-((4-(2-フルオロフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 - 8.20 (m, 1H), 8.18 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)	497.1	1.83 方法 A

10

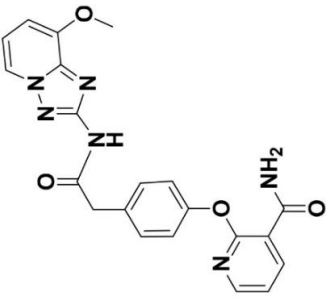
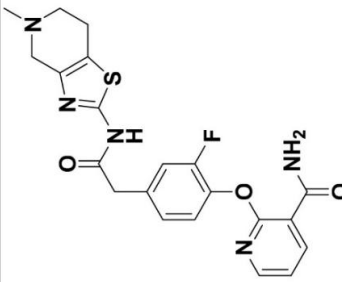
20

30

40

50

【表 4 1】

83		2-(4-(2-((8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (br s, 1H), 8.43 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.40 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.22 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H)	418.9	0.88 方法 A
84		2-(2-フルオロ-4-(2-((5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 - 8.12 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.08 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.70 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.66 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)	442.1	1.04 方法 A

10

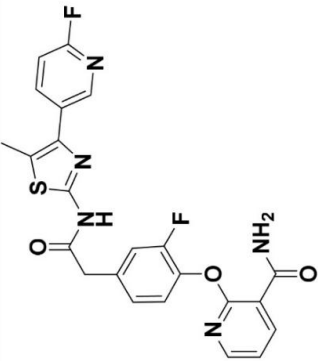
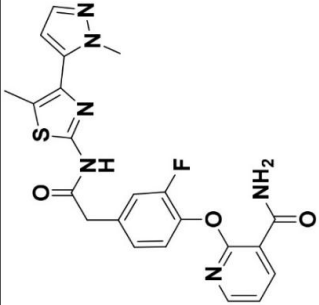
20

30

40

50

【表 4 2】

85		2-(2-フルオロ-4-(2-(4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)-2-オキソエチル)ピリジン-2-イル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 3H), 7.72 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)	482.1	1.49 方法 A
86		2-(2-フルオロ-4-(2-(5-(1-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェニル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 - 8.03 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 6.43 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)	466.9	1.38 方法 A

10

20

30

40

50

【表 4 3】

87		2-(2-フルオロロロ4-(2-((5-メチル4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (br d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.73 (s, 3H)	463.9	1.0 方法 B
88		2-(2-フルオロロロ4-(2-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 - 8.12 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (br d, <i>J</i> =11.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.20 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 2.33 (s, 3H)	387.0	1.14 方法 B

10

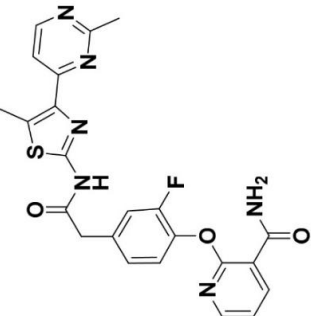
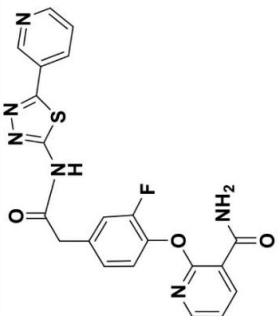
20

30

40

50

【表 4 4】

89		2-(2-フルオロ-4-(2-((5-メチル-2-ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.30 - 8.10 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.73 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)	478.9	1.20 方法 B
90		2-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-2-((5-(ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 - 9.03 (m, 1H), 8.98 - 8.57 (m, 1H), 8.31 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.25 (s, 1H)	451.1	1.14 方法 A

10

20

30

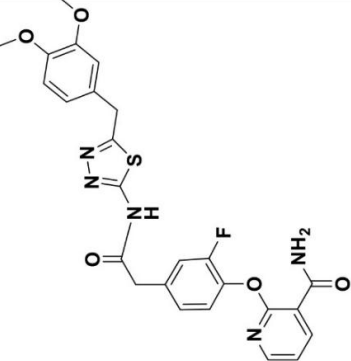
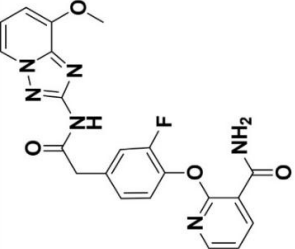
40

50

【表 4 5】

91		2-(2-フルオロ-4-(2-オキシゾール)-((5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 - 8.14 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 3.97 (br s, 2H), 3.18 (br s, 1H)	442.0	1.50 方法 A
92		2-(4-(2-((5-(シクロプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.68 (br s, 1H), 8.32 - 8.11 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (br dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.39 (tt, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 1.03 - 0.91 (m, 2H)	413.8	1.18 方法 B

【表 4 6】

93		2-(4-(2-((5-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,3,4-チアゾリアミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (dd, <i>J</i> =7.4, 1.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> =7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.89 (m, 2H), 6.87 - 6.71 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.74 (s, 6 H), 1.25 (s, 1H)	524.1	1.32 方法 A
94		2-(2-フルオロフェノール)-4-(2-((8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.91 (br s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> =7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> =4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 2H)	437.1	0.94 方法 A

10

20

30

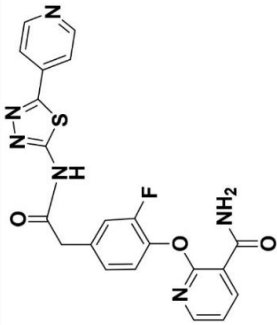
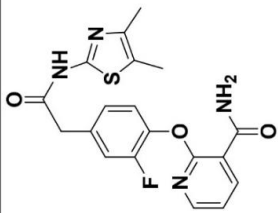
40

50

【表 4 7】

95		2-(2-クロロ-4-(2-((4-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)エチル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (s, 5H), 1.62 (br d, J=8.5 Hz, 1H)	495.3	0.95 方法 A
96		2-(2-フルオロ-4-(2-((5-メチル-1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェニル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.11 (br s, 1H), 8.26 - 8.09 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.03 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.67 (s, 3H)	421.3	1.0 方法 A

【表 4 8】

97		2-(2-フルオロ-4-(2-オキシゾ-2-((5-(ピリジン-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニロチンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.86 - 8.71 (m, 2H), 8.30 - 8.15 (m, 2H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 3.97 (s, 2H)	451.0	5.69 方法 C
98		2-(4-(2-((4,5-ジメチルチアルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニロチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.24 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)	401.1	1.33 方法 A

10

20

30

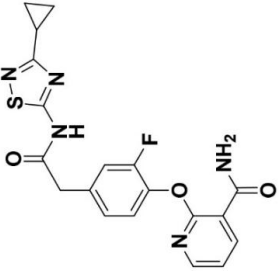
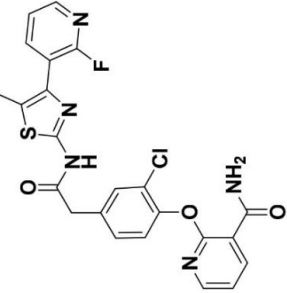
40

50

【表 4 9】

99		2-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アミノ)エチル)フェニルニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (br s, 1H), 8.21 (br d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 8.17 (br d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 7.71 (br d, <i>J</i> =1.6 Hz, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> =7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (br d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 4.96 (q, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H)	438.0	1.21 方法A
100		2-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-2-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アミノ)エチル)フェニルニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)	501.2	1.76 方法A

【表 5 0】

101		2-(4-(2-(3-シクロプロピル-1,2,4-チアゾール-5-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 - 8.13 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.44 (br s, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 2H), 1.02 - 0.84 (m, 2H)	413.9	1.18 方法 B
102		2-(2-クロロ-4-(2-(4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.47 (s, 1H), 8.30 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 8.23 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.19 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 8.08 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.25 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)	497.9	1.52 方法 A

10

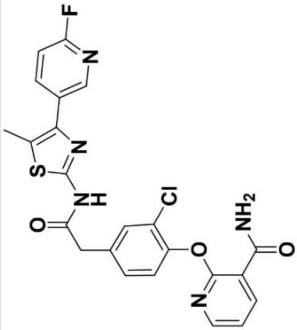
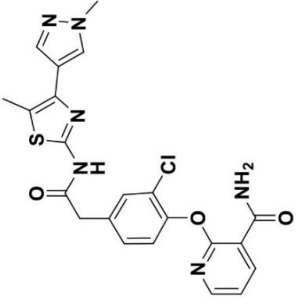
20

30

40

50

【表 5 1】

103		2-(2-クロロ-4-(2-((4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 - 8.15 (m, 3H), 7.82 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)	498.1	1.55 方法 B
104		2-(2-クロロ-4-(2-((5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.25 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)	482.9	1.36 方法 B

10

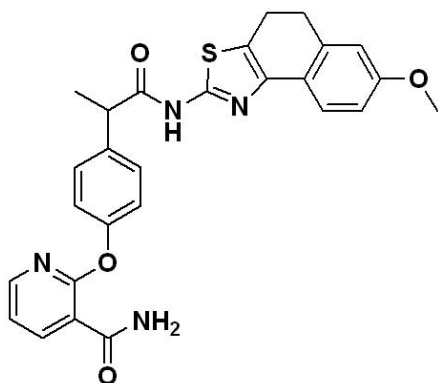
20

30

40

50

【化 6 8】



10

工程 1 . メチル 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)アセテート(2.23 g , 13.4 mmol) / DMSO(10 mL)に、メチル 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)アセテート(2.23 g , 13.4 mmol)および K_2CO_3 (4.08 g , 29.5 mmol)を加えて、反応混合物を 60 で 24 時間加熱した。水(25 mL)を加えて、反応混合物を、酢酸エチル(3 x 30 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(25 mL)、次いでブライン(25 mL)で洗い、乾燥させて(MgSO₄)、濾過して、減圧濃縮して、メチル 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)アセテート(2.9 g , 81 % 収率)を褐色固体として得た ; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.34(dd, J=5.1, 2.0 Hz, 1H), 8.04(dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.37(m, 2H), 7.23 - 7.15(m, 2H), 7.12(dd, J=7.5, 5.1 Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.69(s, 2H). LCMS(ESI) m/z : 268.9(M + H).⁺

20

【 0 1 8 5】

工程 2 . 0 に冷却した DMF(3 mL)中のメチル 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)アセテート(0.20 g , 0.74 mmol)およびヨードメタン(0.046 mL , 0.74 mmol)に、NaH(0.066 g , 1.6 mmol)(油中で 60 % 懸濁液)を加えた。24 時間後、反応混合物を、水(10 mL)の添加によりクエンチして、酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブライン(15 mL)で洗い、乾燥させた(MgSO₄)。メチル 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)プロパノエート(0.149 g)を、黄色油状物として得て、次工程において更なる精製をせずに用いた。LCMS(ESI) m/z : 282.9(M + H).⁺

30

【 0 1 8 6】

工程 3 . 2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)プロパン酸(0.2 g)を、中間体 5 について記述した通りに、メチル 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)プロパノエートの H₂O₂ 酸化、次いで LiOH(0.2 g)を添加して得た。24 時間後、反応混合物を、1 N HCl の添加により pH = 5 まで酸性化して、酢酸エチル(3 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブライン(15 mL)で洗い、乾燥させて(MgSO₄)、濾過して、減圧濃縮して、白色固体を得た。LCMS(ESI) m/z : 286.9(M + H).⁺

【 0 1 8 7】

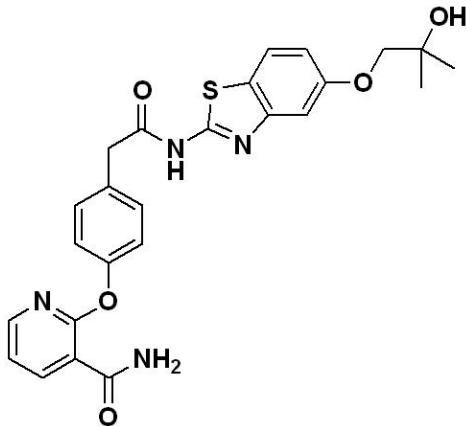
40

実施例 106(1.4 mg , 4.5 %)を、実施例 1 について記述した方法と類似の方法にて、2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)プロパン酸および 7 - メトキシ - 4,5 - ジヒドロナフト[1,2 - d]チアゾール - 2 - アミンのカップリングにより製造した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.15(br. s., 2H), 7.94 - 7.81(m, 1H), 7.80 - 7.70(m, 1H), 7.67 - 7.51(m, 1H), 7.42(d, J=7.7 Hz, 2H), 7.24 - 7.15(m, 1H), 7.14(d, J=7.7 Hz, 2H), 6.85(br. s., 2H), 4.41 - 4.30(m, 1H), 4.08 - 3.95(m, 1H), 2.92(d, J=7.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.80(m, 2H), 1.45(d, J=6.6 Hz, 3H) one Me under 溶媒. LCMS m/z = 500.9(M + H).⁺ HPLC 純度 95.9 %、保持時間 1.91 分 . [方法 A]

【 0 1 8 8】

50

実施例 107 . 2 - (4 - (2 - ((5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ)ベンゾ[d]
チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド
【化 69】



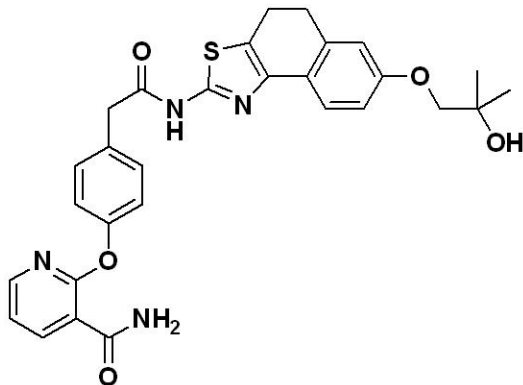
10

実施例 107 (3.3 mg, 6.8% 収率)を、中間体 6 を中間体 5 に置き変えて実施例 3 と
類似の方法にて製造した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.23 - 8.11(m, 2H), 7.8
2(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.78(br. s., 1H), 7.40(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.27(s, 1H), 7.25 -
7.19(m, 1H), 7.16(d, J=8.2 Hz, 2H), 6.96(d, J=8.6 Hz, 1H), 4.69(br. s., 1H), 3.
85(s, 2H), 3.78(s, 2H), 1.23(s, 6H). LCMS m/z = 493.0 (M + H).⁺ HPLC
純度 100%、保持時間 1.39 分[方法 B]

20

【0189】

実施例 108 . 2 - (4 - (2 - ((7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4,5 -
ジヒドロナフト[1,2 - d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキシエチル)フェノキシ
)ニコチンアミド
【化 70】



30

工程 1 . DCM(5 ml)中で攪拌した 7 - メトキシ - 4,5 - ジヒドロナフト[1,2 - d]チ
アゾール - 2 - アミン,塩酸塩(0.22 g, 0.70 mmol)に、BBr₃(0.702 mL,
0.702 mmol)を加えた。72 時間後に、反応混合物を 0 に冷却して、K₂CO₃水
溶液および MeOH を添加することによりクエンチして、濾過して、減圧濃縮して、DC
M/0 ~ 10% MeOH を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製
して、2 - アミノ - 4,5 - ジヒドロナフト[1,2 - d]チアゾール - 7 - オール(0.22 g
)を、明褐色固体として得た。LCMS(ESI) m/z : 218.8 (M + H).⁺

40

【0190】

工程 2 . 1 - ((2 - アミノ - 4,5 - ジヒドロナフト[1,2 - d]チアゾール - 7 - イル)オ
キシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール(0.12 g, 61%)を、実施例 3 に記述した方法
と類似した方法で 2 - アミノ - 4,5 - ジヒドロナフト[1,2 - d]チアゾール - 7 - オール
から製造した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.66 - 7.62(m, 1H), 6.87 - 6.79(m,
2H), 4.91(br. s., 2H), 3.84(s, 2H), 3.07 - 2.97(m, 2H), 2.90 - 2.82(m, 2H), 2.4

50

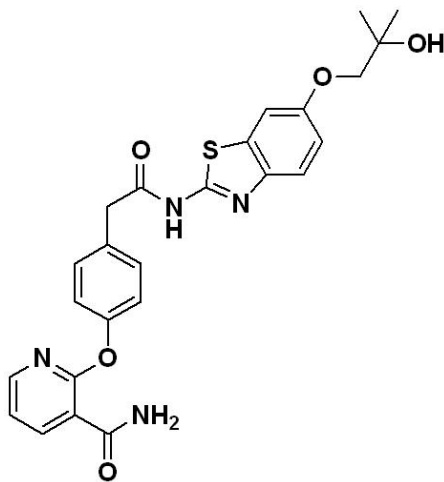
4 - 2.24(m, 1H), 1.38(s, 6H), LCMS(ESI) m/z : 290.9 (M + H).⁺
【0191】

実施例108(4.3mg, 8.4%)を、実施例2に記述したように1-(2-アミノ-4,5-ジヒドロナフト[1,2-d]チアゾール-7-イル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オールおよび2-(4-(3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)酢酸のカップリングにより得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.20-8.10(m, 2H), 7.84(br. s., 1H), 7.76(br. s., 1H), 7.56(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.38(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.25-7.18(m, 1H), 7.14(d, J=8.2 Hz, 2H), 6.90-6.83(m, 1H), 6.86-6.78(m, 1H), 4.78(br. s., 1H), 3.00-2.91(m, 2H), 2.90-2.81(m, 2H), 1.27-1.16(m, 7H), 水のピークで隠れたピーク. LCMS m/z = 545.1 (M + H).⁺ HPLC 純度 99%, 保持時間 1.59分[方法B]

10

【0192】

実施例109. 2-(4-(2-((6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド
【化71】



20

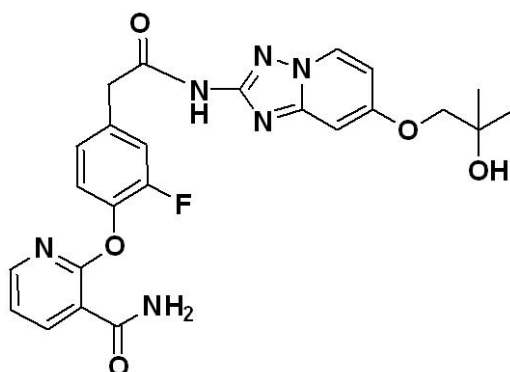
実施例109(5.2mg, 11%)を、中間体6を中間体5に置き換えて、実施例3について先に記述した通りに製造した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.23-8.12(m, 2H), 7.79(br. s., 1H), 7.75(br. s., 1H), 7.63(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.39(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.21(br. s., 1H), 7.20-7.11(m, 2H), 7.04(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 3.75(s, 2H), 1.27-1.15(m, 8H); LCMS m/z = 493.0 (M + H).⁺ HPLC 純度 97%, 保持時間 1.32分[方法B]

30

【0193】

実施例110. 2-(2-フルオロ-4-(2-((7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド
【化72】

40



50

工程 1 . 7 - メトキシ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - アミン(0.23 g , 1.4 mmol) / AcOH(3 mL)に、48% HBr(1.5 mL)を加えて、反応混合物を、100 で48時間加熱した。溶媒を、減圧除去して、残留物を、トルエン(2 x 10 mL)と共に共沸して、アミノ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリジン - 7 - オール, 臭化水素酸塩(0.30 g , 36%収率)を褐色固体として得た。LCMS m/z = 151.1 (M + H).⁺

【0194】

工程 2 . 1 - ((2 - アミノ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリジン - 7 - イル)オキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール(23 mg , 23%収率)を、実施例 3 について記述した方法と類似の方法にて、アミノ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリジン - 7 - オール臭化水素酸塩から製造した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.55(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.19(d, J=2.6 Hz, 1H), 7.12(dd, J=7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.04(s, 2H), 3.34(dt, J=3.3, 1.7 Hz, 1H), 1.37(s, 6H). LCMS m/z = 223.1 (M + H).⁺

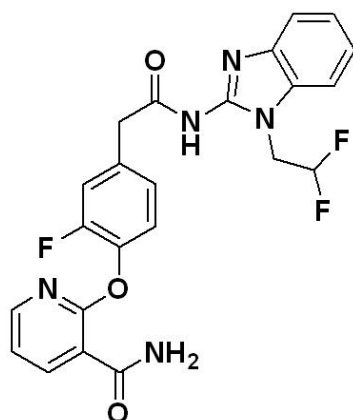
【0195】

工程 3 . 実施例 110(7.0 mg , 12%収率)を、中間体 2 および 1 - ((2 - アミノ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリジン - 7 - イル)オキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを用いて実施例 8 について記述した方法と類似の方法にて得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 10.95(br s, 1H), 8.65(br s, 1H), 8.27 - 8.14(m, 2H), 7.82(br s, 1H), 7.78(br s, 1H), 7.44 - 7.29(m, 2H), 7.28 - 7.17(m, 2H), 7.06(br s, 1H), 6.78(br d, J=7.3 Hz, 1H), 4.75(s, 1H), 3.86(s, 2H), 3.39(s, 2H), 1.23(s, 6H). LCMS m/z = 495.3 (M + H).⁺ HPLC 純度 99%、保持時間 1.05 分[方法 A]

【0196】

実施例 111 . 2 - (4 - ((1 - (2,2 - ジフルオロエチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド

【化 73】



【0197】

工程 1 . 中間体 5(0.8 g , 3 mmol) / MeOH(25 mL)に、過剰量の塩化チオニル(1.5 mL , 21 mmol)を加えた。24時間後、反応混合物を、減圧濃縮して、ヘキサン/EtOAcを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル)アセテート(0.30 g , 35%)を得た。LCMS(ESI) m/z : 304.8 (M + H).⁺

【0198】

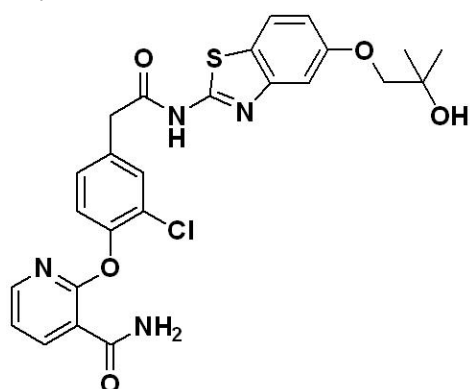
工程 2 . トルエン(2 mL)中の 1 - (2,2 - ジフルオロエチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミン(15 mg , 0.076 mmol)およびメチル 2 - (4 - ((3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル)アセテート(28 mg , 0.091 mmol)に、トリメチルアルミニウム(0.11 mL , 0.23 mmol)を加えた。5分後に、反応混合物を、120 で30分間マイクロウェーブ照射の下で加熱した。反応混合

物を濃縮して、TFAの添加によりクエンチして、逆相HPLCにより精製して、実施例111(1.9mg, 4.1%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.18(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.83(d, J=11.2 Hz, 2H), 7.66 - 7.44(m, 2H), 7.44 - 7.12(m, 6H), 4.69 - 4.55(m, 2H), 3.71(br. s., 2H). LCMS m/z = 470.1 (M + H).⁺ HPLC純度100%、保持時間1.19分[方法B]

【0199】

実施例112. 2-(2-クロロ-4-(2-((5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化74】



10

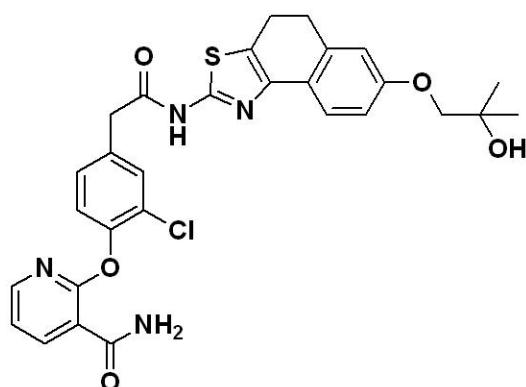
20

実施例112(4mg, 7%収率)を、中間体4を中間体5に置き換えることにより実施例108と同様の方法にて製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.39 - 8.07(m, 2H), 7.79(br d, J=12.8 Hz, 2H), 7.64(br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.56(br d, J=13.1 Hz, 1H), 7.38(s, 2H), 7.24(br dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.05(br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.84(m, 2H), 3.76(s, 2H), 1.21(s, 6H), LCMS m/z = 526.9 (M + H).⁺ HPLC純度100%、保持時間1.45分[方法A]

【0200】

実施例113. 2-(2-クロロ-4-(2-((7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4,5-ジヒドロナフト[1,2-d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化75】



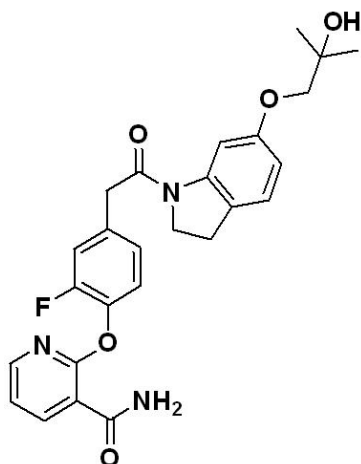
30

40

実施例113(2mg, 3%収率)を、1-((2-アミノ-4,5-ジヒドロナフト[1,2-d]チアゾール-7-イル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オールを、1-((2-アミノベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オールに置き換えることにより、実施例108の方法と類似の方法にて製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.39 - 8.07(m, 2H), 7.79(br d, J=12.8 Hz, 2H), 7.64(br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.56(br d, J=13.1 Hz, 1H), 7.38(s, 2H), 7.24(br dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.05(br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.84(m, 2H), 3.76(s, 2H), 1.21(s, 6H), LC

50

実施例 114 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ)インドリン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド
【化 76】



10

20

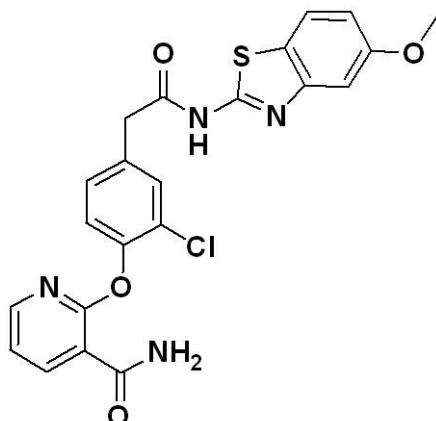
30

40

40

実施例 115 . 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 7 7】



10

中間体 4 (28 mg, 0.090 mmol) および 5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - アミン (17 mg, 0.090 mmol) に、DCM (1 mL)、次いでピリジン (7.8 μ l, 0.090 mmol) および POCl_3 (9 μ l, 0.09 mmol) を加えた。24 時間後に、溶媒を、減圧下において除去して、残留物を、飽和 NaHCO_3 (2 mL) および EtOAc (3 mL) に分配した。水層を、EtOAc (2 mL) で抽出した。有機層を合わせて、減圧下で濃縮して、残留物に、過剰量の K_2CO_3 (54 mg, 0.38 mmol)、MgO の幾つかの薄片および DMSO (0.3 mL) を加えた。反応混合物に、 H_2O_2 (0.040 mL, 0.38 mmol) を加えた。24 時間攪拌した後に、反応混合物を、亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) の添加によりクエンチして、EtOAc (3 \times 2 mL) で抽出した。溶媒を、減圧下において除去して、残留物を、逆相 HPLC により精製して、実施例 115 (3.1 mg, 5.0 % 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.22(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16(d, J=5.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.73(m, 3H), 7.57(s, 1H), 7.38(s, 2H), 7.33 - 7.20(m, 2H), 6.94(dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.89(d, J=3.1 Hz, 3H), 3.82(s, 2H). LCMS m/z = 496.1 (M + H). $^+$ HPLC 純度 100 %、保持時間 1.55 分 [方法 B]

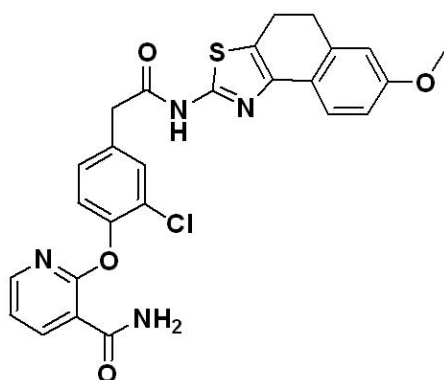
20

【0205】

実施例 116 . 2 - ((2 - クロロ - 4 - ((7 - メトキシ - 4,5 - ジヒドロナフト[1, 2 - d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

30

【化 7 8】



40

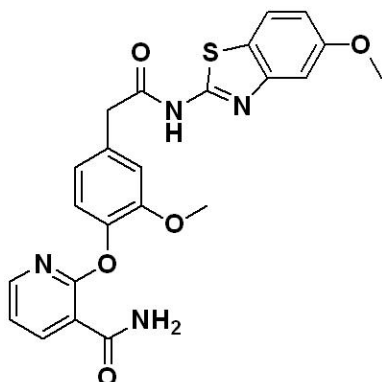
実施例 116 (4.3 mg, 7.2 % 収率) を、7 - メトキシ - 4,5 - ジヒドロナフト[1, 2 - d]チアゾール - 2 - アミン、HBr を、5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - アミンに置き換えることにより、実施例 115 について記述したものと類似の方法にて製造した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.28 - 8.12(m, 2H), 7.87 - 7.73(m, 2H), 7.60 - 7.50(m, 2H), 7.41 - 7.28(m, 2H), 7.28 - 7.15(m, 1H), 6.96 - 6.60(m, 2H), 3.84(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.06 - 2.93(m, 2H), 2.93 - 2.82(m, 2H). LCMS m/z = 521.1 (M + H). $^+$ HPLC 純度 100 %、保持時間 1.87 分 [方法 B]

50

【 0 2 0 6 】

実施例 1 1 7 . 2 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - ((5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【 化 7 9 】



10

工程 1 . 2 - クロロニコチノニトリル(0.31 g , 2.2 mmol) / DMSO(2 ml)に、エチル 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)アセテート(0.50 g , 2.2 mmol)および K_2CO_3 (0.70 g , 4.9 mmol)を加えて、反応混合物を 60 で 24 時間加熱した。冷却した反応混合物を、水で希釈して、得られた固体を、回収して、真空下において乾燥させて、エチル 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - メトキシフェニル)アセテート(55 mg , 79 % 収率)を褐色固体として得た。LCMS(ESI) m/z : 313.1 (M + H). 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 8.30(dd, $J=5.1$, 2.0 Hz, 1H), 8.01(dd, $J=7.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.16(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.08(dd, $J=7.6$, 5.0 Hz, 1H), 7.01(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.96(dd, $J=7.9$, 2.0 Hz, 1H), 4.21(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.65(s, 2H), 1.38 - 1.27(m, 3H).

20

【 0 2 0 7 】

工程 2 . トルエン(2 ml)中でエチル 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - メトキシフェニル)アセテート(50 mg , 0.16 mmol)および 5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - アミン(0.032 g , 0.18 mmol)に、 Me_3Al (0.24 mL , 0.48 mmol)を加えた。5 分後に、反応混合物を、マイクロ照射の下で、120 で 30 分間加熱した。反応混合物を、1 N HCl(2 mL)の添加によりクエンチして、EtOAc(3 x 2 mL)で抽出して、有機層を飽和 $NaHCO_3$ で洗い、減圧濃縮して、2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - メトキシフェニル) - N - (5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アセトアミドを得た。LCMS(ESI) m/z : 447.1 (M + H). $^+$

30

【 0 2 0 8 】

工程 3 . 2 - (4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ) - 3 - メトキシフェニル) - N - (5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アセトアミドを、実施例 1 1 5 に記述したようにカルボキサミド 1 1 7 に変換して、逆相 HPLC により精製して、実施例 1 1 7 (2.3 mg , 2.3 % 収率)を得た。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 8.20(dd, $J=7.6$, 1.8 Hz, 1H), 8.14(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.82(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.80 - 7.77(m, 1H), 7.70(br s, 1H), 7.28(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.22 - 7.13(m, 3H), 7.04 - 6.88(m, 2H), 3.88 - 3.78(m, 5H), 3.68(s, 3H) LCMS m/z = 465.1 (M + H). $^+$ HPLC 純度 95 %、保持時間 1.49 分。[方法 A]

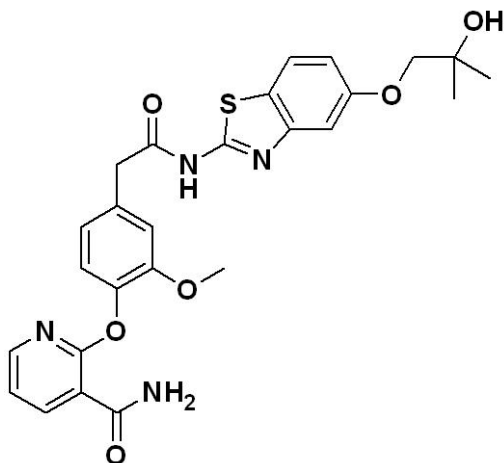
40

【 0 2 0 9 】

実施例 1 1 8 . 2 - (4 - (2 - ((5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - メトキシフェノキシ)ニコチンアミド

50

【化 8 0】



10

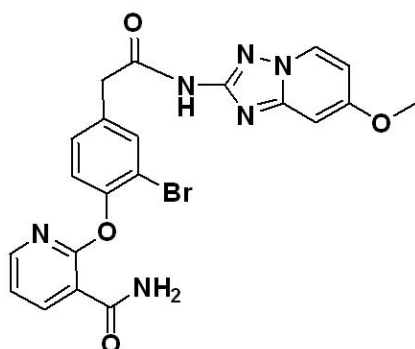
実施例 118 (2.6 mg, 4.0% 収率) を、1 - ((2 - アミノベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル)オキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール(実施例 3, 工程 1) を、5 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - アミンに置き換えて、実施例 115 について記述した方法と類似の方法にて製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.20(br d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.14(br d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.82(br s, 1 H), 7.71(br s, 1 H), 7.64(d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55(d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.25(br s, 1 H), 7.23 - 7.13(m, 3 H), 7.05(br dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.97(br d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.83(s, 2 H), 3.75(s, 2 H), 3.68(s, 3 H), 3.57(br s, 1 H), 3.17(s, 1 H), 1.21(s, 6 H). LCMS m/z = 522.9(M + H).⁺ HPLC 純度 95%、保持時間 1.42 分[方法 B]

20

【0210】

実施例 119 . 2 - (2 - ブロモ - 4 - (2 - ((7 - メトキシ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 8 1】



30

工程 1 . 2 - クロロニコチンニトリル(3.4 g, 24 mmol) / DMSO(20 ml) に、2 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシフェニル)酢酸(5.6 g, 24 mmol) および K₂CO₃(7.4 g, 53 mmol) を加えて、反応混合物を、80 に 24 時間加熱した。冷却した反応混合物に、水で希釈し、HCl で酸性化して、濾過して、2 - (3 - ブロモ - 4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)酢酸(7.8 g, 96% 収率) を、褐色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.32(dd, J=5.0, 1.9 Hz, 1 H), 8.07(dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.66(d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.38(dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.26(d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.15(dd, J=7.6, 5.0 Hz, 1 H), 3.71(s, 2 H). LCMS(ESI) m/z : 333-334.9(M + H).⁺

40

【0211】

工程 2 . 2 - (3 - ブロモ - 4 - ((3 - シアノピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)酢酸(0.8 g, 2.5 mmol) / DCE(5 ml) の懸濁液に、塩化チオニル(1.8 mL, 24 mmol) を加えて、反応混合物を、50 で 3 時間加熱した。反応混合物を、減圧下で濃縮

50

して、2-(3-ブromo-4-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)塩化アセチル(0.88g, 100%収率)を、褐色固体として得た。LCMS(ESI) m/z : 346-348.9 ($M+H$)⁺ (メチルエステルとして)

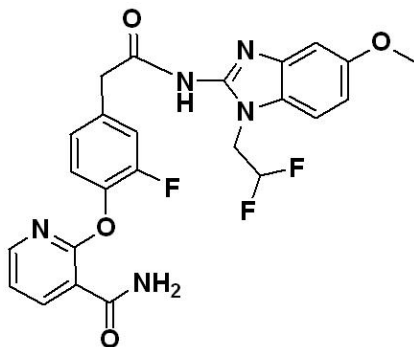
【0212】

工程3. 実施例119(1.8mg, 3.0%収率)を、2-(3-ブromo-4-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)塩化アセチルおよび7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンを用いる、実施例8について記述した通りの類似の方法にて製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 11.06-10.88(m, 1H), 8.62(br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.23(dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.16(dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.81(br s, 1H), 7.75(br s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.48-7.38(m, 1H), 7.33(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.24(dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.06(br s, 1H), 6.77(br d, J=7.0 Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 3.56(s, 3H), LCMS m/z = 496.7 ($M+H$)⁺ HPLC 純度 98%, 保持時間 1.03分. [方法A]

【0213】

実施例120. 2-(4-(2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド

【化82】



工程1. DMF(5ml)中の5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(0.34g, 2.1mmol)および1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタン(0.4g, 2mmol)に、0℃に冷却して、NaH(0.17g, 4.2mmol)/油を加えて、反応混合物を室温で攪拌した。72時間後に、反応混合物を、水(20mL)の添加によりクエンチして、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブライン(15mL)で洗い、乾燥させた(MgSO₄)。残留物を、DCM/0~10% MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、褐色泡状物(0.2g)をアイソマー混合物として得た。LCMS(ESI) m/z : 228.0 ($M+H$)⁺. SFCによるこのアイソマー混合物の試料(160mg)の精製により、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(27mg, 25%収率)および1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(58mg, 51%収率)を得た。

【0214】

工程2. 中間体1(2.2g, 8.1mmol)/DCE(16ml)の懸濁液に、SOCl₂(5.9mL, 81mmol)を加えて、反応混合物を、50℃に加熱した。この反応混合物は透明に変わり、これを1時間攪拌した。溶媒を、減圧除去して、2-(4-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)塩化アセチル(2.3g, 98%収率)を白色固体として得た。

【0215】

工程3. 2-(4-((3-シアノピリジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)塩化アセチル(33mg, 0.11mmol)/THF(2mL)およびピリジン(28μL, 0.34mmol)に、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダ

ゾール - 2 - アミン(26 mg, 0.11 mmol)を加えて、反応混合物を、24時間室温で攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、実施例115に記述したように残留物を酸化して、実施例120(2.8 mg, 3.8%収率)を得た; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 8.29 - 8.13(m, 2H), 7.79 - 7.69(m, 1H), 7.67 - 7.58(m, 1H), 7.48 - 7.38(m, 1H), 7.36 - 7.29(m, 2H), 7.27 - 7.19(m, 2H), 7.16(br s, 1H), 6.86(br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.55 - 6.19(m, 2H), 4.64 - 4.56(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.78(s, 2H). LC MS $m/z = 500.1(\text{M} + \text{H})^+$ HPLC 純度 95%、保持時間 1.18 分[方法 B]

【0216】

実施例121~131を、実施例8または実施例9および中間体8について使用した一般方法に従って、記述した通りに製造した。

10

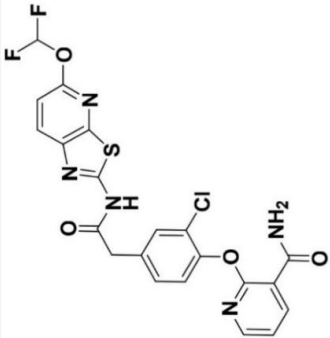
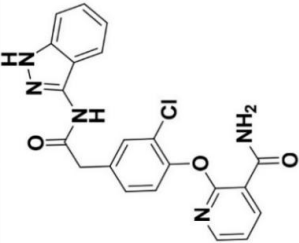
20

30

40

50

【表 5 3】

実施例#	構造	化合物名	¹ H NMR	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保持時間(分)
121		2-(2-クロロ-4-(2-((5-(ジフルオロオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 - 8.14 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.25 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H)	506.2	1.67 方法 B
122		2-(4-(2-((1H-インダゾール-3-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-クロロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.69 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H)	422.1	1.16 方法 A

10

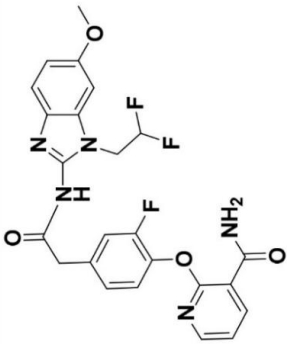
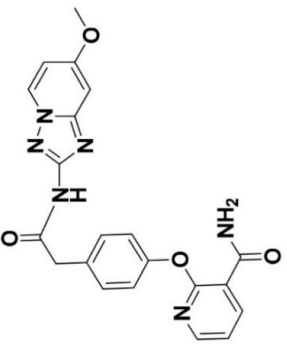
20

30

40

50

【表 5 4】

123		2-(4-(2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 - 8.04 (m, 3H), 7.83 (br s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.42 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.49 - 6.15 (m, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)	500.0	1.50 方法 A
124		2-(4-(2-(7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 - 10.88 (m, 1H), 8.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.07 (m, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.38 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.21 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.14 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.06 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)	419.0	0.99 方法 A

10

20

30

40

50

【表 5 5】

125		2-(2-クロロオロ4-(2-((7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロメチル)-[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (br s, 1H), 8.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (br s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)	452.8	1.01 方法 A
126		2-(2-フルオロオロ4-(2-オキシ-2-((5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz,) δ 8.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (dq, J=7.5, 4.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.0, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=7.8, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H)	474.9	1.18 方法 A

10

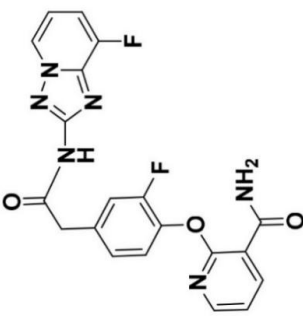
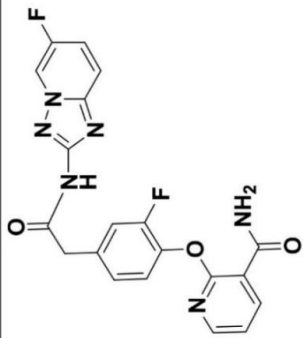
20

30

40

50

【表 5 6】

127		2-(2-フルオロ-4-(2-((8-フルオロ-1H-ピラゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 (br s, 1H), 8.77 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (br t, J=8.4 Hz, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 1H), 3.83 (br s, 2H)	424.9	0.99 方法 A
128		2-(2-フルオロ-4-(2-((6-フルオロ-1H-ピラゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24 (br s, 1H), 8.60 - 8.32 (m, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.77 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 3.83 (br s, 2H), 1.25 (br s, 1H)	425.1	1.05 方法 A

10

20

30

40

50

【表 5 7】

129		2-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-2-((6-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.39 - 8.11 (m, 2H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (br t, J=8.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.85 (br s, 2H)	475.1	1.22 方法 A
130		2-(4-(2-((6,7-ジメチル-[[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 - 8.10 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 3.80 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.25 (s, 1H)	435.2	1.04 方法 A

10

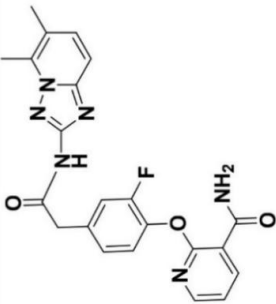
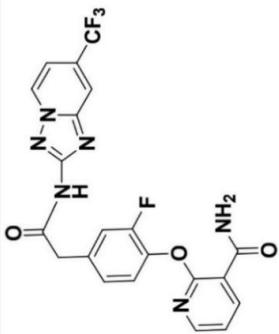
20

30

40

50

【表 5 8】

131		2-(4-(2-((5,6-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.18 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 3.84 (br s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.66 (br s, 1H)	435.0	1.08 方法 A
132		2-(2-フルオロオロ-4-(2-オキソ-2-((7-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.38 (br s, 1H), 9.10 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.46 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (br t, J=8.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H)	474.9	1.19 方法 B

10

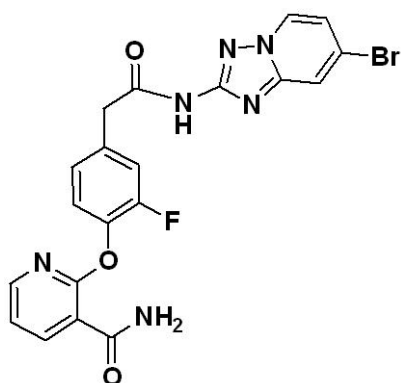
20

30

40

50

【化 8 3】



10

2-(4-(2-((7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミドである134(0.17g, 30%)を、中間体2を7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンとカップリングし、次いで中間体8について記述したようなH₂O₂酸化を行うことにより製造した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.18(br s, 1H), 8.96 - 8.69(m, 1H), 8.40 - 8.15(m, 3H), 8.07(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.82(br s, 1H), 7.80(br s, 1H), 7.35 - 7.31(m, 2H), 7.27 - 7.23(m, 2H), 3.83(br s, 2H), LCMS m/z = 487.1(M + H).⁺ HPLC 純度 96%、保持時間 1.12分。[方法A]

20

【0218】

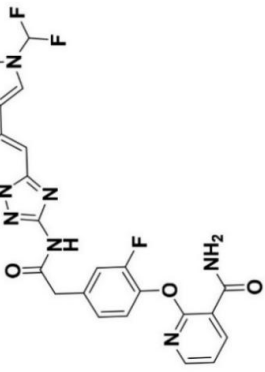
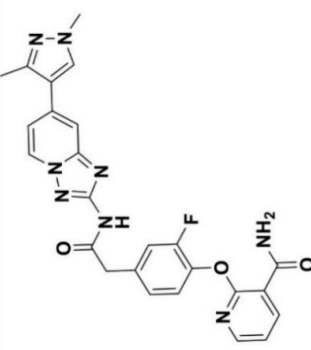
実施例135～137を、実施例4について使用した一般方法に従って製造した。

30

40

50

【表 6 0】

実施例#	構造	化合物名	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保持時間(分)
135		2-(4-(2-((7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.14 (m, 3H), 7.83 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)	523.1	1.05 方法 A
136		2-(4-(2-((7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.14 (m, 3H), 7.83 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)	501.1	1.0 方法 A

10

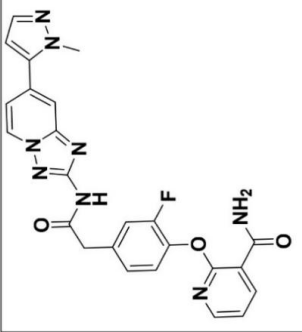
20

30

40

50

【表 6 1】

137		2-(2-フルオロ-4-(2-((7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.16 (br s, 1H), 8.96 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.56 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.68 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (br s, 2H)	486.9	0.98 方法 A
-----	---	---	--	-------	--------------

10

20

30

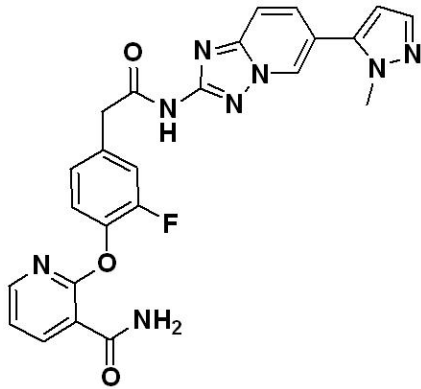
40

【 0 2 1 9 】

実施例 138 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェノキシ) ニコチンアミド

50

【化 8 4】



10

工程 1 . 2 - (4 - (2 - ((6 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド (2 8 m g , 7 . 0 % 収率) を、 6 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンを 7 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンに置き換えて、実施例 1 3 4 と同様の方法を用いて製造した。LCMS $m/z = 485 - 488.1 (M + H)^+$

【 0 2 2 0 】

工程 2 . 実施例 1 3 8 (1 . 4 m g , 4 . 0 % 収率) を、実施例 4 に記述したように、2 - (4 - (2 - ((6 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミドおよび 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いる鈴木反応を用いて製造した。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.15 (s , 1 H) , 8.27 - 8.15 (m , 2 H) , 7.87 (s , 1 H) , 7.85 - 7.81 (m , 3 H) , 7.54 (d , J = 1.5 Hz , 1 H) , 7.42 - 7.31 (m , 2 H) , 7.28 - 7.15 (m , 2 H) , 6.57 (d , J = 1.5 Hz , 1 H) , 3.93 (s , 3 H) , 3.91 (s , 2 H) , 2.56 (s , 1 H) . LCMS $m/z = 486.9 (M + H)^+$ HPLC 純度 96 %、保持時間 0.9 8 分 . [方法 A]

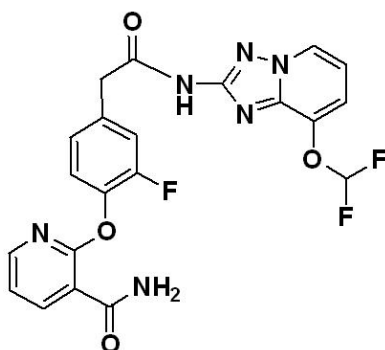
20

【 0 2 2 1 】

実施例 1 3 9 . 2 - (4 - (2 - ((8 - (ジフルオロメトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド

30

【化 8 5】



40

工程 1 . 3 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - アミン (0 . 2 0 g , 1 . 2 m m o l) / ジオキサン (2 m L) に、 O - エチルカーボンイソチオシアナチデート (0 . 1 6 m L , 1 . 4 m m o l) を加えて、 2 時間後に、 E t O H (3 m L) 、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 4 g , 6 m m o l) および D I E A (0 . 7 m L , 4 m m o l) を加えて、反応混合物を、 60 に加熱した。 4 8 時間後に、白色固体を、濾去して、濾液を濃縮して、 E t O A c で抽出して、ブラインで洗い、乾燥させた (M g S O 4) 。 8 - (ジフルオロメトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (0 . 2 5 g) を回収して、更なる精製をせずに使用した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.43 (br s , 2 H) , 8.48 (dd , J = 6.7 , 1.0 Hz ,

50

1H), 7.72 - 7.40(m, 1H), 7.38 - 7.22(m, 1H), 6.87(dd, J=7.9, 6.6 Hz, 1H).

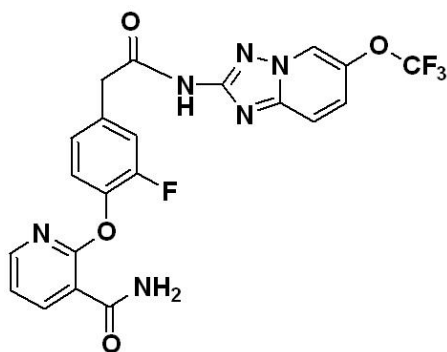
【 0 2 2 2 】

工程 2 . 実施例 1 3 9 (5 . 6 m g , 9 . 5 % 収率) を、 8 - (ジフルオロメトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンを中間体 2 とカップリングさせて、次いで中間体 8 に記述した通りに酸化して製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 11.30(br s, 1H), 8.78(d, J=6.7 Hz, 1H), 8.25 - 8.13(m, 2H), 7.84(br s, 1H), 7.79(br s, 1H), 7.54 - 7.46(m, 2H), 7.43 - 7.32(m, 2H), 7.28 - 7.20(m, 2H), 7.15(t, J=7.3 Hz, 1H), 3.83(br s, 2H). LCMS m/z = 473.0(M + H).⁺ HPLC 純度 99%、保持時間 1.08 分. [方法 B]

【 0 2 2 3 】

実施例 1 4 0 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((6 - (トリフルオロメトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 8 6 】

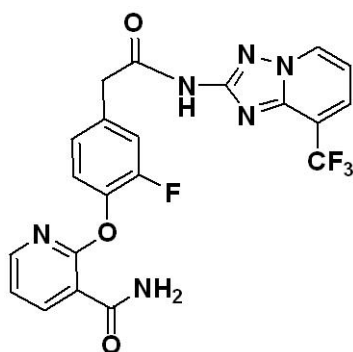


実施例 1 4 0 (2 . 2 m g , 3 . 5 % 収率) を、工程 1 における 5 - (トリフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - アミンを、3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - アミンに置き換えることにより、実施例 1 3 9 と同じ方法を用いて製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 9.29(br s, 1H), 8.21(br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.18(br d, J=3.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.72(m, 3H), 7.71(br s, 1H), 7.63(br s, 1H), 7.36 - 7.30(m, 2H), 7.26 - 7.20(m, 2H), 3.85(br s, 2H). LCMS m/z = 491.0(M + H).⁺ HPLC 純度 97%、保持時間 1.40 分. [方法 A]

【 0 2 2 4 】

実施例 1 4 1 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ((8 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル)アミノ)エチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 8 7 】



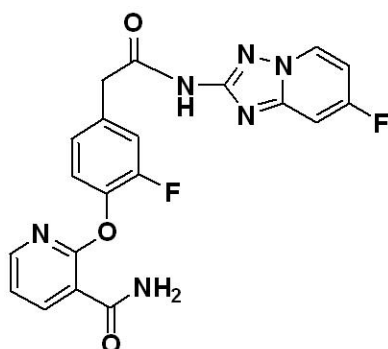
実施例 1 4 1 (3 . 5 m g , 5 . 7 % 収率) を、工程 1 における 3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンを、3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - アミンに置き換えることにより実施例 1 3 9 と同じ方法を用いて製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 11.50(br s, 1H), 9.17(br d, J=6.4 Hz, 1H), 8.33 - 8.16(m, 2H), 8.14(br d, J=7.

0 Hz, 1H), 7.85(br s, 1H), 7.81(br s, 1H), 7.48 - 7.34(m, 2H), 7.31(br t, J=7.0 Hz, 1H), 7.26(br d, J=7.0 Hz, 2H), 3.93(br s, 2H). LCMS m/z = 475.0 (M + H).⁺ HPLC 純度 96%, 保持時間 1.17 分. [方法 B]

【0225】

実施例 142. 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((7 - フルオロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

【化 88】



10

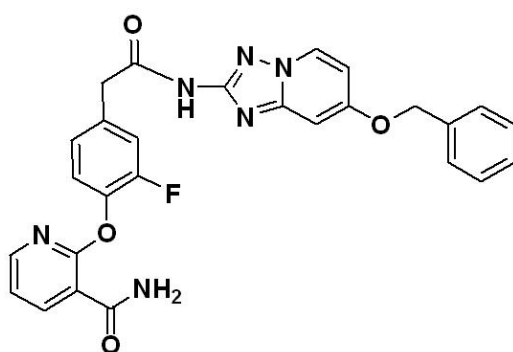
実施例 142 (0.6 mg, 1% 収率)を、工程 1 における 4 - フルオロピリジン - 2 - アミンを 3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - アミンに置き換えることにより、実施例 139 と同じ方法を用いて製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 10.01(s, 1H), 9.04 - 8.79(m, 1H), 8.21(br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.19(br d, J=4.6 Hz, 1H), 7.70(br s, 1H), 7.64(br s, 1H), 7.57(dd, J=9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.29(m, 2H), 7.28 - 7.18(m, 2H), 7.14(td, J=7.7, 2.5 Hz, 1H), 3.85(br s, 2H). LCMS m/z = 425.1 (M + H).⁺ HPLC 純度 97%, 保持時間 0.93 分[方法 A]

20

【0226】

実施例 143. 2 - (4 - (2 - ((7 - (ベンジルオキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド

【化 89】



30

実施例 143 (1.3 mg, 2% 収率)を、工程 1 における 4 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - アミンを、3 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - アミンに置き換えることにより、実施例 139 と類似の方法により製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.70(br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.26 - 8.16(m, 2H), 7.84(br s, 1H), 7.81(br s, 1H), 7.53(br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.45(br t, J=7.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.31(m, 4H), 7.30 - 7.17(m, 3H), 6.86(br dd, J=7.0, 2.1 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 3.93(s, 2H). LCMS m/z = 513.2 (M + H).⁺ HPLC 純度 94%, 保持時間 1.45 分. [方法 B]

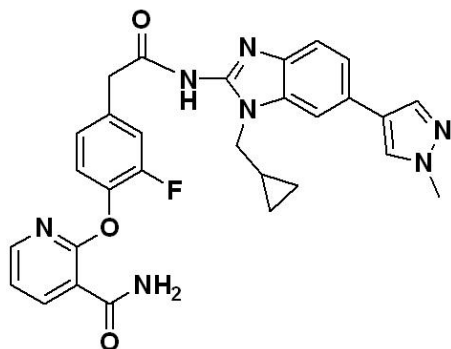
40

【0227】

実施例 144. 2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド

50

【化 90】



10

工程 1.0 に冷却した 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (0.60 g, 2.5 mmol) / THF (2 mL) に、シクロプロピルメタンアミン (0.19 g, 2.7 mmol) および DIEA (0.5 mL, 3.0 mmol) を加えた。

反応混合物を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、残留物を、アセトン (3 mL) / 水 (1.5 mL) に溶解して、0 に冷却して、ゆっくりと NH₄Cl (0.70 g, 12 mmol) および亜鉛 (1.6 g, 25 mmol) を加えた。亜鉛を濾去して、アセトンを減圧濃縮した。水層を、EtOAc (50 mL) を用いて分割した。水層を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (15 mL) で洗い、乾燥させた (Na₂SO₄)。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、DCM / 0 ~ 10 % MeOH で溶出して、5 - ブロモ - N1 - (シクロプロピルメチル)ベンゼン - 1,2 - ジアミン (0.40 g, 67 % 収率) を暗色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.88 - 6.71 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.33 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 3.79 - 3.40 (m, 1H), 3.08 - 2.84 (m, 2H), 1.13 - 0.99 (m, 1H), 0.71 - 0.54 (m, 2H), 0.40 - 0.12 (m, 2H).

20

【0228】

工程 2.5 - ブロモ - N1 - (シクロプロピルメチル)ベンゼン - 1,2 - ジアミン (0.40 g, 1.7 mmol) および臭化シアン (0.26 g, 2.5 mmol) を、MeOH (6.6 mL) / H₂O (1.6 mL) 中で 18 時間攪拌した。溶媒を、減圧下において減量させて、次いで水酸化アンモニウムを加えてクエンチした。水で希釈した後に、暗褐色固体を濾過して、6 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミン (0.36 g, 83 % 収率) を得た。LCMS (ESI) m/z : 265-267.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.41 (t, J=1.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.1 Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 3.92 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.32 - 1.12 (m, 1H), 0.63 - 0.25 (m, 4H).

30

【0229】

工程 3. 中間体 5 を、実施例 2 に記述した通りに 6 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミンとカップリングして、2 - (4 - (2 - ((6 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミド (72 mg, 36 % 収率) を橙色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 537-539.9 (M+H)⁺.

40

【0230】

工程 4. 実施例 144 (4.0 mg, 21 % 収率) を、実施例 4 と類似した方法にて製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.39 - 8.08 (m, 4H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 4.03 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.33 (m, 1H), 0.47 (br s, 4H). LCMS m/z = 540.1 (M+H)⁺. HPLC 純度 99 %、保持時間 1.19 分 [方法 B]

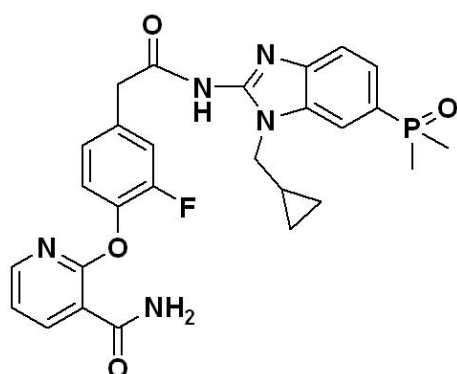
【0231】

実施例 145. 2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (ジメチルホスホリル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - フルオロ

50

フェノキシ)ニコチンアミド

【化 9 1】



10

2-(4-(2-((6-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド(32 mg, 0.060 mmol)、ジメチルホスフィンオキシド(46 mg, 0.60 mmol)およびTEA(25 μ L, 0.18 mmol)を、アセトニトリル(2.3 mL)中で合わせて、 N_2 流により脱気した。5分間パージした後、 $(Ph_3P)_4Pd(0)$ (7 mg, 6 μ mol)を加えて、反応混合物をマイクロウェーブ照射により120℃で40分間加熱した。反応混合物を、冷却して、濾過して、逆相HPLCにより精製して、実施例145(14 mg, 35%収率)を得た。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 8.21(br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.18(br s, 1H), 7.86(br d, $J=10.7$ Hz, 1H), 7.70(br s, 1H), 7.66(br s, 1H), 7.59(br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 7.44-7.28(m, 2H), 7.23(br d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.05(br s, 2H), 3.96-3.64(m, 2H), 2.55(s, 1H), 1.71(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.30(br s, 1H), 0.47(br d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.32(br s, 1H), LCMS $m/z = 536.1 (M+H)^+$. HPLC 純度 100%、保持時間 1.09 分 . [方法 A]

20

【0232】

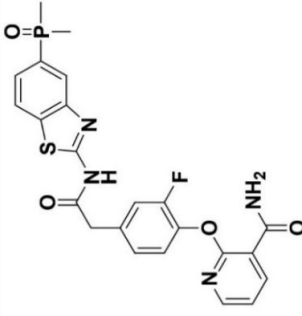
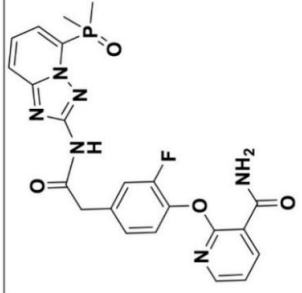
以下の実施例146～150を実施例145に使用した一般的方法に従って製造した。

30

40

50

【表 6 2】

実施例#	構造	化合物名	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保持時間(分)
146		2-(4-(2-(5-(ジメチルホスホリル)-ペンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 - 8.17 (m, 3H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.66 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 3.94 (br s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)	499.1	1.04 方法 A
147		2-(4-(2-(5-(ジメチルホスホリル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.29 - 8.14 (m, 2H), 7.90 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79 (br t, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 3.88 (br s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)	483.1	0.80 方法 B

10

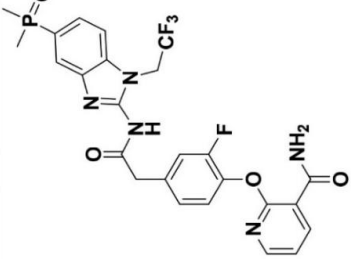
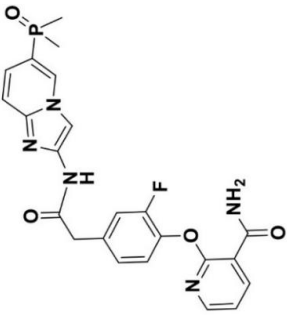
20

30

40

50

【表 6 3】

148		2-(4-(2-((5-(ジメチルホスホリル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェニル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 8.18 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 7.95 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 7.71 (br s, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 5.24 - 5.07 (m, 2H), 3.82 (br s, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	564.1	1.16 方法 A
149		2-(4-(2-((6-(ジメチルホスホリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェニル)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.89 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.41 - 8.07 (m, 3H), 7.71 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.53 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)	482.0	0.74 方法 B

10

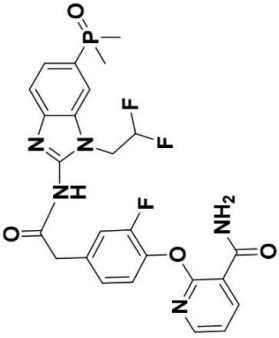
20

30

40

50

【表 6 4】

150		2-(4-(2-((5-メチル-4-(6-メチルピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 4H), 6.55 - 6.27 (m, 1H), 4.69 (br t, J=14.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.71 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	546.2	0.95 方法 B
-----	---	--	---	-------	--------------

10

20

30

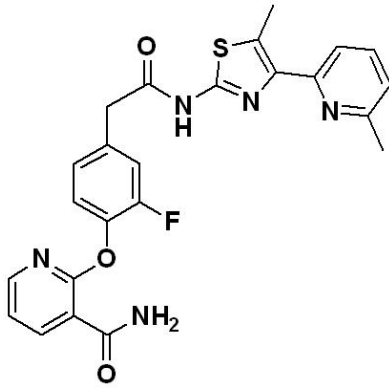
40

【 0 2 3 3 】

実施例 1 5 1 . 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((5 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド

50

【化 9 2】



10

工程 1 . 9 0 まで加熱した 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オン (0 . 3 0 g , 2 . 0 m m o l) および A c O H (3 m L) に、 B r ₂ (0 . 1 0 m L , 2 . 0 m m o l) / A c O H (1 m L) を加えた。 1 時間後に、溶媒を、減圧下にて除去して、 E t O H (1 5 m L) およびチオウレア (0 . 1 5 g , 2 . 0 1 m m o l) を加えて、反応混合物を、 6 0 に 7 2 時間加熱した。溶媒を、減圧下除去して、残留物を 0 . 1 M N H ₄ O H (2 0 m L) および E t O A c (5 0 m L) に分割した。水層を、 E t O A c (2 x 2 0 m L) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (1 5 m L) で洗い、乾燥させて (M g S O ₄)、濾過して、濃縮して、 5 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - アミン (0 . 3 0 g , 7 4 % 収率) を褐色固体として得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 6 8 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (d d , J = 7 . 3 , 1 . 1 H z , 1 H) , 4 . 9 1 (b r s , 2 H) , 2 . 6 8 (s , 3 H) , 2 . 6 1 (s , 3 H) . L C M S (E S I) m / z : 2 0 6 . 0 (M + H) . ⁺

20

【 0 2 3 4 】

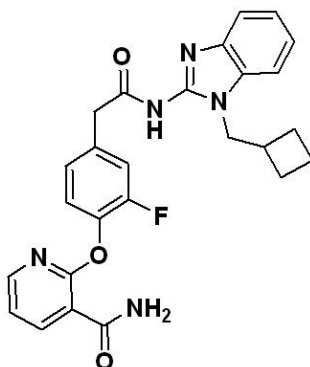
工程 2 . 実施例 1 5 1 (6 m g s , 8 % 収率) を、実施例 2 に記述した通りに、 B O P を用いて、中間体 5 を 5 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - アミンとカップリングして製造した。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 2 8 - 8 . 1 3 (m , 2 H) , 7 . 8 3 (b r s , 1 H) , 7 . 7 9 (b r s , 1 H) , 7 . 7 7 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 4 8 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 3 0 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 1 6 (b r d , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 2 . 8 4 (s , 2 H) , 2 . 7 5 (s , 3 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , L C M S m / z = 4 7 8 . 1 (M + H) . ⁺ H P L C 純度 9 5 % 、保持時間 1 . 6 2 分 . [方法 A]

30

【 0 2 3 5 】

実施例 1 5 2 . 2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロブチルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミドの製造

【化 9 3】



40

工程 1 . K O H (1 0 5 m g , 1 . 8 8 m m o l) および (ブロモメチル) シクロブタン (0 . 2 1 m L , 1 . 9 m m o l) を、 2 - アミノベンゾイミダゾール (2 5 0 m g , 1 . 8 7 m m o l) / アセトン (1 0 m L) の溶液に加えて、 6 0 で 8 時間加熱して、次いで室温まで冷却し

50

た。48時間攪拌した後に、溶媒を、減圧下でエバポレートした。残留物を、EtOAcに溶解して、水、ブラインで洗浄して、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。残留物を、順相クロマトグラフィー(100%DCM~10%MeOH/90%DCM)により精製して、1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.17 - 7.05(m, 2H), 6.93 - 6.81(m, 2H), 6.33(s, 2H), 4.00(d, J=7.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.66(m, 1H), 1.92 - 1.75(m, 6H). LCMS m/z = 202.0 (M + H).⁺

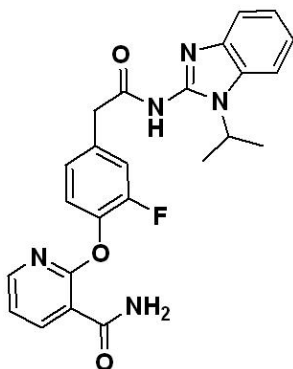
【0236】

工程2. 中間体2(72mg, 0.25mmol)を、0 で、THF中の1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(50mg, 0.20mmol)およびピリジン(60μl, 0.70mmol)の溶液に加えた。反応混合物を、rtに昇温させた。18時間攪拌した後に、反応混合物を、EtOAcで希釈して、水、ブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。残留物を、順相クロマトグラフィーにより精製して(100%DCM~10%MeOH/90%DCM)、褐色固体を得た。実施例8に記述した方法と類似した方法にて、ニトリルを第一級アミドへと加水分解して、実施例152(25mg, 17%)を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.21 - 8.15(m, 2H), 7.84 - 7.76(m, 2H), 7.72 - 7.62(m, 1H), 7.61 - 7.55(m, 1H), 7.42 - 7.29(m, 4H), 7.24(dd, J=7.4, 5.0 Hz, 2H), 4.29(br s, 2H), 3.89(br s, 2H), 2.80(dt, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.88(m, 2H), 1.87 - 1.77(m, 4H). LCMS m/z = 474.0 (M + H).⁺ HPLC 純度: 98%、保持時間 8.37分 . [方法C].

【0237】

実施例153. 2-(2-フルオロ-4-(2-((1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-フェノキシ)ニコチンアミド

【化94】



工程1. 1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(110mg, 34%)を、(プロモメチル)シクロブタンを、2-プロモプロパンで置き換えることにより、実施例152の工程1について記述した方法と類似の方法にて製造した。LCMS m/z = 176.1 (M + H).⁺

【0238】

工程2. 2-(2-フルオロ-4-(2-((1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-フェノキシ)ニコチンアミドである153(49mg, 13%)を、1-(シクロブチルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンを、1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンで置き換えることにより、実施例152と類似の方法にて製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.20 - 8.16(m, 2H), 7.84 - 7.77(m, 3H), 7.62(br s, 1H), 7.39 - 7.30(m, 4H), 7.26 - 7.22(m, 2H), 5.04 - 4.96(m, 1H), 3.96 - 3.88(m, 2H), 1.59(s, 3H), 1.58(s, 3H). LCMS m/z = 448.0 (M + H).⁺ HPLC 純度: 93%、保持時間 7.49分 . [方法C].

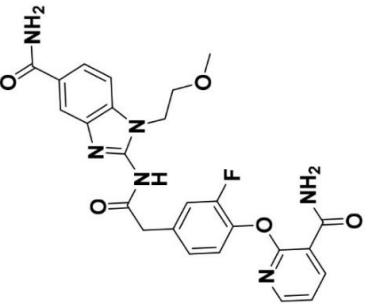
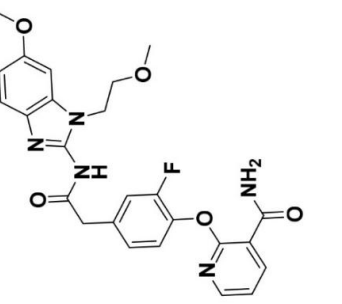
【 0 2 3 9 】

実施例 154 ~ 177 を、実施例 152 に使用した一般方法に従って製造した。

【表 6 5】

実施例#	構造	化合物名	¹ H NMR	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 保持時間(分)
154		2-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-2- ((1-(3,3,3-トリフルオロプロ ピル)-1H-ベンゾ[d]-イミダ ゾール-2-イル)-アミノ)エチ ル)フェノキシ)ニコチンア ミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.77 (br s, 2H), 7.53 (br s, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 6H), 4.40 (br s, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H)	502.1	8.10 方法 C
155		2-(2-フルオロ-4-(2-((1-(2-メ トキシエチル)-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-2-イル)アミ ノ)-2-オキソエチル)-フェノ キシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 7H), 4.38 (br t, J=5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 2H)	464.2	1.34 方法 A

【表 6 6】

156		<p>2-(2-(4-((3-カルババモイルピ リジン-2-イル)オキシ)-3-フ ルオロフェニル)アセトアミ ド)-1-(2-メトキシエチル)- 1H-ベンゾ[d]イミダゾール- 5-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 - 8.14 (m, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.77 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.52 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 4.28 (br t, J=4.9 Hz, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 3H)</p>	507.1	1.03 方法 A
157		<p>2-(2-フルオロ-4-(2-((6-メト キシ-1-(2-メトキシエチル)- 1H-ベンゾ[d]イミダゾール- 2-イル)アミノ)-2-オキシエ チル)フェノキシ)ニコチン アミド</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.80 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 4H), 3.73 - 3.49 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H)</p>	494.1	1.38 方法 A

10

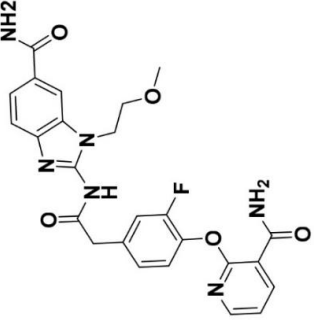
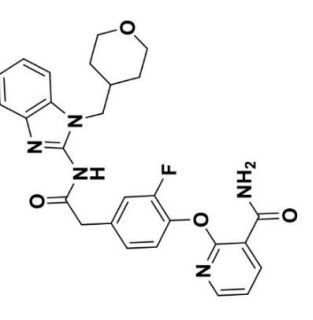
20

30

40

50

【表 6 7】

158		<p>2-(2-(4-((3-カルバモイルピリジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)アセトアミド)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 - 8.14 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.30 (br t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 3H)</p>	507.2	1.02 方法 B
159		<p>2-(2-フルオロ-4-(2-オキシソ-2-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラ-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)エチル)-フェノキシ)ニコチンアミド</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.67 (br s, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 4.00 (br d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 1.40 - 1.24 (m, 4H)</p>	504.3	1.44 方法 A

10

20

30

40

50

【表 6 8】

<p>160</p> 	<p>2-(4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.82 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.99 (br d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 1H), 0.48 - 0.36 (m, 4H)</p>	<p>490.3</p>	<p>1.68 方法 A</p>
<p>161</p> 	<p>2-(4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.44 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 1H), 0.43 - 0.37 (m, 2H), 0.30 - 0.23 (m, 2H)</p>	<p>478.2</p>	<p>1.68 方法 A</p>

10

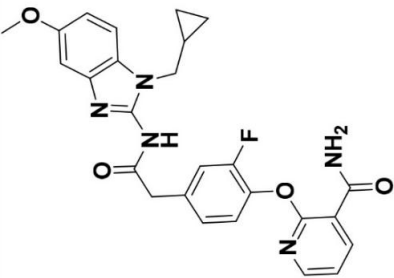
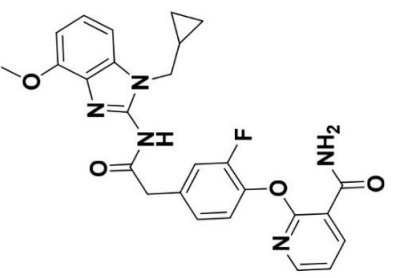
20

30

40

50

【表 6 9】

162		2-(4-(2-((1-(シクロプロピル)プロピルメチル)-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.80 (br d, $J=12.5$ Hz, 2H), 7.57 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (br d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.94 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.09 (br d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.23 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 0.50 - 0.44 (m, 2H), 0.44 - 0.37 (m, 2H)	490.2	1.25 方法 B
163		2-(4-(2-((1-(シクロプロピル)プロピルメチル)-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	SCPによりNMRデータなし	490.3	1.29 方法 A

10

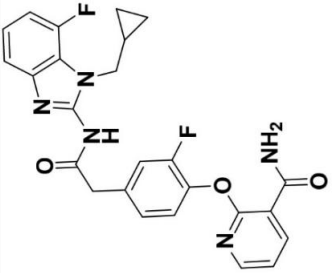
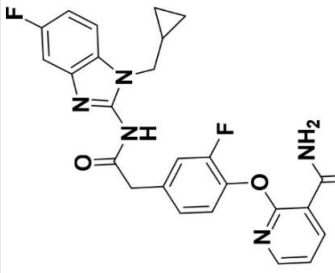
20

30

40

50

【表 7 0】

164		<p>2-(4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-7-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.16 (br d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 4H), 7.07 (br dd, $J=11.6, 8.4$ Hz, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.48 - 3.30 (m, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 0.48 - 0.30 (m, 4H)	478.1	1.43 方法 B
165		<p>2-(4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.12 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 1H), 0.48 - 0.24 (m, 4H)	478.2	1.66 方法 A

10

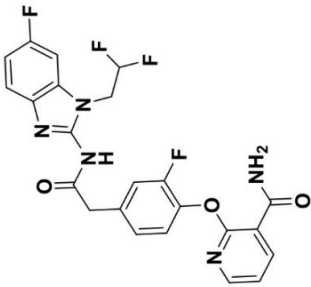
20

30

40

50

【表 7 1】

166		2-(4-(2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.78 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.47 - 6.20 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 3.91 - 3.65 (m, 2H)	488.2	1.52 方法 A
167		2-(4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 4.13 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 0.50 - 0.40 (m, 4H)	460.3	1.68 方法 A

10

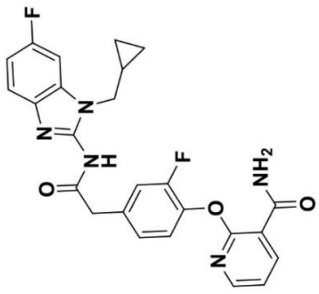
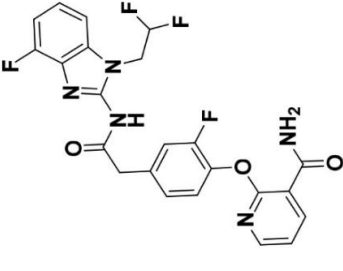
20

30

40

50

【表 7 2】

168		2-(4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 0.46 - 0.40 (m, 2H), 0.39 - 0.34 (m, 2H)	478.2	1.64 方法 A
169		2-(4-(2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.43 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.06 (dd, J=10.5, 8.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.23 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H)	488.2	1.42 方法 A

10

20

30

40

50

【表 7 3】

170		2-(4-(2-((6-(ベンジルオキシ)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.80 (br d, J =12.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.17 (m, 11H), 6.94 - 6.83 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 1.25 - 1.11 (m, 1H), 0.44 - 0.28 (m, 4H)	566.2	1.98 方法 A
171		2-(2-クロロ-4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 1H), 0.45 - 0.39 (m, 2H), 0.30 - 0.25 (m, 2H)	494.0	1.64 方法 A

10

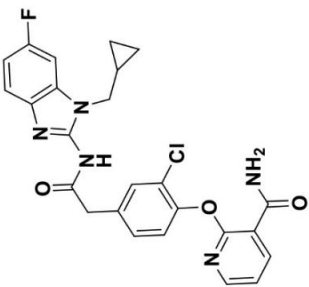
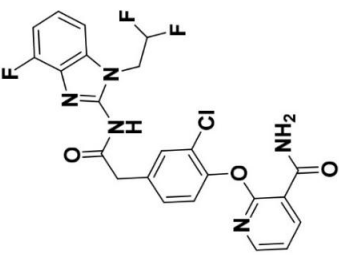
20

30

40

50

【表 7 4】

172		2-(2-クロロロロ4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシベンチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 8.14 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.54 (br d, J=9.5 Hz, 3H), 7.35 (br d, J=4.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 1.21 (br s, 1H), 0.47 - 0.42 (m, 2H), 0.36 (br s, 2H)	494.2	1.78 方法 A
173		2-(2-クロロロロ4-(2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシベンチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.47 - 6.22 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.87 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 1H)	504.2	1.44 方法 B

10

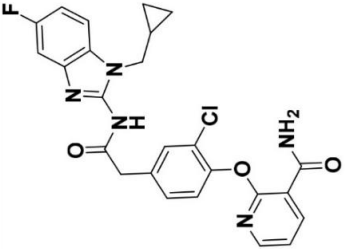
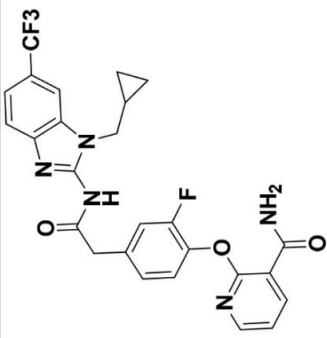
20

30

40

50

【表 7 5】

174		2-(2-クロロ-4-(2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)フェノキシニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 1.23 - 1.12 (m, 1H), 0.47 - 0.26 (m, 4H)	494.0	1.66 方法 A
175		2-(4-(2-(1-(シクロプロピルメチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)-2-フルオロフェノキシニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 3H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 1.31 - 1.09 (m, 1H), 0.46 - 0.38 (m, 3H), 0.31 - 0.24 (m, 1H)	528.2	1.65 方法 B

10

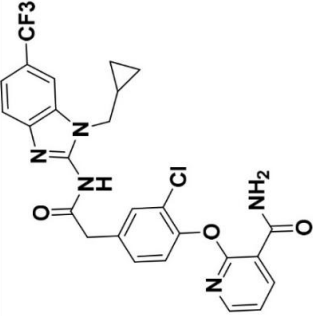
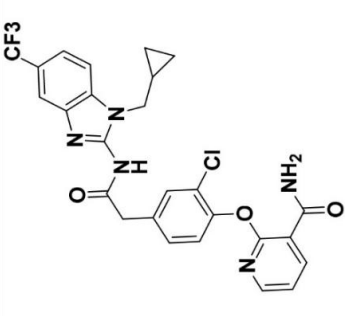
20

30

40

50

【表 7 6】

176		2-(2-クロロ-4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.36 (br s, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 1H), 0.46 - 0.26 (m, 4H)	544.1	1.98 方法 A
177		2-(2-クロロ-4-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)フェノキシ)ニコチンアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.36 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 4.02 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 1.25 - 1.19 (m, 1H), 0.47 - 0.30 (m, 4H)	544.1	1.76 方法 B

【 0 2 4 0 】

実施例 178 . 2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ) ニコチンアミド

10

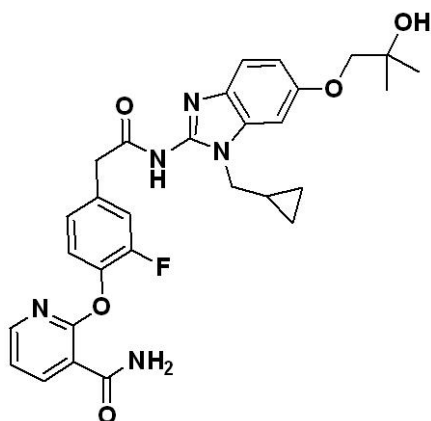
20

30

40

50

【化 9 5】



10

工程 1 . 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (1.0 g , 6.4 mmol)、(ブロモメチル)ベンゼン (0.80 mL , 7.0 mmol)、 K_2CO_3 (2.6 g , 19 mmol) および TBAI (16 mg , 0.050 mmol) の混合物を、DMF (15 mL) に加えて、室温で攪拌した。18 時間攪拌した後に、水 (75 mL) を加えて、得られる固体を、真空濾過により回収して、水で洗浄して、乾燥させて、4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼンを黄色固体 (1.5 g , 95%) として得た。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.16 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (dd, $J=13.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 5.30 - 5.26 (m, 2H). LCMS $m/z = 248.1$ (M + H).⁺

20

【0241】

工程 2 . 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (869 mg , 3.52 mmol)、シクロプロピルメタンアミン (250 mg , 3.52 mmol) および Cs_2CO_3 (1.1 g , 3.5 mmol) を、ACN (15 mL) に加えて、120 °C で 15 分間照射した。反応混合物を、減圧濃縮して、残留物を、EtOAc および水に分配した。有機層を、ブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、濃縮した。中間体を、EtOH (30 mL) に溶解して、 NH_4Cl (0.90 g , 18 mmol) / 水 (15 mL) で処理した。溶液を、60 °C まで温めて、その後 Zn (3.4 g , 53 mmol) を加えた。2 時間後に、混合物を、室温に冷却して、セライトプラグに通して濾過し、EtOAc で洗った。有機層を水、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 で乾燥させた。残留物を、順相クロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物 (396 mg , 42%) を得た。LCMS $m/z = 269.1$ (M + H).⁺

30

【0242】

工程 3 . 5 - (ベンジルオキシ) - N1 - (シクロプロピルメチル)ベンゼン - 1,2 - ジアミン (0.40 g , 1.5 mmol) / MeOH (6 mL) および水 (1.5 mL) の溶液に、臭化シアン (0.171 g , 1.62 mmol) を加えて、室温で攪拌した。18 時間の後に、反応混合物を、濃 NH_4OH を添加して、pH = 9 に調整して、水 (75 mL) で希釈した。得られる固体を、回収して、真空濾過により乾燥させて、6 - (ベンジルオキシ) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミンを、赤味を帯びた橙色の固体として得た。LCMS $m/z = 294.0$ (M + H).⁺

40

【0243】

工程 4 . 6 - (ベンジルオキシ) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミン (200 mg , 0.682 mmol) / THF (15 mL) の溶液に、TEA (0.095 mL , 0.68 mmol) および BOC 無水物 (0.24 mL , 1.0 mmol) を加えた。18 時間攪拌した後に、この反応を水で希釈し、EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過して、減圧濃縮した。残留物を、EtOH に溶解して、Pd/C (145 mg) で処理して、水素雰囲気下 (55 psi) においた。2 時間後に、懸濁液を、セライトプラグを通して濾過して、濾液を濃縮して

50

、tert - ブチル(1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)カルバメート(150 mg, 71%)を得た。LCMS m/z = 304.1 (M + H).⁺

【0244】

工程5 . tert - ブチル(1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)カルバメートを、tert - ブチル(1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)カルバメートから、実施例3の工程1と同様の方法で製造した。この物質を、さらなる精製をせずに次の反応へとすすめた。LCMS m/z = 376.1 (M + H).⁺

【0245】

工程6 . tert - ブチル(1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)カルバメート(24 mg, 0.060 mmol)を、HCl(ジオキサン中で4.0 M)(320 μ l, 1.28 mmol)に溶解して、室温で攪拌した。1時間後に、追加のHCl(ジオキサン中で4.0 M)(320 μ l, 1.28 mmol)およびHCl(conc.)一滴を加えて、攪拌し続けた。合計6時間攪拌した後に、反応混合物を、減圧濃縮して、14時間、高真空下においた。1 - ((2 - アミノ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル)オキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール, HCl 塩を、更なる精製をせずに次の反応に進めた。LCMS m/z = 276.1 (M + H).⁺

【0246】

工程7 . 2 - (4 - (2 - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - フルオロフェノキシ)ニコチンアミドの実施例178(4.9 mg, 11%)を、1 - (シクロブチルメチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミンを、1 - ((2 - アミノ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル)オキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール, HCl 塩に置き換えることにより、実施例152と類似の方法にて製造した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.18 - 8.12(m, 2H), 7.87 - 7.82(m, 1H), 7.78 - 7.74(m, 1H), 7.49(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.31(m, 2H), 7.29 - 7.26(m, 1H), 7.25 - 7.21(m, 2H), 6.96(br d, J=8.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.12(m, 2H), 3.91 - 3.87(m, 1H), 3.80 - 3.76(m, 1H), 1.29 - 1.16(m, 8H), 0.52 - 0.39(m, 4 H). LCMS m/z = 548.3 (M + H).⁺ HPLC 純度: 96%、保持時間1.54分 . [方法A] .

【配列表】

0007206253000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444(2006.01)
 A 6 1 K 31/497(2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506(2006.01)
 A 6 1 K 31/519(2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)

F I

A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/06
 C 0 7 D 417/12 C S P
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 471/04 1 0 1
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 E
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/497
 C 0 7 D 401/14
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/519
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 513/04 3 3 1
 C 0 7 D 513/04 3 4 3
 C 0 7 D 513/04 Z N A

弁理士 水原 正弘

(72)発明者

マイケル・ジェイ・オーワット

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者

ドナルド・ジェイ・ピー・ピント

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 小路 杏

(56)参考文献

特表 2 0 0 6 - 5 1 4 6 8 4 (J P , A)

特表 2 0 1 2 - 5 0 2 8 8 2 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 2 4 6 3 1 (J P , A)

REGISTRY(STN)[online], 2011年05月10日, [検索日:2022.04.04], CAS登録番号1292639-60-1

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)