

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5137207号  
(P5137207)

(45) 発行日 平成25年2月6日 (2013.2.6)

(24) 登録日 平成24年11月22日 (2012.11.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/12 (2006.01)

C O 7 D 417/12 C S P

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 495/04 (2006.01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 A

C O 7 D 513/04 (2006.01)

C O 7 D 513/04 3 4 3

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 14 (全 161 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-538915 (P2008-538915)  
 (86) (22) 出願日 平成18年10月24日 (2006.10.24)  
 (65) 公表番号 特表2009-513700 (P2009-513700A)  
 (43) 公表日 平成21年4月2日 (2009.4.2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/041251  
 (87) 国際公開番号 W02007/053345  
 (87) 国際公開日 平成19年5月10日 (2007.5.10)  
 審査請求日 平成21年9月2日 (2009.9.2)  
 (31) 優先権主張番号 60/732,037  
 (32) 優先日 平成17年11月1日 (2005.11.1)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504344509  
 アレイ バイオファーマ、インコーポレイ  
 テッド  
 アメリカ合衆国 80301 コロラド、  
 ボールダー、ウォールナット ストリ  
 ト 3200  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

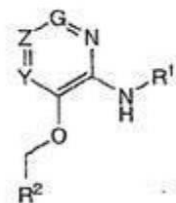
(54) 【発明の名称】 グルコキナーゼ活性化因子

(57) 【特許請求の範囲】

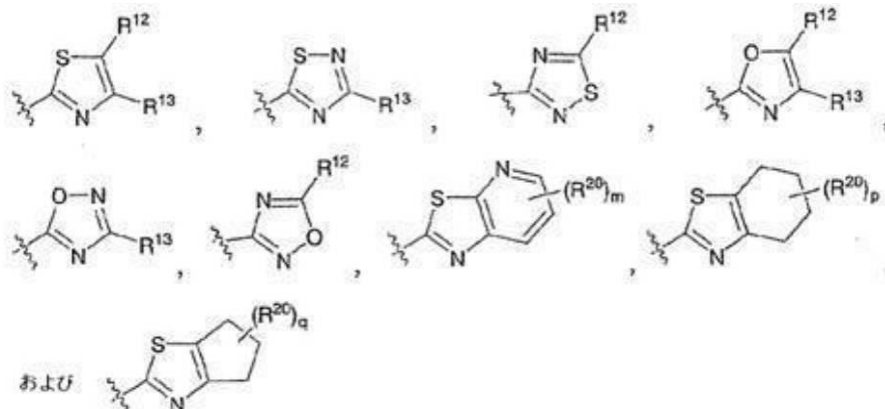
【請求項 1】

下記式の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩：

【化 1】

(式中、G は、N または  $CR^{11}$  であり；Z は、N または  $CR^3$  であり；Y は、N または  $CR^4$  であり、G および Z の少なくとも 1 つが N でなく； $R^{11}$  は、

## 【化 2】



10

から選択され、

式中、各  $R^{20}$  が独立して、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $OC(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - SR^6$ 、 $V_n - S(O)R^6$ 、 $V_n - S(O)_2R^6$ 、 $V_n - S(O)_2NR^6R^7$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n - (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル$ 、 $V_n - (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル$ 、 $V_n - アリール$ 、または  $V_n - ヘテロアリール$  であり；

20

$m$  が、0、1、2、または3であり；

$p$  が、0、1、2、3または4であり；

$q$  が、1、2、または3であり、

$R^2$  は、単環式アリール、2環式アリール、単環式ヘテロアリール、または2環式ヘテロアリールであり、前記単環式アリール、2環式アリール、単環式ヘテロアリール、および2環式ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n - (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル$ 、 $V_n - (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル$ 、 $V_n - アリール$ 、 $V_n - ヘテロアリール$ 、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $V_n - OC(=O)R^6$ 、 $V_n - O(CH_2)_n C(=O)OR^6$ 、 $V_n - O(CH_2)_n C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - SR^6$ 、 $V_n - S(O)R^6$ 、および  $V_n - S(O)_2R^6$  より独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n - シクロアルキル$ 、 $V_n - ヘテロシクロアルキル$ 、 $V_n - アリール$ 、および  $V_n - ヘテロアリール$  は、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n - (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル$ 、 $V_n - (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル$ 、 $V_n - アリール$ 、 $V_n - ヘテロアリール$ 、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^8$ 、 $V_n - C(=O)R^8$ 、 $V_n - C(=O)OR^8$ 、 $V_n - OC(=O)R^8$ 、 $V_n - C(=O)NR^8R^9$ 、 $V_n - NR^8R^9$ 、 $V_n - NR^8C(=O)R^9$ 、 $V_n - SR^8$ 、 $V_n - S(O)R^8$ 、および  $V_n - S(O)_2R^8$  より独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

30

40

$R^3$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n - (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル$ 、 $V_n - (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル$ 、 $V_n - アリール$ 、 $V_n - ヘテロアリール$ 、F、Cl、Br、I、CN、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $V_n - OC(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - SR^6$ 、 $V_n - S(O)R^6$ 、 $V_n - S(O)_2R^6$ 、または  $V_n - S(O)_2NR^6R^7$  であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n - シクロアルキル$ 、 $V_n - ヘテロシクロアルキル$ 、 $V_n - アリール$ 、および  $V_n - ヘテロアリール$  は、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n - (飽和もしくは部分不飽和)カ$

50

ルボシクリル、 $V_n$  - (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n$  - アリール、 $V_n$  - ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n$  -  $OR^8$ 、 $V_n$  -  $C(=O)R^8$ 、 $V_n$  -  $C(=O)OR^8$ 、 $V_n$  -  $OC(=O)R^8$ 、 $V_n$  -  $C(=O)NR^8R^9$ 、 $V_n$  -  $NR^8R^9$ 、 $V_n$  -  $NR^8C(=O)R^9$ 、 $V_n$  -  $SR^8$ 、 $V_n$  -  $S(O)R^8$ 、 $V_n$  -  $S(O)_2R^8$ 、および $V_n$  -  $S(O)_2NR^8R^9$ から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

$R^4$ は、H、メチル、エチル、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、または $CH_2F$ であり；

$R^6$ および $R^7$ は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n$  - (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n$  - (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n$  - アリール、 $V_n$  - ヘテロアリール、 $V_n$  -  $OR^8$ 、 $V_n$  -  $NR^8R^9$ 、 $V_n$  -  $C(=O)NR^8R^9$ 、または $V_n$  -  $C(=O)R^8$ であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n$  - シクロアルキル、 $V_n$  - ヘテロシクロアルキル、 $V_n$  - アリール、および $V_n$  - ヘテロアリールは、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n$  - (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n$  - (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n$  - アリール、 $V_n$  - ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n$  -  $OR^8$ 、 $V_n$  -  $C(=O)R^8$ 、 $V_n$  -  $C(=O)OR^8$ 、 $V_n$  -  $OC(=O)R^8$ 、 $V_n$  -  $C(=O)NR^8R^9$ 、 $V_n$  -  $NR^8R^9$ 、 $V_n$  -  $NR^8C(=O)R^9$ 、 $V_n$  -  $SR^8$ 、 $V_n$  -  $S(O)R^8$ 、 $V_n$  -  $S(O)_2R^8$ 、および $V_n$  -  $S(O)_2NR^8R^9$ から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換されるか；

あるいは $R^6$ および $R^7$ は、それらが結合された原子と共に飽和または部分不飽和複素環式環を形成し、前記複素環式環は、N、OまたはSから独立して選択される1個以上の追加の環ヘテロ原子を場合により含み、前記複素環式環は、オキソ、F、Cl、Br、I、 $V_n$  -  $OR^8$ 、 $V_n$  -  $C(=O)OR^8$ 、 $V_n$  -  $C(=O)NR^8R^9$ 、 $V_n$  -  $NR^8R^9$ 、 $V_n$  -  $NR^8C(=O)R^9$ 、 $V_n$  -  $NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 、アルキル、アルケニル、およびアルキニルから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

$R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n$  - (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n$  - (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n$  - アリール、または $V_n$  - ヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n$  - シクロアルキル、 $V_n$  - ヘテロシクロアルキル、 $V_n$  - アリールおよび $V_n$  - ヘテロアリールは、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n$  - (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n$  - (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n$  - アリール、 $V_n$  - ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $V_n$  -  $OR^a$ 、 $V_n$  -  $NR^aR^b$ 、 $V_n$  -  $C(=O)OR^a$ 、 $V_n$  -  $C(=O)NR^aR^b$ 、および $V_n$  -  $NR^aC(=O)R^b$ から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換されるか；

あるいは $R^8$ および $R^9$ は、それらが結合された原子と共に飽和または部分不飽和複素環式環を形成し、前記複素環式環は、N、OまたはSから独立して選択される1個以上の追加の環ヘテロ原子を場合により含み、前記複素環式環は、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、 $V_n$  -  $OR^a$ 、およびCNから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換されるか；

あるいは $R^9$ および $R^{10}$ は、それらが結合された原子と共に飽和または部分不飽和複素環式環を形成し、前記複素環式環は、N、OまたはSから独立して選択された1個以上の追加の環ヘテロ原子を場合により含み、前記複素環式環は、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、 $V_n$  -  $OR^a$ 、およびCNから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

$R^{11}$ は、H、メチル、エチル、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、OH、O - ( $C_1$  -  $C_4$ アルキル)、または $NH_2$ であり；

10

20

30

40

50

$R^{12}$  は、水素であり、

$R^{13}$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n -$  アリール、 $V_n -$  ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $(CH_2)_n OC(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - SR^6$ 、 $V_n - S(O)R^6$ 、 $V_n - S(O)_2R^6$ 、 $V_n - NHC(O)NHR^a$  または  $V_n - NH SO_2 NR^a R^b$  であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n -$  シクロアルキル、 $V_n -$  ヘテロシクロアルキル、 $V_n -$  アリール、および  $V_n -$  ヘテロアリールは、オキソ、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^8$ 、 $V_n - C(=O)OR^8$ 、 $V_n - OC(=O)R^8$ 、 $V_n - C(=O)NR^8R^9$ 、 $V_n - NR^8R^9$ 、 $V_n - NR^8C(=O)R^9$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n -$  アリール、および  $V_n -$  ヘテロアリールから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され、前記ヘテロシクロアルキルは、1個以上のオキソによって場合により置換されるか、

あるいは  $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれらが結合された原子と共に、飽和、部分不飽和または完全不飽和の炭素環式環または複素環式環を形成し、前記炭素環式環および複素環式環は、オキソ、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $V_n - OC(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - SR^6$ 、 $V_n - S(O)R^6$ 、 $V_n - S(O)_2R^6$ 、 $V_n - S(O)_2NR^6R^7$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n -$  アリール、および  $V_n -$  ヘテロアリールから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

$R^a$  および  $R^b$  は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n -$  アリール、または  $V_n -$  ヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n -$  アリール、および  $V_n -$  ヘテロアリールは、OHによって場合により置換され；

V は、炭素1～4個を有するアルキレン、あるいは炭素2～4個をそれぞれ有するアルケニレンまたはアルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレンは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n -$  アリール、 $V_n -$  ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^8$ 、 $V_n - C(=O)OR^8$ 、 $V_n - OC(=O)R^8$ 、 $V_n - C(=O)NR^8R^9$ 、 $V_n - NR^8R^9$ 、および  $V_n - NR^8C(=O)R^9$  から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

n は、0 または 1 である)。

#### 【請求項2】

$R^{13}$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)カルボシクリル、 $V_n -$  (飽和もしくは部分不飽和)ヘテロシクリル、 $V_n -$  アリール、 $V_n -$  ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $(CH_2)_n OC(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - SR^6$ 、 $V_n - S(O)R^6$ 、または  $V_n - S(O)_2R^6$  であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n -$  シクロアルキル、 $V_n -$  ヘテロシクロアルキル、 $V_n -$  アリール、および  $V_n -$  ヘテロアリールは、オキソ、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^8$ 、 $V_n - C(=O)OR^8$ 、 $V_n - OC(=O)R^8$ 、 $V_n - C(=O)NR^8R^9$ 、 $V_n - NR^8R^9$ 、 $V_n - NR^8C(=O)R^9$  から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

)  $\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{V}_n - \text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{V}_n - \text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $\text{V}_n - (\text{飽和もしくは部分不飽和})$ カルボシクリル、 $\text{V}_n - (\text{飽和もしくは部分不飽和})$ ヘテロシクリル、 $\text{V}_n - \text{アリール}$ 、および  $\text{V}_n - \text{ヘテロアリール}$  から独立して選択される 1 個以上の基によって場合により置換され、前記ヘテロシクロアルキルは、1 個以上のオキソによって場合により置換されるか、

あるいは  $\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{13}$  はそれらが結合された原子と共に、飽和、部分不飽和または完全不飽和の炭素環式環または複素環式環を形成し、前記炭素環式環および複素環式環は、オキソ、F、Cl、Br、I、 $\text{CF}_3$ 、シアノ、 $\text{V}_n - \text{OR}^6$ 、 $\text{V}_n - \text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{V}_n - \text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{V}_n - \text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{V}_n - \text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{V}_n - \text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{V}_n - \text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{V}_n - \text{SR}^6$ 、 $\text{V}_n - \text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{V}_n - \text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{V}_n - \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $\text{V}_n - (\text{飽和もしくは部分不飽和})$ カルボシクリル、 $\text{V}_n - (\text{飽和もしくは部分不飽和})$ ヘテロシクリル、 $\text{V}_n - \text{アリール}$ 、および  $\text{V}_n - \text{ヘテロアリール}$  から独立して選択される 1 個以上の基によって場合により置換される、  
請求項 1 に記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

10

【請求項 3】

G が、 $\text{CR}^{11}$  であり；

Z が、 $\text{CR}^3$  であり；

Y が、N または  $\text{CR}^4$  であり；

$\text{R}^4$  および  $\text{R}^{11}$  が、H である；

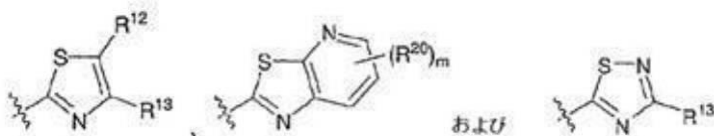
20

請求項 1 に記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

【請求項 4】

$\text{R}^1$  が、

【化 3】



より選択され；

m が、0 または 1 である；

30

請求項 1 に記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

【請求項 5】

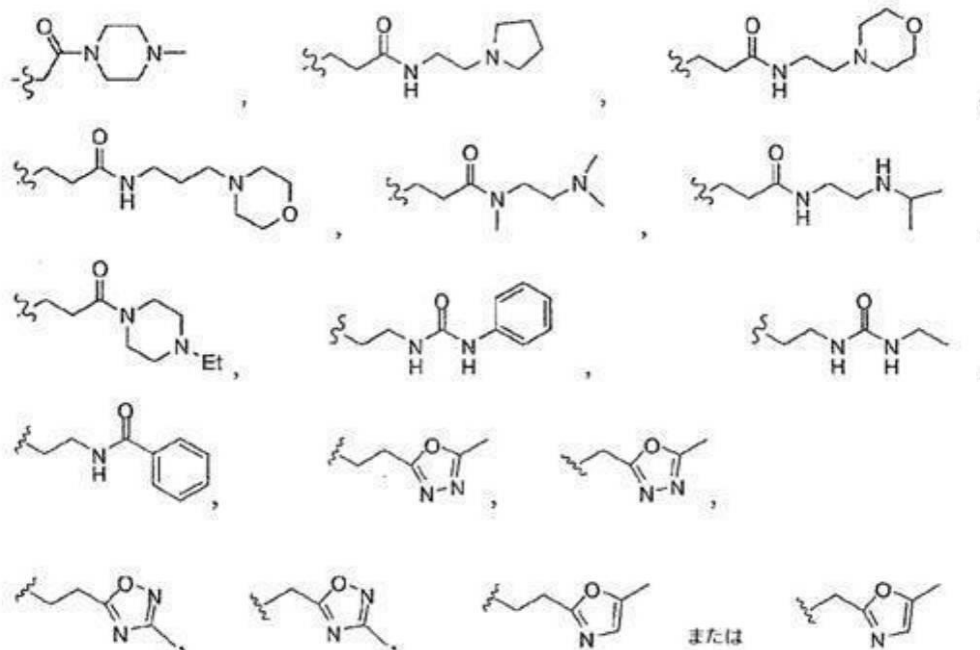
$\text{R}^{13}$  は、H、Cl、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルケニル、 $\text{V}_n - \text{ヘテロシクリル}$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルによって場合により置換されている)、 $\text{V}_n - \text{OR}^6$ 、 $\text{V}_n - \text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{V}_n - \text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{V}_n - \text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{V}_n - \text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{V}_n - \text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$ 、 $\text{V}_n - \text{NH}\text{SO}_2 - \text{NR}^a\text{R}^b$ 、または  $\text{V}_n - \text{ヘテロアリール}$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルによって場合により置換されている) であり、各 V は独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキレンまたは  $\text{C}_2 - \text{C}_4$  アルキレンであり、各 n が独立して、0 または 1 である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

40

【請求項 6】

$\text{R}^{13}$  は、H、Cl、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、4 - ピペリジル、 $-(\text{CH}_2)_2 - \text{イソインドリン} - 1, 3 - \text{ジオン} - 2 - \text{イル}$ 、

## 【化 4】



10

である、請求項 5 に記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

20

## 【請求項 7】

$R^2$  が

(i) ピリジル、キノリニル、キノキサリニル、ベンゾ[d]チアゾリル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、チオフェニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チアゾリルおよびその置換形より選択されるヘテロアリールであるか、または

(ii)  $C_1$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - OCH_2C(=O)OR^6$  および  $V_n - O(CH_2)_n C(=O)NR^6R^7$  より独立して選択される 1 または 2 個の基によって場合により置換されるフェニルであり、各 V が独立して、 $C_1 - C_4$  アルキレンであり、各 n が独立して、0 または 1 である、

30

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

## 【請求項 8】

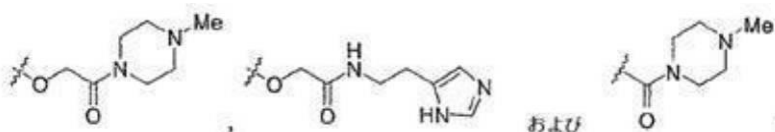
$R^2$  が

(i) 2-ピリジル、3-ピリジル、8-キノリニル、8-キノキサリニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル、もしくは 2-チエニルであるか、または

(ii)  $C_1$ 、 $-OCH_3$ 、OH、 $-OC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)Me$ 、 $-OCH_2C(=O)OH$ 、 $-OCH_2C(=O)NH(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(=O)NHCH_2COOH$ 、

40

## 【化 5】



より独立して選択される 1 または 2 個の基によって場合により置換されるフェニルである、請求項 7 に記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

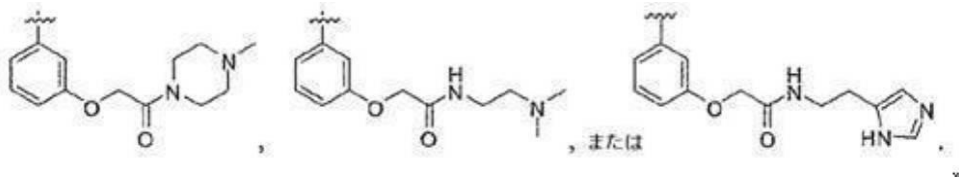
## 【請求項 9】

$R^2$  が、フェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、3-ヒドロキシフェ

50

ニル、3 - ( O C H <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> t - B u ) フェニル、3 - ( O C H <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> H ) フェニル、  
3 - ( O C H <sub>2</sub> C ( O ) N H C H <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> H ) フェニル、2 - クロロフェニル、2 , 6 -  
ジクロロフェニル、2 - アセトアミドフェニル、

【化6】



である、請求項7に記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

10

【請求項10】

R<sup>3</sup> が、H、Cl、Br、I、V<sub>n</sub> - O R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub> - S R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub> - S ( O ) R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub> - S ( O ) <sub>2</sub> R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub> - C ( = O ) N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub> - C ( = O ) O R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub> - C ( = O ) R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub> N R<sup>6</sup> R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub> - アリール、V<sub>n</sub> - ヘテロアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、またはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニルであり、VがC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレンであり、nが、0または1である、請求項1～9のいずれかに記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

【請求項11】

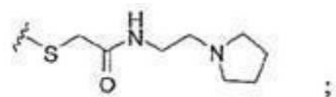
R<sup>3</sup> が：

20

( i ) - S C H <sub>3</sub>、- S - シクロヘキシル、- S C H <sub>2</sub> - シクロペンチル、- S - フェニル、- S - ( 2 - クロロフェニル )、- S - ( 2 - メトキシフェニル )、- S - ( 3 - メトキシフェニル )、- S - ( 4 - メトキシフェニル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 2 - メトキシフェニル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 3 - メトキシフェニル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 4 - メトキシフェニル )、- S C H <sub>2</sub> - ( フェニル )、- S C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - ( フェニル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 2 - クロロフェニル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 3 - クロロフェニル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 4 - クロロフェニル )、- S - ( 4 - ピリジル )、- S - ( 2 - ピリジル )、- S - ( 2 - チオフェニル )、S - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル )、- S - ( チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イル )、- S - ( 1 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロオキサゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 7 - イル )、- S - ( 2 - クロロピリド - 4 - イル )、- S - ( 2 - クロロピリミド - 4 - イル )、- S - ( 2 - ピリミジル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 4 - ピリジル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 3 - ピリジル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 2 - ピリジル )、- S C H <sub>2</sub> - ( 2 - チオフェニル )、- S C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル )、- S ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - N ( C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>、- S C H <sub>2</sub> - ( 4 - ピペリジニル )、- S C H <sub>2</sub> C ( O ) - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル )、- S ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> ( C H <sub>3</sub> )、- S ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> H、または

30

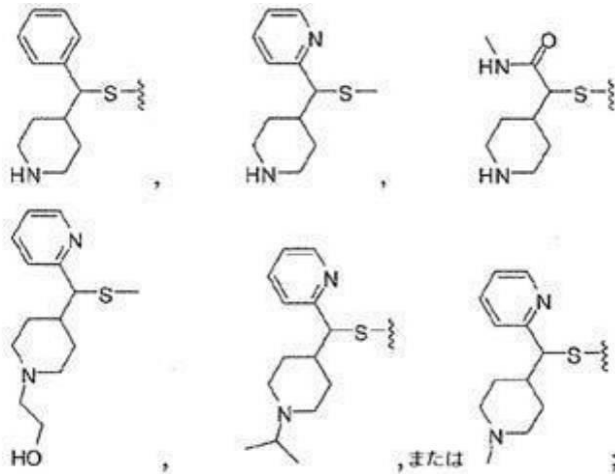
【化7】



40

( i i ) - S - ( 1 - フェニルエチル )、

## 【化 8】



10

- (iii) - S(O)CH<sub>3</sub>、- S(O)フェニル、または - SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ;  
 (iv) メトキシ、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、ベンジルオキシ、2 - クロロフェノキシ、または - CH=CHOCH<sub>3</sub> ;  
 (v) メチル、ペンチル、または 1 - ペンテン - 1 - イル ;  
 (vi) フェニル、ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエテン - 1 - イル、1 - フェニルエテン - 1 - イル、4 - トリル、または - ヒドロキシベンジル ;  
 (vii) - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- (CH=CH) - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H ;  
 (viii) 3 - ピリジルまたは 4 - ピリジル ;  
 (ix) - C(O)CH<sub>3</sub>、- C(O)H または - CH<sub>2</sub>C(O)H ;  
 (x) - C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHCH<sub>2</sub>Ph、- C(O) - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) または - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O) - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ;

20

- (xi) - CH<sub>2</sub>NH - (2 - ピリジル)、- CH<sub>2</sub> - (4 - モルホリニル)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または - CH=CH - CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; あるいは  
 (xii) H、Cl、Br または I ;

30

である、請求項 10 に記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩。

## 【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩と、製薬的に許容される希釈剤または担体とを含む医薬組成物。

## 【請求項 13】

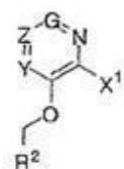
グルコキナーゼの活性不足から生じる、またはグルコキナーゼを活性化することによって治療される疾患または状態の治療用の使用のための請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物もしくはその溶媒和物、またはその製薬的に許容される塩を含む医薬組成物であって、前記疾患または状態がインスリン依存性真性糖尿病または非インスリン依存性真性糖尿病である、医薬組成物。

40

## 【請求項 14】

(a) X<sup>1</sup> が脱離基である式

## 【化 9】



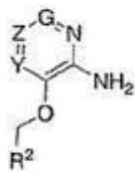
50



の化合物を、式  $R^1 NH_2$  の化合物と、塩基触媒または金属触媒の存在下で反応させる工程；または

(b) 式

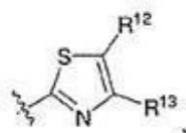
【化10】



の化合物を、 $X^2$  が脱離基である式  $R^1 - X^2$  の化合物と、塩基触媒または金属触媒の存在下で反応させる工程；または

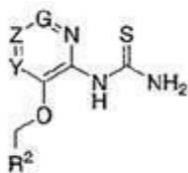
(c)  $R^1$  が

【化11】



であるときに、式

【化12】

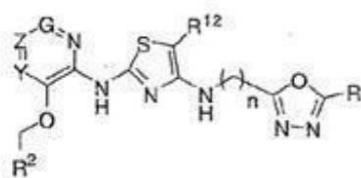


の化合物を、 $X^3$  が脱離基である式  $R^1 - COCH(R^2)X^3$  の化合物と、塩基の存在下で反応させる工程；または

(d) Z が  $C-CH(OH)R^6$  であり、 $R^6$  が  $C_1 - C_6$  アルキルまたはフェニルである式 I の化合物について、Z が  $CBr$  である式 I の化合物を、式  $R^6 - C(O)H$  の化合物と、塩基の存在下で反応させる工程；または

(e) n が 1 ~ 6 であり、R が  $C_1 - C_6$  アルキルである式 Ia

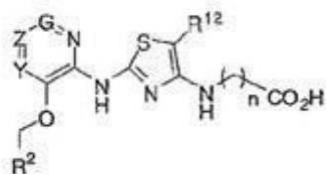
【化13】



Ia

を有する化合物について、式 Ib

【化14】



Ib

を有する対応する化合物を、式  $H_2N - NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  を有する化合物と反応させて、その後脱水剤による処理を行う工程；または

(f) n が 1 ~ 6 であり、R が  $C_1 - C_6$  アルキルである式 Ic

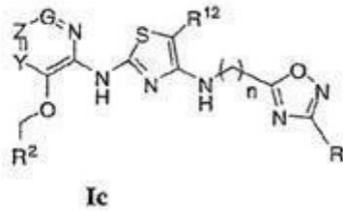
10

20

30

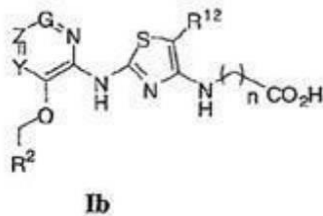
40

## 【化 15】



を有する化合物について、式 I b

## 【化 16】



を有する対応する化合物を、式  $\text{HO} - \text{NH} - \text{C}(=\text{NH}) - \text{R}$  を有する化合物とカップリング試薬および塩基の存在下で反応させる工程；

を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物を調製する方法であって、G、Z、Y、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{12}$ 、および  $\text{R}^{13}$  は請求項 1 において定義した通りである、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

（発明の優先権）

本出願は、2005年11月1日に出願された米国仮出願番号 60 / 732,037 の優先権を主張する。本仮出願の内容全体はここに、参照により本明細書に組み入れられる。

## 【0002】

（発明の分野）

グルコキナーゼ活性の欠乏レベルによって媒介される疾患、たとえば真性糖尿病の治療および/または予防に有用である化合物、ならびにこのような化合物を調製する方法が提供される。グルコキナーゼの活性不足を特徴とする、またはグルコキナーゼを活性化することによって治療されうる疾患および障害を治療する方法であって、本発明の化合物の有効量を投与する工程を含む方法も提供される。

## 【背景技術】

## 【0003】

（発明の背景）

真性糖尿病は、体が十分なインスリンを生成できない、またはインスリンを適正に使用できないことを特徴とする症候群の群を含む。多くの糖尿病患者は、インスリン依存性真性糖尿病（IDDM）または非インスリン依存性真性糖尿病（NIDDM）のどちらかを有するとして臨床的に分類されうる。真性糖尿病のほぼすべての形は、インスリンの分泌および血液濃度の低下、またはインスリンと反対に作用するホルモン（たとえばグルカゴン）のレベル上昇にしばしば関連する、インスリンに対する組織の応答の低下（インスリン抵抗性）のどちらかから生じる。このような異常は、炭水化物、脂質およびタンパク質代謝の変化をもたらす。このような症候群の特徴は高血糖である；他の合併症として、心血管疾患、網膜症、神経疾患、腎症、皮膚疾患および胃不全麻痺を挙げることができる。

## 【0004】

真性糖尿病は、米国での1800万人超を含めて、世界で何百万人の人々に影響を及ぼしている。体がインスリンを生成できないことから生じるIDDM（I型糖尿病）が米国で診断された糖尿病症例の5~10%を占めることが推定される。米国の糖尿病患者の大

10

20

30

40

50

部分が、インスリン抵抗性と、このような抵抗性を克服するのに十分なインスリンを膵臓が分泌できないこととの組み合わせから生じる、N I D D M ( I I 型糖尿病 ) と診断される。I I 型糖尿病は、米国人口の少なくとも 5 % に発生し、1996 年だけで N I D D M は 1600 万人の人々に影響を及ぼした ( 非特許文献 1 )。I I 型糖尿病の軽症型と似た症状を示すグルコース処理異常を特徴とする症候群である、耐糖能異常 ( I G T ) は、なおさらに蔓延しており、米国で 3500 ~ 4000 万人の成人に影響を及ぼしている。

#### 【 0005 】

糖尿病は、2 回の機会で 126 mg / d L 以上の空腹時血漿グルコースの提示、または 200 mg / d L を超える 2 時間後負荷値を持つ経口耐糖能試験 ( O G T T ) のどちらかによって、加えて多渴症、多食症および / または多尿などの古典的症状によって最も頻繁に診断される ( The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, 1998, 21, S5 - 19 )。I G T の場合、126 mg / d L 未満の空腹時血漿グルコース、しかし 140 mg / d L を超える 2 時間後経口耐糖レベルが観察される。

#### 【 0006 】

これらの状態それぞれの治療の主な目標は、血中グルコースレベルの低下および制御である。インスリン依存性糖尿病 ( I D D M ) における高血糖の低下は、I D D M に付随する合併症の多くの発症を少なくしうる ( 非特許文献 2 )。たとえば集中的なインスリン治療による血中グルコースレベルの厳格な制御は、I D D M 患者において網膜症、腎症および神経疾患の発症をそれぞれ > 50 % 低下させうる。このような発見は、I D D M および N I D D M で見られる病理学の類似性と共に、血中グルコースレベルの制御が、N I D D M 患者において、報告されている ( 非特許文献 3 ) のと同様の利益を生じること示唆している ( 非特許文献 4 )。

#### 【 0007 】

高血糖を治療するための複数の方法が試みられている。I 型糖尿病の患者はインスリンを投与される。I I 型糖尿病患者では、膵臓はインスリンを分泌するが、疾患の固有のインスリン抵抗性を克服するには不十分な量である。メトホルミン ( 非特許文献 5 ; 非特許文献 6 ) およびグリタゾン ( 薬物の P P A R アゴニストクラス ; 非特許文献 7 ) などの薬剤の投与は、インスリン抵抗性を少なくとも部分的に緩和するが、これらの薬剤はインスリン分泌を促進しない。あるスルホニル尿素による治療は、イオンチャネルに影響を及ぼすことによってインスリン分泌を促進することが示された ; しかしながらこのクラスの薬物によって引き起こされるインスリンの増加は、グルコース依存性またはグルコース感受性ですらなく、このような治療は明白な低血糖の危険性を実際に上昇させうる。D P P V 阻害物質、たとえば G L P または G L P ミメティック (たとえばエキセジン) は、インクレチン機構によって細胞での c A M P 分泌を促進し、これらの薬剤の投与はグルコース依存性方法でインスリン放出を促進する ( 非特許文献 8 )。しかしながらこれらの潜在的な治療を用いても、米国糖尿病協会が推奨するガイドラインに従って、N I D D M 患者の血中グルコースレベルの厳格な制御を達成することは困難である。したがって十分な血糖制御を可能にする新規の治療手法への著しい要求がある。

#### 【 0008 】

血糖制御の考えられる手法としては、血液からのグルコースのクリアランスの上昇およびグルコース貯蔵または利用の速度の上昇が挙げられる。グルコースは特異的な輸送タンパク質によって大半の細胞に入り、そこでホスホリル化されて、ヘキソキナーゼが触媒する反応においてグルコース - 6 - ホスフェートを形成する。細胞の内側で、グルコース - 6 - ホスフェートは複数の運命のうち 1 つを有する : グルコース - 6 - ホスフェートは、解糖経路によって分解されてグリコーゲンに変換されうるか、またはペントースリン酸経路によって酸化されうる。

#### 【 0009 】

グルコキナーゼ ( G K ) ( A T P : D - ヘキソース 6 - ホスホトランスフェラーゼ ) は

10

20

30

40

50

、哺乳類ヘキソキナーゼの4種類のうちの1つであり（ヘキソキナーゼⅠⅤ）、血中グルコース恒常性で不可欠の役割を果たす。グルコキナーゼの発現は、主に肝臓および膵臓細胞に局在して、そこで複数の種類のグルコキナーゼが発現される：これらの種類は、スプライシングの相違のために15のN末端アミノ酸の配列で異なるが、その酵素特性は本質的に同じである。グルコキナーゼは視床下部のニューロンの集団においても発現される。

#### 【0010】

それぞれが1 mM未満のグルコース濃度で飽和状態になる他の3つのヘキソキナーゼ（Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ）の酵素活性とは異なり、グルコキナーゼは、生理学的グルコースレベル（5 mM）に近い8 mMのグルコースの $K_m$ を有する。それゆえより低いグルコースレ 10  
ベルにおいて、グルコースは、脳、筋肉および他の末梢組織において - グルコキナーゼ以外のヘキソキナーゼによる変換を通じて - 肝臓以外でより迅速に利用される。食事後または過剰栄養などの高いグルコースレベルにおいて（食後グルコースレベルは10 ~ 15 mMを超えることがある）、肝臓および膵臓におけるグルコキナーゼ媒介グルコース代謝が加速される。その上、ヘキソキナーゼⅠ、ⅠⅠおよびⅠⅠⅠは、高濃度のグルコース - 6 - ホスフェートによって阻害されて、グルコース利用を低下させるが、グルコキナーゼは高レベルのグルコース - 6 - ホスフェートにおいてもグルコースの利用を引き続き触媒する。

#### 【0011】

グルコキナーゼが発現される組織において、グルコキナーゼはグルコース摂取および利用で重要な役割を果たす：細胞において、生成されたグルコース - 6 - ホスフェートはインスリン放出に必要なシグナルである；視床下部において、グルコース - 6 - ホスフェートは満腹シグナルとして作用して、エンテロインクレチンの分泌に寄与することがある；肝臓において、グルコキナーゼの作用によるグルコース - 6 - ホスフェート生成は、グリコーゲンとしての貯蔵によって過剰なグルコースの廃棄機構として作用する（非特許文献9）。グルコキナーゼ触媒グルコースホスホリル化は、肝細胞および膵臓細胞における解糖の速度制限反応である。肝臓において、グルコキナーゼはグルコース摂取およびグリコーゲン合成の両方の速度を決定し、グルコキナーゼも各種のグルコース応答性遺伝子の調節に必須であると考えられる（非特許文献10）。肝臓および膵臓細胞において、グルコキナーゼはグルコース利用を速度制限しており、結果として細胞からのインスリン 30  
分泌および肝臓でのグリコーゲン貯蔵の調節の主な成分である。糖尿病では、インスリン分泌の制御およびグリコーゲン貯蔵の制御に欠陥がある（非特許文献11）。

#### 【0012】

糖尿病におけるグルコキナーゼの理論的重要性は、NIDDMの動物モデルの遺伝的集団および遺伝子操作の研究によって裏付けられる。グルコキナーゼの、より活性の低い形のキナーゼへの突然変異は、若年発症型成人型糖尿病（MODY-2）の原因である（非特許文献12；非特許文献13）。反対に、グルコキナーゼ活性突然変異を有するヒトは、高血糖になりにくく、グルコース負荷に応答するインスリン分泌の増加を有する（非特許文献14；非特許文献15；非特許文献16）。また、NIDDM患者は不適切に低いグルコキナーゼ活性を有することが報告されている。さらに、糖尿病の食事または遺伝子 40  
動物モデルにおけるグルコキナーゼの過剰発現はどちらも、疾患における病的症状の進行を予防、緩和、または逆転させる（非特許文献17）。これらの理由で、グルコキナーゼを活性化する化合物が製薬業界によって求められてきた。

#### 【0013】

置換ベンジルカルバモイル、置換ヘテロベンジルカルバモイル、置換フェニルカルバモイル、および置換ヘテロアリールカルバモイル化合物は、グルコキナーゼ活性化因子として開示されている。たとえば特許文献1、WO 03 / 015774、WO 04 / 045614、WO 04 / 046139、WO 05 / 04480、WO 05 / 054200、WO 05 / 054233、WO 05 / 044801、WO 05 / 056530、WO 03 / 080585、WO 04 / 076420、WO 04 / 081001、WO 04 / 06319 50

4、WO04/050645、WO03/055482、WO04/002481、WO05/066145、WO04/072031、WO04/072066、U.S. 6,610,846、WO00/058293、WO03/095438、WO01/44216、WO01/083465、WO01/083478、WO01/085706、WO01/085707、WO02/008209、WO02/014312、WO02/046173、WO02/048106、WO03/095438、WO04/031179、およびWO04/052869を参照。これらの化合物は、グルコースでは $K_m$ を低下させ、および/またはグルコキナーゼの $V_{max}$ を上昇させるかのどちらかであろう。グルコースの $K_m$ を低い活性化因子濃度にて2~5mMまで適度に低下させることができるグルコキナーゼ活性化因子のクラスが所望である。

10

【特許文献1】国際公開第03/000267号パンフレット

【非特許文献1】Roman, S. H.; Harris, M. L, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1997, 26.3, 443-474

【非特許文献2】Diabetes Control and Complications Trial Research Group, New England J. Med., 1993, 329, 977-986

【非特許文献3】Ohkubo, Y. 他、Diabetes Res. Clin. Pract. 1995, 28, 103-117

【非特許文献4】American Diabetes Association, Diabetes Care, 1998, 21, S88-90

20

【非特許文献5】De Fronzo, R. A.; Goodman, A. M. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 541-549

【非特許文献6】; Bailey, C. J. Biguanides and NIDDM, Diabetes Care 1992, 15, 773-784

【非特許文献7】Willson, T. M. 他、J. Med. Chem. 1996, 39, 665-668

【非特許文献8】Vahl, T. P., D'Alessio, D. A., Expert Opinion on Invest. Drugs 2004, 13, 177-188

【非特許文献9】Printz, R. L. 他、Annu. Rev. Nutr., 1993, 13, 463-496

30

【非特許文献10】Girard, J. 他、Annu. Rev. Nutr., 1997, 17, 325-352

【非特許文献11】De Fronzo, R. A., Diabetes, 1988, 37, 667-687

【非特許文献12】Froguel, P. 他、New England J. Med., 1993, 328, 697-702

【非特許文献13】Bell, G. L. 他、Annual Rev. of Physiol., 1996, 58, 171-186

【非特許文献14】Christesen, H. B. 他、Diabetes, 2002, 51, 1240-1246

40

【非特許文献15】Gloyn, A. L. 他、Diabetes, 2003, 52, 2433-2440

【非特許文献16】Glaser, B. 他、New England J. Med, 1998, 338, 226-230

【非特許文献17】Caro, J. F., 他、Hormone & Metabolic Res., 1995, 27, 19-22

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0014】

50

## (発明の概要)

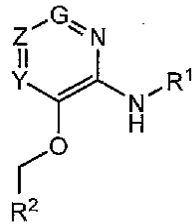
一態様において、本発明は、グルコキナーゼの活性化から利益を得る疾患および障害の治療にて有用であるグルコキナーゼの活性化因子である化合物に関する。

【0015】

さらに詳細には、本発明の一態様は、式 I

【0016】

【化21】



I

の化合物およびその溶媒和物、代謝産物ならびに製薬的に許容される塩およびプロドラッグを提供し、式中、G、Z、Y、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、本明細書で定義する通りである。

【0017】

本発明は、式 I の化合物、またはその溶媒和物、代謝産物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグの治療的有効量と、製薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0018】

本発明の化合物は、他の既知の治療剤と組み合わせて好都合に使用されうる。したがって本発明は、式 I の化合物、またはその溶媒和物、代謝産物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグの治療的有効量を、第 2 の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0019】

本発明は、グルコキナーゼの活性不足を特徴とする、または哺乳類のグルコキナーゼを活性化することによって治療されうる疾患または障害を予防または治療する方法であって、前記哺乳類に 1 以上の式 I の化合物、またはその代謝産物、溶媒和物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグを前記疾患または障害を治療するのに有効な量で投与する工程を含む方法も提供する。本発明の化合物はたとえば、限定されないが、真性糖尿病 (I 型および II 型)、耐糖能異常、IFG (impaired fasting glucose、空腹時血糖異常) および IFG (impaired fasting glycaemia、空腹時高血糖) はもちろんのこと、グルコキナーゼの活性不足を特徴とする、またはグルコキナーゼを活性化することによって治療されうる疾患または障害も含む、グルコキナーゼ活性の欠乏レベルによって媒介される疾患または障害を治療するための予防薬または治療剤として使用されうる。

【0020】

本発明は、グルコキナーゼの活性不足を特徴とする、またはグルコキナーゼを活性化することによって治療されうる疾患または障害の治療における医薬品として使用するための式 I の化合物も提供する。

【0021】

本発明の追加の態様は、グルコキナーゼの活性不足を特徴とする、またはこのような障害に罹患している哺乳類のグルコキナーゼを活性化することによって治療されうる疾患または障害の治療または予防のための医薬品の調製における式 I の化合物の使用である。

【0022】

本発明はさらに、グルコキナーゼの活性不足を特徴とする疾患または障害の治療または予防のためのキットも提供し、前記キットは、式 I の化合物、またはその溶媒和物、代謝産物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグと、容器と、場合により治療を

10

20

30

40

50

表示するパッケージ挿入物またはラベルとを備えている。キットはさらに、前記疾患または障害を治療するのに有用な第2の製薬剤を含む第2の化合物または製剤を含む。

#### 【0023】

本発明はさらに、本発明の化合物はもちろんのこと、式Iの化合物を調製するのに有用である本明細書で開示した合成中間体、たとえばスキームA～Qおよび下の実施例で開示する合成中間体を調製する方法、分離する方法、および精製する方法も含む。

#### 【0024】

本発明の追加の利点および新規の特徴は、一部は続いての説明で述べられるものとし、一部は以下の明細書の検討時に当業者に明らかとなるか、または本発明の実施により習得されう。本発明の利点は、特に添付請求項で指摘する手段、組み合わせ、組成物、および方法によって実現および達成されう。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0025】

(発明の詳細な説明)

ここで本発明のある実施形態への言及が詳細に行われ、その実施例が添付の構造および式で例証される。本発明は列挙される実施形態と併せて説明されるが、本発明をそれらの実施形態に限定することを意図しないことが理解されよう。反対に、本発明は、請求項によって定義される本発明の範囲内に含まれうるすべての改変、修飾、および等価物に及ぶことを意図している。当業者は、本発明の実施で使用されうる、本明細書に記載するのと同様または同等の多くの方法および材料を認識するであろう。本発明は、記載の方法および材料に決して限定されない。限定されないが定義した用語、用語の用法、記載の技法などを含めて、1以上の組み込まれる文献および同様の材料が本出願と異なる、または本出願と矛盾する場合には、本出願が支配する。

#### 【0026】

定義

「アルキル」という用語は本明細書で使用するように、炭素原子1～12個の飽和直鎖または分岐鎖1価炭化水素ラジカルを指し、アルキルラジカルは場合により、後述する1個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。アルキル基の例として、限定されないが、メチル(Me、 $-CH_3$ )、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$ )、1-プロピル(n-Pr、 $-CH_2CH_2CH_3$ )、2-プロピル(i-Pr、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、1-ブチル(n-Bu、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-メチル-プロピル(i-Bu、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、2-ブチル(s-Bu、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、 $-C(CH_3)_3$ )、1-ペンチル(n-Pent、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3-ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$ )、2-メチル-2-ブチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ブチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、3-メチル-1-ブチル( $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$ )、2-メチル-1-ブチル( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、1-ヘキシル( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ヘキシル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-ヘキシル( $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、2-メチル-2-ペンチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、4-メチル-2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$ )、3-メチル-3-ペンチル( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)CH_2CH_3$ )、2-メチル-3-ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH_3$ )、2,3-ジメチル-2-ブチル( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH_3$ )、3,3-ジメチル-2-ブチル( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ )、1-ヘプチル、1-オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。

#### 【0027】

ある実施形態において、「アルキル」という用語は、炭素原子 1 ~ 6 個の飽和直鎖または分岐鎖 1 価炭化水素ラジカルを指し、アルキルラジカルは場合により、後述する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。

【0028】

「アルキレン」という用語は本明細書で使用するように、炭素原子 1 ~ 12 個の直鎖または分岐飽和 2 価炭化水素ラジカルを指し、アルキレンラジカルは場合により、本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。例として、限定されないが、メチレン、エチレン、プロピレン、2 - メチルプロピレン、ペンチレンなどが挙げられる。

【0029】

ある実施形態において、「アルキレン」という用語は、炭素原子 1 ~ 4 個の直鎖または分岐飽和 2 価炭化水素ラジカルを指し、アルキレンラジカルは場合により、本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。

【0030】

「アルケニル」という用語は本明細書に記載するように、少なくとも 1 個の不飽和部位、すなわち炭素 - 炭素、 $sp^2$  二重結合を備えた、炭素原子 2 ~ 12 個の直鎖または分岐鎖 1 価炭化水素ラジカルを指し、アルケニルラジカルは場合により、本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよく、「シス」および「トランス」配向、あるいは「E」および「Z」配向を有するラジカルを含む。例として、限定されないが、エチレニルまたはビニル ( $-CH=CH_2$ )、アリル ( $-CH_2CH=CH_2$ )、1 - シクロペンタ - 1 - エニル、1 - シクロペンタ - 2 - エニル、1 - シクロペンタ - 3 - エニル、5 - ヘキセニル、1 - シクロヘキサ - 1 - エニル、1 - シクロヘキサ - 2 - エニル、および 1 - シクロヘキサ - 3 - エニルが挙げられる。

【0031】

ある実施形態において、「アルケニル」という用語は本明細書に記載するように、少なくとも 1 個の不飽和部位を備えた、炭素原子 2 ~ 6 個の直鎖または分岐鎖 1 価炭化水素ラジカルを指し、アルケニルラジカルは場合により、本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよく、「シス」および「トランス」配向を有するラジカルを含む。

【0032】

「アルケニレン」という用語は本明細書で使用するように、少なくとも 1 個の二重結合を含有する、炭素原子 2 ~ 12 個の直鎖または分岐 2 価炭化水素ラジカルを指し、アルケニレンラジカルは場合により、本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。例として、限定されないが、エテニレン、プロペニレンなどが挙げられる。

【0033】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも 1 個の二重結合を含有する、炭素原子 2 ~ 4 個の直鎖または分岐 2 価炭化水素ラジカルを含み、アルケニレンラジカルは場合により、本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。

【0034】

「アルキニル」という用語は本明細書で使用するように、少なくとも 1 個の不飽和部位、すなわち炭素 - 炭素、 $sp$  三重結合を備えた、炭素原子 2 ~ 12 個の直鎖または分岐 1 価炭化水素ラジカルを指し、アルキニルラジカルは場合により、本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。例として、限定されないが、エチニル ( $-C\equiv CH$ ) およびプロピニル (プロパギル、 $-CH_2C\equiv CH$ ) が挙げられる。

【0035】

ある実施形態において、「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素  $sp$  三重結合を備えた、炭素原子 2 ~ 6 個の直鎖または分岐 1 価炭化水素ラジカルを指す。

【0036】

「アルキニレン」という用語は本明細書で使用するように、少なくとも 1 個の三重結合

10

20

30

40

50



を含有する、炭素原子 2 ～ 12 個の直鎖または分岐 2 価炭化水素ラジカルを指し、アルキニレンラジカルは場合により、本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。例として、限定されないが、エチニレン、プロビニレンなどが挙げられる。

#### 【0037】

ある実施形態において、「アルキニレン」という用語は、少なくとも 1 個の三重結合を含有する、炭素原子 2 ～ 4 個の直鎖または分岐 2 価炭化水素ラジカルを指す。

#### 【0038】

「ヘテロアルキル」という用語は本明細書で使用するように、炭素原子 1 ～ 12 個の飽和直鎖または分岐鎖 1 価炭化水素を指し、炭素原子の少なくとも 1 個が N、O、または S から独立して選択されるヘテロ原子によって置き換えられ、ラジカルは炭素ラジカルまたはヘテロ原子ラジカルでありうる。ヘテロアルキルラジカルは場合により、本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。「ヘテロアルキル」という用語は、アルコキシおよびヘテロアルコキシラジカルを含む。

#### 【0039】

「シクロアルキル」、「炭素環」および「カルボシクリル」という用語は本明細書で使用するように、互換的に使用され、炭素原子 3 ～ 12 個を有する飽和または部分不飽和環式炭化水素ラジカルを指す。「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式（たとえば 2 環式および 3 環式）シクロアルキル構造を含み、多環式構造は場合により、飽和または部分不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環あるいはアリールまたはヘテロアリール環に縮合された飽和または部分不飽和シクロアルキルを含む。シクロアルキル基の例として、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。2 環式炭素環としては、たとえばビスシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]系、あるいはビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、およびビスシクロ[3.2.2]ノナンなどの架橋系として、環原子 7 ～ 12 個が配置された 2 環式炭化水素が挙げられる。シクロアルキルは場合により、1 個以上の置換可能な位置にて本明細書に記載する 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。

#### 【0040】

「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」および「ヘテロシクリル」という用語は本明細書で使用するように、互換的に使用され、少なくとも 1 個の環原子が窒素、酸素および硫黄から独立して選択されたヘテロ原子であり、残りの環原子が C である、環原子 3 ～ 8 個の飽和または部分不飽和炭素環式ラジカルを指し、1 個以上の環原子が場合により、後述の 1 個以上の置換基によって独立して置換されていてよい。ラジカルは炭素ラジカルまたはヘテロ原子ラジカルでありうる。「複素環」という用語は、ヘテロシクロアルコキシを含む。「ヘテロシクロアルキル」は、複素環ラジカルが飽和、部分不飽和、または完全不飽和（すなわち芳香族）炭素環式または複素環式環と縮合されるラジカルも含む。ヘテロシクロアルキル環の例として、限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザビスシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3 - アザビスシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビスシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3 H - インドリルキノリジニルおよび N - ピリジル尿素が挙げられる。スピロ部分も、本定義の範囲内に含まれる。複素環は、可能である場合に C 結合または N 結合されうる。たとえばピロールに由来する基は、ピロール - 1 - イル（N 結合）またはピロール - 3 - イル（C 結合）でありう

10

20

30

40

50

る。さらにイミダゾールに由来する基は、イミダゾール - 1 - イル (N 結合) またはイミダゾール - 3 - イル (C 結合) でありうる。環炭素原子 2 個がオキソ (= O) 部分によって置換された複素環式基の例は、イソインドリン - 1, 3 - ジオニルおよび 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルである。本明細書の複素環基は非置換であるか、または規定されるように、1 個以上の置換可能位置にて各種の基によって置換されている。

#### 【0041】

一例として、限定されないが、炭素結合複素環はピリジンの位置 2、3、4、5、または 6、ピリダジンの位置 3、4、5、または 6、ピリミジンの位置 2、4、5、または 6、ピラジンの位置 2、3、5、または 6、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの位置 2、3、4 または 5、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの位置 2、4、または 5、イソキサゾール、ピラゾール、またはイソチアゾールの位置 3、4、または 5、アジリジンの位置 2 または 3、アゼチジンの位置 2、3、または 4、キノリンの位置 2、3、4、5、6、7、または 8、あるいはイソキノリンの位置 1、3、4、5、6、7、または 8 にて結合される。炭素結合複素環のさらなる例としては、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、5 - ピリジル、6 - ピリジル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、5 - ピリダジニル、6 - ピリダジニル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、6 - ピリミジニル、2 - ピラジニル、3 - ピラジニル、5 - ピラジニル、6 - ピラジニル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、または 5 - チアゾリルが挙げられる。

#### 【0042】

一例として、限定されないが、窒素結合複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2 - ピロリン、3 - ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、2 - イミダゾリン、3 - イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2 - ピラゾリン、3 - ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H - インダゾールの位置 1、イソインドールまたはイソインドリンの位置 2、モルホリンの位置 4、およびカルバゾール、または - カルボリンの位置 9 にて結合される。なおさらに典型的には、窒素結合複素環として、1 - アジリジル、1 - アゼテジル、1 - ピロリル、1 - イミダゾリル、1 - ピラゾリル、および 1 - ピペリジニルが挙げられる。

#### 【0043】

「アリール」は本明細書で使用するように、親芳香族環系の単一の炭素原子からの水素原子 1 個の除去に由来する、炭素原子 6 ~ 20 個の 1 価芳香族炭化水素ラジカルを意味する。アリールとしては、非芳香族環、部分不飽和環、または芳香族環に縮合する芳香族環を含む 2 環式ラジカルが挙げられる。例示的なアリール基として、限定されないが、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、インデン、インダン、1, 2 - ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンなどに由来するラジカルが挙げられる。

#### 【0044】

「ヘテロアリール」という用語は本明細書で使用するように、5、6、または 7 員環の 1 価芳香族ラジカルを指し、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される少なくとも 1 個、最大 4 個のヘテロ原子を含有する原子 5 ~ 10 個の縮合環系 (その少なくとも 1 個が芳香族である) を含む。ヘテロアリール基の例として、限定されないが、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルが挙げられる。スピロ部分も、本定義の範囲内に含まれる。ヘテロアリール基は場合により、たとえばハロゲン、低級アルキル、低

級アルコキシ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の置換基によって置換されている。

【0045】

「ハロゲン」という用語は本明細書で使用するように、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードを意味する。

【0046】

「a」という用語は本明細書で使用するように、1 以上を意味する。

【0047】

一般に、本発明の化合物の各種の部分または官能基は場合により、1 個以上の置換基によって置換されていてよい。本発明の目的に適した置換基の例として、限定されないが、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR''SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-NR''C(=O)OR'$ 、 $-NR''C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR''C(=O)N'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキルが挙げられ、 $R$ 、 $R''$  および  $R'$  は独立して、 $H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0048】

構造に結合された置換基を定義するために 2 個以上のラジカルが続けて使用される例において、最初に挙げたラジカルが末端と見なされ、最後に挙げたラジカルが問題の構造に結合されていると見なされることが理解されるはずである。それゆえたとえばアリールアルキルラジカルは、アルキル基によって問題の構造に結合される。

【0049】

グルコキナーゼ活性化因子

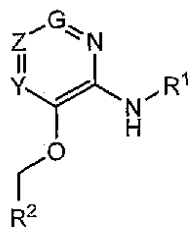
本発明は、グルコキナーゼの活性不足を特徴とする、またはグルコキナーゼを活性化することによって治療されうる疾患、状態および/または障害の治療において有用である、化合物、およびその医薬製剤を提供する。

【0050】

本発明の一態様は、式 I

【0051】

【化 2 2】



I

の化合物およびその溶媒和物、代謝産物ならびに製薬的に許容される塩およびプロドラッグを提供し、式中：

$G$  は、 $N$  または  $CR^{11}$  であり；

$Z$  は、 $N$  または  $CR^3$  であり；

$Y$  は、 $N$  または  $CR^4$  であり、 $G$  または  $Z$  の少なくとも 1 つが  $N$  でなく；

$R^1$  は、式

【0052】

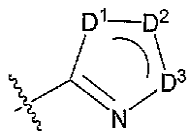
10

20

30

40

## 【化 2 3】



によって表されるヘテロアリール環であり；

$D^1$  は、S、O、またはNであり；

$D^2$  は、Nまたは $CR^{12}$ であり；

$D^3$  は、S、Oまたは $CR^{13}$ であり；

$R^2$  は、単環式または2環式アリールまたはヘテロアリールであり、前記単環式および2環式アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n-OR^6$ 、 $V_n-C(=O)R^6$ 、 $V_n-C(=O)OR^6$ 、 $V_n-OC(=O)R^6$ 、 $V_n-O(CH_2)_n C(=O)OR^6$ 、 $V_n-O(CH_2)_n C(=O)NR^6 R^7$ 、 $V_n-C(=O)NR^6 R^7$ 、 $V_n-NR^6 R^7$ 、 $V_n-NR^6 C(=O)R^7$ 、 $V_n-SR^6$ 、 $V_n S(O)R^6$ 、および $V_n-S(O)_2 R^6$ から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n$ -シクロアルキル、 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、および $V_n$ -ヘテロアリールは、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n-OR^8$ 、 $V_n-C(=O)R^8$ 、 $V_n-C(=O)OR^8$ 、 $V_n-OC(=O)R^8$ 、 $V_n-C(=O)NR^8 R^9$ 、 $V_n-NR^8 R^9$ 、 $V_n-NR^8 C(=O)R^9$ 、 $V_n-SR^8$ 、 $V_n-S(O)R^8$ 、および $V_n-S(O)_2 R^8$ から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

$R^3$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、CN、 $V_n-OR^6$ 、 $V_n-C(=O)R^6$ 、 $V_n-C(=O)OR^6$ 、 $V_n-OC(=O)R^6$ 、 $V_n-C(=O)NR^6 R^7$ 、 $V_n-NR^6 R^7$ 、 $V_n-NR^6 C(=O)R^7$ 、 $V_n-SR^6$ 、 $V_n-S(O)R^6$ 、 $V_n-S(O)_2 R^6$ 、または $V_n-S(O)_2 NR^6 R^7$ であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、 $V_n$ -シクロアルキル、 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、および $V_n$ -ヘテロアリールは、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n-OR^8$ 、 $V_n-C(=O)R^8$ 、 $V_n-C(=O)OR^8$ 、 $V_n-OC(=O)R^8$ 、 $V_n-C(=O)NR^8 R^9$ 、 $V_n-NR^8 R^9$ 、 $V_n-NR^8 C(=O)R^9$ 、 $V_n-SR^8$ 、 $V_n-S(O)R^8$ 、 $V_n-S(O)_2 R^8$ 、および $V_n-S(O)_2 NR^8 R^9$ から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

$R^4$  は、H、メチル、エチル、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、または $CH_2F$ であり；

$R^6$  および  $R^7$  は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、 $V_n-OR^8$ 、 $V_n-NR^8 R^9$ 、 $V_n-C(=O)NR^8 R^9$ 、または $V_n-C(=O)R^8$ であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n$ -シクロアルキル、 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、および $V_n$ -ヘテロアリールは、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキル、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n$ -OR<sup>8</sup>、 $V_n$ -C(=O)R<sup>8</sup>、 $V_n$ -C(=O)OR<sup>8</sup>、 $V_n$ -OC(=O)R<sup>8</sup>、 $V_n$ -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、 $V_n$ -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、 $V_n$ -NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、 $V_n$ -SR<sup>8</sup>、 $V_n$ -S(O)R<sup>8</sup>、 $V_n$ -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、および $V_n$ -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換されるか；

あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合された原子と共に飽和または部分不飽和複素環式環を形成し、前記複素環式環は、N、OまたはSから独立して選択される1個以上の追加の環ヘテロ原子を場合により含み、前記複素環式環は、オキソ、F、Cl、Br、I、 $V_n$ -OR<sup>8</sup>、 $V_n$ -C(=O)OR<sup>8</sup>、 $V_n$ -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、 $V_n$ -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、 $V_n$ -NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、 $V_n$ -NR<sup>8</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、アルキル、アルケニル、およびアルキニルから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和または部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n$ -シクロアルキル、 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリールおよび $V_n$ -ヘテロアリールは、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和または部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $V_n$ -OR<sup>a</sup>、 $V_n$ -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、 $V_n$ -C(=O)OR<sup>a</sup>、 $V_n$ -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、および $V_n$ -NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換されるか；

あるいはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それらが結合された原子と共に飽和または部分不飽和複素環式環を形成し、前記複素環式環は、N、OまたはSから独立して選択される1個以上の追加の環ヘテロ原子を場合により含み、前記複素環式環は、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、 $V_n$ -OR<sup>8</sup>、およびCNから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換されるか；

あるいはR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、それらが結合された原子と共に飽和または部分不飽和複素環式環を形成し、前記複素環式環は、N、OまたはSから独立して選択される1個以上の追加の環ヘテロ原子を場合により含み、前記複素環式環は、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、 $V_n$ -OR<sup>8</sup>、およびCNから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

R<sup>11</sup>は、H、メチル、エチル、F、Cl、Br、I、CH<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、またはNH<sub>2</sub>であり；

R<sup>12</sup>またはR<sup>13</sup>は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n$ -OR<sup>6</sup>、 $V_n$ -C(=O)R<sup>6</sup>、 $V_n$ -C(=O)OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(=O)R<sup>6</sup>、 $V_n$ -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、 $V_n$ -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、 $V_n$ -NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>、 $V_n$ -SR<sup>6</sup>、 $V_n$ -S(O)R<sup>6</sup>、 $V_n$ -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、 $V_n$ -NR<sup>a</sup>C(O)NHR<sup>b</sup>または $V_n$ -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n$ -シクロアルキル、 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、および $V_n$ -ヘテロアリールは、オキソ、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n$ -OR<sup>8</sup>、 $V_n$ -C(=O)OR<sup>8</sup>、 $V_n$ -OC(=O)R<sup>8</sup>、 $V_n$ -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、 $V_n$ -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、 $V_n$ -NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -シクロアルキル、飽和および部分不飽和 $V_n$ -ヘテロシクロアルキル、 $V_n$ -アリール、および $V_n$ -ヘテロアリールから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；前記ヘテロシクロアルキルは、1個以上のオキソによって場合により置換されるか；

あるいはR<sup>12</sup>またはR<sup>13</sup>はそれらが結合された原子と共に、飽和、部分不飽和または完全不飽和炭素環式または複素環式環を形成し、前記炭素環式および複素環式環は、オ

10

20

30

40

50

キソ、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、シアノ、V<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-OC(=O)R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-SR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-S(O)R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-シクロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-ヘテロシクロアルキル、V<sub>n</sub>-アリール、およびV<sub>n</sub>-ヘテロアリールから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-シクロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-ヘテロシクロアルキル、V<sub>n</sub>-アリール、およびV<sub>n</sub>-ヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-シクロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-ヘテロシクロアルキル、V<sub>n</sub>-アリール、およびV<sub>n</sub>-ヘテロアリールは、OHによって場合により置換され；

Vは、炭素1~4個を有するアルキレン、あるいは炭素2~4個をそれぞれ有するアルケニレンまたはアルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-シクロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-ヘテロシクロアルキル、V<sub>n</sub>-アリール、V<sub>n</sub>-ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、シアノ、V<sub>n</sub>-OR<sup>8</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>8</sup>、V<sub>n</sub>-OC(=O)R<sup>8</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、およびV<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>から独立して選択される1個以上の基によって場合により選択され；ならびに

nは、0、1、2、3または4である。

#### 【0053】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ5員単環ヘテロアリール基である式Iのある実施形態において、R<sup>1</sup>は、C(=O)OR<sup>d</sup>またはC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>によって表される置換基を有さず、R<sup>d</sup>は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、シクロアルケニル-アルキル、アリールアルキルまたはアリールであり、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、シクロアルケニル-アルキル、アリールアルキル、アリールヘテロシクリル、またはアシルであるか、あるいはR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>はN原子と共に、複素環式環を形成する。本定義による化合物は、本発明が優先権を主張する仮出願に開示されており、本発明の実施形態として提供される。

#### 【0054】

式Iのある実施形態において、R<sup>12</sup>またはR<sup>13</sup>は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-シクロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-ヘテロシクロアルキル、V<sub>n</sub>-アリール、V<sub>n</sub>-ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、シアノ、V<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(=O)R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-(C=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>(C=O)R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-SR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-S(O)R<sup>6</sup>、またはV<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、V<sub>n</sub>-シクロアルキル、V<sub>n</sub>-ヘテロシクロアルキル、V<sub>n</sub>-アリール、およびV<sub>n</sub>-ヘテロアリールは、オキソ、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、シアノ、V<sub>n</sub>-OR<sup>8</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>8</sup>、V<sub>n</sub>-OC(=O)R<sup>8</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-シクロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-ヘテロシクロアルキル、V<sub>n</sub>-アリール、およびV<sub>n</sub>-ヘテロアリールから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され、前記ヘテロシクロアルキルは、1個以上のオキソによって場合により置換されるか；

あるいはR<sup>12</sup>またはR<sup>13</sup>はそれらが結合された原子と共に、飽和、部分不飽和または完全不飽和炭素環式または複素環式環を形成し、前記炭素環式および複素環式環は、オ

10

20

30

40

50

キソ、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、シアノ、V<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-OC(=O)R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-SR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-S(O)R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-シクロアルキル、飽和および部分不飽和V<sub>n</sub>-ヘテロシクロアルキル、V<sub>n</sub>-アリール、およびV<sub>n</sub>-ヘテロアリールから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換される。

## 【0055】

ある実施形態において、Gは、CR<sup>11</sup>である。

## 【0056】

ある実施形態において、R<sup>11</sup>は、HまたはClである。特定の実施形態において、R<sup>11</sup>はHである。

## 【0057】

ある実施形態において、ZはCR<sup>3</sup>である。

## 【0058】

ある実施形態において、YはCR<sup>4</sup>である。特定の実施形態において、R<sup>4</sup>はHである。

## 【0059】

ある実施形態において、式Iの化合物が提供され、式中：GはCR<sup>11</sup>であり；ZはCR<sup>3</sup>であり；Yは、NまたはCR<sup>4</sup>であり；R<sup>4</sup>はHであり；R<sup>11</sup>は、HまたはClである。

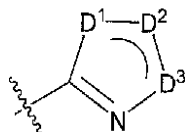
## 【0060】

ある実施形態において、式Iの化合物が提供され、式中：Gは、CHまたはClであり；Zは、CR<sup>3</sup>であり；Yは、CR<sup>4</sup>またはNであり；

R<sup>1</sup>は、式

## 【0061】

## 【化24】



によって表されるヘテロアリール環であり；

D<sup>1</sup>はSであり；D<sup>2</sup>は、CR<sup>12</sup>またはNであり；D<sup>3</sup>はCR<sup>13</sup>であり；

R<sup>2</sup>は、フェニルあるいはNまたはSから選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5～10員単環式または2環式ヘテロアリールであり、前記フェニルは、Cl、V<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、およびV<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)OR<sup>6</sup>から独立して選択される1個以上の基によって場合により置換され；

R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、V<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)[C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルによって場合により置換される]、V<sub>n</sub>-ヘテロアリール、Cl、Br、I、CN、V<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、V<sub>n</sub>-SR<sup>6</sup>、V<sub>n</sub>-S(O)R<sup>6</sup>、またはV<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>であり、R<sup>3</sup>のヘテロアリールは、N、OおよびSから独立して選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5～10員単環式または2環式環から選択され；

R<sup>4</sup>は、H、メチル、エチル、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、またはCH<sub>2</sub>Fであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立して、H、アルキル、V<sub>n</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、V<sub>n</sub>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、V<sub>n</sub>C(O)OR<sup>8</sup>、飽和または部分不飽和V<sub>n</sub>-シクロアルキル、飽和または部分不飽和V<sub>n</sub>-ヘテロシクロアルキル、V<sub>n</sub>-フェニル(OR<sup>9</sup>またはClから独立して選択

10

20

30

40

50

【化 2 5】





各  $R^{20}$  は独立して、オキソ、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、シアノ、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $OC(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - SR^6$ 、 $V_n - S(O)R^6$ 、 $V_n - S(O)_2R^6$ 、 $V_n - S(O)_2NR^6R^7$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、飽和および部分不飽和  $V_n$  - シクロアルキル、飽和および部分不飽和  $V_n$  - ヘテロシクロアルキル、 $V_n$  - アリール、および  $V_n$  - ヘテロアリールであり；

m は、0、1、2、または3であり；

p は、0、1、2、3、4、5、6、7または8であり；ならびに

q は、1、2、3、4、5、6である。

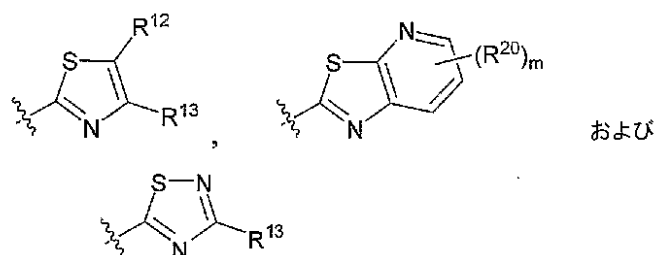
10

【0064】

式 I のある実施形態において、 $R^1$  は、構造

【0065】

【化26】



20

から選択され、

式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  および  $R^{20}$  は本明細書で定義する通りである。ある実施形態において、m は、0または1である。

【0066】

式 I のある実施形態において、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、および  $V_n - NR^6C(=O)R^7$  から独立して選択される。

30

【0067】

式 I のある実施形態において、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、H、Cl、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $V_n$  - ヘテロシクリル ( $C_1 - C_6$  アルキルによって場合により置換されている)、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - NR^aC(O)NHR^b$ 、 $V_n - NHSO_2 - NR^aR^b$ 、および  $V_n$  - ヘテロアリール ( $C_1 - C_6$  アルキルによって場合により置換されている) から独立して選択され、各 V は独立して、 $C_1 - C_4$  アルキレンまたは  $C_2 - C_4$  アルキレンであり、各 n は独立して、0または1である。 $R^6$  および  $R^7$  の特定の実施形態としては、Hまたは  $C_1 - C_6$  アルキル [ $(C_1 - C_6$  アルキル)N( $C_1 - C_6$  アルキル) $_2$ 、フェニル、または N および O から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環によって場合により置換されている] が挙げられ、あるいは  $NR^6R^7$  は、N および O から選択される追加の環ヘテロ原子を場合により有し、( $C_1 - C_6$  アルキル)によって場合により選択される 5 ~ 6 員複素環式環を形成する。

40

【0068】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が  $C_1 - C_6$  アルキルを表す例としては、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、およびイソブチルが挙げられる。

【0069】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  がシクロアルキルを表す例としては、シクロプロピルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

50

## 【0070】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が  $V_n - OR^6$  を表す例としては、 $V$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が H である基が挙げられる。特定の実施形態は、 $-CH_2CH_2OH$  を含む。

## 【0071】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が  $V_n - C(=O)OR^6$  を表す例としては、 $V$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が H または  $C_1 - C_6$  アルキル（たとえばメチルまたはエチル）である基が挙げられる。特定の例としては、 $-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$  および  $-(CH_2)_2CO_2CH_3$  が挙げられる。

## 【0072】

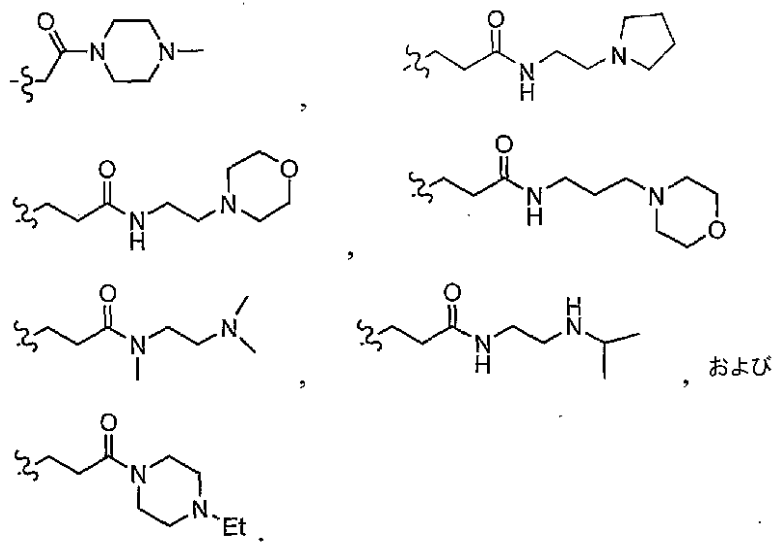
$R^{12}$  および  $R^{13}$  が  $V_n - C(=O)NR^6R^7$  を表す例としては、 $V$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が H であり、 $R^7$  が  $(CH_2)_mNR^aR^b$ （式中、 $m$  は、1 または 2 であり、 $R^a$  および  $R^b$  は独立して、H または  $C_1 - C_3$  アルキルである）であるか、あるいは  $NR^6R^7$  が、N および O から選択される追加の環ヘテロ原子を場合により有し、 $C_1 - C_3$  アルキルによって場合により置換される 5 ~ 6 員複素環式環を形成する基が挙げられる。このような複素環の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、1 - メチルピペリジン - 4 - イル、ピペラジニル、1 - メチル - ピペラジン - 4 - イル、およびモルホリニルが挙げられる。

## 【0073】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が  $V_n - C(=O)NR^6R^7$  を表す特定の例は、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、

## 【0074】

## 【化27】



が挙げられる。

## 【0075】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が  $V_n - NR^6C(=O)R^7$  を表す例としては、 $V$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであり、 $n$  が 1 であり、 $R^6$  が H であり、 $R^7$  が  $C_1 - C_6$  アルキルまたはフェニルである基が挙げられる。特定の例としては、 $-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$  および  $-(CH_2)_2NHC(O)$  フェニルが挙げられる。

## 【0076】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が  $V_n - NHSO_2 - NR^aR^b$  を表す例としては、 $V$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであり、 $n$  が 1 であり、 $R^a$  および  $R^b$  が独立して、H または  $C_1 - C_6$  アルキル（たとえばメチル）である基が挙げられる。特定の例としては、 $-CH_2CH_2NH SO_2 - N(CH_3)_2$  が挙げられる。

## 【0077】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が  $V_n - NR^a C(O)NHR^b$  を表す例としては、 $V$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであり、 $n$  が 1 であり、 $R^a$  および  $R^b$  が独立して、 $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル（たとえばメチル）またはフェニルである基が挙げられる。特定の例としては、 $-(CH_2)_2 NHC(O)NH$  フェニル および  $-(CH_2)_2 NHC(O)NHCH_3$  が挙げられる。

【0078】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が  $V_n$  - 複素環を表す例としては、 $V$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであり、 $n$  が 1 であり、複素環がピロリジニルおよびピペリジニルなどの 5 ~ 6 員アザ環式基である基が挙げられる。特定の例としては、4 - ピペリジニルが挙げられる。ある実施形態において、アザ環式基は、1 または 2 個のオキソ基、たとえばイソインドリン - 1, 3 - ジオニル基によって置換される。 $R^{12}$  および  $R^{13}$  の特定の例は、 $-(CH_2)_2$  - イソインドリン - 1, 3 - ジオン - 2 - イルである。

10

【0079】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が、 $C_1 - C_6$  アルキルによって場合により置換される  $V_n$  - ヘテロアリールを表す例としては、環が 2 個の隣接する酸素原子を含有しないという条件で、 $N$  および  $O$  から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環が、または 1 ~ 3 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリール環が挙げられ、前記 5 ~ 6 員ヘテロアリール環はメチルによって場合により置換される。

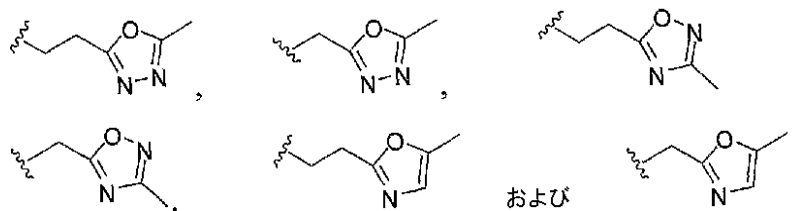
【0080】

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が、 $C_1 - C_6$  アルキルによって場合により置換される  $V_n$  - ヘテロアリールを表す特定の例としては、

20

【0081】

【化28】



30

が挙げられる。

【0082】

式 I のある実施形態において、 $R^{12}$  は  $H$  である。

【0083】

式 I のある実施形態において、 $R^2$  は、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、5 - テトラヒドロナフタレニル、6 - テトラヒドロナフタレニル、およびその置換形より選択されるアリール環である。

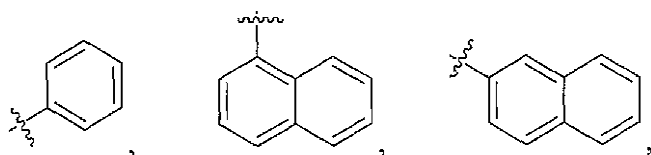
【0084】

$R^2$  の例示的な実施形態として、限定されないが、

【0085】

40

【化29】



およびその置換形が挙げられる。たとえば  $R^2$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CF_3$ 、アルキル、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n$  - アリール、 $V_n - C(=O)OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ 、 $V_n - O(CH_2)_n C(=O)OR^6$  および  $V_n - O(CH_2)_n C(-O)NR^6R^7$  から独立して選択される

50

1 個以上の基によって場合により置換されるフェニルでありうる。

【0086】

式 I のある実施形態において、 $R^2$  は、 $C_1$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - C(C=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6C(C=O)R^7$ 、 $V_n - OCH_2C(=O)OR^6$  および  $V_n - O(CH_2)_nC(C=O)NR^6R^7$  から独立して選択される 1 個または 2 個の基によって場合により置換されるフェニルであり、 $V$  は  $C_1 - C_4$  アルキレンであり、 $n$  は、0 または 1 である。ある実施形態において、 $R^6$  および  $R^7$  は独立して、 $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $V_n - COOR^8$ 、 $V_n NR^8R^9$  であり、または  $R^6$  および  $R^7$  はそれらが結合された原子と共に、 $C_1 - C_6$  アルキルによって場合により置換される 5 ~ 6 員複素環式環を形成する。ある実施形態において、 $R^8$  および  $R^9$  は独立して、 $H$  または  $C_1 - C_6$  アルキルである。

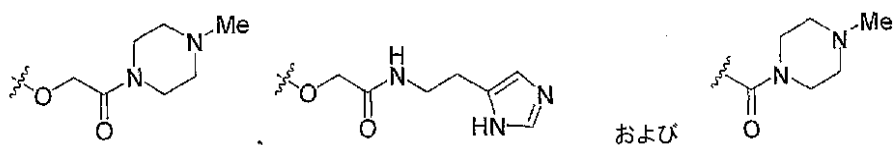
10

【0087】

式 I のある実施形態において、 $R^2$  は、 $Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $OH$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)Me$ 、 $-OCH_2C(=O)OH$ 、 $-OCH_2C(=O)NH(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(=O)NHCH_2COOH$ 、

【0088】

【化30】



20

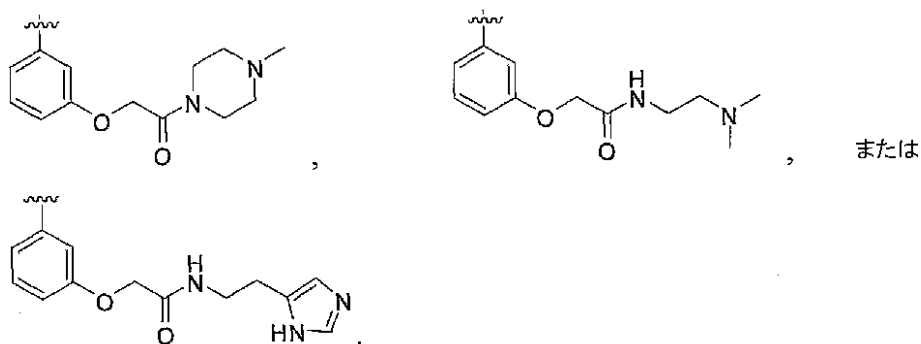
から独立して選択される 1 または 2 個の基によって場合により置換されるフェニルである。

【0089】

式 I のある実施形態において、 $R^2$  は、フェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、3 -  $(OCH_2CO_2t-Bu)$  フェニル、3 -  $(OCH_2CO_2H)$  フェニル、3 -  $(OCH_2C(O)NHCH_2CO_2H)$  フェニル、2 - クロロフェニル、2, 6 - ジクロロフェニル、2 - アセトアミドフェニル、

【0090】

【化31】



または

30

40

である。

【0091】

式 I のある実施形態において、 $R^2$  は、ピリジル、キノリニル、キノキサリニル、ベンゾ[d]チアゾリル、1H - ベンゾ[d]イニダゾリル、チオフェニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チアゾリルおよびその置換形より選択されるヘテロアリアルである。ある実施形態において、 $R^2$  は、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル、5 - キノリニル、6 - キノリニル、7 - キノリニル、8 - キノリニル、2 - キノキサリニル、3 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、6 - キノキサリニル、7 - キノキサリニル、8 - キノキサリニル

50

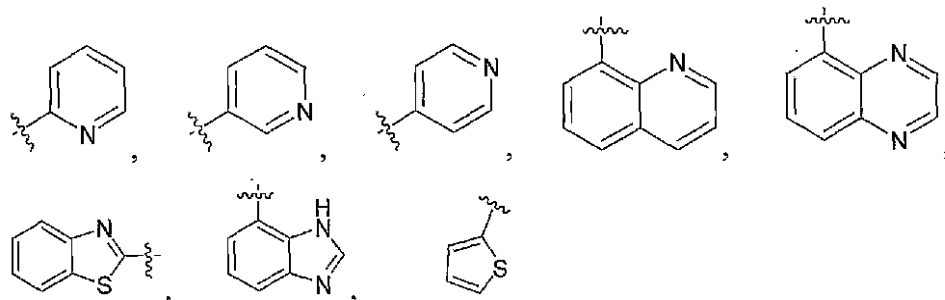
ル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、4-ベンゾ[d]チアゾリル、5-ベンゾ[d]チアゾリル、6-ベンゾ[d]チアゾリル、7-ベンゾ[d]チアゾリル、2-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、5-テトラヒドロキノリニル、6-テトラヒドロキノリニル、7-テトラヒドロキノリニル、8-テトラヒドロキノリニル、5-テトラヒドロイソキノリニル、6-テトラヒドロイソキノリニル、7-テトラヒドロイソキノリニル、8-テトラヒドロイソキノリニル、およびその置換形より選択されるヘテロアリール環である。

【0092】

$R^2$  の例示的な実施形態はさらに、限定されないが、

【0093】

【化32】



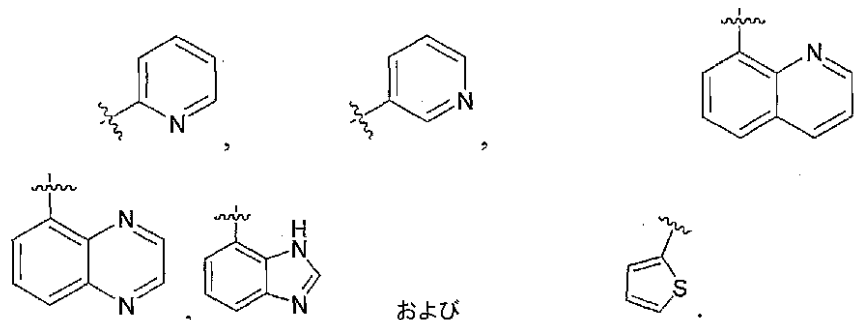
およびその置換形を含む。

【0094】

式Iのある実施形態において、 $R^2$  は、

【0095】

【化33】



より選択される。

【0096】

式Iのある実施形態において、 $R^3$  は、F、Cl、Br、I、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - SR^6$ 、 $V_n - S(O)R^6$ 、 $V_n - S(O)_2R^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - C(O)OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、前記アリール、ヘテロアリール、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、置換または非置換である。

【0097】

式Iのある実施形態において、 $R^3$  は、H、Cl、Br、I、 $V_n - OR^6$ 、 $V_n - SR^6$ 、 $V_n - S(O)R^6$ 、 $V_n - S(O)_2R^6$ 、 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - C(O)OR^6$ 、 $V_n - C(=O)R^6$ 、 $V_n NR^6R^7$ 、 $V_n$ -アリール、 $V_n$ -ヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_2 - C_6$ アルケニルであり、 $V$ は、 $C_1 - C_4$ アルキレンまたは $C_2 - C_4$ アルキニレンであり、 $n$ は、0または1である。

【0098】

式Iのある実施形態において、 $R^3$  は $SR^6$ であり、 $R^6$  は、アルキル、アルケニル、

10

20

30

40

50

アルキニル、 $V_n$ -シクロアルキル、 $V_n$ -複素環、 $V_n$ -アリーールまたは $V_n$ -ヘテロアリーールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、 $V_n$ -シクロアルキル、 $V_n$ -複素環、 $V_n$ -アリーールおよび $V_n$ -ヘテロアリーールは場合により置換される。

【0099】

式Iのある実施形態において、 $R^3$ は、式 $SR^6$ を有する基であり、 $R^6$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $V_n$ - $NR^8R^8$ 、 $V_n$ - $C(O)NR^8R^9$ 、 $V_n$ - $CO_2R^8$ 、 $V_n$ -アリーールまたは $V_n$ -ヘテロアリーールであり、 $V$ は $C_1$ - $C_4$ アルキレンであり、 $n$ は、0または1である。ある実施形態において、 $R^8$ および $R^9$ は独立して、 $H$ または $C_1$ - $C_6$ アルキルであり、または $R^8$ および $R^9$ はそれらが結合された原子と共に、環窒素原子1~2個を有し、 $C_1$ - $C_6$ アルキルによって場合により置換される6員ヘテロアリーール環を形成する。

10

【0100】

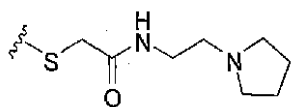
式Iのある実施形態において、 $R^3$ は、 $-SCH_3$ 、 $-S$ -シクロヘキシル、 $-SCH_2$ -シクロペンチル、 $-S$ -フェニル、 $-S$ -(2-クロロフェニル)、 $-S$ -(2-メトキシフェニル)、 $-S$ -(3-メトキシフェニル)、 $-S$ -(4-メトキシフェニル)、 $-SCH_2$ -(2-メトキシフェニル)、 $-SCH_2$ -(3-メトキシフェニル)、 $-SCH_2$ -(4-メトキシフェニル)、 $-SCH_2$ -(フェニル)、 $-SCH_2CH_2$ -(フェニル)、 $-SCH_2$ -(2-クロロフェニル)、 $-SCH_2$ -(3-クロロフェニル)、 $-SCH_2$ -(4-クロロフェニル)、 $-S$ -(4-ピリジル)、 $-S$ -(2-ピリジル)、 $-S$ -(2-チオフェニル)、 $S$ -(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)、 $-S$ -(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)、 $-S$ -(1-メチル-1,2-ジヒドロオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-7-イル)、 $-S$ -(2-クロロピリド-4-イル)、 $-S$ -(2-クロロピリミド-4-イル)、 $-S$ -(2-ピリミジル)、 $-SCH_2$ -(4-ピリジル)、 $-SCH_2$ -(3-ピリジル)、 $-SCH_2$ -(2-ピリジル)、 $-SCH_2$ -(2-チオフェニル)、 $-SCH_2CH_2$ -(1H-イミダゾール-1-イル)、 $-S(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_2$ -(4-ピペリジニル)、 $-SCH_2C(O)$ -(4-メチルピペラジン-1-イル)、 $-S(CH_2)_2CO_2(CH_3)$ 、 $-S(CH_2)_2CO_2H$ 、または

20

【0101】

【化34】

30



である。

【0102】

式Iのある実施形態において、 $R^3$ は、式 $SCHR^6aR^6b$ を有する基である。ある実施形態において、 $R^6a$ および $R^6b$ は独立して、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、フェニル、ピリジル、 $C(O)NR^aR^b$ またはピペリジニル[ $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは( $C_1$ - $C_6$ アルキル)OHによって場合により置換される]である。ある実施形態において、 $R^6a$ は、メチルまたは $CH_2CH_2OH$ によって場合により置換されるピペリジニルである。

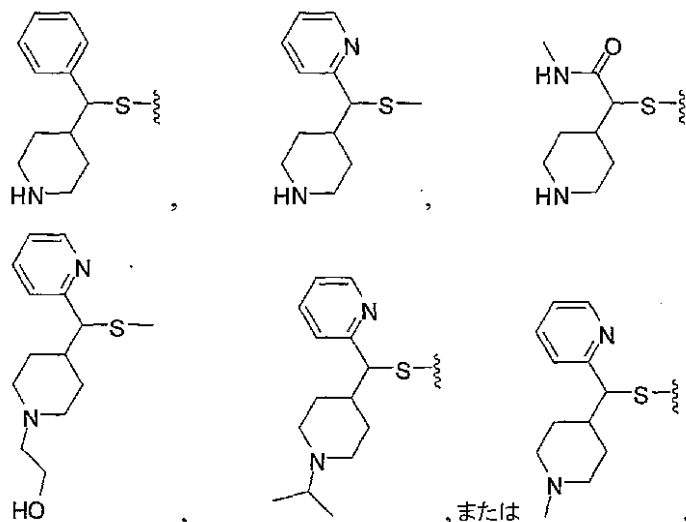
40

【0103】

式Iのある実施形態において、 $R^3$ は、 $-S$ -(1-フェニルエチル)、

【0104】

## 【化 3 5】



10

である。

## 【0105】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、式  $V_n - SOR^6$  または  $V_n - SO_2R^6$  を有する基である。ある実施形態において、 $R^6$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはフェニルであり、 $V$  は  $C_1 - C_4$  アルキレンであり、 $n$  は、0 または 1 である。

20

## 【0106】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)$  フェニル、または  $-SO_2CH_3$  である。

## 【0107】

ある実施形態において、 $R^3$  は、 $OR^6$  であり、 $R^6$  は、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、前記アルキル、アルケニルおよびアルキニルは場合により置換される。

## 【0108】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、式  $V_n - OR^6$  を有する基である。ある実施形態において、 $R^6$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはフェニル ( $C1$  によって場合により置換される) である。ある実施形態において、 $V$  は、 $C_1 - C_4$  アルキレンまたは  $C_2 - C_4$  アルケニレンであり、 $n$  は、0 または 1 である。

30

## 【0109】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、メトキシ、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、ベンジルオキシ、2 - クロロフェノキシ、または  $CH=CHOCH_3$  である。

## 【0110】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_2 - C_6$  アルケニルである。ある実施形態において、 $R^3$  は、メチル、ペンチル、または 1 - ペンテン - 1 - イルである。

40

## 【0111】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、式  $V_n - Ar$  を有する基であり、 $Ar$  は、 $OR^8$  または  $C_1 - C_6$  アルキルによって場合により置換される。ある実施形態において、 $V$  は、 $C_1 - C_4$  アルキレンであり、 $n$  は、0 または 1 である。

## 【0112】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、フェニル、ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエテン - 1 - イル、1 - フェニルエテン - 1 - イル、4 - トリル、または - ヒドロキシベンジルである。

## 【0113】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、式  $V_n -$  ヘテロアリアルを有する基である。あ

50

る実施形態において、ヘテロアリールは、環窒素原子 1 または 2 個を有する 6 員芳香族環である。ある実施形態において、V は、 $C_1 - C_4$  アルキレンであり、n は、0 または 1 である。

【0114】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、3 - ピリジルまたは 4 - ピリジルである。

【0115】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - メチルフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - ピリジル、または 4 - ピリジルである。

【0116】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、式  $V_n - CO_2 R^6$  を有する基である。ある実施形態において、 $R^6$  は、H または  $C_1 - C_6$  アルキルである。ある実施形態において、V は、 $C_1 - C_4$  アルキレンまたは  $C_2 - C_4$  アルケニレンであり、n は、0 または 1 である。

10

【0117】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、 $-(CH_2)_2 - CO_2 CH_3$ 、 $-(CH - CH) - CO_2 CH_3$  または  $CH_2 CH_2 CO_2 H$  である。

【0118】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、式  $V_n - COR^6$  を有する基である。ある実施形態において、 $R^6$  は、H または  $C_1 - C_6$  アルキルである。ある実施形態において、V は、 $C_1 - C_4$  アルキレンであり、n は、0 または 1 である。

20

【0119】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)H$ 、または  $-CO_2 C(O)H$  である。

【0120】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、式  $V_n - CONR^6 R^7$  を有する基である。ある実施形態において、 $R^6$  および  $R^7$  は独立して、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、または  $V_n$  - フェニルであり、あるいは  $NR^6 R^7$  は、環窒素原子 1 または 2 個を有し、 $C_1 - C_6$  アルキルによって場合により置換される 6 員ヘテロシクリル環を形成する。ある実施形態において、V は、 $C_1 - C_4$  アルキレンであり、n は、0 または 1 である。

30

【0121】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、 $-C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2 Ph$ 、 $-C(O) - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)$  または  $-CH_2 CH_2 C(O) - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)$  である。

【0122】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、H、Cl、Br、または I である。

【0123】

式 I のある実施形態において、 $R^3$  は、Cl、Br、OMe または SMe より選択される。

【0124】

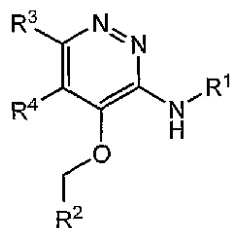
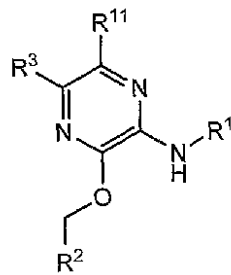
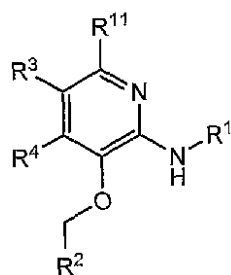
式 I の化合物の例示的な実施形態として、限定されないが、一般式

40

【0125】



## 【化 3 6】



10

の化合物が挙げられ、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^{11}$  は、上で定義した通りである。

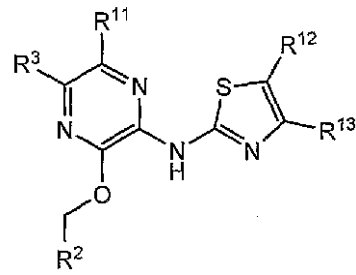
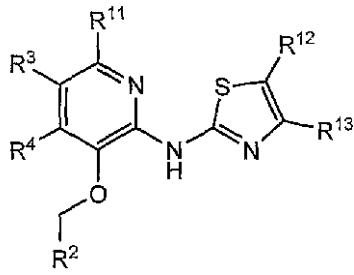
## 【 0 1 2 6】

式 I の化合物のさらなる例示的な実施形態として、限定されないが、一般式

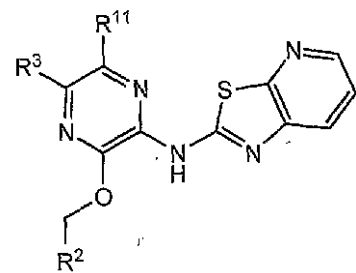
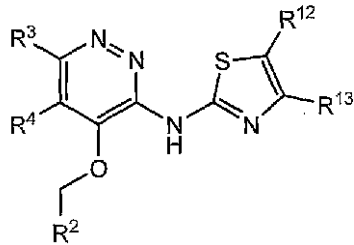
20

## 【 0 1 2 7】

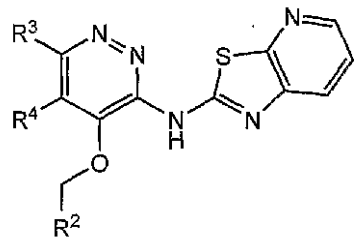
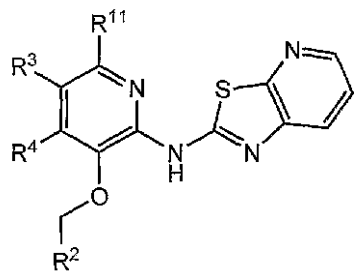
## 【化 3 7】



10



20



30

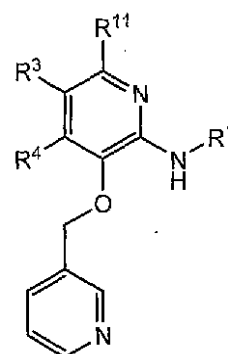
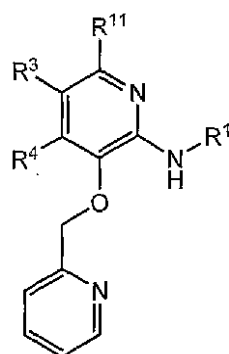
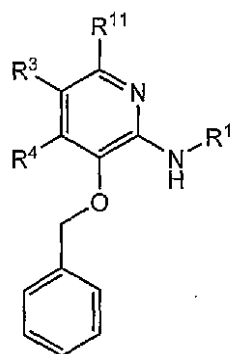
の化合物およびその置換形が挙げられ、式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、上で定義した通りである。

## 【0128】

式 I の化合物のさらなる例示的な実施形態として、限定されないが、一般式

## 【0129】

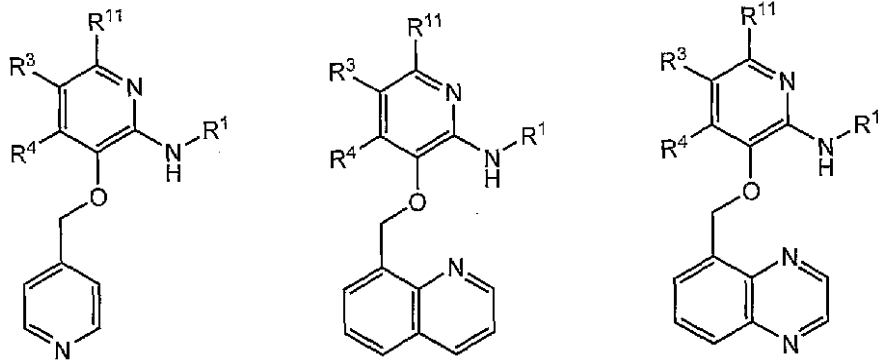
## 【化 3 8】



40

## 【0130】

## 【化 3 9】



10

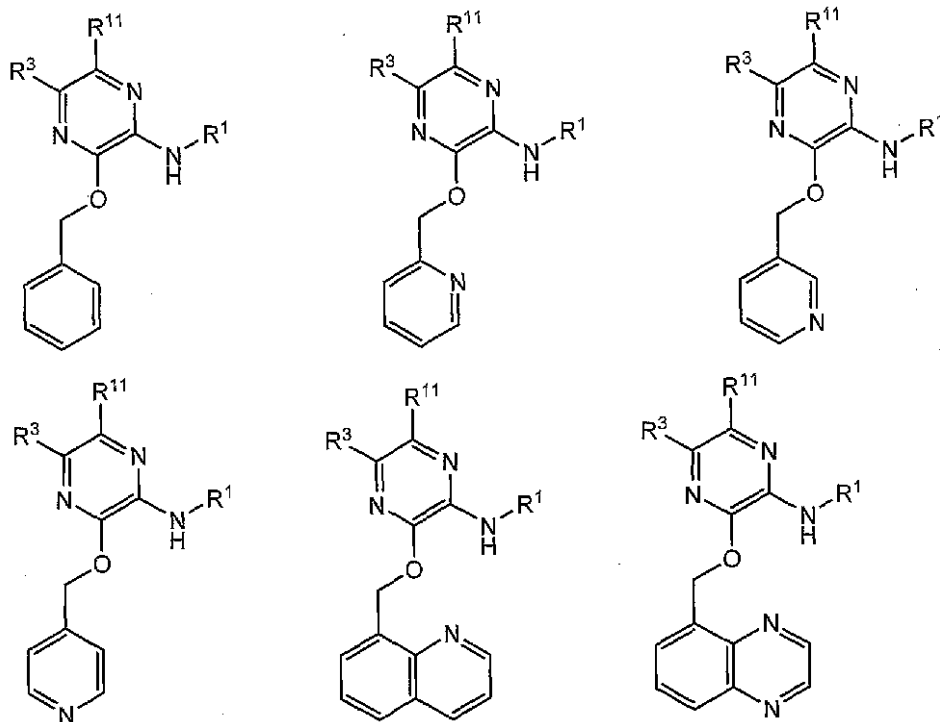
の化合物およびその置換形が挙げられ、式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^{11}$ は、上で定義した通りである。

## 【0131】

式 I の化合物のさらなる例示的な実施形態として、限定されないが、一般式

## 【0132】

## 【化 4 0】



20

30

の化合物およびその置換形が挙げられ、式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^{11}$ は、上で定義した通りである。

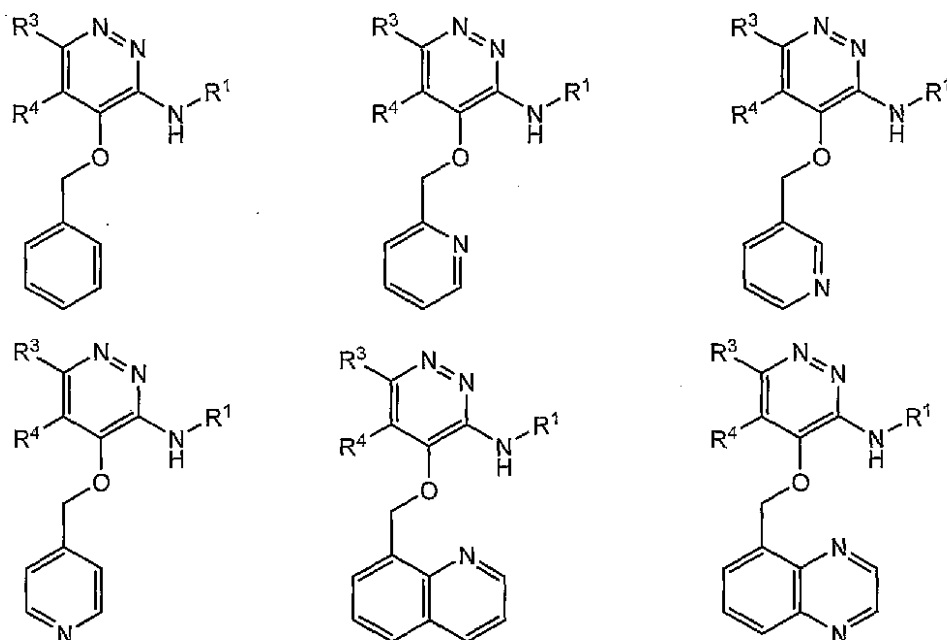
40

## 【0133】

式 I の化合物のさらなる例示的な実施形態として、限定されないが、一般式

## 【0134】

## 【化 4 1】



10

の化合物およびその置換形が挙げられ、式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は、上で定義した通りである。

20

## 【0135】

ある実施形態において、「または $R^6$ および $R^7$ はそれらが結合される原子と共に、飽和または部分不飽和複素環式環を形成する」という句は、式 $V_n - C(=O)NR^6R^7$ 、 $V_n - NR^6R^7$ 、または $V_n - S(O)_2NR^6R^7$ を有する基においてなどの、同じ窒素原子に結合された $R^6$ および $R^7$ ラジカルから形成された環を指す。

## 【0136】

ある実施形態において、「または $R^6$ および $R^7$ はそれらが結合される原子と共に、飽和または部分不飽和複素環式環を形成する」という句は、式 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ を有する基においてなどの、同じ基内の異なる原子に結合された $R^6$ および $R^7$ ラジカルによって形成された環を指す。

30

## 【0137】

ある実施形態において、「または $R^8$ および $R^9$ はそれらが結合される原子と共に、飽和または部分不飽和複素環式環を形成する」という句は、式 $V_n - C(=O)NR^8R^9$ または $V_n - NR^8R^9$ を有する基においてなどの、同じ窒素原子に結合された $R^8$ および $R^9$ ラジカルによって形成された環を指す。

## 【0138】

ある実施形態において、「または $R^8$ および $R^9$ はそれらが結合される原子と共に、飽和または部分不飽和複素環式環を形成する」という句は、式 $V_n - NR^6C(=O)R^7$ または $V_n - NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ を有する基においてなどの、同じ基内の異なる原子に結合された $R^8$ および $R^9$ ラジカルを指す。

40

## 【0139】

ある実施形態において、「または $R^9$ および $R^{10}$ はそれらが結合される原子と共に、飽和または部分不飽和複素環式環を形成する」という句は、式 $V_n - NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ を有する基においてなどの、同じ窒素原子に結合された $R^9$ および $R^{10}$ ラジカルによって形成された環を指す。

## 【0140】

本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を所有しうる；このような化合物はしたがって、個別の(R)-または(S)-立体異性体として、あるいはその混合物として生成される。別途指摘しない限り、明細書および請求項における特定の化合物の説明または言及は

50

、両方の個別のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、そのラセミ体または非ラセミ体を含むことを意図する。したがって本発明は、本発明の化合物のジアステレオマー混合物、純ジアステレオマーおよび純エナンチオマーを含む、このようなすべての異性体も含む。「エナンチオマー」という用語は、相互の重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。「ジアステレオマー」という用語は、相互の鏡像でない光学異性体の対を指す。ジアステレオマーは、異なる物性、たとえば融点、沸点、スペクトル特性、および反応性を有する。

【0141】

本発明の化合物は、異なる互変異性形でも存在でき、このようなすべての形は本発明の範囲に含まれる。「互変異性体」または「互変異性形」という用語は、低エネルギー障壁によって相互変換できる、異なるエネルギーの構造異性体を指す。たとえばプロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても既知）は、プロトンの移動による相互変換、たとえばケト - エノールおよびイミン - エナミン異性化を含む。原子価互変異性体は、結合電子の一部の再編成による相互変換を含む。

10

【0142】

本明細書で示す構造において、いずれかの特定のキラル原子の立体化学が特定されていない場合、すべての立体異性体が発明の化合物として検討および包含される。立体化学が特定の配置を表す実線くさび形または点線によって規定されている場合、その立体異性体はそうのように規定および定義される。

【0143】

20

式 I の化合物に加えて、本発明は溶媒和物、製薬的に許容されるプロドラッグ、およびこのような化合物の製薬的に許容される塩も含む。

【0144】

「製薬的に許容される」という句は、物質または組成物が製剤を構成する他の成分、および/またはそれによって治療される哺乳類と化学的および/または毒物学的に適合性であることを示す。

【0145】

「溶媒和物」は、1個以上の溶媒分子および本発明の化合物の会合体または複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例として、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが挙げられる。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

30

【0146】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、または加溶媒分解によって特定された化合物またはこのような化合物の塩に変換されうる化合物である。プロドラッグは、アミノ酸残基、または2個以上（たとえば、2、3または4個の）アミノ酸残基のポリペプチド鎖がアミドまたはエステル結合を介して本発明の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基に共有結合される化合物を含む。アミノ酸残基として、限定されないが、一般に3文字記号で示される20の天然型アミノ酸が挙げられ、ホスホセリン、ホスホトレオニン、ホスホチロシン、4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、ガンマ - カルボキシグルタメート、馬尿酸、オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、スタチン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸、ペニシラミン、オルニチン、3 - メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータアラニン、ガンマアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチルアラニン、パラ - ベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロバギルグリシン、サルコシン、メチオニンスルホンおよびtert - ブチルグリシンも挙げられる。本発明のプロドラッグの特定の例としては、リン酸塩残基に共有結合された式 I の化合物が挙げられる。

40

【0147】

プロドラッグのさらなる種類も含まれる。たとえば式 I の化合物の遊離カルボキシル基は、アミドまたはアルキルエステルとして誘導体化されうる。別の例として、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、Advanced Drug Delivery Re

50

views, 1996, 19, 115に概説されているように、ヒドロキシ基を、限定されないが、リン酸エステル、ヘミコハク酸、ジメチルアミノ酢酸、またはホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基などの基に変換することによってプロドラッグとして誘導体化されうる。ヒドロキシおよびアミノ基のカルバミン酸プロドラッグも、ヒドロキシ基の炭酸プロドラッグ、スルホン酸エステルおよび硫酸エステルと同様に含まれる。アシル基が、限定されないが、エーテル、アミン、およびカルボン酸官能基を含む基によって場合により置換されるアルキルエステルでありうる、(アシルオキシ)メチルおよび(アシルオキシ)エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化、またはアシル基が上記のようなアミノ酸エステルである場合も含まれる。この種のプロドラッグは、J Med. Chem., 1996, 39, 10に記載されている。さらに詳細な例としては、アルコール基の水素原子の、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシメチル、1 - ((C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、1 - メチル - 1 - ((C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルオキシメチル、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカノイル、-アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルカノイル、アリールアシルおよび-アミノアシル、または-アミノアシル- -アミノアシルなどの基による置き換えが挙げられ、各-アミノアシル基は、天然L-アミノ酸、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル)<sub>2</sub>またはグリコシル(炭水化物のヘミアセタール形のヒドロキシ基の除去から生じるラジカル)より独立して選択される。

10

#### 【0148】

20

式Iの化合物の遊離アミンも、アミド、スルホンアミドまたはホスホンアミドとして誘導体化されうる。これらの部分すべては、限定されないが、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含む基を包含しうる。たとえばプロドラッグは、アミン基中の水素原子の、R-カルボニル、RO-カルボニル、NRR'-カルボニルなどの基による置き換えによって生成でき、RおよびR'はそれぞれ独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル、またはベンジルであり、あるいはR-カルボニルは、天然-アミノアシルまたは天然-アミノアシル-天然-アミノアシル、-C(OH)C(O)OYであり、Yは、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルまたはベンジル、-C(OY<sub>0</sub>)Y<sub>1</sub>であり、Y<sub>0</sub>は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルおよびY<sub>1</sub>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、カルボキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルあるいはモノ-N-またはジ-N, N-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノアルキル、あるいは-C(Y<sub>2</sub>)Y<sub>3</sub>であり、Y<sub>2</sub>は、Hまたはメチルであり、Y<sub>3</sub>は、モノ-N-またはジ-N, N-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、モルホリノ、ピペリジン-1-イルまたはピロリジン-1-イルである。

30

#### 【0149】

プロドラッグ誘導体のさらなる例については、a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編、(Elsevier, 1985)およびMethods in Enzymology, Vol. 42, p. 309 - 396, K. Widderら編、(Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard編、Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs" by H. Bundgaard p. 113 - 191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 1 - 38 (1992); d) H. Bundgaardら、Journal of Pharmaceutical Sciences, 77: 285 (1988); およびe) N. Kakeyaら、Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984)を参照、そのそれぞれは参照により本明細書に詳細に組み入れられる。

40

#### 【0150】

「製薬的に許容される塩」としては、別途指摘しない限り、規定した化合物の対応する

50

遊離酸または塩基の生物学的有効性を保持し、生物学的またはそうでなくても、望ましくなくはない塩が挙げられる。本発明の化合物は、十分に酸性の基、十分に塩基性の基、または両方の官能基を所有してよく、したがって製薬的に許容される塩を生成するために任意の数の無機または有機塩基または酸と反応しうる。製薬的に許容される塩の例としては、本発明の化合物と鉱酸または有機酸あるいは無機塩基との反応によって調製される塩が挙げられ、このような塩として、限定されないが、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸 1 水素塩、リン酸 2 水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - 2 酸塩、ヘキシン - 1, 6 - 2 酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、およびマンデル酸塩が挙げられる。本発明の単一化合物は 2 個以上の酸性または塩基性部分を含みうるので、本発明の化合物は、単一化合物中にモノ、ジまたはトリ塩を含みうる。

#### 【0151】

本発明の化合物が塩基である場合、所望の製薬的に許容される塩は、当分野で利用できるいずれかの適切な方法によって、たとえば遊離塩基の酸性化合物、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、あるいは酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸またはガラクツロン酸などのピラノシジル酸、クエン酸または酒石酸などのアルファヒドロキシ酸、アスパラギン酸またはグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸または桂皮酸などの芳香族酸、*p*-トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸などのスルホン酸などの有機酸による処理によって調製されうる。

#### 【0152】

本発明の化合物が酸である場合、所望の製薬的に許容される塩は、いずれかの適切な方法によって、たとえば遊離酸の無機または有機塩基による処理によって調製されうる。適切な無機塩基の例としては、アルカリおよびアルカリ土類金属、たとえばリチウム、ナトリウム、カリウム、バリウムおよびカルシウムによって生成される塩が挙げられる。適切な有機塩基塩の例としてはたとえば、アンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム、ビス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム、フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジリエチレンジアミンなどの塩が挙げられる。酸性部分の他の塩としては、たとえばプロカイン、キニン、および *N*-メチルグルコサミンによって生成された塩、加えて塩基性アミノ酸、たとえばグリシン、オルニチン、ヒスチジン、フェニルグリシン、リジンおよびアルギニンによって生成された塩が挙げられる。

#### 【0153】

式 I の化合物としては、必ずしも製薬的に許容される化合物ではない、そして式 I の化合物を調製および/または精製するための、および/または式 I の化合物のエナンチオマーを分離するための中間体として有用でありうる、このような化合物の他の塩も挙げられる。

#### 【0154】

本発明は、1 個以上の原子が自然界に通常見出される原子質量または原子質量数と異なる原子質量または原子質量数を有する原子によって置き換えられるという事実を除いて、本明細書に列挙されたものと同一である、本発明の同位体標識された化合物も含む。規定したようないずれの特定の原子または元素の同位体すべてが、本発明の化合物、およびその使用の範囲内で考慮される。本発明の化合物に包含されうる例示的な同位体としては、

水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、たとえば $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ および $^{125}\text{I}$ が挙げられる。本発明のある同位体標識された化合物（たとえば $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ によって標識された化合物）は、化合物および/基質組織分布アッセイで有用である。トリチウム化（すなわち $^3\text{H}$ ）および炭素 $^{14}$ （すなわち $^{14}\text{C}$ ）同位体は、その調製の容易さおよび検出性にとって有用である。さらに重水素（すなわち $^2\text{H}$ ）などのより重い同位体による置換は、より大きい代謝安定性（たとえば増大されたインビボ半減期または減少された投薬量要求）から生じるある治療上の利点を与える場合があり、それゆえある状況においては好ましい場合がある。 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$ および $^{18}\text{F}$ などのポジトロン放射同位体は、基質受容体占有を調査するためにポジトロン放射断層撮影（PET）研究に有用である。本発明の同位体標識された化合物は一般に、スキームおよび/または本明細書で下記の実施例に開示される手順と類似した手順に従って、非同位体標識試薬を同位体標識試薬で置換することによって調製されうる。

10

#### 【0155】

##### 式Iの化合物の代謝産物

本明細書に記載する式Iの化合物のインビボ代謝産物も本発明の範囲内に含まれる。「代謝産物」は、規定された化合物およびその塩の体内での代謝によって生成される薬理的に活性な生成物である。このような生成物はたとえば投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素開裂などから生じうる。したがって本発明は、本発明の化合物を哺乳類にその代謝産物を産生するのに十分な時間にわたって接触させる工程を含むプロセスによって生成される化合物を含む、式Iの化合物の代謝産物を含む。

20

#### 【0156】

代謝産物はたとえば、本発明の化合物の放射性標識（たとえば $^{14}\text{C}$ または $^3\text{H}$ ）同位体を調製して、それを検出可能な用量（たとえば約0.5mg/kg超）でラット、マウス、モルモット、ブタ、サルなどの動物、またはヒトに非経口的に投与し、代謝が発生するのに十分な時間（典型的には約30秒～30時間）を与えて、尿、血液または他の生体サンプルからその変換生成物を単離することによって同定される。これらの生成物は、それらが標識されているので容易に単離される（他は代謝産物中で生存するエピトープを結合できる抗体の使用により単離される）。代謝産物構造は、在来の方法で、たとえばMS、LC/MSまたはNMR分析によって決定される。一般に代謝産物の分析は当業者に周知の在来の薬物代謝研究と同じ方法で実施される。代謝産物は、それらがインビボで他の方法で見出されない限り、本発明の化合物の治療投薬のための診断アッセイにおいて有用である。

30

#### 【0157】

##### グルコキナーゼ活性化因子の合成

式Iの化合物は、特に本明細書に含有される説明に照らして、化学分野で周知のプロセスと類似のプロセスを含む合成経路によって合成されうる。出発物質は一般に販売元、たとえばAldrich Chemicals (Milwaukee, WI) から入手できるか、または当業者に周知の方法を使用してただちに調製される（たとえばLouis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999編)、またはBeilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin、付録を含む(Beilstein online databaseからも入手可能)に一般に記載された方法によって調製される。

40

#### 【0158】

式Iの化合物は、単独または少なくとも2個、たとえば5～1,000個の化合物、または10～100個の化合物を含む化合物ライブラリとして調製されうる。式Iの化合物

50



のライブラリは、コンビナトリアル「スプリット・ミックス」手法によって、または液相または固相化学のどちらかを使用する多重並行合成によって、当業者に既知の手順によって調製されうる。それゆえ本発明のさらなる態様により、少なくとも2個の化合物、またはその製薬的に許容される塩を含む化合物ライブラリが提供される。

【0159】

例証のために、スキームA～Qは、本発明の化合物はもちろんのこと、主要中間体も調製する一般方法を示す。個々の反応工程のより詳細な説明については、下の実施例部を参照。当業者は、本発明の化合物を合成するために他の合成経路が使用されうることを認識するであろう。特定の出発物質および試薬がスキームに示され、後述されるが、各種の誘導体および/または反応条件を与えるために他の出発物質および試薬が容易に代用されうる。加えて、後述の方法によって調製される化合物の多くは、当業者に周知の常套の化学反応を使用して、本開示に照らしてさらに修飾されうる。

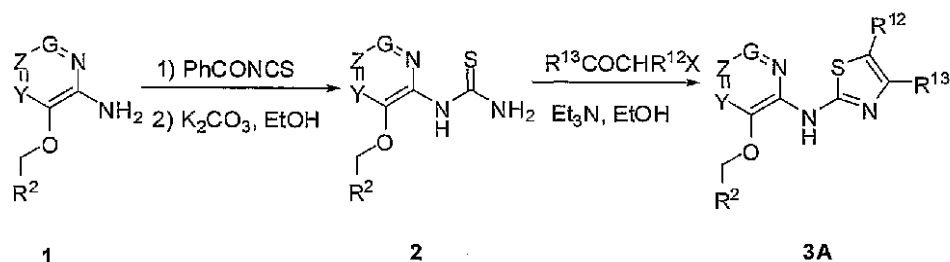
10

【0160】

スキームA

【0161】

【化42】



20

スキームAは、 $R^1$ がチアゾリルである式Iの化合物(3A)を調製する方法を示す。化合物(3A)を調製するために、2-アミノ複素環(1)にベンゾイルイソチオシアネートを反応させてベンゾイルチオ尿素中間体を得て、これを限定されないが炭酸カリウムなどの塩基によって、限定されないがエタノールなどの適切な溶媒中で、チオ尿素(2)へ加水分解する。あるいはアミノ複素環(1)を酸の存在下で無機またはアンモニウムイソチオシアネート、たとえばMackler手順によって処理して、チオ尿素(2)を1工程で得ることができる。トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、DBU、炭酸アルカリ、水酸化ナトリウムなどの適切な塩基およびエタノールなどの適切な溶媒中での、チオ尿素(2)の、 $X = OT, Cl, Br, I$ 、または $NR^3$ (式中、 $R = C_1 - C_6$ アルキル)である。ハロケトン $R^{13}COCHR^{12}X$ による処理で、チアゾール(3A)を得る。所望のハロケトン $R^{13}COCHR^{12}X$ が市販されていない場合、当業者に既知の各種の方法によって調製されうる。例として、限定されないが、市販またはただちに合成されるメチルケトンの臭素化(Tetrahedron(1970)5611-5615; Organic Synthesis(1946)13-15; Tetrahedron(1990)2943-2964)、塩化カルボニルのジアゾメタン処理、1-クロロ-2-アルカノールの酸化、シリルエノールエーテルの臭素化、または-ケトエーテルのハロゲン化と続いての脱カルボキシル化が挙げられる。

30

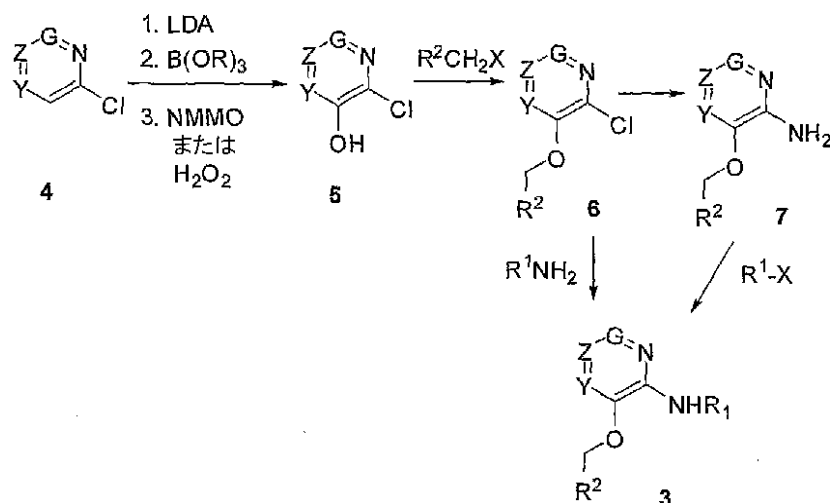
40

【0162】

スキームB

【0163】

## 【化 4 3】



10

スキーム B は、式 I の化合物を調製する代わりにの方法を示す。スキーム B により、ヒドロキシ化アリールハライド (5) (市販されていない場合) は、ヘテロアリールハライド (4) から 1) LDA または他の適切な塩基によるオルトメタル化; 2)  $B(OR)_3$  との反応による、アニオンのボロン酸塩への変換; 3) ボロン酸塩の適切なオキシダント、たとえば N - メチルモルホリンオキシドまたは過酸化水素による酸化によって調製される。オルトメタル化種は、酸性ワークアップ時に水酸化物質 (5) を直接得るために、 $(TMSO)_2$  によってクエンチすることもできる。水酸化ヘテロ芳香族化合物 (5) を、限定されないが炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、そして限定されないが DMF などの適切な溶媒中で  $R^2CH_2X$  によってアルカリ化して、化合物 (6) を得る。あるいは水酸化ヘテロ芳香族化合物 (5) をミツノブ反応下で  $R^2CH_2OH$  によってアルキル化して、化合物 (6) を得る。化合物 (6) は、Hartwig らの方法 (類推によるこの変換の例としては、Organic Letters (2001) 2729 - 2732 を参照) によって、または Pd 触媒およびベンゾフェノンイミンによる処理によって、またはアンモニア (または PG が保護基である  $NH_2PG$ ) の存在下での加熱によって、化合物 (7) に変換される。化合物 (7) は、塩基性触媒または金属 (たとえば銅またはパラジウム) 触媒の存在下でのアリールまたはヘテロアリールハライド  $R_1X$  との反応時に、式 I の化合物 (3) に変換される。あるいは化合物 (6) は、 $R_1NH_2$  による処理時に塩基触媒作用によって、あるいは銅またはパラジウム触媒作用; すなわちブッフバルト反応によって、式 I の化合物 (3) に直接変換される。

20

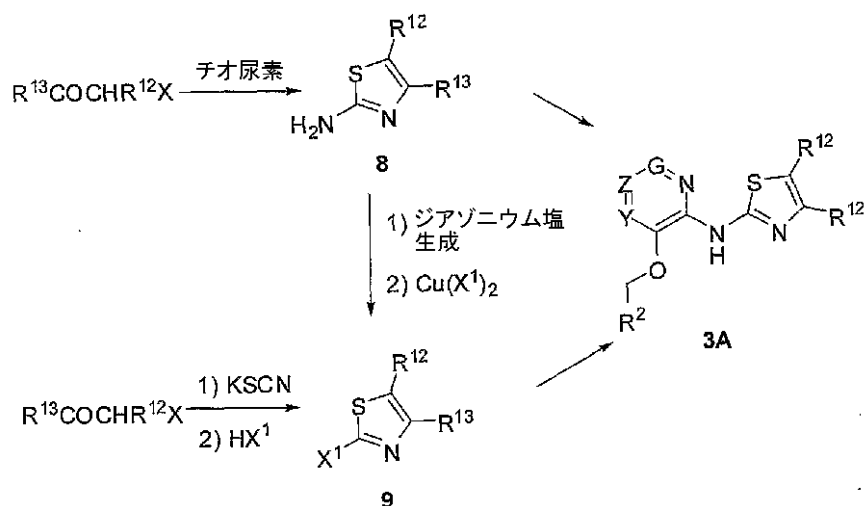
30

## 【0164】

## スキーム C

## 【0165】

## 【化 4 4】



10

スキーム C は、スキーム B で示したような式 I の化合物の調製での使用に適している、2 - アミノチアゾールおよび 2 - プロモチアゾール中間体 (8) および (9) をそれぞれ調製する方法を示す。スキーム C により、 $\alpha$  - ハロケトン  $R^{13}COCHR^{12}X$  を炭酸カリウムまたはトリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、DMF またはエタノールなどの適切な溶媒中でチオ尿素によって処理して、アミノチアゾール (8) を得る。アミノチアゾール (8) は、限定されないが、酸またはイソブチルニトリル中での亜硝酸ナトリウムによる処理を含む多くの方法によって、ジアゾニウム塩中間体に変換できる。インサイチュジアゾニウム塩の  $Cu(X^1)_2$  ( $X^1 = Cl$  または  $Br$ ) または  $HBr$  による処理で、対応する 2 - ハロチアゾール (9) が得られる。あるいはハンチ合成法を使用して、 $\alpha$  - ハロケトン  $R^{13}COCHR^{12}X$  を最初に  $KSCN$  で、次に  $X$  が  $Cl$  または  $Br$  である  $HX$  で処理して、2 - ハロチアゾール (9) を得る。2 - ハロチアゾール化合物 (8) および (9) は、スキーム B に示した方法によって化合物 (3A) に変換される。

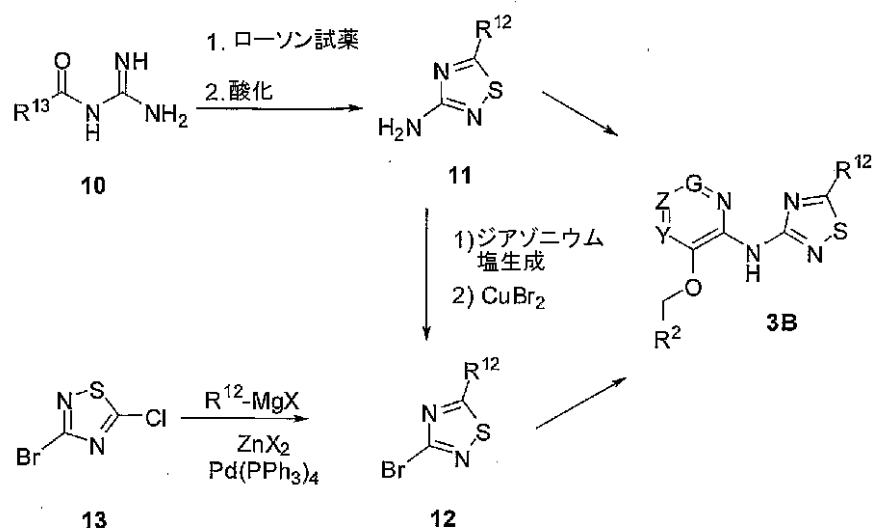
20

## 【 0 1 6 6 】

スキーム D

## 【 0 1 6 7 】

## 【化 4 5】



40

スキーム D は、スキーム B で示したような式 I の化合物の調製での使用に適している、3 - アミノチアゾールおよび 3 - プロモチアゾール中間体 (11) および (12) をそれぞれ

50

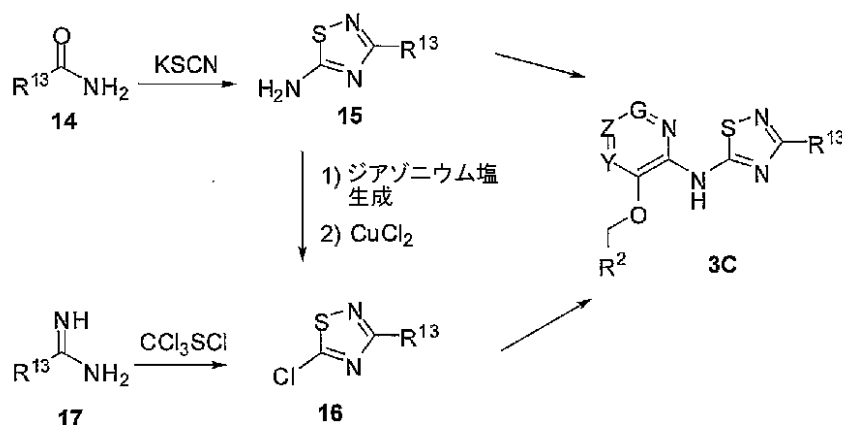
ぞれ調製する方法を示す。スキーム D により、アシルグアニジン (10) (Can. J. Chem., (1961) 39, 1017-29) をトルエンなどの適切な溶媒中でローソン試薬または同様の試薬によって処理して、対応するチオアミドを得る (EP 0307142)。3-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール (11) を生成するためのチオアミドの酸化は、臭素、ヨウ素、過酸化水素または硝酸によって達成されうる。化合物 (10) の環化は、ピリジンの存在下でのメタノールまたはエタノールなどのアルコール溶媒中でのヒドロキシシルアミン-O-スルホン酸による処理によっても実施されうる (EP 0307142)。化合物 (11) のジアゾニウム塩の生成と、続くインサイチュジアゾニウム塩の  $\text{CuBr}$  による処理で、対応する 3-プロモ-1, 2, 4-チアジアゾール (12) を得る (EP 0307142)。化合物 (12) のクロロ誘導体も、 $\text{CuCl}_2$  の使用によって合成されうる。あるいは市販の 3-プロモ-5-クロロ-1, 2, 4-チアジアゾール (13) と亜鉛試薬とのパラジウム媒介カップリングで、3-プロモ-1, 2, 4-チアジアゾール (12) を得る (WO 2003/037894)。中間チアジアゾール (11) および (12) は、スキーム B に示した方法によって式 I の化合物 (3B) に変換されうる。

【0168】

スキーム E

【0169】

【化46】



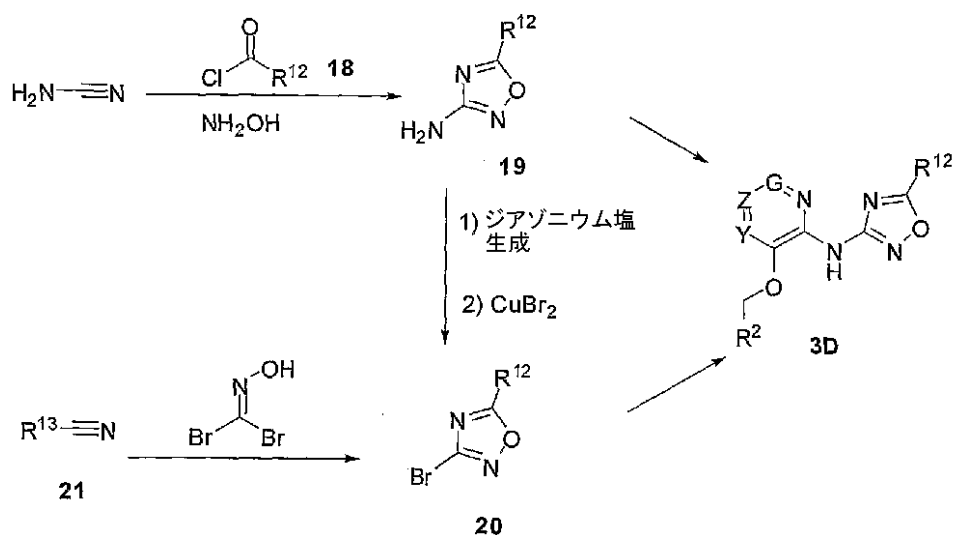
スキーム E は、スキーム B で示したような式 I の化合物の調製での使用に適している、5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール (15) および 5-クロロ-1, 2, 4-チアジアゾール中間体 (16) をそれぞれ調製する方法を示す。スキーム E により、1級アミド (14) は、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中で  $\text{KSCN}$  と共に加熱することによって、5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール (15) に変換されうる (Adv. Heterocycl. Chem., (1982) 32, 285)。化合物 (15) のジアゾニウム塩の生成と、続くインサイチュジアゾニウム塩の  $\text{CuCl}_2$  による処理で、対応する 5-クロロ-1, 2, 4-チアジアゾール (16) を得る。対応するプロモ誘導体は、 $\text{CuBr}_2$  の使用によっても合成されうる。あるいはアミジン (17) のペルクロロメチルメルカプタンとの反応で、5-クロロ-1, 2, 4-チアジアゾール (16) を得る (Bioorg. Med. Chem., (2003) 11, 5529-5537)。中間体 (15) および (16) は、スキーム B に示した方法によって式 I の化合物 (3C) に変換されうる。

【0170】

スキーム F

【0171】

## 【化 4 7】



10

スキーム F は、スキーム B で示したような式 I の化合物の調製での使用に適している、3 - アミノ - 1, 2, 4 - オキサジアゾールおよび 3 - プロモ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール中間体 (19) および (20) をそれぞれ調製する方法を示す。スキーム F により、シアナミドを適切な塩化アシル (19) または対応する無水物と反応させて、続いてヒドロキシルアミンと反応させ、3 - アミノ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (19) を得る (Heterocycles, (2002) 57, 811 - 823)。化合物 (19) のジアゾニウム塩の生成と、続くインサイチュジアゾニウム塩の  $\text{CuBr}_2$  による処理で、対応する 3 - プロモ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (20) を得る。クロロ誘導体も、 $\text{CuCl}_2$  の使用によって合成されうる。あるいはアルキルニトリル (21) を重炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下でジプロモホルムアルドキシム (純粋) と反応させて、3 - プロモ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (20) を得る (J. Heterocyclic Chem., (1989) 26, 23 - 24)。オキサジアゾール中間体 (19) および (20) は、スキーム B に示した方法によって式 I の化合物 (3D) に変換されうる。

20

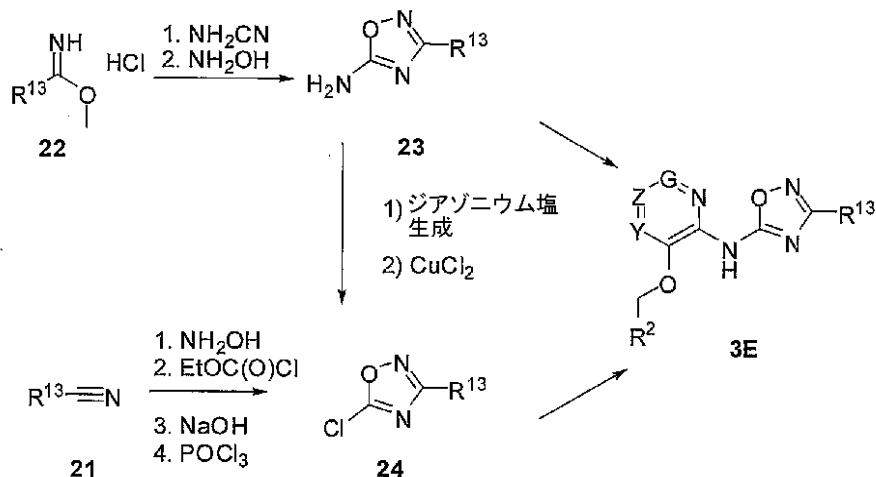
30

## 【0172】

## スキーム G

## 【0173】

## 【化 4 8】



40

スキーム G は、スキーム B で示したような式 I の化合物の調製での使用に適している、

50

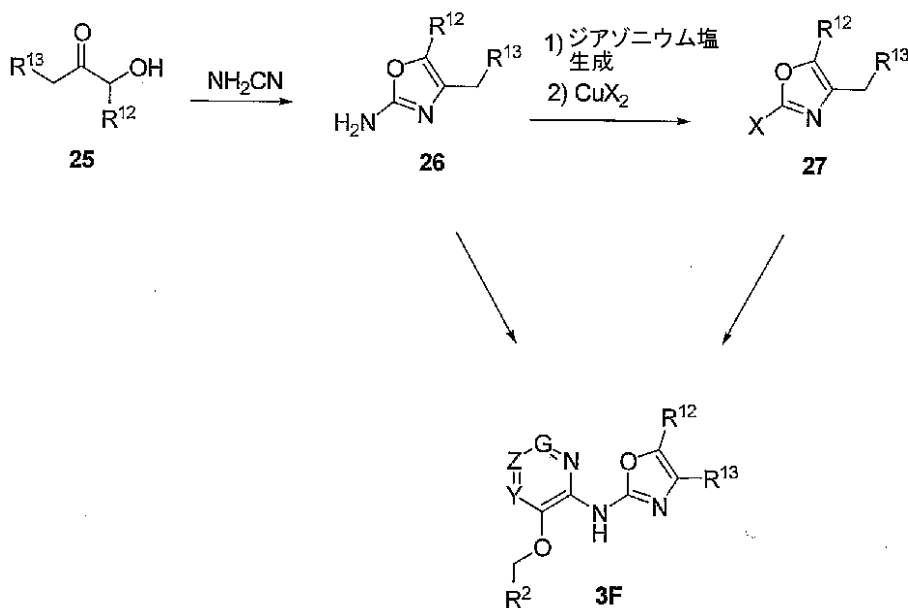
5 - アミノ - 1, 2, 4 - オキサジアゾールおよび 5 - クロロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール中間体 (23) および (24) をそれぞれ調製する方法を示す。スキーム G により、イミデート塩酸塩 (22) (ピナー反応によって生成) をメタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中でシアナミドと反応させて、中間体 N - シアノイミデートを得る。環化は、N - シアノイミデートに塩酸ヒドロキシルアミンをメタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中で、トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、ピリジンまたは酢酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下にて反応させることによって実施され、5 - アミノ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (23) を得る (J. Org. Chem., (1963) 28, 1861 - 21)。化合物 (23) のジアゾニウム塩の生成と、続くインサイチュジアゾニウム塩の  $\text{CuCl}_2$  による処理で、対応する 5 - クロロ - 1, 2, 4 - オキサゾール (24) を得る。プロモ誘導体も、 $\text{CuBr}_2$  の使用によって合成されうる。あるいはアルキルニトリル (21) は、塩酸ヒドロキシルアミンとのメタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中で、トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、ピリジンまたは酢酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下での反応と、続くクロロギ酸エチル、カルボニルジイミダゾールまたはホスゲンなどのビスアシル化剤による 1, 2, 4 - オキサジアゾロンへの環化によって、5 - クロロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (24) (WO 95/005368) に変換されうる。ある実施形態において、環化は、1, 2, 4 - オキサジアゾロンの生成を可能にするために、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{NaH}$  またはトリエチルアミンなどの塩基の使用を必要とする。1, 2, 4 - オキサジアゾロンと  $\text{POCl}_3$ 、 $\text{POBr}_3$  または  $\text{PCl}_5$  などの脱水剤との反応で、5 - ハロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (24) を得る。オキサジアゾール中間体 (23) および (24) は、スキーム B に示した方法によって式 I の化合物 (3E) に変換されうる。

【0174】

スキーム H

【0175】

【化49】



スキーム H は、スキーム B で示したような式 I の化合物の調製での使用に適している、2 - アミノオキサゾールおよび 2 - ハロ - オキサゾール中間体 (26) および (27) をそれぞれ調製する方法を示す。スキーム H により、 $\alpha$  - ヒドロキシケトン (25) はシアナミドと反応して、2 - アミノオキサゾール (26) を得る (Aust. J. Chem., (1985), 38, 447 - 458)。化合物 (26) のジアゾニウム塩の生成と、続くインサイチュジアゾニウム塩の  $\text{CuX}_2$  ( $\text{X} = \text{Cl}$  または  $\text{Br}$ ) による処理で、対応す

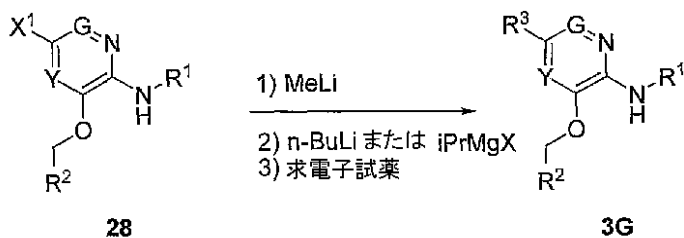
る 5 - ハロ - 1, 2, 4 - オキサゾール ( 27 ) を得る。中間体 ( 26 ) および ( 27 ) は、スキーム B に示した方法によって式 I の化合物 ( 3 F ) に変換されうる。

【 0176 】

スキーム I

【 0177 】

【 化 50 】



10

スキーム I は、Z が  $\text{CR}^3$  である式 I の化合物 ( 3 G ) を調製する方法を示す。スキーム I により、 $\text{X}^1 = \text{Cl}$ 、Br または I であるハロ置換複素環 ( 28 ) ( スキーム A または B によって調製 ) は交換可能なプロトンを除くために最初に適量のメチルリチウム溶液で処理され、次に  $\text{n-BuLi}$ 、 $\text{sec}$ -ブチルまたは  $\text{tert}$ -ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、あるいは  $\text{i-PrMg}$ -ハライドなどのグリニャール試薬によってトランスメタル化される。得られたアニオンは次に求電子試薬によってクエンチされて、化合物 ( 3 G ) を得る。適切な求電子試薬としては、限定されないが：1) アルデヒド、2) ニトリル、3) N-メトキシ-N-メチルアミド ( ワインレブアミド )、4) ジアルキルスルフィド、5) ヘキサクロロエタン、6) トリアルキルボロン酸塩、7) 塩化スルホニル、8) 塩化スルファミル、9) イソシアネート、10) 二酸化炭素、( 11 ) アルキルハライド、( 12 ) トリフルオロヨードメタン、( 13 ) マンデル試薬、および ( 14 ) クロロホルメートが挙げられる。スキーム I の方法に従って調製されうる本発明の例示的な化合物としては、 $\text{R}^3$  が、アルキル、フェニルアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル ( $\text{R}^3 \text{Si}(\text{CH}_2)_n \text{I}$  より)、 $\text{Cl}$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{SR}'$ 、 $\text{SOR}'$ 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{OR}'$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{SCH}_2\text{R}'$ 、 $\text{OCH}_2\text{R}'$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}(\text{OH})-\text{R}'$ 、および  $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$  であり、 $\text{R}'$  がアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールである、化合物 ( 3 G ) が挙げられる。

20

30

【 0178 】

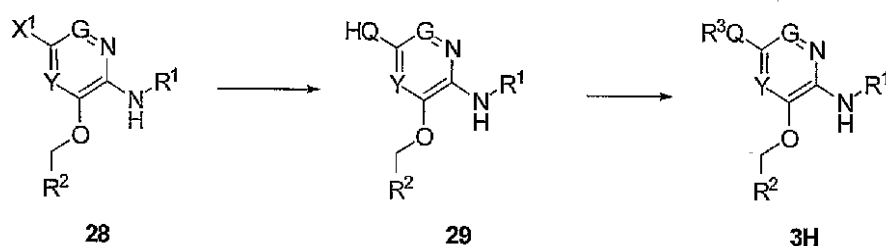
あるいはハロ置換複素環 ( 28 ) は、 $\text{R}^3$  が、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニルまたはアルキニルである化合物 ( 3 G ) に、金属 ( たとえば Cu または Pd ) 媒介カップリング反応、たとえば限定されないが、ネギシ反応、スズキ反応、ソノガシラ反応、またはスティル反応によって変換されうる。

【 0179 】

スキーム J

【 0180 】

【 化 51 】



$\text{Q} = \text{O}, \text{S}$

スキーム J は、Z =  $\text{C}-\text{SR}^3$  または  $\text{C}-\text{OR}^3$  の式 I の化合物 ( 3 H ) を、ハロ置換

40

50

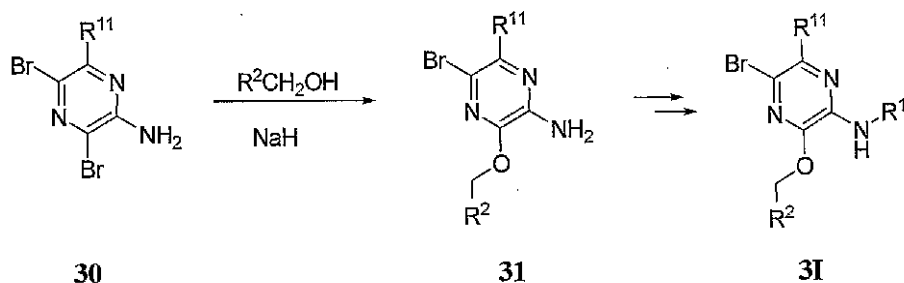
複素環(28)から調製する方法を示す。スキームJにより、スキームAまたはBの方法によって調製された八口置換複素環(28)は、複数の手順の1つによってチオールまたはアルコール(29)に変換されうる。1つの方法により、八口置換複素環(28)は交換可能なプロトンを除去するために最初に適量のメチルリチウム溶液で処理され、次にn-BuLi、sec-ブチルまたはtert-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、あるいはi-PrMg-ハライドなどのグリニャール試薬によってトランスメタリ化される。得られたアニオンは次に元素硫黄またはビス(トリメチルシリル)ペルオキシドのどちらかによってクエンチされて、対応するメルカプトまたはヒドロキシル置換化合物(29)を生成する。あるいはアニオンをホウ酸トリメチルによってクエンチして、過酸化水素(J. Med. Chem. (2004) 3089-3104)またはN-メチルモルホリンオキシド(Syn. Lett. (1995) 931-932)のどちらかによって酸化すると、フェノール(29)が得られる。第3合成経路として、ハライド(28)は、カリウムトリイソプロピルシランチオラート(Tetrahedron Letters (1994) 3225-3226)またはナトリウムtert-ブチルジメチルシロキシド(J. Org. Chem., (2002) 5553-5566)を利用して、Pd媒介条件下でチオールまたはフェノール(29)に変換される。チオールまたはフェノール(29)を、標準反応条件を使用して各種の求電子試薬によってアルキル化して、対応する式Iのエーテル(3H)が得られる。適切な求電子試薬として、限定されないが、アルキルハライド、ベンジルハライド、ヘテロアロイル-CH<sub>2</sub>X、シクロアルキルハライド、マイケルアクセプタ、および活性化ヘテロアリールハライド、たとえば限定されないが、2-フルオロシアノベンゼン、4-フルオロシアノベンゼン、2-フルオロニトロベンゼン、4-フルオロニトロベンゼン、2-クロロ-4-ニトロピリジン、2-ハロピリジン、2-ハロピリミジン、4-ハロピリミジン、アリールハライドおよびヘテロアリールハライドが挙げられる。上の方法の代案は、Pd媒介条件を適切に官能化されたスルフィドと共に使用して、ハライド(28)をアルキルスルフィドに変換することである。このようなスルフィドの例として、限定されないが、3-メルカプトプロパン酸、3-メルカプトプロパニトリルまたは2-(トリメチルシリル)エタンチオールのエステルが挙げられる。この種のスルフィドは、チオールに対して脱保護されて、標準条件下で各種の求電子試薬によってアルキル化されうる(Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1990), 38(10), 2667-75)。

【0181】

スキームK

【0182】

【化52】



スキームKは、 $G = CR^{11}$ 、 $X = C-Br$ 、および $Y = N$ の、式Iの化合物(31)を得るために、リンカー $-OCH_2R$ をコア複素環に付加する方法を示す。スキームKに従って、2-アミノ-3,5-ジブロモピラジン(30)に $R^2CH_2OH$ を、 $K_2CO_3$ または $NaH$ などの適切な塩基の存在下で、DMFまたはエタノールなどの適切な溶媒中で反応させて、化合物(31)を位置選択的に得る。化合物(31)は、スキームAまたはBの方法によって式Iの化合物(3I)に変換されうる。化合物(3I)は、スキームIまたはJに示した方法によって、式Iのさらなる5-置換化合物に変換されうる。

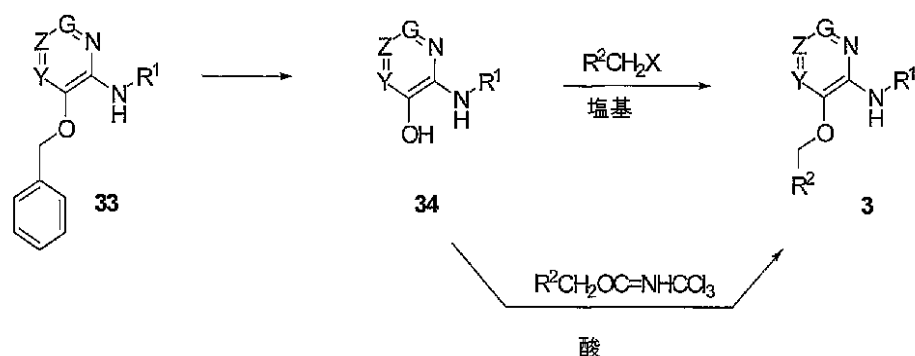


【 0 1 8 3 】

スキーム L

【 0 1 8 4 】

【 化 5 3 】



10

スキーム L は、式 I の化合物 ( 3 ) を得るために、リンカー - OCH<sub>2</sub>R をコア複素環に付加する代わりにの方法を示す。スキーム L に従って、スキーム A または B の方法によって調製されたベンジリエーテル ( 33 ) は、たとえば強酸 (たとえば 6 N HCl) を用いた加水分解によって、または水素添加 (たとえば金属触媒の存在下での H<sub>2</sub> またはギ酸アンモニウム) によって、ヒドロキシル置換複素環 ( 34 ) に変換されうる。限定されないが、炭酸セシウムなどの塩基の存在下での、限定されないが DMF などの適切な溶媒中での、X = OT、OM、Cl、Br、または NR<sup>3</sup> の、R<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>X によるヒドロキシル化複素環 ( 34 ) のアルキル化により、式 I の化合物 ( 3 ) を得る。あるいは化合物 ( 34 ) に強酸の存在下でトリクロロイミデート (R<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>OC(=N)HCCl<sub>3</sub>) を反応させて、式 I の化合物 ( 3 ) を得る。

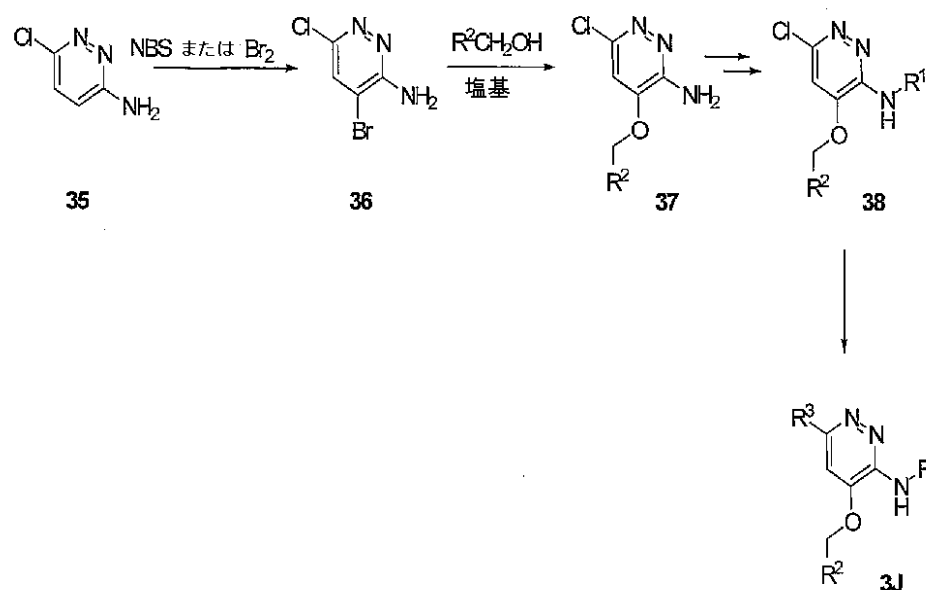
20

【 0 1 8 5 】

スキーム M

【 0 1 8 6 】

【 化 5 4 】



30

40

スキーム M は、G = N、Z = CR<sup>3</sup>、および Y = CH の、式 I の化合物 ( 3 J ) を調製する方法を示す。スキーム M に従って、化合物 ( 36 ) を得るために、6 - クロロピリダジン - 3 - アミン ( 35 ) を臭素などの適切な臭素化剤によって位置選択的に臭素化する。NaH または炭酸セシウムなどの適切な塩基の存在下での、DMSO または DMF 中で

50

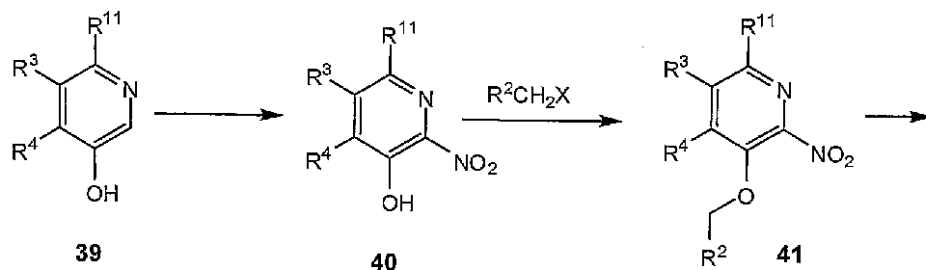
の化合物(36)の $R^2CH_2OH$ との反応によって、化合物(37)を位置選択的に得る。化合物(37)は、スキームAまたはBの方法によって式Iの塩素化化合物(38)に変換されうる。化合物(38)は、スキームIまたはJに示した方法によって、式Iの5-置換化合物(3J)に変換されうる。

【0187】

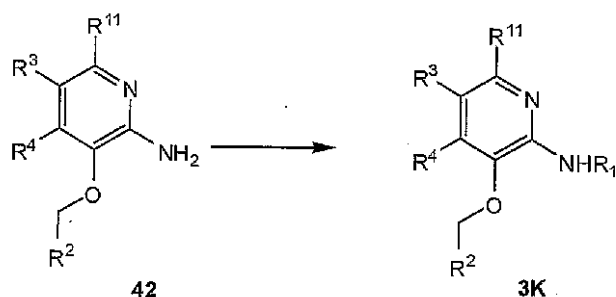
スキームN

【0188】

【化55】



10



20

スキームNは、 $G = CR^{11}$ 、 $Z = CR^3$ 、および $Y = CR^4$ の、式Iの化合物(3K)を調製する方法を示す。スキームNに従って、ヒドロキシ化ピリジン(40)(市販されていない場合)は、ヘテロアリールフェノール(39)から、酢酸または硫酸中での硝酸を用いた処理による位置選択的ニトロ化によって調製されうる。ヒドロキシ化ヘテロ芳香族化合物(40)を、限定されないが炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、限定されないがDMFなどの適切な溶媒中で $R^2CH_2X$ によってアルカリ化して、化合物(41)を得る。あるいはヒドロキシ化ヘテロ芳香族化合物(40)をミツノブ条件下で $R^2CH_2OH$ によってアルキル化して、化合物(41)を得ることができる。化合物(41)は、酢酸中でのZnの処理によって、またはラネーニッケルおよび水素を用いた処理によって、または他の適切な還元条件によって化合物(42)へ変換されうる。化合物(42)は、スキームAまたはBの方法によって式Iの化合物(3K)に変換されうる。

30

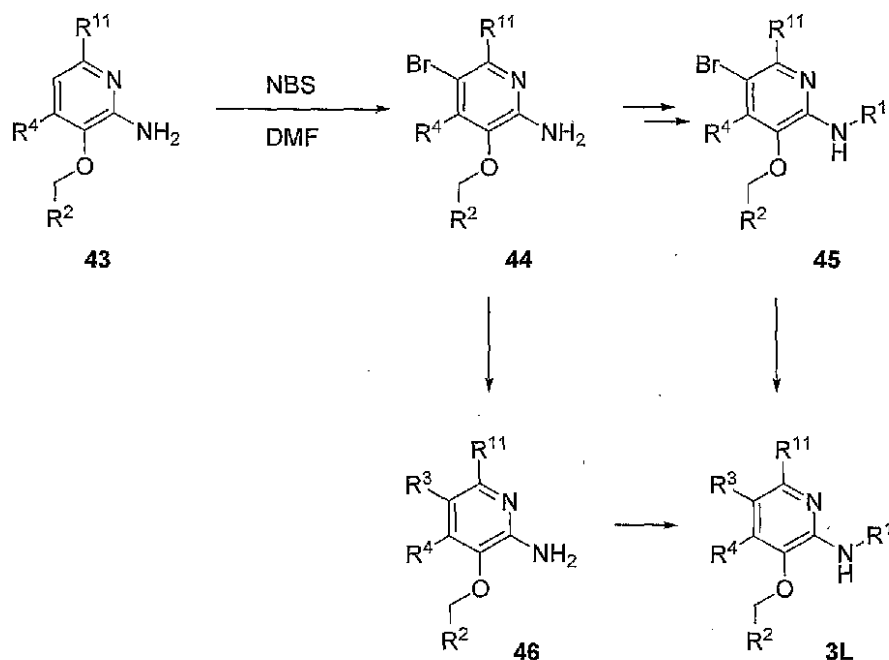
【0189】

スキームO

【0190】

40

## 【化 5 6】



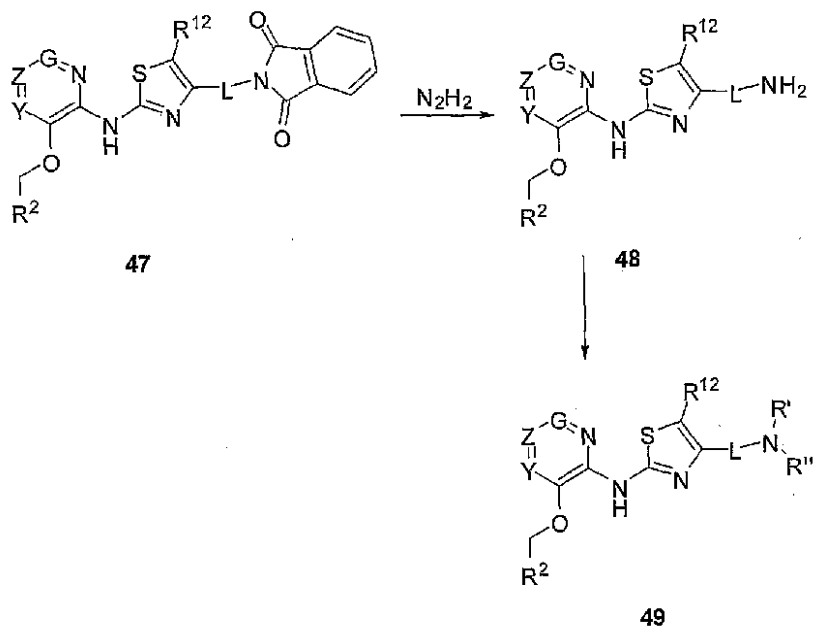
スキームOは、 $G = CR^{11}$ 、 $Z = CR^3$ 、および $Y = CR^4$ の、式Iの化合物(3L)を調製する方法を示す。スキームOに従って、2-アミノピリジン(43)(市販されていない場合、スキームLの方法によって調製されうる)を、NBSまたは臭素などの適切な臭素化剤を用いて位置選択的に臭素化して、化合物(44)を得る。臭素化生成物(44)はスキームAまたはBの方法によって、化合物(45)に変換されうる。化合物(45)は、スキームIまたはJに示した方法によって、式Iの5-置換化合物(3L)に変換されうる。あるいは臭素化2-アミノピリジン(44)をスキームIまたはJの方法によって5-置換化合物(46)に変換して、次にスキームAまたはBの方法によってヘテロシクリル基 $R^1$ を化合物(46)に付加して、化合物(3L)を得ることができる。

【0191】

スキームP

【0192】

## 【化 5 7】



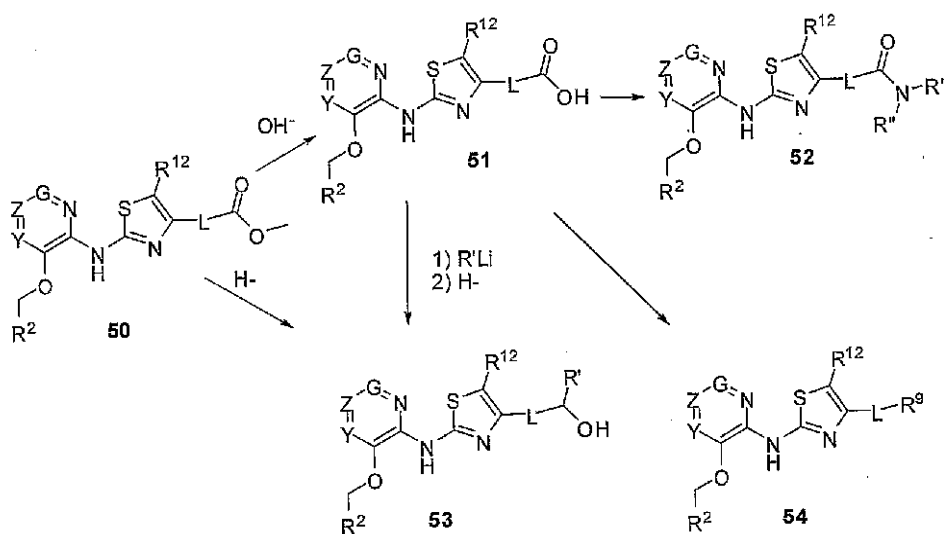
スキーム P は、 $R^1$  が置換チアゾリルである式 I の化合物を調製する方法を示す。スキーム P に従って、スキーム A または B の方法によって調製されうる、 $L$  がアルキルまたは分岐アルキルリンカーであるフタルイミド含有化合物 (47) は、ヒドラジンを用いた処理によってアミン (48) に変換されうる。文献の日常的な方法によってアミン (48) から、アミド、カルバメート、尿素、チオ尿素、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、アミジン、またはグアニジン (49) が生成されうる。

## 【0193】

スキーム Q

## 【0194】

## 【化 5 8】



スキーム Q は、 $R^1$  が置換チアゾリルである式 I の化合物を調製する代わりにする方法を示す。スキーム Q に従って、スキーム A または B の方法によって調製されうる、 $L$  がアルキルまたは分岐アルキルリンカーであるエステル含有化合物 (50) は、ヒドラジドまたは水酸化物それぞれによる還元または加水分解によってアルコール (53) またはカルボン酸 (51) に変換されうる。カルボン酸 (51) は、当業者に既知の各種のアミドカップリング方法を使用して 1 級、2 級または 3 級アミド (52) に変換されうる。化合物 (5

1) は、当業者に既知のカップリング方法によって、 $R^9$  がヘテロシクリル基、たとえば限定されないが、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、またはチアゾリルである化合物(54)にも変換されうる。

【0195】

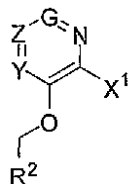
一実施形態において、本発明は、式 I の化合物またはその塩を調製する方法を提供し、該方法は：

(a)  $X^1$  が脱離基、たとえばハロゲン、たとえば Cl である式

【0196】

10

【化59】



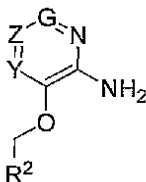
の化合物を、式  $R^1NH_2$  の化合物と、塩基触媒または金属触媒の存在下で反応させる工程と；または

(b) 式

20

【0197】

【化60】



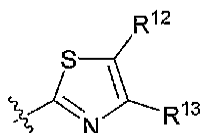
の化合物を、 $X^2$  が脱離基、たとえばハロゲン、たとえば Cl または Br である式  $R^1-X^2$  の化合物と、塩基触媒または金属触媒の存在下で反応させる工程と；または

30

(c)  $R^1$  が

【0198】

【化61】

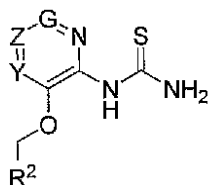


であるときに、式

40

【0199】

【化62】



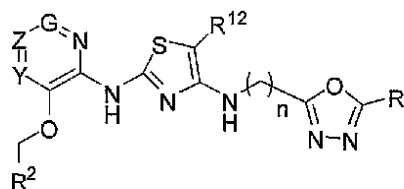
の化合物を、 $X^3$  が脱離基、たとえばスルホン酸塩、ハロゲンまたはアミノ基、たとえば OT、Cl、Br、I、または  $NR^3$  であり、R が  $C_1-C_6$  アルキルである式  $R^1R^3C$

50

OC<sub>1</sub>H<sub>2</sub>X<sub>3</sub>の化合物と、塩基の存在下で反応させる工程と；または  
 (d) ZがC-CH(OH)R<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはフェニルである式Iの化合物では、ZがCBrである式Iの化合物を、式R<sup>6</sup>-C(O)Hの化合物と、アルキルリチウム（たとえばメチルリチウムおよび/またはブチルリチウム）などの塩基の存在下で反応させる工程と；または

(e) nが1～6であり、RがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（たとえばメチル）である、式I a  
 【0200】

【化63】



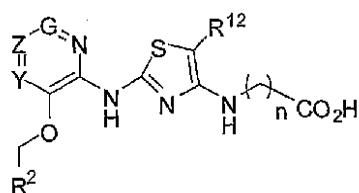
Ia

10

を有する化合物では、式I b

【0201】

【化64】



Ib

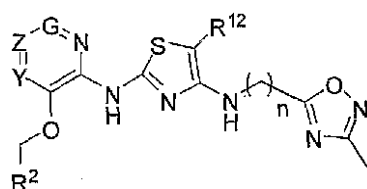
20

を有する対応する化合物を、式H<sub>2</sub>N-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、たとえばH<sub>2</sub>N-NHC(O)-CH<sub>3</sub>を有する化合物と反応させて、POCl<sub>3</sub>などの脱水剤による処理を続ける工程と；

(f) nが1～6であり、RがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（たとえばメチル）である式I c

【0202】

【化65】



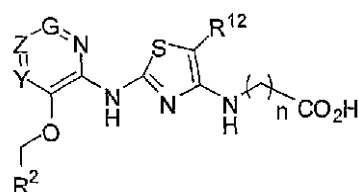
Ic

30

を有する化合物では、式I b

【0203】

【化66】



Ib

40

を有する対応する化合物を、式HO-NHC(=NH)R、たとえばHO-NHC(=NH)CH<sub>3</sub>を有する化合物と、N-((ジメチルアミノ)フルオロメチレン)-N-メチ

50

ルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート(V)などのカップリング試薬およびアミン塩基などの塩基、たとえばジイソプロピルエチルアミンの存在下で反応させる工程と；を含む。

#### 【0204】

式Iの化合物を調製するのに、中間体の遠隔官能基(たとえば1級または2級アミンなど)の保護が必要でありうる。このような保護の必要性は、遠隔官能基の性質および調製方法の条件によって変化するのである。適切なアミノ保護基(NH-Pg)としては、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)および9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)が挙げられる。このような保護の必要性は、当業者によってただちに決定される。保護基およびその使用の一般的な説明については、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照。

10

#### 【0205】

##### 分離の方法

式Iの化合物を調製する合成方法のいずれにおいても、反応生成物を相互からおよび/または出発物質から分離することが好都合でありうる。各工程または一連の工程の所望の生成物は、当分野で一般的な技法によって所望の程度の均質性まで分離および/または精製される。典型的には、このような分離は多相抽出、溶媒または溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華またはクロマトグラフィを含む。クロマトグラフィは、たとえば：逆相および順相；サイズ排除；イオン交換；高、中および低圧液体クロマトグラフィ方法および装置；小規模分析；疑似移動床(SMB)および分取薄層または厚層クロマトグラフィはもちろんのこと、小規模薄層およびフラッシュクロマトグラフィも含む、多くの方法を含む。

20

#### 【0206】

別のクラスの実験方法は、所望の生成物、未反応出発物質、反応副生成物などに結合するために、またはそうでなければ所望の生成物、未反応出発物質、反応副生成物などを分離可能にするために選択される試薬による、反応混合物の処理を含む。このような試薬としては、活性炭、モレキュラーシーブ、イオン交換媒体などの吸着剤または吸収剤が挙げられる。あるいは試薬は、塩基性物質の場合の酸、酸性物質の場合の塩基、抗体、結合タンパク質などの結合試薬、クラウンエーテルなどの選択的キレート剤、液体/液体イオン抽出試薬(LIX)などでありうる。

30

#### 【0207】

適切な分離方法の選択は、包含される物質の性質によって変わる。たとえば蒸留および昇華における沸点および分子量、クロマトグラフィにおける極性官能基の存在または不在、多相抽出における酸性および塩基性媒体中での物質の安定性など。当業者は、所望の分離を最も達成しやすい技法を利用するのである。

#### 【0208】

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法によって、たとえばクロマトグラフィおよび/または分別結晶によってその物理的・化学的相違に基づいてその個々のジアステレオマーに分離される。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物(たとえばキラル補助剤、たとえばキラルアルコールまたはモッシャー酸塩化物)との反応によって、エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換することと、ジアステレオマーを分離することと、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(たとえば加水分解)することによって分離される。また、本発明の化合物の一部はアトロプ異性体(たとえば置換ピアリール)であってよく、本発明の一部と見なされる。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される。

40

#### 【0209】

単一の立体異性体、たとえばその立体異性体を実質的に含まないエナンチオマーは、光

50

学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成などの方法を使用する、ラセミ混合物の分割によって得られうる (Elieil, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3): 283-302)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は: (1) キラル化合物を用いたイオン性ジアステレオマー塩の形成および分別結晶または他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬を用いたジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、ならびに (3) キラル条件下で直接の、実質的に純粋な、または濃縮された立体異性体の分離を含む、いずれかの適切な方法によって分離および単離されうる。 "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993) を参照。

#### 【0210】

方法(1)では、ジアステレオマー塩は、ブルシン、キニン、エフェドリン、ストリキニーネ、 $\alpha$ -メチル- $\beta$ -フェニルエチルアミン(アンフェタミン)などのエナンチオマー的に純粋なキラル塩基と酸性官能基を持つ不斉化合物、たとえばカルボン酸およびスルホン酸との反応によって形成されうる。ジアステレオマー塩は、分別結晶またはイオンクロマトグラフィによって分離を誘発されうる。アミノ化合物の光学異性体の分離では、キラルカルボン酸またはスルホン酸、たとえばカンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸、または乳酸の添加がジアステレオマー塩の形成を生じさせることができる。

#### 【0211】

あるいは方法(2)により、分解される基質はキラル化合物のエナンチオマーと反応して、ジアステレオマー対を形成する (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322)。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物をエナンチオマー的に純粋なキラル誘導体化試薬、たとえばメンチル誘導体と反応させることによって形成でき、純粋な、または濃縮されたエナンチオマーを得るためにジアステレオマーの分離および加水分解が続く。光学純度を決定する方法は、塩基、またはモッシャーエステル、 $\alpha$ -メトキシ- $\beta$ -(トリフルオロメチル)フェニルアセテート (Jacob III, J. Org. Chem., (1982) 47: 4165) の、ラセミ混合物の存在下でメンチルエステル、たとえば(-)-クロロギ酸メンチルなどのキラルエステルを生成することと、 $^1\text{H}$  NMRスペクトルを2つのアトロプ異性エナンチオマーまたはジアステレオマーの存在について分析することを含む。アトロプ異性化合物の安定なジアステレオマーは、アトロプ異性ナフチル-イソキノリンの分離方法に従って、順相または逆相クロマトグラフィによって分離および単離されうる (WO96/15111)。方法(3)により、2つのエナンチオマーのラセミ混合物は、キラル固定相を使用してクロマトグラフィによって分離されうる ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513: 375-378)。濃縮または精製されたエナンチオマーは、不斉炭素原子を持つ他のキラル分子を区別するために使用される方法、たとえば光学回転または円偏光二色性によって区別されうる。

#### 【0212】

式Iの化合物を用いた治療の方法

本発明の化合物は、限定されないが、真性糖尿病、耐糖能異常、IFG(空腹時血糖異常)およびIFG(空腹時高血糖)はもちろんのこと、他の疾患または障害も含む、グルコキナーゼ活性の欠乏レベルによって媒介される、またはグルコキナーゼを活性化することによって治療されうる疾患または障害を治療するための予防薬または治療剤として使用されうる。さらに本発明の化合物は、ボーダーライン型の耐糖能異常、IFG(空腹時血



糖異常)およびIFG(空腹時高血糖)の真性糖尿病への進行を予防するためにも使用されうる。

【0213】

したがって本発明の別の態様は、本明細書に記載した疾患または状態を、哺乳類、たとえばヒトに式Iの化合物、またはその溶媒和物、代謝産物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグの治療的有効量を、前記疾患を治療または予防するのに有効な量で投与することによって、治療または予防する方法を提供する。一実施形態において、該方法は、哺乳類に式Iの化合物、またはその溶媒和物、代謝産物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグを投与する工程を含む。

【0214】

「治療的有効量」という句は、(i)特定の疾患、状態、または障害を治療または予防する、(ii)特定の疾患、状態、または障害の1つ以上の症状を減弱、改善または除去する、あるいは(iii)本明細書に記載した特定の疾患、状態、または障害の1つ以上の症状の開始を予防または遅延する、本発明の化合物の量を意味する。

【0215】

「治療する」および「治療」という用語は、治療的治療および予防的または防止的処置の両方を指し、目的は望ましくない生理学的変化または障害を予防または減速(減少)することである。本発明の目的では、有益なまたは所望の臨床結果としては、限定されないが、検出可能または検出不能にかかわらず、症状の軽減、疾患の程度の減弱、安定した(すなわち悪化していない)疾患の状況、疾患進行の遅延または減速、疾患状況の改善または緩和、および寛解(一部または完全にかかわらず)が挙げられる。「治療」は、治療を受けていない場合に予想される生存と比較した、延長する生存も意味しうる。治療を必要とする人々としては、すでに状態または障害を持つ人々はもちろんのこと、状態または障害を有しやすい人々または状態または障害が防止されるべき人々が挙げられる。「治療すること」、「治療する」、または「治療」という用語は、防止的な、すなわち予防的治療、および緩和的治療の療法を含む。

【0216】

本明細書で使用するように、「哺乳類」という用語は、本明細書に記載した疾患を有する、または疾患を発症する危険に瀕した温血動物を指し、限定されないが、モルモット、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、およびヒトを含む霊長類が挙げられる。

【0217】

ある実施形態において、本発明の方法は真性糖尿病を治療するのに有用である。真性糖尿病は、空腹時血漿グルコースレベル(静脈血漿中のグルコース濃度)が $126\text{ mg/dL}$ 以上であり(2回の機会に試験)、 $75\text{ g}$ 経口耐糖能試験(OGTT)の2時間血漿グルコースレベルが $200\text{ mg/dL}$ 以上である状態である。さらなる古典的な症状としては、多渴症、多食症および多尿が挙げられる。

【0218】

ある実施形態において、本発明の方法は、耐糖能異常(IGT)の症候群を治療するのに有用である。IGTは、 $126\text{ mg/dL}$ 未満の空腹時血漿グルコースレベルおよび $140\text{ mg/dL}$ を超える2時間後経口耐糖レベルの提示によって診断される。

【0219】

本発明の化合物は、限定されないが、神経疾患、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少、糖尿病性高浸透圧性昏睡)、感染性疾患(たとえば呼吸器感染、尿路感染、消化管感染、皮膚軟組織感染、下肢感染など)、糖尿病性壊疽、口内乾燥、聴覚低下、脳血管疾患、末梢循環障害などの糖尿病合併症の予防薬または治療剤としても使用されうる。

【0220】

本発明の化合物は、限定されないが、肥満、メタボリックシンドローム(シンドロームX)、高インスリン血症、高インスリン血症誘発感覚障害、糖尿病性異脂肪血症を含む異リポタンパク血症(血中の異常リポタンパク質)、高脂血症、I型、II-a型(高コレ

10

20

30

40

50

ステロール血症)、II-b型、III型、IV型(高トリグリセリド血症)およびV型(高トリグリセリド血症)を含む、高リポタンパク血症(血中の過剰なリポタンパク質)、低HDLレベル、高LDLレベル、アテローム性動脈硬化およびその続発症、血管再狭窄、神経変性疾患、うつ病、CNS障害、肝臓脂肪症、骨粗鬆症、高血圧、腎疾患(たとえば糖尿病性腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化、末期腎障害など)、心筋梗塞、狭心症、および脳血管疾患(たとえば脳梗塞、脳卒中)などの疾患および障害の治療における予防薬または治療剤としても使用されうる。

#### 【0221】

本発明の化合物は、限定されないが、骨粗鬆症、脂肪肝、高血圧、インスリン抵抗性症候群、炎症性疾患(たとえば慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、骨関節炎、腰痛、痛風、術後および外傷性炎症、腫脹の寛解、神経痛、咽頭喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎)、脾炎、内臓型肥満症候群、悪液質(たとえば癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液性悪液質、内分泌障害性悪液質、感染性悪液質、後天性免疫不全症候群によって誘発された悪液質)、多嚢胞性卵巣症候群、筋ジストロフィ、腫瘍(たとえば白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌など)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、変形性脊椎炎、骨関節炎、腫脹の寛解、神経痛、咽頭喉頭炎、膀胱炎、乳児突然死症候群などの疾患および障害の治療における予防薬または治療剤としても使用されうる。

10

#### 【0222】

##### 併用療法

本発明の化合物は、後述のような1つ以上の追加の薬物と組み合わせて使用されうる。第2の薬物の用量は、臨床的に利用される用量に基づいて適切に選択されうる。式Iの化合物および第2の薬物の割合は、投与対象、投与経路、標的疾患、臨床状態、組み合わせ、および他の因子に従って適切に決定されうる。投与対象がたとえばヒトである場合、第2の薬物は、式Iの化合物の1重量部当たり0.01~100重量部で使用されうる。

20

#### 【0223】

製薬的併用製剤または投薬計画の第2の化合物は、それらが相互に悪影響を及ぼさないように、好ましくは式Iの化合物を補足する活性を有する。このような薬剤は、意図する目的に有効である量で組み合わせられて適切に存在する。したがって本発明の別の態様は、式Iの化合物、またはその溶媒和物、代謝産物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグを、本明細書に記載するような第2の薬物と組み合わせて含む組成物も提供する。

30

#### 【0224】

式Iの化合物および追加の医薬活性剤は、単一の医薬組成物で共に、または別個に投与することができ、別個に投与する場合、投与は同時にまたはいずれかの順序で逐次的に行われうる。このような逐次投与は、時間を置かなくても、または時間を置いてもよい。式Iの化合物および第2剤の量ならびに投与の相対的タイミングが、所望の併用治療効果を達成するために選択される。

#### 【0225】

併用療法は、「相乗効果」を提供して、「相乗的」であることが判明し、すなわち活性成分が共に使用されるときに達成された効果は、化合物を別個に使用することから生じる効果の和よりも大きい。相乗効果は、活性成分が：(1)同時製剤され、組み合わせられた単位投薬製剤で同時に投与または送達される；(2)別個の製剤として交互に、または並行して；あるいは(3)他の計画によって送達されるときに達成されうる。交互療法で送達されるとき、相乗効果は、化合物が、たとえば別個の注射器で異なる注射によって逐次的に投与または送達されるときに達成されうる。一般に交互療法の間、各活性成分の有効投薬量が逐次的に、すなわち連続して投与されるのに対して、併用療法では、2つ以上の活性成分の有効投薬量が共に投与される。

40

#### 【0226】

本発明の化合物はたとえば、上で定義したような真性糖尿病の治療剤および/または糖

50

尿病合併症の治療剤などの追加の薬物と組み合わせて使用されうる。式 I の化合物と組み合わせて使用されうる真性糖尿病の既知の治療剤の例としては、インスリン調製物（たとえばウシまたはブタ膵臓から抽出した動物インスリン調製物；大腸菌または酵母を使用して遺伝子組み換え技法によって合成されたヒトインスリン調製物）、インスリンの断片またはその誘導体（たとえば INS - 1 ）、インスリン抵抗性を改善する薬剤（たとえば塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI - 262570、JTT - 501、MCC - 555、YM - 440、KRP - 297、CS - 011、FK - 614）、アルファ - グリコシダーゼ阻害物質（たとえばボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビッグアニド（たとえばフェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン）、インスリン分泌促進剤 [ スルホニル尿素（たとえばトルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピジド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP - 1 ]、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害物質（たとえば NVP - DPP - 278、PT - 100）、ベータ - 3 - アゴニスト（たとえば CL - 316243、SR - 58611 - A、ULTG - 307、SB - 226552、AJ - 9677、BMS - 196085、AZ - 40140 など）、アミリンアゴニスト（たとえばブラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害物質（たとえばバナジン酸）、糖新生阻害物質（たとえばグリコーゲンホスホリラーゼ阻害物質、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害物質、グルカゴンアンタゴニスト）、SGLT（ナトリウム - グルコース共輸送体）阻害物質（たとえば T - 1095）などが挙げられる。

#### 【0227】

糖尿病合併症用の既知の治療剤の例としては、アルドースレダクターゼ阻害物質（たとえばトルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット（SNK - 860）、CT - 112）、神経栄養因子（たとえば NGF、NT - 3、BDNF）、神経栄養因子産生分泌プロモータ、PKC 阻害物質（たとえば LY - 333531）、AGE 阻害物質（たとえば ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N - フェナシルチアゾリウムプロミド（ALT766）、EXO - 226）、活性酸素捕捉剤（たとえばチオクト酸）、および脳血管拡張薬（たとえばチアブリド、メキシレチン）が挙げられる。

#### 【0228】

本発明の化合物はたとえば、抗高脂血症剤と組み合わせても使用されうる。疫学的証拠は確固として、高脂血症をアテローム性動脈硬化による心血管疾患（CVD）を引き起こす主な危険因子として確認してきた。近年、CVD 予防の必須工程として、血漿コレステロールレベル、特に低密度リポタンパク質コレステロールを低下させることが強調されてきた。心血管疾患が糖尿病対象の間で特に蔓延しているのは、少なくとも一部は本母集団における複数の独立した危険因子の存在のためである。したがって一般母集団における、そして糖尿病対象における高脂血症の正しい治療は、医療上非常に重要である。抗高脂血症剤の例としては、コレステロール合成阻害物質（たとえばセリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはその塩など）、スクワレンシンターゼ阻害物質またはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート化合物（たとえばベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート）などが挙げられる。

#### 【0229】

本発明の化合物はたとえば、降圧剤と組み合わせても使用されうる。高血圧は、高インスリン血症として既知の状態である、高い血中インスリンレベルと関連付けられてきた。インスリンは、その主な作用がグルコース利用、タンパク質合成ならびに中性脂肪の形成および貯蔵を促進することであるペプチドホルモンであり、血管細胞成長を促進し、とりわけ腎臓におけるナトリウム貯留を増加させるように作用する。後者の機能は、グルコースレベルに影響を及ぼさずに達成でき、高血圧の既知の原因である。たとえば末梢脈管構

10

20

30

40

50

造成長は、末梢毛細血管の収縮を引き起こしうるが、ナトリウム貯留は血液量を増加させる。それゆえ高インスリン血症におけるインスリンレベルの低下は、高いインスリンレベルによって引き起こされる異常脈管成長および腎臓によるナトリウム保持を予防して、それにより高血圧を緩和する。降圧剤の例としては、アンギオテンシン変換酵素阻害物質（たとえばカプトプリル、エナラプリル、デラプリル）、アンギオテンシンⅡアンタゴニスト（たとえばカンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサタン、テルミサルタン、イルベセルタン、タソサルタン）、カルシウムアンタゴニスト（たとえばマニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン）、およびクロニジンが挙げられる。

#### 【0230】

本発明の化合物は、抗肥満剤と組み合わせても使用されうる。「肥満」という用語は、脂肪細胞の過剰を示す。肥満は、多くの非常に一般的な疾患、たとえば糖尿病、アテローム性動脈硬化、および高血圧の発症についての周知の危険因子である。食欲はある程度まで、視床下部の別個の範囲：視床下部の腹外側核（VLH）における摂食中枢および視床下部腹内側部（VMH）における満腹中枢によって制御される。大脳皮質は摂食中枢から接触を刺激する正のシグナルを受信し、満腹中枢は摂食中枢に抑制インパルスを送信することによってこのプロセスを調節する。複数の調節プロセスがこれらの視床下部中枢に影響を及ぼしうる。満腹中枢は、食事に続く血中グルコースおよび/またはインスリンの上昇によって活性化されうる。抗肥満剤の例としては、中枢神経系に作用する抗肥満薬（たとえばデクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス）、膵臓リパーゼ阻害物質（オリスタット）、ベータ-3-アゴニスト（たとえばCL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140）、食欲抑制ペプチド（たとえばレプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）およびコレシストキニンアゴニスト（たとえばリンチトリプト、FPL-15849）が挙げられる。

#### 【0231】

##### 式Iの化合物の投与

本発明の化合物は治療される状態に適したいずれの経路によっても投与されうる。適切な経路としては、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、髄膜内および硬膜外を含む）、経皮、直腸、経鼻、局所（頬側および舌下を含む）、経膈、腹腔内、肺内および鼻腔内が挙げられる。好ましい経路はたとえばレシipientの状態によって変化しうる。化合物が経口投与される場合、化合物は製薬的に許容される担体または賦形剤と共に丸剤、カプセル剤、錠剤などとして製剤されうる。化合物が非経口投与される場合、化合物は下で詳説するように、製薬的に許容される非経口ビヒクルと共に、単位投薬注射形で製剤されうる。

#### 【0232】

##### 医薬製剤

式Iの化合物またはその溶媒和物、代謝産物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグを、ヒトを含む哺乳類の治療的処置（予防処置）に使用するために、それは通常、標準薬務に従って医薬組成物として製剤される。本発明の本態様に従って、式Iの化合物、またはその溶媒和物、代謝産物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグを製薬的に許容される希釈剤または担体と組み合わせて含む医薬組成物が提供される。

#### 【0233】

本発明の医薬組成物は、適正な医療行為に一致する方法、すなわち量、濃度、スケジュール、コース、ビヒクル、投与経路で製剤、調製および投与される。本文脈における考慮すべき因子としては、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与のスケジュールリング、および開業医に既知の他の因子が挙げられる。投与される化合物の治療的有効量は、このような考慮事項によって支配され、症状を予防、改善、または治療するのに必要な最小量である。本

発明の化合物は、典型的には容易に制御可能な薬物投薬量を提供して、患者の処方計画の順守を可能にするために、医薬投薬形に製剤される。

【 0 2 3 4 】

本明細書で使用するための組成物は、好ましくは滅菌されている。特にインピボ投与に使用される製剤は滅菌されていなければならない。そのような滅菌は、たとえば滅菌濾過膜による濾過によってただちに実施される。化合物は通例、固体組成物、凍結乾燥製剤として、または水溶液として貯蔵されうる。

【 0 2 3 5 】

本発明の化合物の医薬製剤は、各種の経路および投与の種類のために調製されうる。たとえば所望の純度を有する式 I の化合物は、凍結乾燥製剤、破砕粉体、または水溶液の形で製薬的に許容される希釈剤、担体、賦形剤または安定剤 (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.) と場合により混合されうる。製剤は周囲温度にて適切な pH、および適切な純度で、生理学的に許容される担体、すなわち利用される投薬量および濃度にてレシピエントに対して非毒性である担体と混合することにより実施されうる。製剤の pH は、主に化合物の特定の用途および濃度によって変わるが、約 3 ~ 約 8 の範囲で変化しうる。pH 5 の緩衝酢酸溶液での製剤は、適切な実施形態である。製剤は、常套の溶解および混合手順を使用して調製されうる。たとえばバルク薬物物質 (すなわち本発明の化合物または化合物の安定形 (たとえばシクロデキストリン誘導体または他の既知の錯体形成剤との錯体) を 1 つ以上の賦形剤の存在下で適切な溶媒に溶解させる。

【 0 2 3 6 】

使用される特定の担体、希釈剤または賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段および目的によって変わるであろう。溶媒は一般に、当業者によって哺乳類への投与が安全である (GRAS) と認識される溶媒に基づいて選択される。一般に安全な溶媒は、非毒性溶媒、たとえば水および水に溶解性または混和性である他の非毒性溶媒である。適切な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール (たとえば PEG 400、PEG 300) などおよびその混合物が挙げられる。許容される希釈剤、担体、賦形剤および安定剤は、利用される投薬量および濃度においてレシピエントに対して非毒性であり、緩衝剤、たとえばリン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化薬；保存料 (たとえばオクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド；ヘキサメチオニウムクロライド；ベンザルコニウムクロライド、ベンゼトニウムクロライド；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；アルキルパラベン、たとえばメチルまたはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3 - ペンタノール；および m - クレゾール)；低分子量 (残基約 10 個未満) ポリペプチド；タンパク質、たとえば血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン；親水性ポリマー、たとえばポリビニルピロリドン；アミノ酸、たとえばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリジン；グルコース、マンノースまたはデキストリンを含む、単糖類、二糖類および他の炭水化物；キレート剤、たとえば EDTA；糖類、たとえばスクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトール；塩生成対イオン、たとえばナトリウム；金属錯体 (たとえば Zn - タンパク質錯体)；および/または非イオン性界面活性剤、たとえば TWEEN (商標)、PLURONICS (商標) またはポリエチレングリコール (PEG) を含む。製剤は、1 つ以上の安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁剤、保存料、抗酸化薬、乳白剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、芳香剤、着香料および薬物 (すなわち本発明の化合物またはその医薬組成物) の優美な外観を与えるための他の既知の添加剤あるいは医薬製品 (すなわち薬剤) の製造の助剤も含みうる。活性医薬成分は、たとえばコアセルベーション技法によって、または界面重合によって調製されたマイクロカプセル、たとえばヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン - マイクロカプセルおよびポリ (メチルメタクリレート) マイクロカプセルそれぞれに、コロイド薬物送達システム (たとえばリポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカ

10

20

30

40

50

プセル)に、またはマクロエマルジョンにも捕捉されうる。このような技法は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。「リポソーム」は、薬物(たとえば本明細書で開示するグルコキナーゼ阻害物質および場合により、化学療法剤)の哺乳類への送達に有用である各種の脂質、リン脂質および/または界面活性剤より構成される小型ベシクルである。リポソームの成分は一般に、生体膜の脂質配置に似た二重層形成に配置されている。

#### 【0237】

式Iの化合物の持続放出調製物が調製されうる。持続放出調製物の適切な例としては、式Iの化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスが挙げられ、該マトリクスは成形品、たとえばフィルム、またはマイクロカプセルの形である。持続放出マトリクスの例としては、ポリエステル、ハイドロゲル(たとえばポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)、またはポリ(ビニルアルコール))、ポリ乳酸(米国特許第3,773,919号)、L-グルタミン酸とガンマ-エチル-L-グルタメートとのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、たとえばLUPRON DEPOT(商標)(乳酸-グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドより構成される注射用ミクロスフェア)およびポリ-D-( )-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

#### 【0238】

式Iの化合物の医薬組成物は、滅菌注射用調製物、たとえば滅菌注射用水性または油性懸濁剤の形でありうる。本懸濁剤は、上述したこのように適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、既知の分野に従って製剤されうる。滅菌注射用調製物は、1,3-ブタンジオール中の溶液などの、非毒性非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤、または懸濁剤でもありうるか、あるいは凍結乾燥粉剤として調製されうる。利用されうる許容されるベシクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として慣習的に利用されうる。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含むいずれの無刺激性固定油も利用されうる。加えてオレイン酸などの脂肪酸は注射剤の調製に同様に使用されうる。

#### 【0239】

非経口投与に適切な製剤としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬および製剤を意図するレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有しうる水性および非水性滅菌注射用液剤;ならびに懸濁化剤および増粘剤を含みうる水性および非水性滅菌懸濁剤が挙げられる。

#### 【0240】

本発明の組成物は、経口使用(たとえば錠剤、菱形錠、硬または軟カプセル剤、水性または油性懸濁剤、エマルジョン剤、分散性粉剤または顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤として)に、局所使用(たとえばクリーム、軟膏、ゲル、あるいは水性または油性液剤または懸濁剤として)に、吸入による投与(たとえば微粉化粉剤または液体エアゾール剤として)に、吹送による投与(たとえば微粉化粉剤)に適した形でもありうる。

#### 【0241】

錠剤製剤用の適切な製薬的に許容される賦形剤としては、たとえば不活性希釈剤、たとえばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム、顆粒化剤および崩壊剤、たとえばコーンスターチまたはアルギン酸;結合剤、たとえばデンプン;潤滑剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク;保存料、たとえばエチルまたはプロピルp-ヒドロキシベンゾエート、および抗酸化薬、たとえばアスコルビン酸が挙げられる。錠剤製剤は、コーティングされていないか、あるいはその崩壊および続いての消化管内での活性成分の吸収を調整するか、あるいはその安定性および/または外観を改善するかのどちらかのためにコーティングされることがあり、どちらの場合でも当分野で周知の常套のコーティング剤および手順を使用する。

#### 【0242】

経口使用のための組成物は、活性成分が不活性固体希釈剤、たとえば炭酸カルシウム、

10

20

30

40

50

リン酸カルシウムまたはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセル、あるいは活性成分が水または油、たとえばラッカセイ油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルの形でありうる。

【0243】

水性懸濁剤は一般に、微粉化形の活性成分を1つ以上の懸濁化剤、たとえばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムまたはアラビアゴム；分散化剤または湿潤剤、たとえばレシチンあるいはアルキレンオキシドと脂肪酸（たとえばステアリン酸ポリオキシエチレン）との縮合生成物、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物、たとえばポリエチレンソルビタンモノオレエートと共に含有する。水性懸濁剤は、1つ以上の保存料（たとえばエチルまたはプロピル p - ヒドロキシベンゾエート、抗酸化薬（たとえばアスコルビン酸）、着色料、着色料、および/または甘味料（たとえばスクロース、サッカリンまたはアスパルテーム）も含有しうる。

10

【0244】

油性懸濁剤は、活性成分を植物油（たとえばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油）に、または鉱油（たとえば流動パラフィン）に懸濁させることによって製剤されうる。油性懸濁剤は、増粘剤、たとえばミツロウ、固形パラフィンまたはセチルアルコールも含有しうる。上述したような甘味料、および着色料は、味の良い経口調製物を提供するために添加されうる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化薬の添加によって保存されうる。

20

【0245】

水の添加による水性懸濁剤の調製に適した分散性粉剤および顆粒剤は一般に、活性成分を分散化剤または湿潤剤、懸濁化剤および1つ以上の保存料と共に含有する。適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤は、すでに上述したものによって例示される。追加の賦形剤、たとえば甘味料、着色料および着色料も存在しうる。

30

【0246】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形でもありうる。油相は植物油、たとえばオリーブ油またはラッカセイ油、あるいは鉱油、たとえば流動パラフィンあるいはこれらのいずれの混合物でもよい。適切な乳化剤はたとえば、天然型ゴム、たとえばアラビアゴムまたはトラガカントゴム、天然型ホスファチド、たとえばダイズ、レシチン、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル（たとえばソルビタンモノオレエート）ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートでありうる。エマルジョンは甘味料、着色料および保存料も含有しうる。

【0247】

シロップおよびエリキシルは、甘味料、たとえばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはスクロースを用いて製剤でき、粘滑薬、保存料、着色料および/または着色料も含有しうる。

40

【0248】

坐剤製剤は、活性成分を常温では固体であるが、直腸温度では液体であり、適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製でき、したがって直腸で溶解して薬物を放出するであろう。適切な賦形剤としては、たとえばココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。腔内投与に適した製剤は、活性成分に加えて当分野で適切であることが既知である担体を含有するベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供されうる。

【0249】

50

局所製剤、たとえばクリーム、軟膏、ゲルおよび水性または油性溶液または懸濁剤は一般に、当分野で周知の常套の手順を使用して活性成分を常套の局所的に許容されるビヒクルまたは希釈剤と共に製剤することによって得られる。

#### 【0250】

経皮投与用組成物は、当業者に周知である経皮皮膚パッチの形でありうる。

#### 【0251】

肺内または経鼻投与に適した製剤は、たとえば0.1～500ミクロン（0.5、1、30ミクロン、35ミクロンなどの増分ミクロンで0.1～500ミクロンの範囲の粒径を含む）の範囲の粒径を有し、肺胞嚢に到達するために、鼻経路による急速吸引によって、または口による吸引によって投与される。適切な製剤としては、活性成分の水性または油性溶液が挙げられる。エアゾールまたは乾燥粉剤投与に適した製剤は、常套の方法に従って調製され、後述のような障害の治療または予防に使用されるこれまでの化合物のような他の治療剤と共に送達されうる。

#### 【0252】

適用のための医薬組成物（または製剤）は、薬物を投与するのに使用される方法に応じて、多様な方法で包装されうる。たとえば販売品は、中に適切な形の医薬製剤が配置された容器を含有しうる。適切な容器は当業者に周知であり、瓶（プラスチックおよびガラス）、サシェ、アンプル、プラスチック袋、金属製シリンダなどの材料が挙げられる。容器は、パッケージ内容に無分別にアクセスすることを防止するために、不正開封集合体も含みうる。加えて容器はその上に容器の内容を記載したラベルが付けられている。ラベルは適切な警告も含みうる。製剤は、単回用量または多数回用量容器、たとえば密封アンプルおよびバイアル内にも包装され、注射のために使用直前に滅菌液体担体、たとえば水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件で貯蔵されうる。即時注射用液剤および懸濁剤は、上述した種類の滅菌粉剤、顆粒剤および錠剤から調製される。好ましい単位投薬製剤は、活性成分の、本明細書で上述したような1日用量または単位1日分割用量、あるいはその適切な一部を含有する単位投薬製剤でありうる。

#### 【0253】

本発明は、上で定義したような少なくとも1つの活性成分をそのための獣医用担体と共に含む獣医用組成物をさらに提供する。獣医用担体は、組成物を投与する目的で有用な物質であり、獣医分野でそうでなければ不活性であるか、または許容され、活性成分と適合性である固体、液体または気体物質でありうる。獣医用組成物は、非経口的に、経口的に、またはいずれかの他の所望の経路によって投与されうる。

#### 【0254】

単一投薬形を生成するために1つ以上の賦形剤と組合される本発明の化合物の量は、治療される対象、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の性質および処方医師の判断に応じて必然的に変化するであろう。一実施形態において、式Iの化合物の適切な量が、その必要がある哺乳類に投与される。一実施形態における投与は、1日に付き約0.001mg/kg体重～約60mg/kg体重の量で行われる。別の実施形態において、投与は、1日に付き約0.5mg/kg体重～約40mg/kg体重の量で行われる。ある例において、上記の範囲の下限より低い投薬レベルは十分以上であるが、他の場合では、なお多い用量が、1日にわたる投与のためにこのように多い用量が最初に複数の少ない用量に分割されるという条件で、有害な副作用を一切引き起こさずに利用されうる。投与経路および投薬計画についてのさらなる情報は、参照により特に本明細書に組み入れられている、Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansen; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990を参照。

#### 【0255】

製造品

本発明の別の実施形態において、上述の障害の治療に有用な物質を含有する製造品、す

10

20

30

40

50



なわち「キット」が提供される。一実施形態において、該キットは、式Ⅰの化合物、またはその溶媒和物、代謝産物、あるいは製薬的に許容される塩またはプロドラッグを含む容器を含む。適切な容器としては、たとえば瓶、バイアル、注射器、プリスターパックなどが挙げられる。該容器はガラスまたはプラスチックなどの各種の材料から形成されうる。容器は、状態を治療するのに有効である式Ⅰの化合物またはその製剤を保持でき、滅菌アクセスポートを有しうる（たとえば該容器は、皮下注射針によって貫通されうるストッパを有する静脈内溶液バッグまたはバイアルでありうる）。

#### 【0256】

キットはさらに、容器表面の、または容器に付随するラベルまたはパッケージ挿入物を含む。「パッケージ挿入物」という用語は、治療生成物の市販パッケージに慣習的に含まれる説明書を指し、それは指示、用途、投薬量、投与、禁忌および/またはこのような治療生成物の使用に関する警告についての情報を含む。一実施形態において、ラベルまたはパッケージ挿入物は、式Ⅰの化合物を含む組成物が真性糖尿病などのグルコキナーゼ活性の欠乏レベルによって媒介される障害を治療するのに使用されうることを示す。ラベルまたはパッケージ挿入物は、組成物が他の障害を治療するのに使用されうることも示しうる。

10

#### 【0257】

ある実施形態において、キットは式Ⅰの化合物の固体経口形、たとえば錠剤またはカプセル剤の送達に適している。このようなキットは好ましくは、多数の単位投薬量を含む。このようなキットは、その意図する使用の順序に適応した投薬量を有するカードを含みうる。このようなキットの例は、「プリスターパック」である。プリスターパックは包装業界で周知であり、医薬単位投薬形を包装するために幅広く使用されている。所望ならば、たとえば数字、文字または他のマーキングの形で、または投薬量が投与されうる治療スケジュールの日付を示すカレンダー挿入物と共に、メモリーエイドが提供されうる。

20

#### 【0258】

別の実施形態に従って、キットは（a）式Ⅰの化合物が中に含有された第1容器と、（b）第2医薬製剤が中に含有された第2容器とを含むことができ、第2医薬製剤は、グルコキナーゼ活性の欠乏レベルによって媒介される障害を治療するのに有効な第2の化合物を含む。あるいは、または加えて、キットは製薬的に許容される緩衝剤、たとえば注射用静菌水（BWFⅠ）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液およびデキストロス溶液を含む第3容器をさらに含みうる。第3容器は、他の緩衝剤、希釈剤、フィルタ、針、および注射器を含む、商業的視点およびユーザの視点から望ましい他の物質をさらに含みうる。

30

#### 【0259】

キットは、式Ⅰの化合物および存在する場合、第2医薬製剤の投与指示をさらに含みうる。たとえばキットが、式Ⅰの化合物を含む第1組成物および第2医薬製剤を含む場合、キットは第1および第2医薬組成物の、その必要がある患者への同時、逐次または個別投与のための指示をさらに含みうる。

#### 【0260】

キットが式Ⅰの組成物および第2治療剤を含むある他の実施形態において、キットは、分割瓶または分割フォイルパッケージなどの別個の組成物を含有するための容器を含みうるが、別個の組成物は単一の分割されていない容器内にも含有されうる。ある実施形態において、キットは別個の成分の投与指示を含む。キット形は、別個の成分が好ましくは異なる投薬形（たとえば経口および非経口）で投与される、異なる投薬間隔で投与されるときに、または組み合わせの個々の成分の滴定が処方医師によって所望されるときに、特に有効である。

40

#### 【0261】

本発明の化合物は、後述する実施例1～151の化合物も含む。「参考実施例」と表示された化合物は、後述のインビトロアッセイにおいて弱度に活性であることが見出された。

#### 【実施例】

50

## 【 0 2 6 2 】

本発明を例証するために、次の実施例が含まれている。しかしながらこれらの実施例は本発明を制限せず、本発明の実施方法を提案するためのみである。当業者は、記載の化学反応が本発明の多数の他のグルコキナーゼ活性化因子を調製するのにただちに適合されうることと、本発明の化合物を調製する代わりに方法が本発明の範囲内であると見なされることを認識するであろう。たとえば本発明によって例証されていない化合物の合成は、当業者に明らかな変更によって、たとえば干渉基を適切に保護することによって、記載されている以外の当分野で既知の他の適切な試薬を利用することによって、および/または反応条件の日常的な変更によって正しく実施されうる。あるいは本明細書で開示された、または当分野で既知の他の反応は、本発明の他の化合物の調製への適用性を有するとして認識されるであろう。

10

## 【 0 2 6 3 】

後述する実施例において、別途指摘しない限り、すべての温度は摂氏温度で示される。試薬は、Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCIまたはMaybridgeなどの市販供給元から購入して、別途指摘しない限りさらに精製せずに使用した。

## 【 0 2 6 4 】

以下に示す反応は一般に、窒素またはアルゴンの陽圧下で、あるいは無水溶媒中で乾燥管（別途指摘しない限り）を用いて実施し、反応フラスコには典型的には、注射器によって基質および試薬の導入のためにゴム隔壁を装着した。ガラス容器はオープン乾燥および/または熱乾燥させた。

20

## 【 0 2 6 5 】

カラムクロマトグラフィは、シリカゲルカラムを有するBiotage system (Manufacturer: Dyax Corporation) またはシリカSep Pakカートリッジ (Waters) で実施した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、400 MHzで動作しているVarian装置で記録した。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、(7.25 ppm) またはテトラメチルシラン (0.00 ppm) を参照標準 (7.25 ppm) として使用して、CDCl<sub>3</sub> またはd<sub>6</sub>-DMSO溶液 (ppmで報告) として得た。ピーク多重度が報告されるときに、次の省略形を使用する: s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、m (多重項)、br (ブロード)、dd (二重項の二重項)、dt (三重項の二重項)。カップリング定数は与えられる場合、ヘルツ (Hz) で報告する。

30

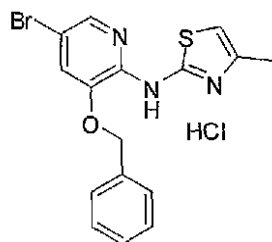
## 【 0 2 6 6 】

( 実施例 1 )

3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

## 【 0 2 6 7 】

## 【 化 6 7 】



40

工程 A : 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - アミンの調製 : 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - アミン ( 25.0 g、124.9 mmol ) をアセトニトリル ( 300 mL ) に添加して、0 まで冷却した。1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン ( 22.22 g、124.9 mmol ) を分けて添加して、反応混合物を 15 分間攪拌して、次に乾燥まで濃縮した。残渣を EtOAc に溶解させて、水で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムで 2 回、塩水で 1 回洗浄した。活性炭を有機層に添加して、有機

50

層を還流まで加温し、次に冷却して、セライト栓で濾過して、濃縮し、表題化合物 9.4 g を得た。セライトおよび炭を EtOAc に再懸濁させて、セライト栓で濾過して、さらに表題化合物 3.6 g を得て、合計 12.0 g (収率 34.3%) を得た。

【0268】

【化68】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (d, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.08 (d, 1H),

5.04 (s, 2H), 4.74 (bs, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z = 279.1$  (M+H).

工程 B : 1 - ベンゾイル - 3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) チオ尿素 : 実施例 2、工程 A による手順を使用して、1, 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - アミン (12.0 g、42.9 mmol) をベンゾイルイソチオシアネート (7.70 g、47.2 mmol) と反応させて、1 - ベンゾイル - 3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) チオ尿素 (17.9 g、収率 94.3%) を黄色固体として得た。

【0269】

【化69】

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.20 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.68 (m,

1H), 7.56 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 1H) 5.29 (s, 2H). マス

スペクトル (apci)  $m/z = 442.0$  (M+H).

工程 C : 1 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) チオ尿素 : 1 L 丸底フラスコに 1 - ベンゾイル - 3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) チオ尿素 (17.9 g、40.5 mmol) および 3 M 水酸化ナトリウム (3.3 mL、9.9 mmol) を注入して、反応混合物を一晩還流させた。次に反応混合物を冷却して、水に注入し、濾過して、1 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) チオ尿素 (12.6 g、収率 92.2%) を黄色固体として得た。

【0270】

【化70】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.60 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 7.87 (d, 1H),

7.40 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.15 (s, 2H). マススペクトル (apci)

$m/z = 340.0$  (M+H).

工程 D : 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド : 1 L 丸底フラスコに 1 - クロロプロパン - 2 - オン (4.833 g、52.24 mmol)、1 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) チオ尿素 (12.62 g、37.31 mmol)、トリエチルアミン (8.841 mL、63.43 mmol)、およびエタノール (30 mL) を注入した。反応混合物を加熱して一晩還流させ、次に水に注入して、塩化メチレンによって抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濃縮して、3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (11.5 g、収率 81.9%) を白色粉末として得た。

【0271】

10

20

30

40

## 【化 7 1】

<sup>1</sup>H

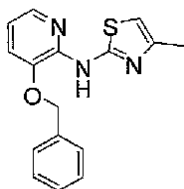
NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.05 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 378.0 (M+H-HCl). C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrClN<sub>3</sub>OS に対する計算値 : C, 46.56; H, 3.66; N, 10.18; 実測値 : C, 46.56; H, 3.77; N, 10.02.

## ( 実施例 2 )

3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン 10

## 【 0 2 7 2 】

## 【化 7 2】



工程 A : 1 - ベンゾイル - 3 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 20  
素 : 1 L 丸底フラスコにベンゾイルイソチオシアネート ( 22.4 g、137 mmol )、3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - アミン ( 25 g、125 mmol )、および THF ( 200 mL ) を注入した。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌して、ヘキサンによって 1 L まで希釈し、次に濾過して、1 - ベンゾイル - 3 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 44.4 g、収率 97.9% ) を黄色固体として得た。

## 【 0 2 7 3 】

## 【化 7 3】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.27 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.22 (s, 2H). LCMS (25 to 95) R<sub>t</sub> = 2.64 分, (apci) m/z = 201, 364 (M+H). 30

工程 B : 1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 : 1 L 丸底フラスコに 1 - ベンゾイル - 3 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 44.4 g、122 mmol )、炭酸カリウム ( 20.3 g、147 mmol )、および EtOH ( 400 mL ) を注入した。次に反応混合物を加熱して一晩還流させ、次に冷却して、水 ( 900 mL ) に注入し、濾過して、1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 34.6 g ) を黄色固体として得た。

## 【 0 2 7 4 】

## 【化 7 4】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

11.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.91 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H). LCMS (25 to 95) R<sub>t</sub> = 2.06 分 (apci) m/z = 260 (M+H).

工程 C : 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンの調製 : 1 L 丸底フラスコに 1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 31.7 g、122 mmol )、トリエチルアミン ( 29.0 mL、207 mmol )、1 - クロロプロパン - 2 - オン ( 13.6 mL、171 mmol ) およ 50

び EtOH (400 mL) を注入した。反応混合物を加熱して一晩還流させ、次に水に注入して、塩化メチレンによって抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濃縮して、3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (32.7 g、収率 89.9%) を黄色粉末として得た。

【0275】

【化75】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

8.58 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). LCMS (25 to 95)  $R_t$  = 2.94 分 (apci)  $m/z$  = 298 (M+H).

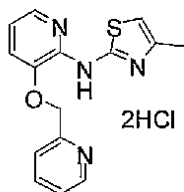
10

(実施例3)

N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

【0276】

【化76】



20

工程 A : 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - オールの調製 : 250 mL 丸底フラスコに 6 M HCl (100 mL) 中の 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (11.4 g、38.3 mmol) を注入して、反応混合物を加熱して 10 時間還流させた。反応混合物を室温まで冷却して、氷および飽和重炭酸ナトリウムに注入し、濾過して、真空下で乾燥させ、ヘキサンによって粉碎して、2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - オール (6.23 g、収率 78.5%) を薄黄色固体として得た。

30

【0277】

【化77】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.79 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.46 (q, 1H), 2.28 (s, 3H). LCMS (5 to 95)  $R_t$  = 2.69 分 (apci)  $m/z$  = 208 (M+H).

工程 B : N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライドの調製 : バイアルに 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - オール (75 mg、0.362 mmol)、2 - (プロモメチル) ピリジンヒドロクロライド (75.4 mg、0.362 mmol)、炭酸カリウム (175 mg、1.27 mmol)、および DMF (3 mL) を注入して、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次に反応混合物を水に注入して、エーテルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、シリカゲルで精製した (ヘキサン中 80% EtOAc)。残渣を 1 : 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH に溶解させて、エーテル中の 2 M HCl を添加した。次に溶液を濃縮して、N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド (96 mg、収率 71.4%) を黄褐色固体として得た。

40

【0278】

## 【化 7 8】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.77 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 299$  ( $M+H-2\text{HCl}$ ).

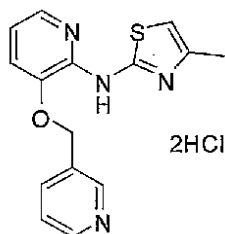
## ( 実施例 4 )

N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 3 - ( ピリジン - 3 - イルメトキシ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

## 【 0 2 7 9 】

10

## 【化 7 9】



2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - オール ( 実施例 3、工程 A に従って調製 ; 75 mg、0.362 mmol )、3 - ( プロモメチル ) ピリジンヒドロクロライド ( 75.4 mg、0.362 mmol ) および炭酸カリウム ( 175 mg、1.27 mmol ) を実施例 3、工程 B に従って反応させて、N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 3 - ( ピリジン - 3 - イルメトキシ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド ( 67 mg、収率 49.9% ) を黄褐色固体として得た。

20

## 【 0 2 8 0 】

## 【化 8 0】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.15 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 299$  ( $M+H-2\text{HCl}$ ).

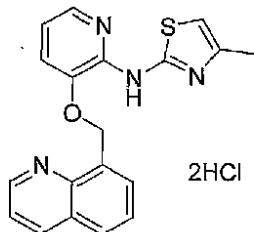
30

## ( 実施例 5 )

N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 3 - ( キノリン - 8 - イルメトキシ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

## 【 0 2 8 1 】

## 【化 8 1】



40

2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - オール ( 実施例 8、工程 A に従って調製 ; 75 mg、0.362 mmol )、8 - ( プロモメチル ) キノリン ( 80.4 mg、0.362 mmol ) および炭酸カリウム ( 125 mg、0.905 mmol ) を実施例 3、工程 B に従って反応させて、N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 3 - ( キノリン - 8 - イルメトキシ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド ( 148 mg、収率 97.1% ) を黄褐色固体として得た。

50

【 0 2 8 2 】

【 化 8 2 】

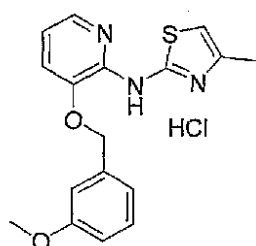
$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.15 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 349 (M+H-2HCl).  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 3.0\text{H}_2\text{O}$  に対する計算値: C, 47.95; H, 5.10; N, 11.77; 実測値: C, 47.95; H, 5.17; N, 11.22.

( 実施例 6 )

3 - ( 3 - メトキシベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【 0 2 8 3 】

【 化 8 3 】



2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - オール ( 実施例 3、工程 A に従って調製 ) ( 0 . 1 5 0 g、0 . 7 2 4 m m o l )、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 2 2 5 g、1 . 6 3 m m o l )、および 1 - ( クロロメチル ) - 3 - メトキシベンゼン ( 0 . 1 1 3 g、0 . 7 2 4 m m o l ) を実施例 3、工程 B に従って反応させて、3 - ( 3 - メトキシベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド ( 0 . 1 1 0 g、収率 4 6 . 4 % ) を得た。

【 0 2 8 4 】

【 化 8 4 】

$^1\text{H}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.34 (bs, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 328.1 (M+H-HCl).

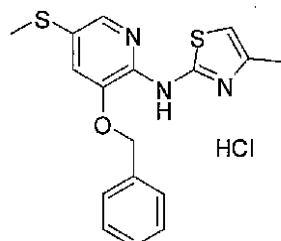
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS} \cdot 0.54\text{DCM}$  に対する計算値: C, 56.29; H, 5.14; N, 11.23; 実測値: C, 56.29; H, 5.23; N, 11.01.

( 実施例 7 )

3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( メチルチオ ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【 0 2 8 5 】

【 化 8 5 】



3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリ

ジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製; 0.250 g、0.664 mmol) を THF (30 mL) に添加して、-78 °C まで冷却した。MeLi (0.519 mL、0.831 mmol) をゆっくり添加して、反応混合物を 10 分間攪拌した。ブチルリチウム (0.332 mL、0.831 mmol) を添加して、反応混合物を 15 分間攪拌した。1,2-ジメチルジスルファン (0.438 g、4.65 mmol) を添加して、反応混合物を 15 分間攪拌した。塩化アンモニウムを添加して、反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層をシリカゲル (ヘキサン中 10 ~ 20 % EtOAc) によって精製して、3-(ベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(メチルチオ)ピリジン-2-アミン (0.170 g、収率 74.5%) を得た。本化合物の一部をジクロロメタンに溶解させて、エーテル中 2 M HCl を添加して、混合物を濃縮して、表題化合物を得た。

【0286】

【化86】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

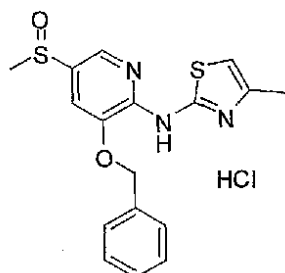
12.30 (bs, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 344.0 (M+H-HCl).

(実施例 8)

3-(ベンジルオキシ)-5-(メチルスルフィニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンヒドロクロライド

【0287】

【化87】



3-(ベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(メチルチオ)ピリジン-2-アミン (実施例 7 に従って調製; 0.057 g、0.166 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) に添加して、0 °C まで冷却した。MCPBA (0.0398 g、0.166 mmol) を添加して、反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に重亜硫酸ナトリウムによってクエンチして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> によって抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥させて、濾過して、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中 40 ~ 80 % EtOAc) で精製して、遊離塩基を得た。遊離塩基を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解させて、エーテル中 2 M HCl を添加した。溶液を濃縮して、3-(ベンジルオキシ)-5-(メチルスルフィニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンヒドロクロライド (0.037 g、収率 56.3%) を得た。

【0288】

【化88】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.39 (d, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 360.0 (M+H-HCl).

(実施例 9)

10

20

30

40

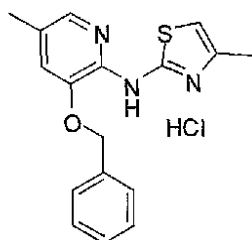
50



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0289】

【化89】



10

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製; 0.350 g、0.930 mmol)、MeLi (0.639 mL、1.02 mmol)、ブチルリチウム (0.409 mL、1.02 mmol)、およびヨードメタン (0.165 g、1.16 mmol) を実施例 7 の方法に従って反応させて、3 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (0.037 g、収率 12.8%) を得た。

【0290】

【化90】

20

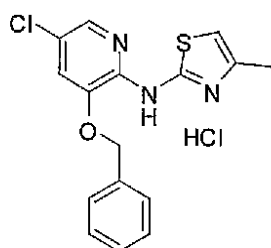
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.83 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 312.1 (M+H-HCl).

(実施例 10)

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0291】

【化91】



30

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製; 0.225 g、0.598 mmol)、MeLi (0.467 mL、0.747 mmol)、ブチルリチウム (0.299 mL、0.747 mmol)、およびペルクロロエタン (0.991 g、4.19 mmol) を実施例 7 の方法に従って反応させて、3 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (0.0607 g、収率 30.2%) を得た。

40

【0292】

【化92】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.43 (bs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 332.1 (M+H-HCl).

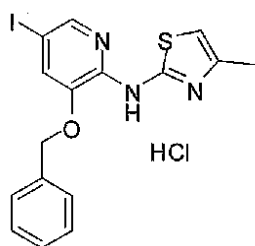
50

## (実施例 11)

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ヨード - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0293】

【化93】



10

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製) (0.250 g、0.664 mmol)、MeLi (0.519 mL、0.831 mmol)、ブチルリチウム (0.332 mL、0.831 mmol) およびトリフルオロメチルヨード (過剰に通気) を実施例 7 の方法に従って反応させて、3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ヨード - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (0.104 g、収率 37.0%) を得た。

【0294】

【化94】

20

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.14 (d, 1H), 7.82

(m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

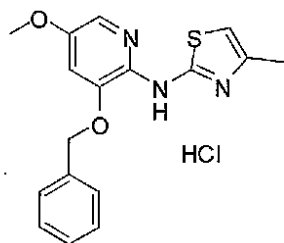
マスペクトル (apci)  $m/z$  = 424.0 (M+H).

## (実施例 12)

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0295】

【化95】



30

工程 A : 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - オールの調製 : 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製 ; 1.00 g、2.66 mmol) を THF (30 mL) に添加して、-78℃ まで冷却した。MeLi (2.07 mL、3.32 mmol) をゆっくり添加して、反応混合物を 10 分間攪拌した。ブチルリチウム (1.33 mL、3.32 mmol) を添加して、反応混合物を 15 分間攪拌した。トリイソプロピルボラート (0.613 mL、2.66 mmol) を添加して、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで加温して、メタノール (5 mL)、10% NaOH 水溶液 (5.1 mL、12.8 mmol)、および 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  水溶液 (1.27 mL、13.3 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ にて 1 時間攪拌して、次にシリカゲル (ヘキサン中 10 ~ 20% EtOAc) によって精製し、5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 -

40

50

オール ( 0 . 1 9 8 g 、 収率 2 3 . 8 % ) を得た。

【 0 2 9 6 】

【 化 9 6 】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.59 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 314.1$  (M+H).

工程 B : 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - メトキシ - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライドの調製 : 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - オール ( 0 . 0 8 0 g 、 0 . 2 5 5 m m o l ) および炭酸カリウム ( 0 . 0 7 9 4 g 、 0 . 5 7 4 m m o l ) を DMF ( 3 m L ) に添加した。ヨードメタン ( 0 . 0 3 6 2 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l ) を添加して、反応混合物を室温にて一晩撹拌した。水を添加して、反応混合物をエーテルで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過して、濃縮し、シリカゲル ( ヘキサン中 1 5 ~ 2 0 % E t O A c ) によって精製して、表題化合物を遊離塩基として得た。遊離塩基を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させて、エーテル中 2 M  $\text{HCl}$  に添加して、次に反応混合物を濃縮して、3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - メトキシ - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド ( 0 . 0 1 6 g 、 収率 1 8 . 9 % ) を得た。

【 0 2 9 7 】

【 化 9 7 】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.71 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.39 (m, 4H),

【 0 2 9 8 】

【 化 9 8 】

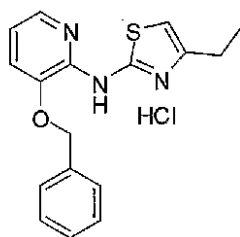
6.78 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 328.1$  (M+H-HCl).

( 実施例 1 3 )

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - エチルチアゾール - 2 - アミンヒドロクロライド

【 0 2 9 9 】

【 化 9 9 】



実施例 2、工程 C の手順に従って、1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 5 2 5 m g 、 2 . 0 2 m m o l )、1 - ブロモブタン - 2 - オン ( 4 2 8 m g 、 2 . 8 3 m m o l )、およびトリメチルアミン ( 0 . 4 8 0 m L 、 3 . 4 4 m m o l ) をエタノール ( 2 0 m L ) 中で反応させて、N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - エチルチアゾール - 2 - アミン ( 6 0 9 m g ) を黄色油として得た。HCl 塩を実施例 3、工程 C に従って調製して、N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - エチルチアゾール - 2 - アミンヒドロクロライド ( 5 8 5 m g 、 8 3 % ) を白色粉末として得た。

【 0 3 0 0 】

【化 1 0 0】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ 

7.97 (d, 1H), 7.59-7.61 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.86 (s, 1H),  
5.34 (s, 2H), 2.67 (q, 2H), 1.23 (t, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 312$  (100)  
( $\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$ ).

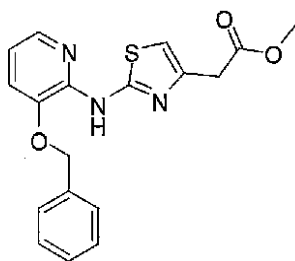
(実施例 14)

メチル 2 - ( 2 - ( 3 - ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4  
- イル ) アセテート

10

【 0 3 0 1】

【化 1 0 1】



20

実施例 2、工程 C の手順に従って、1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル )  
チオ尿素 ( 2 . 0 0 g、7 . 7 1 m m o l )、メチル 4 - クロロ - 3 - オキソ - ブタノ  
エート ( 1 . 6 3 g、1 0 . 8 m m o l )、およびトリメチルアミン ( 1 . 8 3 m L、1  
3 . 1 m m o l ) をメタノール ( 4 0 m L ) 中で反応させて、メチル 2 - ( 2 - ( 3 - ベ  
ンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) アセテート ( 9 1 0  
m g、3 3 % ) を黄色油として得た。

【 0 3 0 2】

【化 1 0 2】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -

30

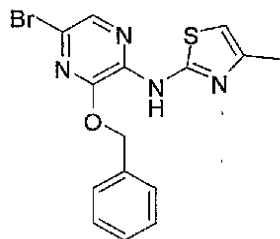
DMSO)  $\delta$  10.10 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.30-7.42 (m, 4H), 6.90 (d,  
1H), 6.80 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.62 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 356$   
(100) ( $\text{M}+\text{H}$ ).

(実施例 15)

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモピラジン - 2 - イル ) - 4 - メチルチアゾ  
ール - 2 - アミン

【 0 3 0 3】

【化 1 0 3】



40

工程 A : 1 - ベンゾイル - 3 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモピラジン - 2 -  
イル ) チオ尿素 : 実施例 1、工程 B の方法に従って、ベンジルイソチオシアネート ( 1 .  
4 7 g、8 . 9 9 m m o l ) および 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモピラジン - 2 -  
アミン ( 2 . 2 9 g、8 . 1 8 m m o l ) を T H F ( 3 0 m L ) 中で反応させて、1 - ベ

50

ンゾイル - 3 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモピラジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 2 . 3 8 g、6 6 % ) を黄色粉末として得た。

【 0 3 0 4 】

【 化 1 0 4 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (bs, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53-7.57

(m, 4H), 7.36-7.44 (m, 3H), 5.55 (s, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 202

(100), 443 (45), 445 (43) (M+H).

工程 B : 1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモピラジン - 2 - イル ) チオ尿素 :  
実施例 1、工程 C の方法に従って、1 - ベンゾイル - 3 - ( 3 - ベンジルオキシ ) - 5 -  
プロモピラジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 2 . 3 8 g、5 . 3 7 mmol )、および炭酸カ  
リウム ( 8 9 0 mg、6 . 4 4 mmol ) をエタノール ( 3 0 mL ) 中で反応させて、1  
- ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモピラジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 1 . 8 2 g、  
5 3 % ) を淡灰色粉末として得た。

【 0 3 0 5 】

【 化 1 0 5 】

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.62 (bs, 1H), 9.37 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H),

7.55 (d, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 5.43 (s, 2H).

工程 C : N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモピラジン - 2 - イル ) - 4 - メチ  
ルチアゾール - 2 - アミン : 実施例 1、工程 D の手順に従って、1 - ( 3 - ( ベンジルオ  
キシ ) - 5 - プロモピラジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 9 5 2 mg、2 . 8 1 mmol )、  
1 - クロロプロパン - 2 - オン ( 3 6 4 mg、3 . 9 3 mmol )、およびトリメチルア  
ミン ( 0 . 6 5 5 mL、4 . 7 7 mmol ) をエタノール ( 1 0 mL ) 中で反応させて、  
N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - プロモピラジン - 2 - イル ) - 4 - メチルチアゾー  
ル - 2 - アミン ( 3 2 5 mg、3 1 % ) を淡黄褐色粉末として得た。

【 0 3 0 6 】

【 化 1 0 6 】

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H),

6.62 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 377 (100),

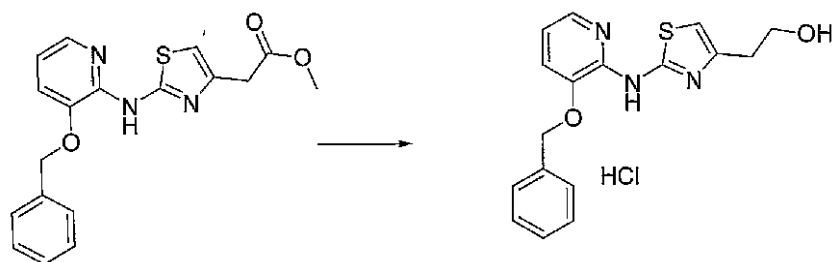
379 (97) (M+H).

( 実施例 1 6 )

2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イ  
ル ) エタノールヒドロクロライド

【 0 3 0 7 】

【 化 1 0 7 】



メチル 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール -  
4 - イル ) アセテート ( 実施例 1 4 に従って調製 ; 2 0 0 mg、0 . 5 6 3 mmol ) を  
0 の水酸化リチウムアルミニウムの 1 M 溶液 ( 5 . 6 3 mL、5 . 6 3 mmol ) に添  
加した。反応混合物を 4 0 分間攪拌して、次に過剰な硫酸ナトリウム 1 0 水和物の分割添

加によってゆっくりとクエンチして、1時間撹拌した。反応混合物を濾過して、固体をTHFによって洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、残渣をMPLCによって酢酸エチルで溶出させて精製し、遊離塩基を白色固体として得た。遊離塩基をTHF(3 mL)に溶解させて、エーテル中1 M HCl(3 mL)を添加した。混合物をエーテル(5 mL)で希釈して、20分間粉碎し、次に濾過して、2-(2-(3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イル)エタノールヒドロクロライド(91 mg、44%)を白色固体として得た。

【0308】

【化108】

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.97 (d,

10

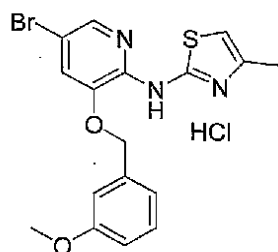
1H), 7.56-7.61 (m, 4H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.70 (t, 2H), 2.81 (t, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 328 (100) (M+H).

(実施例17)

3-(3-メトキシベンジルオキシ)-5-ブromo-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンヒドロクロライド

【0309】

【化109】



20

5-ブromo-2-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-オール(実施例3、工程Aに従って調製; 0.100 g、0.349 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.109 g、0.786 mmol)、および1-(クロロメチル)-3-メトキシベンゼン(0.070 g、0.349 mmol)を実施例3、工程Bに従って反応させて、3-(3-メトキシベンジルオキシ)-5-ブromo-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンヒドロクロライド(0.010 g、収率70.4%)を得た。

30

【0310】

【化110】

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.98 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 406.0 (M+H-HCl).

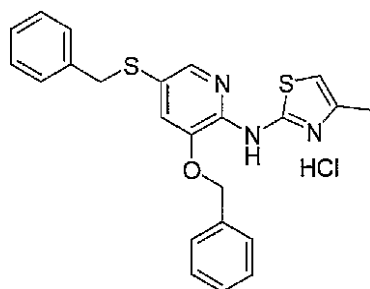
40

(実施例18)

3-(ベンジルオキシ)-5-(ベンジルチオ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンヒドロクロライド

【0311】

## 【化 1 1 1】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製; 0.350 g、0.930 mmol)、MeLi (0.727 mL、1.16 mmol)、ブチルリチウム (0.465 mL、1.16 mmol)、および 1, 2 - ジベンジルジスルファン (0.229 g、0.930 mmol) を実施例 7 の方法に従って反応させて、3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (0.108 g、収率 27.7%) を得た。

## 【0312】

## 【化 1 1 2】

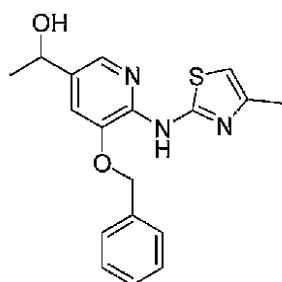
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 420.1$  (M+H-HCl).

(実施例 19)

1 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エタノール

## 【0313】

## 【化 1 1 3】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製) (0.350 g、0.930 mmol)、MeLi (0.727 mL、1.16 mmol)、ブチルリチウム (0.465 mL、1.16 mmol)、およびアセトアルデヒド (0.0410 g、0.930 mmol) を実施例 7 の方法に従って反応させて、1 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エタノール (0.187 g、58.8%) を得た。マススペクトル (apci)  $m/z = 342.1$  (M+H)。

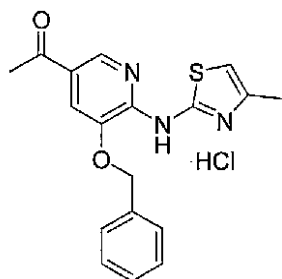
## 【0314】

(実施例 20)

1 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エタノンヒドロクロライド

## 【0315】

## 【化 1 1 4】



1 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) エタノール ( 実施例 19 に従って調製 ; 0 . 128 g、0 . 375 mmol ) をジクロロメタン ( 5 mL ) に入れた。デス・マーチン・ペルヨージナン ( 0 . 167 g、0 . 394 mmol ) のジクロロメタン ( 7 mL ) による溶液を添加して、反応混合物を室温にて 20 分間撹拌した。1 M NaOH およびエーテルを添加して、層を分離した。有機層を 1 M NaOH および水で洗浄し、乾燥させて、濾過して、濃縮した。残渣をシリカゲルによって精製して、遊離塩基を得て、これをジクロロメタンに溶解させた。2 M HCl を添加して、溶液を濃縮し、1 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) エタノンヒドロクロライド ( 0 . 068 g、収率 48 . 3 % ) を得た。

## 【 0 3 1 6 】

## 【化 1 1 5】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 2H),

7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

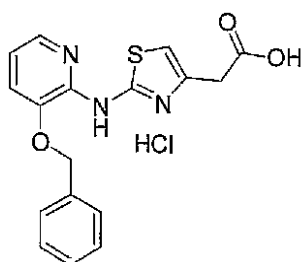
マスペクトル (apci)  $m/z = 340.1$  (M+H-HCl).

( 実施例 21 )

2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) 酢酸ヒドロクロライド

## 【 0 3 1 7 】

## 【化 1 1 6】



メチル 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) アセテート ( 実施例 14 に従って調製 ; 0 . 500 g、1 . 41 mmol ) を MeOH ( 40 mL ) および 1 M NaOH ( 5 mL ) に溶解させて、反応混合物を 60 まで 2 時間加熱した。反応混合物を冷却して、溶媒を除去した。1 N HCl を残渣に添加して、約 pH 2 に調整した。溶液をジクロロメタン中 10 % MeOH によって抽出して、2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) 酢酸ヒドロクロライド ( 0 . 319 g、収率 66 . 4 % ) を得た。

## 【 0 3 1 8 】



## 【化 1 1 7】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.68 (s, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z = 342.1$  (M+H-HCl).

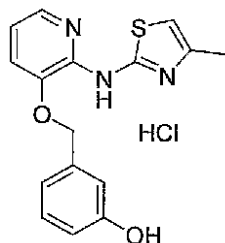
## ( 実施例 2 2 )

3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノールヒドロクロライド

## 【 0 3 1 9 】

10

## 【化 1 1 8】



工程 A : 3 - ( 3 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンの調製 : 実施例 3、工程 B および C による方法に従って、5, 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - オール ( 実施例 3、工程 A に従って調製 ; 5.0 g、24 mmol )、( 3 - ( プロモメチル ) フェノキシ ) ( tert - ブチル ) ジメチルシラン ( 7.3 g、24 mmol ) [ J. Med. Chem. ( 1992 ), 35, 3498 ] および炭酸カリウム ( 8.3 g、60 mmol ) を合わせて、3 - ( 3 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 5.4 g、収率 48% ) を透明および無色油として得た。

## 【 0 3 2 0 】

## 【化 1 1 9】

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.61 (bs, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 6H). マススペクトル (apci)  $m/z = 428.2$  (M+H).

工程 B : 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノールヒドロクロライド : 125 mL 丸底フラスコに 3 - ( 3 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 5.4 g、13 mmol ) および THF ( 50 mL ) を注入した。TBPF ( THF 中 1 M、15 mL、15 mmol ) を添加して、室温にて攪拌した。反応物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液に注入して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 × 100 mL ) によって抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル ( ヘキサン中 30 ~ 80% EtOAc ) で精製して、HCl 塩生成後に 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノールヒドロクロライド ( 3.5 g、79% ) を得た。

## 【 0 3 2 1 】

30

40

【化 1 2 0】

 $^1\text{H}$ 

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.83 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 314.1$  ( $M+H-HCl$ ).

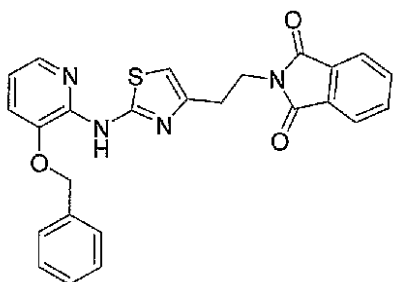
(実施例 2 3)

2 - (2 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - イルアミノ)チアゾール - 4 - イル)エチル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン

10

【0 3 2 2】

【化 1 2 1】



20

1 - (3 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - イル)チオ尿素(実施例 2、工程 A および B に従って調製)(8.00 g、30.8 mmol)、2 - (4 - ブロモ - 3 - オキソブチル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン(12.8 g、43.2 mmol; J. Med. Chem. (1992) 35, 3239 - 3246 に従って調製)、トリエチルアミン(7.31 mL、52.4 mmol)、およびエタノール(200 mL)の混合物を還流下で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却して、水(200 mL)で希釈し、濾過して、水およびヘキサンで複数回洗浄し、乾燥させた。生成物をヘキサン：塩化メチレン(1 : 1、250 mL)から固体に再結晶させて、2 - (2 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - イルアミノ)チアゾール - 4 - イル)エチル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン(13.8 g、収率 98.0%)を白色粉末として得た。

30

【0 3 2 3】

【化 1 2 2】

 $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.93 (bs, 1H), 7.80-7.87

(m, 6H), 7.57 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 2.91 (t, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z = 457$  ( $M+H$ ).

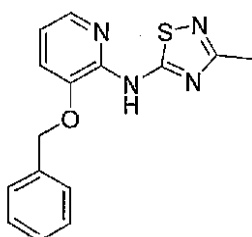
(実施例 2 4)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 - アミン

40

【0 3 2 4】

【化 1 2 3】



3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロピリジン(0.8393 g、3.821 mmol

50

)、3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン(8.684 mL、3.474 mmol)、リン酸カリウム(0.8110 g、3.821 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.07952 g、0.08684 mmol)および9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンタン(0.05527 g、0.09552 mmol)をトルエン(8 mL)および水(3 mL)中で実施例17、工程Bに従って反応させて、3-(ベンジルオキシ)-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン(0.932 g、収率88.13%)を淡黄色固体として得た。

【0325】

【化124】

10

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.9 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 1.17, 5.07 Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.15 (dd, *J* = 1.17, 7.80 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 5.07, 7.80 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). マススペクトル (esi) *m/z* = 299 (100) (M+H).

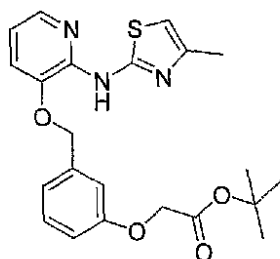
(実施例25)

tert-ブチル2-(3-(2-(4-メチルチアジアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)フェノキシ)アセテート

【0326】

【化125】

20



3-(2-(4-メチルチアジアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)フェノール(実施例22に従って調製; 900 mg、2.87 mmol)、炭酸カリウム(992 mg、7.18 mmol)、およびtert-ブチル2-プロモアセテート(0.424 mL、2.87 mmol)を100 mL丸底フラスコに添加して、DMF(10 mL)に溶解させた。反応混合物を3時間攪拌して、次に水(90 mL)を添加し、反応混合物を室温にて1時間攪拌した。得られた固体を濾過して、シリカゲル(ヘキサン中20%酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル2-(3-(2-(4-メチルチアジアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)フェノキシ)アセテート(680 mg、収率55.4%)を白色泡として得た。

【0327】

【化126】

30

40

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (bs, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.39 (q, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). マススペクトル (apci) *m/z* = 372 (100), 428 (20).

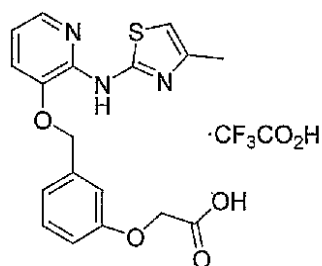
(実施例26)

2-(3-(2-(4-メチルチアジアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルオキシエチル)フェノキシ)酢酸トリフルオロアセテート

【0328】

50

## 【化 1 2 7】



tert - ブチル - 2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノキシ ) アセテート ( 6 8 0 m g 、 1 . 5 9 m m o l ) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 m L ) を 5 0 m L 丸底フラスコ内で合わせた。トリフルオロ酢酸 ( 5 m L ) を添加して、反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、得られた固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 4 0 % メタノールによって粉碎し、2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノキシ ) 酢酸トリフルオロアセテート塩 ( 6 2 1 m g 、 収率 8 0 . 4 % ) を白色固体として得た。

## 【 0 3 2 9 】

## 【化 1 2 8】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.92 (dd, 1H), 7.49

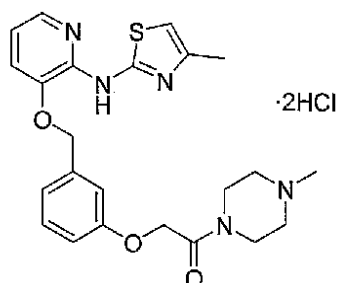
(dd, 1h), 7.32 (t, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.00 (dd, 1h), 6.88 (dd, 1H), 6.72 (q, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.69 (s, 2h), 2.29 (d, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 372$  (M+H-TFA).

## ( 実施例 2 7 )

1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノキシ ) エタノンジヒドロクロライド

## 【 0 3 3 0 】

## 【化 1 2 9】



1 ドラムバイアルに 2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノキシ ) 酢酸トリフルオロアセテート ( 実施例 2 6 に従って調製 ; 7 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 0 . 1 0 m L 、 0 . 7 2 m m o l ) および THF ( 2 m L ) を注入して、0 まで冷却した。エチルクロロホルメート ( 0 . 0 3 5 m L 、 0 . 3 6 m m o l ) を添加して、反応混合物を 0 にて 3 0 分間攪拌した。N - メチルピペラジン ( 0 . 0 8 0 m L 、 0 . 7 2 m m o l ) を添加して、反応混合物を室温まで加温して、室温にて 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を水に注入して、EtOAc で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル ( EtOAc 中 1 0 % メタノール ~ アンモニアを含む EtOAc 中 1 0 % メタノール ) で精製して、HCl 塩生成後に 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジ

ン - 3 - イルオキシ)メチル)フェノキシ)エタノンジヒドロクロライド (51.3 mg、収率 64.2%) を白色固体として得た。

【0331】

【化130】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.64 (bs, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.97 (d, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 454.2$  ( $M+H-2\text{HCl}$ ).

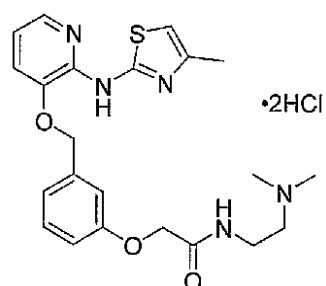
10

(実施例 28)

N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - (3 - ((2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イルオキシ)メチル)フェノキシ)アセトアミドジヒドロクロライド

【0332】

【化131】



20

2 - (3 - ((2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イルオキシ)メチル)フェノキシ)酢酸トリフルオロアセテート (実施例 26 に従って調製; 70 mg、0.14 mmol)、トリエチルアミン (0.10 mL、0.72 mmol)、エチルクロロホルメート (0.035 mL、0.36 mmol) および N1, N1 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.079 mL、0.72 mmol) を実施例 30 の方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - (3 - ((2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イルオキシ)メチル)フェノキシ)アセトアミドジヒドロクロライド (43.8 mg、収率 56.1%) を白色固体として得た。

30

【0333】

【化132】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$

11.54 (bs, 1H), 10.76 (bs, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.53 (q, 2H), 3.19 (q, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.35 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 442.1$  ( $M+H-2\text{HCl}$ ).

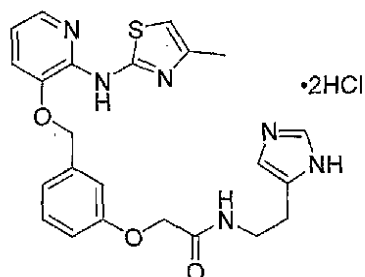
40

(実施例 29)

N - (2 - (1H - イミダゾール - 5 - イル)エチル) - 2 - (3 - ((2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イルオキシ)メチル)フェノキシ)アセトアミドジヒドロクロライド

【0334】

## 【化 1 3 3】



2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノキシ ) 酢酸トリフルオロアセテート ( 実施例 2 7 に従って調製 ; 70 mg、0.14 mmol )、トリエチルアミン ( 0.10 mL、0.72 mmol )、エチルクロロホルメート ( 0.035 mL、0.36 mmol ) および 2 - ( 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) エタンアミン ( 80 mg、0.72 mmol ) を実施例 2 9 の方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に N - ( 2 - ( 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) エチル ) - 2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノキシ ) アセトアミドジヒドロクロライド ( 32.7 mg、収率 40.0% ) を白色固体として得た。

## 【 0 3 3 5】

## 【化 1 3 4】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.02 (d, 1H), 8.39

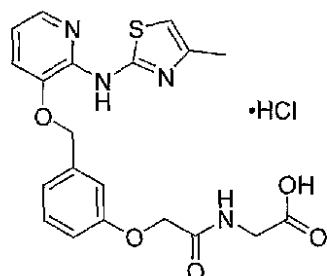
(t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.35 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 465.2 ( $M+H-2HCl$ ).

## ( 実施例 3 0 )

2 - ( 2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノキシ ) アセトアミド ) 酢酸ヒドロクロライド

## 【 0 3 3 6】

## 【化 1 3 5】



2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノキシ ) 酢酸トリフルオロアセテート ( 実施例 2 6 に従って調製 ; 70 mg、0.14 mmol )、トリエチルアミン ( 0.10 mL、0.72 mmol )、エチルクロロホルメート ( 0.035 mL、0.36 mmol ) および tert - ブチル 2 - アミノアセテートヒドロクロライド ( 120 mg、0.72 mmol ) を実施例 3 0 の方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に 2 - ( 2 - ( 3 - ( ( 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) メチル ) フェノキシ ) アセトアミド ) 酢酸ヒドロクロライド ( 43.1 mg、収率 61.1% ) を白色固体として得た。

## 【 0 3 3 7】

## 【化 1 3 6】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  10.75

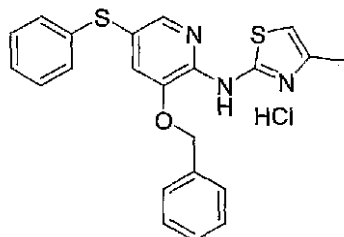
(bs, 1H), 8.54 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (m, 1H),  
7.17 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.57 (s,  
2H), 3.90 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 443.0$   
( $\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$ ).

(実施例 3 1)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (フェニル  
チオ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド 10

## 【0 3 3 8】

## 【化 1 3 7】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリ  
ジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製; 0.350 g, 0.930 mmol)、Me  
Li (0.727 mL, 1.16 mmol)、ブチルリチウム (0.465 mL, 1.1  
6 mmol)、および 1, 2 - ジフェニルジスルファン (0.203 g, 0.930 mm  
ol) を実施例 7 の方法に従って反応させて、逆相精製後に 3 - (ベンジルオキシ) - N  
- (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (フェニルチオ) ピリジン - 2 - アミンヒ  
ドロクロライド (0.182 g、収率 48.2%) を得た。

## 【0 3 3 9】

## 【化 1 3 8】

 $^1\text{H}$  NMR

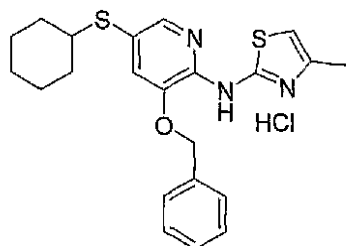
( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  8.00 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.26 (m,  
1H), 7.20 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). マススペクトル (apci)  
 $m/z = 406.1$  ( $\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$ ).

(実施例 3 2)

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (シクロヘキシルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール  
- 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

## 【0 3 4 0】

## 【化 1 3 9】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリ  
ジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製) (0.350 g, 0.930 mmol)、M  
e Li (0.727 mL, 1.16 mmol)、ブチルリチウム (0.465 mL, 1. 50

16 mmol)、および1,2-ジシクロヘキシルジスルファン(0.214 g、0.930 mmol)を実施例7の方法に従って反応させて、逆相精製後に3-(ベンジルオキシ)-5-(シクロヘキシルチオ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンヒドロクロライド(0.028 g、収率7.31%)を得た。

【0341】

【化140】

$^1\text{H}$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.91 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.29 (d, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.20 (m, 5H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 412.1 (M+H-HCl).

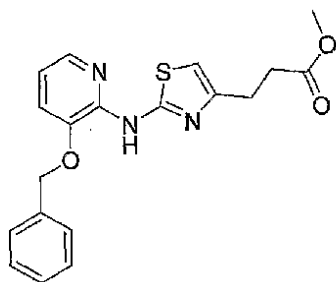
10

(実施例33)

メチル3-(2-(3-ベンジルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イル)プロパノエート

【0342】

【化141】



20

1-(3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)チオ尿素(3.30 g、12.7 mmol)、メチル5-ブromo-4-オキソペンタノエート(3.19 g、15.3 mmol) (Synthetic Communications (1994) 2557-2562に従って調製)、およびトリエチルアミン(3.10 mL、22.3 mmol)を実施例2、工程Cの方法に従って、メタノール(100 mL)中、還流下で3時間加熱して、メチル3-(2-(3-ベンジルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イル)プロパノエート(3.82 g、収率81.3%)を淡黄色粉末として得た：

【0343】

【化142】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (bs, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.34-7.42 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.69 (t, 2H). マススペクトル (esi)  $m/z$  = 370 (100).

(実施例34)

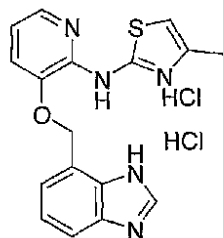
3-(3H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)メトキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンジヒドロクロライド

【0344】

40



## 【化 1 4 3】



2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - オール ( 実施例 3、工程 A に従って調製 ; 70 mg、0.338 mmol )、炭酸カリウム ( 117 mg、0.844 mmol ) および tert - ブチル 4 - ( プロモメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - カルボキシレート ( 105 mg、0.338 mmol ) [ Moon, M., J. Med. Chem. ( 1992 ), 35 ( 6 ), 1076 ] を実施例 3、工程 B および C による方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に 3 - ( ( 3 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 4 - イル ) メトキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド ( 19.6 mg、収率 14.1% ) を白色固体として得た。

## 【 0 3 4 5 】

## 【化 1 4 4】

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.72 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

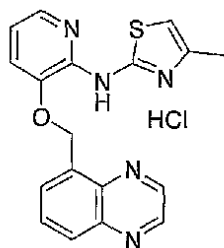
マスペクトル (apci)  $m/z$  = 338.1 ( $M+H-2HCl$ ).

( 実施例 3 5 )

N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 3 - ( キノキサリン - 5 - イルメトキシ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

## 【 0 3 4 6 】

## 【化 1 4 5】



2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - オール ( 実施例 3、工程 A に従って調製 ; 70 mg、0.338 mmol )、炭酸カリウム ( 117 mg、0.844 mmol ) および 5 - ( プロモメチル ) キノキサリン ( 75.3 mg、0.338 mmol ) [ Hardie, M. J., Org. Biomol. Chem. ( 2004 ), 2 ( 20 ), 2958 ] を実施例 3、工程 B および C による方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 3 - ( キノキサリン - 5 - イルメトキシ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド ( 41.1 mg、収率 31.5% ) を黄色固体として得た。

## 【 0 3 4 7 】

## 【化 1 4 6】

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.12 (d, 1H), 9.07 (d, 1H),

## 【 0 3 4 8 】

## 【化 1 4 7】

8.26 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H),  
6.85 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 350.0$   
( $M+H-HCl$ ).

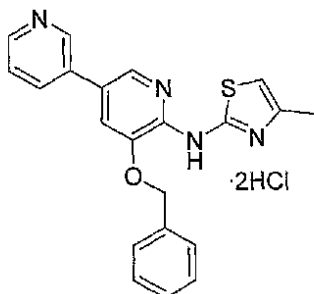
(実施例 3 6)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン  
- 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

## 【0 3 4 9】

## 【化 1 4 8】

10



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリ  
ジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製; 0.125 g, 0.332 mmol)、ピリ  
ジン - 3 - イルボロン酸 (0.0490 g, 0.399 mmol)、ビス(トリフェニル  
ホスフィン)パラジウム(II)クロライド (0.00700 g, 0.00997 mmol)、  
および炭酸ナトリウム (0.106 g, 0.997 mmol) を DME (10 mL)  
)、および水 (5 mL) 中で合わせて、80 にて一晩加熱した。反応混合物を冷却して  
、ジクロロメタンと水とで分配した。層を分離して、有機層を乾燥、濾過、および濃縮し  
た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を遊離塩基として  
得た。遊離塩基をジクロロメタンに溶解させて、エーテル中 2 M HCl を添加した。混  
合物を濃縮して、3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) -  
5 - (ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド (0.109 g、  
収率 87.6%) を得た。

20

30

## 【0 3 5 0】

## 【化 1 4 9】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.27 (m,  
1H), 8.81 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.66  
(d, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).  
マススペクトル (apci)  $m/z = 375.1$  ( $M+H-2HCl$ ).

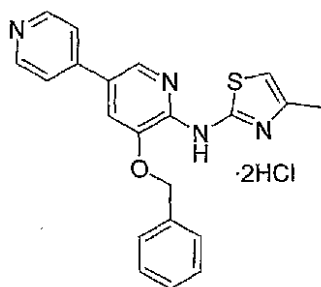
(実施例 3 7)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン  
- 4 - イル) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

40

## 【0 3 5 1】

## 【化 1 5 0】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 4 - アミン (実施例 1 に従って調製; 0.125 g, 0.332 mmol)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (0.0490 g, 0.399 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (0.00700 g, 0.00997 mmol)、および炭酸ナトリウム (0.106 g, 0.997 mmol) を DME (10 mL) および水 (5 mL) 中で合わせて、80 にて一晩加熱した。反応混合物を冷却して、ジクロロメタンと水とで分配した。層を分離して、有機層を乾燥、濾過、および濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を遊離塩基として得た。遊離塩基をジクロロメタンに溶解させて、エーテル中 2 M HCl を添加した。混合物を濃縮して、3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド (0.109 g、収率 87.6%) を得た。

## 【0 3 5 2】

## 【化 1 5 1】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-

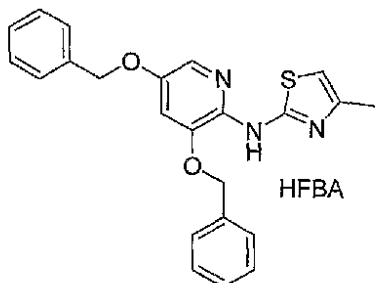
d<sub>6</sub>) δ 8.89 (d, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 375.1 (M+H-2HCl).

## ( 実施例 3 8 )

3 , 5 - ビス (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

## 【0 3 5 3】

## 【化 1 5 2】



5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - オール (実施例 1 2、工程 A に従って調製; 0.073 g, 0.233 mmol) および炭酸カリウム (0.0724 g, 0.524 mmol) を DMF (3 mL) 中に入れた。1 - (ブロモメチル) ベンゼン (0.0398 mg, 0.233 mmol) を添加して、反応混合物を室温にて一晩撹拌した。水を添加して、反応混合物をエーテルで抽出した。有機相を分離、乾燥、濾過、および濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中 15 ~ 20% EtOAc) で精製して、粗生成物 30 mg を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィによって精製して、3 , 5 - ビス (ベンジルオキシ) - N - (4

- メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン H F B A 塩 ( 0 . 0 1 g、収率 1 0 . 6 % ) とし得た。

【 0 3 5 4 】

【 化 1 5 3 】

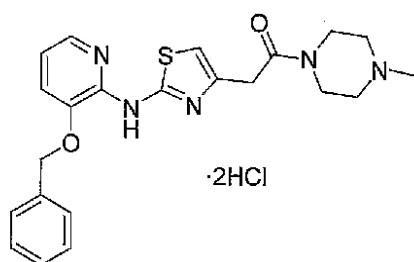
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.69 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 9H), 7.30 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 404.1 (M+H-HFBA).

( 実施例 3 9 )

2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エタノンジヒドロクロライド

【 0 3 5 5 】

【 化 1 5 4 】



1 0 0 m L 丸底フラスコに 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) 酢酸 ( 実施例 2 4 に従って調製 ; 0 . 0 5 0 g、0 . 1 4 6 5 m m o l ) および T H F ( 3 0 m L ) を注入して、- 5 まで冷却した。トリエチルアミン ( 0 . 0 3 1 1 2 g、0 . 3 0 7 6 m m o l ) およびエチルカルボノクロリデート ( 0 . 0 7 0 0 2 m L、0 . 7 3 2 3 m m o l ) を続けて添加して、反応混合物を - 5 にて 3 0 分間撹拌した。1 - メチルピペラジン ( 0 . 0 7 3 3 5 g、0 . 7 3 2 3 m m o l ) を添加して、反応混合物を - 5 で 3 0 分間、次に室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水で洗浄して、有機層を分離、乾燥および濃縮して、残渣を最初にシリカゲルクロマトグラフィで、次に逆相クロマトグラフィで精製して、表題化合物を遊離塩基として得た。遊離塩基をジクロロメタンに溶解させて、エーテル中 2 M H C l を添加した。混合物を濃縮して、2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エタノンジヒドロクロライド ( 0 . 0 2 4 g、収率 3 3 . 0 1 % ) を得た。

【 0 3 5 6 】

【 化 1 5 5 】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.35 (bs, 1H), 10.11 (bs, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (m, 3H), 2.98 (m, 3H), 2.78 (d, 3H).

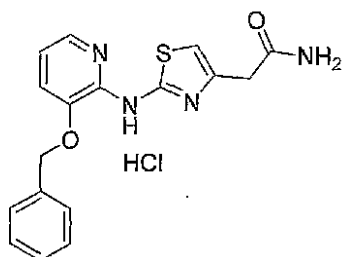
マススペクトル (apci)  $m/z$  = 424.2 (M+H-2HCl).

( 実施例 4 0 )

2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) アセトアミドヒドロクロライド

【 0 3 5 7 】

## 【化 1 5 6】



100 mL 丸底フラスコに 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) 酢酸 ( 実施例 2 4 に従って調製 ; 0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 4 6 5 mmol ) および THF ( 3 0 mL ) を注入して、 - 5 °C まで冷却した。トリエチルアミン ( 0 . 0 3 1 1 2 g 、 0 . 3 0 7 6 mmol ) およびエチルカルボノクロリデート ( 0 . 0 7 0 0 2 mL 、 0 . 7 3 2 3 mmol ) を続けて添加して、反応混合物を - 5 °C にて 3 0 分間撹拌した。メタノール中の 7 M NH<sub>3</sub> ( 2 . 1 8 6 mL 、 1 5 . 3 1 mmol ) を添加して、反応混合物を - 5 °C で 3 0 分間、次に室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水で洗浄して、有機層を分離、乾燥および濃縮して、残渣を最初にシリカゲルクロマトグラフィで、次に逆相クロマトグラフィで精製して、表題化合物を遊離塩基として得た。遊離塩基をジクロロメタンに溶解させて、次にエーテル中 2 M HCl を添加した。混合物を濃縮して、2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エタノンヒドロクロライド ( 0 . 0 2 4 g 、 収率 3 3 . 0 1 % ) を得た。

## 【 0 3 5 8 】

## 【化 1 5 7】

<sup>1</sup>H

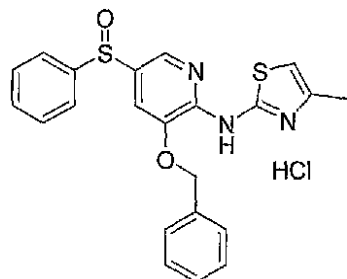
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.04 (bs, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.57 (s, 2H). マススペクトル (apci) m/z = 341.0 (M+H-HCl).

## ( 実施例 4 1 )

3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( フェニルスルフィニル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

## 【 0 3 5 9 】

## 【化 1 5 8】



3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( フェニルチオ ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 0 4 9 g 、 0 . 1 2 1 mmol ) ( 実施例 7 に従って調製 ; 0 . 0 4 9 g 、 0 . 1 2 1 mmol ) および MCPBA ( 0 . 0 3 9 8 g 、 0 . 1 6 6 mmol ) を実施例 8 に従って反応させて、3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( フェニルスルフィニル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド ( 0 . 0 2 8 g 、 収率 5 0 . 6 % ) を得た。

## 【 0 3 6 0 】

【化 1 5 9】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (m, 5H), 7.34 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 422.0$  (M+H-HCl).

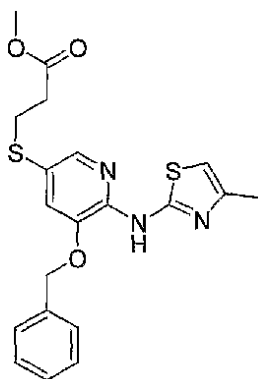
(実施例 4 2)

メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルチオ ) プロパノエート

【 0 3 6 1 】

10

【化 1 6 0】



20

窒素でパージした 50 mL 丸底フラスコに 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 実施例 1 に従って調製 ; 1 . 50 g、3 . 99 mmol )、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  ( 0 . 091 g、0 . 099 mmol )、4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン ( 0 . 115 g、0 . 199 mmol )、およびジオキサン ( 20 mL ) を注入した。N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 1 . 4 mL、8 . 0 mmol ) およびメチル 3 - メルカプトプロパノエート ( 0 . 49 mL、4 . 4 mmol ) を添加して、フラスコを 100 の油浴に 2 時間投入した。反応混合物を室温まで冷却して、溶媒を除去した。残渣をシリカゲル ( 20 ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製して、メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルチオ ) プロパノエート ( 1 . 30 g、収率 78 . 5 % ) を白色固体として得た。

30

【 0 3 6 2 】

【化 1 6 1】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.22 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.32 (s, 3H); マススペクトル (apci)  $m/z = 325.0$  (100) 416.0 (50).

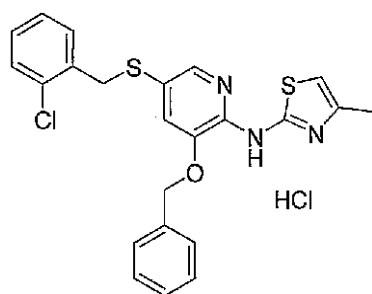
(実施例 4 3)

5 - ( 2 - クロロベンジルチオ ) - 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

40

【 0 3 6 3 】

## 【化 1 6 2】



1 ドラムバイアルにメチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルチオ ) プロパノエート ( 実施例 4 2 に従って調製 ; 70 mg、0.17 mmol ) を注入した。THF ( 1 mL ) および KOtBu ( 0.59 mL、0.59 mmol ) を添加して、反応混合物を室温にて 5 分間撹拌した。1 - ( プロモメチル ) - 2 - クロロベンゼン ( 0.024 mL、0.19 mmol ) を添加して、反応混合物を室温にて 30 分間撹拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 ( 1 mL ) を添加して、反応混合物を 10 分間撹拌した。相を分離して、水相を EtOAc で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して、シリカゲルで精製して、HCl 塩生成後に 5 - ( 2 - クロロベンジルチオ ) - 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド ( 48.2 mg、収率 58.3% ) を白色固体として得た。

## 【 0 3 6 4 】

## 【化 1 6 3】

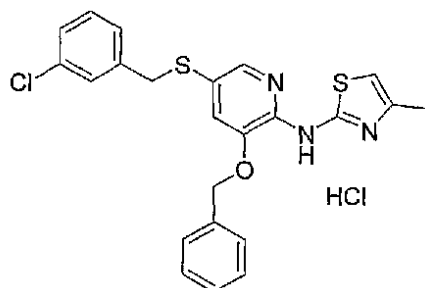
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.80 (d, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.46-7.34 (m, 4H), 7.27 (td, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.81 (q, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.30 (d, 3H); マススペクトル (apci) m/z = 238.0 (100), 454.0 (90), 362.9 (80).

## ( 実施例 4 4 )

5 - ( 3 - クロロベンジルチオ ) - 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

## 【 0 3 6 5 】

## 【化 1 6 4】



メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルチオ ) プロパノエート ( 実施例 4 2 に従って調製 ; 70 mg、0.17 mmol )、KOtBu ( 0.59 mL、0.59 mmol ) および 1 - ( プロモメチル ) - 3 - クロロベンゼン ( 0.022 mL、0.17 mmol ) を実施例 4 3 の方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に 5 - ( 3 - クロロベンジルチオ ) - 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド ( 64.2 mg、収率 77.00% ) を白色固体として得た。

## 【 0 3 6 6 】

10

20

30

40

## 【化 1 6 5】

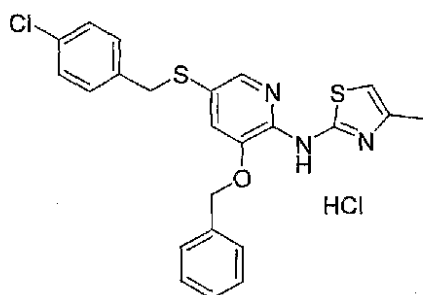
$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.85 (bs, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29 (d, 3H); マススペクトル (apci)  $m/z$  = 238.0 (100), 454.0 (95), 362.9 (80).

## ( 実施例 4 5 )

5 - ( 4 - クロロベンジルチオ ) - 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

## 【 0 3 6 7 】

## 【化 1 6 6】



メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルチオ ) プロパノエート ( 実施例 4 2 に従って調製 ; 7 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) 、 K O t B u ( 0 . 5 9 m L 、 0 . 5 9 m m o l ) および 1 - クロロ - 4 - ( クロロメチル ) クロロベンゼン ( 2 7 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) を実施例 4 3 の方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に 5 - ( 4 - クロロベンジルチオ ) - 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド ( 5 7 . 2 m g 、 収率 6 9 . 2 % ) を白色固体として得た。

## 【 0 3 6 8 】

## 【化 1 6 7】

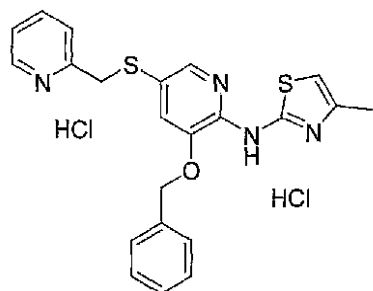
$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.85 (bs, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.29 (d, 3H); マススペクトル (apci)  $m/z$  = 238.0 (100), 454.0 (75), 362.9 (60).

## ( 実施例 4 6 )

3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチルチオ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

## 【 0 3 6 9 】

## 【化 1 6 8】



メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルチオ ) プロパノエート ( 実施例 4 2 に従って調製 ; 7 0 m g 、 0 .



17 mmol)、KOtBu (0.59 mL、0.59 mmol) および 2 - (プロモメチル) ピリジンヒドロクロライド (42.6 mg、0.17 mmol) を実施例 43 の方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルチオ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド (51.6 mg、収率 62.1%) を白色固体として得た。

【0370】

【化169】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.80 (bs, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.49-7.34 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.28 (d, 3H); マススペクトル (apci)  $m/z$  = 330.0 (100), 421.0 (95), 238.0 (50).

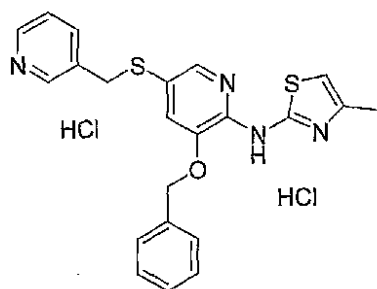
10

(実施例 47)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルチオ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

【0371】

【化170】



20

メチル 3 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イルチオ) プロパノエート (実施例 42 に従って調製; 70 mg、0.17 mmol)、KOtBu (0.59 mL、0.59 mmol) および 3 - (クロロメチル) ピリジンヒドロクロライド (27.6 mg、0.17 mmol) を実施例 43 の方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルチオ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド (44.2 mg、収率 53.2%) を白色固体として得た。

【0372】

【化171】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.68 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.28 (d, 3H); マススペクトル (apci)  $m/z$  = 238.0 (100), 330.0 (70), 421.0 (60).

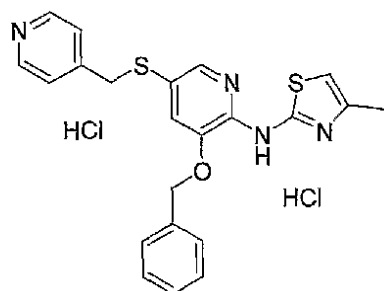
40

(実施例 48)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イルメチルチオ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

【0373】

## 【化 1 7 2】



メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルチオ ) プロパノエート ( 実施例 4 2 に従って調製 ; 7 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) 、 K O t B u ( 0 . 5 9 m L 、 0 . 5 9 m m o l ) および 4 - ( クロロメチル ) ピリジンヒドロクロライド ( 2 7 . 6 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) を実施例 4 3 の方法に従って反応させて、H C l 塩生成後に 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド ( 4 7 . 9 m g 、 収率 5 7 . 6 % ) を白色固体として得た。

## 【 0 3 7 4】

## 【化 1 7 3】

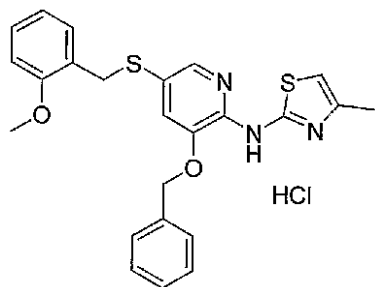
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8.72 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.27 (d, 3H);  
マスペクトル (apci)  $m/z = 421.0$  (100), 330.0 (45), 238.0 (40).

## ( 実施例 4 9 )

5 - ( 2 - メトキシベンジルチオ ) - 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

## 【 0 3 7 5】

## 【化 1 7 4】



メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 2 - イルチオ ) プロパノエート ( 実施例 4 2 に従って調製 ; 7 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) 、 K O t B u ( 0 . 5 9 m L 、 0 . 5 9 m m o l ) および 1 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシベンゼン ( 0 . 0 2 3 m L 、 0 . 1 7 m m o l ) を実施例 4 3 の方法に従って反応させて、H C l 塩生成後に 5 - ( 2 - メトキシベンジルチオ ) - 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド ( 6 3 . 3 m g 、 収率 7 7 . 3 % ) を白色固体として得た。

## 【 0 3 7 6】

## 【化 1 7 5】

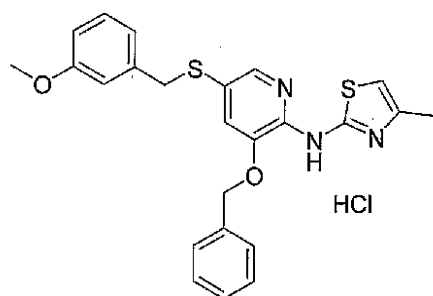
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  7.79 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); マススペクトル (apci)  $m/z = 450.0$  (100), 359.0 (45), 238.0 (40).

(実施例 5 0)

5 - (3 - メトキシベンジルチオ) - 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0 3 7 7】

## 【化 1 7 6】



メチル 3 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イルチオ)プロパノエート (実施例 4 2 に従って調製; 70 mg、0.17 mmol)、 $\text{KOtBu}$  (0.59 mL、0.59 mmol) および 1 - (クロロメチル) - 3 - メトキシベンゼン (0.024 mL、0.17 mmol) を実施例 4 3 の方法に従って反応させて、 $\text{HCl}$  塩生成後に 5 - (3 - メトキシベンジルチオ) - 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (61.7 mg、収率 75.4%) を白色固体として得た。

【0 3 7 8】

## 【化 1 7 7】

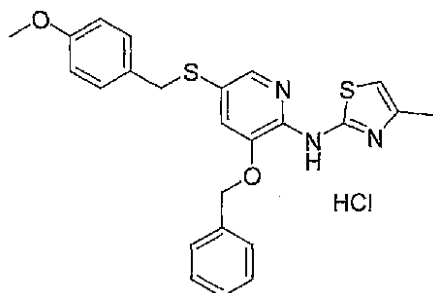
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  7.84 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.17 (t, 3H), 6.80 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); マススペクトル (apci)  $m/z = 450.0$  (100), 359.0 (80), 238.0 (75).

(実施例 5 1)

5 - (4 - メトキシベンジルチオ) - 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0 3 7 9】

## 【化 1 7 8】



メチル 3 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イルチオ)プロパノエート (実施例 4 2 に従って調製; 70 mg、0.17 mmol)、 $\text{KOtBu}$  (0.59 mL、0.59 mmol) および 1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (0.023 mL、0.17 mmol) を実施例 4 3 の方

法に従って反応させて、HCl塩生成後に5-(4-メトキシベンジルチオ)-3-(ベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンヒドロクロライド(64.1mg、収率78.3%)を白色固体として得た。

【0380】

【化179】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.82 (d, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.30 (d, 3H); マススペクトル (apci)  $m/z$  = 450.0 (M+H-HCl).

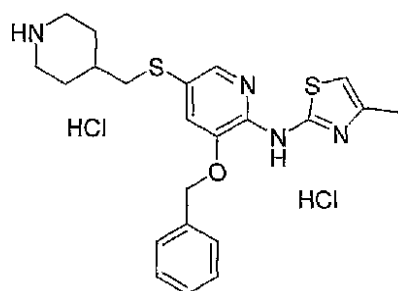
10

(実施例52)

3-(ベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(ピペリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-2-アミンジヒドロクロライド

【0381】

【化180】



20

メチル3-(5-(ベンジルオキシ)-6-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルチオ)プロパノエート(実施例42に従って調製; 70mg、0.17mmol)、KOtBu(0.59mL、0.59mmol)およびtert-ブチル4-(プロモメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(46.9mg、0.17mmol)を実施例43の方法に従って反応させて、HCl塩生成後に3-(ベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(ピペリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-2-アミンジヒドロクロライド(54.4mg、収率64.6%)を白色固体として得た。

30

【0382】

【化181】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.20 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.45-7.30 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.75-3.45 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.42 (m, 2H); マススペクトル (apci)  $m/z$  = 427.1 (M+H-2HCl).

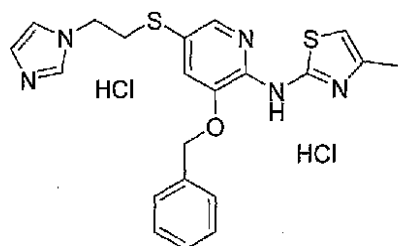
40

(実施例53)

5-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルチオ)-3-(ベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンジヒドロクロライド

【0383】

## 【化 1 8 2】



メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 2 - イルチオ ) プロパノエート ( 実施例 4 2 に従って調製 ; 7 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) 、 K O t B u ( 0 . 5 9 m L 、 0 . 5 9 m m o l ) および 1 - ( 2 - クロロエチル ) - 1 H - イミダゾールヒドロクロライド ( 2 8 . 1 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) を実施例 4 3 の方法に従って反応させて、 H C l 塩生成後に 5 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) エチルチオ ) - 3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド ( 2 8 . 1 m g 、 収率 3 3 . 6 % ) を黄褐色固体として得た。

## 【 0 3 8 4 】

## 【化 1 8 3】

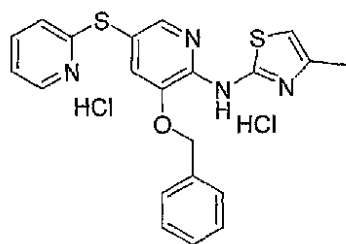
$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.16 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.29 (d, 3H); マススペクトル (apci)  $m/z$  = 424.0 (100) 328.0 (75) 238.0 (35).

( 実施例 5 4 )

3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルチオ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

## 【 0 3 8 5 】

## 【化 1 8 4】



3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 実施例 1 に従って調製 ) ( 0 . 1 2 5 g 、 0 . 3 3 2 m m o l ) 、 M e L i ( 0 . 2 6 0 m L 、 0 . 4 1 5 m m o l ) 、 プチルリチウム ( 0 . 1 6 6 m L 、 0 . 4 1 5 m m o l ) 、 および 1 , 2 - ジ ( ピリジン - 2 - イル ) ジスルファン ( 0 . 0 7 3 2 g 、 0 . 3 3 2 m m o l ) を実施例 7 の方法に従って反応させて、 ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルチオ ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド ( 0 . 0 5 8 g 、 収率 3 6 . 4 % ) を得た。

## 【 0 3 8 6 】

【化 1 8 5】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.37 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 407.0 (M+H-2HCl).

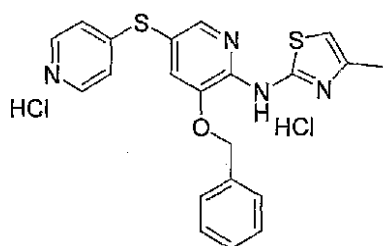
(実施例 5 5)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イルチオ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

10

【0 3 8 7】

【化 1 8 6】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製) (0.125 g, 0.332 mmol), MeLi (0.260 mL, 0.415 mmol), プチルリチウム (0.166 mL, 0.415 mmol), および 1, 2 - ジ (ピリジン - 4 - イル) ジスルファン (0.0732 g, 0.332 mmol) を実施例 7 の方法に従って反応させて、(ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イルチオ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド (0.057 g, 収率 35.8%) を得た。

20

【0 3 8 8】

【化 1 8 7】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 407.0 (M+H-2HCl).

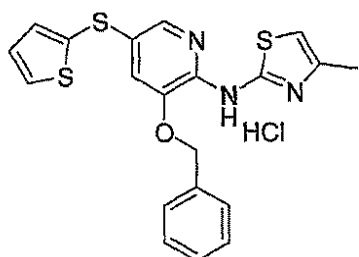
30

(実施例 5 6)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (チオフェン - 2 - イルチオ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0 3 8 9】

【化 1 8 8】



40

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製) (0.125 g, 0.332 mmol), MeLi (0.260 mL, 0.415 mmol), プチルリチウム (0.166 mL, 0

50

、 415 mmol)、および 2 - (2 - (チオフェン - 2 - イル)ジスルファニル)チオフェン (0.0765 g、0.332 mmol) を実施例 7 の方法に従って反応させて、3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イルチオ)ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (0.063 g、収率 42.3%) を得た。

【0390】

【化189】

<sup>1</sup>H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.36 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 412.0 (M+H-HCl).

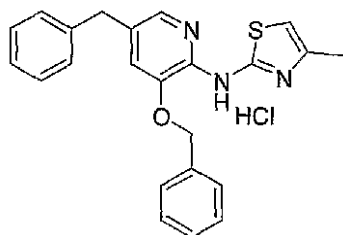
10

(実施例 57)

5 - ベンジル - 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0391】

【化190】



20

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 に従って調製) (0.125 g、0.332 mmol)、9 - ベンジル - 9 - ボラ - ピシクロ [3.3.1]ノナン (1.99 mL、0.997 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf)ジクロロメタン付加体 (0.0273 g、0.0332 mmol)、を DMF (6 mL) および水 (0.6 mL) に入れて、60 °C まで 18 時間加熱した。反応混合物を冷却して、水と DCM とで分配した。層を分離して、有機層を乾燥、濾過、および濃縮した。粗物質をシリカゲルによって精製して、表題化合物の遊離塩基 (92%) を得た。遊離塩基を逆相クロマトグラフィによって精製した。精製した遊離塩基を DCM に溶解させて、2 M HCl を添加した。混合物を濃縮して、5 - ベンジル - 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (0.038 g、収率 29.5%) を得た。

30

【0392】

【化191】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 7.27 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 388.1 (M+H-HCl).

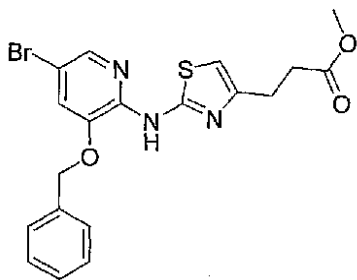
40

(実施例 58)

メチル 3 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ)チアゾール - 4 - イル)プロパノエート

【0393】

## 【化 1 9 2】



1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 2 . 0 0 g、5 . 9 1 mmol )、メチル 5 - ブロモ - 4 - オキソペンタノエート ( 1 . 4 8 g、7 . 1 0 mmol ) ( Synthetic Communications ( 1 9 9 4 ) 2 5 5 7 - 2 5 6 2 に従って調製 )、およびトリエチルアミン ( 1 . 4 4 mL、1 0 . 3 mmol ) を実施例 2、工程 C の方法に従って、メタノール ( 5 0 mL ) 中、還流下で 3 時間加熱して、メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエートを淡黄色粉末として得た。

## 【 0 3 9 4】

## 【化 1 9 3】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.26 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.35-7.63

(m, 6H), 6.66 (bs, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.69 (t, 2H).

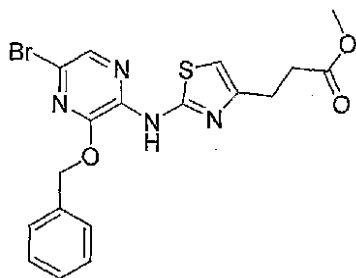
マスペクトル (esi)  $m/z = 448$  (96), 450 (100).

( 実施例 5 9 )

メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピラジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエート

## 【 0 3 9 5】

## 【化 1 9 4】



1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピラジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 2 . 0 0 g、5 . 9 1 mmol )、メチル 5 - ブロモ - 4 - オキソペンタノエート ( 1 . 4 8 g、7 . 1 0 mmol ) ( Synthetic Communications ( 1 9 9 4 ) 2 5 5 7 - 2 5 6 2 に従って調製 )、およびトリエチルアミン ( 1 . 4 4 mL、1 0 . 3 mmol ) を実施例 2、工程 C の方法に従って、メタノール ( 5 0 mL ) 中、還流下で 3 時間加熱して、メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピラジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエート ( 1 . 5 1 g、5 7 % ) を白色粉末として得た：

## 【 0 3 9 6】

## 【化 1 9 5】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.16 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (d,

2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 6.71 (bs, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.85 (t, 2H),

2.69 (t, 2H). マスペクトル (esi)  $m/z = 449$  (96), 451 (100).

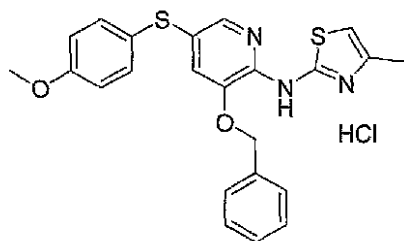
( 実施例 6 0 )



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (4 - メトキシフェニルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0397】

【化196】



10

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (0.125 g、0.332 mmol)、4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチル - 9H - キサンテン (0.0192 g、0.0332 mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.0152 g、0.0166 mmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.116 mL、0.664 mmol)、4 - メトキシベンゼンチオール (0.0466 g、0.332 mmol) を実施例 42 に従って反応させて、塩生成後に 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (4 - メトキシフェニルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (0.028 g、収率 19.4%) を得た。

20

【0398】

【化197】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 7.83 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.35 (m, 5H), 6.94 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 436.1 (M+H-HCl).

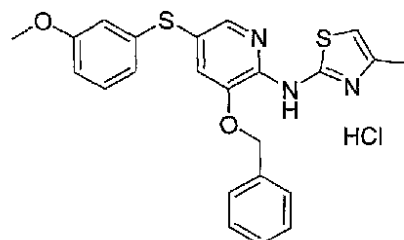
(実施例 61)

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (3 - メトキシフェニルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

30

【0399】

【化198】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (0.125 g、0.332 mmol)、4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチル - 9H - キサンテン (0.0192 g、0.0332 mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.0152 g、0.0166 mmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.116 mL、0.664 mmol)、3 - メトキシベンゼンチオール (0.0466 g、0.332 mmol) を実施例 42 に従って反応させて、3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (3 - メトキシフェニルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (0.035 g、収率 24.2%) を得た。

40

【0400】

【化 1 9 9】

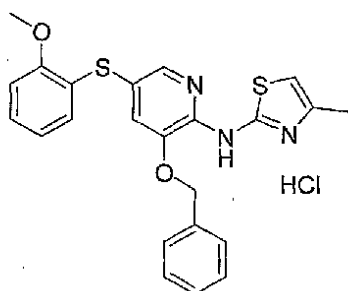
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.22 (t, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 436.1 (M+H-HCl).

(実施例 6 2)

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (2 - メトキシフェニルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0 4 0 1】

【化 2 0 0】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (0.125 g、0.332 mmol)、4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチル - 9H - キサンテン (0.0192 g、0.0332 mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.0152 g、0.0166 mmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.116 mL、0.664 mmol)、2 - メトキシベンゼンチオール (0.0466 g、0.332 mmol) を実施例 4 2 に従って反応させて、塩生成後に 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (2 - メトキシフェニルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (0.103 g、収率 65.7%) を得た。

【0 4 0 2】

【化 2 0 1】

 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

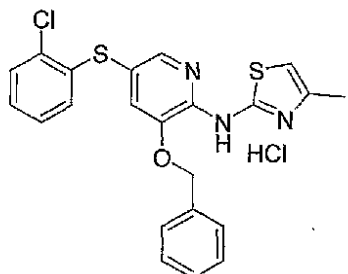
$\delta$  7.93 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 436.1 (M+H-HCl).

(実施例 6 3)

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (2 - クロロフェニルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0 4 0 3】

【化 2 0 2】



10

20

30

40

50

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (0.125 g, 0.332 mmol)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチル - 9H - キサンテン (0.0192 g, 0.0332 mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.0152 g, 0.0166 mmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.116 mL, 0.664 mmol)、2 - クロロベンゼンチオール (0.048 g, 0.332 mmol) を実施例 42 に従って反応させて、塩生成後に 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (2 - クロロフェニルチオ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (0.025 g、収率 17.10%) を得た。

【0404】

【化203】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-

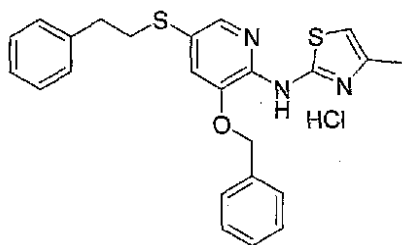
d<sub>6</sub>) δ 8.04 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 440.0 (M+H-HCl).

(実施例 64)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (フェネチルチオ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【0405】

【化204-1】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (0.125 g, 0.332 mmol)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチル - 9H - キサンテン (0.0192 g, 0.0332 mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.0152 g, 0.0166 mmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.116 mL, 0.664 mmol)、2 - フェニルエタンチオール (0.0459 g, 0.332 mmol) を実施例 42 に従って反応させて、塩生成後に 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (フェネチルチオ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド (0.106 g、収率 73.6%) を得た。

【0406】

【化204-2】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.93 (d, 1H), 7.57

(m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.28 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 434.10 (M+H-HCl).

(実施例 65)

メチル 3 - (2 - (5 - ベンジル - 3 - (ベンジルオキシ) ピラジン - 2 - イルアミノ)チアゾール - 4 - イル) プロパノエートヒドロクロライド

【0407】

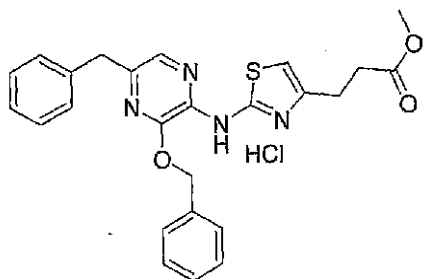
10

20

30

40

## 【化 2 0 5】



メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピラジン - 2 - イルアミノ )  
 チアゾール - 4 - イル ) プロパノエート ( 0 . 8 2 6 g , 1 . 8 4 m m o l ) 、 9 - ベン  
 ジル - 9 - ボラ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ( 1 1 . 0 m L , 5 . 5 1 m m o l ) 、  
 P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ジクロロメタン付加体 ( 0 . 1 5 1 g , 0 . 1 8 4 m m o l ) 、  
 を D M F ( 2 5 m L ) および水 ( 2 . 5 m L ) に入れて、6 0 まで 9 0 分間加熱した。  
 反応混合物を室温まで冷却して、水と D C M とで分配した。層を分離、乾燥、濾過、およ  
 び濃縮した。シリカゲルによって精製して、メチル 3 - ( 2 - ( 5 - ベンジル - 3 - ( ベ  
 ンジルオキシ ) ピラジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエート ( 0  
 . 6 6 7 g 、収率 7 8 . 8 % ) を得た。この 2 8 m g を D C M に溶解させて、2 M H C  
 l を添加して、濃縮し、メチル 3 - ( 2 - ( 5 - ベンジル - 3 - ( ベンジルオキシ ) ピラ  
 ジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエートヒドロクロライド ( 0 .  
 0 2 7 g 、 9 3 % ) を得た。

## 【 0 4 0 8】

## 【化 2 0 6】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (s, 1H),

7.52 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.27 (d, 4H), 7.20 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.93 (s,

2H), 3.60 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.68 (m, 2H). マススペクトル (apci) m/z =

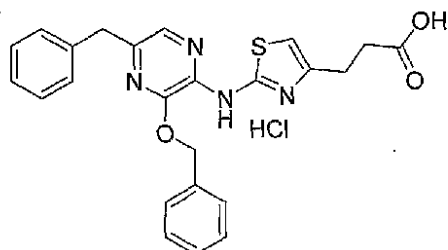
461.1.0 (M+H-HCl).

## ( 実施例 6 6 )

3 - ( 2 - ( 5 - ベンジル - 3 - ( ベンジルオキシ ) ピラジン - 2 - イルアミノ ) チア  
 ザール - 4 - イル ) プロパン酸ヒドロクロライド

## 【 0 4 0 9】

## 【化 2 0 7】



メチル 3 - ( 2 - ( 5 - ベンジル - 3 - ( ベンジルオキシ ) ピラジン - 2 - イルアミノ )  
 ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエート ( 0 . 6 4 0 g , 1 . 3 9 m m o l ) を M e O  
 H ( 2 5 m L ) および 1 M N a O H ( 5 m L ) に溶解させて、反応混合物を 6 0 まで  
 2 時間加熱した。反応混合物を冷却して、メタノールを除去した。1 N H C l を添加し  
 て p H を約 2 に調整した。溶液を濾過して、濾液を乾燥させて、3 - ( 2 - ( 5 - ベンジ  
 ル - 3 - ( ベンジルオキシ ) ピラジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパ  
 ン酸ヒドロクロライド ( 0 . 5 0 8 g 、収率 7 5 . 7 % ) を得た。

## 【 0 4 1 0】

【化 2 0 8】

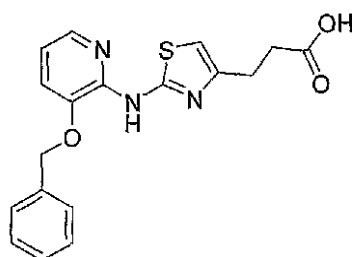
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (s, 1H),  
7.52 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.45 (m,  
2H), 3.95 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.60 (t, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z = 447.1.0$   
(M+H-HCl).

(実施例 6 7)

3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イ  
ル ) プロパン酸

【 0 4 1 1】

【化 2 0 9】



メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール -  
4 - イル ) プロパノエート ( 2 . 0 0 g、5 . 4 1 m m o l ) を T H F ( 5 m L ) に溶解  
させて、水酸化リチウム 1 水和物 ( 4 6 9 m g、1 1 . 1 8 m m o l ) の水 ( 1 m L ) 溶  
液を室温にて添加した。得られた混合物を室温にて 1 8 時間加熱した。混合物を真空中で  
濃縮して大半の T H F を除去して、得られた水相を 2 M H C l 水溶液によって p H 3 ま  
で酸性化した。得られた、濁った混合物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 × 1 0 m L ) によって抽出し  
て、合わせた有機相を塩水 ( 1 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過して、真  
空中で濃縮して、白色固体を得た。固体を高真空中で一晩更に乾燥させて、表題化合物を  
オフホワイト色粉末 ( 1 . 7 9 g、5 . 0 4 m m o l、収率 9 3 % ) として得た。

【 0 4 1 2】

【化 2 1 0】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$   
2.60 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), , 5.26 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.89  
(dd,  $J = 7.8, 5.1$  Hz, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.86 (dd,  $J =$   
1.5, 5 Hz, 1H), 9.96 (br s, 1H), 12.14 (br s, 1H); マススペクトル (apci)  $m/z =$   
354.0 (M-H).

(実施例 6 8)

3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イ  
ル ) - N - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) プロパンアミド

【 0 4 1 3】

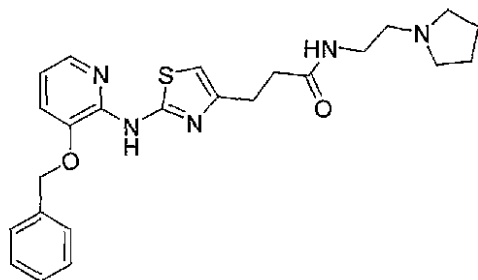
10

20

30

40

## 【化 2 1 1】



3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパン酸 ( 40 mg、0.113 mmol )、2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エタンアミン ( 0.0171 mL、0.135 mmol )、1H - ベンゾ [ d ] [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - オール水和物 ( 22.4 mg、0.146 mmol ) および 4 - メチルモルホリン ( 0.0173 mL、0.158 mmol ) を 8.5 mL スクリューキャップバイアルに入れた。反応混合物を氷浴で 0℃ まで冷却して、N1 - ( ( エチルイミノ ) メチレン ) - N3, N3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミンヒドロクロライド ( 33.0 mg、0.172 mmol ) を固体として添加した。混合物を 0℃ にて攪拌して、次に室温まで一晩加温させた。反応混合物を高真空下で濃縮して DMF を除去して、残渣をジクロロメタンと同量部の水で希釈した NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液とで分配した。有機相を水で 1 回、次に塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムの栓を通過させることによって乾燥させた。溶液を真空中で濃縮して、高真空下で乾燥させて、表題化合物を無色油として得た。

## 【 0 4 1 4 】

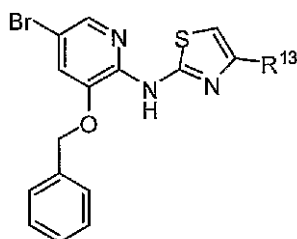
## 【化 2 1 2】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76 (s, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.59 (dd, *J* = 5.6, 12.9 Hz, 4H), 3.01-2.94 (m, 4H), 3.37 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.75 (bs, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.42 (br s, 4H), 7.94 (dd, *J* = 1.2, 5 Hz, 1H), 8.59 (bs, 1H); マススペクトル (apci) *m/z* = 452.2 (M+H).

次の化合物も実施例 1、工程 D の手順に従って調製した。

## 【 0 4 1 5 】

## 【化 2 1 3】



実施例	R <sup>13</sup>	名称	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
69	Et	N-(3-(ベンジルオキシ)-5-プロモピリジン-2-イル)-4-エチルチアゾール-2-アミン	δ 1.20 (t, 3H), 2.60 (q, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.31-7.45 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 10.21 (bs, 1H).
70	<i>i</i> -Bu	N-(3-(ベンジルオキシ)-5-プロモピリジン-2-イル)-4-イソブチルチアゾール-2-アミン	δ 0.88 (d, 6H), 1.99 (m, 1H), 2.43 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 10.18 (bs, 1H).
71	<i>n</i> -Bu	N-(3-(ベンジルオキシ)-5-プロモピリジン-2-イル)-4-ブチルチアゾール-2-アミン	δ 0.89 (t, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 10.20 (bs, 1H).
72	<i>i</i> -Pr	N-(3-(ベンジルオキシ)-5-プロモピリジン-2-イル)-4-イソプロピルチアゾール-2-アミン	δ 1.22 (d, 6H), 2.66 (七重線, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 10.17 (bs, 1H).
73	<i>c</i> -hex	N-(3-(ベンジルオキシ)-5-プロモピリジン-2-イル)-4-シクロヘキシルチアゾール-2-アミン	δ 1.20 (m, 1H), 1.25-1.43 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 10.13 (bs, 1H).
74	<i>c</i> -Pr	N-(3-(ベンジルオキシ)-5-プロモピリジン-2-イル)-4-シクロプロピルチアゾール-2-アミン	δ 0.75-0.85 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H).

次の化合物も実施例 4 2 の手順に従って調製した。

## 【 0 4 1 6 】

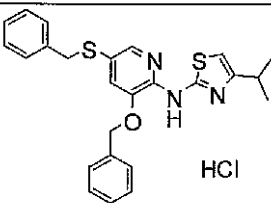
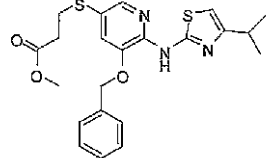
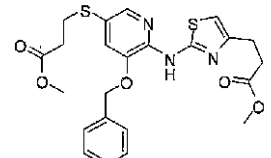
10

20

30

40

## 【化 2 1 4】

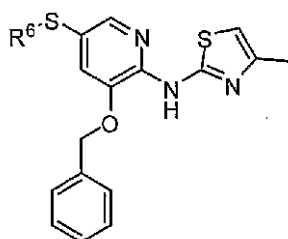
実施例	構造	名称	データ
75		N-(3-(ベンジルオキシ)-5-(ベンジルチオ)ピリジン-2-イル)-4-イソプロピルチアゾール-2-アミンヒドロクロライド	$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.95 (bs, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (t, 3H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.29-7.18 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.25 (d, 6H). マスペクトル (apci) $m/z$ = 448.1 (M+H-HCl).
76		メチル3-(5-(ベンジルオキシ)-6-(4-イソプロピルチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルチオ)プロパノエート	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 1.27 (d, 6H). マスペクトル (esi) $m/z$ = 444.2 (M+H).
77		メチル3-(2-(3-(ベンジルオキシ)-5-(3-メトキシ-3-オキソプロピルチオ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イル)プロパノエート	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.56 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.22 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.56 (t, 2H). マスペクトル (esi) $m/z$ = 488.1 (M+H).

次の化合物も実施例 4 3 の手順に従って調製した。

## 【 0 4 1 7 】



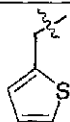

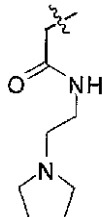
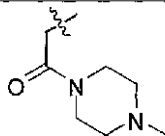
【化 2 1 5】



Ex.	R <sup>6</sup>	名称	データ
78		N-(3-(ベンジルオキシ)-5-(フェニル(ピペリジン-4-イル)メチルチオ)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) - 10.65 (bs, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.30-7.12 (m, 6H), 6.72 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.20 (d, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.30 (m, 1H). マスペクトル (apci) m/z = 503.1 (M+H-2HCl).
79		N-(3-(ベンジルオキシ)-5-(1-フェニルエチルチオ)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) - 10.70 (bs, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.30-7.18 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (q, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (d, 3H). マスペクトル (apci) m/z = 434.0 (M+H-HCl).
80		N-(3-(ベンジルオキシ)-5-(シクロペンチルメチルチオ)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) - 10.95 (bs, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.20 (m, 2H). マスペクトル (apci) m/z = 412.1 (M+H-HCl).

【 0 4 1 8 】

## 【化 2 1 6】

81		N-(3-(ベンジルオキシ)-5-(3-(ジメチルアミノ)プロピルチオ)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミンヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) - 10.70 (bs, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 4H), 6.86 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). マスペクトル (apci) m/z = 426.0 (M+H-HCl).
82		N-(3-(ベンジルオキシ)-5-(3-(ジメチルアミノ)プロピルチオ)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) - 10.55 (bs, 1H), 10.24 (bs, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45-7.32 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.71 (d, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.85 (m, 2H). マスペクトル (apci) m/z = 415.1 (M+H-2HCl).
83		2-(5-(ベンジルオキシ)-6-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルチオ)-N-(2-ピリジン-1-イル)エチル)アセトアミドジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) - 10.70 (bs, 1H), 10.38 (bs, 1H), 8.49 (t, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.83 (m, 2H). マスペクトル (apci) m/z = 484.2 (M+H-2HCl).
84		2-(5-(ベンジルオキシ)-6-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルチオ)-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) - 10.57 (bs, 1H), 10.47 (bs, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.01 (d, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.79 (d, 3H), 2.26 (s, 3H). マスペクトル (apci) m/z = 470.1 (M+H-2HCl).

10

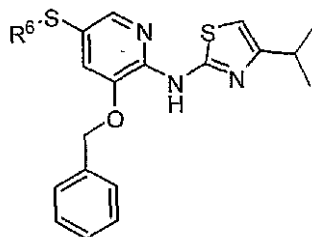
20

30

次の化合物も実施例 4 3 の手順に従って調製した。

## 【 0 4 1 9 】

【化 2 1 7】



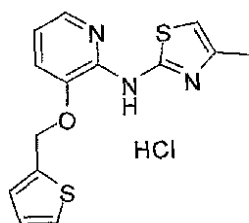
実施例	R <sup>6</sup>	名称	データ
85		N-(5-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルチオ)-3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-イソプロピルチアゾール-2-アミンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80 (bs, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.25 (d, 6H). マスペクトル (esi) m/z = 452.2 (M+H-2HCl).
86		N-(3-(ベンジルオキシ)-5-(ピペリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-2-イル)-4-イソプロピルチアゾール-2-アミンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.70 (bs, 1H), 8.81 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.90 (d, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.24 (d, 6H).

(実施例 87)

4-メチル-N-(3-(チオフェン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミンヒドロクロライド

【0420】

【化 2 1 8】



2-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-オール(実施例3、工程Aに従って調製; 200mg、0.96mmol)、2-(クロロメチル)チオフェン(160mg、0.96mmol)および炭酸カリウム(333mg、2.4mmol)を実施例3、工程Bに従って反応させて、表題化合物(47mg、収率14%)を黄褐色固体として得た。

【 0 4 2 1 】

【 化 2 1 9 】

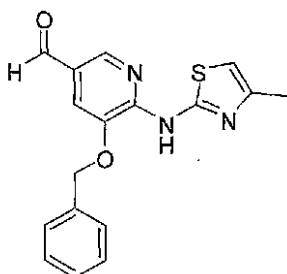
$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.90 (bs, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 304$  ( $M+H-HCl$ ).

( 実施例 8 8 )

5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ニコチンアルデヒド

【 0 4 2 2 】

【 化 2 2 0 】



3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 実施例 1 に従って調製 ; 1 . 0 g 、 2 . 6 6 m m o l ) 、 M e L i ( 1 . 8 3 m l 、 2 . 9 2 m m o l ) 、 プチルリチウム ( 1 . 1 7 m l 、 2 . 9 2 m m o l ) 、 および N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 8 2 3 m l 、 1 0 . 6 m m o l ) を実施例 7 の方法に従って反応させて、表題化合物 ( 6 5 0 m g 、 収率 7 5 . 2 % ) を薄黄色固体として得た。

【 0 4 2 3 】

【 化 2 2 1 】

 $^1\text{H}$  NMR

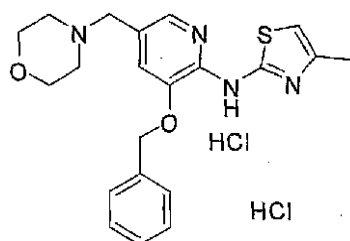
( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.91 (s, 1H), 8.88 (bs, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.42 (m, 5H), 6.51 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 326.0$  ( $M+H$ ).

( 実施例 8 9 )

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( モルホリノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミンジヒドロクロライド

【 0 4 2 4 】

【 化 2 2 2 】



2 0 m L バイアルに 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ニコチンアルデヒド ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l ) を注入して、T H F ( 3 m L ) モルホリン ( 0 . 0 3 2 m l 、 0 . 3 7 m m o l ) を添加して、反応混合物を 1 0 分間攪拌した。N a B H ( O A c ) <sub>3</sub> ( 3 2 6 m g 、 1 . 5 4 m m o l ) を添加して、反

10

20

30

40

50

反応物を 30 分間撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウムに注入して、EtOAc で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル（アンモニアを含有する EtOAc 中 0 ~ 10 % メタノール）で精製して、HCl 塩生成後に表題化合物（101.7 mg、収率 70.49 %）を白色固体として得た。

【0425】

【化223】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.77 (bs, 1H), 11.05 (bs, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.45-7.32 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.20 (d, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 397.1$  (M+H-2HCl).

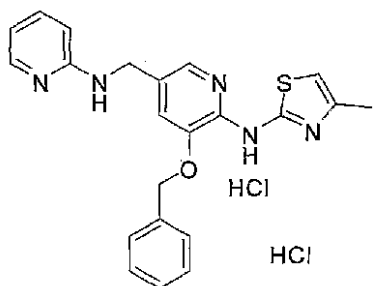
10

（実施例 90）

N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ((ピリジン - 2 - イルアミノ)メチル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミンジヒドロクロライド

【0426】

【化224】



20

5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ニコチンアルデヒド（調製 88 に従って調製、70 mg、0.215 mmol）、ピリジン - 2 - アミン（22.3 mg、0.237 mmol）および NaBH(OAc)<sub>3</sub>（73.0 mg、0.344 mmol）を実施例 89 の方法に従って一晩反応させて、逆相精製および HCl 塩生成後に表題化合物（24.2 mg、収率 23.6 %）を得た。

30

【0427】

【化225】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.00 (bs, 1H), 9.34 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 2.30 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 404.0$  (M+H-2HCl).

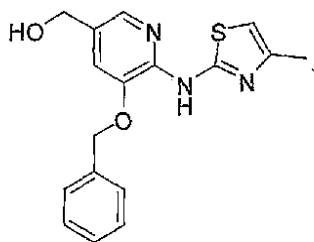
（実施例 91）

(5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イル)メタノール

【0428】

40

## 【化 2 2 6】



表題化合物を実施例 9 0 の反応から副生成物として単離した ( 2 0 m g 、 収率 2 8 % )

。

## 【 0 4 2 9 】

## 【化 2 2 7】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (bs, 1H),

7.90 (s, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.63 (s, 2H),

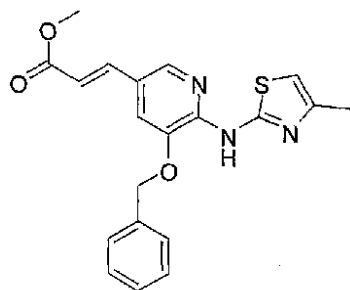
2.33 (s, 3H), 1.84 (bs, 1H). マススペクトル (apci)  $m/z = 328.0$  ( $M+H$ ).

( 実施例 9 2 )

( E ) - メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イ  
ルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) アクリレート

## 【 0 4 3 0 】

## 【化 2 2 8】



2 5 m L 丸底フラスコに 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 -  
イルアミノ ) ニコチンアルデヒド ( 5 0 0 m g 、 1 . 5 4 m m o l ) および T H F ( 1 0  
m L ) を注入した。メチル ( トリフェニルホスホラニリデン ) アセテート ( 6 6 8 m g 、  
2 . 0 0 m m o l ) を添加して、反応物を室温にて 1 時間攪拌した。追加のメチル ( トリ  
フェニルホスホラニリデン ) アセテート 6 6 8 m g を添加して、反応物を一晩攪拌した。  
固体を濾過して、濾液をシリカゲルカラム ( 1 : 1 E t O A c : ヘキサン ) で精製して  
、 ( E ) - メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イ  
ルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) アクリレート ( 4 5 0 m g 、 収率 7 6 . 8 % ) を黄色泡  
として得た。

## 【 0 4 3 1 】

## 【化 2 2 9】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.69 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.65 (d,

1H), 7.42 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.81

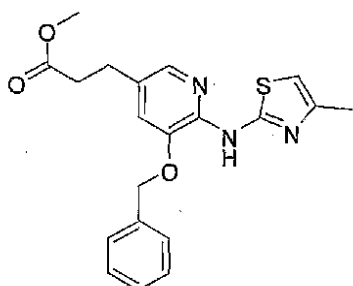
(s, 3H), 2.33 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 382.0$  ( $M+H$ ).

( 実施例 9 3 )

メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ  
) ピリジン - 3 - イル ) プロパノエート

【 0 4 3 2 】

【 化 2 3 0 】



10

25 mL 丸底フラスコに (E) - メチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) アクリレート ( 430 mg、1.13 mmol )、4 - メチルベンゼンスルホンヒドラジド ( 1050 mg、5.64 mmol ) およびトルエン ( 10 mL ) を注入した。反応物を加熱して 12 時間還流させた。反応物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチルとで分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、濃縮した。残渣をシリカゲル ( ヘキサン中 20 % EtOAc ) で精製して、表題化合物 ( 140 mg、収率 32.4 % ) を白色固体として得た。

【 0 4 3 3 】

【 化 2 3 1 】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (s,

20

1H), 7.80 (d, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.00 (d, 1H), 6.37 (q, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.31 (d, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 384.1 (M+H).

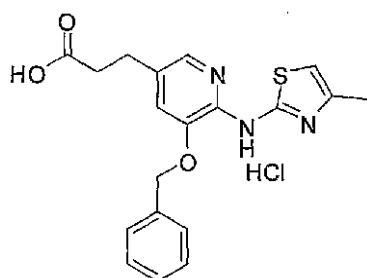
( 実施例 9 4 )

3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロパン酸ヒドロクロライド

【 0 4 3 4 】

【 化 2 3 2 】

30



25 mL 丸底フラスコにメチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロパノエート ( 125 mg、0.326 mmol ) および EtOH ( 3 mL ) を注入した。水酸化カリウム ( 183 mg、3.26 mmol ) を添加して、周囲温度にて 2.5 時間撹拌した。反応物を水に注入して、塩化メチレンで抽出した。水層を HCl で pH 1 まで酸性化して、得られた沈殿を濾過して、表題化合物 ( 108 mg、収率 81.6 % ) を白色固体として得た。

40

【 0 4 3 5 】

【化 2 3 3】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 

12.12 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.22 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 370.1$  (M+H-HCl).

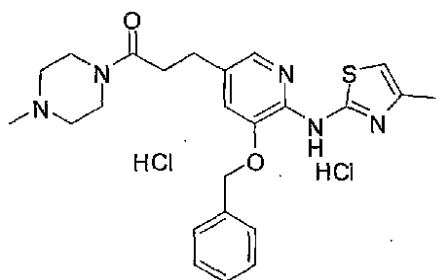
(実施例 9 5)

3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オンジヒドロクロライド

10

【 0 4 3 6 】

【化 2 3 4】



20

10 mL 丸底フラスコに 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロパン酸 ( 60 mg、0.16 mmol )、トリエチルアミン ( 0.091 mL、0.65 mmol ) および THF ( 3 mL ) を注入した。反応物を 0℃ まで冷却して、エチルカルボノクロリデート ( 0.017 mL、0.17 mmol ) を添加して、反応物を 0℃ にて 20 分間撹拌した。1 - メチルピペラジン ( 0.036 mL、0.32 mmol ) を添加して、0℃ にて 1.5 時間撹拌した。反応物を EtOAc と水とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム ( NH<sub>4</sub>OH を含有する EtOAc 中 15% メタノール ) で精製して、HCl 塩生成後に表題化合物 ( 59.8 mg、収率 70.2% ) を白色固体として得た。

30

【 0 4 3 7 】

【化 2 3 5】

 $^1\text{H}$  NMR

(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.25 (bs, 1H), 11.05 (bs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.47 (t, 1H), 3.38 (d, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (m, 3H), 2.74 (m, 5H), 2.32 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 452.2$  (M+H-2HCl).

40

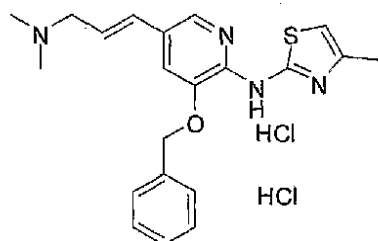
(実施例 9 6)

( E ) - N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロパ - 1 - エニル ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミンジヒドロクロライド

【 0 4 3 8 】



## 【化 2 3 6】



25 mL 丸底フラスコに [ 2 - (ジメチルアミノ) エチル ] トリフェニルホスホニウム  
 ブロミド ( 1114 mg、2.69 mmol ) および THF ( 5 mL ) を注入した。反応  
 物を窒素下で 0℃ まで冷却した。ブチリチウム ( 1.08 mL、2.69 mmol ) を  
 ゆっくり添加して、反応物を 50 分間撹拌した。5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メ  
 チルチアゾール - 2 - イルアミノ) ニコチンアルデヒド ( 350 mg、1.08 mmol )  
 の THF ( 5 mL ) 溶液を添加して、反応物を周囲温度にて 1.5 時間撹拌した。反応  
 物を EtOAc と水とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真  
 空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム ( NH<sub>4</sub>OH を含む EtOAc 中 10 ~ 20 %  
 メタノール ) で精製して、HCl 塩生成後に表題化合物 ( 250 mg、収率 51.3 % )  
 を白色固体として得た。

## 【 0 4 3 9 】

## 【化 2 3 7】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

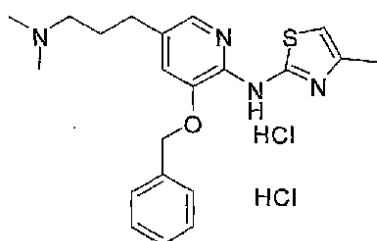
δ 10.85 (bs, 1H), 10.49 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.45-  
 7.33 (m, 3H), 6.82 (m, 3H), 6.45 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.77 (d,  
 6H), 2.30 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 381.1 (M+H-2HCl).

## ( 実施例 9 7 )

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ( 3 - (ジメチルアミノ) プロピル ) - N - ( 4 - メチ  
 ルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

## 【 0 4 4 0 】

## 【化 2 3 8】



( E ) - 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ( 3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - エニル )  
 ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 140 mg、0.  
 368 mmol ) および 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド ( 343 mg、1.84  
 mmol ) を実施例 9 3 の方法に従って反応させて、HCl 塩生成後に表題化合物 ( 52  
 mg、収率 31.0 % ) を白色固体として得た。

## 【 0 4 4 1 】

【化 2 3 9】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.05 (bs, 1H),  
 10.66 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.45-7.32 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.34  
 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.71 (d, 6H), 2.66 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (m, 2H).  
 マススペクトル (apci)  $m/z = 383.2$  ( $M+H-2\text{HCl}$ ).

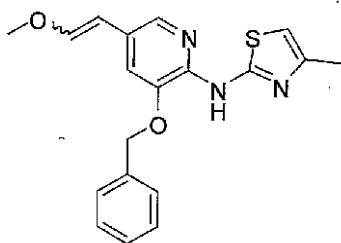
(実施例 9 8)

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - メトキシビニル ) ピリジン - 2 - イル ) -  
 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン

10

【 0 4 4 2 】

【化 2 4 0】



20

250 mL 丸底フラスコに (メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (6.8 g、20 mmol)、THF (40 mL) を注入して、窒素下で -78℃ まで冷却した。ブチルリチウム (8.0 mL、20 mmol) をゆっくり添加して、0℃ にて 30 分間撹拌した。反応物を -78℃ まで冷却して、THF (10 mL) に溶解させて 5-(ベンジルオキシ)-6-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ニコチンアルデヒド (2.6 g、8.0 mmol) をゆっくり添加して、-78℃ で撹拌し、周囲温度までゆっくり加温した。2 時間撹拌した後、反応物を EtOAc と水とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (15~25% EtOAc / ヘキサン) で精製して、表題化合物 (2.0 g、収率 71%) を薄黄色泡 (E および Z 異性体のおおよそ 1:1 混合物) として得た。マススペクトル (apci)  $m/z = 354.1$  ( $M+H$ )。 30

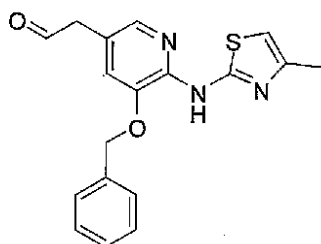
【 0 4 4 3 】

(実施例 9 9)

2 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) アセトアルデヒド

【 0 4 4 4 】

【化 2 4 1】



40

250 mL 丸底フラスコに N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - メトキシビニル ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン ( 1.93 g、5.46 mmol ) および THF ( 25 mL ) を注入した。1 M HCl ( 27.3 mL、27.3 mmol ) を添加して、反応物を 50℃ にて一晩撹拌した。反応物を EtOAc と水とで分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル ( 30 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン ) で精製して、表題化合物 ( 1.0 g 50

、収率 54.0%) を透明無色油として得た。

【0445】

【化242】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75 (t, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.66 (d, 2H), 2.32 (s, 3H).

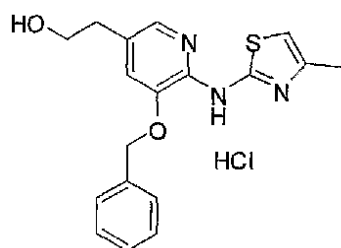
マスペクトル (apci)  $m/z = 340.1$  ( $M+H$ ).

(実施例100)

2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エタノールヒドロクロライド 10

【0446】

【化243】



20

20 mL バイアルに 2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) アセトアルデヒド (50 mg、0.15 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (11 mg、0.29 mmol)、および EtOH (2 mL) を注入した。反応物を室温にて 10 分間攪拌して、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を添加した。混合物を EtOAc と反応させた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (1 : 1 EtOAc : ヘキサン) で精製して、HCl 塩生成後に表題化合物 (37 mg、収率 66%) を白色固体として得た。

【0447】

【化244】

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.03 (bs, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.59 (t, 3H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.32 (s, 3H). マスペクトル (apci)  $m/z = 342.1$  ( $M+H-\text{HCl}$ ).

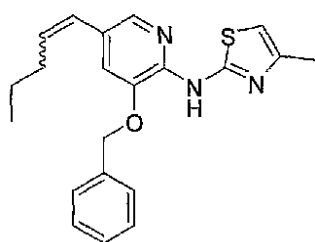
(実施例101)

N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ペンタ - 1 - エニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン

【0448】

【化245】

40



表題化合物を実施例98の反応からの副生成物 (360 mg、収率 12%) として、E および Z 異性体の混合物として単離した。マスペクトル (apci)  $m/z = 366$ .

50

1 (M + H)。

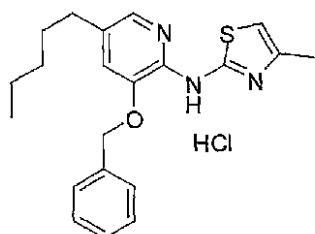
【0449】

(実施例102)

N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ペンチルピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミンヒドロクロライド

【0450】

【化246】



10

N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ペンタ - 1 - エニル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン (360 mg、0.98 mmol) および 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド (733 mg、3.94 mmol) を実施例93の方法に従って反応させて、HCl塩生成後に表題化合物 (150.2 mg、収率37.7%) を白色固体として得た。

20

【0451】

【化247】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.24 (bs, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.35-1.18 (m, 4H), 0.85 (t, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 368.1 (M+H-HCl).

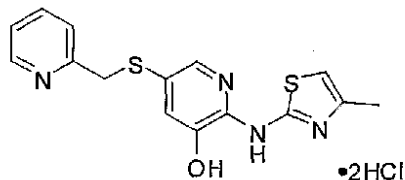
(実施例103)

2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - オールジヒドロクロライド

30

【0452】

【化248】



250 mL 丸底フラスコに 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 2 - アミン (実施例46で調製、6.6 g、16 mmol)、2 - アミノエタンチオールヒドロクロライド (2.7 g、24 mmol)、および 6 M HCl (125 mL) を注入した。反応物を加熱して3時間還流させた。反応物を回転蒸発器で約40 mLまで濃縮して、得られた固体を濾過によって除去した。濾液をさらに濃縮して、得られた固体を濾過によって除去した。本手順を反復した。固体を合わせて、表題化合物 (4.6 g、収率73%) を白色固体として得た。

40

【0453】

## 【化 2 4 9】

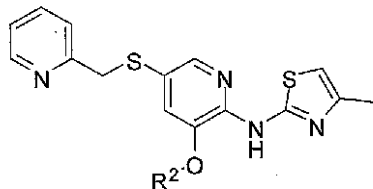
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.63 (bs, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.32 (td, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

マスペクトル (apci)  $m/z = 331.1$  ( $M+H-2\text{HCl}$ ).

次の化合物は、2 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - オールジヒドロクロライド ( 実施例 1 0 3 に従って調製 ) を使用して、実施例 3、工程 B の手順に従って調製した。

## 【 0 4 5 4】

## 【化 2 5 0】



実施例	$R^2$	名称	データ
104		4-メチル-N-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5-(ピリジン-2-イルメチルチオ)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミントリヒドロクロライド	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.84 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80-7.67 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). マスペクトル (apci) $m/z = 422.1$ ( $M+H-3\text{HCl}$ ).
105		4-メチル-N-(5-(ピリジン-2-イルメチルチオ)-3-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミントリヒドロクロライド	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.24 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.13 (t,

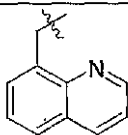
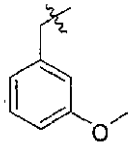
## 【 0 4 5 5】

10

20

30

【化 2 5 1】

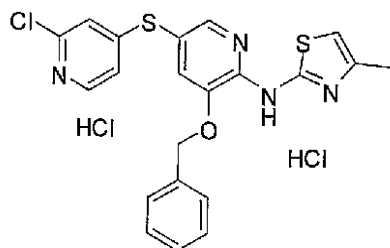
			1H), 8.03 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). マスペクトル (apci) m/z = 422.1 (M+H- 3HCl).	10
106		4-メチル-N-(5-(ピリ ジン-2-イルメチルチオ) -3-(キノリン-8-イル メトキシ)ピリジン-2-イ ル)チアゾール-2-アミン	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.26 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.20-8.09 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 7.77- 7.70 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). マスペクトル (apci) m/z = 472.1 (M+H).	20
107		N-(3-(3-メトキシベン ジルオキシ)-5-(ピリ ジン-2-イルメチルチオ)ピ リジン-2-イル)-4-メ チルチアゾール-2-アミ ンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). マス スペクトル (apci) m/z = 451.1 (M+H-2HCl).	30  40

(実施例 108)

3-(ベンジルオキシ)-5-(2-クロロピリジン-4-イルチオ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンジヒドロクロライド

【0456】

## 【化 2 5 2】



1 ドラムバイアルにメチル 3 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イルチオ ) プロパノエート ( 7 0 m g 、 0 . 1 6 8 m m o l ) および D M S O ( 2 m L ) を注入した。カリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オラート ( 5 6 . 7 m g 、 0 . 5 0 5 m m o l ) を添加して、反応混合物を 5 分間撹拌した。2 - クロロ - 4 - ニトロピリジン ( 5 3 . 4 m g 、 0 . 3 3 7 m m o l ) を添加して、反応混合物を 1 0 分間撹拌した。反応物を N H <sub>4</sub> C l 飽和水溶液に注入して、E t O A c で抽出した。有機相を水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム ( 2 0 % E t O A c : ヘキサン ) で精製して、H C l 塩生成後に表題化合物 ( 4 5 . 7 m g 、 収率 5 2 . 8 % ) を白色固体として得た。

## 【 0 4 5 7 】

## 【化 2 5 3】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

10.92, (bs, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 441.0 (M+H-2HCl).

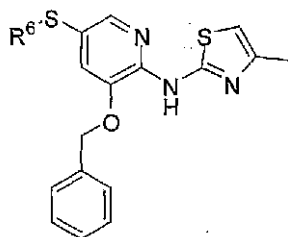
次の化合物も実施例 1 0 8 の手順に従って調製した。

## 【 0 4 5 8 】

10

20

【化 2 5 4】

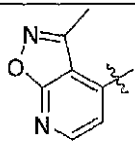


実施例	R <sup>6</sup>	名称	データ
109		3-(ベンジルオキシ)- 5-(2-クロロピリミジン -4-イルチオ)-N-( 4-メチルチアゾール-2- イル)ピリジン-2-ア ミンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.86 (bs, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.44- 7.33 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 442.1 (M+H-2HCl).
110		3-(ベンジルオキシ)- N-(4-メチルチアゾール-2- イル)-5-(ピ リミジン-2-イルチオ) ピリジン-2-アミンジヒ ドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.00 (bs, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43- 7.33 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). マススペクトル (apci) m/z = 408.1 (M+H-2HCl).
111		3-(ベンジルオキシ)- N-(4-メチルチアゾール-2- イル)-5-(チ エノ[3, 2-b]ピリジン -7-イルチオ)ピリジン -2-アミンジヒドロクロ ライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H),

【 0 4 5 9】



## 【化 2 5 5】

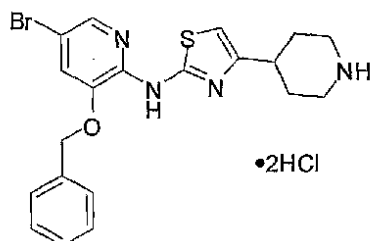
			6.89 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). マスペクトル (apci) m/z = 463.1 (M+H-2HCl).
112		3-(ベンジルオキシ)- 5-(3-メチルイソキサ ゾロ[5, 4-b]ピリジン -4-イルチオ)-N-( 4-メチルチアゾール- 2-イル)ピリジン-2- アミンジヒドロクロライド	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.84 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.42- 7.33 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). マスペクトル (apci) m/z = 462.1 (M+H-2HCl).

## ( 実施例 1 1 3 )

3-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-N-(4-(ピペリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンジヒドロクロライド

## 【 0 4 6 0】

## 【化 2 5 6】



1-(3-(ベンジルオキシ)-5-ブromoピリジン-2-イル)チオ尿素(200 mg、0.59 mmol)、トリエチルアミン(0.144 ml、1.03 mmol)およびtert-ブチル4-(2-ブromoアセチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(253 mg、0.82 mmol)を実施例1、工程Dに従って反応させて、HCl塩生成後に表題化合物(157.6 mg、収率51.4%)を白色固体として得た。

## 【 0 4 6 1】

## 【化 2 5 7】

<sup>1</sup>H NMR

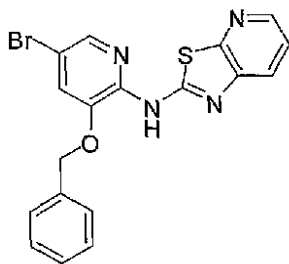
(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.30 (bs, 1H), 8.83 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.05-2.85 (m, 3H), 2.11 (d, 2H), 1.79 (m, 2H). マスペクトル (apci) m/z = 445.2 (M+H-2HCl).

## ( 実施例 1 1 4 )

N-(3-(ベンジルオキシ)-5-ブromoピリジン-2-イル)チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-アミン

## 【 0 4 6 2】

## 【化 2 5 8】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - アミン (10.0 g、35.83 mmol) を DMF 中の 2 - クロロ - 3 - イソチオシアナトピリジン (6.112 g、35.83 mmol) の混合物に添加した。反応物を 80 °C にて 1 時間、次に 110 °C にて 2 時間撹拌した。反応物を冷却して、水 (200 mL) および 2 N NaOH (35 mL) で希釈し、30 分間撹拌して、次に濾過した。湿潤固体を水で洗浄して、次にジクロロメタン (300 mL) に溶解させ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過した。ヘキサン (300 mL) を合わせた濾液に添加して、混合物を 500 mL まで濃縮し、次に混合物を 30 分間撹拌した。混合物を濾過して、表題化合物の最初の収量を得た。母液を 500 mL まで (大半のジクロロメタンが除去されるまで) 濃縮して、濾過し、ヘキサンで洗浄して、表題化合物の第 2 の収量を得た。2 回の収量を合せて、表題化合物 (10.2 g、68.7%) を淡黄色結晶として得た：

## 【0463】

## 【化 2 5 9】

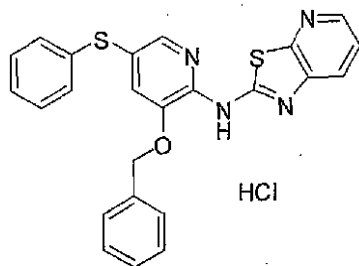
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.14 (s, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 5H), 7.87 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.67 (bs, 1H).

(実施例 115)

N - (3 - ベンジルオキシ) - 5 - (フェニルチオ)ピリジン - 2 - イル)チアゾロ [5, 4 - b]ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

## 【0464】

## 【化 2 6 0】



N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル)チアゾロ [5, 4 - b]ピリジン - 2 - アミン (100 mg、0.242 mmol)、メチルリチウム (0.181 mL、0.290 mmol)、ブチルリチウム (0.116 mL、0.290 mmol) および 1, 2 - ジフェニルジスルファン (79.2 mg、0.363 mmol) を実施例 7 の手順に従って反応させて、HCl 塩生成後に表題化合物 (48.2 mg、収率 41.6%) を薄黄色固体として得た。

## 【0465】

## 【化 2 6 1】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.06 (bs, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.41-7.17 (m, 8H), 5.31 (s, 2H). マススペクトル (apci) m/z = 443.1 (M+H-HCl).

10

20

30

40

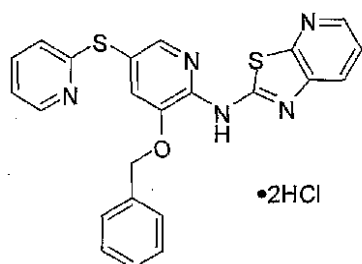
50

(実施例 116)

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルチオ ) ピリジン - 2 - イル )  
チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

【 0 4 6 6 】

【 化 2 6 2 】



10

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) チアゾロ [ 5 , 4 -  
b ] ピリジン - 2 - アミン ( 100 mg、0.242 mmol )、メチルリチウム ( 0.  
181 ml、0.290 mmol )、ブチルリチウム ( 0.116 ml、0.290 mmol ) および 2 - ( 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) ジスルファニル ) ピリジン ( 80.0 mg、0.363 mmol ) を実施例 7 の手順に従って反応させて、HCl 塩生成後に表題化合物 ( 57.6 mg、収率 49.6% ) を薄黄色固体として得た。

【 0 4 6 7 】

【 化 2 6 3 】

20

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.13 (bs, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (td, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.15 (ddd, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.33 (s, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 444.1 (M+H-2HCl).

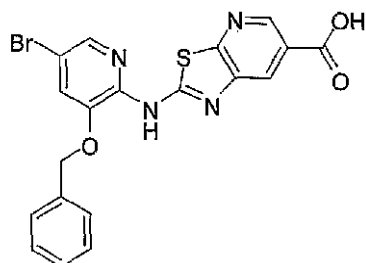
(実施例 117)

2 - ( 3 - ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾロ [ 5 ,  
4 - b ] ピリジン - 6 - カルボン酸

【 0 4 6 8 】

【 化 2 6 4 】

30



40

10 mL 丸底フラスコにメチル 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート ( 80 mg、0.17 mmol ) および EtOH ( 3 mL ) を注入した。水酸化ナトリウム ( 0.51 mL、0.51 mmol ) を添加して、一晚撹拌した。メタノールを除去して、残渣を塩化メチレンと 0.5 N HCl とで分配した。固体  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を添加して pH 5 に調整して、追加のメタノールを添加した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空中で乾燥させて、表題化合物 ( 80 mg、収率 103% ) をオフホワイト色固体として得た。

【 0 4 6 9 】

【化 2 6 5】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 

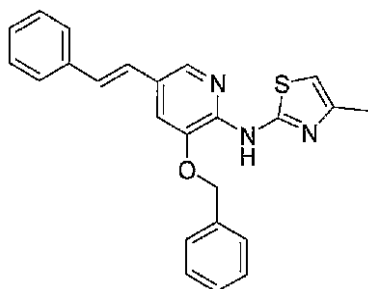
11.0 (bs, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (d, 2H),  
7.42 (t, 2H), 7.36 (m, 1H), 5.33 (s, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z = 457.1$   
(M+H).

(実施例 1 1 8)

(E) - 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - ス  
チリルピリジン - 2 - アミン

【0 4 7 0】

【化 2 6 6】



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリ  
ジン - 2 - アミン (0.300 g、0.797 mmol)、(E) - スチリルボロン酸 (0.142 g、0.957 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0461 g、0.0399 mmol)、および炭酸ナトリウム (0.254 g、2.39 mmol) を DME (10 mL) および水 (5 mL) に添加して、80 にて18時間加熱した。追加の (E) - スチリルボロン酸、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、および2 M 炭酸ナトリウム0.5当量を添加して、反応物を80 にてさらに6時間加熱した。反応混合物を冷却して、水とジクロロメタンとで分配した。層を分離、乾燥、濾過および濃縮して、表題化合物 (0.314 g、収率98.6%) を得た。

【0 4 7 1】

【化 2 6 7】

 $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.03 (d,

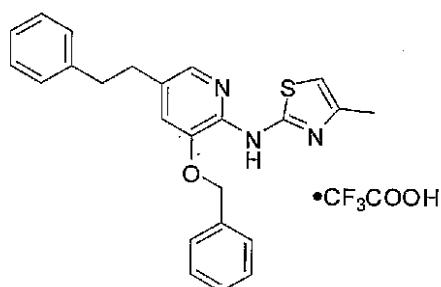
1H), 7.63 (d, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.39 (m, 5H), 7.32 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.39  
(s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.46 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 400.0$  (M+H).

(実施例 1 1 9)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - フェネチル  
ピリジン - 2 - アミントリフルオロメチルアセテート塩

【0 4 7 2】

【化 2 6 8】



(E) - 3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 -

スチリルピリジン - 2 - アミン ( 0 . 3 1 4 g、0 . 7 8 6 m m o l ) および 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド ( 1 . 4 6 g、7 . 8 6 m m o l ) をジメトキシエタン ( 1 5 m L ) に添加した。NaOAc ( 0 . 6 4 5 g、7 . 8 6 m m o l ) を水 ( 3 m L ) に溶解させて、上の溶液に添加して、反応物を 1 8 時間還流させた。反応物を室温まで冷却して、水とジクロロメタンとで分配した。層を分離、乾燥、濾過、および濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、9 0 % 純生成物を得た。生成物を逆相クロマトグラフィによって精製して、表題化合物 ( 0 . 1 0 6 2 g、収率 3 3 . 6 5 % ) を T F A 塩として得た。

【 0 4 7 3 】

【 化 2 6 9 】

10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.27 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 402.1 (M+H- $\text{CO}_2\text{CF}_3$ ).

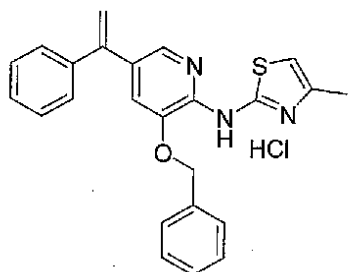
( 実施例 1 2 0 )

3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( 1 - フェニルビニル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【 0 4 7 4 】

【 化 2 7 0 】

20



3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 2 5 0 g、0 . 6 6 4 m m o l )、MeLi ( 0 . 5 1 9 m l、0 . 8 3 1 m m o l )、ブチルリチウム ( 0 . 3 3 2 m l、0 . 8 3 1 m m o l )、およびアセトフェノン ( 0 . 0 7 8 9 g、0 . 6 6 4 m m o l ) を実施例 7 の方法に従って反応させた。1 M HCl を添加して、反応混合物を周囲温度にて 2 時間攪拌した。反応混合物を氷および飽和重炭酸ナトリウムに注いで、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機相を乾燥、濾過、および濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( ヘキサン中 5 ~ 1 0 % EtOAc ) によって精製して、HCl 塩生成後に表題化合物 ( 0 . 1 2 5 g、収率 4 7 . 1 % ) を得た。

【 0 4 7 5 】

【 化 2 7 1 】

30

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.30 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 400.1 (M+H-HCl)

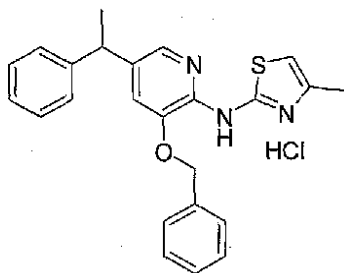
( 実施例 1 2 1 )

3 - ( ベンジルオキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( 1 - フェニルエチル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド

【 0 4 7 6 】

50

## 【化 2 7 2】



3 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (1 - フェニルビニル) ピリジン - 2 - アミン (0.90 g、2.3 mmol)、4 - メチルベンゼンスルホニドヒドライド (4.2 g、23 mmol) および NaOAc (1.8 g、23 mmol) を実施例 119 に従って反応させて、表題化合物 (0.0313 g、収率 34.6%) を得た。

## 【0 4 7 7】

## 【化 2 7 3】

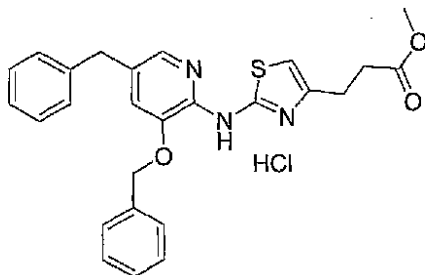
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.29 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.61 (d, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 402.1$  (M+H-HCl).

## ( 実施例 1 2 2 )

メチル 3 - (2 - (5 - ベンジル - 3 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 4 - イル) プロパノエートヒドロクロライド

## 【0 4 7 8】

## 【化 2 7 4】



メチル 3 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 4 - イル) プロパノエート (0.200 g、0.446 mmol)、9 - ベンジル - 9 - ボラ - ビシクロ [3.3.1] ノナン (2.68 ml、1.34 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) ジクロロメタン付加体 (0.0367 g、0.0446 mmol)、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.36 g、1.34 mmol) を実施例 65 に従って反応させて、表題化合物 (0.108 g、収率 52.7%) を得た。

## 【0 4 7 9】

## 【化 2 7 5】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (m, 8H), 6.74 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.71 (t, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z = 460.2$  (M+H-HCl).

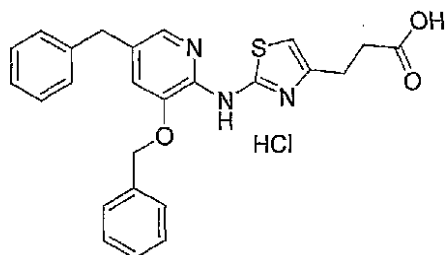
## ( 実施例 1 2 3 )

3 - (2 - (5 - ベンジル - 3 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - イルアミノ) チア

ゾール - 4 - イル) プロパン酸ヒドロクロライド

【0480】

【化276】



10

メチル 3 - ( 2 - ( 5 - ベンジル - 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエート ( 0 . 0 9 0 g 、 0 . 2 0 m m o l ) 、 Me O H ( 8 m L ) 、 および 1 M Na O H ( 3 m L ) を実施例 6 6 に従って反応させて、表題化合物 ( 0 . 0 2 9 g 、 収率 3 1 % ) を得た。

【0481】

【化277】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.79 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.59 (t, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 446.2 (M+H-HCl).

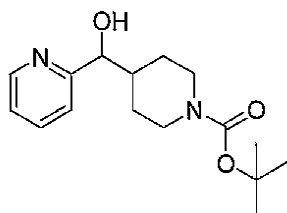
20

( 実施例 1 2 4 )

tert - ブチル 4 - ( ヒドロキシ ( ピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0482】

【化278】



30

2 - ブロモピリジン ( 1 3 . 8 9 g 、 8 7 . 9 2 m m o l ) を T H F ( 1 0 0 m L ) に添加して、 - 7 8 °C まで冷却した。ブチルリチウム ( 3 5 . 1 7 m L 、 8 7 . 9 2 m m o l ) をゆっくり添加して、反応物を 5 分間攪拌した。T H F ( 5 0 m L ) 中の tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 5 . 0 g 、 7 0 . 3 3 m m o l ) を上の溶液にゆっくり添加して、反応混合物を - 7 8 °C にて 9 0 分間攪拌した。塩化アンモニウムを添加して、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。反応物を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィ ( ヘキサン中 8 0 ~ 9 0 % Et O A c ) によって精製し、表題化合物 ( 1 3 . 4 5 g 、 収率 6 5 . 4 1 % ) を得た。

【0483】

【化279】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (d, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.39 (t, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.37 (m, 11H), 1.18 (m, 2H).

( 実施例 1 2 5 )

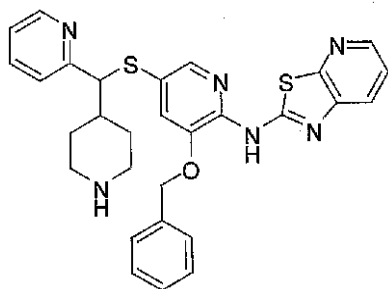
N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ( ピリジン - 2 - イル )

50

メチルチオ)ピリジン-2-イル)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミンジトリフルオロ酢酸塩

【0484】

【化280】



10

工程A: tert-ブチル4-(ヒドロキシ(ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例124で調製; 8.00 g、27.4 mmol)およびTEA(11.4 ml、82.1 mmol)を合わせて、0℃まで冷却した。メタンスルホンクロライド(2.65 ml、34.2 mmol)を添加して、反応混合物を周囲温度にて18時間撹拌した。水を添加して、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥、濾過および濃縮して、tert-ブチル4-(メチルスルホニルオキシ)(ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(9.9 g、収率97.7%)を得た。

20

【0485】

【化281】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

10.88 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.19 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.37 (m, 10H), 1.20 (m, 3H), 1.01 (m, 1H).

工程B: tert-ブチル4-(メチルスルホニルオキシ)(ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを実施例42の方法に従って反応させて、表題化合物を得た。

30

【0486】

【化282】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52 (m,

2H), 8.36 (m, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.29 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.34 (m, 1H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 541.2 ( $M+H-2\text{TFA}$ ).

40

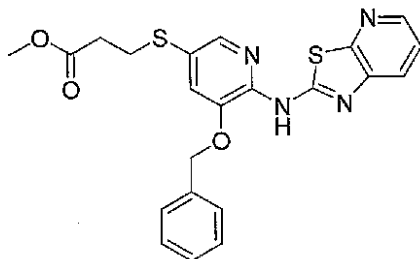
(実施例126)

エチル3-(5-(ベンジルオキシ)-6-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イルチオ)プロパノエート

【0487】



## 【化 2 8 3】



500 mL 丸底フラスコに N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - アミン ( 2 . 0 0 g 、 4 . 8 3 9 m m o l ) 、 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン ( 0 . 1 4 0 0 g 、 0 . 2 4 2 0 m m o l ) 、  $Pd_2dba_3$  ( 0 . 1 1 0 8 g 、 0 . 1 2 1 0 m m o l ) 、 メチル 3 - メルカプトプロパノエート ( 0 . 5 6 2 8 m l 、 5 . 0 8 1 m m o l ) 、 N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 1 . 6 8 6 m l 、 9 . 6 7 8 m m o l ) 、 およびジオキサン ( 1 2 5 m L ) を注入した。反応混合物を窒素下で 9 5 ° にて 3 時間加熱した。飽和塩化アンモニウムおよびジクロロメタンを添加した。反応混合物を濾過して、固体を水で洗浄し、少量のジイソプロピルエチルアミン不純物を含む表題化合物 ( 2 . 4 2 5 g 、 収率 1 1 0 . 7 % ) を得た。

## 【 0 4 8 8 】

## 【化 2 8 4】

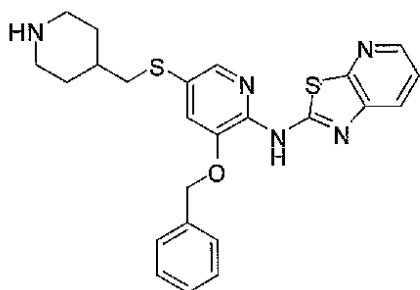
$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.89 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.54 (t, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 453.1 (M+H).

## ( 実施例 1 2 7 )

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ピペリジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - アミンジトリフルオロ酢酸

## 【 0 4 8 9 】

## 【化 2 8 5】



実施例 4 3 の方法に従って調製。

## 【 0 4 9 0 】

## 【化 2 8 6】

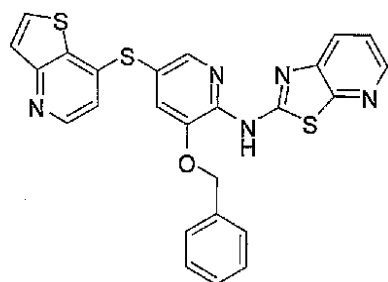
$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (bs, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.32 (m, 2H). マススペクトル (apci)  $m/z$  = 464.2 (M+H-2TFA).

(実施例 128)

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルチオ ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - アミン

【 0 4 9 1 】

【 化 2 8 7 】



10

実施例 108 の方法に従って調製。

【 0 4 9 2 】

【 化 2 8 8 】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.26 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 5.35 (s, 2H). マススペクトル (apci) m/z = 500.1 (M+H).

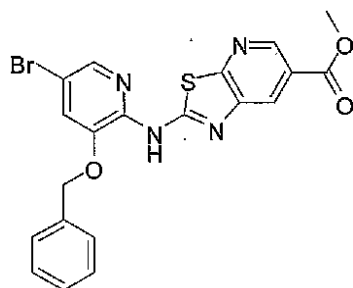
20

(実施例 129)

メチル - 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート

【 0 4 9 3 】

【 化 2 8 9 】



30

工程 A : メチル 6 - クロロ - 5 - イソチオシアナトニコチネートの調製 : ジクロロメタン ( 10 mL ) 中のチオホスゲン ( 6 . 3 6 7 g 、 5 5 . 3 7 mmol ) を、ジクロロメタン ( 200 mL ) 中のメチル 5 - アミノ - 6 - クロロニコチネート ( 8 . 6 1 g 、 4 6 . 1 4 mmol ) および炭酸ナトリウム ( 9 . 7 8 1 g 、 9 2 . 2 9 mmol ) の混合物に添加した。反応混合物を周囲温度で 4 日間攪拌した。反応混合物を水および塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を 12 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出させて MPLC ( Biotage ) によって精製し、メチル - 6 - クロロ - 5 - イソチオシアナトニコチネート ( 8 . 0 3 g 、 収率 7 6 . 1 % ) を白色固体として得た。

40

【 0 4 9 4 】

【 化 2 9 0 】

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.97 (s, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

工程 B : 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレートの調製 : 3 - ( ベンジルオキシ ) -

50

5 - ブロモピリジン - 2 - アミン ( 1 . 5 0 g、5 . 3 7 m m o l ) を D M F ( 4 m L ) 中のメチル 6 - クロロ - 5 - イソチオシアナトニコチネート ( 1 . 2 3 g、5 . 3 7 m m o l ) の混合物に添加した。反応混合物を 8 0 にて 1 時間、次に 1 1 0 にて 2 時間撹拌した。反応混合物を冷却して、ジクロロメタン ( 2 0 0 m L ) および水 ( 2 0 0 m L ) および 2 N N a O H の間で分配した。有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を温ジクロロメタン ( 7 0 m L ) に溶解させて、これに温ヘキサン ( 4 0 ) ( 2 5 0 m L ) を添加した。溶液を周囲温度まで冷却して、得られた固体を濾過によって収集し、メチル 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート ( 1 . 7 7 g、収率 6 9 . 9 % ) を白色固体として得た。

【 0 4 9 5 】

【 化 2 9 1 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.98 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.35 (s,

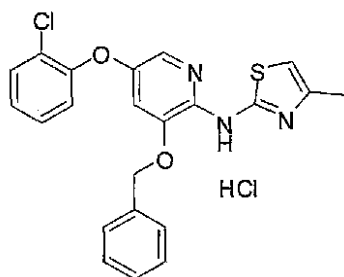
1H), 7.46 (m, 5H), 8.10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.76 (bs, 1H), 9.02 (s, 1H).

( 実施例 1 3 0 )

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミンヒドロクロライド

【 0 4 9 6 】

【 化 2 9 2 】



工程 A : 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - クロロ - 2 - ニトロピリジンの調製 : 1 - ( ブロモメチル ) ベンゼン ( 7 . 9 0 5 m l、6 6 . 4 6 m m o l ) を D M F ( 5 0 m L ) 中の炭酸セシウム ( 2 1 . 6 5 g、6 6 . 4 6 m m o l ) および 5 - クロロ - 2 - ニトロピリジン - 3 - オール ( 1 1 . 6 g、6 6 . 4 6 m m o l ) の混合物に添加した。反応混合物を周囲温度にて一晩撹拌して、次に酢酸エチルと水とで分配し、水および塩水で洗浄して、乾燥および濃縮して、3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - クロロ - 2 - ニトロピリジン ( 1 6 . 0 g、収率 9 1 . 0 % ) を淡黄色粉末として得た。

【 0 4 9 7 】

【 化 2 9 3 】

$^1\text{H NMR}$

( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.25 (s, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

工程 B : 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - 2 - ニトロピリジンの調製 : 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - クロロ - 2 - ニトロピリジン ( 1 . 0 0 g、3 . 7 8 m m o l )、炭酸カリウム ( 2 . 0 9 g、1 5 . 1 m m o l )、2 - クロロフェノール ( 1 . 4 6 g、1 1 . 3 m m o l ) および D M F ( 1 6 m L ) を 1 0 0 にて 2 時間加熱した。反応混合物を冷却して、酢酸エチルおよびエーテルの 1 : 1 混合物 ( 6 0 m L ) と水 ( 6 0 m L ) とで分配した。有機層を 2 N N a O H ( 3 0 m L )、水、および塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を 5 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出させて M P L C ( B i o t a g e ) によって精製し、3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - 2 - ニトロピリジン ( 0 . 7 3 g、収率 5 4 . 2 % ) を淡黄色固体として得た。

【 0 4 9 8 】

【 化 2 9 4 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.16 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.28-7.37 (m, 7H),  
7.52 (d, 1H), 7.72 (s, 1H).

工程 C : 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - アミンの調製 : 亜鉛 ( 1 . 3 4 g 、 2 0 . 5 m m o l ) を、水浴内の 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - 2 - ニトロピリジン ( 0 . 7 3 0 g 、 2 . 0 5 m m o l ) の酢酸 ( 2 0 m L ) 溶液にゆっくり添加した。反応混合物を 2 時間攪拌して、次にジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) で希釈し、セライトで濾過した。パッドをジクロロメタンで数回洗浄して、合わせた濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルと 2 N  $\text{NaOH}$  とで分配して、有機層を塩水で洗浄し、乾燥、および濃縮して、3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 6 6 g 、 収率 9 8 . 7 % ) を淡黄色油として得た。

10

【 0 4 9 9 】

【 化 2 9 5 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.85 (bs, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.37-7.47 (m, 7H).

工程 D : N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イルカルバモチオイル ) ベンズアミドの調製 : ベンゾイルイソチオシアネート ( 0 . 3 3 0 g 、 2 . 0 2 m m o l ) を 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 6 6 0 g 、 2 . 0 2 m m o l ) の THF ( 4 m L ) 溶液に添加した。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌して、ヘキサンによって希釈し、濾過して、ヘキサンで洗浄して、1 - ベンゾイル - 3 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 0 . 9 2 g 、 収率 9 3 . 0 % ) を淡黄色粉末として得た。

20

【 0 5 0 0 】

【 化 2 9 6 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.16 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.00-8.04 (m, 17H).

30

工程 E : 1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素の調製 : 1 - ベンゾイル - 3 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 0 . 9 2 g 、 1 . 8 8 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 0 . 5 1 9 g 、 3 . 7 6 m m o l ) 、およびエタノールを 2 時間還流させた ( 1 5 m L ) 。反応混合物を冷却して、水 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、濾過して、固体を水で洗浄した。固体をジクロロメタンに溶解させて、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過、および濃縮して、1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素の 4 : 1 混合物 ( 0 . 7 5 8 g ) を得た。

40

【 0 5 0 1 】

【 化 2 9 7 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.11 (s, 2H), 6.77 (bs, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.93 (d, 1H),  
7.15 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.32-7.48 (m, 7H), 8.60 (bs, 1H), 10.71 (bs, 1H).

工程 F : N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミンヒドロクロライドの調製 : 1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 0 . 2 8 0 g 、 0 . 6 6 0 m m o l ) 、1 - クロロプロパン - 2 - オン ( 0 . 0 7 3 3 g 、 0 . 7 9 2 m m o l ) 、トリエチルアミン ( 0 . 1 6 1 m L 、 1 . 1 6 m m o l ) 、およびエ

50

タノール ( 1 0 m L ) の混合物を還流下で一晩加熱した。反応混合物を冷却して、酢酸エチル : エーテル ( 1 : 1 ) と水とで分配した。有機層を水、塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を 3 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出させて M P L C ( B i o t a g e ) によって精製し、表題化合物の遊離塩基を淡黄色油として得た。油をエーテル ( 6 m L ) に溶解させて、エーテル中の 1 M H C l ( 2 m L ) を添加した。混合物を超音波処理して、白色固体を粉碎した。ヘキサン ( 5 m L ) を添加して、混合物を超音波処理および濾過した。固体をヘキサンで洗浄して、乾燥させて、3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド ( 0 . 2 1 5 g 、収率 7 0 . 7 % ) を白色粉末として得た。

【 0 5 0 2 】

【 化 2 9 8 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.31 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.82 (s, 1H),

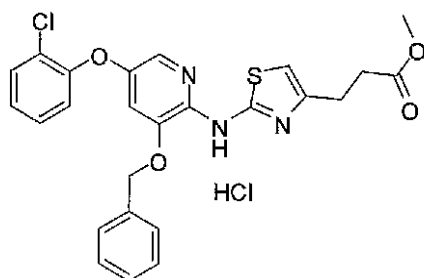
7.01 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.51-7.62 (m, 5H), 7.67 (d, 1H).

( 実施例 1 3 1 )

メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエートヒドロクロライド

【 0 5 0 3 】

【 化 2 9 9 】



1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 0 . 4 7 1 g 、 1 . 1 1 m m o l ) 、メチル 5 - プロモ - 4 - オキソペンタノエート ( 0 . 2 7 9 g 、 1 . 3 3 m m o l ) 、トリエチルアミン ( 0 . 2 7 1 m l 、 1 . 9 4 m m o l ) 、およびエタノール ( 1 0 m L ) の混合物を還流下で 2 時間加熱して、冷却し、酢酸エチルと 2 N N a O H とで分配して、水および塩水で洗浄し、乾燥および濃縮した。残渣を 3 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出させて M P L C ( B i o t a g e ) によって精製し、メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエート ( 0 . 3 9 2 g 、収率 7 1 . 2 % ) を白色粘性油 / ワックスとして得た。化合物 ( 7 0 m g ) をエーテル ( 2 m L ) に溶解させて、エーテル中 1 N H C l ( 0 . 5 m L ) を添加した。混合物を 5 分間攪拌して、ヘキサン ( 5 m L ) を添加した。混合物をデカンテーションして、ヘキサン : エーテルの混合物 ( 2 : 1 、 3 m L ) を 3 回のデカンテーションによって 3 回添加した。固体物質を乾燥させて、メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエートヒドロクロライド ( 0 . 0 5 8 g 、収率 9 . 8 1 % ) を白色固体として得た。

【 0 5 0 4 】

【 化 3 0 0 】

$^1\text{H NMR}$

(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.73 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.82 (s, 1H),

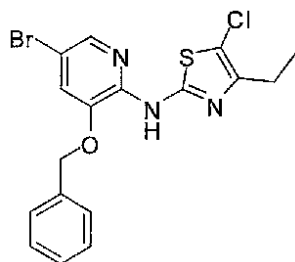
6.99 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.31-7.43 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.55-7.66 (m, 5H).

( 実施例 1 3 2 )

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 5 - クロロ - 4 - ジメチルチアゾール - 2 - アミン

【 0 5 0 5 】

【 化 3 0 1 】



10

1 - クロロピリジン - 2 , 5 - ジオン ( 0 . 1 0 3 g , 0 . 7 6 9 m m o l ) を 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 - エチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 2 5 g , 0 . 6 4 1 m m o l ) のアセトニトリル ( 6 m L ) 溶液に添加した。反応混合物を 1 時間攪拌して、次にエーテルと水とで分配した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を 6 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出させて M P L C ( B i o t a g e ) によって精製し、3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 5 - クロロ - 4 - ジメチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 1 5 4 g 、収率 5 6 . 6 % ) を淡黄色粉末として得た。

20

【 0 5 0 6 】

【 化 3 0 2 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.17 (t, 3H), 2.58 (q, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 10.79 (bs, 1H).

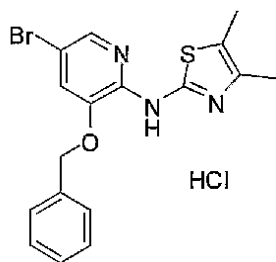
( 実施例 1 3 3 )

N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - アミンヒドロクロライド

【 0 5 0 7 】

【 化 3 0 3 】

30



1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 0 . 5 0 g , 1 . 4 8 m m o l ) 、 3 - クロロブタン - 2 - オン ( 0 . 2 3 5 g , 2 . 2 2 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 0 . 4 1 2 m l , 2 . 9 6 m m o l ) 、 およびエタノール ( 1 5 m L ) の混合物を還流下で一晩加熱した。反応混合物を冷却して、酢酸エチルと水とで分配して、水および塩水で洗浄し、乾燥、および濃縮した。残渣を 5 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出させて M P L C ( B i o t a g e ) によって精製し、表題化合物の遊離塩基 ( 1 0 4 m g ) を粘着性油として得た。遊離塩基をエーテル ( 4 m L ) に溶解させて、HCl の 1 M エーテル溶液を添加した ( 1 . 5 m L ) 。混合物を 1 0 分間攪拌して、濾過した。固体をエーテル、ヘキサンで洗浄して、乾燥させて、3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンヒドロクロライド ( 0 . 0 9 3 g 、収率 1 4 . 7 % ) を得た。

40

【 0 5 0 8 】

50

【化 3 0 4】

 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.21 (s, 3H), 2.26

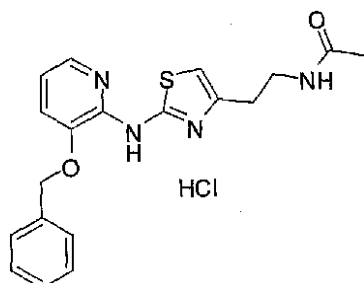
(s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

( 実施例 1 3 4 )

N - ( 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) エチル ) アセトアミドヒドロクロライド

【 0 5 0 9 】

【化 3 0 5】



10

工程 A : 4 - ( 2 - アミノエチル ) - N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - アミンの調製 : メタノール ( 1 5 0 m L ) 中の 2 - ( 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) エチル )

20

【 0 5 1 0 】

工程 B : N - ( 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) エチル ) アセトアミドヒドロクロライドの調製 : 粗 4 - ( 2 - アミノエチル ) - N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - アミン ( 0 . 5 0 g 、 1 . 5 3 m m o l ) を D M F ( 2 0 m L ) に溶解させて、トリエチルアミン ( 0 . 8 5 4 m l 、 6 . 1 3 m m o l ) を添加して、塩化アセチル ( 0 . 2 4 0 g 、 3 . 0 6 m m o l ) の添加を続けた。反応混合物を 2 時間攪拌して、次に酢酸エチルと水と

30

【 0 5 1 1 】

【化 3 0 6】

 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.15

40

(m, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.57-7.66 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.20

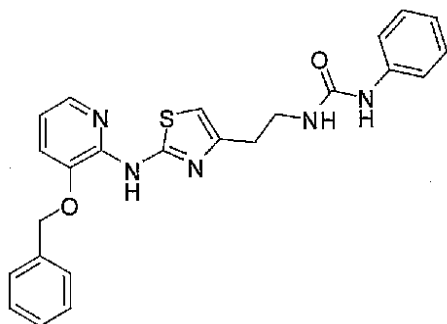
(bs, 1H), 11.35 (bs, 1H).

( 実施例 1 3 5 )

1 - ( 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) エチル ) - 3 - フェニル尿素

【 0 5 1 2 】

## 【化 3 0 7】



粗 4 - ( 2 - アミノエチル ) - N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - アミン ( 実施例 1 3 4、工程 A ; 0 . 2 5 g、0 . 7 6 6 m m o l ) を D M F ( 1 0 m L ) に溶解させて、1 - イソシアナトベンゼン ( 0 . 1 8 2 g、1 . 5 3 m m o l ) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌して、次に酢酸エチルと水とで分配した。有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を 2 : 3 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出させて M P L C ( B i o t a g e ) によって精製し、表題化合物 ( 0 . 1 2 2 g、収率 3 5 . 8 % ) を淡黄色粉末として得た。

## 【 0 5 1 3】

## 【化 3 0 8】

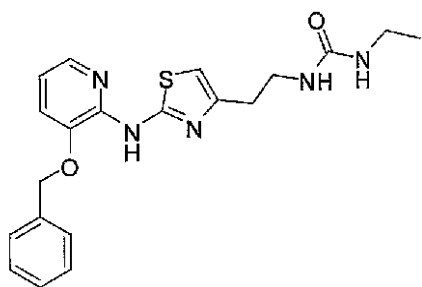
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.75 (t, 2H), 3.42 (q, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.19 (t, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.20 (t, 2H), 7.34-7.43 (m, 6H), 7.58 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

## ( 実施例 1 3 6 )

1 - ( 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) エチル ) - 3 - エチル尿素

## 【 0 5 1 4】

## 【化 3 0 9】



粗 4 - ( 2 - アミノエチル ) - N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - アミン ( 実施例 1 3 4、工程 A ; 0 . 2 5 g、0 . 7 6 6 m m o l ) を D M F ( 2 0 m L ) に溶解させて、イソシアナトエタン ( 0 . 1 0 9 g、1 . 5 3 m m o l ) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌して、次に酢酸エチルと水とで分配した。有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶出させて M P L C ( B i o t a g e ) によって精製し、表題化合物 ( 0 . 0 9 2 g、収率 3 0 . 2 % ) を淡黄色粉末として得た。

## 【 0 5 1 5】



【化 3 1 0】

 $^1\text{H}$  NMR

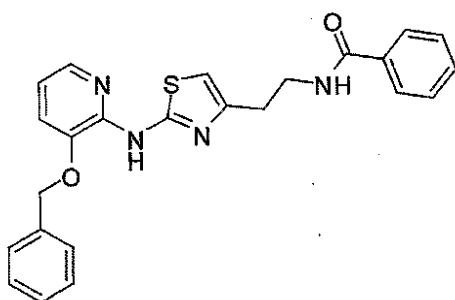
(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.97 (t, 3H), 2.67 (t, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.82 (bt, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).

(実施例 1 3 7)

N - ( 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) エチル ) ベンズアミド

【 0 5 1 6 】

【化 3 1 1】



粗 4 - ( 2 - アミノエチル ) - N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - アミン ( 実施例 1 3 4、工程 A ; 0 . 2 5 g、0 . 7 6 6 mmol ) を D M F ( 1 0 m L ) に溶解させて、トリエチルアミン ( 0 . 4 2 7 m L、3 . 0 6 mmol ) を、次に塩化ベンゾイル ( 0 . 2 1 5 g、1 . 5 3 mmol ) を添加した。反応混合物を 2 時間撹拌して、次に酢酸エチルと水とで分配した。有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を 2 : 3 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出させて M P L C ( B i o t a g e ) によって精製し、表題化合物 ( 0 . 0 7 2 g、収率 2 1 . 8 % ) を白色粉末として得た。

【 0 5 1 7 】

【化 3 1 2】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.85 (t, 2H),

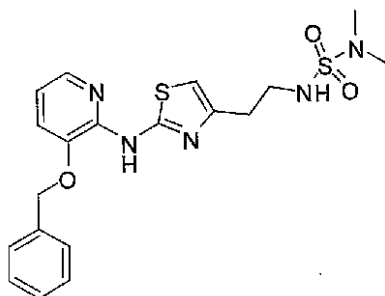
3.58 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.32-7.59 (m, 9H), 7.82-7.87 (m, 3H), 8.55 (t, 1H), 9.95 (s, 1H).

(実施例 1 3 8)

N' - ( 2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) エチル ) - N , N - ジメチルスルホンアミド

【 0 5 1 8 】

【化 3 1 3】



粗 4 - ( 2 - アミノエチル ) - N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) チ

アゾール - 2 - アミン (実施例 134、工程 A ; 0.25 g、0.766 mmol) を DMF (10 mL) に溶解させて、トリエチルアミン (0.427 mL、3.06 mmol) を、次に塩化ジメチルスルファモイル (0.220 g、1.53 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌して、次に酢酸エチルと水とで分配した。有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。粗残渣を最小量のジクロロメタンに溶解させて、溶液が濁るまでヘキサンを添加し、溶液を 30 分間粉碎した。得られた固体を濾過によって収集して、高温の EtOH (80 mL) および水 (1 mL) から再結晶させた。冷却後、固体を濾過により収集して、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (0.142 g、収率 42.8%) を白色結晶として得た。

【0519】

10

【化314】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.64 (s, 6H), 2.76 (t, 2H),

3.21 (q, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.33-7.44 (m,

4H), 7.57 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 9.99 (s, 1H).

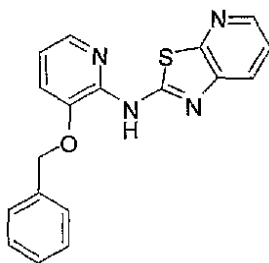
(実施例 139)

N - (3 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - イル)チアゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - アミン

【0520】

20

【化315】



エチレングリコール (2 mL) 中で 2 - クロロ - 3 - イソチオシアナトピリジン (0.342 g、2.00 mmol) および 3 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - アミン (0.401 g、2.00 mmol) の混合物を 120 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却して、酢酸エチルと水とで分配した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を 4 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出させて MPLC によって精製し、表題化合物をワックスとして得た。ワックスを 10 : 1 ヘキサン : ジクロロメタン (11 mL) で粉碎して、濾過、乾燥して、N - (3 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - イル)チアゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - アミン (0.095 g、収率 14.2%) を淡黄色粉末として得た。

【0521】

30

【化316】

40

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.30 (s,

2H), 7.03 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.93-7.97 (m,

2H), 8.35 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

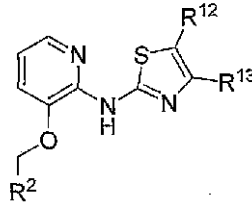
表 1、2、および 3 に示す追加の化合物を、本明細書で開示する方法によって調製した。

【0522】

(表 1)

【0523】

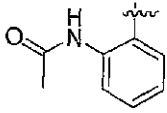
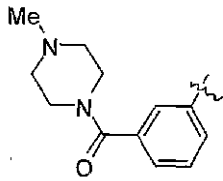
【化 3 1 7】



実施 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	化合物名	<sup>1</sup> H NMR
A1	2-クロロフェニル	H	Me	3-(2-クロロベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.46 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).
B1	2,6-ジクロロフェニル	H	Me	3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.42 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.98 (d, 1H).
C1	フェニル	H	COOH	2-(3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-カルボン酸	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 7.91 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 5.30 (s, 2H)
D1	2-メトキシフェニル	H	Me	3-(2-メトキシベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.23 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 9.64 (s, 1H).
E1	フェニル	H	H	3-(ベンジルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.99 (dt, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 5.35 (s, 2H).

【 0 5 2 4 】

【化 3 1 8】

F1	フェニル	H	Et	3-(ベンジルオキシ)-N-(4-エチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン  $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ $\delta$ 1.26 (t, 3H), 2.67 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.94 (d, 1H), 8.60 (bs, 1H).
G1		H	Me	N-(2-((2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)フェニル)アセトアミド  $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}$ $\delta$ 10.45 (bs, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
H1		H	Me	(4-メチルピペラジン-1-イル)(3-((2-(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イルオキシ)メチル)フェニル)メタン  $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}$ $\delta$ 2.13 (s, 3H), 2.12-2.23 (bm, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.26-2.38 (bm, 2H), 3.21 (bm, 2H), 3.59 (bm, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 10.06 (s, 1H).

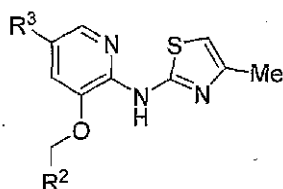
10

20

(表 2)

【 0 5 2 5】

【化 3 1 9】



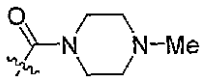
実施例番号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	化合物名	$^1\text{H NMR}$
A2	フェニル	Me	3-(ベンジルオキシ)-6-メチル-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン	$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}$ $\delta$ 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (m,

30

40

【 0 5 2 6】

【化 3 2 0】

			2H), 7.83 (s, 1H).
B2	フェニル	3-ピリジル	3-(ベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(ピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミン <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.31 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.27 (m, 1H).
C2	フェニル	4-ピリジル	3-(ベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.28 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.89 (d, 2H).
D2	フェニル	SO <sub>2</sub> Me	3-(ベンジルオキシ)-5-(メチルスルホニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ, 2.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.36 (d, 1H).
E2	フェニル	p-トリル	3-(ベンジルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-p-トリルピリジン-2-アミン <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.23 (d, 1H).
F2	フェニル	C(=O)NH <sub>2</sub>	5-(ベンジルオキシ)-6-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ニコチンアミド <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.31 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.48 (bs, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H).
G2	フェニル		(5-(ベンジルオキシ)-6-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタン <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.28 (s, 3H), 2.70 (d, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.02 (d, 1H).

10

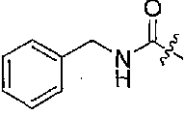
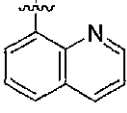
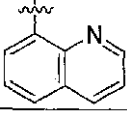
20

30

40

【 0 5 2 7】

【化 3 2 1】

H2	フェニル		N-ベンジル-5-(ベンジロキシ)-6-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ニコチンアミド <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.29 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.42 (t, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.10 (m, 1H).
I2		H	N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルメトキシ)ピリジン-2-アミン <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.15 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)
J2		Br	5-ブロモ-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルメトキシ)ピリジン-2-アミン
K2	Ph	-SCH <sub>2</sub> (c-ベンチル)	N-(3-(ベンジロキシ)-5-(シクロペンチルメチルチオ)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) - 10.95 (bs, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).
L2	Ph	-SCH(Me)Ph	N-(3-(ベンジロキシ)-5-(1-フェニルエチルチオ)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) - 10.70 (bs, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.30-7.18 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (q, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (d, 3H).

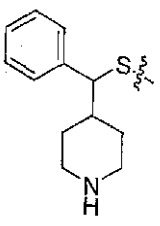
10

20

30

【 0 5 2 8 】

【化 3 2 2】

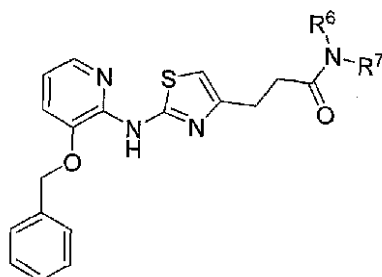
M2	Ph		<p>N-(3-(ベンジルオキシ)-5-(フェニル(ピペリジン-4-イル)メチルチオ)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン</p> <p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.65 (bs, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.30-7.12 (m, 6H), 6.72 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.20 (d, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.30 (m, 1H).</p>
----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

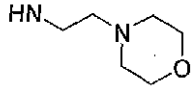
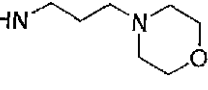
(表 3)

【0 5 2 9】

【化 3 2 3】



20

実施例番号	NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup>	化合物名 / <sup>1</sup> H NMR/MS
A3		<p>3-(2-(3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イル)-N-(2-モルホリノエチル)プロパンアミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.19 (m, 5H), 2.60 (m, 2H), 2.98 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 6.06 (br s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.98 (m, 1H), 8.58 (br s, 1H); LCMS m/z 468.1 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
B3		<p>3-(2-(3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イル)-N-(3-モルホリノプロピル)プロパンアミド</p> <p><sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (m, 2H), 2.37 (m, 5H), 2.54 (m, 2H), 2.98 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.97 (m, 1H), 8.58 (br s, 1H); LCMS m/z 482.2 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

30

40

【0 5 3 0】

## 【化 3 2 4】

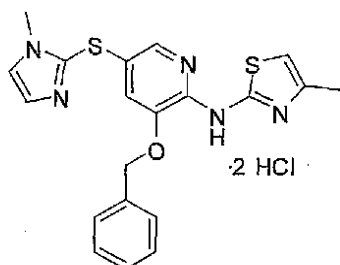
C3		3-(2-(3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド  $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 2.20 (s, 3H) and 2.23 (s, 6H total), 2.40 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.00 (m, 5H), 3.18 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.97 (m, 1H), 8.58 (br s, 1H); LCMS $m/z$ 440.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
D3		3-(2-(3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イル)-N-(2-(イソプロピルアミノ)エチル)プロパンアミド  $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.00 (d, 6H), 2.59 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.99 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.96 (m, 1H); LCMS $m/z$ 440.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
E3		3-(2-(3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)チアゾール-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン  $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.08 (t, 3H), 2.41 (m, 6H), 2.72 (q, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.97 (m, 1H), 8.57 (br s, 1H); LCMS $m/z$ 452.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

( 実施例 1 4 0 )

3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルチオ ) -  
N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド

## 【 0 5 3 1 】

## 【化 3 2 5】



3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 1 2 5 g 、 0 . 3 3 2 m m o l ) 、 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン ( 0 . 0 1 9 2 g 、 0 . 0 3 3 2 m m o l ) 、  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  ( 0 . 0 1 5 2 g 、 0 . 0 1 6 6 m m o l ) 、 N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 0 . 1 1 6 m L 、 0 . 6 6 4 m m o l ) 、 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオール ( 0 . 0 3 7 9 g 、 0 . 3 3 2 2 m m o l ) を実施例 4 2 に従って反応させて、HCl 塩生成後に 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルチオ ) - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミンジヒドロクロライド ( 0 . 0 7 8 6 g 、 収率 4 9 . 0 % ) を得た。

## 【 0 5 3 2 】



## 【化 3 2 6】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). マススペクトル (apci)  $m/z = 410.0$  (M+H-2HCl).

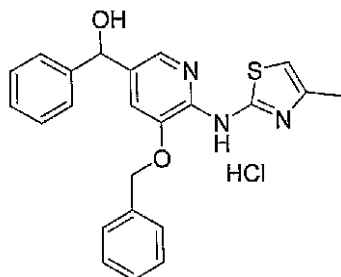
(実施例 1 4 1)

(5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) (フェニル) メタノールヒドロクロライド

## 【0 5 3 3】

## 【化 3 2 7】

10



3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 ; 0.350 g、0.930 mmol)、MeLi (0.727 mL、1.16 mmol)、ブチルリチウム (0.465 mL、1.16 mmol)、およびベンズアルデヒド (0.0987 g、0.930 mmol) を実施例 7 に従って反応させて、HCl 塩生成後に (5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) (フェニル) メタノール (0.182 g、48.5%) を得た。

20

## 【0 5 3 4】

## 【化 3 2 8】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.40-7.28 (m, 7H), 7.22 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

マススペクトル (apci)  $m/z = 404.1$  (M+H-HCl).

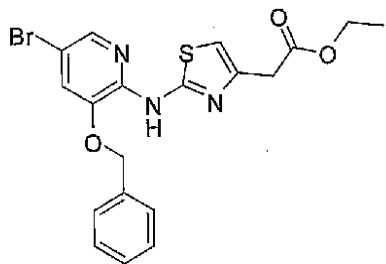
30

(実施例 1 4 2)

エチル 2 - (2 - (3 - ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 4 - イル) アセテート

## 【0 5 3 5】

## 【化 3 2 9】



40

実施例 5 8 の方法に従って調製。

## 【0 5 3 6】

【化 3 3 0】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 

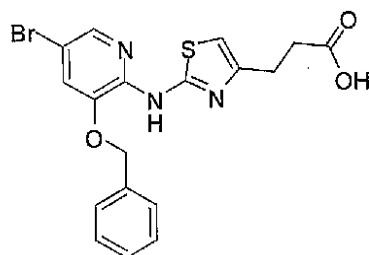
1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 10.43 (s, 1H). マススペクトル (apci)  $m/z = 448$  (M+H).

( 実施例 1 4 3 )

3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパン酸

【 0 5 3 7 】

【化 3 3 1】



20

メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエート ( 実施例 5 8 ; 1 . 5 0 0 g、3 . 3 4 6 mmol ) を THF ( 5 0 mL ) および水 ( 2 5 mL ) に溶解させて、水酸化ナトリウム ( 0 . 2 6 7 6 g、6 . 6 9 1 mmol ) の添加を続け、混合物を周囲温度にて 1 6 時間置いた。混合物を濃縮して、DCMとNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液とで分配した。層を分離して、水層をDCM/THFで、次に100% THFで抽出した。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過および濃縮して、3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパン酸 ( 1 . 4 2 g、収率 9 8 % ) を白色固体として得た。

30

【 0 5 3 8 】

【化 3 3 2】

 $^1\text{H}$ 

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H); マススペクトル (apci) 434 (M+H).

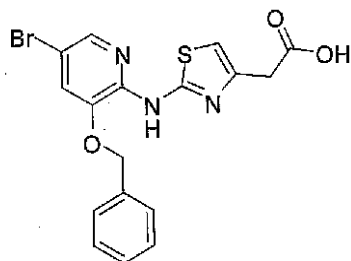
( 実施例 1 4 4 )

2 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) 酢酸

【 0 5 3 9 】

40

## 【化 3 3 3】



実施例 1 4 3 の方法に従って調製。

10

## 【 0 5 4 0】

## 【化 3 3 4】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

3.52 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H). マススペクトル (apci) 420 (M+H).

( 実施例 1 4 5 )

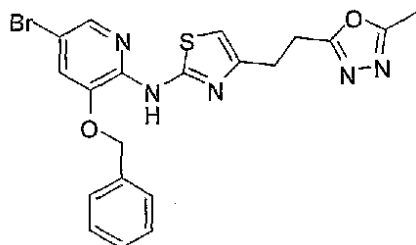
N - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( 2 - ( 5 -

20

メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) エチル ) チアゾール - 2 - アミン

## 【 0 5 4 1】

## 【化 3 3 5】



30

工程 A : 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパン酸 ( 実施例 1 4 3 ; 0 . 3 0 0 g、0 . 6 9 1 mmol )、H O B T - H<sub>2</sub> O ( 0 . 1 5 9 g、1 . 0 4 mmol )、D I E A ( 0 . 2 5 3 ml、1 . 4 5 mmol )、E D C I ( 0 . 1 9 9 g、1 . 0 4 mmol )、およびアセトヒドラジド ( 0 . 1 0 2 g、1 . 3 8 mmol ) の混合物に T H F ( 2 0 mL ) を添加して、混合物を 5 0 で一晩撹拌した。混合物を乾燥まで濃縮して、D C M で希釈し、水で洗浄して、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、N' - アセチル - 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパンヒドラジドの粗残渣を得た。

## 【 0 5 4 2】

40

工程 B : 粗 N' - アセチル - 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパンヒドラジド ( 0 . 3 3 9 g、0 . 6 9 1 mmol ) にアセトニトリル ( 2 5 mL )、P C C l<sub>3</sub> ( 0 . 3 8 0 mL、4 . 1 5 mmol ) を添加して、混合物を 5 0 で一晩加熱した。追加の P O C l<sub>3</sub> ( 0 . 5 mL ) を添加して、反応物を 5 0 で 3 日間撹拌した。追加の P O C l<sub>3</sub> ( 0 . 5 mL ) を添加して、反応物を 5 0 で 1 8 時間撹拌した。次に反応物を乾燥まで濃縮して、水で希釈し、D C M で抽出して、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、分取 H P L C、次にシリカゲルカラムで 7 5 % E t O A c / ヘキサンによって溶出させて精製し、3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ブロモ - N - ( 4 - ( 2 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) エチル ) チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 .

50

0.92 g、収率 28%) を白色固体として得た。

【0543】

【化336】

$^1\text{H}$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.44 (s, 3H), 3.01 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 10.31 (s, 1H); マススペクトル (apci) 472 (M+H).

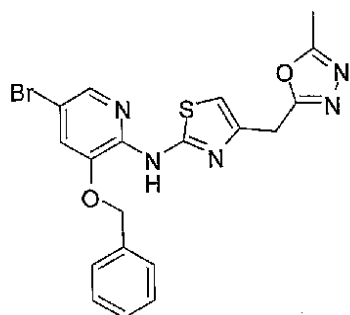
10

(実施例 146)

N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - ((5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) チアゾール - 2 - アミン

【0544】

【化337】



20

実施例 145 の方法に従って調製。

【0545】

【化338】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

2.45 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 10.52 (s, 1H). マススペクトル (apci) 458 (M+H).

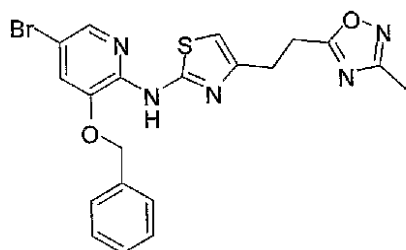
30

(実施例 147)

N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (3 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) エチル) チアゾール - 2 - アミン

【0546】

【化339】



40

周囲温度の DMF (5 mL) 中の 3 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 4 - イル) プロパン酸 (0.200 g、0.461 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.0882 mL、0.507 mmol)

50

mol) の混合物に、N - ( (ジメチルアミノ)フルオロメチレン) - N - メチルメタン  
 アミニウムヘキサフルオロホスフェート(V) (0.122 g, 0.461 mmol) を  
 添加した。混合物を周囲温度で30分間攪拌して、次にN - ヒドロキシアセトアミジン (0.0375 g, 0.507 mmol) を一度に添加した。反応混合物を110 で一晩加  
 熱して、次に周囲温度まで冷却した。酢酸エチルを添加して、有機層を水で洗浄した。合  
 わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて、濾過して、濃縮して、残渣をシリカゲルカラ  
 ムで40% EtOAc / ヘキサンで溶出させて精製した。単離した物質はEtOAc /  
 ヘキサンから再結晶させて、高真空下で乾燥させ、3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ  
 - N - (4 - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)  
 チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (0.110 g, 収率50%) を黄褐色固  
 体として得た。

【0547】

【化340】

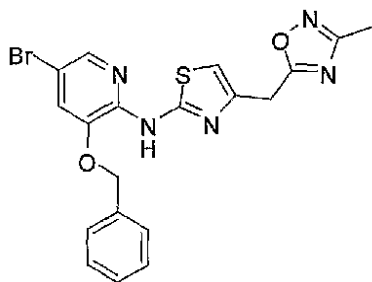
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H); マススペクトル (apci) 472 (M+H).

(実施例148)

N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピラジン - 2 - イル) - 4 - ( (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル)チアゾール - 2 - アミン

【0548】

【化341】



実施例147の方法に従って調製。

【0549】

【化342】

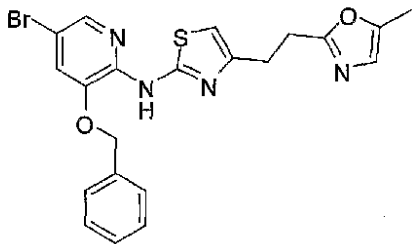
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.31 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H). マススペクトル (apci) 458 (M+H).

(実施例149)

N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピラジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)エチル)チアゾール - 2 - アミン

【0550】

## 【化 3 4 3】



工程 A: THF (20 mL) 中の 3 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピ  
リジン - 2 - イルアミノ)チアゾール - 4 - イル)プロパン酸 (0.300 g、0.69  
1 mmol)、HOBt・H<sub>2</sub>O (0.159 g、1.04 mmol)、EDCI (0.  
199 g、1.04 mmol)、DIEA (0.253 mL、1.45 mmol)、およ  
び 1 - アミノプロパン - 2 - オンヒドロクロライド (0.303 g、2.76 mmol)  
の混合物を 60 で一晩、次に周囲温度で 4 日間撹拌した。混合物を乾燥まで濃縮して、  
DCM で希釈し、水で洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過および濃縮して、3 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 2 - イルアミノ)チアゾール - 4 - イル) - N - (2 - オキソプロピル)プロパンアミドの粗残渣を得た。

## 【0551】

工程 B: 工程 A の粗生成物 (0.338 g、0.691 mmol) にアセトニトリル (25 mL)、POCl<sub>3</sub> (0.379 mL、4.14 mmol) を添加して、反応物を 50 にて一晩加熱した。混合物を乾燥まで濃縮して、水で希釈し、DCM で抽出して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、濃縮し、シリカゲルカラムで 3% MeOH / DCM によって溶出させて精製し、3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (4 - (2 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン) (0.015 g、収率 5%) を白色固体として得た。

## 【0552】

## 【化 3 4 4】

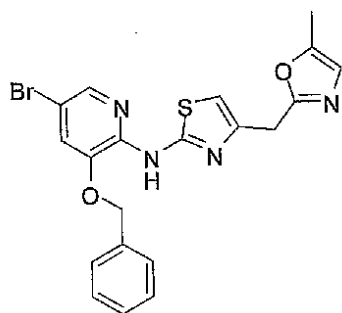
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.24 (s, 3H), 2.97-3.05 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H); マススペクトル (apci) 471 (M+H).

## (実施例 150)

N - (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピラジン - 2 - イル) - 4 - ((5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)メチル)チアゾール - 2 - アミン

## 【0553】

## 【化 3 4 5】



実施例 149 の方法に従って調製。

## 【0554】

## 【化 3 4 6】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 

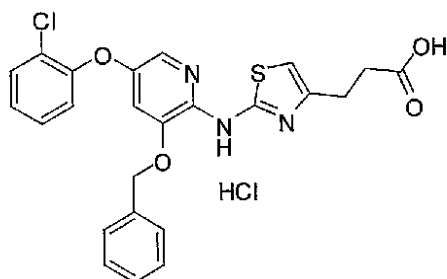
2.23 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.72 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H),  
 7.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.62  
 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 10.45 (s, 1H). マススペクトル  
 (apci) 457 (M+H).

( 実施例 1 5 1 )

3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン - 2 -  
 イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパン酸ヒドロクロライド

【 0 5 5 5 】

【化 3 4 7】



メチル 3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン  
 - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパノエート ( 実施例 1 3 1 ; 0 . 3 1 5  
 g、0 . 6 3 5 mmol )、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 9 5 3 ml、0 . 9 5 3  
 mmol )、およびメタノール ( 6 mL ) の混合物を 65 で 1 時間加熱した。反応混合  
 物を次に冷却して、クロロホルムと飽和塩化アンモニウムとで分配し、水層をクロロホル  
 ムで 2 回抽出した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥および濃縮した。残渣を THF ( 2 m  
 L ) に溶解させて、エーテル ( 2 mL、エーテル ( 1 . 5 mL ) 中 1 N HCl ) を添加  
 した。混合物を 5 分間攪拌して、ヘキサン ( 3 mL ) を添加した。固体を濾過により単離  
 して、3 - ( 2 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 2 - クロロフェノキシ ) ピリジン -  
 2 - イルアミノ ) チアゾール - 4 - イル ) プロパン酸ヒドロクロライド ( 0 . 2 4 5 g、  
 収率 7 4 . 4 % ) を白色固体として得た。

【 0 5 5 6 】

【化 3 4 8】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 

2.64 (t, 2H), 2.87 (t, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.21 (t, 1H),  
 7.31-7.43 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.55-7.66 (m, 4H).

( 実施例 A )

インビトログルコキナーゼアッセイ

本発明のグルコキナーゼ活性化因子のインビトロでの有効性を 2 つの独立したアッセイ  
 で評価した：グルコースの固定された生理学的に関連する濃度で各化合物の効力を評価す  
 る EC<sub>50</sub> アッセイと、グルコースの V<sub>m</sub> および S<sub>0.5</sub> に対するその効果を評価するた  
 めに化合物の固定した、( 可能ならば ) 飽和に近い濃度でのグルコース S<sub>0.5</sub> アッセイ  
 。これらのアッセイそれぞれで、NAD<sup>+</sup> およびグルコース 6 - ホスフェートデヒドロゲ  
 ナーゼを含有する複合アッセイ系において 340 nm の吸収における上昇を監視すること  
 によって、グルコキナーゼ活性を概算した。アッセイは 30 にて、サーモスタット制御  
 式吸収プレートリーダー ( Spectramax 340 PC, Molecular De  
 vices Corp. ) および透明 96 ウェル平底ポリスチレンプレート ( Costa

r 3695, Corning) を使用して実施した。各 50  $\mu$ L アッセイ混合物は、10 mM  $K^+$  MOPS、pH 7.2、2 mM  $MgCl_2$ 、50 mM KCl、0.01% Triton X-100、2% DMSO、1 mM DTT、1 mM ATP、1 mM  $NAD^+$ 、5 U/mL グルコース 6 - ホスフェートデヒドロゲナーゼ、約 5 nM ヒトグルコキナーゼおよび (アッセイにより) 可変濃度のグルコースおよび試験化合物を含有していた。340 nm における吸収は、5 分間の期間にわたって (10 秒 / サイクル) 動態学的に監視して、生データへの線形当てはめの傾きから速度を概算した。

【0557】

グルコキナーゼ  $EC_{50}$  アッセイ：本アッセイでは、グルコース濃度を 5 mM に固定したが、対照または試験化合物を 10 点 3 倍希釈系列で変化させて、典型的には、50  $\mu$ M の高用量から約 2.5 nM の低用量の範囲であった。標準 4 パラメータ論理モデル (式 1)

10

【0558】

【化 349】

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left[ \frac{C}{x} \right]^D} \quad (1)$$

式中、x は、化合物の濃度であり、y は、概算速度であり、A および B はそれぞれ下および上漸近線であり、C は、 $EC_{50}$  であり、D は、Hill 傾きである。 $EC_{50}$  は、上および下漸近線間の中点または屈曲点として定義される。化合物は、化合物の不在時に観測される活性よりも 25 パーセント以上高いグルコキナーゼの活性を刺激した場合に、グルコキナーゼ活性化物質として識別した。

20

【0559】

グルコース  $S_{0.5}$  アッセイ

本アッセイでは、対照または試験化合物の濃度は、可能な限り飽和濃度またはその付近、典型的には 50  $\mu$ M に固定したが、グルコース濃度は、80 ~ 約 0.16 mM の範囲で 10 点、2 倍希釈系列にわたって変化させた。 $EC_{50}$  アッセイに使用したのと同じ 4 パラメータ論理モデル (式 1) を利用して、関連する動態学的パラメータを概算した。本アッセイでは、x がグルコースの濃度を表し、B が飽和グルコースにおける速度であり ( $V_m$ )、C がグルコースの  $S_{0.5}$  であり ( $V_m / 2$  におけるグルコースの濃度)、D が Hill 係数であることを除いて、変数およびパラメータの定義は同様であった。実施例 1 ~ 141、A1 ~ H1、A2 ~ M2、および A3 ~ E3 の化合物の  $S_{0.5}$  は、1.5 ~ 7.5 mM の範囲であった。本発明のある化合物では、 $S_{0.5}$  は、1.5 ~ 4.0 mM の範囲であった。

30

【0560】

上述の説明は、本発明の原理の単なる例証と見なされる。さらに多数の修飾形態および変更が当業者にただちに明らかとなるので、本発明を上で示した正確な構成およびプロセスに限定することは望ましくない。したがってすべての適切な修飾形態および等価物は、続いての請求項によって定義される本発明の範囲に含まれるように利用されうる。

40

【0561】

「comprise (を備える)」、「comprising (を備えている)」、「include (を含む)」、「including (を含んでいる)」、および「includes (を含む)」という語は、本明細書および次の請求項で使用されるときに、示される特徴、整数、成分、または工程の存在を規定するものであるが、それらは 1 つ以上の他の特徴、整数、成分、工程、またはその群の存在または追加を排除するものではない。



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10

- (72)発明者 アイシャー, トーマス ダニエル  
アメリカ合衆国 コロラド 80027, スペリオル, エヌ. トリーズ ピーク ドライブ  
3070
- (72)発明者 リー, ワイ - マン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94403, サン マテオ, エス. ノーフォーク スト  
リート 2755 ナンバー209
- (72)発明者 ヒンクリン, ロナルド ジェイ  
アメリカ合衆国 コロラド 80503, ロングモント, ブルーステム アベニュー 351  
5
- (72)発明者 チカレリ, マーク ジョセフ  
アメリカ合衆国 コロラド 80501, ロングモント, エス. エミリー ストリート 1  
600
- (72)発明者 ボイド, スティーブン アーメン  
アメリカ合衆国 コロラド 80503, ロングモント, セント ブレイン ロード 566  
5
- (72)発明者 コンドロスキ, ケビン ロナルド  
アメリカ合衆国 コロラド 80020, ブルームフィールド, フォックス リッジ ドライ  
ブ 13892

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第04/085388(WO, A1)  
特表2003-509342(JP, A)  
国際公開第04/081001(WO, A1)  
国際公開第04/045614(WO, A1)  
特表2004-518743(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D401/00-421/14  
C07D493/00-497/22  
C07D498/00-498/22  
C07D513/00-521/00  
A61K 31/33- 33/44  
A61P 1/00- 43/00  
CAplus/REGISTRY(STN)