

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6928605号
(P6928605)

(45) 発行日 令和3年9月1日 (2021. 9. 1)

(24) 登録日 令和3年8月11日 (2021. 8. 11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 513/04

(2006. 01)

C O 7 D 519/00

(2006. 01)

A 6 1 K 31/519

(2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

(2006. 01)

A 6 1 K 31/538

(2006. 01)

C O 7 D 513/04

3 5 1

C O 7 D 513/04

C S P

C O 7 D 519/00

3 O 1

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 25 (全 230 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-525730 (P2018-525730)	(73) 特許権者	518168214
(86) (22) 出願日	平成28年11月16日 (2016. 11. 16)		ライフアーク
(65) 公表番号	特表2018-534314 (P2018-534314A)		L I F E A R C
(43) 公表日	平成30年11月22日 (2018. 11. 22)		イギリス国 ダブリューシー 1 エイチ 9
(86) 国際出願番号	PCT/GB2016/053580		エルティール ロンドン タヴィストックス
(87) 国際公開番号	W02017/085484		クエア 7-1 2 リントンハウス 7階
(87) 国際公開日	平成29年5月26日 (2017. 5. 26)	(74) 代理人	100107984
審査請求日	令和1年11月15日 (2019. 11. 15)		弁理士 廣田 雅紀
(31) 優先権主張番号	1520500.8	(74) 代理人	100102255
(32) 優先日	平成27年11月20日 (2015. 11. 20)		弁理士 小澤 誠次
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)	(74) 代理人	100096482
			弁理士 東海 裕作
		(74) 代理人	100188352
			弁理士 松田 一弘

最終頁に続く

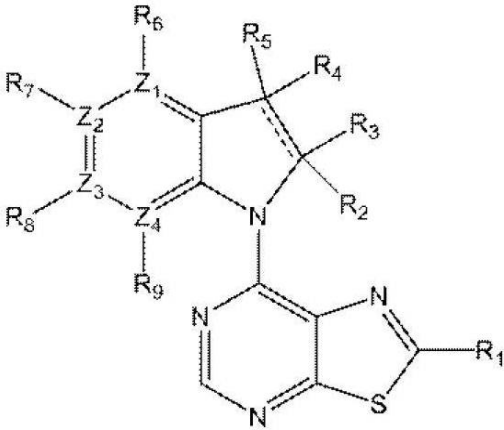
(54) 【発明の名称】 MNK阻害剤としての縮合チアゾロピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

[式中、
R₁ は、

- $\text{CO} - \text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ (R_{12} 及び R_{13} はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記アルキル基は、1又は2以上の R_{14} 基によって置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキルは、1又は2以上の R_{10} 基によって置換されていてもよく、或いは R_{12} と R_{13} はそれらが結合している窒素と一緒に連結して、1又は2以上の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、1又は2以上の R_{10} 基によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基を形成する)、

- ヒドロキシアルキル、
 - H、
 - NH_2 、
 - $\text{NH} - \text{アルキル}$ (前記アルキル基は、1又は2以上の R_{14} 基で置換されていてもよい)、

- $\text{NH} - \text{CO} - \text{ヘテロシクロアルキル}$ 、
 - 1又は2以上の R_{10} 基によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、及び

- 1又は2以上の R_{14} 基で置換されていてもよいアルコキシ
 から選択され、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、アルキル、ヒドロキシアルキル及び $(\text{CH}_2)_n - \text{R}_{12}$ から選択され、

或いは、 R_2 と R_3 は連結して、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成し、これらのそれぞれが、1又は2以上の R_{10} 基でさらに置換されていてもよく、

或いは、 R_4 と R_5 は連結して、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成し、これらのそれぞれは、1又は2以上の R_{10} 基でさらに置換されていてもよく、

或いは、 R_2 及び R_3 の一方は存在せず、 R_4 及び R_5 の一方は存在せず、破線は二重結合であり、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はすべてCであり、

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 はそれぞれ独立して、H、CN、 NO_2 、OH、アルコキシ、 $\text{NHCO} - \text{アルキル}$ 、ハロ及びハロアルキルから選択され、或いは

Z_1 、 Z_3 及び Z_4 はすべてCであり、 Z_2 はNであり、 R_7 は存在せず、 R_6 、 R_8 及び R_9 は上記に定義したとおりであり、又は

Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はすべてCであり、 Z_1 はNであり、 R_6 は存在せず、 R_7 、 R_8 及び R_9 は上記に定義したとおりであり、

n は1～10の整数であり、

R_{12} はそれぞれ独立して、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記ヘテロシクロアルキルは、1又は2以上の R_{10} 基によってさらに置換されていてもよく、

R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ独立して、アルキルであり、

R_{14} はそれぞれ独立して、OH、アルコキシ、ハロアルキル、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記ヘテロシクロアルキルは、1又は2以上の R_{10} 基によってさらに置換されていてもよい]

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 がすべてCである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 がそれぞれ独立して、H、アルキル、及び $(\text{CH}_2)_n - \text{R}_{12}$ から選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 がすべてHであり、或いは

R_2 及び R_3 が両方ともHであり、 R_4 及び R_5 が両方ともMeであり、又は

R_2 及び R_3 が両方ともHであり、 R_4 と R_5 が連結して、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成する

10

20

30

40

50

請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 がそれぞれ独立して、H 及びハロゲンから選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 がすべて C であり、
 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 がすべて H であり、又は
 R_6 、 R_8 及び R_9 がすべて H であり、 R_7 が、フルオロ、クロロ、ブromo 及び CF_3 から選択され、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 がそれぞれ独立して、H、アルキル、及び $(CH_2)_n - R_{12}$ から選択される

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 がそれぞれ独立して、H、ヒドロキシアルキル、アルキル、及び $(CH_2)_n - R_{12}$ から選択され、n が 1 又は 2 であり、 R_{12} が、 NH_2 、OH、NMe、NMe₂、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 4 - メチルピペリジン - 1 - イルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_1 が $CO - NR_{12}R_{13}$ である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R_1 が $CO - NR_{12}R_{13}$ であり、
 R_{12} 及び R_{13} の一方が H であり、他方が、
 テトラヒドロピラン - 4 - イル、
 ピペリジン - 4 - イル、
 シクロプロピル、
 テトラヒドロフラン - 4 - イル、
 N - メチルピペリジン - 4 - イル、
 NHMe、 NH_2 、NMe₂、ピペリジン - 4 - イル、N - メチルピペリジン - 4 - イル、テトラヒドロフラニル、OH、 CF_3 、OMe 及びピロリジン - 1 - イルから選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよいアルキルから選択され、或いは

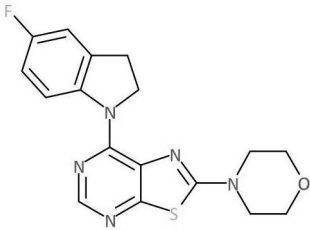
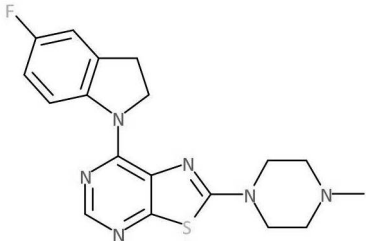
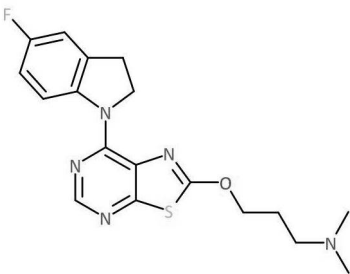
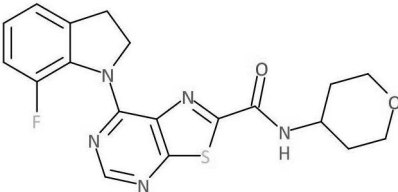
R_{12} と R_{13} はそれらが結合している窒素と一緒に連結して、1 又は 2 以上の R_{10} 基で置換されていてもよいピペラジニル又はモルホリニル基を形成する

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

以下、

【表 1 - 1】

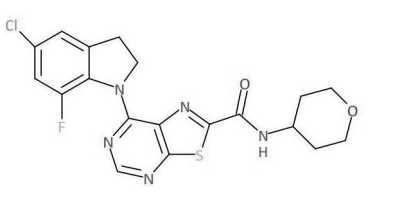
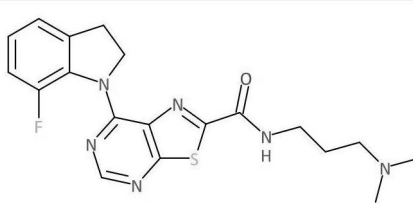
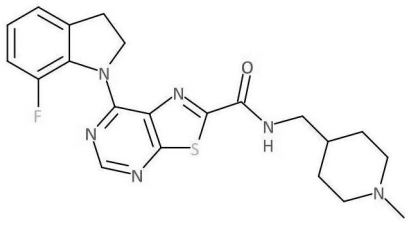
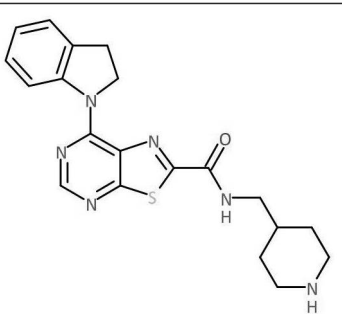
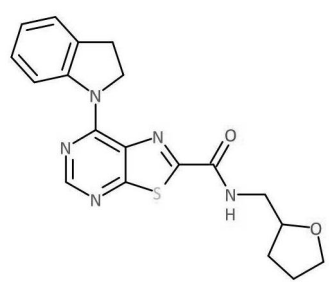
	87
	88
	89
	90

10

20

30

【表 1 - 2】

	91
	92
	93
	94
	95

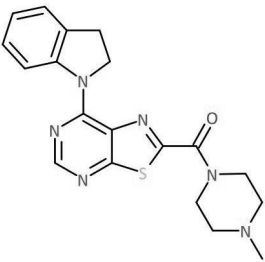
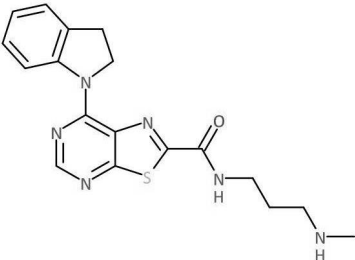
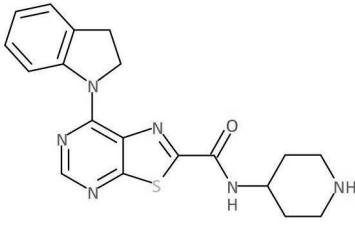
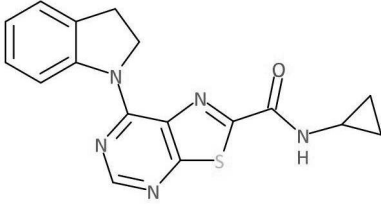
10

20

30

40

【表 1 - 3】

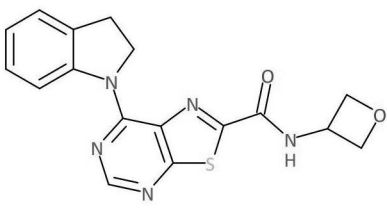
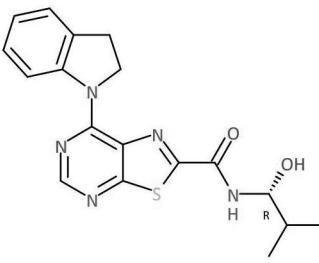
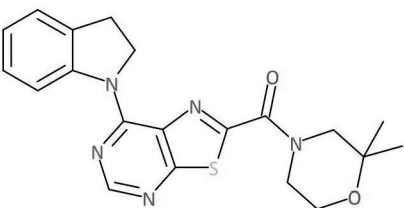
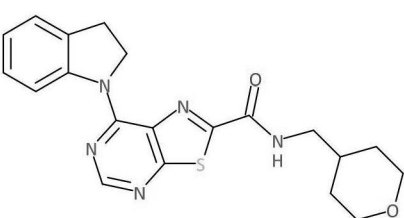
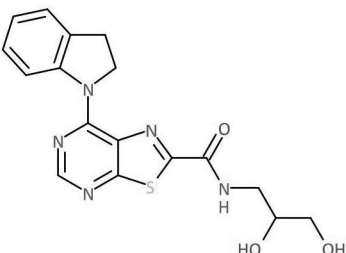
	96
	97
	98
	99

10

20

30

【表 1 - 4】

	100
	101
	102
	103
	104

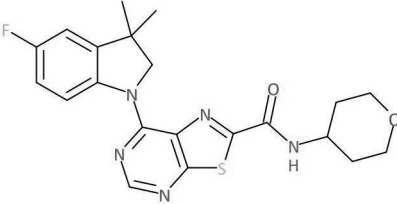
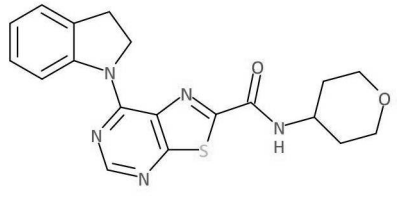
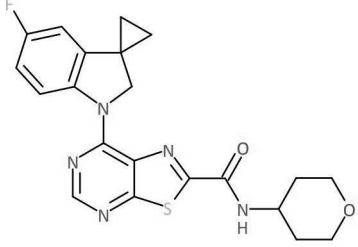
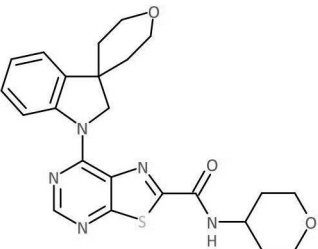
10

20

30

40

【表 1 - 5】

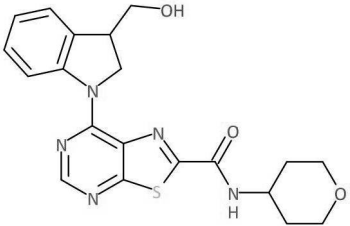
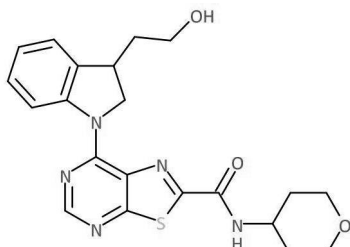
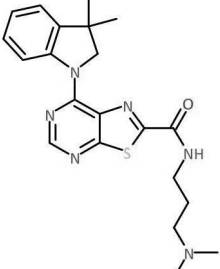
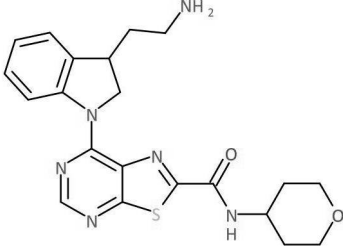
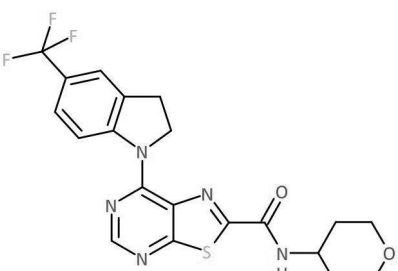
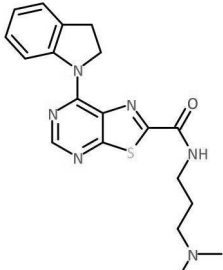
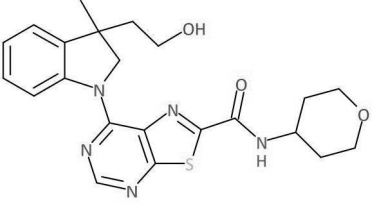
	105
	106
	107
	108

10

20

30

【表 1 - 6】

			109
			110
	25		111
			112
	27		113

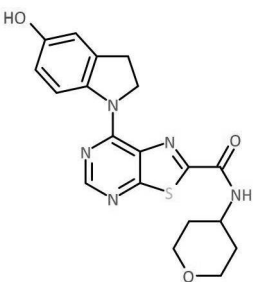
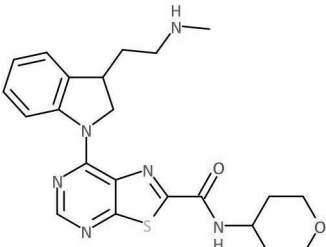
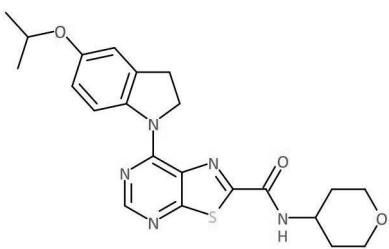
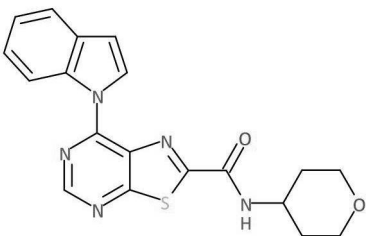
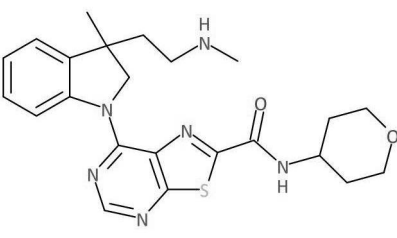
10

20

30

40

【表 1 - 7】

	114
	115
	116
	117
	118

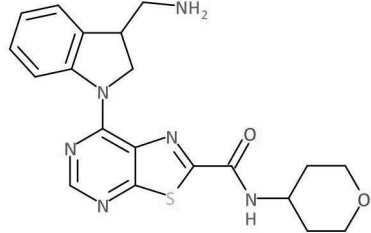
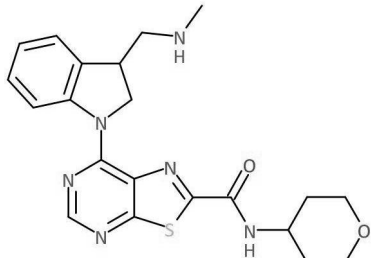
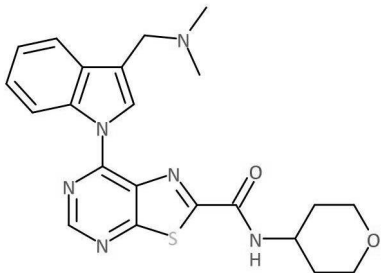
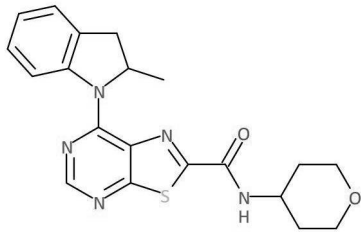
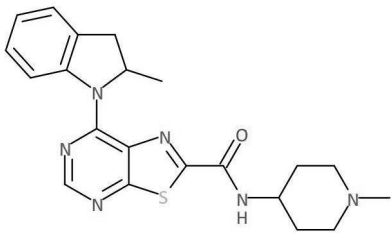
10

20

30

40

【表 1 - 8】

	119
	120
	121
	122
	123

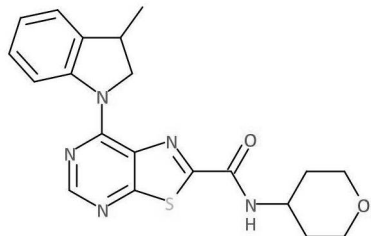
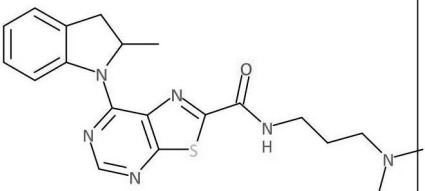
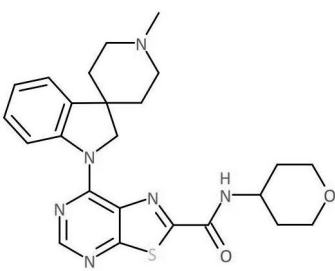
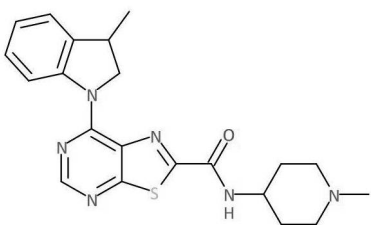
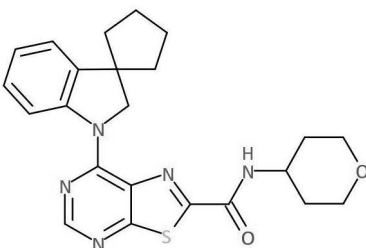
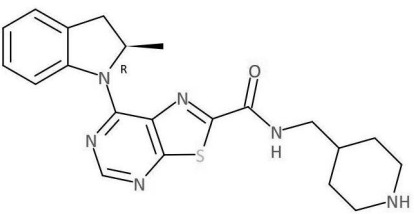
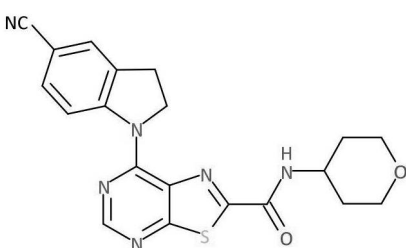
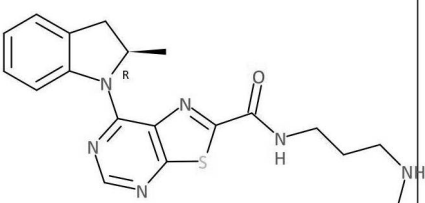
10

20

30

40

【表 1 - 9】

			125
			124
	40		126
	41		127
	42		128

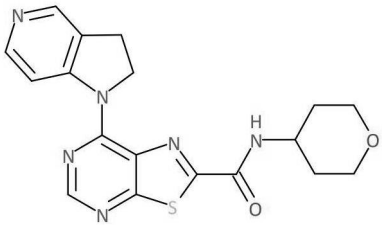
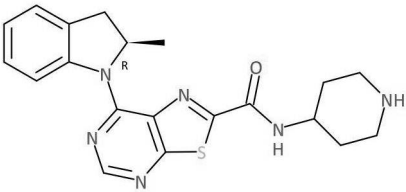
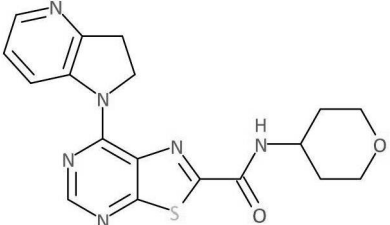
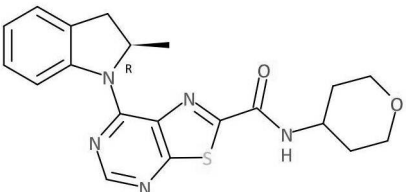
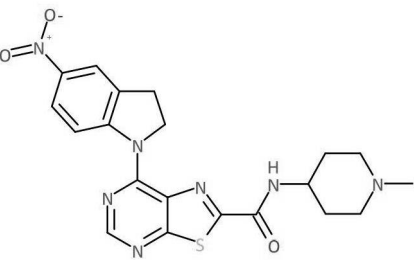
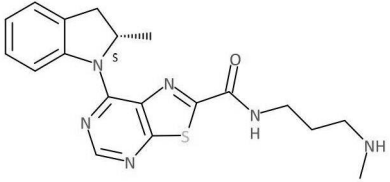
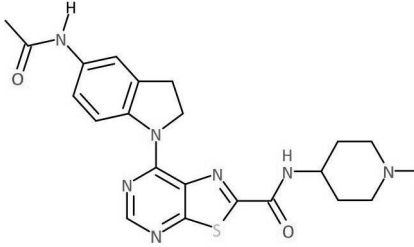
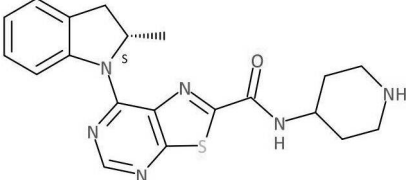
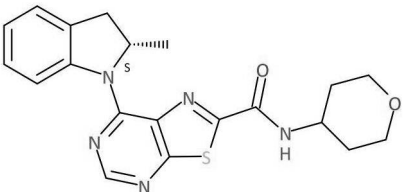
10

20

30

40

【表 1 - 10】

	43		129
	44		130
	45		131
	46		132
			133

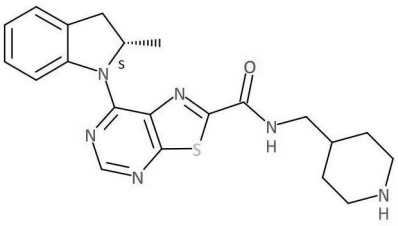
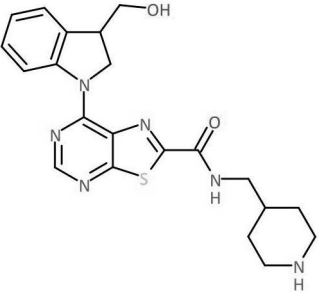
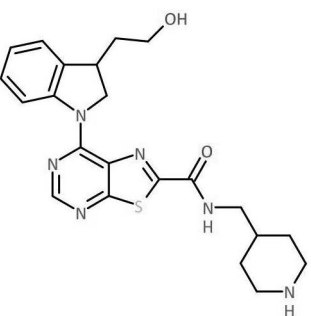
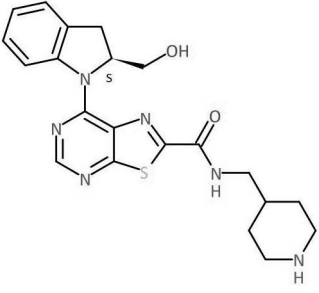
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

	134
	135
	136
	137

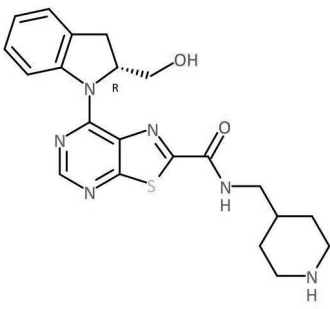
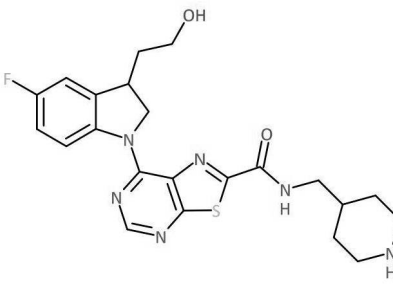
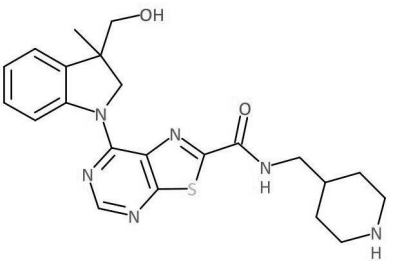
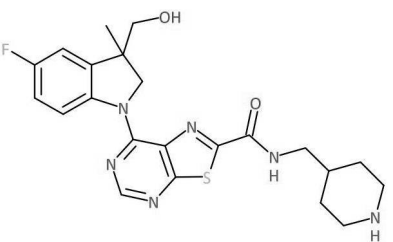
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

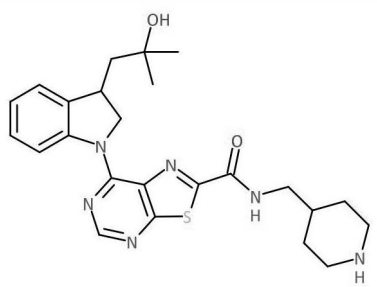
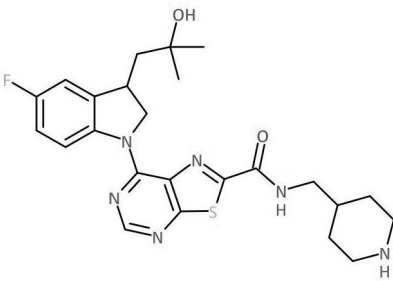
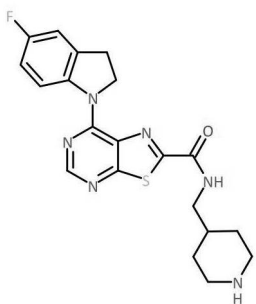
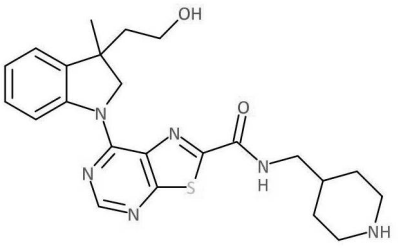
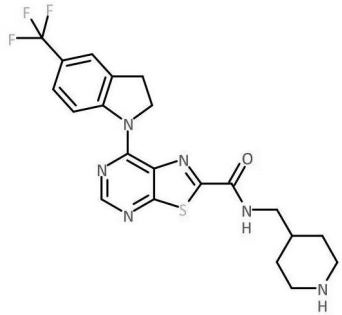
	138
	139
	140
	141

10

20

30

【表 1 - 1 3】

			142
			143
	58		144
			145

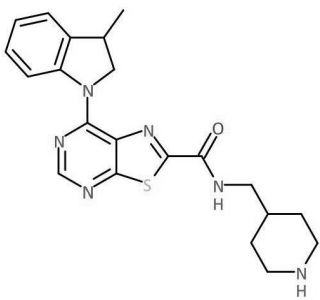
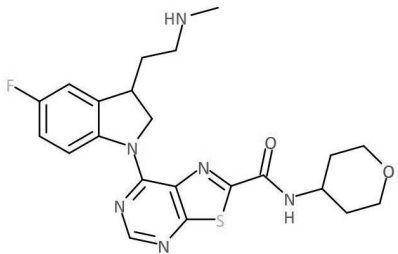
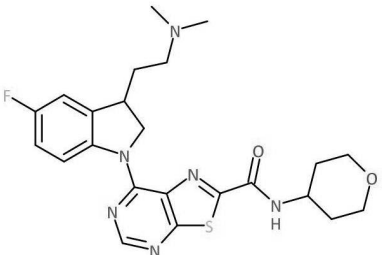
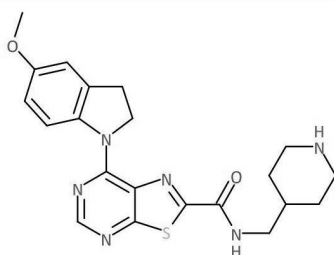
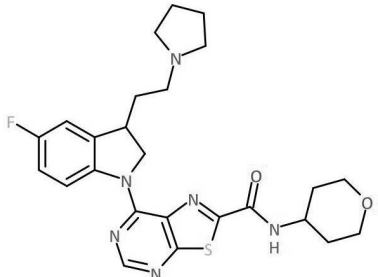
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

	146		
	147		
	148		
	63		149

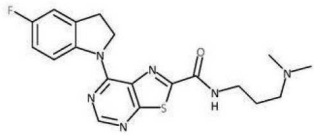
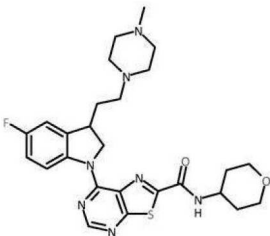
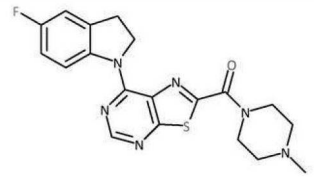
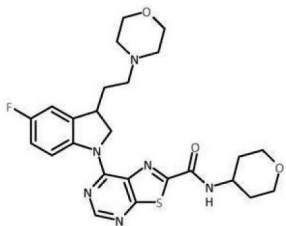
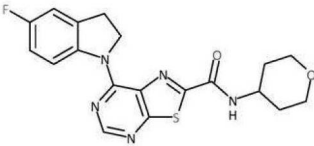
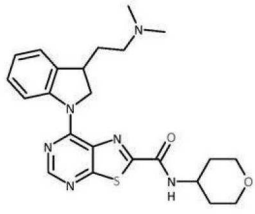
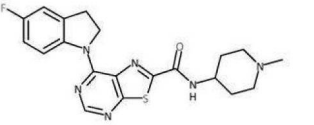
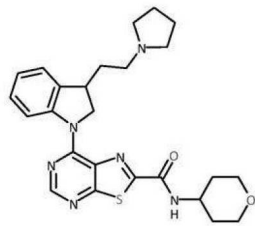
10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

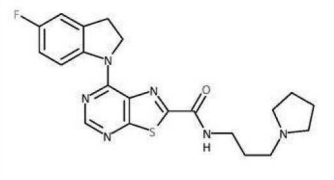
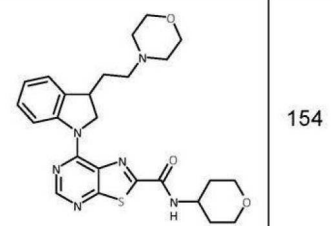
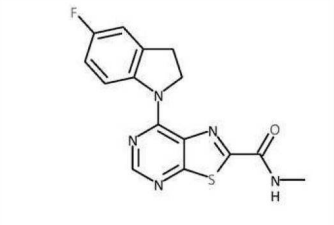
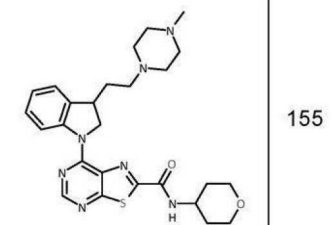
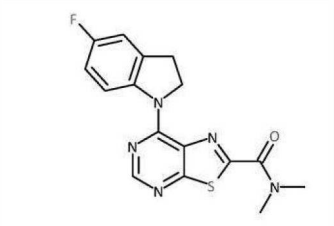
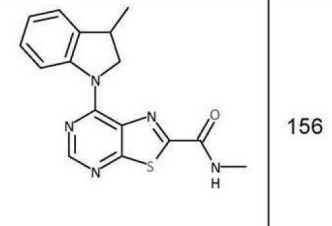
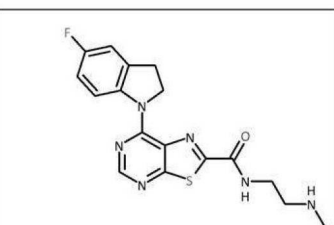
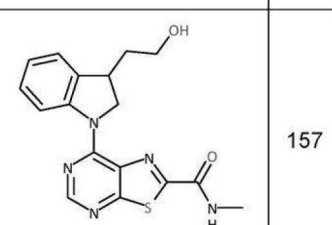
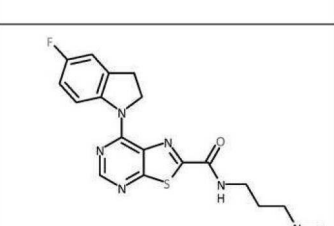
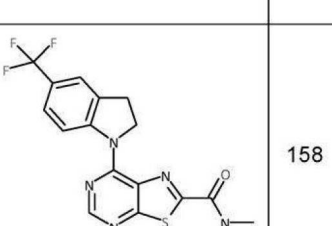
	64		150
	65		151
	66		152
	67		153

10

20

30

【表 1 - 1 6】

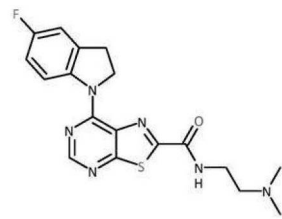
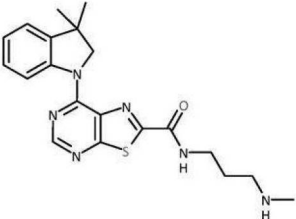
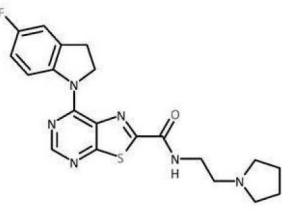
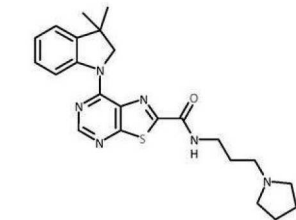
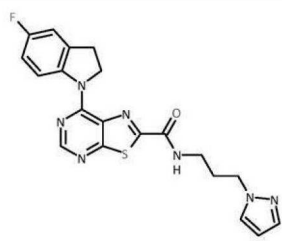
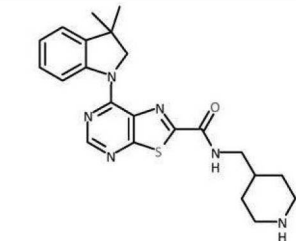
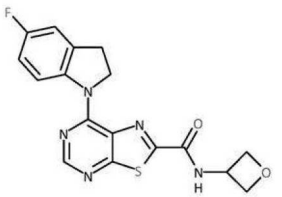
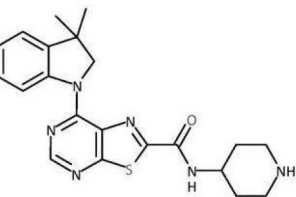
	68		154
	69		155
	70		156
	71		157
	72		158

10

20

30

【表 1 - 17】

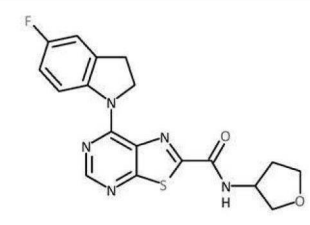
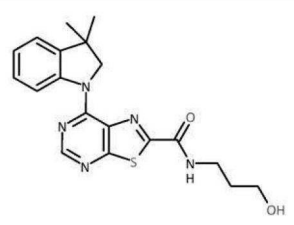
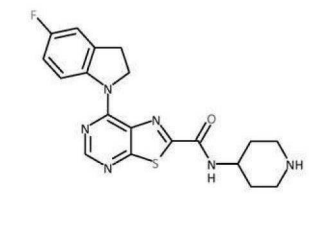
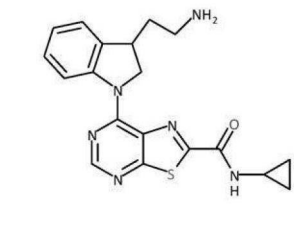
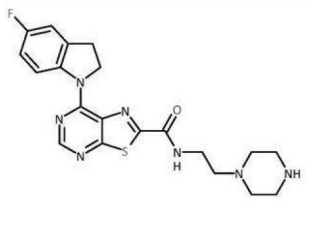
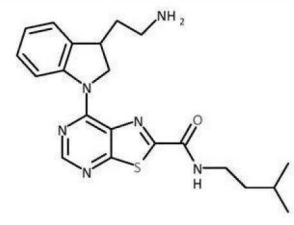
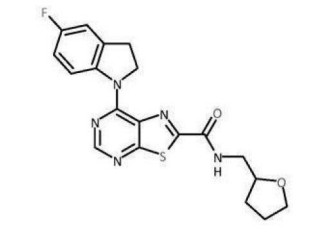
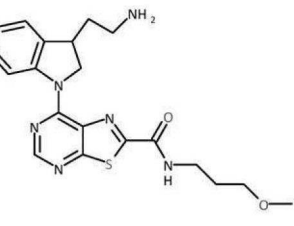
	73		159
	74		160
	75		161
	76		162

10

20

30

【表 1 - 18】

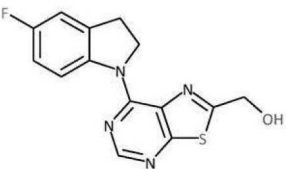
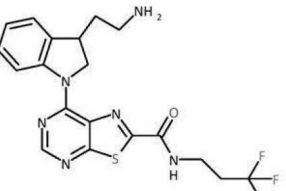
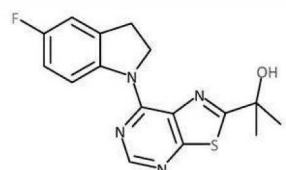
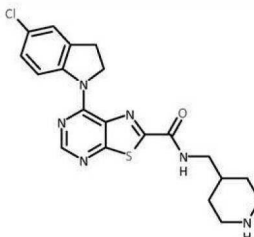
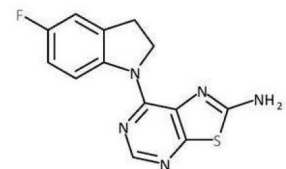
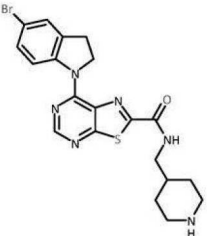
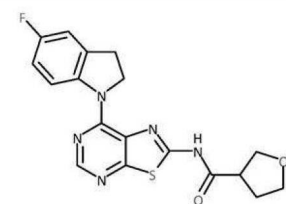
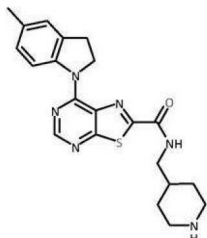
	77		163
	78		164
	79		165
	80		166

10

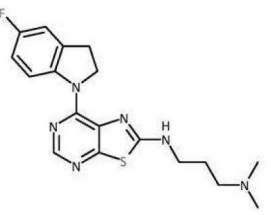
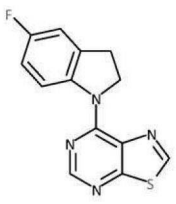
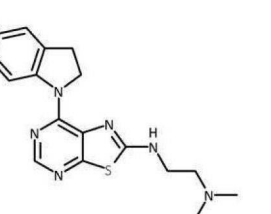
20

30

【表 1 - 1 9】

	81		167
	82		168
	83		169
	84		170

【表 1 - 2 0】

	85		171
	86		

から選択される化合物及び薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物を含む医薬品。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物を含む、制御されない細胞増殖 (growth)、制御されない細胞増殖 (proliferation) 及び / 若しくは制御されない細胞生存、不適切な細胞性免疫反応、又は不適切な細胞性炎症反応の疾患の治療剤。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物を含む、血液腫瘍、固形腫瘍及び / 又はそれらの転移から選択される、増殖性障害の治療剤。

【請求項 1 5】

増殖性障害が、白血病及び骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍、脳腫瘍及び脳転移、胸郭腫瘍、非小細胞及び小細胞肺腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房及び他の婦人科腫瘍、泌尿器系腫瘍、腎、膀胱及び前立腺腫瘍、皮膚腫瘍、及び肉腫、並びに / 又はそれらの転移から選択される、請求項 1 4 に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物を含む、神経変性障害の治療剤又は予防剤。

20

【請求項 1 7】

神経変性障害がタウオパチーである、請求項 1 6 に記載の神経変性障害の治療剤又は予防剤。

【請求項 1 8】

神経変性障害がアルツハイマー病である、請求項 1 7 に記載の神経変性障害の治療剤又は予防剤。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物を含む、MAPキナーゼ相互作用セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ (MNK) 活性異常によって起こる、それと関連がある、又はそれを伴う障害の治療剤。

30

【請求項 2 0】

制御されない細胞増殖 (growth)、制御されない細胞増殖 (proliferation) 及び / 若しくは制御されない細胞生存、不適切な細胞性免疫反応、又は不適切な細胞性炎症反応の疾患の治療薬、或いは神経変性障害の疾患の治療薬又は予防薬の調製における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 2 1】

疾患がタウオパチーである、請求項 2 0 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 2】

疾患がアルツハイマー病である、請求項 2 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 3】

MNKを阻害することができるさらなる候補化合物を同定するアッセイにおける請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物の使用。

40

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物及びさらなる治療剤を含む組成物。

【請求項 2 5】

第 2 の治療剤をさらに含む請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、1又は2以上のキナーゼ、さらに詳細にはMAPキナーゼ相互作用セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ(MNK)を阻害することができる縮合チアゾロピリミジン化合物に関する。化合物は、増殖性障害、及びアルツハイマー病などの神経変性疾患を含むさまざまな障害の治療において治療的に適用できる可能性がある。

【背景技術】

【0002】

本発明は、MAPキナーゼ相互作用セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ(MNK)の酵素活性を阻害する化合物に関する。MNKタンパク質は、MNK1及び2を生じる2つの遺伝子MNK1及びMNK2によってコードされる。両タンパク質は、選択的スプライシングにより2つのアイソフォームの形で発現する。もたらされる。MNK1b/2bと呼ばれる短い方のアイソフォームは、MAPキナーゼ結合領域を欠き、それによって、低基礎活性になる(Buxade, M., et al. (2008). "The Mnks: MAP kinase-interacting kinases (MAP kinase signal-integrating kinases)." Front Biosci 13: 5359-5373)。Mnk1aは、ERK及びp38によって活性化されるがJNK結合には活性化されず、一方MNK2aは、ERKによってしか活性化されないようである。

【0003】

MNK1及び2の触媒ドメインは非常に類似している。しかし、これらのドメインは、他のキナーゼと非常に異なる。というのも、ATP結合部位において、典型的にはDFGモチーフを含むが、これらのドメインは、DFDモチーフを含むからである。このことは、活性化ループ構造が改変されていることを示唆している(Jauch, R., et al. (2006). "Mitogen-activated protein kinases interacting kinases are autoinhibited by a reprogrammed activation segment." EMBO J 25(17): 4020-4032)。

MNK1/2は、リン酸化真核生物翻訳開始因子4E(eIF4E)、細胞質ホスホリパーゼA2(cPLA2)、ヘテロ核RNA結合タンパク質A1(hnRNP A1)、ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連スプライシング因子(PSF)及びSprouty2(hSPRY2)と共に遍在的に発現されている(Buxade, M., et al. (2008). "The Mnks: MAP kinase-interacting kinases (MAP kinase signal-integrating kinases)." Front Biosci 13: 5359-5373)。

【0004】

MNKは、eIF4Eのリン酸化を通してがんに関連付けられている。eIF4Eは、がんにおいて増幅され、もっぱらMNKによってリン酸化されるがん遺伝子である(Konicek, B. W., et al. (2008). "Targeting the eIF4F translation initiation complex for cancer therapy." Cell Cycle 7(16): 2466-2471)。eIF4E過剰発現は、動物モデルにおいて腫瘍形成を誘導する。多くの固形腫瘍及びリンパ節転移において、eIF4Eのリン酸化の増加が認められ、その増加は予後不良と相関する。eIF4Eは、遊離の形で又はeIF4F開始前複合体の一部としてリボソームをmRNAのキャップ構造に誘導し、キャップ依存的翻訳を行うが、かかる翻訳における律速因子である。ほとんどすべてのタンパク質は、翻訳のためにeIF4Eを必要とする。eIF4Eがリン酸化されることにより、サイクリンD1、Myc、Mcl-1、Bcl-2及びVEGFのmRNA等の細胞生存、血管新生及びがん転移に関与するmRNAが好ましく翻訳される。これらのmRNAは、長くて複雑な5'UTRのために通常は効率的に翻訳されない。eIF4のリン酸化は、全翻訳速度に影響を及ぼさないが、より効率的な翻訳を促進するポリソームの形成を助けることが示唆されてきた。

【0005】

いくつかのMNK1/MNK2阻害剤が当技術分野において公知である。例えば、米国特許第8,754,079号明細書及び米国特許第8,853,193号明細書(共に、Boehringer Ingelheim International GmbH社名義)には、MNK1及び/又はMNK2を阻害することができるチエノピリミジン化合物が開示されている。同様に、国際公開第2014/135480号パンフレット(Bayer Pharma Aktiengesellschaft社)には、インダゾリル

又は 2 - オキソ - 2 , 3 , ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾリル基によって置換されたチアゾロピリミジンが開示されている。国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 8 2 2 6 号パンフレット (Bayer Pharma Aktiengesellschaft 社) には、MNK 1 及び / 又は MNK 2 を阻害することができる置換ピラゾロピリミジニルアミノ - インダゾールが開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 6 】

【特許文献 1】米国特許第 8 , 7 5 4 , 0 7 9 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 8 , 8 5 3 , 1 9 3 号明細書

10

【特許文献 3】国際公開第 2 0 1 4 / 1 3 5 4 8 0 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 8 2 2 6 号パンフレット

【非特許文献】

【 0 0 0 7 】

【非特許文献 1】Buxade, M., et al. (2008). "The Mnks: MAP kinase-interacting kinases (MAP kinase signal-integrating kinases)." Front Biosci 13: 5359-5373

【非特許文献 2】Jauch, R., et al. (2006). "Mitogen-activated protein kinases interacting kinases are autoinhibited by a reprogrammed activation segment." EMBO J 25(17): 4020-4032

【非特許文献 3】Konicek, B. W., et al. (2008). "Targeting the eIF4F translation initiation complex for cancer therapy." Cell Cycle 7(16): 2466-2471

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

本発明は、MNK の活性及びその経路を阻害することができる代替化合物を提供しようとするものである。そのような化合物は、増殖性障害及び神経変性障害を含む様々な障害の治療において治療的に適用できる可能性がある。

【課題を解決するための手段】

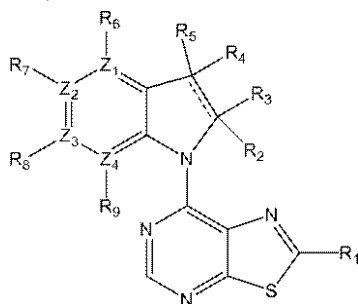
【 0 0 0 9 】

本発明の第 1 の態様は、式 (I)

30

【 0 0 1 0 】

【化 1】



40

(I)

【 0 0 1 1 】

[式中、

R₁ は、

- CO - NR₁₂R₁₃ (R₁₂ 及び R₁₃ はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記アルキル基は、1 又は 2 以上の R₁₄ 基によって置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の R₁₀ 基によって置換されていてもよく、或いは R₁₂ と R₁₃ はそれらが結合している窒素と一緒に連結して、1 又は 2 以上の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、1 又は

50

2以上の R_{10} 基によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基を形成する)、

- ヒドロキシアルキル、
- H、
- NH_2 、
- NH -アルキル(前記アルキル基は、1又は2以上の R_{14} 基で置換されていてもよい)、
- NH -CO-ヘテロシクロアルキル、
- 1又は2以上の R_{10} 基によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、及び
- 1又は2以上の R_{14} 基で置換されていてもよいアルコキシ

10

から選択され、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、アルキル、ヒドロキシアルキル及び $(CH_2)_n-R_{12}$ から選択され、

或いは、 R_2 と R_3 は連結して、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成し、これらのそれぞれが、1又は2以上の R_{10} 基でさらに置換されていてもよく、

或いは、 R_4 と R_5 は連結して、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成し、これらのそれぞれは、1又は2以上の R_{10} 基でさらに置換されていてもよく、

或いは、 R_2 及び R_3 の一方は存在せず、 R_4 及び R_5 の一方は存在せず、破線は二重結合であり、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はすべてCであり、

20

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 はそれぞれ独立して、H、CN、 NO_2 、OH、アルコキシ、 $NHCO$ -アルキル、ハロ及びハロアルキルから選択され、或いは

Z_1 、 Z_3 及び Z_4 はすべてCであり、 Z_2 はNであり、 R_7 は存在せず、 R_6 、 R_8 及び R_9 は上記に定義したとおりであり、又は

Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はすべてCであり、 Z_1 はNであり、 R_6 は存在せず、 R_7 、 R_8 及び R_9 は上記に定義したとおりであり、

n は1~10の整数であり、

R_{12} はそれぞれ独立して、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記ヘテロシクロアルキルは、1又は2以上の R_{10} 基によってさらに置換されていてもよく、

30

R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ独立して、アルキルであり、

R_{14} はそれぞれ独立して、OH、アルコキシ、ハロアルキル、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記ヘテロシクロアルキルは、1又は2以上の R_{10} 基によってさらに置換されていてもよい]

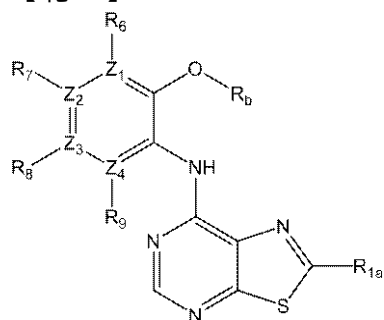
の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくはエステルに関する。

【0012】

本発明の第2の態様は、式(II)

【0013】

【化2】



40

(II)

【0014】

50

[式中、

R_b は、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン及びアルコキシから選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよく、

R_{1a} は、

- $CO-NR_{12a}R_{13a}$ (R_{12a} 及び R_{13a} はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル及び単環式又は二環式ヘテロシクロアルキルから選択され、前記アルキル基は、1 又は 2 以上の $(CH_2)_mR_{14a}$ 基によって置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキルは、 R_{10} 及び $(CH_2)_mR_{14a}$ から選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよく、或いは R_{12a} と R_{13a} はそれらが結合している窒素と一緒に連結して、1 又は 2 以上の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R_{10} 及び $(CH_2)_mR_{14a}$ から選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基を形成する)、

- ヒドロキシアルキル、
- $COOH$ 、及び
- H

から選択され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はすべて C であり、

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 はそれぞれ独立して、H、 CN 、 NO_2 、OH、アルコキシ、 $NHCO$ -アルキル、ハロゲン及びハロアルキルから選択され、或いは

Z_1 、 Z_3 及び Z_4 はすべて C であり、 Z_2 は N であり、 R_7 は存在せず、 R_6 、 R_8 及び R_9 は上記に定義したとおりであり、又は

Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はすべて C であり、 Z_1 は N であり、 R_6 は存在せず、 R_7 、 R_8 及び R_9 は上記に定義したとおりであり、

m は 1 ~ 10 の整数であり、

R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ独立して、アルキルであり、

R_{14a} はそれぞれ独立して、 CO_2R_{10} 、 $COOH$ 、OH、アルコキシ、ハロアルキル、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の R_{10} 基によってさらに置換されていてもよい]

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくはエステルに関する。

【0015】

本特許請求の範囲に記載されている化合物は、優位に、MNK 1 及び / 又は MNK 2 を阻害できる。さらに、一実施形態において、本特許請求の範囲に記載されている化合物は、当技術分野において公知である化合物と比較して、他のキナーゼより MNK 1 及び / 又は MNK 2 に対する選択性が優位に改善されている。

【0016】

本発明の第 3 の態様は、少なくとも 1 つの上記化合物及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0017】

本発明の第 4 の態様は、医薬品における使用のための上記化合物に関する。

【0018】

本発明の第 5 の態様は、増殖性障害を治療する際に使用するための上記化合物に関する。

【0019】

本発明の第 6 の態様は、アルツハイマー病などの神経変性疾患を治療する際に使用するための上記化合物に関する。

【0020】

本発明の第 7 の態様は、増殖性障害又は神経変性疾患の治療薬又は予防薬の調製における上記化合物の使用に関する。

【 0 0 2 1 】

本発明の第 8 の態様は、いずれかのキナーゼ活性異常によって起こる、それと関連がある、又はそれを伴う障害の予防薬又は治療薬の調製における上記化合物の使用であって、キナーゼが好ましくは MNK である使用に関する。

【 0 0 2 2 】

本発明の第 9 の態様は、キナーゼ（好ましくは MNK）の阻害によって軽減される病状を有する哺乳動物を治療する方法であって、哺乳動物に治療有効量の上記化合物を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 2 3 】

本発明の第 10 の態様は、キナーゼ、好ましくは MNK を阻害することができるさらなる候補化合物を同定するアッセイにおける上記化合物の使用に関する。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 4 】

本発明は、1 又は 2 以上のキナーゼ、さらに詳細には MNK を阻害することができる縮合チアゾロピリミジン化合物に関する。

【 0 0 2 5 】

「アルキル」は、本明細書では直鎖状又は分岐状アルキルラジカルであり、好ましくは C_{1-20} アルキル、より好ましくは C_{1-12} アルキル、さらにより好ましくは C_{1-10} アルキル又は C_{1-6} アルキルであり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルと定義される。

20

【 0 0 2 6 】

「シクロアルキル」は、本明細書では単環式アルキル環であり、好ましくは C_{3-7} シクロアルキル、より好ましくは C_{3-6} シクロアルキルであると定義される。好ましい例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル若しくはシクロヘブチル、又はノルボルナンなどの縮合二環式環系が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

「ハロゲン」は、本明細書ではクロロ、フルオロ、ブロモ又はヨードであると定義される。

【 0 0 2 8 】

本明細書では、用語「アリアル」は、ベンゾ縮合されていてもよい C_{6-12} 芳香族基であり、例えばフェニル又はナフチルである。

30

【 0 0 2 9 】

「ヘテロアリアル」は、本明細書では酸素、窒素又は硫黄など（同じでも異なってもよい）1 又は 2 以上のヘテロ原子を含む単環式又は二環式 C_{2-12} 芳香族環と定義される。適当なヘテロアリアル基の例としては、チエニル、フラニル、ピロリル、ピリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルなど、及びそれらのベンゾ誘導体、具体的にはベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリルなど；又はピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなど、及びそれらのベンゾ誘導体、具体的にはキノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルなどが挙げられる。

40

【 0 0 3 0 】

「ヘテロシクロアルキル」は、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 又は 2 以上のヘテロ原子を含有する単環式又は二環式脂肪族基を指し、環において 1 若しくは 2 以上の - (CO) - 基が挟まれていてもよく、かつ / 又は環において 1 若しくは 2 以上の二重結合が含まれていてもよい。ヘテロ原子が硫黄である場合、酸化型又は還元型、すなわち S、SO 又は SO_2 とすることができる。好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、より好ましくは C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである。あるいは、ヘテロシクロアルキル基は C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、より好ましくは C_{4-6} ヘテロ

50

シクロアルキルである。好ましいヘテロシクロアルキル基としては、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 1 】

式 (I) の化合物

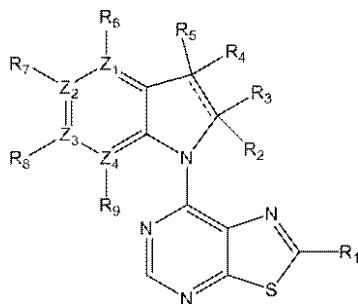
本発明の一態様は、上記の式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 2 】

一態様において、本発明は、式 (I)

【 0 0 3 3 】

【 化 3 】



(I)

【 0 0 3 4 】

[式中、

R₁ は、

- CO - NR₁₂R₁₃ (R₁₂ 及び R₁₃ はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記アルキル基は、1又は2以上のR₁₄基によって置換されていてもよく、前記ヘテロシクロアルキルは、1又は2以上のR₁₀基によって置換されていてもよく、或いはR₁₂とR₁₃はそれらが結合している窒素と一緒に連結して、1又は2以上の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、1又は2以上のR₁₀基によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基を形成する)、

- ヒドロキシアルキル、

- H、

- NH₂、

- NH - アルキル (前記アルキル基は、1又は2以上のR₁₄基で置換されていてもよい)、

- NH - CO - ヘテロシクロアルキル、

- 1又は2以上のR₁₀基によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、及び

- 1又は2以上のR₁₄基で置換されていてもよいアルコキシ

から選択され、

R₂、R₃、R₄及びR₅はそれぞれ独立して、H、アルキル、ヒドロキシアルキル及び (CH₂)_n - R₁₂ から選択され、

或いは、R₂とR₃は連結して、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成し、これらのそれぞれは、1又は2以上のR₁₀基でさらに置換されていてもよく、

或いは、R₄とR₅は連結して、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成し、これらのそれぞれは、1又は2以上のR₁₀基でさらに置換されていてもよく、

或いは、R₂及びR₃の一方が存在せず、R₄及びR₅の一方が存在せず、破線が二重結合であり、

Z₁、Z₂、Z₃及びZ₄はすべてCであり、

R₆、R₇、R₈及びR₉はそれぞれ独立して、H、CN、NO₂、OH、アルコキシ、NHCO - アルキル、ハロ及びハロアルキルから選択され、或いは

10

20

30

40

50

Z_1 、 Z_3 及び Z_4 はすべて C であり、 Z_2 は N であり、 R_7 は存在せず、 R_6 、 R_8 及び R_9 は上記に定義したとおりであり、又は

Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はすべて C であり、 Z_1 は N であり、 R_6 は存在せず、 R_7 、 R_8 及び R_9 は上記に定義したとおりであり、

n は 1 ~ 10 の整数であり、

R_{12} はそれぞれ独立して、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の R_{10} 基によってさらに置換されていてもよく、 R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ独立して、アルキルであり、

R_{14} はそれぞれ独立して、OH、アルコキシ、ハロアルキル、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の R_{10} 基によってさらに置換されていてもよい]

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくはエステルに関する。

【0035】

好ましくは、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 はすべて存在する。すなわち、 R_1/R_2 を有する炭素と R_3/R_4 を有する炭素の間は単結合である。

【0036】

好ましい一実施形態において、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はすべて C である。

【0037】

好ましい一実施形態において、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、アルキル、及び $(CH_2)_n - R_{12}$ から選択される。

【0038】

好ましい一実施形態において、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はすべて H であり、或いは

R_2 及び R_3 は両方とも H であり、 R_4 及び R_5 は両方とも Me であり、又は

R_2 及び R_3 は両方とも H であり、 R_4 と R_4 は連結して、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0039】

好ましい一実施形態において、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 はそれぞれ独立して、H 及びハロゲンから選択される。

【0040】

好ましい一実施形態において、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はすべて C であり、

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 はすべて H であり、又は

R_6 、 R_8 及び R_9 はすべて H であり、 R_7 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル及び CF_3 から選択され、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、アルキル、及び $(CH_2)_n - R_{12}$ から選択される。

【0041】

好ましい一実施形態において、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、ヒドロキシアルキル、アルキル、及び $(CH_2)_n - R_{12}$ から選択され、 n は 1 又は 2 であり、 R_{12} は、 NH_2 、OH、NMe、NMe₂、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 4 - メチルピペリジン - 1 - イルから選択される。

【0042】

好ましい一実施形態において、 R_1 は $CO - NR_{12}R_{13}$ である。

【0043】

好ましい一実施形態において、 R_1 は $CO - NR_{12}R_{13}$ であり、

R_{12} 及び R_{13} の一方は H であり、他方は、

テトラヒドロピラン - 4 - イル、

ピペリジン - 4 - イル、

10

20

30

40

50

シクロプロピル、
 テトラヒドロフラン - 4 - イル、
 N - メチルピペリジン - 4 - イル、
 NHMe、NH₂、NMe₂、ピペリジン - 4 - イル、N - メチルピペリジン - 4 - イル、テトラヒドロフランイル、OH、CF₃、OMe 及びピロリジン - 1 - イルから選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよいアルキル
 から選択され、或いは
 R₁₂ と R₁₃ はそれらが結合している窒素と一緒に連結して、1 又は 2 以上の R₁₀ 基によって置換されていてもよいピペラジニル又はモルホリニル基を形成する。

【0044】

10

式(II)の化合物

本発明の一態様は、上記の式(II)の化合物に関する。

【0045】

好ましい一実施形態において、
 Z₁、Z₂、Z₃ 及び Z₄ はすべて C であり、
 R₆、R₇、R₈ 及び R₉ はすべて H であり、又は
 R₆、R₈ 及び R₉ はすべて H であり、R₇ はハロゲンである。

【0046】

好ましい一実施形態において、Z₁、Z₂、Z₃ 及び Z₄ はすべて C であり、R₆、R₈ 及び R₉ はすべて H であり、R₇ はフルオロである。

20

【0047】

好ましい一実施形態において、R_b はアルキル、より好ましくはイソプロピルである。

【0048】

別の実施形態において、R_b を NH 連結基 (NH 基の水素が存在していない) の窒素に連結させて、ヘテロシクロアルキル基、好ましくは 5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル基、より好ましくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成することができる。

【0049】

別の実施形態において、R_b を R₆ (Z₁ は炭素である) に連結させて、ヘテロシクロアルキル基、好ましくは 5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成することができる。

【0050】

30

好ましい一実施形態において、R_{1a} は CO - NR_{12a} R_{13a} であり、
 R_{12a} 及び R_{13a} の一方は H であり、他方は、
 - NR₁₀ R₁₁、COOH、OH 及びヘテロシクロアルキルから選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよいアルキル、並びに
 - R₁₀ 及び CO₂ R₁₀ から選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよい単環式又は二環式ヘテロシクロアルキル
 から選択され、或いは

R_{12a} と R_{13a} はそれらが結合している窒素と一緒に連結して、R₁₀ 及び (CH₂)_m R_{14a} から選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよいピペリジニル基を形成する。

40

【0051】

好ましい一実施形態において、R_{1a} は、NR₁₀ R₁₁、並びにピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロピラニルから選択されるヘテロシクロアルキル基から選択される 1 又は 2 以上の基によって置換されていてもよいアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1 又は 2 以上の R₁₀ 基で置換されていてもよい。

【0052】

好ましい一実施形態において、R_{1a} は、ピペリジニル、キヌクリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロピラニルから選択されるヘテロシクロアルキル基であり、これらのそれぞれは、1 又は 2 以上の R₁₀ 基で置換

50

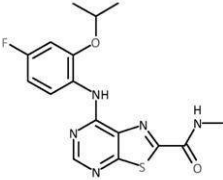
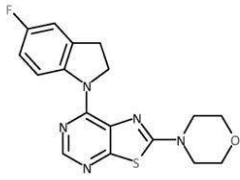
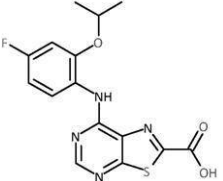
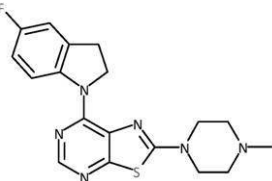
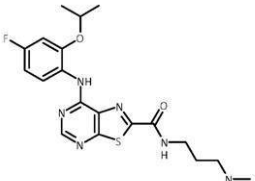
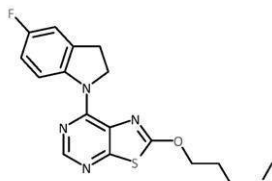
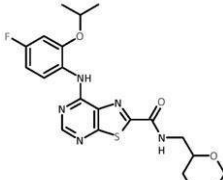
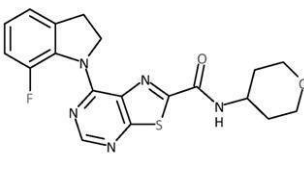
されていてもよい。

【 0 0 5 3 】

一実施形態において、本発明の化合物は、以下

【 0 0 5 4 】

【表 1 - 1】

	1		87
	2		88
	3		89
	4		90

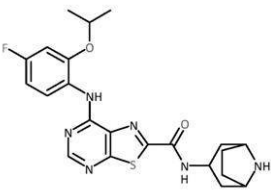
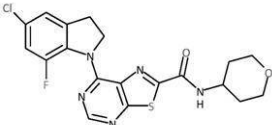
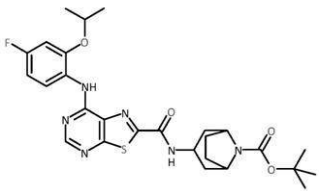
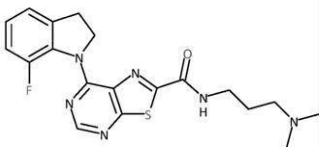
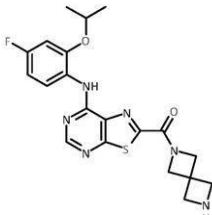
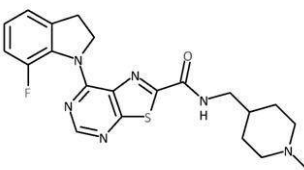
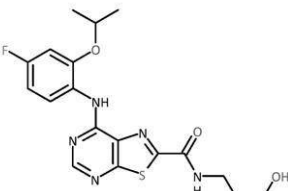
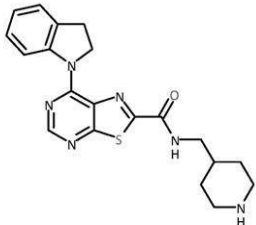
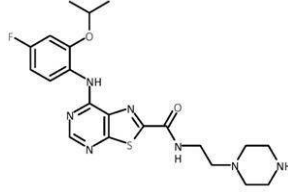
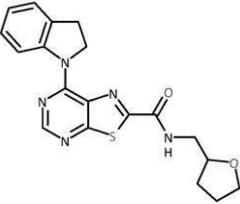
【 0 0 5 5 】

10

20

30

【表 1 - 2】

	5		91
	6		92
	7		93
	8		94
	9		95

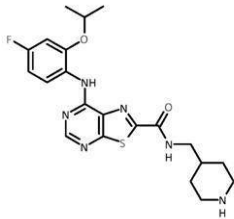
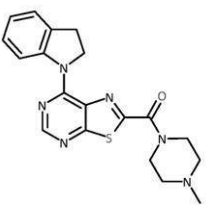
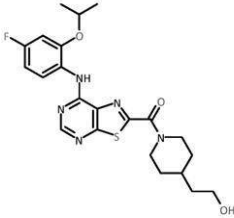
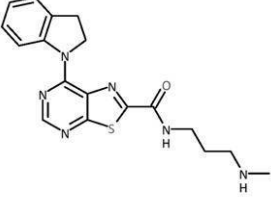
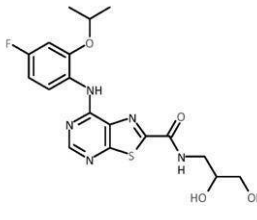
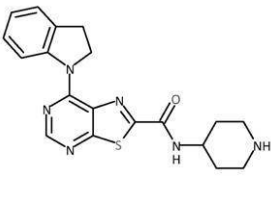
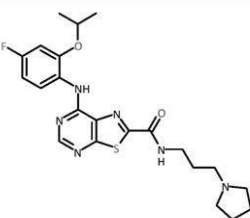
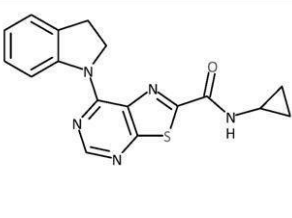
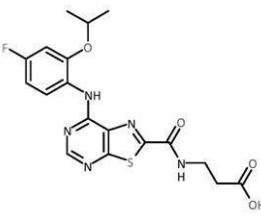
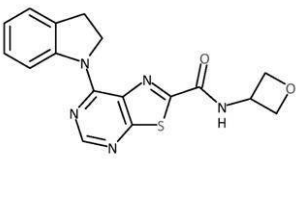
【 0 0 5 6 】

10

20

30

【表 1 - 3】

	10		96
	11		97
	12		98
	13		99
	14		100

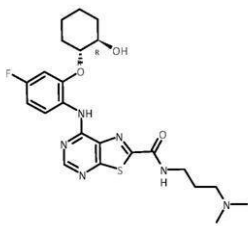
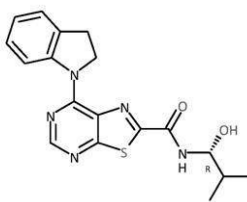
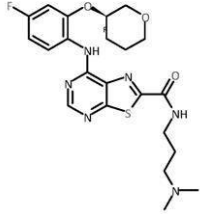
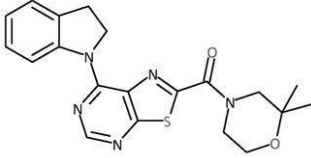
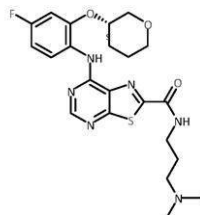
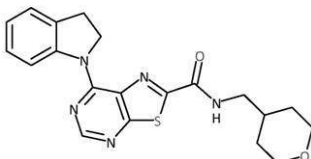
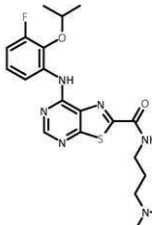
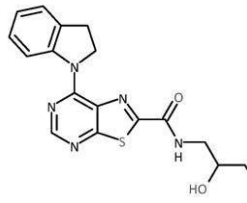
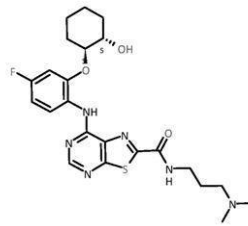
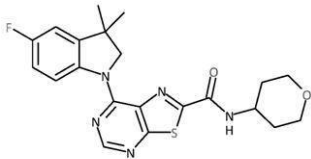
【 0 0 5 7 】

10

20

30

【表 1 - 4】

	15		101
	16		102
	17		103
	18		104
	19		105

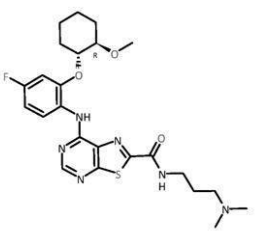
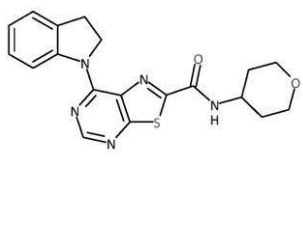
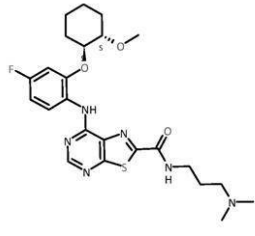
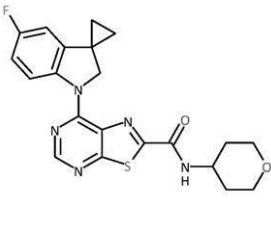
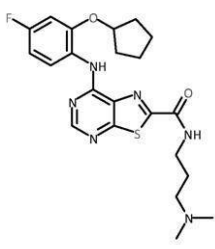
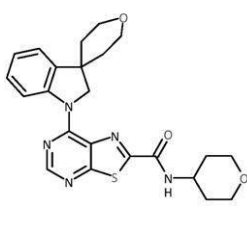
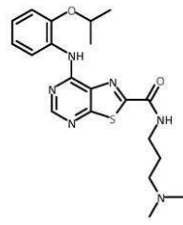
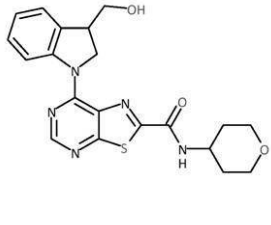
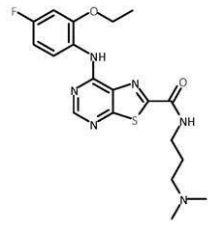
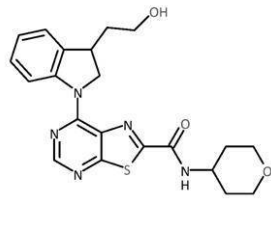
【 0 0 5 8 】

10

20

30

【表 1 - 5】

	20		106
	21		107
	22		108
	23		109
	24		110

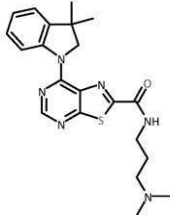
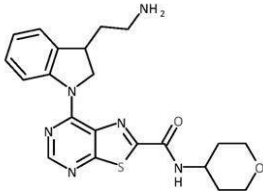
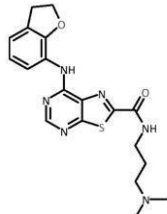
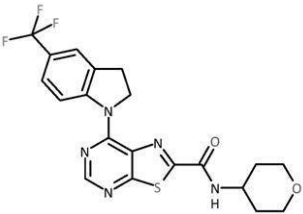
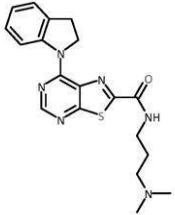
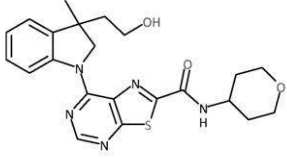
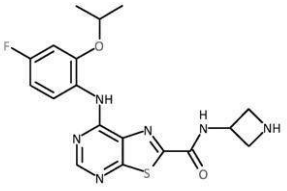
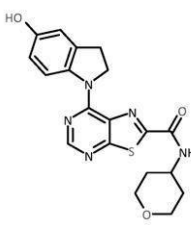
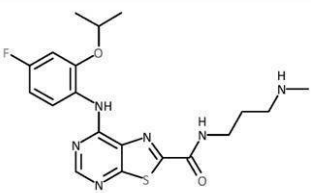
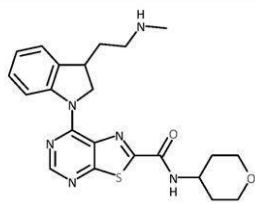
【 0 0 5 9 】

10

20

30

【表 1 - 6】

	25		111
	26		112
	27		113
	28		114
	29		115

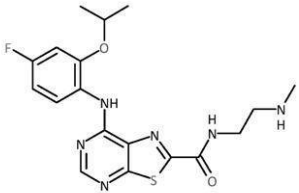
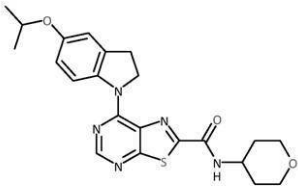
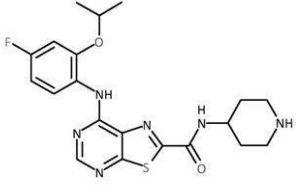
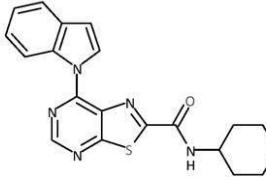
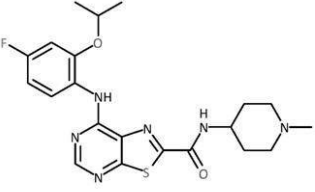
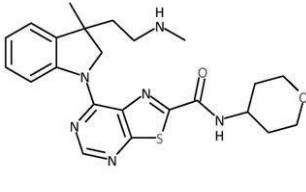
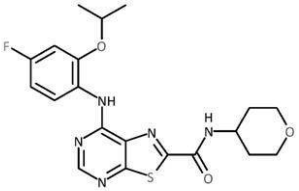
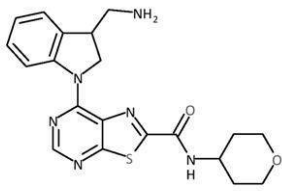
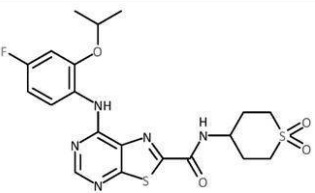
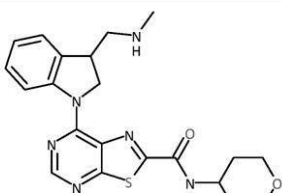
【 0 0 6 0 】

10

20

30

【表 1 - 7】

	30		116
	31		117
	32		118
	33		119
	34		120

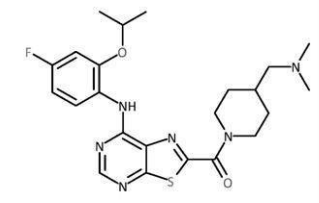
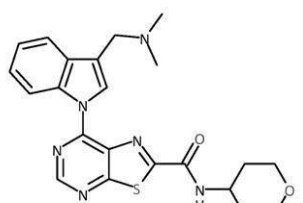
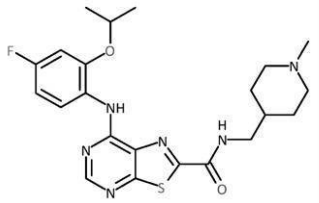
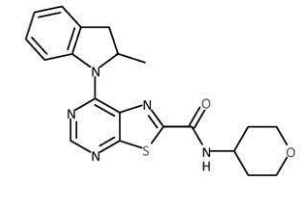
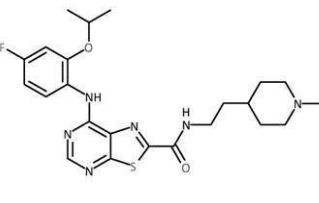
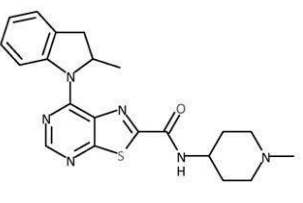
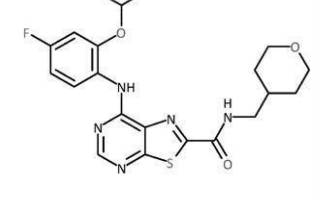
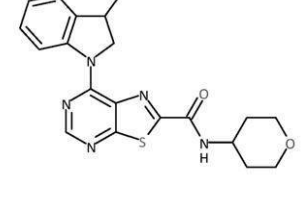
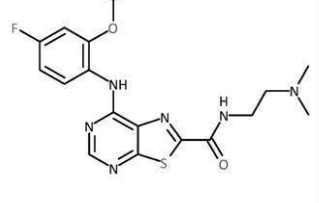
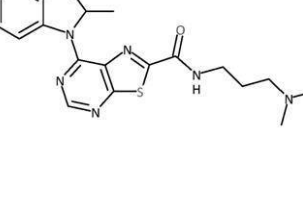
【 0 0 6 1 】

10

20

30

【表 1 - 8】

	35		121
	36		122
	37		123
	38		125
	39		124

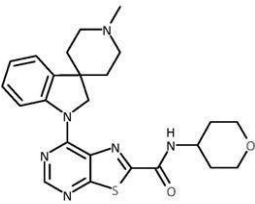
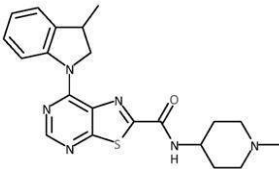
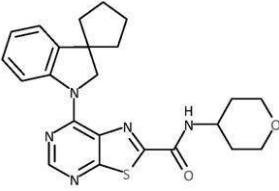
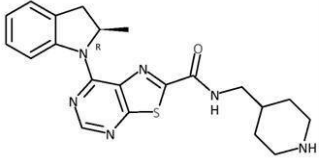
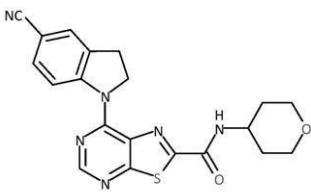
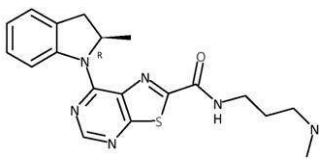
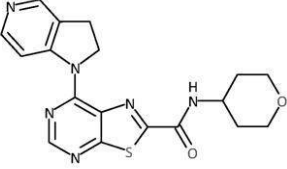
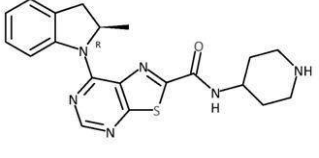
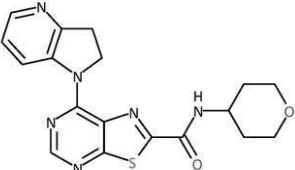
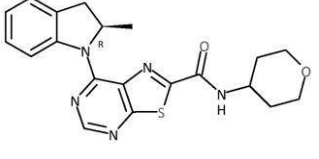
【 0 0 6 2 】

10

20

30

【表 1 - 9】

	40		126
	41		127
	42		128
	43		129
	44		130

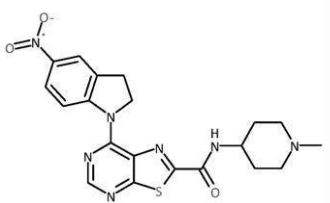
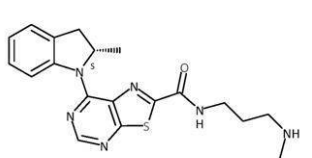
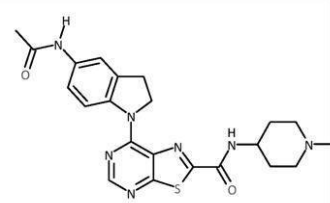
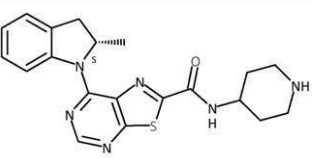
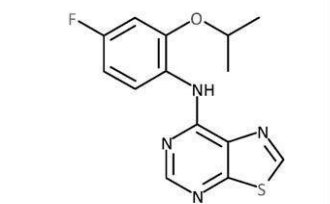
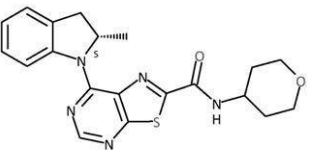
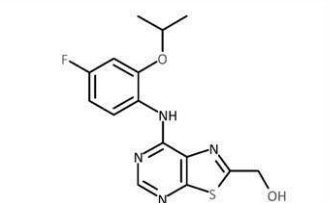
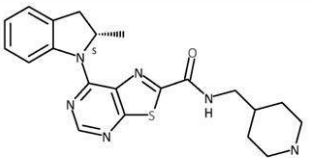
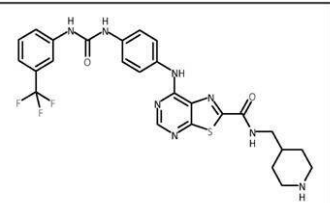
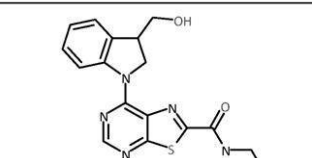
【 0 0 6 3 】

10

20

30

【表 1 - 10】

	45		131
	46		132
	47		133
	48		134
	49		135

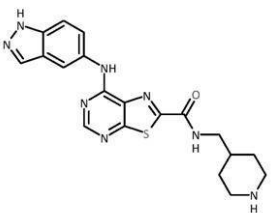
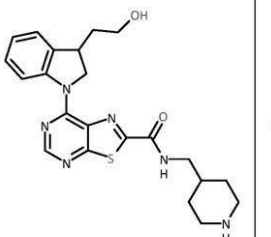
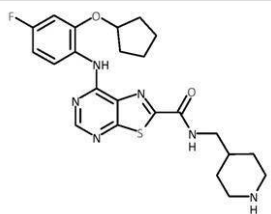
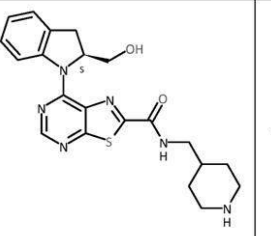
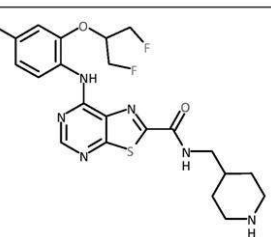
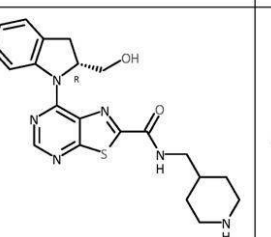
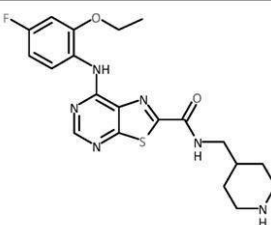
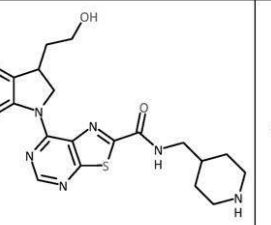
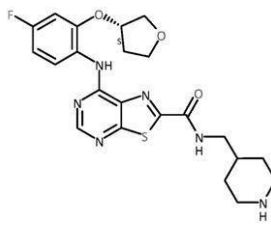
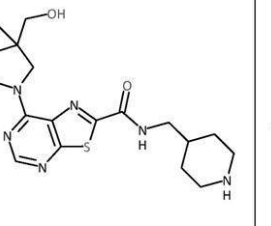
【 0 0 6 4 】

10

20

30

【表 1 - 1 1】

	50		136
	51		137
	52		138
	53		139
	54		140

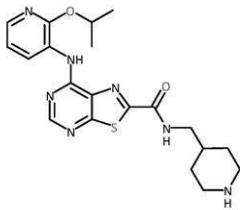
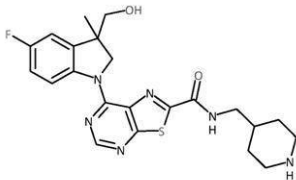
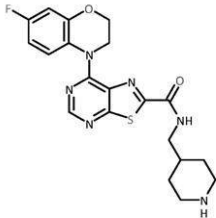
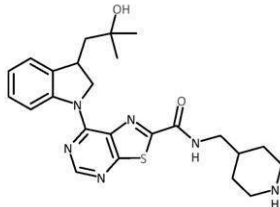
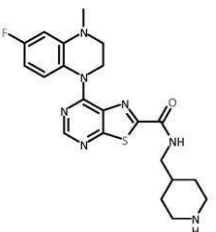
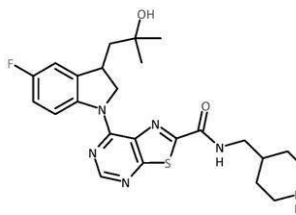
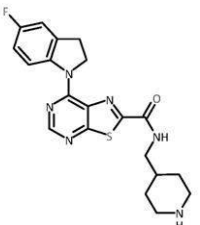
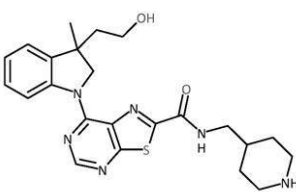
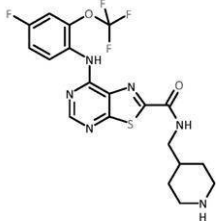
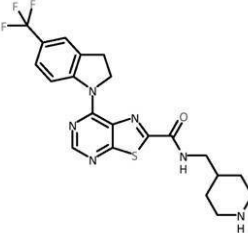
【 0 0 6 5 】

10

20

30

【表 1 - 1 2】

	55		141
	56		142
	57		143
	58		144
	59		145

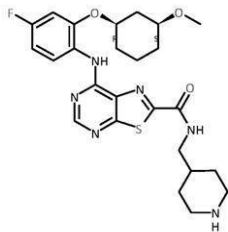
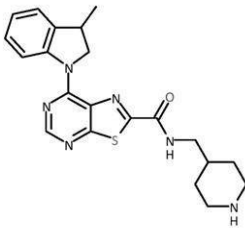
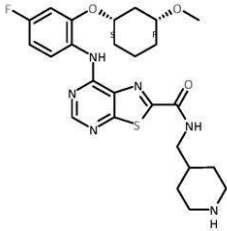
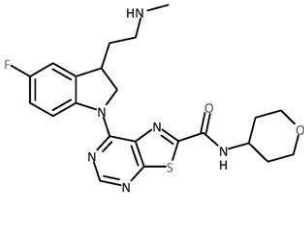
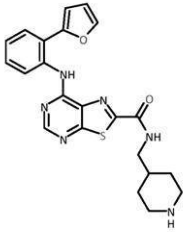
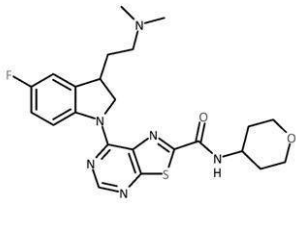
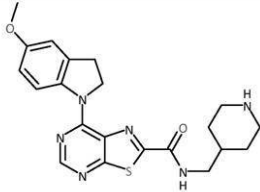
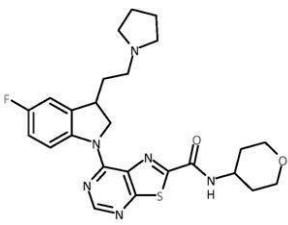
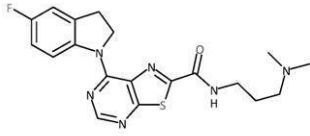
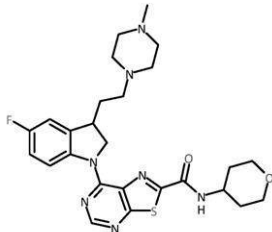
【 0 0 6 6 】

10

20

30

【表 1 - 13】

	60		146
	61		147
	62		148
	63		149
	64		150

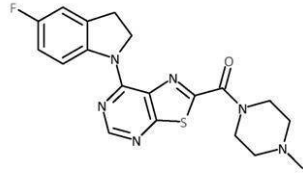
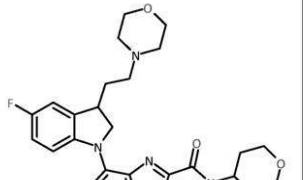
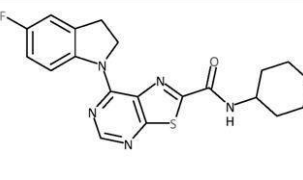
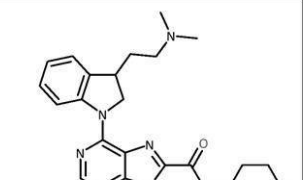
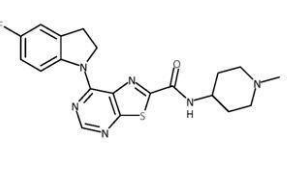
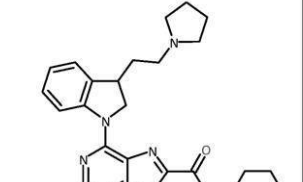
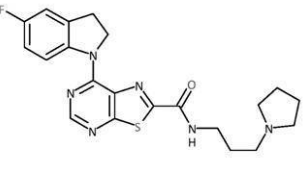
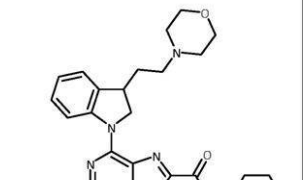
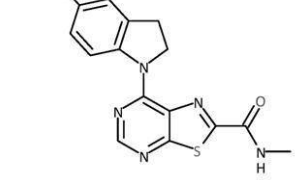
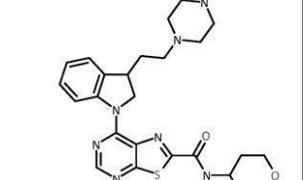
【 0 0 6 7 】

10

20

30

【表 1 - 1 4】

	65		151
	66		152
	67		153
	68		154
	69		155

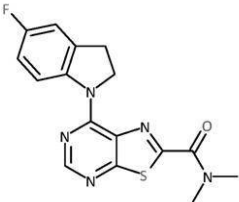
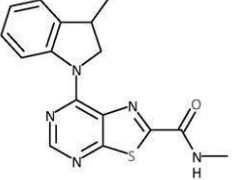
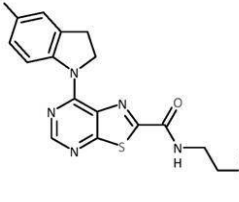
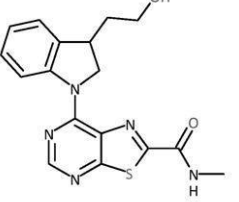
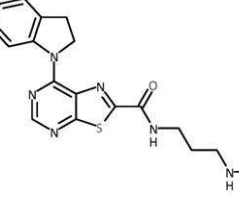
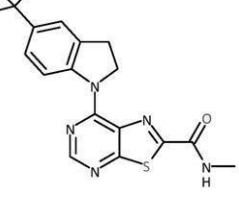
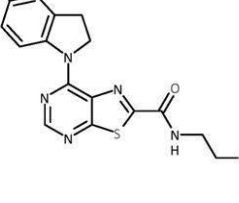
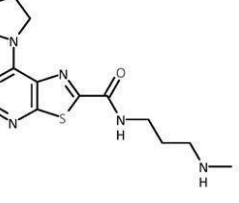
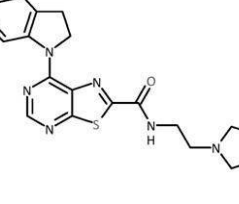
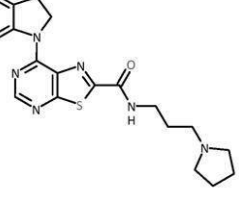
【 0 0 6 8 】

10

20

30

【表 1 - 15】

	70		156
	71		157
	72		158
	73		159
	74		160

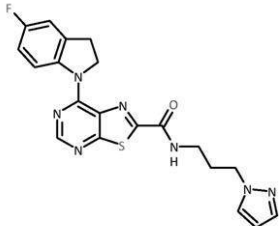
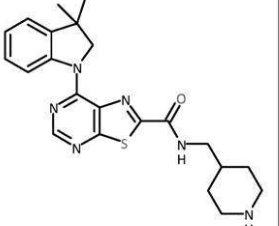
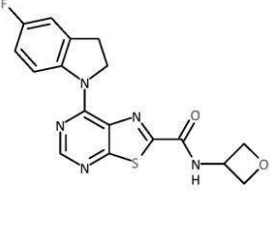
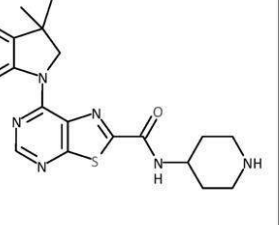
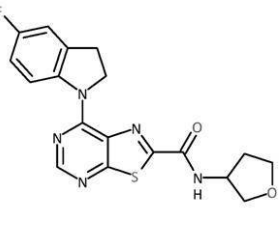
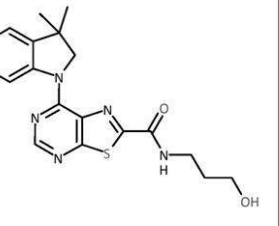
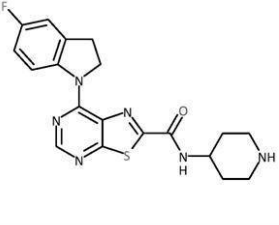
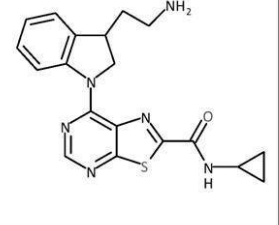
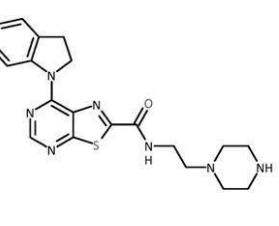
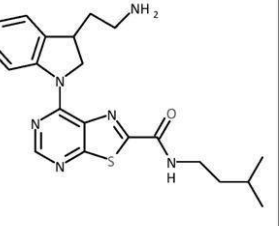
【 0 0 6 9 】

10

20

30

【表 1 - 16】

	75		161
	76		162
	77		163
	78		164
	79		165

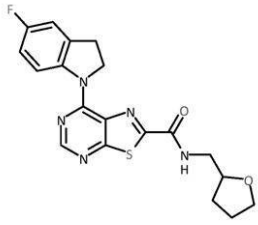
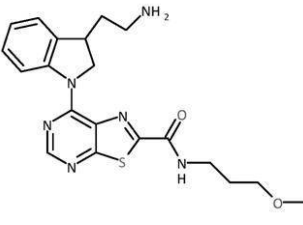
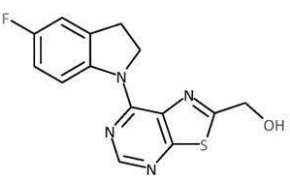
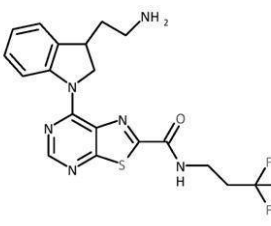
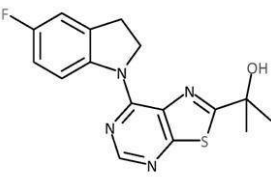
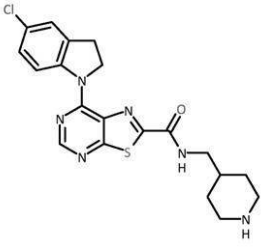
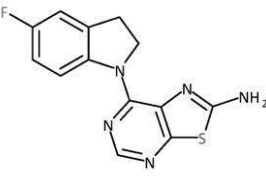
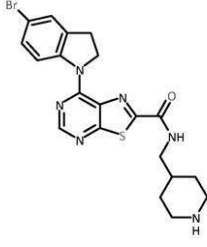
【 0 0 7 0 】

10

20

30

【表 1 - 17】

	80		166
	81		167
	82		168
	83		169

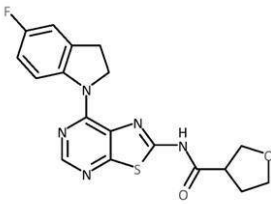
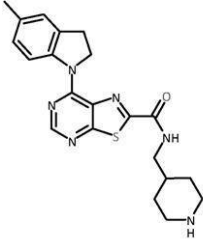
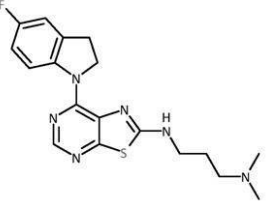
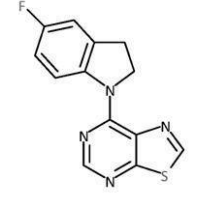
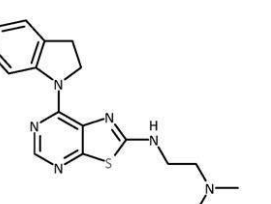
【 0 0 7 1 】

10

20

30

【表 1 - 18】

	84		170
	85		171
	86		

10

20

【0072】

及び薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0073】

治療的適用

本発明の別の態様は、医薬品における使用のための上記化合物に関する。

【0074】

本発明の別の態様は、増殖性障害を治療する際に使用するための上記化合物に関する。

30

【0075】

好ましい一態様において、本発明の化合物は、制御されない細胞増殖 (growth)、増殖 (proliferation) 及び / 若しくは生存、不適切な細胞性免疫反応、又は不適切な細胞性炎症反応の疾患の治療における使用のためのものであり、特に、制御されない細胞増殖、増殖及び / 若しくは生存、不適切な細胞性免疫反応、又は不適切な細胞性炎症反応は、MKNK-1 経路によって媒介される。

【0076】

好ましい一実施形態において、制御されない細胞増殖、増殖及び / 若しくは生存、不適切な細胞性免疫反応、又は不適切な細胞性炎症反応の疾患は、血液腫瘍、固形腫瘍及び / 又はその転移である。

40

【0077】

より好ましくは、化合物は、白血病及び骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍及び脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞及び小細胞肺腫瘍を含む胸郭腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房及び他の婦人科腫瘍、腎、膀胱及び前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、及び肉腫、並びに / 又はそれらの転移から選択される障害を治療する際に使用するためのものである。

【0078】

MNK は、eIF4E をリン酸化することが知られている唯一のキナーゼであるので、MNK の阻害により eIF4E リン酸化を阻害することは、これらの経路に悪影響を及ぼし、したがってがんの進行及び転移に干渉するものと期待される。驚くべきことに、MN

50

K1/2ダブルKOマウスは明確な表現型を示さない。これは、eIF4Eの中心的役割を考えれば予想外のことである。それにもかかわらず、キナーゼ不活性型MNK1ではなく、常時活性型MNK1の過剰発現が、マウス胚性線維芽細胞における腫瘍形成を促進することが明らかになったので、Serin 209におけるeIF4EのMNKリン酸化はeIF4Eの発がん活性にとって重要であると考えられている(Chrestensen, C. A., et al. (2007). "Loss of MNK function sensitizes fibroblasts to serum-withdrawal induced apoptosis." *Genes Cells* 12(10): 1133-1140)。キナーゼデッド型ではなく、常時活性型MNK1が、造血幹細胞でEμ-Mycトランスジェニックモデルにおける腫瘍増殖(growth)を助長することも明らかにされた。逆に、PTENの損失によって誘導されるリンパ腫モデルにおいて、MNKの欠損(ダブルKO)が、腫瘍の発生を遅延させることが明らかにされた(Ueda, T., et al. (2010). "Combined deficiency for MAP kinase-interacting kinase 1 and 2 (Mnk1 and Mnk2) delays tumor development." *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(32): 13984-13990)。これは、eIF4Eの変異体を使用して得られる結果と一致している。eIF4E S209Dは、eIF4Eのリン酸化されたものによく似ているが、eIF4E S209Aは、リン酸化され得ない。S209A変異体を発現する細胞で再構成されたマウスは、腫瘍形成を促進する点で不完全であった。対照的に、リン酸化模倣S209D変異体を発現する細胞で再構成されたマウスは、腫瘍発症の促進した(Wendel, H. G., et al. (2007). "Dissecting eIF4E action in tumorigenesis." *Genes Dev* 21(24): 3232-3237)。

【0079】

抗真菌剤セルコスポラミドを使用してMNKを薬理的に阻害することによって、正常マウス組織及び異種移植腫瘍において、経口投与後30分以内にeIF4Eリン酸化が効率的に遮断され、HCT116異種移植モデルにおいて腫瘍の増殖(growth)が低減され、B16メラノーマの肺への転移の広がりが抑制されることが明らかになった。まとめると、これらのデータは、Mnk機能及びeIF4Eリン酸化を遮断することが魅力的な抗がん戦略となり得るという考えを実証するものである(Konicek, B. W., et al. (2011). "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases." *Cancer Res* 71(5): 1849-1857)。この考えは、白血病細胞モデルにおいてより特異的なMNK阻害化合物を使用することによってさらに裏付けられ、MNK阻害剤には、抗増殖効果があることも明らかにされた(Teo, T., et al. (2015). "Pharmacologic Inhibition of MNKs in Acute Myeloid Leukemia." *Mol Pharmacol* 88(2): 380-389、Teo, T., et al. (2015). "Pharmacologic co-inhibition of Mnk and mTORC1 synergistically suppresses proliferation and perturbs cell cycle progression in blast crisis-chronic myeloid leukemia cells." *Cancer Lett* 357(2): 612-623)。

【0080】

がんに加えて、MNKは、抗炎症治療に対する有望な標的である。MNKは、TNF産生を転写後レベルで調節することに関与していることが明らかになった。TNF発現は、そのmRNAの3'UTRにおけるAUリッチ領域を介して調節される。MNK阻害又はMNK1のノックダウンはジャーカット細胞におけるTNF産生を阻害することが明らかになった。一方、TNFの3'UTRの過剰発現によって、レポーター構築物の発現も増強されることがわかった(Buxade, M., et al. (2005). "The Mnk1 is a novel component in the control of TNF alpha biosynthesis and phosphorylate and regulate hnRNP A1." *Immunity* 23(2): 177-189)。様々なTLRアゴニストによるマクロファージ細胞株RAW264.7の刺激において、MNK阻害剤の存在下では、LPS又はCpG DNAで刺激してもTNFの産生が減少した。また、これは、TNF mRNA分解における増進と相関していた(Rowlett, R. M., et al. (2008). "MNK kinases regulate multiple TLR pathways and innate proinflammatory cytokines in macrophages." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294(2): G452-459)。クローン病様回腸炎の自然発症マウスモデルから単離されたBMDMにおいて、MNK阻害剤で処置すると、TNF及

びIL-6の産生が阻害された。単球系細胞株THP-1の研究において、志賀毒素によって誘導されるIL-1及びIL-8の放出が、MNK阻害剤CGP57380によって73~96%遮断されることが示された(Cherla, R. P., et al. (2006). "Shiga toxin 1-induced cytokine production is mediated by MAP kinase pathways and translation initiation factor eIF4E in the macrophage-like THP-1 cell line." J Leukoc Biol 79(2): 397-407)。好中球では、MNKがLPS及びTNF刺激に応答した好中球の活性化においてある役割を果たすことが明らかになった。MNK阻害は、好中球によるサイトカイン産生に影響を及ぼすだけでなく、TNF及びLPSの好中球への抗アポトーシス効果を阻害した。

【0081】

10

別の研究では、MNK阻害剤CGP57380の存在下でケラチノサイトにおいてIL-1及びIL-6の発現の低減と共にTNFの産生が減少することが示された。このことにより、MNKが炎症性皮膚疾患における炎症促進性サイトカイン発現を調節することに関与していることが明らかになった。(Kjellerup, R. B., et al. (2008). "Pro-inflammatory cytokine release in keratinocytes is mediated through the MAPK signaling kinases." Exp Dermatol 17(6): 498-504)。インターロイキン17は、TNF及びIL-1と相乗的に作用する炎症促進性サイトカインである。MNK阻害剤の存在下でTh17条件下に活性化されたマウスCD4⁺T細胞において、eIF-4Eリン酸化の遮断が検出され、結果としてIL-17 mRNAに影響を及ぼすことなくIL-17産生が減少した。(Noubade, R., et al. (2011). "Activation of p38 MAPK in CD4⁺T cells controls IL-17 production and autoimmune encephalomyelitis." Blood 118(12): 3290-3300)。RANTESはT細胞の最終分化に関与するケモカインであるが、その主要な転写制御因子RFLAT1を介してMNKによって間接的に調節されることがわかった。MNKの阻害によって、RFLAT1産生が減少することが示された(Nikolcheva, T., et al. (2002). "A translational rheostat for RFLAT-1 regulates RANTES expression in T lymphocytes." J Clin Invest 110(1): 119-126)。

20

【0082】

本発明の別の態様は、神経変性障害、より好ましくはタウオパチーを治療する際に使用するための上記化合物に関する。

【0083】

30

タウオパチーは、ヒト脳におけるタウタンパク質の病的凝集を伴う神経変性疾患の一群である。これらの疾患のうち最もよく知られているのはアルツハイマー病(AD)であり、タウタンパク質が神経原線維濃縮体(NFT)の形でニューロン内に沈着している。濃縮体(tangles)は、タウと呼ばれる微小管結合タンパク質を過剰リン酸化により不溶性の形で凝集させることによって形成される。このような過剰リン酸化したタウタンパク質の凝集体は、PHF又は「対らせん状細線維」と呼ばれることもある。

【0084】

本発明の好ましい一実施形態において、タウオパチーはアルツハイマー病である。

【0085】

別の態様は、神経変性障害の治療薬又は予防薬の調製における上記化合物の使用に関する。好ましくは、神経変性障害はアルツハイマー病である。

40

【0086】

別の態様は、増殖性障害、好ましくはがん又は白血病の治療薬又は予防薬の調製における上記化合物の使用に関する。

【0087】

好ましくは、1又は2以上のキナーゼ、好ましくはMNK1及び/又はMNK2を阻害するのに十分な量の化合物が投与される。

【0088】

好ましい一実施形態において、MNK1を阻害する量の化合物が投与される。

【0089】

50

好ましい一実施形態において、MNK2を阻害する量の化合物が投与される。

【0090】

もう1つの態様は、生物学的標的に対する何らかの活性異常によって起こる、それと関連がある、又はそれを伴う障害の予防薬又は治療薬の調製における本発明の化合物の使用であって、標的がキナーゼ、より好ましくはMNKである使用に関する。

【0091】

本発明の別の態様は、タンパク質キナーゼに関連した疾患又は障害を治療する方法に関する。本発明のこの態様による方法は、上述したように、それを必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物を投与することによって達成される。この化合物は、そのまま又はより好ましくは例えば薬学的に許容される担体と混合された医薬組成物の一部分として投与される。本発明のもう1つの態様は、タンパク質キナーゼの阻害によって軽減される病状を有する哺乳動物を治療する方法であって、哺乳動物に治療有効量の本発明による化合物を投与することを含む方法に関する。

10

【0092】

好ましくは、病状は、タンパク質キナーゼMNKの阻害によって軽減される。

【0093】

好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【0094】

用語「方法」は、所与の課題を達成するための様式、手段、技術及び手順を指し、化学、薬理学、生物学、生化学及び医学技術の専門家に公知の様式、手段、技術及び手順、又は化学、薬理学、生物学、生化学及び医学技術の専門家によって公知の様式、手段、技法及び手順から容易に展開される様式、手段、技術及び手順を含むが、これらに限定されない。

20

【0095】

本明細書において用語「投与すること」は、本発明の化合物とタンパク質キナーゼを、化合物がタンパク質キナーゼの酵素活性に影響を及ぼすことができるような様式で一緒にする方法を指し、タンパク質キナーゼ自体と相互作用することによって直接的に、又はタンパク質キナーゼの触媒活性が依存している別の分子と相互作用することによって間接的に、影響を及ぼすことを示す。本明細書において、投与は、インビトロで、すなわち試験管中で、又はインビボで、すなわち生体の細胞又は組織内で行うことができる。

30

【0096】

本明細書において、用語「治療すること」は、疾患若しくは障害の進行を抑止する、実質的に阻害する、遅らせる又は回復させること、疾患若しくは障害の臨床症状を実質的に改善すること、或いは疾患若しくは障害の臨床症状の出現を実質的に予防することを包含する。

【0097】

本明細書において、用語「予防すること」は、有機体がそもそも障害又は疾患を獲得するのを妨げる方法を指す。

【0098】

用語「治療有効量」は、治療中の1又は2以上の疾患又は障害の症状をある程度緩和する投与される化合物の量を指す。

40

【0099】

本発明で使用されるいかなる化合物に対して、治療有効量は、本明細書において治療上有効な用量とも呼ばれるが、初期的には、細胞培養アッセイをもとに推定することができる。例えば、動物モデルにおいて細胞培養で決定された IC_{50} 又は IC_{100} を含む血中濃度範囲を達成する用量を配合する(formulated)ことができる。そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。初回投与量もインビボデータをもとに推定することができる。当業者であれば、これら初回のガイドラインを使用して、ヒトにおける有効投与量を決定することができる。

【0100】

50

さらに、本明細書に記載される化合物の毒性及び治療有効性は、細胞培養物又は実験動物において標準的な薬学的な手順により、例えばLD₅₀及びED₅₀を決定することによって、決定することができる。毒性と治療効果の用量比は治療係数であり、LD₅₀とED₅₀の比として表すことができる。高治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養物アッセイ及び動物試験から得られるデータは、ヒトにおける使用に対して毒性がない用量範囲を設定する(formulating)際に使用することができる。そのような化合物の投与量は、好ましくは毒性がわずかしかない又はないED₅₀を含む血中濃度の範囲内である。投与量は、この範囲内で、使用される剤形及び利用される投与経路に応じて変わることがある。適切な製剤、投与経路及び投与量を、個々の医師が患者の状態に鑑みて選択することができる。(例えば、Fingl et al, 1975, The Pharmacological Basis of Therapeutics, chapter 1, page 1を参照のこと)。

10

【0101】

治療効果を維持するのに十分な活性化合物の血漿中レベルをもたらすように、投与量及び間隔を個々に調整することができる。通常、患者の経口投与投与量は、約50～2000mg/kg/日、通常は約100～1000mg/kg/日、好ましくは約150～700mg/kg/日、最も好ましくは約250～500mg/kg/日の範囲である。好ましくは、治療上有効な血清中レベルは、多回用量を毎日投与することによって達成される。局所投与又は選択的取込みの場合、有効な薬物局所濃度は、血漿中濃度と関係のない可能性がある。当業者は、治療上有効な局所投与量を過度の実験なしに最適化することができる。

20

【0102】

本明細書において、「キナーゼに関連した疾患又は障害」は、本明細書に定義するようにキナーゼの不適切な活性又はキナーゼの過活性によって特徴付けられる疾患又は障害を指す。不適切な活性は、(i)普通はキナーゼを発現しない細胞における前記キナーゼの発現、(ii)望ましくない細胞増殖、分化及び/若しくは増殖(growth)を招くキナーゼ発現の増加、又は(iii)細胞増殖、分化及び/若しくは増殖(growth)において望ましくない低減を招くキナーゼ発現の低減を指す。キナーゼの過活性は、特定のキナーゼをコードしている遺伝子の増幅又はあるレベルのキナーゼ活性の産生を指し、これらは細胞増殖、分化及び/若しくは増殖(growth)障害と相関している(すなわち、キナーゼのレベルが上がるにつれて、1又は2以上の細胞障害の症状の重症度が上がる)。過活性は、リガンド結合を担うキナーゼのフラグメントの欠失等の突然変異の結果として生じるリガンド非依存性又は恒常的活性化の結果でもあり得る。

30

【0103】

予防する際に本明細書に記載される化合物が有用であり得る好ましい疾患又は障害としては、アルツハイマー病などの神経変性障害及びがんなどの増殖性障害が挙げられる。

【0104】

したがって、本発明は、MNKを阻害することが望ましい疾患の治療薬の製造のための本明細書に定義される化合物の使用をさらに提供する。そのような疾患としては、上記のように、増殖性障害及びアルツハイマー病などの神経変性障害が挙げられる。

【0105】

医薬組成物

本発明による使用として、本明細書に記載される化合物又はそれらの生理学的に許容される塩、エステル若しくは他の生理学的機能性誘導体を、化合物又はそれらの生理学的に許容される塩、エステル若しくは他の生理学的機能性誘導体とそれらのための1又は2以上の薬学的に許容される担体、並びに任意選択で他の治療成分及び/又は予防成分を含む医薬製剤として提示することができる。担体は、製剤の他成分と適合性があり、その服用者に有害でないという意味で許容されるものでなければならない。医薬組成物は、人間医学及び獣医学においてヒト又は動物に使用するためのものであり得る。

40

【0106】

本明細書に記載される医薬組成物の異なる様々な形態に適したそのような賦形剤の例は

50

、 “ Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wa de and PJ Wellerで見られる。

治療的使用に許容される担体又は希釈剤は、医薬分野において周知であり、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985) に記載されている。

【0107】

適当な担体の例としては、ラクトース、デンプン、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、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。適当な希釈剤の例としては、エタノール、グリセロール及び水が挙げられる。

【0108】

医薬用担体、賦形剤又は希釈剤の選択は、対象となる投与経路及び標準薬務に関連して選択することができる。医薬組成物は、担体、賦形剤若しくは希釈剤として、又はそれに加えて、適当な結合剤、滑沢剤、懸濁化剤、コーティング剤、可溶化剤、緩衝剤、矯味剤、表面活性薬剤、粘稠化剤、保存剤（抗酸化剤を含む）など、及び製剤を対象となる服用者の血液と等張にする目的で含まれている物質を含んでもよい。

【0109】

適当な結合剤の例としては、デンプン、ゼラチン、グルコース、無水ラクトース、易流動性ラクトース、 α -ラクトースなどの天然糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウムなどの天然及び合成ゴム、カルボキシメチルセルロース並びにポリエチレングリコールが挙げられる。

【0110】

適当な滑沢剤の例としては、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。

【0111】

保存剤、安定剤、色素、さらには矯味剤を医薬組成物に用いることができる。保存剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、及びp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが挙げられる。抗酸化剤及び懸濁化剤も使用することができる。

【0112】

医薬製剤としては、経口投与、局所投与（経皮、頬側及び舌下を含む）、直腸内又は非経口投与（皮下、皮内、筋肉内及び静脈内を含む）、例えば吸入による経鼻及び経肺投与に適した製剤が挙げられる。製剤は、必要に応じて、便利に使えるように、別々の投与量単位で提供することができ、薬学技術分野において周知のいかなる方法で調製することができる。方法はすべて、活性化合物と液体担体若しくは微細化固体担体又は両方を結合させ、次いで、必要なら生成物を所望の製剤に造形するステップを含む。

【0113】

担体が固体である経口投与に適した医薬製剤は、ボラス、カプセル剤又は錠剤などのそれぞれが所定量の活性化合物を含有する単位用量製剤とするのが最も好ましい。錠剤は、1又は2以上の副成分を含んでもよく、打錠又は成型により作製することができる。打錠は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、滑沢剤、表面活性薬剤又は分散剤と混合されていてもよい粉末又は顆粒など自由に流動する形の活性化合物を適当な機械で打錠することにより調製することができる。成型錠は、活性化合物を不活性な液体希釈剤と成形することによって作製することができる。錠剤はコーティングされていてもよいことがあり、コーティングされていない場合、刻み目をつけていてもよい。カプセル剤は、活性化合物を単独で又は1若しくは2以上の副成分と混合してカプセルシェルに充填し、次いでそれらを通常の方法で密封することによって調製することができる。カシェ剤はカプセル剤と類似しており、活性化合物がいずれかの副成分と一緒にライスペーパーエンベロープに密封されている。活性化合物は分散性顆粒として製剤化することもでき、例えば、投与する前に水に懸濁し、又は食品に散布することができる。顆粒は、例えばサシェに包装することができる。担体が液体である経口投与に適した製剤を、水性若しくは非水性液体中の溶

10

20

30

40

50

液若しくは懸濁液として、又は水中油型液体乳濁液として提供することができる。

【0114】

経口投与用製剤としては、調節放出剤形、例えば活性化合物が適切な放出調節性マトリックスで製剤化され、又は適当な放出調節性フィルムでコーティングされる錠剤が挙げられる。そのような製剤は、特に予防的使用に好都合であり得る。

【0115】

担体が固体である直腸投与に適した医薬製剤を単位用量坐剤として提供することが最も好ましい。適当な担体としては、カカオバター、及び当技術分野においてよく使用される他の材料が挙げられる。坐剤は、好都合には活性化合物を軟化又は溶融させた担体と混和し、続いて金型で冷却及び造形することによって形成することができる。非経口投与に適した医薬製剤としては、水性又は油性媒体中の活性化合物の滅菌溶液又は懸濁液が挙げられる。

10

【0116】

注射製剤をボーラス注射又は持続注入用に適合させることができる。そのような調合剤は、使いやすいうように単位用量容器で又は複数回用量容器で提供され、製剤の導入後、使用するのに必要とされるまで密封される。あるいは、活性化合物は粉末の形をとることができ、使用前に無菌パイロジェンフリー水など適当な媒体とで構成される。

【0117】

活性化合物を長時間作用型のデポ剤として製剤化することもでき、筋肉内注射又は注入（implantation）によって、例えば皮下又は筋肉内に投与することができる。デポ剤としては、例えば適当なポリマー若しくは疎水性材料、又はイオン交換樹脂を含ませることができる。そのような長時間作用型の製剤は、特に予防的使用に好都合である。

20

【0118】

頬腔を介した経肺投与に適した製剤は、活性化合物を含有する望ましくは0.5～7ミクロンの範囲の直径を有する粒子が服用者の気管支樹に送達されるようなものが提供される。

【0119】

1つの可能性として、そのような製剤は微粉碎粉末の形をとり、使いやすいうように吸入デバイスにおける使用のためのカプセルであって、適切には例えばゼラチン製である穿孔可能なカプセルで提供することができ、あるいは活性化合物、適当な液体又は気体噴射剤、並びに任意選択に界面活性剤及び/又は固体希釈剤など他の成分を含む自己推進式製剤として提供することができる。適当な液体噴射剤としては、プロパン及びクロロフルオロカーボンが挙げられ、適当な気体噴射剤としては、二酸化炭素が挙げられる。活性化合物が溶液又は懸濁液の小滴の形で調合されている自己推進式製剤も使用することができる。

30

【0120】

そのような自己推進式製剤は、当技術分野において公知であるものと類似しており、確立した手順で調製することができる。それらの製剤は、所望の噴霧特性を有する手動操作可能なバルブ又は自動的に機能するバルブが設けられている容器で提供されることが適当である。バルブは、その各操作によって一定の体積、例えば25～100マイクロリットルを送達する計量式バルブであることが有利である。

40

【0121】

別の可能性として、活性化合物は、噴霧器又はネブライザーに使用するための溶液又は懸濁液の形をとることができ、噴霧器又はネブライザーでは、加速気流又は超音波撹拌を使用して、吸入用の微小滴ミストが生成されている。

【0122】

経鼻投与に適した製剤としては、経肺投与用の上記調合剤に概して似ている調合剤が挙げられる。調合されたとき、そのような製剤は、鼻腔における保持を確実にするために望ましくは10～200ミクロンの範囲の粒子径を有するべきである。これは、適宜、適当な粒径の粉末の使用又は適切なバルブの選択によって達成することができる。適当な他の製剤としては、鼻まで接近して保持された容器から鼻道を通過する急速吸入による投与のた

50

めの20～500ミクロンの範囲の粒子径を有する粗粉末、及び水性又は油性の溶液又は懸濁液中0.2～5(重量/体積)%の活性化合物を含む点鼻剤が挙げられる。

【0123】

薬学的に許容される担体は当業者に周知である。それらとしては、0.1M、好ましくは0.05Mリン酸緩衝液又は0.8%生理食塩水が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、そのような薬学的に許容される担体は、水性又は非水性の溶液、懸濁液、及び乳濁液とすることができる。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物性油、及びオレイン酸エチルなど注射可能な有機エステルである。水性担体としては、水、アルコール/水性溶液、乳濁液又は懸濁液が挙げられ、生理食塩水及び緩衝媒体が含まれる。非経口媒体としては、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル油又は不揮発性油が挙げられる。例えば、抗微生物剤、抗酸化剤、キレート化剤、不活性ガスなど保存剤及び他の添加剤が存在していてもよい。

10

【0124】

局所製剤に適した製剤は、例えばゲル剤、クリーム剤又は軟膏剤として提供することができる。例えば、創傷又は潰瘍に、そのような調合剤を、創傷又は潰瘍の表面に直接に塗り広げて、或いは治療すべき領域にまたその一面に当てることができる包帯、ガーゼ、メッシュなど適当な支持体上に保持させて、塗布することができる。

【0125】

治療すべき部位、例えば創傷又は潰瘍上に直接に噴霧又は散布することができる液体又は粉末製剤を提供することもできる。あるいは、包帯、ガーゼ、メッシュなどの担体に製剤を噴霧又は散布し、次いで治療すべき部位に塗布することができる。

20

【0126】

本発明の別の態様によれば、上記の医薬又は獣医組成物の調製方法であって、活性化合物と担体を、例えば混和によって結合させるステップを含む方法が提供される。

【0127】

一般に、製剤は、活性薬剤を液体担体若しくは微細化固体担体又は両方と均一にかつ密接に結合させ、次いで必要なら生成物を成型することによって調製される。本発明は、医薬組成物を調製する方法であって、一般式(I)又は(II)の化合物を薬学的又は獣医学的に許容される担体又は媒体と連結又は結合させるステップを含む方法にまで及ぶ。

30

【0128】

塩/エステル

本発明の化合物は、塩又はエステル、特に薬学的かつ獣医学的に許容される塩又はエステルとして存在することができる。

【0129】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩としては、それらの適当な酸付加塩又は塩基塩が挙げられる。適当な医薬塩の概説は、Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)で見られる。塩は、例えば鉱酸などの無機強酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩及びヨウ化水素酸塩、硫酸、リン酸、硫酸塩、硫酸水素塩、ヘミ硫酸塩、チオシアン酸塩、過硫酸塩及びスルホン酸；強有機カルボン酸、具体的には1～4個の炭素原子を有する非置換又は(例えば、ハロゲンによって)置換されているアルカンカルボン酸など、具体的には酢酸など；飽和又は不飽和ジカルボン酸、例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸；ヒドロキシカルボン酸、例えばアスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸；アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸；安息香酸；或いは有機スルホン酸、具体的には非置換又は(例えば、ハロゲンによって)置換されている(C₁-C₄)-アルキル-又はアリール-スルホン酸など、具体的にはメタン-又はp-トルエンスルホン酸などを用いて形成される。薬学的にも獣医学的にも許容されない塩が、なお中間体として役立つことがある。

40

【0130】

50

好ましい塩としては、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、パントテン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンカルボン酸塩 (cyclopentanate)、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、シュウ酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、ニコチン酸塩、パモ酸塩 (palmoate)、ペクチン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、ラクチン酸塩、ピバル酸塩、カンファール酸塩、ウンデカン酸塩及びコハク酸塩、有機スルホン酸塩、具体的にはメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、カンファールスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-クロロベンゼンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩など；並びに無機酸塩、具体的には塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、ヘミ硫酸塩、チオシアン酸塩、過硫酸塩、リン酸塩及びスルホン酸塩が挙げられる。

10

【0131】

エステルは、エステル化される官能基に応じて有機酸又はアルコール/水酸化物を使用して形成される。有機酸としては、カルボン酸、具体的には1~12個の炭素原子を有する非置換又は（例えば、ハロゲンによって）置換されているアルカンカルボン酸、具体的には酢酸；飽和又は不飽和ジカルボン酸、例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸；ヒドロキシカルボン酸、例えばアスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸；アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸；安息香酸；或いは有機スルホン酸、具体的には非置換又は（例えば、ハロゲンによって）置換されている(C₁-C₄)-アルキル-又はアリール-スルホン酸、具体的にはメタン-又はp-トルエンスルホン酸が挙げられる。適当な水酸化物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウムなどの無機水酸化物が挙げられる。アルコールとしては、1~12個の炭素原子を有する非置換又は（例えば、ハロゲンによって）置換されていてもよいアルカンアルコールが挙げられる。

20

【0132】

鏡像異性体/互変異性体

先に述べた本発明のすべての態様において、本発明は、適切な場合に本発明の化合物のすべての鏡像異性体、ジアステレオマー及び互変異性体を包含する。当業者は、光学特性（1又は2以上のキラル炭素原子）又は互変異性特性を有する化合物を識別する。対応する鏡像異性体及び/又は互変異性体は、当技術分野において公知である方法で単離/調製することができる。

30

【0133】

鏡像異性体は、それらのキラル中心の絶対配置を特徴とし、Cahn、Ingold、及びPrelogのR-及びS-の順位則によって記述される。そのような慣習は、当技術分野において周知である（例えば、'Advanced Organic Chemistry', 3rd edition, ed. March, J., John Wiley and Sons, New York, 1985を参照のこと）。

【0134】

キラル中心を含む本発明の化合物は、ラセミ混合物、一方の鏡像異性体を多く含む混合物 (enantiomerically enriched mixture) として使用することができ、又は周知の技法を用いてラセミ混合物を分別することができ、個々の鏡像異性体を単独で使用する事ができる。

40

【0135】

立体異性体及び幾何異性体

本発明の化合物のいくつかは、立体異性体及び/又は幾何異性体として存在することができ、例えば1又は2以上の不斉及び/又は幾何中心を有することができ、したがって2又は3以上の立体異性及び/又は幾何異性の形で存在することができる。本発明は、化合物の個々の立体異性体及び幾何異性体すべて、及びそれらの混合物の使用を企図する。特

50

特許請求の範囲で使用される用語はこれらの形を包含する。ただし、前記形が適切な機能活性を（必ずしも同じ程度にというわけではないが）保持することを条件とする。

【0136】

本発明は、化合物又は薬学的に許容されるその塩の適当な同位体変種もすべて包含する。本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩の同位体変種は、少なくとも1個の原子が、同じ原子番号を有するが、通常自然界に見られる原子質量と異なる原子質量を有する原子によって置換されているものと定義される。作用剤及び薬学的に許容されるその塩に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体、具体的にはそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl などが挙げられる。作用剤及び薬学的に許容されるその塩のいくつかの同位体変種、例えば ^3H 又は ^{14}C などの放射性同位体が組み入れられているものは、薬物及び/又は基質の組織分布の研究において有用である。トリチウム、すなわち ^3H 同位体、及び炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、それらの調製のしやすさ及び検出性のために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などの同位体で置換すると、代謝安定性の向上、例えばインビボ半減期の延長又は必要用量の低減によっていくつかの治療上の利点が生じることが可能になり、したがって状況によって好ましいことがある。例えば、本発明は、いかなる水素原子でも重水素原子で置換されている一般式（I）又は（II）の化合物を包含する。本発明の作用剤及び本発明の薬学的に許容されるその塩の同位体変種は、一般的に適当な試薬の適切な同位体変種を使用して通常の手順によって調製することができる。

【0137】

プロドラッグ

本発明は、プロドラッグの形の本発明の化合物、すなわち一般式（I）/（II）による活性親薬物を生体内で放出する共有結合されている化合物をさらに包含する。そのようなプロドラッグは、一般的に、本発明の化合物の1又は2以上の適切な官能基が修飾されているが、ヒト又は哺乳類の対象に投与されるとその修飾がもとにもどる本発明の化合物である。もとに戻ることは、通常そのような対象中に自然に存在している酵素によって行われるが、もとに戻ることを生体内で行うために、そのようなプロドラッグと一緒に第2の作用剤を投与することができる。そのような修飾の例としては、エステル（例えば、上記のいかなるエステルでも）が挙げられ、そのもとに戻ることはエステラーゼなどによって実施することができる。他のそのような系は当業者に周知である。

【0138】

溶媒和物

本発明は、溶媒和物の形の本発明の化合物も包含する。特許請求の範囲で使用される用語はこれらの形を包含する。

【0139】

多形体

本発明はさらに、様々な結晶形、結晶多形及び（非）水和形の本発明の化合物にも関する。そのようないかなる形の化合物でも、そのような化合物の合成調製で使用される溶媒からの精製及び/又は単離の方法をわずかに変更することによって単離できることは、医薬産業内で十分に確立されている。

【0140】

投与

本発明の医薬組成物を、直腸内、経鼻、気管支内、局所（頬側及び舌下を含む）、腔内又は非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内及び皮内を含む）、腹腔内又は髄腔内投与用に適合させることができる。好ましくは、製剤は経口投与製剤である。製剤は、使いやすいように単位投与剤形で提供され、より具体的には、単位用量で、又は単位用量を複数若しくはサブ単位として含む別々の形で提供される。例として、製剤は、錠剤及び徐放カプセル剤の形をとることができ、薬学技術分野において周知のいかなる方法で調製することができる。

【 0 1 4 1 】

本発明における経口投与用の製剤は、カプセル剤、ゲル剤、ドロップ剤、カシェ剤、丸剤若しくは錠剤などのそれぞれが所定量の活性薬剤を含有する別々の単位；粉末若しくは顆粒；水性液体若しくは非水性液体中の活性薬剤の溶液、乳濁液若しくは懸濁液；又は水中油型液体乳濁液若しくは油中水型液体乳濁液；又はポーラスなどとして提供することができる。これらの組成物は、用量当たり好ましくは1～250mg、より好ましくは10～100mgの活性成分を含有する。

【 0 1 4 2 】

経口投与（例えば、錠剤及びカプセル剤）用の組成物では、用語「許容される担体」は、媒体、具体的には一般的な賦形剤など、例えば結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース及びデンプン；充填剤及び担体、例えばトウモロコシデンプン、ゼラチン、ラクトース、スクロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸二カルシウム、塩化ナトリウム及びアルギン酸；並びに滑沢剤、具体的にはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム及び他のステアリン酸金属塩、ステアリン酸グリセロール、ステアリン酸、シリコーン油、タルク、ロウ、油及びコロイダルシリカを包含する。ペパーミント、ウィンターグリーン油、チェリーフレーバリングなどの矯味剤を使用することもできる。着色剤を添加して、剤形を容易に同定可能にすることが望ましいことがある。錠剤を、当技術分野において周知である方法でコーティングすることもできる。

【 0 1 4 3 】

錠剤は、1又は2以上の副成分を含んでいてもよく、打錠又は成型により作製することができる。打錠錠剤は、易流動性の粉末又は顆粒の活性薬剤を結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性薬剤又は分散剤と適宜混合して適当な機械で打錠することによって調製することができる。成型錠は、粉末にした化合物を不活性な液体希釈剤で湿潤させた混合物を適当な機械で成型することによって作製することができる。錠剤は、コーティングしていても又は刻み目をつけていてもよいことがあり、活性薬剤の放出を遅く又は調節するために製剤化することができる。

【 0 1 4 4 】

経口投与に適した他の製剤としては、活性薬剤をフレーバー付き基剤、通常スクロース及びアカシア又はトラガカント中に含む薬用キャンディー剤；活性薬剤をゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアなどの不活性基剤中に含むトローチ剤；並びに活性薬剤を適当な液体担体中に含む洗口剤が挙げられる。

【 0 1 4 5 】

他の投与形態は、静脈内、動脈内、くも膜下腔内、皮下、皮内、腹腔内又は筋肉内注射することができ、無菌溶液又は無菌化可能な溶液から調製される溶液又は乳濁液を含む。注射剤形は、典型的には用量当たり10～1000mg、好ましくは10～250mgの活性成分を含有する。

【 0 1 4 6 】

本発明の医薬組成物は、坐剤、膣坐剤、懸濁剤、乳剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、噴霧剤、液剤又は散布剤の形をとることもできる。

【 0 1 4 7 】

代替の経皮投与手段は、皮膚貼付剤の使用による投与である。例えば、活性成分を、ポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性乳濁液からなるクリーム剤に組み込むことができる。活性成分は、必要とされる安定剤及び保存剤と一緒に白ロウ又は白色ワセリン基剤からなる軟膏剤に1～10重量%の濃度で組み込むこともできる。

【 0 1 4 8 】

投与量

当業者は、対象に投与する本組成物のうちの1つの適切な用量を、過度の実験を行うこ

10

20

30

40

50

となく容易に決定することができる。典型的には、医師が個々の患者に最も適した実際の投与量を決定し、それは、使用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、全身的健康状態、性別、ダイエット、投与様式及び時期、排泄速度、薬物組合せ、特定の状態の重症度、及び受けている個々の療法を含む様々な因子によって決まる。本明細書に開示される投与量は、平均的な場合を代表するものである。当然、より高い又はより低い用量範囲が正当な個々の例が存在することがあり、そのような例は本発明の範囲内である。

【0149】

本発明においては、特定の状態又は疾患に關与するキナーゼを阻害するのに有効な量の本発明の化合物を投与することができる。当然、この投与量は化合物の投与のタイプによってさらに改変される。例えば、急性期治療に「有効な量」を達成するには、一般式(I)又は(II)の化合物の非経口投与が好ましい。水若しくは正常生理食塩水中5%デキストロース中の化合物、又は適当な賦形剤を含む同様な製剤の静脈内注入が最も有効であるが、筋肉内ボーラス注射も有用である。典型的には、非経口用量は、血漿中薬物濃度を、キナーゼを阻害するのに有効な濃度に維持する形で約0.01~約100mg/kg、好ましくは0.1~20mg/kgである。化合物を約0.4~約400mg/kg/日の1日総量を達成するレベルで1日1~4回投与することができる。本発明の化合物の正確な治療有効量及びそのような化合物が最もうまく投与される経路は、当業者が作用剤の血中レベルを、治療効果を及ぼすのに必要とされる濃度と比較することによって容易に決定される。

【0150】

本発明の化合物を、薬物濃度が本明細書に開示される1又は2以上の治療的症状を達成するのに十分な程度である形で患者に経口投与することもできる。典型的には、化合物を含有する医薬組成物は、患者の状態と一致する形で約0.1~約50mg/kgの経口用量が投与される。好ましくは、経口用量は約0.5~約20mg/kgである。

【0151】

本発明の化合物が本発明に従って投与されるとき、許容できない毒物学的効果は起きない。本発明の化合物は良好なバイオアベイラビリティを有することができ、いくつかの生物学的アッセイのうちの1つで試験して、所与の薬理作用を示すのに必要な化合物の濃度を決定することができる。

【0152】

組合せ

特に好ましい実施形態において、本発明の1又は2以上の化合物は、1又は2以上の他の活性薬剤、例えば市場で入手可能な既存の薬物と組み合わせられて投与される。そのような場合において、本発明の化合物を1又は2以上の他の活性薬剤と共に連続して、同時に又は順次投与することができる。

【0153】

一般の薬物は、組み合わせられて使用されるとより有効である。特に、併用療法は、主毒性、作用機序及び耐性機構の重複を避けるために望ましい。さらに、大部分の薬物は、それらの最大耐量をそのような用量間で最小の時間間隔において投与することも望ましい。化学療法薬を組み合わせる主な利点は、生化学的相互作用を通して相加的又は可能な相乗的効果を促進することができ、耐性の出現を低減することもできることである。

【0154】

被験化合物と特定の障害の治療に役立つと知られている又は思われている作用剤との阻害活性を検討することによって、有益な組合せを示唆することができる。この手順を使用して、作用剤の投与順序、すなわち送達の前、同時、又は後を決定することもできる。そのような投与計画を本明細書で同定される活性薬剤すべての特徴とすることができる。

【0155】

好ましい一実施形態において、追加の活性薬剤は、抗糖尿病剤、脂質低下剤、心血管作用剤、抗高血圧剤、利尿剤、血小板凝集阻害剤、抗新生物剤及び抗肥満剤から選択される

。

【0156】

好ましい一実施形態において、追加の活性薬剤は、ヒスタミンアンタゴニスト、ブラジキニンアンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、ロイコトリエン、抗喘息薬、NSAID、下熱剤、コルチコステロイド、抗生物質、鎮痛薬、尿酸排泄剤、化学療法剤、抗痛風剤、気管支拡張薬、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、ステロイド、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、免疫抑制剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、細胞分裂阻害剤、抗新生物剤、mTOR阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、サイトカイン及びサイトカイン受容体の可溶性部分（フラグメント）に対する抗体又はそれらのフラグメントから選択される。

【0157】

10

アッセイ

本発明の別の態様は、1又は2以上のキナーゼ、より好ましくはMNKを阻害することができるさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける上記化合物の使用に関する。

好ましくは、アッセイは競合的結合アッセイである。

【0158】

より好ましくは、競合的結合アッセイは、本発明の化合物をキナーゼ、好ましくはMNK、及び候補化合物と接触させ、本発明による化合物とキナーゼとの相互作用のいかなる変化でも検出することを含む。

好ましくは、本発明の化合物の通常に行われる構造活性相関による改変によって、候補化合物が創生される。

20

【0159】

本明細書において、用語「通常に行われる構造活性相関による改変」とは、所与の化合物を化学誘導体化により変更するための当技術分野における公知の標準方法を指す。

【0160】

したがって、一態様において、同定された化合物は、他の化合物の開発のためのモデル（例えば、テンプレート）として働くことができる。そのような試験において使用される化合物は溶液状態で遊離し、固体支持体に取り付けられ、細胞表面上にあり、又は細胞内に位置していてもよい。活性の消滅又は化合物と試験中の作用剤の間における結合複合体の形成を測定することができる。

30

【0161】

本発明のアッセイは、いくつかの作用剤を試験するスクリーンとすることができる。一態様において、本発明のアッセイ方法は、ハイスループットスクリーンである。

【0162】

本発明は、競合薬スクリーニングアッセイの使用にも予定しており、そのようなアッセイ系においては、化合物と特異的に結合することができる中和抗体が、化合物との結合において、被験化合物と競合する。

【0163】

別のスクリーニング技法は、物質に対して適した結合親和性を有する作用剤のハイスループットスクリーニング（HTS）を行うものであり、国際公開第84/03564号パンフレットに詳述されている方法に基づいている。

40

【0164】

本発明のアッセイ方法が、被験化合物の大小両規模のスクリーニングに適し、定量的アッセイにおいても適しているものと予想される。

【0165】

好ましくは、競合的結合アッセイは、本発明の化合物とキナーゼを、前記キナーゼの公知の基質の存在下で接触させ、前記キナーゼと前記公知の基質との相互作用の変化を検出することで行う。

【0166】

本発明の別の態様は、リガンドのキナーゼへの結合を検出する方法であって、

50

(i) リガンドとキナーゼを、前記キナーゼの公知の基質の存在下で接触させるステップと、

(ii) 前記キナーゼと前記公知の基質との相互作用の変化を検出するステップとを含み、前記リガンドが本発明の化合物である方法を提供する。

【 0 1 6 7 】

本発明の一態様は、

(a) 本明細書の以上に記載されるアッセイ方法を行うステップと、

(b) リガンド結合領域に結合することができる 1 又は 2 以上のリガンドを同定するステップと、

(c) ある量の前記 1 又は 2 以上のリガンドを調製するステップとを含む方法に関する。

【 0 1 6 8 】

本発明の別の態様は、

(a) 本明細書の以上に記載されるアッセイ方法を行うステップと、

(b) リガンド結合領域に結合することができる 1 又は 2 以上のリガンドを同定するステップと、

(c) 前記 1 又は 2 以上のリガンドを含む医薬組成物を調製するステップとを含む方法を提供することである。

【 0 1 6 9 】

本発明の別の態様は、

(a) 本明細書の以上に記載されるアッセイ方法を行うステップと、

(b) リガンド結合領域に結合することができる 1 又は 2 以上のリガンドを同定するステップと、

(c) リガンド結合領域に結合することができる前記 1 又は 2 以上のリガンドを改変するステップと、

(d) 本明細書の以上に記載されるアッセイ方法を行うステップと、

(e) 必要に応じて前記 1 又は 2 以上のリガンドを含む医薬組成物を調製するステップとを含む方法を提供することである。

【 0 1 7 0 】

本発明はまた、本明細書の以上に記載される方法で同定されるリガンドにも関する。本発明のもう 1 つの態様は、本明細書の以上に記載される方法で同定されるリガンドを含む医薬組成物に関する。

【 0 1 7 1 】

本発明の別の態様は、本明細書の以上に記載される方法で同定されるリガンドの、上記の 1 又は 2 以上の障害の治療における使用のための医薬組成物の調製における使用に関する。

【 0 1 7 2 】

上記の方法を使用して、1 又は 2 以上のキナーゼの阻害剤として有用なリガンドを求めてスクリーニングすることができる。

【 0 1 7 3 】

本発明の化合物は、実験室ツールとしても治療剤としても有用である。実験室において、本発明のいくつかの化合物は、公知又は新発見のキナーゼが病状の確立又は進行時において重大又は少なくとも顕著な生化学的機能をもたらすかどうかを立証する、通常は「ターゲットバリデーション」と呼ばれる方法において有用である。

【 0 1 7 4 】

本発明を以下に示す実施例によってさらに説明するが、本発明は、実施例に限定されない。

【 0 1 7 5 】

[実施例]

10

20

30

40

50

化合物の一般合成手順 クロマトグラフィー

Agilent社で作製された装置を使用して、分取高圧液体クロマトグラフィーを実施した。装置は、多波長UV検出器（G1365B、Agilent社製造）及びMM-ES+APCI質量分析計（G-1956A、Agilent社製造）を直列に連結して、クロマトグラフィーをモニターし、適切な基準に合う場合、自動フラクションコレクター（G1364B、Agilent社製造）によって試料を回収するように構築する。回収は、UV若しくは質量分析のいかなる組合せでも始動させることができ、又は時間に基づいた回収とすることができる。分離方法に典型的な条件は以下の通りである。クロマトグラフィーカラムはXbridge C-18（19×100mm）であった。グラジエントは流速40ml/分で7分かけて実行された（開始時のグラジエント：10%メタノール及び90%水、終了時のグラジエント：100%メタノール及び0%水；緩衝剤として、0.1%酢酸、0.1%水酸化アンモニウム、又は0.1%トリフルオロ酢酸を水に加えた）。例えば、開始時又は終了時の溶媒組成を変更し、溶媒又は緩衝剤を改変し、実行時間を変更し、流速及び/又はクロマトグラフィーカラムを変更することによって、それぞれの具体的な化合物用に条件を改変することが必要な又は望ましいことがあるというのを当業者は認識している。フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲルクロマトグラフィーを指し、SP4若しくはIsolara 4 MPLCシステム（Biotage社製造）；プレパックシリカゲルカートリッジ（Biotage社供給）を使用して実施され、又は通常のカラムクロマトグラフィーを使用して実施される。

【0176】

分析方法

¹H核磁気共鳴（NMR）分光は、別段の記載がない限り、ECX400分光計（JEOL社製造）を使用して、明示された溶媒中、およそ室温で実施した。すべての場合において、NMRデータは提案された構造と一致した。特徴的な化学シフト（ ）は、主ピークの指定に通常の略語、例えばs、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；dd、二重線の二重線；br、ブロードを使用して、百万分率で記載されている。

【0177】

分析LCMSは、典型的にはC-18 Xbridgeカラムを備えたAgilent HPLC計器を使用して実施した（3.5µm、4.6×30mm、開始時のグラジエント：10%有機相及び90%水、終了時のグラジエント：100%有機相及び0%水；緩衝剤として、0.1%水酸化アンモニウム又は0.1%トリフルオロ酢酸を水に加えた）。有機溶媒はアセトニトリル又はメタノールであった。254及び210nmにおけるUV検出で、3mL/分の流速を用いた。

【0178】

質量スペクトルは、MM-ES+APCI質量分析計（G-1956A、Agilent社製造）を使用して記録した。薄層クロマトグラフィー（TLC）が使用された場合、シリカゲルMK6F 60 プレートを使用するシリカゲルTLCを指し、R_fはTLCプレート上を化合物が移動した距離を溶媒が移動した距離で割った値である。

【0179】

化合物調製

出発物質の調製が記載されていない場合、これらは市販されており、文献で公知であり、又は標準手順を用いて当業者が容易に得ることができるものである。化合物を以前の実施例又は中間体と同じようにして調製したことが示されている場合、それぞれの具体的な反応用に反応時間、試薬の当量数、溶媒、濃度及び温度を改変することができ、異なるワークアップ又は精製技法を使用することが必要な又は望ましいことがあるというのを当業者は認識している。

マイクロ波照射を利用して、反応が実施される場合、使用されるマイクロ波装置は、Biotage社から供給されるInitiator 60である。供給される実電力は、一定温度を維持するために反応中に変化する。

【 0 1 8 0 】

ThalesNano社によって製造されたH-Cube（登録商標）連続フロー式水素化反応器を使用して、いくつかの水素化を実施した。触媒は、カートリッジ「CatCarts」としてThalesNano社から供給される。圧力、流速、温度及びカートリッジを実験の部に示す。製造業者の操作手順に従って、機器を使用した。反応混合物の反復サイクルを実行し、場合によっては、カートリッジをサイクル間に取り替えて、反応の収率を改善することが必要な又は望ましいことがあるというのを当業者は認識する。

【 0 1 8 1 】

略語

よくみられる一部の略語のリストを以下に示す。列挙されていない他の略語が使用されている場合、これらは、当業者によって理解されるものである。 10

DCM = ジクロロメタン

DMF = N, N - ジメチルホルムアミド

THF = テトラヒドロフラン

MeOH = メタノール

TFA = トリフルオロ酢酸

Xantphos = 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン

HATU = N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウム - ヘキサフルオロホスフェート 20

EDCI = N3 - (エチルカルボンイミドイル) - N1, N1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン塩酸塩

DCC = 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド

Pd₂ (dba)₃ = トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)

TEA = トリエチルアミン

rm = 反応混合物

rt = 室温

AcOH = 酢酸

IPA = イソプロパノール

DIPEA = N, N - ジイソプロピルエチルアミン 30

TBMSMSc1 = 第三級ブチルジメチルシリルクロリド

MeCN = アセトニトリル

NH₃ = アンモニア

EtOH = エタノール

EtOAc = 酢酸エチル

LCMS = 質量分析直結高圧液体クロマトグラフィー

UV = 紫外線

SCX = 強カチオン交換

TPAP = 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム

DMSO = ジメチルスルホキシド 40

BINAP = 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル

TPAP = 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム

DIAD = アゾジカルボン酸ジイソプロピル

NMO = N - メチルモルホリン N - オキシド

【 0 1 8 2 】

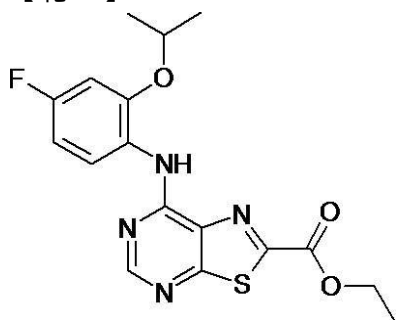
中間体 1

エチル 7 - (4 - フルオロ - 2 - イソプロポキシ - アニリノ) チアゾロ [5, 4 - d]

ピリミジン - 2 - カルボキシレート

【 0 1 8 3 】

【化4】



【0184】

エチル 7 - メチルスルファニルチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (0 . 5 g 、 1 . 9 m m o l) の D C M (2 0 m l) 溶液に、 m - C P B A (6 7 5 m g 、 3 . 9 m m o l) を添加し、室温で2時間撹拌した。次いで、ジオキサン (2 0 m l) 中の 4 - フルオロ - 2 - イソプロポキシアニリン (3 3 1 m g 、 1 . 9 m m o l) を添加し、1 . 5 時間撹拌した。混合物を D C M 及び水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 2 0 ~ 8 0 % E t O A c) により精製して、橙色固体 (7 0 6 m g 、 9 5 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 4 5 (d , J = 5 . 9 5 H z , 6 H) 、 1 . 5 0 (t , J = 6 . 9 0 H z , 3 H) 、 4 . 5 2 ~ 4 . 5 8 (m , 2 H) 、 4 . 5 8 ~ 4 . 6 7 (m , 1 H) 、 6 . 6 9 ~ 6 . 8 1 (m , 2 H) 、 8 . 5 5 (d d , J = 8 . 9 3 , 6 . 1 8 H z , 1 H) 、 8 . 6 8 (s , 1 H) 、 8 . 6 9 ~ 8 . 7 3 (m , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 3 7 7 . 1

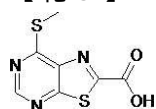
【0185】

中間体 2

7 - メチルスルファニルチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボン酸

【0186】

【化5】



【0187】

エチル 7 - メチルスルファニルチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (5 g 、 1 9 . 6 m m o l) の T H F (1 0 0 m l) 溶液に、 1 5 % N a O H (水溶液) (4 0 m l 、 9 8 m m o l) を添加し、2時間撹拌した。混合物を 2 M H C l (水溶液) で酸性化し、生じた薄黄色固体を回収し、真空ろ過により乾燥して、7 - メチルスルファニルチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボン酸 (4 . 4 5 g 、 1 0 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 2 . 7 0 (s , 3 H) 、 8 . 9 4 ~ 9 . 1 0 (m , 1 H)

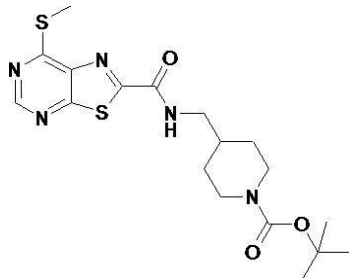
【0188】

中間体 3

t e r t - ブチル 4 - [[(7 - メチルスルファニルチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボニル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0189】

【化6】



【0190】

10

塩化チオニル(30ml)を中間体2(4.45g、19.6mmol)に添加し、混合物を、橙色溶液となるまで2.5時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、濃縮して、黄色固体を得た。それをDCM(30ml)に溶解し、0℃に冷却した。トリエチルアミン(8.48ml、58.8mmol)を混合物に添加し、続いてtert-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4.61g、21.6mmol)を滴下して加え、撹拌を終夜続けた。混合物をDCM及び水で希釈し、有機相を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、石油エーテル中10~50% EtOAc)により精製すると、桃色固体(5.49g、68%)が得られた。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.19~1.28(m, 2H)、1.46(s, 9H)、1.73~1.80(m, 2H)、1.82~1.91(m, 1H)、2.73(m, 5H)、3.42(m, 2H)、4.10~4.21(m, 2H)、7.49(br. t, J=6.4Hz, 1H)、8.89(s, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺-BOC) 324.0

20

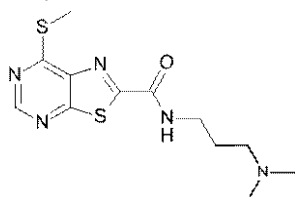
【0191】

中間体4

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-メチルスルファニル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0192】

【化7】



30

【0193】

中間体2(2g、8.81mmol)を塩化チオニル(20ml)中で4時間還流し、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をDCM(50ml)に溶解し、0℃に冷却し、トリエチルアミン(3.67ml、26.3mmol)と、続いてN',N'-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン(1.67ml、10.6mmol)を添加し、得られた混合物を室温で18時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、水でクエンチした。層を分離し、水相をDCMで抽出し、有機相を合わせて、(塩水)洗浄し、(MgSO₄)乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(グラジエント溶出、ジクロロメタン中0~10%(メタノール中2Mアンモニア))により精製すると、薄黄色固体(1.75g、64%)が得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.72(五重線, J=6.87Hz, 2H)、2.22(s, 6H)、2.37(t, J=6.64Hz, 2H)、2.71(s, 3H)、3.34~3.41(m, 2H)、9.01(s, 1H)、9.53(t, J=5.72Hz, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 312.

40

【0194】

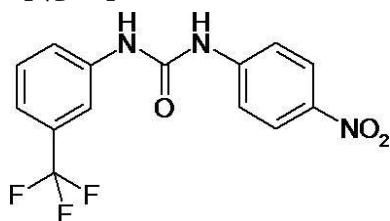
中間体5

50

1 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]尿素

【0195】

【化8】



【0196】

THF (20 ml) 中の 4 - ニトロアニリン (1 g、7.25 mmol) 及びトリエチルアミン (3.14 ml、21.7 mmol) の溶液に、3 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート (1.5 g、7.97 mmol) を添加し、終夜撹拌した。混合物を EtOAc 及び水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 20 ~ 100 % EtOAc) により精製して、黄色固体 (1.047 g、45 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.25 ~ 7.36 (m, 2H)、7.49 (m, 2H)、7.54 ~ 7.60 (m, 1H)、7.65 ~ 7.71 (m, 1H)、7.98 (s, 1H)、8.13 ~ 8.21 (m, 1H)、9.10 ~ 9.30 (m, 1H)、9.51 ~ 9.67 (m, 1H)。

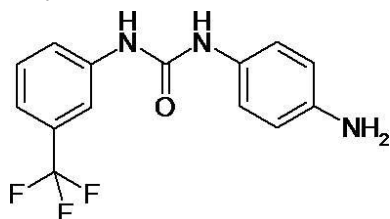
【0197】

中間体 6

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]尿素

【0198】

【化9】



【0199】

H-cubeフロー型反応器 (カートリッジ: 10 % Pd / C; 流速: 1 ml / 分⁻¹; 温度: 35 °C; H₂ 圧: 最大の H₂ 圧) を使用して、MeOH (5 ml) 及び EtOAc (5 ml) 中の中間体 5 (100 mg、0.31 mmol) の溶液を水素化した。最終溶液を濃縮して、1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]尿素 (71 mg、79 %) の白色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 4.74 (br. s, 2H)、6.47 (m, 2H)、7.03 (m, 2H)、7.18 ~ 7.25 (m, 1H)、7.40 ~ 7.50 (m, 2H)、7.96 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.82 (s, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 296.1

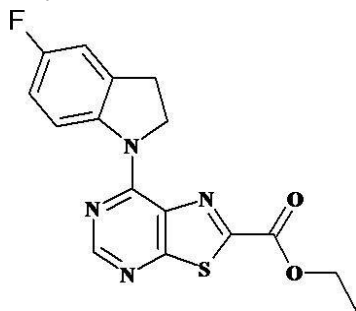
【0200】

中間体 7

エチル 7 - (5 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート

【0201】

【化10】



【0202】

10

エチル 7 - メチルスルファニルチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (8 . 2 5 g , 3 2 m m o l) の D C M (5 0 m l) 溶液に、 m - C P B A (1 1 . 0 5 g , 6 4 m m o l) を添加し、得られた混合物を 2 時間撹拌した後、 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m l) 中の 5 - フルオロインドリン (4 . 4 3 g , 3 2 m m o l) を添加し、撹拌を終夜続けた。黄色沈澱物が形成し、それを回収し、真空ろ過により乾燥して、エチル 7 - (5 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレートの黄色固体 (8 . 8 g , 8 0 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 3 4 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) 、 3 . 3 3 (t , 2 H) 、 4 . 4 3 (q , J = 6 . 9 H z , 2 H) 、 4 . 8 1 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 0 4 ~ 7 . 1 2 (m , 1 H) 、 7 . 1 8 ~ 7 . 2 5 (m , 1 H) 、 8 . 5 9 ~ 8 . 7 0 (m , 2 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 3 4 5 . 0

20

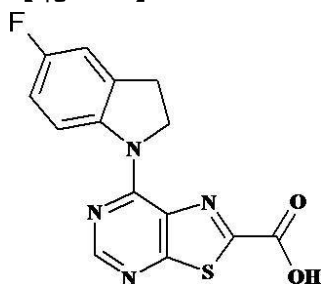
【0203】

中間体 8

7 - (5 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボン酸

【0204】

【化11】



30

【0205】

中間体 7 (5 . 4 6 g , 1 6 m m o l) の T H F (7 0 m l) 溶液に、 2 M N a O H 水溶液 (2 4 m l , 4 8 m m o l) を添加し、混合物を 2 時間撹拌した。混合物を 2 M H C l 水溶液で酸性化すると、そのとき黄色沈澱物が形成した。沈澱物を回収し、真空ろ過により乾燥して、黄色固体 (3 . 2 g , 8 2 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 3 . 2 0 ~ 3 . 2 8 (m , 2 H) 、 4 . 8 2 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) 、 7 . 0 2 (t d , J = 9 . 2 , 2 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 1 6 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 3 H z , 1 H) 、 8 . 5 2 (s , 1 H) 、 8 . 5 6 (d d , J = 9 . 2 , 5 . 0 H z , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 2 7 3 . 0

40

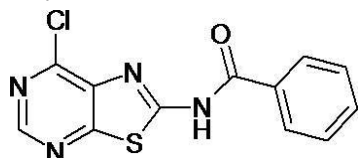
【0206】

中間体 9

N - (7 - クロロチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) ベンズアミド

【0207】

【化 12】



【0208】

4, 6 - ジクロロピリミジン - 5 - アミン (250 mg、1.5 mmol) のアセトン (15 ml) 溶液に、ベンジルイソチオシアネート (300 mg、1.8 mmol) を添加、混合物を 60 で 4 時間加熱した。混合物を冷却し、およそ半分に濃縮すると、そのとき黄色固体が沈殿した。固体を回収し、真空ろ過で乾燥して、黄色固体 (248 mg、56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.54 ~ 7.63 (m, 2H)、7.67 ~ 7.75 (m, 1H)、8.12 ~ 8.23 (m, 2H)、8.90 (s, 1H)

10

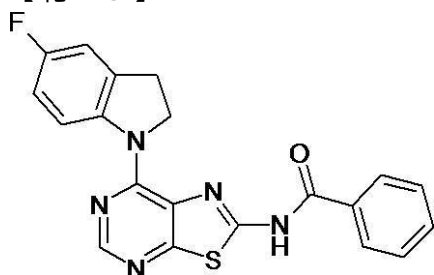
【0209】

中間体 10

N - [7 - (5 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] ベンズアミド

【0210】

【化 13】



20

【0211】

中間体 9 (100 mg、0.34 mmol)、5 - フルオロインドリン (81 mg、0.34 mmol)、ジオキサン中 4 M HCl (0.1 ml)、及びプロパン - 2 - オール (2 ml) を 1 つにまとめ、マイクロ波バイアル中に密封し、マイクロ波照射下に 140 で 20 分間加熱した。混合物を冷却し、固体を真空ろ過により回収して、N - [7 - (5 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] ベンズアミドの黄色固体 (135 mg、80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.29 (t, J = 8.70 Hz, 2H)、4.90 (t, J = 8.47 Hz, 2H)、7.06 (td, J = 9.04, 2.98 Hz, 1H)、7.19 (dd, J = 8.47, 2.98 Hz, 1H)、7.55 ~ 7.62 (m, 2H)、7.66 ~ 7.74 (m, 1H)、8.10 ~ 8.17 (m, 2H)、8.52 ~ 8.59 (m, 2H)、; LC - MS (ESI): (MH⁺) 392.0

30

【0212】

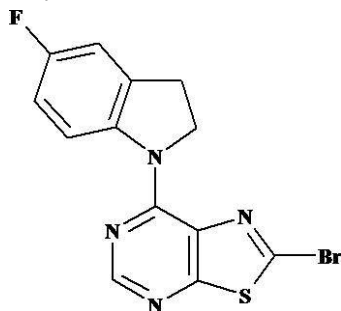
中間体 11

2 - ブロモ - 7 - (5 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン

40

【0213】

【化14】



【0214】

10

亜硝酸tert-ブチル(72mg、0.697mmol)を、アセトニトリル(4mL)中の7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミン(100mg、30.35mmol)及び臭化銅(II)(181mg、0.523mmol)の溶液に添加して、褐色懸濁液を得た。混合物を80℃で24時間加熱して、緑色沈澱物を得た。沈澱物を真空ろ過により回収し、ジエチルエーテル(2回×5mL)で洗浄し、真空乾燥して、緑色固体(10mg、82%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75(br. s, 1H)、8.52(dd, J=8.70, 5.04 Hz, 1H)、7.17(dd, J=9.16, 2.75 Hz, 1H)、7.04(dd, J=9.16, 2.75 Hz, 1H)、4.68(s, 2H)、3.24(t, J=8.24 Hz, 2H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 350.9/352.9

20

【0215】

中間体12

7-フルオロインドリン

【0216】

【化15】



30

【0217】

7-フルオロインドール(1g、7.4mmol)のDCM(20mL)溶液に、TFA(5mL)を添加し、0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(562mg、14.8mmol)を少しずつ添加し、終夜撹拌した。混合物を飽和Na₂CO₃水溶液で塩基性化し、有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、7-フルオロインドリンを褐色油(986mg、97%)として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 3.07(t, J=8.50 Hz, 2H)、3.61(t, J=8.50 Hz, 2H)、6.59~6.67(m, 1H)、6.89(dd, J=7.33, 0.92 Hz, 2H)

【0218】

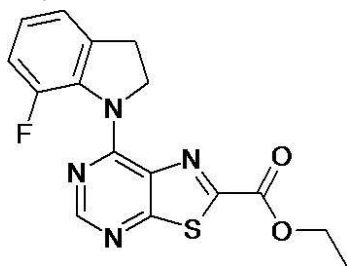
40

中間体13

エチル 7-(7-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキシレート

【0219】

【化 16】



【0220】

エチル 7 - メチルスルファニルチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (750 mg , 2 . 9 mmol) の DCM (30 ml) 溶液に、0 で m - CPBA (1 . 38 g , 6 . 2 mmol) を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。次いで、ジオキサン (20 ml) 中の中間体 12 (443 mg , 3 . 2 mmol) を添加し、攪拌を終夜続けた。混合物を DCM 及び水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 2 ~ 20 % EtOAc) により精製して、黄色ゴム (260 mg , 25 %) を得た。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) ppm 1 . 46 (t , J = 7 . 10 Hz , 3 H)、3 . 26 (t , J = 7 . 90 Hz , 2 H)、4 . 51 (q , J = 7 . 40 Hz , 2 H)、4 . 77 (t , J = 7 . 90 Hz , 2 H)、6 . 97 ~ 7 . 11 (m , 3 H)、8 . 67 (s , 1 H) ; LC - MS (ESI) : (MH⁺) 345 . 0

10

20

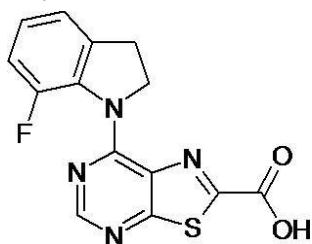
【0221】

中間体 14

7 - (7 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボン酸

【0222】

【化 17】



30

【0223】

中間体 13 (260 mg , 0 . 76 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、15 % NaOH 水溶液 (2 ml) を添加し、3 時間攪拌した。混合物を 2 M HCl 水溶液で酸性化し、生じた沈澱物を回収し、真空ろ過により乾燥して、7 - (7 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボン酸 (210 mg , 88 %) を得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 3 . 25 (t , J = 7 . 80 Hz , 2 H)、4 . 67 (t , J = 7 . 80 Hz , 2 H)、7 . 03 ~ 7 . 28 (m , 3 H)、8 . 67 (s , 1 H) ; LC - MS (ESI) : (MH⁺) 317 . 0

40

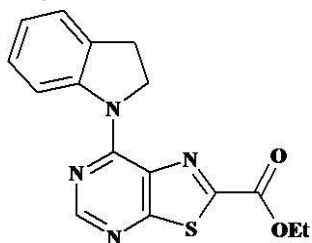
【0224】

中間体 15

エチル 7 - (インドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート

【0225】

【化 18】



【0226】

0 で撹拌したエチル 7 - (メチルチオ)チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキシレート (2.50 g、9.80 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、m - CPBA (3.37 g、19.6 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 で撹拌し、2 時間かけて室温まで温ませた。ジオキサン (5 mL) 中のインドリン (1.17 g、9.80 mmol) を添加し、溶液を室温で終夜撹拌した。DCM 及び水を添加することによって、混合物をクエンチし、有機層を分離し、水 (2 回 × 10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。粗固体をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 10% EtOAc) により精製して、黄色固体 (1.94 g、61%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.63 (m, 2H)、7.32 (d, J = 7.33 Hz, 1H)、7.24 (t, J = 7.33 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 7.79 Hz, 1H)、4.78 (m, 2H)、4.44 (d, J = 6.87 Hz, 2H)、3.30 (t, J = 6.87 Hz, 2H)、1.34 (t, J = 7.10 Hz, 3H); LC - MS (ESI): (MH⁺) 327.0

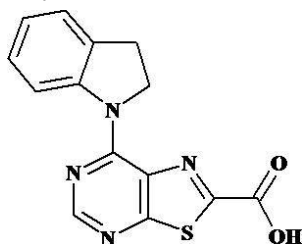
【0227】

中間体 16

7 - (インドリン - 1 - イル)チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボン酸

【0228】

【化 19】



【0229】

中間体 15 (1.94 g、5.95 mmol) を THF (25 mL) 中で懸濁し、2 M NaOH 水溶液 (12 mL) を 0 で添加した。混合物を pH 1 に酸性化し、黄色固体を真空ろ過により回収した。固体をエーテル (2 回 × 10 mL) で洗浄し、乾燥して、7 - (インドリン - 1 - イル)チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボン酸 (1.70 g、96%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.66 (s, 1H)、8.62 (d, J = 7.80 Hz, 1H)、7.32 (d, J = 7.33 Hz, 1H)、7.23 (t, J = 8.70 Hz, 1H)、7.06 (t, J = 7.30 Hz, 1H)、4.78 (t, J = 8.20 Hz, 2H)、3.28 (t, J = 8.70 Hz, 2H); LC - MS (ESI): (MH⁺ - COOH)、255.0

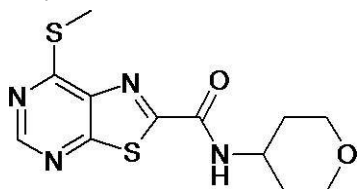
【0230】

中間体 17

7 - メチルスルファニル - N - テトラヒドロピラン - 4 - イル - チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【0231】

【化20】



【0232】

中間体2 (1.38 g、6.1 mmol) に塩化チオニル (12 ml) を添加し、混合物を、橙色溶液となるまで4時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、濃縮して、黄色固体を得た。それをDCM (30 ml) に溶解した。トリエチルアミン (2.5 ml、18 mmol) を0 で添加し、続いて、4-アミノテトラヒドロピラン (920 mg、9.1 mmol) を滴下して加え、混合物を終夜撹拌した。混合物をDCM及び水で希釈し、有機相を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中0~60% EtOAc) により精製して、白色固体 (1.28 g、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.66~1.86 (m, 4H)、2.70 (s, 3H)、3.35~3.43 (m, 2H)、3.84~3.93 (m, 2H)、3.99~4.11 (m, 1H)、9.00 (s, 1H)、9.16 (d, J = 8.24 Hz, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 311.0

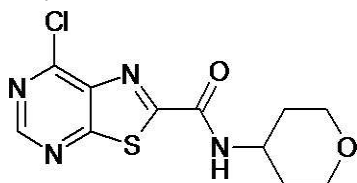
【0233】

中間体18

7-クロロ-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0234】

【化21】



【0235】

DCM (20 ml) 中のスルフリルクロリド (1.95 ml、24 mmol) を、0 で中間体17 (1.49 g、4.8 mmol) のアセトニトリル (40 mL) 懸濁液にゆっくりと添加し、得られた混合物を1.5時間撹拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液で塩基性化し、有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、灰白色固体 (1.2 g、83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.67~1.86 (m, 4H)、3.34~3.44 (m, 2H)、3.85~3.94 (m, 2H)、4.01~4.13 (m, 1H)、9.12 (s, 1H)、9.36 (d, J = 8.20 Hz, 1H);

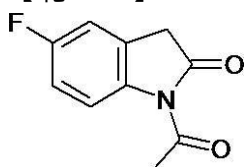
【0236】

中間体19

1-アセチル-5-フルオロ-インドリン-2-オン

【0237】

【化22】



【0238】

10

20

30

40

50

5 - フルオロインドリン - 2 - オン (250 mg、1.6 mmol) を無水酢酸 (1 mL、8.3 mmol) に添加し、2 時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、氷水に注ぎ込むと、そのとき沈澱物が形成した。固体をろ過し、水で洗浄し、真空ろ過により乾燥して、1 - アセチル - 5 - フルオロ - インドリン - 2 - オン (279 mg、87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.54 (s, 3H)、3.84 (s, 2H)、7.09 ~ 7.18 (m, 1H)、7.20 ~ 7.30 (m, 1H)、8.08 (dd, J = 8.93, 4.81 Hz, 1H)。

【0239】

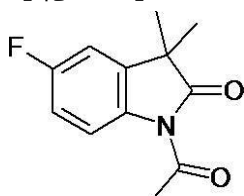
中間体 20

1 - アセチル - 5 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - インドリン - 2 - オン

10

【0240】

【化23】



【0241】

中間体 19 (279 mg、1.4 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、鉍油中の 60% NaH 分散体 (127 mg、3.2 mmol) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.23 mL、3.6 mmol) を添加し、攪拌を終夜続けた。混合物を濃縮し、水を添加し、生じた沈澱物を回収し、真空ろ過により乾燥して、暗赤色固体 (271 mg、85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.38 (s, 6H)、2.56 (s, 3H)、7.12 ~ 7.19 (m, 1H)、7.41 ~ 7.46 (m, 1H)、8.09 ~ 8.15 (m, 1H)。

20

【0242】

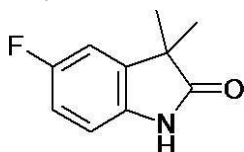
中間体 21

5 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - インドリン - 2 - オン

【0243】

【化24】

30



【0244】

中間体 20 (270 mg、1.2 mmol) のプロパン - 2 -オール (5 mL) 溶液に、水 (1 mL) 及び 12 M HCl (1 mL) を添加し、混合物を 1.5 時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、水を添加し、生じた固体を真空ろ過により回収して、黄色固体 (200 mg、91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.24 (s, 6H)、6.81 (dd, J = 8.70, 4.58 Hz, 1H)、6.94 ~ 7.02 (m, 1H)、7.25 (dd, J = 8.24, 2.75 Hz, 1H)、10.35 (br. s, 1H)。

40

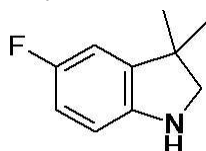
【0245】

中間体 22

5 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - インドリン

【0246】

【化25】



【0247】

中間体21(200mg、1.1mmol)のTHF(5ml)溶液に、ジエチルエーテル中の1.6M水素化アルミニウムリチウム溶液(1.34ml、1.34mmol)を滴下して加え、混合物を1時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、水(2ml)を注意深く添加し、固体をろ過した。ろ液を濃縮して、5-フルオロ-3,3-ジメチル-インドリンを暗赤色油(120mg、65%)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.21(s, 6H)、3.17(d, J=2.29Hz, 2H)、5.35(br. s, 1H)、6.43(dd, J=8.24, 4.58Hz, 1H)、6.71(ddd, J=9.62, 8.70, 2.75Hz, 1H)、6.83~6.87(m, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 166.1

10

【0248】

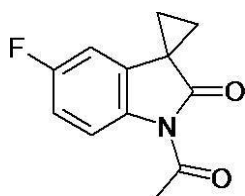
中間体23

1'-アセチル-5'-フルオロ-スピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-2'-オン

【0249】

20

【化26】



【0250】

中間体19(250mg、1.3mmol)のDMF(5ml)溶液に、鉍油中の60%NaH分散体(110mg、2.8mmol)を添加し、30分間撹拌させたままにした。1,2-ジブromoエタン(258mg、1.4mmol)を添加し、混合物を終夜撹拌した。EtOAc及び水を混合物に添加し、有機層を分離し、水(3回)及び塩水で洗浄した。有機相を乾燥し、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、石油エーテル中10~100%EtOAc)により精製して、灰白色固体(120mg、42%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.58~1.64(m, 2H) 1.85~1.91(m, 2H) 2.70(s, 3H) 6.56(dd, J=7.79, 2.75Hz, 1H) 6.96~7.01(m, 1H) 8.25~8.31(m, 1H)

30

【0251】

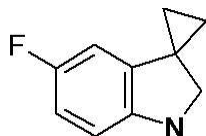
中間体24

5'-フルオロスピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]

40

【0252】

【化27】



【0253】

中間体22と同様にして、中間体23から中間体24を作製して、1'-アセチル-5'-フルオロ-スピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-2'-オンを得た。LC-MS(ESI): (MH⁺) 164.1。

50

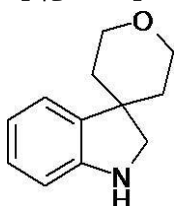
【 0 2 5 4 】

中間体 2 5

スピロ [インドリン - 3 , 4 ' - テトラヒドロピラン]

【 0 2 5 5 】

【 化 2 8 】



10

【 0 2 5 6 】

フェニルヒドラジン (5 0 0 m g 、 4 . 6 m m o l) の酢酸 (1 5 m l) 溶液に、テトラヒドロピラン - 4 - カルバルデヒド (5 2 8 m g 、 4 . 6 m m o l) を添加し、8 0 で 3 時間加熱した。混合物を冷却し、D C E (1 5 m l) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 2 8 g 、 6 . 0 m m o l) を添加し、1 時間撹拌した。もう 0 . 5 当量のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加し、さらに 1 時間撹拌した。混合物を濃縮し、E t O A c に溶解し、2 M N a ₂ C O ₃ 水溶液で洗浄し、有機相を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 5 ~ 1 5 % E t O A c) により精製して、黄色固体 (1 5 1 m g 、 1 7 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 6 4 ~ 1 . 7 1 (m , 2 H) 、 2 . 0 0 (d d d , J = 1 3 . 6 2 , 1 2 . 0 2 , 4 . 5 8 H z , 2 H) 、 3 . 5 5 (s , 2 H) 、 3 . 5 7 ~ 3 . 6 2 (m , 2 H) 、 3 . 9 4 ~ 4 . 0 2 (m , 2 H) 、 6 . 6 7 (d t , J = 7 . 8 0 , 0 . 9 0 H z , 1 H) 、 6 . 7 8 (t d , J = 7 . 3 0 , 0 . 9 0 H z , 1 H) 、 7 . 0 7 (t d , J = 7 . 8 0 , 1 . 2 0 H z , 1 H) 、 7 . 1 1 (d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 1 9 0 . 1

20

【 0 2 5 7 】

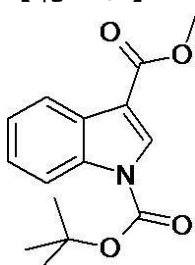
中間体 2 6

O 1 - t e r t - ブチル O 3 - メチル インドール - 1 , 3 - ジカルボキシレート

30

【 0 2 5 8 】

【 化 2 9 】



【 0 2 5 9 】

メチル - 3 - インドールカルボキシレート (2 g 、 1 1 . 4 m m o l) の T H F (4 0 m l) 溶液に、鉍油中の 6 0 % 水素化ナトリウム分散体 (5 9 4 m g 、 1 4 . 8 m m o l) を添加し、混合物を 2 0 分間撹拌した。B O C 無水物 (3 . 2 2 g 、 1 4 . 8 m m o l) を添加し、終夜撹拌した。混合物を E t O A c 及び水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 2 ~ 5 % E t O A c) により精製して、白色固体 (2 . 3 g 、 7 4 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 7 0 (s , 9 H) 、 3 . 9 6 (s , 3 H) 、 7 . 3 2 ~ 7 . 4 2 (m , 2 H) 、 8 . 1 4 ~ 8 . 2 2 (m , 2 H) 、 8 . 2 8 (s , 1 H) 。

40

【 0 2 6 0 】

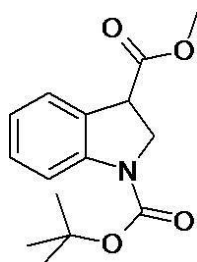
50

中間体 27

O1 - tert - ブチル O3 - メチル インドリン - 1, 3 - ジカルボキシレート

【0261】

【化30】



10

【0262】

0 で MeOH (100 ml) 及び DCM (30 ml) 中の中間体 26 (1 g、3.6 mmol) の溶液に、マグネシウム粉末 (438 mg、18.2 mmol) を添加し、混合物を 3 時間撹拌した。さらにマグネシウム粉末 (250 mg、10.4 mmol) を添加し、撹拌を終夜続けた。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液中に静かに注ぎ、約 pH 4 に酸性化した。DCM を添加し、有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、淡黄色油 (953 mg、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.57 (br. s., 9H)、3.80 (s, 3H)、4.06 ~ 4.16 (m, 1H)、4.18 ~ 4.26 (m, 1H)、4.34 ~ 4.48 (m, 1H)、6.93 ~ 7.00 (m, 1H)、7.24 (t, J = 8.01 Hz, 1H)、7.34 ~ 7.39 (m, 1H)、7.70 ~ 7.96 (m, 1H)。

20

【0263】

中間体 28

メチル インドリン - 3 - カルボキシレート

【0264】

【化31】



30

【0265】

中間体 27 (953 mg、3.45 mmol) の DCM (10 ml) 溶液に、TFA (3 ml) を添加し、混合物を 1 時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、DCM で抽出した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、褐色油 (455 mg、75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.73 ~ 3.78 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.94 ~ 3.98 (m, 1H)、4.17 ~ 4.25 (m, 1H)、6.68 (d, J = 7.79 Hz, 1H)、6.72 ~ 6.80 (m, 1H)、7.07 ~ 7.13 (m, 1H)、7.29 ~ 7.33 (m, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 178.0

40

【0266】

中間体 29

インドリン - 3 - イルメタノール

【0267】

【化32】



【0268】

中間体28(100mg、0.57mmol)のTHF(5ml)溶液に、THF中の1M水素化アルミニウムリチウム溶液(1.1ml、1.1mmol)を滴下して加え、混合物を45分間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、1mlの水を添加し、固体をろ過により除去した。ろ液を濃縮して、インドリン-3-イルメタノールの褐色油(65mg、76%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 3.45~3.54(m, 2H)、3.66~3.72(m, 1H)、3.79~3.83(m, 2H)、6.67(d, J=7.79Hz, 1H)、6.75(td, J=7.30, 0.90Hz, 1H)、7.08(td, J=7.79, 0.92Hz, 1H)、7.16(d, J=6.87Hz, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 150.2

10

【0269】

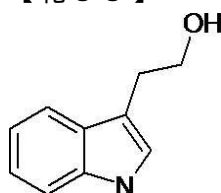
中間体30

2-(1H-インドール-3-イル)エタノール

20

【0270】

【化33】



【0271】

3-インドール酢酸(1g、5.7mmol)のTHF(30ml)溶液に、THF中の1M水素化アルミニウムリチウム溶液(11.4ml、11.4mmol)を添加し、混合物を3時間還流した。混合物を冷却し、0.43mlの水と、続いて0.43mlの15%NaOH水溶液、最後に1.5mlの水を注意深く添加した。固体を混合物からろ過し、EtOAcで洗浄し、ろ液を濃縮して、2-(1H-インドール-3-イル)エタノール(919mg、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 3.06(t, J=6.40Hz, 2H)、3.93(t, J=6.40Hz, 2H)、7.10(d, J=2.29Hz, 1H)、7.12~7.18(m, 1H)、7.20~7.26(m, 1H)、7.36~7.41(m, 1H)、7.64(dd, J=8.01, 1.14Hz, 1H)、8.10(br.s., 1H)。

30

【0272】

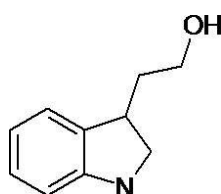
中間体31

2-インドリン-3-イルエタノール

40

【0273】

【化34】



【0274】

中間体30(919mg、5.7mmol)のDCM(20ml)溶液に、TFA(5

50

m l) と、続いて水素化ホウ素ナトリウム (4 3 4 m g 、 1 1 . 4 m m o l) を添加し、終夜撹拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液で中和した。有機相を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 1 0 ~ 1 0 0 % E t O A c) により精製して、2 - インドリン - 3 - イルエタノールを橙色油 (1 5 7 m g 、 1 7 %) として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 8 2 (m , 1 H) 、 2 . 1 1 (m , 1 H) 、 3 . 3 3 (d d , J = 8 . 7 0 , 5 . 9 5 H z , 1 H) 、 3 . 4 3 ~ 3 . 5 2 (m , 1 H) 、 3 . 5 6 ~ 3 . 6 4 (m , 1 H) 、 3 . 6 7 ~ 3 . 7 6 (m , 2 H) 、 6 . 7 0 (d , J = 7 . 7 9 H z , 1 H) 、 6 . 7 5 ~ 6 . 8 1 (m , 1 H) 、 7 . 0 3 ~ 7 . 1 0 (m , 1 H) 、 7 . 1 2 (d , J = 7 . 6 0 H z , 1 H) ; LC - MS (ESI) : (MH^+) 1 6 4 . 1

10

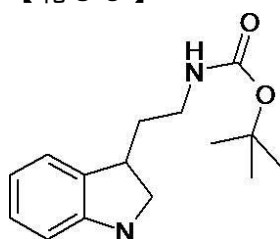
【 0 2 7 5 】

中間体 3 2

tert - ブチル N - (2 - インドリン - 3 - イルエチル) カルバメート

【 0 2 7 6 】

【 化 3 5 】



20

【 0 2 7 7 】

トリプタミン (1 g 、 6 . 2 5 m m o l) の D C M (1 0 m l) 溶液に、T F A (2 m l) と、続いて水素化ホウ素ナトリウム (4 7 5 m g 、 1 2 . 5 m m o l) を添加し、終夜撹拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液で中和した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、2 - インドリン - 3 - イルエタナミンの黄色油を得た。これを D C M (3 0 m l) に溶解し、トリエチルアミン (0 . 9 0 m l 、 6 . 2 m m o l) と、続いて B O C 無水物 (1 . 3 5 g 、 6 . 2 m m o l) を添加し、終夜撹拌した。混合物を D C M 及び水で希釈した。有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 5 ~ 2 5 % E t O A c) により精製して、黄色油 (6 8 4 m g 、 4 2 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 4 6 (s , 9 H) 、 1 . 7 2 (m , 1 H) 、 1 . 9 0 ~ 2 . 0 4 (m , 1 H) 、 3 . 1 5 ~ 3 . 2 8 (m , 2 H) 、 3 . 2 8 ~ 3 . 4 1 (m , 1 H) 、 3 . 5 8 ~ 3 . 7 7 (m , 1 H) 、 4 . 0 6 ~ 4 . 1 1 (m , 1 H) 、 4 . 5 7 (m , 1 H) 、 6 . 9 0 ~ 6 . 9 9 (m , 1 H) 、 7 . 0 8 ~ 7 . 2 2 (m , 2 H) 、 7 . 3 7 ~ 8 . 0 6 (m , 1 H) ; LC - MS (ESI) : (MH^+) 2 6 3 . 2

30

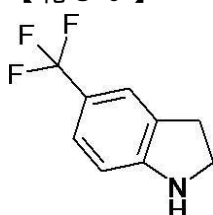
【 0 2 7 8 】

中間体 3 3

5 - (トリフルオロメチル) インドリン

【 0 2 7 9 】

【 化 3 6 】



40

【 0 2 8 0 】

D C M (1 0 m l) 中の 5 - (トリフルオロメチル) インドール (1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) 及び T F A (0 . 5 m l) の溶液に、 NaBH_4 (4 2 m g 、 1 . 1 0 m m

50

o 1) を添加し、混合物を終夜撹拌した。反応混合物を D C M (1 0 m l) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (5 m l) でクエンチした。有機層を水 (2 回 × 1 0 m L) で洗浄し、乾燥し、真空中で濃縮して、橙色ゴム (1 2 6 m g 、 1 2 2 % 質量回収率) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 7 . 6 6 (m , 1 H) 、 7 . 6 1 (m , 1 H) 、 7 . 4 4 (m , 1 H) 、 3 . 9 5 (t , J = 7 . 7 9 H z , 2 H) 、 3 . 3 9 (t , J = 8 . 2 4 H z , 2 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 1 8 8 . 2 。さらに精製することなく使用した。

【 0 2 8 1 】

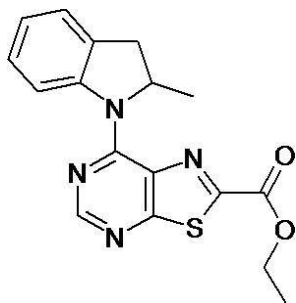
中間体 3 4

エチル 7 - (2 - メチルインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート

10

【 0 2 8 2 】

【化 3 7 】



20

【 0 2 8 3 】

中間体 1 5 と同じようにして、エチル 7 - (メチルチオ) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート及び 2 - メチルインドリンから中間体 3 4 を作製した。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 4 0 (d , J = 6 . 4 1 H z , 3 H) 、 1 . 4 7 (t , J = 6 . 9 0 H z , 3 H) 、 2 . 8 3 (d , J = 1 5 . 6 0 H z , 1 H) 、 3 . 5 2 (d d , J = 1 5 . 6 0 , 8 . 7 0 H z , 1 H) 、 4 . 4 4 ~ 4 . 5 7 (m , 2 H) 、 5 . 9 2 ~ 6 . 0 7 (m , 1 H) 、 7 . 0 8 ~ 7 . 1 4 (m , 1 H) 、 7 . 2 8 ~ 7 . 3 3 (m , 2 H) 、 8 . 6 5 ~ 8 . 7 1 (m , 2 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 3 4 1 . 1

30

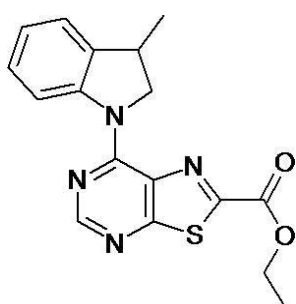
【 0 2 8 4 】

中間体 3 5

エチル 7 - (3 - メチルインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート

【 0 2 8 5 】

【化 3 8 】



40

【 0 2 8 6 】

中間体 1 4 と同じようにして、3 - メチルインドリン及びエチル 7 - (メチルチオ) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレートから中間体 3 5 を作製した。L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 3 4 1 . 1。

【 0 2 8 7 】

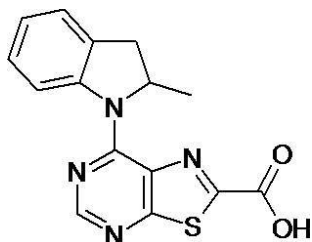
中間体 3 6

50

7 - (2 - メチルインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボン酸

【 0 2 8 8 】

【 化 3 9 】



10

【 0 2 8 9 】

中間体 3 4 (9 4 3 m g 、 2 . 8 m m o l) の T H F (1 0 m l) 溶液に、 1 5 % N a O H 水溶液 (5 m l) を添加し、 1 時間攪拌した。混合物を 2 M H C l で p H 1 に酸性化し、生じた沈澱物をろ過し、乾燥して、褐色固体 (8 5 2 m g 、 9 8 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 2 8 (d , J = 5 . 9 5 H z , 3 H) 、 2 . 8 3 (d , J = 1 6 . 0 3 H z , 1 H) 、 3 . 5 0 (d d , J = 1 5 . 8 0 , 8 . 9 3 H z , 1 H) 、 5 . 8 4 ~ 5 . 9 8 (m , 1 H) 、 7 . 0 6 ~ 7 . 1 5 (m , 1 H) 、 7 . 2 8 (t , J = 8 . 0 1 H z , 1 H) 、 7 . 3 7 (d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) 、 8 . 6 2 (d , J = 8 . 2 4 H z , 1 H) 、 8 . 6 7 (s , 1 H) ;

20

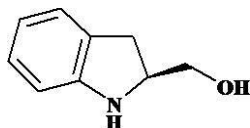
【 0 2 9 0 】

中間体 3 7

(S) - インドリン - 2 - イルメタノール

【 0 2 9 1 】

【 化 4 0 】



【 0 2 9 2 】

ボラン (3 8 m l 、 T H F 中 1 . 0 M 、 3 8 m m o l) を、 0 で (S) - インドリン - 2 - カルボン酸 (2 . 5 0 g 、 1 5 . 2 m m o l) の懸濁液に滴下して加え、得られた溶液を室温で 4 8 時間攪拌した。これに D C M 及び水を添加し、有機相を水 (2 回 × 2 0 m l) で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、橙色油 (8 5 6 m g 、 3 8 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 7 . 0 8 (d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) 、 7 . 0 2 (d , J = 1 . 3 7 H z , 1 H) 、 6 . 7 2 (t d , J = 7 . 4 4 , 1 . 1 4 H z , 1 H) 、 6 . 6 4 (d , J = 7 . 7 9 H z , 1 H) 、 4 . 0 2 (m , 1 H) 、 3 . 7 0 (d d , J = 1 0 . 7 6 , 3 . 8 9 H z , 1 H) 、 3 . 5 6 (d d , J = 1 0 . 7 6 , 6 . 6 4 H z , 1 H) 、 3 . 0 8 (d , J = 9 . 1 6 H z , 1 H) 、 2 . 8 3 (d , J = 7 . 7 8 H z , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 1 5 0 .

30

40

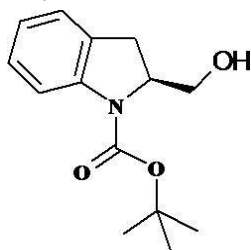
【 0 2 9 3 】

中間体 3 8

(S) - t e r t - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) インドリン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 9 4 】

【化 4 1】



【 0 2 9 5 】

中間体 37 (856 mg、5.74 mmol) の DCM (5 ml) 溶液に、BOC₂O (1.38 g、6.32 mmol) を添加し、溶液を室温で 48 時間攪拌した。得られた黄色溶液に、DCM (5 ml) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 ml) を添加した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 回 × 5 ml) で洗浄し、分離し、濃縮して、黄色油 (1.40 g、89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.51 (br. s, 1H)、7.14 (m, 2H)、6.94 (t, J = 7.33 Hz, 1H)、4.59 (br. s, 1H)、3.69 (s, 2H)、3.33 (m, 1H)、2.79 (br. s, 1H)、1.58 (s, 9H); LC-MS (ESI): (M⁺ - BOC) 150.1。

10

【 0 2 9 6 】

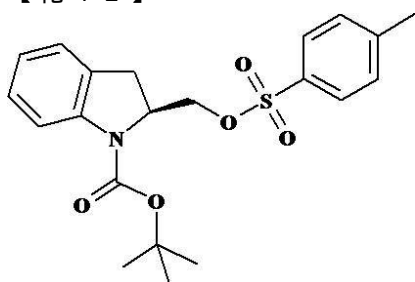
中間体 39

20

(S)-tert-ブチル 2-((トシルオキシ)メチル)インドリン-1-カルボキシレート

【 0 2 9 7 】

【化 4 2】



30

【 0 2 9 8 】

トシルクロリド (2.13 g、11.20 mmol) 及びピリジン (12 ml) を、中間体 38 の DCM (6 ml) 溶液に添加し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。DCM 及び水を添加することによって、混合物をクエンチし、有機層を分離し、水 (2 回 × 10 mL) で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、ピンク色油 (1.46 g、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.68 (d, J = 8.70 Hz, 2H)、7.29 (d, J = 8.23 Hz, 2H)、7.11 (m, 2H)、6.93 (t, J = 7.33 Hz, 1H)、4.59 (m, 1H)、4.18 (m, 1H)、3.97 (br. s., 1H)、3.27 (m, 1H)、2.93 (dd, J = 16.49, 1.83 Hz, 1H)、2.42 (s, 3H)、1.47 (br. s., 9H); LC-MS (ESI): (M⁺) 400.0

40

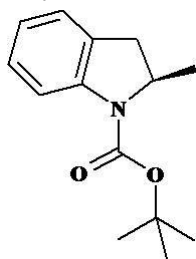
【 0 2 9 9 】

中間体 40

(R)-tert-ブチル 2-メチルインドリン-1-カルボキシレート

【 0 3 0 0 】

【化 4 3】



【0301】

水素化ホウ素ナトリウム (335 mg、9.06 mmol) を、中間体 39 (1.46 g、3.62 mmol) の DMSO (20 ml) 溶液に添加し、反応混合物を 100 で 18 時間撹拌した。得られた黄色溶液に DCM 及び水を添加し、有機層を分離し、水 (2 回 × 10 ml) で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、黄色油 (547 mg、65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.27 (d, J = 6.41 Hz, 3H) 1.56 (s, 9H) 2.57 ~ 2.61 (m, 2H) 3.33 (dd, J = 16.03, 9.62 Hz, 1H) 4.42 ~ 4.57 (m, 1H) 6.89 ~ 6.95 (m, 1H) 7.10 ~ 7.19 (m, 2H)

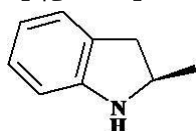
【0302】

中間体 41

(R)-2-メチルインドリン

【0303】

【化 4 4】



【0304】

中間体 40 (547 mg、2.35 mmol) の DCM (5 ml) 溶液に、TFA (2 ml) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶液を濃縮し、得られた橙色油をメタノールに溶解し、SCX カートリッジに通した。生成物を、2 M アンモニアメタノール溶液で溶出し、溶出液を濃縮して、橙色油 (547 mg、65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.10 (d, J = 7.33 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 7.80 Hz, 1H)、6.70 (t, J = 8.70 Hz, 1H)、6.63 (d, J = 7.79 Hz, 1H)、4.01 (m, 1H)、3.16 (dd, J = 15.11, 8.70 Hz, 1H)、2.66 (dd, J = 15.11, 7.79 Hz, 1H)、1.31 (d, J = 5.95 Hz, 3H)。

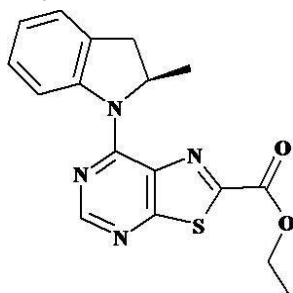
【0305】

中間体 42

(R)-エチル 7-(2-メチルインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキシレート

【0306】

【化 4 5】



10

20

30

40

50

【0307】

m - C P B A (6 3 9 m g 、 3 . 7 0 m m o l) を、0 で攪拌しているエチル 7 - (メチルチオ)チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキシレート (4 7 2 m g 、 1 . 8 5 m m o l) の D C M (1 0 m l) 溶液に添加した。得られた混合物を0 で攪拌し、2時間かけて室温まで温ませ、その後中間体41 (2 6 4 m g 、 1 . 8 5 m m o l) 及びジオキサン (5 m l) を添加して、暗緑色溶液を得た。溶液を室温で16時間攪拌させたままにした。これに、D C M 及び水を添加し、有機層を分離し、水 (2 回 × 1 0 m l) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、黄色固体を得た。これをメタノールに溶解し、S C X カートリッジに通した。生成物を、2 M アンモニアメタノール溶液で溶出し、溶出液を濃縮して、黄色固体 (3 5 0 m g 、 6 5 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 3 8 ~ 1 . 4 1 (d , 3 H) 1 . 4 7 (t , 3 H) 2 . 8 3 (d , J = 1 5 . 5 7 H z , 1 H) 3 . 5 2 (d d , J = 1 5 . 5 7 , 9 . 1 6 H z , 1 H) 4 . 4 8 ~ 4 . 5 5 (q , 2 H) 5 . 9 5 ~ 6 . 0 3 (m , 1 H) 7 . 1 1 (t d , J = 7 . 3 3 , 0 . 9 2 H z , 1 H) 7 . 3 1 (d t , J = 7 . 6 7 , 3 . 7 2 H z , 2 H) 8 . 6 5 ~ 8 . 6 7 (m , 1 H) 8 . 6 7 ~ 8 . 7 1 (m , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 3 4 1 . 0

10

【0308】

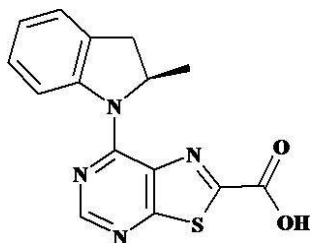
中間体43

(R) - 7 - (2 - メチルインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボン酸

20

【0309】

【化46】



【0310】

中間体42 (5 . 4 6 g 、 1 6 . 2 m m o l) を T H F (7 0 m l) 中で懸濁し、2 M N a O H 水溶液 (2 4 m l) を0 で添加し、30分間攪拌した。混合物をpH1に酸性化し、黄色固体を真空ろ過により回収した。固体をエーテル (2 回 × 1 0 m l) で洗浄し、乾燥して、黄色固体 (3 5 0 m g 、 9 3 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 8 . 6 5 (s , 1 H) 、 8 . 5 9 (d , J = 8 . 2 4 H z , 1 H) 、 7 . 3 5 (d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) 、 7 . 2 5 (t , J = 7 . 3 0 H z , 1 H) 、 7 . 0 8 (t , J = 8 . 2 0 H z , 1 H) 、 5 . 8 7 (m , 1 H) 、 3 . 4 8 (d d , J = 1 5 . 5 7 , 8 . 7 0 H z , 1 H) 、 2 . 8 1 (d , J = 1 5 . 5 7 H z , 1 H) 、 1 . 2 5 (d , J = 5 . 9 5 H z , 3 H) 。

30

【0311】

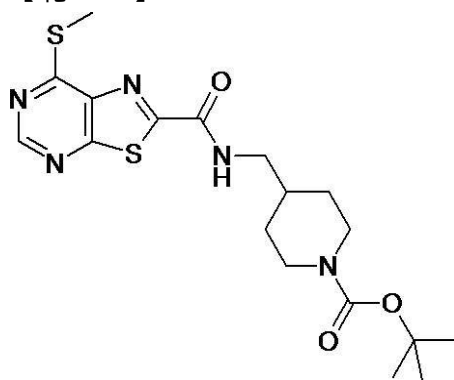
中間体44

t e r t - ブチル 4 - [[(7 - メチルスルファニルチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボニル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【0312】

【化47】



10

【0313】

塩化チオニル (30 ml) を中間体 2 (4.45 g、19.6 mmol) に添加し、2 時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、残渣を DCM に溶解した。これ

に、トリエチルアミン (8.48 ml、58.8 mmol) と、続いて tert - ブチル

4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4.61 g、21.6 mmol) の DCM 溶液を添加し、終夜撹拌した。DCM 及び水を混合物に添加し、有機相を

分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 10 ~ 50 % EtOAc) により精製すると、桃色固体 (5.49 g、68%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.2

20

3 ~ 1.31 (m, 2H)、1.46 (s, 9H)、1.72 ~ 1.80 (m, 2H)、1.81 ~ 1.90 (m, 1H)、2.69 ~ 2.76 (m, 5H)、3.43 (t, J = 6.64 Hz, 2H)、4.11 ~ 4.21 (m, 2H)、7.49 (br. t, J = 6.00, 6.00 Hz, 1H)、8.90 (s, 1H); LC - MS (ESI): (M

H⁺ - BOC) 324.0

【0314】

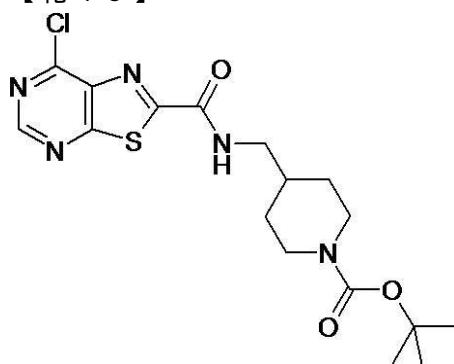
中間体 45

tert - ブチル 4 - [[(7 - クロロチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボニル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0315】

30

【化48】



40

【0316】

氷 / 塩浴で - 10 のアセトニトリル (50 ml) 及び DCM (20 ml) 中の中間体 44 (2.5 g、5.9 mmol) の溶液に、スルフリルクロリド (0.96 ml、11.8 mmol) の DCM (10 ml) 溶液を滴下して加えた。反応を - 10 で 1 時間撹拌させたままにした。混合物を濃縮して、tert - ブチル 4 - [[(7 - クロロチアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボニル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カ

ルボキシレートの黄色固体 (2.51 g、112% 質量回収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.21 ~ 1.31 (m, 2H)、1.46 (s, 9H)、1.75 ~ 1.81 (m, 2H)、1.85 ~ 1.91 (m, 1H)、

50

2.65 ~ 2.76 (m, 2H)、3.45 (t, J = 6.60 Hz, 2H)、4.14 ~ 4.20 (m, 2H)、7.55 (br. t, J = 6.00, 6.00 Hz, 1H)、9.00 (s, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺ - BOC) 312.0

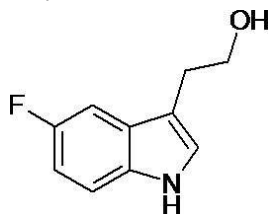
【0317】

中間体46

2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エタノール

【0318】

【化49】



10

【0319】

5-フルオロインドール-3-酢酸(1g、5.2mmol)のTHF(20ml)溶液に、THF中の1M水素化アルミニウムリチウム溶液(10.4ml、10.4mmol)を添加し、混合物を1.5時間還流した。混合物を冷却し、0.39mlの水、次いで0.39mlの15%NaOH水溶液、続いて1.2mlの水を添加した。沈澱物を真空ろ過により回収し、ろ液を濃縮して、2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エタノールの橙色油(0.927g、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 2.98 (t, J = 6.41 Hz, 2H)、3.89 (t, J = 6.18 Hz, 2H)、6.95 (td, J = 9.04, 2.52 Hz, 1H)、7.12 (s, 1H)、7.22 ~ 7.30 (m, 2H)、8.06 (br. s., 1H)。

20

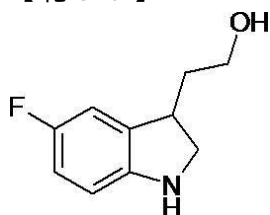
【0320】

中間体47

2-(5-フルオロインドリン-3-イル)エタノール

【0321】

【化50】



30

【0322】

DCM(20ml)及びTFA(5ml)中の中間体46(927mg、5.2mmol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(393mg、10.4mmol)を添加し、4時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で塩基性化した。有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、石油エーテル中20 ~ 100% EtOAc)により精製して、黄色油(416mg、44%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.74 ~ 1.85 (m, 1H)、2.06 ~ 2.14 (m, 1H)、3.28 ~ 3.36 (m, 1H)、3.40 ~ 3.50 (m, 1H)、3.55 ~ 3.63 (m, 1H)、3.67 ~ 3.78 (m, 2H)、6.59 (dd, J = 8.47, 4.35 Hz, 1H)、6.75 (td, J = 8.82, 2.52 Hz, 1H)、6.83 (dd, J = 8.47, 2.52 Hz, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 312.0

40

【0323】

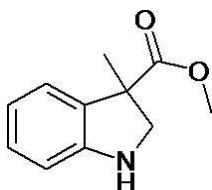
中間体48

50

メチル 3 - メチルインドリン - 3 - カルボキシレート

【 0 3 2 4 】

【 化 5 1 】



【 0 3 2 5 】

中間体 27 (250 mg、0.92 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、鉱油中の 60% 水素化ナトリウム分散体 (41 mg、1.0 mmol) と、すぐに続いてヨウ化メチル (0.17 ml、2.8 mmol) を添加し、2 時間撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水で (3 回) 洗浄した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、油を得た。油を DCM (5 ml) に溶解し、TFA (1 ml) を添加し、1 時間撹拌した。混合物を SCX カートリッジに通し、生成物を 2 M NH₃ メタノール溶液で溶出して、メチル 3 - メチルインドリン - 3 - カルボキシレートの褐色油 (118 mg、67%) を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 1.59 (s、3 H)、3.38 (d、J = 9.62 Hz、1 H)、3.73 (s、3 H)、4.16 (d、J = 9.16 Hz、1 H)、6.70 (d、J = 8.24 Hz、1 H)、6.80 (td、J = 7.50、1.10 Hz、1 H)、7.11 (td、J = 7.50、1.14 Hz、1 H)、7.27 ~ 7.31 (m、1 H) ; LC - MS (ESI) : (MH⁺) 192.1

10

20

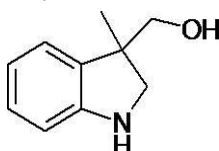
【 0 3 2 6 】

中間体 49

(3 - メチルインドリン - 3 - イル) メタノール

【 0 3 2 7 】

【 化 5 2 】



【 0 3 2 8 】

中間体 48 (118 mg、0.62 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、THF 中の 1 M 水素化アルミニウムリチウム溶液 (1.24 ml、1.2 mmol) を滴下して加え、反応液を室温で 2 時間撹拌した。水及び 15% NaOH 水溶液を添加することによって、反応混合物をクエンチした。固体を真空ろ過により除去し、ろ液を濃縮して、黄色油 (100 mg、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 1.34 (s、3 H)、3.28 (d、J = 9.16 Hz、1 H)、3.54 ~ 3.58 (m、2 H)、3.61 (d、J = 8.20 Hz、1 H)、3.63 ~ 3.68 (m、1 H)、6.63 ~ 6.69 (m、1 H)、6.72 ~ 6.79 (m、1 H)、7.07 (m、J = 7.30 Hz、2 H) ; LC - MS (ESI) : (MH⁺) 164.1

30

40

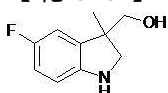
【 0 3 2 9 】

中間体 50

(5 - フルオロ - 3 - メチル - インドリン - 3 - イル) メタノール

【 0 3 3 0 】

【 化 5 3 】



【 0 3 3 1 】

中間体 49 と同様に、メチル 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレー

50

トから出発して、中間体 50 を作製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.31 (s, 3H)、3.28~3.32 (m, 1H)、3.57~3.63 (m, 3H)、6.56~6.60 (m, 1H)、6.78 (m, 2H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 182.1

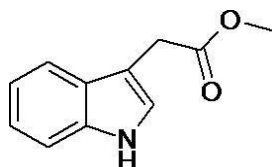
【0332】

中間体 51

メチル 2-(1H-インドール-3-イル)アセテート

【0333】

【化54】



10

【0334】

3-インドール酢酸(500 mg、2.9 mmol)のMeOH(20 ml)溶液に、濃H₂SO₄(1 ml)を添加し、混合物を1時間撹拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、黄色油(531 mg、99%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.72 (s, 3H)、3.82 (s, 2H)、7.13~7.19 (m, 2H)、7.20~7.25 (m, 1H)、7.34~7.39 (m, 1H)、7.61~7.66 (m, 1H)、8.02~8.23 (m, 1H)。

20

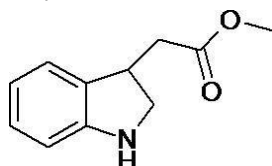
【0335】

中間体 52

メチル 2-インドリン-3-イルアセテート

【0336】

【化55】



30

【0337】

DCM(10 ml)及びTFA(2 ml)中の中間体 51(311 mg、1.6 mmol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(125 mg、3.2 mmol)を添加し、2時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、黄色油(302 mg、96%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.60 (dd, J=16.50, 9.10 Hz, 1H)、2.80 (dd, J=16.50, 5.50 Hz, 1H)、3.31 (dd, J=8.93, 6.18 Hz, 1H)、3.43~3.60 (m, 1H)、3.71~3.78 (m, 4H)、3.79~3.86 (m, 1H)、6.72 (d, J=7.79 Hz, 1H)、6.78 (td, J=7.33, 0.92 Hz, 1H)、7.06~7.13 (m, 2H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 192.1

40

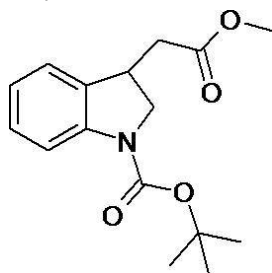
【0338】

中間体 53

tert-ブチル 3-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)インドリン-1-カルボキシレート

【0339】

【化56】



【0340】

トリエチルアミン (0.21 ml、1.4 mmol) 及び DCM (5 ml) 中の中間体 52 (140 mg、0.73 mmol) の溶液に、DMAP (9 mg、0.07 mmol) と、続いて BOC 無水物 (168 mg、0.77 mmol) を添加した。混合物を終夜攪拌した。混合物を DCM 及び水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 5 ~ 50 % EtOAc) により精製して、黄色油 (148 mg、70 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.55 (br. s., 9H)、2.50 ~ 2.59 (m, 1H)、2.69 ~ 2.86 (m, 1H)、3.59 ~ 3.69 (m, 1H)、3.70 ~ 3.78 (m, 4H)、4.15 ~ 4.23 (m, 1H)、6.93 (td, J = 7.30, 0.90 Hz, 1H)、7.11 (d, J = 7.30 Hz, 1H)、7.18 (t, J = 7.78 Hz, 1H)、7.34 ~ 7.93 (m, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺ - BOC) 192.1

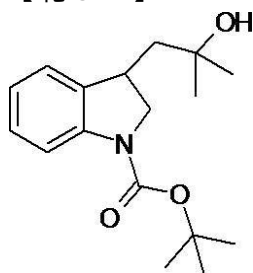
【0341】

中間体 54

tert - ブチル 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) インドリン - 1 - カルボキシレート

【0342】

【化57】



【0343】

中間体 53 (148 mg、0.51 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、THF 中の 3 M メチルマグネシウムブロミド溶液 (0.84 ml、2.5 mmol) を添加し、1 時間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、黄色油 (150 mg、99 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.32 (s, 6H)、1.58 (s, 9H)、1.76 (dd, J = 14.20, 10.53 Hz, 1H)、1.97 ~ 2.09 (m, 1H)、3.41 ~ 3.54 (m, 1H)、3.73 (d, J = 6.87 Hz, 1H)、4.16 ~ 4.35 (m, 1H)、6.94 (td, J = 7.33, 0.92 Hz, 1H)、7.07 ~ 7.19 (m, 2H)、7.35 ~ 8.01 (m, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺ - BOC) 192.1

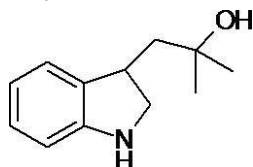
【0344】

中間体 55

1 - インドリン - 3 - イル - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【0345】

【化58】



【0346】

中間体54(150mg、0.51mmol)のDCM(10ml)溶液に、TFA(1ml)を添加し、3時間撹拌した。混合物をSCXカートリッジに通し、生成物を2M NH₃メタノール溶液で溶出して、1-インドリン-3-イル-2-メチル-プロパン-2-オールの黄色油(76mg、78%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.32(d, J=8.24Hz, 6H)、1.78(dd, J=14.43, 9.85Hz, 1H)、2.12(dd, J=14.43, 2.52Hz, 1H)、3.33(t, J=8.70Hz, 1H)、3.42~3.51(m, 1H)、3.84(t, J=8.70Hz, 1H)、6.70(d, J=7.30Hz, 1H)、6.78(td, J=7.30, 0.90Hz, 1H)、7.03~7.08(m, 1H)、7.10(d, J=7.30Hz, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 192.1

10

【0347】

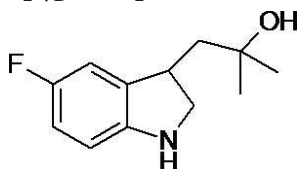
中間体56

20

1-(5-フルオロインドリン-3-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール

【0348】

【化59】



【0349】

中間体55と同様に、5-フルオロ-3-インドール酢酸から出発して中間体56を製して、1-(5-フルオロインドリン-3-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.30(d, J=9.16Hz, 6H)、1.74~1.82(m, 1H)、1.98~2.05(m, 1H)、3.46~3.53(m, 2H)、3.86~3.94(m, 1H)、6.75~6.81(m, 2H)、6.83~6.88(m, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 210.1

30

【0350】

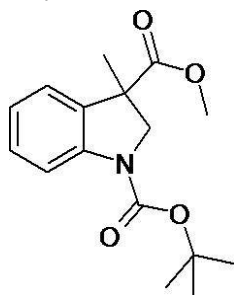
中間体57

O1-tert-ブチルO3-メチル 3-メチルインドリン-1,3-ジカルボキシレート

40

【0351】

【化60】



50

【0352】

中間体27(1g、3.7mmol)のDMF(25ml)溶液に、鉍油中の60%水素化ナトリウム分散体(162mg、4.0mmol)と、すぐに続いてヨウ化メチル(0.68ml、11.0mmol)を添加し、2時間撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水で(3回)洗浄した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、橙色油(1.07g、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.56~1.61(m, 12H)、3.67~3.79(m, 4H)、4.58(d, J=11.40Hz, 1H)、6.98(td, J=7.30, 0.90Hz, 1H)、7.20~7.26(m, 1H)、7.31(dd, J=7.80, 0.90Hz, 1H)、7.38~7.94(m, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺-BOC) 192.1

10

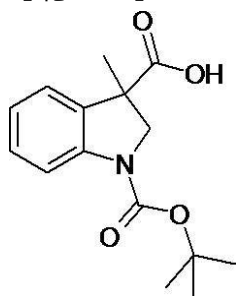
【0353】

中間体58

1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル-インドリン-3-カルボン酸

【0354】

【化61】



20

【0355】

中間体57(1.07g、3.7mmol)のTHF(20ml)溶液に、15%NaOH水溶液(20ml)を添加し、混合物を50℃で3時間加熱し、次いで室温で終夜撹拌した。混合物を1M HCl水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮して、橙色油(1g、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.54(br.s, 9H)、1.61(s, 3H)、3.66~3.77(m, 1H)、4.57(d, J=11.45Hz, 1H)、6.98(td, J=7.80, 0.90Hz, 1H)、7.23(t, J=7.80Hz, 1H)、7.34(dd, J=7.30, 0.90Hz, 1H)、7.40~7.92(m, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺-BOC) 178.1

30

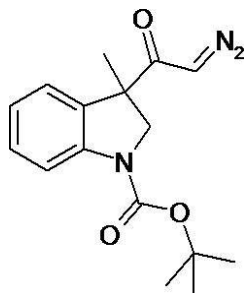
【0356】

中間体59

2-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル-インドリン-3-イル)-2-オキソ-エタンジアゾニウム

【0357】

【化62】



40

【0358】

0℃でDCM(20ml)中の中間体58(1g、3.6mmol)及びトリエチルア

50

ミン (1 . 0 4 m l 、 7 . 2 m m o l) の溶液に、DMF (5 6 μ L 、 0 . 7 2 m m o l) を添加し、続いて塩化オキザリル (0 . 4 5 m l 、 5 . 4 m m o l) を滴下して加えた。反応液を 4 時間攪拌し、室温まで温まった。さらに塩化オキザリル (0 . 3 m l 、 3 . 6 m m o l) を添加し、攪拌を終夜続けた。混合物を濃縮し、残渣を THF (2 0 m l) 及びアセトニトリル (1 0 m l) に溶解した。ジエチルエーテル中の 2 M トリメチルシランジアゾメタン溶液 (3 . 6 m l 、 7 . 2 m m o l) を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。起沸が止むまで、混合物を 1 0 % クエン酸水溶液でクエンチした。DCM 及び水を添加し、有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 2 ~ 1 0 % EtOAc) により精製して、黄色油 (4 0 1 m g 、 3 7 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 5 2 ~ 1 . 6 1 (m , 1 2 H) 、 3 . 7 2 (b r . d , J = 1 1 . 9 0 H z , 1 H) 、 4 . 3 5 (d , J = 1 1 . 9 0 H z , 1 H) 、 5 . 1 2 (s , 1 H) 、 7 . 0 1 (t d , J = 7 . 8 0 , 0 . 9 0 H z , 1 H) 、 7 . 1 6 (d d , J = 7 . 8 0 , 0 . 9 0 H z , 1 H) 、 7 . 2 4 ~ 7 . 3 0 (m , 1 H) 、 7 . 3 7 ~ 8 . 0 1 (m , 1 H) 。

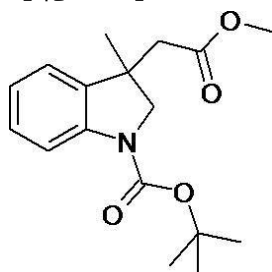
【 0 3 5 9 】

中間体 6 0

tert - ブチル 3 - (2 - メトキシ - 2 - オキソ - エチル) - 3 - メチル - インドリン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 6 0 】

【 化 6 3 】



【 0 3 6 1 】

メタノール (1 0 m l) 中の中間体 5 9 (4 0 1 m g 、 1 . 3 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 5 8 m l 、 4 . 0 m m o l) の溶液に、安息香酸銀 (1 5 2 m g 、 0 . 6 6 m o l) を添加した。混合物を 1 . 5 時間攪拌した。DCM 及び水を混合物に添加し、有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 2 ~ 1 2 % EtOAc) により精製して、無色油 (2 3 0 m g 、 5 7 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 3 8 (s , 3 H) 、 1 . 5 5 (b r . s , 9 H) 、 2 . 5 4 ~ 2 . 7 2 (m , 2 H) 、 3 . 6 2 (s , 3 H) 、 3 . 7 5 (d , J = 1 1 . 4 0 H z , 1 H) 、 4 . 1 0 (d , J = 1 1 . 4 0 H z , 1 H) 、 6 . 9 5 (t d , J = 7 . 3 0 , 0 . 9 0 H z , 1 H) 、 7 . 0 8 (d , J = 7 . 3 0 H z , 1 H) 、 7 . 1 8 (t , J = 7 . 3 0 H z , 1 H) 、 7 . 3 4 ~ 8 . 1 0 (m , 1 H) ; LC - MS (ESI) : (MH⁺ - BOC) 2 0 6 . 1

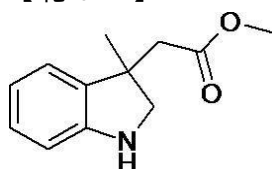
【 0 3 6 2 】

中間体 6 1

メチル 2 - (3 - メチルインドリン - 3 - イル) アセテート

【 0 3 6 3 】

【 化 6 4 】



10

20

30

40

50

【0364】

中間体60(230mg、0.75mmol)のDCM(10ml)溶液に、TFA(2ml)を添加し、15分間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液を添加して、混合物を中和し、有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、メチル 2-(3-メチルインドリン-3-イル)アセテートの橙色油(140mg、90%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.41(s, 3H) 2.62(d, J=1.37Hz, 2H) 3.36(d, J=9.16Hz, 1H) 3.63~3.66(m, 3H) 3.67~3.70(m, 1H) 6.65~6.68(m, 1H) 6.72~6.77(m, 1H) 7.02~7.08(m, 2H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 206.1

【0365】

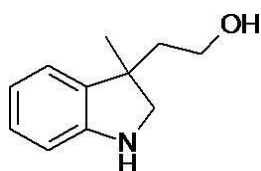
10

中間体62

2-(3-メチルインドリン-3-イル)エタノール

【0366】

【化65】



【0367】

20

中間体61(140mg、0.68mmol)のTHF(5ml)溶液に、THF中の1M水素化アルミニウムリチウム溶液(1.36ml、1.4mmol)を滴下して加え、30分間撹拌した。52μLの水と、続いて52μLの15%NaOH水溶液、最後に0.15mlの水を注意深く添加した。固体を真空ろ過により除去し、ろ液を濃縮して、淡褐色油(108mg、90%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.40(s, 3H)、1.61~1.70(m, 1H)、1.90~2.00(m, 1H)、3.16~3.24(m, 1H)、3.30(d, J=8.70Hz, 1H)、3.49~3.54(m, 2H)、6.72(d, J=7.78Hz, 1H)、6.79~6.86(m, 1H)、7.01(d, J=7.33Hz, 1H)、7.07(td, J=7.80, 0.90Hz, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 178.1

30

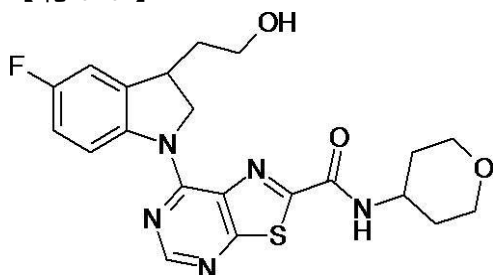
【0368】

中間体63

7-[5-フルオロ-3-(2-ヒドロキシエチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0369】

【化66】



40

【0370】

中間体18(200mg、0.67mmol)、中間体47及びプロパン-2-オールを1つにまとめ、バイアル中に密封し、50℃で3時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮して、黄色固体(300mg、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.67~1.76(m, 2H)、1.90~1.96(m, 1H)、1.98~2.04(m, 2H)、2.13~2.21(m, 1H)、3.50~

50

3.57 (m, 2H)、3.68~3.76 (m, 1H)、3.83~3.91 (m, 1H)、3.92~3.98 (m, 1H)、3.99~4.04 (m, 2H)、4.14~4.26 (m, 1H)、4.79 (dd, J = 12.59, 6.18 Hz, 1H)、5.23 (dd, J = 12.36, 9.16 Hz, 1H)、6.98~7.06 (m, 2H)、7.31 (d, J = 8.24 Hz, 1H)、8.59~8.66 (m, 2H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 444.0

【0371】

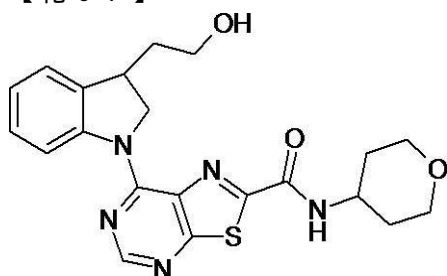
中間体64

7-[3-(2-ヒドロキシエチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

10

【0372】

【化67】



【0373】

20

中間体18(114mg、0.38mmol)、中間体31(62mg、0.38mmol)及びプロパン-2-オールを1つにまとめ、バイアル中に密封し、80℃で3時間加熱した。混合物を冷却し、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、EtOAc中0~5%MeOH)により精製して、黄色固体(210mg)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.71~1.91(m, 4H) 3.35~3.46(m, 2H) 3.59~3.72(m, 3H) 3.92(dd, J = 11.22, 2.98 Hz, 2H) 4.00~4.13(m, 1H) 4.70(dd, J = 12.59, 4.35 Hz, 1H) 4.96(dd, J = 12.59, 8.47 Hz, 1H) 7.10(td, J = 7.44, 1.14 Hz, 1H) 7.25~7.33(m, 1H) 7.39~7.48(m, 1H) 8.62(d, J = 8.24 Hz, 1H) 8.67(s, 1H) 8.71(d, J = 8.24 Hz, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 412.1

30

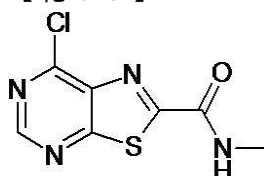
【0374】

中間体65

7-クロロ-N-メチル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0375】

【化68】



40

【0376】

中間体65を、中間体18と同じようにして調製した。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.97(s, 1H)、7.44(br. s, NH)、3.12(d, J = 5.50 Hz, 3H)。

【0377】

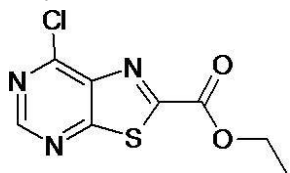
中間体66

エチル 7-クロロチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキシレート

【0378】

50

【化69】



【0379】

0 でエチル 7 - メチルスルファニルチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (1 g 、 3 . 9 m m o l) の D C M (2 0 m l) 溶液に、スルフリルクロリド (0 . 6 3 m l 、 7 . 8 m m o l) を滴下して加えた。混合物を 1 時間攪拌し、次いで濃縮して、黄色固体 (9 5 2 m g 、 1 0 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 5 1 (t , J = 7 . 2 0 H z , 3 H) 、 4 . 6 0 (q , J = 7 . 1 7 H z , 2 H) 、 9 . 0 2 (s , 1 H) 。

10

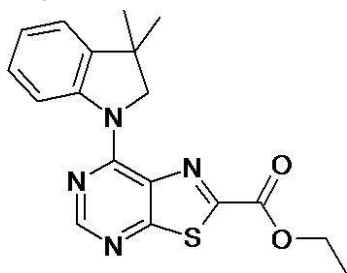
【0380】

中間体 6 7

エチル 7 - (3 , 3 - ジメチルインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレート

【0381】

【化70】



20

【0382】

中間体 6 6 (3 0 0 m g 、 1 . 2 m m o l) 、 3 , 3 - ジメチルインドリン (1 8 2 m g 、 1 . 2 m m o l) 及びプロパン - 2 - オール (3 m l) をバイアル中に密封し、70 で 4 時間加熱した。混合物を冷却すると、そのとき沈澱物が形成した。これを回収し、真空ろ過により乾燥して、エチル 7 - (3 , 3 - ジメチルインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキシレートを黄色固体 (3 2 2 m g 、 7 4 %) として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 4 8 (m , 9 H) 、 4 . 5 6 (q , J = 7 . 3 3 H z , 2 H) 、 4 . 8 0 (s , 2 H) 、 7 . 3 1 ~ 7 . 4 1 (m , 3 H) 、 8 . 6 5 (d , J = 7 . 7 8 H z , 1 H) 、 8 . 7 5 (s , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 3 5 5 . 0

30

【0383】

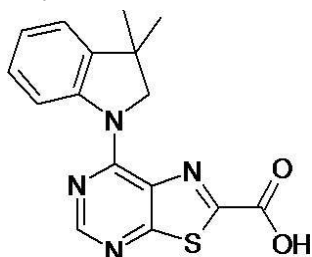
中間体 6 8

7 - (3 , 3 - ジメチルインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボン酸

40

【0384】

【化71】



【0385】

50

中間体 67 (322 mg、0.9 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、15% NaOH 水溶液を添加し、1 時間撹拌した。混合物を酸性化すると、そのとき沈澱物が形成した。これを回収し、真空ろ過により乾燥して、黄色固体 (243 mg、82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.42 (s, 6H)、4.60 (s, 2H)、7.10~7.18 (m, 1H)、7.25~7.32 (m, 1H)、7.38 (dd, J = 7.80, 0.90 Hz, 1H)、8.61 (d, J = 7.78 Hz, 1H)、8.71 (s, 1H)。

【0386】

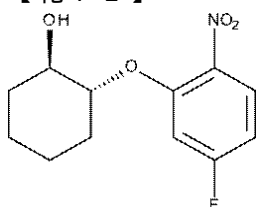
中間体 69

(1R, 2R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェノキシ) シクロヘキサノール

10

【0387】

【化72】



【0388】

LiHMDS (8.6 ml、8.6 mmol、THF 中 1 M) を、室温で THF (10 ml) 中の (1R, 2R) - シクロヘキサノール - 1, 2 - ジオール (1 g、8.6 mmol) にゆっくりと添加した。追加 (5 ml) の THF を添加し、混合物を 5 分間撹拌し、次いで 2, 4 - ジフルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (0.943 ml、8.6 mmol) を滴下して加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を EtOAc 及び 2 M HCl 水溶液で希釈し、有機層を分離し、2 M NaOH (水溶液) で洗浄し、次いで相分離器により溶離し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより、0~15% EtOAc / 石油エーテルで溶出して精製すると、黄色固体 (1.2 g、55%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.97~1.44 (m, 4H)、1.48~1.65 (m, 2H)、1.69~1.85 (m, 1H)、1.87~2.10 (m, 1H)、3.41~3.68 (m, 1H)、4.12~4.41 (m, 1H)、4.92 (br. s, 1H)、6.76~7.02 (m, 1H)、7.39 (dd, J = 11.45, 2.75 Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 9.16, 6.41 Hz, 1H)

20

30

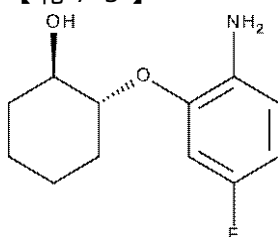
【0389】

中間体 70

(1R, 2R) - 2 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - フェノキシ) シクロヘキサノール

【0390】

【化73】



40

【0391】

中間体 69 (1.2 g、4.7 mmol) の 5 : 1 の EtOH : EtOAc (120 ml) 溶液を H - Cube 反応器 (カートリッジ : 10% Pd / C ; 流速 : 1 ml / 分 - 1 ; 温度 : 室温 ; 圧力 : 1 パール) に通した。溶液を濃縮して、(1R, 2R) - 2 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - フェノキシ) シクロヘキサノールを褐色ガム (1.05 mg、99%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16~1.37 (m, 4H)、1.51~1.64 (m, 2H)、1.78~1.88 (m

50

, 1 H)、1.95 (s, 1 H)、3.44 ~ 3.56 (m, 1 H)、3.69 ~ 3.81 (m, 1 H)、4.66 (br. s., 2 H)、5.04 (d, J = 4.58 Hz, 1 H)、6.47 (m, 1 H)、6.50 ~ 6.58 (m, 1 H)、6.65 ~ 6.73 (m, 1 H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 226.1

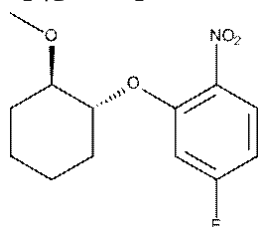
【0392】

中間体 7 1

4 - フルオロ - 2 - [(1 R , 2 R) - 2 - メトキシシクロヘキソキシ] - 1 - ニトロ - ベンゼン

【0393】

【化 7 4】



【0394】

中間体 6 9 (1.36 g、5.33 mmol) 及びトリメチルオキシニウムテトラフルオロボレート (2.36 g、16 mmol) を DCM (30 ml) 中にまとめ、室温で終夜撹拌した。混合物を水で希釈し、有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより、2 ~ 5 % EtOAc / 石油エーテルで溶出して精製すると、黄色油 (1 g、70 %) が得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.16 ~ 1.43 (m, 3 H)、1.50 ~ 1.65 (m, 1 H)、1.66 ~ 1.85 (m, 2 H)、2.01 ~ 2.21 (m, 2 H)、3.29 ~ 3.41 (m, 4 H)、4.14 ~ 4.27 (m, 1 H)、6.62 ~ 6.72 (m, 1 H)、6.87 ~ 6.94 (m, 1 H)、7.82 ~ 7.91 (m, 1 H)

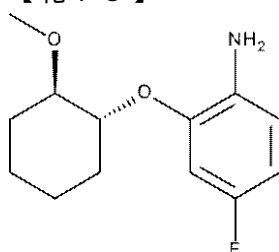
【0395】

中間体 7 2

4 - フルオロ - 2 - [(1 R , 2 R) - 2 - メトキシシクロヘキソキシ] アニリン

【0396】

【化 7 5】



【0397】

中間体 7 2 を、中間体 7 0 と同じようにして調製して、金色油 (0.84 g、95 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.18 ~ 1.39 (m, 3 H)、1.42 ~ 1.56 (m, 1 H)、1.63 ~ 1.79 (m, 2 H)、2.05 ~ 2.18 (m, 2 H)、3.28 ~ 3.38 (m, 1 H)、3.44 (s, 3 H)、3.94 (m, 1 H)、6.49 ~ 6.58 (m, 1 H)、6.63 ~ 6.72 (m, 2 H); (MH⁺) 240.2。

【0398】

中間体 7 3

(1 S , 2 S) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェノキシ) シクロヘキサノール

【0399】

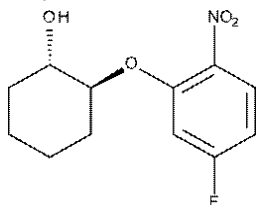
10

20

30

40

【化 76】



【0400】

中間体 69 と同じようにして調整して、黄色固体 (1.9 g、29%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14~1.41 (m, 4H)、1.51~1.63 (m, 2H)、1.75~1.85 (m, 1H)、1.90~2.01 (m, 1H)、3.44~3.53 (m, 1H)、4.26~4.35 (m, 1H)、4.94 (d, J = 5.04 Hz, 1H)、6.84~6.92 (m, 1H)、7.39 (dd, J = 11.45, 2.29 Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 9.16, 5.95 Hz, 1H)

10

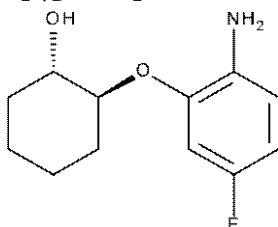
【0401】

中間体 74

(1S, 2S)-2-(2-アミノ-5-フルオロ-フェノキシ)シクロヘキサノール

【0402】

【化 77】



20

【0403】

中間体 70 と同じようにして調製して、(1S, 2S)-2-(2-アミノ-5-フルオロ-フェノキシ)シクロヘキサノールを褐色ガム (0.95 g) として得た。それを、さらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16~1.33 (m, 4H)、1.48~1.66 (m, 2H)、1.78~1.87 (m, 1H)、1.93~2.04 (m, 1H)、3.45~3.54 (m, 1H)、3.71~3.80 (m, 1H)、4.63 (s, 2H)、5.04 (d, J = 4.58 Hz, 1H)、6.42~6.49 (m, 1H)、6.50~6.57 (m, 1H)、6.65~6.72 (m, 1H); (MH⁺) 226

30

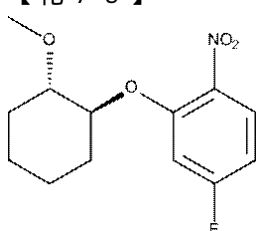
【0404】

中間体 75

4-フルオロ-2-[(1S, 2S)-2-メトキシシクロヘキソキシ]-1-ニトロベンゼン

【0405】

【化 78】



40

【0406】

中間体 75 を、中間体 71 と同じようにして調製して、黄色油 (0.63 g、66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.22~1.4

50

1 (m, 3H)、1.55 (m, 1H)、1.66 ~ 1.81 (m, 2H)、2.02 ~ 2.18 (m, 2H)、3.29 ~ 3.41 (m, 4H)、4.13 ~ 4.25 (m, 1H)、6.62 ~ 6.72 (m, 1H)、6.91 (dd, $J = 10.53, 2.75$ Hz, 1H)、7.82 ~ 7.91 (m, 1H)

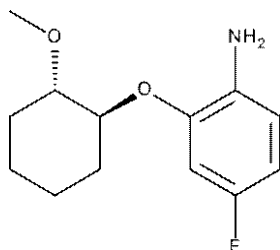
【0407】

中間体76

4-フルオロ-2-[(1S, 2S)-2-メトキシシクロヘキソキシ]アニリン

【0408】

【化79】



10

【0409】

中間体70と同じようにして調製して、4-フルオロ-2-[(1S, 2S)-2-メトキシシクロヘキソキシ]アニリンを褐色油(0.54g、97%)として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.21 ~ 1.39 (m, 3H)、1.42 ~ 1.54 (m, 1H)、1.63 ~ 1.81 (m, 2H)、2.03 ~ 2.17 (m, 2H)、3.28 ~ 3.36 (m, 1H)、3.44 (s, 3H)、3.88 ~ 3.99 (m, 1H)、6.50 ~ 6.58 (m, 1H)、6.65 ~ 6.72 (m, 2H); (MH⁺) 240.2

20

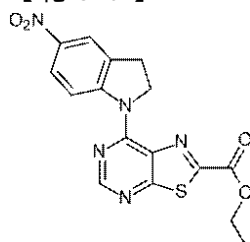
【0410】

中間体77

エチル 7-(5-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキシレート

【0411】

【化80】



30

【0412】

IPA(2ml)中の中間体66(50mg、0.205mmol)及び5-ニトロインドリン(34mg、0.205mmol)の混合物を攪拌し、80℃で5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ろ過により黄色固体(44mg、58%)を単離した。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.50 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H)、3.44 (t, $J = 8.70$ Hz, 2H)、4.56 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H)、5.03 ~ 5.12 (m, 2H)、8.14 ~ 8.18 (m, 1H)、8.23 (dd, $J = 8.93, 2.52$ Hz, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.86 (d, $J = 8.70$ Hz, 1H)。

40

【0413】

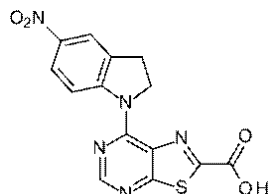
中間体78

7-(5-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボン酸

50

【 0 4 1 4 】

【 化 8 1 】



【 0 4 1 5 】

1 : 1 の E t O H : T H F (3 0 m l) 中 の 中 間 体 7 7 (6 5 1 m g 、 1 . 7 5 m m o l) 及 び 1 N N a O H (水 溶 液) の 混 合 物 を 室 温 で 3 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 少 容 量 に な る ま で 濃 縮 し て 、 次 い で 水 で 希 釈 し た 。 1 M H C l を 添 加 し て 、 P H = 3 ~ 4 に し た 。 黄 色 固 体 を ろ 過 に よ り 単 離 し た 。 固 体 を M e O H で 希 釈 し 、 混 合 物 を 濃 縮 乾 固 し た (6 6 0 m g 、 1 1 0 %) 。 ^1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 3 . 4 1 (t , J = 8 . 4 7 H z , 2 H) 、 4 . 9 2 (t , J = 8 . 4 7 H z , 2 H) 、 8 . 1 6 ~ 8 . 2 5 (m , 2 H) 、 8 . 7 4 ~ 8 . 8 0 (m , 1 H) 、 8 . 8 3 (s , 1 H) 。

10

【 0 4 1 6 】

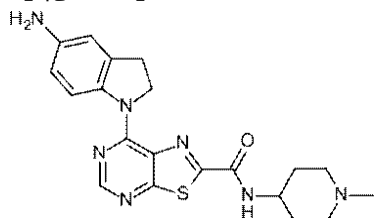
中 間 体 7 9

7 - (5 - ア ミ ノ - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 H - イ ン ド ール - 1 - イ ル) - N - (1 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) [1 , 3] チ ア ゾ ロ [5 , 4 - d] ピ リ ミ ジ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド

20

【 0 4 1 7 】

【 化 8 2 】



【 0 4 1 8 】

1 : 1 : 1 の M e O H : T H F : 水 (3 0 m l) 中 の 実 施 例 4 5 (2 1 0 m g 、 0 . 4 7 8 m m o l) 、 塩 化 ア ン モ ニ ウ ム (1 2 7 m g 、 2 . 3 9 m m o l) 及 び 亜 鉛 末 (1 5 5 m g 、 2 . 3 9 m m o l) の 混 合 物 を 攪 拌 し 、 6 0 ° で 5 時 間 加 熱 し た 。 混 合 物 を 室 温 に 冷 却 し 、 濃 縮 乾 固 し た 。 固 体 残 渣 を シ リ カ ゲ ル 上 に 事 前 に 吸 着 さ せ た 後 、 シ リ カ ゲ ル フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 、 1 0 : 1 の D C M : 2 M N H ₃ メ タ ノ ール 溶 液 で 溶 出 し て 精 製 す る と 、 黄 色 固 体 (6 2 m g 、 3 2 %) が 得 ら れ た 。 ^1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 7 1 ~ 1 . 8 5 (m , 4 H) 、 1 . 8 9 ~ 2 . 0 3 (m , 2 H) 、 2 . 1 8 (s , 3 H) 、 2 . 8 2 (d , J = 1 1 . 4 5 H z , 2 H) 、 3 . 1 5 ~ 3 . 2 6 (m , 2 H) 、 3 . 7 1 ~ 3 . 8 7 (m , 1 H) 、 4 . 8 1 (t , J = 8 . 2 4 H z , 2 H) 、 5 . 0 7 (s , 2 H) 、 6 . 4 6 (d d , J = 8 . 7 0 , 2 . 2 9 H z , 1 H) 、 6 . 5 8 (d , J = 2 . 2 9 H z , 1 H) 、 8 . 3 7 (d , J = 8 . 7 0 H z , 1 H) 、 8 . 5 3 (s , 1 H) 、 8 . 6 6 (d , J = 8 . 2 4 H z , 1 H) 。 (E S + A P C I) ⁺ : 4 1 0 [M + H] ⁺

30

40

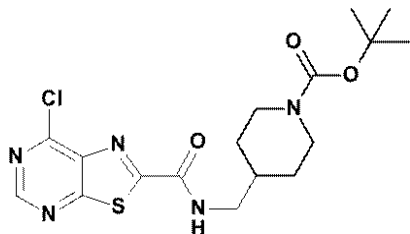
【 0 4 1 9 】

中 間 体 8 0

t e r t - ブ チ ル 4 - [[(7 - ク ロ ロ チ ア ゾ ロ [5 , 4 - d] ピ リ ミ ジ ン - 2 - カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ] メ チ ル] ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ キ シ レ ー ト

【 0 4 2 0 】

【化 8 3】



【 0 4 2 1】

氷冷しながら撹拌した中間体 3 (1 . 0 2 g、2 . 4 m m o l) のアセトニトリル (4 0 m l) 溶液に、 SO_2Cl_2 溶液 (0 . 3 9 m l、4 . 8 m m o l) を滴下して加えた。得られた混合物を 0 で 2 時間撹拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。層を分離し、水相を D C M で抽出し、有機抽出液を合わせて、(塩水) 洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、灰白色固体 (1 g) を得た。それを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

10

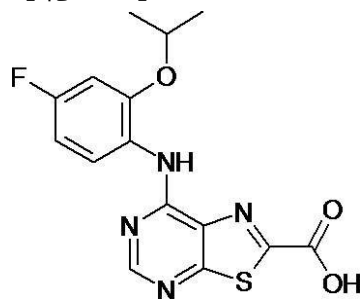
【実施例 1】

【 0 4 2 2】

7 - (4 - フルオロ - 2 - イソプロポキシ - アニリノ) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボン酸

【 0 4 2 3】

【化 8 4】



20

【 0 4 2 4】

中間体 1 (3 2 6 m g、0 . 8 7 m m o l) の T H F (6 m l) 溶液に、2 M NaOH 水溶液 (2 m l) を添加し、混合物を 1 時間撹拌した。反応混合物を 2 M HCl 水溶液で酸性化し、濃縮して、T H F を除去し、生じた褐色沈澱物を回収し、真空ろ過により乾燥して、暗黄色固体 (2 8 5 m g、9 5 %) を得た。 ^1H N M R (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) p p m 1 . 2 3 (d , $J = 5 . 9 5 \text{ Hz}$, 6 H)、4 . 6 9 (s p t , $J = 6 . 0 0 \text{ Hz}$, 1 H)、6 . 8 2 (t d , $J = 8 . 5 9$, 2 . 5 2 Hz , 1 H)、7 . 0 4 ~ 7 . 1 2 (m , 1 H)、7 . 8 6 ~ 7 . 9 5 (m , 1 H)、8 . 5 5 (s , 1 H)、9 . 4 2 (s , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (MH^+) 3 4 9 . 0

30

【実施例 2】

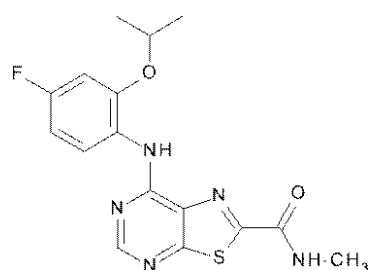
【 0 4 2 5】

7 - { [4 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] アミノ } - N - メチル [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

40

【 0 4 2 6】

【化 8 5】



50

【 0 4 2 7 】

DCM (5 m l) 中の実施例 1 (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 7 m m o l) 、メチルアミン塩酸塩 (2 0 m g 、 0 . 2 8 7 m m o l) 、EDC 塩酸塩 (5 5 m g 、 0 . 2 8 7 m m o l) 及びHOBt (3 9 m g 、 0 . 2 8 7 m m o l) の混合物を室温で終夜撹拌した。さらに47mgのメチルアミン塩酸塩を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、シリカゲル上に事前に吸着させた後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、1 : 1のペトルール : EtOAcで溶出して精製すると、黄色固体 (1 7 m g 、 1 6 %) が得られた。¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) ppm 1 . 3 0 (d , J = 6 . 4 1 H z , 6 H) 、 2 . 9 0 (d , J = 5 . 0 4 H z , 3 H) 、 4 . 7 3 (d t , J = 1 2 . 2 5 , 6 . 0 1 H z , 1 H) 、 6 . 8 5 (t d , J = 8 . 7 0 , 2 . 7 5 H z , 1 H) 、 7 . 1 2 (d d , J = 1 1 . 4 5 , 2 . 7 5 H z , 1 H) 、 8 . 1 5 (d d , J = 9 . 1 6 , 6 . 4 1 H z , 1 H) 、 8 . 5 9 (s , 1 H) 、 8 . 7 6 ~ 8 . 9 9 (m , 2 H) 。 m / z (E S + A P C I) ⁺ : 3 6 2 [M + H] ⁺

10

【 実施例 3 】

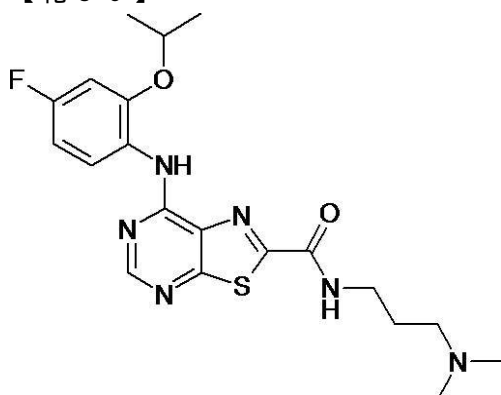
【 0 4 2 8 】

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - (4 - フルオロ - 2 - イソプロポキシ - アニリノ) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 4 2 9 】

【 化 8 6 】

20



30

【 0 4 3 0 】

実施例 1 (1 0 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l) 、 N , N - ジメチルアミノプロピルアミン (3 5 μ L 、 0 . 2 7 m m o l) 、 HATU (1 5 3 m g 、 0 . 4 0 m m o l) 、 DIPEA (0 . 3 2 m l 、 1 . 7 m m o l) 及びDMF (5 m l) を混合し、終夜撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水で (3 回) 洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (DCM中0 ~ 3 0 % MeOH) により精製して、生成物 (6 m g 、 5 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) ppm 1 . 4 7 (d , J = 6 . 4 1 H z , 6 H) 、 2 . 1 5 (五重線 , J = 6 . 6 4 H z , 2 H) 、 2 . 6 7 (s , 6 H) 、 2 . 9 4 (t , J = 6 . 8 7 H z , 2 H) 、 3 . 7 0 (q , J = 6 . 3 0 H z , 2 H) 、 4 . 6 2 (s p t , J = 6 . 0 0 H z , 1 H) 、 6 . 6 4 ~ 6 . 8 1 (m , 2 H) 、 8 . 3 3 (b r . t , J = 5 . 5 0 , 5 . 5 0 H z , 1 H) 、 8 . 4 3 (b r . s , 1 H) 、 8 . 4 8 (d d , J = 8 . 7 0 , 6 . 4 1 H z , 1 H) 、 8 . 6 4 (s , 1 H) ; LC - MS (ESI) : (M H ⁺) 4 3 3 . 1

40

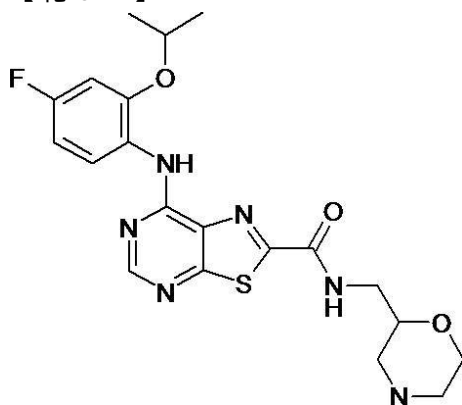
【 実施例 4 】

【 0 4 3 1 】

7 - (4 - フルオロ - 2 - イソプロポキシ - アニリノ) - N - (モルホリン - 2 - イルメチル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 4 3 2 】

【化 8 7】



10

【 0 4 3 3】

実施例 1 (75 mg、0.22 mmol)、tert-ブチル 2-(アミノメチル)モルホリン-4-カルボキシレート(46 mg、0.22 mmol)、HATU(115 mg、0.30 mmol)、DIPEA(0.2 ml、1.1 mmol)及びDMF(1 ml)を混合し、終夜撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水で(3回)洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、石油エーテル中40~100% EtOAc)により精製した。精製したBOC保護化合物をDCM(1 ml)に溶解し、TFA(1 ml)を添加し、30分間撹拌した。混合物をアミノプロピルカートリッジに通し、2M NH₃メタノール溶液で溶出して、生成物(28.9 mg、30%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.48(d, J=6.00 Hz, 6H)、2.68~2.78(m, 1H)、2.90~2.97(m, 2H)、3.05(d, J=11.45 Hz, 1H)、3.36~3.46(m, 1H)、3.69~3.85(m, 3H)、3.94(dt, J=11.00, 2.30 Hz, 1H)、4.64(五重線, J=6.18 Hz, 1H)、6.69~6.82(m, 2H)、7.59(br. t, J=6.90, 6.90 Hz, 1H)、8.60(s, 1H)、8.67~8.72(m, 2H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 447.1

20

[実施例 5 - 1 4]

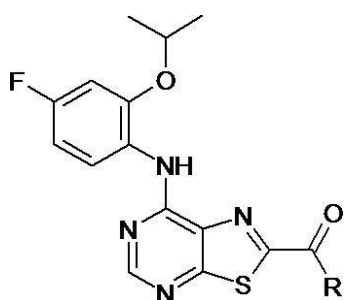
30

【 0 4 3 4】

実施例 3 及び実施例 4 と同じようにして、7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシ-アニリノ)チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-カルボン酸及びBOC保護されていてもよい適切なアミンから、以下の表中の実施例 5~14 を調製した。

【 0 4 3 5】

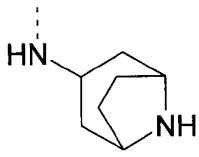
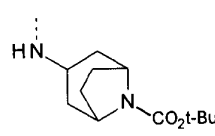
【化 8 8】

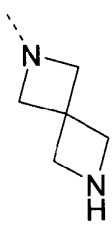
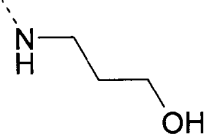
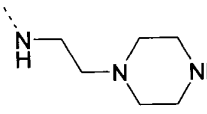


40

【 0 4 3 6】

【表 2】

実施例	R	IUPAC名	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
5		<i>N</i> -(8-アザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル)- 7-(4-フルオロ-2-イソプ ロポキシ-アニリノ)チ アゾロ[5,4- <i>d</i>]ピリミジ ン-2-カルボキサミド	457.2	¹ H NMR (400 MHz, ク ロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 1.45 (d, <i>J</i> =6.00 Hz, 6 H), 1.93 (d, <i>J</i> =14.20 Hz, 2 H), 2.09 (s, 4 H), 2.25 - 2.37 (m, 2 H), 3.73 (br. s., 2 H), 4.42 (q, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 4.66 (spt, <i>J</i> =6.03 Hz, 1 H), 6.69 - 6.83 (m, 2 H), 7.69 (d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.67 - 8.69 (m, 1 H), 8.75 (dd, <i>J</i> =9.16, 6.41 Hz, 1 H)
6		<i>tert</i> -ブチル 3-[[7-(4-フ ルオロ-2-イソプロポキ シ-アニリノ)チアゾロ [5,4- <i>d</i>]ピリミジン-2-カ ルボニル]アミノ]-8-アザ ビシクロ[3.2.1]オクタン -8-カルボキシレート	557.2	¹ H NMR (400 MHz, ク ロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 1.44 (d, <i>J</i> =6.00 Hz, 6 H), 1.49 (s, 9 H), 1.80 - 2.04 (m, 4 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 2.24 - 2.48 (m, 2 H), 4.23 - 4.45 (m, 3 H), 4.64 (spt, <i>J</i> =6.00 Hz, 1 H), 6.70 - 6.81 (m, 2 H), 7.69 (d, <i>J</i> =1.00 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.69 - 8.78 (m, 1 H)

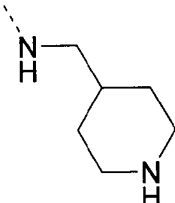
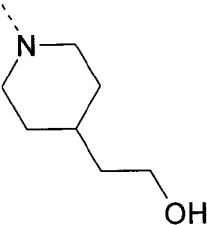
7		2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル-[7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシ-アニリノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル]メタノン	429.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.51 (d, J=5.95 Hz, 6 H), 3.86 (dd, J=24.30, 8.70 Hz, 4 H), 4.43 (s, 2 H), 4.69 (spt, J=6.00 Hz, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 6.68 - 6.84 (m, 2 H), 8.54 - 8.63 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.79 (dd, J=8.93, 6.18 Hz, 1 H)
8		7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシ-アニリノ)-N-(3-ヒドロキシプロピル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	406.2	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.46 (d, J=6.00 Hz, 6 H), 1.91 (五重線, J=6.00 Hz, 2 H), 3.73 (q, J=6.41 Hz, 2 H), 3.83 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 4.63 (spt, J=6.00 Hz, 1 H), 6.69 - 6.81 (m, 2 H), 7.64 (br. t, J=4.60, 4.60 Hz, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 8.64 (dd, J=8.93, 6.18 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H)
9		7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシ-アニリノ)-N-(2-ピペラジン-1-イルエチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	460.2	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.46 (d, J=5.95 Hz, 6 H), 2.52 (br. s., 4 H), 2.65 (t, J=5.95 Hz, 2 H), 2.95 (t, J=4.81 Hz, 4 H), 3.65 (q, J=6.10 Hz, 2 H), 4.63 (spt, J=6.03 Hz, 1 H), 6.68 - 6.84 (m, 2 H), 7.56 (br. t, J=5.00,

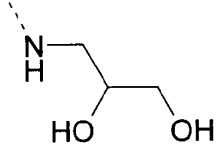
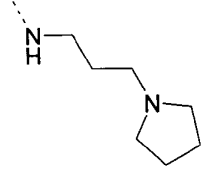
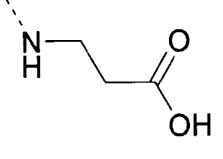
10

20

30

40

				5.00 Hz, 1 H), 8.43 (br. s, 1 H), 8.62 (dd, $J=8.93, 6.18$ Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)
10		7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシ-アニリノ)-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	445.2	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.22 - 1.37 (m, 2 H), 1.46 (d, $J=6.00$ Hz, 6 H), 1.74 - 1.85 (m, 3 H), 2.65 (td, $J=12.14, 2.29$ Hz, 2 H), 3.14 (dt, $J=11.90, 2.30$ Hz, 2 H), 3.44 (t, $J=6.18$ Hz, 2 H), 4.64 (spt, $J=6.03$ Hz, 1 H), 6.69 - 6.84 (m, 2 H), 7.33 (br. t, $J=6.00, 6.00$ Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.63 - 8.73 (m, 2 H)
11		[7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシ-アニリノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル]-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジル]メタノン	460.2	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.46 (d, $J=6.00$ Hz, 6 H), 2.49 - 2.60 (m, 1 H), 2.60 - 2.74 (m, 6 H), 3.70 (br. t, $J=1.00, 1.00$ Hz, 2 H), 3.85 - 3.96 (m, 2 H), 4.50 (m, $J=4.60$ Hz, 2 H), 4.64 (spt, $J=6.11$ Hz, 1 H), 6.68 - 6.83 (m, 2 H), 8.53 (br. s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.77 (dd, $J=8.93, 6.18$ Hz, 1 H)

12		N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシアニリノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	422.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.47 (d, J=5.95 Hz, 6 H), 3.57 - 3.71 (m, 2 H), 3.74 - 3.84 (m, 2 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 4.64 (spt, J=6.00 Hz, 1 H), 6.68 - 6.82 (m, 2 H), 7.69 (br. t, J=5.50, 5.50 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.62 - 8.69 (m, 2 H)	10
13		7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシアニリノ)-N-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	459.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.43 (d, J=5.95 Hz, 6 H), 1.84 - 1.93 (m, 4 H), 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 2.70 - 2.97 (m, 6 H), 3.65 (q, J=6.11 Hz, 2 H), 4.61 (spt, J=6.00 Hz, 1 H), 6.68 - 6.82 (m, 2 H), 8.20 (br. t, J=4.70, 4.70 Hz, 1 H), 8.37 (br. s, 1 H), 8.48 (dd, J=8.93, 6.18 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H)	20 30
14		3-[[7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシアニリノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボニル]アミノ]プロパン酸	420.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.27 (d, J=5.95 Hz, 6 H), 2.58 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 3.56 (q, J=6.41 Hz, 2 H), 4.70 (spt, J=6.00 Hz, 1 H), 6.84 (td, J=8.70, 2.75 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=10.99, 2.75 Hz, 1 H), 8.04 (dd,	40

				$J=8.70, 6.41 \text{ Hz, 1 H,}$ $8.57 \text{ (s, 1 H), 8.70 (br. t,}$ $J=6.00, 6.00 \text{ Hz, 1 H),}$ $9.12 \text{ (br. s., 1 H)}$
--	--	--	--	--

[実施例 15]

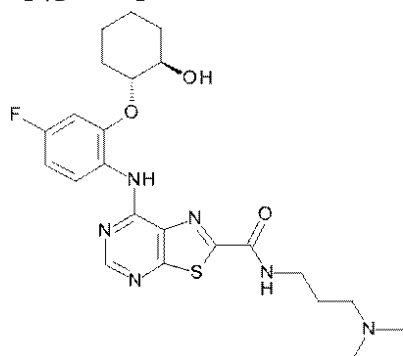
【 0 4 3 7 】

10

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 7 - [4 - フルオロ - 2 - [(1 R , 2 R)
 - 2 - ヒドロキシシクロヘキソキシ]アニリノ]チアゾロ[5 , 4 - d]ピリミジン - 2
 - カルボキサミド

【 0 4 3 8 】

【 化 8 9 】



20

【 0 4 3 9 】

中間体 70 (36 mg、0.16 mmol)、中間体 4 (50 mg、0.16 mmol)、TFA (50 μ l) 及び IPA (750 μ l) を、密封したマイクロ波反応器バイアル中に混合し、Biotageマイクロ波反応器中において 170 で 45 分間加熱した。混合物から溶媒を留去し、分取 LCMS により精製して、黄色固体 (20 mg、26%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.12 ~ 1.42 (m, 4 H)、1.51 ~ 1.60 (m, 2 H)、1.63 ~ 1.73 (m, 2 H)、1.77 ~ 1.86 (m, 1 H)、1.98 ~ 2.07 (m, 1 H)、2.12 (s, 6 H)、2.27 (t, $J = 7.10 \text{ Hz}$, 2 H)、3.32 ~ 3.43 (m, 2 H)、3.53 ~ 3.61 (m, 1 H)、3.97 ~ 4.05 (m, 1 H)、5.15 ~ 5.22 (m, 1 H)、6.81 ~ 6.88 (m, 1 H)、7.14 (dd, $J = 10.53, 2.75 \text{ Hz}$, 1 H)、8.16 (dd, $J = 8.70, 6.41 \text{ Hz}$, 1 H)、8.56 (s, 1 H)、8.68 ~ 8.77 (m, 1 H)、9.27 (s, 1 H); (MH⁺) 489.20

30

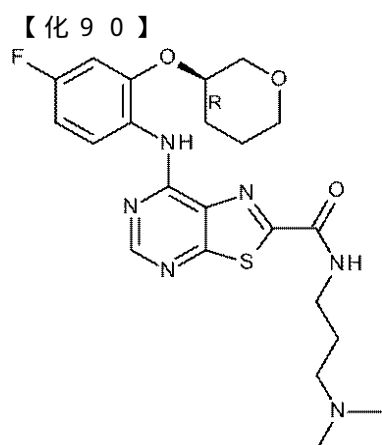
[実施例 16]

【 0 4 4 0 】

40

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 7 - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - テトラヒドロピラン - 3 - イル]オキシ - アニリノ]チアゾロ[5 , 4 - d]ピリミジン - 2
 - カルボキサミド

【 0 4 4 1 】



10

【 0 4 4 2 】

実施例 15 と同じようにして、中間体 4 (75 mg、0.241 mmol) 及び 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - テトラヒドロピラン - 3 - イル] オキシ - アニリン (101 mg、0.721 mmol) から調製して、生成物を黄色固体 (18 mg、21%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.38 ~ 1.52 (m, 1H)、1.64 ~ 1.73 (m, 2H)、1.75 ~ 1.88 (m, 2H)、1.90 ~ 2.02 (m, 1H)、2.10 ~ 2.17 (m, 6H)、2.28 (t, J = 6.87 Hz, 2H)、3.34 ~ 3.43 (m, 2H)、3.50 ~ 3.60 (m, 3H)、3.69 (dd, J = 11.91, 2.29 Hz, 1H)、4.47 ~ 4.59 (m, 1H)、6.91 (td, J = 8.70, 2.75 Hz, 1H)、7.22 (dd, J = 10.53, 2.75 Hz, 1H)、8.17 (dd, J = 9.16, 6.41 Hz, 1H)、8.57 ~ 8.62 (m, 1H)、8.62 ~ 8.72 (m, 1H)、9.15 (s, 1H); m/z (ES+APCI)⁺: 475 [M+H]⁺

20

【 実施例 17 】

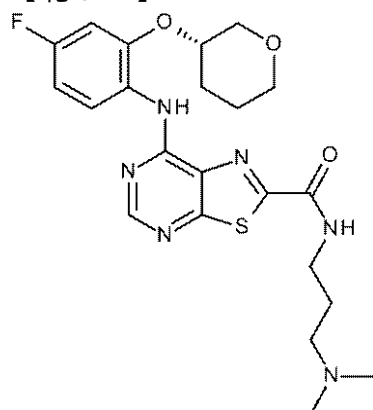
【 0 4 4 3 】

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 7 - [4 - フルオロ - 2 - [(3S) - テトラヒドロピラン - 3 - イル] オキシ - アニリン] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

30

【 0 4 4 4 】

【 化 9 1 】



40

【 0 4 4 5 】

実施例 15 と同じようにして、中間体 4 (75 mg、0.241 mmol) 及び 4 - フルオロ - 2 - [(3S) - テトラヒドロピラン - 3 - イル] オキシ - アニリン (101 mg、0.721 mmol) から調製して、生成物を黄色固体 (18 mg、21%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.39 ~ 1.52 (m, 1H)、1.64 ~ 1.74 (m, 2H)、1.74 ~ 1.89 (m, 2H)、1.91 ~ 2.01 (m, 1H)、2.10 ~ 2.17 (m, 6H)、2.28 (t, J = 6

50

. 87 Hz, 2H)、3.34~3.43 (m, 2H)、3.50~3.60 (m, 3H)、3.69 (dd, J = 11.91, 2.29 Hz, 1H)、4.50~4.57 (m, 1H)、6.90 (td, J = 8.47, 2.75 Hz, 1H)、7.21 (dd, J = 10.53, 2.75 Hz, 1H)、8.17 (dd, J = 9.16, 6.41 Hz, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.62~8.70 (m, 1H)、9.15 (s, 1H)。m/z (ES+APCI)⁺: 475 [M+H]⁺

[実施例 18]

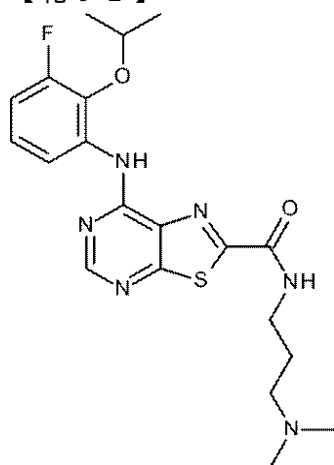
【 0446 】

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 7 - (3 - フルオロ - 2 - イソプロポキシ - アニリノ) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

10

【 0447 】

【 化 92 】



20

【 0448 】

実施例 15 と同じようにして、中間体 4 (75 mg、0.241 mmol) 3 - フルオロ - 2 - イソプロポキシ - アニリン (122 mg、0.721 mmol) から調製して、生成物を黄色固体 (18 mg、21%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.28 (d, J = 5.95 Hz, 6H)、1.65~1.75 (m, 2H)、2.14 (s, 6H)、2.29 (t, J = 6.87 Hz, 2H)、3.38 (q, J = 6.56 Hz, 2H)、4.71 (sp t, J = 6.11 Hz, 1H)、6.85 (td, J = 8.70, 2.75 Hz, 1H)、7.12 (dd, J = 10.99, 2.75 Hz, 1H)、8.10 (dd, J = 8.93, 6.64 Hz, 1H)、8.56~8.59 (m, 1H)、8.89 (br. s., 1H)、8.96 (s, 1H)。m/z (ES+APCI)⁺: 433 [M+H]⁺

30

[実施例 19]

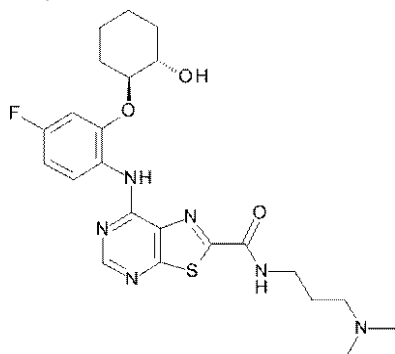
【 0449 】

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 7 - [4 - フルオロ - 2 - [(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキソキシ] アニリノ] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

40

【 0450 】

【化 9 3】



10

【 0 4 5 1】

中間体 74 (54 mg、0.24 mmol)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-メチルスルファニル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド (75 mg、0.24 mmol)、TFA (50 μ l) 及び NMP (500 μ l) を、密封したマイクロ波反応器バイアル中に混合し、Biotageマイクロ波反応器中において 170 で 15 分間、次いで 190 で 30 分間加熱した。混合物から溶媒を留去し、分取 LCMS により精製して、黄色固体 (14 mg、12%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.12~1.42 (m, 4H)、1.50~1.61 (m, 2H)、1.63~1.73 (m, 2H)、1.78~1.85 (m, 1H)、1.99~2.07 (m, 1H)、2.12 (s, 6H)、2.27 (t, J = 7.10 Hz, 2H)、3.32~3.41 (m, 2H)、3.53~3.61 (m, 1H)、3.98~4.05 (m, 1H)、5.18 (d, J = 4.12 Hz, 1H)、6.82~6.88 (m, 1H)、7.14 (dd, J = 10.99, 2.75 Hz, 1H)、8.13~8.19 (m, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.72 (t, J = 5.72 Hz, 1H)、9.27 (s, 1H); m/z (ES+APCI)⁺: (MH⁺) 489.2

20

[実施例 20]

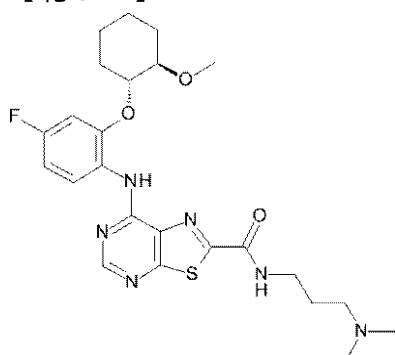
【 0 4 5 2】

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-[4-フルオロ-2-[(1R,2R)-2-メトキシシクロヘキソキシ]アニリノ]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

30

【 0 4 5 3】

【化 9 4】



40

【 0 4 5 4】

中間体 72 (115 mg、0.48 mmol)、中間体 4 (75 mg、0.24 mmol)、TFA (101 μ l、1.32 mmol) 及び IPA (700 μ l) を、密封したマイクロ波反応器バイアル中に混合し、Biotageマイクロ波反応器中において 170 で 30 分間加熱した。混合物から溶媒を留去し、分取 LCMS により精製して、黄色固体 (57 mg、47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.10~1.35 (m, 3H)、1.37~1.48 (m, 1H)、1.49~1.60 (m, 2H)、1.63~1.72 (m, 2H)、1.88~1.97 (m, 1H)、1.97~2.06 (m, 1H)、2.13 (s, 6H)、2.27 (t, J = 6.87

50

H z , 2 H) 、 3 . 1 9 (s , 3 H) 、 3 . 3 3 ~ 3 . 4 4 (m , 3 H) 、 4 . 2 0 ~ 4 . 2 7 (m , 1 H) 、 6 . 8 1 ~ 6 . 8 8 (m , 1 H) 、 7 . 1 1 ~ 7 . 1 7 (m , 1 H) 、 8 . 1 7 ~ 8 . 2 3 (m , 1 H) 、 8 . 5 8 (s , 1 H) 、 8 . 7 9 ~ 8 . 8 6 (m , 1 H) 、 8 . 9 9 (s , 1 H) ; m / z (E S + A P C I) ⁺ : (M H +) 5 0 3 . 3

[実施例 2 1]

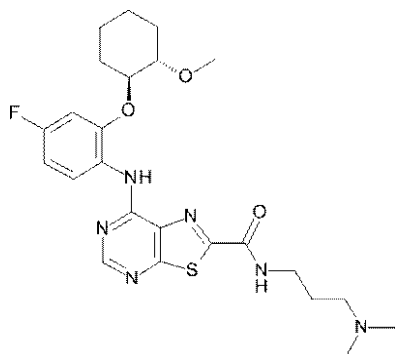
【 0 4 5 5 】

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - [2 - [(1 S , 2 S) - 1 - エチル - 2 - メトキシ - プロポキシ] - 4 - フルオロ - アニリノ] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 4 5 6 】

10

【 化 9 5 】



20

【 0 4 5 7 】

実施例 1 9 と同じようにして、中間体 7 6 及び中間体 4 から実施例 2 1 を調製して、ガム質固体 (5 5 m g 、 4 5 %) を得た。1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 1 1 ~ 1 . 3 6 (m , 3 H) 、 1 . 3 6 ~ 1 . 4 8 (m , 1 H) 、 1 . 4 9 ~ 1 . 6 1 (m , 2 H) 、 1 . 6 3 ~ 1 . 7 1 (m , 2 H) 、 1 . 8 8 ~ 1 . 9 7 (m , 1 H) 、 1 . 9 7 ~ 2 . 0 6 (m , 1 H) 、 2 . 1 2 (s , 6 H) 、 2 . 2 4 ~ 2 . 3 1 (m , 2 H) 、 3 . 1 9 (s , 3 H) 、 3 . 3 3 ~ 3 . 4 5 (m , 3 H) 、 4 . 1 9 ~ 4 . 2 9 (m , 1 H) 、 6 . 8 0 ~ 6 . 8 8 (m , 1 H) 、 7 . 1 0 ~ 7 . 1 7 (m , 1 H) 、 8 . 1 7 ~ 8 . 2 4 (m , 1 H) 、 8 . 5 8 (s , 1 H) 、 8 . 7 9 ~ 8 . 8 6 (m , 1 H) 、 8 . 9 9 (s , 1 H) ; m / z (E S + A P C I) ⁺ : (M H +) 5 0 3 . 3

30

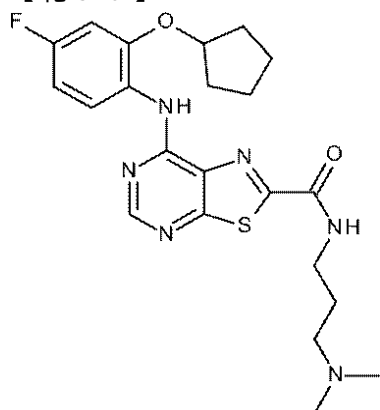
[実施例 2 2]

【 0 4 5 8 】

7 - [2 - (シクロペントキシ) - 4 - フルオロ - アニリノ] - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 4 5 9 】

【 化 9 6 】



40

【 0 4 6 0 】

実施例 1 9 と同じようにして、中間体 4 (6 8 m g 、 0 . 2 2 m m o l) 及び 2 - シク

50

ロペントキシ - 4 - フルオロ - アニリン (170 mg、0.87 mmol) から調製して、黄色固体 (16 mg、16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.45 ~ 1.60 (m, 4H)、1.63 ~ 1.78 (m, 4H)、1.79 ~ 1.95 (m, 2H)、2.11 ~ 2.19 (m, 6H)、2.24 ~ 2.35 (m, 2H)、3.34 ~ 3.43 (m, 2H)、4.74 ~ 5.04 (m, 1H)、6.84 (td, J = 8.70, 2.75 Hz, 1H)、7.07 (dd, J = 10.99, 2.75 Hz, 1H)、8.00 (dd, J = 8.70, 6.41 Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.75 (br. s., 1H)、9.06 (s, 1H) ; m/z (ES + APCI)⁺ : (MH⁺) 459。

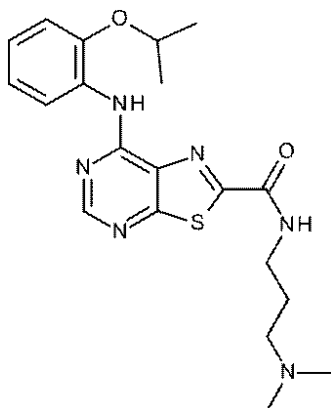
[実施例 23]

【 0461 】

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - (2 - イソプロポキシアニリノ) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0462 】

【 化 97 】



【 0463 】

実施例 19 と同じようにして、中間体 4 (68 mg、0.22 mmol) 及び 2 - イソプロポキシ - アニリン (130 μl、0.87 mmol) から調製して、黄色固体 (12 mg、13%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.33 (d, J = 6.41 Hz, 6H)、1.72 (五重線, J = 6.98 Hz, 2H)、2.16 (s, 6H)、2.31 (t, J = 7.10 Hz, 2H)、3.36 ~ 3.42 (m, 2H)、4.68 (五重線, J = 6.07 Hz, 1H)、7.03 (td, J = 7.56, 1.83 Hz, 1H)、7.10 ~ 7.21 (m, 2H)、8.35 (dd, J = 7.78, 1.37 Hz, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.99 (t, J = 5.72 Hz, 1H) ; m/z (ES + APCI)⁺ : (MH⁺) 415。

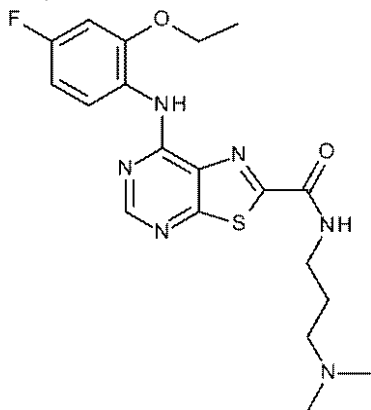
[実施例 24]

【 0464 】

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - (2 - エトキシ - 4 - フルオロ - アニリノ) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0465 】

【化 98】



10

【0466】

実施例 19 と同じようにして、中間体 4 (68 mg、0.22 mmol) 及び 2 - エトキシ - 4 - フルオロ - アニリン (170 mg、0.87 mmol) から調製して、黄色固体 (18 mg、20%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31 (t, J = 6.87 Hz, 3H)、1.71 (五重線, J = 6.98 Hz, 2H)、2.10 ~ 2.18 (m, 6H)、2.29 (t, J = 7.10 Hz, 2H)、3.38 (q, J = 6.56 Hz, 2H)、4.18 (q, J = 6.87 Hz, 2H)、6.86 (td, J = 8.70, 2.75 Hz, 1H)、7.10 (dd, J = 10.99, 2.75 Hz, 1H)、8.08 (dd, J = 8.70, 6.41 Hz, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.97 (s, 2H); m/z (ES+APCI)⁺: (MH⁺) 419。

20

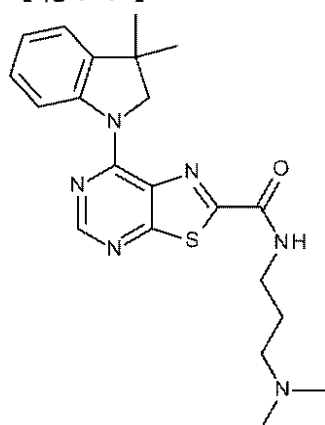
[実施例 25]

【0467】

N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 7 - (3,3 - ジメチルインドリン - 1 - イル)チアゾロ[5,4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【0468】

【化 99】



30

40

【0469】

実施例 19 と同じようにして、中間体 4 (50 mg、0.16 mmol) 及び 3,3 - ジメチルインドリン (71 mg、0.49 mmol) から調製して、黄色固体 (25 mg、38%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.41 (s, 6H)、1.74 (五重線, J = 6.87 Hz, 2H)、2.18 (s, 6H)、2.33 (t, J = 6.87 Hz, 2H)、3.42 (q, J = 6.56 Hz, 2H)、4.62 (s, 2H)、7.13 (td, J = 7.33, 0.92 Hz, 1H)、7.28 (dddd, J = 8.36, 7.21, 1.37 Hz, 1H)、7.37 (dd, J = 7.33, 0.92 Hz, 1H)、8.59 (d, J = 7.78 Hz, 1H)、8.65 ~ 8.71 (m, 1H)、9.02 (t, J = 5.95 Hz, 1H); m/z (ES+A

50

PCI)⁺: (MH⁺) 411.2

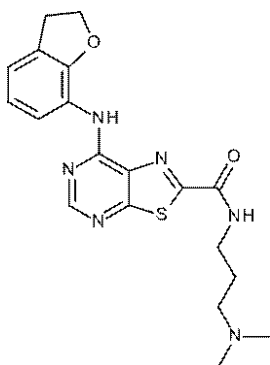
[実施例26]

【0470】

7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルアミノ)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0471】

【化100】



10

【0472】

実施例19と同じようにして、中間体4(70mg、0.23mmol)及び2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン(91mg、0.65mmol)から調製して、黄色固体(25mg、27%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.71(五重線, J=6.98Hz, 2H)、2.11~2.21(m, 6H)、2.31(t, J=6.87Hz, 2H)、3.28(t, J=8.93Hz, 2H)、3.39(q, J=6.87Hz, 2H)、4.62(t, J=8.70Hz, 2H)、6.85~6.95(m, 1H)、7.10(dd, J=7.33, 0.92Hz, 1H)、7.88(d, J=8.24Hz, 1H)、8.60(s, 1H)、8.82(br.s., 1H)、9.14(t, J=5.50Hz, 1H); m/z(ES+APCI)⁺: (MH⁺) 399。

20

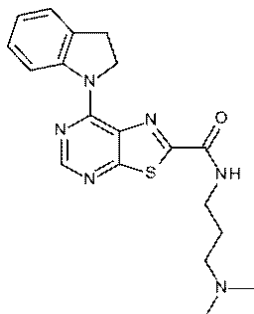
[実施例27]

【0473】

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-インドリン-1-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0474】

【化101】



40

【0475】

実施例19と同じようにして、中間体4(60mg、0.19mmol)及びインドリン(65μl、0.57mmol)から調製して、灰白色固体(35mg、48%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.58~1.79(m, 2H)、2.16(s, 6H)、2.26~2.36(m, 2H)、3.30~3.43(m, 4H)、4.82~4.94(m, 2H)、7.03~7.13(m, 1H)、7.23~7.31(m, 1H)、7.36(d, J=7.33Hz, 1H)、8.62~8.70(m, 2H)、9.15(t, J=5.95Hz, 1H)。m/z(ES+A

50

PCI)⁺ : (MH⁺) 383。

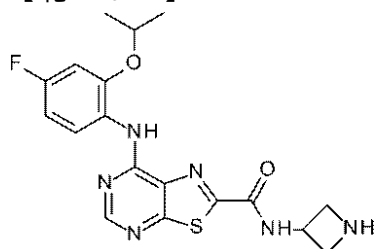
[実施例 28]

【 0476 】

N - (アゼチジン - 3 - イル) - 7 - { [4 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] アミノ } [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0477 】

【 化 102 】



10

【 0478 】

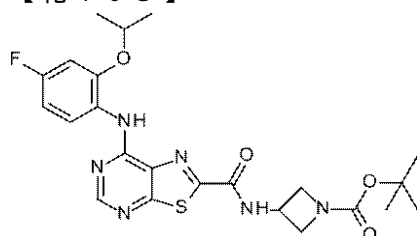
ステップ 1 :

tert - ブチル 3 - { [(7 - { [4 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] アミノ } [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } アゼチジン - 1 - カルボキシレート

20

【 0479 】

【 化 103 】



【 0480 】

DMF (10 ml) 中の実施例 1 (400 mg、1.15 mmol)、3 - アミノ - 1 - N - Boc - アゼチジン (197 mg、1.15 mmol) 及び DIPEA (1.0 ml、5.75 mmol) の混合物を室温で 10 分間撹拌した。HATU (611 mg、1.61 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、反応混合物を EtOAc 及び水で希釈した。有機相を水 (3 回) 及び食塩水 (1 回) で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより 1 : 1 のペトルール : EtOAc で溶出して精製すると、黄色固体 (280 mg、49%) が得られた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.29 (d, J = 5.95 Hz, 6H)、1.39 (s, 9H)、3.90 ~ 4.01 (m, 2H)、4.09 ~ 4.21 (m, 2H)、4.63 ~ 4.77 (m, 2H)、6.85 (td, J = 8.47, 2.75 Hz, 1H)、7.12 (dd, J = 10.99, 2.75 Hz, 1H)、8.10 (dd, J = 8.70, 6.41 Hz, 1H)、8.59 (s, 1H)、9.01 (s, 1H)、9.54 (d, J = 7.78 Hz, 1H)。m/z (ES + API)⁺ : 503 [M + H]⁺

40

【 0481 】

ステップ 2 :

3 : 1 の DCM : TFA (20 ml) 中の tert - ブチル 3 - { [(7 - { [4 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] アミノ } [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } アゼチジン - 1 - カルボキシレート (278 mg、0.554 mmol) を室温で 2 時間撹拌した。反応液を濃縮乾固した。トルエンを残渣に添加し、混合物を再び濃縮乾固した。残渣を MeOH に溶解し、

50

溶液をS C Xカートリッジに通した。生成物を2 M NH_3 メタノール溶液で溶出した。溶出液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより20 : 1のDCM : 2 M NH_3 メタノール溶液で溶出して精製すると、黄色固体(176 mg、79%)が得られた。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.28(d, $J = 5.95$ Hz, 6H)、3.52~3.72(m, 4H)、4.62~4.82(m, 2H)、6.85(td, $J = 8.70, 2.75$ Hz, 1H)、7.12(dd, $J = 10.99, 2.75$ Hz, 1H)、8.04(dd, $J = 8.93, 6.64$ Hz, 1H)、8.57(s, 1H)、9.21(br. s., 1H)。m/z (ES + APCI) $^+$: 403 [M + H] $^+$

[実施例29 - 31]

10

【0482】

実施例28と同じようにして、実施例1と適切なN - BOC保護ジアミンのカップリングと、続いて脱保護により、以下に示す一般式の実施例29~31を調製した。

[実施例29]

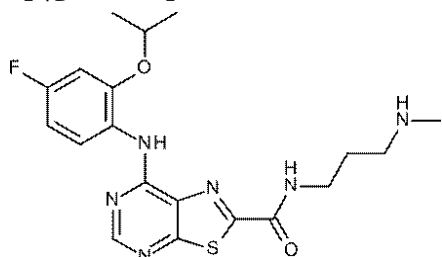
【0483】

7 - { [4 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルオキシ)フェニル]アミノ} - N - [3 - (メチルアミノ)プロピル][1, 3]チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【0484】

【化104】

20



【0485】

使用するアミン出発物質: tert - ブチル N - (3 - アミノプロピル) - N - メチル - カルバメート。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.28(d, $J = 6.41$ Hz, 6H)、1.71(五重線, $J = 6.87$ Hz, 2H)、2.30(s, 3H)、2.54~2.62(m, 2H)、3.40(t, $J = 6.87$ Hz, 3H)、4.60~4.78(m, 1H)、6.85(td, $J = 8.70, 2.75$ Hz, 1H)、7.12(dd, $J = 10.99, 2.75$ Hz, 1H)、8.10(dd, $J = 8.93, 6.64$ Hz, 1H)、8.57(s, 1H)、8.95(br. s., 1H); m/z (ES + APCI) $^+$: 419 [M + H] $^+$ 。

30

[実施例30]

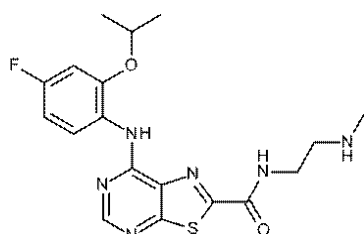
【0486】

7 - { [4 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルオキシ)フェニル]アミノ} - N - [2 - (メチルアミノ)エチル][1, 3]チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

40

【0487】

【化105】



【0488】

50

使用するアミン出発物質：tert-ブチル N-(2-アミノエチル)-N-メチル-カルバメート。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.20~1.34(m, 6H)、2.33(s, 3H)、2.72(t, J=6.18Hz, 2H)、3.40~3.54(m, 2H)、4.61~4.79(m, 1H)、6.84(td, J=8.70, 2.75Hz, 1H)、7.10(dd, J=10.99, 2.75Hz, 1H)、8.07(dd, J=9.16, 6.41Hz, 1H)、8.52~8.62(m, 2H)、9.13(br.s., 1H); m/z(ES+APCI)⁺: 405[M+H]⁺。

[実施例31]

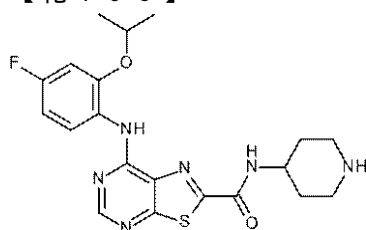
【0489】

10

7-{[4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ}-N-(ピペリジン-4-イル)[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0490】

【化106】



20

【0491】

使用するアミン出発物質：tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18~1.32(m, 6H)、1.38~1.55(m, 2H)、1.80(d, J=9.16Hz, 2H)、2.52~2.60(m, 2H)、2.90~3.01(m, 2H)、3.16(br.s., 1H)、3.76~3.93(m, 1H)、4.70(spt, J=6.03Hz, 1H)、6.84(td, J=8.70, 2.75Hz, 1H)、7.11(dd, J=10.99, 2.75Hz, 1H)、7.96~8.04(m, 1H)、8.46(br.s., 1H)、8.56(s, 1H)、9.19(br.s., 1H); m/z(ES+APCI)⁺: 431[M+H]⁺。

30

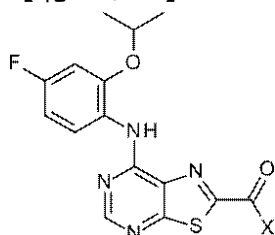
[実施例32-39]

【0492】

実施例3と同じようにして、実施例1と適切なアミンのアミドカップリングにより、以下に示す一般式の実施例32~39を調製した。

【0493】

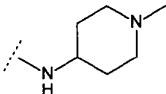
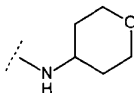
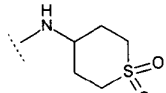
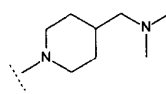
【化107】



40

【0494】

【表 3】

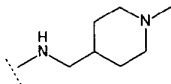
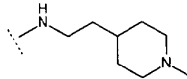
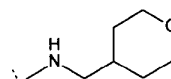
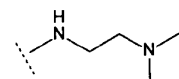
実施例	X	IUPAC 名	[M+H] ⁺	HPLC 保持時間 (方法) [*]
32		7-{{4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル}アミノ}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	445	1.88 分 (A)
33		7-{{4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル}アミノ}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド [*]	432	1.78 分 (C)
34		N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-7-{{4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル}アミノ}[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	480	1.64 分 (C)
35		{4-[(ジメチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル}{7-{{4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル}アミノ}[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)メタノン	473	2.01 分 (D)

10

20

30

40

36		7-([4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ)-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル][1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	459	2.33 分 (B)
37		7-([4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ)-N-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル][1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	473	2.37 分 (B)
38		7-([4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	446	0.84 分 (D)
39		N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7-([4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ)[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	419	1.78 分 (D)

* Xbridge C18 カラム(粒径 3.5 μ m 及び 4.6 \times 30mm)及びダイオードアレイ UV 検出器を備えた Agilent 6120 四重極型 LC-MS。流速 3ml/分;

方法 A pH1;実行時間:3.2 分;溶媒 A:水中 0.1%トリフルオロ酢酸、溶媒 B:メタノール;グラジエント-10~100%メタノール;グラジエント時間:2.35 分。

方法 B pH10;実行時間:3.2 分;溶媒 A:水中 0.1%水酸化アンモニウム、溶媒 B:メタノール;グラジエント-10~100%メタノール;グラジエント時間:2.35 分。

方法 C pH1;実行時間:3.2 分;溶媒 A:水中 0.1%トリフルオロ酢酸、溶媒 B:アセトニトリ

10

20

30

40

ル;グラジエント-10~100%アセトニトリル;グラジエント時間:2.35 分。

方法 D pH10;実行時間:3.2 分;溶媒 A:水中 0.1%水酸化アンモニウム、溶媒 B:アセトニトリル;グラジエント-10~100%アセトニトリル;グラジエント時間:2.35 分。

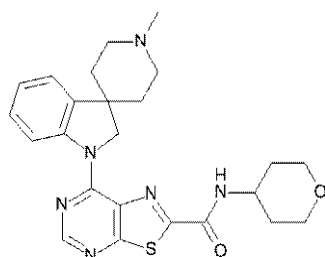
【実施例 40】

【0495】

7 - (1' - メチルスピロ [インドール - 3, 4' - ピペリジン] - 1 (2H) - イル) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) [1, 3]チアゾロ [5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【0496】

【化108】



【0497】

I P A (3 m l) 中の中間体 18 (78 m g、0.262 m m o l) 及び 1' - メチル - 1, 2 - ジヒドロスピロ - [インドール - 3, 4' - ピペリジン] (53 m g、0.262 m m o l) の混合物を撹拌し、80 で4時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、Me O Hで希釈し、得られた溶液をS C Xカートリッジに通した。生成物を2 M N H₃メタノール溶液で溶出し、溶出液を濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより50 : 1 ~ 25 : 1のD C M : 2 M N H₃メタノール溶液で溶出して精製した。クロマトグラフィーにかけた材料をE t O A cから再結晶すると、薄黄色固体 (10 m g、8%) が得られた。¹ H N M R (400 M H z, D M S O - d₆) p p m 1.61 ~ 1.77 (m, 4 H)、1.82 ~ 2.03 (m, 4 H)、2.07 ~ 2.28 (m, 5 H)、2.75 ~ 2.87 (m, 2 H)、3.46 (t d, J = 11.33, 2.06 H z, 2 H)、3.85 ~ 3.95 (m, 2 H)、4.00 ~ 4.15 (m, 1 H)、4.79 (s, 2 H)、7.09 ~ 7.17 (m, 1 H)、7.27 ~ 7.35 (m, 1 H)、7.38 (d, J = 7.33 H z, 1 H)、8.55 (d, J = 8.24 H z, 1 H)、8.62 ~ 8.74 (m, 2 H)。m / z (E S + A P C I)⁺ : 465 [M + H]⁺

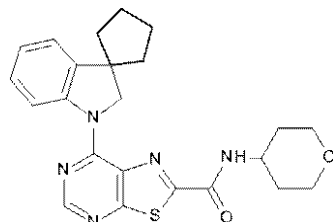
【実施例 41】

【0498】

7 - (スピロ [シクロペンタン - 1, 3' - インドール] - 1' (2' H) - イル) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) [1, 3]チアゾロ [5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【0499】

【化109】



10

20

30

40

50

【0500】

実施例41を実施例40と同様にして調製した。反応混合物のろ過により、生成物を単離して、黄色固体を得た。それは、さらに精製を必要とするものではなかった（収率70%）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）ppm 1.59～2.07（m，12H）、3.43（td，J = 11.45，2.29 Hz，2H）、3.84～4.12（m，4H）、4.70（s，2H）、7.13（td，J = 7.33，0.92 Hz，1H）、7.25～7.32（m，1H）、7.37（dd，J = 7.33，0.92 Hz，1H）、8.61（dd，J = 11.22，8.01 Hz，2H）、8.69（s，1H）。m/z（ES+APCI）⁺：436 [M+H]⁺。

[実施例42]

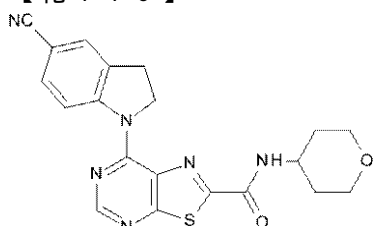
10

【0501】

7-（5-シアノ-2，3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）[1，3]チアゾロ[5，4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0502】

【化110】



20

【0503】

実施例42を実施例40と同様にして調製した。反応混合物のろ過により、生成物を単離して、灰白色固体を得た。それは、さらに精製を必要とするものではなかった（収率68%）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）ppm 1.69～1.88（m，4H）、3.31～3.46（m，4H）、3.87～3.97（m，2H）、4.01～4.18（m，1H）、4.95（t，J = 8.70 Hz，2H）、7.69～7.81（m，2H）、8.70～8.86（m，3H）。m/z（ES+APCI）⁺：407 [M+H]⁺。

30

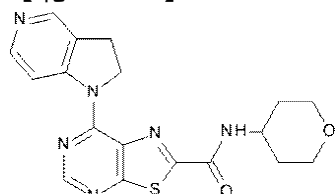
[実施例43]

【0504】

7-（2，3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3，2-c]ピリジン-1-イル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）[1，3]チアゾロ[5，4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0505】

【化111】



40

【0506】

中間体18（100 mg、0.334 mmol）、2，3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3，2-c]ピリジン（52 mg、0.435 mmol）、ピナップ（10.4 mg、0.017 mmol）、t-ブトキシドナトリウム（96 mg、1.00 mmol）及び酢酸パラジウム（II）（3.7 mg、0.017 mmol）のトルエン（2 ml）の混合物を脱気し、窒素下に置き、攪拌し、100℃で終夜加熱した。次いで、反応液を濃縮乾固した。残渣をEtOAc及び水で希釈した。有機相を水及び塩水で洗浄した。水相をDCMで再抽出した。有機抽出液を1つにまとめ、乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル

50

フラッシュカラムクロマトグラフィーにより 20 : 1 の DCM : MeOH で溶出して精製すると、黄色固体 (34 mg、27%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.71 ~ 1.88 (m, 4H)、3.34 ~ 3.48 (m, 4H)、3.87 ~ 3.97 (m, 2H)、4.02 ~ 4.18 (m, 1H)、4.89 ~ 4.99 (m, 2H)、8.41 (d, J = 5.50 Hz, 1H)、8.46 ~ 8.51 (m, 2H)、8.74 ~ 8.86 (m, 2H); m/z (ES+APCI)⁺: 383 [M+H]⁺

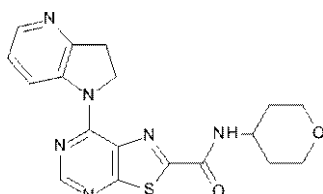
[実施例 44]

【0507】

7 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) [1, 3]チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【0508】

【化112】



【0509】

実施例 44 を実施例 43 と同様にして調製した。粗生成物を MeOH / DCM に溶解し、SCX カートリッジに通して、生成物を 2M NH₃ メタノール溶液で溶出した。溶出液を濃縮乾固し、残渣を Et₂O で固形化 (trituated) して、橙色 / 褐色固体を得た (収率 27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.68 ~ 1.92 (m, 4H)、3.34 ~ 3.51 (m, 4H)、3.84 ~ 3.99 (m, 2H)、4.00 ~ 4.19 (m, 1H)、4.94 (t, J = 8.47 Hz, 2H)、7.27 (dd, J = 8.01, 4.81 Hz, 1H)、8.19 (dd, J = 4.81, 1.14 Hz, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.76 ~ 8.90 (m, 2H); m/z (ES+APCI)⁺: 383 [M+H]⁺

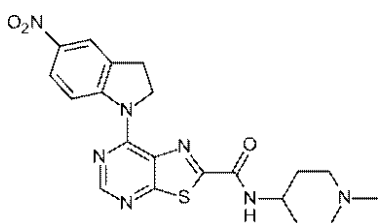
[実施例 45]

【0510】

N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - (5 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) [1, 3]チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【0511】

【化113】



【0512】

塩化チオニル (4 ml) 中で中間体 78 (320 mg、0.933 mmol) を 3 時間加熱還流した。次いで、反応混合物を濃縮乾固した。粗酸塩化物を DCM (8 ml) に溶解し、TEA (0.919 ml、2.80 mmol) を添加した。氷冷しながら、1 - メチルピペリジン - 4 - アミン (160 mg、1.40 mmol) の DCM (2 ml) 溶液を滴下して加えた。混合物を室温まで温まらせ、終夜攪拌した。混合物を DCM 及び水で希釈し、有機相を乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上に事前に吸着させた後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより 20 : 1 の DCM : 2M NH₃ メ

10

20

30

40

50

タノール溶液で溶出して精製すると、黄色固体 (268 mg、65%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.73~1.86 (m, 4H)、1.96 (br. s., 2H)、2.19 (s, 3H)、2.76~2.90 (m, 2H)、3.38~3.50 (m, 2H)、3.74~3.86 (m, 1H)、5.02 (t, J = 8.70 Hz, 2H)、8.19~8.26 (m, 2H)、8.73~8.86 (m, 3H); m/z (ES+APCI)⁺: 440 [M+H]⁺

[実施例 46]

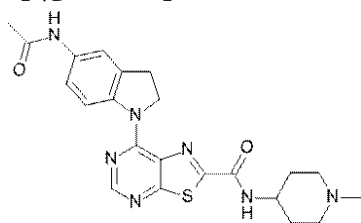
【0513】

7-[5-(アセチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

10

【0514】

【化114】



【0515】

20

塩化アセチル (16 μl、0.216 mmol) を、DCM (4 ml) 中の中間体 79 (59 mg、0.144 mmol) 及び TEA (40 μl、0.289 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上に事前に吸着させた後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより 10:1 の DCM:2M NH₃ メタノール溶液で溶出して精製すると、黄色固体が得られた。クロマトグラフィーにかけた固体を、EtOAc で洗浄することによってさらに精製すると、黄色固体 (30 mg、46%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.71~1.93 (m, 4H)、1.97~2.42 (m, 8H)、2.78~3.05 (m, 2H)、3.25~3.42 (m, 2H)、3.75~3.97 (m, 1H)、4.89 (t, J = 8.24 Hz, 2H)、7.34 (d, J = 8.70 Hz, 1H)、7.74 (s, 1H)、8.51~8.66 (m, 2H)、8.76 (d, J = 8.24 Hz, 1H)、9.99 (s, 1H); m/z (ES+APCI)⁺: 452 [M+H]⁺

30

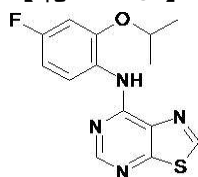
[実施例 47]

【0516】

N-[4-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル][1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-アミン

【0517】

【化115】



40

【0518】

7-クロロチアゾール[5,4-d]ピリミジン (50 mg、0.292 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 (6 mg、0.032 mmol)、4-フルオロイソプロポキシアニリン (49 mg、0.290 mmol) 及び IPA (2 ml) の混合物をマイクロ波反応器バイアル中に密封し、Biotage I-60 マイクロ波反応器中において 170 °C で 15 分間照射した。反応混合物を濃縮し、残渣を DCM 中 20% MeOH に溶解

50

し、アミノプロピルカートリッジに通した。20% MeOHのDCM溶液で洗浄して、生成物を回収した。溶液を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中10~20% EtOAcで溶出して精製すると、薄ピンク色固体(52 mg、58%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 1.44(d, J = 5.95 Hz, 6H)、4.56~4.64(m, 1H)、6.69~6.77(m, 2H)、8.58~8.62(m, 1H)、8.64~8.65(m, 1H)、8.67~8.72(m, 1H)、8.88(s, 1H); m/z(ESI)⁺: 304[M+H]⁺

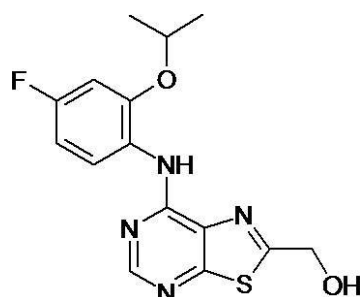
[実施例48]

【0519】

[7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシ-アニリノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル]メタノール

【0520】

【化116】



【0521】

中間体1(50 mg、0.13 mmol)のTHF(10 ml)溶液に、1 M水素化アルミニウムリチウム溶液(0.26 ml、0.26 mmol)を滴下して加え、2時間撹拌した。水(10 μL)と、続いて10 μLの15% NaOH水溶液、最後に0.5 mlの水を注意深く添加した。DCMを添加し、有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、石油エーテル中10~50% EtOAc)により精製して、淡黄色固体(18 mg、41%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.44(d, J = 6.00 Hz, 6H)、4.61(spt, J = 6.03 Hz, 1H)、5.09(s, 2H)、6.67~6.79(m, 2H)、8.49(s, 1H)、8.62(s, 1H)、8.66(dd, J = 8.93, 6.18 Hz, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 335.1

[実施例49]

【0522】

N-(4-ピペリジルメチル)-7-[4-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルアミノ]アニリノ]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0523】

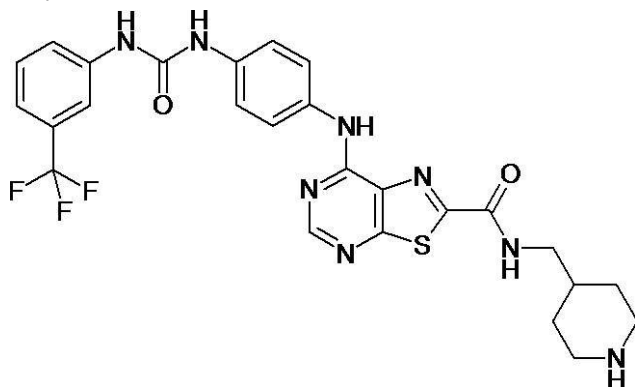
10

20

30

40

【化 1 1 7】



10

【 0 5 2 4】

中間体 3 (75 mg、0.18 mmol) の DCM (10 ml) 溶液に、m-CPBA (79 mg、0.36 mmol) を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。ジオキサン (5 ml) 中の 1-(4-アミノフェニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)-フェニル] 尿素 (52 mg、0.18 mmol) を添加し、60 で終夜加熱した。混合物を冷却し、DCM 及び水を添加し、有機層を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 30 ~ 100 % EtOAc) により精製して、黄色固体を得た。固体を DCM (5 ml) に溶解し、TFA (0.75 ml) を添加し、15 分間攪拌した。混合物を濃縮し、HPLC により精製して、黄色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.08 ~ 1.22 (m, 2H)、1.62 ~ 1.76 (m, 2H)、1.73 (s, 1H)、2.51 ~ 2.60 (m, 2H)、3.01 (d, J = 11.5 Hz, 2H)、3.25 (t, J = 6.2 Hz, 2H)、7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.45 ~ 7.54 (m, 3H)、7.55 ~ 7.62 (m, 1H)、7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、8.04 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.66 (br. t, 1H)、9.01 (br. s., 1H)、9.23 (br. s., 1H)、9.84 (br. s., 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 571.1

20

【実施例 50】

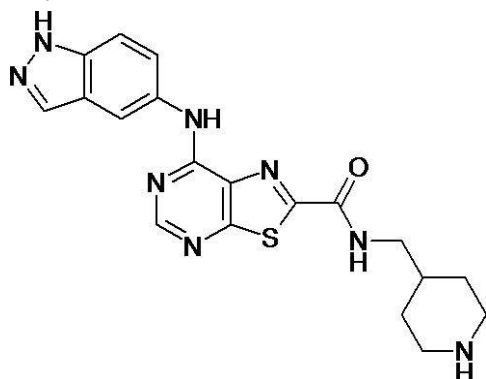
【 0 5 2 5】

7-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

30

【 0 5 2 6】

【化 1 1 8】



40

【 0 5 2 7】

実施例 49 と同じようにして、中間体 3 及び 5-アミノインダゾールから実施例 50 を調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.25 ~ 1.39 (m, 2H) 1.79 ~ 1.93 (m, 3H) 2.68 (td, J = 12.48, 2.52 Hz, 2H) 3.09 ~ 3.19 (m, 2H) 3.38 (d, J = 6.41 Hz, 2H) 7.57 ~ 7.63 (m, 1H) 7.66 ~ 7.73 (m, 1H) 8.08 (d, J = 0.

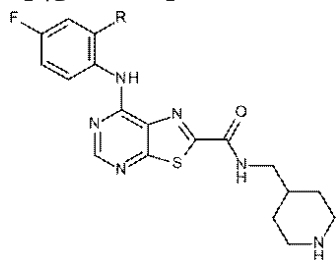
50

9.2 Hz, 1H) 8.28 (d, $J = 1.83$ Hz, 1H) 8.51 (s, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 409.2

[実施例 51 - 54]

【 0528 】

【 化 119 】



10

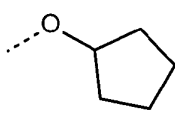
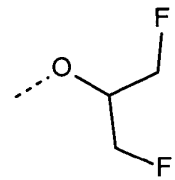
【 0529 】

中間体 3 (400 mg、0.90 mmol) の DCM (20 ml) 溶液に、m-CPBA (317 mg、1.8 mmol) を添加し、得られた混合物を 2.5 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を 1,4-ジオキサン (16 ml) に溶解し、等量に 4 分割し、適切なアミン (0.45 mmol) の存在下に封管中で終夜 90 ° に加熱した。溶媒を留去し、残渣を 4 M HCl (4 ml) ジオキサン溶液に懸濁し、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣を分取 LCMS により精製して、所望の化合物を得た。

【 0530 】

20

【表 4】

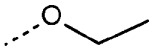
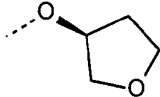
実施例 番号	R	IUPAC名	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
51		7-[2-(シクロペントキシ)- 4-フルオロ-アニリノ]-N- (4-ピペリジルメチル)チア ゾロ[5,4-d]ピリミジン-2- カルボキサミド	471	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.99 - 1.13 (m, 2 H), 1.45 - 1.78 (m, 9 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 2.36 - 2.45 (m, 2 H), 2.85 - 3.01 (m, 2 H), 3.14 - 3.19 (m, 1 H), 3.22 (t, <i>J</i> =6.41 Hz, 2 H), 4.10 (d, <i>J</i> =4.58 Hz, 1 H), 4.84 - 5.07 (m, 1 H), 6.85 (td, <i>J</i> =8.70, 2.75 Hz, 1 H), 7.07 (dd, <i>J</i> =10.99, 2.75 Hz, 1 H), 7.96 - 8.17 (m, 1 H), 8.44 - 8.67 (m, 2 H), 9.10 (br. s., 1 H)
52		7-[4-フルオロ-2-[2-フルオ ロ-1-(フルオロメチル)エ トキシ]アニリノ]-N-(4-ピ ペリジルメチル)チアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド	481	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.01 - 1.16 (m, 2 H), 1.63 (d, <i>J</i> =12.82 Hz, 3 H), 2.44 (t, <i>J</i> =11.45 Hz, 2 H), 2.94 (d, <i>J</i> =11.91 Hz, 2 H), 3.15 - 3.28 (m, 3 H), 4.58 - 4.81 (m, 4 H), 4.95 - 5.14 (m, 1 H), 6.95 (td, <i>J</i> =8.70, 2.75 Hz, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> =10.99, 2.75 Hz, 1 H), 8.08 (dd, <i>J</i> =9.16, 6.41 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.63 (br. s., 1 H), 9.10 (s, 1 H)

10

20

30

40

53		7-(2-エトキシ-4-フルオロ- -アニリノ)-N-(4-ピペリジ ルメチル)チアゾロ[5,4-d] ピリミジン-2-カルボキサ ミド	431	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.99 - 1.14 (m, 2 H), 1.31 (t, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H), 1.53 - 1.75 (m, 3 H), 2.41 (td, <i>J</i> =12.02, 2.06 Hz, 2 H), 2.92 (d, <i>J</i> =11.91 Hz, 2 H), 3.11 - 3.27 (m, 3 H), 4.15 (q, <i>J</i> =7.02 Hz, 2 H), 6.86 (td, <i>J</i> =8.70, 2.75 Hz, 1 H), 7.02 - 7.15 (m, 1 H), 8.06 (dd, <i>J</i> =8.70, 6.41 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.72 (br. s., 1 H), 9.06 (br. s., 1 H)
54		7-[4-フルオロ-2-[(3S)-テ トラヒドロフラン-3-イ ル]オキシ-アニリノ]-N-(4- ピペリジルメチル)チアゾ ロ[5,4-d]ピリミジン-2-カ ルボキサミド	473	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.98 - 1.15 (m, 2 H), 1.54 - 1.72 (m, 3 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 2.13 - 2.29 (m, 1 H), 2.34 - 2.46 (m, 2 H), 2.93 (d, <i>J</i> =12.36 Hz, 2 H), 3.17 (d, <i>J</i> =2.75 Hz, 1 H), 3.22 (t, <i>J</i> =6.18 Hz, 2 H), 3.64 - 3.90 (m, 4 H), 5.11 - 5.20 (m, 1 H), 6.89 (td, <i>J</i> =8.70, 2.75 Hz, 1 H), 7.11 (dd, <i>J</i> =10.53, 2.75 Hz, 1 H), 8.06 (dd, <i>J</i> =8.70, 6.41 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.65 (br. s., 1 H), 9.14 (br. s., 1 H)

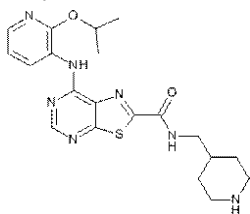
[実施例 5 5]

【 0 5 3 1 】

7 - [(2 - イソプロポキシ - 3 - ピリジル) アミノ] - N - (4 - ピペリジルメチル)
チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 5 3 2 】

【化 1 2 0】



【 0 5 3 3】

実施例 5 1 ~ 5 4 と同じようにして調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.02 ~ 1.16 (m, 2H)、1.32 (d, $J = 6.41$ Hz, 6H)、1.58 ~ 1.72 (m, 3H)、2.38 ~ 2.48 (m, 2H)、2.89 ~ 2.98 (m, 2H)、3.20 ~ 3.27 (m, 2H)、5.33 (quin, $J = 6.18$ Hz, 1H)、7.02 ~ 7.10 (m, 1H)、7.94 ~ 8.00 (m, 1H)、8.50 (dd, $J = 7.79, 1.37$ Hz, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.71 ~ 8.81 (m, 1H); LC-MS (ESI): (MH^+) 428。

10

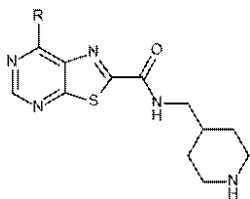
[実施例 5 6 - 6 3]

【 0 5 3 4】

実施例 5 1 と同じようにして、適切なアミンを使用して調製した。

【 0 5 3 5】

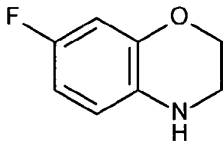
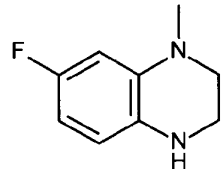
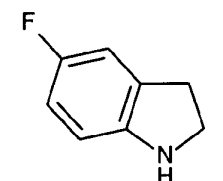
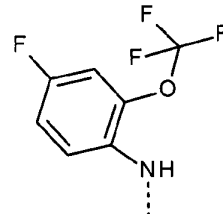
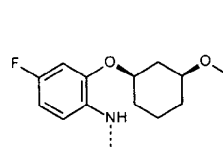
【化 1 2 1】



20

【 0 5 3 6】

【表 5】

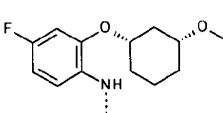
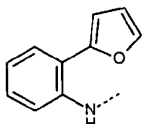
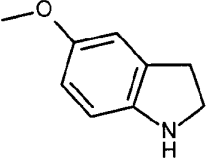
実施例 番号	R	IUPAC名	LCMS保 持時間 (方法)	LC-MS (ESI): (MH ⁺)
56		7-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベン ゾオキサジン-4-イル)-N-(4-ピペリジ ルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン- 2-カルボキサミド	1.61 (D)	429
57		7-(6-フルオロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ キノキサリン-1-イル)-N-(4-ピペリジ ルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン- 2-カルボキサミド	1.88 (D)	442
58		7-(5-フルオロインドリン-1-イル)-N- (4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d] ピリミジン-2-カルボキサミド	2.2 (D)	413
59		7-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメト キシ)アニリノ]-N-(4-ピペリジルメチ ル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド	1.73 (D)	471
60		7-[4-フルオロ-2-[(1R,3S)-3-メトキシ シクロヘキソキシ]アニリノ]-N-(4-ピ ペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリ ミジン-2-カルボキサミド	2.06 (D)	515

10

20

30

40

61		7-[4-フルオロ-2-[(1S,3R)-3-メトキシシクロヘキソキシ]アニリノ]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	2.06 (D)	515
62		7-[2-(2-フリル)アニリノ]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	1.85 (D)	435
63		7-(5-メトキシインドリン-1-イル)-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	2.57 (B)	425

* Xbridge C18 カラム(粒径 3.5 μ m 及び 4.6 \times 30mm)及びダイオードアレイ UV 検出器を備えた Agilent 6120 四重極型 LC-MS。流速 3ml/分;

方法 A pH1;実行時間:3.2 分:溶媒 A:水中 0.1%トリフルオロ酢酸、溶媒 B:メタノール;グラジエント-10~100% メタノール;グラジエント時間:2.35 分。

方法 B pH10;実行時間:3.2 分:溶媒 A:水中 0.1%水酸化アンモニウム、溶媒 B:メタノール;グラジエント-10~100%メタノール;グラジエント時間:2.35 分。

方法 C pH1;実行時間:3.2 分:溶媒 A:水中 0.1%トリフルオロ酢酸、溶媒 B:アセトニトリル;グラジエント-10~100%アセトニトリル;グラジエント時間:2.35 分。

方法 D pH10;実行時間:3.2 分:溶媒 A:水中 0.1%水酸化アンモニウム、溶媒 B:アセトニトリル;グラジエント-10~100%アセトニトリル;グラジエント時間:2.35 分。

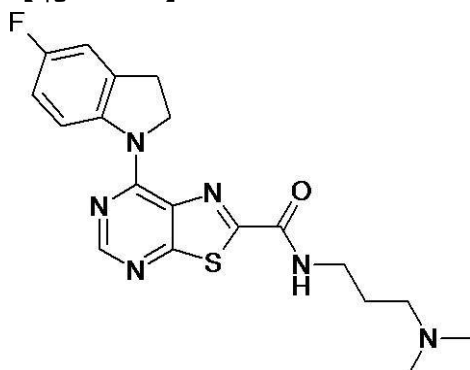
[実施例 6 4]

【 0 5 3 7 】

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - (5 - フルオロインドリン - 1 - イル)
チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 5 3 8 】

【 化 1 2 2 】



【 0 5 3 9 】

中間体 8 (5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 及び塩化チオニル (2 m l) を 4 時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、濃縮して、橙色固体を得た。それを D C M (3 m l) に溶解した。トリエチルアミン (6 5 μ L 、 2 . 3 m m o l) と、続いて N , N - ジメチルアミノプロピルアミン (2 4 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を添加し、得られた混合物を終夜撹拌した。混合物を濃縮し、H P L C により精製して、生成物 (7 . 5 m g 、 6 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) p p m 1 . 6 8 (q u i n , J = 7 . 3 H z , 2 H) 、 2 . 1 3 (s , 6 H) 、 2 . 2 8 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) 、 3 . 3 0 ~ 3 . 3 9 (m , 4 H) 、 4 . 8 7 (t , J = 8 . 2 H z , 2 H) 、 7 . 0 7 (t d , J = 9 . 7 , 2 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 1 9 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 6 0 ~ 8 . 6 6 (m , 2 H) 、 9 . 1 1 (t , J = 5 . 7 H z , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (M H⁺) 4 0 1 . 1

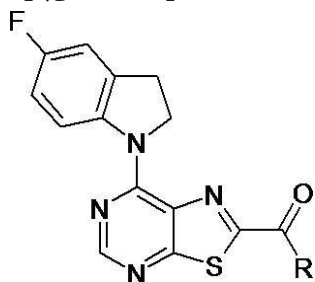
10

【 0 5 4 0 】

実施例 6 4 と同じようにして、中間体 8 及び B O C 保護されていてもよい適切なアミンから、以下の表中の実施例 6 5 ~ 8 0 を調製した。

【 0 5 4 1 】

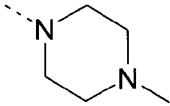
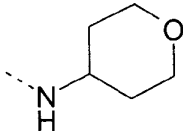
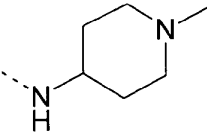
【 化 1 2 3 】



20

【 0 5 4 2 】

【表 6】

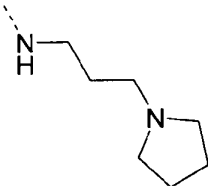


実施例 番号	R	IUPAC名	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
65		[7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル]-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	399.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.42 (br. s., 4 H), 3.23 - 3.28 (m, 2 H), 3.67 (br. s., 2 H), 4.20 (br. s., 2 H), 4.71 (t, J=8.47 Hz, 2 H), 7.06 (td, J=9.16, 2.75 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.24, 2.75 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J=8.93, 4.81 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H)
66		7-(5-フルオロインドリン-1-イル)-N-テトラヒドロピラン-4-イルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	400.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.66 - 1.80 (m, 4 H), 3.31 - 3.42 (m, 4 H), 3.78 - 3.91 (m, 2 H), 3.98 - 4.13 (m, 1 H), 4.83 - 4.97 (m, 2 H), 7.07 (td, J=8.93, 2.75 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.47, 2.98 Hz, 1 H), 8.59 - 8.67 (m, 2 H), 8.72 (d, J=8.70 Hz, 1 H)
67		7-(5-フルオロインドリン-1-イル)-N-(1-メチル-4-ピペリジル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カル	413.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 - 1.78 (m, 4 H), 1.87 - 1.96 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.77 (d, J=11.45 Hz,

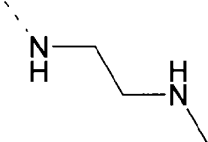
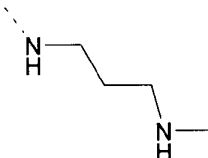
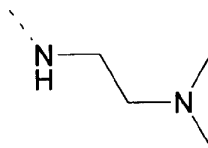
10

20

30

40

		ボキサミド		2 H), 3.31 - 3.34 (m, 2 H), 3.70 - 3.82 (m, 1 H), 4.89 (t, $J=7.80$ Hz, 2 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 8.59 - 8.64 (m, 2 H), 8.67 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H)	
68		N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	427.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 1.72 - 1.82 (m, 3 H) 1.87 (五重線, $J=6.53$ Hz, 2 H) 2.49 - 2.60 (m, 4 H) 2.64 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H) 3.33 (t, $J=8.24$ Hz, 2 H) 3.63 (q, $J=6.11$ Hz, 2 H) 4.81 - 4.95 (m, 2 H) 6.90 - 7.04 (m, 2 H) 7.91 (t, $J=5.72$ Hz, 1 H) 8.56 - 8.79 (m, 2 H)	10 20
69		7-(5-フルオロインドリン-1-イル)-N-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	330.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.90 (d, $J=4.58$ Hz, 3 H) 3.35 (s, 2 H) 4.89 - 4.96 (m, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 8.63 - 8.70 (m, 2 H) 8.94 - 9.00 (m, 1 H)	30
70		7-(5-フルオロインドリン-1-イル)-N,N-ジメチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	344.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.62 (dd, $J=9.16, 5.04$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.70, 2.75$ Hz, 1 H), 7.08 (dd,	40

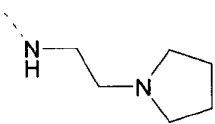
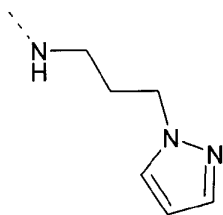
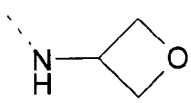
				$J=9.16, 3.21$ Hz, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.29 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H)
71		7-(5-フルオロインドリン -1-イル)-N-[2-(メチルア ミノ)エチル]チアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド	373.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.91 (m, N H), 8.63 (m, 2 H), 7.19 (dd, $J=8.24, 2.75$ Hz, 1 H), 7.07 (td, $J=9.20, 2.00$ Hz, 1 H), 4.88 (t, $J=8.47$ Hz, 2 H), 3.30 (m, 4 H), 2.66 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H)
72		7-(5-フルオロインドリン -1-イル)-N-[3-(メチルア ミノ)プロピル]チアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド	387.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.32 (m, NH), 8.67 (m, 2 H), 7.23 (dd, $J=8.47, 2.98$ Hz, 1 H), 7.10 (td, $J=9.16, 2.75$ Hz, 1 H), 4.91 (t, $J=8.47$ Hz, 2 H), 3.40 (dt, $J=7.33, 1.00$ Hz, 3 H), 3.34 (m, 2 H), 2.57 (t, $J=6.87$ Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.71 (五重 線, $J=6.60$ Hz, 2 H)
73		N-[2-(ジメチルアミノ)エ チル]-7-(5-フルオロイン ドリン-1-イル)チアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド	387.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.52 - 2.65 (m, 6 H) 2.84 - 3.06 (m, 2 H) 3.37 (m, 2 H) 3.59 (q, $J=6.11$ Hz, 2 H) 4.87 - 4.95 (m, 2 H) 7.07 - 7.15 (m, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 8.63 - 8.71 (m, 2 H)

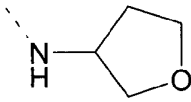
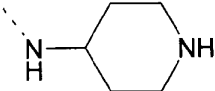
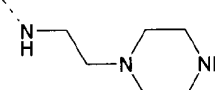
10

20

30

40

				9.00 - 9.08 (m, 1 H)	
74		7-(5-フルオロインドリン -1-イル)-N-(2-ピロリジ ン-1-イルエチル)チアゾ ロ[5,4-d]ピリミジン-2-カ ルボキサミド	413.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.04 (d, <i>J</i> =6.00 Hz, NH), 8.67 (m, 2 H), 7.24 (dd, <i>J</i> =8.70, 2.75 Hz, 1 H), 7.11 (td, <i>J</i> =9.04, 2.98 Hz, 1 H), 4.91 (t, <i>J</i> =8.47 Hz, 2 H), 3.59 (q, <i>J</i> =6.11 Hz, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 2.94 (br. s., 2 H), 2.56 (br. s, 6 H)	10
75		7-(5-フルオロインドリン -1-イル)-N-(3-ピラゾ ール-1-イルプロピル)チア ゾロ[5,4-d]ピリミジン-2- カルボキサミド	424.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.06 (t, <i>J</i> =6.18 Hz, NH), 8.67 (m, 2 H), 7.78 (m, 1 H), 7.46 (dd, <i>J</i> =1.83, 0.92 Hz, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> =8.24, 2.75 Hz, 1 H), 7.11 (td, <i>J</i> =9.16, 2.75 Hz, 1 H), 6.24 (d, <i>J</i> =2.29 Hz, 1 H), 4.92 (t, <i>J</i> =8.20 Hz, 2 H), 4.20 (t, <i>J</i> =6.87 Hz, 2 H), 3.36 (m, <i>J</i> =3.70 Hz, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 2.09 (五 重線, <i>J</i> =6.98 Hz, 2 H)	20 30
76		7-(5-フルオロインドリン -1-イル)-N-(オキセタン -3-イル)チアゾロ[5,4-d]ピ リミジン-2-カルボキサ ミド	372.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.56 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, NH), 8.68 (m, 2 H), 7.25 (dd, <i>J</i> =8.70, 3.21 Hz, 1 H), 7.12 (td, <i>J</i> =9.04, 2.98 Hz, 1 H), 5.11 (sxt,	40

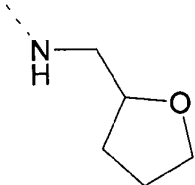
				$J=7.14$ Hz, 1 H), 4.96 (t, $J=8.70$ Hz, 2 H), 4.81 (t, $J=6.40$ Hz, 2 H), 4.77 (t, $J=6.90$ Hz, 2 H), 3.37 (t, $J=8.70$ Hz, 2 H)
77		7-(5-フルオロインドリン -1-イル)-N-テトラヒドロ フラン-3-イル-チアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド	386.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.95 (d, $J=7.33$ Hz, NH), 8.63 (m, 2 H), 7.20 (dd, $J=8.70$, 2.75 Hz, 1 H), 7.07 (td, $J=8.93$, 2.75 Hz, 1 H), 4.90 (t, $J=8.70$ Hz, 2 H), 4.52 (m, 1 H), 3.88 (m, 2 H), 3.69 (m, 2 H), 3.32 (t, $J=8.70$ Hz, 2 H), 2.19 (m, 1 H), 2.02 (m, 1 H)
78		7-(5-フルオロインドリン -1-イル)-N-(4-ピペリジ ル)チアゾロ[5,4-d]ピリ ミジン-2-カルボキサミ ド	399.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.67 (d, $J=8.24$ Hz, NH), 8.62 (m, 2 H), 7.20 (dd, $J=8.70$, 2.75 Hz, 1 H), 7.06 (td, $J=9.60$, 2.70 Hz, 1 H), 4.88 (t, $J=8.24$ Hz, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 2.96 (dt, $J=12.36$, 3.21 Hz, 2 H), 2.51 (td, $J=13.30$, 2.30 Hz, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.58 (qd, $J=10.50$, 6.00 Hz, 2 H)
79		7-(5-フルオロインドリン -1-イル)-N-(2-ピペラジ ン-1-イルエチル)チアゾ ロ[5,4-d]ピリミジン-2-カ	428.1	^1H NMR (400 MHz, ク ロロホルム- d) δ ppm 2.40 - 2.60 (m, 4 H), 2.61 - 2.70 (m, 2 H),

10

20

30

40

		ルボキサミド		2.94 (t, $J=4.58$ Hz, 4 H), 3.36 (t, $J=8.24$ Hz, 2 H), 3.60 (q, $J=5.50$ Hz, 2 H), 4.95 (t, $J=8.50$ Hz, 2 H), 6.94 - 7.05 (m, 2 H), 7.97 (br. t, $J=4.60, 4.60$ Hz, 1 H), 8.60 - 8.75 (m, 2 H)	10
80		7-(5-フルオロインドリン -1-イル)-N-((テトラヒド ロフラン-3-イル)メチ ル)チアゾロ[5,4-d]ピリ ミジン-2-カルボキサミ ド	400.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.00 (t, $J=6.18$ Hz, 1 H), 8.63 (m, 2 H), 7.19 (dd, $J=8.70, 2.75$ Hz, 1 H), 7.07 (td, $J=9.16, 2.75$ Hz, 1 H), 4.88 (t, $J=8.47$ Hz, 2 H), 4.02 (五重線, $J=6.41$ Hz 1 H), 3.76 (dd, $J=15.10, 7.10$ Hz, 1 H), 3.61 (dd, $J=16.03,$ 7.03, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 1.77 (m, 4 H)	20

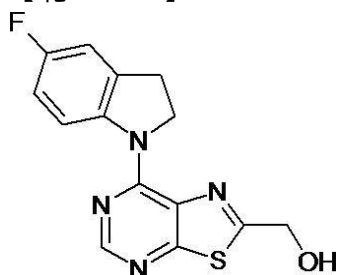
[実施例 8 1]

【 0 5 4 3 】

[7 - (5 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] メタノール

【 0 5 4 4 】

【 化 1 2 4 】



【 0 5 4 5 】

中間体 7 (2 5 0 m g 、 7 . 3 m m o l) の T H F (2 5 m l) 溶液に、T H F 中の 1 M 水素化アルミニウムリチウム溶液 (0 . 1 5 m l 、 0 . 1 5 m m o l) を滴下して加え、2 . 5 時間撹拌した。混合物に、0 . 1 5 m l の水と、続いて 0 . 1 5 m l の 1 5 % N a O H 水溶液、最後に 3 m l の水を注意深く添加した。混合物をろ過して、固体を除去した。ろ液を E t O A c 及び水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、黄色固体を得た。これを最少の E t O A c で洗浄して、黄色固体 (6 0 m g 、 2 7 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) p p m 3 . 2 3 (t , $J = 8 . 4 7$ H

z, 2H)、4.76 (t, J = 8.47 Hz, 2H)、4.82 (d, J = 5.95 Hz, 2H)、6.37 (t, J = 6.00 Hz, 1H)、7.03 (td, J = 9.20, 2.80 Hz, 1H)、7.16 (dt, J = 8.20, 1.40 Hz, 1H)、8.50 ~ 8.59 (m, 2H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 303.0

[実施例 82]

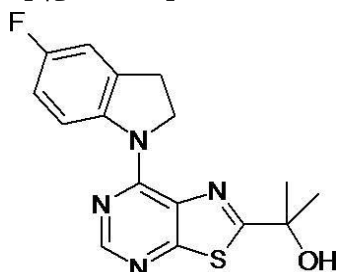
【0546】

2-[7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール

【0547】

【化125】

10



【0548】

中間体 7 (250 mg、7.3 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、THF 中の 3 M メチルマグネシウムクロリド溶液 (0.74 ml、2.2 mmol) を滴下して加え、30 分間撹拌した。次いで、飽和塩化アンモニウムと、続いて EtOAc を添加した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、黄色固体を得た。これを最少量の EtOAc で洗浄し、固体をろ別して、2-[7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オールの灰白色固体 (138 mg、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.57 (s, 6H)、3.27 (t, J = 8.40 Hz, 2H)、4.80 (t, J = 8.50 Hz, 2H)、6.34 (s, 1H)、7.05 (td, J = 9.16, 2.75 Hz, 1H)、7.14 ~ 7.24 (m, 1H)、8.49 ~ 8.61 (m, 2H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 331.0

20

[実施例 83]

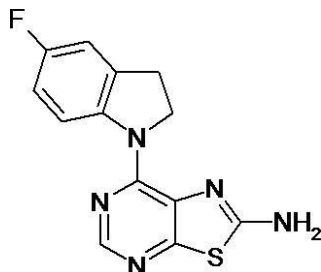
30

【0549】

7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミン

【0550】

【化126】



【0551】

中間体 10 (100 mg、0.20 mmol) の MeOH (20 ml) 懸濁液に、NaOMe (110 mg、2.0 mmol) を添加し、混合物を終夜還流した。反応混合物を冷却すると、沈澱物が形成した。それを回収し、真空ろ過により乾燥して、7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミンの淡ピンク色固体 (36 mg、46%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.13 ~ 3.20 (m, 2H)、4.71 (t, J = 8.70 Hz, 2H)、6.99 (td, J = 9.04, 2.98 Hz, 1H)、7.13 (dd, J = 8.4

40

50

7, 2.98 Hz, 1H)、7.72 (s, 2H)、8.30 (s, 1H)、8.34 (dd, J = 8.70, 5.04 Hz, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 288.0

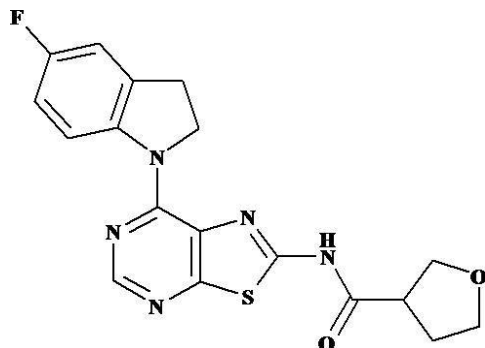
[実施例 84]

【 0552 】

N-(7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド

【 0553 】

【 化 127 】



【 0554 】

テトラヒドロ-3-フロ酸(30mg、0.250mmol)を、室温で攪拌した実施例83(75mg、0.248mmol)、HATU(141mg、0.366mol)、DIPEA(0.29ml、1.57mmol)及びDMF(4ml)の懸濁液に添加した。得られた懸濁液を室温で24時間攪拌して、橙色懸濁液を得た。固体をろ別し、ろ液をHPLCにより精製して、黄色固体(12mg、13%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.50(s, 2H)、7.15(dd, J = 9.16, 2.75 Hz, 1H)、7.02(dd, J = 9.16, 2.75 Hz, 1H)、4.80(t, J = 9.16 Hz, 2H)、4.58(d, J = 2.75 Hz, 1H)、3.94(m, 1H)、3.81(m, 1H)、3.23(t, J = 8.24 Hz, 2H)、2.20(m, 1H)、1.97(m, 1H)、1.86(m, 2H)、1.71(m, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 386.0

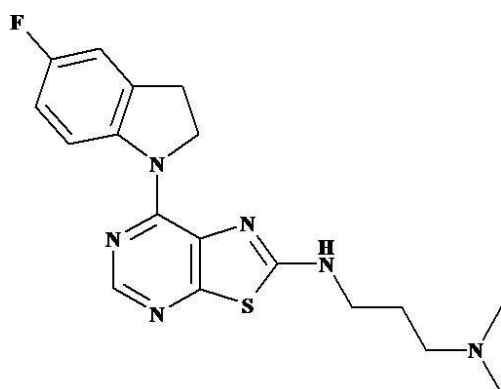
[実施例 85]

【 0555 】

N1-(7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン

【 0556 】

【 化 128 】



【 0557 】

3-ジメチルアミノ-1-プロピルクロリド塩酸塩(33mg、0.209mmol)を、室温で攪拌したDMF(2ml)中の中間体11(50mg、0.174mmol)及び炭酸カリウム(47mg、0.348mmol)の懸濁液に添加した。得られた懸濁

10

20

30

40

50

液を 80 で 24 時間攪拌して、橙色懸濁液を得た。固体をろ別し、ろ液を HPLC により精製して、黄色固体 (15 mg、24%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.27 (m, 3H)、7.08 (dd, J = 8.70, 2.75 Hz, 1H)、6.95 (d, J = 3.21 Hz, 1H)、4.70 (t, J = 8.70 Hz, 2H)、3.36 (m, 2H)、3.16 (t, J = 8.24 Hz, 2H)、2.28 (t, J = 6.87, 2H)、2.12 (s, 6H)、1.71 (t, J = 7.10 Hz, 2H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 373.2

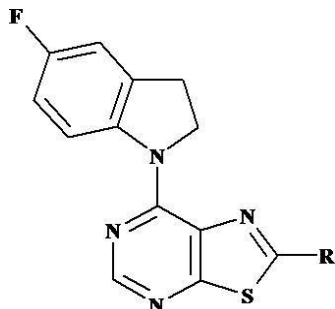
【0558】

実施例 85 と同じようにして、中間体 11 及び適切なアミンから、以下の表中の実施例 86 ~ 88 を調製した。

10

【0559】

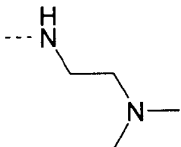
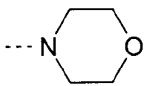
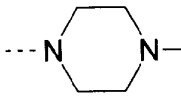
【化129】



20

【0560】

【表 7】

実施例	R	IUPAC名	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
86		N-[7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル]-N',N'-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン	359.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.43 (t, J=5.50 Hz, NH), 8.31 (m, 2 H), 7.11 (dd, J=8.70, 2.75 Hz, 1 H), 6.98 (td, J=9.16, 3.21 Hz, 1 H), 4.71 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 3.72 (q, J=5.95 Hz, 2 H), 3.32 (q, J=5.50 Hz, 2 H), 3.17 (t, J=9.20 Hz, 2 H), 2.81 (d, J=5.04 Hz, 6 H)
87		4-[7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル]モルホリン	358.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.40 (m, 2 H), 6.92 (m, 2 H), 4.79 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 3.86 (t, J=5.04 Hz, 4 H), 3.61 (t, 4 H), 3.22 (s, 2 H)
88		7-(5-フルオロインドリン-1-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン	371.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.40 (m, 2 H), 6.92 (m, 2 H), 4.79 (m, 2 H), 3.64 (m, 4 H), 3.21 (m, 2 H), 2.56 (s, 4 H), 2.38 (s, 3 H)

【実施例 89】

【0561】

3 - ((7 - (5 - フルオロインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン

【0562】

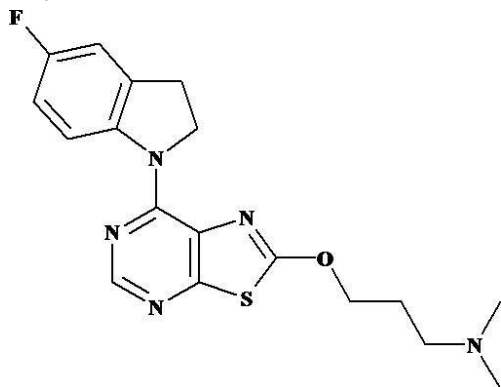
10

20

30

40

【化130】



10

【0563】

鉍油中の60% NaH分散体(6mg、0.149mmol)を、3-ジメチルアミノ-1-プロパノール(16mg、0.157mmol)のTHF(10mL)溶液に添加し、室温で1時間撹拌した。次いで、これを中間体11(50mg、0.142mmol)で処理し、室温で終夜撹拌した。緑色沈澱物を回収し、真空ろ過により乾燥し、HPLCより精製した。生成物を白色固体(5mg、9%)として得た。¹H NMR(400MHz, ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.97~2.05(m, 2H) 2.23~2.27(m, 6H) 2.45(t, J=7.10Hz, 2H) 3.18~3.26(m, 2H) 4.58(t, J=6.41Hz, 2H) 4.73~4.79(m, 2H) 6.87~6.96(m, 2H) 8.41~8.49(m, 2H); LCMS: (MH⁺) 374.1

20

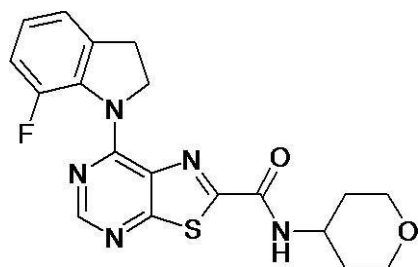
[実施例90]

【0564】

7-(7-フルオロインドリン-1-イル)-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0565】

【化131】



30

【0566】

塩化チオニル(2mL)を中間体14(75mg、0.24mmol)に添加し、80℃で3時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮して、橙色ゴムを得た。これをDCMに溶解し、4-アミノテトラヒドロピラン(48mg、0.48mmol)を添加し、終夜撹拌した。混合物をDCM及び水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、黄色固体を得た。これをHPLC精製により精製して、黄色固体(26mg、28%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.55~1.67(m, 2H)、1.96~2.09(m, 2H)、3.30(t, J=7.79Hz, 2H)、3.56(td, J=11.56, 2.06Hz, 2H)、3.94~4.07(m, 2H)、4.12~4.28(m, 1H)、4.67(t, J=7.80Hz, 2H)、6.92~7.05(m, 2H)、7.06~7.17(m, 2H)、8.68(s, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 400.0。

40

[実施例91]

【0567】

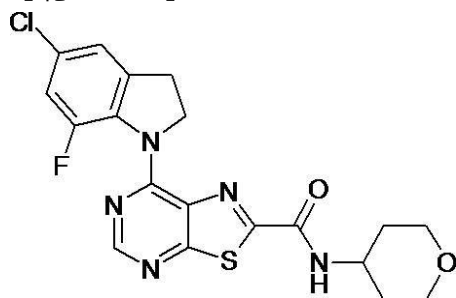
7-(5-クロロ-7-フルオロ-インドリン-1-イル)-N-テトラヒドロピラン-

50

4 - イル - チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 5 6 8 】

【 化 1 3 2 】



10

【 0 5 6 9 】

実施例 9 1 を実施例 9 0 の形成時における副生成物として単離した。(7 . 1 m g) ;
 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 5 9 ~ 1 . 7 0 (m , 2 H)、2 . 0 4 (d d , J = 1 2 . 5 9 , 2 . 5 2 H z , 2 H)、3 . 2 9 (t , J = 7 . 7 9 H z , 2 H)、3 . 5 7 (t d , J = 1 1 . 5 6 , 2 . 0 6 H z , 2 H)、3 . 9 7 ~ 4 . 0 7 (m , 2 H)、4 . 1 4 ~ 4 . 2 8 (m , 1 H)、4 . 6 9 (t , J = 8 . 0 1 H z , 2 H)、6 . 9 9 (d , J = 7 . 8 0 H z , 1 H)、7 . 0 5 (d d , J = 1 0 . 0 8 , 1 . 8 3 H z , 1 H)、7 . 1 3 (d , J = 1 . 4 0 H z , 1 H)、8 . 6 9 (s , 1 H) ; LC - MS (ESI) : (MH^+) 4 3 4 / 4 3 6

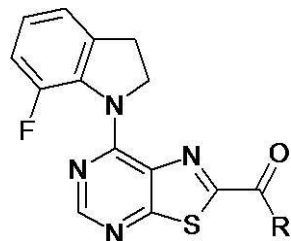
20

【 0 5 7 0 】

実施例 9 0 と同じようにして、中間体 1 4 及び適切なアミンから、以下の表中の実施例 9 2 及び 9 3 を調製した。

【 0 5 7 1 】

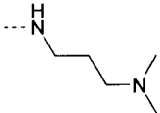
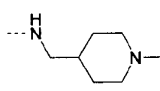
【 化 1 3 3 】



30

【 0 5 7 2 】

【表 8】

実施例 番号	R	IUPAC名	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
92		N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-(7-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	401.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.80 (五重線, J=6.18 Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H), 2.47 (t, J=6.18 Hz, 2 H), 3.28 (t, J=7.80 Hz, 2 H), 3.61 (q, J=6.40 Hz, 2 H), 4.71 (t, J=7.80 Hz, 2 H), 6.99 - 7.08 (m, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 2 H), 8.62 (br. t, J=5.00, 5.00 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H)
93		7-(7-フルオロインドリン-1-イル)-N-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	427.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.28 - 1.44 (m, 2 H), 1.55 - 1.66 (m, 1 H), 1.70 - 1.79 (m, 2 H), 1.93 (td, J=11.68, 2.29 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.88 (m, J=11.90 Hz, 2 H), 3.27 (t, J=7.80 Hz, 2 H), 3.38 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 4.65 (t, J=7.80 Hz, 2 H), 6.94 - 7.02 (m, 1 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 7.22 (t, J=6.18 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H)

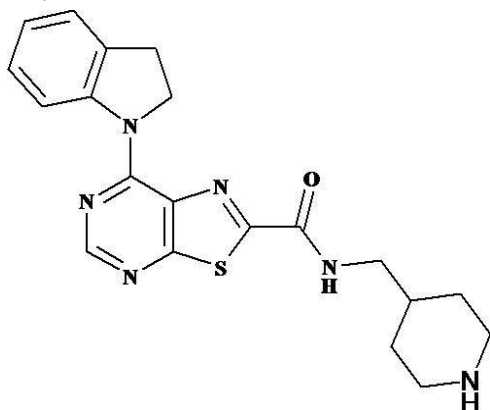
【実施例 94】

【0573】

7-インドリン-1-イル-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0574】

【化 1 3 4】



10

【0 5 7 5】

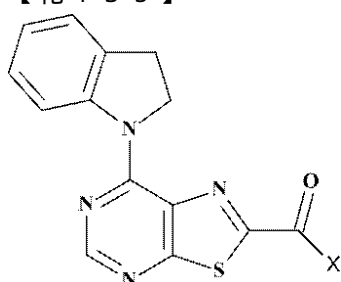
塩化チオニル (5 ml) を中間体 16 (50 mg、0.17 mmol) に添加し、懸濁液を 1 時間加熱還流した。得られた溶液を濃縮して、暗橙色固体を得た。酸塩化物を DCM (2 ml) に溶解し、トリエチルアミン (51 mg、0.50 mmol) と、続いて 4 - (アミノメチル) - 1 - BOC - ピペリジン を添加した。混合物を室温で 30 分間撹拌した。TFA (1 ml) を混合物に添加し、30 分間撹拌した。混合物を濃縮し、HPLC により精製して、黄色固体 (4.7 mg、8%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.68 (s, 1H)、8.66 (d, J = 8.70 Hz, 1H)、7.32 (d, J = 7.79 Hz, 2H)、7.24 (t, J = 6.41 Hz, 1H)、7.11 (td, J = 7.79, 1.83 Hz, 1H)、4.84 (t, J = 8.24 Hz, 2H)、3.43 (t, J = 6.87 Hz, 2H)、3.37 (t, J = 8.70 Hz, 2H)、3.14 (dt, J = 11.90, 4.10 Hz, 2H)、2.64 (td, J = 12.36, 2.75 Hz, 2H)、1.85 (m, 1H)、1.78 (m, 2H)、1.28 (qd, J = 11.91, 3.66 Hz, 2H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 395.1

20

【実施例 95 - 104】

【0 5 7 6】

【化 1 3 5】



30

【0 5 7 7】

実施例 94 と同じようにして、中間体 16 及び BOC 保護されていてもよい適切なアミンから、以下の表中の実施例 95 ~ 104 を調製した。

40

【0 5 7 8】

一般手順：塩化チオニル (30 ml) を中間体 16 (650 mg、2.18 mmol) に添加し、懸濁液を 30 分間加熱還流した。得られた溶液を濃縮して、暗橙色固体を得た。酸塩化物を DCM (32 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.13 ml、0.94 mmol) を添加した。所望のアミン (0.24 mmol) の DCM (0.2 mL) 溶液が入っている反応バイアル 11 本に、一定分量を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。実施例 97 及び 98 以外のすべての後処理：固体を真空ろ過により回収し、カラムクロマトグラフィー又は分取 LCMS により精製した。

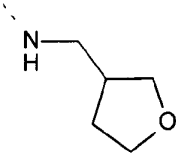
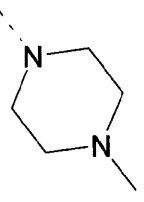
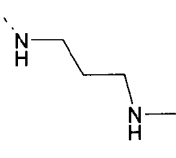
実施例 97 及び 98 の後処理：TFA (1 ml) を混合物に添加し、30 分間撹拌した。

50

混合物を濃縮し、分取LCMSにより精製した。

【 0 5 7 9 】

【 表 9 】

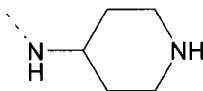
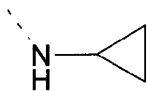
実施例 番号	x	IUPAC名	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
95		7-(インドリン-1-イル)- N-((テトラヒドロフラン -3-イル)メチル)チアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド	382.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.00 (t, J=6.40 Hz, NH), 8.63 (m, 2 H), 7.32 (d, J=7.30 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=8.70 Hz, 1 H), 7.05 (t, J=8.20 Hz, 1 H), 4.86 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 3.76 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.36 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 3.30 (t, J=7.80 Hz, 2 H), 1.84 (m, 3 H), 1.59 (m, 1 H)
96		(7-インドリン-1-イルチ アゾロ[5,4-d]ピリミジン -2-イル)-(4-メチルピペラ ジン-1-イル)メタノン	381.1	¹ H NMR (400 MHz, ク ロロホルム-d) δ ppm 8.68 (s, 1 H), 8.64 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.10 (td, J=6.87, 0.92 Hz, 1 H), 4.74 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 4.37 (t, J=4.58 Hz, 2 H), 3.88 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.33 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 2.55 (dt, J=13.62, 5.09 Hz, 4 H), 2.37 (s, 3 H)
97		7-インドリン-1-イル-N- [3-(メチルアミノ)プロピ ル]チアゾロ[5,4-d]ピリミ	369.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.34 (br. s, NH), 8.68 (m, 2 H), 7.37 (d, J=7.33 Hz,

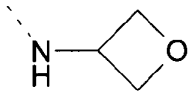
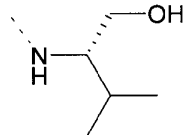
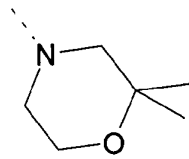
10

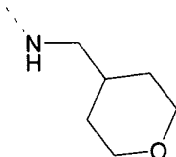
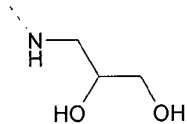
20

30

40

		ジン-2-カルボキサミド		1 H), 7.28 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.10 (td, $J=7.78$, 0.92 Hz, 1 H), 4.89 (t, $J=8.70$ Hz, 2 H), 3.42 (t, $J=6.41$ Hz, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 2.57 (t, $J=6.41$ Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.72 (t, $J=6.87$ Hz, 2 H)	10
98		7-インドリン-1-イル-N-(4-ピペリジル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	381.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 8.68 (s, 1 H), 8.65 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=7.78$ Hz, 2 H), 7.12 (td, $J=7.33$, 1.37 Hz, 1 H), 7.01 (d, $J=8.70$ Hz, NH), 4.83 (t, $J=8.24$ Hz, 2 H), 4.12 (m, 1 H), 3.37 (t, $J=8.70$ Hz, 2 H), 3.16 (dt, $J=12.82$, 3.66 Hz, 2 H), 2.79 (td, $J=11.91$, 1.83 Hz, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 1.54 (qd, $J=13.30$, 4.12 Hz, 2 H)	20 30
99		N-シクロプロピル-7-インドリン-1-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	338.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.00 (m, 1 H), 8.66 (m, 2 H), 7.35 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 7.26 (td, $J=7.80$, 0.90 Hz, 1 H), 7.09 (td, $J=7.33$, 0.92 Hz, 1 H), 4.87 (t, $J=8.24$ Hz, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 0.74 (s, 4 H)	40

100		7-インドリン-1-イル-N-(オキセタン-3-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	354.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.54 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, NH), 8.64 (m, 2 H), 7.34 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H), 7.24 (td, <i>J</i> =7.79, 1.37 Hz, 1 H), 7.07 (td, <i>J</i> =7.33, 0.92 Hz, 1 H), 5.07 (sxt, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H), 4.90 (t, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H), 4.76 (t, <i>J</i> =7.79 Hz, 2 H), 4.73 (t, <i>J</i> =6.87 Hz, 2 H), 3.34 (t, <i>J</i> =8.70 Hz, 2 H)	10
101		N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル]-7-インドリン-1-イルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	384.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.68 (s, 1 H), 8.65 (d, <i>J</i> =8.70 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =9.62 Hz, NH), 7.35 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 7.27 (t, <i>J</i> =7.79 Hz, 1 H), 7.09 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 1 H), 4.88 (m, 3 H), 3.79 (m, 1 H), 3.62 (t, <i>J</i> =5.04 Hz, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 0.96 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H), 0.91 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H)	20 30
102		(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)-(7-インドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)メタノン	396.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 8.61 (d, <i>J</i> =8.70 Hz, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1 H), 7.27 (t, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H), 7.09 (t, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H), 4.73 (q, <i>J</i> =7.79 Hz, 2 H), 4.24 (dd, <i>J</i> =5.95, 4.58 Hz, 1 H), 4.19 (s, 1 H),	40

				3.76 (q, $J=4.58$ Hz, 2 H), 3.56 (s, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 1.20 (d, $J=4.58$ Hz, 7 H)
103		7-インドリン-1-イル-N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	396.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.05 (t, $J=6.41$ Hz, NH), 8.67 (m, 2 H), 7.36 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.27 (t, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.08 (td, $J=7.78, 0.92$ Hz, 1 H), 4.89 (t, $J=8.47$ Hz, 2 H), 3.85 (dt, $J=10.10, 4.60$ Hz, 2 H), 3.36 (m, 1 H), 3.26 (d, $J=6.41$ Hz, 5 H), 1.88 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.22 (qd, $J=12.40, 10.50$ Hz, 2 H)
104		N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-7-インドリン-1-イルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	372.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (t, $J=6.41$ Hz, NH), 8.68 (m, 2 H), 7.36 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.09 (t, $J=7.79$ Hz, 1 H), 4.97 (d, $J=5.04$ Hz, 1 H), 4.89 (t, $J=8.24$ Hz, 2 H), 4.73 (t, $J=5.95$ Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.39 (s, 4 H), 3.29 (m, 2 H)

[実施例 105]

【 0580 】

7 - (5 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - インドリン - 1 - イル) - N - テトラヒドロピラン - 4 - イル - チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0581 】

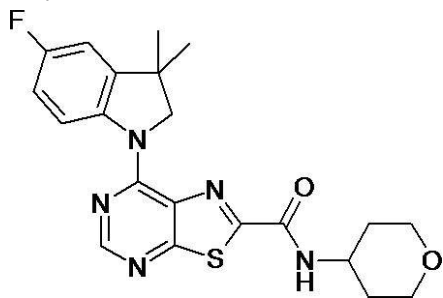
10

20

30

40

【化 1 3 6】



【 0 5 8 2】

10

5 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - インドリン (2 8 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 中間体 1 8 (5 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 及びプロパン - 2 - オール (2 m l) を 1 つにまとめ、マイクロ波試験管中に密封し、ヒートブロック中において 8 0 で 4 時間加熱した。混合物を冷却すると、そのとき黄色沈澱物が形成した。これを真空ろ過により回収し、シリカ上に添加し、カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、DCM 中 0 ~ 5 % M e O H) により精製して、黄色固体 (2 4 m g 、 3 3 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 3 9 (s , 6 H) 、 1 . 7 6 ~ 1 . 8 5 (m , 4 H) 、 3 . 3 6 ~ 3 . 4 5 (m , 2 H) 、 3 . 8 5 ~ 3 . 9 6 (m , 2 H) 、 3 . 9 7 ~ 4 . 1 4 (m , 1 H) 、 4 . 6 5 (s , 2 H) 、 7 . 1 1 (t d , J = 9 . 1 6 , 2 . 7 5 H z , 1 H) 、 7 . 2 9 (d d , J = 8 . 7 0 , 2 . 7 5 H z , 1 H) 、 8 . 5 7 (d d , J = 8 . 9 3 , 4 . 8 1 H z , 1 H) 、 8 . 6 2 (d , J = 8 . 2 4 H z , 1 H) 、 8 . 6 7 (s , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 4 2 8 . 1

20

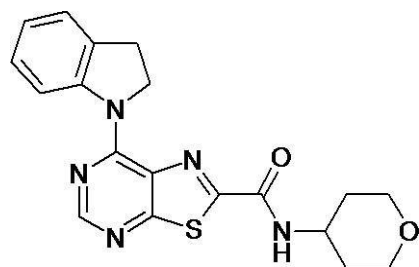
【 実施例 1 0 6】

【 0 5 8 3】

7 - インドリン - 1 - イル - N - テトラヒドロピラン - 4 - イル - チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 5 8 4】

【化 1 3 7】



30

【 0 5 8 5】

中間体 1 8 (5 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 インドリン (2 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 及びプロパン - 2 - オール (2 m l) を 1 つにまとめ、マイクロ波試験管中に密封し、8 0 で 1 . 5 時間熱的加熱を行った。混合物を冷却すると、そのとき黄色沈澱物が形成した。これを回収し、真空ろ過により乾燥して、黄色固体 (4 5 m g 、 7 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 7 1 ~ 1 . 8 6 (m , 4 H) 、 3 . 3 4 ~ 3 . 3 7 (m , 2 H) 、 3 . 3 7 ~ 3 . 4 5 (m , 2 H) 、 3 . 8 7 ~ 3 . 9 6 (m , 2 H) 、 4 . 0 2 ~ 4 . 1 9 (m , 1 H) 、 4 . 9 1 (t , J = 8 . 4 0 H z , 2 H) 、 7 . 0 9 (t d , J = 7 . 3 3 , 0 . 9 2 H z , 1 H) 、 7 . 2 8 (t , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) 、 7 . 3 7 (d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) 、 8 . 6 2 ~ 8 . 7 1 (m , 2 H) 、 8 . 7 7 (d , J = 8 . 7 0 H z , 1 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 3 8 2 . 0

40

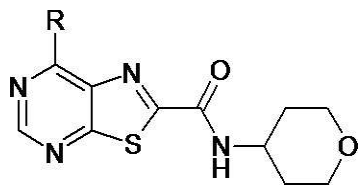
【 0 5 8 6】

実施例 1 0 5 と同じようにして、中間体 1 8 及び適切なインドリンから、以下の表中の実施例 1 0 7 ~ 1 1 3 を調製した。

50

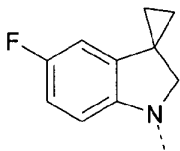
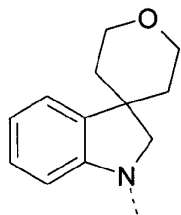
【 0 5 8 7 】

【 化 1 3 8 】



【 0 5 8 8 】

【表 10】

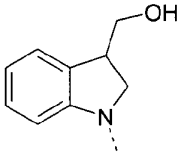
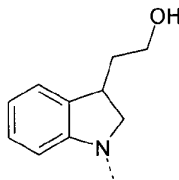
実施例 番号	R	IUPAC名	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
107		7-(5'-フルオロスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	426.0	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.21 - 1.26 (m, 4 H), 1.61 - 1.71 (m, 2 H), 2.06 (dd, J=12.36, 2.29 Hz, 2 H), 3.57 (td, J=11.68, 2.29 Hz, 2 H), 4.01 - 4.08 (m, 2 H), 4.18 - 4.29 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 6.48 (dd, J=8.24, 2.75 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.95 (td, J=8.70, 2.75 Hz, 1 H), 8.64 (dd, J=8.93, 4.81 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H)
108		7-スピロ[インドリン-3,4'-テトラヒドロピラン]-1-イル-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	452.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 (d, J=12.82 Hz, 2 H), 1.64 - 1.74 (m, 2 H), 1.78 - 1.85 (m, 2 H), 1.95 (td, J=12.82, 4.58 Hz, 2 H), 3.41 (td, J=11.45, 2.29 Hz, 2 H), 3.59 (t, J=11.45 Hz, 2 H), 3.84 - 3.92 (m, 4 H), 3.96 - 4.08 (m, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 7.07 - 7.14 (m, 1 H), 7.25 -

10

20

30

40

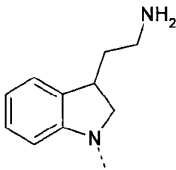
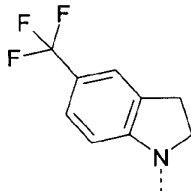
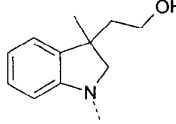
				7.31 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 8.61 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H)
109		7-[3-(ヒドロキシメチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	412.0	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 1.69 - 1.78 (m, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 3.57 (td, $J=11.79$, 1.60 Hz, 2 H), 3.70 - 3.81 (m, 1 H), 3.88 (dd, $J=11.00$, 6.90 Hz, 1 H), 3.98 (dd, $J=10.50$, 5.00 Hz, 1 H), 4.01 - 4.09 (m, 2 H), 4.17 - 4.31 (m, 1 H), 4.79 - 4.94 (m, 2 H), 7.06 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 8.65 - 8.73 (m, 2 H)
110		7-[3-(2-ヒドロキシエチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	426.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67 - 1.82 (m, 5 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 2 H), 3.53 - 3.65 (m, 3 H), 3.88 (d, $J=10.99$ Hz, 2 H), 3.97 - 4.09 (m, 1 H), 4.56 (dd, $J=12.36$, 5.95 Hz, 1 H), 4.62 (t, $J=5.27$ Hz, 1 H), 5.03 (dd, $J=12.40$, 9.20 Hz, 1 H), 7.08 (td, $J=7.44$, 1.14 Hz, 1 H), 7.25 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H),

10

20

30

40

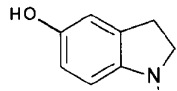
				7.34 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 8.55 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H)
111		7-[3-(2-アミノエチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	425.1	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 1.60 - 1.71 (m, 2 H), 1.76 - 1.86 (m, 1 H), 1.99 - 2.10 (m, 3 H), 2.83 - 3.01 (m, 2 H), 3.52 - 3.67 (m, 3 H), 3.98 - 4.08 (m, 2 H), 4.16 - 4.30 (m, 1 H), 4.53 (dd, $J=11.91$, 5.95 Hz, 1 H), 4.96 (dd, $J=11.91$, 9.16 Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.11 (td, $J=7.33$, 0.92 Hz, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 8.60 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)
112		N-(7-(5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.79 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 4.96 (t, $J=8.47$ Hz, 2 H), 4.09 (m, 1 H), 3.93 (d, $J=10.99$ Hz, 2 H), 3.41 (m, 4 H), 1.84 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H)
113		7-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルインドリン-1-イル]-N-テトラヒドロ	440.0	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 1.47 (s, 3 H), 1.63 -

10

20

30

40

		ピラン-4-イル-チアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド		1.73 (m, 2 H), 2.02 - 2.07 (m, 4 H), 3.56 (m, 2 H), 3.76 - 3.82 (m, 2 H), 3.97 - 4.05 (m, 2 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 4.51 (d, $J=11.90$ Hz, 1 H), 5.02 (d, $J=11.91$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.18 (m, 2 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 8.59 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H)	10
114		7-(5-ヒドロキシインド リン-1-イル)-N-テトラヒ ドロピラン-4-イル-チア ゾロ[5,4-d]ピリミジン-2- カルボキサミド	398	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.72 - 1.85 (m, 4 H), 3.26 (t, $J=8.24$ Hz, 2 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.86 - 3.95 (m, 2 H), 4.82 - 4.89 (m, 2 H), 6.66 (dd, $J=8.70, 2.29$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=2.29$ Hz, 1 H), 8.48 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.73 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H).	20 30

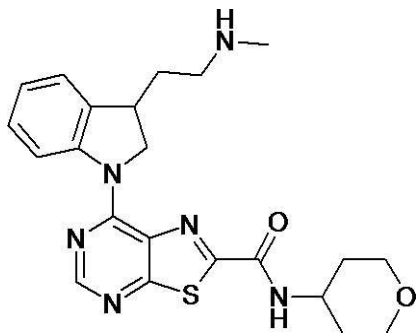
【実施例 115】

【0589】

7-[3-[2-(メチルアミノ)エチル]インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロ
ピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0590】

【化139】



【0591】

実施例 110 (23 mg、0.05 mmol) の DCM (1 ml) 溶液に、トリエチル
アミン (15 μ L、0.1 mmol) 及び メシルクロリド (6 mg、0.05 mmol)

40

50

を添加し、45分間撹拌した。EtOH中の33%メチルアミン溶液(1ml)を添加し、終夜撹拌した。混合物を濃縮し、HPLC精製に供して、7-[3-[2-(メチルアミノ)エチル]インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド(8.8mg、37%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.62~1.74(m, 2H)、1.85~1.91(m, 1H)、2.01~2.05(m, 2H)、2.11~2.16(m, 1H)、2.53(s, 3H)、2.77~2.94(m, 2H)、3.50~3.66(m, 3H)、3.97~4.08(m, 2H)、4.15~4.29(m, 1H)、4.52(dd, J=11.91, 5.50Hz, 1H)、4.92(dd, J=11.91, 9.16Hz, 1H)、7.04~7.13(m, 1H)、7.22~7.25(m, 1H)、7.27~7.32(m, 2H)、8.61(d, J=8.24Hz, 1H)、8.67(s, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 439.1

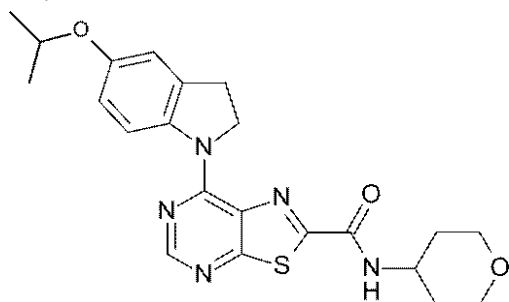
【実施例116】

【0592】

7-(5-イソプロポキシインドリン-1-イル)-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0593】

【化140】



【0594】

実施例114(26mg、0.06mmol)、K₂CO₃(18mg、0.13mmol)及び2-ブロモプロパン(9μl、0.09mmol)を、DMF(1ml)中、室温で18時間撹拌した。さらに2当量の2-ブロモプロパン及び1当量のK₂CO₃を添加し、撹拌をさらに4時間続けた。混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機相を水で洗浄し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、黄色固体(25mg、94%)が得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.22~1.31(m, 6H)、1.70~1.87(m, 4H)、3.24~3.47(m, 4H)、3.84~3.99(m, 2H)、4.08(d, J=7.78Hz, 1H)、4.50~4.67(m, 1H)、4.88(t, J=8.24Hz, 2H)、6.82(dd, J=8.93, 2.52Hz, 1H)、6.95(d, J=2.29Hz, 1H)、8.57(d, J=9.16Hz, 1H)、8.60(s, 1H)、8.74(d, J=8.70Hz, 1H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 440

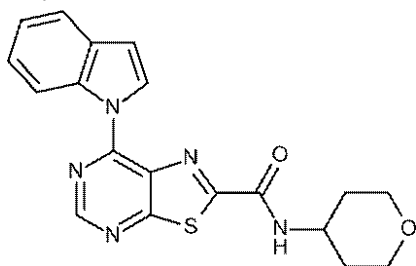
【実施例117】

【0595】

7-インドール-1-イル-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0596】

【化 1 4 1】



【 0 5 9 7】

中間体 18 (50 mg、0.17 mmol) のジオキサン (3 ml) 溶液に、インドール (20 mg、0.17 mmol)、 Cs_2CO_3 (109 mg、0.34 mmol) 及び Xantphos (9.7 mg、0.017 mmol) を添加した。混合物を脱気した後、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.7 mg、0.0085 mmol) を添加した。反応混合物を窒素でパージし、次いで 100 °C で 18 時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、シリカゲル上に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 0 ~ 50 % 酢酸エチル) に供して、褐色固体を得た。それをメタノールで洗浄して、乾燥して、灰白色固体 (25 mg、39 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.65 ~ 1.85 (m, 2H)、2.09 (dd, $J = 12.59$, 2.06 Hz, 2H)、3.59 (td, $J = 11.91$, 2.29 Hz, 2H)、4.07 (dd, $J = 9.85$, 2.06 Hz, 2H)、4.19 ~ 4.37 (m, 1H)、6.91 (d, $J = 3.66$ Hz, 1H)、7.14 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H)、7.31 ~ 7.39 (m, 1H)、7.39 ~ 7.47 (m, 1H)、7.69 (d, $J = 6.87$ Hz, 1H)、8.90 (d, $J = 3.66$ Hz, 1H)、8.94 ~ 9.00 (m, 1H)、9.05 (s, 1H); LC-MS (ESI): (MH^+) 380.

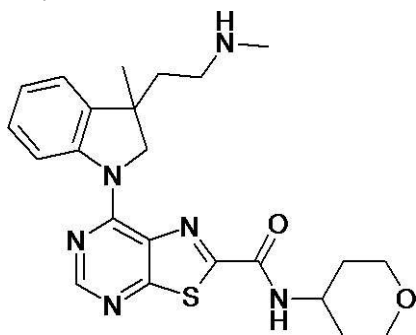
[実施例 1 1 8]

【 0 5 9 8】

7 - [3 - メチル - 3 - [2 - (メチルアミノ) エチル] インドリン - 1 - イル] - N - テトラヒドロピラン - 4 - イル - チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 5 9 9】

【化 1 4 2】



【 0 6 0 0】

実施例 115 と同様にして、実施例 113 から実施例 118 を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.45 (s, 3H)、1.62 ~ 1.74 (m, 2H)、1.86 ~ 2.00 (m, 2H)、2.00 ~ 2.10 (m, 2H)、2.34 (s, 3H)、2.43 ~ 2.53 (m, 1H)、2.57 ~ 2.67 (m, 1H)、3.55 (td, $J = 11.68$, 1.83 Hz, 2H)、4.02 (d, $J = 11.45$ Hz, 2H)、4.16 ~ 4.30 (m, 1H)、4.42 (d, $J = 11.45$ Hz, 1H)、4.76 (d, $J = 11.45$ Hz, 1H)、7.05 ~ 7.16 (m, 2H)、7.18 ~ 7.23 (m, 1H)、7.27 ~ 7.33 (m, 1H)、8.

5.5 (d, $J = 8.24 \text{ Hz}$, 1H)、8.62 ~ 8.67 (m, 1H); LC-MS (ESI): (MH^+) 453.1

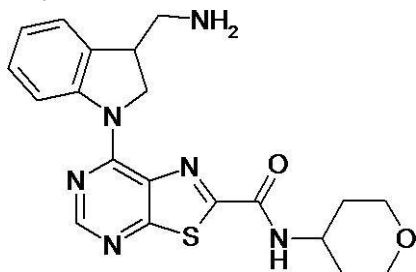
[実施例 119]

【0601】

7-[3-(アミノメチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0602】

【化 143】



10

【0603】

実施例 109 (50 mg、0.12 mmol) の THF (3 ml) 溶液に、トリエチルアミン (35 μL 、2.4 mmol) 及びメシルクロリド (10 μL 、0.12 mmol) を添加し、1 時間撹拌した。混合物を濃縮し、DMF に溶解し、カリウムフタルイミド (27 mg、0.15 mmol) を添加し、反応液を 80 ° で終夜加熱した。混合物を冷却し、EtOAc 及び水を添加し、有機相を分離し、乾燥し、濃縮した。残渣を EtOH に溶解し、2 当量のヒドラジンを添加し、3 時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、沈澱した固体をろ過により除去し、ろ液を濃縮した。LCMS により精製すると、所望の生成物 (2.3 mg、5%) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) ppm 1.64 ~ 1.76 (m, 2H)、1.99 ~ 2.07 (m, 2H)、2.94 ~ 3.06 (m, 1H)、3.09 ~ 3.20 (m, 1H)、3.51 ~ 3.64 (m, 3H)、4.03 (m, $J = 10.50 \text{ Hz}$, 2H)、4.19 ~ 4.29 (m, 1H)、4.76 (dd, $J = 11.90, 4.60 \text{ Hz}$, 1H)、4.89 (dd, $J = 11.90, 9.20 \text{ Hz}$, 1H)、7.08 ~ 7.15 (m, 1H)、7.26 (d, $J = 5.04 \text{ Hz}$, 1H)、7.30 ~ 7.36 (m, 2H)、8.63 ~ 8.70 (m, 2H); LC-MS (ESI): (MH^+) 411.1

20

30

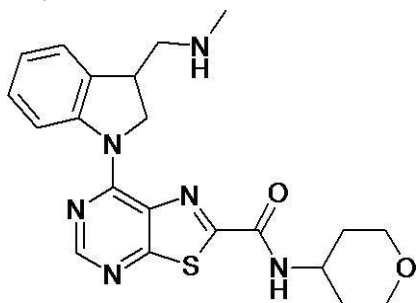
[実施例 120]

【0604】

7-[3-(メチルアミノメチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0605】

【化 144】



40

【0606】

実施例 109 (50 mg、0.12 mmol) の THF (3 ml) 溶液に、トリエチルアミン (35 μL 、2.4 mmol) 及びメシルクロリド (10 μL 、0.12 mmol) を添加し、1 時間撹拌した。混合物に、エタノール中 33% メチルアミンを過剰量添加し、バイアルを密封し、50 ° で終夜加熱した。混合物を濃縮し、HPLC 精製に供して

50

、7-[3-(メチルアミノメチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド(12.6mg、24%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.72(dd, J=12.82, 3.66Hz, 2H)、1.96~2.08(m, 2H)、2.50(s, 3H)、2.82(dd, J=11.91, 8.70Hz, 1H)、3.03(dd, J=11.68, 4.81Hz, 1H)、3.56(td, J=11.68, 2.29Hz, 2H)、3.63~3.72(m, 1H)、3.99~4.06(m, 2H)、4.19~4.32(m, 1H)、4.76(dd, J=11.91, 5.50Hz, 1H)、4.91(dd, J=11.90, 9.20Hz, 1H)、7.11(td, J=7.30, 1.40Hz, 1H)、7.28~7.35(m, 2H)、7.47~7.54(m, 1H)、8.63~8.70(m, 2H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 425.0

10

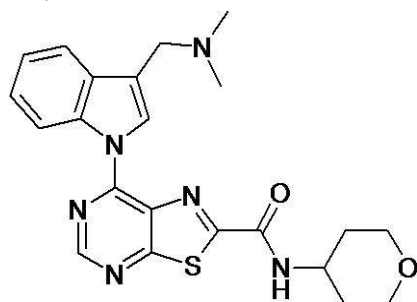
[実施例121]

【0607】

7-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]インドール-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0608】

【化145】



20

【0609】

実施例109(100mg、0.24mmol)のTHF(5ml)溶液に、0 でデス-マーチンペルヨージナン(113mg、0.27mmol)を添加し、終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、さらに精製することなく次のステップで使用した。残渣をDCM(5ml)に溶解し、ジメチルアミン(40mg、0.48mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(78mg、0.37mmol)及び酢酸(15mg、0.25mmol)を添加し、終夜撹拌した。分析によって、インドールへのインドリンの酸化が示唆された。混合物をDCM及び水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、濃縮した。残渣をHPLC精製に供して、7-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]インドール-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド(1.7mg、2%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.74~1.83(m, 2H)、1.98~2.07(m, 2H)、2.40(s, 6H)、3.52~3.61(m, 2H)、3.71(s, 2H)、3.99~4.11(m, 2H)、4.21~4.34(m, 1H)、7.30~7.36(m, 1H)、7.38~7.45(m, 1H)、7.64~7.70(m, 1H)、7.94~8.03(m, 1H)、8.97(d, J=8.70Hz, 1H)、9.00~9.02(m, 2H); LC-MS(ESI): (MH⁺) 437.1

30

40

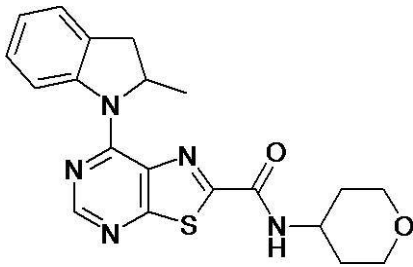
[実施例122]

【0610】

7-(2-メチルインドリン-1-イル)-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0611】

【化 1 4 6】



【 0 6 1 2】

塩化チオニル (5 m l) を中間体 3 6 (2 0 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l) に添加し、反応液を 1 時間還流させながら加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、DCM に溶解した。溶液に、トリエチルアミン (0 . 1 8 m l 、 1 . 3 m m o l) 及び 4 - アミノテトラヒドロピラン (1 9 4 m g 、 1 . 9 m m o l) を添加し、2 時間攪拌した。混合物を DCM 及び水で希釈し、有機相を分離し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中 1 5 ~ 4 5 % E t O A c) により精製して、淡黄色固体 (5 6 m g 、 2 2 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) p p m 1 . 2 2 (d , J = 6 . 4 1 H z , 3 H) 、 1 . 6 8 ~ 1 . 8 4 (m , 4 H) 、 2 . 8 5 (d , J = 1 5 . 5 7 H z , 1 H) 、 3 . 3 2 ~ 3 . 4 3 (m , 2 H) 、 3 . 5 0 (d d , J = 1 5 . 8 0 , 8 . 9 3 H z , 1 H) 、 3 . 8 0 ~ 3 . 9 2 (m , 2 H) 、 4 . 0 0 ~ 4 . 1 1 (m , 1 H) 、 6 . 0 1 ~ 6 . 1 1 (m , 1 H) 、 7 . 0 3 ~ 7 . 1 2 (m , 1 H) 、 7 . 2 0 ~ 7 . 3 0 (m , 1 H) 、 7 . 3 3 ~ 7 . 4 0 (m , 1 H) 、 8 . 5 5 ~ 8 . 6 6 (m , 3 H) ; LC - MS (ESI) : (MH⁺) 3 9 6 . 1

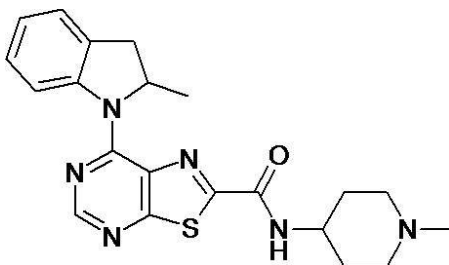
【実施例 1 2 3】

【 0 6 1 3】

7 - (2 - メチルインドリン - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) チアゾロ口 [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 6 1 4】

【化 1 4 7】



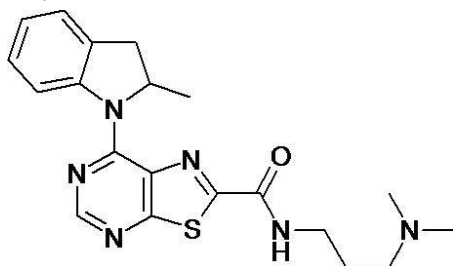
【 0 6 1 5】

実施例 1 2 2 と同様にして、実施例 3 6 及び 1 - メチルピペリジン - 4 - アミンから実施例 1 2 3 を調製した。¹ H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) p p m 1 . 2 6 (d , J = 6 . 4 1 H z , 3 H) 、 1 . 7 1 ~ 1 . 8 9 (m , 4 H) 、 1 . 9 2 ~ 2 . 0 4 (m , 2 H) 、 2 . 1 9 (s , 3 H) 、 2 . 7 5 ~ 2 . 8 5 (m , 2 H) 、 2 . 8 9 (d , J = 1 5 . 5 7 H z , 1 H) 、 3 . 5 4 (d d , J = 1 5 . 5 7 , 8 . 7 0 H z , 1 H) 、 3 . 7 3 ~ 3 . 9 1 (m , 1 H) 、 6 . 0 4 ~ 6 . 1 9 (m , 1 H) 、 7 . 1 2 (t d , J = 7 . 3 3 , 0 . 9 2 H z , 1 H) 、 7 . 3 0 (t , J = 7 . 5 6 H z , 1 H) 、 7 . 4 0 (d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) 、 8 . 5 9 (d , J = 8 . 2 4 H z , 1 H) 、 8 . 6 6 (d , J = 8 . 2 0 H z , 1 H) 、 8 . 6 8 (s , 1 H) ; LC - MS (ESI) : (MH⁺) 4 0 9 . 2

【実施例 1 2 4】

【 0 6 1 6】

【化 1 4 8】



【 0 6 1 7】

実施例 1 2 2 と同様にして、実施例 3 6 及び N, N - ジメチル - 3 - プロピルアミンから実施例 1 2 4 を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.40 (d, $J = 6.41\text{ Hz}$, 3H)、1.91 (br. s., 3H)、2.39 (br. s., 6H)、2.63 (br. s., 2H)、2.82 ~ 2.91 (m, 1H)、3.51 ~ 3.62 (m, 3H)、3.66 ~ 3.78 (m, 1H)、5.92 ~ 6.02 (m, 1H)、7.06 ~ 7.13 (m, 1H)、7.28 ~ 7.34 (m, 2H)、8.42 (br. s., 1H)、8.62 ~ 8.72 (m, 2H); LC - MS (ESI): (MH^+) 397.1

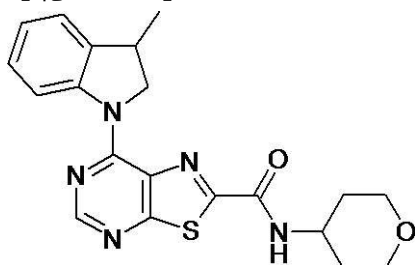
[実施例 1 2 5]

【 0 6 1 8】

7 - (3 - メチルインドリン - 1 - イル) - N - テトラヒドロピラン - 4 - イル - チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 6 1 9】

【化 1 4 9】



【 0 6 2 0】

実施例 1 2 2 と同様にして、実施例 3 5 及び 4 - アミノテトラヒドロピランから実施例 1 2 5 を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.47 (d, $J = 6.90\text{ Hz}$, 2H)、1.63 ~ 1.77 (m, 2H)、2.07 (m, $J = 12.40, 2.30\text{ Hz}$, 2H)、2.08 (s, 1H)、3.58 (td, $J = 11.68, 2.29\text{ Hz}$, 2H)、3.61 ~ 3.71 (m, 1H)、3.99 ~ 4.11 (m, 2H)、4.20 ~ 4.28 (m, 1H)、4.31 (dd, $J = 11.45, 6.41\text{ Hz}$, 1H)、5.01 (dd, $J = 11.91, 9.16\text{ Hz}$, 1H)、6.99 (d, $J = 8.20\text{ Hz}$, 1H)、7.14 (td, $J = 7.30, 1.00\text{ Hz}$, 1H)、7.28 ~ 7.35 (m, 2H)、8.59 (d, $J = 7.80\text{ Hz}$, 1H)、8.68 (s, 1H); LC - MS (ESI): (MH^+) 396.1

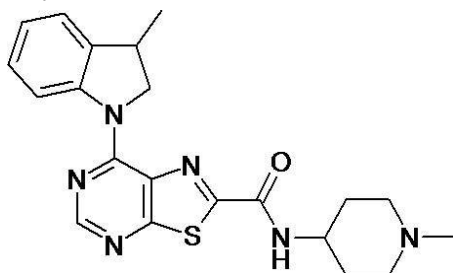
[実施例 1 2 6]

【 0 6 2 1】

7 - (3 - メチルインドリン - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 6 2 2】

【化150】



【0623】

実施例122と同様にして、実施例35及び1-メチルピペリジン-4-アミンから実施例126を調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.45 (d, J = 6.90 Hz, 3H), 1.62 ~ 1.70 (m, 2H), 2.10 (dd, J = 12.82, 4.12 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 11.22 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.77 ~ 2.92 (m, 2H), 3.59 ~ 3.70 (m, 1H), 3.98 ~ 4.11 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 11.40, 6.90 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 11.68, 9.39 Hz, 1H), 6.95 ~ 7.07 (m, 1H), 7.13 (td, J = 7.33, 0.92 Hz, 1H), 7.28 ~ 7.34 (m, 2H), 8.60 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 409.2

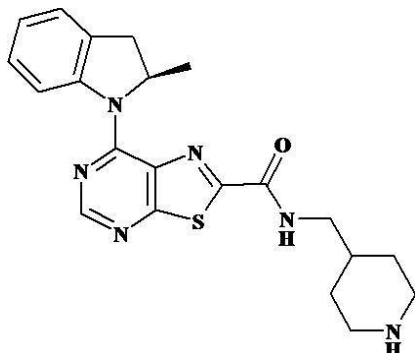
[実施例127]

【0624】

(R)-7-(2-メチルインドリン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0625】

【化151】



【0626】

中間体43 (350 mg、1.08 mmol) 及び SOCl₂ (10 mL) を3時間加熱還流した。得られた溶液を濃縮して、暗橙色ガムを得た。酸塩化物をDCM (10 mL) に溶解し、得られた溶液の一定分量の1.4 mLを、トリエチルアミン (0.20 mL、1.57 mmol) 及び4-アミノメチル-1-BOC-ピペリジン (168 mg、7.87 mmol) の溶液が入っている反応バイアルに添加した。混合物を終夜攪拌して、緑色溶液を得た。これをTFA (1 mL) で処理し、30分間攪拌した。得られた溶液に、飽和NaHCO₃水溶液 (5 mL) を、pH7が達成されるまで添加した。有機層を分離し、濃縮した後、HPLC精製に付した。精製後に、生成物の(R)-7-(2-メチルインドリン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミドが黄色固体 (30.2 mg、14%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.64 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.79 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.70 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.20 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 15.11, 8.70 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 13.74, 6.87 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.84

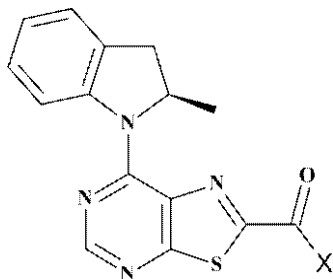
(d, $J = 15.57 \text{ Hz}$, 1H)、 2.75 (t, $J = 13.30 \text{ Hz}$, 2H)、 1.89 (m, 3H)、 1.47 (m, 2H)、 1.42 (d, $J = 5.95 \text{ Hz}$, 4H);
LC-MS (ESI): (MH^+) 409.1

【0627】

実施例127と同様にして、中間体43及び適切なBOC保護アミンから、実施例128～129を作製した。実施例122と同じようにして、中間体43及び4-アミノテトラヒドロピランから実施例130を調製した。

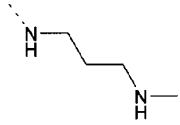
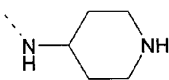
【0628】

【化152】



【0629】

【表 1 1】

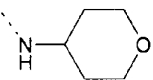
実施例 番号	構造	IUPAC名	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
128		N-[3-(メチルアミノ)プロ ピル]-7-[(2R)-2-メチルイ ンドリン-1-イル]チアゾ ロ[5,4-d]ピリミジン-2-カ ルボキサミド	383.1	¹ H NMR (400 MHz, ク ロロホルム-d) δ ppm 8.65 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.47 (t, J=6.40 Hz, NH), 7.30 (m, 2 H), 7.10 (td, J=7.33, 0.92 Hz, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 3.64 (m, 2 H), 3.53 (dd, J=16.03, 9.16 Hz, 1 H), 2.82 (m, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.83 (五重線, J=5.95 Hz, 3 H), 1.39 (d, J=5.95 Hz, 3 H)
129		7-[(2R)-2-メチルインド リン-1-イル]-N-(4-ピペリ ジル)チアゾロ[5,4-d]ピ リミジン-2-カルボキサ ミド	395.1	¹ H NMR (400 MHz, ク ロロホルム-d) δ ppm 8.63 (s, 1 H), 8.55 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 7.10 (td, J=7.33, 0.92 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.70 Hz, NH), 5.71 (m, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.54 (dd, J=15.57, 8.70 Hz, 1 H), 3.11 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.07 (t, J=13.70 Hz, 2 H), 1.52 (qd, J=11.45, 4.12 Hz, 2 H), 1.43 (d, J=5.95 Hz, 3 H)

10

20

30

40

130		7-[(2 <i>R</i>)-2-メチルインドリン-1-イル]- <i>N</i> -テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4- <i>d</i>]ピリミジン-2-カルボキサミド	396.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 8.63 (s, 1 H), 8.55 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H), 7.31 (m, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H), 7.11 (td, <i>J</i> =7.79, 0.92 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H), 5.70 (m, 1 H), 4.21 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H), 4.01 (dq, <i>J</i> =13.28, 3.21 Hz, 2 H), 3.56 (m, 3 H), 2.83 (d, <i>J</i> =15.57 Hz, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 1.65 (s, 2 H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 3 H)
-----	---	---	-------	--

10

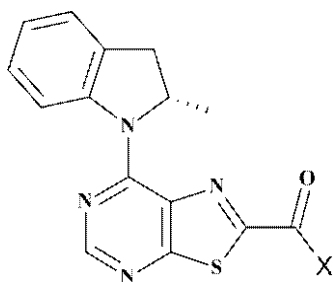
20

【 0 6 3 0 】

実施例 1 2 7 と同様にして、それ自体中間体 4 3 と同様に作製された (*S*) - 7 - (2 - メチルインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - *d*] ピリミジン - 2 - カルボン酸及び適切なアミンから、実施例 1 3 1 ~ 1 3 4 を作製した。

【 0 6 3 1 】

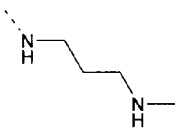
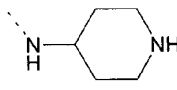
【 化 1 5 3 】



30

【 0 6 3 2 】

【表 1 2】

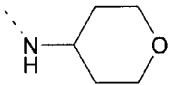
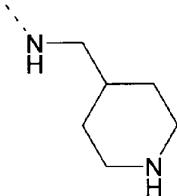
実施例 番号	X	IUPAC名	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
131		N-[3-(メチルアミノ)プロ ピル]-7-[(2S)-2-メチルイ ンドリン-1-イル]チアゾ ロ[5,4-d]ピリミジン-2-カ ルボキサミド	383.1	¹ H NMR (400 MHz, ク ロロホルム-d) δ ppm 8.64 (s, 2 H), 8.34 (t, J=5.04 Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.10 (td, J=7.33, 1.37 Hz, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.53 (dd, J=16.49, 9.16 Hz, 1 H), 2.87 (m, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.90 (五重線, J=6.41 Hz, 2 H), 1.40 (d, J=6.41 Hz, 3 H)
132		7-[(2S)-2-メチルインド リン-1-イル]-N-(4-ピペリ ジル)チアゾロ[5,4-d]ピ リミジン-2-カルボキサ ミド	395.0	¹ H NMR (400 MHz, ク ロロホルム-d) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 8.56 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.30 (s, 2 H), 7.11 (td, J=7.79, 0.92 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 5.72 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.54 (dd, J=16.03, 8.24 Hz, 1 H), 3.14 (dq, J=12.36, 4.12 Hz, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 1.55 (q, J=11.91 Hz, 2 H), 1.44 (d, J=6.41 Hz, 3 H)

10

20

30

40

133		7-[(2S)-2-メチルインドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	396.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 8.55 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=7.79 Hz, 2 H), 7.13 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 5.72 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.02 (dq, J=11.91, 3.66 Hz, 2 H), 3.57 (m, 3 H), 2.84 (d, J=15.11 Hz, 1 H), 2.06 (m, 2 H), 1.65 (s, 2 H), 1.44 (d, J=6.41 Hz, 3 H)
134		7-[(2R)-2-メチルインドリン-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	409.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 8.58 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=7.79 Hz, 2 H), 7.21 (t, J=6.41 Hz, 1 H), 7.12 (td, J=7.33, 0.92 Hz, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 3.54 (dd, J=15.57, 8.70 Hz, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 3.19 (dt, J=11.91, 3.21 Hz, 2 H), 2.83 (d, J=15.11 Hz, 1 H), 2.67 (td, J=13.28, 1.83 Hz, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 1.43 (d, J=6.41 Hz, 3 H), 1.34 (qd, J=12.36, 3.66 Hz, 2 H)

10

20

30

[実施例 135]

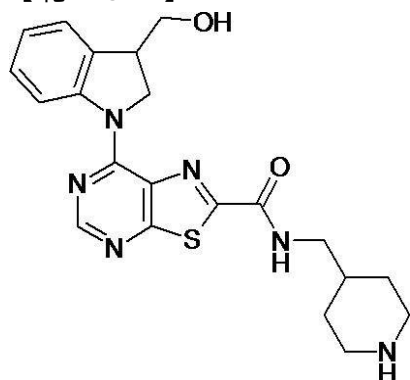
【 0633 】

7 - [3 - (ヒドロキシメチル) インドリン - 1 - イル] - N - (4 - ピペリジルメチル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0634 】

40

【化 1 5 4】



10

【 0 6 3 5】

中間体 4 5 (5 0 m g、0 . 1 2 m m o l)、中間体 2 9 (1 8 m g、0 . 1 2 m m o l) 及びプロパン - 2 - オール (2 m l) をバイアル中に密封し、8 0 で 3 時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、DCM (5 m l) 中の T F A (1 m l) を使用して、B O C 基を除去した。混合物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液中で中和し、有機層を分離し、乾燥し、濃縮した。残渣を分取 L C M S により精製して、黄色固体 (1 9 m g、3 6 %) を得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 2 8 ~ 1 . 4 4 (m , 2 H)、1 . 6 9 ~ 1 . 7 8 (m , 2 H)、1 . 7 9 ~ 1 . 8 8 (m , 1 H)、2 . 5 9 ~ 2 . 6 9 (m , 2 H)、3 . 1 2 (t d , J = 8 . 0 1 , 4 . 1 2 H z , 2 H)、3 . 3 8 (d t , J = 1 3 . 5 1 , 5 . 8 4 H z , 1 H)、3 . 4 7 ~ 3 . 5 4 (m , 1 H)、3 . 7 0 ~ 3 . 8 1 (m , 2 H)、3 . 9 4 ~ 4 . 0 2 (m , 1 H)、4 . 8 1 ~ 4 . 9 5 (m , 2 H)、7 . 0 9 (t d , J = 7 . 3 0 , 0 . 9 0 H z , 1 H)、7 . 2 6 ~ 7 . 3 5 (m , 2 H)、7 . 4 0 (b r . t , J = 6 . 0 0 , 6 . 0 0 H z , 1 H)、8 . 6 2 ~ 8 . 6 9 (m , 2 H) ; L C - M S (E S I) : (M H ⁺) 4 2 5 . 1

20

[実施例 1 3 6 - 1 4 6]

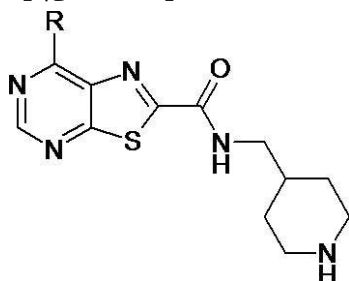
【 0 6 3 6】

実施例 1 3 5 と同じようにして、中間体 4 5 及び適切なインドリンから、以下の表中の実施例 1 3 6 ~ 1 4 6 を調製した。

【 0 6 3 7】

30

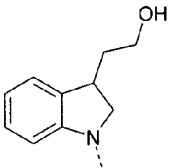
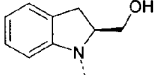
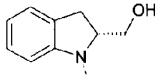
【化 1 5 5】



【 0 6 3 8】

40

【表 1 3】

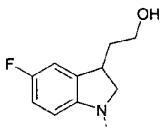
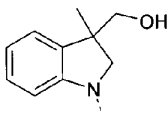
実施例 番号	R (IUPAC名)	LC-MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
136	 (7-[3-(2-ヒドロキシアチル)インドリソ-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)	439.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.56 - 1.71 (m, 4 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.19 - 2.28 (m, 1 H), 2.66 - 2.74 (m, 2 H), 3.13 - 3.23 (m, 2 H), 3.45 - 3.61 (m, 2 H), 3.62 - 3.71 (m, 1 H), 3.77 - 3.84 (m, 1 H), 3.89 - 3.96 (m, 1 H), 4.76 (dd, J=12.80, 7.30 Hz, 1 H), 5.20 (dd, J=12.80, 9.60 Hz, 1 H), 7.11 (td, J=7.33, 0.92 Hz, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 3 H), 8.64 (s, 1 H), 8.73 (d, J=8.20 Hz, 1 H)
137	 (7-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)インドリソ-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)	425.0	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.30 - 1.43 (m, 1 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.64 - 1.75 (m, 2 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 2.61 (tdd, J=11.91, 11.91, 4.81, 2.52 Hz, 2 H), 3.02 - 3.15 (m, 2 H), 3.19 (d, J=15.57 Hz, 1 H), 3.27 (dt, J=13.74, 4.58 Hz, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 2 H), 4.09 (dd, J=9.16, 3.66 Hz, 1 H), 5.52 - 5.60 (m, 1 H), 7.06 - 7.13 (m, 1 H), 7.30 (t, J=8.01 Hz, 2 H), 7.59 - 7.72 (m, 1 H), 8.38 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H)
138	 (7-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)インドリソ-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)	425.0	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.28 - 1.41 (m, 1 H), 1.44 - 1.58 (m, 1 H), 1.70 (t, J=12.14 Hz, 2 H), 1.75 - 1.87 (m, 1 H), 2.60

10

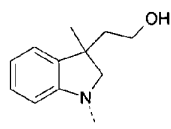
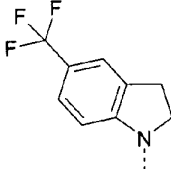
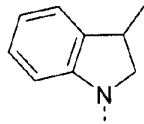
20

30

40

	ル)インドリン-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)		(tdd, $J=11.91, 11.91, 4.58, 2.75$ Hz, 2 H), 3.01 - 3.14 (m, 2 H), 3.18 (d, $J=16.03$ Hz, 1 H), 3.27 (dt, $J=13.28, 4.58$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.68 (m, 2 H), 4.09 (dd, $J=9.39, 3.89$ Hz, 1 H), 5.56 (td, $J=8.13, 3.89$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.29 (t, $J=8.01$ Hz, 2 H), 7.59 - 7.75 (m, 1 H), 8.38 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H)	10
139	 (7-[5-フルオロ-3-(2-ヒドロキシエチル)インドリン-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)	457.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 1.59 - 1.73 (m, 4 H), 1.78 - 1.93 (m, 2 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.98 - 3.00 (m, 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 2 H), 3.49 - 3.60 (m, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 3.79 (td, $J=9.27, 3.43$ Hz, 1 H), 3.92 (ddd, $J=9.96, 5.61, 4.12$ Hz, 1 H), 4.76 (dd, $J=12.36, 7.33$ Hz, 1 H), 5.23 (dd, $J=12.59, 9.39$ Hz, 1 H), 6.93 - 7.03 (m, 2 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.70 (dd, $J=8.70, 4.58$ Hz, 1 H)	20
140	 (7-[3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルインドリン-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)	439.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 1.35 - 1.50 (m, 5 H), 1.73 - 1.95 (m, 3 H), 2.61 - 2.74 (m, 2 H), 3.13 - 3.25 (m, 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.45 - 3.58 (m, 1 H), 3.70 (q, $J=10.30$ Hz, 2 H), 4.37 (d, $J=11.90$ Hz, 1 H), 5.08 (d, $J=11.90$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.16 (m, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 1 H), 8.61 - 8.68 (m, 2 H)	30

141	<p>(7-[5-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルインドリン-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)</p>	457.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.02 - 1.14 (m, 2 H), 1.40 (s, 3 H), 1.55 - 1.77 (m, 3 H), 2.35 - 2.48 (m, 2 H), 2.93 (d, <i>J</i> =12.36 Hz, 2 H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.48 - 3.57 (m, 2 H), 4.48 (d, <i>J</i> =12.82 Hz, 1 H), 4.88 (d, <i>J</i> =12.80 Hz, 1 H), 7.12 (td, <i>J</i> =8.93, 2.75 Hz, 1 H), 7.24 (dd, <i>J</i> =8.70, 2.75 Hz, 1 H), 8.59 (dd, <i>J</i> =8.93, 4.81 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.79 - 8.90 (m, 1 H)	10
142	<p>(7-[3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)インドリン-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)</p>	467.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 1.31 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.60 - 1.72 (m, 4 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 1.95 - 2.02 (m, 1 H), 2.66 - 2.76 (m, 3 H), 3.21 (td, <i>J</i> =7.33, 3.21 Hz, 2 H), 3.43 - 3.50 (m, 1 H), 3.51 - 3.59 (m, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 1 H), 4.73 (dd, <i>J</i> =12.80, 7.30 Hz, 1 H), 5.19 (dd, <i>J</i> =12.80, 9.20 Hz, 1 H), 7.09 (td, <i>J</i> =7.30, 0.90 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 8.62 (s, 1 H), 8.72 (d, <i>J</i> =8.20 Hz, 1 H)	20
143	<p>(7-[5-フルオロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)インドリン-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)</p>	485.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.09 - 1.20 (m, 2 H), 1.24 (s, 6 H), 1.59 - 1.78 (m, 4 H), 1.97 - 2.10 (m, 1 H), 2.46 (br. s., 2 H), 2.92 - 3.05 (m, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 2 H), 3.63 - 3.77 (m, 1 H), 4.59 - 4.65 (m, 1 H), 5.17 - 5.30 (m, 1 H), 7.10 (td, <i>J</i> =9.10, 2.80 Hz, 1 H), 7.24 (dd, <i>J</i> =9.20, 2.30 Hz, 1 H), 8.46 (t, <i>J</i> =6.00 Hz, 1 H), 8.60 (dd, <i>J</i> =9.20, 5.00 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)	30 40

144	 <p>(7-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルインドリン-1-イル]-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)</p>	453.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 1.55 - 1.74 (m, 4 H), 1.82 - 1.96 (m, 2 H), 2.02 - 2.11 (m, 1 H), 2.63 - 2.76 (m, 2 H), 3.12 - 3.24 (m, 2 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 3.76 - 3.93 (m, 2 H), 4.63 (d, J=11.90 Hz, 1 H), 5.15 (d, J=11.91 Hz, 1 H), 7.11 (td, J=7.30, 0.90 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=7.30, 0.90 Hz, 1 H), 7.27 - 7.39 (m, 2 H), 8.64 (s, 1 H), 8.70 (d, J=7.80 Hz, 1 H)	10
145	 <p>(N-(4-ピペリジルメチル)-7-[5-(トリフルオロメチル)インドリン-1-イル]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)</p>	463.0	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.07 (t, J=6.41 Hz, NH), 8.79 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.65 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 4.95 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 3.41 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 3.24 (t, J=6.87 Hz, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 1.77 (m, 1 H), 1.66 (m, 2 H), 1.15 (qd, J=13.70, 4.58 Hz, 2 H)	20
146	 <p>(7-(3-メチルインドリン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)</p>	409.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 8.59 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.11 (td, J=7.33, 1.00 Hz, 1 H), 4.99 (dd, J=9.62, 5.50 Hz, 1 H), 4.29 (dd, J=11.45, 6.41 Hz, 1 H), 3.63 (sxt, J=6.90 Hz, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 3.20 (dt, J=11.91, 2.75 Hz, 2 H), 2.67 (td, J=12.36, 2.75 Hz, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 1.81 (d, J=13.28 Hz, 2 H), 1.45 (d, J=6.87 Hz, 3 H), 1.36 (qd, J=12.36, 3.66 Hz, 2 H)	30

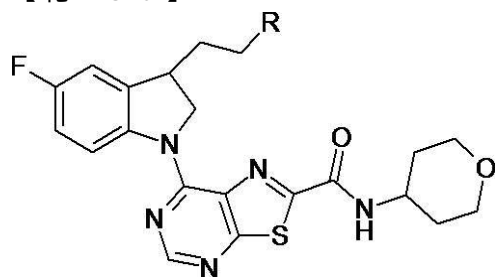
10

20

30

40

【化 1 5 6】





【 0 6 4 0】

DCM (5 ml) 中の中間体 63 (250 mg、0.68 mmol) 及びトリエチルアミン (0.2 ml、1.35 mmol) の溶液に、メシルクロリド (55 μ L、0.74 mmol) を滴下して加え、2 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、水で洗浄し、有機相を分離し、乾燥し、濃縮した。残渣を DMF (10 ml) に溶解し、溶液を別々の 5 本のバイアルに分注した。これらのバイアルのそれぞれに、 K_2CO_3 (4 mg、0.11 mmol) 及び所望のアミン (0.23 mmol) を添加した。バイアルを密封し、80 で終夜加熱した。混合物を冷却し、水性処理に供し、有機層を分離し、乾燥し、濃縮した。試料を HPLC により精製して、所望の生成物を黄色固体として得た。

【 0 6 4 1】

【表 1 4】

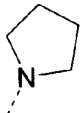
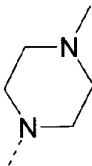
実施例 番号	R	IUPAC名	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
147		7-[5-フルオロ-3-[2-(メチルアミノ)エチル]インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	457.0	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.63 - 1.77 (m, 2 H), 1.81 - 1.94 (m, 2 H), 1.98 - 2.07 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.76 - 2.93 (m, 2 H), 3.50 - 3.58 (m, 2 H), 3.59 - 3.67 (m, 1 H), 3.96 - 4.06 (m, 3 H), 4.16 - 4.30 (m, 1 H), 4.55 (dd, J=11.90, 6.00 Hz, 1 H), 4.97 (dd, J=11.90, 9.60 Hz, 1 H), 6.91 - 7.00 (m, 2 H), 7.37 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.56 - 8.67 (m, 2 H)
148		7-[3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-フルオロ-インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	471.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.65 - 1.78 (m, 2 H), 1.82 - 1.93 (m, 1 H), 2.01 - 2.09 (m, 2 H), 2.09 - 2.16 (m, 1 H), 2.35 (s, 6 H), 2.41 - 2.50 (m, 1 H), 2.51 - 2.61 (m, 1 H), 3.53 - 3.60 (m, 2 H), 3.61 - 3.68 (m, 1 H), 4.01 -

10

20

30

40

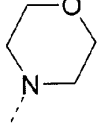
				4.10 (m, 2 H), 4.18 - 4.32 (m, 1 H), 4.63 (dd, $J=11.91, 5.95$ Hz, 1 H), 4.98 (dd, $J=11.91, 9.16$ Hz, 1 H), 6.96 - 7.05 (m, 2 H), 7.16 - 7.26 (m, 1 H), 8.60 - 8.68 (m, 2 H)
149		7-[5-フルオロ-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	497.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.69 (dd, $J=12.59, 4.35$ Hz, 2 H), 1.77 - 1.84 (m, 4 H), 1.84 - 1.93 (m, 1 H), 2.00 - 2.09 (m, 2 H), 2.10 - 2.18 (m, 1 H), 2.48 - 2.63 (m, 5 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 2 H), 3.61 - 3.68 (m, 1 H), 3.97 - 4.09 (m, 2 H), 4.16 - 4.32 (m, 1 H), 4.59 (dd, $J=11.90, 6.00$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J=11.90, 9.20$ Hz, 1 H), 6.94 - 7.03 (m, 2 H), 7.13 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H), 8.56 - 8.67 (m, 2 H)
150		7-[5-フルオロ-3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	526.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.61 - 1.76 (m, 2 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 2.02 - 2.13 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.39 - 2.70 (m, 9 H), 3.51 - 3.67 (m, 3 H), 3.97 - 4.10 (m, 2 H), 4.17 -

10

20

30

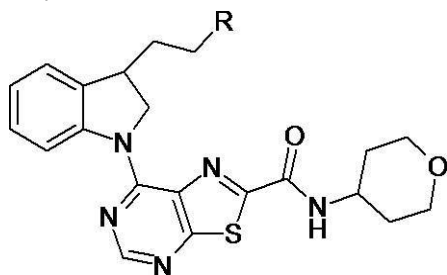
40

				4.30 (m, 1 H), 4.64 (dd, $J=11.90, 6.00$ Hz, 1 H), 4.92 (dd, $J=11.90, 9.20$ Hz, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 2 H), 7.04 - 7.12 (m, 1 H), 8.60 (dd, $J=9.39, 4.81$ Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H)
151		7-[5-フルオロ-3-(2-モルホリノエチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	513.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 1.57 - 1.70 (m, 2 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 1.95 - 2.11 (m, 3 H), 2.37 - 2.60 (m, 6 H), 3.55 (td, $J=11.68, 1.83$ Hz, 3 H), 3.69 (t, $J=4.58$ Hz, 4 H), 3.96 - 4.05 (m, 2 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 4.56 (dd, $J=11.90, 5.50$ Hz, 1 H), 4.90 (dd, $J=11.90, 9.20$ Hz, 1 H), 6.92 - 7.05 (m, 3 H), 8.51 - 8.60 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H)

[実施例 152 - 155]

【 0642 】

【 化 157 】




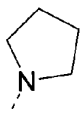
【 0643 】

中間体 64 (210 mg、0.49 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.14 mL、0.99 mmol) 及びメシルクロリド (0.04 mL、0.49 mmol) を添加した。混合物を 1 時間攪拌した。混合物を DCM (5 mL) で希釈し、水 (10 mL) を加えて分液した。有機相を水 (2 回 × 10 mL) で洗浄した。有機相を合わせて、乾燥し、濃縮して、橙色固体を得た。これを DMF (9 mL) に溶解し、一定分量を、所望のアミン (0.14 mmol) 及び K_2CO_3 (19 mg、0.14 mmol) が入っているバイアルに添加した。得られた混合物を 80 ° で 4 時間加熱した。一旦冷却すると、EtOAc (5 mL) 及び水 (5 mL) を添加し、有機相を分液した。有機相を水 (2 回 × 10 mL) で洗浄し、乾燥し、濃縮した。試料を HPLC により精製し

て、所望の生成物を黄色固体として得た。

【 0 6 4 4 】

【 表 1 5 】

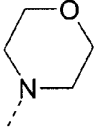
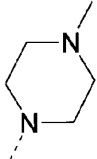
実施例 番号	R	IUPAC名	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
152		7-[3-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-インドリン-1-イ ル]-N-テトラヒドロピラ ン-4-イルチアゾロ[5,4- d]ピリミジン-2-カルボキ サミド	453.1	¹ H NMR (400 MHz, ク ロロホルム-d) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.63 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.12 (td, J=7.33, 0.92 Hz, 1 H), 4.91 (dd, J=11.91, 9.16 Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.03 (dq, J=11.45, 1.83 Hz, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 3.54 (td, J=12.36, 2.29 Hz, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.41 (br.s, 6H), 2.17 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 1.73 (qd, J=12.40, 5.00 Hz, 2 H)
153		7-[3-(2-ピロリジン-1-イ ルエチル)インドリン-1- イル]-N-テトラヒドロピ ラン-4-イルチアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド	479.1	¹ H NMR (400 MHz, ク ロロホルム-d) δ ppm 8.66 (m, 2 H), 7.31 (t, J=8.20 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=6.41 Hz, 1H), 7.10 (td, J=7.79, 0.92 Hz, 1 H), 4.88 (dd, J=8.70, 5.95 Hz, 1 H), 4.64 (dd, J=11.45, 5.50 Hz, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.02 (dq,

10

20

30

40

				J=10.53, 1.83 Hz, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 3.55 (td, J=11.91, 2.29 Hz, 2 H), 2.90 (m, 6 H), 2.21 (m, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 1.93 (m, 4 H), 1.74 (m, 2 H)
154		7-[3-(2-モルホリノエチル)インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	495.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.59 - 1.77 (m, 4 H) 1.80 - 2.27 (m, 4 H) 2.49 (m, 4 H) 3.45 - 3.50 (m, 1 H) 3.55 (t, J=11.68 Hz, 2 H) 3.59 - 3.89 (m, 4 H) 4.02 (d, J=11.45 Hz, 2 H) 4.17 - 4.29 (m, 1 H) 4.43 - 4.74 (m, 1 H) 4.82 - 4.90 (m, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 1 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H) 8.51 - 8.71 (m, 2 H)
155		7-[3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]インドリン-1-イル]-N-テトラヒドロピラン-4-イルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	508.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.59 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.31 (t, J=8.24 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.11 (td, J=7.33, 0.92 Hz, 1 H), 4.86 (dd, J=9.16, 5.95 Hz, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.01 (m, 2 H), 3.56 (td, J=12.82, 2.29 Hz, 2 H), 2.55 (m,

10

20

30

40

				6 H), 2.33 (br. s, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H), 1.69 (m, 2 H), 1.59 (br. s., 4 H)
--	--	--	--	---

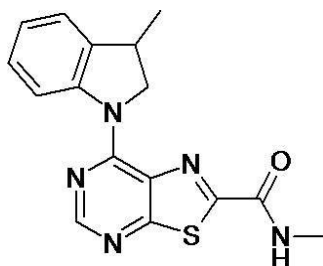
【実施例 156】

【0645】

N - メチル - 7 - (3 - メチルインドリン - 1 - イル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【0646】

【化158】



【0647】

3 - メチルインドリン (54 mg、0.41 mmol) の IPA (2 mL) 溶液に、中間体 65 (93 mg、0.41 mmol) を添加し、混合物を 70 で 16 時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取 LCMS により、所望の生成物 (23 mg、17%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.67 (s, 1 H)、8.62 (d, J = 7.79 Hz, 1 H)、7.32 (m, 2 H)、7.16 (td, J = 8.24, 0.92 Hz, 1 H)、7.11 (br. s, NH)、5.07 (dd, J = 9.16, 6.41 Hz, 1 H)、4.35 (t, J = 6.41 Hz, 1 H)、3.65 (sxt, J = 7.33 Hz, 1 H)、3.12 (d, J = 5.04 Hz, 3 H)、1.47 (d, J = 6.87 Hz, 3 H); LC - MS (ESI) : (MH⁺) 326.0

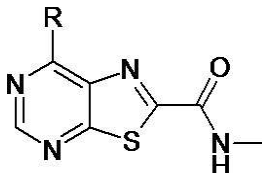
【実施例 157 - 158】

【0648】

実施例 156 と同じようにして、中間体 65 及び適切なインドリンから、以下の表中の実施例 157 ~ 158 を調製した。

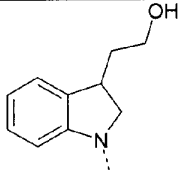
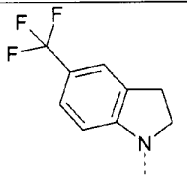
【0649】

【化159】



【0650】

【表 16】

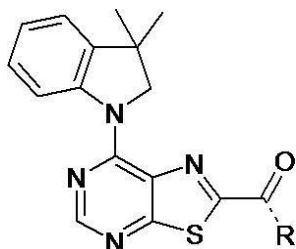
実施例 番号	R (IUPAC名)	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
157	 (7-[3-(2-ヒドロキシエチ ル)インドリン-1-イル]- N-メチル-チアゾロ[5,4- d]ピリミジン-2-カルボキ サミド)	356.0	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 2.39 - 2.47 (m, 1 H), 3.06 (d, J=5.00 Hz, 3 H), 3.73 - 3.78 (m, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 4.54 - 4.62 (m, 2 H), 5.23 (dd, J=12.36, 9.16 Hz, 1 H), 7.12 (td, J=7.33, 0.92 Hz, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.73 (d, J=8.24 Hz, 1 H)
158	 (N-メチル-7-[5-(トリフル オロメチル)インドリン- 1-イル]チアゾロ[5,4-d]ピ リミジン-2-カルボキサ ミド)	-	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.75 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.53 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.15 (m, NH), 4.89 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 3.38 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 3.10 (d, J=5.50 Hz, 3 H)

* LC-MS(pH10、MeCN)保持時間1.90分

【実施例 159 - 163】

【0651】

【化160】

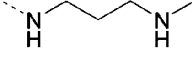
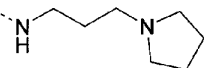
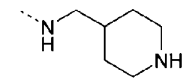
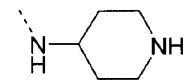


【0652】

実施例 127 と同じようにして、中間体 68 及び適切な BOC 保護アミンから、実施例 159、161 及び 162 を調製した。実施例 122 と同じようにして、中間体 68 及び適切なアミンから、実施例 160 及び 163 を調製した。

【0653】

【表 17】

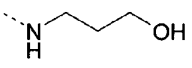
実施例 番号	R (IUPAC名)	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
159	 (7-(3,3-ジメチルインド リン-1-イル)-N-[3-(メチ ルアミノ)プロピル]チア ゾロ[5,4-d]ピリミジン-2- カルボキサミド)	397.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.46 (s, 6 H), 1.85 (五重線, J=6.00 Hz, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.83 (t, J=6.00 Hz, 2 H), 3.65 (q, J=6.00 Hz, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 7.12 (td, J=7.30, 0.90 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J=7.30, 0.90 Hz, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 8.50 (br. t, J=5.20, 5.20 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H)
160	 (7-(3,3-ジメチルインド リン-1-イル)-N-(3-ピロ リジン-1-イルプロピル) チアゾロ[5,4-d]ピリミジ ン-2-カルボキサミド)	437.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.45 (s, 6 H), 1.80 - 1.86 (m, 4 H), 1.93 (五重線, J=6.40 Hz, 2 H), 2.54 - 2.79 (m, 6 H), 3.64 (q, J=6.41 Hz, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 7.12 (td, J=7.80, 0.90 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J=7.80, 0.90 Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 8.55 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 8.62 - 8.67 (m, 1 H)
161	 (7-(3,3-ジメチルインド リン-1-イル)-N-(4-ピペ リジルメチル)チアゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カル ボキサミド)	423.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.22 - 1.35 (m, 2 H), 1.44 (s, 6 H), 1.77 (br. m., 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 3.42 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 7.12 (td, J=7.30, 0.90 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 8.53 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)
162		409.1	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.45 (s, 6 H), 1.58 - 1.69 (m, 2 H),

10

20

30

40

	(7-(3,3-ジメチルインドリン-1-イル)-N-(4-ピペリジル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)		2.09 - 2.18 (m, 2 H), 2.78 - 2.89 (m, 2 H), 3.18 - 3.28 (m, 2 H), 4.08 - 4.21 (m, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 7.01 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 7.13 (td, $J=7.30, 0.90$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.25 (m, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 8.54 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)
163	 (7-(3,3-ジメチルインドリン-1-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)	384.1	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 1.45 (s, 6 H), 1.91 (五重線, $J=5.90$ Hz, 3 H), 3.71 (q, $J=6.00$ Hz, 2 H), 3.83 (t, $J=5.50$ Hz, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 7.13 (td, $J=7.30, 0.90$ Hz, 1 H), 7.24 (dd, $J=7.30, 0.90$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.74 (br. t, $J=5.90, 5.90$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)

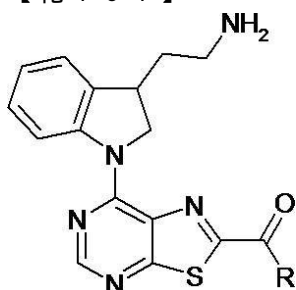
10

[実施例 164 - 167]

20

【 0654 】

【 化 161 】



30

【 0655 】

一般手順 (アレイの一部)

ステップ 1

中間体 2 (640 mg、2.80 mmol) を SOCl_2 (10 mL) 中、85 で 3 時間還流すると、黄色溶液が得られた。一旦冷却すると、溶液を濃縮して、黄色固体を得た。酸塩化物物を DCM (12 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.77 mL、5.60 mmol) を添加した。一定分量の 2 mL を、 N_2 下で適切なアミン (0.47 mmol) が入っているバイアルに添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後 DCM で希釈し、水で分液した。有機相を水 (2 回 \times 10 mL) で洗浄し、乾燥し、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、ステップ 2 で使用した。

40

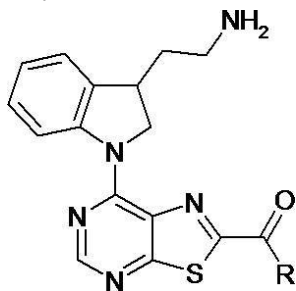
【 0656 】

ステップ 2

ステップ 1 (0.10 mmol) の IPA (2 mL) 溶液に、中間体 32 (27 mg、0.10 mmol) を添加し、混合物を 80 で 7 時間加熱した。一旦冷却すると、溶液を真空中で濃縮して、DCM (2 mL) に溶解し、TFA (1 mL) を添加し、溶液を室温で 1 時間攪拌した。次いで、溶液を真空中で濃縮して、得られた残渣を分取 LCMS により精製した。

【 0657 】

【化 1 6 2】



【 0 6 5 8】

【表 1 8】

10

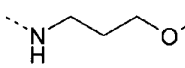
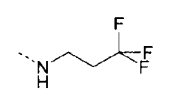
実施例 番号	R	IUPAC名	LC- MS (ESI): (MH ⁺)	¹ H NMR
164		7-(3-(2-アミノエチル)インドリン-1-イル)-N-シクロプロピルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	381.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.97 (d, J=4.12 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.59 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.26 (t, J=7.79 Hz, 1 H), 7.08 (td, J=6.87, 1.37 Hz, 1 H), 4.99 (dd, J=13.74, 8.70 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J=13.28, 5.50 Hz, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 2.81 (m, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 0.77 (m, 2 H), 0.69 (m, 2 H)
165		7-[3-(2-アミノエチル)インドリン-1-イル]-N-イソペンチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	411.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.90 (t, J=6.41 Hz, NH), 8.62 (s, 1 H), 8.56 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.24 (td, J=7.79, 0.92 Hz, 1 H), 7.06 (td, J=7.44, 1.15 Hz, 1 H), 4.95 (dd, J=12.36, 9.62 Hz, 1 H), 4.53 (dd, J=12.82, 5.50 Hz, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.33 (q, J=8.20 Hz, 2 H), 2.69 (t, J=6.87 Hz, 2 H)

20

30

40

50

				H), 1.82 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 1.46 (q, $J=7.79$ Hz, 2 H), 0.90 (d, $J=5.95$ Hz, 6 H)
166		7-[3-(2-アミノエチル)インドリン-1-イル]-N-(3-メトキシプロピル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	413.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.91 (t, $J=5.95$ Hz, NH), 8.63 (s, 1 H), 8.57 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=7.79$ Hz, 1 H), 7.24 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.07 (td, $J=7.33, 1.37$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J=13.28, 10.53$ Hz, 1 H), 4.53 (dd, $J=12.36, 5.50$ Hz, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.38 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 2.69 (t, $J=6.87$ Hz, 2 H), 1.82 (m, 4 H), 1.66 (m, 1 H)
167		7-[3-(2-アミノエチル)インドリン-1-イル]-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド	437.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.14 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.58 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=7.79$ Hz, 1 H), 7.27 (td, $J=8.24, 1.83$ Hz, 1 H), 7.09 (td, $J=6.87, 0.92$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J=8.70, 6.41$ Hz, 1 H), 4.55 (dd, $J=5.95, 4.58$ Hz, 1 H), 3.59 (m, 3 H), 2.80 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H)

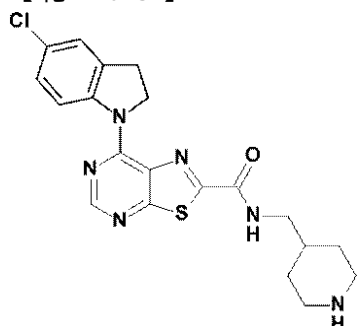
[実施例 168]

【 0659 】

7 - (5 - クロロインドリン - 1 - イル) - N - (4 - ピペリジルメチル) チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0660 】

【化 1 6 3】



10

【 0 6 6 1】

中間体 80 (29 mg、0.07 mmol) 及び 5 - クロロインドリン (11 mg、0.07 mmol) を、イソプロパノール (2 ml) 中に混合し、室温で 21 時間撹拌した。混合物を DCM に溶解し、SiO₂ 上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーに供して、N - BOC 中間体を黄色固体として得た。固体を DCM (5 ml) に溶解し、室温において 4 M HCl ジオキサン溶液 (0.5 ml) で 2 時間処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を 1 : 1 の DCM - MeOH に溶解し、SCX カートリッジ上に添加し、DCM - MeOH (1 : 1) と、続いて 2 M アンモニアメタノール溶液で溶出した。アンモニア性溶液を濃縮し、残渣を MeOH で固形化して、生成物を薄黄色固体 (15 mg、50%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.98 ~ 1.15 (m, 2H)、1.60 (d, J = 10.99 Hz, 2H)、1.70 (br. s., 1H)、2.35 ~ 2.47 (m, 2H)、2.93 (d, J = 11.45 Hz, 2H)、3.13 ~ 3.26 (m, 3H)、4.91 (t, J = 8.47 Hz, 2H)、7.32 (dd, J = 8.70, 2.29 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 1.83 Hz, 1H)、8.65 (d, J = 8.70 Hz, 1H)、8.68 (s, 1H)、9.03 (t, J = 6.18 Hz, 1H); LC - MS (ESI): (MH⁺) 429 / 431。

20

[実施例 1 6 9]

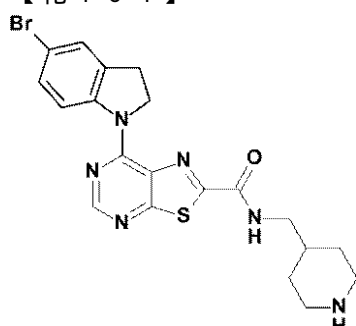
【 0 6 6 2】

7 - (5 - プロモインドリン - 1 - イル) - N - (4 - ピペリジルメチル) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド

30

【 0 6 6 3】

【化 1 6 4】



40

【 0 6 6 4】

実施例 168 と同じようにして、中間体 80 (100 mg、0.24 mmol) 及び 5 - プロモインドリン (48 mg、0.24 mmol) から調製して、生成物を黄色固体 (20 mg、17%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.96 ~ 1.11 (m, 2H)、1.57 (d, J = 12.36 Hz, 2H)、1.67 (br. s., 1H)、2.34 ~ 2.43 (m, 2H)、2.49 ~ 2.65 (m, 1H)、2.90 (d, J = 12.36 Hz, 2H)、3.18 (t, J = 6.64 Hz, 2H)、4.87 (t, J = 8.47 Hz, 2H)、7.42 (dd, J = 8.7

50

0, 2.29 Hz, 1H)、7.51 (d, J = 2.29 Hz, 1H)、8.56 (d, J = 8.70 Hz, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.99 (t, J = 5.95 Hz, 1H)。LC-MS (ESI): (MH⁺) 473 / 475。

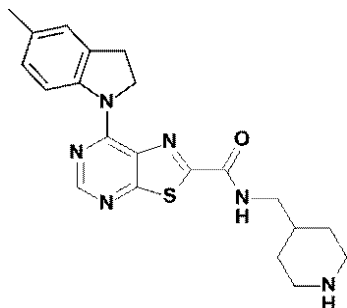
【実施例170】

【0665】

7-(5-メチルインドリン-1-イル)-N-(4-ピペリジルメチル)チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド

【0666】

【化165】



10

【0667】

実施例168と同じようにして、中間体80(100mg、0.24mmol)及び5-メチルインドリン(32mg、0.24mmol)から調製して、生成物を黄色固体(50mg、50%)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.11~1.27(m, 3H)、1.68(d, J = 11.91 Hz, 2H)、1.78(br. s., 1H)、2.31(s, 3H)、2.52~2.60(m, 2H)、2.98~3.07(m, 2H)、3.22~3.33(m, 4H)、4.83~4.91(m, 2H)、7.06(d, J = 8.70 Hz, 1H)、7.16(s, 1H)、8.52(d, J = 8.24 Hz, 1H)、8.62(s, 1H)、8.76~8.84(m, 1H)。LC-MS (ESI): (MH⁺) 409。

20

【実施例171】

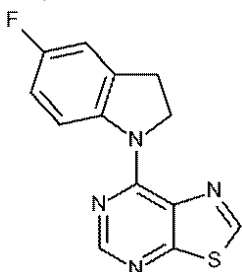
【0668】

7-(5-フルオロインドリン-1-イル)チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン

30

【0669】

【化166】



【0670】

40

IPA(0.7ml)中の7-クロロチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン(50mg、0.29mmol)、5-フルオロインドリン(42mg、0.31mmol)、4M HClジオキサン溶液(0.075ml)に、マイクロ波装置中において100℃で30分間照射した。沈澱物をろ過し、メタノールで洗浄した。残渣をアミノプロピルカートリッジに通しDCM:MeOH(10:1)で溶出してろ過することによって精製して、緑色固体(23mg、27%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 3.29(t, J = 8.47 Hz, 2H)、4.74~4.92(m, 2H)、7.08(td, J = 9.16, 2.75 Hz, 1H)、7.15~7.26(m, 1H)、8.61(dd, J = 8.93, 4.81 Hz, 1H)、8.64(s, 1H)、9.34(s, 1H)。

50

【0671】

MNK 1 及び 2 の IC 50 生化学的アッセイ

化合物の MNK 1 及び MNK 2 活性への効果は、セリン/トレオニンキナーゼペプチド 5 FAM - RRRRLSSLRA - NH₂ のリン酸化をモニターすることによる生化学的アッセイにおいて決定した。Caliper LabChip EZ Reader II を使用する Caliper Mobility Shift Assay を利用して、リン酸化ペプチド産物及び非リン酸化ペプチド基質を検出した。

【0672】

Caliper Mobility Shift Assay 技術は、基質と産物の電気泳動分離並びにレーザー誘起蛍光検出によって蛍光性非リン酸化ペプチド基質のリン酸化産物への変換を測定するためのマイクロ流体チップを利用することに基づいている。LabChip EZ Reader ソフトウェアは、基質と産物の相対ピーク高さを算出し、ピーク比 (産物ピーク (P) を産物ピーク (P) と基質ピーク (S) の和で割った値) を示す。変換率 (%) は $100 \times [(P / (P + S))]$ として算出される。アッセイはすべて、基質変換率が最大 10 % である線形位相において実行されるように設定された。

【0673】

試薬

すべてのスクリーニング活性に使用される酵素 MNK 1 及び MNK 2 は、Carna Biosciences 社から供給された (製品コードはそれぞれ 02 - 145 及び 02 - 146)。これらは、バキュロウイルス発現系において発現し、グルタチオンセファロースアフィニティークロマトグラフィーにより精製された N 末端 GST 融合タンパク質であった。具体的には、これらの構造は、完全長ヒト MNK 1 [1 - 424 (終止) アミノ酸及び T344D、受託番号 BAA19885.1] 及び完全長ヒト MNK 2 [1 - 465 (終止) アミノ酸及び T379D、受託番号 NP_951009.1] から構成されている。FAM 標識されたジェネリック ser/thr キナーゼペプチド基質は、Anaspec 社から購入した (5 - FAM - RRRRLSSLRA - NH₂)。Caliper - LabChip EZ Reader 12 - シッパー (カタログ番号 760404) で使用するための検出試薬である分離用緩衝剤及びコーティング試薬 - 8 (CR - 8) は、Perkin Elmer 社から購入した。他のアッセイ試薬はすべて、Sigma 社から供給されたものである。

【0674】

MNK 1 アッセイ

化合物を DMSO で段階希釈して、アッセイにおける最終最高濃度 100 μ M で 10 点半対数希釈曲線を作成した。反応は、ポリプロピレン製 384 ウェル U 字型底プレート (Thermo Scientific 4340) において総容積 30 μ L で行った。化合物を反応緩衝剤中で酵素及びペプチドと共に 30 分間プレインキュベートした後、ATP を添加して、反応を開始した。最終アッセイ濃度は、3 nM MNK 1、2 μ M ペプチド基質、50 μ M ATP、50 mM Hepes (pH 7.0)、0.01 % BSA、10 mM MgCl₂、1 mM ジチオトレイトールであった。プレートを室温でインキュベートし、基質変換率約 10 % が達成されたとき、2 容量の (60 μ L) の 50 mM EDTA を添加することによって反応を止めた。

【0675】

アッセイのインキュベーション時間は、使用する ATP の濃度に応じて調整した。アッセイは、低 (50 μ M) 及び高 (1 mM) ATP で行った。標準アッセイの Km 条件で実行して、他のキナーゼと相対効力を比較することができるよう、低 ATP 値を選択した。高 ATP 濃度を、細胞 ATP 濃度の代表として、また ATP 競合の指標に選択した。この場合、Km 条件に比べて、見かけ上の効力の (半対数より高い) 著しい変化が予想される。記載されている IC 50 値はすべて、独立した実験の少なくとも 2 回の平均である。

【0676】

MNK 2 アッセイ

アッセイにおいて10 nM MNK 2を使用して、上記のようにして反応を行った。標準アッセイでは、50 μM ATPが含まれ、高濃度ATPアッセイでは、1 mM ATPが含まれた。変換率10%を達成する時間は様々であった。他の条件はすべて同じであった。

【0677】

MNK細胞活性ホスホ-eIF4E検出アッセイ

細胞におけるMNK活性は、細胞ライセート中において、MNK 1/2の公知の内在性基質によるser 209におけるeIF4Eのリン酸化をモニタリングすることによって測定した。増幅ルミネセンス近接ホモジニアスアッセイ(AlphaScreen Surefire p-eIF4Eキット、Perkin Elmer社)を使用して、用量依存的反応を384フォーマット細胞ベースアッセイにおいて定量することができた。アッセイ検出は、ドナー及びアクセプタービーズにカップリングしている抗体サンドイッチ複合体が形成されることに基づいている。680 nmにおける励起は、ドナー及びアクセプタービーズが検体(p-eIF4a-ser 209)に結合することによって近傍に存在すると、ドナービーズとアクセプタービーズ間における一重項酸素種の移動によって引き起こされ、結果として520~620 nmの光を発する。

【0678】

いくつかのがん細胞株を調査し、二重表現型B骨髓単球性白血病細胞株であるMV4.11細胞株(ATCC、CRL-9591)が、化合物のルーチンのプロファイリング用を選択された。化合物希釈液をIMDM-10%FBS培地で調製して、アッセイにおける最終最高濃度30 μMから始めて、10点半対数段階希釈液を生成した。凍結細胞をIMDM-10%FBS培地に 1.2×10^6 / mlの濃度で懸濁した。4 μl(ウェル当たり4,800細胞)を、384組織培養Proxiplateプレート(Perkin Elmer 6008238)の各ウェルに分注し、4 μlの化合物培地希釈液を細胞に添加し、37、5%CO₂で1.5時間インキュベートした。次いで、細胞を溶解し、製造業者の推奨に応じて、AlphaScreen Surefireプロトコルに従った。8 μlのアクセプタービーズ(キット活性化緩衝液で1:50希釈)を添加して、溶解し、150 rpmで2分間振盪し、室温で1.5時間インキュベートした。次いで、3 μlのドナービーズ(キット希釈緩衝液中、1:20希釈)を添加し、150 rpmで2分間振盪し、室温でさらに1.5時間インキュベートし、その後、AlphaScreen光学モジュールを使用するPherastar FSで、プレートを読み取った。

【0679】

データを、コントロールのみの無処理DMSO及び実験中に2回反復された曲線に対して正規化した。記載されているデータは、独立した実験の少なくとも2回の平均である。

【0680】

キナーゼ選択性スクリーン

Eurofins Kinase Profiler(商標)(www.eurofins.com/pharmadiscoveryを参照のこと)又は同様のそのようなサービス提供者など第三者のキナーゼプロファイリングサービスによって、市販の試薬及びプロトコルを使用して、キナーゼスクリーニングを実施した。

【0681】

実施例10、58及び64のキナーゼ選択性スクリーンの結果を表2に示す。データは、1 μM化合物の存在下におけるそれぞれの特異的キナーゼの阻害(%)として表される。

【0682】

本発明に述べられた態様の様々な改変及び変形は、本発明の範囲及び趣旨から逸脱することのない範囲で、当業者には自明であろう。本発明については、好ましい具体的な実施形態に関して説明してきたが、特許請求される本発明は、そのような具体的な実施形態に過度に限定されるべきではない。たしかに、説明された本発明の実施の形態の様々な改変であって、関連する分野における技術者に明白であるものについては、以下の特許請求の

10

20

30

40

50

範囲内であることを意図するものである。

【 0 6 8 3 】

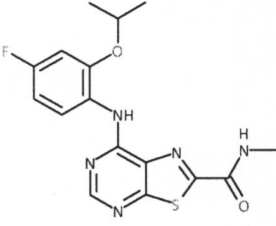
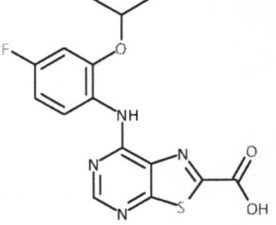
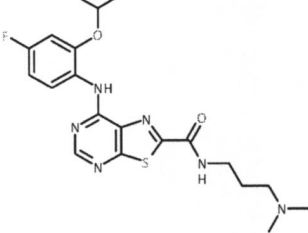
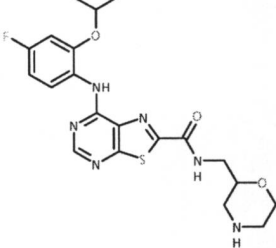
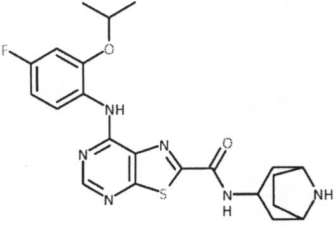
(参考文献)

- Buxade, M., et al. (2008). "The Mnks: MAP kinase-interacting kinases (MAP kinase signal-integrating kinases)." *Front Biosci* 13: 5359-5373.
- Buxade, M., et al. (2005). "The Mnks are novel components in the control of TNF alpha biosynthesis and phosphorylate and regulate hnRNP A1." *Immunity* 23(2): 177-189.
- Cherla, R. P., et al. (2006). "Shiga toxin 1-induced cytokine production is mediated by MAP kinase pathways and translation initiation factor eIF4E in the macrophage-like THP-1 cell line." *J Leukoc Biol* 79(2): 397-407. 10
- Chrestensen, C. A., et al. (2007). "Loss of MNK function sensitizes fibroblasts to serum-withdrawal induced apoptosis." *Genes Cells* 12(10): 1133-1140.
- Jauch, R., et al. (2006). "Mitogen-activated protein kinases interacting kinases are autoinhibited by a reprogrammed activation segment." *EMBO J* 25(17): 4020-4032.
- Kjellerup, R. B., et al. (2008). "Pro-inflammatory cytokine release in keratinocytes is mediated through the MAPK signal-integrating kinases." *Exp Dermatol* 17(6): 498-504.
- Konicek, B. W., et al. (2008). "Targeting the eIF4F translation initiation complex for cancer therapy." *Cell Cycle* 7(16): 2466-2471. 20
- Konicek, B. W., et al. (2011). "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases." *Cancer Res* 71(5): 1849-1857.
- Nikolcheva, T., et al. (2002). "A translational rheostat for RFLAT-1 regulates RANTES expression in T lymphocytes." *J Clin Invest* 110(1): 119-126.
- Noubade, R., et al. (2011). "Activation of p38 MAPK in CD4 T cells controls IL-17 production and autoimmune encephalomyelitis." *Blood* 118(12): 3290-3300.
- Rowlett, R. M., et al. (2008). "MNK kinases regulate multiple TLR pathways and innate proinflammatory cytokines in macrophages." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294(2): G452-459. 30
- Teo, T., et al. (2015). "Pharmacologic Inhibition of MNKs in Acute Myeloid Leukemia." *Mol Pharmacol* 88(2): 380-389.
- Teo, T., et al. (2015). "Pharmacologic co-inhibition of Mnks and mTORC1 synergistically suppresses proliferation and perturbs cell cycle progression in blast crisis-chronic myeloid leukemia cells." *Cancer Lett* 357(2): 612-623.
- Ueda, T., et al. (2010). "Combined deficiency for MAP kinase-interacting kinase 1 and 2 (Mnk1 and Mnk2) delays tumor development." *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(32): 13984-13990.
- Wendel, H. G., et al. (2007). "Dissecting eIF4E action in tumorigenesis." *Genes Dev* 21(24): 3232-3237. 40

【 0 6 8 4 】

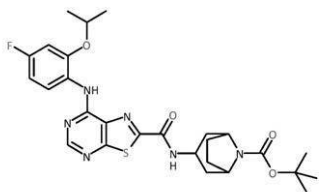
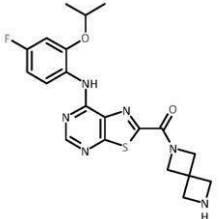
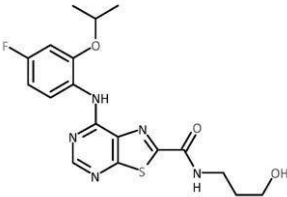
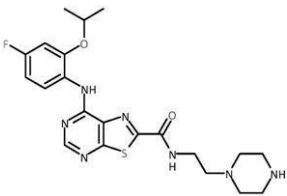
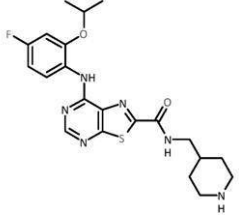
【表 19 - 1】

表1: 選択された本発明による化合物

構造	実施例番号	P(IC50)		
		eIF4E	MNK1	MNK2
	1	7.6	7.3	7.5
	2	6.4	6.3	6.6
	3	7.3	7.2	7.3
	4	7.0	7.3	7.4
	5	7.0	6.8	7.1

【 0 6 8 5 】

【表 19 - 2】

	6	6.6	6.1	6.4
	7	6.5	6.6	6.6
	8	7.2	7.3	7.3
	9	7.4	7.3	7.5
	10	7.1	7.3	7.3

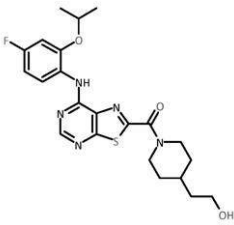
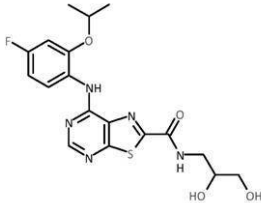
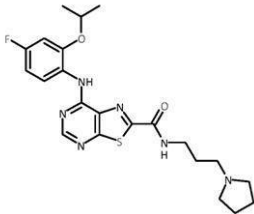
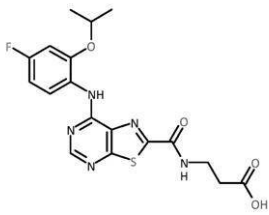
【 0 6 8 6 】

10

20

30

【表 19 - 3】

	11	6.5	6.4	6.5
	12	7.3	6.9	7.2
	13	7.4	7.3	7.4
	14	6.4	6.8	7.1

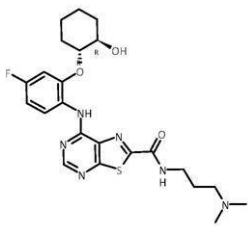
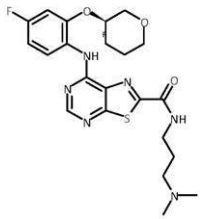
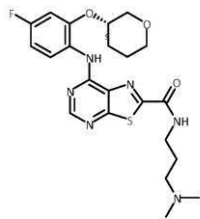
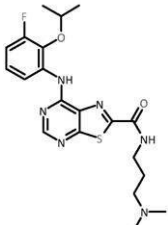
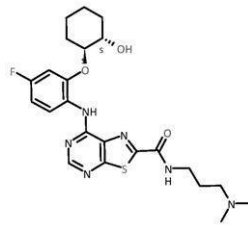
10

20

30

【 0 6 8 7 】

【表 19 - 4】

	15	6.6	6.1	6.2
	16	6.8	7.0	7.0
	17	7.0	6.9	7.0
	18	7.4	7.3	7.3
	19	6.6	6.1	6.1

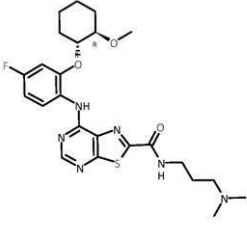
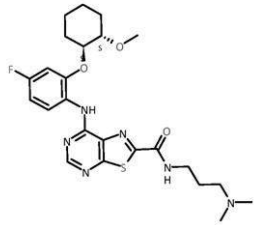
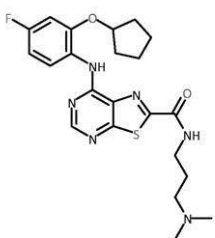
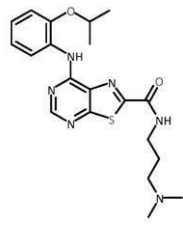
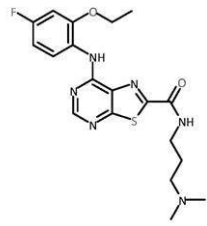
10

20

30

【 0 6 8 8 】

【表 19 - 5】

	20	6.5	6.1	6.4
	21	6.5	5.7	5.9
	22	7.2	7.0	7.2
	23	7.2	7.0	7.2
	24	7.1	7.0	7.0

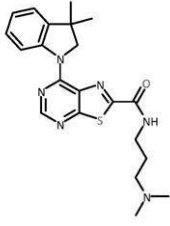
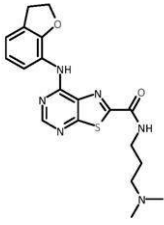
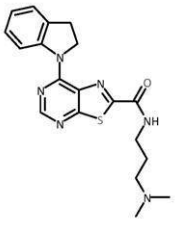
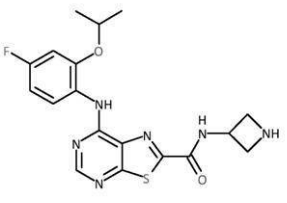
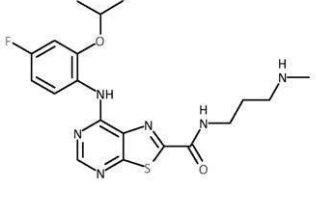
【 0 6 8 9 】

10

20

30

【表 19 - 6】

	25	7.8	8.2	8.4
	26	6.0	5.8	5.8
	27	7.5	8.0	8.1
	28	7.1	6.9	7.1
	29	7.4	7.2	7.3

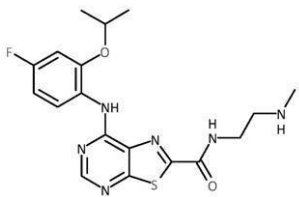
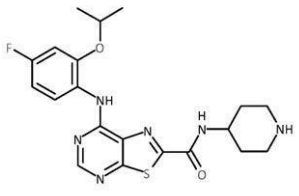
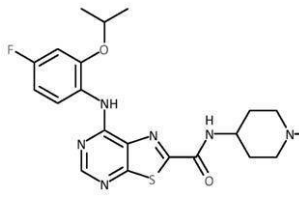
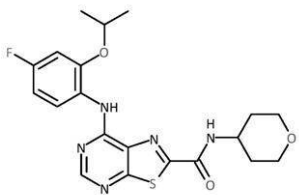
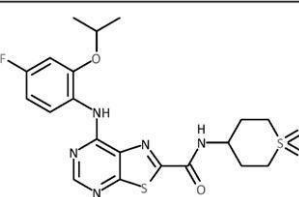
【 0 6 9 0 】

10

20

30

【表 19 - 7】

	30	7.0	6.7	6.9
	31	7.3	7.2	7.3
	32	7.4	7.3	7.4
	33	7.1	7.0	7.1
	34	7.1	6.7	6.8

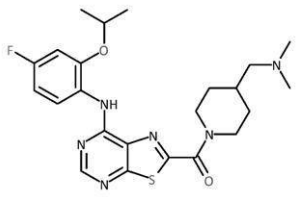
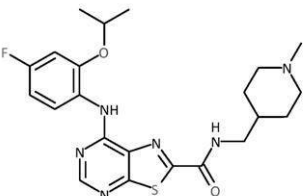
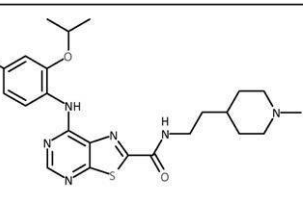
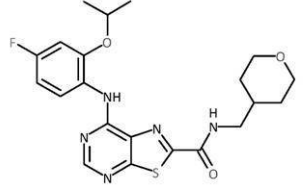
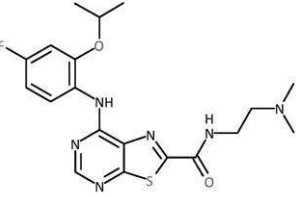
【 0 6 9 1 】

10

20

30

【表 19 - 8】

	35	6.5	6.8	6.7
	36	7.3	7.3	7.3
	37	7.6	7.4	7.4
	38	7.1	7.0	7.2
	39	7.2	6.8	6.9

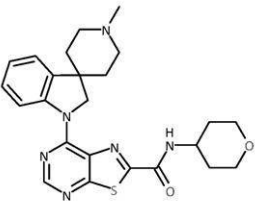
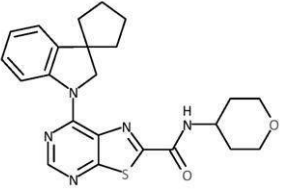
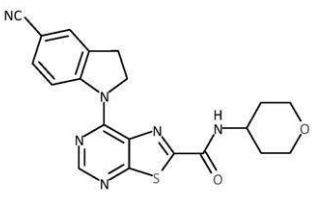
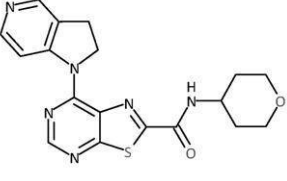
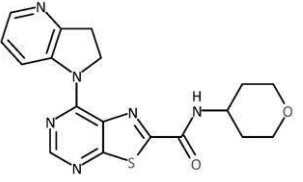
【 0 6 9 2 】

10

20

30

【表 19 - 9】

	40	7.3	7.9	7.7
	41	7.7	7.6	7.9
	42	7.5	7.5	7.7
	43	7.6	7.4	7.5
	44	7.0	6.8	7.0

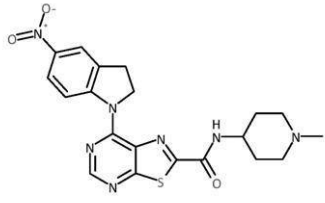
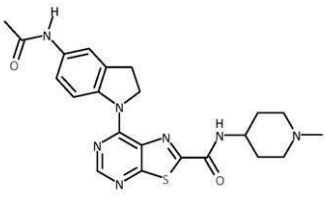
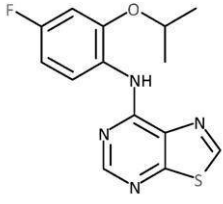
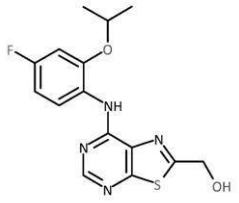
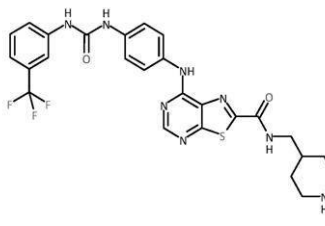
10

20

30

【 0 6 9 3 】

【表 19 - 10】

	45	7.5	7.8	7.7
	46	7.0	6.3	6.7
	47	6.9	6.6	6.7
	48	7.7	7.2	7.4
	49	7.1	6.8	7.2

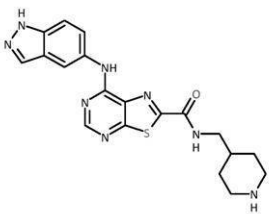
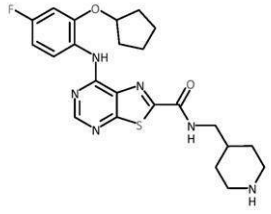
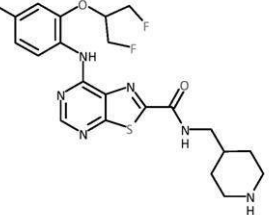
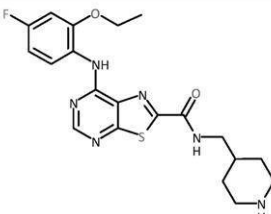
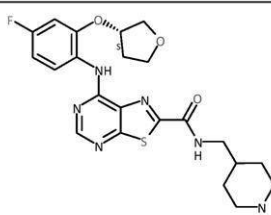
【 0 6 9 4 】

10

20

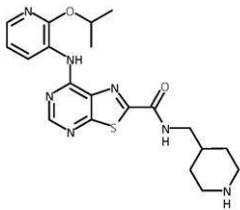
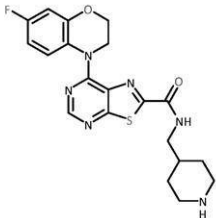
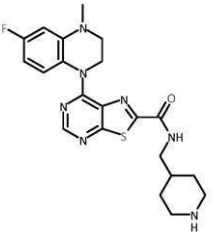
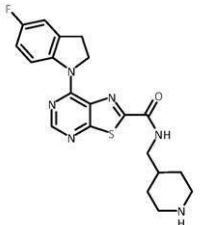
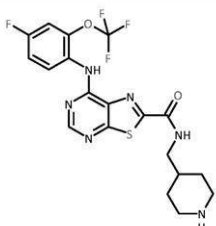
30

【表 19 - 11】

	50	6.1	7.7	7.5
	51	6.9	6.9	7.0
	52	7.0	7.2	7.2
	53	6.9	7.0	6.9
	54	6.7	7.1	7.0

【 0 6 9 5 】

【表 19 - 12】

	55	6.5	6.5	6.6
	56	6.1	6.0	6.1
	57	6.6	6.6	6.6
	58	8.1	8.3	8.4
	59	6.2	5.7	5.8

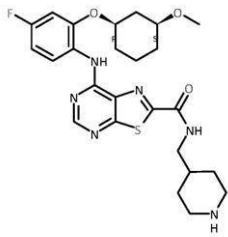
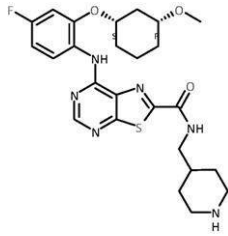
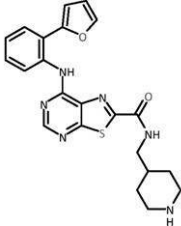
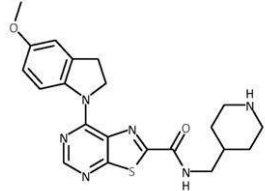
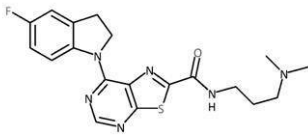
10

20

30

【 0 6 9 6 】

【表 19 - 13】

	60	6.2	6.1	6.0
	61	7.1	7.0	6.9
	62	6.5	6.2	6.5
	63	7.4	7.1	7.2
	64	8.1	8.6	8.7

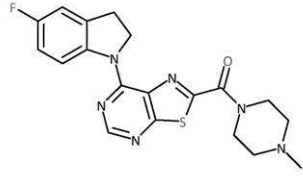
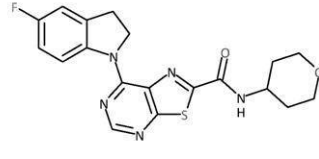
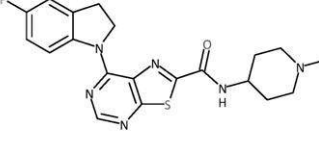
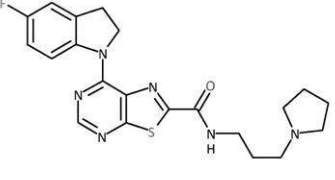
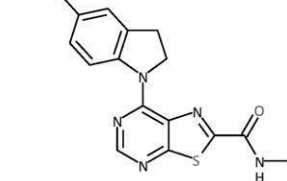
【 0 6 9 7 】

10

20

30

【表 19 - 14】

	65	6.6	7.1	7.1
	66	8.0	8.3	8.4
	67	8.4	8.4	8.5
	68	8.2	8.7	8.7
	69	8.2	8.2	8.3

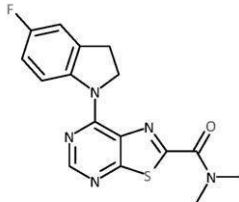
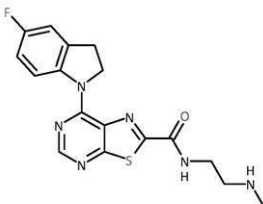
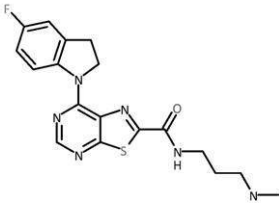
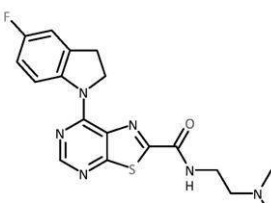
【 0 6 9 8 】

10

20

30

【表 19 - 15】

	70	7.2	7.3	7.7
	71	7.8	8.0	8.2
	72	8.3	8.3	8.3
	73	7.8	8.3	8.3

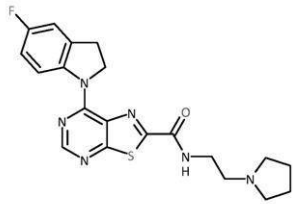
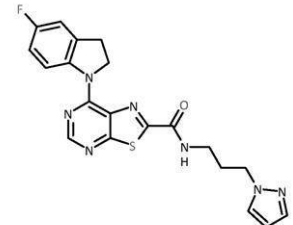
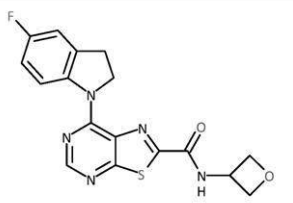
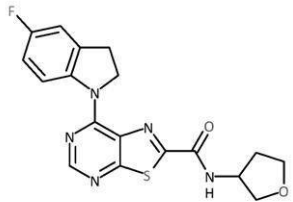
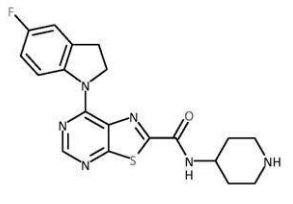
10

20

30

【 0 6 9 9 】

【表 19 - 16】

	74	7.7	8.2	8.3
	75	7.8	8.5	8.5
	76	8.1	8.2	8.5
	77	8.4	8.7	8.7
	78	8.5	8.7	8.7

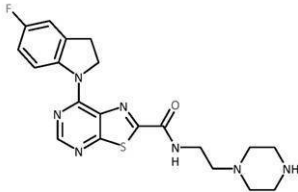
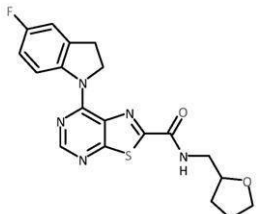
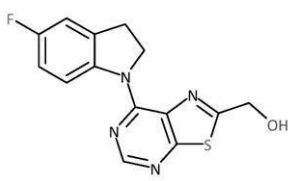
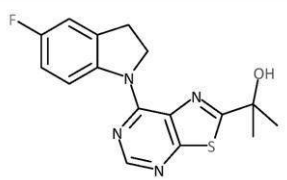
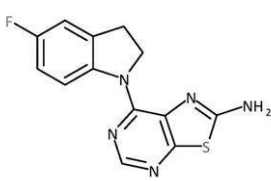
【 0 7 0 0 】

10

20

30

【表 19 - 17】

	79	8.0	8.5	8.5
	80	7.7	8.1	8.3
	81	7.0	7.4	7.7
	82	6.8	7.5	7.5
	83	6.9	7.5	7.4

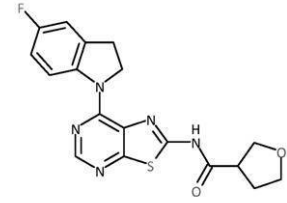
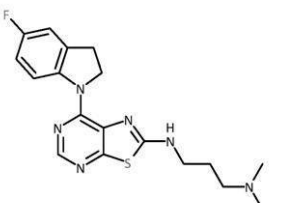
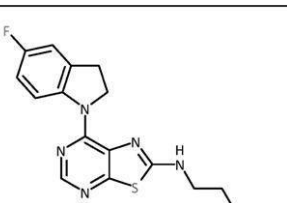
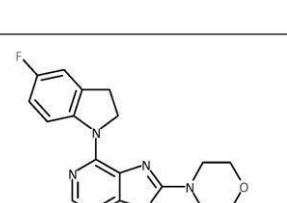
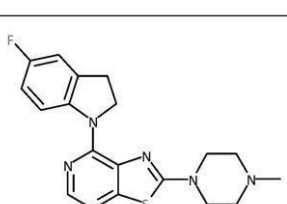
【 0 7 0 1 】

10

20

30

【表 19 - 18】

	84	7.3	8.4	8.3
	85	7.0	8.0	7.7
	86	6.6	7.2	7.1
	87	6.7	6.9	7.1
	88	6.6	7.1	7.3

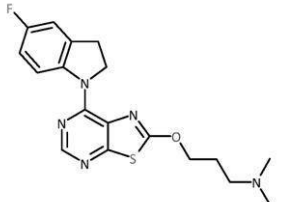
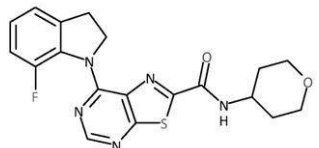
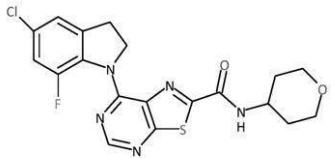
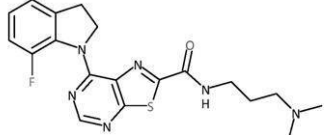
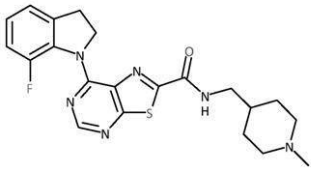
【 0 7 0 2 】

10

20

30

【表 19 - 19】

	89	6.7	7.4	7.2
	90	6.8	6.9	6.9
	91	7.0	7.2	7.3
	92	6.6	6.8	6.9
	93	6.6	6.7	6.8

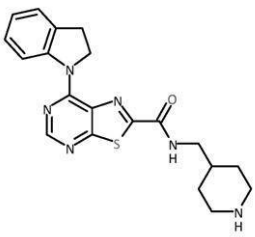
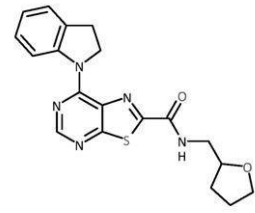
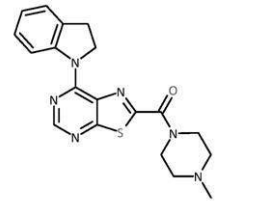
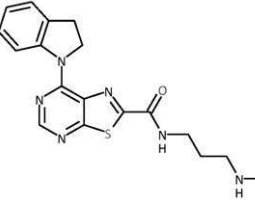
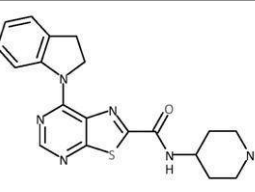
【 0 7 0 3 】

10

20

30

【表 19 - 20】

	94	8.1	8.2	8.4
	95	7.0	7.4	7.6
	96	6.3	6.4	6.6
	97	7.8	8.1	8.1
	98	8.4	8.5	8.4

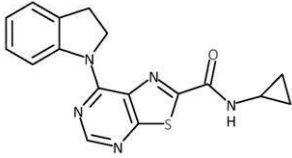
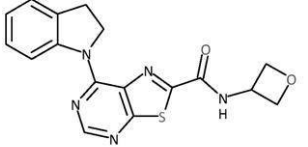
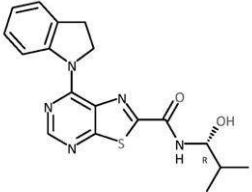
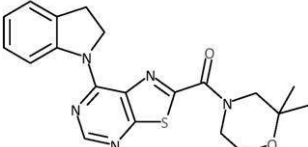
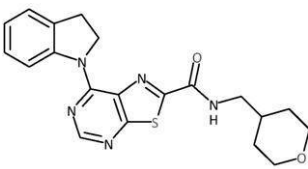
【 0 7 0 4 】

10

20

30

【表 19 - 21】

	99	7.8	7.9	8.3
	100	7.8	7.6	7.7
	101	7.5	8.0	7.9
	102	6.2	6.8	6.7
	103	7.2	8.0	8.0

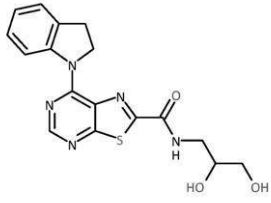
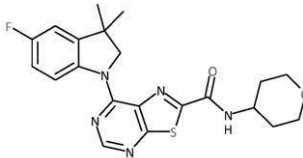
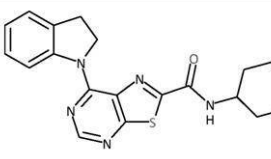
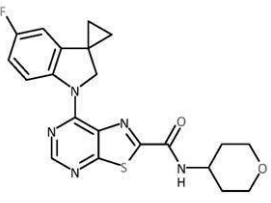
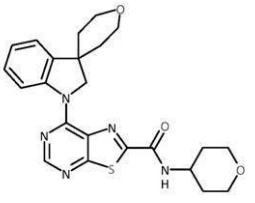
【 0 7 0 5 】

10

20

30

【表 19 - 22】

	104	8.0	7.7	7.9
	105	8.6	8.7	8.5
	106	7.7	7.9	8.1
	107	8.7	8.8	8.5
	108	7.5	7.2	7.4

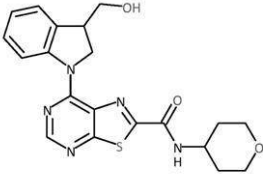
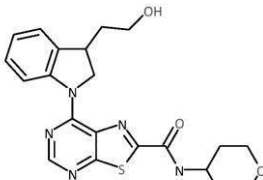
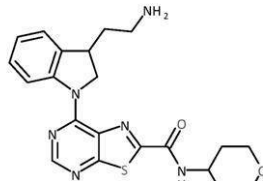
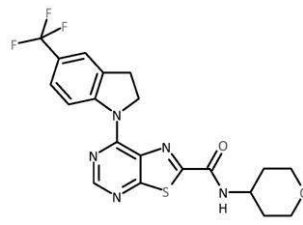
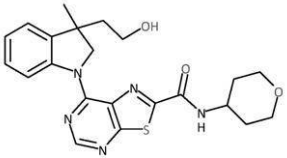
【 0 7 0 6 】

10

20

30

【表 19 - 23】

	109	7.9	7.9	8.1
	110	8.0	8.0	8.0
	111	7.2	8.3	8.2
	112	6.5	6.7	6.9
	113	7.4	7.4	7.4

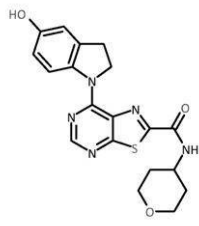
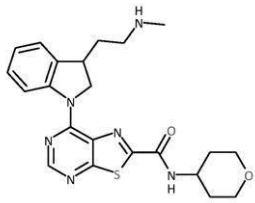
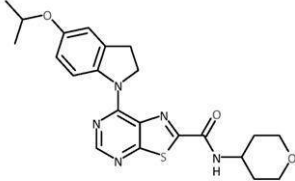
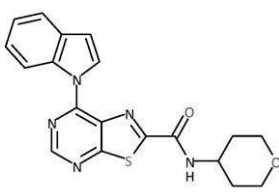
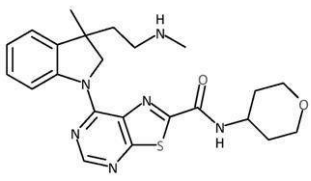
【 0 7 0 7 】

10

20

30

【表 19 - 24】

	114	8.8	8.6	8.6
	115	6.9	7.5	7.8
	116	6.3	5.7	6.2
	117	7.3	7.3	7.5
	118	6.6	6.9	6.8

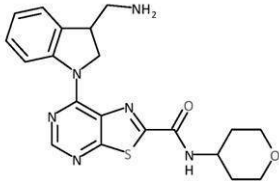
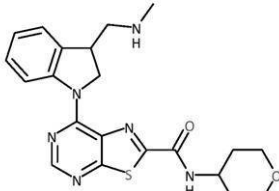
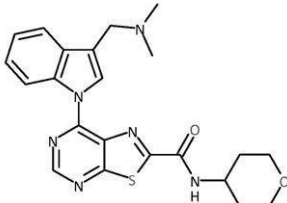
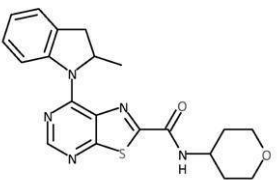
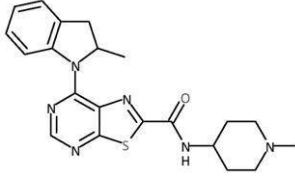
【 0 7 0 8 】

10

20

30

【表 19 - 25】

	119	7.7	7.9	7.8
	120	6.9	7.3	7.5
	121	7.1	7.4	7.1
	122	7.3	7.4	7.5
	123	7.7	7.6	7.8

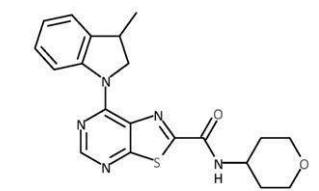
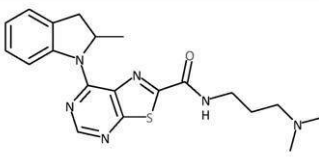
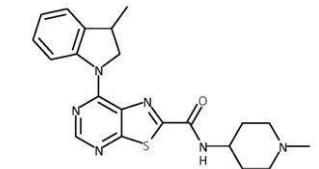
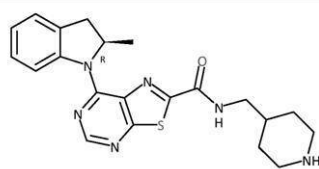
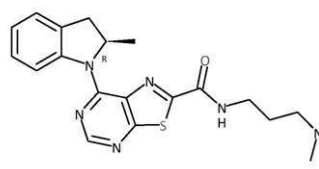
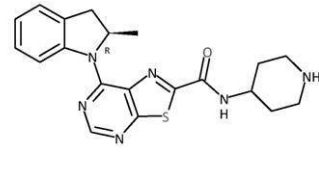
【 0 7 0 9 】

10

20

30

【表 19 - 26】

	125	8.4	8.5	8.4
	124	7.5	7.5	7.7
	126	8.4	8.4	8.2
	127	7.8	7.9	7.8
	128	7.1	7.7	7.9
	129	7.1	7.8	7.8

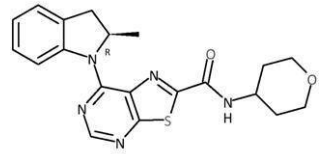
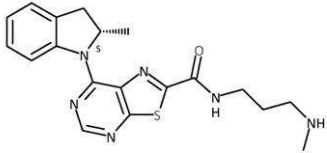
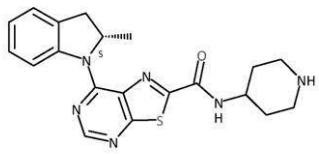
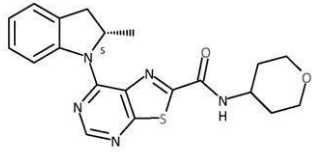
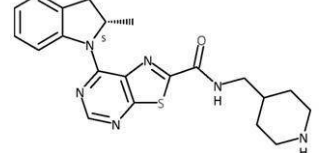
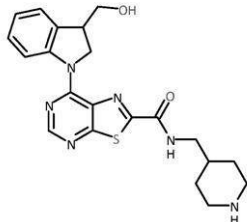
【 0 7 1 0 】

10

20

30

【表 19 - 27】

	130	7.3	7.3	7.4
	131	7.4	7.0	7.5
	132	7.6	7.7	7.8
	133	7.3	7.1	7.4
	134	7.4	7.5	7.6
	135	7.5	8.0	8.1

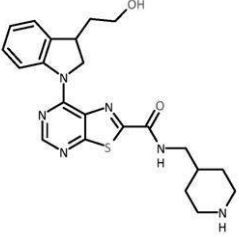
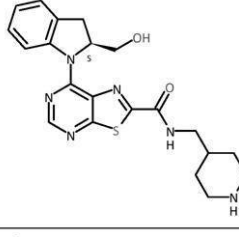
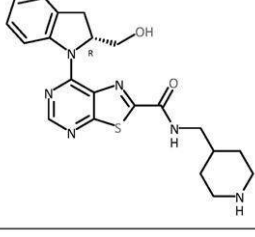
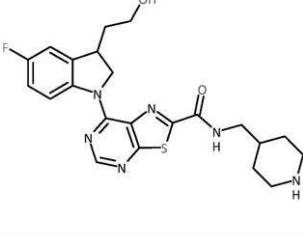
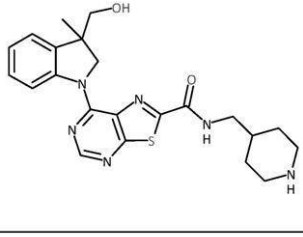
【 0 7 1 1 】

10

20

30

【表 19 - 28】

	136	8.2	8.1	8.3
	137	6.8	6.7	6.9
	138	6.7	6.4	6.5
	139	7.5	8.6	8.5
	140	7.4	8.2	8.2

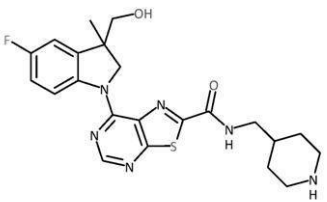
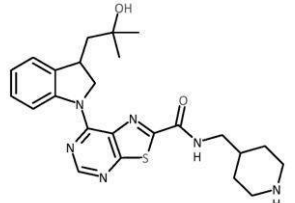
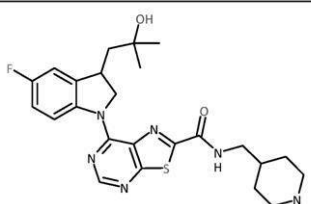
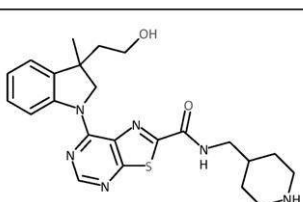
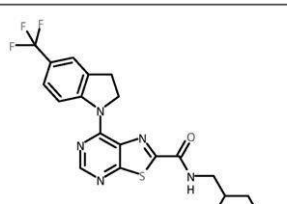
【 0 7 1 2 】

10

20

30

【表 19 - 29】

	141	7.7	8.5	8.3
	142	8.0	7.8	7.8
	143	8.3	8.1	8.2
	144	7.7	7.9	7.8
	145	6.3	6.9	7.0

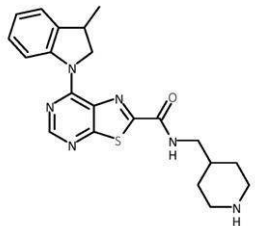
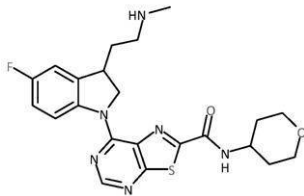
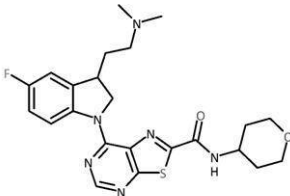
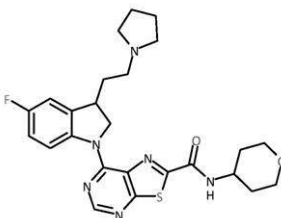
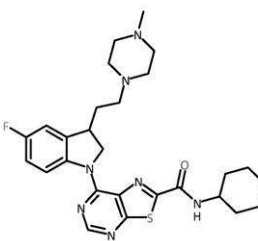
10

20

30

【 0 7 1 3 】

【表 19 - 30】

	146	8.3	8.2	8.1
	147	7.8	8.1	8.0
	148	7.2	7.3	7.2
	149	7.2	7.5	7.3
	150	7.6	7.2	7.2

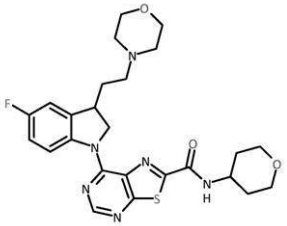
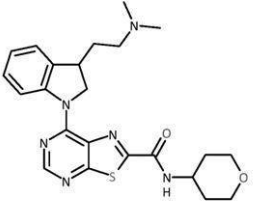
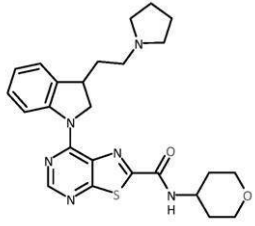
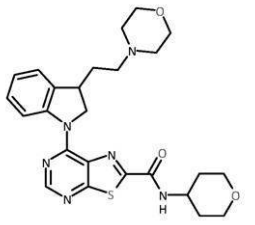
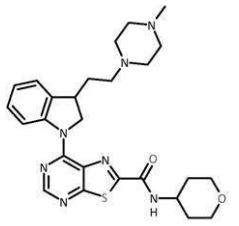
【 0 7 1 4 】

10

20

30

【表 19 - 31】

	151	7.5	7.0	7.0
	152	7.3	7.0	7.1
	153	7.0	7.3	7.3
	154	7.0	7.1	7.1
	155	7.3	6.9	7.1

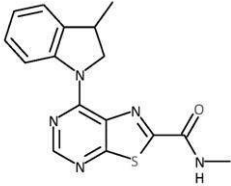
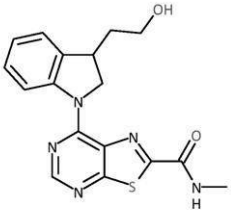
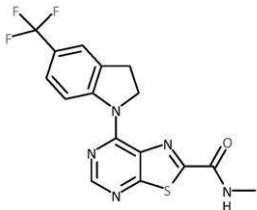
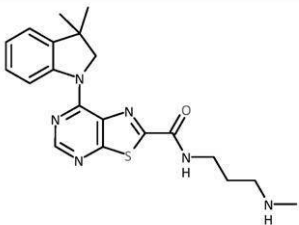
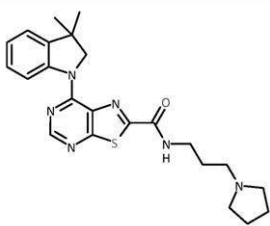
【 0 7 1 5 】

10

20

30

【表 19 - 32】

	156	8.3	8.0	8.1
	157	8.0	7.5	7.7
	158	6.3	6.5	6.9
	159	8.3	8.3	8.5
	160	8.1	8.2	8.2

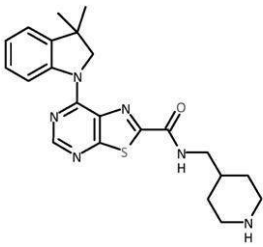
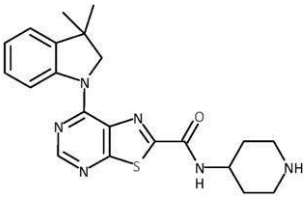
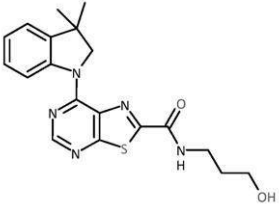
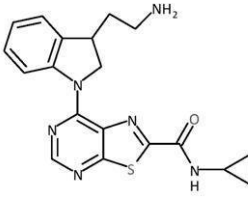
【 0 7 1 6 】

10

20

30

【表 19 - 33】

	161	8.5	8.5	8.6
	162	8.1	8.2	8.3
	163	8.3	8.0	8.4
	164	8.3	8.3	8.3

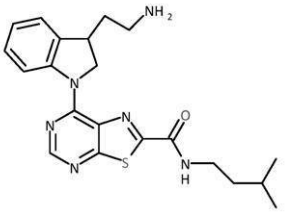
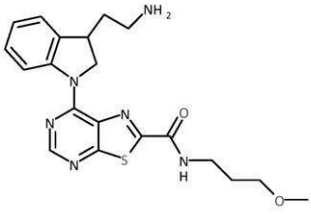
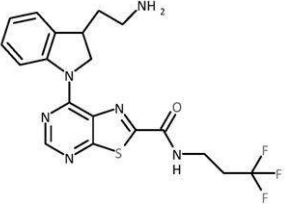
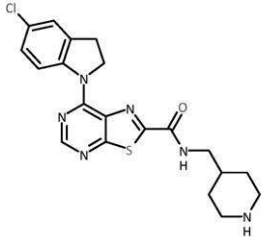
10

20

30

【 0 7 1 7 】

【表 19 - 34】

	165	7.8	8.0	8.0
	166	8.4	8.3	8.3
	167	7.8	8.1	8.3
	168	7.5	8.5	8.5

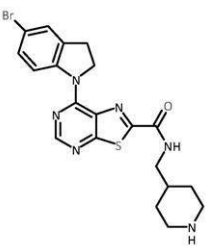
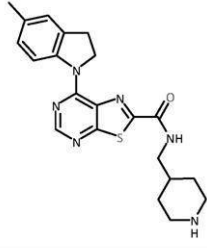
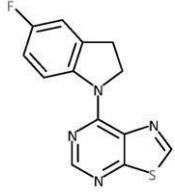
【 0 7 1 8 】

10

20

30

【表 19 - 35】

	169	7.5	8.1	8.1
	170	7.1	7.2	7.6
	171	6.6	7.1	7.2

10

20

【 0 7 1 9 】

【表 20】

表 2: 実施例 10、58 及び 64 のキナーゼ選択性データ

キナーゼ	化合物 ID			キナーゼ	化合物 ID		
	実施例 10	実施例 58	実施例 64		実施例 10	実施例 58	実施例 64
MKNK2	81	93	96	MAPK8	5	1	0
STK10	28	71	81	PIP5K1A	2	1	0
STK17A	2	41	70	PLK1	0	1	0
RPS6KA1	30	36	49	PRKAA2	1	1	45
NUAK1	15	33	43	RAF1	0	1	0
MAP3K9	11	24	1	AKT1	0	0	0
SGK1	14	24	41	EPHA5	11	0	0
DYRK2	7	21	44	ACVR1B	6	0	15
ULK2	0	21	81	BLK	18	0	1
INSR	8	20	0	FER	4	0	0
TYRO3	0	20	0	PAK7	1	0	0
CAMK2B	2	17	57	PIK3CG	6	0	3
TBK1	14	17	7	BMX	0	0	6
FES	13	16	1	FGFR3	0	0	3
MYLK	10	15	15	CDK1/ CCNB1	8	0	4
MAP3K7	20	14	0	CDK6/ CCND3	3	0	9
YES1	4	14	4	PTK2	16	0	0
INSRR	10	13	0	PTK6	0	0	4
PIM2	7	13	42	RPS6KA5	0	0	24
CDK9/CCNT1	2	11	4	EEF2K	4	0	0
CaMK1	11	11	18	EGFR	0	0	5
IGF1R	12	11	0	FGFR1	1	0	2
FGFR4	0	10	0	RET	0	0	0
BTK	6	9	0	SRC	5	0	0
PAK1	0	9	0	ABL2	0	0	0
ROCK2	1	8	18	DMPK	0	0	0
ALK	10	7	3	PRKCA	8	0	0

10

20

30

40

KIT	0	7	0	ROCK1	0	0	4
MAP2K1	0	7	5	RPS6KB1	0	0	0
PIP4K2A	12	7	0	EPHB4	4	0	8
STK11	21	7	10	PAK4	15	0	4
ABL1	4	6	4	PRKCE	4	0	0
CHEK1	0	6	35	LCK	12	0	0
FLT1	12	6	27	MTOR	4	0	3
PIP5K1C	6	6	3	NTRK1	10	0	5
AURKC	14	5	15	PRAK	0	0	0

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/538
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
		A 6 1 P	43/00 1 2 1
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (74)代理人 100113860
弁理士 松橋 泰典
- (74)代理人 100131093
弁理士 堀内 真
- (74)代理人 100150902
弁理士 山内 正子
- (74)代理人 100141391
弁理士 園元 修一
- (74)代理人 100198074
弁理士 山村 昭裕
- (74)代理人 100145920
弁理士 森川 聡
- (74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
- (72)発明者 ウィンター - ホルト ジョン ジェームズ
イギリス国 ダブリューシー 1 エイチ 9 エルティアー グレーターロンドン ロンドン タヴィス
トックスクエア 7 - 1 2 リントンハウス 7 階 メディカルリサーチカウンシルテクノロジー気
付
- (72)発明者 マクアイヴァー エドワード ジャイルズ
イギリス国 ダブリューシー 1 エイチ 9 エルティアー グレーターロンドン ロンドン タヴィス
トックスクエア 7 - 1 2 リントンハウス 7 階 メディカルリサーチカウンシルテクノロジー気
付
- (72)発明者 アンブラー マーティン
イギリス国 ダブリューシー 1 エイチ 9 エルティアー グレーターロンドン ロンドン タヴィス
トックスクエア 7 - 1 2 リントンハウス 7 階 メディカルリサーチカウンシルテクノロジー気
付
- (72)発明者 ルイス スティーヴン
イギリス国 ダブリューシー 1 エイチ 9 エルティアー グレーターロンドン ロンドン タヴィス
トックスクエア 7 - 1 2 リントンハウス 7 階 メディカルリサーチカウンシルテクノロジー気
付
- (72)発明者 オズボーン ジョアンヌ
イギリス国 ダブリューシー 1 エイチ 9 エルティアー グレーターロンドン ロンドン タヴィス
トックスクエア 7 - 1 2 リントンハウス 7 階 メディカルリサーチカウンシルテクノロジー気
付
- (72)発明者 ウェップ - スミス ケイリー
イギリス国 ダブリューシー 1 エイチ 9 エルティアー グレーターロンドン ロンドン タヴィス

トックスクエア7 - 12 リントンハウス 7階 メディカルリサーチカウンシルテクノロジー気
付

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2013-520474(JP,A)
特表2011-504474(JP,A)
特表2012-500825(JP,A)
国際公開第2014/135480(WO,A1)
国際公開第2015/004024(WO,A1)
国際公開第2008/057402(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 513/04
C07D 519/00
A61K 31/519~538
A61K 45/00
A61P 25/28
A61P 29/00
A61P 35/00~04
A61P 37/02
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)