

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5934782号
(P5934782)

(45) 発行日 平成28年6月15日 (2016. 6. 15)

(24) 登録日 平成28年5月13日 (2016. 5. 13)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 417/14 C S P

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 22 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-509330 (P2014-509330)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月30日 (2012. 4. 30)
 (65) 公表番号 特表2014-513120 (P2014-513120A)
 (43) 公表日 平成26年5月29日 (2014. 5. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/035725
 (87) 国際公開番号 W02012/151137
 (87) 国際公開日 平成24年11月8日 (2012. 11. 8)
 審査請求日 平成27年4月28日 (2015. 4. 28)
 (31) 優先権主張番号 61/482, 508
 (32) 優先日 平成23年5月4日 (2011. 5. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

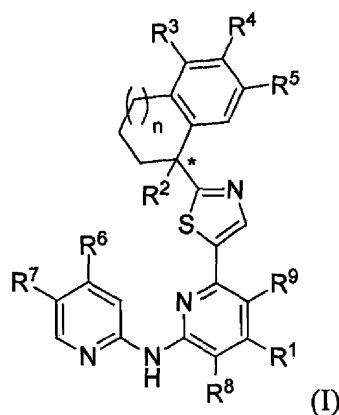
(54) 【発明の名称】 アミノピリジン含有脾臓チロシンキナーゼ (Syk) 阻害薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

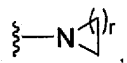
(式中

R¹ は：

20

(i) - $C_1 \sim C_3$ アルキル ;
 (i i) フルオロアルキル ;
 (i i i) - CH_2OR^{1a} (ここで、 R^{1a} は H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される) ;
 (i v) - $N(R^{1b})_2$ (ここで、各存在の R^{1b} は H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択されるか、あるいは 2 個の R^{1b} が、これらが結合している N 原子と一体となって式

【化 2】



10

の基を形成しており、式中、 r は 1、2、3 または 4 である) ;

(v) - $O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$;
 (v i) - $N(H)C(O) - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$;
 (v i i) 八口 ;
 (v i i i) H ; ならびに
 (i x) モルホリニル

からなる群より選択され ;

20

R^2 は、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O) - R^{2b}$ 、または $-F$ であり ;

ここで、各存在の R^{2a} は H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択され ;

R^{2b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ;

R^3 は、 $-CO_2R^{3a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{3a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{3a}$ 、テトラゾール、 $-C(O)N(R^{3b})_2$ 、 $-CH_2OH$ 、H、八口、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{3b})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{3c}$ 、 $-C(O) - N(H)(R^{3d})$ 、 $-C(O)N(H)C(O)R^{3a}$ 、 $-P(O)(OR^{3b})_2$ 、または $-B(OH)_2$ であり ;

ここで、 R^{3a} は H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され ;

30

各 R^{3b} は、独立して、H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択され ;

R^{3c} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびフェニルからなる群より選択され、前記フェニルは非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており ;

R^{3d} は、 $-CN$ 、 $-O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ およびテトラゾールからなる群より選択され ;

R^4 は、 $-CO_2R^{4a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{4a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{4a}$ 、テトラゾール、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-CH_2OH$ 、H、八口、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{4c}$ 、 $-C(O) - N(H)(R^{4d})$ 、 $-C(O)N(H)C(O)R^{4a}$ 、 $-P(O)(OR^{4b})_2$ 、または $-B(OH)_2$ であり ;

40

ここで、 R^{4a} は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され ;

各 R^{4b} は、独立して、H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択され ;

R^{4c} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびフェニルからなる群より選択され、前記フェニルは非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており ;

R^{4d} は、 $-CN$ 、 $-O - (C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ およびテトラゾールからなる群より選択され ;

R^5 は、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{5a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{5a}$ 、テトラゾール、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-CH_2OH$ 、H、八口、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ ア

50

ルキル、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{5c}$ 、 $-C(O)-N(H)(R^{5d})$ 、 $-C(O)N(H)C(O)R^{5a}$ 、 $-P(O)(OR^{5b})_2$ 、または $-B(OH)_2$ であり；

ここで、 R^{5a} は、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され；

各 R^{5b} は、独立して、Hおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択され；

R^{5c} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびフェニルからなる群より選択され、前記フェニルは非置換であるか、または1個もしくは2個の $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており；

R^{5d} は、 $-CN$ 、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ およびテトラゾールからなる群より選択され；

10

R^6 は：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキル；

(ii) $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル；

(iii) $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ ；

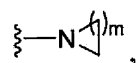
(iv) $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ フルオロアルキル})$ ；

(v) $-R^{6a}$ （ここで、 R^{6a} は：

(a) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；

(b) 式

【化3】



20

の基（式中、mは1、2、3または4である）；

(c) 式

【化4】



30

の基（式中、 R^{6a1} はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは $-CH_2CH_2NH_2$ である）；
ならびに

(d) N、OおよびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員のヘテロアリアルからなる群より選択され、 R^{6a} は非置換であるか、またはハロおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択される1～3個の R^{6a2} 部分で置換されている）；

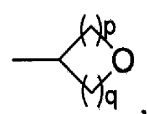
(vi) $-O-R^{6b}$ （ここで、 R^{6b} は：

(a) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；および

(b) 式

40

【化5】



の基（式中、pは0、1または2であり、qは1、2または3である）

からなる群より選択され、 R^{6b} は非置換であるか、またはフルオロおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択される1～2個の R^{6b1} 部分で置換されている）；

50

(vii) - N(R^{6c})₂ (ここで、各存在の R^{6c} は H および C₁ ~ C₃ アルキルからなる群より選択される) ;

(viii) - N(H)C(O) - (C₁ ~ C₃ アルキル) ;

(ix) - N(H)C(O)O - (C₁ ~ C₃ アルキル) ;

(x) - NHC(O) - N(R^{6d})₂ (ここで、各 R^{6d} は H または C₁ ~ C₃ アルキルである) ;

(xi) 八口 ; ならびに

(xii) H

からなる群より選択され ;

R⁷ は、H または八口であり ;

R⁸ は、H または八口であり ;

R⁹ は、H または八口であり ;

n は、0、1 または 2 である)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R² が、-OH、-O-(C₁ ~ C₃ アルキル)、または -N(R^{2a})₂ であり ;

R³ が、-CO₂R^{3a}、-CH₂CO₂R^{3a}、-CH₂CH₂CO₂R^{3a}、テトラゾール、-C(O)N(R^{3b})₂、-CH₂OH、H、八口、C₁ ~ C₆ アルキル、-O-(C₁ ~ C₃ アルキル)、または -N(R^{3b})₂ であり ;

R⁴ が、-CO₂R^{4a}、-CH₂CO₂R^{4a}、-CH₂CH₂CO₂R^{4a}、テトラゾール、-C(O)N(R^{4b})₂、-CH₂OH、H、八口、C₁ ~ C₆ アルキル、-O-(C₁ ~ C₃ アルキル)、または -N(R^{4b})₂ であり ;

R⁵ が、-CO₂R^{5a}、-CH₂CO₂R^{5a}、-CH₂CH₂CO₂R^{5a}、テトラゾール、-C(O)N(R^{5b})₂、-CH₂OH、H、八口、C₁ ~ C₆ アルキル、-O-(C₁ ~ C₃ アルキル)、および -N(R^{5b})₂ であり ;

R⁶ が :

(i) C₁ ~ C₆ アルキル ;

(ii) C₁ ~ C₃ フルオロアルキル ;

(iii) -O-(C₁ ~ C₆ アルキル) ;

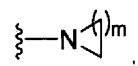
(iv) -O-(C₁ ~ C₃ フルオロアルキル) ;

(v) -R^{6a} (ここで、R^{6a} は :

(a) C₃ ~ C₆ シクロアルキル ;

(b) 式

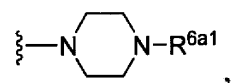
【化 6】



の基 (式中、m は 1、2、3 または 4 である) ;

(c) 式

【化 7】



の基 (式中、R^{6a1} は H、C₁ ~ C₃ アルキルまたは -CH₂CH₂NH₂ である) ;
および

(d) N、O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員のヘテロアリアル

10

20

30

40

50

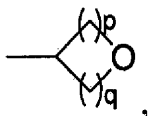
からなる群より選択され、 R^{6a} は非置換であるか、またはハロおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択される 1 ~ 3 個の R^{6a2} 部分で置換されている) ;

(vii) - O - R^{6b} (ここで、 R^{6b} は :

(a) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル ; および

(b) 式

【化 8】



10

の基 (式中、 p は 0、1 または 2 であり、 q は 1、2 または 3 である)

からなる群より選択され、 R^{6b} は非置換であるか、またはフルオロおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択される 1 ~ 2 個の R^{6b1} 部分で置換されている) ;

(viii) - N (R^{6c})₂ (ここで、各存在の R^{6c} は、H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択される) ;

(viii) - N (H) C (O) - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) ;

(xi) ハロ ; ならびに

(xii) H

20

からなる群より選択される、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

R^3 が - CO₂ R^{3a} 、- CH₂ CO₂ R^{3a} 、- CH₂ CH₂ CO₂ R^{3a} 、テトラゾール、- C (O) N (R^{3b})₂ または - CH₂ OH である場合 ; R^4 は H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、- O - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) または - N (R^{4b})₂ であり、 R^5 が H またはハロであり ;

R^4 が - CO₂ R^{4a} 、- CH₂ CO₂ R^{4a} 、- CH₂ CH₂ CO₂ R^{4a} 、テトラゾール、- C (O) N (R^{4b})₂、または - CH₂ OH である場合 ; R^3 は H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、- O - ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、または - N (R^{3b})₂ であり、 R^5 が H またはハロである、

30

請求項 1 および 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

R^2 が OH である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

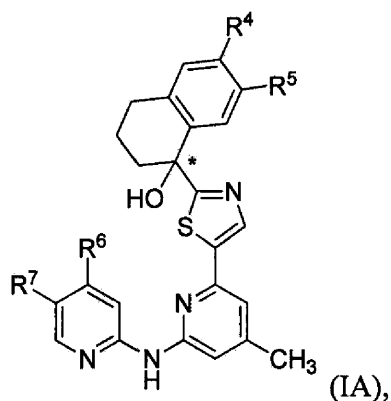
n が 1 である、1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

式 I A

40

【化 9】



10

を有し、

式中、

R^4 が、 $-CO_2R^{4a}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CH_2OH$ であり（ここで、 R^{4a} は H および CH_3 からなる群より選択される）；

R⁵ が、Hまたはフルオロであり；

R⁶ が :

20

(i) $C_1 \sim C_4$ アルキル ;

(i i) $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル ;

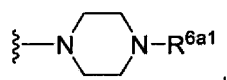
$$(\text{iii}) - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}) ;$$

(i v) - $R^6 a$ (ここで、 $R^6 a$ は :

(a) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、

(b) 式

【化 1 0】



30

の基（式中、 R^{6a1} はHまたは $-CH_2CH_2NH_2$ である）；および

(c) N、OおよびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール

からなる群より選択され、 R^{6a} は非置換であるか、またはハ口および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択される 1 ~ 3 個の R^{6a2} 部分で置換されている) ;

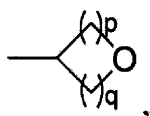
(v) - O - R^{6b} (ここで、R^{6b}は：

(a) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル ; および

(b) 式

40

【化 1 1】



の基 (式中、 p は 1 または 2 であり、 q は 1 または 2 である)

からなる群より選択され、 R^{6b} は非置換である)

からなる群より選択され：

50

R^7 が H または ハロ である、
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

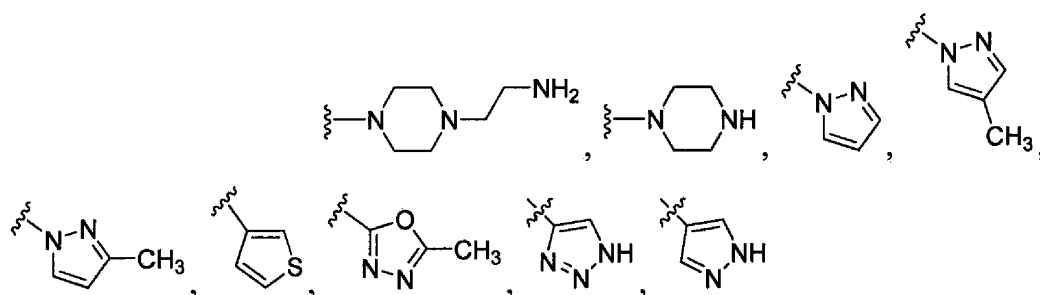
【請求項 7】

R^4 が $-CO_2R^{4a}$ であり、 R^{4a} は H および CH_3 からなる群より選択される、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

R^6 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(H)F_2$ 、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 OCF_3 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、

【化 1 2】



10

および $-O-(C_4 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ からなる群より選択される、請求項 6 および 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

R^7 が H または クロロ である、請求項 6 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

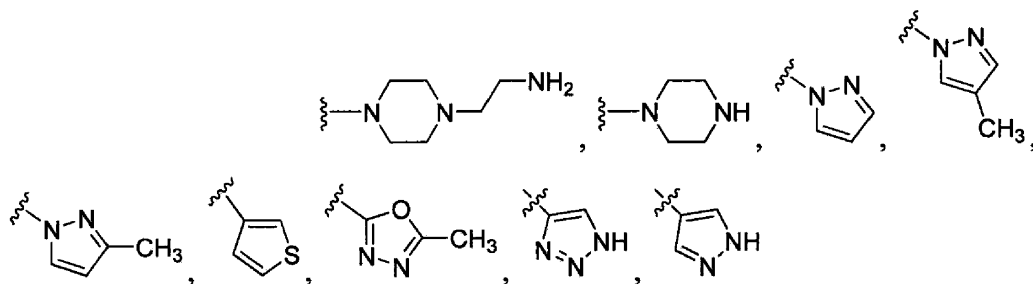
【請求項 10】

R^4 が、 $-CO_2R^{4a}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CH_2OH$ であり（ここで、 R^{4a} は H および CH_3 からなる群より選択される）；

R^5 が、H または フルオロ であり；

R^6 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C(H)F_2$ 、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 OCF_3 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、

【化 1 3】



40

および $-O-(C_4 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ からなる群より選択され；

R^7 が、H または クロロ である、

請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 11】

5 - (5 - { 6 - [(4 - tert - ブトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

5 - [5 - (6 - { [4 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 -

50

メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - [5 - (6 - { [5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ} - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - {5 - [6 - ({4 - [4 - (2 - アミノエチル)ピペラジン - 1 - イル]ピリジン - 2 - イル} アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル] - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル} - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル] アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (4 - メチル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル] アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1H - ピラゾル - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル] アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (チオフェン - 3 - イル)ピリジン - 2 - イル] アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - {4 - メチル - 6 - [(4 - メチルピリジン - 2 - イル)アミノ]ピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロヘキシルオキシ)ピリジン - 2 - イル] アミノ} - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (3 - メチル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル] アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - (5 - {6 - [(4 - シクロブチルピリジン - 2 - イル)アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロブチルオキシ)ピリジン - 2 - イル] アミノ} - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - {4 - メチル - 6 - [(4 - プロピルピリジン - 2 - イル)アミノ]ピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - (5 - {6 - [(4 - エトキシピリジン - 2 - イル)アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロペンチルオキシ)ピリジン - 2 - イル] アミノ} - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - (5 - {6 - [(4 - エチルピリジン - 2 - イル)アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - (5 - {6 - [(4 - シクロヘキシルピリジン - 2 - イル)アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

10

20

30

40

50

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - プロパン - 2 - イルオキシ)
ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] -
5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 -
オキサジアゾル - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 ,
3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸
;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (テトラヒドロフラン - 3 -
イルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル -
2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

10

5 - (5 - { 6 - [(4 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチル
ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 ,
8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピリジ
ン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6
, 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - (5 - { 6 - [(4 - tert - ブチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチ
ルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7
, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリ
ジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

20

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリ
ジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオ
ロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2
- イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオ
ロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2
- イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

30

7 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チ
アゾル - 2 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリ
ジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリア
ゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾ
ル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

40

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリア
ゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾ
ル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - [5 - (3 - ブロモ - 4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン
- 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒド
ロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - [5 - (5 - ブロモ - 4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン
- 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒド
ロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - [5 - (3 , 5 - ジブロモ - 4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピ

50

6 - プロモ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン
- 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ;

50

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボニトリル ;

1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6 - (2 H - テトラゾル - 5 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ;

5 - ヒドロキシ - N - (メチルスルホニル) - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

10

N - (シクロプロピルスルホニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

5 - ヒドロキシ - N - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

N - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

20

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - N - [(トリフルオロメチル)スルホニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - N - 1 H - テトラゾル - 5 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

5 - ヒドロキシ - N - メトキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

30

{ 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } ホスホン酸ジエチル ;

{ 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } ホスホン酸 ;

{ 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } ボロン酸 ;

40

5 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

5 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - アミノ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

50

5 - (アセチルアミノ) - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - { 6 - [(4 - メトキシピリジン - 2 - イル)アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ; および

5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - { 4 - メチル - 6 - [(4 - プロポキシピリジン - 2 - イル)アミノ]ピリジン - 2 - イル} - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩

10

【請求項 1 2】

(5 R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 3】

(5 R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

【請求項 1 4】

(5 R) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 5】

(5 R) - 5 - { 5 - [4 - (アセチルアミノ) - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル} - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項 1 6】

(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 7】

(5 R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボニトリルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

治療有効量の請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、脾臓チロシンキナーゼ (Syk) によって媒介される疾患または病状の処置のための医薬組成物。

【請求項 2 0】

Syk によって媒介される疾患または病状が喘息または慢性閉塞性肺疾患からなる群よ

50

り選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

治療有効量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、さらなる治療用薬剤を含む、脾臓チロシンキナーゼ (Syk) によって媒介される疾患または病状の処置のための医薬組成物。

【請求項 22】

脾臓チロシンキナーゼ (Syk) によって媒介される疾患または病状を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、脾臓チロシンキナーゼ (Syk) キナーゼ活性の阻害薬である式 (I) の特定のアミノ - ピリジン含有化合物 (本明細書において「式 (I) の化合物 (「compounds of the Formula (I)」または「compounds of Formula (I)」) 」とも記載している) に関する。また、本発明は、かかる化合物を含む組成物、ならびに不適切な Syk 活性と関連している病状または障害の処置のため、特に Syk によって媒介される疾患状態の処置および予防におけるかかる化合物使用方法を提供する。かかる疾患状態としては、炎症性、アレルギー性および自己免疫性の疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、成人呼吸促進症候群 (ARDS)、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、じんま疹、関節リウマチ、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、多発性硬化症、がん、HIV および狼瘡が挙げられ得る。

20

【背景技術】

【0002】

脾臓チロシンキナーゼ (Syk) は、宿主の炎症細胞、例えば、肥満細胞、B 細胞、マクロファージおよび好中球の免疫受容体シグナル伝達の枢要なメディエータであると説明されているプロテインチロシンキナーゼである。このような免疫受容体、例えば、Fc 受容体および B 細胞受容体は、アレルギー性疾患と抗体媒介性自己免疫疾患の両方に重要であり、したがって、Syk の薬理的干渉により、考えられる限りではこのような障害が処置され得る。

30

【0003】

アレルギー性鼻炎および喘息は、多くの細胞型、例えば、肥満細胞、好酸球、T 細胞および樹状細胞が関与している過敏反応および炎症事象と関連している疾患である。アレルゲンに曝露されると、IgE および IgG に対する高親和性免疫グロブリン受容体が架橋された状態となって肥満細胞および他の細胞型において下流プロセスを活性化させ、炎症促進性メディエータおよび気道スパスモージェンの放出をもたらす。肥満細胞において、例えば、IgE 受容体がアレルゲンによって架橋されると、メディエータ、例えば、既に形成されている顆粒からのヒスタミンの放出、ならびに新たに合成される脂質メディエータ、例えば、プロスタグランジンおよびロイコトリエンの合成および放出がもたらされる。

40

【0004】

Syk キナーゼは、Fc RI およびまたは Fc RI 受容体の架橋と関連している下流細胞内シグナルの伝達において重要な非受容体結合型チロシンキナーゼであり、このシグナル伝達カスケードの初期において存在する。肥満細胞において、例えば、アレルゲンが受容体 - IgE 複合体に架橋した後の Fc RI シグナル伝達の初期シーケンスには、まず Lyn (Src ファミリーチロシンキナーゼ) が、次いで Syk が関与する。したがって、Syk 活性の阻害薬により、下流のすべてのシグナル伝達カスケードが阻害され、それにより、炎症促進性メディエータおよびスパスモージェンの放出によって起こる即時型アレルギー反応および有害事象が緩和されると予測される (Wong et al. 2004, Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13 (7))

50

743 - 762)。

【0005】

最近、Sykキナーゼ阻害薬R112(Rigel)をアレルギー性鼻炎の処置のフェーズI/II試験において鼻腔内投与すると、枢要な免疫メディエータであるPGD₂の統計学的に有意な減少がもたらされることが示され、これは、アレルギー性鼻漏の改善と高度に相関しているとともに、一連のインジケータの中でも安全であり、したがって、経表面Sykキナーゼ阻害薬の臨床的安全性および有効性の最初の証拠が得られた(Meltzer, Eli O.; Berkowitz, Robert B.; Grossbard, Elliott B, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2005), 115(4), 791 - 796)。もっと最近のアレルギー性鼻炎のフェーズII臨床試験(Clinical Trials.gov Identifier NCT0015089)では、R112は、プラセボと対比して有効性に欠けることが示された。

10

【0006】

関節リウマチ(RA)は、人口のおよそ1%が罹患している自己免疫疾患である。これは、骨および軟骨の消耗性破壊に至る関節の炎症を特徴とする。可逆的B細胞枯渇をもたらすリツキシマブを用いた最近の臨床試験(J. C. W. Edwards et al. 2004, New Eng. J. Med. 350: 2572 - 2581)により、B細胞機能の標的化がRAなどの自己免疫疾患における適切な治療戦略であると示された。臨床的有益性は自己反応性抗体(またはリウマチ因子)の低減と相関しており、この試験により、B細胞機能および実際には自己抗体の生成が該疾患の進行中の病態の中心であることが示唆される。

20

【0007】

脾臓チロシンキナーゼ(Syk)が欠損しているマウス由来の細胞を用いた試験において、B細胞機能におけるこのキナーゼの非冗長的役割が示された。Sykの欠損はB細胞発生の阻止を特徴とする(M. Turner et al. 1995 Nature 379: 298 - 302およびCheng et al. 1995, Nature 378: 303 - 306)。この試験により、Syk欠損成熟B細胞に関する試験(Kurasaki et al. 2000, Immunol. Rev. 176: 19 - 29)とともに、SykはB細胞の分化と活性化に必要とされることが示される。したがって、RA患者においてSykを阻害することにより、おそらくB細胞機能が阻止され、それによりリウマチ因子の生成が低減される。B細胞機能におけるSykの役割に加え、RAの処置においてさらに重要なのは、Fc受容体(FcR)シグナル伝達においてSyk活性の必要条件であることである。RAにおいて免疫複合体によるFcR活性化が、複数の炎症促進性メディエータの放出に寄与していると示唆されている。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Wong et al. 2004, Expert Opin. Invest. Drugs (2004) 13(7) 743 - 762

40

【非特許文献2】Meltzer, Eli O.; Berkowitz, Robert B.; Grossbard, Elliott B, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2005), 115(4), 791 - 796

【非特許文献3】J. C. W. Edwards et al. 2004, New Eng. J. Med. 350: 2572 - 2581

【非特許文献4】M. Turner et al. 1995 Nature 379: 298 - 302

【非特許文献5】Cheng et al. 1995, Nature 378: 303 - 306

50

【非特許文献6】K u r a s a k i e t a l . 2 0 0 0 , I m m u n o l . R e v . 1 7 6 : 1 9 - 2 9

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、強力なS y k 阻害薬である新規な化合物ならびに該化合物を含む医薬組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

式(I)のS y k 阻害薬化合物は、S y k タンパク質によって媒介される疾患および障害の処置および予防に有用である；かかる疾患および障害としては、限定されないが、喘息、C O P D、関節リウマチ、がんおよび特発性血小板減少性紫斑病が挙げられる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】中間体、5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン (n a p t h a l e n e) - 2 - カルボン酸メチルの調製に使用される合成に使用される流れ図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本明細書で用いる用語はその通常の意味を有し、かかる用語の意味はその各存在において独立している。とはいえ、特に指定がある場合を除き、以下の定義を本明細書全体および特許請求の範囲において適用する。化学名、一般名および化学構造は、同じ構造を説明するのに互換的に用いている場合があり得る。ある化学物質化合物が、化学構造と化学名の両方を用いて言及されており、その構造と名称の間で不明確さが存在する場合、構造によって支配される。これらの定義は、特に記載のない限り、用語が単独で使用されているか他の用語との組合せで使用されているかに関係なく適用される。したがって、「アルキル」の定義は、「アルキル」ならびに「ヒドロキシアルキル」、「フルオロアルキル」、「- O - アルキル」などの「アルキル」部分に適用される。

【0013】

本明細書で用いる場合および本開示全体を通して、以下の用語は、特に記載のない限り、以下の意味を有すると理解されたい。

【0014】

「患者」はヒトまたは非ヒト哺乳動物である。一実施形態において、患者はヒトである。別の実施形態では、患者はチンパンジーである。

【0015】

用語「治療有効量」は、本明細書で用いる場合、痛みまたは炎症性の疾患もしくは障害に苦しんでいる患者に投与されたとき、所望の治療効果、改善効果、阻害効果または予防効果がもたらされるのに有効な式(I)の化合物および/またはさらなる治療用薬剤あるいはその組成物の量をいう。本発明の併用療法剤において、治療有効量は、個々の各薬剤に言及している場合または組合せ全体として言及している場合があり得、この場合、投与されるすべての薬剤の量が総合的に有効であって、該組合せの成分薬剤は個別には有効量で存在していない場合があり得る。

【0016】

用語「予防する」は、がんまたは炎症性の疾患もしくは障害に関して本明細書で用いる場合、がんの痛みまたは炎症性の疾患もしくは障害の尤度を低減させることをいう。

【0017】

用語「アルキル」は、本明細書で用いる場合、その水素原子の1個が結合で置き換えられており、指定された数の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基をいう。異なる実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個の炭素原子を含むもの (C ₁ ~ C ₆ アルキル) または約 1 ~ 約 3 個の炭素原子を含むもの (C ₁ ~ C ₃ アルキル) である。アルキル基の非限定的な例

10

20

30

40

50

としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルおよびネオヘキシルが挙げられる。一実施形態において、アルキル基は線状である。別の実施形態では、アルキル基は分枝状である。

【0018】

用語「アルコキシ」は、本明細書で用いる場合、-O-アルキル基をいい、該アルキル基は上記に定義したとおりである。アルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシおよび*t*-ブトキシが挙げられる。アルコキシ基はその酸素原子によって結合される。

【0019】

用語「アリール」は、本明細書で用いる場合、約6～約14個の炭素原子を含む単環式または多環式の芳香族環系をいう。一実施形態において、アリール基は約6～10個の炭素原子を含むもの(C₆～C₁₀アリール)である。別の実施形態では、アリール基はフェニルである。アリール基の非限定的な例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【0020】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で用いる場合、指定された数の環内炭素原子を含み、ヘテロ原子を含んでいない飽和環をいう。同様の様式で、用語「C₃～C₆シクロアルキル」は、3～6個の環内炭素原子を有する飽和環(*ring ring*)をいう。単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0021】

用語「ハロ」は、本明細書で用いる場合、-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味する。一実施形態において、ハロ基は-Fまたは-Clである。別の実施形態では、ハロ基は-Fである。

【0022】

用語「フルオロアルキル」は、本明細書で用いる場合、上記に定義したアルキル基において、その水素原子の1個以上がフッ素で置き換えられたアルキル基をいう。一実施形態において、フルオロアルキル基は1～6個の炭素原子を有するものである。別の実施形態では、フルオロアルキル基は1～3個の炭素原子を有するものである。別の実施形態では、フルオロアルキル基は1～3個のF原子で置換されたものである。フルオロアルキル基の非限定的な例としては、-CH₂F、-CHF₂、および-CF₃が挙げられる。用語「C₁～C₃フルオロアルキル」は、1～3個の炭素原子を有するフルオロアルキル基をいう。

【0023】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で用いる場合、約5～約14個の環内原子を含み、環内原子のうち1～3個が独立してN、OまたはSであり、残りの環内原子が炭素原子である単環式または多環式の芳香族環系をいう。一実施形態において、ヘテロアリール基は5～10個の環内原子を有するものである。別の実施形態では、ヘテロアリール基は単環式の環系であり、5個または6個の環内原子を有するものである。別の実施形態では、ヘテロアリール基は二環式の環系である。ヘテロアリール基は環内炭素原子によって連接される。ヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン(例えば、N置換ピリドン)、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フリル、ピロリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシインドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリルなどが挙げられる。一実施形態において、ヘテロアリール基は5員ヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリール基は6員ヘテロアリールである。

【0024】

用語「置換されている」とは、指定された原子上の1個以上の水素が、表示された群からの選択肢で置き換えられていることを意味するが、該原子が存在している状況下においてその通常の原子価を越えないものとし、該置換によって安定な化合物がもたらされるものとする。置換基および/または可変部の組合せは、かかる組合せによって安定な化合物がもたらされる場合のみ許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」により、反応混合物からの有用な度合の純度までの単離および有効な治療用薬剤への製剤化に耐えるのに十分に頑強である化合物を意図する。

【0025】

置換基または可変部（あれば）が、任意の構成要素または式（I）の化合物において1回より多く存在している場合、特に記載のない限り、各存在に対するその定義は、他のどの存在におけるその定義とも独立している。

10

【0026】

用語「精製された形態の」とは、本明細書で用いる場合、化合物を合成プロセス（例えば、反応混合物）、天然供給源またはその組合せから単離した後の該化合物の物理的状態をいう。また、用語「精製された形態の」とは、化合物を本明細書に記載の、または当業者によく知られた精製プロセス（1つもしくは複数）（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）により得た後の、本明細書に記載の、または当業者によく知られた標準的な解析手法によって特性評価可能であるのに十分な純度である該化合物の物理的状態もいう。

【0027】

また、本明細書の本文、スキーム、実施例および表において結合価を満たしていない炭素ならびにヘテロ原子はいずれも、結合価を満たすのに十分な数の水素原子を有していることを前提としていることは認識されよう。

20

【0028】

本発明の1種類以上の化合物は、溶媒和されていない形態ならびに薬学的に許容され得る溶媒（例えば、水、エタノールなど）と溶媒和された形態で存在するものがあり得、本発明は、溶媒和された形態と溶媒和されていない形態のどちらも包含していることを意図する。「溶媒和物」は、本発明の化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合体を意味する。この物理的会合は、種々の度合のイオン結合および共有結合（例えば、水素結合）を伴う。一部の特定の場合では、溶媒和物は単離が可能なものである（例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子内に組み込まれている場合）。「溶媒和物」は、液相溶媒和物と単離可能な溶媒和物のどちらも包含している。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノラート、メタノラートなどが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子がH₂Oである溶媒和物である。

30

【0029】

式（I）の化合物は、1つ以上の不斉中心を含むものであってもよく、したがって、ラセミ化合物、ラセミ混合物、単独のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして存在し得るものである。分子上の種々の置換基の性質によっては、さらなる不斉中心が存在することもあり得る。かかる不斉中心により、各々独立して2種類の光学異性体が得られ、考えられ得るすべての混合物状態の光学異性体およびジアステレオマーならびに純粋な、または一部精製された化合物は本発明の範囲に含まれることを意図する。本明細書に記載の化合物の式、構造または名称において具体的な立体化学を明示していないもの（あれば）は、存在する任意のあらゆる異性体（上記）およびその任意の割合での混合物を包含していることを意図する。立体化学を明示している場合、本発明は、純粋な形態の、または他の異性体との任意の割合での混合物の一部としての該具体的な異性体を包含していることを意図する。

40

【0030】

ジアステレオマー混合物は、物理的化学的な違いに基づいて、当業者によく知られた方法（例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶など）によって、その個々のジアステレオマーに分離され得る。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコールまたはモッシャーの酸塩化物などのキラル助剤）との反応によってエナン

50

チオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することにより分離され得る。また、一部の式（Ⅰ）の化合物は、アトロプ異性体（例えば、置換ピアリール）であり得、本発明の一部とみなす。また、エナンチオマーは、キラルHPLCカラムの使用によっても分離することができる。

【0031】

また、式（Ⅰ）の化合物が異なる互変異性形態で存在し得ることが考えられ得、かかる形態はすべて本発明の範囲内に包含される。

【0032】

本発明の化合物のあらゆる立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（該化合物の塩および溶媒和物ならびにプロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルを含む）、例えば、種々の置換基上の不斉炭素のために存在し得るもの、例えば、エナンチオマー形態（これは、不斉炭素がない場合であっても存在し得る）、回転異性体形態、アトロプ異性体、およびジアステレオマー形態が本発明の範囲に含まれることが想定される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば実質的に他の異性体を含んでいないものであってもよく、例えば、ラセミ化合物として、またはすべての他の、もしくは選択された他の立体異性体と混合されたものであってもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsによって規定されるS配置またはR配置を有するものであり得る。

【0033】

式（Ⅰ）の化合物は塩を形成していてもよく、該塩もまた本発明の範囲に含まれる。本明細書における式（Ⅰ）の化合物に対する言及は、特に記載のない限り、その塩に対する言及も包含していると理解されたい。用語「塩」は、本明細書で用いる場合、無機および/または有機酸とともに形成される酸性塩、ならびに無機および/または有機塩基とともに形成される塩基性塩を示す。また、式（Ⅰ）の化合物が塩基性部分（限定されないが、ピリジンまたはイミダゾールなど）と、酸性部分（限定されないが、カルボン酸など）の両方を含むものである場合、両性イオン（「分子内塩」）が形成され得、本明細書で用いる用語「塩」に包含される。本発明の範囲において使用されるかかる酸性および塩基性の塩は、薬学的に許容され得る（すなわち、無毒性の生理学的に許容され得る）塩である。式（Ⅰ）の化合物の塩は、例えば、式（Ⅰ）の化合物をある量（例えば、同等量）の酸または塩基と、塩析沈殿させるものなどの媒体または水性媒体中で反応させた後、凍結乾燥させることによって形成され得る。

【0034】

例示的な酸付加塩としては、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンフルスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩としても知られている）などが挙げられる。さらに、塩基性医薬用化合物による薬学的に有用な塩の形成に適していると一般的にみなされる酸は、例えば、P. Stahl et al, Camille G. (編) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; and in The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. (ウェブサイト)) に論考されている。これらの開示

内容は引用により本明細書に組み込まれる。

【0035】

例示的な塩基性塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（カルシウムおよびマグネシウム塩など）、有機塩基（例えば、有機アミン）（ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミンなど）との塩、ならびにアミノ酸（アルギニン、リジンなど）との塩などが挙げられる。塩基性窒素含有基は、例えば、ハロゲン化低級アルキル（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチルおよびブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリルおよびステアリル）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）などの薬剤で4級化してもよい。

10

【0036】

本発明は、さらに、単離されたあらゆる形態の式（I）の化合物を包含している。例えば、上記において特定した化合物は、該化合物のあらゆる形態、例えば、その溶媒和物、水和物、立体異性体および互変異性体（あれば）を包含していることを意図する。

【0037】

本明細書で用いる場合、用語「組成物」は、指定された成分を指定された量で含む生成物、ならびに指定された量の指定された成分の組合せから直接または間接的に得られる任意の生成物を包含していることを意図する。

【0038】

20

一般式（I）の化合物において、原子は天然状態の同位体存在度を示すものであってもよく、1個以上の原子において、同じ原子番号を有するが原子量または質量数は自然界に主として見られる原子量または質量数と異なる特定の同位体を人為的に富化したものであってもよい。本発明は、一般式（I）の化合物の適当なあらゆる同位体異型形態を包含していることを意図する。例えば、水素（H）の異なる同位体形態としては、プロチウム（¹H）およびジューテリウム（²H）が挙げられる。プロチウムは、自然界に主として見られる水素の同位体である。ジューテリウムの富化により、特定の治療上の利点（インビボ半減期の増大もしくは必要投薬量の低減など）がもたらされ得るか、または生物学的試料の特性評価のための標準として有用な化合物が得られ得る。同位体標識された一般式（I）の化合物は、当業者によく知られた慣用的な手法によって、または本明細書のスキームおよび実施例に記載のものと同様のプロセスによって、必要以上に実験を行うことなく、同位体富化した適切な試薬および/または中間体を用いて調製され得る。

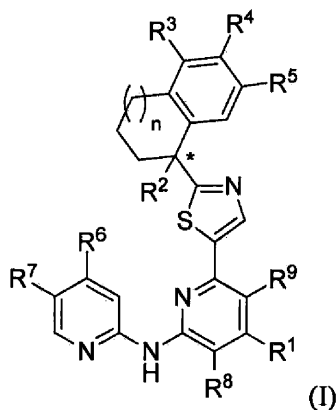
30

本発明の化合物

本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、およびnは以下において規定する。以下に、式（I）の化合物の実施形態を説明する。式（IA）の化合物（以下に詳細に説明）は、式（I）の化合物の一実施形態である。

【0039】

【化 1】



10

実施形態番号 1 において、本発明は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

R^1 は：

(i) $-C_1 \sim C_3$ アルキル；

(ii) フルオロアルキル；

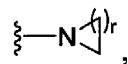
(iii) $-CH_2OR^{1a}$ (ここで、 R^{1a} は H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される)；

20

(iv) $-N(R^{1b})_2$ (ここで、各存在の R^{1b} は H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択されるか、あるいは 2 個の R^{1b} が、これらが結合している N 原子と一体となって式

【0040】

【化 2】



の基を形成しており、式中、 r は 1、2、3 または 4 である)；

(v) $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ ；

(vi) $-N(H)C(O)-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ ；

30

(vii) 八口；

(viii) H；ならびに

(ix) モルホリニル

からなる群より選択され；

R^2 は、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)-R^{2b}$ 、または $-F$ であり；

ここで、各存在の R^{2a} は H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択され；

R^{2b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は、 $-CO_2R^{3a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{3a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{3a}$ 、テトラゾール、 $-C(O)N(R^{3b})_2$ 、 $-CH_2OH$ 、H、八口、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{3b})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{3c}$ 、 $-C(O)-N(H)(R^{3d})$ 、 $-C(O)N(H)C(O)R^{3a}$ 、 $-P(O)(OR^{3b})_2$ 、または $-B(OH)_2$ であり；

40

ここで、 R^{3a} は H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され；

各 R^{3b} は、独立して、H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択され；

R^{3c} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびフェニルからなる群より選択され、前記フェニルは非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており；

R^{3d} は、 $-CN$ 、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ およびテトラゾールからなる群より選択され；

50

R^4 は、 $-CO_2R^{4a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{4a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{4a}$ 、テトラゾール、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 H 、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{4c}$ 、 $-C(O)-N(H)(R^{4d})$ 、 $-C(O)N(H)C(O)R^{4a}$ 、 $-P(O)(OR^{4b})_2$ 、または $-B(OH)_2$ であり；

ここで、 R^{4a} は、 H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され；

各 R^{4b} は、独立して、 H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択され；

R^{4c} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびフェニルからなる群より選択され、前記フェニルは非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており；

R^{4d} は、 $-CN$ 、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ およびテトラゾールからなる群より選択され；

R^5 は、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{5a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{5a}$ 、テトラゾール、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 H 、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{5c}$ 、 $-C(O)-N(H)(R^{5d})$ 、 $-C(O)N(H)C(O)R^{5a}$ 、 $-P(O)(OR^{5b})_2$ 、または $-B(OH)_2$ であり；

ここで、 R^{5a} は、 H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され；

各 R^{5b} は、独立して、 H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択され；

R^{5c} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよびフェニルからなる群より選択され、前記フェニルは非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており；

R^{5d} は、 $-CN$ 、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ およびテトラゾールからなる群より選択され；

R^6 は：

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキル；

(ii) $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル；

(iii) $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ ；

(iv) $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ フルオロアルキル})$ ；

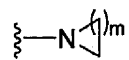
(v) $-R^{6a}$ (ここで、 R^{6a} は：

(a) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；

(b) 式

【0041】

【化3】

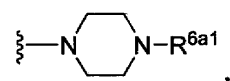


の基 (式中、 m は 1、2、3 または 4 である)；

(c) 式

【0042】

【化4】



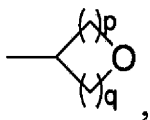
の基 (式中、 R^{6a1} は H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは $-CH_2CH_2NH_2$ である)；
ならびに

(d) N 、 O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員のヘテロアリアルからなる群より選択され、 R^{6a} は非置換であるか、またはハロおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択される 1 ~ 3 個の R^{6a2} 部分で置換されている)；

(v i) - O - R^{6 b} (ここで、R^{6 b}は：
 (a) C₃ ~ C₆ シクロアルキル；および
 (b) 式

【0043】

【化5】



の基(式中、pは0、1または2であり、qは1、2または3である)

からなる群より選択され、R^{6 b}は非置換であるか、またはフルオロおよびC₁ ~ C₃ アルキルからなる群より選択される1 ~ 2個のR^{6 b 1}部分で置換されている)；

(v i i) - N(R^{6 c})₂ (ここで、各存在のR^{6 c}はHおよびC₁ ~ C₃ アルキルからなる群より選択される)；

(v i i i) - N(H)C(O) - (C₁ ~ C₃ アルキル)；

(i x) - N(H)C(O)O - (C₁ ~ C₃ アルキル)；

(x) - NHC(O) - N(R^{6 d})₂ (ここで、各R^{6 d}はHまたはC₁ ~ C₃ アルキルである)；

(x i) 八口；ならびに

(x i i) H

からなる群より選択され；

R⁷は、Hまたは八口であり；

R⁸は、Hまたは八口であり；

R⁹は、Hまたは八口であり；

nは、0、1または2である。

【0044】

実施形態番号2では、

R²が、-OH、-O - (C₁ ~ C₃ アルキル)、または - N(R^{2 a})₂であり；

R³が、-CO₂R^{3 a}、-CH₂CO₂R^{3 a}、-CH₂CH₂CO₂R^{3 a}、テトラゾール、-C(O)N(R^{3 b})₂、-CH₂OH、H、八口、C₁ ~ C₆ アルキル、
 -O - (C₁ ~ C₃ アルキル)、または - N(R^{3 b})₂であり；

R⁴が、-CO₂R^{4 a}、-CH₂CO₂R^{4 a}、-CH₂CH₂CO₂R^{4 a}、テトラゾール、-C(O)N(R^{4 b})₂、-CH₂OH、H、八口、C₁ ~ C₆ アルキル、
 -O - (C₁ ~ C₃ アルキル)、または - N(R^{4 b})₂であり；

R⁵が、-CO₂R^{5 a}、-CH₂CO₂R^{5 a}、-CH₂CH₂CO₂R^{5 a}、テトラゾール、-C(O)N(R^{5 b})₂、-CH₂OH、H、八口、C₁ ~ C₆ アルキル、
 -O - (C₁ ~ C₃ アルキル)、および - N(R^{5 b})₂であり；

R⁶は、実施形態番号1の(i) ~ (v i i i)、(x i)または(x i i)に記載のとおりであり；

残りの可変部は実施形態番号1に記載のとおりである。

【0045】

式(I)の化合物の上記に図示した構造式において、R₂および図示したチアゾール環に結合している環内原子には、この炭素原子がキラルであることを示すために該図において、識別表示「*」を示している。実施形態番号3では、この炭素原子の立体配置はRである。実施形態番号4では、この炭素原子の立体配置はSである。

【0046】

実施形態番号5では、

R³が -CO₂R^{3 a}、-CH₂CO₂R^{3 a}、-CH₂CH₂CO₂R^{3 a}、テトラゾール、-C(O)N(R^{3 b})₂または -CH₂OHである場合；R⁴はH、八口、C₁ ~ C₆ アルキル、-O - (C₁ ~ C₃ アルキル)または - N(R^{4 b})₂であり、R⁵

10

20

30

40

50

がHまたはハ口であり；

R^4 が $-CO_2R^{4a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{4a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{4a}$ 、テトラゾール、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、または $-CH_2OH$ である場合； R^3 はH、ハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、または $-N(R^{3b})_2$ であり、 R^5 がHまたはハ口であり、

残りの可変部は実施形態番号 1 または 2 に記載のとおりである。

【0047】

実施形態番号 6 では、

R^3 が $-CO_2R^{3a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{3a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{3a}$ 、テトラゾール、 $C(O)N(R^{3b})_2$ 、または $-CH_2OH$ である場合； R^4 はHであり、 R^5 はHであり；

R^4 が $-CO_2R^{4a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{4a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{4a}$ 、テトラゾール、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、または $-CH_2OH$ である場合； R^3 と R^5 はHであり、

残りの可変部は実施形態番号 1 または 2 に記載のとおりである。

【0048】

実施形態番号 7 では、 R^3 が $-CO_2R^{3a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{3a}$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{3a}$ 、テトラゾール、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CH_2OH$ であり； R^4 と R^5 がHであり、残りの可変部は実施形態番号 1 または 2 に記載のとおりである。

【0049】

実施形態番号 8 では、 R^3 が $-CO_2R^{3a}$ 、 $-CH_2CO_2R^{3a}$ 、および $-CH_2CH_2CO_2R^{3a}$ であり、 R^4 と R^5 がHであり、残りの可変部は実施形態番号 1 に記載のとおりである。

【0050】

実施形態番号 9 では、 R^3 が $-CO_2R^{3a}$ であり、 R^4 と R^5 がHであり、残りの可変部は実施形態番号 1 または 2 に記載のとおりである。

【0051】

実施形態番号 10 では、 R^3 、 R^4 および R^5 が実施形態番号 8 または 9 に記載のとおりであり、 R^{3a} がHであり、残りの可変部は実施形態番号 1 または 2 に記載のとおりである。

【0052】

実施形態番号 11 では、 R^5 がHまたはフルオロであり、残りの可変部は実施形態番号 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

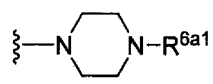
【0053】

実施形態番号 12 では、 R^6 が：

- (i) $C_1 \sim C_4$ アルキル；
- (ii) $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル；
- (iii) $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ ；
- (iv) $-R^{6a}$ (ここで、 R^{6a} は：
 - (a) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
 - (b) 式

【0054】

【化 6】



の基 (式中、 R^{6a1} はHまたは $-CH_2CH_2NH_2$ である)；および

(c) N、O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリール

からなる群より選択され、 R^{6a} は非置換であるか、またはハ口および $C_1 \sim C_3$ アルキ

10

20

30

40

50

ルからなる群より選択される 1 ~ 3 個の R^{6a2} 部分で置換されている) ;

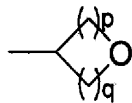
(v) - O - R^{6b} (ここで、 R^{6b} は :

(a) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル ; および

(b) 式

【0055】

【化7】



10

の基 (式中、 p は 1 または 2 であり、 q は 1 または 2 である)

からなる群より選択され、 R^{6b} は非置換である)

からなる群より選択され、残りの可変部は実施形態番号 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

【0056】

実施形態番号 13 では、 R^7 が H またはクロロであり、残りの可変部は実施形態番号 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

【0057】

実施形態番号 14 では、 R^8 と R^9 のうち一方がハロであり、他方が H であり、残りの可変部は実施形態番号 1 ~ 13 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

20

【0058】

実施形態番号 15 では、 R^8 と R^9 の両方が H であり、残りの可変部は実施形態番号 1 ~ 13 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

【0059】

実施形態番号 16 では、 R^2 が OH であり、残りの可変部は実施形態番号 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

【0060】

実施形態番号 17 では、 n が 1 であり、残りの可変部は実施形態番号 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

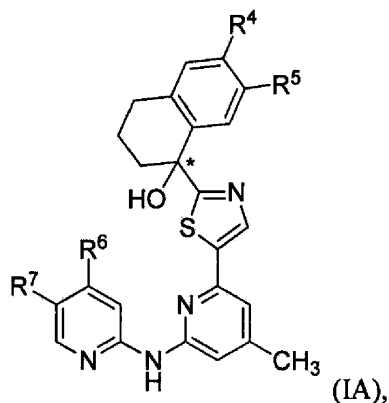
【0061】

実施形態番号 18 では、式 (I) の化合物が式 (IA)

30

【0062】

【化8】



40

を有し、

式中、

R^4 が、 $-CO_2R^{4a}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CH_2OH$ であり (ここで、 R^{4a} は H および CH_3 からなる群より選択される) ;

R^5 が、H またはフルオロであり ;

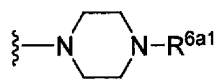
50

R⁶ が：

- (i) C₁ ~ C₄ アルキル；
- (ii) C₁ ~ C₃ フルオロアルキル；
- (iii) -O-(C₁ ~ C₆ アルキル)；
- (iv) -R^{6a} (ここで、R^{6a} は：
 - (a) C₃ ~ C₆ シクロアルキル、
 - (b) 式

【0063】

【化9】



10

の基 (式中、R^{6a1} は H または -CH₂CH₂NH₂ である)；および

(c) N、O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリアル (例えば、ピラゾリル、チエニルおよびオキサジアゾリル) からなる群より選択され、R^{6a} は非置換であるか、またはハロおよび C₁ ~ C₃ アルキル (例えば、メチル) からなる群より選択される 1 ~ 3 個の R^{6a2} 部分で置換されている)；

(v) -O-R^{6b} (ここで、R^{6b} は：

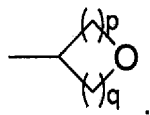
(a) C₃ ~ C₆ シクロアルキル；および

(b) 式

20

【0064】

【化10】



の基 (式中、p は 1 または 2 であり、q は 1 または 2 である)

からなる群より選択され、R^{6b} は非置換である)

からなる群より選択され；

R⁷ が H または ハロ である。

30

【0065】

実施形態番号 19 では、該化合物が式 (IA) を有し、R⁴ が -CO₂R^{4a} であり、R^{4a} は H および CH₃ からなる群より選択され、残りの可変部は実施形態番号 18 に記載のとおりである。

【0066】

実施形態番号 20 では、該化合物が式 (IA) を有し、R⁴ が -CO₂H であり、残りの可変部は実施形態番号 18 に記載のとおりである。

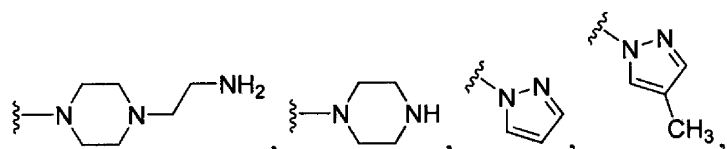
【0067】

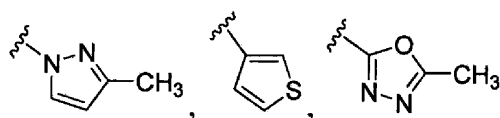
実施形態番号 21 では、該化合物が式 (IA) を有し、R⁶ が、C₁ ~ C₄ アルキル、-CF₃、-C(H)F₂、-O-(C₁ ~ C₃ アルキル)、OCF₃、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、

40

【0068】

【化11】





および - O - (C₄ ~ C₆ シクロアルキル) からなる群より選択され、残りの可変部は実施形態番号 18 ~ 20 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

【 0069 】

実施形態番号 22 では、該化合物が式 (I A) を有し、R⁶ が C₁ ~ C₃ フルオロアルキルからなる群より選択され、残りの可変部は実施形態番号 18 ~ 20 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

10

【 0070 】

実施形態番号 23 では、該化合物が式 (I A) を有し、R⁷ が H またはクロロであり、残りの可変部は実施形態番号 18 ~ 22 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

【 0071 】

実施形態番号 24 では、該化合物が式 (I A) を有し、R⁴ が、- CO₂ R^{4a}、- C (O) NH₂、または - CH₂ OH であり (ここで、R^{4a} は H および CH₃ からなる群より選択される) ；

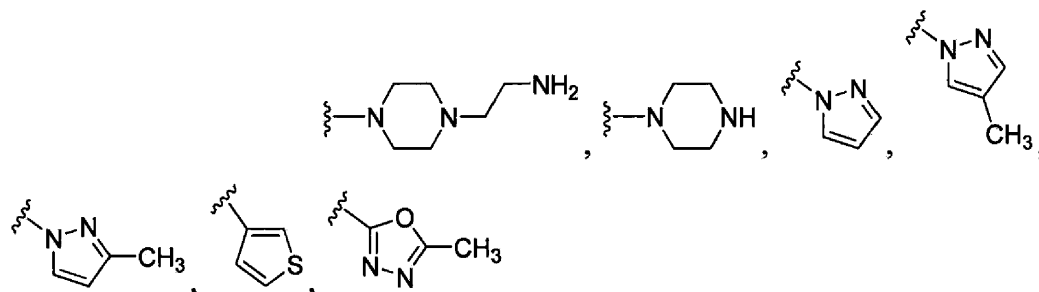
R⁵ が、H またはフルオロであり ；

R⁶ が、C₁ ~ C₄ アルキル、- CF₃、- C (H) F₂、- O - (C₁ ~ C₃ アルキル)、- OCF₃、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、

20

【 0072 】

【 化 12 】



30

および - O - (C₄ ~ C₆ シクロアルキル) からなる群より選択され ；

R⁷ が、H またはクロロである。

【 0073 】

実施形態番号 25 では、該化合物が式 (I A) を有し、R⁴ が - CO₂ R^{4a} であり (ここで、R^{4a} は H および CH₃ からなる群より選択される) ；

R⁵ が、H またはフルオロであり ；

R⁶ が、C₁ ~ C₄ アルキル、- CF₃ および - C (H) F₂ からなる群より選択され ；

R⁷ が、H またはクロロである。

【 0074 】

40

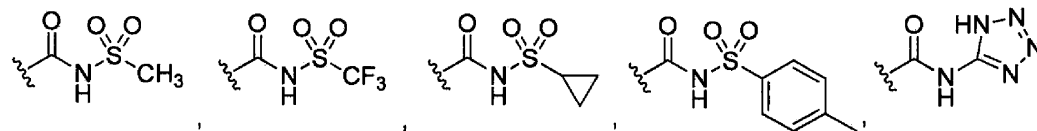
実施形態番号 26 では、該化合物が式 (I) を有し、R¹ が C₁ ~ C₃ アルキルであり、残りの可変部は実施形態番号 1 に記載のとおりである。

【 0075 】

実施形態番号 27 では、該化合物が式 (I) を有し、R³、R⁴ および R⁵ のうちの 1 つが、- CO₂ H、- C (O) - CN、- C (O) - N (H) OCH₃、- P (O) (OCH₂CH₃)₂、- P (O) (OH)₂、テトラゾール、

【 0076 】

【化 1 3】



および -B(OH)₂ からなる群より選択され；R³、R⁴ および R⁵ のうちその他の 2 つが各々、H またはハロであり；

残りの可変部は実施形態番号 1 に示したとおりである。

【0077】

10

実施形態番号 28 では、該化合物が式 (I) を有し、式中、

R¹ が C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R² が -OH であり；

R⁶ が C₁ ~ C₃ フルオロアルキルであり；

R⁷、R⁸ および R⁹ が各々、H であり；

R³、R⁴ および R⁵ は実施形態番号 27 に記載のとおりであり；

残りの可変部は実施形態番号 1 に記載のとおりである。

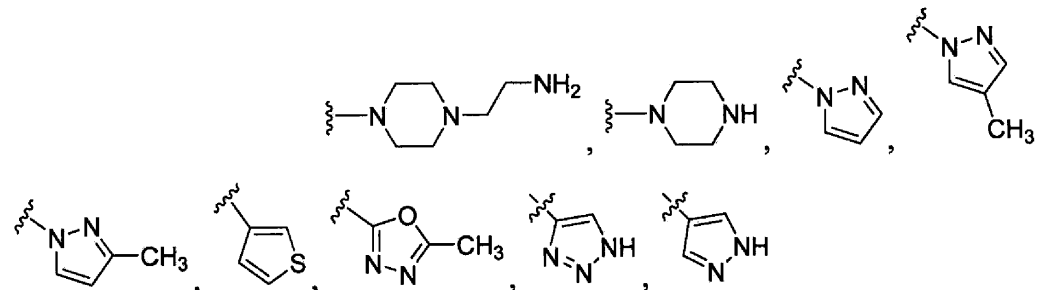
【0078】

実施形態番号 29 では、該化合物が式 (IA) を有し、R⁶ が、C₁ ~ C₄ アルキル、
-CF₃、-C(H)F₂、-O-(C₁ ~ C₃ アルキル)、-OCF₃、C₃ ~ C₆ シ
クロアルキル、

20

【0079】

【化 1 4】



30

および -O-(C₄ ~ C₆ シクロアルキル) からなる群より選択され、残りの可変部は実施形態番号 18 ~ 20 のいずれか 1 つに記載のとおりである。

【0080】

実施形態番号 30 では、該化合物が式 (IA) を有し、R⁴ が、-CO₂R^{4a}、-C(O)NH₂、または -CH₂OH であり（ここで、R^{4a} は H および CH₃ からなる群より選択される）；

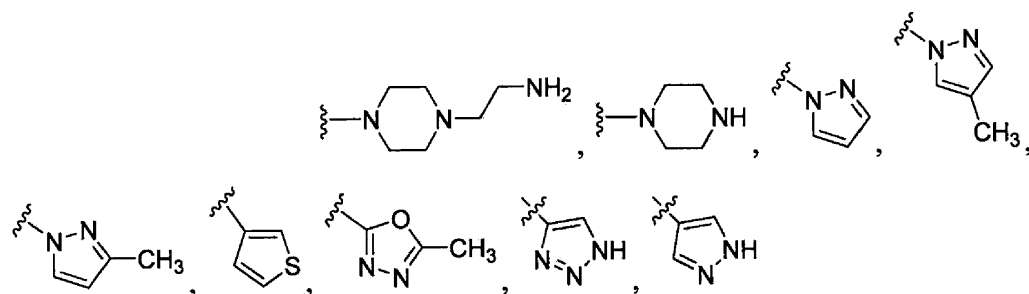
R⁵ が、H またはフルオロであり；

R⁶ が、C₁ ~ C₄ アルキル、-CF₃、-C(H)F₂、-O-(C₁ ~ C₃ アルキル)、
-OCF₃、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、

40

【0081】

【化 15】



10

および - O - (C₄ ~ C₆ シクロアルキル) からなる群より選択され；

R⁷ が、H またはクロロである。

【0082】

本発明の代表的な化合物は以下のもの、ならびにその薬学的に許容され得る塩である：

5 - (5 - {6 - [(4 - tert - ブトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

5 - [5 - (6 - { [4 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

20

5 - [5 - (6 - { [5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

5 - {5 - [6 - ({4 - [4 - (2 - アミノエチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - イル} アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル] - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル} - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

30

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1 H - ピラゾル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (チオフェン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - {4 - メチル - 6 - [(4 - メチルピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

40

5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

5 - (5 - {6 - [(4 - シクロブチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

50

5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロブチルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - { 4 - メチル - 6 - [(4 - プロピルピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - (5 - { 6 - [(4 - エトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロペンチルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - (5 - { 6 - [(4 - エチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - (5 - { 6 - [(4 - シクロヘキシルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - プロパン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - (5 - { 6 - [(4 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - (5 - { 6 - [(4 - tert - ブチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

7 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (

トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

10

5 - [5 - (3 - ブロモ - 4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - [5 - (5 - ブロモ - 4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - [5 - (3, 5 - ジブロモ - 4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

20

5 - {5 - [4 - (アセチルアミノ) - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル] - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル} - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - [5 - (4 - アミノ - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸メチル;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸;

30

1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - カルボン酸;

9 - ヒドロキシ - 9 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ[7]アンヌレン - 2 - カルボン酸;

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ[7]アンヌレン - 2 - カルボン酸;

40

5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ[7]アンヌレン - 1 - カルボン酸;

3 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - カルボン酸;

1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - カルボン酸メチル;

50

5 - ヒドロキシ - N - メトキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

50

{ 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } ホスホン酸ジエチル ;

{ 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } ホスホン酸 ;

{ 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } ボロン酸 ;

5 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

5 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - アミノ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - (アセチルアミノ) - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - { 6 - [(4 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ; および

5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - { 4 - メチル - 6 - [(4 - プロボキシピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸。

【 0 0 8 3 】

本発明のさらなる代表的な化合物は以下のものであり、その薬学的に許容され得る塩を含む :

(5 R) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - tert - ブトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R) - 5 - [5 - (6 - { [4 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R) - 5 - [5 - (6 - { [5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R) - 5 - { 5 - [6 - ({ 4 - [4 - (2 - アミノエチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1 H - ピラゾル

- 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (チオフェン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - { 4 - メチル - 6 - [(4 - メチルピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

10

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (3 - メチル - 1 - H - ピラゾル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - シクロブチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロブチルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

20

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - { 4 - メチル - 6 - [(4 - プロピルピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - エトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロペンチルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - エチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

30

(5R) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - シクロヘキシルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (プロパン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

40

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル

50

-]- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;
- (5R) - 5 - (5 - {6 - [(4 - tert - ブチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;
- (5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;
- (5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ; 10
- (5R) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;
- (5R) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;
- (5R) - 7 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ; 20
- (5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;
- (5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;
- (5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ; 30
- (5R) - 5 - [5 - (3 - ブロモ - 4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;
- (5R) - 5 - [5 - (5 - ブロモ - 4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;
- (5R) - 5 - [5 - (3, 5 - ジブロモ - 4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ; 40
- (5R) - 5 - {5 - [4 - (アセチルアミノ) - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル} - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;
- (5R) - 5 - [5 - (4 - アミノ - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;
- (5R) - メチル - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボキシレート 50

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸 ;

(5R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボン酸 ;

(9R) - 9 - ヒドロキシ - 9 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 2 - カルボン酸 ;

10

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 2 - カルボン酸 ;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 1 - カルボン酸 ;

(3R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸 ;

20

(1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸メチル ;

(1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸 ;

(5R) - 1 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

30

(5R) - 1 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5R) - 1 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(1R) - 6 - ブロモ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ;

40

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボニトリル ;

(1R) - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6 - (2 H - テトラゾル - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - N - (メチルスルホニル) - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル)

50

- 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド;

(5R) - N - (シクロプロピルスルホニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - N - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド;

10

(5R) - N - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - N - [(トリフルオロメチル)スルホニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - N - 1H - テトラゾル - 5 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド;

20

(5R) - 5 - ヒドロキシ - N - メトキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド;

{(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル}ホスホン酸ジエチル;

{(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル}ホスホン酸;

30

{(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル}ボロン酸;

(5R) - 5 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル;

(5R) - 5 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - アミノ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

40

(5R) - 5 - (アセチルアミノ) - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - {6 - [(4 - メトキシピリジン - 2 - イル)アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸; および

(5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - {4 - メチル - 6 - [(4 - プロポキシピリジン - 2 - イル)アミノ]ピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6

50

、 7、8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸。

【 0 0 8 4 】

本発明のさらなる代表的な化合物は以下のものであり、その薬学的に許容され得る塩を含む：

(5 S) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - t e r t - ブトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - [5 - (6 - { [4 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - [5 - (6 - { [5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - { 5 - [6 - ({ 4 - [4 - (2 - アミノエチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1 H - ピラゾル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (チオフェン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - { 4 - メチル - 6 - [(4 - メチルピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - シクロブチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロブチルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - { 4 - メチル - 6 - [(4 - プロピルピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

(5 S) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - エトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸；

10

20

30

40

50

(5S) - 5 - [5 - (6 - { [4 - (シクロペンチルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - エチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - シクロヘキシルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (プロパン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - (5 - { 6 - [(4 - tert - ブチルピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル } - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

(5S) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

(5S) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5S) - 7 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 ,

10

20

30

40

50

3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5S) - 5 - [5 - (3 - ブロモ - 4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5S) - 5 - [5 - (5 - ブロモ - 4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5S) - 5 - [5 - (3, 5 - ジブロモ - 4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5S) - 5 - {5 - [4 - (アセチルアミノ) - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル] - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル} - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5S) - 5 - [5 - (4 - アミノ - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;

(5S) - メチル - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボキシレート;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸;

(5S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - カルボン酸;

(9S) - 9 - ヒドロキシ - 9 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ[7]アンヌレン - 2 - カルボン酸;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ[7]アンヌレン - 2 - カルボン酸;

(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ[7]アンヌレン - 1 - カルボン酸;

(3S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - カルボン酸;

(1S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - カルボン酸メチル;

(1S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - カルボン酸;

10

20

30

40

50

ル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸 ;

(5 S) - 1 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル ;

(5 S) - 1 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5 S) - 1 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 ;

(1 S) - 6 - ブロモ - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ;

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボニトリル ;

(1 S) - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 6 - (2 H - テトラゾル - 5 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール ;

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - N - (メチルスルホニル) - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

(5 S) - N - (シクロプロピルスルホニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - N - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

(5 S) - N - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - N - [(トリフルオロメチル) スルホニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - N - 1 H - テトラゾル - 5 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

(5 S) - 5 - ヒドロキシ - N - メトキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド ;

{ (5 S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 -

10

20

30

40

50

イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} ホスホン酸ジエチル;
 {(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} ホスホン酸;
 {(5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} ボロン酸;
 (5S) - 5 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル;
 (5S) - 5 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;
 (5S) - 5 - アミノ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;
 (5S) - 5 - (アセチルアミノ) - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸;
 (5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - {6 - [(4 - メトキシピリジン - 2 - イル)アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸; および
 (5S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - {4 - メチル - 6 - [(4 - プロポキシピリジン - 2 - イル)アミノ]ピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸。
 【0085】

また、本発明は、精製された形態の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

化合物の使用

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩ならびにかかる化合物を含む医薬組成物は、脾臓チロシンキナーゼ(Syk)によって媒介されるさまざまな病状または疾患を処置または予防するために使用され得る。かかる病状および疾患としては、限定されないが：(1)関節炎、例えば、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎および変形性関節症；(2)喘息および他の閉塞性気道疾患、例えば、慢性喘息、遅発型喘息、気道過敏、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、成人呼吸促進症候群、再発性気道閉塞、および慢性閉塞性肺疾患、例えば、気腫；(3)自己免疫性の疾患または障害、例えば、単独器官または単独細胞型の自己免疫障害として指定されるもの、例えば、橋本甲状腺炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性精巣炎、グッドパスチャー病、自己免疫性血小板減少症、例えば、特発性血小板減少性紫斑病、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーヴズ病、原発性胆汁性肝硬変、慢性劇症肝炎、潰瘍性大腸炎および膜性糸球体症、全身性自己免疫障害が関連しているものとして指定されるもの、例えば、全身性エリテマトーデス、免疫性血小板減少性紫斑病、関節リウマチ、シェーグレン症候群、ライター症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発性動脈炎、多発性硬化症および水疱性類天疱瘡、ならびにB細胞(体液性)系またはT細胞系であり得るさらなる自己免疫疾患、例えば、コーガン症候群、強直性脊椎炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、自己免疫性脱毛症、I型または若年発症型糖尿病、および甲状腺炎；(4)がんまたは腫瘍、例えば、消化管/胃腸管のがん、結腸がん、肝臓がん、皮膚がん、例えば、肥満細胞腫および扁平上皮がん、乳房がんおよび乳がん、卵巣がん、前立腺がん、リンパ腫および白血病(例えば限定されないが、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、マントル細胞リンパ腫、NHLB

10

20

30

40

50

細胞リンパ腫（例えば、前駆 B - A L L、辺縁層 B 細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、ホジキンリンパ腫、NK 細胞および T 細胞リンパ腫；T E L - S y k および I T K - S y k 融合駆動型腫瘍）骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫、骨髄増殖性障害 腎臓がん、肺がん、筋肉のがん、骨のがん、膀胱がん、脳のがん、黒色腫、例えば、口腔黒色腫および転移性黒色腫、カポジ肉腫、増殖性糖尿病網膜症、ならびに血管形成関連障害、例えば、充実性腫瘍および痔がん；（５）糖尿病、例えば、Ⅰ型糖尿病および糖尿病による合併症；（６）目の疾患、障害または病状、例えば、目の自己免疫疾患、角結膜炎、春季結膜炎、ブドウ膜炎、例えば、ベーチェット病と関連するブドウ膜炎および水晶体原性ブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜炎、角膜上皮ジストロフィ、角膜白斑、眼の天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト 小柳 - 原田症候群、乾性角結膜炎（ドライアイ）、フリクテン、虹彩毛様体炎、サルコイドーシス、内分泌性眼障害、交感性眼炎、アレルギー性結膜炎、および眼新生血管形成；（７）腸の炎症、アレルギーまたは病状、例えば、クローン病および／または潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、ならびに肥満細胞症；（８）神経変性疾患、例えば、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、脳虚血、または外傷、打撲（s t r i k e）、グルタミン酸神経毒性もしくは低酸素によって引き起こされる神経変性疾患；卒中における虚血性／再灌流障害、心筋虚血（i s c h e m i c a）、腎虚血、心臓発作、心臓肥大、アテローム性動脈硬化および動脈硬化、器官低酸素状態；（９）血小板凝集および血小板の活性化と関連しているか、またはこれによって引き起こされる疾患、例えば、動脈硬化、血栓症、内膜過形成および血管損傷後の再狭窄；（１０）心血管疾患と関連している病状、例えば、再狭窄、急性冠症候群、心筋梗塞、不安定狭心症、難治性狭心症、血栓溶解療法後または冠動脈血管形成術後に起こる冠動脈内血栓性閉塞、血栓媒介性脳血管症候群、塞栓性卒中、血栓性卒中、一過性脳虚血発作、静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺動脈塞栓、凝固障害、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、閉塞性血栓性血管炎、ヘパリン誘導性血小板減少症と関連している血栓性疾患、体外循環と関連している血栓性合併症、器具使用（心臓もしくは他の血管内カテーテル法、大動脈内バルーンポンプ、冠動脈ステント挿入または心臓弁など）と関連している血栓性合併症、人工補装具の装着を必要とする病状など；（１１）皮膚の疾患、病状または障害、例えば、アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬、強皮症、掻痒および他の掻痒性の病状；（１２）アレルギー反応、例えば、アナフィラキシー、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性じんま疹、血管浮腫、アレルギー性喘息、または虫刺され、食物、薬物もしくは花粉に対するアレルギー反応；（１３）移植拒絶、例えば、臍ランゲルハンス島移植拒絶、骨髄移植拒絶、対宿主性移植片病、器官および細胞移植拒絶（骨髄、軟骨、角膜、心臓、椎間板、小島、腎臓、肢節（l i m b）、肝臓、肺、筋肉、筋芽細胞、神経、脾臓、皮膚、小腸、または気管、および異種移植片移植など）；（１４）低悪性度瘢痕形成、例えば、強皮症、線維形成増大、ケロイド、術後瘢痕、肺線維症、血管痙攣、片頭痛、再灌流障害、および心筋梗塞後が挙げられる。

【 0 0 8 6 】

したがって、本発明は、治療、特に、不適切な S y k 活性によって媒介される疾患および病状の処置における使用のための式（Ⅰ）の化合物およびその薬学的に許容され得る塩を提供する。本明細書でいう不適切な S y k 活性は、特定の患者において予測される正常な S y k 活性から外れた任意の S y k 活性である。不適切な S y k 活性は、例えば、活性の異常な増大、または S y k 活性のタイミングおよびもしくは制御の異常の形態であり得る。そのため、かかる不適切な活性は、例えば、不適切または制御不能な活性化をもたらす該プロテインキナーゼの過剰発現または変異に起因するものであり得る。

【 0 0 8 7 】

さらなる実施形態において、本発明は、調整されていない S y k 活性に関連する障害の予防および／または処置のための S y k の調節、モジュレーションまたは阻害方法に関する。

【0088】

さらなる実施形態において、本発明は、S y k 活性によって媒介される障害に苦しんでいる患者の処置方法であって、前記患者に有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を投与することを含む方法を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、S y k 活性によって媒介される障害の処置のための医薬の調製における式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物あるいはその生理学的に機能性の誘導体の使用を提供する。

【0089】

さらなる実施形態において、S y k 活性によって媒介される前記障害は喘息である。さらなる実施形態では、前記障害は関節リウマチである。また別の実施形態では、前記障害はがんである。さらなる実施形態では、前記障害は眼の結膜炎である。

10

【0090】

本発明のまた別の態様は、F c 受容体シグナル伝達カスケード、例えば F c e R I および / または F c g R I 媒介性脱顆粒の化学メディエータの放出または合成によって引き起こされる、および / またはこれに関連していることを特徴とする疾患の処置または予防に対する治療アプローチとして、かかる F c 受容体シグナル伝達カスケードまたは脱顆粒によって引き起こされるか、またはこれに関連している疾患の処置方法を提供する。また、S y k は、イムノチロシン系活性化モチーフ (I T A M) シグナル伝達、B 細胞受容体シグナル伝達、T 細胞受容体シグナル伝達に緊要な役割を果たしており、好中球におけるインテグリン (1) 、 (2) および (3) シグナル伝達の必須成分であることが知られている。したがって、本発明の化合物は、F c 受容体、I T A M、B 細胞受容体およびインテグリンシグナル伝達カスケード、ならびにこれらのシグナル伝達カスケードによって誘起される細胞応答を調節するために使用され得る。調節または阻害され得る細胞応答の非限定的な例としては、呼吸バースト、細胞接着、細胞脱顆粒、細胞拡張、細胞遊走、食作用、カルシウムイオン流出、血小板凝集および細胞成熟が挙げられる。

20

組成物および投与

治療における使用のために、式 (I) の化合物ならびにその薬学的に許容され得る塩がそのままの化学物質で投与される可能性がある一方、活性成分を医薬組成物として提示することが可能である。したがって、本発明は、さらに、式 (I) の化合物およびその薬学的に許容され得る塩と薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。式 (I) の化合物およびその薬学的に許容され得る塩は上記のとおりである。担体は、製剤のその他の成分と適合性であり、そのレシピエントに対して有害でないという意味で許容され得るものでなければならない。また、本発明の別の態様により、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を 1 種類以上の薬学的に許容され得る担体と混合することを含む、医薬組成物の調製方法が提供される。

30

【0091】

本発明の医薬組成物は、単位用量あたりに所定量の活性成分を含む単位投薬形態で提示され得る。かかる単位には、処置対象の病状、投与経路ならびに患者の年齢、体重および体調に応じて、例えば 5 μ g ~ 1 g、好ましくは 1 m g ~ 7 0 0 m g、より好ましくは 5 m g ~ 1 0 0 m g の式 (I) の化合物が内包され得る。したがって、かかる単位用量を 1 日 1 回より多くで投与してもよい。好ましい単位投薬組成物は、本明細書において上記に記載のような日用量もしくは下位用量 (1 日 1 回より多くでの投与のため)、またはその適切な分割量の活性成分を含むものである。さらに、かかる医薬組成物は、製薬技術分野でよく知られた任意の方法によって調製され得る。

40

【0092】

本発明の医薬組成物は、任意の適切な経路、例えば、経口 (例えば、口腔内もしくは舌下)、経直腸、経表面、吸入、経鼻、経眼または非経口 (例えば、静脈内および筋肉内) 経路による投与に適合させ得る。かかる組成物は、製薬技術分野で知られた任意の方法、例えば、活性成分を担体 (1 種類もしくは複数種) または賦形剤 (1 種類もしくは複数種) と合わせることによって調製され得る。投薬形態としては、錠剤、トローチ剤、分散剤

50

、懸濁剤、液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏、エロゾル剤などが挙げられる。

【0093】

さらなる実施形態において、本発明は、例えば関節リウマチの処置のための経口経路による投与に適合させた医薬組成物を提供する。

【0094】

さらなる実施形態では、本発明は、例えばアレルギー性鼻炎の処置のための経鼻経路による投与に適合させた医薬組成物を提供する。

【0095】

さらなる実施形態では、本発明は、例えば喘息、COPDまたはARDSの処置のための吸入経路による投与に適合させた医薬組成物を提供する。

10

【0096】

さらなる実施形態では、本発明は、例えば喘息またはCOPDの処置のための吸入経路による投与に適合させた医薬組成物を提供する。

【0097】

さらなる実施形態では、本発明は、目の疾患、例えば結膜炎の処置のための経眼経路による投与に適合させた医薬組成物を提供する。

【0098】

さらなる実施形態では、本発明は、例えばがんの処置のための非経口（例えば、静脈内）経路による投与に適合させた医薬組成物を提供する。

【0099】

20

経口投与に適合させた本発明の医薬組成物は、個別単位、例えば、カプセル剤もしくは錠剤；散剤もしくは顆粒剤；水性もしくは非水性の液体中の液剤もしくは懸濁剤；可食型のフォーム剤またはホイップ剤；または水中油型液状乳剤もしくは油中水型液状乳剤として提示され得る。

【0100】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態の経口投与では、活性薬物成分は、経口用の無毒性の薬学的に許容され得る不活性な担体（例えば、エタノール、グリセロール、水など）と合わされ得る。散剤は、該化合物を適当な微細サイズに粉碎し、同様に粉碎された医薬用担体（食用糖質、例えば、デンプンまたはマンニトールなど）と混合することにより調製される。また、フレーバー剤、保存料、分散化剤および着色剤を存在させてもよい。

30

【0101】

カプセル剤は、上記のような散剤混合物を調製し、成形されたゼラチン鞘に充填することにより作製される。流動促進剤および滑沢剤、例えば、コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固形ポリエチレングリコールが該散剤混合物に、充填作業前に添加され得る。また、カプセル剤を摂取したときの医薬の利用可能性を改善するために、崩壊剤または可溶化剤、例えば、アガーアガー、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムも添加してもよい。

【0102】

さらに、所望される場合、または必要な場合は、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤も該混合物に組み込んでよい。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖類（グルコースまたは - ラクトースなど）、トウモロコシ甘味料、天然および合成ガム、（アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールならびにワックスが挙げられる。このような投薬形態に使用される滑沢剤としては、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。崩壊剤としては、限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、散剤混合物を調製し、造粒またはスラッシングし、滑沢剤と崩壊剤を添加し、錠剤に圧縮することにより製剤化される。散剤混合物は、該化合物（適当に粉碎したもの）を、上記のような希釈剤または基剤と混合することにより調製され、結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギネー

40

50

ト、ゼラチン、もしくはポリビニルピロリドンなど)、溶解遅延物質(パラフィンなど)、吸収加速剤(第4級塩など)および/または吸収剤(ベントナイト、カオリンもしくはリン酸ニカルシウムなど)を混合してもよい。散剤混合物は、結合剤(シロップ、デンプンペースト、アラビアゴム漿またはセルロース系もしくはポリマー系物質の溶液など)で湿潤させ、スクリーンに押し付けて通すことにより造粒され得る。造粒の代替法として、散剤混合物を打錠機で処理し、結果物を不完全にスラギング形成して顆粒剤に破碎してもよい。顆粒剤は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加する手段によって、錠剤形成ダイへの付着を抑制するために滑らかにされ得る。滑らかにされた混合物は、次いで錠剤に圧縮される。また、本発明の化合物を自由流動性の不活性な担体と合わせ、造粒またはスラギングする工程を経ることなく直接錠剤に圧縮してもよい。シェ

10

【0103】

経口液状剤、例えば、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤は、所与の量に所定量の該化合物が含有されるように単位投薬形態に調製され得る。シロップ剤は、該化合物を適当なフレーバーを添加した水溶液に溶解させることにより調製され得、一方、エリキシル剤は、無毒性のアルコール性ビヒクルの使用によって調製される。懸濁剤は、該化合物を無毒性のビヒクル中に分散させることにより製剤化され得る。また、可溶化剤および乳化剤(例えば、エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル)、保存料、フレーバー添加剤(例えば、ペパーミント油または天然甘味料またはサッカリンまたは他の人工甘味料)などを添加してもよい。

20

【0104】

適切な場合は、経口投与のための投薬単位組成物をマイクロカプセル封入してもよい。また、製剤を長期放出または徐放のために、例えば、微粒状物質をポリマー、ワックスなどにコーティングまたは包埋することによって調製してもよい。

【0105】

また、式(I)の化合物およびその薬学的に許容され得る塩をリポソーム送達系、例えば、小型の単層小胞、大型の単層小胞で多層の小胞の形態で投与してもよい。リポソームは、さまざまなリン脂質、例えば、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンで形成されたものであり得る。

30

【0106】

また、式(I)の化合物およびその薬学的に許容され得る塩を、該化合物分子をカップリングさせる個々の担体としてモノクローナル抗体を使用することによって送達してもよい。また、該化合物に、標的化可能な薬物担体として可溶性ポリマーをカップリングさせてもよい。かかるポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンが挙げられ得る。さらに、該化合物を、薬物の制御放出を得るのに有用な種類の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびハイドロゲルの架橋型または両親媒性ブロックコポリマーにカップリングさせてもよい。

40

【0107】

吸入投与のための投薬形態は、エロゾル剤または乾燥粉末剤として簡便に製剤化され得る。

【0108】

吸入投与に適した、および/または適合させた組成物では、式(I)の化合物または塩が粒径サイズリダクション形態であることが好ましく、より好ましくは、サイズリダクション形態は微粒子化によって得られる、または得られ得るものである。サイズリダクション(例えば、微粒子化)された化合物または塩または溶媒和物の好ましい粒径は、D50

50

値が約 0.5 ~ 約 10 ミクロン（例えば、レーザー回折を用いて測定したとき）と規定される。

【0109】

例えば吸入投与のためのエロゾル製剤は、活性物質の薬学的に許容され得る水性または非水性溶媒中の液剤または微細懸濁剤を含むものであり得る。エロゾル製剤は単回投与用量または反復投与用量で滅菌形態で密封容器内に提示され得、該容器は、アトマイザー型デバイスまたは吸入器での使用のためのカートリッジまたはレフィルの形態であり得る。あるいはまた、密封容器は、ユニット型施薬デバイス、例えば、単回用量経鼻吸入器または絞り弁が取り付けられたエロゾル剤ディスペンサー（定量吸入器）であってもよく、これは、容器内の佩用物が消費されたら廃棄されることが意図されたものである。

10

【0110】

投薬形態がエロゾル剤ディスペンサーを備えたものである場合、好ましくは、これに圧力下の適当な噴射剤（圧縮空気、二酸化炭素など）または有機噴射剤（ハイドロフルオロカーボン（HFC）など）を含有させる。好適な HFC 噴射剤としては、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンおよび 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンが挙げられる。また、エロゾル剤投薬形態はポンプ式アトマイザーの形態であってもよい。加圧エロゾル剤は、活性化合物の液剤または懸濁液を含有するものであり得る。これには、懸濁剤製剤の分散特性および均質性を改善するために、さらなる賦形剤、例えば、共溶媒および/または界面活性剤の組み込みが必要とされ得る。また、液剤製剤でもエタノールなどの共溶媒の添加が必要とされ得る。また、例えば、製剤の安定性および/または味覚および/または微粒子塊特性（量および/またはプロフィール）を改善するための他の賦形剤である改良剤を組み込んでよい。

20

【0111】

吸入投与に適した、および/または適合させた医薬組成物では、医薬組成物が吸入用乾燥粉末剤組成物であることが好ましい。かかる組成物は、粉末基剤（ラクトース、グルコース、トレハロース、マンニトールまたはデンプンなど）、式（I）の化合物またはその塩もしくは溶媒和物（好ましくは、粒径サイズリダクション形態、例えば微粒子化形態）を含むものであり得、性能改良剤、例えば、L - ロイシンもしくは別のアミノ酸、および/またはステアリン酸の金属塩（ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウムなど）を含めてもよい。好ましくは、吸入用乾燥粉末剤組成物は、ラクトースと式（I）の化合物またはその塩の乾燥粉末剤ブレンドを含むものである。ラクトースは、好ましくはラクトース水和物、例えば、ラクトース一水和物および/または好ましくは吸入等級および/または微粉等級ラクトースである。好ましくは、ラクトースの粒径は、ラクトース粒子の 90 % 以上（重量基準または容量基準）が 1000 ミクロン（マイクロメートル）未満（例えば 10 ~ 1000 ミクロン、例えば 30 ~ 1000 ミクロン）の直径である、および/またはラクトース粒子の 50 % 以上が 500 ミクロン未満（例えば、10 ~ 500 ミクロン）の直径であると規定される。より好ましくは、ラクトースの粒径は、ラクトース粒子の 90 % 以上が 300 ミクロン未満（例えば、10 ~ 300 ミクロン 例え、50 ~ 300 ミクロン）の直径である、および/またはラクトース粒子の 50 % 以上が 100 ミクロン未満の直径であると規定される。ラクトースの粒径を、ラクトース粒子の 90 % 以上が 100 ~ 200 ミクロン未満の直径である、および/またはラクトース粒子の 50 % 以上が 40 ~ 70 ミクロン未満の直径であると規定してもよい。粒子の約 3 ~ 約 30 %（例えば、約 10 %）（重量基準または容量基準）が 50 ミクロン未満または 20 ミクロン未満の直径であることが好ましい。例えば、限定されないが、好適な吸入等級ラクトースは E 9334 ラクトース（10 % が微粒）（Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Netherlands）である。

30

40

【0112】

特に、吸入用乾燥粉末剤組成物では、吸入投与のための医薬組成物を、適当な吸入デバイス内部の細片またはリボン内に縦方向に載置される複数の密封用量容器（例えば、乾燥

50

粉末剤組成物が内包)内に組み込んでよい。容器は、必要な時に破断可能または剥離開封可能なものであり、例えば、乾燥粉末剤組成物の用量は、DISKUS(登録商標)デバイス(GlaxoSmithKline)などのデバイスからの吸入によって投与され得る。他の乾燥粉末剤吸入器は当業者によく知られており、多くのかかるデバイスが市販されており、代表的なデバイスとしては、Aerolizer(登録商標)(Novartis)、AirmaxTM(IVAX)、ClickHaler(登録商標)(Innovata Biomed)、Diskhaler(登録商標)(GlaxoSmithKline)、Accuhaler(GlaxoSmithKline)、Easyhaler(登録商標)(Orion Pharma)、EclipseTM(Aventis)、FlowCaps(登録商標)(Hovione)、Handihaler(登録商標)(Boehringer Ingelheim)、Pulvinhal(登録商標)(Chiesi)、Rotahaler(登録商標)(GlaxoSmithKline)、SkyeHalerTM or CertihalerTM(SkyePharma)、Twisthaler(Schering-Plough)、Turbuhaler(登録商標)(AstraZeneca)、Ultrahaler(登録商標)(Aventis)などが挙げられる。

10

【0113】

経眼投与のための投薬形態は、眼科使用に適した賦形剤を用いて液剤または懸濁剤として製剤化され得る。

【0114】

20

経鼻投与のための投薬形態は、エーロゾル剤、液剤、滴剤、ゲル剤または乾燥粉末剤として簡便に製剤化され得る。

【0115】

吸入による投与に適合させた医薬組成物としては、微粒子の粉剤もしくはミスト剤が挙げられ、これらは種々の型の定量投与加圧エーロゾル、ネブライザまたは吹送器によって生成させ得る。

【0116】

鼻腔内投与に適した、および/または適合させた医薬組成物では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物は、液状剤ディスペンサーからの送達のための液状剤製剤として製剤化され得る。かかる液状剤ディスペンサーは、例えば、液状剤ディスペンサーのポンプ機構にユーザーによって力が加えられると、定量の液状剤製剤が内部を通して施薬される施薬ノズルまたは施薬オリフィスを有するものであり得る。かかる液状剤ディスペンサーは一般的に定量液状剤製剤の複数のレザーバを備えており、該用量は、逐次ポンプを作動させると施薬可能になっている。施薬ノズルまたはオリフィスは、鼻腔内への液状剤製剤の噴霧施薬のためにユーザーの外鼻孔内に挿入されるように構成され得る。上記の型の液状剤ディスペンサーは、国際公開第2005/044354号(その全内容は引用により本明細書に組み込まれる)に説明および図解されている。ディスペンサーはハウジングを有し、該ハウジングには、液状剤製剤を内包している容器上に載置された圧縮ポンプを有する液状剤排出デバイスが収容されている。該ハウジングは、指で操作可能な少なくとも1つのサイドレバーを有し、該サイドレバーは、ハウジング内で該容器が上方にカム動作してポンプを押圧すると定量の製剤がポンプ幹部からハウジングの経鼻ノズルを通してポンプ輸送されるようにハウジングに対して内側に可動性になっている。特に好ましい液状剤ディスペンサーは、国際公開第2005/044354号の図30~40に図解された一般的な型のものである。

30

40

【0117】

以下は、本発明の化合物の代表的な医薬投薬形態の一例である：

注射用懸濁剤 (I . M .)	mg / mL
式 (I) の化合物	10
メチルセルロース	5 . 0
Tween 80	0 . 5

50

ベンジルアルコール	9 . 0
塩化ベンザルコニウム	1 . 0
1 m L の全容量まで注射用水	
<u>錠剤</u>	<u>m g / 錠剤</u>
式 (I) の化合物	2 5
微晶質セルロース	4 1 5
ポビドン	1 4 . 0
化デンプン	4 3 . 5
ステアリン酸マグネシウム	2 . 5
	5 0 0
<u>カプセル剤</u>	<u>m g / カプセル剤</u>
式 (I) の化合物	2 5
ラクトース粉末	5 7 3 . 5
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5
	6 0 0

10

<u>エーロゾル剤</u>	<u>キャニスターあたり</u>
式 (I) の化合物	2 4 m g
レシチン, N F 液状濃縮物	1 . 2 m g
トリクロロフルオロメタン, N F	4 . 0 2 5 g m
ジクロロジフルオロメタン, N F	1 2 . 1 5 g m

20

本発明の化合物を、通常、吸入、静脈内、経口または鼻腔内経路によって投与される他の治療用薬剤と併用して投与する場合、得られる医薬組成物を同じ経路で投与してもよいことは認識されよう。

【 0 1 1 8 】

具体的に上記に挙げた成分に加えて、該組成物には、対象の製剤の型を考慮して、当該技術分野で慣用的な他の薬剤を含めてもよいことは理解されよう（例えば、経口投与に適したものとしてはフレーバー剤が挙げられ得る）。

【 0 1 1 9 】

本発明の化合物の治療有効量は、いくつかの要素、例えば、動物の年齢および体重、処置を必要としている厳密な病状およびその重症度、製剤の性質ならびに投与経路などに依存し、最終的には担当医師または獣医の判断にまかされる。しかしながら、不適切な S y k 活性と関連している疾患または病状の処置のための化合物の有効量の式 (I) は、一般的に、 $5 \mu g \sim 100 mg / kg$ レシピエント（患者）体重 / 日であり、より通常には $5 \mu g \sim 10 mg / kg$ 体重 / 日の範囲である。この量は 1 日に単回用量で投与してもよく、またはより通常には 1 日あたり何回か（2 回、3 回、4 回、5 回または 6 回など）の下位用量で全日用量が同じとなるように投与され得る。その塩または溶媒和物の有効量は、式 (I) の化合物自体の有効量のある割合として決定され得る。

30

【 0 1 2 0 】

本発明の組成物は、さらに、以下にさらに詳細に論考するような 1 種類以上のさらなる治療用薬剤を含むものであってもよい。したがって、一実施形態において、本発明は、(i) 式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；(i i) 式 (I) の化合物でない 1 種類以上のさらなる治療用薬剤；および (i i i) 薬学的に許容され得る担体を含む組成物であって、該組成物の量が総合的に、上記に論考した疾患または病状のうちの 1 つを処置するのに有効である組成物を提供する。

40

併用療法

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、単一の製剤で、または別々の製剤として共投与のいずれかで、本明細書に記載の疾患および病状を処置または予防するための少なくとも 1 種類のさらなる治療用薬剤と併用して使用してもよい。このようなさらなる治療用薬剤としては、限定されないが：(1) D P 受容体拮抗薬、例えば、S - 5 7 5 1 およびラロピプラント；(2) コルチコステロイド、例えば、トリアムシノロンア

50

セトニド、ブデソニド、ベクロメタゾン、フルチカゾンおよびモメタゾン；（３）２ - アドレナリン作動薬、例えば、サルメテロール、ホルモテロール、アルホルモテロール、テルブタリン、メタプロテレノール、アルブテロールなど；（４）ロイコトリエン修飾薬、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗薬、例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、プラナルカスト、またはリボオキシゲナーゼ阻害薬、例えば、５ - リボオキシゲナーゼ阻害薬およびFLAP（５ - リボオキシゲナーゼ活性化タンパク質）阻害薬、例えば、ジレウトン；（５）抗ヒスタミン薬、例えば、プロモフェニラミン、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリベレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメブラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジンなど；（６）鬱血除去薬、例えば、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、またはレボ - デスオキシエフェドリン；（７）鎮咳薬、例えば、コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、またはデキストロメトルファン；（８）別のプロスタグランジンリガンド、例えば、プロスタグランジンF作動薬、例えば、ラタノプロスト；ミソプロストール、エンプロスチル、リオプロスチル、オモプロストールまたはロサプロストール；（９）利尿薬；（１０）非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）、例えば、プロピオン酸誘導体（アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキス酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルピプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、およびチオキサプロフェン）、酢酸誘導体（インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパック、オキシピナク、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、およびゾメピラク）、フェナム酸誘導体（フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸）、ピフェニルカルボン酸誘導体（ジフルニサルおよびフルフェニサル）、オキシカム（イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカムおよびテノキシカム）、サリチレート（アセチルサリチル酸、スルファサラジン）およびピラゾロン（アパゾン、ベズピペロン（bezpiperyion）、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン）；（１１）シクロオキシゲナーゼ - ２（COX - ２）阻害薬、例えば、セレコキシブおよびロフェコキシブ；（１２）ホスホジエステラーゼIV型（PDE - IV）の阻害薬、例えば、アリフロ、ロフルミラスト；（１３）ケモカイン受容体、特にCCR - １、CCR - ２およびCCR - ３の拮抗薬；（１４）コレステロール降下剤、例えば、HMG - CoAレダクターゼ阻害薬（ロバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、および他のスタチン）、隔離剤（コレステラミンおよびコレステポール）、ニコチン酸、フェノフィブリン酸誘導体（ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート）、ならびにプロブコール；（１５）抗糖尿病剤、例えば、インスリン、スルホニル尿素、ピグアニド（メトホルミン）、 α - グルコシダーゼ阻害薬（アカルボース）およびグリタゾン（トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、ロシグリタゾンなど）；（１６）インターフェロン調製物（インターフェロン - １a、インターフェロン - １b）；（１７）抗コリン作動剤、例えば、ムスカリン性拮抗薬（臭化イプラトロピウムおよび臭化チオトロピウム）、ならびに選択的ムスカリン性M₃拮抗薬；（１８）ステロイド、例えば、ベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、およびヒドロコルチゾン；（１９）片頭痛の処置に一般的に使用されるトリプタン、例えば、スマトリプタン（sumitriptan）およびリザトリプタン；（２０）アレンドロネートおよび他の骨粗鬆症の処置薬；（２１）他の化合物、例えば、５ - アミノサリチル酸およびそのプロドラッグ、代謝

10

20

30

40

50

拮抗薬、例えば、アザチオプリンおよび6-メルカプトプリン、細胞傷害性のがん化学療法剤、ブラジキニン（BK2）拮抗薬、例えば、FK-3657、TP受容体拮抗薬、例えば、セラトロダスト、ノイロキニン拮抗薬（NK1/NK2）、VLA-4拮抗薬（米国特許第5,510,332号明細書、国際公開第97/03094号、同第97/02289号、同第96/40781、同第96/22966号、同第96/20216号、同第96/01644号、同第96/06108、同第95/15973号および同第96/31206号に記載のものなど）が挙げられる。また、本発明は、プロスタグランジンD2媒介疾患の処置方法であって、かかる処置を必要とする患者に、無毒性の治療有効量の式（I）の化合物を投与することを含み、すぐ上に挙げたかかる成分のうちの1種類以上と共投与してもよい方法も包含している。

10

【0121】

併用療法の施与をかかる施与を必要とする患者に施す場合、該併用または治療用薬剤を含む医薬組成物もしくは組成物の該治療用薬剤は、任意の順序で、例えば、逐次、並行、一緒、同時などで投与され得る。

【0122】

一実施形態において、式（I）の化合物は、該さらなる治療用薬剤が予防効果または治療効果を奏している期間中に投与されるか、あるいはその逆である。

【0123】

別の実施形態では、式（I）の化合物および該さらなる治療用薬剤は、かかる薬剤が単独療法として該障害を処置するために使用される場合に一般的に使用される用量で投与される。

20

【0124】

別の実施形態では、式（I）の化合物および該さらなる治療用薬剤は、かかる薬剤が単独療法として該障害を処置するために使用される場合に一般的に使用される用量よりも少ない用量で投与される。

【0125】

一実施形態では、式（I）の化合物と該さらなる治療用薬剤を、経口投与に適した同じ組成物中に存在させる。

【0126】

式（I）の化合物と該さらなる治療用薬剤は、相加的に作用するものであっても相乗的に作用するものであってもよい。相乗的併用により、併用療法において1種類以上の薬剤をより少ない投薬量で、および/または1種類以上の薬剤をより少ない投与頻度で使用する事が可能となり得る。1種類以上の薬剤の投薬量がより少なくなること、または投与頻度がより少なくなることにより、治療の有効性を低下させることなく治療毒性が低減され得る。

30

【0127】

疾患または障害の処置または予防のための本発明の併用療法において使用される該さらなる治療用薬剤の用量および投薬レジメンは、担当医師によって、添付文書において承認された用量および投薬レジメン；患者の年齢、性別および一般健康状態；ならびにウイルス感染または関連疾患もしくは障害の型および重症度を考慮して決定され得る。

40

【0128】

本発明の別の態様は、治療有効量の式（I）の化合物または前記化合物の薬学的に許容され得る塩（上記の少なくとも1種類のさらなる治療用薬剤を含めてもよい）および薬学的に許容され得る担体、ビヒクルまたは希釈剤を備えたキットである。

式（I）の化合物の調製方法

本発明の化合物は、さまざまな方法（標準的な化学反応など）によって作製され得る。先に定義した可変部（あれば）は、特に記載のない限り、引き続き、先に定義した意味を有する。実例としての一般的な合成方法を以下に示し、次いで、式（I）の具体的な化合物を実施例において調製する。

【0129】

50

一般式 (I) の化合物は、有機合成技術分野で知られた方法 (一部を以下の合成スキームに示す) によって調製され得る。以下に記載するスキームではすべて、化学反応の一般原則に従って必要な場合は、感受性または反応性の基に対して保護基が使用されることは十分に理解されよう。保護基は標準的な有機合成法に従って操作される (T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons)。このような基は、化合物合成の都合のよい段階で、当業者に容易にわかる方法を用いて除去される。保護基の選択ならびに反応条件および反応工程の順序は、式 (I) の化合物の調製に整合させるものとする。当業者には、式 (I) の化合物に不斉中心が存在するかどうかは認識されよう。したがって、本発明は、考えられ得るすべての立体異性体を包含し、立体異性体の混合物 (ラセミ体の化合物など) だけでなく、個々の立体異性体も同様に包含する。化合物が単独のエナンチオマーであることが所望される場合、これは、立体特異的合成または最終生成物もしくは簡便な中間体 (あれば) の分割によって得られ得る。最終生成物、中間体または出発物質の分割は、当該技術分野で知られた任意の適当な方法によって行われ得る。例えば、*Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994) を参照のこと。

10

【0130】

以下の溶媒、試薬、保護基、部分、および他の表示は、その略号を括弧内に記載している場合があります。

20

【0131】

Me = メチル; Et = エチル; Pr = プロピル; iPr = イソプロピル、Bu = ブチル; t-Bu = tert - ブチル; Ph = フェニル、および Ac = アセチル

μl = マイクロリットル

AcOH または HOAc = 酢酸

ACN = アセトニトリル

Ad = アダマンチル

aq = 水性

Bn = ベンジル

30

Boc または BOC = tert - ブトキシカルボニル

Bz = ベンゾイル

Boc = tert - ブトキシカルボニル

Cbz = ベンジルオキシカルボニル

Dba = ジベンジリデンアセトン

DBU = 1, 8 - ジアザ - 7 - ビシクロ [5.4.0] ウンデセン

DCM = ジクロロメタン;

DMAP = 4 - ジメチルアミノピリジン

DIBAL = ジイソブチルアルミニウムヒドريد

DEA または ヒューニッヒ塩基 = N, N - ジイソプロピルエチルアミン

40

DMA = 1, 2 - ジメチルアセトアミド

DMF = ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

DTT = ジチオトレイトール

EDTA = エチレンジアミン四酢酸

EtOAc = 酢酸エチル

g = グラム

GST = グルタチオン S - トランスフェラーゼ

h = 時間

HMDs = 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン

50

H A T U = N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

L D A = リチウムジイソプロピルアミド

L C M S = 液体クロマトグラフィー質量分析

m i n = 分

m g = ミリグラム

m L = ミリリットル

m m o l = ミリモル

M e = メチル

M e O H : メタノール

M S = 質量分析

M T B E = メチル t t - ブチルエーテル

N B S = N - ブロモスクシミド

N M R = 核磁気共鳴分光法

P M B = 4 - メトキシベンジル

r a c = ラセミ混合物

R T または r t = 室温 (周囲 , 約 2 5)

s a t = 飽和

S F C = 超臨界流体クロマトグラフィー

T B S C l = t - ブチルジメチルシリルクロリド

T B S = t - ブチルジメチルシリル

T E A = トリエチルアミン (E t ₃ N)

T F A = トリフルオロ酢酸

T F A A = トリフルオロ無水酢酸

T H F = テトラヒドロフラン

T L C = 薄層クロマトグラフィー

T M S = トリメチルシリル

T r i s = トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン

キサントホス = 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
一般的な方法

スキーム 1 に示すように、式 (I) の化合物は、プロモ置換アミノピリジン (S 2) と置換チアゾール (S 1) 間のヘックカップリングによって調製され得る。得られた中間体 (S 3) を、脱保護後、次いで置換プロモ - またはクロロピリジン (S 4) と反応させ、エステル部分をアルカリ金属水酸化物を用いて加水分解させるとカルボン酸 (S 5) が得られ得る。

スキーム I

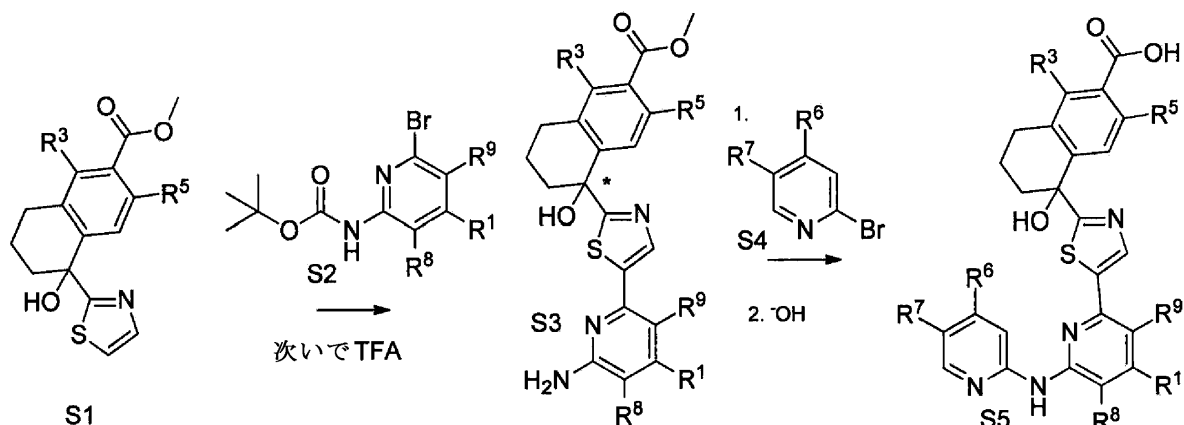
【 0 1 3 2 】

10

20

30

【化 16】



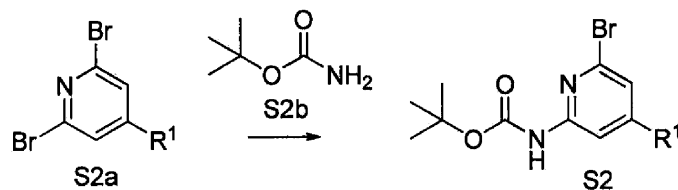
10

ブロモ置換アミノピリジン (S2) は、スキーム I I に示すように、ジブロモピリジン (S2a) とカルバミン酸 *tert*-ブチル (S2b) 間の反応によって調製され得る。

スキーム I I

【 0 1 3 3 】

【化 17】



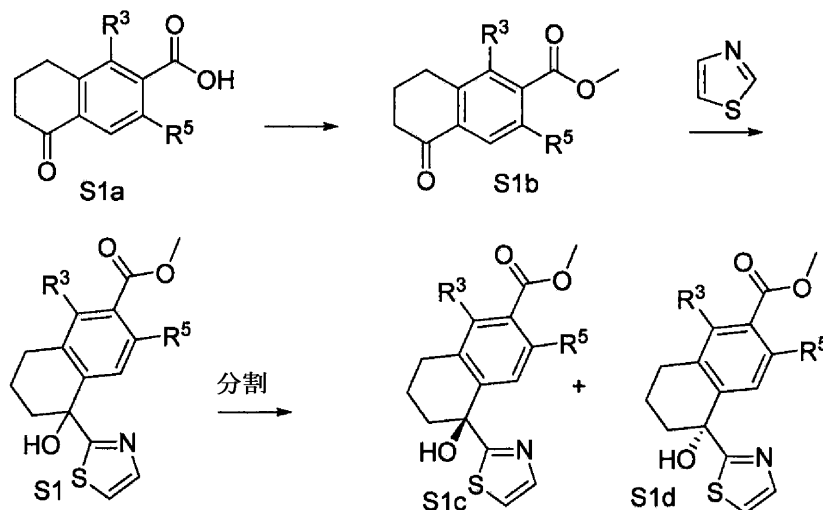
20

置換チアゾール (S1) は、スキーム I I I に示すように、5 - オキソテトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (S1a) のエステル化、続いてチアゾールを用いたグリニャール反応によって調製され得る。所望により、置換チアゾール (S1) を、例えばキラルクロマトグラフィーの使用によって精製エナンチオマー S1c と S1d に分割してもよい。

スキーム I I I

【 0 1 3 4 】

【化 18】



40

記載の化合物の調製に用いた出発物質および試薬は、市販の供給元から入手可能なもの、または当業者に知られた文献の方法によって調製したものいずれかである。例えば、S1a の一例である 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸は、Matrix Scientific (Colombia, South Car

50

olina) から入手可能である。1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - カルボン酸は、DL Chiral Chemicals (Princeton, New Jersey) から入手可能である。5 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ [7] アンヌレン - 2 - カルボン酸の合成は、J. Org. Chem, 1962, 27 (1), 70 - 76 に記載されている。S2a の一例である 2, 6 - ジブプロモ - 4 - メチルピリジンは Aces Pharma (Branford, Connecticut) から購入することができる。

【0135】

これらの実施例は、本発明をさらに例示するために示している。実施例は例示の目的のためにすぎず；本発明の範囲が実施例によってなんら限定されるとみなされるべきでない。

10

【0136】

以下の実施例において質量スペクトル (MS) データを示している場合、解析は、Agilent Technologies の 6120 四重極型 LC/MS を用いて行った。エナンチオマーの分割は、典型的には、超臨界流体クロマトグラフィー (chromatography) を使用し、Chiral Technologies の AD または AD - H カラム (粒径が 5 または 10 ミクロンの固定相) を用いて行い、移動相は CO₂ ならびに低級アルコールおよび / または THF とした。

【実施例】

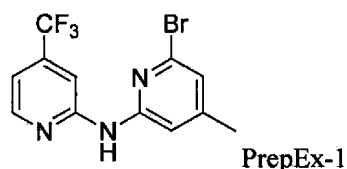
【0137】

20

調製例 1 - 6 - ブロモ - 4 - メチル - N - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - アミン (PrepEx - 1)

【0138】

【化19】



N₂ を、4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (12.0 g, 74.0 mmol) と 2, 6 - ジブプロモ - 4 - メチルピリジン (18.57 g, 74.0 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (240 mL) の溶液中で 5 分間起泡させた。ナトリウム tert - ブトキシド (7.83 g, 81 mmol) と 1, 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (1.204 g, 1.851 mmol) を添加し、この溶液を 75 °C まで加熱し；磁気攪拌器を用いて混合物を攪拌した。終了したら、反応混合物を冷却し、次いで、EtOAc (200 mL) と 5 % 塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) 間に分配した。層を分離し、水層を EtOAc (200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製し (0 から 40 % までの EtOAc / ヘキサンの勾配)、6 - ブロモ - 4 - メチル - N - [4 - (トリフル

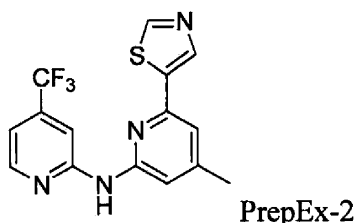
30

40

調製例 2 - 4 - メチル - 6 - (1, 3 - チアゾル - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - アミン (PrepEx - 2)

【0139】

【化 20】

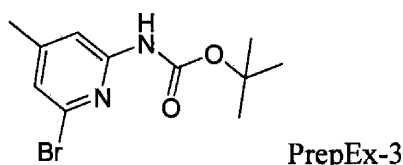


乾燥フラスコ内で、塩化アリルパラジウム (II) 二量体 (1.333 g, 3.64 mmol) とブチルジアダマンチルホスフィン (5.23 g, 14.57 mmol) を、脱気したジメチルアセトアミド (50 mL) に溶解させた。容器をエバキュエーションし、アルゴンを再充填し (3 回)、次いで rt で 10 分間攪拌した。さらに脱気したジメチルアセトアミド (50 mL)、6 - プロモ - 4 - メチル - N - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - アミン (12.1 g, 36.4 mmol)、チアゾール (10.36 mL, 146 mmol)、炭酸カリウム (15.11 g, 109 mmol)、およびピバル酸 (6.34 mL, 54.6 mmol) を添加した。容器をエバキュエーションし、アルゴンを再充填し (3 回)、アルゴン下で 130 °C にて一晩攪拌した。次いで反応混合物を EtOAc (500 mL) で希釈し、rt まで冷却し、セライト (登録商標) に通して濾過し、濃縮した。この粗製生成物の混合物に水を添加し、生じた析出物を濾過によって収集し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン) に供した。精製によって 4 - メチル - 6 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - アミン (5.29 g, 15.72 mmol, 43% 収率) を黄色固形物として得た。MS ESI C₁₅H₁₁F₃N₄S の計算値 [M + H]⁺ 337, 実測値 337。¹H NMR (600 MHz, DMSO) 10.21 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm。

調製例 3 - (6 - プロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (PrepEx - 3)

【0140】

【化 21】



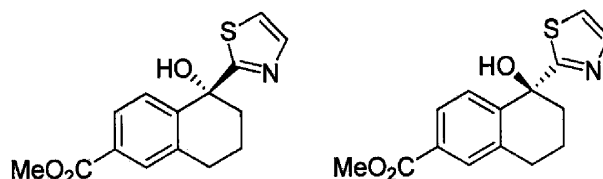
フラスコ内に、カルバミン酸 tert - ブチル (5.6 g, 47.8 mmol) と 2, 6 - ジプロモ - 4 - メチル - ピリジン (12 g, 47.8 mmol) を添加した後、脱気した 2 - MeTHF (120 mL) を添加した。次いで、固体のナトリウム tert - ブトキシド (4.6 g, 47.8 mmol) を添加した後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.1 g, 1.2 mmol) と 1, 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン (1.1 g, 2.4 mmol) を添加し、溶液をエバキュエーションし、窒素を 3 回再充填した。溶液を 70 °C まで 4 時間加熱し、次いで rt まで冷却した。混合物を水 (20 mL) と EtOAc (100 mL) で処理し、セライト (登録商標) に通して濾過した。有機溶液をブライン (100 mL) で洗浄し、次いで減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、(6 - プロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (11.2 g, 82%) を白色固形物として得た。MS ESI C₁₁H₁₅BrN₂O₂ の計算値 [M + H]⁺ 287, 実測値 287。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.70

(s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (s, 9H) ppm。

調製例 4 - (R または S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (PrepEx - 4A および PrepEx - 4B)

【0141】

【化22】



10

工程 1: 5 - オキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (22.0 g, 116 mmol) のメタノール (132 mL) 溶液に硫酸 (22.7 g, 231 mmol) を添加し、この溶液を 60 まで 4 時間加熱した。この溶液を冷却すると晶出が始まり、そのとき水 (130 mL) を添加した。スラリーを濾過し、固形物を真空乾燥させ、メチル 5 - オキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン (20.6 g, 101 mmol, 87%) をオフホワイト色固形物として得た。MS ESI C₁₂H₁₂O₃ の計算値 [M + H]⁺ 205, 実測値 205。

20

【0142】

工程 2: チアゾール (14.6 g, 172 mmol) を、温度を 0 ~ 5 に維持しながら塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム錯体 (142 mL, THF 中 1.3 M, 185 mmol) 溶液ゆっくり添加した。得られたスラリーを 1 時間攪拌し、次いで -20 まで冷却した。メチル 5 - オキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン (27.0 g, 132 mmol) の THF (50 mL) 溶液を、温度を 0 ~ 5 に維持しながら添加し、溶液を 2 時間攪拌した。得られたスラリーをメタノール (7.5 mL) でクエンチし、次いで、水 (50 mL) と酢酸イソプロピル (200 mL) を添加した後、2 M 水性 HCl (50 mL) を添加した。得られた水層を酢酸イソプロピル (100 mL) で抽出し、有機層を飽和水性重炭酸ナトリウム (100 mL) とブライン (100 mL) で洗浄した。得られた物質をシリカゲルで精製し、5 - ヒドロキシ - 5 - (1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン (naphthalene) - 2 - カルボン酸メチル (38.3 g, 78 mmol) を得た。AD カラムでのキラルクロマトグラフィーにより (40% のエタノールを含む CO₂ を使用)、ヒドロキシ - 5 - (1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチルの各エナンチオマー (18.0 g, 35 mmol, 27% の各異性体) を得た。第 2 溶出エナンチオマー (調製例 5 において「エナンチオマー 2」と称する) を後続の反応に使用した。MS ESI C₁₅H₁₅NO₃S の計算値 [M + H]⁺ 290, 実測値 290。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.82 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.24 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 2.93 (dd, 1H, J = 6.5, 6.5 Hz), 2.39 (ddd, 1H, J = 13.3, 9.9, 3.2 Hz), 2.23 (ddd, 1H, J = 13.4, 7.9, 3.1 Hz), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H) ppm。

30

40

【0143】

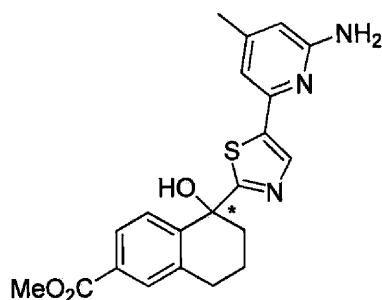
その後、エナンチオマー 2 は R 配置を有すると判定された。

調製例 5 - (R) 5 - [5 - (6 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (PrepEx - 5)

50

【 0 1 4 4 】

【 化 2 3 】



PrepEx-5

10

フラスコ内に、ブチルジアダマンチルホスフィン（6.1 g, 0.4 mmol）と塩化
 アリルパラジウム二量体（1.56 g, 4.2 mmol）を添加した後、窒素パージした
 ジメチルアセトアミド（98 mL）を添加した。10分間の攪拌後、炭酸カリウム（17
 .6 g, 127 mmol）、ピバル酸（6.5 g, 63.7 mmol）、（RまたはS）
 -ヒドロキシ-5-（1,3-チアゾル-2-イル）-5,6,7,8-テトラヒドロナ
 フタレン-2-カルボン酸メチル（調製例4のエナンチオマー2, 11.0 g, 38.2
 mmol）および6-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イルカルバミン酸tert-ブ
 チル（12.2 g, 42.5 mmol）を添加した。スラリーをエバキュエーションし、
 窒素を3回再充填し、次いで、100℃までゆっくり加熱し、その温度で12時間攪拌し
 た。スラリーを35℃まで冷却し、酢酸エチル（100 mL）で希釈した。次いでスラリ
 ーをセライト（登録商標）に通して濾過し、10%水性NaCl（3×100 mL）で洗
 浄した。得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルで精製した。これにより得られた2種類
 の生成物（R）-（5-（5-（6-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-メ
 チルピリジン-2-イル）チアゾル-2-イル）-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テ
 トラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルと（RまたはS）-5-ヒドロキシ-5-
 （5-（4-メチル-6-ピバルアミドピリジン-2-イル）チアゾル-2-イル）-5
 ,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル）をHCl（20 mLの
 6 N溶液）で処理し、80℃で12時間加熱した。溶液をRTまで冷却し、EtOAc（
 100 mL）とNaHCO₃（50 mL）で処理した。水層をEtOAc（50 mL）で
 抽出し、次いで、エバポレーション後、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーによっ
 て精製し、（R）-5-[6-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル]-1,3-チア
 ザル-2-イル]-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カル
 ボン酸メチル（2.6 g, 6.57 mmol）を得た。MS ESI C₁₅H₁₁F
₃N₄Sの計算値[M+H]⁺ 396, 実測値396。¹H NMR（600 MHz,
 CDCl₃） 8.03（s, 1H）, 7.83（s, 1H）, 7.77（d, 1H,
 J = 8.2 Hz）, 7.34（d, 1H, J = 8.2 Hz）, 6.82（s, 1H）, 6
 .21（s, 1H）, 4.34（s, 2H）, 3.88（s, 3H）, 3.70（s, 1
 H）, 2.94（dd, 2H, J = 6.2, 6.2 Hz）, 2.41（ddd, 1H, J
 = 13.1, 9.6, 3.2 Hz）, 2.27（ddd, 1H, J = 13.5, 8.2,
 3.1 Hz）, 2.22（s, 3H）, 2.08-2.01（m, 1H）, 2.00-1
 .95（m, 1H）ppm。

20

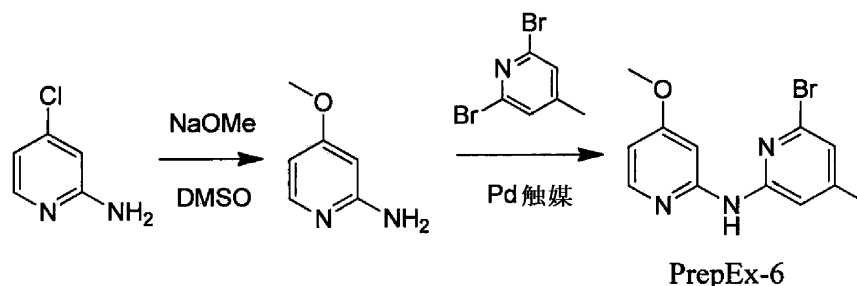
30

40

調製例6 - 6-ブロモ-N-（4-メトキシピリジン-2-イル）-4-メチルピリ
 ジン-2-アミン（PrepEx-6）

【 0 1 4 5 】

【化 2 4】



工程 1：4 - クロロピリジン - 2 - アミン (3 g , 23.2 mmol) の DMSO (60 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (12.6 g , 23.2 mmol) を添加し、次いで混合物を 150 で 3 時間攪拌し、次いで氷水に注入した。生成物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (50 mL) とブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (50 % 石油エーテル / EtOAc の溶媒系を使用)、4 - メトキシピリジン - 2 - アミン (460 mg , 16 %) を黄色固形物として得た。MS ESI C₆H₈N₂O の計算値 [M + H]⁺ 125 , 実測値 125。

【 0 1 4 6】

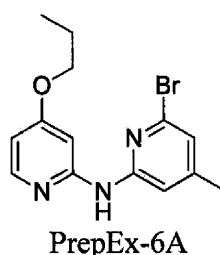
工程 2：4 - メトキシピリジン - 2 - アミン (620 mg , 5 mmol) と 2 , 6 - ジブromo - 4 - メチルピリジン (1123 mg , 5.25 mmol) を含むジオキサン (18 mL) の溶液に、1 , 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (280 mg , 0.5 mmol) とナトリウム tert - ブトキシド (437 mg , 5.25 mmol) を添加した。次いで混合物をマイクロ波照射下で 80 にて 1.5 時間攪拌した。次いで混合物を水 (50 mL) に注入し、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を水 (50 mL) とブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した (75 % 石油エーテル / EtOAc の溶媒系を使用)。生成物含有画分を収集し、濃縮し、6 - ブロモ - N - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピリジン - 2 - アミン (627 mg , 50 %) を得た。MS ESI C₁₂H₁₂BrN₃O の計算値 [M + H]⁺ 294 , 実測値 294。

【 0 1 4 7】

下記の化合物：

【 0 1 4 8】

【化 2 5】



を同様の様式でを合成した。

【 0 1 4 9】

6 - ブロモ - 4 - メチル - N - (4 - プロポキシピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン。MS ESI C₁₄H₁₆BrN₃O の計算値 [M + H]⁺ 322 , 実測値 322。

調製例 7 - N - (2 - ブロモ - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) アセトアミド (PrepEx - 7)

【 0 1 5 0】

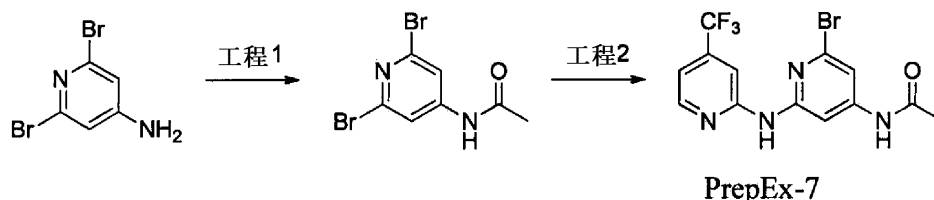
10

20

30

40

【化26】



工程1：2,6-ジブロモピリジン-4-アミン(1.0g, 3.97mmol)、DMAc(0.048g, 0.397mmol)およびピリジン(0.482mL, 5.95mmol)のTHF(7.94mL)溶液にrtで、無水酢酸(0.412mL, 4.37mmol)をゆっくり添加し、混合物をrtで16時間攪拌し、この時間後、反応液を65℃まで5日間加熱した。rtまで冷却後、MeOH(5mL)を添加し、反応液を減圧濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(0から100%までのEtOAc/ヘキサンの勾配溶媒系を使用)。生成物含有画分を収集し、減圧濃縮し、N-(2,6-ジブロモピリジン-4-イル)アセトアミド(1.10g, 94%)を黄色固形物として得た。MS ESI $C_7H_6Br_2N_2O$ の計算値 $[M+H]^+$ 293, 実測値293。

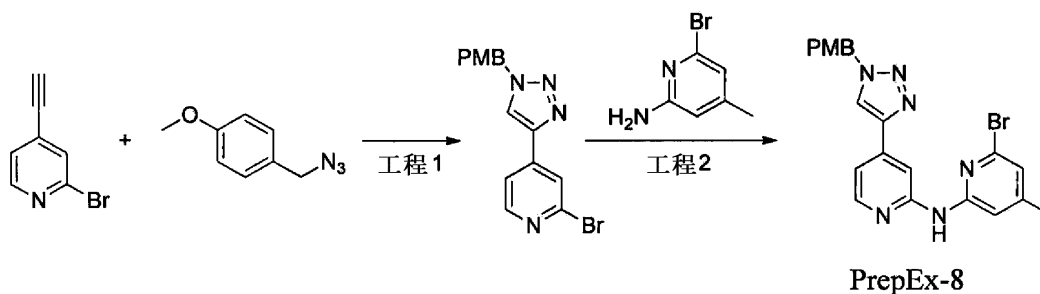
【0151】

工程2：マイクロ波用チューブに攪拌バー、N-(2,6-ジブロモピリジン-4-イル)アセトアミド(0.95g, 3.23mmol)、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.576g, 3.56mmol)、Pd(OAc)₂(0.073g, 0.323mmol)、キサントホス(0.281g, 0.485mmol)、およびCs₂CO₃(2.106g, 6.46mmol)を仕込んだ。混合物にアルゴンを3回真空パージし、次いで脱気ジオキサン(6.46mL)を添加した。反応液を密封し、100℃まで3時間加熱し、この時間後、反応液をrtまで冷却し、MeOH(10mL)で希釈し、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(0から100%までのEtOAc/ヘキサンの勾配溶媒系を使用)。生成物含有画分を収集し、濃縮し、N-(2-ブロモ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)アセトアミド(605mg, 50%)を白色固形物として得た。MS ESI $C_{13}H_{10}BrF_3N_4O$ の計算値 $[M+H]^+$ 375, 実測値375。

調製例8 - 6-ブロモ-N-(4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾル-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピリジン-2-アミン(PrepEx-8)

【0152】

【化27】



工程1：2-ブロモ-4-エチニルピリジン(1g, 5.49mmol)を入れたフラスコに、4-メトキシベンジルアジド(896mg, 5.49mmol)、CuSO₄(H₂O)₅(137mg, 0.549mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(544mg, 2.75mmol)、水(13.7mL)およびtBuOH(13.7mL)を添加し、反応液をrtで16時間攪拌した。反応液をEtOAc(50mL)で希釈し、飽和水性NaHCO₃(1×20mL)とブライン(1×20mL)で洗浄した。有機相を乾

燥させ (MgSO_4)、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した (30 から 70 % までの EtOAc / ヘキサンの勾配溶媒系を使用)。生成物画分を濃縮し、2 - ブロモ - 4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン (1.46 g, 77 %) を白色粉末として得た。MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}$ の計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 345, 実測値 345。

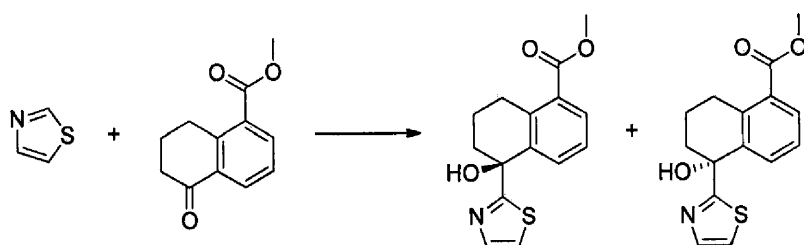
【0153】

工程 2: フラスコに、2 - ブロモ - 4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン (329 mg, 0.953 mmol)、2 - ブロモ - 4 - メチル - 6 - アミノピリジン (178 mg, 0.953 mmol)、Pd(OAc)₂ (21.4 mg, 0.095 mmol)、キサントホス (83 mg, 0.143 mmol) および Cs_2CO_3 (621 mg, 1.91 mmol) を添加し、混合物にアルゴンを 3 回真空パージした。脱気した 1, 4 - ジオキサン (3.8 mL) を添加し、反応液を 100 °C まで 30 分間加熱した。この時間後、反応液を冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈した。反応液を濾過し、次いで、シリカに乾式負荷し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した (30 から 60 % までの EtOAc / ヘキサンの勾配溶媒系を使用)。生成物含有画分を濃縮し、6 - ブロモ - N - (4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピリジン - 2 - アミン (255 mg, 59 %) を黄褐色固形物として得た。MS ESI $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}$ の計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 451, 実測値 451。

調製例 9 - (R および S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸メチル (PrepEx - 9A および 9B)

【0154】

【化 28】



PrepEx-9A/9B

オープン乾燥させ、 N_2 パージしたフラスコに、塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム複合体 (7.91 mL, 10.3 mmol) と THF (18.4 mL) を添加し、この溶液を 0 °C まで冷却した。次いで、チアゾール (0.813 g, 9.55 mmol) の THF (9.18 mL) 溶液を添加し、反応液を 0 °C で 45 分間攪拌し、次いで -10 °C まで冷却した。次いで、5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸メチル (1.5 g, 7.34 mmol) の THF (9.18 mL) 溶液を添加し、その後、反応液を r.t. まで 4 時間にわたって昇温させた。次いで、MeOH (5 mL) を添加し、反応液を水 (50 mL) と EtOAc (50 mL) 間に分配した。水相を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した (0 から 70 % までの EtOAc / DCM の勾配溶媒系を使用)。生成物含有画分を収集し、濃縮し、ラセミ体の 5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸メチルを黄色油状物として得た。このエナンチオマーをキラル SFC により、Chiral Technology の AY - H 2.1 x 25 cm, 5 μM カラムを用いて、20 % から 50 % までの MeOH + 0.25 % ジメチルエチルアミン / CO_2 で溶出して分割した。70 mL / 分の流速で、2 種類のエナンチオマーが 2.38 分と 2.79 分において溶出された。

【0155】

PrepEx-9A:速く溶出した方のエナンチオマー:591mg(28%)。MS
ESI $C_{15}H_{15}NO_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 290, 実測値 290。

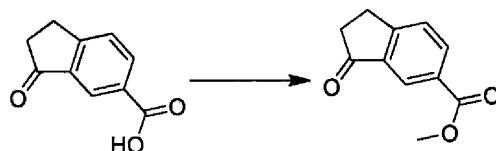
【0156】

PrepEx-9B:遅く溶出した方のエナンチオマー:592mg(28%)。MS
ESI $C_{15}H_{15}NO_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 290, 実測値 290。

調製例10 - 3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸メチル
(PrepEx-10)

【0157】

【化29】



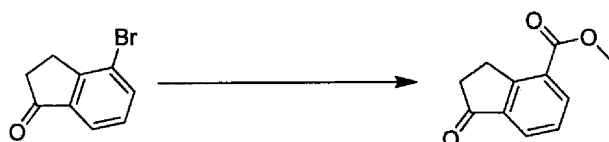
PrepEx-10

3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸(3g, 17mmol)を含むDCM(50mL)とMeOH(10mL)の溶液にTMSCHN₂(17mL, 34mmol)を滴下し、混合物をrtで1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(10:1から3:1までの石油エーテル/EtOAcの勾配溶媒系を使用)、3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸メチル(2.0g, 61%)を得た。MS ESI $C_{11}H_{10}O_3$ の計算値 $[M+H]^+$ 191, 実測値 191。

調製例11 - 1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸メチル
(PrepEx-11)

【0158】

【化30】



PrepEx-11

4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(5g, 24mmol)を含むMeOH(120mL)とEt₃N(40mL)溶液にPd(PPh₃)₂Cl₂(200mg)を添加し、混合物を2.5MPaのCO下で48時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(2:1の石油エーテル:EtOAcを使用)、1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸メチル(2.9g, 64%)を得た。MS ESI $C_{11}H_{10}O_3$ の計算値 $[M+H]^+$ 191, 実測値 191。

調製例12 - 5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-1-カルボン酸メチル(PrepEx-12A)および9-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-2-カルボン酸メチル(PrepEx-12B)

【0159】

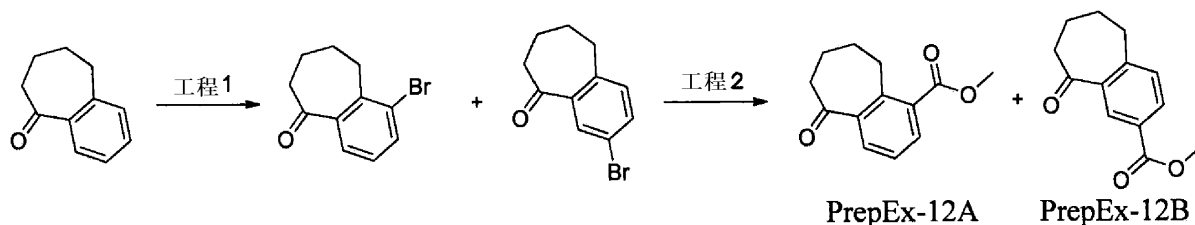
10

20

30

40

【化 3 1】



工程 1 : 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 5 - オン (8 g , 50 mmol) を、 AlCl_3 (16.6 g , 125 mmol) を入れたフラスコに N_2 下で滴下し、混合物を r . t . で 30 分間攪拌し、次いで Br_2 (3 mL , 60 mmol) を滴下し、混合物を 80 °C までさらに 5 分間加熱した。次いで混合物を、濃 HCl (20 mL) と氷 (200 g) の混合物に注入し、10 分間攪拌した。次いで混合物を MTBE で抽出し、有機層を水性 NaHCO_3 とブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 - ブロモ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 5 - オン (6 g , 粗製) と 3 - ブロモ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 5 - オン (4 g , 粗製) を得、これらを次の工程に直接使用した。

【 0 1 6 0 】

工程 2 a : 1 - ブロモ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 5 - オン (4 g , 粗製) を含む MeOH (30 mL) と Et_3N (10 mL) の溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (400 mg) を添加し、混合物を 2 MPa の CO 下で 48 時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、5 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 1 - カルボン酸メチル (260 mg , 2.4%) を得た。MS ESI 計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+ 219$, 実測値 219。

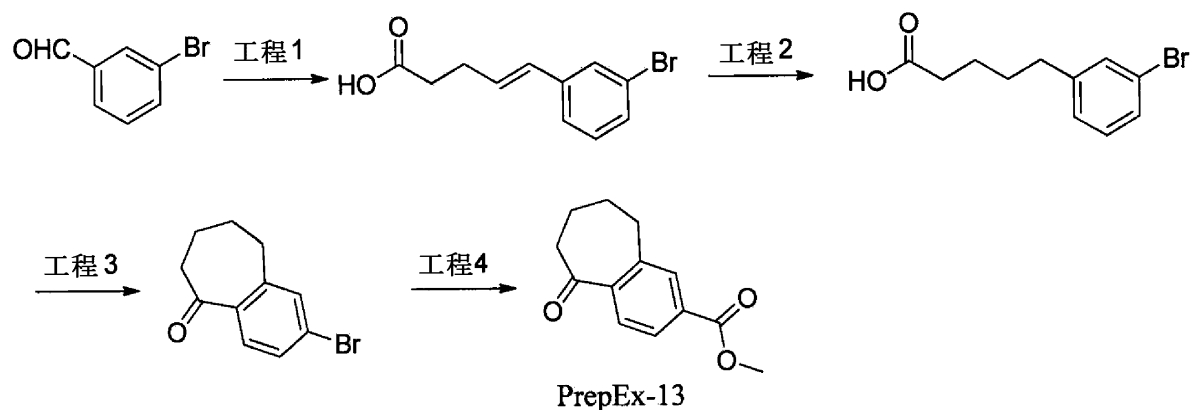
【 0 1 6 1 】

工程 2 b : 3 - ブロモ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 5 - オン (6 g , 粗製) を含む MeOH (30 mL) と Et_3N (10 mL) 溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (600 mg) を添加し、混合物を 2 MPa の CO 下で 48 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、9 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アンヌレン - 2 - カルボン酸メチル (1.4 g , 13%) を得た。MS ESI 計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+ 219$, 実測値 219。

調製例 13 - 5 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボン酸メチルエステル (PrepEx - 13)

【 0 1 6 2 】

【化 3 2】



工程 1 : (3 - カルボキシプロピル (propyl)) トリフェニルホスホニウムブロミ

ド (25 g, 58.3 mmol) の DMSO (53 mL) 溶液に t-BuOK (12.4 g, 110.7 mmol) を添加した。混合物を rt で 20 分間攪拌した。次いで、3-ブロモ-ベンズアルデヒド (9.3 g, 50.3 mmol) の DMSO (15 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を rt で 4 時間攪拌した。混合物を水に注入し、DCM で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (5:1 の石油エーテル/EtOAc の溶媒系を使用)、5-(3-ブロモ-フェニル)-ペント-4-エン酸 (4.8 g, 38%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.45 (s, 1H), 7.2-7.25 (m, 1H), 7.1-7.15 (m, 2H), 6.4-6.45 (m, 1H), 6.23-6.3 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 4H)。

10

【0163】

工程2: 5-(3-ブロモ-フェニル)-ペント-4-エン酸 (4 g, 16 mmol) の EtOAc (150 mL) 溶液に Pd/C (400 mg) と 40% HBr の AcOH (0.5 mL) 溶液を添加した。混合物を 1 気圧の水素下で rt にて 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (5:1 の石油エーテル/EtOAc の溶媒系を使用)、5-(3-ブロモ-フェニル)-ペンタン酸 (3.2 g, 80%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.3-7.4 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.7 (m, 4H)。

【0164】

20

工程3: 5-(3-ブロモ-フェニル)-ペンタン酸 (6 g, 23 mmol) のクロロベンゼン (300 mL) 溶液に PPA (18 g) を添加し、混合物を 8 時間加熱還流した。混合物を rt まで冷却し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (10:1 の石油エーテル/EtOAc の溶媒系を使用)、2-ブロモ-6,7,8,9-テトラヒドロ-ベンゾシクロヘプテン-5-オン (2.4 g, 42.9%) を得た。MS ESI C₁₁H₁₁BrO の計算値 [M+H]⁺ 239, 実測値 239。

【0165】

工程4: 2-ブロモ-6,7,8,9-テトラヒドロ-ベンゾシクロヘプテン-5-オン (2.5 g, 10.5 mmol) を含む MeOH (30 mL) と Et₃N (10 mL) の溶液に Pd(PPh₃)₂Cl₂ (250 mg) を添加し、混合物を 2 MPa の CO 下で 48 時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (10:1 の石油エーテル/EtOAc の溶媒系を使用)、5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-カルボン酸メチルエステル (1.7 g, 74%) を得た。MS ESI C₁₃H₁₄O₃ の計算値 [M+H]⁺ 219, 実測値 219。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.9-7.94 (m, 1H), 7.85 (d, J=8, 1H), 7.7 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.85-1.9 (m, 2H)。

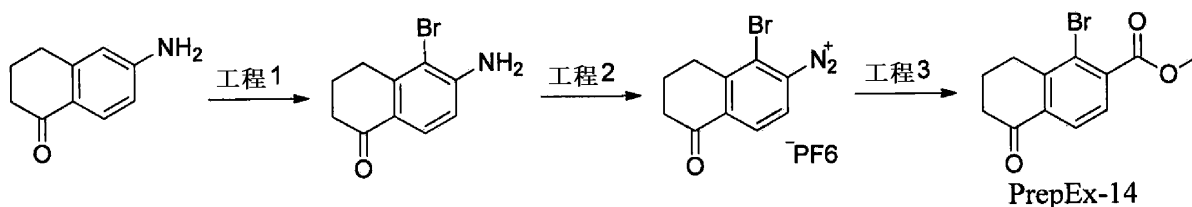
30

調製例 14 - 1-ブロモ-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート (PrepEx-14)

40

【0166】

【化33】



工程1: フラスコに 6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン (5. 50

50

30 g, 32.9 mmol) と DCM (329 mL) を添加し、混合物を 0 まで冷却した。N - プロモスクシンイミド (5.85 g, 32.9 mmol) を分割して 1 時間にわたって添加した。次いで混合物を 0 で 3 時間攪拌した。反応液を水性重炭酸ナトリウム (100 mL) でクエンチし、次いで DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した (0 から 65 % までの EtOAc / ヘキサンの勾配溶媒系を使用)。生成物含有画分を濃縮し、6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (7.8 g, 87 %) を淡黄褐色固形物として得た。MS ESI C₁₀H₁₀BrNO の計算値 240 [M + H]⁺, 実測値 240。

【0167】

10

工程 2: 6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2H) - オン (7.8 g, 28.6 mmol) を含む水 (20 mL) とテトラフルオロホウ酸 (78 mL, 429 mmol) の溶液に 0 で、亜硝酸ナトリウム (4.93 g, 71.5 mmol) の水 (5 mL) 溶液をゆっくり添加した。次いで混合物を r t まで 30 分間にわたって昇温させた。混合物を濾過し、次いで、ヘキサフルオロリン酸 (32.1 mL, 143 mmol) を添加し、生じた析出物を濾過によって収集し、1 - ブロモ - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - ジアゾニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (3.22 g, 28 %) を黄褐色固形物として得た。MS ESI C₁₀H₈BrN₂O⁺ の計算値 251 [M]⁺, 実測値 251。

【0168】

20

工程 3: 1 - ブロモ - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - ジアゾニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (3.0 g, 6.80 mmol) および酢酸パラジウム (0.076 g, 0.340 mmol) と MeOH (30 mL, 742 mmol) との混合物を r t にて一酸化炭素で 1 時間起泡させ、この時間後、反応液を DCM (50 mL) で希釈し、濾過し、減圧濃縮した。その物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した (0 から 65 % までの EtOAc / ヘキサンの勾配溶媒系を使用)。生成物含有画分を収集し、減圧濃縮し、1 - ブロモ - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (243 mg, 13 %) を橙色固形物として得た。MS ESI C₁₂H₁₁BrO₃ の計算値 [M + H]⁺ 283, 実測値 283。

30

調製例 15 - (Rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (Prep - Ex. 4A と 4B のラセミ混合物) の択一的な調製

流通反応器

n - ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中 2.3 M) を、圧力計を備えた 1/8" ティーと 2 フィートの 1/8" ステンレス鋼チューブ (予備冷却用) にポンプ輸送する (プッシュプル式シリンジポンプ)。このチューブは 1/4 インチ T 字型ミキサーに接続する。チアゾール (THF 中 0.5 M) をポンプの 100 μL 容ヘッド (Fluid Metering, Inc., Syosset, New York USA) を用いて、同じ T 字型ミキサーに接続された 2 フィートの 1/8" ステンレス鋼チューブ (予備冷却用) にポンプ輸送する。T 字型ミキサーは、1/4" エルボーと 1/4" ステンレス鋼チューブ (6 インチ長 (3.3 mL 容)) に接続されたスタティックミキサー 1/4 - 34 (5.3 mL) (Koflo Corporation, Cary, Illinois USA) に接続する。この 6 インチ長のチューブを別の 1/4" T 字型ミキサーに接続し、また、このミキサーは、5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチルおよび BF₃ (THF 中 0.5 M, FMI ポンプでポンプ輸送, 100 μL 容ヘッド) の供給部と、第 2 のスタティックミキサー Koflo 1/4 - 34 (5.3 mL) (1/4" ステンレス鋼の「ループ」(2.5 フィート長, 16.8 mL 容) が続いている) とに接続する。反応器は 30.7 mL の総容積を有し、-45 (±5, ドライアイス / アセトン) の冷水浴中に配置する。次いで、排出流を、インサイチュクエンチング

40

50

用のメタノール（F M Iポンプ，100 μ L容ヘッド）を供給した1/8" T字型ミキサー（冷水浴外）に接続し、最終的に、M T B Eと水性リン酸（1.5 M）を入れた抽出器内に収集する。このアセンブリのフロー図を図1に示す。

方法の説明および仕様

使用した方法は、チアゾールアニオンを予備形成し、次いでケトエステル/ BF_3 でクエンチする段階的プロセスとした。次いで、反応生成物をメタノールでインサイチュにてクエンチした。

- 45 (± 5)、 $t_1 = 0.13$ 分（8秒）、 $t_2 = 0.17$ 分（10秒）（ $t_{total} = 0.3$ 分（18秒））。

5 - オキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル - 0.5 M / T H F, 38.50 mL / 分は

1.1当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

チアゾール - 0.5 M T H F, 57.75 mL / 分（1.5当量）

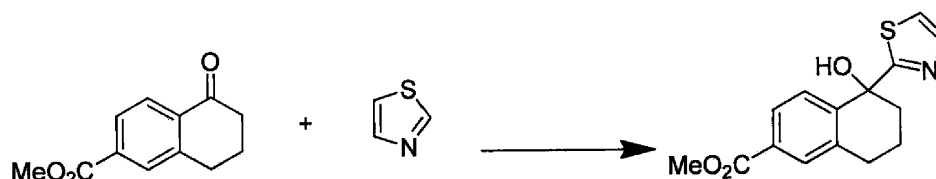
B u L i - 2.3 M / H e x, 8.75 mL / 分（1.05当量）

メタノール = 7.80 mL / 分（10当量）

を含む

【0169】

【化34】



反応器を - 45 (± 5 ，ドライアイス/アセトン)の冷水浴中に入れ、4つすべてのポンプを始動させた（上記に表示した流速で）。1分以内に定常状態に達した。操作中、必要に応じて一握りのドライアイスを追加することによって冷水浴の温度を - 45 ± 5 に維持した。排出流をM T B E（4 L）と水性リン酸（1.5 M，2.5 L）の攪拌二相混合物中に収集した。ポンプ輸送を2.1時間持続させた（4.9 Lの5 - オキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル溶液，0.5 K g，2.45モル）。操作終了時、反応器にT H Fとヘキサ（n - B u L i供給口において）を数分間フラッシングした。

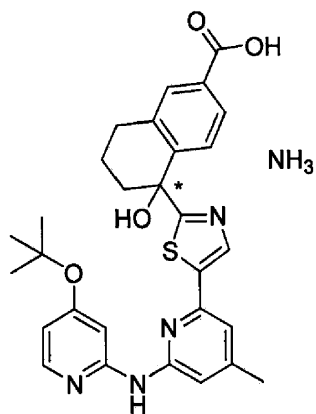
【0170】

二相混合物の層を分離し、有機層を水（2 \times 4 L）で洗浄した。合わせた水層をM T B E（2 L）で抽出し、次いで合わせた有機層を減圧濃縮した。溶媒を2 - プロパノールに交換し、この期間中に生成物が晶出し、白色スラリーを得た。容量を約.3 L / K gに調整した（最終容量1.8 Lの2 - プロパノール）。次いで水を1時間にわたってr tでゆっくり添加した（4.2 L，最終比率70 / 30の水 / 2 - プロパノール，10 L / K g）。スラリーをさらに18時間熟成させ、次いで濾過し、1 Lの70 / 30の水 / 2 - プロパノール中で洗浄した。焼結漏斗での1時間の吸引後、ウェットケーキを真空炉内で窒素流下にて+ 50 で48時間乾燥させ、626 gの生成物をオフホワイト色固形物として得た。

実施例1 - (R) - 5 - (5 - {6 - [(4 - tert - ブトキシピリジン - 2 - イル)アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸，アンモニア塩（1）

【0171】

【化 3 5】



1

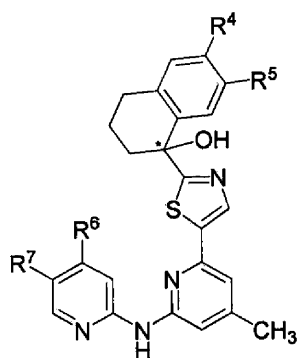
乾燥試験管に攪拌バー、2 - ブロモ - 4 - tert - ブトキシピリジン (101.2 mg, 0.405 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (18.52 mg, 0.020 mmol)、(9, 9 - ジメチル - 9H - キサンテン - 4, 5 - ジイル) ビス (ジフェニルホスフィン) (29.3 mg, 0.051 mmol)、および炭酸カリウム (84 mg, 0.607 mmol) を仕込んだ。この試験管を密封し、エバキュエーションし、アルゴンを再充填した。(R) - 5 - [5 - (6 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (80 mg, 0.202 mmol) を、十分に脱気したジオキサン (1011 μ L) にアルゴン下で溶解させ、次いで反応混合物に添加し、これを密封し、100 で一晩攪拌した。この試験管を rt まで冷却し、水酸化カリウム (水中 40%, 567 μ L, 4.05 mmol) を添加し、反応液をそのまま 4 時間攪拌した。反応混合物を DMSO (1 mL) で希釈し、障壁濾過し、逆相 HPLC によって精製し (C18 カラム, 水 - アセトニトリル, 水酸化アンモニウムモディファイア)、(R) - 5 - (5 - {6 - [(4 - tert - ブトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル} - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸, アンモニア塩 (47.4 mg, 0.087 mmol, 43% 収率) を白色固形物として得た。MS

ESI C₂₉H₃₀N₄O₄S の計算値 [M+H]⁺ 531, 実測値 531。 ¹H

NMR (600 MHz, DMSO) 9.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm。

【0172】

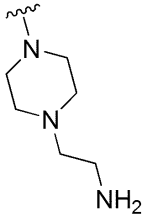
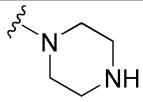
【化 3 6】



【0173】

【表 1】

表 1

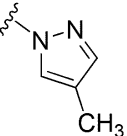
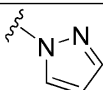
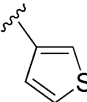
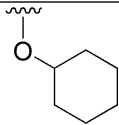
実施例	R ⁶	R ⁷	R ⁵	R ⁴	*	IUPAC 名称	[M+H] ⁺ 計算値	[M+H] ⁺ 観測値	形態
1	-OC(CH ₃) ₃	H	H	-CO ₂ H	R	5-(5-{6-[(4-t e r t-ブトキシピリ ジン-2-イル)アミ ノ]-4-メチルピリ ジン-2-イル}-1,3 -チアゾル-2-イル)- 5-ヒドロキシ-5, 6,7,8-テトラヒド ロナフタレン-2-カ ルボン酸	531	531	NH ₄ ⁺ 塩
1A	-C(H)F ₂	H	H	-CO ₂ H	R	5-[5-(6-{[4-(ジ フルオロメチル)ピ リジン-2-イル]ア ミノ}-4-メチルピ リジン-2-イル)-1, 3-チアゾル-2-イ ル]-5-ヒドロキシ- 5,6,7,8-テトラ ヒドロナフタレン- 2-カルボン酸	509.1	509	NH ₄ ⁺ 塩
1B	-CF ₃	Cl	H	-CO ₂ H	R	5-[5-(6-{[5-クロ ロ-4-(トリフルオ ロメチル)ピリジン- 2-イル]アミノ}-4- メチルピリジン-2- イル)-1,3-チアゾ ル-2-イル]-5-ヒド ロキシ-5,6,7,8- テトラヒドロナフ タレン-2-カルボン 酸	561.1	561	NH ₄ ⁺ 塩
1C		H	H	-CO ₂ H	R	5-{5-[6-({4-[4 -(2-アミノエチル) ピペラジン-1-イ ル]ピリジン-2-イ ル}アミノ)-4-メチ ルピリジン-2-イ ル]-1,3-チアゾル- 2-イル}-5-ヒドロ キシ-5,6,7,8-テ トラヒドロナフタ レン-2-カルボン酸	586.3	586	NH ₄ ⁺ 塩
1D		H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5 -[5-(4-メチル-6 -[4-(ピペラジン- 1-イル)ピリジン-	543.2	543	NH ₄ ⁺ 塩

10

20

30

40

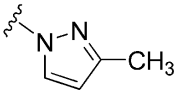

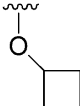
						2-イル]アミノ}ピ リジン-2-イル)-1, 3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テト ラヒドロナフタレ ン-2-カルボン酸			
1E		H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5 -[5-(4-メチル-6 -[4-(4-メチル-1 H-ピラゾル-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン -2-イル)-1,3-チ アゾル-2-イル]-5, 6,7,8-テトラヒド ロナフタレン-2-カ ルボン酸	539.2	539	NH ₄ ⁺ 塩
1F		H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5 -[5-(4-メチル-6 -[4-(1H-ピラゾ ル-1-イル)ピリジ ン-2-イル]アミノ} ピリジン-2-イル)- 1,3-チアゾル-2- イル]-5,6,7,8-テ トラヒドロナフタ レン-2-カルボン酸	525.2	525	NH ₄ ⁺ 塩
1G		H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5 -[5-(4-メチル-6 -[4-(チオフェン- 3-イル)ピリジン- 2-イル]アミノ}ピ リジン-2-イル)-1, 3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テト ラヒドロナフタレ ン-2-カルボン酸	541.1	541	NH ₄ ⁺ 塩
1H	-CH ₃	H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5 -(5-{4-メチル-6 -[4-メチルピリジ ン-2-イル]アミノ] ピリジン-2-イル}- 1,3-チアゾル-2- イル)-5,6,7,8-テ トラヒドロナフタ レン-2-カルボン酸	473.2	473	NH ₄ ⁺ 塩
1i		H	H	-CO ₂ H	R	5-[5-(6-{4-(シ クロヘキシルオキ シ)ピリジン-2-イ	557.2	557	NH ₄ ⁺ 塩

10

20

30

40

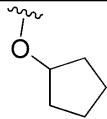
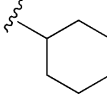
						ル]アミノ}-4-メチルピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸			
1J		H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-{[4-(3-メチル-1H-ピラゾル-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	539.2	539	NH ₄ ⁺ 塩
1K		H	H	-CO ₂ H	R	5-(5-{6-[(4-シクロブチルピリジン-2-イル)アミノ]-4-メチルピリジン-2-イル}-1,3-チアゾル-2-イル)-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	513.2	513	NH ₄ ⁺ 塩
1L		H	H	-CO ₂ H	R	5-[5-(6-{[4-(シクロブチルオキシ)ピリジン-2-イル]アミノ}-4-メチルピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	529.2	529	NH ₄ ⁺ 塩
1M	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5-(5-{4-メチル-6-[(4-プロピルピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}-1,3-チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	501.2	501	NH ₄ ⁺ 塩
1N	-OCH ₂ CH ₃	H	H	-CO ₂ H	R	5-(5-{6-[(4-エト	503.2	503	NH ₄ ⁺

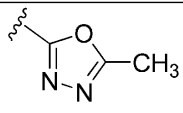
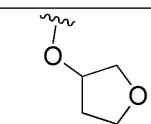
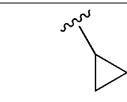
10

20

30

40

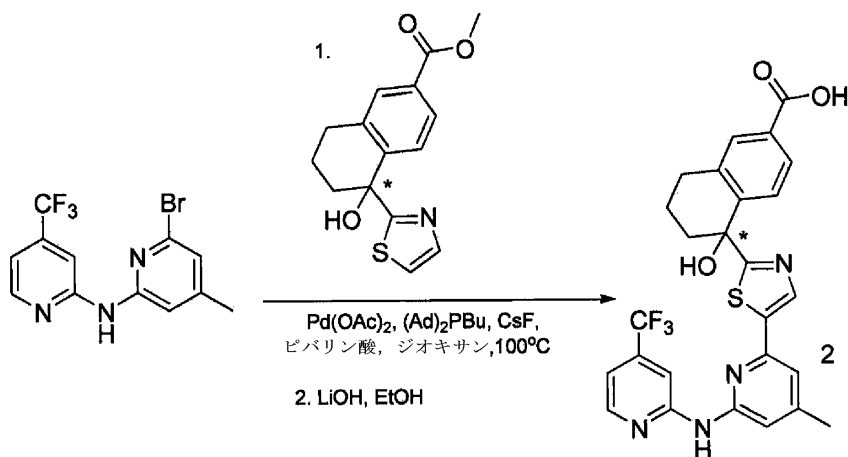
						キシピリジン-2-イル)アミノ]-4-メチルピリジン-2-イル}-1,3-チアゾル-2-イル)-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸			塩	
1o		H	H	-CO ₂ H	R	5-[5-(6-{[4-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-2-イル]アミノ}-4-メチルピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	543.2	543	NH ₄ ⁺ 塩	10
1P	-CH ₂ CH ₃	H	H	-CO ₂ H	R	5-(5-{6-[(4-エチルピリジン-2-イル)アミノ]-4-メチルピリジン-2-イル}-1,3-チアゾル-2-イル)-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	487.2	487	NH ₄ ⁺ 塩	20
1Q		H	H	-CO ₂ H	R	5-(5-{6-[(4-シクロヘキシルピリジン-2-イル)アミノ]-4-メチルピリジン-2-イル}-1,3-チアゾル-2-イル)-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	541.2	541	NH ₄ ⁺ 塩	30
1R	-OC(H)(CH ₃) ₂	H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-{[4-プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	517.2	517	NH ₄ ⁺ 塩	40

1S		H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	541.2	541	TFA 塩	10
1T		H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	545.2	545	TFA 塩	
1U		H	H	-CO ₂ H	R	5-(5-{6-[(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)アミノ]-4-メチルピリジン-2-イル}-1,3-チアゾル-2-イル)-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	499.2	499	TFA 塩	30
1V	-C(H)(CH ₃) ₂	H	H	-CO ₂ H	R	5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	501.2	501	TFA 塩	
1W	-C(CH ₃) ₃	H	H	-CO ₂ H	R	5-(5-{6-[(4-tert-ブチルピリジン-2-イル)アミノ]-4-メチルピリジン-2-イル}-1,3-チアゾル-2-イル)-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	515.2	515	NH ₄ ⁺ 塩	40

実施例 2 - (R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (2)

【 0 1 7 4 】

【 化 3 7 】



工程 1 : ブチルジ - 1 - アダマンチルホスフィン (5 . 9 5 g , 1 6 . 5 9 m m o l) と $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 . 8 6 2 g , 8 . 2 9 m m o l) を含む 1 , 4 - ジオキサン (1 0 0 m L) の懸濁液を窒素下で 1 0 分間攪拌すると黄色スラリーが形成された。次いで、6 - プロモ - 4 - メチル - N - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (1 7 . 3 9 g , 5 2 . 4 m m o l)、(R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (エナンチオマー 2 , 1 2 g , 4 1 . 5 m m o l)、フッ化セシウム (1 8 . 9 0 g , 1 2 4 m m o l)、ピバル酸 (7 . 2 2 m L , 6 2 . 2 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (5 0 m L) を添加した。反応混合物に窒素を 3 回真空パージし、次いで窒素下で 2 0 時間加熱還流した。反応液を r t まで冷却し、セライト (登録商標) に通して濾過し、 EtOAc 中で洗浄した。有機濾液を逐次、水とブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し (4 0 % の酢酸エチルを含むヘキサンで溶出)、(R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチルを薄黄色固形物 (1 8 g , 8 0 % 収率) として得た。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ の計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 5 4 1 , 実測値 5 4 1 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , DMSO) 1 0 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 6 3 (s , 1 H) , 8 . 4 8 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 7 4 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 6 (s , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 1 7 (m , 2 H) , 7 . 0 9 (s , 1 H) , 6 . 6 3 (s , 1 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 2 . 9 2 - 2 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 3 3 - 2 . 3 0 (m , 4 H) , 2 . 1 5 - 2 . 0 9 (m , 1 H) , 2 . 0 2 - 1 . 8 8 (m , 2 H) p p m .

【 0 1 7 5 】

工程 2 : (R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (1 2 . 8 g , 2 3 . 6 8 m m o l) の EtOH (1 9 2 m L) 懸濁液に 1 N 水性 LiOH (8 3 m L , 8 3 m m o l) を添加した。この白色懸濁液を 4 5 まで 4 時間加熱し、この期間中に反応液が明黄色になった。反応液を r t まで冷却し、1 N 水性 HCl で $\text{pH} = 4$ に酸性化し、この期間中に生成物が析出した。濾過により、(R) 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸をオフホワイト色固形物 (1 1 . 5 g , 9 2 % 収率) として得た。MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ の計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 5 2 7 , 実測値 5 2 7 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , DMSO) 1 2 . 8 5 (s , 1 H) , 1 0 . 2 0 (s , 1 H

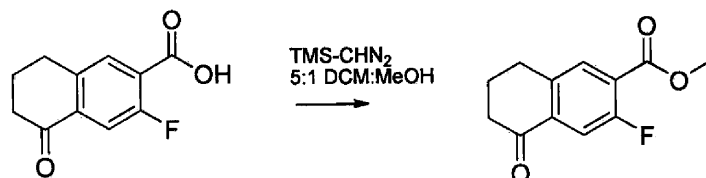
), 8.64 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H) ppm.

実施例 3 - (rac) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル, トリフルオロ酢酸塩 (3)

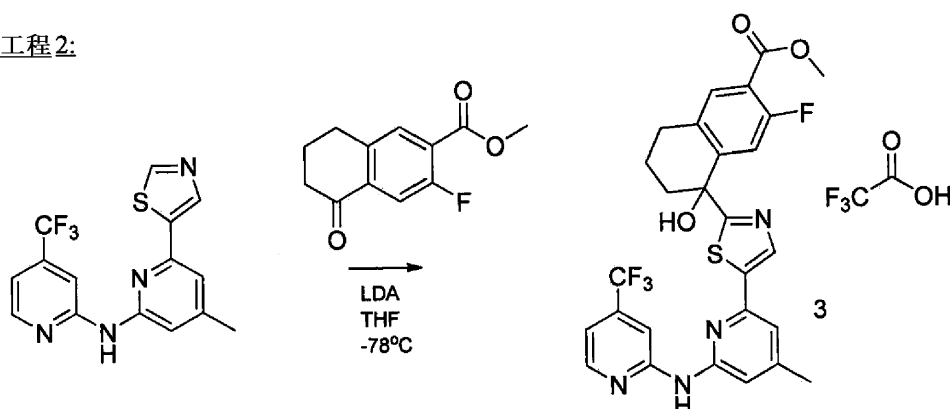
【0176】

【化38】

工程 1:



工程 2:



工程 1 : 3 - フルオロ - 5 - オキソ - 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (1.10 g, 5.28 mmol) を、メタノール (3.52 mL) とジクロロメタン (17.61 mL) に r.t で溶解させた。トリメチルシリルジアゾメタン (ジエチルエーテル中 2.0 M, 7.93 mL, 15.85 mmol) を、黄色の着色が持続するまでゆっくり添加した。溶媒を真空にてエバポレートし、3 - フルオロ - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (1.13 g, 5.09 mmol, 96% 収率) を黄褐色固形物として得た。MS ESI $C_{12}H_{11}FO_3$ の計算値 $[M+H]^+$ 223, 実測値 223. この物質をさらに精製せずに工程 2 で使用した。

【0177】

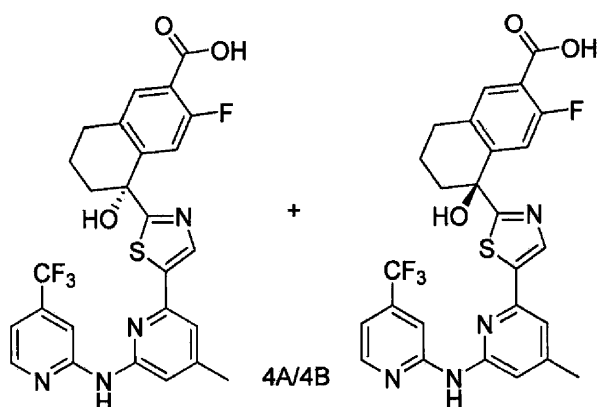
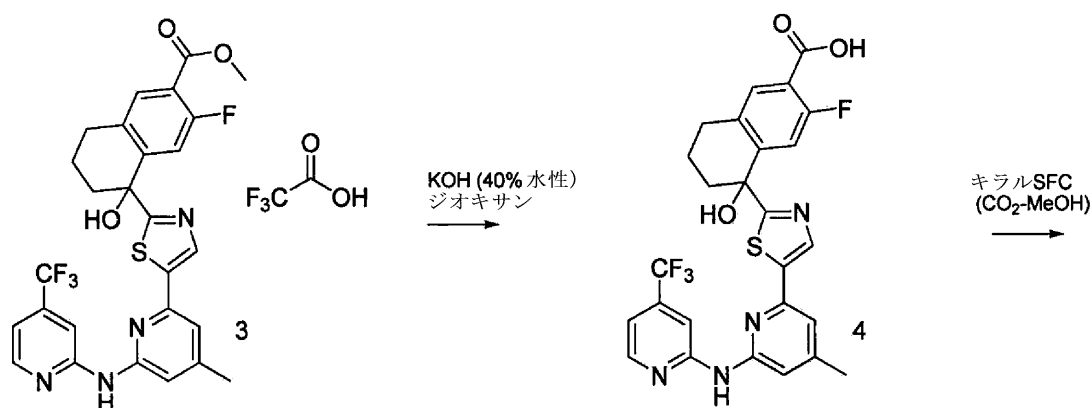
工程 2 : 4 - メチル - 6 - (1, 3 - チアゾル - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - アミン (600 mg, 1.78 mmol) の THF (5.9 mL) 溶液に、アルゴン下で -78 °C にて、リチウムジイソプロピルアミド (THF 中 2.0 M, 2.68 mL, 5.35 mmol) をゆっくり添加し、得られた混合物をその温度で 30 分間攪拌した。3 - フルオロ - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (496 mg, 2.230 mmol) の THF (2 mL) 溶液を添加し、反応混合物を r.t まで 2 時間にわたって昇温させた。さらに 12 時間後、反応液をメタノール (10 mL) でクエンチし、減圧濃縮した。逆相 HPLC (C18 カラム, 水 - アセトニトリル, TFA モディファイア) により、(rac

c) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル , トリフルオロ酢酸塩 (355.1 mg , 0.528 mmol , 30% 収率) を黄色固形物として得た。MS ESI $C_{27}H_{22}F_4N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 559 , 実測値 559。 1H NMR (500 MHz , DMSO) 10.22 (s , 1H) , 8.65 (s , 1H) , 8.48 (d , $J = 5.2$ Hz , 1H) , 8.26 (s , 1H) , 7.69 (d , $J = 7.4$ Hz , 1H) , 7.37 (s , 1H) , 7.21 (d , $J = 5.2$ Hz , 1H) , 7.14 - 7.06 (m , 2H) , 3.82 (s , 3H) , 2.89 - 2.77 (m , 2H) , 2.41 - 2.32 (m , 1H) , 2.30 (s , 3H) , 2.13 - 2.06 (m , 1H) , 2.00 - 1.85 (m , 2H) ppm。

実施例 4 - (5R) - および (5S) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (4 , 4A および 4B)

【 0178 】

【 化 39 】



工程 1 : 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル , トリフルオロ酢酸塩 (200 mg , 0.297 mmol) のテトラヒドロフラン (1.2 mL) 溶液にアルゴン下で、水酸化カリウム (40% 水溶液 , 834 μ l , 5.95 mmol) を添加し、反応液を rt で 16 時間攪拌した。水性 HCl (2.0 M) の添加によって pH を 5 に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (3 回) で抽出し、合わせた有機相を乾燥させ (Na_2SO_4) 、減圧濃縮し、(rac) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テ

トラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (115.0 mg , 0.211 mmol , 71% 収率) を淡黄色固形物として得た。MS ESI $C_{26}H_{20}F_4N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 545 , 実測値 545。

【0179】

工程2: 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (100 mg , 0.184 mmol) を、AD - Hカラムでのキラル超臨界流体クロマトグラフィーによって精製し (CO_2 - メタノールで溶出) 、(5R) - および (5S) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)

10

【0180】

異性体 4A (第1 溶出エナンチオマー) : (38.1 mg , 0.070 mmol , 38% 収率) MS ESI $C_{26}H_{20}F_4N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 545 , 実測値 545。 1H NMR (600 MHz , DMSO) 10.19 (s , 1H) , 8.63 (s , 1H) , 8.46 (d , $J = 5.1$ Hz , 1H) , 8.23 (s , 1H) , 7.62 (d , $J = 7.3$ Hz , 1H) , 7.35 (s , 1H) , 7.19 (d , $J = 4.6$ Hz , 1H) , 7.07 (s , 1H) , 7.03 (d , $J = 11.8$ Hz , 1H) , 6.71 (s , 1H) , 2.85 - 2.73 (m , 2H) , 2.37 - 2.31 (m , 1H) , 2.28 (s , 3H) , 2.10 - 2.03 (m , 1H) , 1.98 - 1.83 (m , 2H) ppm。

20

【0181】

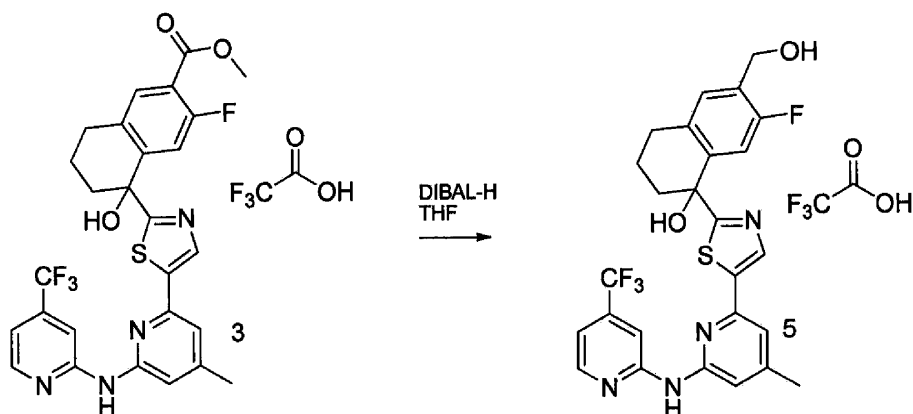
異性体 4B : (38.9 mg , 0.071 mmol , 39% 収率) MS ESI $C_{26}H_{20}F_4N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 545 , 実測値 545。 1H NMR (600 MHz , DMSO) 10.19 (s , 1H) , 8.63 (s , 1H) , 8.46 (d , $J = 5.1$ Hz , 1H) , 8.23 (s , 1H) , 7.62 (d , $J = 7.3$ Hz , 1H) , 7.35 (s , 1H) , 7.19 (d , $J = 5.0$ Hz , 1H) , 7.07 (s , 1H) , 7.03 (d , $J = 11.8$ Hz , 1H) , 6.71 (s , 1H) , 2.84 - 2.74 (m , 2H) , 2.38 - 2.31 (m , 1H) , 2.28 (s , 3H) , 2.11 - 2.04 (m , 1H) , 1.98 - 1.85 (m , 2H) ppm。

30

実施例 5 - (rac) - 7 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール , トリフルオロ酢酸塩 (5)

【0182】

【化40】



40

50

3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル , トリフルオロ酢酸塩 (50 mg , 0 . 074 mmol) の THF (1 . 5 mL) 溶液にアルゴン下で r t にて、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (THF 中 1 . 0 M , 223 μ L , 0 . 223 mmol) を滴下し、反応液を r t で 16 時間攪拌した。反応液をメタノール (1 . 5 mL) とトリフルオロ (trifluoro) 酢酸 (0 . 5 mL) でクエンチし、次いで DMSO (1 mL) で希釈した。この混合物を障壁濾過し、逆相 HPLC によって精製し (C18 カラム , 水 - アセトニトリル , TFA モディファイア) 、 (rac) - 7 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール , トリフルオロ酢酸塩 (6 . 0 mg , 0 . 00931 mmol , 13 % 収率) を黄色固形物として得た。MS ESI $C_{26}H_{22}F_4N_4O_2S$ の計算値 [M + H] $^{+}$ 531 , 実測値 531。

1H NMR (500 MHz , DMSO) 10 . 21 (s , 1 H) , 8 . 65 (s , 1 H) , 8 . 48 (d , J = 5 . 1 Hz , 1 H) , 8 . 23 (s , 1 H) , 7 . 36 (s , 1 H) , 7 . 24 - 7 . 19 (m , 2 H) , 7 . 09 (s , 1 H) , 6 . 89 (d , J = 11 . 3 Hz , 1 H) , 4 . 47 (d , J = 0 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 83 - 2 . 73 (m , 2 H) , 2 . 40 - 2 . 33 (m , 1 H) , 2 . 30 (s , 3 H) , 2 . 11 - 2 . 04 (m , 1 H) , 2 . 02 - 1 . 86 (m , 2 H) 。

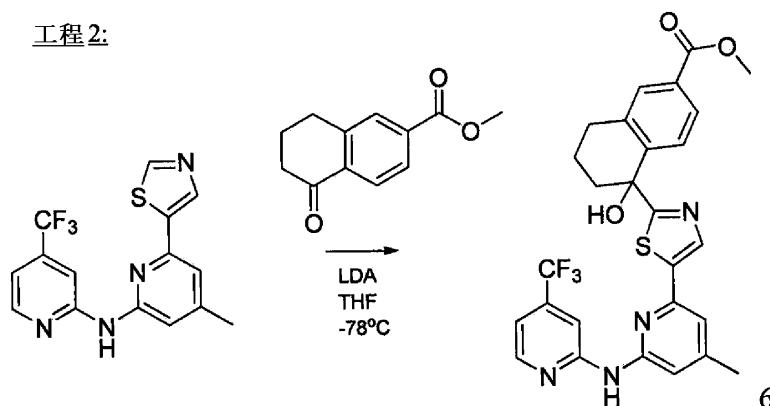
実施例 6 - (rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (6)

【 0183 】
【 化 41 】

工程 1:



工程 2:



工程 1 : 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (10 . 0 g , 52 . 6 mmol) を含む THF (52 . 6 mL) と MeOH (10 . 64 mL , 263 mmol) の溶液に r t で、トリメチルシリルジアゾメタン (ジエチルエーテル中 2 . 0 M , 79 mL , 158 mmol) を、溶液が黄変し、ガスの発生が静まるまで滴下した。次いで反応液を減圧濃縮し、5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフ

タレン - 2 - カルボン酸メチル (10.72 g, 52.5 mmol, 100% 収率) を褐色固形物として得た。MS ESI $C_{12}H_{12}O_3$ の計算値 $[M+H]^+$ 205, 実測値 205。 1H NMR (500 MHz, DMSO) 7.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, $J=8.1, 1.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.99 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H)。

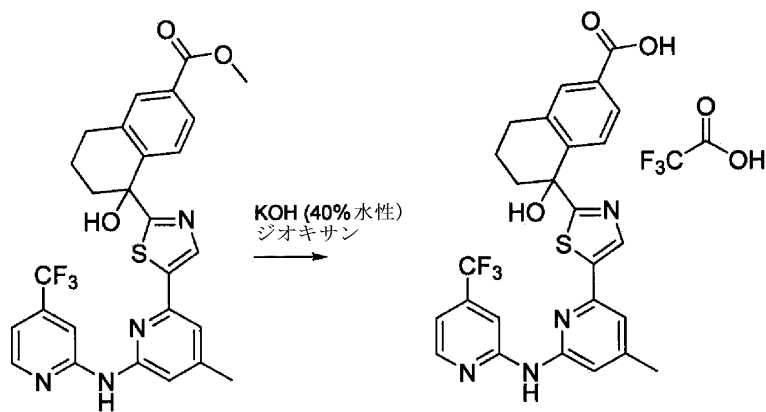
【0184】

工程2: 4 - メチル - 6 - (1, 3 - チアゾル - 5 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピリジン - 2 - アミン (500 mg, 1.487 mmol) の THF (5.9 mL) 溶液にアルゴン下で -78 °C にて、リチウムジイソプロピルアミド (テトラヒドロフラン中 2.0 M, 2.2 mL, 4.46 mmol) を添加し、得られた混合物をそのまま 30 分間攪拌した。この混合物に、5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (379 mg, 1.858 mmol) の THF (2 mL) 溶液を添加し、次いで反応液を r.t. まで 2 時間にわたって昇温させた。さらに 14 時間攪拌後、反応液をメタノール (10 mL) でクエンチし、直接濃縮した。シリカゲルでのクロマトグラフィー (ジクロロメタン - メタノール) により、(rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチルを淡褐色固形物 (718.0 mg, 1.328 mmol, 89% 収率) として得た。MS ESI $C_{27}H_{23}F_3N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 541, 実測値 541。 1H NMR (500 MHz, DMSO) 10.20 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.33 - 2.30 (m, 4H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 2H) ppm。

実施例7 - (rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸, トリフルオロ酢酸塩

【0185】

【化42】



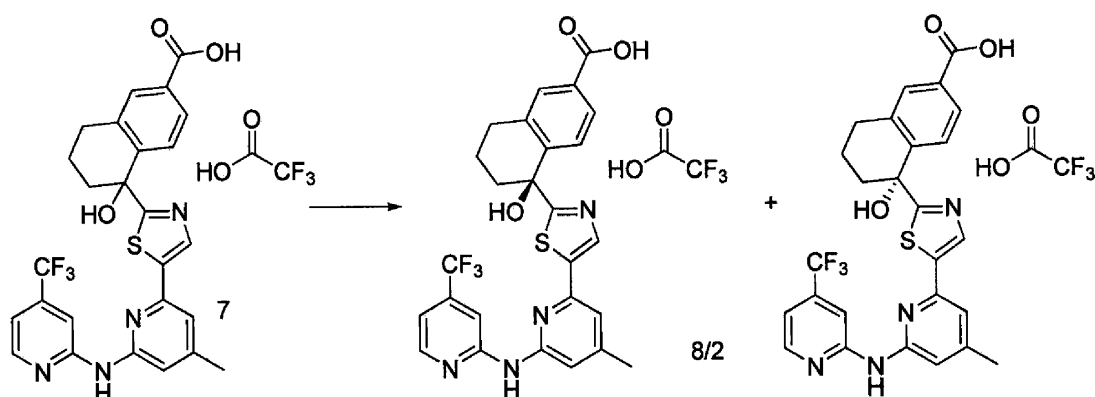
(rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (250 mg, 0.462 mmol) の THF (1.9 mL) 溶液に水酸化カリウム (40% 水溶液, 1.3 mL, 9.25 mmol) を添加し、反応液を r.t. で 3 日間攪拌した。反応液をメ

タノール (2 mL) と DMSO (2 mL) で希釈し、障壁濾過し、逆相 HPLC によって精製し (C18 カラム, 水 - アセトニトリル, TFA モディファイア)、(rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸, トリフルオロ酢酸塩を淡褐色固形物 (133.8 mg, 0.209 mmol, 45% 収率) として得た。MS ESI $C_{26}H_{21}F_3N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 527, 実測値 527。 1H NMR (500 MHz, DMSO) 10.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H) ppm。

実施例 8 - (5S) および (5R) 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸, トリフルオロ酢酸塩 (8 および 2) の単離

【0186】

【化43】



(rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸, トリフルオロ酢酸塩 (70 mg, 0.109 mmol) を AD-H カラムでのキラル超臨界流体クロマトグラフィーによって精製し (CO₂ - エタノールで溶出)、(5S) - および (5R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ} ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸, トリフルオロ酢酸塩を 2 種類の白色固形物として得た。異性体 8 (第 1 溶出エナンチオマー): (33.2 mg, 0.052 mmol, 47% 収率) MS ESI $C_{26}H_{21}F_3N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 527, 実測値 527。 1H NMR (500 MHz, DMSO) 10.20 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H) ppm。

【0187】

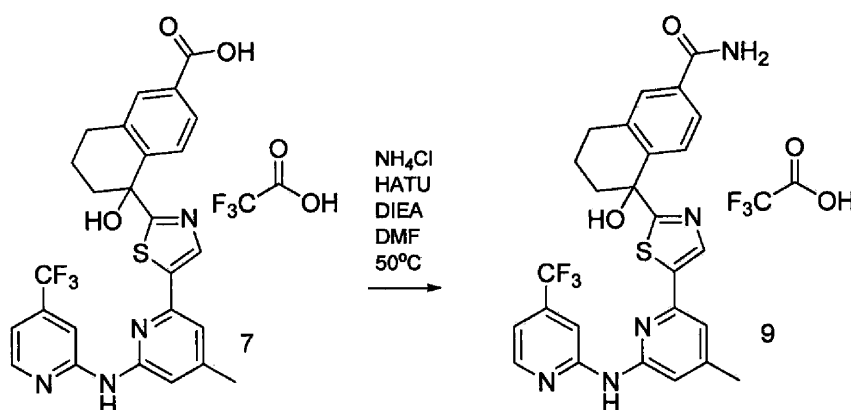
実施例 2 で調製したものと同一化合物である異性体 (第 2 溶出エナンチオマー): (34.1 mg, 0.053 mmol, 49% 収率) MS ESI $C_{26}H_{21}F_3N_4O_3S$

₃ S の計算値 [M + H]⁺ 527, 実測値 527。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) 10.20 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H) ppm. この異性体は R エナンチオマーであると判定された。

実施例 9 - (rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド、

【0188】

【化44】

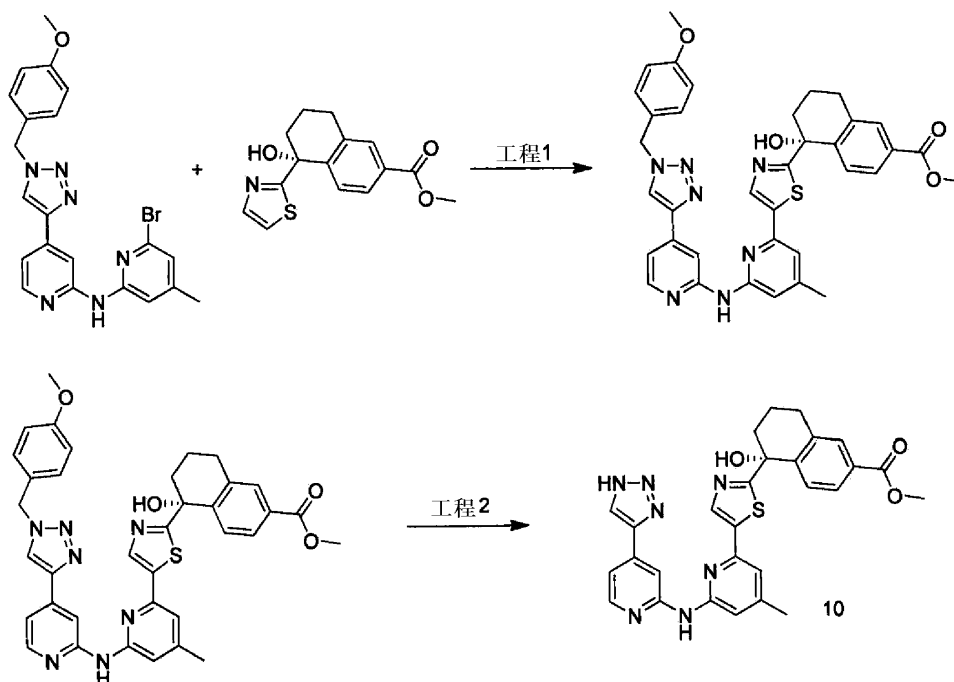


(rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸, トリフルオロ酢酸塩 (50 mg, 0.078 mmol)、塩化アンモニウム (62.6 mg, 1.171 mmol) および O - (7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (44.5 mg, 0.117 mmol) を含む DMF (781 μL) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (40.9 μL, 0.234 mmol) を添加し、反応液を 50 で 16 時間加熱した。次いで反応混合物を DMSO (1 mL) で希釈し、障壁濾過し、逆相 HPLC によって精製し (C18 カラム, 水 - アセトニトリル, TFA モディファイア)、(rac) - 5 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチル - 6 - {[4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ}ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾル - 2 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩 (27.4 mg, 0.043 mmol, 43% 収率) を黄色固形物として得た。MS ESI C₂₆H₂₂F₃N₅O₂ S の計算値 [M + H]⁺ 526, 実測値 526。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) 10.21 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H) ppm。

実施例 10 - (R) - 5 - (5 - (6 - ((4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (10)

【 0 1 8 9 】

【 化 4 5 】



10

20

工程 1 : マイクロ波用バイアルに 6 - ブロモ - N - (4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピリジン - 2 - アミン (2 4 7 m g , 0 . 5 4 7 m m o l) 、 (R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (1 5 8 m g , 0 . 5 4 7 m m o l) 、 ブチルジ - 1 - アダマンチルホスフィン (7 8 m g , 0 . 2 1 9 m m o l) 、 C s F (2 4 9 m g , 1 . 6 4 m m o l) 、 ピバル酸 (9 5 μ l , 0 . 8 2 1 m m o l) および P d (O A c) ₂ (2 4 . 6 m g , 0 . 1 0 9 m m o l) を添加した。反応液に真空でアルゴンを 3 回パージし、次いで脱気し、1 , 4 - ジオキサン (2 . 0 m L) を添加し、反応液を 1 0 0 まで 1 6 時間加熱した。反応液を r t まで冷却し、E t O A c (2 0 m L) で希釈した。反応液を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した (3 0 から 1 0 0 % までの E t O A c / ヘキサンの勾配溶媒系を使用) 。生成物含有画分を収集し、濃縮し、(R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (6 - ((4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (1 2 1 m g , 3 4 %) を白色泡状物として得た。MS E S I C₃₆H₃₃N₇O₄S の計算値 [M + H] ⁺ 6 6 0 , 実測値 6 6 0 。

30

【 0 1 9 0 】

工程 2 : マイクロ波用バイアルに (R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (6 - ((4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (1 0 0 m g , 0 . 1 5 2 m m o l) と T F A (1 . 5 3 m L) を添加し、この溶液を 3 0 まで 2 日間加熱し、この時点で反応液を濃縮し、逆相 H P L C によって精製した (C 1 8 カラムを使用、M e C N / H₂O (0 . 1 % T F A でモディファイ) で溶出) 。生成物含有画分を凍結乾燥させ、(R) - 5 - (5 - (6 - ((4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチルのトリフルオロ酢酸塩 (7 . 5 m g , 8 %) を白色粉末として得た。MS E S I C₂₈H₂₅N₇O₃S の計算値 [M + H] ⁺ 5 4 0 , 実測値 5 4 0 。¹ H N M R (6 0 0 M H

40

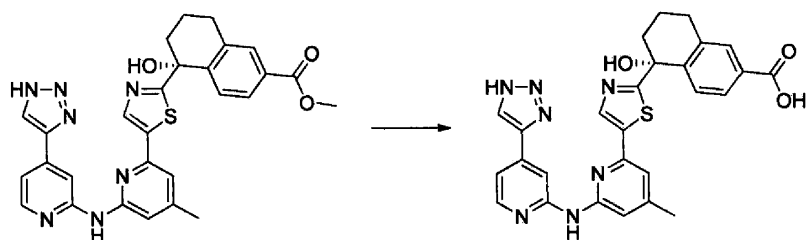
50

z, dms o) 10.36 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.68 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H) ppm.

実施例 11 - (R) - 5 - (5 - (6 - ((4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (11)

【0191】

【化46】



11

(R) - 5 - (5 - (6 - ((4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (5 mg, 7.65 μmol) を含む THF (695 μl) とエタノール (69.5 μl) を入れたフラスコに KOH (6.50 μl, 0.061 mmol) を添加し、混合物を 50 まで 4 時間加熱した。TFA (5.19 μl, 0.067 mmol) を添加し、混合物を減圧濃縮した。生成物を逆相 HPLC によって精製した (C18 カラムおよび MeCN と水 (0.1% TFA でモディファイ) を移動相としてを使用)。生成物含有画分を収集し、凍結乾燥させ、(R) - 5 - (5 - (6 - ((4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸のトリフルオロ酢酸塩 (2.5 mg, 51%) を白色固形物として得た。MS ESI

$C_{27}H_{23}N_7O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 526, 実測値 526。 1H NMR (600 MHz, dms o) 12.83 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.87 (br s, 2H), 2.34 (t, J = 11.1, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 1H) ppm.

実施例 12 - R^8 および / または R^9 にプロモ置換基を含む式 (I) の化合物 (13A, 13B および 13C)

【0192】

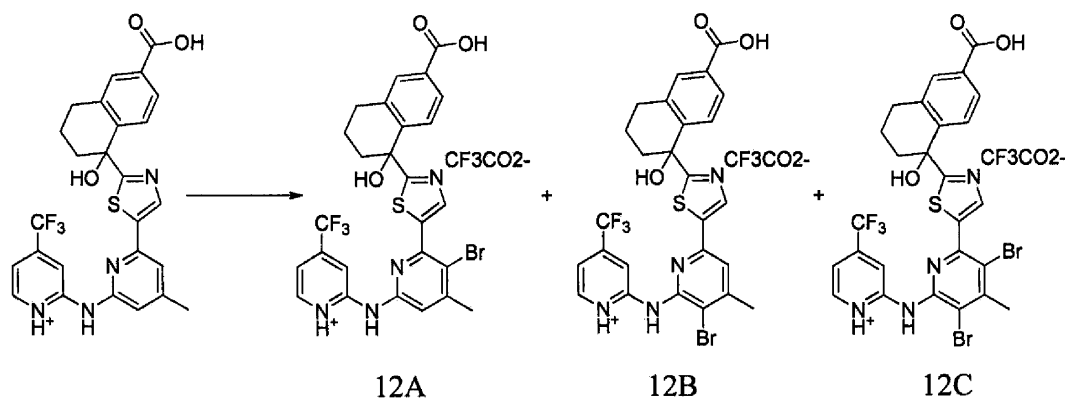
10

20

30

40

【化 47】



10

(R)-5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(100mg, 0.19mmol)のDMF(1.5mL)溶液にrtで、N-ブロモスクシンイミド(34mg, 0.19mmol)を分割して10分間にわたって添加した。次いで反応液をrtで16時間攪拌した。生成物の混合物を逆相hplcによって精製し(C18カラムを、MeCNと水(0.1% TFAでモディファイ)の移動相とともに使用)、以下の生成物を得た：

20

12A：(R)-2-((5-ブromo-6-(2-(6-カルボキシ-1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)チアゾル-5-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1-イウムトリフルオロアセテート。MS ESI $C_{26}H_{21}BrF_3N_4O_3S$ の計算値[M+H]⁺ 605, 実測値605。¹H NMR(600MHz, DMSO) 10.33(s, 1H), 8.49(d, J=5.1Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.63(d, J=8.2Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.29(d, J=8.2Hz, 1H), 7.22(d, J=5.1Hz, 1H), 2.86(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.34(t, J=9.9Hz, 1H), 2.15-2.07(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.94(m, 1H) ppm。

30

【0193】

12B：(R)-2-((3-ブromo-6-(2-(6-カルボキシ-1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)チアゾル-5-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1-イウムトリフルオロアセテート。MS ESI $C_{26}H_{21}BrF_3N_4O_3S$ の計算値[M+H]⁺ 605, 実測値605。¹H NMR(600MHz, DMSO) 8.60(1H, s), 8.59(s, 1H), 8.52(d, J=5.1Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.63(d, J=8.2Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.35(d, J=5.1Hz, 1H), 7.29(d, J=8.2Hz, 1H), 2.85(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.32(m, 1H), 2.09(m, 1H), 2.05-1.85(m, 2H) ppm。

40

【0194】

12C：2(R)-2-((3,5-ジブromo-6-(2-(6-カルボキシ-1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)チアゾル-5-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1-イウムトリフルオロアセテート。MS ESI $C_{26}H_{20}Br_2F_3N_4O_3S$ の計算値[M+H]⁺ 685, 実測値685。¹H NMR(600MHz, DMSO) 8.78(s, 1H), 8.53(d, J=5.1Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62(d, J=8.1Hz,

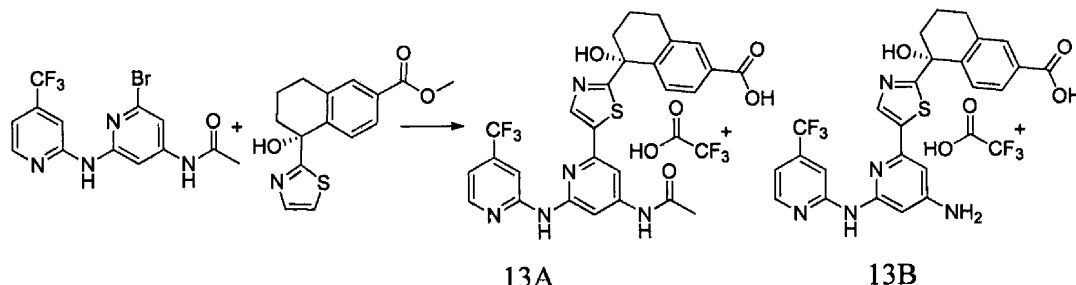
50

1 H), 7.36 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 2.86 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.32 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 1.96 - 1.88 (m, 1 H) ppm。

実施例 13 (R) - 5 - (5 - (4 - アセトアミド - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (13A および 13B)

【0195】

【化48】



マイクロ波用バイアルに 6 - ブロモ - 4 - メチル - N - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (200 mg, 0.533 mmol)、(R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (154 mg, 0.533 mmol)、Pd(OAc)₂ (23.94 mg, 0.107 mmol)、ブチル - ジアダマンチルホスフィン (76 mg, 0.213 mmol)、CsF₂ (243 mg, 1.599 mmol) およびピバル酸 (93 μl, 0.800 mmol) を添加し、アルゴン を 3 回真空パージした。脱気ジオキサン (1.8 mL) を反応混合物に添加し、次いでこれを密封し、100 °C で 16 時間攪拌した。r.t. まで冷却後、水性水酸化カリウム (567 μl, 5.33 mmol) を添加した。混合物を再密封し、r.t. で 4 時間攪拌した。混合物を MeOH (1 mL) と DMSO (1 mL) で希釈し、濾過し、逆相 HPLC によって精製した (C18 カラムおよび MeCN と水 (0.1% TFA でモディファイ) の溶媒系を使用)。生成物含有画分を収集し、濃縮した。

【0196】

13A: (R) - 5 - (5 - (4 - アセトアミド - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸, トリフルオロ酢酸塩 (68 mg, 20%), 白色固形物。MS ESI C₂₇H₂₂F₃N₅O₄S の計算値 [M+H]⁺ 570, 実測値 570。¹H NMR (600 MHz, dms o)

10.36 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 5.1, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.1, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 1.4, 1 H), 7.31 (d, J = 8.2, 1 H), 7.18 (d, J = 4.2, 1 H), 2.93 - 2.78 (m, 2 H), 2.34 (dd, J = 11.5, 7.7, 1 H), 2.16 - 2.08 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.04 - 1.95 (m, 1 H), 1.95 - 1.87 (m, 1 H) ppm。

【0197】

13B: (R) - 5 - (5 - (4 - アミノ - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸, トリフルオロ酢酸塩 (119 mg, 33%), 淡黄色固形物。MS ESI C₂₅H₂₀F₃N₅O₃S の計算値 [M+H]⁺ 528, 実測値 528。¹H NMR (600 MHz, dms o)

12.92 (br s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.7

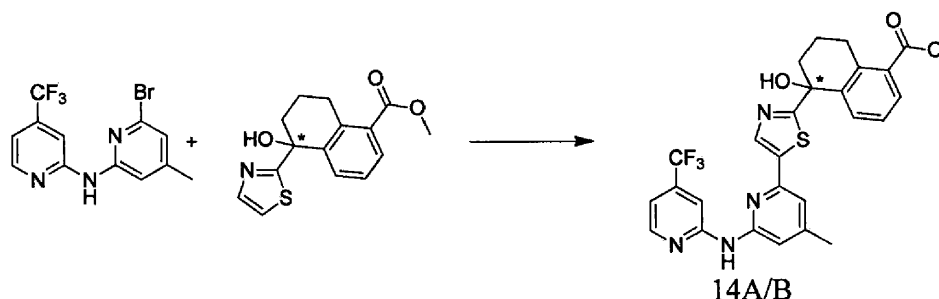
1 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2, 1H), 7.28 (d, J = 8.2, 2H), 6.76 (br s, 1), 6.71 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H) ppm.

実施例 14 - (RおよびS) 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸メチル (14 Aおよび14 B)

【0198】

【化49】

10



マイクロ波用バイアルに (RまたはS) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸メチル (0.075 g, 0.259 mmol)、6 - ブロモ - 4 - メチル - N - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (0.095 g, 0.285 mmol) (実施例 9 のもの)、CsF (0.118 g, 0.778 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.052 mmol)、カタクキシウム (catamount) A (0.037 g, 0.104 mmol)、ピバル酸 (0.045 mL, 0.389 mmol) および脱気ジオキサン (1.29 mL) を添加した。混合物に N₂ を 5 分間パージし、次いで 100 °C まで 16 時間加熱した。rt まで冷却後、水を添加し、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した (0 から 100 % までの EtOAc を含む DCM の勾配溶媒系を使用)。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、(RまたはS) 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸メチルを黄色固形物として得た。92 mg, 66 %。他方のエナンチオマーも同じ様式で、5 - ヒドロキシ - 5 - (チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸メチルの反対のエナンチオマーから調製した。

【0199】

14A: MS ESI C₂₇H₂₃F₃N₄O₃S の計算値 [M + H]⁺ 541, 実測値 541. ¹H NMR (600 MHz, dms o) 10.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.43 (d, J = 6.6, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.8, 1H), 7.18 (d, J = 6.7, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.79 (d, J = 4.5, 3H), 3.07 - 2.89 (m, 2H), 2.31 (d, J = 9.7, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.06 (dd, J = 29.6, 16.7, 1H), 1.95 (br s, 1H) ppm.

【0200】

14B: MS ESI C₂₇H₂₃F₃N₄O₃S の計算値 [M + H]⁺ 541, 実測値 541. ¹H NMR (600 MHz, dms o) 10.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1, 1H), 8.19 (s, 1H), 7

20

30

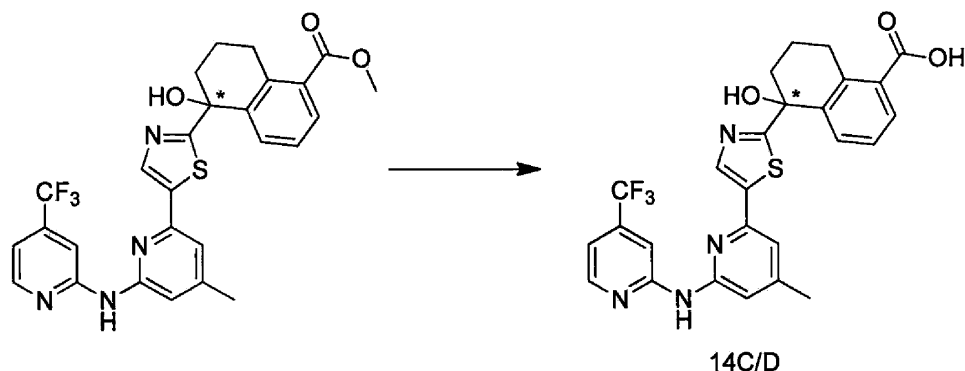
40

50

. 64 - 7.55 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.9, 1.2, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (dt, J = 14.4, 7.8, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 18.8, 17.2, 8.4, 1H) ppm.

【0201】

【化50】



14Aおよび14Bに対する加水分解反応を、実施例7に記載のものと同様の方法を用いて行い、カルボン酸14Cと14Dを得た。

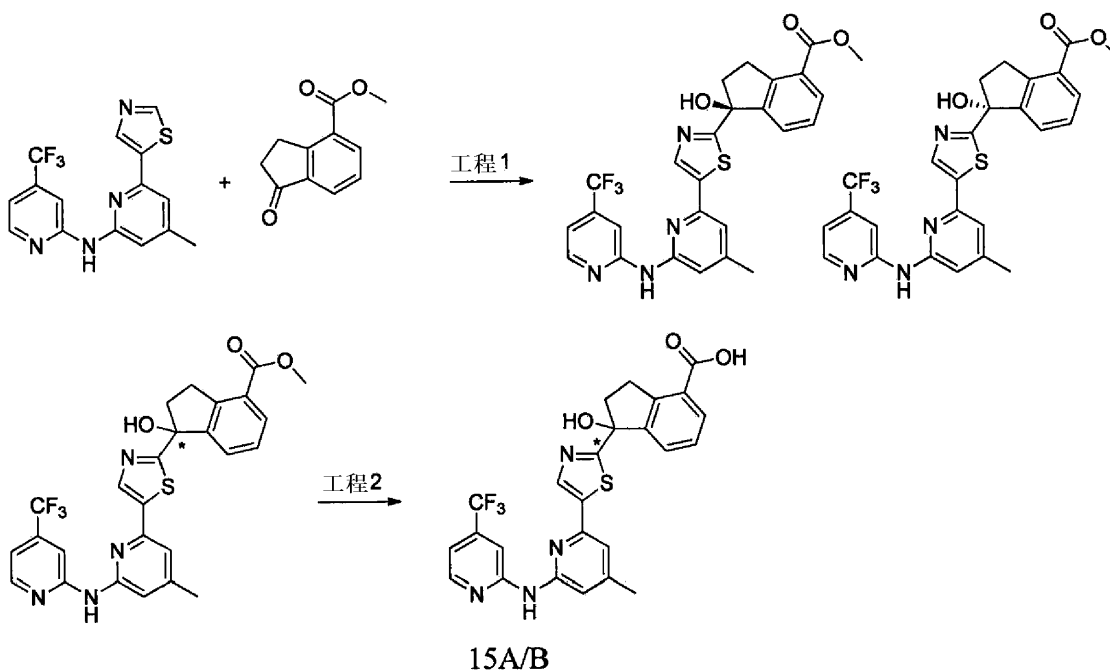
【0202】

14C/D (RまたはS) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボン酸。MS ESI $C_{26}H_{21}F_3N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 527, 実測値527。

実施例15 - (RまたはS) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - カルボン酸 (15Aおよび15B)

【0203】

【化51】



工程1: 4 - メチル - 6 - (チアゾル - 5 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (380 mg, 1.13 mmol) のTH

10

20

30

40

50

F (1 0 m L) 溶液を - 7 8 まで冷却し、次いで L D A (2 . 5 m m o l , 新たに調製) を添加し、得られた混合物を同じ温度で 3 0 分間攪拌した。次いで、3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸メチル (1 . 1 3 m m o l) の T H F (3 m L) 溶液を添加し、反応液を r t まで 4 時間にわたって昇温させ、次いで r t でさらに 1 5 時間攪拌した。飽和水性 N H ₄ C l (1 0 m L) の添加によって反応液をクエンチし、得られた混合物を E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ラセミ体の 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸メチルを得、これをキラル S F C によって分割し (カラム : C h i r a l c e l O D - H 1 5 0 × 4 . 6 m m 内径 , 5 μ m ; 移動相 : エタノール (0 . 0 5 % D E A) を含む C O ₂ (5 % から 4 0 % まで) ; 流速 : 2 . 3 5 m L / 分 ; 波長 : 2 2 0 n m) 、各エナンチオマーを得た。M S E S I C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ S の計算値 [M + H] ⁺ 5 2 7 , 実測値 5 2 7 。

【 0 2 0 4 】

工程 2 : (R または S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸メチル (速く溶出した方または遅く溶出した方のエナンチオマー , 1 0 5 m g , 0 . 2 m m o l) のメタノール (6 m L) 溶液に、水酸化ナトリウム (2 m L , 0 . 3 M , 0 . 6 m m o l) を添加し、混合物を 1 時間加熱還流した。有機溶媒を減圧除去し、残渣を水 (1 0 m L) で希釈した。p H を 1 M H C l で 6 に調整し、これにより白色析出物の形成がもたらされた。析出物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させ、(R または S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸 (質量収量 , パーセント) を白色粉末として得た。

【 0 2 0 5 】

1 5 A (第 1 溶出エナンチオマーから加水分解) : 得られた白色粉末を分取用 T L C によってさらに精製した (1 : 1 の石油エーテル / E t O A c (0 . 3 % A c O H でモディファイ) の溶媒系を使用) 。生成物含有画分を収集し、減圧濃縮し、(R または S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸の酢酸塩 (2 2 m g , 収率 2 1 %) を得た。M S E S I C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ S の計算値 [M + H] ⁺ 5 1 3 , 実測値 5 1 3 . ¹ H - N M R (M e O D , 4 0 0 M H z) 8 . 6 7 (s , 1 H) , 8 . 4 4 (d , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 8 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (d , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 3 4 (m , 3 H) , 7 . 0 3 - 7 . 1 9 (m , 2 H) , 3 . 4 1 - 3 . 5 8 (m , 2 H) , 2 . 8 8 - 3 . 0 0 (m , 1 H) , 2 . 4 4 - 2 . 5 4 (m , 1 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) 。

【 0 2 0 6 】

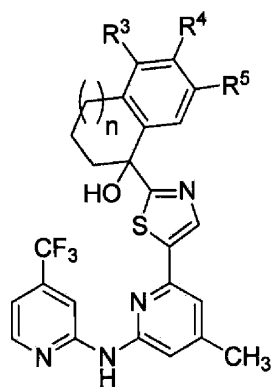
1 5 B (第 2 溶出エナンチオマーから加水分解) : (遊離塩基) (R または S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸 (8 6 m g , 収率 8 4 %) M S E S I C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ S の計算値 [M + H] ⁺ 5 1 3 , 実測値 5 1 3 . ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , M e O D) 8 . 6 0 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 0 6 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 4 5 (t , J = 1 3 . 6 H z , 2 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 H z , 2 H) , 7 . 0 2 (s , 1 H) , 3 . 5 5 (m , 2 H) , 2 . 9 3 (m , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 5 5 (m , 1 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) 。

【 0 2 0 7 】

下記の化合物を同様の様式で、上記の構成ブロックを用いて調製した：

【 0 2 0 8 】

【 化 5 2 】



【 0 2 0 9 】

【表 2】

実施例	R ³ /R ⁴ /R ⁵	n	名称	[M+H] ⁺ 計算値	[M+H] ⁺ 観測値	形態
15C	R ³ = R ⁴ = H R ⁵ = -CO ₂ H エナンチオマー 1	2	(RまたはS)-9-ヒドロキシ-9-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-2-カルボン酸	541	541	遊離塩基
15D	R ³ = R ⁴ = H R ⁵ = -CO ₂ H エナンチオマー 2	2	(RまたはS)-9-ヒドロキシ-9-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-2-カルボン酸	541	541	遊離塩基
15E	R ³ = R ⁵ = H R ⁴ = -CO ₂ H エナンチオマー 1	2	(RまたはS)-5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-2-カルボン酸	541	541	遊離塩基
15F	R ³ = R ⁵ = H R ⁴ = -CO ₂ H エナンチオマー 2	2	(RまたはS)-5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-2-カルボン酸	541	541	遊離塩基
15G	R ³ = -CO ₂ H R ⁴ = R ⁵ = H エナンチオマー 1	2	(RまたはS)-5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-1-カルボン酸	541	541	遊離塩基
15H	R ³ = -CO ₂ H R ⁴ = R ⁵ = H エナンチオマー 2	2	(RまたはS)-5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-1-カルボン酸	541	541	遊離塩基

10

20

30

40

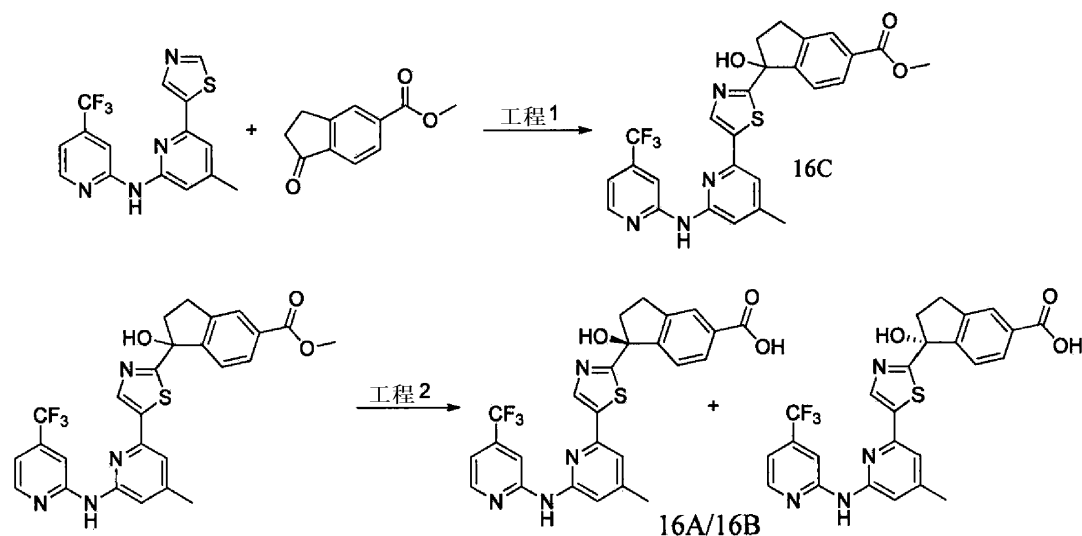
15i	$R^3 = R^4 = H$ $R^5 = -CO_2H$ エナンチオマー 1	0	(RまたはS)-3-ヒドロキシ-3-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸	513	513	遊離塩基
15J	$R^3 = R^4 = H$ $R^5 = -CO_2H$ エナンチオマー 2	0	(RまたはS)-3-ヒドロキシ-3-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸	513	513	遊離塩基

10

実施例 16 - (RまたはS)-1-ヒドロキシ-1-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸(16Aおよび16B)

【0210】

【化53】



20

30

工程 1 : 4 - メチル - 6 - (チアゾル - 5 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (1.5 g, 4.46 mmol) の THF (35.7 mL) 溶液を -78 °C まで冷却した。LDA (2 M, 6.69 mL, 13.38 mmol) 溶液をゆっくり添加し、得られた混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した。別の乾燥フラスコ内で、1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸メチル (1.06 g, 5.57 mmol) を THF (5 mL) に溶解させ、次いでこの溶液を反応混合物に添加し、次いでこれを r.t. まで 3 時間にわたって昇温させ、次いで r.t. でさらに 13 時間攪拌した。2 mL MeOH の添加によって反応液をクエンチし、次いで、シリカゲルクロマトグラフィーカラムに直接負荷し、0 から 100 % までの EtOAc / ヘキサン の勾配溶媒系を用いて精製した。生成物含有画分をエバポレートし、1 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸メチル 16 C (912 mg, 39 %) を淡黄色固形物として得た。MS ESI $C_{26}H_{21}F_3N_4O_3S$ の計算値 $[M + H]^+$ 527, 実測値 527。

40

【0211】

工程 2 : 1 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルボン酸メチル 16 C (912 mg, 39 %) を淡黄色固形物として得た。

50

ル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸メチル(900mg, 1.709mmol)のTHF(8.6mL)溶液に、水性水酸化カリウム(1.82mL, 17.09mmol)を添加し、混合物をrtで一晩攪拌した。反応液をMeOH(10mL)と水(10mL)で希釈し、有機溶媒を減圧除去した。1M HClの添加によってpHを約3に調整し、この期間中に生成物が析出した。析出物を濾過によって収集し、ラセミ体の1-ヒドロキシ-1-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸(749mg, 85%)を白色固形物として得た。このラセミ混合物をキラルSFCによって分割した(Chiral TechnologiesのIA-H 3.0×25cm, 5μM容カラムおよび50%MeOH/CO₂の溶媒系を使用, 70mL/分で泳動)。この条件下で、2種類のエナンチオマーが5.5分と10.5分において溶出された。

10

【0212】

16A:速く溶出した方のエナンチオマー:(RまたはS)-1-ヒドロキシ-1-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸(185mg, 25%),黄色固形物。MS ESI C₂₅H₁₉F₃N₄O₃Sの計算値[M+H]⁺ 513, 実測値513。¹H NMR(600MHz, dmsO) 12.85(br s, 1H), 10.18(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.47(d, J=5.1, 1H), 8.21(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.75(d, J=8.0, 1H), 7.34(s, 1H), 7.24(d, J=8.0, 1H), 7.20(d, J=5.0, 1H), 7.07(s, 1H), 6.70(s, 1H), 3.15-3.01(m, 2H), 2.90-2.81(m, 1H), 2.42-2.32(m, 1H), 2.28(s, 3H) ppm。

20

【0213】

16B:遅く溶出した方のエナンチオマー:(RまたはS)-1-ヒドロキシ-1-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸(185mg, 25%),黄色固形物。MS ESI C₂₅H₁₉F₃N₄O₃Sの計算値[M+H]⁺ 513, 実測値513。¹H NMR(600MHz, dmsO) 12.89(br s, 1H), 10.18(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.47(d, J=5.1, 1H), 8.21(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.75(d, J=8.1, 1H), 7.34(s, 1H), 7.24(d, J=8.0, 1H), 7.20(d, J=5.0, 1H), 7.07(s, 1H), 6.70(s, 1H), 3.14-3.03(m, 2H), 2.90-2.80(m, 1H), 2.43-2.33(m, 1H), 2.28(s, 3H) ppm。

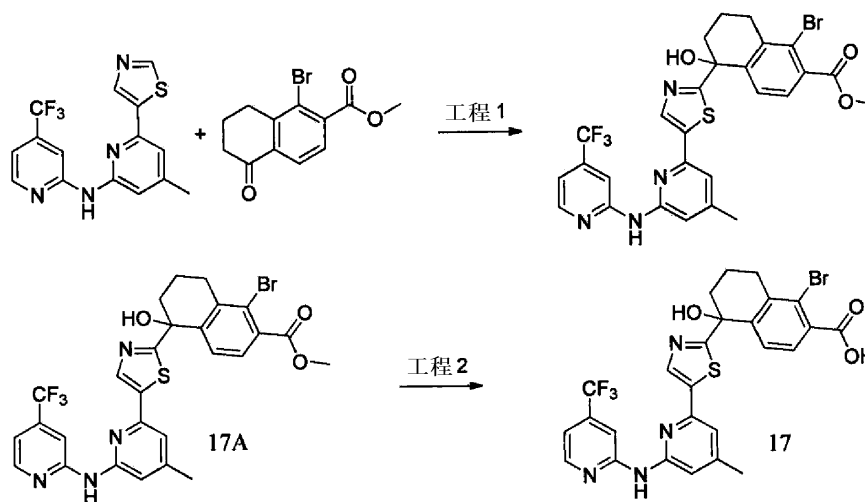
30

実施例17 - 1-ブromo-5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(17)

40

【0214】

【化 5 4】



10

工程 1：オープン乾燥させたフラスコに 4 - メチル - 6 - (チアゾル - 5 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (300 mg, 0.892 mmol) と THF (7.1 mL) を添加し、この溶液を - 78 °C まで冷却した。LDA (1.34 mL, 2.68 mmol) をゆっくり添加し、得られた混合物を - 78 °C で 30 分間攪拌した。次いで、オープン乾燥させた別のフラスコ内で、1 - ブロモ - 5 - オキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (316 mg, 1.12 mmol) を THF (5 mL) に溶解させ、この溶液を反応混合物に添加し、次いでこれを rt まで 3 時間にわたって昇温させた。次いで反応液を MeOH (5 mL) でクエンチし、濃縮した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製し、1 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル 17A (210 mg, 38%) を淡黄色固形物として得た。MS ESI $C_{27}H_{22}BrF_3N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 619, 実測値 619。

20

【0215】

30

工程 2：1 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (50 mg, 0.081 mmol) の THF (1.6 mL) 溶液に、水性水酸化カリウム (172 μ l, 1.61 mmol) を添加し、混合物を rt で 16 時間攪拌し、この時間後に反応混合物を MeOH (2 mL) で希釈し、濾過し、逆相 HPLC によって精製した (C18 カラムおよび MeCN と水 (0.1% TFA でモディファイ) の混合物を使用)。生成物含有画分を pH 4 のバッファー (20 mL) と EtOAc (20 mL) 間に分配し、層を分離した。水相を EtOAc (1 x 20 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、1 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (25 mg, 52%) を白色固形物として得た。MS ESI $C_{26}H_{20}BrF_3N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 605, 実測値 605。 1H NMR (600 MHz, dms_o) 10.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 4H), 2.06 (br s, 1H), 1.96 (br s, 2H) ppm。

40

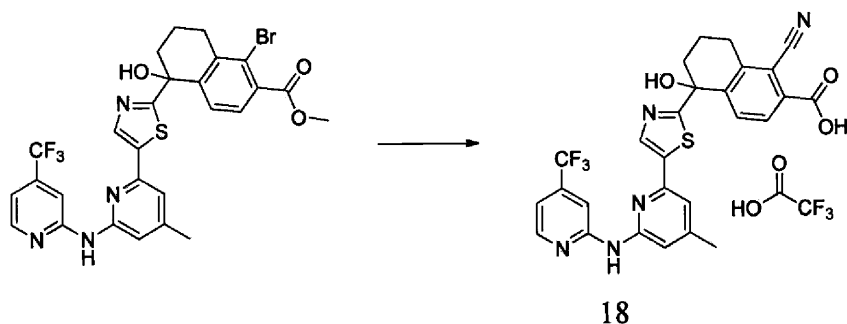
実施例 18 - 1 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 -

50

(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸,トリフルオロ酢酸塩(18)

【0216】

【化55】



10

マイクロ波用バイアルに、塩化アリルパラジウム(1.48mg, 4.04 μmol)およびx-ホス(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)(6.73mg, 0.014 mmol)およびDMA(807 μL)を仕込んだ。容器にアルゴンを3回真空パージし、次いで65℃に加熱し、30分間攪拌した。次いで、1-ブromo-5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル(50mg, 0.081 mmol)とシアン化亜鉛(II)(12.32mg, 0.105 mmol)を逐次添加した。容器にアルゴンを3回真空パージし、次いで100℃まで16時間加熱した。反応液をrtまで冷却し、次いで、水性水酸化リチウム(404 μL, 0.404 mmol)を添加した。得られた混合物をrtで16時間攪拌し、この時間後にTFAをpHが約4になるまで添加し、混合物をDMSO(1mL)とMeCN(1mL)で希釈した。得られた混合物を濾過し、次いで逆相HPLCによって精製した(C18カラムおよびMeCNと水(0.1% TFAでモディファイ)の溶媒系を使用)。生成物含有画分を濃縮し、1-シアノ-5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸のトリフルオロ酢酸塩(29mg, 54%)を白色固形物として得た。MS ESI C₂₇H₂₀F₃N₅O₃Sの計算値[M+H]⁺ 552, 実測値552。¹H NMR(600 MHz, dms o) 10.18(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.46(d, J=5.1, 1H), 8.23(s, 1H), 7.84(d, J=8.3, 1H), 7.65(d, J=8.3, 1H), 7.35(s, 1H), 7.18(d, J=4.9, 1H), 7.06(s, 1H), 2.99(d, J=5.4, 2H), 2.38-2.25(m, 3H), 2.18-2.06(m, 1H), 1.99(d, J=6.3, 2H). ppm。

20

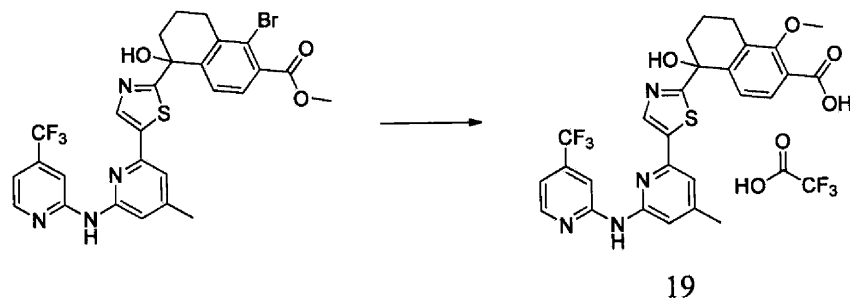
30

実施例19 - 5-ヒドロキシ-1-メトキシ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(19)

【0217】

40

【化56】

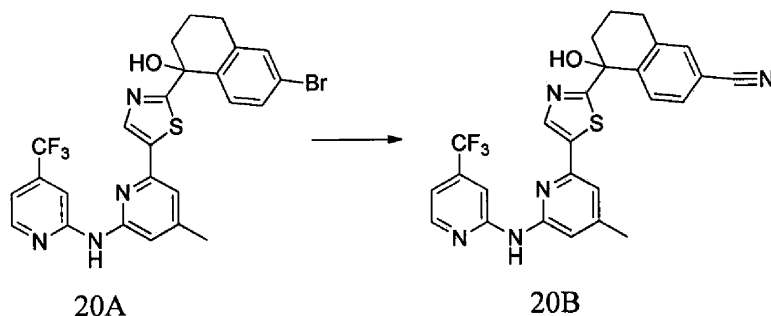


マイクロ波用バイアルに1-ブromo-5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル(50mg, 0.081mmol)、MeOH(33mL, 0.81mmol)、Pd₂(dba)₃(7.39mg, 8.07μmol)、BrettPhos(10.83mg, 0.020mmol)およびCs₂CO₃(105mg, 0.323mmol)を仕込んだ。容器にアルゴンを3回真空パージし、次いで脱気ジオキサン(807μl)を反応混合物に添加し、これを密封し、100℃で一晩加熱した。次いで反応液をrtまで冷却し、水性水酸化リチウム(404μl, 0.404mmol)を添加した。得られた混合物をrtで5時間攪拌した。反応液をTFAで酸性化し、DMSO(1mL)とMeCN(1mL)で希釈し、濾過し、逆相HPLCによって精製した(C18カラムを、溶媒系としてMeCNと水(0.1%TFAでモディファイ)とともに使用)。生成物含有画分を濃縮し、5-ヒドロキシ-1-メトキシ-5-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸のトリフルオロ酢酸塩(54mg, 22%)を白色固形物として得た。MS ESI C₂₇H₂₃F₃N₄O₄Sの計算値[M+H]⁺ 557, 実測値557。¹H NMR(600MHz, dmsO) 10.16(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.46(d, J=5.0, 1H), 8.20(s, 1H), 7.42(d, J=8.1, 1H), 7.33(s, 1H), 7.18(d, J=5.3, 1H), 7.07(s, 1H), 7.03(d, J=8.3, 1H), 3.72(s, 3H), 2.86-2.78(m, 1H), 2.76-2.68(m, 1H), 2.34-2.30(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.10-2.04(m, 1H), 2.01-1.83(m, 2H) ppm。

実施例20 - 5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニトリル(20B)

【0218】

【化57】



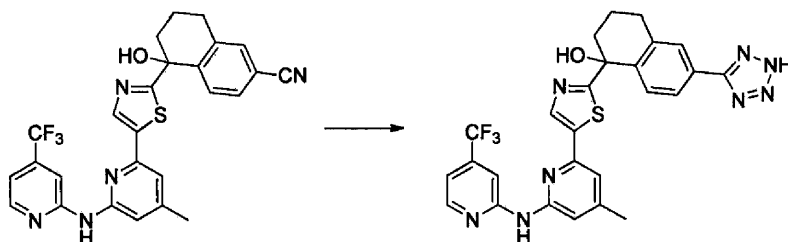
マイクロ波用バイアルに6-ブromo-1-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール20A(650mg, 1.1

58 mmol)、シアン化亜鉛(II)(150 mg, 1.274 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(134 mg, 0.116 mmol)を添加した。このバイアルにアルゴンを3回真空パージし、次いで脱気し、DMF(2316 μ l)を添加し、反応液を100℃で16時間加熱した。rtまで冷却後、反応液をMeOH(20 mL)とMeCN(20 mL)で希釈し、セライト(登録商標)に通して濾過し、減圧濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(0から100%までのEtOAc/ヘキサンの勾配溶媒系を使用)。生成物含有画分をエバポレーションし、5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニトリル20B(533 mg, 91%)を淡黄色固形物として得た。MS ESI $C_{26}H_{20}F_3N_5OS$ の計算値 $[M+H]^+$ 507, 実測値507。 1H NMR(600 MHz, dms o) 10.18(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.46(d, J=5.1, 1H), 8.22(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(dd, J=8.2, 1.6, 1H), 7.38(d, J=8.2, 1H), 7.34(s, 1H), 7.19(d, J=5.9, 1H), 7.06(s, 1H), 6.70(s, 1H), 2.83(d, J=5.8, 2H), 2.38-2.29(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.15-2.05(m, 1H), 2.01-1.80(m, 2H) ppm。

実施例21 1-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-6-(2H-テトラゾル-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(21)

【0219】

【化58】



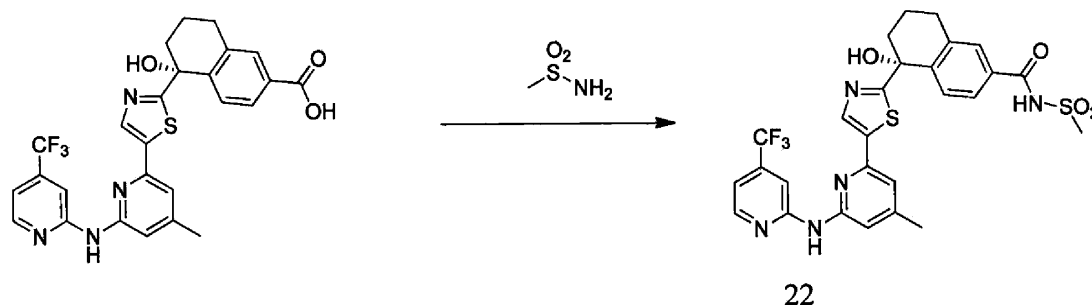
21

マイクロ波用バイアルに5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニトリル(250 mg, 0.493 mmol)、アジ化ナトリウム(32.0 mg, 0.493 mmol)、臭化亜鉛(111 mg, 0.493 mmol)およびDMF(2463 μ l)を添加した。このチューブを密封し、125℃まで16時間加熱した。反応液をrtまで冷却し、濾過し、次いで逆相HPLCによって精製した(C18カラムをMeCNとH₂O(0.1% TFAでモディファイ)を含む溶媒系とともに使用)。生成物含有画分を凍結乾燥させ、1-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-6-(2H-テトラゾル-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(35 mg, 13%)を白色粉末として得た。MS ESI $C_{26}H_{21}F_3N_8OS$ の計算値 $[M+H]^+$ 551, 実測値551。 1H NMR(600 MHz, dms o) 10.17(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.46(d, J=4.8, 1H), 8.22(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.75(d, J=7.8, 1H), 7.41(d, J=8.1, 1H), 7.34(s, 1H), 7.18(d, J=4.0, 1H), 7.07(s, 1H), 6.62(s, 1H), 2.90(d, J=4.3, 2H), 2.42-2.33(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.19-2.07(m, 1H), 2.07-1.90(m, 2H) ppm。

実施例 22 (R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - N - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド (22)

【 0 2 2 0 】

【 化 5 9 】



10

(R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (20 mg , 0.038 mmol) とメタンスルホンアミド (4.34 mg , 0.046 mmol) を含む DCM (2 mL) の懸濁液に r t で、HATU (28.9 mg , 0.076 mmol) を、続いてヒューニツヒ塩基 (0.040 mL , 0.228 mmol) を添加し、r t で 16 時間混合物を攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を逆相 HPLC によって精製した (C18 カラムおよび MeCN と水 (0.1 % TFA でモディファイ) の溶媒系を使用) 。生成物含有画分を収集し、凍結乾燥させ、(R) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - N - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド (22.4 mg , 82 %) を淡黄色固形物として得た。MS ESI $C_{27}H_{24}F_3N_5O_4S_2$ の計算値 $[M+H]^+$ 604 , 実測値 604 。 1H NMR (500 MHz , dms o) 10.21 (s , 1 H) , 8.65 (s , 1 H) , 8.48 (s , 1 H) , 8.22 (d , J = 3.9 , 1 H) , 7.74 (s , 1 H) , 7.69 - 7.61 (m , 1 H) , 7.39 - 7.29 (m , 2 H) , 7.26 - 7.17 (m , 1 H) , 7.10 (s , 1 H) , 3.34 (s , 3 H) , 2.87 (m , 2 H) , 2.40 - 2.32 (m , 2 H) , 2.30 (s , 3 H) , 2.17 - 2.06 (m , 1 H) , 2.05 - 1.88 (m , 1 H) ppm。

20

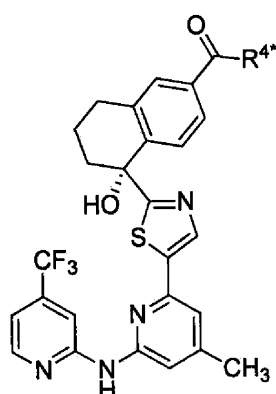
30

【 0 2 2 1 】

下記の化合物を同様の方法論を用いて合成した。

【 0 2 2 2 】

【 化 6 0 】

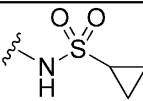
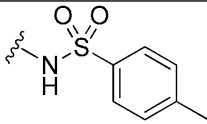
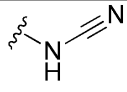
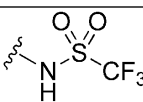
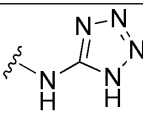
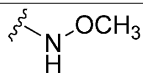


40

【 0 2 2 3 】

50

【表 3】

実施例	R ^{4*}	名称	[M+H] ⁺ 計算値	[M+H] ⁺ 観測値	形態
22A		(R)-N-(シクロプロピルスルホニル)-5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド	630	630	TFA 塩
22B		(R)-5-ヒドロキシ-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド	680	680	TFA 塩
22C		(R)-N-シアノ-5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド	551	551	TFA 塩
22D		(R)-5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド	658	658	TFA 塩
22E		(R)-5-ヒドロキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-N-1H-テトラゾル-5-イル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド	594	594	TFA 塩
22F		(R)-5-ヒドロキシ-N-メトキシ-5-[5-(4-メチル-6-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾル-2-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド	556	556	TFA 塩

10

20

30

40

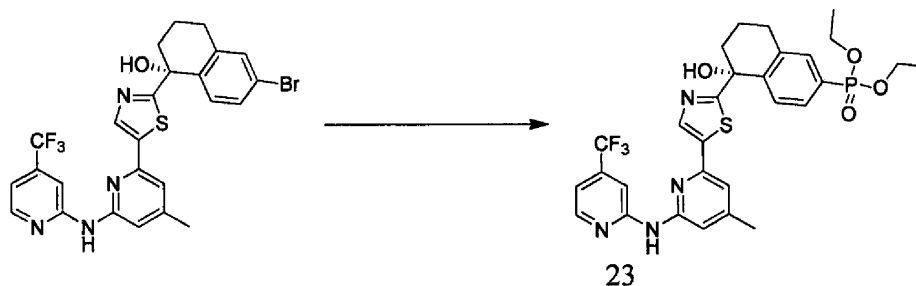
実施例 23 - (R) - (5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)チアゾル - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル)ホスホン酸ジエチル(

50

23)

【0224】

【化61】



10

マイクロ波用バイアルに、(R)-6-ブromo-1-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(20mg, 0.036mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2.058mg, 1.781μmol)、EtOH(0.5mL)、亜リン酸ジエチル(4.60μl, 0.036mmol)およびEt₃N(7.45μl, 0.053mmol)を添加した。このバイアルを密封し、マイクロ波放射下で100℃まで1時間加熱した。反応混合物を濾過し、次いで逆相HPLCによって精製した(C18カラムおよびMeCNと水(0.1% TFAでモディファイ)の溶媒系を使用)。生成物含有画分を収集し、凍結乾燥させ、(R)-(5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ホスホン酸ジエチルのトリフルオロ酢酸塩(21.6mg, 83%)を淡黄色固形物として得た。MS ESI C₂₉H₃₀F₃N₄O₄PSの計算値[M+H]⁺ 619, 実測値619。¹H NMR(500MHz, dmsO) 10.21(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.49(d, J=5.1, 1H), 8.22(s, 1H), 7.48(d, J=14.0, 1H), 7.45-7.38(m, 1H), 7.38-7.31(m, 2H), 7.21(d, J=6.0, 1H), 7.11(s, 1H), 4.06-3.88(m, 4H), 2.90-2.86(m, 2H), 2.35-2.32(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.14-2.10(m, 1H), 2.02-1.98(m, 2H), 1.20(td, J=7.0, 1.7, 6H)。

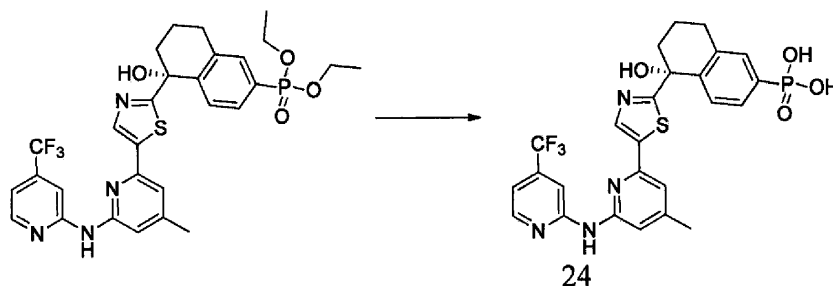
20

30

実施例24 (R)-(5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ホスホン酸(24)

【0225】

【化62】



40

(R)-(5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ホスホン酸ジエチルのトリフルオロ酢酸塩(19mg, 0.031mmol)のEtOH(1mL)溶液に、2M水性NaOH(0.031mL, 0.061mmol)を添加し、混合物を70℃まで加熱し、その温

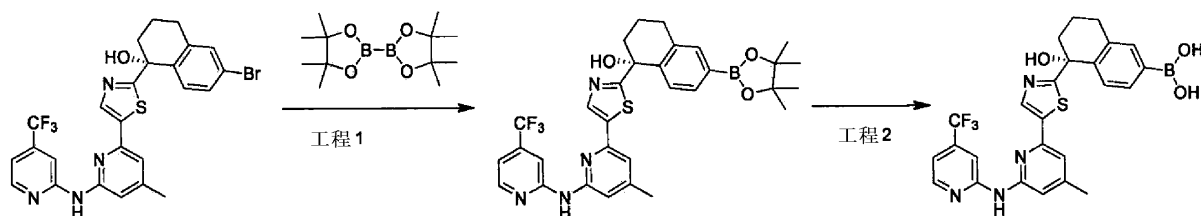
50

度で1時間攪拌した。次いで有機溶媒を減圧除去し、残渣を2N HCl (31 mL)で酸性化し、DMSO (1 mL)で希釈し、濾過した。濾液を逆相HPLCによって精製した(C18カラムおよびMeCNと水(0.1% TFAでモディファイ)の溶媒系を使用)。生成物含有画分を収集し、凍結乾燥させ、(R)-(5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ホスホン酸のトリフルオロ酢酸塩(6.5 mg, 31%)を淡黄色固形物として得た。MS ESI $C_{25}H_{22}F_3N_4O_4PS$ の計算値 $[M+H]^+$ 563, 実測値563。 1H NMR (500 MHz, dms o) 10.21 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.43 (d, J = 13.3, 1H), 7.38 (dd, J = 12.2, 8.0, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 3.8, 1H), 7.21 (d, J = 5.1, 1H), 7.12 (s, 1H), 2.86 - 2.82 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 1H)

実施例25 (R)-(5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロン酸(25)

【0226】

【化63】



25

工程1: マイクロ波用バイアルに、(R)-6-ブromo-1-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(30 mg, 0.053 mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(27.1 mg, 0.107 mmol)、ジオキサン(1 mL)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂付加物(4.36 mg, 5.34 μmol)ならびに酢酸カリウム(15.73 mg, 0.160 mmol)を添加した。このバイアルを密封し、90℃まで16時間加熱した。rtまで冷却後、混合物を濾過し、溶媒を減圧除去した。この物質をさらに精製せずにそのまま使用した。

【0227】

工程2: この粗製物質にEtOH(2 mL)と2M水性NaOH(1 mL, 2.000 mmol)を添加し、反応混合物を70℃まで1時間加熱した。溶媒を減圧除去し、次いで残渣を2N HCl(1 mL)で酸性にし、次いで濃縮した。残渣をDMSO(2 mL)に溶解させ、濾過した。次いで混合物を逆相HPLCによって精製した(C18カラムおよびMeCNと水(0.1% TFAでモディファイ)の溶媒系を使用)。生成物含有画分を収集し、凍結乾燥させ、(R)-(5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロン酸のトリフルオロ酢酸塩(1.4 mg, 4.4%)を黄色固形物として得た。MS ESI $C_{25}H_{22}BF_3N_4O_3S$ の計算値 $[M+H]^+$ 527, 実測値527。 1H NMR (500 MHz, dms o) 10.24 - 10.17 (m, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 1

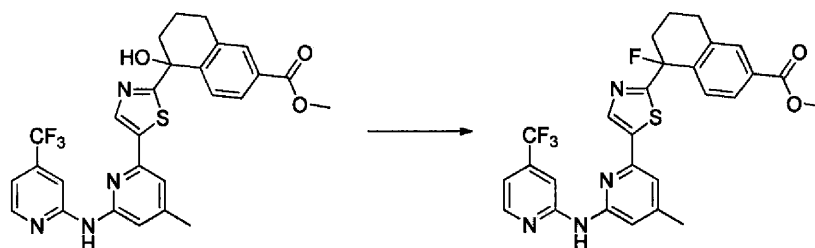
H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H)。

実施例 26 5 - フルオロ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (26 A)

【 0 2 2 8 】

【 化 6 4 】

10



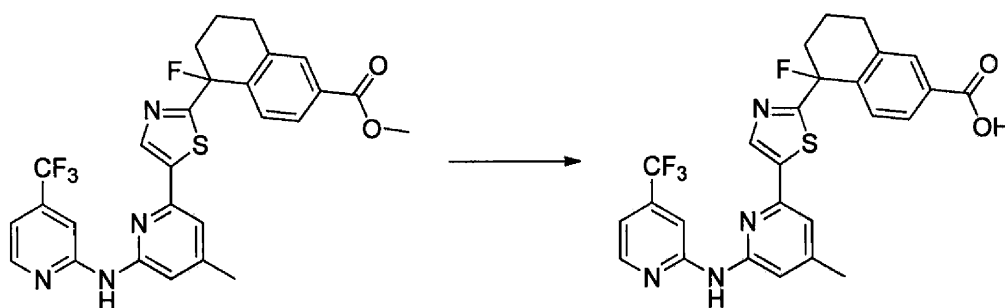
26

(S) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (250 mg , 0.462 mmol) の DCM (2.3 mL) 溶液にデオキシフルオル (107 μ l , 0.578 mmol) を添加し、得られた混合物を密封し、rt で 2 時間攪拌した。反応液を飽和水性 NaHCO₃ (20 mL) でクエンチし、混合物を DCM (3 \times 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO₄) 、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (0 から 100 % までの EtOAc / ヘキサン の勾配溶媒系を使用) 、5 - フルオロ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (166 mg , 66 %) を白色固形物として得た。MS ESI C₂₇H₂₂F₄N₄O₂S の計算値 [M + H]⁺ 543 , 実測値 543 。¹H NMR (600 MHz , dms o) 10.22 (s , 1 H) , 8.59 (s , 1 H) , 8.46 (d , J = 5.1 , 1 H) , 8.41 (d , J = 2.5 , 1 H) , 7.83 (s , 1 H) , 7.77 (d , J = 8.2 , 1 H) , 7.43 (s , 1 H) , 7.40 (d , J = 8.2 , 1 H) , 7.18 (d , J = 5.1 , 1 H) , 7.07 (s , 1 H) , 3.82 (s , 3 H) , 3.03 - 2.93 (m , 1 H) , 2.92 - 2.86 (m , 1 H) , 2.65 - 2.52 (m , 1 H) , 2.43 - 2.33 (m , 1 H) , 2.29 (s , 3 H) , 1.98 - 1.79 (m , 2 H) ppm。

【 0 2 2 9 】

【 化 6 5 】

30



26B

40

26 の加水分解を、実施例 7 に記載のものと同様の方法を用いて行った。

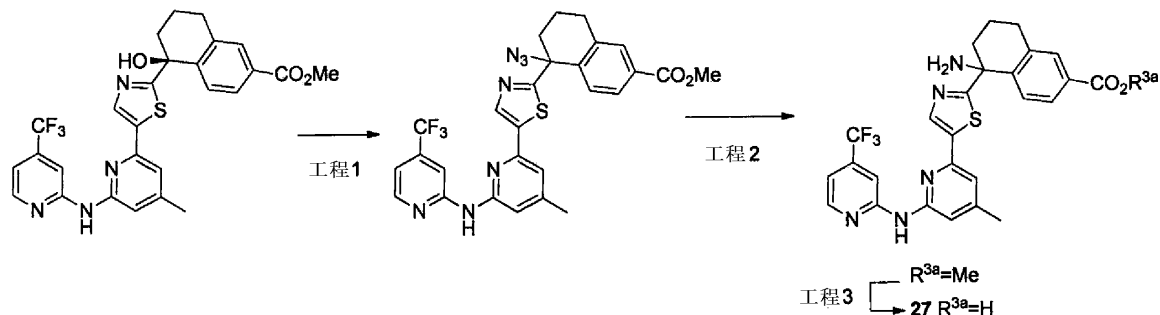
50

26B: 5-フルオロ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸. MS ESI $C_{26}H_{20}F_4N_4O_2S$ の計算値 $[M+H]^+$ 529, 実測値 529。

実施例 27 5-アミノ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (27)

【0230】

【化66】



工程 1: (S)-5-ヒドロキシ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (100 mg, 0.185 mmol) およびアジ化ナトリウム (36.1 mg, 0.555 mmol) と DCM (2 mL) との混合物に r.t で TFA (0.016 mL, 0.203 mmol) を滴下し、混合物を r.t で 16 時間攪拌し、この時間後に反応液を 40 °C まで 5 日間加熱した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、粗製 5-アジド-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルを褐色油状物として得、これをそのまま以下の変換に使用した。MS ESI $C_{27}H_{22}F_3N_7O_2S$ の計算値 $[M+H]^+$ 566, 実測値 566。

【0231】

工程 2: 粗製 5-アジド-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (50 mg, 0.088 mmol) を含む THF (1 mL) と水 (0.1 mL) の溶液に r.t で、トリメチルホスフィン (THF 中 1 M) (0.133 mL, 0.133 mmol) を添加し、混合物を r.t で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を MeCN : DMSO (1 : 1) に再溶解させ、濾過した。濾液を逆相クロマトグラフィーによって精製し (C18 カラムを MeCN と水 (0.1% TFA でモディファイ) の移動相とともに使用)。生成物含有画分を合わせ、凍結乾燥させ、5-アミノ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルのトリフルオロ酢酸塩を白色固形物 (30 mg, 63% 収率) として得た。MS ESI $C_{27}H_{24}F_3N_5O_2S$ の計算値 $[M+H]^+$ 540, 実測値 540。

【0232】

工程 3: 5-アミノ-5-(5-(4-メチル-6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルのトリフルオロ酢酸塩 (30 mg, 0.056 mmol) の EtOH (2 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (1 mL, 2.000 mmol) を添加し、混合物を 70 °C で 45 分間攪拌した。次いで有機溶媒を減圧除去し、残渣を水で希釈し、2 N HCl (約 1 mL) で中和し、次いで EtOAc で抽出

10

20

30

40

50

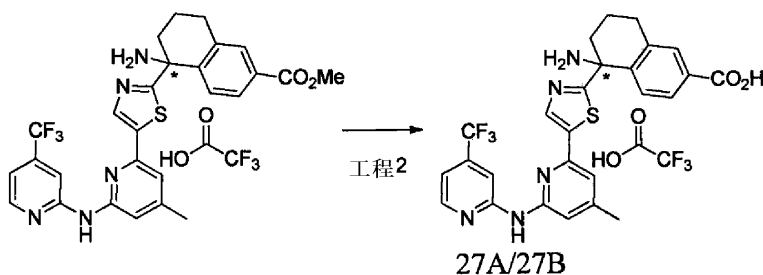
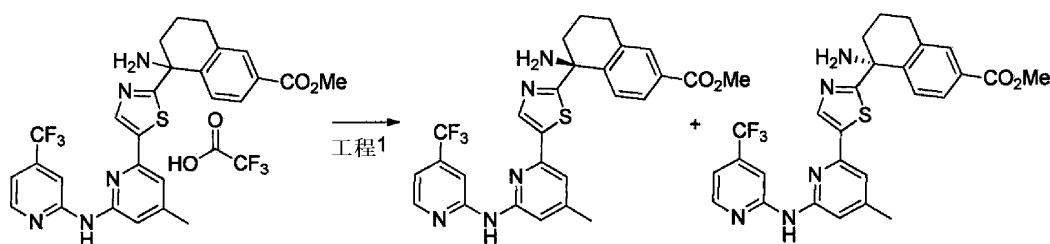
し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮し、次いで逆相クロマトグラフィーによって精製した（C18カラムをMeCNと水（0.1% TFAでモディファイ）の移動相とともに使用）。生成物含有画分を合わせ、凍結乾燥させ、5-アミノ-5-（5-（4-メチル-6-（（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）-チアゾル-2-イル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸のトリフルオロ酢酸塩を白色固形物（8.9 mg, 25%収率）として得た。MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526, 実測値526。 ^1H NMR (600 MHz, cd_3od) 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.2$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.2$, 1H), 7.55 (d, $J=8.3$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.03 (d, $J=5.1$, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.06 (t, $J=6.1$, 2H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H)。

【0233】

27のエナンチオマーを、以下に記載のようにして調製した。

【0234】

【化67】



工程1：ラセミ体の5-アミノ-5-（5-（4-メチル-6-（（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）チアゾル-2-イル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸（250 mg, 0.46 mmol）を超臨界流体クロマトグラフィーによって分割した（Chiral TechnologyのAS-H 2.1 x 25 cm, 5 mmカラムを使用, 25から75%までのMeOH（0.25% Et_2NMe でモディファイ）を含む CO_2 の移動相を使用）。この条件下で、5-アミノ-5-（5-（4-メチル-6-（（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）チアゾル-2-イル）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルの2種類のエナンチオマーが6.06分と7.93分において溶出された。生成物含有画分を収集し、減圧濃縮した。

【0235】

速く溶出した方のエナンチオマー：92 mg, オフホワイト色固形物。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540, 実測値540。

【0236】

遅く溶出した方のエナンチオマー：146 mg, オフホワイト色固形物。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540, 実測値540。

【0237】

10

20

30

40

50

工程 2 : (R または S) - 5 - アミノ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸メチル (速く溶出した方のエナンチオマー) (80 mg , 0.15 mmol) の EtOH (2 mL) 溶液に 1 M 水性 NaOH (1 mL) を添加した。混合物を 70 °C まで加熱し、その温度で 1 時間攪拌し、この時点で有機溶媒を減圧除去した。HCl (1 M , 1 mL) の添加によって残渣を酸性化し、得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC によって精製した (C18 カラムおよび MeCN と水 (0.1% TFA でモディファイ) の溶媒系を使用) 。生成物含有画分を凍結乾燥させ、(R または S) - 5 - アミノ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸のトリフルオロ酢酸塩を黄色固形物として得た 27A。MS ESI $C_{26}H_{22}F_3N_5O_2S$ の計算値 $[M+H]^+$ 526 , 実測値 526。 1H NMR (500 MHz , dms o) 10.21 (s , 1 H) , 9.33 (s , 2 H) , 8.65 (s , 1 H) , 8.44 (d , J = 5.2 , 1 H) , 8.37 (s , 1 H) , 7.91 (s , 1 H) , 7.87 (d , J = 8.0 , 1 H) , 7.67 (d , J = 8.2 , 1 H) , 7.49 (s , 1 H) , 7.14 (d , J = 5.0 , 1 H) , 7.05 (s , 1 H) , 2.98 - 2.94 (m , 2 H) , 2.54 - 2.50 (m , 2 H) , 2.31 (s , 3 H) , 2.01 - 1.97 (m , 1 H) , 1.75 - 1.63 (m , 1 H) 。

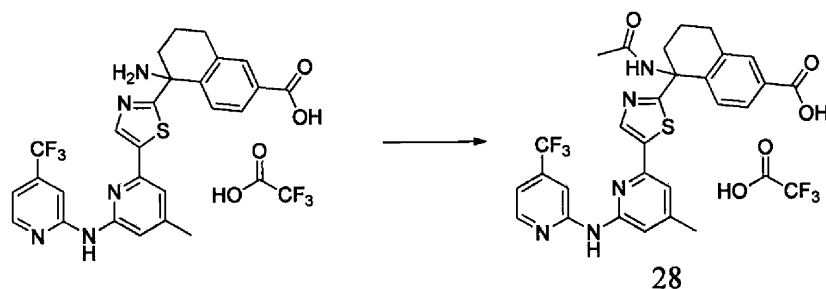
【 0 2 3 8 】

27B : 同様の手順を用いてエナンチオマーを作製し、(R または S) - 5 - アミノ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸のトリフルオロ酢酸塩を黄色固形物として得た。MS ESI $C_{26}H_{22}F_3N_5O_2S$ の計算値 $[M+H]^+$ 526 , 実測値 526。 1H NMR (500 MHz , dms o) 10.21 (s , 1 H) , 9.33 (s , 2 H) , 8.65 (s , 1 H) , 8.44 (d , J = 5.1 , 1 H) , 8.37 (s , 1 H) , 7.91 (s , 1 H) , 7.87 (d , J = 8.3 , 1 H) , 7.67 (d , J = 8.3 , 1 H) , 7.49 (s , 1 H) , 7.14 (d , J = 5.1 , 1 H) , 7.05 (s , 1 H) , 2.98 - 2.94 (m , 2 H) , 2.54 - 2.50 (m , 2 H) , 2.31 (s , 3 H) , 2.04 - 1.95 (m , 1 H) , 1.75 - 1.62 (m , 1 H) 。

実施例 28 (R a c) - 5 - アセトアミド - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 , トリフルオロ酢酸塩 (28)

【 0 2 3 9 】

【 化 6 8 】



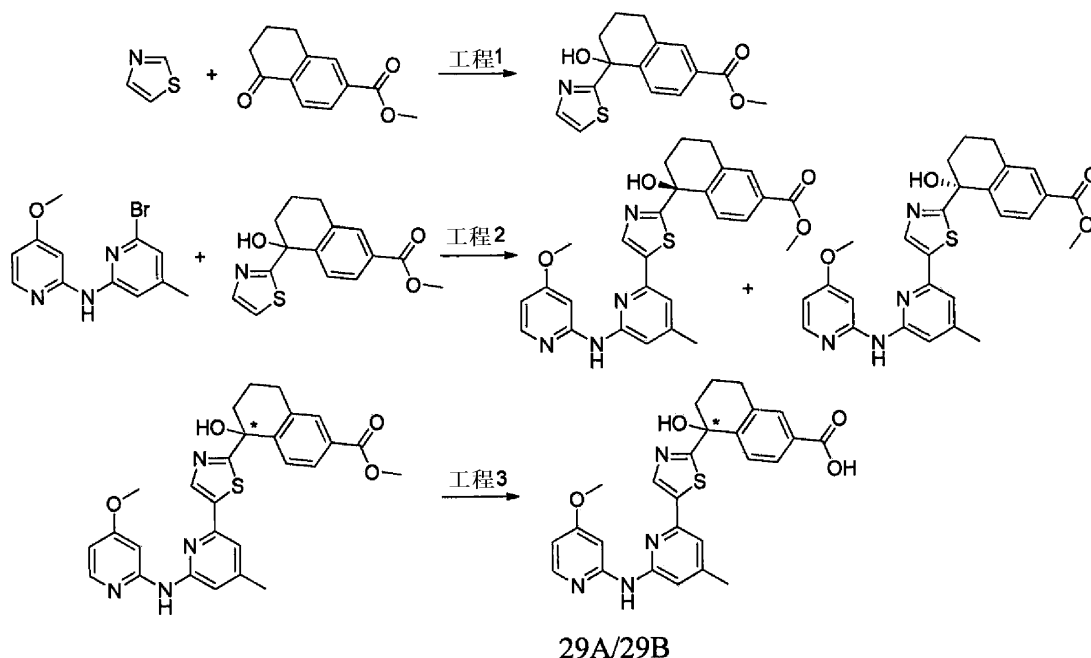
5 - アミノ - 5 - (5 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) チアゾル - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 , トリフルオロ酢酸塩 (5 mg , 0.0078 mmol) を含む DCM (1 mL) と Et₃N (2.2 mL) の溶液に無水酢酸 (1.1 mL , 0.012 mmol) を添加し、混合物を r t で 1 時間攪拌し、この時間後に溶媒を

減圧除去した。得られた残渣をMeOH(1mL)に溶解させ、2M NaOH(1mL)でrtにて10分間処理し、この時間後に有機溶媒を減圧除去した。得られた混合物を2N HClで酸性にし、次いで逆相HPLCによって精製した(C18カラムおよびMeCNと水(0.1% TFAでモディファイ)の混合物を使用)。生成物含有画分を凍結乾燥させ、5-アセトアミド-5-(5-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸のトリフルオロ酢酸塩(3.7mg, 69%)を黄色固形物として得た。MS ESI $C_{28}H_{24}F_3N_5O_3S$ の計算値[M+H]⁺ 568, 実測値568。¹H NMR(600MHz, CD₃OD) 8.37(d, J=5.4, 1H), 8.31(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.79(d, J=8.3, 1H), 7.51(d, J=8.3, 1H), 7.35(s, 1H), 7.18(d, J=5.1, 1H), 6.95(s, 1H), 3.09-2.89(m, 3H), 2.49(dd, J=11.7, 6.4, 1H), 2.38(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.96-1.92(m, 1H), 1.89-1.79(m, 1H) ppm。

10

実施例29 - (RまたはS)-5-ヒドロキシ-5-(5-(6-(4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(29Aおよび29B)
【0240】
【化69】

20



30

工程1: チアゾール(14.6g, 172mmol)を塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム複合体の溶液(142mL, THF中1.3M, 185mmol)に、温度を0~5℃に維持しながらゆっくり添加した。得られたスラリーを1時間攪拌し、次いで-20℃まで冷却した。温度を0~5℃に維持しながらメチル5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン(27.0g, 132mmol)のTHF(50mL)溶液を添加し、溶液を2時間攪拌した。得られたスラリーをメタノール(7.5mL)でクエンチし、次いで、水(50mL)と酢酸イソプロピル(200mL)を添加した後、2M水性HCl(50mL)を添加した。得られた水層を酢酸イソプロピル(100mL)で抽出し、有機層を飽和水性重炭酸ナトリウム(100mL)とブライン(100mL)で洗浄した。得られた物質をシリカゲルで精製し、5-ヒドロキシ-5-(1,3-チアゾル-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル(38.3g, 57%)を得た。MS ESI $C_{15}H_{15}NO_3S$ の計算値[M+H]⁺

40

50

290, 実測値290。

【0241】

工程2: Pd(OAc)₂ (45 mg, 0.2 mmol) の1, 4-ジオキサン (20 mL) 溶液に、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (143 mg, 0.4 mmol) を添加し、混合物を窒素下で10分間攪拌し、この期間中に黄色スラリーが生成した。次いで、6-ブロモ-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-4-メチルピリジン-2-アミン (410 mg, 1.4 mmol)、5-ヒドロキシ-5-(チアゾル-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (289 mg, 1 mmol)、CsF (456 mg, 3 mmol)、ピバル酸 (153 mg, 1.5 mmol) および1, 4-ジオキサン (10 mL) を添加した。反応混合物にN₂を真空パージし、次いでN₂下で20時間加熱還流した。rtまで冷却後、反応液をセライト (登録商標) に通して濾過し、有機層を水とブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (2:1の石油エーテル/EtOAcの溶媒系を使用)、ラセミ体の5-ヒドロキシ-5-(5-(6-(4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (160 mg, 合計52%) を得、これを超臨界流体クロマトグラフィーによって分割し (Chiralpak AS-H 150 * 4.6 mm内径, 5 μmカラムおよび5から40%までのMeOH (0.05%ジエチルアミン) を含むCO₂の移動相を、波長220 nmで流速3 mL/分にて使用)、2種類のエナンチオマーを得た。MS ESI C₂₇H₂₆N₄O₄Sの計算値 [M+H]⁺ 503, 実測値503。

【0242】

工程3: (RまたはS)-5-ヒドロキシ-5-(5-(6-(4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (工程2の速い方または遅い方のエナンチオマー, 101 mg, 0.2 mmol) のMeOH (6 mL) 溶液に水酸化ナトリウムの溶液 (2 mL, 0.3 M, 0.6 mmol) を添加し、混合物を1時間加熱還流した。メタノールを減圧除去し、残渣を10 mLの水で希釈した。pHを1 M HClで6に調整し、この期間中に析出物が生じた。この白色析出物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させ、(RまたはS)-5-ヒドロキシ-5-(5-(6-(4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)チアゾル-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸を得た。

【0243】

29A (速く移動した方のエナンチオマー): MS ESI C₂₆H₂₄N₄O₄Sの計算値 [M+H]⁺ 489, 実測値489. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.63-7.78 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.25-2.32 (m, 4H), 2.06-2.11 (m, 1H), 1.92-1.97 (m, 2H)。

【0244】

29B (遅く移動した方のエナンチオマー): MS ESI C₂₆H₂₄N₄O₄Sの計算値 [M+H]⁺ 489, 実測値489. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 3H), 2.96-2.97 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 4H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H)。

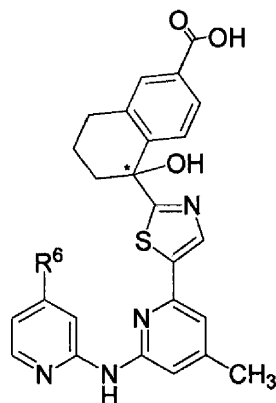
【0245】

また、下記のエナンチオマーペアも、実施例29において上記のものと同様の方法を用

いて調製した。

【 0 2 4 6 】

【 化 7 0 】



【 0 2 4 7 】

【 表 4 】

表 2

実施例	R ⁶	*	名称	[M+H] ⁺ 計算値	[M+H] ⁺ 観測値	形態
29C	-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	R または S	5-ヒドロキシ-5-(5-{4- メチル-6-[(4-プロポキ シピリジン-2-イル)アミ ノ]ピリジン-2-イル}-1, 3-チアゾル-2-イル)-5, 6,7,8-テトラヒドロナ フタレン-2-カルボン酸	517	517	遊離 塩基
29D	-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	R または S	5-ヒドロキシ-5-(5-{4- メチル-6-[(4-プロポキ シピリジン-2-イル)アミ ノ]ピリジン-2-イル}-1, 3-チアゾル-2-イル)-5, 6,7,8-テトラヒドロナ フタレン-2-カルボン酸	517	517	遊離 塩基

生物学的アッセイ

組換えヒト Syk 酵素の均質系時間分解蛍光 (HTRF) アッセイ

組換え GST - h Syk 融合タンパク質を使用し、化合物がヒト Syk 活性を阻害する効力を測定した。組換えヒト GST - Syk (Carna Biosciences # 08 - 176) (5 pM 終濃度) を種々の濃度の阻害薬 (DMSO 中で希釈 (0.1% 終濃度)) とともに、rt で 10 分間、15 mM Tris - HCl (pH 7.5), 0.01% tween 20, 2 mM DTT 中で 384 ウェルプレート形式にてインキュベートした。反応を開始させるため、Syk のリン酸化部位を含むビオチン化基質ペプチド (250 nM 終濃度) をマグネシウム (5 mM 終濃度) および ATP (25 μM 終濃度) とともに添加した。反応液の最終容量は 10 μL とした。該ペプチドのリン酸化を rt で 45 分間進行させた。反応液をクエンチしてリン酸化生成物を検出するため、2 nM のユーロピウム - 抗ホスホチロシン抗体 (Perkin Elmer # AD0161) と 70 nM の SA - APC (Perkin Elmer # CR130 - 100) を 15 mM Tris pH 7.5, 40 mM EDTA, 0.01% tween 20 中に一緒に添加した。クエンチ溶液の最終容量は 10 μL とした。得られた HTRF シグナルを 30 分間後に EnVision (Perkin Elmer) リーダーで、時間分解蛍光プロトコルを用いて測定した。10 用量滴定 (10 μM ~ 0.508 nM) および 4 パラメー

タロジスティック曲線フィッティングに従い、アッセイデータ解析装置を用いて IC_{50} を求めた。最低試験濃度より下の IC_{50} 値を有する化合物は、その IC_{50} 値を「 < 0.50 」と表示している。

【 0 2 4 8 】

【表 5】

表 A

実施例番号	IC_{50} (nM)
1	<0.50
1A	<0.50
1B	0.94
1C	<0.50
1D	<0.50
1E	<0.50
1F	<0.50
1G	0.73
1H	<0.50
1i	1.02
1J	<0.50
1K	<0.50
1L	入手不可
1M	<0.50
1N	<0.50
1o	0.67
1P	<0.50

10	1.62
11	<0.50
12A	<0.50
12B	1.99
12C	5.69
13A	0.83
13B	<0.50
14A	5.78
14B	3.54
14C	<0.50
14D	<0.50
15A	1.26
15B	<0.50
15C	0.95
15D	11.74
15E	< 0.5
15F	2.07
15G	<0.50
15H	<0.50
15i	3.45
15J	<0.5
16A	0.52
16B	<0.50
16C	15.86

実施例番号	IC_{50} (nM)
1Q	1.75
1R	<0.50
1S	<0.50
1T	<0.50
1U	<0.50
1V	<0.50
1W	0.56
2	<0.50
3	12.87
4	<0.50
4A	<0.50
4B	2.36
5	3.33
6	8.70
7	<0.50
8	2.75
9	1.08

17	<0.50
17A	26.95
18	<0.50
19	<0.50
20A	6.80
20B	3.37
21	0.68
22	<0.50
22A	<0.50
22B	1.18
22C	0.74
22D	4.50
22E	<0.50
22F	0.74
23	15.16
24	<0.50
25	4.04
26A	75.21
26B	0.78
27	0.55
27A	<0.50
27B	2.44
28	1.01
29A	4.75
29B	0.60
29C	<0.50
29D	2.39

本発明を上記に示した具体的な実施形態に関して説明したが、多くのその択一例、修正例および他の改変例が当業者に明らかであろう。かかる択一例、修正例および改変例はす

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ロメオ, エリック・トーマス

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 3 4、オールストン、オールストン・ストリート・1 9 4、アパートメント・2

(72)発明者 マチャセク, ミシエル, アール

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 トロッター, ベンジャミン・ウエズリー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 ミラー, トーマス・アレン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 アンドレセン, ブライアン・マイケル

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 アンソニー, ネビル・ジョン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 タオカ, ブランドン・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・1 2 6

(72)発明者 リユウ, ユアン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

審査官 松本 淳

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 6 / 0 2 0 5 7 3 1 (US, A 1)

米国特許出願公開第2 0 1 1 / 0 2 4 5 2 0 5 (US, A 1)

米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 1 8 0 9 1 1 (US, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

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