

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-45835

(P2007-45835A)

(43) 公開日 平成19年2月22日(2007.2.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12 CSP	4C063
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K 31/4439	4C084
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	4C086
A61K 31/55 (2006.01)	A61K 31/55	
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	

審査請求 未請求 請求項の数 36 O L 外国語出願 (全 300 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-262211 (P2006-262211)	(71) 出願人	390023526
(22) 出願日	平成18年9月27日 (2006.9.27)		メルク エンド カムパニー インコーポ
(62) 分割の表示	特願2001-522218 (P2001-522218)		レーテッド
原出願日	平成12年9月6日 (2000.9.6)		MERCK & COMPANY INC
(31) 優先権主張番号	60/153, 348		OPERATED
(32) 優先日	平成11年9月10日 (1999.9.10)		アメリカ合衆国, ニュージャージー, ロー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ウエイ, イースト リンカーン アヴェニ
			ュー 126
		(74) 代理人	100062007
			弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チロシンキナーゼ阻害薬

(57) 【要約】

【課題】哺乳動物における血管新生、癌、腫瘍成長、アテローム性動脈硬化、加齢性黄斑変性、糖尿病性網膜症、炎症疾患などのチロシンキナーゼ依存性の疾患および状態を治療する方法の提供。

【解決手段】チロシンキナーゼ信号伝達を阻害、調節および/または調整する化合物、その化合物を含む組成物。

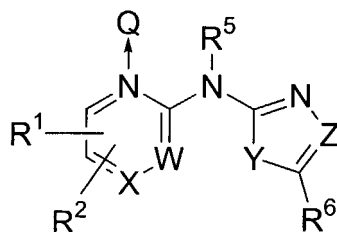
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または立体異性体。

【化 1】



10

I

[式中、

X - WはC - C、N - CまたはC - Nであり；

YはO、SまたはN - R⁴であり；

ZはNまたはC - R⁴であり；

QはOまたは非存在であり；

R¹ および R² は独立に、

20

1) H、

2) O_r (C₁ ~ C₆) パーフルオロアルキル、

3) OH、

4) CN、

5) ハロゲン、

6) (C = O)_r O_s (C₁ ~ C₁₀) アルキル、

7) (C = O)_r O_s (C₂ ~ C₈) シクロアルキル、

8) (C = O)_r O_s (C₂ ~ C₁₀) アルケニル、

9) (C = O)_r O_s (C₂ ~ C₁₀) アルキニル、

10) (C = O)_r O_s アリール、

30

11) (C = O)_r O_s 複素環または、

12) NR^a R^b

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環は R⁷ から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R⁴ は、H、アリールまたは (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

R⁵ は、

1) H、

2) SO₂ R^c、

3) (C = O)_r R^c (r は 0 または 1 である) または

40

4) CO₂ R^c

であり；

R⁶ は、

1) アリール、

2) CN、

3) (C = O) NR^a R^b、

4) (C₃ ~ C₈) シクロアルキル、

5) (C₁ ~ C₁₀) アルキル、

6) (C₂ ~ C₈) アルケニル、

7) (C₂ ~ C₈) アルキニルおよび

50

8) 複素環

であり；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび複素環は R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^7 は、

- 1) $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ 、
- 2) $(C=O)_r O_s$ アリール、
- 3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、
- 4) ハロゲン、
- 5) OH、
- 6) オキソ、
- 7) $O(C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 10) CHO、
- 11) CO_2H 、
- 12) CN または
- 13) $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル

10

であり；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

20

R^a および R^b は独立に、

- 1) H、
- 2) $(C=O)_r (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 3) $(C=O)_r (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 4) $S(O)_2 R^c$ 、
- 5) $(C=O)_r$ 複素環、
- 6) $(C=O)_r$ アリールまたは
- 7) $CO_2 R^c$

であり；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；あるいは

30

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^c は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、アリールまたは複素環であり；

R^d は、

- 1) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、
- 2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^c$ (m は 0、1 または 2 である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN、
- 8) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、

40

- 9) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アル

50

キレン - アリール、

10) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い ($C_0 \sim C_6$) アルキレン - 複素環、

11) ($C_0 \sim C_6$) アルキレン - $N(R^e)_2$ 、

12) $C(O)R^c$ 、

13) CO_2R^c 、

14) $C(O)H$ および

15) CO_2H

から選択され;

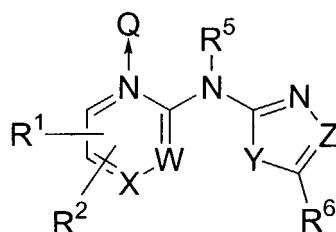
R^e は、 H 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、複素環、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルまたは $S(O)_2R^c$ である。]

10

【請求項 2】

下記式 I の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または立体異性体。

【化 2】



20

I

[式中、

X - W は C - C、N - C または C - N であり;

Y は O、S または N - R^4 であり;

Z は N または C - R^4 であり;

Q は O または非存在であり;

30

R^1 は

1) $O_r(C_1 \sim C_6)$ パーフルオロアルキル、

2) OH、

3) CN、

4) ハロゲン、

5) $(C=O)_r O_s(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、

6) $(C=O)_r O_s(C_2 \sim C_8)$ シクロアルキル、

7) $(C=O)_r O_s(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、

8) $(C=O)_r O_s(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、

9) $(C=O)_r O_s$ アリール、

40

10) $(C=O)_r O_s$ 複素環または、

11) $NR^a R^b$

から選択され; この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり; 前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環は R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く;

R^2 は R^1 または H であり;

R^4 は、H、アリールまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり;

R^5 は、

1) H、

2) $SO_2 R^c$ 、

50

3) $(C=O)_r R^c$ (r は0または1である)または

4) $CO_2 R^c$

であり;

R^6 はCNまたは $(C=O)NR^a R^b$ であり;

R^7 は、

1) $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ 、

2) $(C=O)_r O_s$ アリール、

3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、

4) ハロゲン、

5) OH、

6) オキソ、

7) $O(C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、

8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、

9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、

10) CHO、

11) $CO_2 H$ 、

12) CNまたは

13) $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル

であり; この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり; 前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く;

R^a および R^b は独立に、

1) H、

2) $(C=O)_r (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、

3) $(C=O)_r (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、

4) $S(O)_2 R^c$ 、

5) $(C=O)_r$ 複素環、

6) $(C=O)_r$ アリールまたは

7) $CO_2 R^c$

であり; この場合に r は 0 または 1 であり; 前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く; あるいは

R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており; その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く;

R^c は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、アリールまたは複素環であり;

R^d は、

1) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、

2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、

3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^c$ (m は 0、1 または 2 である)、

4) オキソ、

5) OH、

6) ハロゲン、

7) CN、

8) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、

9) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アル

10

20

30

40

50

キレン - アリール、

10) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い ($C_0 \sim C_6$) アルキレン - 複素環、

11) ($C_0 \sim C_6$) アルキレン - $N(R^e)_2$ 、

12) $C(O)R^c$ 、

13) CO_2R^c 、

14) $C(O)H$ および

15) CO_2H

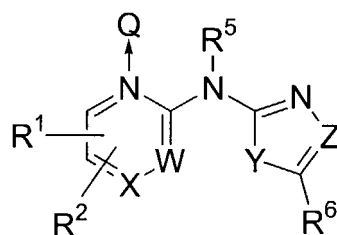
から選択され;

R^e は、 H 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、複素環、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルまたは $S(O)_2R^c$ である。]

【請求項 3】

下記式 I の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または立体異性体。

【化 3】



I

[式中、

X - W は C - C、N - C または C - N であり;

Y は O、S または N - R^4 であり;

Z は N または C - R^4 であり;

Q は O または非存在であり;

R^1 は、 $O_r(C=O)_sNR^aR^b$ (r および s は独立に 0 または 1 である) で置換されており、 R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い ($C_1 \sim C_{10}$) アルキルであり;

R^2 は、

1) H 、

2) $O_r(C_1 \sim C_6)$ パーフルオロアルキル、

3) OH 、

4) CN 、

5) ハロゲン、

6) $(C=O)_rO_s(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、

7) $(C=O)_rO_s(C_2 \sim C_8)$ シクロアルキル、

8) $(C=O)_rO_s(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、

9) $(C=O)_rO_s(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、

10) $(C=O)_rO_s$ アリール、

11) $(C=O)_rO_s$ 複素環および、

12) NR^aR^b

から選択され; この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり; 前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環は R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く;

R^4 は、 H 、アリールまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり;

20

30

40

50

R^5 は、

- 1) H、
- 2) SO_2R^c 、
- 3) $(C=O)_rR^c$ (r は 0 または 1 である) および
- 4) CO_2R^c

から選択され；

R^6 は、

- 1) アリール、
- 2) $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、
- 3) $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 4) $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、
- 5) $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルおよび
- 6) 複素環

10

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび複素環は R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^7 は、

- 1) $O_r(C=O)_sNR^aR^b$ 、
- 2) $(C=O)_rO_s$ アリール、
- 3) $(C=O)_rO_s$ - 複素環、
- 4) ハロゲン、
- 5) OH、
- 6) オキソ、
- 7) $O(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキルおよび
- 9) $(C=O)_rO_s(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 10) CHO、
- 11) CO_2H 、
- 12) CN、
- 13) $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル

20

30

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^a および R^b は独立に、

- 1) H、
- 2) $(C=O)_r(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 3) $(C=O)_r(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 4) $S(O)_2R^c$ 、
- 5) $(C=O)_r$ 複素環、
- 6) $(C=O)_r$ アリールおよび
- 7) CO_2R^c

40

から選択され；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；あるいは

R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^c は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、アリールまたは複素環であり；

R^d は、

50

- 1) OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、N(R^e)₂ および S(O)₂R^c から選択される3個以下の置換基で置換されていても良い(C=O)_rO_s(C₁ ~ C₆) アルキル(rおよびsは独立に0または1である)、
- 2) O_r(C₁ ~ C₃) パーフフルオロアルキル、
- 3) (C₀ ~ C₆) アルキレン-S(O)_mR^c (mは0、1または2である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN、
- 8) OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、N(R^e)₂ および S(O)₂R^c から選択される3個以下の置換基で置換されていても良い(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、
- 9) R^e から選択される3個以下の置換基で置換されていても良い(C₀ ~ C₆) アルキレン-アリール、
- 10) R^e から選択される3個以下の置換基で置換されていても良い(C₀ ~ C₆) アルキレン-複素環、
- 11) (C₀ ~ C₆) アルキレン-N(R^e)₂、
- 12) C(O)R^c、
- 13) CO₂R^c、
- 14) C(O)Hおよび
- 15) CO₂H

から選択され;

R^e は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、複素環、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルまたはS(O)₂R^cである。]

【請求項4】

ZがC-R⁴であり; YがSであり; X-WがC-Cであり; Qが非存在である請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

ZがC-R⁴であり; YがSであり; X-WがC-Cであり; Qが非存在である請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

R¹が

- 1) O_r(C₁ ~ C₆) パーフフルオロアルキル、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) ハロゲン、
- 5) (C=O)_rO_s(C₁ ~ C₆) アルキル、
- 6) (C=O)_rO_s(C₂ ~ C₆) シクロアルキル、
- 7) (C=O)_rO_s(C₂ ~ C₆) アルケニル、
- 8) (C=O)_rO_s(C₂ ~ C₆) アルキニル、
- 9) (C=O)_rO_s アリール、
- 10) (C=O)_rO_s 複素環または、
- 11) NR^aR^b

から選択され; この場合にrおよびsは独立に0または1であり; 前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環はR⁷から選択される1、2または3個の置換基で置換されていても良く;

R²がR¹またはHであり;

R⁴が、Hまたは(C₁ ~ C₆) アルキルであり;

R⁵が、

- 1) H、

- 2) SO_2R^c 、
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r\text{R}^c$ (r は 0 または 1 である) または
- 4) CO_2R^c

であり;

R^6 が CN であり;

R^7 が、

- 1) $\text{O}_r(\text{C}=\text{O})_s\text{NR}^a\text{R}^b$ 、
- 2) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s$ アリール、
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s$ - 複素環、
- 4) ハロゲン、
- 5) OH、
- 6) オキソ、
- 7) $\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ パーフルオロアルキル、
- 8) $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ パーフルオロアルキル、
- 9) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、
- 10) CHO、
- 11) CO_2H 、
- 12) CN または
- 13) $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル

10

であり; この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり; 前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く;

20

R^a および R^b が独立に、

- 1) H、
- 2) $(\text{C}=\text{O})_r(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、
- 4) $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、
- 5) $(\text{C}=\text{O})_r$ 複素環、
- 6) $(\text{C}=\text{O})_r$ アリールまたは
- 7) CO_2R^c

30

であり; この場合に r は 0 または 1 であり; 前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く; あるいは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており; その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く;

R^c が $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキルまたはアリールであり;

;

R^d が、

40

1) OH、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $\text{N}(\text{R}^e)_2$ および $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、

- 2) $\text{O}_r(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ パーフルオロアルキル、
- 3) $(\text{C}_0 \sim \text{C}_6)$ アルキレン - $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^c$ (m は 0、1 または 2 である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN、
- 8) OH、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $\text{N}(\text{R}^e)_2$ および

50

$S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、

9) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い ($C_0 \sim C_6$) アルキレン - アリール、

10) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い ($C_0 \sim C_6$) アルキレン - 複素環、

11) ($C_0 \sim C_6$) アルキレン - $N(R^e)_2$ 、

12) $C(O)R^c$ 、

13) $CO_2 R^c$ 、

14) $C(O)H$ および

15) $CO_2 H$

から選択され；

R^e が、 H 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、複素環、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルまたは $S(O)_2 R^c$ である請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が、 R^7 から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良い ($C_1 \sim C_{10}$) アルキレン - $NR^a R^b$ であり；

R^2 が、

1) H 、

2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、

3) OH 、

4) CN 、

5) ハロゲン、

6) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル、

7) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_6)$ シクロアルキル、

8) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_6)$ アルケニル、

9) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_6)$ アルキニル、

10) $(C=O)_r O_s$ アリールおよび

11) $NR^a R^b$

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリールは R^7 から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良く；

R^4 が、 H または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

R^5 が、

1) H 、

2) $SO_2 R^c$ 、

3) $(C=O)_r R^c$ (r は 0 または 1 である) および

4) $CO_2 R^c$

から選択され；

R^6 が、

1) フェニルまたはナフチルと定義されるアリール、

2) ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、

3) ($C_1 \sim C_6$) アルキル、

4) ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、

5) ($C_2 \sim C_6$) アルキニルおよび

6) 複素環

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび複素環は R^7 から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良く；

R^7 が、

10

20

30

40

50

- 1) $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ 、
- 2) $(C=O)_r O_s$ アリール、
- 3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、
- 4) ハロゲン、
- 5) OH、
- 6) オキソ、
- 7) $O (C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキルおよび
- 9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 10) CHO、
- 11) $CO_2 H$ 、
- 12) CN、
- 13) $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル

10

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く；

R^a および R^b が独立に、

- 1) H、
- 2) $(C=O)_r (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 3) $(C=O)_r (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 4) $S(O)_2 R^c$ 、
- 5) $(C=O)_r$ 複素環、
- 6) $(C=O)_r$ アリールおよび
- 7) $CO_2 R^c$

20

から選択され；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；あるいは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

30

R^c が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルまたはアリールであり；

R^d が、

1) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、

40

- 2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^c$ (m は 0、1 または 2 である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN、

8) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、

9) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - アリール、

10) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - 複素環、

50

- 1 1) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $N(R^e)_2$ 、
 1 2) $C(O)R^c$ 、
 1 3) CO_2R^c 、
 1 4) $C(O)H$ および
 1 5) CO_2H

から選択され；

R^e が、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、複素環、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルまたは $S(O)_2R^c$ である請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が、 R^7 から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良い $(C_1 \sim C_{10})$ アルキレン - NR^aR^b であり；

R^2 が、 H 、 CN 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシであり；

R^4 が、 H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^5 が、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $CO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $CO(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^6 が CN であり；

R^7 が、

1) $O_r(C=O)_sNR^aR^b$ 、

2) $(C=O)_rO_s$ アリール、

3) $(C=O)_rO_s$ - 複素環、

4) ハロゲン、

5) OH 、

6) オキソ、

7) $O(C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、

8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、

9) $(C=O)_rO_s(C_1 \sim C_6)$ アルキル、

10) CHO 、

11) CO_2H 、

12) CN 、

13) $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル

であり；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良く；

R^a および R^b が独立に、

1) H 、

2) $(C=O)_r(C_1 \sim C_6)$ アルキル、

3) $(C=O)_r(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、

4) $S(O)_2R^c$ 、

5) $(C=O)_r$ 複素環、

6) $(C=O)_r$ アリールおよび

7) CO_2R^c

から選択され；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；あるいは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N 、 O および S から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良く；

R^c が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルまたはアリールであり；

10

20

30

40

50

R^d が、

1) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される3個以下の置換基で置換されていても良い $(C=O)_r O_s$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (r および s は独立に0または1である)、

2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、

3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^c$ (m は0、1または2である)、

4) オキソ、

5) OH、

6) ハロゲン、

7) CN、

8) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される3個以下の置換基で置換されていても良い $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、

9) R^e から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - アリール、

10) R^e から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - 複素環、

11) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $N(R^e)_2$ 、

12) $C(O)R^c$ 、

13) $CO_2 R^c$ 、

14) $C(O)H$ および

15) $CO_2 H$

から選択され;

R^e が、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、複素環、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルまたは $S(O)_2 R^c$ である請求項4に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 が、 R^7 から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良い $(C_1 \sim C_{10})$ アルキレン - $NR^a R^b$ であり;

R^2 が、H、CN、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシであり;

R^4 が、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり;

R^5 が、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $CO_2 (C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $CO (C_1 \sim C_6)$ アルキルであり;

R^6 が、CN、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 CF_3 、OH、 OCF_3 および $NR^a R^b$ から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良いフェニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、チエニル、ナフチル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルまたはピリジルであり;

R^7 が、

1) $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ 、

2) $(C=O)_r O_s$ アリール、

3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、

4) ハロゲン、

5) OH、

6) オキソ、

7) $O (C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、

8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキルおよび

9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル、

10) CHO、

11) $CO_2 H$ 、

12) CN、

10

20

30

40

50

13) (C₃ ~ C₆) シクロアルキル

から選択され; この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり; 前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていても良く;

R^a および R^b が独立に、

- 1) H、
- 2) (C=O)_r (C₁ ~ C₆) アルキル、
- 3) (C=O)_r (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、
- 4) S(O)₂ R^c、
- 5) (C=O)_r 複素環、
- 6) (C=O)_r アリールおよび
- 7) CO₂ R^c

10

から選択され; この場合に r は 0 または 1 であり; 前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く; あるいは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており; その単環式または二環式の複素環は、R^d から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良く;

R^c が (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルまたはアリールであり

20

R^d が、

1) OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、N(R^e)₂ および S(O)₂ R^c から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い (C=O)_r O_s (C₁ ~ C₆) アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、

- 2) O_r (C₁ ~ C₃) パーフオロアルキル、
- 3) (C₀ ~ C₆) アルキレン - S(O)_m R^c (m は 0、1 または 2 である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN、

30

8) OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、N(R^e)₂ および S(O)₂ R^c から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、

9) R^e から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良い (C₀ ~ C₆) アルキレン - アリール、

10) R^e から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良い (C₀ ~ C₆) アルキレン - 複素環、

11) (C₀ ~ C₆) アルキレン - N(R^e)₂、

12) C(O) R^c、

40

13) CO₂ R^c、

14) C(O) H および

15) CO₂ H

から選択され;

R^e が、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、複素環、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルまたは S(O)₂ R^c である請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 10】

2 - [4 - (4 - メチル - 5 - オキソ - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル;

2 - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミ

50

ノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - [4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 -
 イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - ピリジン - 2 -
 イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - { 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エタノイル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] -
 ピリジン - 2 - イルアミノ } - チアゾール - 5 - カルボニトリル ;
 N - { 1 - [2 - (5 - シアノ - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル
 メチル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタンスルホンアミド ;
 4 - ({ 2 - [(5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アミノ] - 4 - ピリジ
 ニル } メチル) - N , N - ジメチル - 1 - ピペラジニルカルボキサミド ;
 2 - [(4 - { [(5 - オキソ - 3 - ピロリジニル) アミノ] メチル } - 2 - ピリジ
 ニル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル ;
 4 - ({ 2 - [(5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アミノ] - 4 - ピリジ
 ニル } メチル) - 1 - ピペラジニルカルボキサミド ;
 2 - [(4 - { [3 - (メチルスルホニル) - 1 - ピロリジニル] メチル } - 2 - ピリ
 ジニル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2
 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル ;
 2 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール -
 5 - カルボニトリル ;
 2 - (4 - { [(ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - メチル } - ピリジン - 2
 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル ; および
 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール -
 5 - カルボニトリル
 から選択される化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または N - オキサイド
 。

【請求項 1 1】

[4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル
] - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン ;
 1 - メチル - 4 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン -
 4 - イルメチル] - ピペラジン - 2 - オン ;
 1 - { 4 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イ
 ルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノン ;
 1 - エチル - 4 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン -
 4 - イルメチル] - ピペラジン - 2 , 3 - ジオン ;
 (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピリ
 ジン - 2 - イル) - アミン ;
 (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - [5 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロ
 ピル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ;
 1 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチ
 ル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 1 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチ
 ル] - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ; および
 1 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチ
 ル] - ピペリジン - 2 - カルボン酸
 から選択される化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または N - オキサイド
 。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の化合物および医薬的に許容される担体からなる医薬組成物。

【請求項 13】

処置を必要とする哺乳動物における癌の治療または予防方法であって、前記哺乳動物に治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項 14】

前記癌が、脳、泌尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および肺の癌から選択される請求項 13 に記載の癌治療または癌予防方法。

【請求項 15】

前記癌が、組織球性リンパ腫、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽細胞腫および乳癌から選択される請求項 13 に記載の癌の治療または予防方法。

【請求項 16】

血管新生が示唆される疾患の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

10

【請求項 17】

前記疾患が眼球疾患である請求項 19 に記載の方法。

【請求項 18】

網膜血管形成の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項 19】

糖尿病性網膜症の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

20

【請求項 20】

加齢性黄斑変性の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項 21】

炎症疾患の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項 22】

前記炎症疾患が、慢性関節リウマチ、乾癬、接触皮膚炎および遅発性超過敏反応から選択される請求項 21 に記載の方法。

30

【請求項 23】

チロシンキナーゼ依存性の疾患または状態の治療または予防方法であって、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項 24】

請求項 1 に記載の化合物と医薬的に許容される担体とを組み合わせることで製造される医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 1 に記載の化合物と医薬的に許容される担体とを組み合わせる段階を有する医薬組成物の製造方法。

【請求項 26】

骨肉腫、骨関節炎およびくる病から選択される骨関連の病気の治療または予防の方法であって、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

40

【請求項 27】

- 1) エストロゲン受容体調節剤；
- 2) アンドロゲン受容体調節剤；
- 3) レチノイド受容体調節剤；
- 4) 細胞毒剤；
- 5) 抗増殖剤；
- 6) プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬；
- 7) HMG - CoA レダクターゼ阻害薬；

50

- 8) HIVプロテアーゼ阻害薬；
- 9) 逆転写酵素阻害薬；および
- 10) 別の血管新生阻害薬

から選択される第2の化合物をさらに含む請求項12に記載の組成物。

【請求項28】

前記第2の化合物が、チロシンキナーゼ阻害薬、表皮由来成長因子阻害薬、線維芽細胞由来成長因子阻害薬、血小板由来成長因子阻害薬、MMP阻害薬、インテグリン遮断薬、インターフェロン-、インターロイキン-12、ペントサンポリ硫酸、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチルカルボニル)-フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン-1およびVEGFに対する抗体からなる群から選択される別の血管新生阻害薬である請求項27に記載の組成物。

10

【請求項29】

前記第2の化合物が、タモキシフェンおよびラロキシフェンから選択されるエストロゲン受容体調節剤である請求項27に記載の組成物。

【請求項30】

癌の治療方法であって、放射線療法との併用で、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項31】

癌の治療または予防方法であって、

- 1) エストロゲン受容体調節剤；
- 2) アンドロゲン受容体調節剤；
- 3) レチノイド受容体調節剤；
- 4) 細胞毒剤；
- 5) 抗増殖剤；
- 6) プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬；
- 7) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬；
- 8) HIVプロテアーゼ阻害薬；
- 9) 逆転写酵素阻害薬；および
- 10) 別の血管新生阻害薬

20

から選択される化合物との併用で、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

30

【請求項32】

癌の治療方法であって、放射線療法および

- 1) エストロゲン受容体調節剤；
- 2) アンドロゲン受容体調節剤；
- 3) レチノイド受容体調節剤；
- 4) 細胞毒剤；
- 5) 抗増殖剤；
- 6) プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬；
- 7) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬；
- 8) HIVプロテアーゼ阻害薬；
- 9) 逆転写酵素阻害薬；および
- 10) 別の血管新生阻害薬

40

から選択される化合物との併用で、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項33】

癌の治療または予防方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物およびパクリタキセルまたはトラスツズマブを投与する段階を有する方法。

【請求項34】

50

癌の治療または予防方法であって、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物および G P I I b / I I I a 拮抗薬を投与する段階を有する方法。

【請求項 35】

前記 G P I I b / I I I a 拮抗薬がチロフィバンである請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

脳虚血事象後の組織損傷を低減または予防する方法であって、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、35 USC § 119 (e) 下に、1999年9月10日出願の米国暫定特許出願 60 / 153348号からの優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、チロシンキナーゼ信号伝達を阻害、調節および/または調整する化合物；その化合物を含む組成物；ならびに哺乳動物における血管新生、癌、腫瘍成長、アテローム性動脈硬化、加齢性黄斑変性、糖尿病性網膜症、炎症性疾患などのチロシンキナーゼ依存性の疾患および状態の治療へのそれらの使用方法に関するものである。

【背景技術】

【0003】

チロシンキナーゼは、蛋白質質におけるアデノシン 3リン酸の末端リン酸基のチロシン残基への転移を触媒する種類の酵素である。チロシンキナーゼは、基質リン酸化によって、多くの細胞機能における信号伝達で非常に重要な役割を果たす。信号伝達の詳細な機序についてはまだ不明であるが、チロシンキナーゼは細胞増殖、発癌および細胞分化において重要な寄与因子であることが明らかになっている。

【0004】

チロシンキナーゼは、受容体型または非受容体型に分類することができる。受容体型チロシンキナーゼは細胞外、膜横断および細胞内の部分を有し、非受容体型チロシンキナーゼは全体が細胞内である。

【0005】

受容体型チロシンキナーゼは、多様な生理活性を有する多数の膜横断受容体をから構成されている。実際、約 20 種類の異なる受容体型チロシンキナーゼのサブファミリーが確認されている。HER サブファミリーと称されるある種のチロシンキナーゼサブファミリーは、EGFR、HER2、HER3 および HER4 からなる。この受容体サブファミリーのリガンドには、上皮成長因子、TGF- β 、アンフィレグリン (amphiregulin)、HB-EGF、 β -セルリン (betacellulin) およびヘレグリン (heregulin) などがある。これらの受容体型チロシンキナーゼの別のサブファミリーはインシュリンサブファミリーであり、それにはINS-R、IGF-IR および IR-R などがある。PDGF サブファミリーには、PDGF- α および β 受容体、CSFIR、c-キットおよび FLK-I I などがある。次に、キナーゼ挿入領域受容体 (KDR)、胎児肝臓キナーゼ - 1 (FLK-1)、胎児肝臓キナーゼ - 4 (FLK-4) および fms 様チロシンキナーゼ - 1 (flt-1) からなる FLK ファミリーがある。PDGF および FLK ファミリーは通常、これら 2 群が類似していることから、それらをまとめて考慮される。受容体型チロシンキナーゼに関する詳細な議論については、プロウマンらの報告を参照する (Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994) (引用によって本明細書に組み込まれる)。

【0006】

非受容体型チロシンキナーゼも多くのサブファミリーからなり、それには Src、Frc、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes / Fps、Fak、Jak、Ack および LIMK などがある。これらの各サブファミリーはさらに、各種受容体に細分される。例えば Src サブファミリーは最大のものの一つであり、それには Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr および Yrk などがある。酵素の Src

10

20

30

40

50

サブファミリーは、腫瘍形成と関連していた。非受容体型のチロシンキナーゼについての詳細な議論に関しては、ボレンの報告を参照する (Bolen, *Oncogene*, 8: 2025-2031 (1993)) (引用によって本明細書に組み込まれる)。

【0007】

受容体型および非受容体型の両方のチロシンキナーゼが、癌、乾癬および過免疫応答などの多くの病的状態に至る細胞信号伝達経路において示唆されている。

【0008】

いくつかの受容体型チロシンキナーゼおよびそれに結合した成長因子が、血管新生において何らかの役割を果たすことが示唆されている。ただし、一部のものは間接的に血管新生を促進し得る (Mustonen and Alitalo, *J. Cell Biol.* 129: 895-898, 1995)。そのような受容体型チロシンキナーゼの一つは胎児肝臓キナーゼ1すなわちFLK-1である。FLK-1のヒト類縁物は、キナーゼ挿入物領域含有受容体KDRであり、それは高親和力でVEGFに結合することから、血管内皮細胞成長因子受容体2すなわちVEGFR-2とも称される。最後に、この受容体のマウス型も、NYKと称されている (Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1): 11-15, 1993)。VEGFおよびKDRは、血管内皮細胞の増殖、ならびにそれぞれ血管形成および血管新生と称される血管の形成および発生において重要な役割を果たすリガンド-受容体ペアである。

【0009】

血管新生は、血管内皮成長因子(VEGF)の過剰活動を特徴とする。VEGFは実際には、リガンドのファミリーからなる (Klagsburn and D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7: 259-270, 1996)。VEGFは、高親和性膜に広く存在するチロシンキナーゼ受容体KDRと、Flt-1または血管内皮細胞成長因子受容体1(VEGFR-1)とも称される関連するfms様チロシンキナーゼ-1に結合する。細胞培養および遺伝子ノックアウト実験から、各受容体が血管新生の各種側面に寄与することが明らかになっている。KDRはVEGFの有糸分裂性機能に介在し、Flt-1は細胞接着に関連するものなどの非有糸分裂性機能を調節するように思われる。そこでKDRを阻害することで有糸分裂VEGF活性のレベルが調節される。実際に腫瘍成長が、VEGF受容体拮抗薬の抗血管新生効果に対して感受性であることが明らかになっている (Kim et al., *Nature* 362, pp. 841-844, 1993)。

【0010】

従って、固形腫瘍はその成長を支援するのに必要な血管形成を血管新生に依存することから、チロシンキナーゼ阻害薬によってその腫瘍を治療することができる。その固形腫瘍には、組織球性リンパ腫、脳、泌尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭の癌ならびに肺腺癌および小細胞肺癌のような肺の癌などがある。別の例としては、Raf活性化腫瘍遺伝子(例: K-ras, erb-B)の過剰発現または活性化が認められる癌などがある。そのような癌には、膵臓癌および乳癌などがある。従って、これらのチロシンキナーゼの阻害薬は、その酵素に依存する増殖性疾患の予防および治療において有用である。

【0011】

VEGFの血管新生活性は腫瘍に限定されるものではない。VEGFは、糖尿病性網膜症において、網膜または網膜付近で生じる血管新生活活動のほとんどに関与する。この網膜における血管成長は視力低下を生じ、それによって失明に至る。眼球VEGF mRNAおよび蛋白は、新血管形成を起こす霊長類での網膜静脈閉塞およびマウスでのpO₂レベル低下によって増加する。抗VEGFモノクローナル抗体の眼球内注射またはVEGF受容体の免疫融合(immunofusion)により、霊長類モデルおよび齧歯類モデルの両方における眼球新血管形成が阻害される。ヒト糖尿病性網膜症におけるVEGF誘発の原因とは無関係に、眼球VEGFの阻害は、この疾患の治療に有用である。

【0012】

VEGFの発現は、壊死領域に隣接する動物およびヒト腫瘍の低酸素領域でも大幅に増加する。VEGFは、腫瘍遺伝子ras, raf, srcおよび突然変異体p53(いずれも標的とする癌に関連する)の発現によっても上昇する。モノクローナル抗VEGF抗

10

20

30

40

50

体は、ヌードマウスにおけるヒト腫瘍の成長を阻害する。その同じ腫瘍細胞は培養において V E G F を発現し続けるが、前記抗体によってその有糸分裂速度は低下しない。従って、腫瘍由来の V E G F は自己分泌有糸分裂因子として機能しない。従って V E G F は、そのパラクリン血管内皮細胞走化活性および有糸分裂活性を介して血管形成を促進することで、*in vivo*での腫瘍成長に寄与する。それらのモノクローナル抗体はさらに、無胸腺マウスでの代表的には血管形成が不十分なヒト結腸癌の成長を阻害し、接種細胞から生じる腫瘍の数を低下させる。

【0013】

切断によって細胞質チロシンキナーゼ領域を除去するが膜アンカーは保持したマウス K D R 受容体相同体である F l k - 1 の V E G F 結合構築物 F l t - 1 のウィルス発現により、恐らくは膜全体に存在する内皮細胞 V E G F 受容体とのヘテロダイマー形成の陰性機序が支配的であることで、マウスでの可移植性神経膠芽細胞腫の成長が実質的に停止する。通常はヌードマウスでの固形腫瘍として成長する胚幹細胞は、両方の V E G F 対立遺伝子がノックアウトされると、検出可能な腫瘍を産生しない。総合すると、これらのデータは、固形腫瘍の成長における V E G F の役割を示している。K D R および F l t - 1 の阻害は病的血管新生において示唆されており、腫瘍成長が血管新生に依存することが知られていることから、これらの受容体は、血管新生が全体的な病理の一部である疾患、例えば炎症、糖尿病性網膜血管形成、ならびに各種形態の癌の治療において有用である (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, pp. 1-8, 1991)。

10

【0014】

従って、チロシンキナーゼの信号伝達を特異的に阻害、調節および/または調整する小型の化合物を確認することが望まれ、それが本発明の目的である。

20

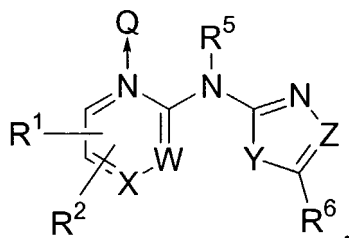
【0015】

(発明の開示)

本発明は、受容体型および非受容体型の両方のチロシンキナーゼの信号伝達を阻害、調整および/または調節することができる化合物に関する。本発明の1実施態様は、下記式 I の化合物ならびにその化合物の医薬的に許容される塩および立体異性体によって示される。

【0016】

【化4】



I

30

40

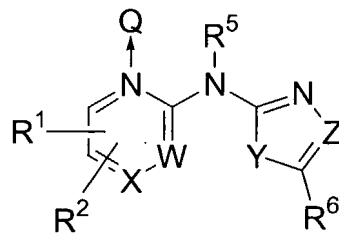
【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明の化合物はキナーゼ類の阻害において有用であり、下記式 I の化合物あるいはその化合物の医薬的に許容される塩または立体異性体によって示される。

【0018】

【化5】



I

10

式中、

X - WはC - C、N - CまたはC - Nであり；

YはO、SまたはN - R⁴であり；

ZはNまたはC - R⁴であり；

QはOまたは非存在であり；

R¹ および R² は独立に、

1) H、

2) O_r (C₁ ~ C₆) パーフルオロアルキル、

3) OH、

4) CN、

5) ハロゲン、

6) (C=O)_r O_s (C₁ ~ C₁₀) アルキル、

7) (C=O)_r O_s (C₂ ~ C₈) シクロアルキル、

8) (C=O)_r O_s (C₂ ~ C₁₀) アルケニル、

9) (C=O)_r O_s (C₂ ~ C₁₀) アルキニル、

10) (C=O)_r O_s アリール、

11) (C=O)_r O_s 複素環または、

12) NR^a R^b

20

30

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環は R⁷ から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R⁴ は、H、アリールまたは (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

R⁵ は、

1) H、

2) SO₂ R^c、

3) (C=O)_r R^c (r は 0 または 1 である) または

4) CO₂ R^c

であり；

40

R⁶ は、

1) アリール、

2) CN、

3) (C=O) NR^a R^b、

4) (C₃ ~ C₈) シクロアルキル、

5) (C₁ ~ C₁₀) アルキル、

6) (C₂ ~ C₈) アルケニル、

7) (C₂ ~ C₈) アルキニルおよび

8) 複素環

であり；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、シクロアルキ

50

ル、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび複素環は R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^7 は、

- 1) $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ 、
- 2) $(C=O)_r O_s$ アリール、
- 3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、
- 4) ハロゲン、
- 5) OH、
- 6) オキソ、
- 7) $O (C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 10) CHO、
- 11) $CO_2 H$ 、
- 12) CN または
- 13) $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル

10

であり；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^a および R^b は独立に、

- 1) H、
- 2) $(C=O)_r (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 3) $(C=O)_r (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 4) $S(O)_2 R^c$ 、
- 5) $(C=O)_r$ 複素環、
- 6) $(C=O)_r$ アリールまたは
- 7) $CO_2 R^c$

20

であり；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；あるいは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

30

R^c は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、アリールまたは複素環であり；

R^d は、

- 1) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、
- 2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^c$ (m は 0、1 または 2 である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN、
- 8) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 9) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - アリール、
- 10) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ ア

40

50

ルキレン - 複素環、

- 1 1) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $N(R^e)_2$ 、
- 1 2) $C(O)R^c$ 、
- 1 3) CO_2R^c 、
- 1 4) $C(O)H$ および
- 1 5) CO_2H

から選択され；

R^e は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、複素環、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルまたは $S(O)_2R^c$ である。

【0019】

10

本発明の別の実施態様は、

X - W が C - C、N - C または C - N であり；

Y が O、S または N - R^4 であり；

Z が N または C - R^4 であり；

Q が O または非存在であり；

R^1 が

- 1) $O_r(C_1 \sim C_6)$ パーフルオロアルキル、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) ハロゲン、
- 5) $(C=O)_r O_s(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 6) $(C=O)_r O_s(C_2 \sim C_8)$ シクロアルキル、
- 7) $(C=O)_r O_s(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、
- 8) $(C=O)_r O_s(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、
- 9) $(C=O)_r O_s$ アリール、
- 10) $(C=O)_r O_s$ 複素環または、
- 11) $NR^a R^b$

20

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環は R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

30

R^2 が R^1 または H であり；

R^4 が、H、アリールまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^5 が、

- 1) H、
- 2) SO_2R^c 、
- 3) $(C=O)_r R^c$ (r は 0 または 1 である) または
- 4) CO_2R^c

であり；

R^6 が CN または $(C=O)NR^a R^b$ であり；

R^7 が、

40

- 1) $O_r(C=O)_s NR^a R^b$ 、
- 2) $(C=O)_r O_s$ アリール、
- 3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、
- 4) ハロゲン、
- 5) OH、
- 6) オキソ、
- 7) $O(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 9) $(C=O)_r O_s(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 10) CHO、

50

- 1 1) CO_2H 、
 1 2) CN または
 1 3) $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル

であり；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^a および R^b が独立に、

- 1) H 、
 2) $(\text{C}=\text{O})_r (\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ アルキル、
 3) $(\text{C}=\text{O})_r (\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、
 4) $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^c$ 、
 5) $(\text{C}=\text{O})_r$ 複素環、
 6) $(\text{C}=\text{O})_r$ アリールまたは
 7) $\text{CO}_2 \text{R}^c$

であり；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；あるいは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N 、 O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^c が $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、アリールまたは複素環であり；

R^d が、

1) OH 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CN 、オキソ、 $\text{N}(\text{R}^e)_2$ および $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(\text{C}=\text{O})_r \text{O}_s (\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、

- 2) $\text{O}_r (\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ パーフルオロアルキル、
 3) $(\text{C}_0 \sim \text{C}_6)$ アルキレン - $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^c$ (m は 0、1 または 2 である)、
 4) オキソ、
 5) OH 、
 6) ハロゲン、
 7) CN 、

8) OH 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CN 、オキソ、 $\text{N}(\text{R}^e)_2$ および $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、

9) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(\text{C}_0 \sim \text{C}_6)$ アルキレン - アリール、

1 0) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(\text{C}_0 \sim \text{C}_6)$ アルキレン - 複素環、

1 1) $(\text{C}_0 \sim \text{C}_6)$ アルキレン - $\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、

1 2) $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、

1 3) $\text{CO}_2 \text{R}^c$ 、

1 4) $\text{C}(\text{O})\text{H}$ および

1 5) $\text{CO}_2 \text{H}$

から選択され；

R^e が、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、複素環、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキルまたは $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^c$ である上記の式 I の化合物あるいはその化合物の医薬的に許容される塩または立体異性体である。

【0020】

本発明のさらに別の実施態様は、 Z が $\text{C}-\text{R}^4$ であり； Y が S であり； $X-W$ が $\text{C}-\text{C}$ であり； Q が非存在である直前に記載の化合物である。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 1 】

特許請求の範囲に含まれるものには、

R^1 が

- 1) $O_r (C_1 \sim C_6)$ パーフフルオロアルキル、
- 2) OH、
- 3) CN、
- 4) ハロゲン、
- 5) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 6) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 7) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_6)$ アルケニル、
- 8) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_6)$ アルキニル、
- 9) $(C=O)_r O_s$ アリール、
- 10) $(C=O)_r O_s$ 複素環または、
- 11) $NR^a R^b$

10

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環は R^7 から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く；

R^2 が R^1 または H であり；

R^4 が、H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^5 が、

- 1) H、
- 2) $SO_2 R^c$ 、
- 3) $(C=O)_r R^c$ (r は 0 または 1 である) または
- 4) $CO_2 R^c$

20

であり；

R^6 が CN であり；

R^7 が、

- 1) $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ 、
- 2) $(C=O)_r O_s$ アリール、
- 3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、
- 4) ハロゲン、
- 5) OH、
- 6) オキソ、
- 7) $O (C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフフルオロアルキル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 10) CHO、
- 11) $CO_2 H$ 、
- 12) CN または
- 13) $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル

30

40

であり；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く；

R^a および R^b が独立に、

- 1) H、
- 2) $(C=O)_r (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 3) $(C=O)_r (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 4) $S(O)_2 R^c$ 、
- 5) $(C=O)_r$ 複素環、
- 6) $(C=O)_r$ アリールまたは

50

7) CO_2R^c

であり；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く；あるいは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く；

R^c が ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$) シクロアルキルまたはアリールであり；

10

R^d が、

1) OH 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシ、ハロゲン、 CN 、オキソ、 $\text{N}(\text{R}^e)_2$ および $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い ($\text{C}=\text{O}$) $_r\text{O}_s$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、

2) O_r ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$) パーフルオロアルキル、

3) ($\text{C}_0 \sim \text{C}_6$) アルキレン - $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^c$ (m は 0、1 または 2 である)、

4) オキソ、

5) OH 、

6) ハロゲン、

7) CN 、

20

8) OH 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシ、ハロゲン、 CN 、オキソおよび $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い ($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$) シクロアルキル、

9) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い ($\text{C}_0 \sim \text{C}_6$) アルキレン - アリール、

10) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い ($\text{C}_0 \sim \text{C}_6$) アルキレン - 複素環、

11) ($\text{C}_0 \sim \text{C}_6$) アルキレン - $\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、

12) $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、

13) CO_2R^c 、

30

14) $\text{C}(\text{O})\text{H}$ および

15) CO_2H

から選択され；

R^e が、 H 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、アリール、複素環、($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$) シクロアルキルまたは $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ である化合物がある。

【0022】

さらに別の実施態様は、

R^1 が、 R^7 から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良い ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$) アルキレン - NR^aR^b であり；

R^2 が、 H 、 CN 、ハロゲン、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルまたは ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシであり；

40

R^4 が、 H または ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルであり；

R^5 が、 H 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 CO_2 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルまたは CO ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルであり；

R^6 が CN であり；

R^7 が、

1) O_r ($\text{C}=\text{O}$) $_s\text{NR}^a\text{R}^b$ 、

2) ($\text{C}=\text{O}$) $_r\text{O}_s$ アリール、

3) ($\text{C}=\text{O}$) $_r\text{O}_s$ - 複素環、

4) ハロゲン、

50

- 5) OH、
- 6) オキソ、
- 7) $O(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 10) CHO、
- 11) CO_2H 、
- 12) CN、
- 13) $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル

であり；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良く； R^a および R^b が独立に、

- 1) H、
- 2) $(C=O)_r (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 3) $(C=O)_r (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 4) $S(O)_2 R^c$ 、
- 5) $(C=O)_r$ 複素環、
- 6) $(C=O)_r$ アリールおよび
- 7) $CO_2 R^c$

から選択され；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；あるいは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良く；

R^c が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルまたはアリールであり；

R^d が、

1) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、

- 2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^c$ (m は 0、1 または 2 である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN、

8) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソおよび $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、

9) R^e から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - アリール、

10) R^e から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - 複素環、

- 11) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $N(R^e)_2$ 、
- 12) $C(O)R^c$ 、
- 13) $CO_2 R^c$ 、
- 14) $C(O)H$ および
- 15) $CO_2 H$

から選択され；

R^e が、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、複素環、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルまたは $S(O)_2 R^c$ である上記の化合物である。

【0023】

本発明の別の実施態様は、

X - W が C - C、N - C または C - N であり；

Y が O、S または N - R^4 であり；

Z が N または C - R^4 であり；

Q が O または非存在であり；

R^1 が、 $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ (r および s は独立に 0 または 1 である) で置換されており、 R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い ($C_1 \sim C_{10}$) アルキルであり；

R^2 が、

1) H、

2) $O_r (C_1 \sim C_6)$ パーフルオロアルキル、

3) OH、

4) CN、

5) ハロゲン、

6) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、

7) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_8)$ シクロアルキル、

8) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、

9) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、

10) $(C=O)_r O_s$ アリール、

11) $(C=O)_r O_s$ 複素環および、

12) $NR^a R^b$

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環は R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^4 が、H、アリールまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^5 が、

1) H、

2) $SO_2 R^c$ 、

3) $(C=O)_r R^c$ (r は 0 または 1 である) および

4) $CO_2 R^c$

から選択され；

R^6 が、

1) アリール、

2) $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、

3) $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、

4) $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、

5) $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルおよび

6) 複素環

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび複素環は R^7 から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^7 が、

1) $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ 、

2) $(C=O)_r O_s$ アリール、

3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、

4) ハロゲン、

- 5) OH、
- 6) オキソ、
- 7) $O(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキルおよび
- 9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 10) CHO、
- 11) CO_2H 、
- 12) CN、
- 13) $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリール、複素環
およびシクロアルキルは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^a および R^b が独立に、

- 1) H、
- 2) $(C=O)_r (C_1 \sim C_{10})$ アルキル、
- 3) $(C=O)_r (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 4) $S(O)_2 R^c$ 、
- 5) $(C=O)_r$ 複素環、
- 6) $(C=O)_r$ アリールおよび
- 7) $CO_2 R^c$

から選択され；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素
環およびアリールは R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；あるい
は

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であ
り、前記窒素以外に N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を
有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式
の複素環は、 R^d から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^c が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、アリールまたは複素
環であり；

R^d が、

1) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および
 $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C=O)_r O$
 $s (C_1 \sim C_{10})$ アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、

- 2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^c$ (m は 0、1 または 2 である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN、
- 8) OH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、 $N(R^e)_2$ および
 $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_3 \sim C_6)$
シクロアルキル、
- 9) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アル
キレン - アリール、
- 10) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ ア
ルキレン - 複素環、
- 11) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $N(R^e)_2$ 、
- 12) $C(O)R^c$ 、
- 13) $CO_2 R^c$ 、
- 14) $C(O)H$ および
- 15) $CO_2 H$

30

40

30

40

30

40

30

40

30

40

30

40

30

40

から選択され；

R^e が、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリール、複素環、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルまたは $S(O)_2 R^c$ である上記の式Iの化合物あるいはその化合物の医薬的に許容される塩または立体異性体によって示される。

【0024】

さらに別の実施態様は、Zが $C-R^4$ であり；YがSであり；X-WがC-Cであり；Qが非存在である直前に記載の式Iの化合物である。

【0025】

本発明の範囲には、

R^1 が、 R^7 から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良い($C_1 \sim C_{10}$)アルキレン- $NR^a R^b$ であり；

R^2 が、

- 1) H、
- 2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 3) OH、
- 4) CN、
- 5) ハロゲン、
- 6) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 7) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 8) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_6)$ アルケニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_2 \sim C_6)$ アルキニル、
- 10) $(C=O)_r O_s$ アリールおよび
- 11) $NR^a R^b$

から選択され；この場合にrおよびsは独立に0または1であり；前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリールは R^7 から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良く；

R^4 が、Hまたは($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；

R^5 が、

- 1) H、
- 2) $SO_2 R^c$ 、
- 3) $(C=O)_r R^c$ (rは0または1である)および
- 4) $CO_2 R^c$

から選択され；

R^6 が、

- 1) フェニルまたはナフチルと定義されるアリール、
- 2) ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、
- 3) ($C_1 \sim C_6$)アルキル、
- 4) ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、
- 5) ($C_2 \sim C_6$)アルキニルおよび
- 6) 複素環

から選択され；この場合にrおよびsは独立に0または1であり；前記アリール、シクロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび複素環は R^7 から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良く；

R^7 が、

- 1) $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ 、
- 2) $(C=O)_r O_s$ アリール、
- 3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、
- 4) ハロゲン、
- 5) OH、
- 6) オキソ、

- 7) $O(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキルおよび
- 9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 10) CHO 、
- 11) $CO_2 H$ 、
- 12) CN 、
- 13) $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル

から選択され；この場合に r および s は独立に 0 または 1 であり；前記アリアル、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く；

10

R^a および R^b が独立に、

- 1) H 、
- 2) $(C=O)_r (C_1 \sim C_6)$ アルキル、
- 3) $(C=O)_r (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、
- 4) $S(O)_2 R^c$ 、
- 5) $(C=O)_r$ 複素環、
- 6) $(C=O)_r$ アリアルおよび
- 7) $CO_2 R^c$

から選択され；この場合に r は 0 または 1 であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリアルは R^d から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；ある

20

いは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が 5 ~ 7 員環であり、前記窒素以外に N 、 O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く；

R^c が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルまたはアリアルであり；

R^d が、

1) OH 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CN 、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル (r および s は独立に 0 または 1 である)、

30

- 2) $O_r (C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、
- 3) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^c$ (m は 0、1 または 2 である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH 、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN 、
- 8) OH 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CN 、オキソ、 $N(R^e)_2$ および $S(O)_2 R^c$ から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、

40

9) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - アリアル、

10) R^e から選択される 3 個以下の置換基で置換されていても良い $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - 複素環、

- 11) $(C_0 \sim C_6)$ アルキレン - $N(R^e)_2$ 、
- 12) $C(O)R^c$ 、
- 13) $CO_2 R^c$ 、
- 14) $C(O)H$ および
- 15) $CO_2 H$

から選択され；

50

R^e が、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、複素環、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルまたは $S(O)_2 R^c$ である上記の化合物も含まれる。

【0026】

さらに別の実施態様は、

R^1 が、 R^7 から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良い($C_1 \sim C_{10}$) アルキレン- $NR^a R^b$ であり；

R^2 が、H、CN、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは($C_1 \sim C_6$) アルコキシであり；

R^4 が、Hまたは($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

R^5 が、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 CO_2 ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは CO ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

R^6 が、CN、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 CF_3 、OH、 OCF_3 および $NR^a R^b$ から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良いフェニル、($C_1 \sim C_6$) アルキル、チエニル、ナフチル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルまたはピリジルであり；

R^7 が、

1) $O_r (C=O)_s NR^a R^b$ 、

2) $(C=O)_r O_s$ アリール、

3) $(C=O)_r O_s$ - 複素環、

4) ハロゲン、

5) OH、

6) オキソ、

7) $O(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキル、

8) $(C_1 \sim C_3)$ パーフルオロアルキルおよび

9) $(C=O)_r O_s (C_1 \sim C_6)$ アルキル、

10) CHO、

11) $CO_2 H$ 、

12) CN、

13) ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル

から選択され；この場合に r および s は独立に0または1であり；前記アリール、複素環およびシクロアルキルは R^d から選択される1または2個の置換基で置換されていても良く；

R^a および R^b が独立に、

1) H、

2) $(C=O)_r (C_1 \sim C_6)$ アルキル、

3) $(C=O)_r (C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、

4) $S(O)_2 R^c$ 、

5) $(C=O)_r$ 複素環、

6) $(C=O)_r$ アリールおよび

7) $CO_2 R^c$

から選択され；この場合に r は0または1であり；前記アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールは R^d から選択される1~3個の置換基で置換されていても良く；あるいは

R^a と R^b が、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が5~7員環であり、前記窒素以外にN、OおよびSから選択される1個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成しており；その単環式または二環式の複素環は、 R^d から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良く；

R^c が($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルまたはアリールであり；

R^d が、

10

20

30

40

50

- 1) OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、N(R^e)₂ および S(O)₂R^c から選択される3個以下の置換基で置換されていても良い(C=O)_rO_s(C₁ ~ C₆) アルキル(r および s は独立に0または1である)、
- 2) O_r(C₁ ~ C₃) パーフオロアルキル、
- 3) (C₀ ~ C₆) アルキレン-S(O)_mR^c (mは0、1または2である)、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロゲン、
- 7) CN、
- 8) OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロゲン、CN、オキソ、N(R^e)₂ および S(O)₂R^c から選択される3個以下の置換基で置換されていても良い(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、
- 9) R^e から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良い(C₀ ~ C₆) アルキレン-アリアル、
- 10) R^e から選択される1個または2個の置換基で置換されていても良い(C₀ ~ C₆) アルキレン-複素環、
- 11) (C₀ ~ C₆) アルキレン-N(R^e)₂、
- 12) C(O)R^c、
- 13) CO₂R^c、
- 14) C(O)H および
- 15) CO₂H

から選択され;

R^e が、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリアル、複素環、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルまたはS(O)₂R^c である上記の化合物である。

【0027】

さらに別の実施態様は、

2-[4-(4-メチル-5-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-カルボニトリル;

2-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-カルボニトリル;

2-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-カルボニトリル;

2-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-カルボニトリル;

2-{4-[4-(2-ヒドロキシ-エタノイル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イルアミノ}-チアゾール-5-カルボニトリル;

N-{1-[2-(5-シアノ-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド;

4-(2-[(5-シアノ-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]-4-ピリジニル}メチル)-N,N-ジメチル-1-ピペラジニルカルボキサミド;

2-[(4-{[(5-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]メチル}-2-ピリジニル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボニトリル;

4-(2-[(5-シアノ-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]-4-ピリジニル}メチル)-1-ピペラジニルカルボキサミド;

2-[(4-{[3-(メチルスルホニル)-1-ピロリジニル]メチル}-2-ピリジニル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボニトリル;

2-[4-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-カルボニトリル;

2-(4-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル;

2 - (4 - { [(ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - メチル } - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル ; および

2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル

から選択される化合物あるいはその化合物の医薬的に許容される塩またはN - オキサイドである。

【 0 0 2 8 】

別の実施態様は、

[4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン ;

1 - メチル - 4 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチル] - ピペラジン - 2 - オン ;

1 - { 4 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノン ;

1 - エチル - 4 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチル] - ピペラジン - 2 , 3 - ジオン ;

(5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

(5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - [5 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ;

1 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

1 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチル] - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ; および

1 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチル] - ピペリジン - 2 - カルボン酸

から選択される化合物あるいはその化合物の医薬的に許容される塩またはN - オキサイドである。

【 0 0 2 9 】

本発明の範囲には、上記の式 I の化合物および医薬的に許容される担体からなる医薬組成物も含まれる。本発明はさらに、処置を必要とする哺乳動物における癌の治療または予防方法であって、前記哺乳動物に治療上有効量の式 I の化合物を投与する段階を有する方法も含むものである。治療に好ましい癌は、脳、泌尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および肺の癌から選択される。好ましい形の癌の別の群は、組織球性リンパ腫、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽細胞腫 (glioblastomas) および乳癌である。

【 0 0 3 0 】

さらに、血管新生が示唆される疾患の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の式 I の化合物を投与する段階を有する方法も含まれる。血管新生が示唆されるそのような疾患は、網膜血管形成、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性などの眼球疾患である。

【 0 0 3 1 】

本発明の範囲には、炎症疾患の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の式 I の化合物を投与する段階を有する方法も含まれる。そのような炎症疾患の例としては、慢性関節リウマチ、乾癬、接触皮膚炎、遅発性超過敏反応などがある。

【 0 0 3 2 】

哺乳動物におけるチロシンキナーゼ依存性の疾患または状態の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物患者に対して、治療上有効量の式 I の化合物を投与する段階を有する方法も含まれる。治療量は具体的な疾患に応じて変動するものであり、不要な実験を行わなくとも当業者には明らかである。

10

20

30

40

50

【0033】

網膜血管形成の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効な量で式Iの化合物を投与する段階を有する方法も本発明に含まれる。糖尿病性網膜症および加齢性黄斑変性などの眼球疾患の治療または予防方法も、本発明の一部である。本発明の範囲には、慢性関節リウマチ、乾癬、接触皮膚炎および遅発性超過敏反応などの炎症疾患の治療または予防、ならびに骨肉腫、骨関節炎およびくる病から選択される骨関連の病気の治療または予防の方法も含まれる。

【0034】

本発明はさらに、

- 1) エストロゲン受容体調節剤；
- 2) アンドロゲン受容体調節剤；
- 3) レチノイド受容体調節剤；
- 4) 細胞毒剤；
- 5) 抗増殖剤；
- 6) プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬；
- 7) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬；
- 8) HIVプロテアーゼ阻害薬；
- 9) 逆転写酵素阻害薬；および
- 10) 別の血管新生阻害薬

10

から選択される第2の化合物との併用での、本明細書で特許請求されている化合物の使用をも想到するものである。好ましい血管新生阻害薬は、チロシンキナーゼ阻害薬、表皮由来成長因子阻害薬、線維芽細胞由来成長因子阻害薬、血小板由来成長因子阻害薬、MMP(基質金属プロテアーゼ)阻害薬、インテグリン遮断薬、インターフェロン-、インターロイキン-12、ペントサンポリ硫酸、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチン(combretastatin)A-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチルカルボニル)-フマギロール(fumagillol)、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン-1およびVEGFに対する抗体からなる群から選択される。好ましいエストロゲン受容体調節剤は、タモキシフェンおよびラロキシフェン(raloxifene)である。

20

【0035】

特許請求の範囲には、癌の治療方法であって、放射線療法との併用および/または

- 1) エストロゲン受容体調節剤；
- 2) アンドロゲン受容体調節剤；
- 3) レチノイド受容体調節剤；
- 4) 細胞毒剤；
- 5) 抗増殖剤；
- 6) プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬；
- 7) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬；
- 8) HIVプロテアーゼ阻害薬；
- 9) 逆転写酵素阻害薬；および
- 10) 別の血管新生阻害薬

30

から選択される化合物との併用で、治療上有効量の式1の化合物を投与する段階を有する方法も含まれる。

【0036】

本発明の別の実施態様は、癌の治療方法であって、パクリタキセルまたはトラスツズマブ(trastuzumab)との併用で、治療上有効量の式1の化合物を投与する段階を有する方法である。

40

【0037】

本発明の範囲には、脳虚血事象後の組織損傷を低減または予防する方法であって、治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法がある。

50

【0038】

本発明の上記および他の態様は、本明細書にある説明から明らかになる。

【0039】

「チロシンキナーゼ依存性の疾患または状態」とは、1種類以上のチロシンキナーゼの活動に依存する病的状態を指す。チロシンキナーゼは、増殖、接着および移動ならびに分化などの各種細胞活動の信号伝達経路に、直接または間接に関与する。チロシンキナーゼ活動に関連する疾患には、腫瘍細胞の増殖、固形腫瘍成長を支援する病的な新血管形成、眼球新血管形成（糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性など）および炎症（乾癬、慢性関節リウマチなど）などがある。

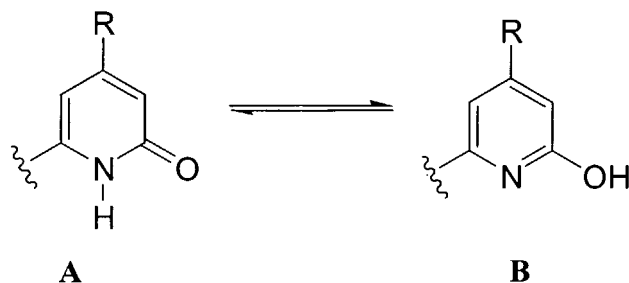
【0040】

本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸およびキラル面を有する場合があります（E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190に記載）、ラセミ体、ラセミ混合物および個々のジアステレオマーとして得られる場合があります、それらの可能な異性体および混合物は全て本発明に含まれる。さらに本明細書に開示の化合物は、互変異体として存在する場合があります、片方のみの互変異構造が描かれている場合であっても、両方の互変異体が本発明の範囲に含まれるものとする。例えば下記の化合物Aに対する特許請求は、互変異構造Bを含むものであり、その逆も当てはまり、しかもそれらの混合物も含むものと理解される。

10

【0041】

【化6】



20

【0042】

いずれかの変数（例：R^d、R^e、R^fなど）が、いずれかの構成要素に複数個ある場合、各場合についてのその定義は、他のいずれの場合からも独立である。さらに、置換基および変数の組合せは、そのような組合せによって安定な化合物が得られる場合にのみ可能である。置換基から環系内に引かれた線は、示された結合が置換可能ないずれの環炭素原子にも結合可能であることを示している。環系が多環式である場合、その結合は、近位の環のみの好適な炭素原子に結合するものとする。

30

【0043】

当業者が本発明の化合物の置換基および置換パターンを選択することで、化学的に安定で、容易に入手可能な原料から当業界で公知の方法ならびに下記の方法によって容易に合成可能である化合物を提供できることは明らかであろう。置換基自体が複数の基で置換されている場合、安定な構造が得られる限りにおいて、その複数の基は同一炭素上にあっても、異なる炭素上にあっても良いことが明らかである。「1以上の置換基で置換されていても良い」という表現は、「少なくとも1個の置換基で置換されていても良い」という表現と同等であるものと解釈すべきであり、そのような場合、好ましい実施態様はゼロないし3個の置換基を有する。

40

【0044】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、指定の炭素原子数を有する分岐、直鎖および環状の飽和脂肪族炭化水素基を含むものである。例えば「C₁₋₁₀アルキル」の場合のようなC₁₋₁₀は、直鎖、分岐または環状の配置で1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素を有する基を含むものと定義される。例えば「C₁₋₁₀アルキル」には具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、

50

ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど、ならびにシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロナフタレン、メチレンシクロヘキシルのようなシクロアルキル類などがある。「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合した指定炭素原子数のアルキル基を表す。

【0045】

炭素原子数の指定がない場合、「アルケニル」という用語は、炭素原子2～10個を有し、少なくとも炭素-炭素二重結合を有する直鎖、分岐または環状の非芳香族炭化水素基を指す。好ましくは1個の炭素-炭素二重結合が存在し、4個以下の非芳香族性炭素-炭素二重結合が存在していても良い。そこで「C₂～C₆アルケニル」とは、炭素原子2～6個を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニルおよびシクロヘキセニルなどがある。アルキルについて前述したように、アルケニル基の直鎖、分岐または環状部分は二重結合を有することができ、置換アルケニル基が指定されている場合は置換されていても良い。

10

【0046】

「アルキニル」という用語は、炭素原子2～10個を有し、少なくとも炭素-炭素三重結合を有する直鎖、分岐または環状の炭化水素基を指す。3個以下の炭素-炭素三重結合が存在していても良い。そこで「C₂～C₆アルキニル」とは、炭素原子2～6個を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基には、エチニル、プロピニルおよびブチニルなどがある。アルキルについて前述したように、アルキニル基の直鎖、分岐または環状部分は三重結合を有することができ、置換アルキニル基が指定されている場合は置換されていても良い。

20

【0047】

ある場合には、(C₀～C₆)アルキレン-アリアルのように、ゼロを含む範囲の炭素で置換基が定義されている場合がある。アリアルがフェニルであるとする、この定義はフェニル自体ならびに-CH₂Ph、-CH₂CH₂Ph、CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Phなどを含むことになると考えられる。

【0048】

本明細書で使用される「アリアル」という用語は、各環7員以下の安定な単環式もしくは二環式炭素環であって、1以上の環が芳香環であるものを意味する。そのようなアリアル要素の例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、フェナントリル、アントリルまたはアセナフチルなどがある。アリアル置換基が二環式であり、1個の環が非芳香族である場合、結合は芳香環を介してのものであるものと理解される。

30

【0049】

本明細書で使用されるヘテロアリアルという用語は、少なくとも1個の環が芳香環であり、O、NおよびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含む7員以下の安定な単環式または二環式の環を表す。この定義の範囲内に含まれるヘテロアリアル基には、アクリジニル、カルバゾイル、シノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。ヘテロアリアル置換基が二環式であり、1個の環が非芳香族であるかヘテロ原子を含まない場合、結合はそれぞれ、芳香環を介してであるか、含ヘテロ原子環を介してであるものと理解される。

40

【0050】

当業者には明らかなように、本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」は塩素、フッ素、臭素およびヨウ素を含むものである。本明細書で使用される「複素環」という用語は、O、NおよびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員の芳香族または非芳香族複素環を意味し、二環式の基を含むものである。従って「複素環」は、上記のヘテロアリアルならびにそのジヒドロ類縁体およびテトラヒドロ類縁

50

体を含むものである。「複素環」のさらに別の例としては、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルならびにこれらのN-オキサイドなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0051】

前記のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環置換基は、別段で具体的に定義されていない限り、未置換であるか未置換であることができる。例えば(C₁~C₆)アルキルは、OH、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、ジアルキルアミノまたはモルホリニル、ピペリジニルのような複素環から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。例えば置換基がオキソおよびOHであるジ置換アルキルの場合、-(C=O)CH₂CH(OH)CH₃、-(C=O)OH、-CH₂(OH)CH₂CH(O)などが、その定義に含まれる。

【0052】

本発明の化合物の医薬的に許容される塩には、例えば無毒性の無機または有機酸から形成される本発明の化合物の従来の無毒性塩などがある。例えばそのような従来の無毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩；ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ-安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から製造される塩などがある。

【0053】

X-Wの好ましい定義はC-Cである。好ましくはYはOまたはSである。より好ましくはYはSである。Zは好ましくはC-Hである。好ましくはQは非存在である。R¹の好ましい定義は(C₁~C₁₀)アルキレン-NR^aR^bである。好ましくはR²は、H、ハロゲンまたは(C₁~C₆)アルキルである。より好ましくはR²はHである。好ましくはR⁴は、Hまたは(C₁~C₆)アルキルである。より好ましくはR⁴はHである。好ましくはR⁵はHである。好ましくはR⁶は、CN、(C=O)NR^aR^b、フェニル、(C₁~C₆)アルキル、チエニル、ナフチル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルまたはピリジルである。より好ましくはR⁶はCNである。

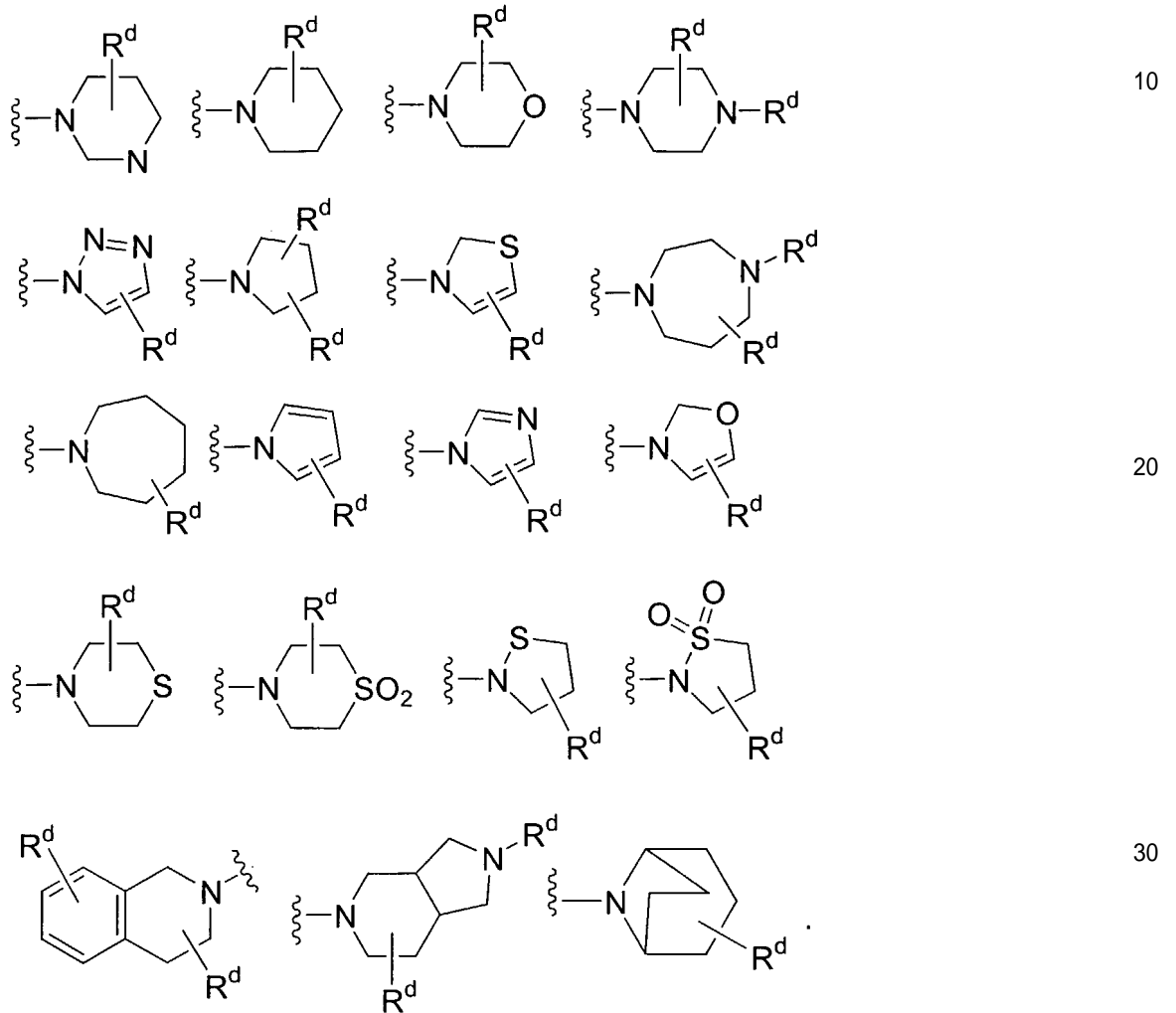
【0054】

ある場合にはR^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と一体となって、各環が5~7員環であり、前記窒素以外にN、OおよびSから選択される1個もしくは2個の

別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環を形成していても良く、その単環式または二環式の複素環が、 R^d から選択される1以上の置換基で置換されていても良いように定義される。そうして形成することができる複素環の例としては下記のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。ただし、その複素環は R^d から選択される1以上の置換基で置換されていても良いことに留意する。

【0055】

【化7】

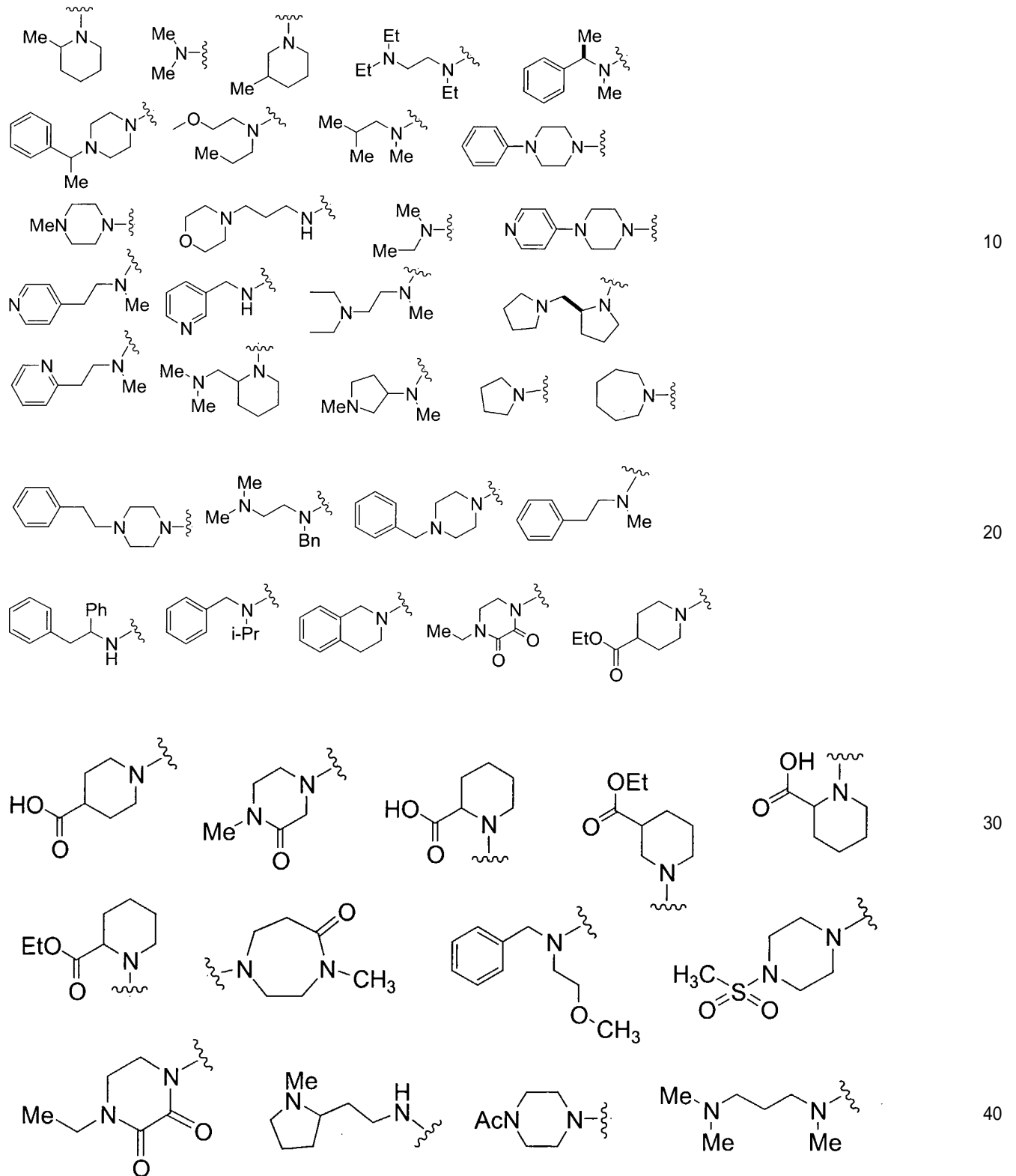


【0056】

好ましくは NR^a R^b は下記のものから選択される。

【0057】

【化 8】

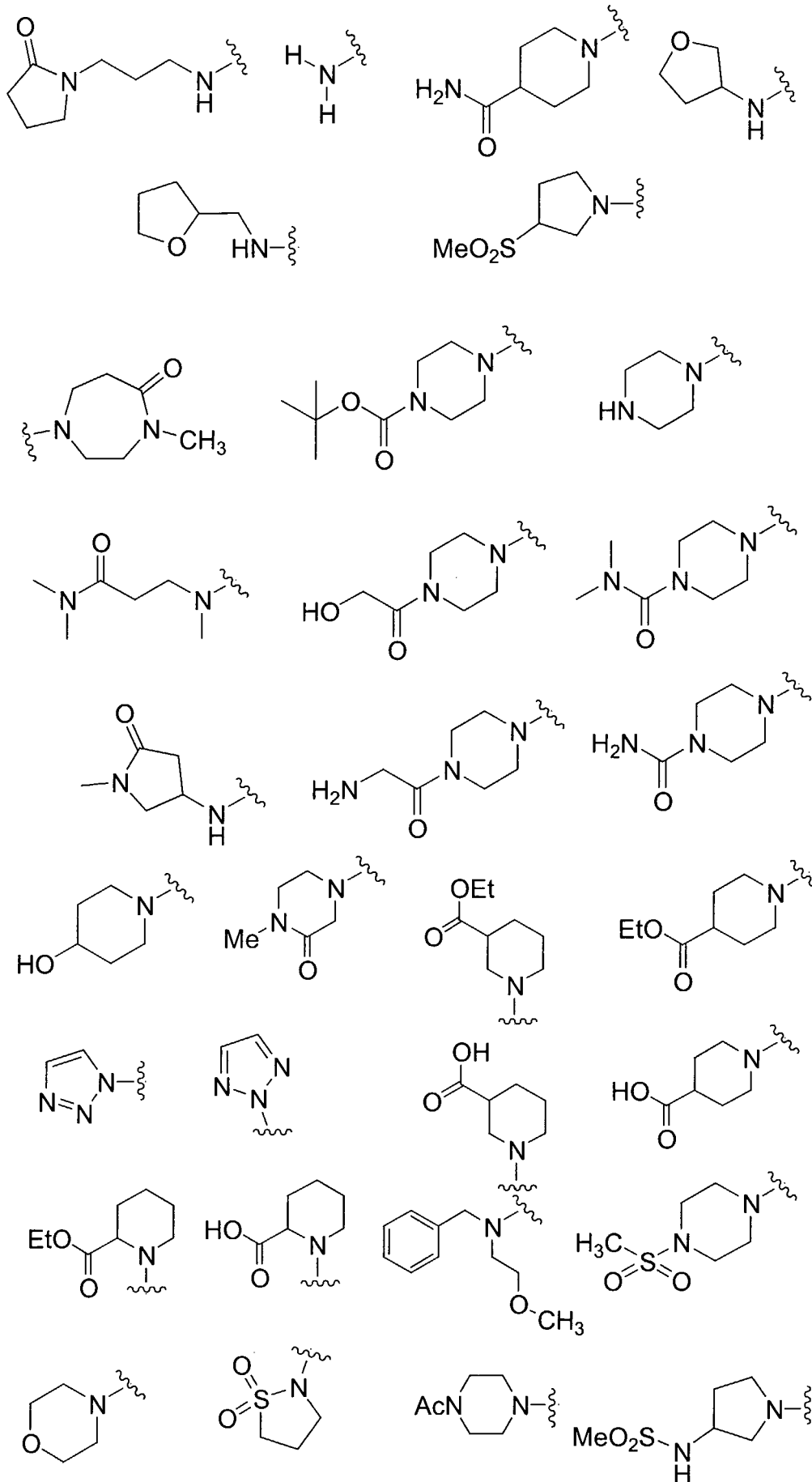


【0058】

NR^a R^b が下記のものから選択されることも好ましい。

【0059】

【化 9】



10

20

30

40

50

【0060】

R^d が複素環である場合、好ましい定義には、R^e から選択される1個、2個または3個の置換基によって置換されていても良いピリジル、ピロリジニル、ピロリル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、フラニル、テトラヒドロフラニルおよびジオキシルなどがある。

【0061】

本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分または酸性部分を有する本発明の化合物から合成することができる。一般的には塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーによって、あるいは好適な溶媒または各種組合せの溶媒中、化学量論量または過剰量の所望の塩を形成する無機もしくは有機酸と遊離塩基とを反応させることで製造される。同様に、酸性化合物の塩は、適切な無機または有機塩基との反応によって形成される。

10

【0062】

本発明の化合物は、文献で公知であるか実験手順に例示されている他の標準的な手法以外に、以下の図式に示した反応を用いることで製造することができる。従ってこれらの図式は、挙げてある化合物や例示を目的として用いられている特定の置換基に限定されるものではない。図式に示してある置換基の番号割り付けは、必ずしも特許請求の範囲で用いているものと関連しているとは限らない。

【0063】

本願では、下記の化学略称を用いる。

20

【0064】

NCS : N - クロロコハク酸イミド ;
 TBSCl : t - ブチルジメチルシリルクロライド ;
 DMF : N , N - ジメチルホルムアミド ;
 DMSO : ジメチルスルホキシド ;
 TsOH : p - トルエンスルホン酸 ;
 TFA : トリフルオロ酢酸 ;
 EDC : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド ;
 BINAP : 2 , 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 - ビナフチル ;
 THF : テトラヒドロフラン ;
 DCM : 塩化メチレン ;
 DTT : ジチオトレイトール ;
 EDTA : エチレンジアミン四酢酸塩 ;
 RT : 室温 ;
 DCE : ジクロロエタン ;
 Fmoc : 9 - フルオレニルメトキシカルボニル ;
 PCC : クロロクロム酸ピリジニウム ;
 pyr : ピリジン ;
 LAH : 水素化リチウムアルミニウム。

30

【0065】

図式の説明

開示の化合物を製造するのに必要なチオ尿素 A - 2 は市販品であるか、あるいは図式 A に示した3種類の代替経路のうちのいずれかによって合成可能である。

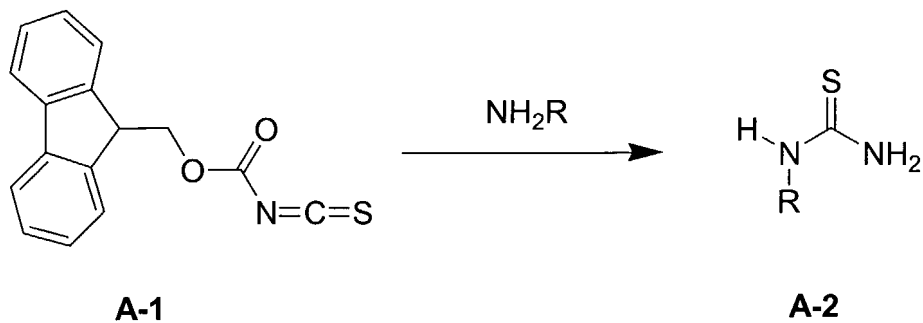
40

【0066】

【化10】

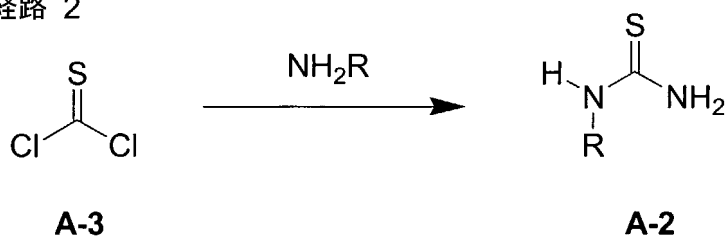
図式A

経路 1



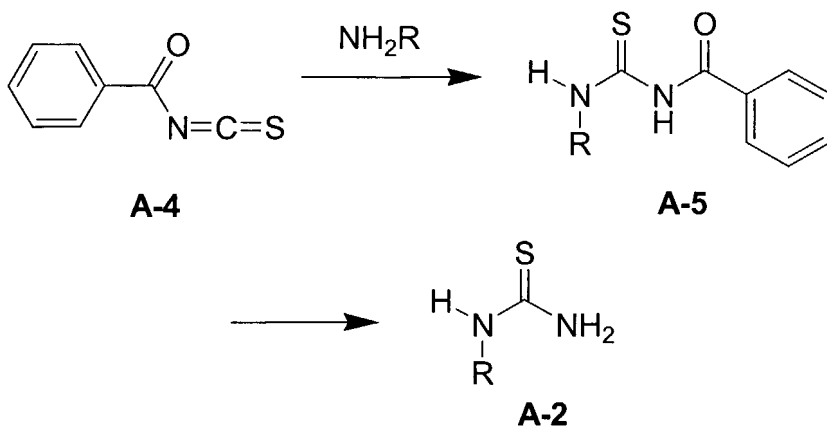
10

経路 2



20

経路 3



30

40

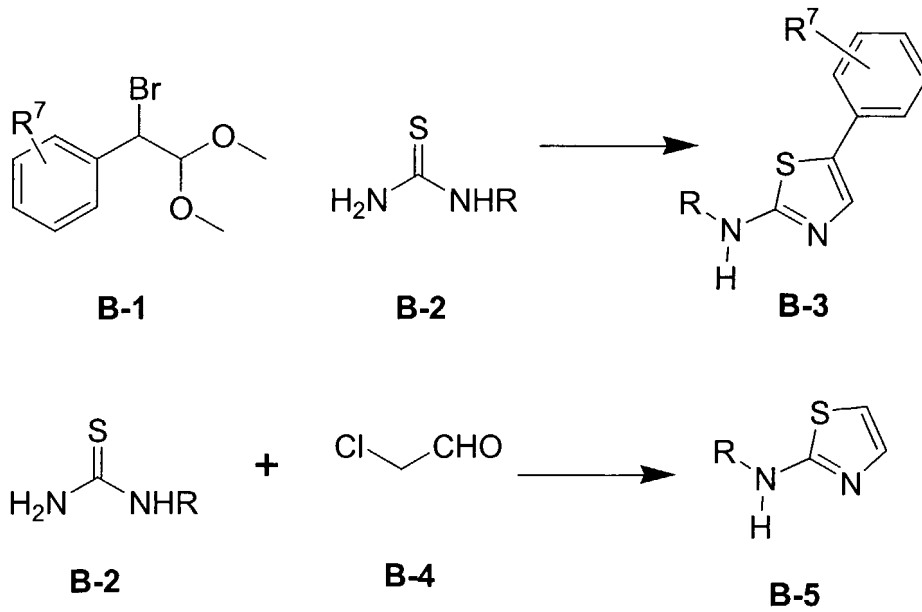
【0067】

標的チアゾール B - 3 および B - 5 は、図式 B に示したように、適切なチオ尿素 B - 2 をプロモアセタール B - 1 またはクロロアセトアルデヒド B - 4 と反応させることで得ることができる。

【0068】

【化 1 1】

図式 B



10

20

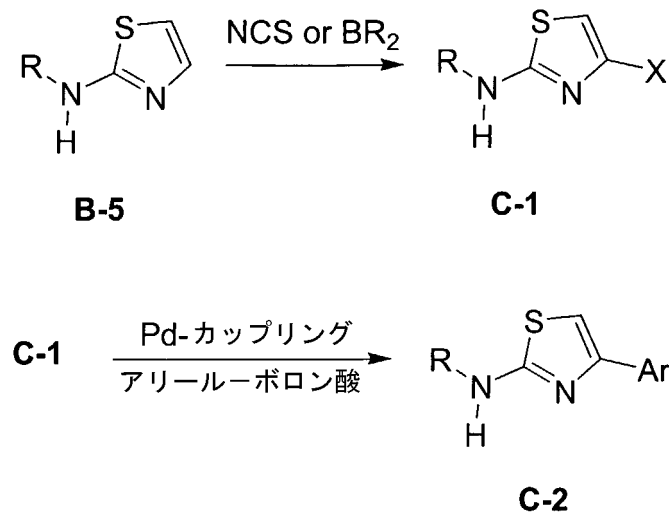
【0069】

図式 C に示したように、得られたアミノチアゾール B - 5 をハロゲン化し、C - C カップリングさせることで、一般構造 C - 2 の付加物を形成することができる。

【0070】

【化 1 2】

図式 C



30

40

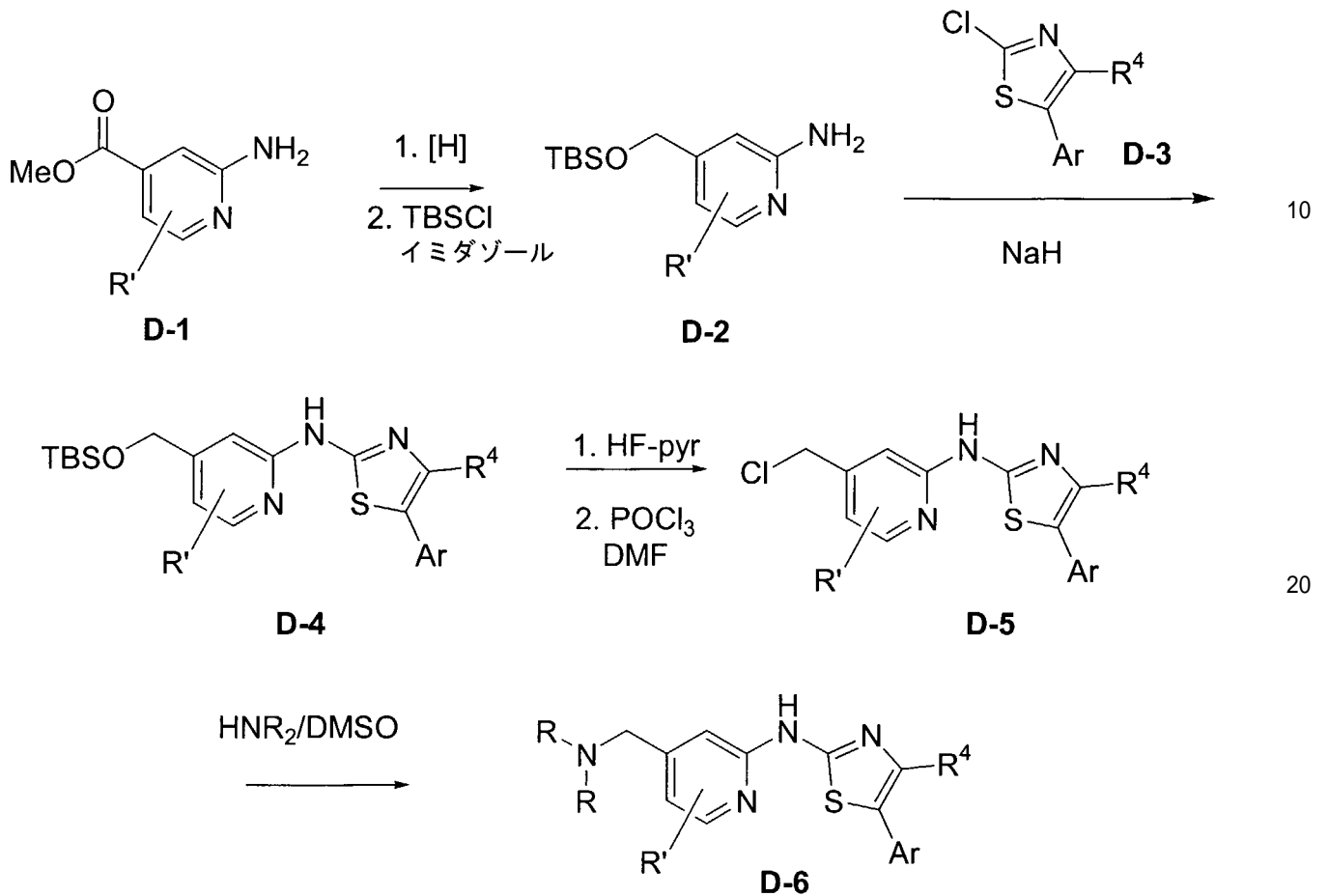
【0071】

別法として、図式 D に示した N - C 結合形成方法を用いて、式 D - 6 の化合物を得ることができる。

【0072】

【化 1 3】

図式 D



【0073】

用途

本発明は、チロシンキナーゼ依存性疾患の治療で、哺乳動物、特にヒトにおける医薬品として有用である。そのような疾患には、腫瘍細胞の増殖、固形腫瘍成長を支援する病的新血管形成（または血管新生）、眼球新血管形成（糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性など）および炎症（乾癬、慢性関節リウマチなど）などがある。

【0074】

本発明の化合物は、癌治療用に患者に投与することができる。本発明の化合物は、腫瘍血管新生を阻害することで、腫瘍の成長に影響を与えるものである（J. Rak et al., Cancer Research, 55: 4575-4580, 1995）。本発明の化合物の抗血管新生特性は、網膜血管形成に関連するある種の形の失明の治療においても有用である。

【0075】

開示の化合物は、骨肉腫、骨関節炎および腫瘍原性骨軟化症とも称されるくる病などのある種の骨関連の病気の治療においても有用である（Hasegawa et al., Skeletal Radiol., 28, pp. 41-45, 1999; Gerber et al., Nature Medicine, Vol.5, No.6, pp. 623-628, June 1999）。さらに、VEGFは成熟破骨細胞で発現されるKDR / Flk-1による破骨細胞性骨吸収を促進することから（FEBS Let. 473: 161-164 (2000); Endocrinology, 141: 1667(2000)）、本発明の化合物は、骨粗鬆症およびページット病などの骨吸収に関連する状態の治療および予防においても有用である。

【0076】

30

40

50

特許請求の化合物を用いて、虚血後の脳浮腫、組織損傷および再灌流損傷を低減することによって、卒中などの脳虚血事象後に起こる組織損傷を低減または予防することもできる (Drug News Perspect 11: 265-270 (1998); J. Clin. Invest. 104: 1613-1620 (1999))。

【0077】

本発明の化合物は哺乳動物、好ましくはヒトに対して、標準的な医薬上の実務に従って、単独であるいは好ましくは医薬的に許容される担体または希釈剤と組み合わせ、場合によってミョウバンのような公知の補助剤を加えて医薬組成物で投与することができる。当該化合物は、経口的に投与するか、または静脈投与、筋肉投与、腹腔内投与、皮下投与、直腸投与および局所投与などのように非経口的に投与することができる。

10

【0078】

本発明による化学療法化合物の経口使用においては、選択された化合物を例えば錠剤もしくはカプセルの形で、あるいは水溶液もしくは水系懸濁液として投与することができる。経口用の錠剤の場合、一般に使用される担体には乳糖およびコーンスターチなどがあり、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤を加えるのが一般的である。カプセルの形で経口投与する場合、有用な希釈剤には乳糖および乾燥コーンスターチなどがある。経口投与用に水系懸濁液が必要な場合、有効成分を乳化剤および懸濁剤と組み合わせる。所望に応じて、ある種の甘味剤および/または香味剤を加えることができる。筋肉投与、腹腔内投与、皮下投与および静脈投与する場合、有効成分の無菌溶液を調製するのが普通であり、溶液のpHを好適に調節および緩衝しなければならない。静脈投与の場合、溶質の総濃度を管理して、製剤を等張性としなければならない。

20

【0079】

本発明の化合物は、治療対象となる状態に対する特定の有用性に関して選択される他の公知の治療薬と併用投与することもできる。例えば骨関連障害の場合、有用であると考えられる併用は、アレンドロネートおよびリセドロネート (risedronate) などの抗吸収性ビスホスホネート類； ν_3 拮抗薬などのインテグリン遮断薬 (下記において定義)；PREMPRO (登録商標)、PREMARIN (登録商標) およびENDOMETRION (登録商標) などのホルモン置換療法で使用される結合型エストロゲン類；ラロキシフェン、ドロロキシフェン (droloxifene)、CP-336156 (Pfizer) およびラソフォキシフェン (lasofoxifene) などの選択的エストロゲン受容体調節剤 (SERM類)；カテプシンK阻害薬；ATPプロトンポンプ阻害薬との併用などがある。

30

【0080】

本発明の化合物は、公知の抗癌剤との併用でも有用である。そのような公知の抗癌剤には、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒剤、抗増殖剤、プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、HIVプロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬および他の血管新生阻害薬などがある。

【0081】

「エストロゲン受容体調節剤」とは、機序とは無関係に、エストロゲンの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体調節剤の例としては、タモキシフェン、ラロキシフェン (raloxifene)、イドキシフェン (idoxifene)、LY353381、LY117081、トレミフェン (toremifene)、フルベストラント (fulvestrant)、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル]-2,2-ジメチルプロパン酸、4,4-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンおよびSH646などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0082】

「アンドロゲン受容体調節剤」とは、機序とは無関係に、アンドロゲンの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体調節剤の例としては、フィナ

50

ステリドおよび他の5-レダクターゼ阻害薬、ニルタミド (nilutamide)、フルタミド (flutamide)、ビカルタミド (bicalutamide)、リアゾロール (liarozole) および酢酸アピラテロン (abiraterone) などがある。

【0083】

「レチノイド受容体調節剤」とは、機序とは無関係に、レチノイドの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。レチノイド受容体調節剤の例としては、ベキサリテン (bexarotene)、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、-ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4-ヒドロキシフェニル)レチンアミド、N-4-カルボキシフェニルレチンアミドなどがある。

【0084】

「細胞毒剤」とは、主として細胞の機能を直接妨害するか、細胞の減数分裂を阻害もしくは妨害することで細胞死を引き起こす化合物を指し、それにはアルキル化剤、腫瘍壊死因子、挿入剤、微小チューブリン (microtubulin) 阻害剤およびトポイソメラーゼ阻害剤などがある。

【0085】

細胞毒剤の例には、チラパミジン (tirapazimine)、セルテネフ (sertenef)、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン (tasonermin)、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン (altretamine)、プレドニマスチン、ジブロモダルシトール (dibromodulcitol)、ラニムスチン、フォテムスチン (fotemustine)、ネダプラチン (nedaplatin)、オキサリプラチン (oxaliplatin)、テモゾロミド (temozolomide)、ヘプタプラチン (heptaplatin)、エストラムスチン、インプロスルファン・トシレート、トロフォスファミド (trofosfamide)、ニムスチン、ジブロモスピジウム (dibrospidium)・クロライド、プミテパ (pumitepa)、ロバプラチン (lobaplatin)、サトラプラチン (satraplatin)、プロフィロマイシン (profiromycin)、シスプラチン、イロフルベン (irofulven)、デキシフォスファミド (dexifosfamide)、シス-アミンジクロロ(2-メチルピリジン)白金、ベンジルグアニン、グルフォスファミド (glufosfamide)、GPX100、(トランス、トランス、トランス)-ビス-μ-(ヘキサン-1,6-ジアミン)-μ-[ジアミン-白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]テトラクロライド、ジアリジニルスペルミン、三酸化ヒ素、1-(11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル)-3,7-ジメチルキサンチン、ゾルピシン (zorubicin)、イダルピシン (idarubicin)、ビスアントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン (pirarubicin)、ピナフィド (pinafide)、バルルピシン (valrubicin)、アンルピシン (amrubicin)、抗腫瘍薬、3-デアミノ-3-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン (annamycin)、ガラルピシン (galarubicin)、エリナフィド (elinafide)、MEN10755および4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニル-ダウノルピシンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0086】

微小チューブリン阻害薬の例としては、パクリタキセル (paclitaxel)、硫酸ビンデシン、3,4-ジデヒドロ-4-デオキシ-8-ノルビンカロイコブラスチン (novincalculeukoblastine)、ドセタキソール (docetaxol)、リゾキシシン、ドラスタチン (doxastatin)、イセチオン酸ミボブリン (mivobulin)、アウリスタチン (auristatin)、セマドチン (cemadotin)、RPR109881、BMS184476、ピンフルニン (vinflunine)、クリプトフィシン (cryptophycin)、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-t-ブチルアミド、TDX258およびBMS188797などがある。

【0087】

トポイソメラーゼ阻害薬の一部の例には、トポテカン (topotecan)、ハイカプタミン (hycaptamine)、イリノテカン (irinotecan)、ルビテカン (rubitecan)、6-エトキ

10

20

30

40

50

シプロピオニル - 3 , 4 - O - エキソ - ベンジリデン - チャルトロイシン (chartreusin)、9 - メトキシ - N , N - ジメチル - 5 - ニトロピラゾロ [3 , 4 , 5 - k 1] アクリジン - 2 - (6 H) プロパンアミン、1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H , 1 2 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3 , 4 : b , 7] インドリジノ [1 , 2 b] キノリン - 1 0 , 1 3 (9 H , 1 5 H) ジオン、ルルトテカン (lurtotecan)、7 - [2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル] - (2 0 S) カンプトテシン、BNP 1 3 5 0、BNP I 1 1 0 0、BN 8 0 9 1 5、BN 8 0 9 4 2、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサソ (sobuzoxane)、2 - ジメチルアミノ - 2 - デオキシ - エトポシド、GL 3 3 1、N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 9 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 6 H - ピリド [4 , 3 - b] カルバゾール - 1 - カルボキサミド、アスラクリン (asulacrine)、(5 a , 5 a B , 8 a a , 9 b) - 9 - [2 - [N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチルアミノ] エチル] - 5 - [4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル] - 5 , 5 a , 6 , 8 , 8 a , 9 - ヘキソヒドロフロ (3 , 4 : 6 , 7) ナフト (2 , 3 - d) - 1 , 3 - ジオキソール - 6 - オン、2 , 3 - (メチレンジオキシ) - 5 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ [c] - フェナンスリジニウム、6 , 9 - ビス [(2 - アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソキノリン (isoguino line) - 5 , 1 0 - ジオン、5 - (3 - アミノプロピルアミノ) - 7 , 1 0 - ジヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノメチル) - 6 H - ピラゾロ [4 , 5 , 1 - d e] アクリジン - 6 - オン、N - [1 - [2 (ジエチルアミノ) エチルアミノ] - 7 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - チオキサソテン - 4 - イルメチル] ホルムアミド、N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) アクリジン - 4 - カルボキサミド、6 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] - 3 - ヒドロキシ - 7 H - インドノ [2 , 1 - c] キノリン - 7 - オンおよびジメスナ (dimesna) がある。
【 0 0 8 8 】

「抗増殖剤」には、G 3 1 3 9、ODN 6 9 8、RVASKRAS、GEM 2 3 1 および INX 3 0 0 1 などのアンチセンスRNA およびDNA オリゴヌクレオチドならびにエノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン (fludarabine)、カベシタピン (capecitabine)、ガラシタピン (galocitabine)、シタラビン・オクホスフェート (ocfosfate)、フォステアピン (fosteabine) ・ナトリウム水和物、ラルチトレキセド (raltitrexed)、パルチトレキシド (paltitrexid)、エミテフル (emitefur)、チアゾフリン、デシタピン (decitabine)、ノラトレキセド (nolatrexed)、ペメトレキセド (pemetrexed)、ネルザラビン (nelzarabine)、2 - デオキシ - 2 - メチリデンシチジン、2 - フルオロメチレン - 2 - デオキシシチジン、N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル) スルホニル] - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) 尿素、N 6 - [4 - デオキシ - 4 - [N 2 - [2 (E) , 4 (E) - テトラデカジエノイル] グリシルアミノ] - L - グリセロ - B - L - マノ - ヘプトピラノシル] アデニン、アプリジン (aplidine)、エクテイナシジン (ecteinascidin)、トロキサシタピン (troxacitabine)、4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ [5 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル - (S) - エチル] - 2 , 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、1 1 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 1 4 - オキサ - 1 , 1 1 - ジアザテトラシクロ (7 . 4 . 1 . 0 . 0) - テトラデカ - 2 , 4 , 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキサソール (lometrexol)、デクスラゾキサソ (dexrazoxane)、メチオニナーゼ (methioninase)、2 - シアノ - 2 - デオキシ - N 4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシンおよび 3 - アミノピリジン - 2 - カルボキサアルデヒド・チオセミカルバゾンなどの抗代謝剤などがある。「抗増殖剤」には、トラスツズマブ (trastuzumab) など、「血管新生阻害薬」の項に挙げたもの以外の成長因子に対するモノクローナル抗体、ならびに組換えウィルス介在遺伝子転移を介して伝達される p 5 3 などの腫瘍抑制遺伝子などもある (例えば、米国特許 6 0 6 9 1 3 4 号参照) 。

【0089】

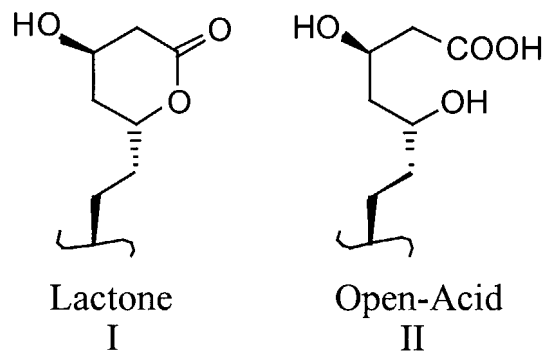
「HMG-C o Aレダクターゼ阻害薬」とは、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-C o Aレダクターゼの阻害薬を指す。HMG-C o Aレダクターゼに対して阻害活性を有する化合物は、当業界で公知のアッセイを用いることで容易に確認することができる。例えば、米国特許4231938号第6欄およびWO84/02131の30～33頁に記載もしくは引用されたアッセイを参照する。「HMG-C o Aレダクターゼ阻害薬」および「HMG-C o Aレダクターゼの阻害薬」という用語は、本明細書で使用する場合には同じ意味を有する。

【0090】

使用可能なHMG-C o Aレダクターゼ阻害薬の例としては、ロバスタチン(MEVA 10
COR(登録商標);米国特許4231938号、4294926号、4319039号
参照)、シンバスタチン(simvastatin; ZOCOR(登録商標);米国特許44447
84号、4820850号、4916239号参照)、プラバスタチン(pravastatin;
PRAVACHOL(登録商標);米国特許4346227号、4537859号、44
10629号、5030447号および5180589号参照)、フルバスタチン(fluv
astatin; LESCOL(登録商標);米国特許5354772号、4911165号、
4929437号、5189164号、5118853号、5290946号、5356
896号参照)、アトルバスタチン(atorvastatin; LIPITOR(登録商標);米国
特許5273995号、4681893号、5489691号、5342952号参照)
およびセリバスタチン(cerivastatin; リバスタチン(rivastatin)およびBAYCHO 20
L(登録商標)とも称される;米国特許5177080号参照)などがあるが、これらに
限定されるものではない。本発明の方法で用いることができる上記および別のHMG-C
o Aレダクターゼ阻害薬の構造式は、ヤルパニの報告(M. Yalpani, Cholesterol Lowe
ring Drugs, Chemistry & Industry, pp.85-89(1996年2月5日))の87頁なら
びに米国特許4782084号および4885314号に記載されている。本明細書で使
用されるHMG-C o Aレダクターゼ阻害薬という用語は、HMG-C o Aレダクターゼ
阻害活性を有する化合物の全ての医薬的に許容されるラクトンおよび開環酸型(すなわち
、ラクトン環が開環して遊離酸を形成している)ならびに塩およびエステル型を含むもの
であり、それに関してそのような塩、エステル、開環酸およびラクトン型の使用は本発明
の範囲に含まれる。ラクトン部分とそれの相当する開環酸型の図を構造式IおよびIIと 30
して以下に示してある。

【0091】

【化14】



40

【0092】

開環酸型が存在し得るHMG-C o Aレダクターゼ阻害薬では、塩型およびエステル型は好ましくは開環酸から形成することができ、そのような型は全て、本明細書で使用される「HMG-C o Aレダクターゼ阻害薬」という用語に含まれる。好ましくはHMG-C o Aレダクターゼ阻害薬は、ロバスタチンおよびシンバスタチンから選択され、最も好ましくはシンバスタチンである。本明細書において、HMG-C o Aレダクターゼ阻害薬に 50

関しての「医薬的に許容される塩」という用語は、好適な有機もしくは無機塩基と前記遊離酸とを反応させることで製造される本発明で用いられる化合物の無毒性の塩を意味するものであり、特にナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛およびテトラメチルアンモニウムなどのカチオンから形成されるもの、ならびにアンモニア、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-p-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イル-メチルベンズイミダゾール、ジエチルアミン、ピペラジンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどのアミンから形成される塩がある。塩の形のHMG-CoAレダクターゼ阻害薬のさらに別の例としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、プロマイド、エデト酸カルシウム塩、カムシル酸塩、炭酸塩、クロライド、クラブラン酸塩、クエン酸塩、ジヒドロクロライド、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート(glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨージド、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート(teoclate)、トシル酸塩、トリエチオジド(triethiodide)および吉草酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0093】

上記のHMG-CoAレダクターゼ阻害薬化合物のエステル誘導体は、温血動物の血流中に吸収されると、薬剤形を放出してその薬剤が改善された治療効力を与えることができるような形で開裂し得るプロドラッグとして働く場合がある。

【0094】

「プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬」とは、ファルネシル蛋白トランスフェラーゼ(FPTase)、ゲラニルゲラニル蛋白トランスフェラーゼI型(GGPTase-I)およびゲラニルゲラニル蛋白トランスフェラーゼII型(GGPTase-II、RabGGPTaseとも称される)などの1種類またはいずれかの組合せのプレニル蛋白トランスフェラーゼ酵素を阻害する化合物を指す。プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害性化合物の例としては、(±)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1H)-キノリノン、(-)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1H)-キノリノン、(+)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1H)-キノリノン、5(S)-n-ブチル-1-(2,3-ジメチルフェニル)-4-[1-(4-シアノベンジル)-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジノン、(S)-1-(3-クロロフェニル)-4-[1-(4-シアノベンジル)-5-イミダゾリルメチル]-5-[2-(エタンスルホニル)メチル]-2-ピペラジノン、5(S)-n-ブチル-1-(2-メチルフェニル)-4-[1-(4-シアノベンジル)-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジノン、1-(3-クロロフェニル)-4-[1-(4-シアノベンジル)-2-メチル-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジノン、1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-[N-(1-(4-シアノベンジル)-1H-イミダゾール-5-イルエチル)カルバモイル]ピペリジン、4-{5-[4-ヒドロキシメチル-4-(4-クロロピリジン-2-イルメチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メチルイミダゾール-1-イルメチル}ベンゾニトリル、4-{5-[4-ヒドロキシメチル-4-(3-クロロベンジル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メチルイ

ミダゾール - 1 - イルメチル}ベンゾニトリル、4 - {3 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル)ベンジル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル}ベンゾニトリル、4 - {3 - [4 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - [1, 2]ピピリジン - 5 - イルメチル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル}ベンゾニトリル、4 - {3 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - [1, 2]ピピリジン - 5 - イルメチル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル}ベンゾニトリル、4 - [3 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル}ベンゾニトリル、18, 19 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5 H, 17 H - 6, 10 : 12, 16 - ジメテノ - 1 H - イミダゾ [4, 3 - c] [1, 11, 4] ジオキサアザシクロ - ノナデシン - 9 - カルボニトリル、(±) - 19, 20 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5 H 10
 - 18, 21 - エタノ - 12, 14 - エテノ - 6, 10 - メテノ - 22 H - ベンゾ [d] イミダゾ [4, 3 - k] [1, 6, 9, 12] オキサトリアザ - シクロオクタデシン - 9 - カルボニトリル、19, 20 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5 H, 17 H - 18, 21 - エタノ - 6, 10 : 12, 16 - ジメテノ - 22 H - イミダゾ [3, 4 - h] [1, 8, 11, 14] オキサトリアザシクロエイコシン - 9 - カルボニトリルおよび (±) - 19, 20 - ジヒドロ - 3 - メチル - 19 - オキソ - 5 H - 18, 21 - エタノ - 12, 14 - エテノ - 6, 10 - メテノ - 22 H - ベンゾ [d] イミダゾ [4, 3 - k] [1, 6, 9, 12] オキサ - トリアザシクロオクタデシン - 9 - カルボニトリルなどがある。

【0095】

プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬の他の例は、WO 96 / 30343、WO 97 / 18813、WO 97 / 21701、WO 97 / 23478、WO 97 / 38665、WO 98 / 28980、WO 98 / 29119、WO 95 / 32987、米国特許 5420245号、米国特許 5523430号、米国特許 5532359号、米国特許 5510510号、米国特許 5589485号、米国特許 5602098号、欧州特許公開 0618221、欧州特許公開 0675112、欧州特許公開 0604181、欧州特許公開 0696593、WO 94 / 19357、WO 95 / 08542、WO 95 / 11917、WO 95 / 12612、WO 95 / 12572、WO 95 / 10514、米国特許 5661152号、WO 95 / 10515、WO 95 / 10516、WO 95 / 24612、WO 95 / 34535、WO 95 / 25086、WO 96 / 05529、WO 96 / 06138、WO 96 / 06193、WO 96 / 16443、WO 96 / 21701、WO 96 / 21456、WO 96 / 22278、WO 96 / 24611、WO 96 / 24612、WO 96 / 05168、WO 96 / 05169、WO 96 / 00736、米国特許 5571792号、WO 96 / 17861、WO 96 / 33159、WO 96 / 34850、WO 96 / 34851、WO 96 / 30017、WO 96 / 30018、WO 96 / 30362、WO 96 / 30363、WO 96 / 31111、WO 96 / 31477、WO 96 / 31478、WO 96 / 31501、WO 97 / 00252、WO 97 / 03047、WO 97 / 03050、WO 97 / 04785、WO 97 / 02920、WO 97 / 17070、WO 97 / 23478、WO 97 / 26246、WO 97 / 30053、WO 97 / 44350、WO 98 / 02436 および米国特許 5532359号という刊行物および特許に記載されている。血管新生に関するプレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬の例についても文献に記載がある (European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394-1401 (1999))。 40

【0096】

HIV プロテアーゼ阻害薬の例には、アンプレナビル (amprenavir)、アバカビル (abacavir)、CGP - 73547、CGP - 61755、DMP - 450、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir)、チプラナビル (tipranavir)、リトナビル (ritonavir)、サクイナビル (saquinavir)、ABT - 378、AG1776 および BMS - 232632 などがある。逆転写酵素阻害薬の例には、デラビリジン (delavirdine)、エファビレンツ (efavirenz)、GS - 840、HBY097、ラミブジン (lamivudine)、ネビラピン (nevirapine)、AZT、3TC、ddC および ddI などがある。 50

る。

【0097】

「血管新生阻害薬」とは、機序とは無関係に、新たな血管の形成を阻害する化合物に関する。血管新生阻害薬の例としては、チロシンキナーゼ受容体 Flt-1 (VEGFR1) および Flk-1/KDR (VEGFR2) の阻害薬などのチロシンキナーゼ阻害薬、表皮由来、線維芽細胞由来もしくは血小板由来の成長因子の阻害薬、MMP (基質金属プロテアーゼ) 阻害薬、インテグリン遮断薬、インターフェロン- γ 、インターロイキン-12、ペントサンポリ硫酸、アスピリンおよびイブプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) のようなシクロオキシゲナーゼ阻害薬、ならびにセレコキシブ (celecocixib) およびロフェコキシブ (rofecocixib) などの選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬 (PNAS, Vol. 89, p.7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p.573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, p.68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p.83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, p.76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p.105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p.1625 (1997); Cell, Vol. 93, p.705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p.9116 (1999))、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチン A-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン-1、アンギオテンシン II 拮抗薬 (Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145 (1985)) および VEGF に対する抗体などがあるが、これらに限定されるものではない (Nature Biotechnology, Vol. 17, pp.963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993) 参照)。

【0098】

血管新生阻害薬の他の例には、エンドスタチオン (endostation)、ウクライン (ukrain)、ランピナーゼ (ranpinase)、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクト-6-イル(クロロアセチル)カーバメート、アセチルジナナリン (acetyldinanaline)、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンプレタスタチン、RPI4610、NX31838、硫酸化リン酸マノペンタオース (manopentaose)、7,7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレン・ジスルホネート) および 3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン (SU5416) などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0099】

上記で使用される「インテグリン遮断薬」とは、生理的リガンドの α_3 インテグリンへの結合を選択的に拮抗、阻害または妨害する化合物；生理的リガンドの α_5 インテグリンへの結合を拮抗、阻害または妨害する化合物；生理的リガンドの α_3 および α_5 インテグリンの両方への結合を拮抗、阻害または妨害する化合物；ならびに毛細管内皮細胞上で発現される特定のインテグリンの活性を拮抗、阻害または妨害する化合物を指す。その用語はまた、 α_6 、 α_8 、 β_1 、 β_2 、 β_5 、 β_6 および α_4 インテグリンの拮抗薬をも指す。その用語はまた、 α_3 、 α_5 、 α_6 、 α_8 、 β_1 、 β_2 、 β_5 、 β_6 および α_4 インテグリンのいずれかの組合せの拮抗薬をも指す。

【0100】

チロシンキナーゼ阻害薬の具体例をいくつか挙げると、N-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチリデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダナマイシン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)

- 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - モルホニル) プロポキシル] キナゾリン、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリンアミン、BBX 1382、2、3、9、10、11、12 - ヘキサヒドロ - 10 - (ヒドロキシメチル) - 10 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 9 , 12 - エポキシ - 1 H - ジインドロ [1 , 2 , 3 - f g : 3 , 2 , 1 - k l] ピロロ [3 , 4 - i] [1 , 6] ベンゾジアゾシン - 1 - オン、SH 268、ゲニステイン、STI 571、CEP 2563、4 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンメタンスルホネート、4 - (3 - プロモ - 4 - ヒドロキシフェニル) アミノ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) アミノ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン、SU 6668、STI 571 A、N - 4 - クロロフェニル - 4 - (4 - ピリジルメチル) - 1 - フトラジンアミンおよび EMD 121974 などがある。

10

【0101】

本発明の化合物はさらに、単独であるいはチロフィバン (tirofiban) などの血小板フィブリノーゲン受容体 (GPIIb / IIIa) 拮抗薬と併用して、癌細胞の転移を阻害するのに有用である。腫瘍細胞は、かなりの部分がトロンピン発生を介して血小板を活性化することができる。この活性化は、VEGFの放出に関連する。VEGFの放出は、血管内皮への接着箇所での血液浸出を増加させることで、転移を促進する (Amirkhosravi, Platelets 10, 285-292, 1999)。従って本発明の化合物は、単独であるいは GPIIb / IIIa 拮抗薬との併用で、転移を阻害する効果を有する可能性がある。他のフィブリノーゲン受容体拮抗薬の例には、アブシキマブ (abciximab)、エプチフィバチド (eptifibatide)、シブラフィバン (sibrafiban)、ラミフィバン (lamifiban)、ロトラフィバン (lotrafiban)、クロモフィバン (cromofiban) および CT 50352 などがある。

20

【0102】

固定用量として製剤する場合、そのような組合せ薬は、下記の用量範囲内の本発明の化合物および承認された用量範囲内の他の医薬的に活性な薬剤を用いる。組合せ製剤が不適切である場合には別法として、本発明の化合物を、公知の医薬的に許容される薬剤と順次使用することができる。

【0103】

本発明の化合物に関しての「投与」およびその派生表現 (例：化合物の「投与」) は、処置を必要とする動物の系への、前記化合物または前記化合物のプロドラッグの導入を意味する。本発明の化合物またはその化合物のプロドラッグが1以上の他薬剤 (例：細胞毒剤など) との組合せで提供される場合、「投与」およびその派生表現はそれぞれ、前記化合物もしくはそのプロドラッグおよび他薬剤の同時および順次導入を含むものと理解される。

30

【0104】

本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、所定量で所定の成分を含むもの、ならびに直接または間接に、所定量での所定の成分の組み合わせによって得られるものを包含するものである。

【0105】

本明細書で使用される「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が追求する組織、系、動物またはヒトでの生理的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬品の量を意味する。

40

【0106】

「癌の治療」という用語は、癌状態を患う哺乳動物への投与を指し、癌細胞を殺すことで癌状態を改善する効果と、さらには癌の成長および/または転移の阻害を生じる効果も指すものである。

【0107】

本発明はさらに、癌治療において有用な医薬組成物であって、医薬的に許容される担体または希釈剤と併用して、あるいはそれと併用せずに、治療上有効量の本発明の化合物を投与するものを包含するものである。本発明の好適な組成物には、本発明の化合物および

50

薬理的に許容される担体（例：pHレベルが例えば7.4の生理食塩水）を含む水溶液などがある。その溶液は、局所ボラス注射によって患者の血流に導入することができる。

【0108】

本発明による化合物をヒト患者に投与する場合、1日用量は通常、個々の患者の年齢、体重および応答ならびに患者の症状の重度に応じて用量を変動させて、処方医によって決定される。

【0109】

ある使用例では、好適な量の化合物を、癌治療を受けている哺乳動物に投与する。投与は、約0.1mg/kg/日～約60mg/mg/日、好ましくは約0.5mg/kg/日～約40mg/mg/日の量で行う。

【0110】

アッセイ

実施例に記載の本発明の化合物について、下記のアッセイによる試験を行い、それらがキナーゼ阻害活性を有することが認められた。他のアッセイは文献で公知であり、当業者であれば容易に実施可能であると考えられる（例えば、Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274: 9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18: 4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38: 237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52: 413-427; Nicosia et al., In Vitro 18: 538-549参照）。

【0111】

I. VEGF受容体キナーゼアッセイ

ポリグルタミン酸、チロシン、4:1(pEY)基質に放射能標識リン酸を組み込むことでVEGF受容体キナーゼ活性を測定する。リン酸化pEY産生物をフィルター膜に捕捉し、放射能標識リン酸の取り込みを、シンチレーションカウンティングによって定量する。

【0112】

材料

VEGF受容体キナーゼ

ヒトKDR (Terman, B.L., et al, Oncogene (1991) vol.6, pp.1677-1683) およびFlt-1 (Shibuya, M. et al., Oncogene (1990) vol.5, pp.519-524) の細胞内チロシンキナーゼ領域を、グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)遺伝子融合蛋白としてクローニングした。それは、KDRキナーゼの細胞質領域をGST遺伝子のC末端でのフレーム内融合としてクローニングすることで行った。可溶性組換えGSTキナーゼ領域融合蛋白を、バキュロウイルス発現ベクター(pAcG2T, Pharmingen)を用いて、Spodoptera frugiperda(Sf21)昆虫細胞(Invitrogen)で発現させた。

【0113】

使用した他の材料およびその組成物は以下の通りであった。

【0114】

細胞溶解緩衝液

50mMのトリス(pH7.4)、0.5MのNaCl、5mMのDTT、1mMのEDTA、0.5%のトリトンX-100、10%のグリセリン、10mg/mLの各ロイペプチン、ペプスタチンおよびアプロチニン、1mMのフェニルメチルスルホニルフルオリド(いずれもSigma)。

【0115】

洗浄緩衝液

50mMのトリス(pH7.4)、0.5MのNaCl、5mMのDTT、1mMのEDTA、0.05%のトリトンX-100、10%のグリセリン、10mg/mLの各ロイペプチン、ペプスタチンおよびアプロチニン、1mMのフェニルメチルスルホニルフルオリド。

【0116】

透析緩衝液

10

20

30

40

50

50 mMのトリス (pH 7.4)、0.5 MのNaCl、5 mMのDTT、1 mMのEDTA、0.05%のトリトンX-100、50%のグリセリン、10 mg/mLの各ロイペプチン、ペプスタチンおよびアプロチニン、1 mMのフェニルメチルスルホニルフルオリド。

【0117】

10倍反応緩衝液

200 mMのトリス (pH 7.4)、1.0 MのNaCl、5 mMのMnCl₂、10 mMのDTT、5 mg/mLのウシ血清アルブミン (Sigma)。

【0118】

酵素希釈緩衝液

50 mMのトリス (pH 7.4)、0.1 MのNaCl、1 mMのDTT、10%のグリセリン、100 mg/mLのBSA。

【0119】

10倍基質

750 μg/mLのポリ (グルタミン酸、チロシン 4:1) (Sigma)。

【0120】

停止液

30%のトリクロロ酢酸、0.2 Mのピロリン酸ナトリウム (いずれもFisher)。

【0121】

洗浄液

15%のトリクロロ酢酸、0.2 Mのピロリン酸ナトリウム。

【0122】

フィルタープレート

ミリポア (Millipore) #MAFC NOB、GF/Cガラス繊維96ウェルプレート

。

【0123】

方法

A. 蛋白の精製

1. Sf21細胞を、ウイルス粒子5個/細胞の感染多重度で組換えウイルスに感染させ、27°Cで48時間成長させた。

【0124】

2. いずれの段階も4°Cで実施した。1000×gの遠心によって感染細胞を回収し、4°Cで30分間、1/10容量の細胞溶解緩衝液によって溶解させ、次に100000×gで1時間遠心した。上清を、細胞溶解緩衝液で平衡としたグルタチオンセファローズ (Sephacrose) カラム (Pharmacia) に通し、5倍容量の同緩衝液とそれに続いて5倍容量の洗浄緩衝液によって洗浄した。洗浄緩衝液/10 mM還元グルタチオン (Sigma) で組換えGST-KDR蛋白を溶出させ、透析緩衝液で透析した。

【0125】

B. VEGF受容体キナーゼアッセイ

1. 阻害薬または対照5 μLを、アッセイ物の50% DMSO溶液に加える。

【0126】

2. 10倍反応緩衝液5 μL、25 mM ATP / 10 μCi [³³P] ATP (Amersham) 5 μLおよび10倍基質5 μLを含む反応混合物35 μLを加える。

【0127】

3. KDR (25 nM) の酵素希釈緩衝液溶液10 μLを加えることで反応を開始する

。

【0128】

4. 室温で15分間、攪拌・インキュベートする。

【0129】

5. 停止液50 μLを加えることで停止する。

10

20

30

40

50

【0130】

6.4 で15分間インキュベートする。

【0131】

7.90 μ L ずつをフィルタープレートに移す。

【0132】

8. 吸引および洗浄液による洗浄を3回行う。

【0133】

9. シンチレーションカクテル30 μ L を加え、プレートを密封し、シンチレーションカウンタ (Wallac Microbeta) でカウンティングする。

【0134】

II. ヒト臍帯静脈内皮細胞細胞分裂促進アッセイ

培養でのヒト臍帯静脈内皮細胞細胞 (HUV EC) は VEGF 処理に反応して増殖し、VEGF 刺激に対する KDR キナーゼ阻害薬の効果を定量するためのアッセイ系として使用可能である。このアッセイでは、増殖停止 HUV EC 単層を媒体または被験化合物で2時間処理してから、VEGF または塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) を加える。[³H]チミジンの細胞DNAへの取り込みを測定することで、VEGF または bFGF に対する有糸分裂応答を求める。

【0135】

材料HUV EC

一次培養単離物として冷凍した HUV EC を入手する (Clonetics Corp から)。細胞を内皮成長培地 (EGM; Clonetics) で維持し、後述の3~7段落に記載の有糸分裂アッセイに使用する。

【0136】

培養プレート

NUNC LON 96 ウェルポリスチレン製組織培養プレート (NUNC#167008)。

【0137】

アッセイ培地

1 g / mL のグルコースを含むイーグル培地のダルベッコ修正培地 (低グルコース DMEM; Mediatech) と 10 体積% のウシ胎仔血清 (Clonetics)。

【0138】

被験化合物

被験化合物の作業用原体を、100%ジメチルスルホキシド (DMSO) で連続希釈して、所望の最終濃度の400倍濃度とする。1倍濃度までの最終希釈液を直接アッセイ培地で調製し、直ちに細胞に加える。

【0139】

10倍成長因子

ヒト VEGF₁₆₅ (500 ng / mL ; R&D Systems) および bFGF (10 ng / mL ; R&D Systems) のアッセイ培地溶液を調製する。

【0140】

10倍 [³H]チミジン

[メチル-³H]チミジン (20 Ci / mmol ; Dupont-NEN) を低グルコース DMEM で希釈して、80 μ Ci / mL とする。

【0141】

細胞洗浄培地

1 mg / mL のウシ血清アルブミン (Boehringer-Mannheim) を含むハンクス液 (Mediatech)。

【0142】

細胞溶解液

1 N NaOH、2% (重量 / 体積) Na₂CO₃。

10

20

30

40

50

【0143】

方法

1. EGM中で維持したHUVEC単層をトリプシン処理によって回収し、96ウェルプレートで、細胞4000個/アッセイ培地100 μ L/ウェルの密度で平板培養する。37 $^{\circ}$ Cで24時間にわたって5%CO₂を含む加湿雰囲気下に置くことで細胞を成長停止させる。

【0144】

2. 成長停止培地を、媒体(0.25体積%DMSO)または所望の最終濃度の被験化合物のいずれかを含むアッセイ培地100 μ Lと入れ替える。測定はいずれも3連で行う。次に、細胞を37 $^{\circ}$ C/5%CO₂で2時間インキュベートして、被験化合物を細胞に取り込ませる。

【0145】

3. 2時間の前処理期間後、各ウェルにアッセイ培地、10倍VEGF溶液または10倍bFGF溶液のいずれか10 μ Lを加えることで、細胞を刺激する。次に、細胞を37 $^{\circ}$ C/5%CO₂でインキュベートする。

【0146】

4. 成長因子存在下に24時間経過させた後、10倍[³H]チミジン(10 μ L/ウェル)を加える。

【0147】

5. [³H]チミジンを加えてから3日後、培地を吸引によって除去し、細胞を細胞洗浄培地によって2回洗浄する(400 μ L/ウェルと次に200 μ L/ウェル)。次に、洗浄した接着細胞を、細胞溶解液(100 μ L/ウェル)を加えることで溶解させ、昇温して37 $^{\circ}$ Cとして30分間経過させる。細胞溶解物を、水150 μ Lの入った7mLガラス製シンチレーションバイアルに移し入れる。シンチレーションカクテル(5mL/バイアル)を加え、細胞関連の放射能を液体シンチレーションスペクトル測定によって求める。

【0148】

上記のアッセイによれば、式Iの化合物はVEGFの阻害薬であり、従って、糖尿病性網膜症のような眼球疾患の治療および固形腫瘍のような癌の治療などでの、血管新生の阻害に有用である。本発明の化合物は、培養でのヒト血管内皮細胞のVEGF刺激有糸分裂誘発を阻害し、IC₅₀は0.01~5.0 μ Mである。これら化合物はさらに、関連するチロシンキナーゼ(例:FGFR1およびSrcファミリー; Eliceiri et al., Molecular Cell, Vol. 4, pp. 915-924, December 1999)に対する選択性も示す場合がある。

【0149】

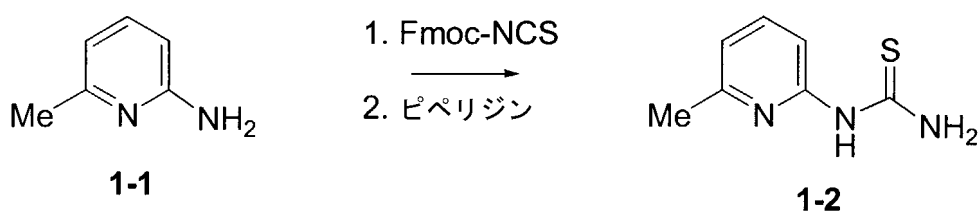
実施例

以下に提供する実施例は、本発明についての理解をさらに深めることを目的としたものである。使用される特定の材料、化学種および条件は、本発明をさらに説明するためのものであって、本発明の妥当な範囲を制限するものではない。

【0150】

【化15】

図式1



10

20

30

40

50

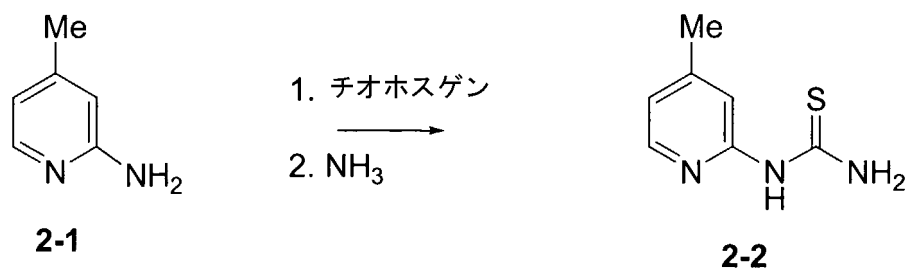
【0151】

F M O C - N C S (フルオレニルメトキシカルボニルイソシアシアネート、Kearney, P. C.; Fernandez, M.; Flygare, J. A. J. Org.Chem., 1998, 63, 196-200) 1.26 mMをCH₂Cl₂ 5 mLに溶かし、それに室温でアミン0.86 mMをゆっくり加えた。F M O C 試薬が消費されていた時点で、20%ピペリジンのメタノール溶液2.5 mLを加えた。反応液を室温でさらに3時間攪拌してから、水で洗浄し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水し、有機層を濃縮した。F M O C 副生成物をヘキサンで洗浄することで除去して、生成物である(6-メチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素1-2を得た。それをそれ以上精製せずに使用した。M + 1 = 168.0。この経路で、(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(1-3)も製造した。M + 1 = 222.0。

【0152】

【化16】

図式2



20

【0153】

アミンをジクロロエタンDCEに溶かした(0.5 M)。フラスコを冷却して0とし、2当量のトリエチルアミンを加え、次に1.1当量のチオホスゲンを加えた。反応混合物が粘稠になったので、追加のDCEを加えた。2時間後、過剰の濃NH₄OH水溶液を加えた。フラスコを昇温させて室温とし、終夜攪拌した。DCEを除去して生成物を得て、それを濾過し、水で洗浄した。

30

【0154】

この経路によって、下記のチオ尿素を合成した。

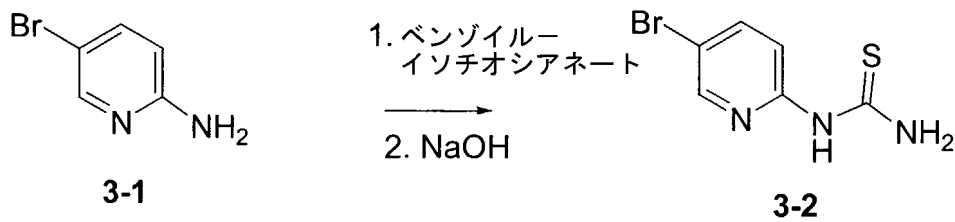
【0155】

- (4-メチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(2-2)、
- (4,6-ジメチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(2-3)、
- (5-メチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(2-4)および
- (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(2-5)。

【0156】

【化17】

図式3



10

【0157】

脱水ジメチルホルムアミドDMFの入った火炎乾燥フラスコ中、1当量のアミンを1当量のベンゾイルイソチオシアネートと混合した(0.5M)。反応液を室温でアルゴン下に終夜撹拌した。DMFを除去し、得られたベンゾイル化合物を、3:1 THF(テトラヒドロフラン):1M NaOH水溶液中で還流した。3時間後、THFを除去し、水層をpH8とし、可能であれば濾過し、そうでない場合は塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、所望の生成物を得た。

【0158】

この経路によって、以下の化合物を製造した。

20

【0159】

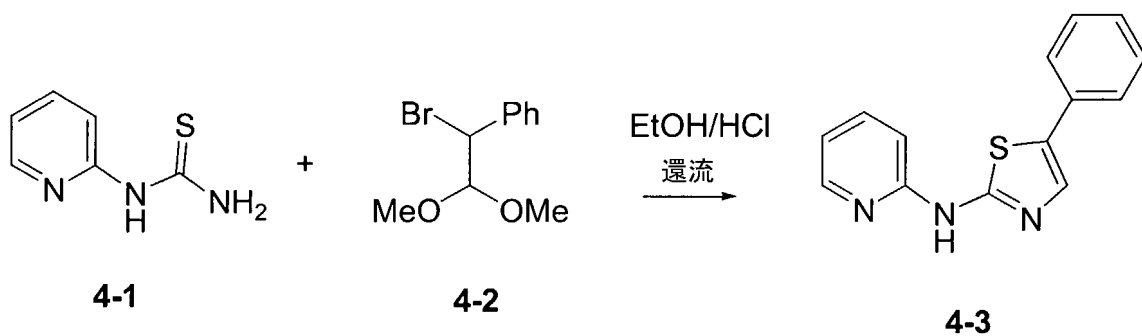
(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(3-2)、
6-チオウレイド-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(3-3)、
(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(3-4)、
[5-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピリジン-2-イル]-チオ尿素(3-5)、
(4-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(3-6)、
ピリミジン-2-イル-チオ尿素(3-7)、
(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(3-8)、
(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(3-9)、
(3-フェノキシメチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(3-10)、
(3-プロモ-5-メチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(3-11)および
(3,5-ジクロロ-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(3-12)。

30

【0160】

【化18】

図式4



40

【0161】

(1-プロモ-2,2-ジメトキシ-エチル)-ベンゼン4-2 (Bellesia, F.; Boni

50

, M.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Gazz. Chim. Ital. 1993, 123, 629-632) (1.2当量) および適切なチオ尿素 (1当量) を 4 : 1 エタノール / HCl に溶かし、加熱還流しながら終夜撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムに加えた。得られた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄して、所望のチアゾールを得た。その後処理によって、HPLC 純度が 90% を超える化合物 4 - 3、(5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル - アミンが得られた。

【0162】

【化19】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.36 (1H, s),

8.35 (1H, dd, $J = 5.8, 0.8$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.741-7.698 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J = 7.2$

Hz) 7.39 (2H, t, $J = 7.6$ Hz) 7.25 (1H, t, $J = 7.4$ Hz) 7.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.95

(1H, dd, $J = 5.9, 5.1$ Hz). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254.08$. mp $>200^\circ\text{C}$.

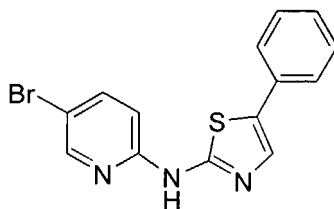
10

【0163】

4 - 3 について前述した手順により、以下の化合物 4 - 4 ~ 4 - 18 を合成した。ほとんどの化合物が、後処理後に 90% を超える純度で得られた。所望の純度で製造されなかった化合物は、カラムクロマトグラフィーまたは分取 HPLC によって精製した。

【0164】

【化20】



20

30

【0165】

(5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (4 - 4)

【0166】

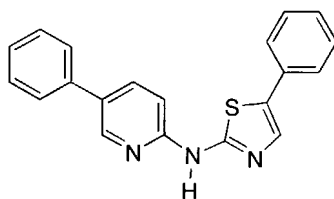
【化21】

HBr 塩の $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.58 (bs, 1H), 8.45 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.93 (dd,

1H, $J = 2.5, 8.8$), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (t,

1H, $J = 7.2$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz). mp $>220^\circ\text{C}$.

40



【0167】

(5 - フェニル - ピリジン - 2 - イル) - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) -

50

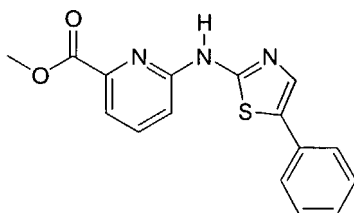
アミン (4 - 5)

【 0 1 6 8 】

【 化 2 2 】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.67 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.76 (dd, 1H, $J=6.1$ Hz), 7.58 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.45 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J=9.4$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J=8.5$ Hz). 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S} + 0.60$
 分子の TFA(MW= 397.84, 塩基 MW= 329.43, 塩/塩基比 = 1.208): C, 64.00;
 H, 3.95; N, 10.56. 実測値: C, 63.99; H, 3.83; N, 10.20. mp 231-233 °C. MS
 [M+H] $^+$ = 330.0.

10



20

【 0 1 6 9 】

6 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (4 - 6)

【 0 1 7 0 】

【 化 2 3 】

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 11.62 (bs, 1H), 7.90 (t, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.60 (dd, 2H, $J=1.3, 8.4$ Hz), 7.43 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.27 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 3.96 (s, 3H). Mp: 231-232 °C. M+1: 312.1.

30

【 0 1 7 1 】

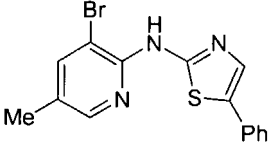
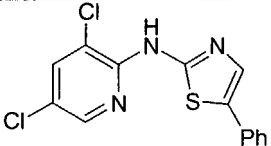
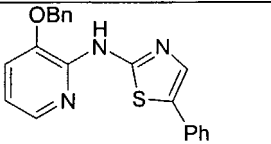
【表 1】

番号	構造	名称	MS (M+H)	MP
4-7		(5-フェニルチアゾール-2-イル)-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-アミン	322	>200
4-8		(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	356	170
4-9		(6-メチルピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	268.1	>200
4-10		(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	282.1	
4-11		(4-メチルピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	268.1	>200
4-12		(3-メチルピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	268.1	
4-13		(5-メチルピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	268.1	233
4-14		(5-クロロピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	288	>250

10

20

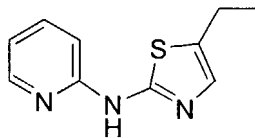
30

4-15		(3-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	345.9, 248 347.9
4-16		(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	321.9, 238 323.9
4-17		(3-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	360.23

10

【 0 1 7 2 】

【 化 2 4 】



20

【 0 1 7 3 】

(5-エチルチアゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル-アミン(4-18)
 (1-ブロモ-2,2-ジメトキシエチル)-ベンゼンに代えて2-ブロモ-1,1-ジメトキシブタンを用いて、上記の手順を行った。

【 0 1 7 4 】

【 化 2 5 】

1H NMR (DMSO-d₆) δ 10.99

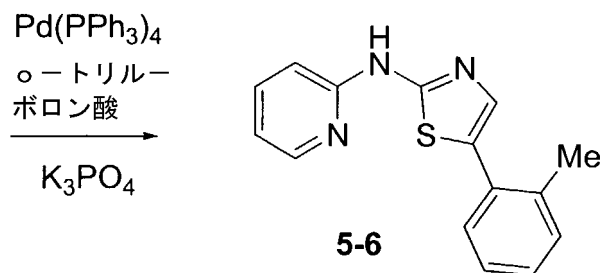
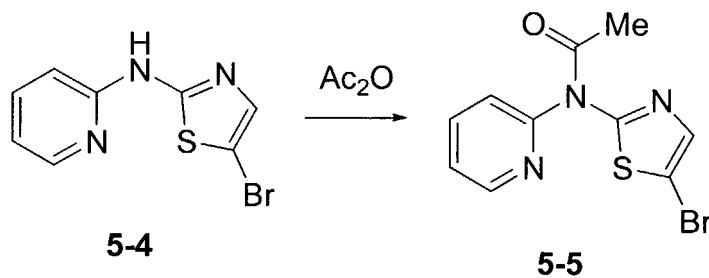
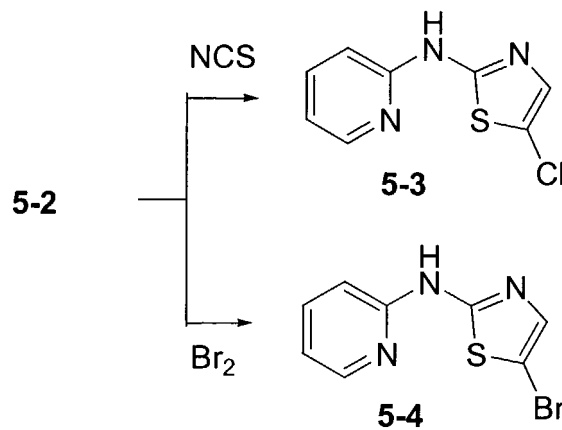
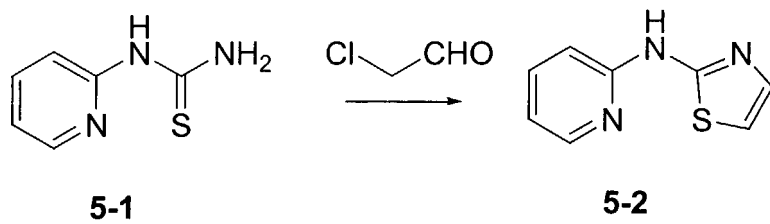
30

(1H,s) 8.25 (1H,dd, J = 1.83, 0.91 Hz) 7.67 (1H t, J = 1.8 Hz) 7.05 (1H,s) 7.04 (1H,d, J = 4.9 Hz) 6.88 (1H, t, J = 4.94 Hz) 2.73 (2H,q, J = 7.5 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.5 Hz).
 mp = 113°C. MS [M+H]⁺ = 206.1.

【 0 1 7 5 】

【化 2 6】

図式 5



【 0 1 7 6】

ピリジン - 2 - イル - チアゾール - 2 - イルアミン (5 - 2)

フラスコに 2 - ピリジルチオ尿素 (5 - 1) (3 . 4 8 g 、 2 2 . 7 m m o l) 、 エタノール 3 0 m L および 5 0 重量 % クロロアセトアルデヒド (1 4 . 4 m L 、 1 1 3 . 5 m m o l) を入れた。次にフラスコを加熱還流した。混合物を加熱するに連れて、尿素が溶液に徐々に溶解した。3 時間後、エタノールを減圧下に除去した。飽和 N a H C O ₃ 水溶液をフラスコに加えたところ、激しく発泡した後に白色沈殿が生成した。沈殿を濾過し、水で洗浄した。白色固体を、P ₂ O ₅ 乾燥剤とともに終夜真空乾燥した。

【 0 1 7 7】

10

20

30

40

【化27】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.95 (bs, 1H),
8.37 (d, 1H, $J=4.2$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 6.94 (d, 1H,
 $J=8.3$ Hz), 6.88 (t, 1H, $J=7.1$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J=3.7$ Hz).

【0178】

(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル-アミン(5-3)
ピリジン-2-イル-チアゾール-2-イルアミン(5-2)および1.2当量のN-
クロロコハク酸イミドを火炎乾燥フラスコ中で混合し、脱水ジオキサン中アルゴン下に終
夜撹拌した(0.25M)。ジオキサン溶液を水で希釈し、得られた生成物を濾過した。

10

【0179】

【化28】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.463 (1H,s)
8.30 (dd, 1H, $J=4.9, 0.9$ Hz) 7.73 (t, 1H, $J=8.42$ Hz) 7.38 (s, 1H) 7.03 (d, 1H, $J=$
8.4 Hz) 6.96 (t, 1H, $J=5.9$ Hz). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211.9$.

【0180】

(5-プロモ-チアゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル-アミン(5-4)
ピリジン-2-イル-チアゾール-2-イルアミン(5-2、3.92g、.0221
mol)の入ったフラスコに酢酸を加えた。次に、室温で撹拌した溶液に、臭素(1.1
4 mL、.0221 mol)を滴下した。反応液を15分間撹拌して、橙赤色-白色沈殿
を得た。15分後、 H_2O 100 mLを加え、固体の NaHCO_3 を加えたところ、多
量の発泡があった。生成物を黄褐色沈殿として得て、それを H_2O 1.5リットルで洗
浄し、高真空下に終夜乾燥した。

20

【0181】

【化29】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.53 (bs, 1H), 8.31 (d, 1H, $J=3.3$ Hz),
7.73 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.45 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.96 (t, 1H, $J=5.5$ Hz).
Mp: 210-212 °C (dec). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 255.9$.

30

【0182】

N-(5-プロモ-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-2-イル-アセトアミド
(5-5)
(5-プロモ-チアゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル-アミン(5-4、4.
58g、17.9 mmol)の入ったフラスコに、無水酢酸30 mLを加えた。懸濁液を
加熱して100とした。約1.5時間後、無水酢酸および酢酸を減圧下に除去し、浴を
加熱して70とした。トルエン70 mLずつも2回加えて共沸蒸留を行った。生成物を
黄褐色沈殿として得た。

40

【0183】

【化30】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.65 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.09 (t, 1H, $J=8.6$ Hz),
7.67 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.47 (s, 1H). mp 132-138 °C.

【0184】

ピリジン-2-イル-(5-オ-トリル-チアゾール-2-イル)-アミン(5-6)
予めアルゴンを流しておいた火炎乾燥丸底フラスコに、N-(5-プロモ-チアゾール

50

- 2 - イル) - N - ピリジン - 2 - イル - アセトアミド (5 - 5) (5 0 m g 、 1 . 7 m m o l) 、 o - トリルボロン酸 (2 . 6 m m o l) 、 リン酸三カリウム (1 0 8 m g 、 5 . 1 m m o l) 、 パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (2 0 m g 、 0 . 2 m m o l) および脱水ジオキサン 3 m L を入れた。容器にアルゴンを 2 回流し、アルゴン下に加熱して 1 0 0 とした。2 0 時間後、以下のように後処理を行った。反応液を冷却して室温とし、ジオキサンをロータリーエバポレータで除去した。粗混合物を C H ₂ C l ₂ 1 . 5 m L および水 2 m L で希釈し、得られた 2 相混合物をワットマン (Whatman) 1 2 m L 1 P S フィルター管に移した。これらの層を混合し、有機層を回収管に抜き取り、追加の C H ₂ C l ₂ 2 m L で抽出を繰り返した。有機層を濃縮し、得られた固体を D M S O に溶かした。ギルソン (Gilson) 逆相自動カラムクロマトグラフィーによって精製を行った。純粋な所望の分画のみを反応容器中で混合し、純度の低い分画は廃棄した。合わせたサンプル中に存在するアセトニトリル / 水の容量に相当する等量のメタノールを加えた。L i O H · 1 水和物 (5 . 0 当量) を攪拌溶液に加えた。L i O H を加えてから 1 0 分以内に、M S で反応は完結していた。反応液を濃縮して、ほぼ完全に乾固させた。生成物を沈殿として得て、それを濾過し、水で洗浄し、脱水した。

10

【 0 1 8 5 】

【 化 3 1 】

¹H NMR

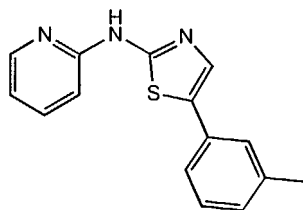
(CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H, *J*=4.2 Hz), 7.68 (t, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.42 (d, 1H, *J*=9.7 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.08 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 6.97 (t, 1H, *J*=4.9 Hz), 2.46 (s, 3H). Mp: 155-160 °C. MS [M+H]⁺ = 268.0.

20

以下の実施例化合物を同様の手順によって合成した。

【 0 1 8 6 】

【 化 3 2 】



30

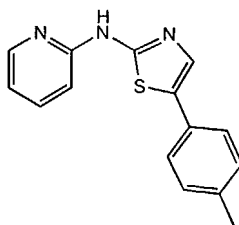
【 0 1 8 7 】

ピリジン - 2 - イル - (5 - m - トリル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (5 - 7)

【 0 1 8 8 】

【化 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.21 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H, $J=4.6$ Hz), 7.64 (s, 1H), 7.64 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.29 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J=8.3$ Hz), 2.41 (s, 3H). Mp: 204-205°C. M+1: 268.0. Mp: 204-205 °C.



10

【0 1 8 9】

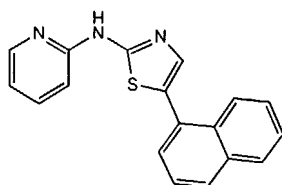
ピリジン - 2 - イル - (5 - p - トリル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (5 - 8)

【0 1 9 0】

【化 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.87 (bs, 1H), 8.40 (dd, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.63 (td, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 6.89-6.92 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). M+1: 268.0.

20



30

【0 1 9 1】

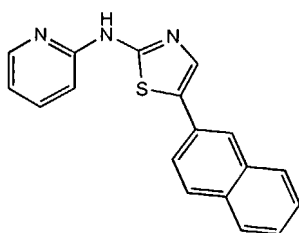
(5 - ナフタレン - 1 - イル - チアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル - アミン (5 - 9)

【0 1 9 2】

【化 3 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.88 (bs, 1H), 8.37 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.32 (dd, 1H, $J=6.2$ Hz), 7.91 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 6.99 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.89 (td, 1H, $J=7.3$ Hz). M+1: 304.2. Mp: 223.5-226 °C.

40



【0 1 9 3】

50

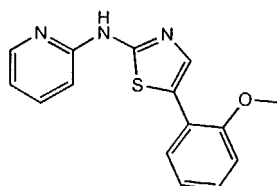
(5 - ナフタレン - 2 - イル - チアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル - アミン
(5 - 1 0)

【 0 1 9 4 】

【 化 3 6 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD): δ 8.42 (dd, 1H, $J=5$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J=1.1$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.68 (s, 1H), 7.64 (td, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.50 (td, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.45 (td, 1H, $J=6.6$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.93 (td, 1H, $J=6.6$ Hz). $M+1$: 304.2. Mp : 230-232.5 $^\circ\text{C}$.

10



【 0 1 9 5 】

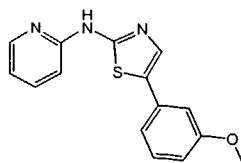
[5 - (2 - メトキシ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル -
アミン (5 - 1 1)

20

【 0 1 9 6 】

【 化 3 7 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.24 (bs, 1H), 8.40 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.26 (td, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.00 (td, 2H, $J=8.9$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.90 (td, 1H, $J=7.1$ Hz), 3.97 (s, 3H). MS $[M+H]^+ = 284.2$.



30

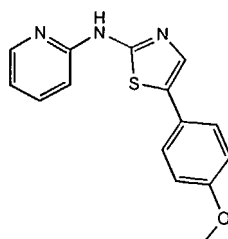
【 0 1 9 7 】

[5 - (3 - メトキシ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル -
アミン (5 - 1 2)

【 0 1 9 8 】

【化38】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.28 (bs, 1H), 8.41 (dd, 1H, $J=5.6$ Hz), 7.66 (s, 1H), 7.65 (td, 1H, $J=9.8$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.91 (td, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.88 (s, 3H). $M+1$: 284.2. Mp : 170-171.5 °C



10

【0199】

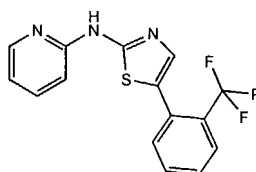
[5 - (4 - メトキシ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン (5 - 1 3)

【0200】

20

【化39】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.26 (bs, 1H), 8.33 (dd, 1H, $J=0.9, 5.0$ Hz), 7.69 (dt, 1H, $J=1.8, 8.8$ Hz), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, $J=11.8$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.97 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.93 (dd, 1H, $J=5.1, 6.3$ Hz), 3.78 (s, 3H). $M+1$: 284.0.



30

【0201】

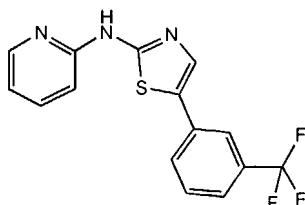
ピリジン - 2 - イル [5 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - アミン (5 - 1 4)

【0202】

【化40】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.13 (bs, 1H), 8.36 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.62 (td, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.48 (t, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.45 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.89 (t, 1H, $J=5.3$ Hz). $M+1$: 322.2. Mp : 195-203 °C.

40



【0203】

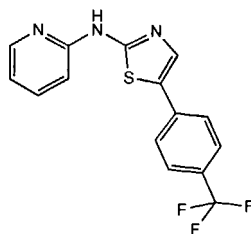
50

ピリジン - 2 - イル - [5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - アミン (5 - 1 5)

【 0 2 0 4 】

【 化 4 1 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.87 (bs, 1H), 8.44 (dd, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.83 (s, 1H), 7.77 (t, 1H, $J=1.3$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.67 (td, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.50-7.52 (m, 2H), 6.95 (td, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J=8.4$ Hz). $M+1$: 322.0. Mp : 242-244 °C.



10

【 0 2 0 5 】

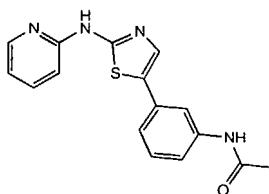
ピリジン - 2 - イル - [5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - アミン (5 - 1 6)

20

【 0 2 0 6 】

【 化 4 2 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD): δ 8.40 (dd, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.61-7.69 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (t, 1H, $J=3.7$ Hz). $M+1$: 322.2. Mp : >250 °C.



30

【 0 2 0 7 】

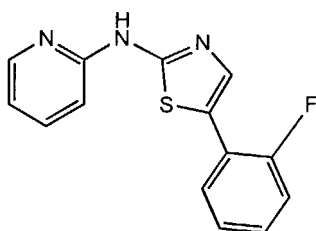
N - { 3 - [(ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イル] - フェニル } - アセトアミド (5 - 1 7)

【 0 2 0 8 】

【 化 4 3 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD): δ 8.36 (dd, 1H, $J=4.2$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.64 (td, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.55 (s, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.91 (td, 1H, $J=5.7$ Hz), 2.17 (s, 3H). $M+1$: 311.2.

40



50

【 0 2 0 9 】

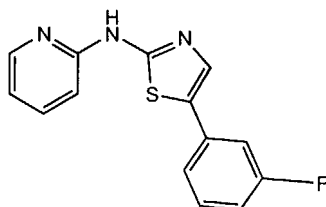
[5 - (2 - フルオロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン (5 - 1 8)

【 0 2 1 0 】

【 化 4 4 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.64 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H, $J=4.1$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.65 (td, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.63 (td, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.13-7.26 (m, 3H), 6.90-6.94 (m, 2H). $M+1$: 272.2. Mp : 227-228 °C.

10



【 0 2 1 1 】

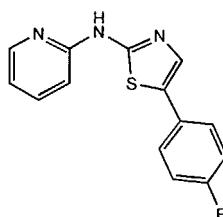
[5 - (3 - フルオロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン (5 - 1 9)

20

【 0 2 1 2 】

【 化 4 5 】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.44 (bs, 1H), 8.35 (dd, 1H, $J=4.1$ Hz), 7.91 (s, 1H), 7.73 (td, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.96 (td, 1H, $J=7.0$ Hz). $M+1$: 272.2. Mp : > 250 °C.



30

【 0 2 1 3 】

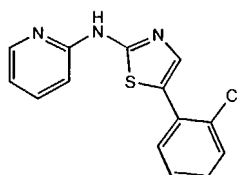
[5 - (4 - フルオロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン (5 - 2 0)

【 0 2 1 4 】

【 化 4 6 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD): δ 8.37 (dd, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.64 (td, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H). $M+1$: 272.2. Mp : 239-240 °C.

40



50

【 0 2 1 5 】

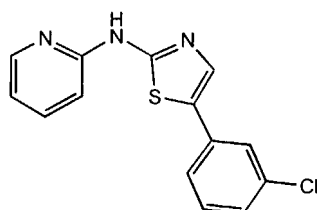
[5 - (2 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル - ア
ミン (5 - 2 1)

【 0 2 1 6 】

【 化 4 7 】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ 8.37 (dd, 1H, $J=4.1$ Hz), 7.64 (s, 1H), 7.63 (td, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.29 (td, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.24 (td, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.91 (td, 1H, $J=7.0$ Hz). $M+1$: 288.2. Mp: 213-215 °C.

10



【 0 2 1 7 】

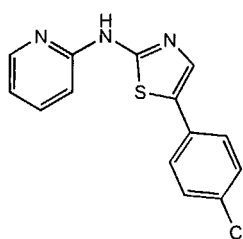
[5 - (3 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル - ア
ミン (5 - 2 2)

【 0 2 1 8 】

【 化 4 8 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.45 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.92 (s, 1H), 7.73 (td, 1H, $J=6.5$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.30 (dd, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.97 (td, 1H, $J=6.3$ Hz). $M+1$: 288.2. Mp: 242-243 °C.

30



【 0 2 1 9 】

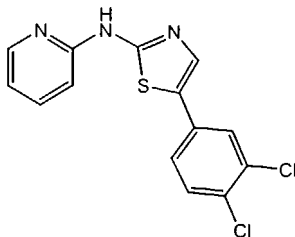
[5 - (4 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル - ア
ミン (5 - 2 3)

【 0 2 2 0 】

40

【化49】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.40 (bs, 1H), 8.34 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.72 (td, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.96 (td, 1H, $J=5.9$ Hz). $M+1$: 322.0. Mp : >250 °C.



10

【0221】

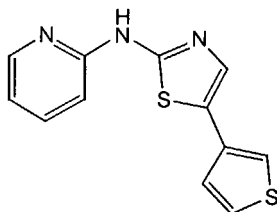
[5 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン (5 - 2 4)

【0222】

【化50】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃-CD₃OD): δ 8.39 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (t, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.41 (td, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.93 (t, 2H, $J=8.2$ Hz). $M+1$: 322.1. Mp : >250 °C.

20



30

【0223】

ピリジン - 2 - イル - (5 - チオフェン - 3 - イル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (5 - 2 5)

【0224】

【化51】

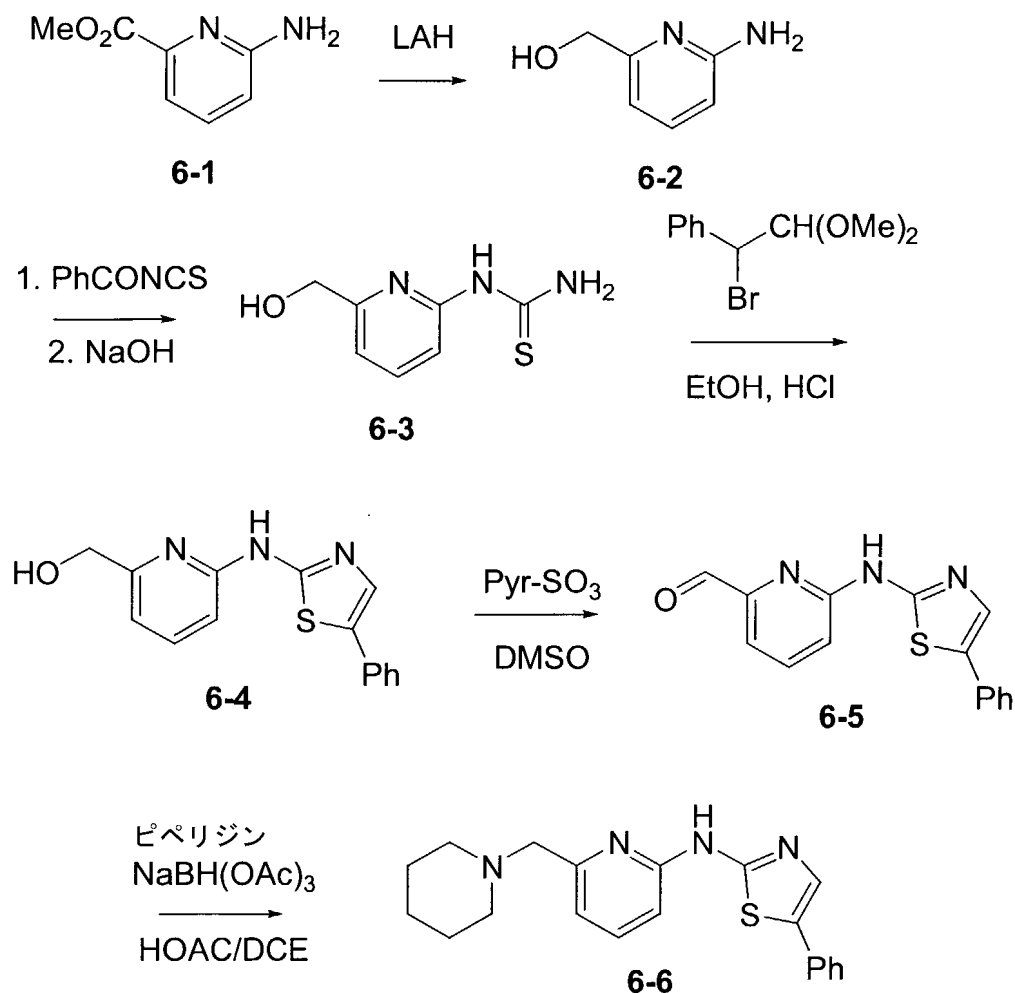
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ 8.44 (dd, 1H, $J=4.2$ Hz), 7.77 (td, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.11 (td, 1H, $J=5.1$ Hz). $M+1$: 260.0.

40

【0225】

【化52】

図式6



10

20

30

【0226】

(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-メタノール(6-2)

6-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(6-1、Kelly, T. R.; Lang, F. J. Org. Chem. 1996, 61, 4623-4633) 2.37 g (15.6 mmol) を脱水 THF 16 mL に溶かし、得られた溶液を冷却して 0 とした。LAH (1 M 溶液 15.6 mL) をゆっくり加えた。LAH を加えている際に、追加の THF 8 mL を加えて混合物が過度に粘稠になるのを防止した。3 時間後、水 0.59 mL、15% NaOH (水溶液) 0.59 mL および水 1.77 mL をその順に加えることで反応停止した。1 時間攪拌後、混合物をセライト層濾過し、THF で洗浄した。濾液を濃縮して、黄色油状物 1.6 g を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ から 90:10 CH₂Cl₂/MeOH の勾配による溶離) による精製によって、標題化合物を白色固体として得た。

40

【0227】

【化53】

¹H

NMR(CDCl₃): δ 7.42 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.59 (s, 2H), 4.52 (bs, 2H).

【0228】

(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(6-3)

(6-アミノ-ピリジン-2-イル)-メタノール(6-2, 1.00 g、8.06 mmol)を脱水CH₂Cl₂ 20 mLおよび脱水DMF 5 mLにN₂下で溶かした。ベンゾイルイソチオシアネート(1.19 mL、8.86 mmol)を加え、反応液を室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残留物に1M NaOH(水溶液) 24 mLおよびTHF 24 mLを加えた。得られた混合物を3時間加熱還流した。THFを減圧下に除去したところ、白色沈殿が生成した。混合物を濾過し、水で洗浄して、標題化合物を白色固体として得た。

10

【0229】

【化54】

¹H

NMR(DMSO-d₆): δ 10.58 (bs, 1H), 10.48 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H), 7.74 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.47 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 4.47 (d, 2H, J = 5.7 Hz).

20

【0230】

[2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-6-イル]-メタノール(6-4)

(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-チオ尿素(6-3) 1.05 g (5.73 mmol)および(1-プロモ-2,2-ジメトキシ-エチル)-ベンゼン(2.11 g、8.60 mmol)をEtOH 18 mL中で攪拌した。濃HCl(水溶液) 6 mLを加え、混合物を加熱還流した。7時間後、追加の(1-プロモ-2,2-ジメトキシ-エチル)-ベンゼン(1.05 g、4.30 mmol)および濃HCl(水溶液) 3 mLを加えた。反応液をさらに14.5時間加熱還流した。反応液を水120 mLに投入し、Na₂CO₃(固体)でpHを7に調節した。沈殿が生成し、それを濾過し、水で洗浄した。固体をエーテル50 mLで磨砕し、濾過し、エーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た。

30

【0231】

【化55】

¹H NMR(CD₃OD): δ 7.72 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.58

(dと重複したs, 3H), 7.38 (t, 2H, 7.5 Hz), 7.25 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 7.07 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 6.90 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 4.76 (s, 2H). Mp: 196-198 °C. M+1: 284.0.

40

【0232】

6-(5-フェニル-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-2-カルボアルデヒド(6-5)

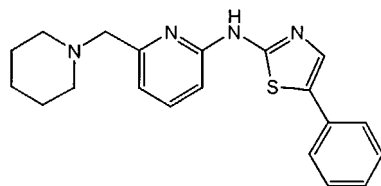
[2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-6-イル]-メタノール(6-4) 0.60 g (2.1 mmol)、三酸化硫黄-ピリジン(1.01 g、6.36 mmol)を脱水DMSO 10 mLに溶かし、得られた溶液を10分間攪拌した。トリエチルアミン(2.45 mL、17.6 mmol)を加え、次に[2-(5-フ

50

エニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 6 - イル] - メタノール (6 - 4) (0 . 6 0 g、 2 . 1 m m o l) を加えた。 3 0 分後、 反応液を水で希釈し、 得られた沈殿を濾過し、 水で洗浄して、 標題化合物を得た。

【 0 2 3 3 】

【 化 5 6 】



10

【 0 2 3 4 】

(5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン (6 - 6)

6 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボアルデヒド (6 - 5、 0 . 0 2 5 g、 0 . 0 8 8 m m o l) をジクロロエタン 1 m L に溶かした。 ピペリジン (0 . 0 1 4 m L、 0 . 1 4 m m o l)、 酢酸 (0 . 0 1 0 m L) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0 . 0 3 0 g、 0 . 1 4 m m o l) を加えた。 反応液を室温で 1 時間攪拌した。 反応液を CH_2Cl_2 で希釈し、 水で洗浄し、 CH_2Cl_2 で 1 回抽出した。 合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水し、 濾過し、 濃縮した。 逆相 HPLC 精製によって、 標題化合物を得た。

20

【 0 2 3 5 】

【 化 5 7 】

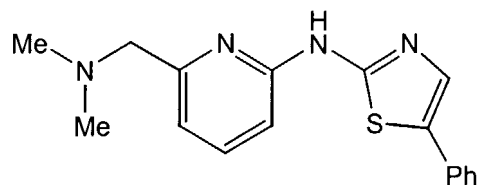
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.94 (bs, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.59 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.41 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 3.73 (s, 2H), 2.56 (bs, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.26 (m, 2H). $M+1$: 351.1.

30

同じ方法によって、 下記の化合物 6 - 7 ~ 6 - 1 5 を製造した。

【 0 2 3 6 】

【 化 5 8 】



40

【 0 2 3 7 】

(6 - ジメチルアミノメチル - ピリジン - 2 - イル) - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (6 - 7)

【 0 2 3 8 】

【化59】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.34 (1H, s) 7.78 (1H, s), 7.69 (1H, t, $J = 7.8$) 7.59 (2H, d, $J = 7.3$) 7.41 (2H, t, $J = 7.6$) 7.26 (1H, t, $J = 7.6$) 6.96 (2H, dd, $J = 11.0, 7.3$) 3.59 (2H, s) 2.27 (6H, s). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.1$.

【0239】

【表2】

番号	構造	化合物名	MS [M+H] ⁺
6-8		[6-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]- (5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	366.1
6-9		(5-フェニルチアゾール-2-イル)- (6-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル)-アミン	337.1
6-10		{6-[(シクロヘキシルメチルアミノ)-メチル]-ピリジン-2-イル}- (5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	379.1
6-11		[6-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-ピリジン-2-イル]- (5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	399.2
6-12		[6-(ベンジルアミノメチル)-ピリジン-2-イル]- (5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	373.2
6-13		{6-[(1-フェニルエチルアミノ)-メチル]-ピリジン-2-イル}- (5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	387.2
6-14		(6-{[メチル-(2-ピリジン-4-イルエチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)- (5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	402.2
6-15		{6-[(メチルフェニルアミノ)-メチル]-ピリジン-2-イル}- (5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	401.2

10

20

30

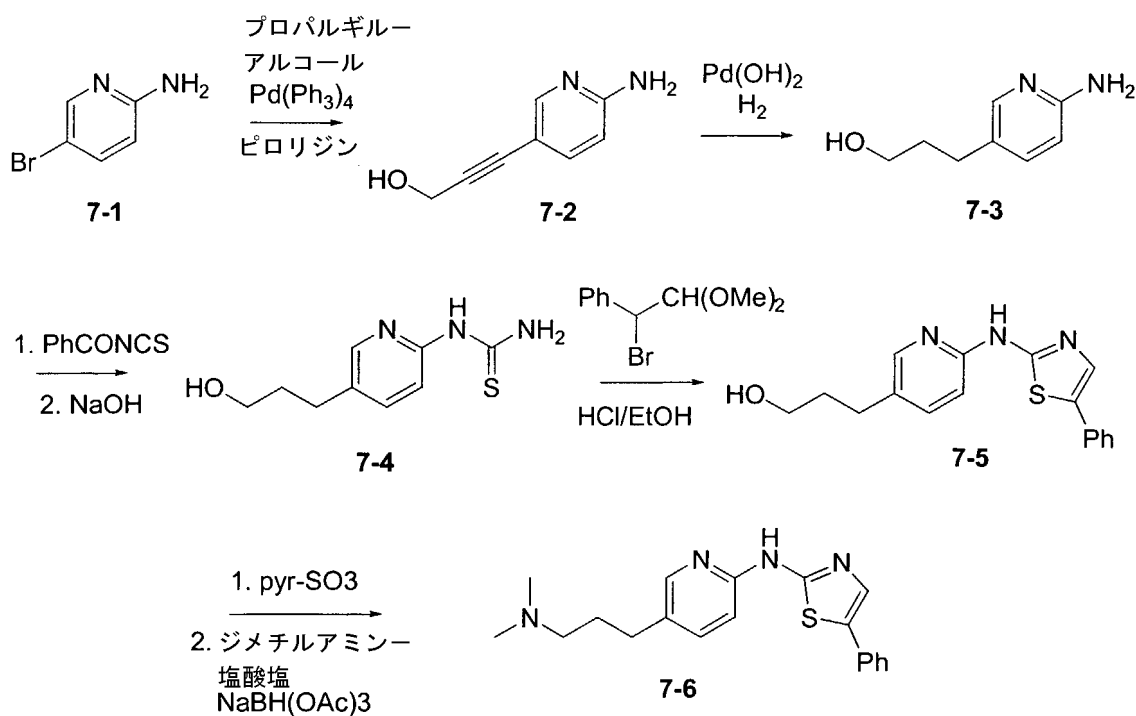
40

50

【 0 2 4 0 】

【 化 6 0 】

図式 7



10

20

【 0 2 4 1 】

3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - プロパ - 2 - イン - 1 - オール (7 - 2)

アルゴン下に火炎乾燥丸底フラスコ中、2 - アミノ - 5 - プロモピリジン (7 - 1) 10 . 0 g (57 . 8 mmol) を、ピロリジン (96 . 5 mL、1 . 16 mol、20 当量) 中で攪拌した。プロパルギルアルコール (10 . 1 mL、173 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (1 . 34 g、1 . 16 mmol) を加え、減圧 / Ar を交互に行うことで溶液の脱気を3回行った。80 °C まで加熱した。18 時間後、多量のピロリジンを減圧下に除去し、残留物を水で希釈した。CH₂Cl₂ で3回抽出し、抽出液を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、純度の低い生成物を得た。水層をさらに CH₂Cl₂ / n - BuOH (95 : 5) で10回抽出した。抽出液を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。これらの2つのサンプルを合わせ、2バッチでフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した (勾配 : CH₂Cl₂ から CH₂Cl₂ / MeOH 90 : 10) 。生成物を氷冷 CH₂Cl₂ で磨砕し、濾過し、氷冷 CH₂Cl₂ で洗浄した。標題化合物を淡黄色固体として得た。

30

【 0 2 4 2 】

【 化 6 1 】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.96 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.36 (s, 2H).

40

【 0 2 4 3 】

3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール (7 - 3)

3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - プロパ - 2 - イン - 1 - オール (7 - 2) 2 . 73 g (18 . 4 mmol) および Pd (OH)₂ (0 . 27 g) を EtOH 30 mL 中で攪拌した (アミノピリジンは完全には溶解しない) 。反応液を1気圧の H₂ 下に

50

24時間置いた。反応液をセライト層で濾過し、EtOHで洗浄し、濃縮して、標題化合物を橙赤色油状物として得た。

【0244】

【化62】

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.38 (bs, 2H), 3.63 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.58 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.97 (bs, 1H), 1.82 (m, 2H).

【0245】

[5-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピリジン-2-イル]-チオ尿素(7-4) 3-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-プロパン-1-オール(7-3) 2.83 g (19.5 mmol) を脱水 CH_2Cl_2 15 mL 中でAr下に攪拌した。脱水 DMF 5 mL を加えたところ、溶液は均一となった。ベンゾイルイソチオシアネート(2.62 mL, 19.5 mmol) を加え、2時間後、反応液を減圧下に濃縮した。残留物に、1M NaOH 60 mL および THF 120 mL を加え、得られた混合物を加熱還流した。2時間後、反応液を冷却して室温とし、水で希釈した(pH 9)。水相をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製(勾配： CH_2Cl_2 から 95:5 CH_2Cl_2 / MeOH)によって、純粋な標題化合物を得た。

10

20

【0246】

【化63】

^1H

NMR (DMSO-d_6) δ 10.57 (bs, 1H), 10.43 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.48 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz), 3.41 (m, 2H), 2.59 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.68 (m, 2H).

【0247】

3-[6-(5-フェニル-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-プロパン-1-オール(7-5)

30

[5-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピリジン-2-イル]-チオ尿素(7-4) 2.20 g (10.4 mmol) を EtOH 20 mL 中で攪拌した。(1-ブromo-2,2-ジメトキシ-エチル)-ベンゼン(3.83 g, 15.6 mmol) を加え、EtOH 12 mL に溶かした。反応液を加熱還流した。30分後、濃HCl(水溶液) 8 mL を加えた。7時間後、反応液を冷却して室温とし、水で希釈した。 Na_2CO_3 (固体)を加えてpH 9とした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄した。その固体にエーテルを加え、混合物を超音波処理し、濾過し、エーテルで洗浄した。標題化合物を白色固体として得た。

40

【0248】

【化64】

^1H

NMR (CDCl_3): δ 8.74 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (dd, 2H, $J = 1.7, 9.0$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.38 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 3.71 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 1.89 (m, 2H). Mp 153-154°C. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312.2$.

50

【 0 2 4 9 】

5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - [5 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (7 - 6)

火炎乾燥フラスコ中アルゴン下に、3 - [6 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - プロパン - 1 - オール (7 - 5) (2 . 3 0 g、7 . 3 9 m m o l) を脱水 D M S O 3 5 m L に溶かした。トリエチルアミン (1 0 . 3 m L、7 3 . 9 m m o l) を加え、反応液を冷却した。P y r - S O ₃ (3 . 5 3 g、2 2 . 2 m m o l) を加え、反応液を室温で攪拌した。1 時間後、反応液を水で希釈した。得られた沈殿を濾過して、黄色固体を得た。フラッシュカラム精製 (9 : 1 D C M / M e O H にサンプルを溶かし、D C M から 9 : 1 D C M / M e O H で溶離) によって、メタノールヘミアセタールと少量のアルデヒドを得た。この生成物をそれ以上精製せずに次の反応に用いた。得られたヘミアセタールを H O A c の 2 体積 % D M F 溶液に溶かした。2 級アミン (2 当量) を加え、次に水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (1 . 2 当量) を加えた。2 時間後、N a H C O ₃ (飽和水溶液) を加えることで反応停止した。D C M で 3 回抽出し、合わせた有機相を脱水し (N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮した。逆相 H P L C によって反応物を精製することで、純粋な 5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - [5 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (7 - 6) を得た。

【 0 2 5 0 】

【 化 6 5 】

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.99 (bs,

20

1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.49 (dd, 1, J= 1.7, 8.7 Hz), 7.40 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 6.90 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 2.62 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 2.31 (t, 2H, J= 7.1 Hz), 2.23 (s, 8H), 1.79 (m, 4H). M+1: 339.1. Mp 153-154°C.

【 0 2 5 1 】

以下の化合物 7 - 7 および 7 - 8 を、7 - 6 について前述した手順によって合成した。

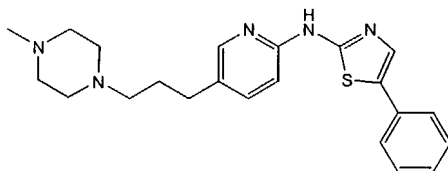
【 0 2 5 2 】

{ 5 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - ピリジン - 2 - イル } - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (7 - 7)

30

【 0 2 5 3 】

【 化 6 6 】



40

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.96 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 1.7 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J= 7.3 Hz), 7.47 (dd, 1, J= 2.2, 8.4 Hz), 7.39 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.26 (m, 1H), 6.86 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 2.62 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 2.40 (bs, 4H), 2.38 (t, 2H, J= 7.2 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.65 (bs, 4H). MS [M+H]⁺ = 394.3. Mp 167-169°C.

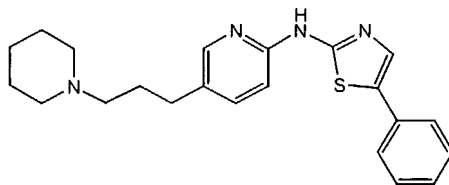
【 0 2 5 4 】

(5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - [5 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (7 - 8)

【 0 2 5 5 】

50

【化 6 7】



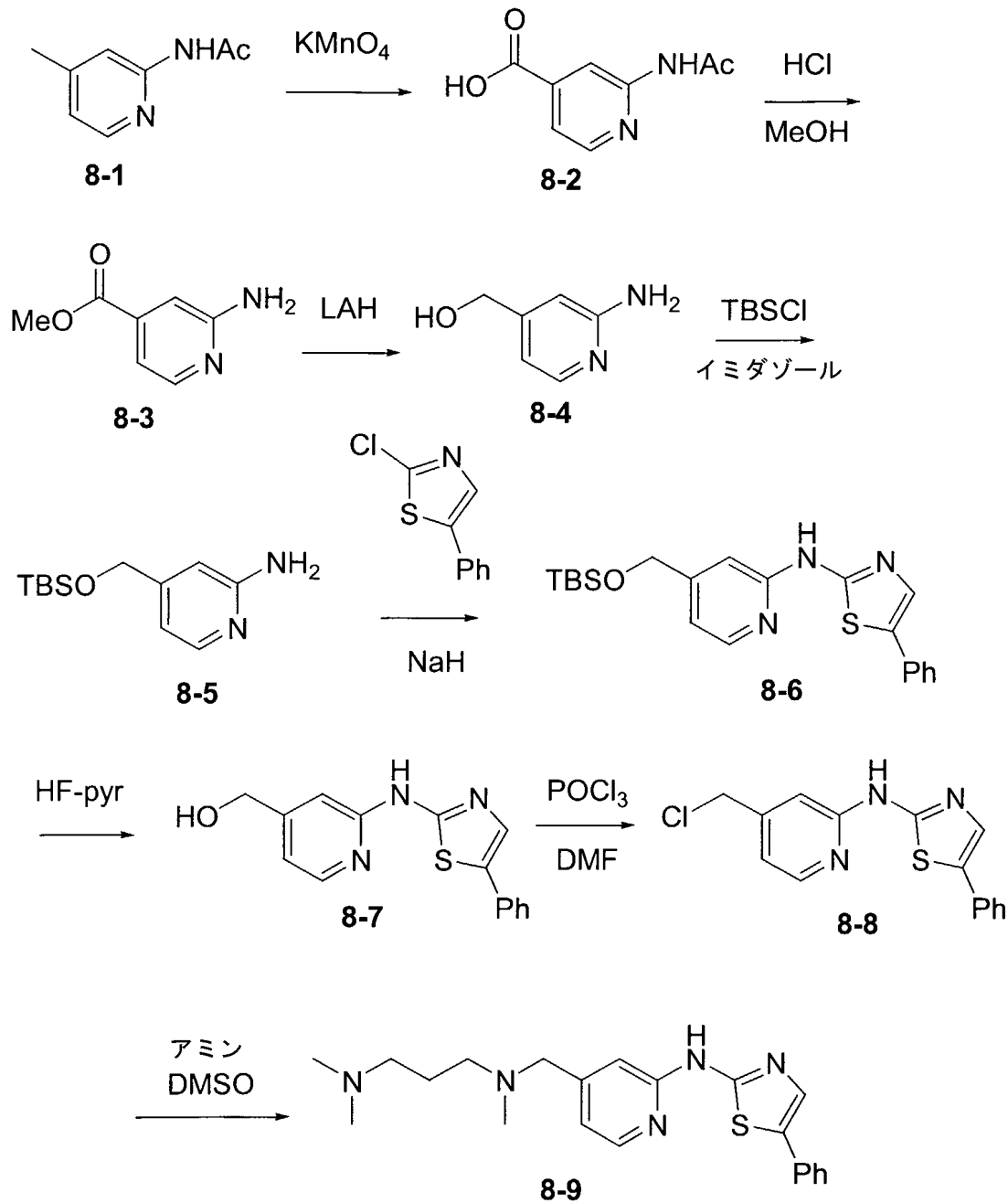
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.99 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.49 (dd, 1, $J=1.7, 8.7$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.31 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 2.23 (s, 8H), 1.79 (m, 4H). $M+1$: 339.1. Mp 153-154°C.

10

【 0 2 5 6 】

【化68】

図式8



10

20

30

【0257】

2-アセチルアミノ-イソニコチン酸(8-2)

N-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド70g(466mmol)を水400mL中で撹拌した。混合物を昇温させて80とした。KMnO₄(368g、2330mmol、5当量)を加え、水中で45分間溶解させた。溶液を3時間加熱還流した。反応液を冷却して、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、所望の生成物を得た。

【0258】

40

【化69】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz), 2.19 (s, 3H).

【0259】

2 - アミノ - イソニコチン酸メチルエステル (8 - 3)

2 - アセチルアミノ - イソニコチン酸 (3.10 g, 17.2 mmol) を、0 で MeOH 35 mL 中にて攪拌した。HCl (ガス) を溶液に10分間吹き込み、反応液を加熱還流した。16時間後、反応液を減圧下に濃縮した。残留物を水で希釈し、 Na_2CO_3 (固体) で pH を 7 に調節した。白色沈殿が生成し、それを濾過して、純粋な所望の生成物を一部得た。水相を 95 : 5 DCM / nBuOH で 3 回抽出した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、追加の純粋な所望の生成物を白色固体として得た。

10

【0260】

【化70】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.19 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.17 (dd, 1H, $J = 1.4, 5.3$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 4.64 (bs, 2H), 3.92 (s, 3H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 153.0$.

20

【0261】

(2 - アミノ - ピリジン - 4 - イル) - メタノール (8 - 4)

火炎乾燥丸底フラスコ中窒素ガス下に、2 - アミノ - イソニコチン酸メチルエステル (6.0 g, 39.4 mmol) を、脱水 THF 80 mL に溶かした。溶液を冷却して -45 とし、LAH (39.4 mL, 1M THF 溶液) をゆっくり加えた。反応液を昇温させて 0 とし、1M NaOH (水溶液) 15 mL を加えることで反応停止した。溶液を濾過し、固体を THF で洗浄した。濾液を濃縮して、純粋な生成物を得た。

【0262】

【化71】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.79 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 6.41 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 5.79 (bs, 2H), 5.19 (t, 2H, $J = 5.7$), 4.35 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz).

30

【0263】

4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルアミン (8 - 5)

(2 - アミノ - ピリジン - 4 - イル) - メタノール (4.68 g, 37.7 mmol) を N_2 下に、脱水 DMF 40 mL に溶かした。イミダゾール (2.57 g, 37.7 mmol, 1 当量) を加え、次に TBSCL (5.68 g, 37.7 mmol, 1 当量) を加えた。2時間後、水を加えることで反応停止した。沈殿が生成し、それを濾過して純粋な所望の生成物を得た。水系濾液を EtOAc で 3 回抽出した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、追加の純度の低い取得物を得た。

40

【0264】

【化72】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.51 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (bs, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

【0265】

50

[4 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (8 - 6)

4 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルアミン (8 - 5) 1 . 0 0 g (4 . 1 9 m m o l) を、室温で脱水 T H F 2 0 m L に溶かし、NaH (6 0 % 分散品 0 . 6 7 0 g 、 1 6 . 8 m m o l) を加えた。発泡が停止した時点で、2 - クロロ - 5 - フェニル - チアゾール (H a f e z , E . A . A . ; A b e d , N . D . ; E l s a k k a , I . A . ; J . H e t e r o c y c l . C h e m . 1 9 8 3 ; 2 0 , 2 8 5 - 2 8 8) 0 . 7 3 9 g (3 . 7 8 m m o l) を加え、反応液を加熱還流した。2 時間後、T H F を減圧下に除去し、得られた溶液を 1 M H C l (水溶液) で中性 p H とし、濾過した。残留物について、2 0 % E t O A c / ヘキサンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。

10

【 0 2 6 6 】

【 化 7 3 】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 9.09 (bs, 1H),

8.32 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, J= 7.4 Hz), 7.38 (t, 2H, J= 7.6 Hz),

7.26 (CHCl₃ と重複 , 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 4.75 (s,

2H), 0.96 (s, 9H), 0.14 (s, 6H). mp 207° C.

【 0 2 6 7 】

20

[2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - メタノール (8 - 7)

[4 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (8 - 6) 0 . 8 0 5 g (2 . 0 3 m m o l) を T H F 1 0 m L に溶かし、得られた溶液を冷却して 0 とした。フツ化水素 - ピリジン (A l d r i c h 、 H F 約 7 0 % 、 ピリジン 約 3 0 %) 1 . 2 0 m L を加えた。1 時間後、反応液を昇温させて室温とした。T H F を減圧下に除去し、残留物を飽和 N a₂ C O₃ (水溶液) で希釈した。得られた沈殿を濾過して、純粋な標題化合物を得た。

【 0 2 6 8 】

【 化 7 4 】

30

 $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{): } \delta$ 11.35 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d,

2H, J= 7.4 Hz), 7.39 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.25 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 7.08 (s, 1H), 6.86 (d,

1H, J= 5.2 Hz), 5.42 (bs, 1H), 4.51 (s, 2H). Mp 236-237°C . M+1: 284.0.

【 0 2 6 9 】

(4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イル) - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (8 - 8)

[2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - メタノール 8 - 7 (0 . 5 0 0 g 、 1 . 7 7 m m o l) を、N₂ 下に脱水 C H₂ C l₂ (5 m L) 中で攪拌した。N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 1 3 7 m L 、 1 . 7 6 m m o l 、 1 当量) を加え、次にオキシ塩化リン (0 . 1 6 5 m L 、 1 . 7 6 m m o l) を加えた。1 . 5 時間後、反応液を濃縮し、飽和 N a H C O₃ (水溶液) を加えることで反応停止した。沈殿が生成し、それを濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た。

40

【 0 2 7 0 】

【化 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.49 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (t, 1H, 7.0 Hz), 7.13 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 4.77 (s, 2H).

【 0 2 7 1】

N, N, N - トリメチル - N - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチル] - プロパン - 1, 3 - ジアミン (8 - 9)

(4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イル) - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン 8 - 8 (0 . 0 5 0 g、0 . 1 6 6 m m o l) を D M S O 0 . 5 0 m L に溶かした。N, N, N - トリメチル - 1, 3 - プロパンジアミンを加え、反応液を室温で撹拌した。1 時間後、多量の沈殿が生成していた。飽和 NaHCO_3 (水溶液) を加え、得られた沈殿を濾過し、水で洗浄して、純粋な化合物 8 - 9 を得た。

【 0 2 7 2】

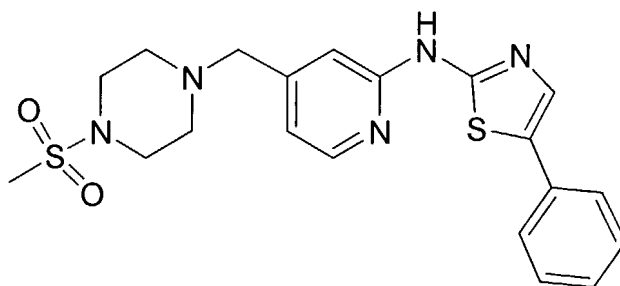
【化 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.16 (bs, 1H), 8.31 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.38 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (CHCl_3 と重複), 6.91 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.49 (s, 2H), 2.43 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.30 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.68 (水と重複). MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.3. mp 190-193.

同様にして、下記の実施例 8 - 1 0 ~ 8 - 5 0 の化合物を製造した。

【 0 2 7 3】

【化 7 7】



30

【 0 2 7 4】

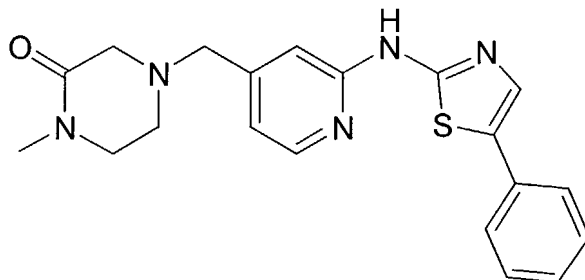
[4 - (4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (8 - 1 0)

【 0 2 7 5】

40

【化 7 8】

TFA salt: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.51 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.36 (t, 1H, 7.6 Hz), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 4.31 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.30 (MeOH と重複), 2.95 (s, 3H). mp 183-184°C.



10

【0 2 7 6】

1 - メチル - 4 - [2 - (5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチル] - ピペラジン - 2 - オン (8 - 1 1)

【0 2 7 7】

【化 7 9】

TFA salt: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.81 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, 5.2 Hz), 3.37 (s, 2H), 2.94 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.72 (s, 3H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380.3$.

20

【0 2 7 8】

【表 3】

番号	構造	名称	MS [M+H] ⁺
8-12		[4-(4-メチル-ピペラジーン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	366.2
8-13		1-{4-[2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペラジーン-1-イル}-エタノン	394.1697
8-14		(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-[4-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジーン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン	429.1886
8-15		[4-(4-フェニル-ピペラジーン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	428.1931
8-16		[4-(4-ベンジル-ピペラジーン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	442.2104
8-17		[4-[(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-メチル]-ピリジン-2-イル]-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	410.2013
8-18		{4-[(エチル-メチル-アミノ)-メチル]-ピリジン-2-イル}-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	325.1495

10

20

30

40

8-19		(4-[[メチル-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アミノ]-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	402.2
8-20		(4-[[メチル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミノ]-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	402.1762
8-21		(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-(4-[[ピリジン-3-イルメチル]-アミノ]-メチル)-ピリジン-2-イル)-アミン	374.1430
8-22		N,N-ジエチル-N'-メチル-N'-[2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-エタン-1,2-ジアミン	396.2252
8-23		(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-[4-(2-ピロリジン-1-イルメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イル)-アミン	420.2263
8-24		(4-[[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチルアミノ]-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	394.2083
8-25		[4-(2-ジメチルアミノメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	408.2255

10

20

30

40

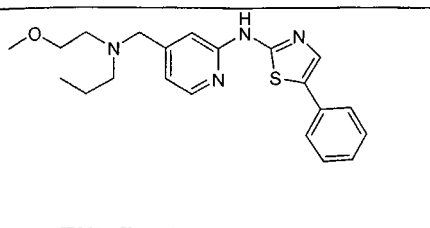
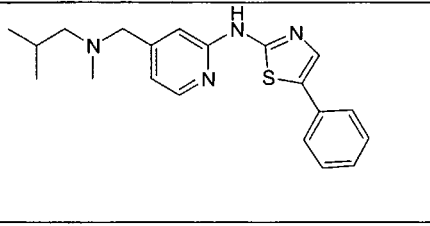
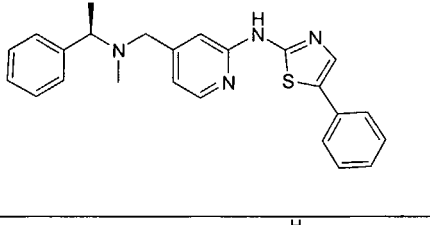
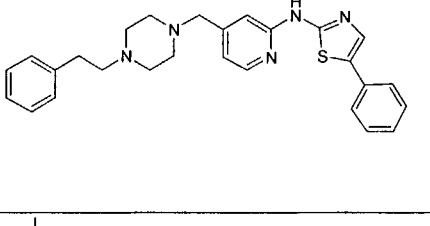
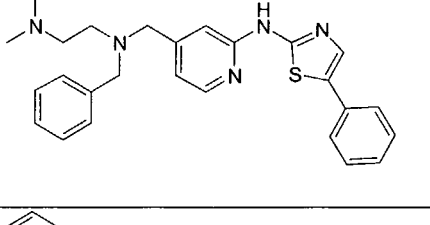
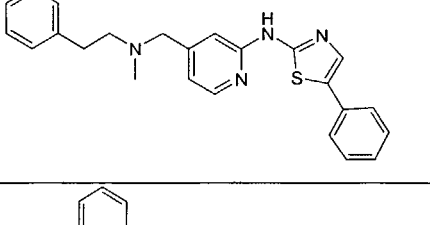
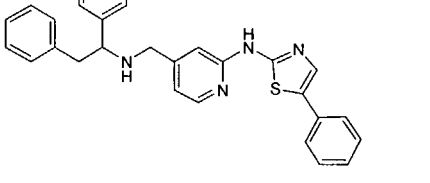
8-26		(4-[[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミノ]-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	380.1930
8-27		(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-(4-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル)-アミン	337.1511
8-28		(4-アゼパノン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	365.1783
8-29		N, N'-トリエチル-N'-[2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-エタン-1, 2-ジ-アミン	410.2401
8-30		[4-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	365.1833
8-31		[4-(3-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	365.1829
8-32		(4-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	311.3
8-33		{4-[4-(1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	456.2265

10

20

30

40

8-34		(4-[[(2-メトキシ-エチル)-プロピル-アミノ]-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	383.1939
8-35		{4-[(イソプロピル-メチル-アミノ)-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	353.1822
8-36		(4-[[メチル-(1-フェニル-エチル)-アミノ]-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	401.1830
8-37		[4-(4-フェニル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	456.2240
8-38		N-ヘンジル-N', N'-ジメチル-N-[2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-エタン-1, 2-ジ-アミン	444.2241
8-39		[4-[(メチル-フェニル-アミノ)-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	401.1829
8-40		[4-[(1, 2-ジフェニル-エチルアミノ)-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-アミン	463.2016

10

20

30

40

8-41		<p>{4-[(ベンジールイソプロピルアミノ)メチル]-ピリジン-2-イル}-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン</p>	415.1942
8-42		<p>[4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-ピリジン-2-イル}-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン</p>	399.2
8-43		<p>1-エチル-4-[2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペラジン-2,3-ジオン</p>	408.2
8-44		<p>1-[2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペラジン-4-カルボン酸</p>	395.0
8-45		<p>1-[2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペラジン-4-カルボン酸エチルエステル</p>	423.1
8-46		<p>1-[2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペラジン-3-カルボン酸</p>	395.3
8-47		<p>1-[2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペラジン-3-カルボン酸エチルエステル</p>	423.2
8-48		<p>1-[2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペラジン-2-カルボン酸</p>	395.2

10

20

30

40

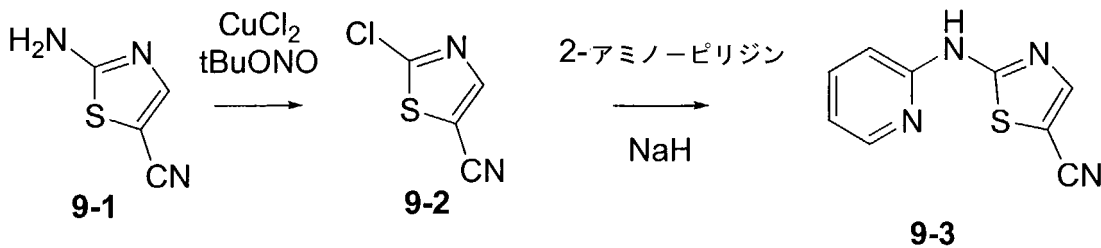
8-49		(4-[[ベンジル-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル]-ピリジン-2-イル)-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-アミン	431.2
8-50		1-[2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペリジン-2-カルボン酸	423.3

10

【0279】

【化80】

図式9



20

【0280】

2-クロロ-チアゾール-5-カルボニトリル(9-2)

N_2 下の火炎乾燥丸底フラスコに脱水 MeCN 150 mL を入れた。CuCl₂ (12.9 g、95.9 mmol、1.2 当量) を加え、反応液を室温の浴に入れて保持した。tert-ブチルニトリル(14.3 mL、120 mmol、1.5 当量) を10分間かけて徐々に加えた。10分後、2-アミノ-チアゾール-5-カルボニトリル(9-1, 10.0 g、79.9 mmol) を固体として徐々に加えた。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を0.5 M HCl (水溶液) 400 mL に投入した。混合物を EtOAc で3回抽出した。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、純粋な所望の生成物を得た。

30

【0281】

【化81】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (s).

【0282】

2-(ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル(9-3)

Ar 下に火炎乾燥丸底フラスコに、NaH (60% 分散品 0.037 g、0.91 mmol) を入れた。脱水 THF 2 mL を加え、次に2-アミノピリジン(0.032 g、0.033 mmol) を加えた。2-クロロ-チアゾール-5-カルボニトリル(9-2, 0.044 g、0.30 mmol) を加え、反応液を加熱還流した。2時間後、反応液を冷却し、水を加えることで反応停止した。THF を減圧下に除去し、生成した沈殿を濾過し、水で洗浄した。固体を DMSO から再結晶して、所望の生成物の純粋なサンプルを得た。

40

【0283】

【化 8 2】

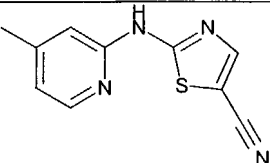
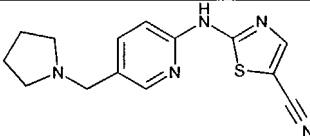
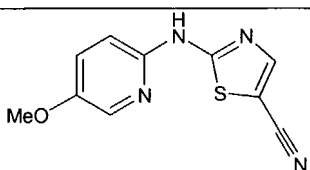
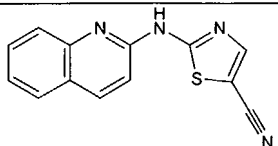
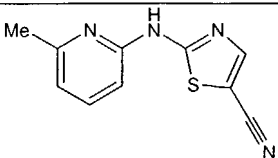
¹H NMR

(DMSO-d₆) d 12.23 (s, 1H), 8.40 (m, 1h), 8.27 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.08 (m, 1H). MS [M+H]⁺ = 203.0.

同様にして、以下の化合物 9 - 4 ~ 9 - 2 0 を製造した。

【 0 2 8 4 】

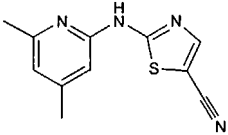
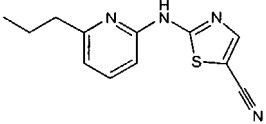
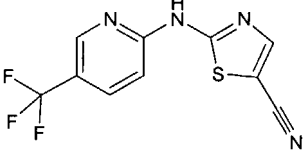
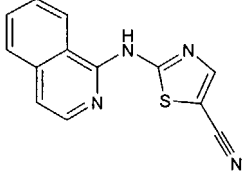
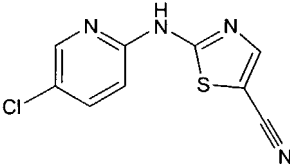
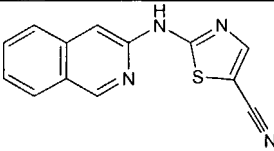
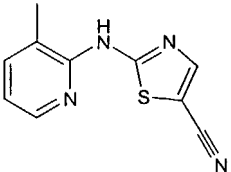
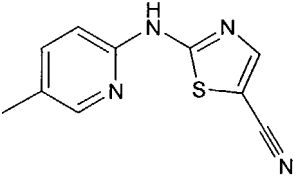
【表 4】

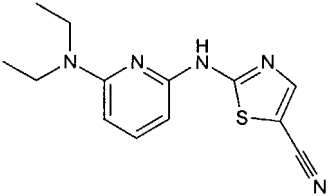
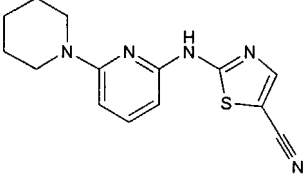
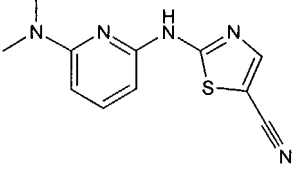
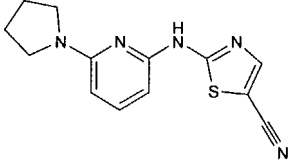
番号	構造	名称	MS
9-4		2-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)- チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 216.0474
9-5		2-(5-(ピロリジン-1-イルメチル- ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5- カルボニトリル	[M+H] ⁺ 286.1
9-6		2-(5-メトキシピリジン-2- イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 232.0427
9-7		2-(キノリン-2-イルアミノ)-チアゾール- 5-カルボニトリル	[M] ⁺ 252.0473
9-8		2-(6-メチルピリジン-2-イルアミノ)- チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 216.0470

10

20

30

9-9		2-(4,6-ジメチルピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 230.0621	
9-10		2-(6-プロピルピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 244.0783	
9-11		2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 270.0174	10
9-12		2-(イソキノリン-1-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 252.0469	
9-13		2-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 235.9918	20
9-14		2-(イソキノリン-3-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 252.0467	
9-15		2-(イソキノリン-3-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 216.0470	30
9-16		2-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M] ⁺ 216.0470	

9-17		2-(6-ジエチルアミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M+H] ⁺ 274.1
9-18		2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピリジン-6'-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M+H] ⁺ 286.0
9-19		2-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M+H] ⁺ 246.1
9-20		2-(6-ピペリジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	[M+H] ⁺ 272.1

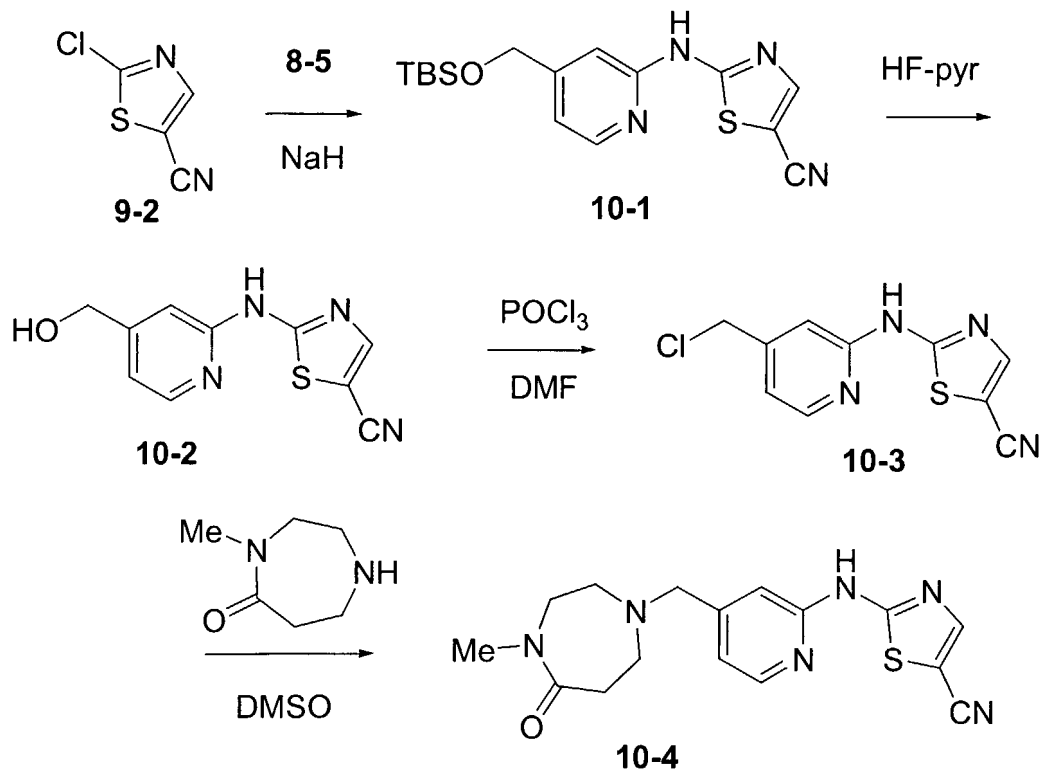
10

20

【 0 2 8 5 】

【 化 8 3 】

図式 10



30

40

50

【0286】

2 - [4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (10 - 1)

4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルアミン (8 - 5、5.94 g、24.9 mmol) を、N₂ 下に脱水 THF 50 mL に溶かした。NaH (60% 分散品 2.99 g、74.8 mmol、3 当量) を加え (激しい発泡が生じる)、得られた混合物を 15 分間攪拌した。2 - クロロ - チアゾール - 5 - カルボニトリル (4.32 g、29.9 mmol) を加え、反応液を加熱還流した。2 時間後、反応液を冷却し、水を加えることで反応停止した。THF を減圧下に除去し、得られた水溶液を 1 M HCl (水溶液) を加えることで pH = 7 に調節した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄して、妥当な純度の所望の生成物を得た。

10

【0287】

【化84】

¹H NMR (CDCl₃) δ 10.32 (bs, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 4.78 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

【0288】

2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (10 - 2)

2 - [4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1.30 g、3.75 mmol) を脱水 THF 10 mL に溶かした。フッ化水素 (Aldrich、5.0 mL) を加え、反応液を 20 分間攪拌した。減圧下に多量の溶媒を除去し、得られた残留物を半飽和 NaHCO₃ (水溶液) で希釈した。沈殿が生成し、それを濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た。

20

【0289】

【化85】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.23 (bs, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.49 (t, 1H, J = 5.7 Hz) 4.54 (d, 2H, J = 5.7 Hz).

30

【0290】

2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (10 - 3)

2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0.883 g、3.80 mmol) を、N₂ 下に脱水 CH₂Cl₂ (12 mL) 中で攪拌した。ジメチルホルムアミド (0.354 mL、3.80 mmol、1 当量) を加え、次にオキシ塩化リン (0.294 mL、3.80 mmol) を加えた。4 時間後、反応液を濃縮し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) を加えることで反応停止した。沈殿が生成し、それを濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た。

40

【0291】

【化86】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 4.82 (s, 2H).

【0292】

50

2 - [4 - (4 - メチル - 5 - オキシ - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (10 - 4)

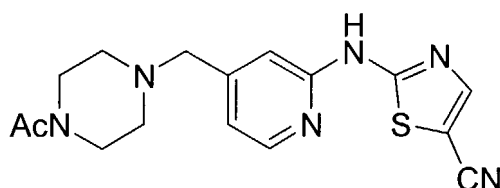
4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 5 - オン塩酸塩 (0 . 394 g、2 . 39 mmol) を DMSO 3 mL に溶かした。トリエチルアミン (0 . 33 mL、2 . 4 mmol) を加え、次に 2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 200 g、0 . 798 mmol) を加えた。溶液を 20 時間攪拌した。逆相分取カラムに溶液を直接負荷することで、反応混合物を精製した。純粋な生成物を含む分画を濃縮し、得られた白色固体は特性決定によって TFA 塩であった。

【 0293 】

【 化 87 】

10

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.47 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 3.78 (bs, 2H), 3.61 (bs, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83-2.67 (bs, 6H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.2$.



20

【 0294 】

2 - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (10 - 5)

1 - アセチルピペラジン (0 . 767 g、5 . 98 mmol) を脱水 DMF 4 mL に溶かした。2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 500 g、1 . 99 mmol) を加え、溶液を 4 時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO_3 (水溶液) で希釈し、得られた沈殿を濾過し、水で洗浄した。その固体を逆相クロマトグラフィー (C18) によって精製した。所望の化合物を含む分画を濃縮・乾固して、TFA 塩を得た。

30

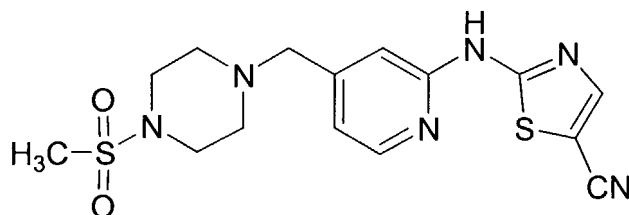
【 0295 】

【 化 88 】

元素分析：

計算値 (1.00 TFA に関して) C 47.36 %, H 4.20 %, N 18.41 %; 実測値 C 47.41 %, H, 4.21 %, N 18.49 %. $^1\text{H NMR}$ (遊離塩基, CDCl_3) δ 9.94 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.99 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 6.95 (s, 1), 3.66 (t, 2H, 4.8 Hz), 3.56 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, $J = 4.9$ Hz), 2.50 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 2.45 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 2.11 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.0$. dec 241-245°C.

40



【 0296 】

2 - [4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (10 - 6)

50

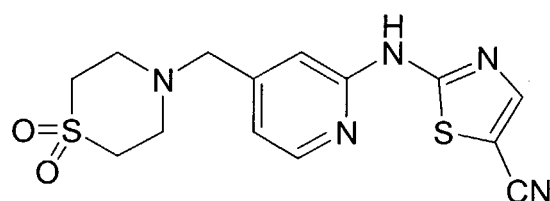
1 - メタンスルホニル - ピペラジン (0 . 0 6 5 g 、 0 . 4 0 m m o l) を脱水 D M F 0 . 8 m L に溶かした。2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 9 9 m m o l) を加え、溶液を終夜撹拌した。反応液を飽和 N a H C O ₃ (水溶液) で希釈し、得られた沈殿を濾過し、水で洗浄した。その固体を逆相クロマトグラフィー (C 1 8) によって精製した。所望の化合物を含む分画を濃縮・乾固して、T F A 塩を得た。

【 0 2 9 7 】

【 化 8 9 】

¹H NMR (TFA salt, DMSO-d₆) δ 12.26 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (bs, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 3.00 (s, 4H). [M+H]⁺ = 379.2.

10



20

【 0 2 9 8 】

2 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1 0 - 7)

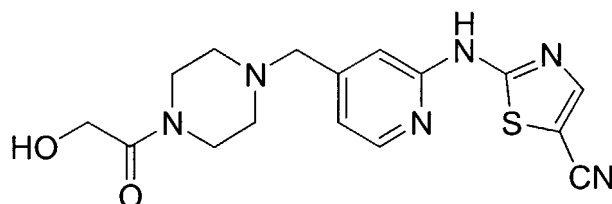
チオモルホリン 1 , 1 - ジオキサイド (0 . 0 5 8 g 、 0 . 4 3 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 0 9 0 m L 、 0 . 6 5 m m o l) を脱水 D M F 0 . 8 m L に溶かした。2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 0 5 4 g 、 0 . 2 1 5 m m o l) を加え、溶液を室温で終夜撹拌し、次に昇温させて 4 0 °C として 3 時間経過させた。D M S O 1 m L を加え、反応液を逆相クロマトグラフィー (C 1 8) によって直接精製した。所望の化合物を含む分画を濃縮・乾固して、T F A 塩を得た。T F A 塩：

30

【 0 2 9 9 】

【 化 9 0 】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.26 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 3.78 (s, 2), 3.16 (s, 4H), 2.95 (s, 4H). [M+H]⁺ = 350.1.



40

【 0 3 0 0 】

2 - { 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エタノイル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1 0 - 8)

2 - { [4 - (クロロメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1 8 0 m g 、 0 . 7 2 m m o l) および 1 - グリコリルピペラジン

50

塩酸塩 (259 mg、1.44 mmol) を DMSO (2 mL) 中で混合した。それにジイソプロピルエチルアミン (0.38 mL、2.15 mmol) を室温で加えた。3 時間後、混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (勾配、5% から 15% EtOH / EtOAc と次に 5% から 10% MeOH / CHCl₃) によって、標題化合物を淡黄色固体として得た。

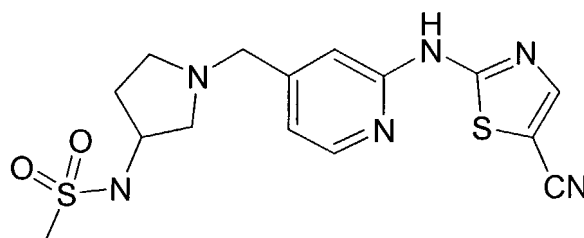
【0301】

【化91】

¹H NMR (d⁶-

10

DMSO) δ12.19 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 8.32 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H, J = 5.2 Hz), 4.54 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 4.08 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 3.55 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 2.38 (s, 4 H); MS [M+H]⁺ = 359.1285.



20

【0302】

N - { 1 - [2 - (5 - シアノ - チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタンスルホンアミド (10 - 9)

2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0.055 g、0.22 mmol) を DMSO 1 mL に溶かした。酢酸 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] ピリジニウム (0.098 g、0.44 mmol) およびトリエチルアミン (0.061 mL、0.44 mmol) を加え、溶液を 5 時間攪拌した。溶液を逆相クロマトグラフィー (C18) によって精製した。所望の化合物を含む分画を濃縮・乾固して、TFA 塩を得た。TFA 塩：

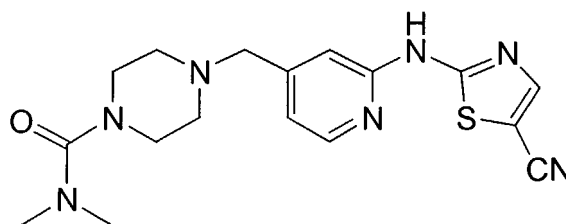
30

【0303】

【化92】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.52

(d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.23 (bs, 2H), 3.53 (bs, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.51 (bs, 2H), 2.12 (bs, 2H). MS [M+H]⁺ = 379.1011.



40

【0304】

4 - ({ 2 - [(5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アミノ] - 4 - ピリジンニル } メチル) - N , N - ジメチル - 1 - ピペラジンカルボキサミド (10 - 10)

50

2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 1 1 9 g、0 . 4 7 m m o l) を D M S O 1 m L に溶かした。N , N - ジメチル - 1 - ピペラジンカルボキサミド (0 . 1 4 9 g、0 . 9 5 m m o l) を加え、溶液を 3 . 5 時間攪拌した。追加の N , N - ジメチル - 1 - ピペラジンカルボキサミド (0 . 1 4 9 g、0 . 9 5 m m o l) を加え、溶液を 1 . 5 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、得られた沈殿を濾取した。固体を水およびヘキサンで洗浄し、終夜風乾して、遊離塩基を得た。遊離塩基：

【 0 3 0 5 】

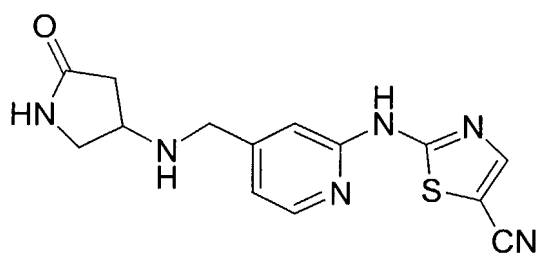
【化 9 3】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.33 (d,

10

1H, $J = 5.0$ Hz), 8.03 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 3.58 (s, 1H), 3.29

(t, 4H, $J = 6.0$ Hz), 2.84 (s, 6H), 2.49 (t, 4H, $J =$ Hz). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372.1611$.



20

【 0 3 0 6 】

2 - [(4 - { [(5 - オキソ - 3 - ピロリジニル) アミノ] メチル } - 2 - ピリジニル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1 0 - 1 1)

2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 0 9 2 g、0 . 3 7 m m o l) を D M S O 1 m L に溶かした。4 - アミノ - 2 - ピロリジノン (0 . 0 7 4 g、0 . 7 4 m m o l) を加え、溶液を 2 4 時間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 2 9 m L、0 . 7 4 m m o l) を加え、溶液を 3 5 まで加熱して 2 0 時間経過させた。溶液を放冷して室温とし、逆相クロマトグラフィー (C 1 8) によって精製した。所望の化合物を含む分画を濃縮・乾固して、T F A 塩を得た。その T F A 塩を飽和 N a H C O ₃ (水溶液) に取り、5 % n - ブタノール / D C M で抽出した。合わせた有機層を脱水し (N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮して、遊離塩基を得た。遊離塩基：

30

【 0 3 0 7 】

【化 9 4】

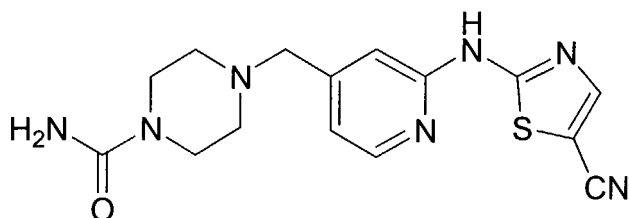
$^1\text{H NMR}$

(CD_3OD) δ 8.32 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.02 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 3.80 (d, 1H, $J = 5.0$

Hz), 3.59 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.39 (m, 1H). MS

40

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 315.1017$.



50

【0308】

4 - ({ 2 - [(5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) アミノ] - 4 - ピリジニル } メチル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (10 - 12)

1 - ピペラジンカルボキサミド (0 . 144 g、1 . 12 mmol) を DMSO 1 mL に溶かした。2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 070 g、0 . 28 mmol) を加え、溶液を 4 . 75 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、得られた沈殿を濾取し、水で洗浄した。固体を逆相クロマトグラフィー (C18) によって精製した。所望の化合物を含む分画を濃縮・乾固して、TFA 塩を得た。TFA 塩：

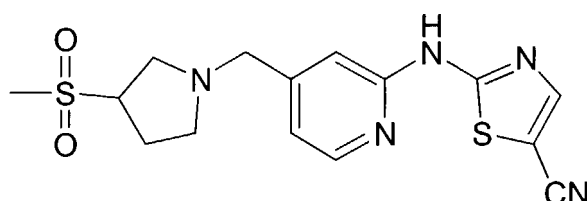
【0309】

10

【化95】

¹H NMR

(CD₃OD) δ 8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.64 (bs, 4H), 3.15 (s, 4H). MS [M+H]⁺ = 344.1250.



20

【0310】

2 - [(4 - { [3 - (メチルスルホニル) - 1 - ピロリジニル] メチル } - 2 - ピリジニル) アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (10 - 13)

2 - (4 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 078 g、0 . 31 mmol) を DMSO 1 mL に溶かした。3 - (メチルスルホニル) ピロリジニウムクロライド (0 . 232 g、1 . 25 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 174 mL、1 . 25 mmol) を加え、溶液を 5 . 25 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、得られた沈殿を濾取し、水で洗浄した。固体を逆相クロマトグラフィー (C18) によって精製した。所望の化合物を含む分画を濃縮・乾固して、TFA 塩を得た。その TFA 塩を飽和 NaHCO₃ (水溶液) に取り、5 % n - ブタノール / CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、遊離塩基を得た。遊離塩基：

30

【0311】

【化96】

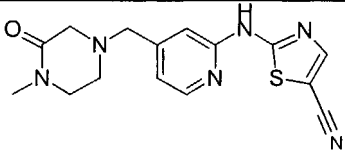
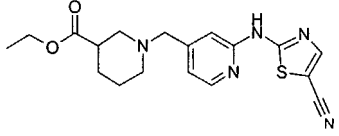
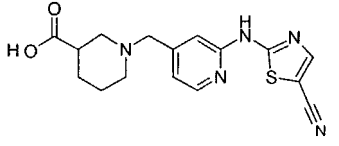
¹H NMR (CD₃OD) δ 8.32 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.78 (m, 1H), 3.71 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.04 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.27 (m, 2H). MS [M+H]⁺ = 364.0913.

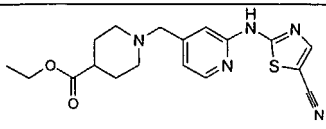
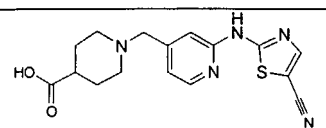
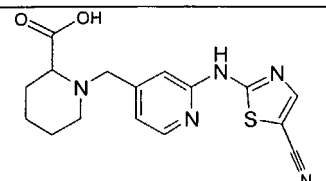
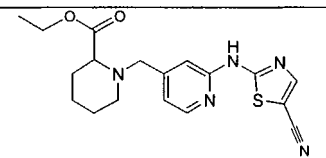
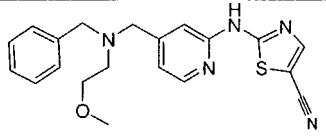
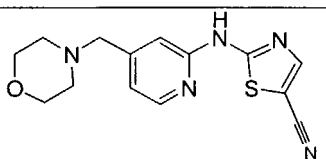
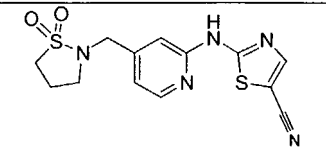
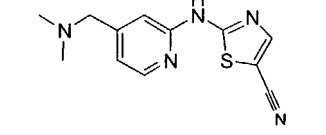
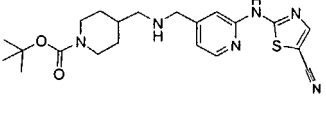
40

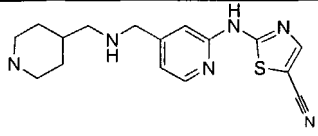
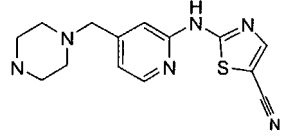
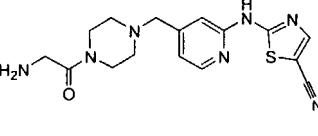
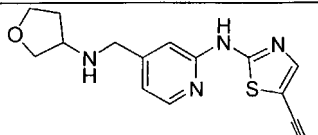
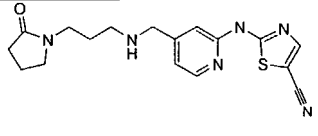
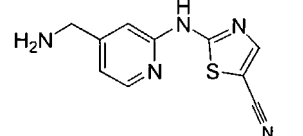
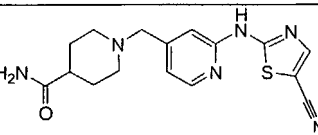
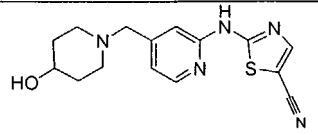
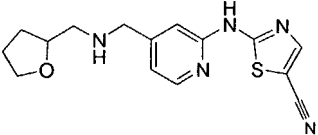
同様にして、下記の化合物 10 - 14 ~ 10 - 34 を製造した。

【0312】

【表 5】

番号	構造	名称	[M+ H] ⁺
10-14		2-[4-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-チアゾール-5-カルボニトリル	329.3
10-15		1-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル	372.3
10-16		1-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イルメチル]-ピペリジン-3-カルボン酸	344.3

10-17		1-[2-(5-シアノ-チアゾール-2-イルアミノ)- ピリジン-4-イルメチル]-ヒンジン-4- カルボン酸エチルエステル	372.3	
10-18		1-[2-(5-シアノ-チアゾール-2-イルアミノ)- ピリジン-4-イルメチル]-ヒンジン-4- カルボン酸	344.2	
10-19		1-[2-(5-シアノ-チアゾール-2-イルアミノ)- ピリジン-4-イルメチル]-ヒンジン-2- カルボン酸	344.2	10
10-20		1-[2-(5-シアノ-チアゾール-2-イルアミノ)- ピリジン-4-イルメチル]-ヒンジン-2- カルボン酸エチルエステル	372.3	
10-21		2-(4-[[ヒンジン(2-メトキシエチル)- アミノ]-メチル]-ピリジン-2-イルアミノ)- チアゾール-5-カルボニトリル	380.2	20
10-22		2-(4-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン- 2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	302.2	
10-23		2-[4-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリン-2- イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]- チアゾール-5-カルボニトリル	336.1	30
10-24		2-(4-ジメチルアミノメチル-ピリジン- 2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	260.2	
10-25		4-([2-(5-シアノ-チアゾール-2-イルアミノ)- ピリジン-4-イルメチル]-アミノ)- メチル)-ヒンジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	429	40

10-26		2-(4-[[ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ]-メチル)-ピペリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	329
10-27		2-(4-ピペラジン-1-イルメチル-ピペリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	301.1
10-28		2-{4-[4-(2-アミノエタノイル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ピペリジン-2-イルアミノ}-チアゾール-5-カルボニトリル	358.2
10-29		2-[4-[(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-メチル]-ピペリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	302.1
10-30		2-(4-{[3-(2-オキソピペリジン-1-イル)-プロピルアミノ]-メチル}-ピペリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	357
10-31		2-(4-アミノメチル-ピペリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	232
10-32		1-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)-ピペリジン-4-イルメチル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミド	343
10-33		2-[4-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イルメチル)-ピペリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	316.1
10-34		2-(4-[[[テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-アミノ]-メチル]-ピペリジン-2-イルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル	316

10

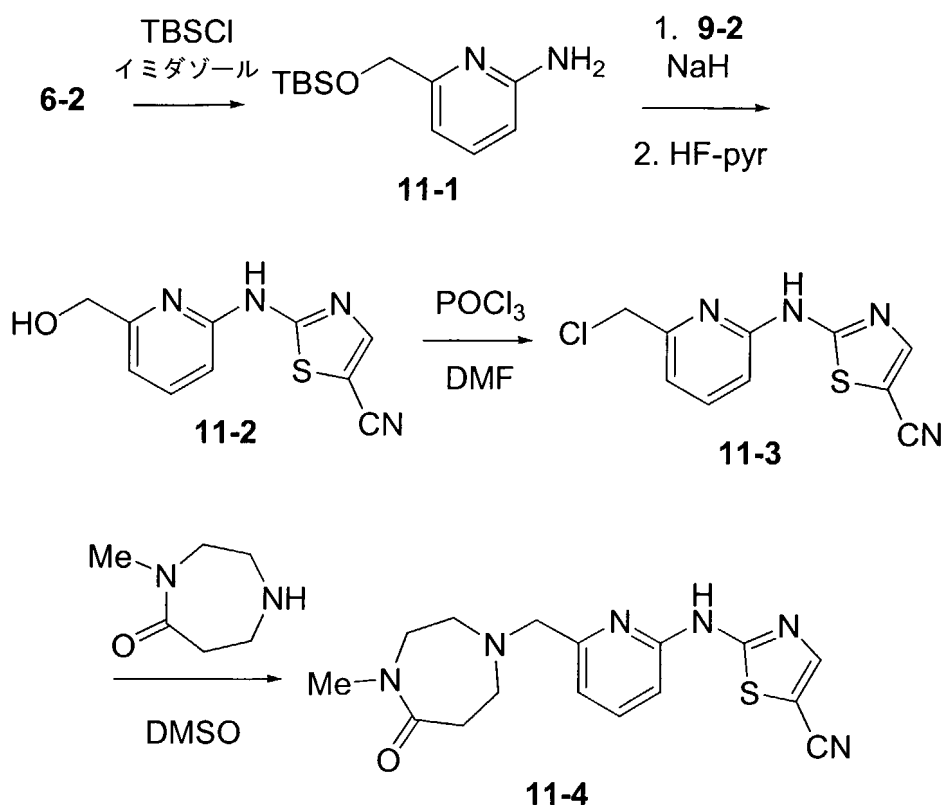
20

30

40

【化97】

図式11



10

20

【0314】

6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルアミン (11 - 1)

30

(6 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - メタノール (1.45 g, 11.7 mmol)、TBSCl (1.94 g, 12.9 mmol) およびイミダゾール (0.954 g, 14.0 mmol) を N₂ 下に、脱水 DMF 23 mL に溶かした。5 時間後、反応液を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (98 : 2 DCM / MeOH で溶離) による精製で、純粋な標題化合物を得た。

【0315】

【化98】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.86 (d,

40

1H, J = 8.6 Hz), 6.36 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.35 (bs, 2H), 0.95 (s, 9H),

0.10 (s, 6H).

【0316】

2 - (6 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (11 - 2)

乾燥機乾燥したフラスコに、6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルアミン (1.27 g, 5.33 mmol) および脱水 THF 10 mL を入れた。溶液を冷却して 0 とし、NaH (60% 分散品 0.43 g, 11 m

50

m o l) を加えた。反応液を昇温させて室温とし、2 - クロロ - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 9 2 4 g、6 . 3 9 m m o l) を加えた。反応液を 5 0 まで加熱して 4 時間経過させた。追加の 2 - クロロ - チアゾール - 5 - カルボニトリル 0 . 2 0 0 g (1 . 3 8 m m o l) を加え、反応液を終夜加熱した。計 1 8 時間後、反応液を冷却し、水で反応停止した。1 M H C l で p H を 7 に調節した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって 2 バッチで精製して (シリカ 5 g 上に懸濁物を乗せ、D C M から 9 7 : 3 D C M / M e O H で溶離)、アミノチアゾールと原料のアミノピリジンの混合物を得た。このアミノチアゾール (0 . 7 1 0 g、2 . 0 5 m m o l) を脱水 T H F 1 0 m L に溶かし、得られた溶液を冷却して 0 とした。H F - p y r 2 . 4 m L を加え、反応液を昇温させて室温とした。1 時間後、飽和 N a H C O ₃ (水溶液) を加えることで反応停止し、T H F を減圧下に除去した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た。

10

【 0 3 1 7 】

【 化 9 9 】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.18 (s,

1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.45 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 4.59 (d, 2H, J = 5.9 Hz).

【 0 3 1 8 】

20

2 - (6 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1 1 - 3)

2 - (6 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 3 0 0 g、. 2 9 m m o l) を、N₂ 下に D C M 5 m L 中で攪拌した。脱水 D M F (0 . 1 0 0 m L、1 . 2 9 m m o l) および P O C l ₃ (0 . 1 2 0 m L、1 . 2 9 m m o l) を加えた。1 5 時間後、反応液を水で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (水溶液) で p H を 9 に調節した。d C M を減圧下に除去し、生成した沈殿を濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た。

【 0 3 1 9 】

【 化 1 0 0 】

30

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.29 (s,

1H), 7.85 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1H, 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, 8.2 Hz), 4.85 (s, 2H).

【 0 3 2 0 】

2 - [6 - (4 - メチル - 5 - オキソ - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1 1 - 4)

4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 5 - オン塩酸塩 (0 . 0 9 2 g、0 . 0 2 8 m m o l) を D M S O 1 m L に溶かした。トリエチルアミン (0 . 1 2 m L、0 . 8 4 m m o l) を加え、次に 2 - (6 - クロロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 0 7 0 g、0 . 2 8 m m o l) を加えた。溶液を 2 時間攪拌した。逆相分取カラムに溶液を直接負荷することで、反応混合物を精製した。純粋な生成物を含む分画を濃縮し、得られた白色固体が T F A 塩であると特性決定した。

40

【 0 3 2 1 】

【 化 1 0 1 】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H, J =

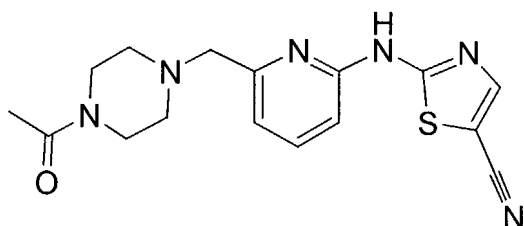
7.5, 8.2 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.56 (s, 2H), 3.83 (bs, 2H), 3.64 (bs, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (bs, 2H). MS [M+H]⁺ = 343.2.

50

同様に、以下の実施例化合物を製造した。

【0322】

【化102】



10

【0323】

2 - [6 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (11 - 5)

TFA 塩 :

【0324】

【化103】

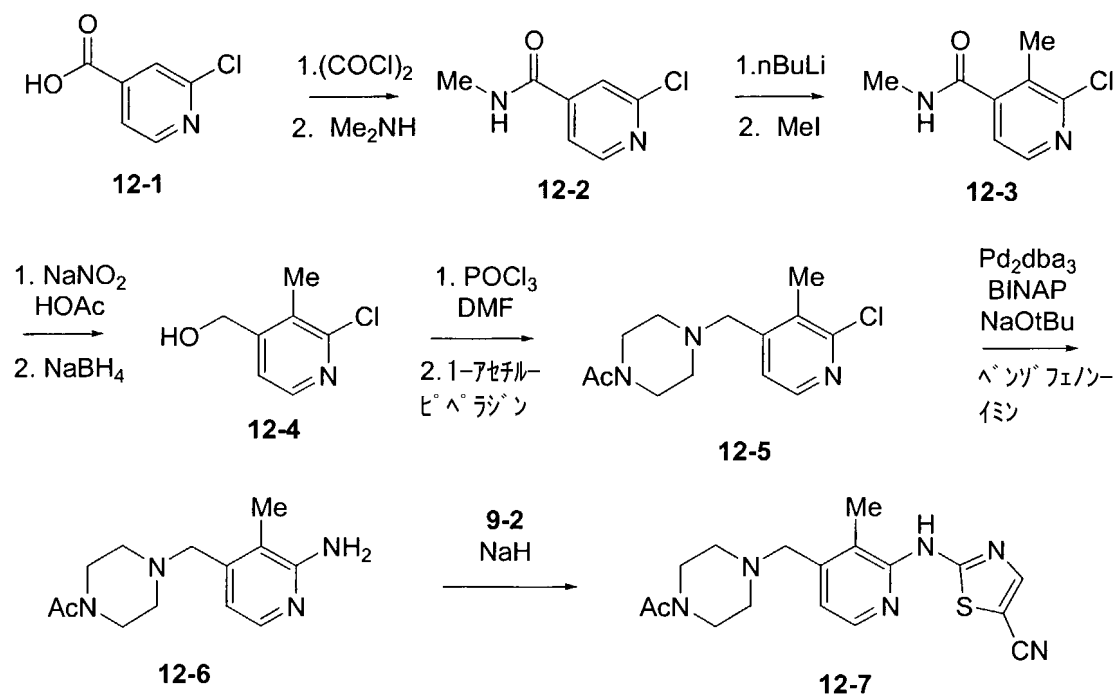
TFA salt: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.46 (bs, 3H), 4.03 (bs, 3H), 3.39-3.12 (m, 4H), 2.03 (s, 3H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.0$.

20

【0325】

【化104】

図式 12



30

40

【0326】

2 - クロロ - N - メチル - イソニコチンアミド (12 - 2)

N_2 下に、2 - クロロ - イソニコチン酸 (12 - 1、5 . 15 g、32 . 7 mmol)

50

を脱水THF 65 mL中で撹拌した。反応液(均一ではない)を冷却して0とし、オキサリルクロライド(2.85 mL、32.7 mmol)を加え、次に脱水DMFを1滴加えた。若干の発泡が生じる。反応液を昇温させて室温とした。4時間後、反応液は均一となり、計5時間後にピペットによって、反応液をメチルアミン(7.11 g、228 mmol)のEtOH(20 mL)溶液に一気に加えた。得られた溶液を減圧下に濃縮し、飽和NaHCO₃(水溶液)で希釈した。溶液をEtOAcで3回抽出し、有機抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。

【0327】

【化105】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (d, 1H, J

10

= 5.1 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 6.36 (bs, 1H), 3.04 (d, 2H, J = 5.0

Hz).

【0328】

2 - クロロ - 3 , N - ジメチル - イソニコチンアミド (1 2 - 3)

2 - クロロ - N - メチル - イソニコチンアミド (1 2 - 2、1.03 g、6.04 mmol)を脱水THF 12 mLに溶かし、得られた溶液を冷却して-78とした。nBuLi(1.6 Mヘキサン溶液7.55 mL、12.1 mmol)をゆっくり加えた。20分後、MeI(0.375 mL、6.04 mmol)をゆっくり加えた。添加が約半分経過した時点で、褐色ガム状物が混合物中に急速に生成した。残りのMeIを加え、反応液を昇温させて0とし、次に室温とした。室温で30分後、反応を水で停止した。混合物をEtOAcで3回抽出し、有機抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。¹H NMRでは、2 : 1 : 1所望生成物 : ジメチル化pdt : 原料であることが示されている。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製(98 : 2 DCM / MeOH)によって、標題化合物と2 - クロロ - 3 , N - ジメチル - イソニコチンアミドの2 : 1混合物が得られた。

20

【0329】

(2 - クロロ - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - メタノール (1 2 - 4)

2 - クロロ - 3 , N - ジメチル - イソニコチンアミド (1 2 - 3、低純度、0.160 g)を2 : 1 HOAc / Ac₂O 3 mL中で撹拌した。溶液を冷却して0とし、NaN₂(0.120 g、1.73 mmol)を加えた。30分後、反応液を昇温させて室温とした。6時間後、追加のNaN₂ 60 mg (0.87 mmol)を加え、反応液を終夜撹拌した。溶液を飽和NaHCO₃(水溶液)で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して(4 : 1ヘキサン / 酢酸エチル(少量のDCMを用いて移動相にサンプルを溶かす))、やはり副生成物との3 : 1混合物としてのニトロソアミドを得た。この混合物のサンプル(0.227 g)をTHF 4 mLに溶かした。NaBH₄(0.120 g、3.17 mmol)を加え、得られた反応液を室温で1時間撹拌した。反応を1 M HClで停止した。溶液を飽和NaHCO₃(水溶液)で塩基性とし、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、やはり副生成物を不純物として含む無色油状物として標題化合物を得た。

30

40

【0330】

1 - [4 - (2 - クロロ - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノン (1 2 - 5)

(2 - クロロ - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - メタノール (1 2 - 4、低純度、0.200 g)を、N₂下に脱水DCM 5 mLに溶かした。脱水DMF(0.098 mL、1.3 mmol)およびPOCl₃(0.118 mL、1.27 mmol)を加え、反応液を室温で17時間撹拌した。反応を飽和NaHCO₃(水溶液)で停止し、DCMで3回抽出した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、やはり主要副生成

50

物の混入した 2 - クロロ - 4 - クロロメチル - 3 - メチル - ピリジンを得た。2 - クロロ - 4 - クロロメチル - 3 - メチル - ピリジン (低純度、0.215 g) を DMSO 3 mL に溶かした。1 - アセチルピペラジン (0.626 g、4.88 mmol) を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。分取逆相カラムに直接負荷することで溶液を精製して油状物を得た。それはゆっくり結晶化する。TFA 塩：

【0331】

【化106】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.30 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 4.48 (s, 2H), 3.84 (bs, 4H), 3.39-3.30 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).

10

【0332】

1 - [4 - (2 - アミノ - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノン (12 - 6)

1 - [4 - (2 - クロロ - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノン (遊離塩基、0.040 g、0.15 mmol)、NaOtBu (0.020 g、0.21 mmol)、BINAP (0.014 g、0.020 mmol) および Pd_2dba_3 (0.0068 g、0.010 mmol) を、 N_2 下に脱水トルエン 1 mL 中で攪拌した。ベンゾフェノンイミン (0.030 mL、0.18 mmol) を加え、反応液を加熱して 80 とした。3 時間後、反応液を冷却して室温とし、 Et_2O で希釈し、セライト濾過し、減圧下に濃縮した。その残留物に、1 : 1 THF / 1 M HCl を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、 EtOAc で 2 回洗浄した。水相を Na_2CO_3 (固体) で pH 10 に調節した。溶液を DCM / $n\text{BuOH}$ (95 : 5) で 3 回抽出し、合わせた有機抽出液を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して (95 : 5 から 90 : 10 DCM / MeOH)、純粋な標題化合物を得た。

20

【0333】

【化107】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

7.89 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 4.45 (bs, 2H), 3.61 (t, 2H, $J = 4.9$ Hz), 3.43 (m, 4H), 2.41 (t, 4H, $J = 5.2$ Hz), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

30

【0334】

2 - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (12 - 7)

NaH (60% 分散品 14 mg、0.35 mmol) を脱水 THF 1 mL 中で攪拌した。1 - [4 - (2 - アミノ - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノン (0.039 g、0.157 mmol) を加え、次に 10 分後に、2 - クロロ - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0.027 g、0.19 mmol) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌し、加熱還流した。2 時間後、追加の NaH 0.010 g (0.25 mmol) を加えた。1 時間後、反応液を冷却して室温とし、水で反応停止した。1 M HCl で pH を 7 に調節し、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を逆相 HPLC によって精製して、純粋な標題化合物を得た。TFA 塩：

40

【0335】

【化108】

¹H NMR

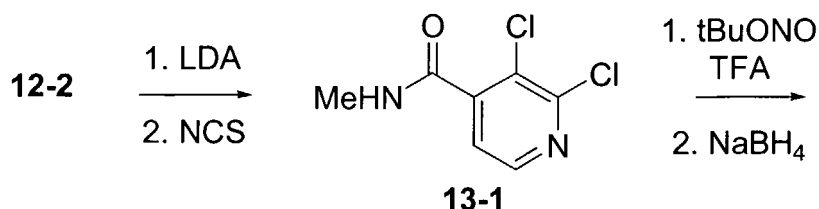
(CD₃OD) δ 8.37 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.45 (s, 2H), 3.81 (bs, 4H), 3.35 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS [M+H]⁺ = 357.3.

【0336】

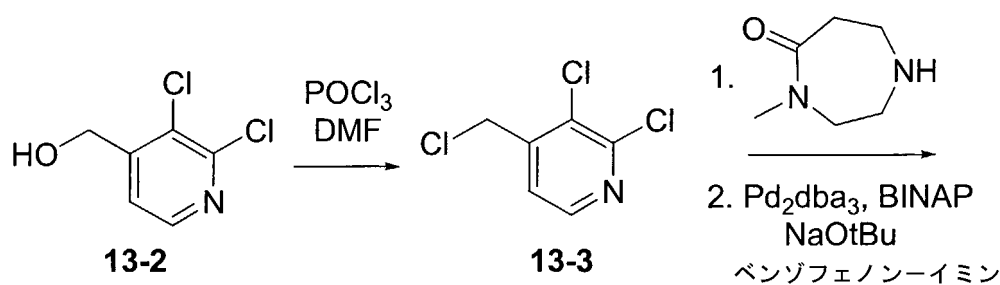
【化109】

図式13

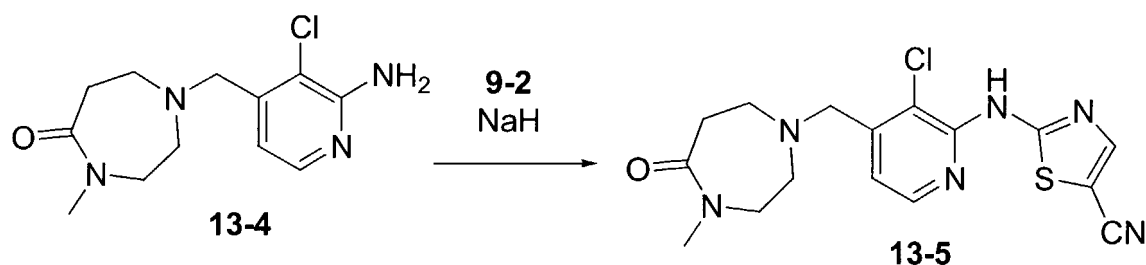
10



20



30



【0337】

2,3-ジクロロ-N-メチル-イソニコチンアミド(13-1)

2-クロロ-N-メチルイソニコチンアミド(12-2、1.19g、6.98mmol)を脱水THF 20mLに溶かし、溶液を冷却して-78とした。LDA(2M、7.33mL、14.7mmol)を滴下したところ、反応液は橙赤色となった。15分後、NCS(1.02g、7.67mmol)を加え、反応液を昇温させて室温とした。室温で1時間後、HPLCで原料/生成物が約3:1であることがわかる。反応を水で停止し、EtOAcで3回抽出し、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を分取逆相HPLCによって精製して、純粋な標題化合物を得た。

40

【0338】

【化110】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 6.10 (bs, 1H), 3.05 (d, 3H, J = 4.9 Hz).

50

【0339】

(2,3-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-メタノール(13-2)

2,3-ジクロロ-N-メチル-イソニコチンアミド(0.353g、1.72mmol)をDCM 6mL中で撹拌した(完全には均一ではない)。tBuONO(0.412mL、3.44mmol)を加え、次にTFA 2滴を加えた。3時間後、追加のtBuONO 0.600mL(5.00mmol)およびTFA 3滴を加えた。得られた溶液をさらに16時間撹拌した。追加のtBuONO 0.400mL(3.34mmol)およびTFA 2滴を加えた。さらに4.5時間後、tBuONO 0.600mL(5.00mmol)およびTFA 3滴を加えた。反応液を3日間撹拌し、半飽和NaHCO₃(水溶液)で反応停止した。混合物をDCMで3回抽出した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。若干不純物を含むN-ニトロソアミド(0.425g、1.82mmol)をTHF 5mL中で撹拌した。NaBH₄(0.137g、3.63mmol)を加え、2時間後、発泡が停止するまで1M HClによる反応停止を行った。Na₂CO₃(固体)で溶液のpHをpH9に調節した。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、良好な純度の標題化合物を得た。

10

【0340】

【化111】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 8.32 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.82 (s, 2H), 2.34 (bs, 1H).

20

【0341】

2,3-ジクロロ-4-クロロメチル-ピリジン(13-3)

(2,3-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-メタノール(0.256g、1.44mmol)を、N₂下に脱水5mLに溶かした。脱水DMF(0.111mL、1.44mmol)を加え、次にPOCl₃(0.134mL、1.44mmol)を滴下した。反応液を室温で終夜撹拌した。16時間後、飽和NaHCO₃水溶液で反応停止した。混合物をDCMで3回抽出した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、純粋な標題化合物を得た。

30

【0342】

【化112】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.33 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 4.68 (s, 2H).

【0343】

1-(2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルメチル)-4-メチル-[1,4]ジアゼパン-5-オン(13-4)

2,3-ジクロロ-4-クロロメチル-ピリジン(0.272g、1.39mmol)をDMSO 4mLに溶かした。Et₃N(0.386mL、2.77mmol)を加え、次に4-メチル-[1,4]ジアゼパン-5-オン塩酸塩(0.456g、2.77mmol)を加えた。混合物を16時間撹拌し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄した。白色固体が得られたが、それは原料のクロロメチルピリジンを少量不純物として含む主として所望の生成物であった。濾液をEtOAcで3回抽出した。有機相を飽和NaCl水溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、追加の所望の化合物を得た。未精製の1-(2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-イルメチル)-4-メチル-[1,4]ジアゼパン-5-オン(0.100g、0.347mmol)、NaOtBu(0.047g、0.49mmol)、BINAP(0.032g、0.050mmol)およびPd₂dba₃(0.016g、0.020mmol)を、N₂下に脱水トルエン2mL中で撹拌した。ベンゾフェノンイミン(0

40

50

. 070 mL、0.42 mmol) を加え、反応液を加熱して80 °Cとした。3時間後、反応液を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物に、1:1 THF / 1M HCl を加えた。混合物を1時間攪拌し、Na₂CO₃ (固体) でpH 10に調節した。溶液をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して(DCMから95:5 DCM / MeOH)、純粋な標題化合物を得た。

【0344】

【化113】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.96 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 6.82

(d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.95 (bs, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.65 (m, 6H).

10

【0345】

2 - [3 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 5 - オキソ - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - チアゾール - 5 - カルボニトリル (13 - 5)

NaH (0.016 g、0.40 mmol) を、N₂ 下に脱水THF 1.5 mL 中で攪拌した。1 - (2 - アミノ - 3 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - 4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 5 - オン (0.045 g、0.17 mmol) を加え、次に10分後に、2 - クロロ - チアゾール - 5 - カルボニトリル (0.034 g、0.23 mmol) を加え、反応液を加熱還流した。4時間後、反応液を冷却して室温とし、水を加えることで反応停止した。1M HClでpHを7に調節し、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を分取逆相HPLCによって精製して、無色油状物を得た。残留物についてMeOHでの共沸を3回行い、得られた残留物を最小量のMeOHに溶かした。溶媒を徐々に留去して白色固体を得た。それをさらに真空乾燥した。TFA塩：

20

【0346】

【化114】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.46 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.12 (s, 1H), 7.34

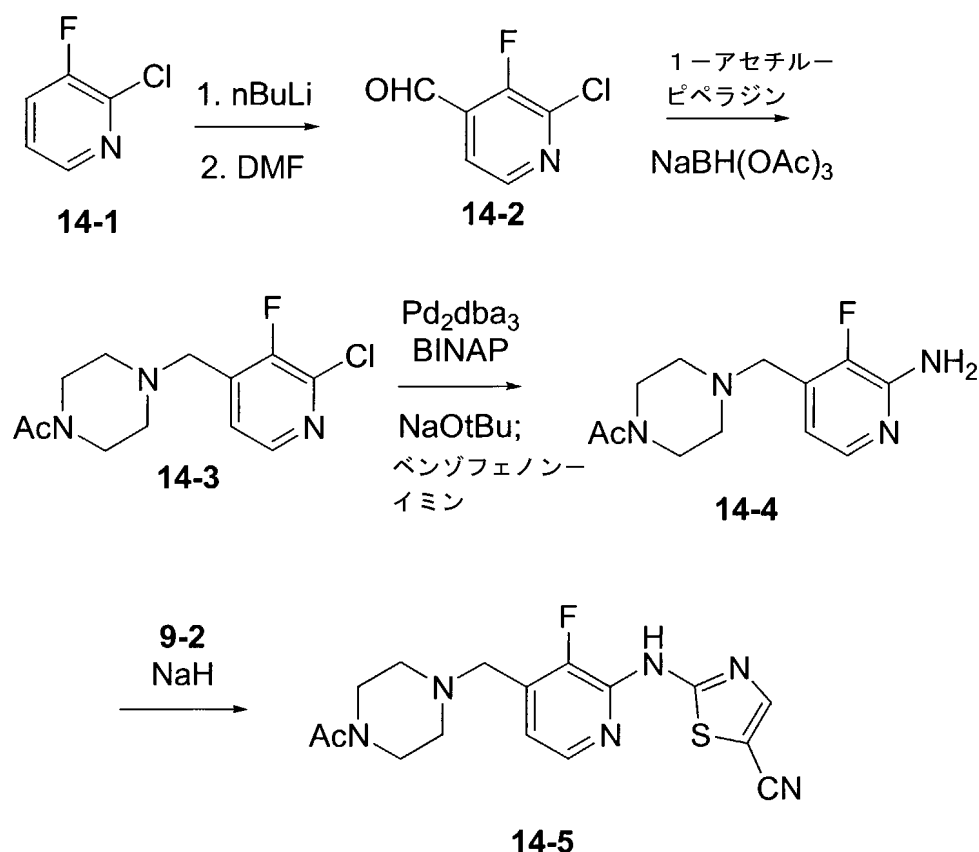
(d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.43 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.88 (m, 2H). MS [M+H]⁺ = 377.2.

30

【0347】

【化 1 1 5】

図式 1 4



10

20

【0348】

2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボアルデヒド(14-2)

2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン(14-1、0.300g、2.28mmol)を脱水THF 6mLに溶かし、得られた溶液を冷却して-78とした。nBuLi(2.5M、1.00mL、2.50mmol)を滴下した。20分後、脱水DMF(0.212mL、2.74mmol)を反応液に加えた。15分後、反応液を昇温させて室温とした。混合物を水で反応停止し、DCMで3回抽出し、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して(10gカラム、1:1DCM/ヘキサン)、所望のアルデヒドを得た。

30

【0349】

【化116】

¹H NMR (CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 4.6 Hz).

40

【0350】

1-[4-(2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン(14-3)

1-アセチルピペラジン(0.164g、1.28mmol)をDCM 5mLに溶かし、得られた溶液を2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボアルデヒド(14-2、0.170g、1.07mmol)に加えた。NaBH(OAc)₃(0.248g、1.17mmol)を加え、次にHOAc 0.100mLを加えた。45分後、反応を飽和NaHCO₃(水溶液)で停止した。混合物をDCMで3回抽出し、有機抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10gカラム、DCM(4分間)から95:5DCM/MeOHへの勾配溶離(8

50

分間かけて)) によって精製したところ、95 : 5 となって間もなく (13分)、所望の生成物が溶出し、所望の生成物より前の近接ピークから良好に分離されていた。純粋な標題化合物が得られた。

【 0 3 5 1 】

【 化 1 1 7 】

¹H

NMR (CDCl₃) δ 8.18 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 3.66 (m, 4H), 3.50-3.48 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).

10

【 0 3 5 2 】

4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン (1 4 - 4)

4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン (1 4 - 3、85 mg、0.31 mmol) の脱水トルエン (2 mL) 溶液に、NaOtBu (42 mg、0.44 mmol)、ラセミ体の BINAP (29 mg、0.05 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (14 mg、0.02 mmol) およびベンゾフェノンイミン (0.06 mL、0.38 mmol) を加え、混合物を加熱して 80 とした。18 時間後、混合物を冷却して室温とした。1 N HCl / THF の溶液 (1 : 1、10 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc で洗浄した (2 回)。水層を飽和 NaHCO₃ で塩基性とし、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配、0% から 5% MeOH / CH₂Cl₂) によって、標題化合物を明黄色固体として得た。

20

【 0 3 5 3 】

【 化 1 1 8 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, 1

H, J = 5.12 Hz), 6.71 (t, 1 H, J = 4.88 Hz), 4.56 (bs, 2 H), 3.63 (t, 2 H, J = 5.13 Hz), 3.56 (s, 2 H), 3.10 (t, 2 H, J = 5.13 Hz), 2.46 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H); MS (ES) (M+H)⁺ 253.

30

【 0 3 5 4 】

2 - ({ 4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル } アミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1 4 - 5)

4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン (1 4 - 4、39 mg、0.155 mmol) および 2 - クロロ - 5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール (31 mg、0.22 mmol) の脱水 THF (2 mL) 溶液に、NaH (14 mg、60% 鉱油中分散品、0.37 mmol) を室温で加えた。ガス発生が停止した後、混合物を加熱還流した。3 時間後、追加の 2 - クロロ - 5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール (10 mg) を加え、加熱を続けた。1.5 時間後、冷却して室温とし、飽和 NH₄Cl で反応停止し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。逆相 HPLC (5% から 100% CH₃CN / H₂O + 0.1% TFA) によって精製して、標題化合物の TFA 塩を黄色固体として得た。

40

【 0 3 5 5 】

【化 1 1 9】

 $^1\text{H-NMR}$ (500

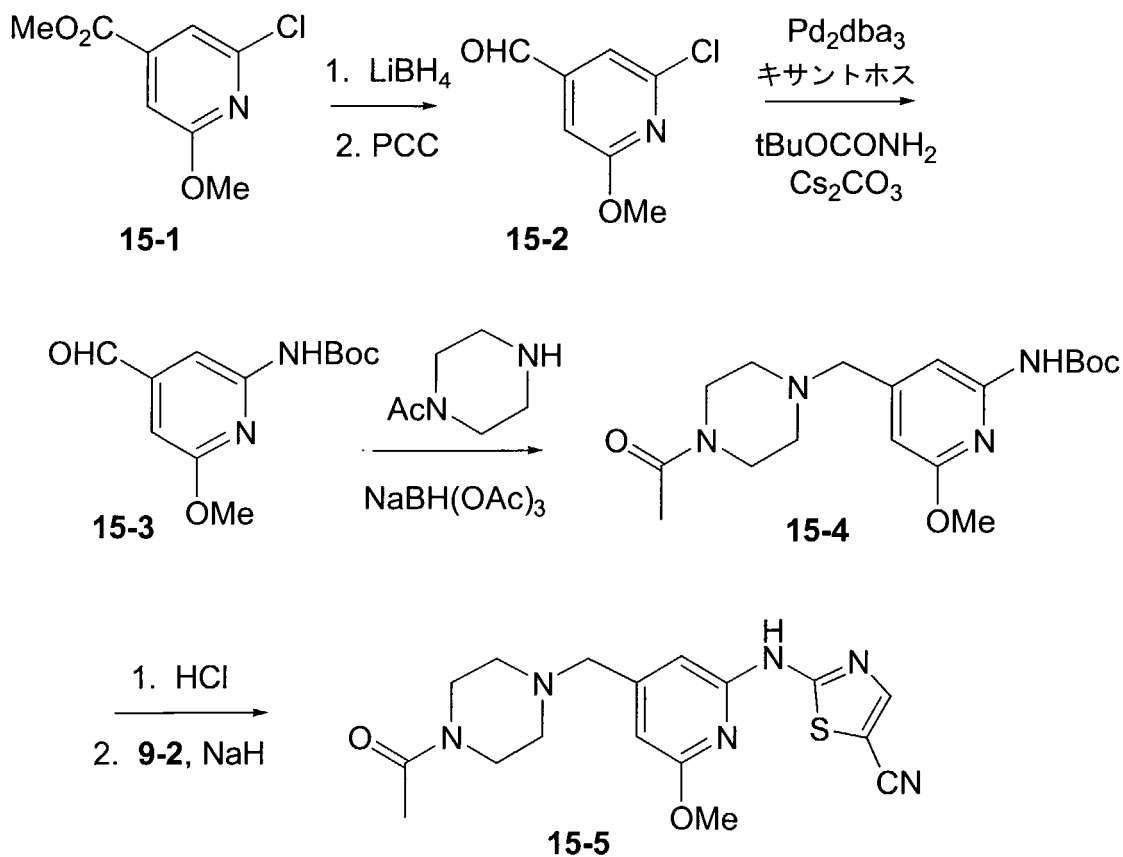
MHz, d^4 -MeOH) δ 8.30 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 8.09 (s, 1 H), 7.21 (t, 1 H, $J = 4.88$ Hz), 4.30 (s, 2 H), 3.76 (bs, 4 H), 3.18 (bs, 2 H), 3.12 (bs, 2 H), 2.13 (s, 3 H); MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$ 361.

【 0 3 5 6 】

【化 1 2 0】

図式 1 5

10



20

30

【 0 3 5 7 】

(2 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 4 - イル) メタノール

(2 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 4 - イル) カルボン酸メチル (15 - 1、 2 . 0 g、 9 . 9 2 m m o l) の脱水 T H F (4 0 m L) 溶液に、 LiBH_4 (7 . 4 m L、 2 M T H F 溶液、 1 4 . 8 8 m m o l) を加え、混合物を加熱還流した。18時間後、混合物を冷却して室温とし、 H_2O をゆっくり加えることで反応停止した。分液を行い、水層を EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。それは次の段階で使用するのに十分な純度のものであった。

40

【 0 3 5 8 】

【化121】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.67 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H).

【0359】

2 - クロロ - 6 - メトキシニコチンアルデヒド (15 - 2)

直前に記載の手順からの (2 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 4 - イル) メタノール (1.73 g, 9.97 mmol) の CH_2Cl_2 (40 mL) 溶液に、PCC (2.58 g, 11.96 mmol) を室温にて1回で加えた。60時間後、混合物を Et_2O で希釈し、セライト (登録商標) 層濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物を黄褐色 - 黄色固体として得た。それは次の段階で用いるのに十分な純度のものであった。

【0360】

【化122】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H).

【0361】

4 - ホルミル - 6 - メトキシピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (15 - 3)

2 - クロロ - 6 - メトキシニコチンアルデヒド (15 - 2, 500 mg, 2.91 mmol) の脱水ジオキサン (5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (1.42 g, 4.37 mmol)、キサントホス (Xanthphos) (253 mg, 0.44 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (133 mg, 0.15 mmol) およびカルバミン酸 tert - ブチル (410 mg, 3.5 mmol) を加え、混合物を加熱還流した。18時間後、混合物を冷却して室温とし、 H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出した (3回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配、0% から 10% EtOAc / ヘキサン) によって、標題化合物を橙赤色固体として得た。

【0362】

【化123】

$^1\text{H-}$

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H),

1.54 (s, 9 H); MS (ES) (M+H)⁺ 253.

【0363】

4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 6 - メトキシピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (15 - 4)

4 - ホルミル - 6 - メトキシピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (15 - 3, 292 mg, 1.16 mmol) および 1 - アセチルピペラジン (178 mg, 1.39 mmol) の 2% 氷 HOAc / CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (270 mg, 1.27 mmol) を室温で加えた。1.5時間後、混合物を飽和 NaHCO_3 で反応停止し、 CH_2Cl_2 で抽出した (3回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配、0% から 5% EtOH / EtOAc) によって、標題化合物を白色泡状物として得た。

【0364】

【化 1 2 4】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1 H), 7.00 (bs, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63 (bs, 2 H), 3.46 (bs, 4 H), 2.41 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H); MS (ES) (M+H)⁺ 365.

【0 3 6 5】

2 - ({ 4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル } アミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1 5 - 5)

4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 6 - メトキシピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (1 5 - 4、3 1 0 m g、0 . 8 5 m m o l) を、4 M H C l のジオキサソラン溶液 (1 5 m L) に室温で取った。4 時間後、混合物を H₂O で希釈し、固体の N a H C O₃ で中和した。得られた混合物を C H₂ C l₂ で抽出した (3 回)。合わせた有機層を脱水し (M g S O₄)、濾過し、濃縮した。残留物を脱水 T H F (5 m L) に取った。それに、N a H (9 0 m g、6 0 % 鉱油中分散品、2 . 1 3 m m o l) を加えた。ガス発生が停止した後、2 - クロロ - 5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール (1 8 5 m g、1 . 2 8 m m o l) を加え、混合物を加熱還流した。2 . 5 時間後、混合物を冷却して室温とし、飽和 N H₄ C l で反応停止した。分液を行い、水層を C H₂ C l₂ で抽出した (4 回)。合わせた有機層を脱水し (M g S O₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配、0 % から 1 5 % E t O H / E t O A c) によって、標題化合物を黄褐色固体として得た。

【0 3 6 6】

【化 1 2 5】

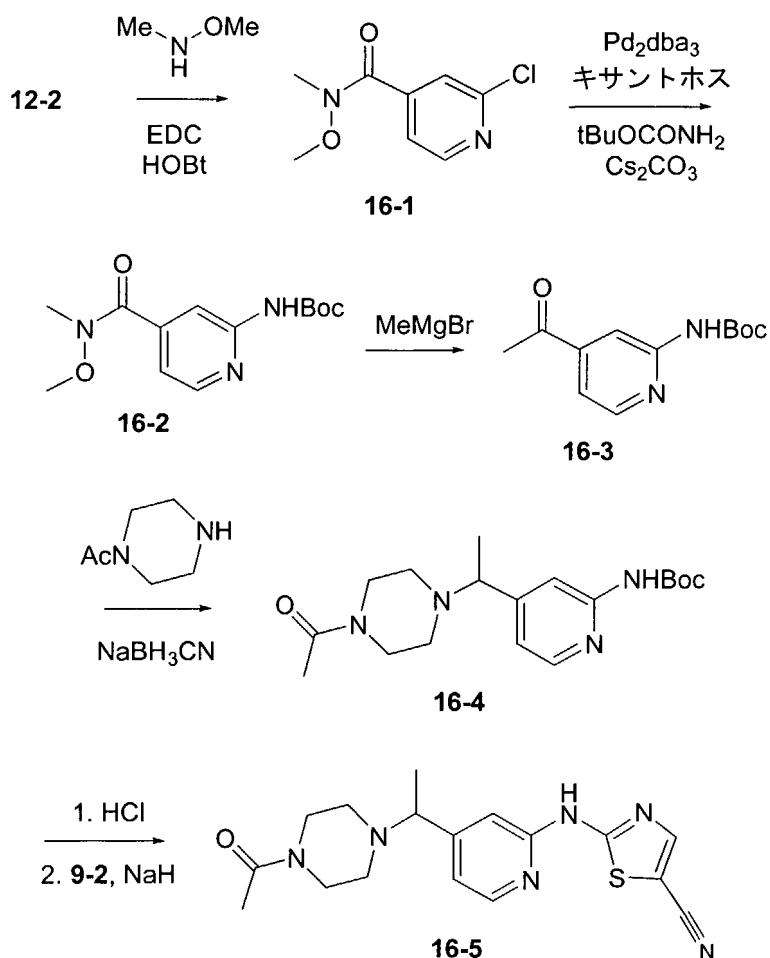
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d⁶-

DMSO) δ 8.26 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.47 (s, 2 H), 3.43 (m, 4 H), 2.38 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H); MS (ES) (M+H)⁺ 373.

【0 3 6 7】

【化 1 2 6】

図式 1 6



10

20

30

【 0 3 6 8 】

2 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルイソニコチンアミド (1 6 - 1)

2 - クロロイソニコチン酸 (1 2 - 2、2 . 0 g、1 2 . 7 m m o l)、N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 . 7 1 g、3 8 . 1 m m o l)、EDC (2 . 9 2 g、1 5 . 2 m m o l) および H O B t (2 . 0 6 g、1 5 . 2 m m o l) を脱水 DMF (4 0 m L) 中で混合した。それに Et₃N (8 . 9 m L、6 3 . 4 7 m m o l) を室温で加えた。6 0 時間後、混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した (4 回)。合わせた有機層を H₂O、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を琥珀色油状物として得た。それは静置していると固化した。その取得物は、次の

40

【 0 3 6 9 】

【化 1 2 7】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 7.57 (s, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H).

【 0 3 7 0 】

4 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イルカルバミン酸 t e r t - ブチル (1 6 - 2)

50

2 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルイソニコチンアミド (16 - 1、500 mg、2.49 mmol) の脱水ジオキサン (5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (1.22 g、3.74 mmol)、キサントホス (216 mg、0.37 mmol (Kranenburg, M. et al., Organometallics 1995, 14, 3081-3089))、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (114 mg、0.12 mmol) およびカルバミン酸 tert - ブチル (350 mg、2.99 mmol) を加え、混合物を加熱還流した。18時間後、混合物を冷却して室温とし、 H_2O で希釈し、EtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) によって、標題化合物を淡黄色固体として得た。

【0371】

【化128】

$^1\text{H-NMR}$ (500

MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 8.16 (bs, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 3.61 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 1.53 (s, 9 H); MS (ES) (M+H)⁺ 282.

10

【0372】

4 - アセチルピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (16 - 3)

4 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (16 - 2、224 mg、0.8 mmol) の脱水 THF (5 mL) 溶液に、 MeMgBr (0.6 mL、3 M Et_2O 溶液、1.75 mmol) を - 20 で加えた。30分後、混合物を昇温させて室温とした。30分後、追加の MeMgBr (0.3 mL) を加えた。1時間後、混合物を飽和 NH_4Cl で反応停止し、EtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物をオフホワイト固体として得た。それは次の段階で使用するのに十分な純度のものではなかった。

20

【0373】

【化129】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 8.02 (bs, 1 H), 7.41 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 2.64 (s, 3 H), 1.56 (s, 9 H).

30

【0374】

4 - [1 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (16 - 4)

4 - アセチルピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (16 - 3、187 mg、0.79 mmol) の MeOH (3 mL) 懸濁液に、1 - アセチルピペラジン (304 mg、2.37 mmol)、氷 HOAc (0.14 mL、2.37 mmol) および NaBH_3CN (149 mg、2.37 mmol) を加え、次に混合物を加熱して 50 とした。6時間後、追加の NaBH_3CN (149 mg、2.37 mmol) を加え、加熱を続けた。18時間後、混合物を冷却して室温とし、飽和 NaHCO_3 で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した (3回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配、0% から 10% $\text{EtOH} / \text{EtOAc}$) によって、標題化合物を油状物として得た。

40

【0375】

【化 1 3 0】

¹H-NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.52 (bs, 1 H), 6.97 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 3.64-3.57 (m, 2 H), 3.45-3.39 (m, 3 H), 2.49-2.35 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.35 (d, 3 H, J = 6.59 Hz).

【 0 3 7 6】

2 - ({ 4 - [1 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イ
ル } アミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (1 6 - 5)

10

4 - [1 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イルカルバ
 ミン酸 tert - ブチル (1 6 - 4、1 3 7 m g、0 . 3 9 m m o l) を、4 M H C l
 のジオキサン溶液 (1 0 m L) に室温で取った。6 0 時間後、混合物を H₂ O で希釈し、
 固体の N a H C O₃ で中和した。得られた混合物を C H₂ C l₂ で抽出した (3 回)。合
 わせた有機層を脱水し (M g S O₄)、濾過し、濃縮した。残留物を脱水 T H F (2 m L
) に取った。それに、N a H (4 0 m g、6 0 % 鉱油中分散品、0 . 9 8 m m o l) を加
 えた。ガス発生が停止した後、2 - クロロ - 5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール (8 5 m g
 、0 . 5 9 m m o l) を加え、混合物を加熱還流した。3 時間後、混合物を冷却して室温
 とし、飽和 N H₄ C l で反応停止した。分液を行い、水層を E t O A c で抽出した (4 回
)。合わせた有機層を脱水し (M g S O₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロ
 マトグラフィー (勾配、0 % から 1 5 % E t O H / E t O A c) によって、標題化合物を
 黄褐色固体として得た。

20

【 0 3 7 7】

【化 1 3 1】

¹H-NMR (500 MHz, d⁶-

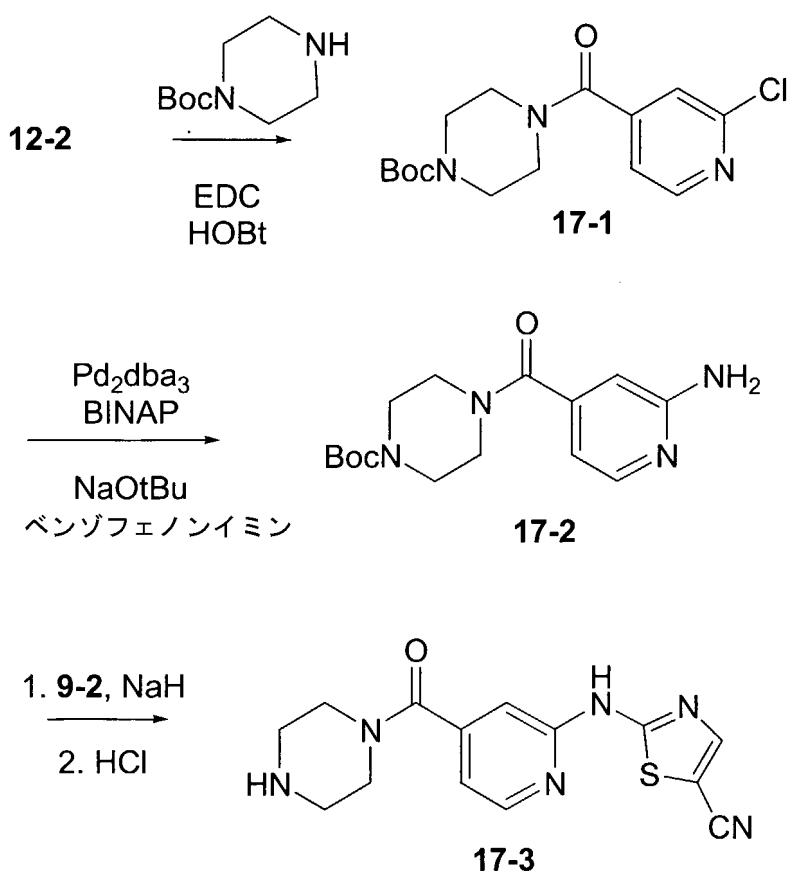
DMSO) δ 12.18 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 8.26 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.05
 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 3.52-3.41 (m, 5 H), 2.44-2.03 (m, 4 H), 1.96 (m, 3 H), 1.28 (d, 3
 H, J = 6.59 Hz); MS (ES) (M+H)⁺ 357.

30

【 0 3 7 8】

【化 1 3 2】

図式 1 7



10

20

【0379】

30

4 - (2 - クロロイソニコチニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (17 - 1)

2 - クロロイソニコチン酸 (12 - 2、250 mg、1.59 mmol)、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (355 mg、1.9 mmol)、EDC (365 mg、1.9 mmol) および HOBT (257 mg、1.9 mmol) を脱水 DMF (10 mL) 中で混合した。それに Et_3N (0.55 mL、3.97 mmol) を室温で加えた。18 時間後、混合物を H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出した (4 回)。合わせた有機層を H_2O 、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、標題化合物を琥珀色油状物として得た。それを直ちに次の段階で用いた。

【0380】

40

4 - (2 - アミノイソニコチノイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (17 - 2)

4 - (2 - クロロイソニコチニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (17 - 1、524 mmol) の脱水トルエン (10 mL) 溶液に、NaOtBu (216 mg、2.25 mmol)、ラセミ体の BINAP (150 mg、0.24 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74 mg、0.08 mmol) およびベンゾフェノンイミン (0.32 mL、1.93 mmol) を加え、混合物を加熱して 80 とした。18 時間後、混合物を冷却して室温とした。1N HCl : THF の溶液 (1 : 1) を加え、攪拌を続けた。4 時間後、混合物を飽和 NaHCO_3 で中和し、 EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラ

50

フィー（勾配、50%から100% EtOAc / ヘキサンと、次に0%から10% MeOH / CH₂Cl₂）によって、標題化合物を黄色固体として得た。

【0381】

【化133】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 6.58 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 6.47 (s, 1 H), 4.55 (bs, 2 H), 3.72-3.36 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H); MS (ES) (M+H)⁺ 307.

【0382】

10

2 - ({ 4 - (ピペラジン - 1 - イルカルボニル) ピリジン - 2 - イル } アミノ } - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル (17 - 3)

4 - (2 - アミノイソニコチノイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (17 - 2、89 mg、0.29 mmol) の脱水 THF (3 mL) 溶液に、NaH (30 mg、60% 鉱油中分散品、0.73 mmol) を加えた。ガス発生が停止した後、2 - クロロ - 5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール (63 mg、0.44 mmol) を加え、混合物を加熱還流した。18時間後、混合物を濃縮・乾固した。残留物を4 M HCl のジオキサン溶液 (10 mL) に取った。4時間後、混合物を飽和 NaHCO₃ で中和し、CH₂Cl₂ で抽出した (3回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。逆相 HPLC (5% から 100% CH₃CN / H₂O + 0.1% TFA) によって精製して、標題化合物の TFA 塩を白色固体として得た。

20

【0383】

【化134】

¹H-NMR (500

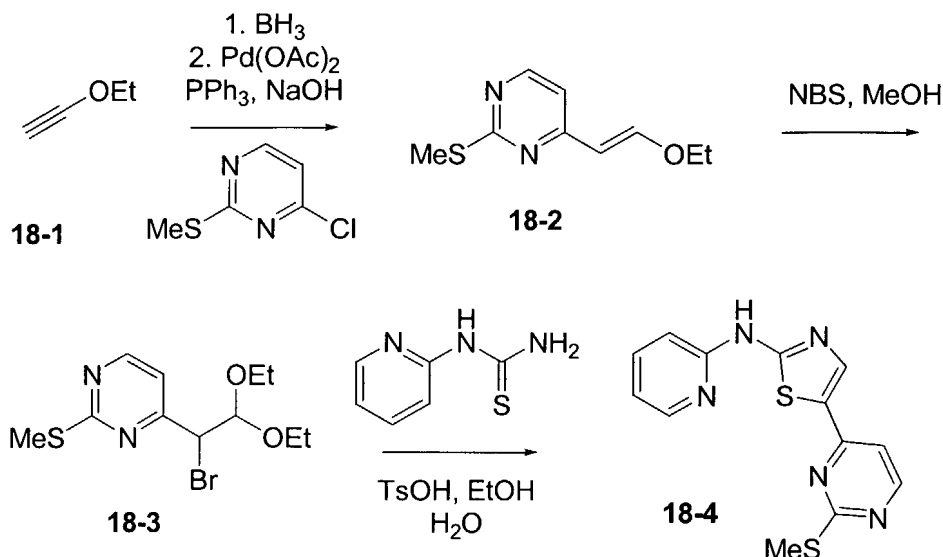
MHz, d⁶-DMSO) δ 12.45 (s, 1 H), 8.85 (bs, 2 H), 8.47 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 3.82 (bs, 2 H), 3.55 (bs, 2 H), 3.24 (bs, 2 H), 3.15 (bs, 2 H); MS (ES) (M+H)⁺ 315.

30

【0384】

【化135】

図式18



10

20

【0385】

4 - (2 - エトキシ - ビニル) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン (18 - 2)

エチルエチニルエーテル (2.50 g、35.7 mmol) を、 N_2 下に脱水 THF 50 mL に溶かした。溶液を冷却して 0 とし、 BH_3 - THF (1.0 M THF 溶液 11.9 mL、11.9 mmol) を滴下した。反応液を昇温させて室温とし、2 時間後、生成したトリス - (2 - エトキシ - ビニル) ボランを次の段階で用いた。 N_2 下に火炎乾燥フラスコに、4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (0.200 g、1.25 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.003 g、0.01 mmol)、 PPh_3 (0.010 g、0.040 mmol)、 NaOH (0.149 g、3.73 mmol) を入れた。脱水 THF 2 mL を加え、次に上記で生成したトリス - (2 - エトキシ - ビニル) ボランの溶液 0.700 mL (0.50 mmol) を加えた。反応液を 16 時間加熱還流し、冷却して室温とし、飽和 NaHCO_3 (水溶液) で反応停止した。混合物を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機抽出液を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって中等度の純度まで精製し、次の段階で用いた。

30

【0386】

4 - (1 - ブロモ - 2, 2 - ジエトキシ - エチル) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン (18 - 3)

4 - (2 - エトキシ - ビニル) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン (18 - 2、0.236 g、1.20 mmol) を EtOH 5 mL に溶かし、得られた溶液を冷却して 0 とした。 NBS (0.214 g、1.20 mmol) を少量ずつ加えた。2 時間後、反応液を減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (98 : 2 DCM / MeOH で溶離) 精製によって、標題化合物を得た。

40

【0387】

【化136】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 5.05 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.81 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 3.77(m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.08 t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

50

【0388】

[5 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イル]
- ピリジン - 2 - イル - アミン (18 - 4)

4 - (1 - プロモ - 2 , 2 - ジエトキシ - エチル) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン (18 - 3、0.050 g、0.156 mmol) および 2 - ピリジルチオ尿素 (0.024 g、0.16 mmol) を、EtOH 1 mL および水 0.10 mL 中で撹拌した。p - トルエンスルホン酸・1水和物 (5 mg、0.03 mmol) を加え、反応液を加熱還流した。8 時間後、追加の p - トルエンスルホン酸・1水和物 30 mg (0.156 mmol) を加え、反応液をさらに 16 時間還流した。反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (3% から 6% MeOH / DCM の勾配で溶離) によって精製した。

10

【0389】

【化137】

 $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta$ 11.75 (s, 1H), 8.50

(d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.49 (m, 2H), 7.77 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 7.60 d, 1H, J = 5.5 Hz),

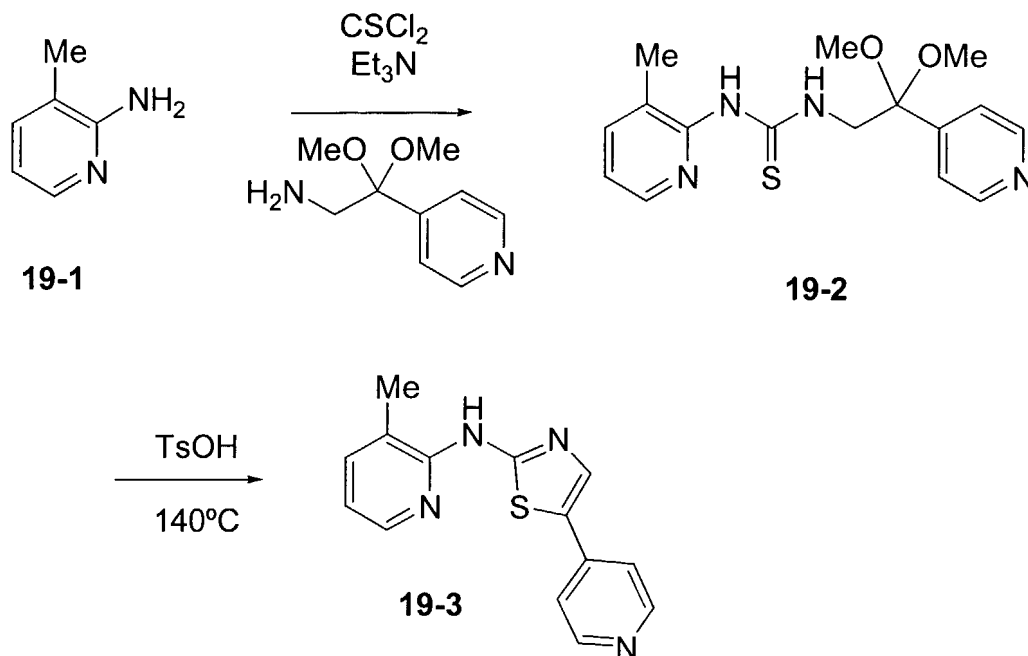
7.13 (d, 1H, 8.2 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 2.55 (s, 3H).

【0390】

【化138】

20

図式 19



30

40

【0391】

1 - (2 , 2 - ジメトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - 3 - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - チオ尿素 (19 - 2)

2 - アミノ - 3 - メチルピリジン (19 - 1、0.281 g、2.60 mmol) を、N₂ 下に脱水 DCM 6 mL 中で撹拌した。チオホスゲン (0.198 mL、2.60 mmol) を加え、次にトリエチルアミン (1.09 mL、7.79 mmol) を加え、追加の脱水 DCM 4 mL を加えた。30 分後、2, 2 - ジメトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチルアミン (0.430 g、2.36 mmol、Ganellin, C. R.; Hosseini, S. K.; Khalaf, Y. S.; Tertiuik, W.; Arrang, J.-M.; et al., J. Med. Chem. 1995, 38,

50

3342-3350) を、脱水 D C M (2 m L) 溶液として加えた。16 時間後、飽和 N a H C O₃ (水溶液) で反応停止し、D C M で 3 回抽出した。合わせた有機抽出液を N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、純粋な標題化合物を黄褐色固体として得た。

【 0 3 9 2 】

【 化 1 3 9 】

¹H NMR (CDCl₃) δ

11.88 (s, 1H), 8.65 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.76 (m, 2H), 7.50 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.44 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H, J = 5.1, 7.3 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 3.29 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

10

【 0 3 9 3 】

(3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - (5 - ピリジン - 4 - イル - チアゾール - 2 - イル) - アミン (1 9 - 3)

1 - (2 , 2 - ジメトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - 3 - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - チオ尿素 (1 9 - 2 , 0 . 0 5 0 g , 0 . 1 6 m m o l) および p - トルエンスルホン酸・1 水和物 (0 . 0 0 3 g , 0 . 0 2 m m o l) を混合し、加熱して 1 4 0 として。反応は部分変換で終了し、逆相 H P L C によって精製して、標題化合物を得た。

20

【 0 3 9 4 】

【 化 1 4 0 】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.61 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H, J = 1.0, 4.8 Hz), 8.15 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 0.7, 7.3 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 5.1, 7.3 Hz), 2.43 (s, 3H).

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00

(72)発明者 マーク・テイ・ピロドー
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ランドール・ダブリュ・ハンゲイト
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 レオナード・ロドマン
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ジョージ・デー・ハートマン
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ピーター・ジエイ・マンライ
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC62 CC73 CC92 DD12 DD62 EE01
 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA33 ZA89 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC20
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 BC82 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01
 MA02 MA04 NA14 ZA33 ZA89 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC20

【外国語明細書】

Specification

Title of Invention

TYROSINE KINASE INHIBITORS

RELATED APPLICATIONS

This application claims priority under 35 U.S.C. § 119(e) from U.S. Provisional Application 60/153,348, filed September 10th, 1999.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds which inhibit, regulate and/or modulate tyrosine kinase signal transduction, compositions which contain these compounds, and methods of using them to treat tyrosine kinase-dependent diseases and conditions, such as angiogenesis, cancer, tumor growth, atherosclerosis, age related macular degeneration, diabetic retinopathy, inflammatory diseases, and the like in mammals.

Tyrosine kinases are a class of enzymes that catalyze the transfer of the terminal phosphate of adenosine triphosphate to tyrosine residues in protein substrates. Tyrosine kinases are believed, by way of substrate phosphorylation, to play critical roles in signal transduction for a number of cell functions. Though the exact mechanisms of signal transduction is still unclear, tyrosine kinases have been shown to be important contributing factors in cell proliferation, carcinogenesis and cell differentiation.

Tyrosine kinases can be categorized as receptor type or non-receptor type. Receptor type tyrosine kinases have an extracellular, a transmembrane, and an intracellular portion, while non-receptor type tyrosine kinases are wholly intracellular.

The receptor-type tyrosine kinases are comprised of a large number of transmembrane receptors with diverse biological activity. In fact, about twenty different subfamilies of receptor-type tyrosine kinases have been identified. One tyrosine kinase subfamily, designated the HER subfamily, is comprised of EGFR, HER2, HER3, and HER4. Ligands of this subfamily of

receptors include epithelial growth factor, TGF- α , amphiregulin, HB-EGF, betacellulin and heregulin. Another subfamily of these receptor-type tyrosine kinases is the insulin subfamily, which includes INS-R, IGF-IR, and IR-R. The PDGF subfamily includes the PDGF- α and β receptors, CSFIR, c-kit and FLK-II. Then there is the FLK family which is comprised of the kinase insert domain receptor (KDR), fetal liver kinase-1 (FLK-1), fetal liver kinase-4 (FLK-4) and the fms-like tyrosine kinase-1 (flt-1). The PDGF and FLK families are usually considered together due to the similarities of the two groups. For a detailed discussion of the receptor-type tyrosine kinases, see Plowman et al., *DN&P* 7(6):334-339, 1994, which is hereby incorporated by reference.

The non-receptor type of tyrosine kinases is also comprised of numerous subfamilies, including Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK. Each of these subfamilies is further sub-divided into varying receptors. For example, the Src subfamily is one of the largest and includes Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, and Yrk. The Src subfamily of enzymes has been linked to oncogenesis. For a more detailed discussion of the non-receptor type of tyrosine kinases, see Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), which is hereby incorporated by reference.

Both receptor-type and non-receptor type tyrosine kinases are implicated in cellular signaling pathways leading to numerous pathogenic conditions, including cancer, psoriasis and hyperimmune responses.

Several receptor-type tyrosine kinases, and the growth factors that bind thereto, have been suggested to play a role in angiogenesis, although some may promote angiogenesis indirectly (Mustonen and Alitalo, *J. Cell Biol.* 129:895-898, 1995). One such receptor-type tyrosine kinase is fetal liver kinase 1 or FLK-1. The human analog of FLK-1 is the kinase insert domain-containing receptor KDR, which is also known as vascular endothelial cell growth factor receptor 2 or VEGFR-2, since it binds VEGF with high affinity. Finally, the murine version of this receptor has also been called NYK (Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1):11-15, 1993). VEGF and KDR are a ligand-receptor pair

that play an important role in the proliferation of vascular endothelial cells, and the formation and sprouting of blood vessels, termed vasculogenesis and angiogenesis, respectively.

Angiogenesis is characterized by excessive activity of vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF is actually comprised of a family of ligands (Klagsburn and D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). VEGF binds the high affinity membrane-spanning tyrosine kinase receptor KDR and the related fms-like tyrosine kinase-1, also known as Flt-1 or vascular endothelial cell growth factor receptor 1 (VEGFR-1). Cell culture and gene knockout experiments indicate that each receptor contributes to different aspects of angiogenesis. KDR mediates the mitogenic function of VEGF whereas Flt-1 appears to modulate non-mitogenic functions such as those associated with cellular adhesion. Inhibiting KDR thus modulates the level of mitogenic VEGF activity. In fact, tumor growth has been shown to be susceptible to the antiangiogenic effects of VEGF receptor antagonists. (Kim et al., *Nature* 362, pp. 841-844, 1993).

Solid tumors can therefore be treated by tyrosine kinase inhibitors since these tumors depend on angiogenesis for the formation of the blood vessels necessary to support their growth. These solid tumors include histiocytic lymphoma, cancers of the brain, genitourinary tract, lymphatic system, stomach, larynx and lung, including lung adenocarcinoma and small cell lung cancer. Additional examples include cancers in which overexpression or activation of Raf-activating oncogenes (e.g., K-ras, erb-B) is observed. Such cancers include pancreatic and breast carcinoma. Accordingly, inhibitors of these tyrosine kinases are useful for the prevention and treatment of proliferative diseases dependent on these enzymes.

The angiogenic activity of VEGF is not limited to tumors. VEGF accounts for most of the angiogenic activity produced in or near the retina in diabetic retinopathy. This vascular growth in the retina leads to visual degeneration culminating in blindness. Ocular VEGF mRNA and protein are

elevated by conditions such as retinal vein occlusion in primates and decreased pO_2 levels in mice that lead to neovascularization. Intraocular injections of anti-VEGF monoclonal antibodies or VEGF receptor immunofusions inhibit ocular neovascularization in both primate and rodent models. Regardless of the cause of induction of VEGF in human diabetic retinopathy, inhibition of ocular VEGF is useful in treating the disease.

Expression of VEGF is also significantly increased in hypoxic regions of animal and human tumors adjacent to areas of necrosis. VEGF is also upregulated by the expression of the oncogenes *ras*, *raf*, *src* and mutant *p53* (all of which are relevant to targeting cancer). Monoclonal anti-VEGF antibodies inhibit the growth of human tumors in nude mice. Although these same tumor cells continue to express VEGF in culture, the antibodies do not diminish their mitotic rate. Thus tumor-derived VEGF does not function as an autocrine mitogenic factor. Therefore, VEGF contributes to tumor growth *in vivo* by promoting angiogenesis through its paracrine vascular endothelial cell chemotactic and mitogenic activities. These monoclonal antibodies also inhibit the growth of typically less well vascularized human colon cancers in athymic mice and decrease the number of tumors arising from inoculated cells.

Viral expression of a VEGF-binding construct of Flk-1, Flt-1, the mouse KDR receptor homologue, truncated to eliminate the cytoplasmic tyrosine kinase domains but retaining a membrane anchor, virtually abolishes the growth of a transplantable glioblastoma in mice presumably by the dominant negative mechanism of heterodimer formation with membrane spanning endothelial cell VEGF receptors. Embryonic stem cells, which normally grow as solid tumors in nude mice, do not produce detectable tumors if both VEGF alleles are knocked out. Taken together, these data indicate the role of VEGF in the growth of solid tumors. Inhibition of KDR or Flt-1 is implicated in pathological angiogenesis, and these receptors are useful in the treatment of diseases in which angiogenesis is part of the overall pathology, e.g., inflammation, diabetic retinal vascularization, as well as various forms of

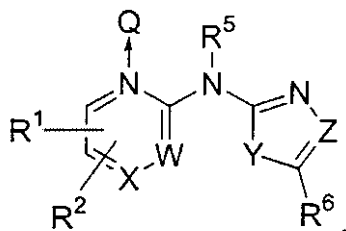
cancer since tumor growth is known to be dependent on angiogenesis.

(Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, pp. 1-8, 1991).

Accordingly, the identification of small compounds which specifically inhibit, regulate and/or modulate the signal transduction of tyrosine kinases is desirable and is an object of this invention.

SUMMARY OF THE INVENTION

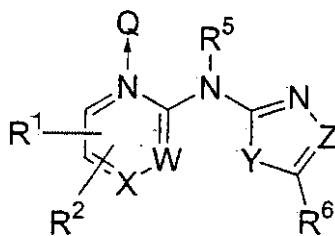
The present invention relates to compounds that are capable of inhibiting, modulating and/or regulating signal transduction of both receptor-type and non-receptor type tyrosine kinases. One embodiment of the present invention is illustrated by a compound of Formula I, and the pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof:



I

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of this invention are useful in the inhibition of kinases and are illustrated by a compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

X-W is: C-C, N-C, or C-N;

Y is: O, S or N-R⁴;

Z is: N or C-R⁴;

Q is: O or absent;

R¹ and R² are independently selected from:

- 1) H,
- 2) O_r(C₁-C₆)perfluoroalkyl,
- 3) OH,
- 4) CN,
- 5) halogen,
- 6) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 7) (C=O)_rO_s(C₂-C₈)cycloalkyl,
- 8) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkenyl,
- 9) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkynyl,
- 10) (C=O)_rO_saryl,
- 11) (C=O)_rO_sheterocyclyl, or

12) NR^aR^b ,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^7 ;

R^4 is H, aryl or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R^5 is:

- 1) H,
- 2) SO_2R^c ,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r\text{R}^c$, wherein r is 0 or 1, or
- 4) CO_2R^c ;

R^6 is:

- 1) aryl,
- 2) CN,
- 3) $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$,
- 4) $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$
- 5) $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alkyl}$,
- 6) $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkenyl}$,
- 7) $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkynyl}$, and
- 8) heterocyclyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, cycloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl and heterocyclyl optionally substituted with one or more substituents selected from R^7 ;

R^7 is:

- 1) $\text{O}_r(\text{C}=\text{O})_s\text{NR}^a\text{R}^b$,

- 2) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{aryl}$,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{-heterocyclyl}$,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{perfluoroalkyl}$,
- 8) $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{perfluoroalkyl}$,
- 9) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alkyl}$,
- 10) CHO,
- 11) CO_2H ,
- 12) CN, or
- 13) $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from R^d ;

R^a and R^b are independently:

- 1) H,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_r(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alkyl}$,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl}$,
- 4) $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$,
- 5) $(\text{C}=\text{O})_r\text{heterocyclyl}$,
- 6) $(\text{C}=\text{O})_r\text{aryl}$, or
- 7) CO_2R^c ,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one or more substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^d ;

R^c is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl; and

R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_{10})$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) (C₀-C₆)alkylene- $S(O)_mR^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,
- 11) (C₀-C₆)alkylene- $N(R^e)_2$,
- 12) $C(O)R^c$,
- 13) CO_2R^c ,

14) C(O)H, and

15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^c.

Another embodiment of the present invention is a compound of Formula I, as described above, or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

X-W is: C-C, N-C, or C-N;

Y is: O, S or N-R⁴;

Z is: N or C-R⁴;

Q is: O or absent;

R¹ is:

- 1) O_r(C₁-C₆)perfluoroalkyl,
- 2) OH,
- 3) CN,
- 4) halogen,
- 5) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 6) (C=O)_rO_s(C₂-C₈)cycloalkyl,
- 7) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkenyl,
- 8) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkynyl,
- 9) (C=O)_rO_saryl,
- 10) (C=O)_rO_sheterocyclyl, or
- 11) NR^aR^b,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R⁷;

R² is R¹ or H;

R⁴ is H, aryl or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is:

- 1) H,
- 2) SO₂R^c,
- 3) (C=O)_rR^c, wherein r is 0 or 1, or
- 4) CO₂R^c;

R⁶ is CN or (C=O)NR^aR^b;

R⁷ is:

- 1) O_r(C=O)_sNR^aR^b,
- 2) (C=O)_rO_saryl,
- 3) (C=O)_rO_s-heterocyclyl,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 9) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO₂H,

12) CN, or

13) (C₃-C₈)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently:

- 1) H,
- 2) (C=O)_r(C₁-C₁₀)alkyl,
- 3) (C=O)_r(C₃-C₆) cycloalkyl,
- 4) S(O)₂R^c,
- 5) (C=O)_rheterocyclyl,
- 6) (C=O)_raryl, or
- 7) CO₂R^c,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one or more substituents selected from R^d, or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^d;

R^c is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl; and

R^d is selected from:

- 1) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, N(R^e)₂ and S(O)₂R^c,
- 2) O_r(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 3) (C₀-C₆)alkylene-S(O)_mR^c, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, N(R^e)₂ and S(O)₂R^c,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,
- 12) C(O)R^c,
- 13) CO₂R^c,
- 14) C(O)H, and
- 15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^c.

Yet another embodiment of the invention is the compound described directly above wherein Z is C-R⁴, Y is S, X-W is C-C, and Q is absent.

Also included within the scope of the claims is the compound above wherein

R¹ is:

- 1) O_r(C₁-C₆)perfluoroalkyl,
- 2) OH,
- 3) CN,
- 4) halogen,
- 5) (C=O)_rO_s(C₁-C₆)alkyl,
- 6) (C=O)_rO_s(C₂-C₆)cycloalkyl,
- 7) (C=O)_rO_s(C₂-C₆)alkenyl,
- 8) (C=O)_rO_s(C₂-C₆)alkynyl,
- 9) (C=O)_rO_saryl,
- 10) (C=O)_rO_sheterocyclyl, or
- 11) NR^aR^b,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R⁷;

R² is R¹ or H;

R⁴ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is:

- 1) H,
- 2) SO₂R^c,
- 3) (C=O)_rR^c, wherein r is 0 or 1, or
- 4) CO₂R^c;

R⁶ is CN;

R⁷ is:

- 1) O_r(C=O)_sNR^aR^b,
- 2) (C=O)_rO_saryl,
- 3) (C=O)_rO_s-heterocyclyl,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 9) (C=O)_rO_s(C₁-C₆)alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO₂H,
- 12) CN, or
- 13) (C₃-C₆)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently:

- 1) H,
- 2) (C=O)_r(C₁-C₆)alkyl,
- 3) (C=O)_r(C₃-C₆)cycloalkyl,
- 4) S(O)₂R^c,
- 5) (C=O)_rheterocyclyl,
- 6) (C=O)_raryl, or
- 7) CO₂R^c,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^d ;

R^c is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, or aryl; and

R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1-C_6)$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2 R^c$,
- 2) $O_r (C_1-C_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) (C₀-C₆)alkylene- $S(O)_m R^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo and $S(O)_2 R^c$,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,

- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,
- 12) C(O)R^c,
- 13) CO₂R^c,
- 14) C(O)H, and
- 15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^e.

A further embodiment is the compound described above wherein R¹ is (C₁-C₁₀)alkylene-NR^aR^b, optionally substituted with one or two substituents selected from R⁷;

R² is H, CN, halogen, (C₁-C₆)alkyl, or (C₁-C₆)alkyloxy;

R⁴ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is H, (C₁-C₆)alkyl, CO₂(C₁-C₆)alkyl, or CO(C₁-C₆)alkyl;

R⁶ is CN;

R⁷ is selected from:

- 1) O_r(C=O)_sNR^aR^b,
- 2) (C=O)_rO_saryl,
- 3) (C=O)_rO_s-heterocyclyl,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,

- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl, and
- 9) (C=O)_rO_s(C₁-C₆)alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO₂H,
- 12) CN,
- 13) (C₃-C₆)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one or two substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently selected from:

- 1) H,
- 2) (C=O)_r(C₁-C₆)alkyl,
- 3) (C=O)_r(C₃-C₆) cycloalkyl,
- 4) S(O)₂R^c,
- 5) (C=O)_rheterocyclyl,
- 6) (C=O)_raryl, and
- 7) CO₂R^c,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one to three substituents selected from R^d, or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one additional heteroatom selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or two substituents selected from R^d;

R^c is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, or aryl; and

R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_6)alkyl$, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 2) $O_r(C_1-C_3)perfluoroalkyl$,
- 3) $(C_0-C_6)alkylene-S(O)_mR^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo and $S(O)_2R^c$,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with one or two substituents selected from R^e ,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with one or two substituents selected from R^e ,
- 11) (C₀-C₆)alkylene- $N(R^e)_2$,
- 12) $C(O)R^c$,
- 13) CO_2R^c ,
- 14) $C(O)H$, and
- 15) CO_2H ; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or $S(O)_2R^c$.

Another embodiment of the invention is illustrated by a compound of Formula I, as recited above, or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

X-W is: C-C, N-C, or C-N;

Y is: O, S, or N-R⁴;

Z is: N or C-R⁴;

Q is: O or absent;

R¹ is (C₁-C₁₀)alkyl, substituted with O_r(C=O)_sNR^aR^b, wherein r and s are independently 0 or 1, and optionally substituted with one or more substituents selected from R⁷;

R² is selected from:

- 1) H,
- 2) O_r(C₁-C₆)perfluoroalkyl,
- 3) OH,
- 4) CN,
- 5) halogen,
- 6) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 7) (C=O)_rO_s(C₂-C₈)cycloalkyl,
- 8) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkenyl,
- 9) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkynyl,
- 10) (C=O)_rO_saryl,
- 11) (C=O)_rO_sheterocyclyl, and
- 12) NR^aR^b,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^7 ;

R^4 is H, aryl or (C_1-C_6) alkyl;

R^5 is selected from:

- 1) H,
- 2) SO_2R^c ,
- 3) $(C=O)_rR^c$, wherein r is 0 or 1, and
- 4) CO_2R^c ;

R^6 is selected from:

- 1) aryl,
- 2) (C_3-C_8) cycloalkyl
- 3) (C_1-C_{10}) alkyl,
- 4) (C_2-C_8) alkenyl,
- 5) (C_2-C_8) alkynyl, and
- 6) heterocyclyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, cycloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl and heterocyclyl optionally substituted with one or more substituents selected from R^7 ;

R^7 is selected from:

- 1) $O_r(C=O)_sNR^aR^b$,
- 2) $(C=O)_rO_s$ aryl,
- 3) $(C=O)_rO_s$ -heterocyclyl,

- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl, and
- 9) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO₂H,
- 12) CN,
- 13) (C₃-C₈)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently selected from:

- 1) H,
- 2) (C=O)_r(C₁-C₁₀)alkyl,
- 3) (C=O)_r(C₃-C₆) cycloalkyl,
- 4) S(O)₂R^c,
- 5) (C=O)_rheterocyclyl,
- 6) (C=O)_raryl, and
- 7) CO₂R^c,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one or more substituents selected from R^d, or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and

optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^d;

R^c is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl; and

R^d is selected from:

- 1) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, N(R^e)₂ and S(O)₂R^c,
- 2) O_r(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 3) (C₀-C₆)alkylene-S(O)_mR^c, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, N(R^e)₂, and S(O)₂R^c,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,
- 12) C(O)R^c,
- 13) CO₂R^c,
- 14) C(O)H, and
- 15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^c.

Yet another embodiment is the compound of Formula I described immediately above wherein Z is C-R⁴, Y is S, X-W is C-C, and Q is absent.

Also within the scope of the present invention is the compound described directly above wherein

R¹ is (C₁-C₁₀)alkylene-NR^aR^b, optionally substituted with one or two substituents selected from R⁷;

R² is selected from:

- 1) H,
- 2) O_r(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 3) OH,
- 4) CN,
- 5) halogen,
- 6) (C=O)_rO_s(C₁-C₆)alkyl,
- 7) (C=O)_rO_s(C₂-C₆)cycloalkyl,
- 8) (C=O)_rO_s(C₂-C₆)alkenyl,
- 9) (C=O)_rO_s(C₂-C₆)alkynyl,
- 10) (C=O)_rO_saryl, and
- 11) NR^aR^b,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, and aryl is optionally substituted with one or two substituents selected from R⁷;

R⁴ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is selected from:

- 1) H,

- 2) SO_2R^c ,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r\text{R}^c$, wherein r is 0 or 1, and
- 4) CO_2R^c ;

R^6 is selected from:

- 1) aryl, wherein aryl is defined as phenyl or naphthyl,
- 2) $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cycloalkyl
- 3) $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl,
- 4) $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyl,
- 5) $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkynyl, and
- 6) heterocyclyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, cycloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl and heterocyclyl optionally substituted with one or two substituents selected from R^7 ;

R^7 is selected from:

- 1) $\text{O}_r(\text{C}=\text{O})_s\text{NR}^a\text{R}^b$,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{aryl}$,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{-heterocyclyl}$,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ perfluoroalkyl,
- 8) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ perfluoroalkyl, and
- 9) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO_2H ,
- 12) CN,

13) (C₃-C₆)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently selected from:

- 1) H,
- 2) (C=O)_r(C₁-C₆)alkyl,
- 3) (C=O)_r(C₃-C₆) cycloalkyl,
- 4) S(O)₂R^c,
- 5) (C=O)_rheterocyclyl,
- 6) (C=O)_raryl, and
- 7) CO₂R^c,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one to three substituents selected from R^d, or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one to three substituents selected from R^d;

R^c is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, or aryl; and

R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_6)$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C_1-C_6) alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) (C_0-C_6) alkylene- $S(O)_mR^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C_3-C_6) cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C_1-C_6) alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 9) (C_0-C_6) alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,
- 10) (C_0-C_6) alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,
- 11) (C_0-C_6) alkylene- $N(R^e)_2$,
- 12) $C(O)R^c$,
- 13) CO_2R^c ,
- 14) $C(O)H$, and
- 15) CO_2H ; and

R^e is H, (C_1-C_6) alkyl, aryl, heterocyclyl, (C_3-C_6) cycloalkyl or $S(O)_2R^c$.

A further embodiment is the compound described above wherein

R^1 is (C_1-C_{10}) alkylene- NR^aR^b , optionally substituted with one or two substituents selected from R^7 ;

R² is H, CN, halogen, (C₁-C₆)alkyl, or (C₁-C₆)alkyloxy;

R⁴ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is H, (C₁-C₆)alkyl, CO₂(C₁-C₆)alkyl, or CO(C₁-C₆)alkyl;

R⁶ is phenyl, (C₁-C₆)alkyl, thienyl, naphthyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or pyridyl, optionally substituted with one or two substituents selected from CN, halogen, (C₁-C₆)alkyl, or (C₁-C₆)alkyloxy, CF₃, OH, OCF₃, and NR^aR^b;

R⁷ is selected from:

- 1) O_r(C=O)_sNR^aR^b,
- 2) (C=O)_rO_saryl,
- 3) (C=O)_rO_s-heterocyclyl,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl, and
- 9) (C=O)_rO_s(C₁-C₆)alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO₂H,
- 12) CN,
- 13) (C₃-C₆)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one or two substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently selected from:

- 1) H,
- 2) $(C=O)_r(C_1-C_6)$ alkyl,
- 3) $(C=O)_r(C_3-C_6)$ cycloalkyl,
- 4) $S(O)_2R^c$,
- 5) $(C=O)_r$ heterocyclyl,
- 6) $(C=O)_r$ aryl, and
- 7) CO_2R^c ,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one to three substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one additional heteroatom selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or two substituents selected from R^d ;

R^c is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, or aryl; and

R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_6)$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C_1-C_6) alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) (C_0-C_6) alkylene- $S(O)_mR^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,

- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, N(R^e)₂ and S(O)₂R^c,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with one or two substituents selected from R^e,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with one or two substituents selected from R^e,
- 11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,
- 12) C(O)R^c,
- 13) CO₂R^c,
- 14) C(O)H, and
- 15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^c.

And yet another embodiment is a compound selected from:

2-[4-(4-methyl-5-oxo-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;

2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;

2-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;

2-[4-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;

2-{4-[4-(2-hydroxy-ethanoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-thiazole-5-carbonitrile;

N-{1-[2-(5-cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-methanesulfonamide;

4-({2-[(5-cyano-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-pyridinyl}methyl)-N,N-dimethyl-1-piperazinecarboxamide;

2-[(4-{{[(5-oxo-3-pyrrolidinyl)amino]methyl}-2-pyridinyl]amino}-1,3-thiazole-5-carbonitrile];

4-({2-[(5-cyano-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-pyridinyl}methyl)-1-piperazinecarboxamide;

2-[(4-{{[3-(methylsulfonyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-2-pyridinyl]amino}-1,3-thiazole-5-carbonitrile];

2-[4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;

2-(4-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile;

2-(4-{{[(piperidin-4-ylmethyl)-amino]-methyl}-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile; and

2-(4-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof.

Another embodiment is a compound selected from:

[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine;

1-methyl-4-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperazin-2-one;

1-{4-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-ethanone;

1-ethyl-4-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperazine-2,3-dione;

(5-phenyl-thiazol-2-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-amine;

(5-phenyl-thiazol-2-yl)-[5-(3-piperidin-1-yl-propyl)-pyridin-2-yl]-amine;

1-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-4-carboxylic acid;

1-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-3-carboxylic acid;

and

1-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-2-carboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof.

Also included within the scope of the present invention is a pharmaceutical composition which is comprised of a compound of Formula I as described above and a pharmaceutically acceptable carrier. The present invention also encompasses a method of treating or preventing cancer in a

mammal in need of such treatment which is comprised of administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I.

Preferred cancers for treatment are selected from cancers of the brain, genitourinary tract, lymphatic system, stomach, larynx and lung. Another set of preferred forms of cancer are histiocytic lymphoma, lung adenocarcinoma, small cell lung cancers, pancreatic cancer, glioblastomas and breast carcinoma.

Also included is a method of treating or preventing a disease in which angiogenesis is implicated, which is comprised of administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I. Such a disease in which angiogenesis is implicated is ocular diseases such as retinal vascularization, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and the like.

Also included within the scope of the present invention is a method of treating or preventing inflammatory diseases which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula 1. Examples of such inflammatory diseases are rheumatoid arthritis, psoriasis, contact dermatitis, delayed hypersensitivity reactions, and the like.

Also included is a method of treating or preventing a tyrosine kinase-dependent disease or condition in a mammal which comprises administering to a mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I. The therapeutic amount varies according to the specific disease and is discernable to the skilled artisan without undue experimentation.

A method of treating or preventing retinal vascularization which is comprised of administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of compound of Formula 1 is also encompassed by the present invention. Methods of treating or preventing ocular diseases, such as diabetic retinopathy and age-related macular degeneration, are also part of the invention. Also included within the scope of

the present invention is a method of treating or preventing inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriasis, contact dermatitis and delayed hypersensitivity reactions, as well as treatment or prevention of bone associated pathologies selected from osteosarcoma, osteoarthritis, and rickets.

The invention also contemplates the use of the instantly claimed compounds in combination with a second compound selected from:

- 1) an estrogen receptor modulator,
- 2) an androgen receptor modulator,
- 3) retinoid receptor modulator,
- 4) a cytotoxic agent,
- 5) an antiproliferative agent,
- 6) a prenyl-protein transferase inhibitor,
- 7) an HMG-CoA reductase inhibitor,
- 8) an HIV protease inhibitor,
- 9) a reverse transcriptase inhibitor, and
- 10) another angiogenesis inhibitor.

Preferred angiogenesis inhibitors are selected from the group consisting of a tyrosine kinase inhibitor, an inhibitor of epidermal-derived growth factor, an inhibitor of fibroblast-derived growth factor, an inhibitor of platelet derived growth factor, an MMP (matrix metalloprotease) inhibitor, an integrin blocker, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfate, a cyclooxygenase inhibitor, carboxyamidotriazole, combretastatin A-4, squalamine, 6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, and an antibody to VEGF. Preferred estrogen receptor modulators are tamoxifen and raloxifene.

Also included in the scope of the claims is a method of treating cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula 1 in combination with radiation therapy and/or in combination with a compound selected from:

- 1) an estrogen receptor modulator,
- 2) an androgen receptor modulator,

- 3) retinoid receptor modulator,
- 4) a cytotoxic agent,
- 5) an antiproliferative agent,
- 6) a prenyl-protein transferase inhibitor,
- 7) an HMG-CoA reductase inhibitor,
- 8) an HIV protease inhibitor,
- 9) a reverse transcriptase inhibitor, and
- 10) another angiogenesis inhibitor.

And yet another embodiment of the invention is a method of treating cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula 1 in combination with paclitaxel or trastuzumab.

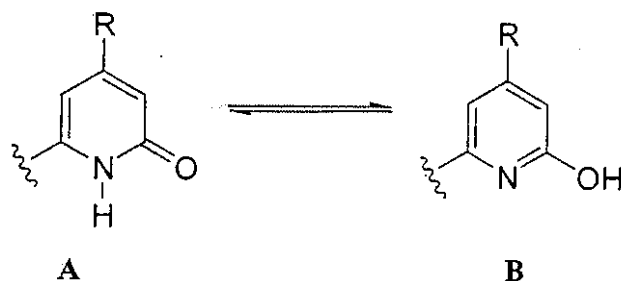
Also within the scope of the invention is a method of reducing or preventing tissue damage following a cerebral ischemic event which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I.

These and other aspects of the invention will be apparent from the teachings contained herein.

“Tyrosine kinase-dependent diseases or conditions” refers to pathologic conditions that depend on the activity of one or more tyrosine kinases. Tyrosine kinases either directly or indirectly participate in the signal transduction pathways of a variety of cellular activities including proliferation, adhesion and migration, and differentiation. Diseases associated with tyrosine kinase activities include the proliferation of tumor cells, the pathologic neovascularization that supports solid tumor growth, ocular neovascularization (diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and the like) and inflammation (psoriasis, rheumatoid arthritis, and the like).

The compounds of the present invention may have asymmetric centers, chiral axes, and chiral planes (as described in: E.L. Eliel and S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New

York, 1994, pages 1119-1190), and occur as racemates, racemic mixtures, and as individual diastereomers, with all possible isomers and mixtures thereof, including optical isomers, being included in the present invention. In addition, the compounds disclosed herein may exist as tautomers and both tautomeric forms are intended to be encompassed by the scope of the invention, even though only one tautomeric structure is depicted. For example, any claim to compound A below is understood to include tautomeric structure B, and vice versa, as well as mixtures thereof.



When any variable (e.g. R^d, R^e, R⁷ etc.) occurs more than one time in any constituent, its definition on each occurrence is independent at every other occurrence. Also, combinations of substituents and variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. Lines drawn into the ring systems from substituents indicate that the indicated bond may be attached to any of the substitutable ring carbon atoms. If the ring system is polycyclic, it is intended that the bond be attached to any of the suitable carbon atoms on the proximal ring only.

It is understood that substituents and substitution patterns on the compounds of the instant invention can be selected by one of ordinary skill in the art to provide compounds that are chemically stable and that can be readily synthesized by techniques known in the art, as well as those methods set forth below, from readily available starting materials. If a substituent is itself substituted with more than one group, it is understood that these multiple groups may be on the same carbon or on different carbons, so long as a stable structure results. The phrase "optionally substituted with one or more substituents" should be taken to be equivalent to the

phrase "optionally substituted with at least one substituent" and in such cases the preferred embodiment will have from zero to three substituents.

As used herein, "alkyl" is intended to include both branched, straight-chain, and cyclic saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. For example, C₁-C₁₀, as in "C₁-C₁₀ alkyl" is defined to include groups having 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbons in a linear, branched, or cyclic arrangement. For example, "C₁-C₁₀ alkyl" specifically includes methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, and so on, as well as cycloalkyls such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, tetrahydro-naphthalene, methylenecyclohexyl, and so on. "Alkoxy" represents an alkyl group of indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge.

If no number of carbon atoms is specified, the term "alkenyl" refers to a non-aromatic hydrocarbon radical, straight, branched or cyclic, containing from 2 to 10 carbon atoms and at least one carbon to carbon double bond. Preferably one carbon to carbon double bond is present, and up to four non-aromatic carbon-carbon double bonds may be present. Thus, "C₂-C₆ alkenyl" means an alkenyl radical having from 2 to 6 carbon atoms. Alkenyl groups include ethenyl, propenyl, butenyl and cyclohexenyl. As described above with respect to alkyl, the straight, branched or cyclic portion of the alkenyl group may contain double bonds and may be substituted if a substituted alkenyl group is indicated.

The term "alkynyl" refers to a hydrocarbon radical straight, branched or cyclic, containing from 2 to 10 carbon atoms and at least one carbon to carbon triple bond. Up to three carbon-carbon triple bonds may be present. Thus, "C₂-C₆ alkynyl" means an alkynyl radical having from 2 to 6 carbon atoms. Alkynyl groups include ethynyl, propynyl and butynyl. As described above with respect to alkyl, the straight, branched or cyclic portion of the alkynyl group may contain triple bonds and may be substituted if a substituted alkynyl group is indicated.

In certain instances, substituents may be defined with a range of carbons that includes zero, such as (C₀-C₆)alkylene-aryl. If aryl is taken to be phenyl,

this definition would include phenyl itself as well as $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$, and so on.

As used herein, "aryl" is intended to mean any stable monocyclic or bicyclic carbon ring of up to 7 atoms in each ring, wherein at least one ring is aromatic. Examples of such aryl elements include phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, biphenyl, phenanthryl, anthryl or acenaphthyl. In cases where the aryl substituent is bicyclic and one ring is non-aromatic, it is understood that attachment is via the aromatic ring.

The term heteroaryl, as used herein, represents a stable monocyclic or bicyclic ring of up to 7 atoms in each ring, wherein at least one ring is aromatic and contains from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. Heteroaryl groups within the scope of this definition include but are not limited to: acridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, pyrazolyl, indolyl, benzotriazolyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isoxazolyl, indolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, tetrahydroquinoline. In cases where the heteroaryl substituent is bicyclic and one ring is non-aromatic or contains no heteroatoms, it is understood that attachment is via the aromatic ring or via the heteroatom containing ring, respectively.

As appreciated by those of skill in the art, "halo" or "halogen" as used herein is intended to include chloro, fluoro, bromo and iodo. The term "heterocycle" or "heterocyclyl" as used herein is intended to mean a 5- to 10-membered aromatic or nonaromatic heterocycle containing from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, and includes bicyclic groups. "Heterocyclyl" therefore includes the above mentioned heteroaryls, as well as dihydro and tetrahydro analogs thereof. Further examples of "heterocyclyl" include, but are not limited to the following: benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl,

pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazoliny, quinolyl, quinoxaliny, tetrahydropyranyl, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, azetidyl, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrofuranly, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisooxazolyl, dihydroisothiazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrooxazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dihydroquinoliny, dihydrotetrazolyl, dihydrothiadiazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidyl, methylenedioxybenzoyl, tetrahydrofuranly, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof.

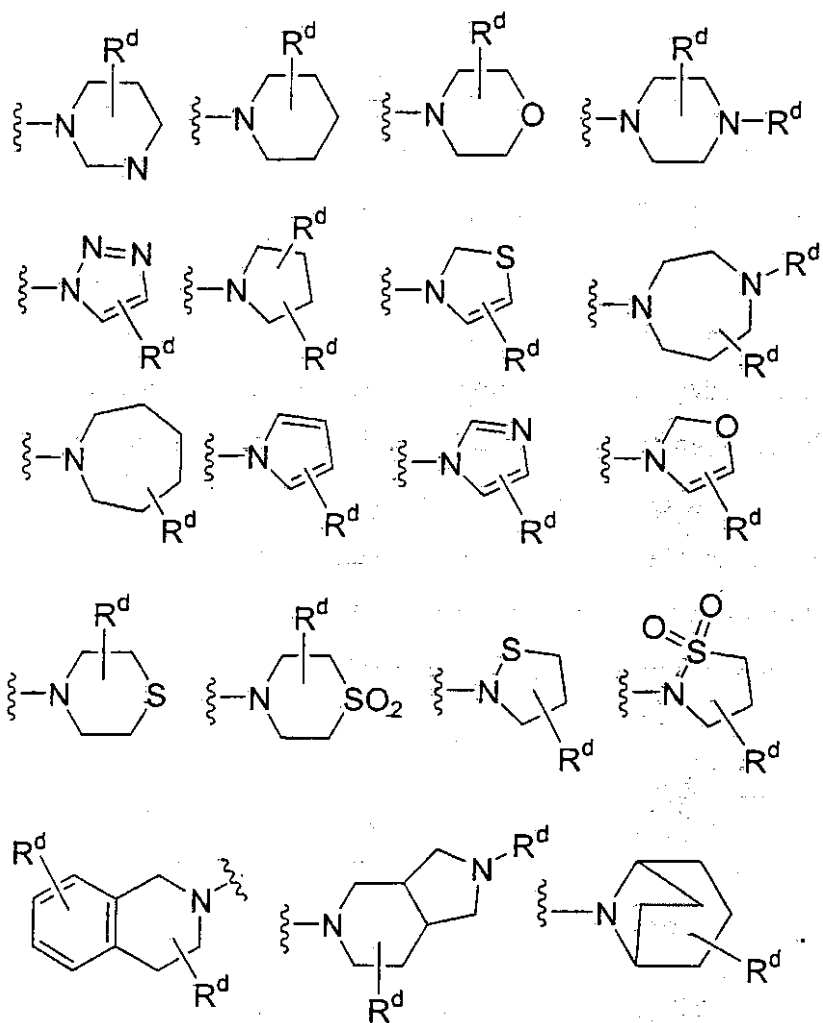
The alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl substituents may be unsubstituted or substituted, unless specifically defined otherwise. For example, a (C₁-C₆)alkyl may be substituted with one or more substituents selected from OH, oxo, halogen, alkoxy, dialkylamino, or heterocyclyl, such as morpholinyl, piperidinyl, and so on. In the case of a disubstituted alkyl, for instance, wherein the substituents are oxo and OH, the following are included in the definition: $-(C=O)CH_2CH(OH)CH_3$, $-(C=O)OH$, $-CH_2(OH)CH_2CH(O)$, and so on.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include the conventional non-toxic salts of the compounds of this invention as formed, e.g., from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like: and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxy-benzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, trifluoroacetic and the like.

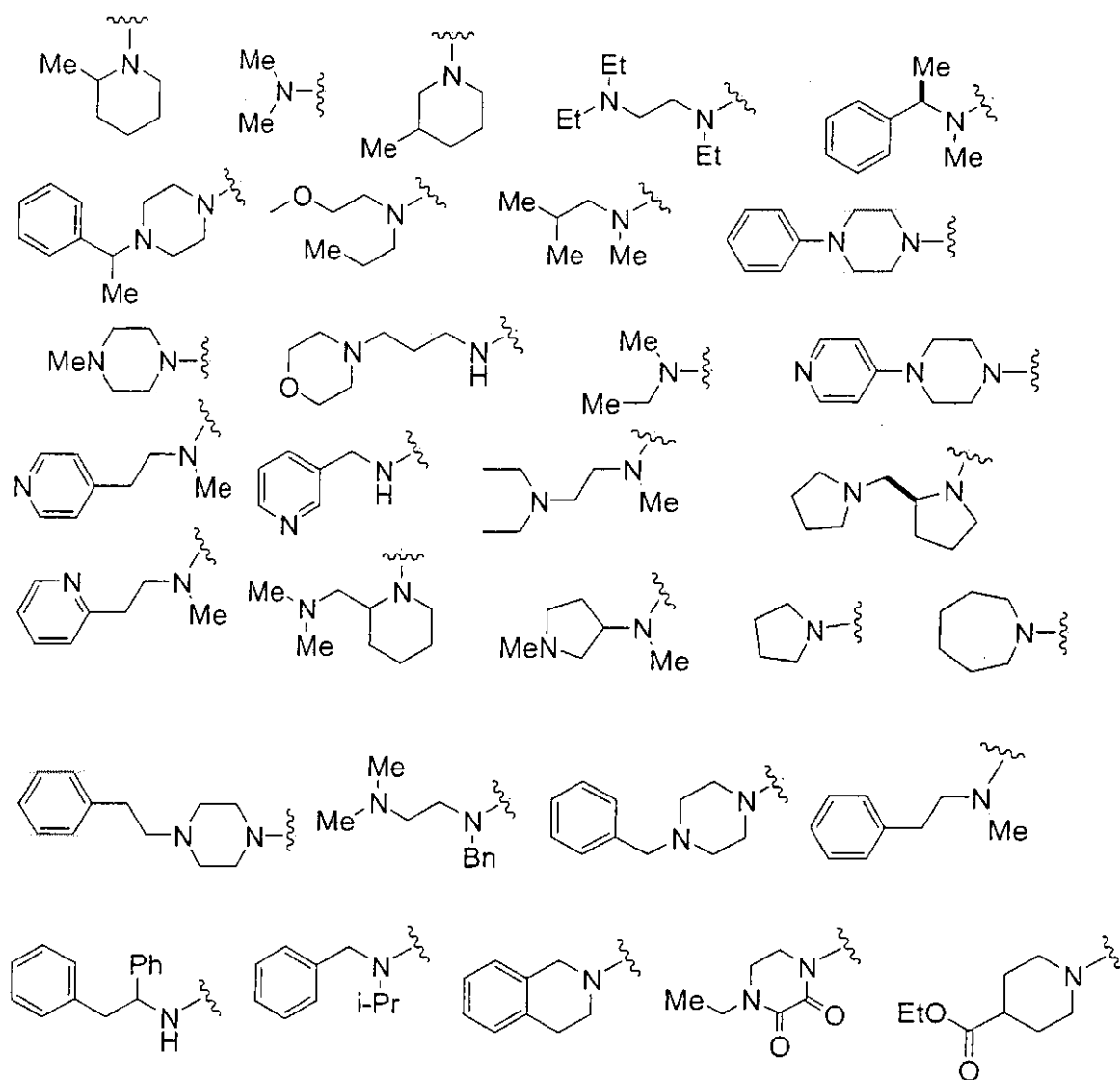
A preferred definition of X-W is C-C. Preferably Y is O or S. More preferably Y is S. Z is preferably C-H. Preferably Q is absent. A preferred definition of R¹ is (C₁-C₁₀)alkylene-NR^aR^b. Preferably R² is H, halogen, or (C₁-

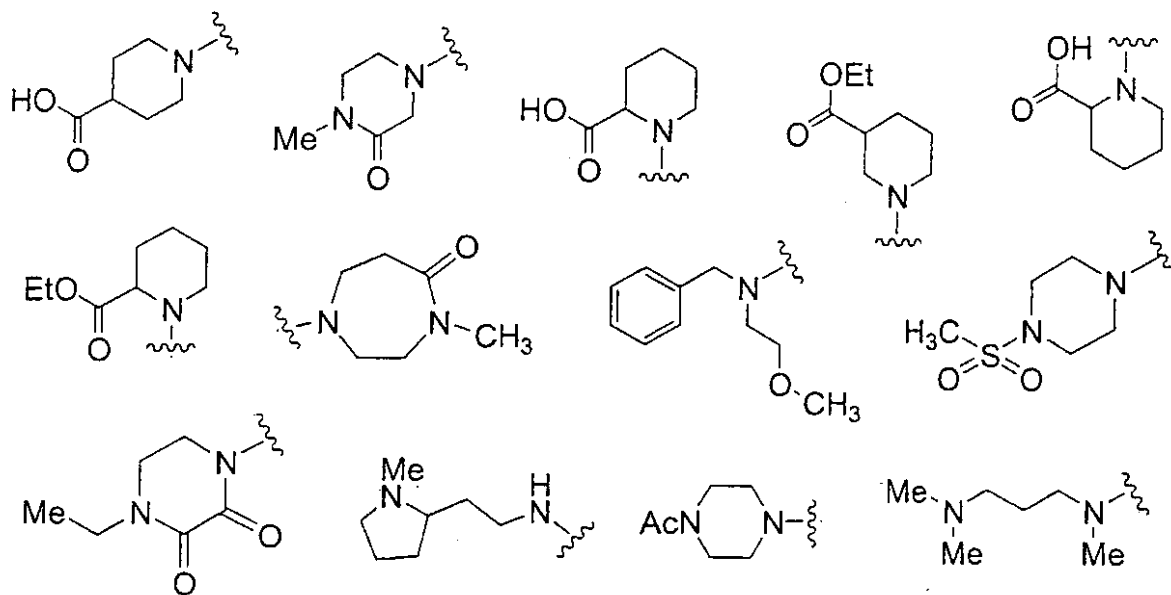
C₆)alkyl. More preferably R² is H. Preferably R⁴ is H or (C₁-C₆)alkyl. More preferably R⁴ is H. Preferably R⁵ is H. Preferably R⁶ is CN, (C=O)NR^aR^b, phenyl, (C₁-C₆)alkyl, thienyl, naphthyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or pyridyl. More preferably R⁶ is CN.

In certain instances, R^a and R^b are defined such that they can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^d. Examples of the heterocycles that can thus be formed include, but are not limited to the following, keeping in mind that the heterocycle is optionally substituted with one or more substituents chosen from R^d:

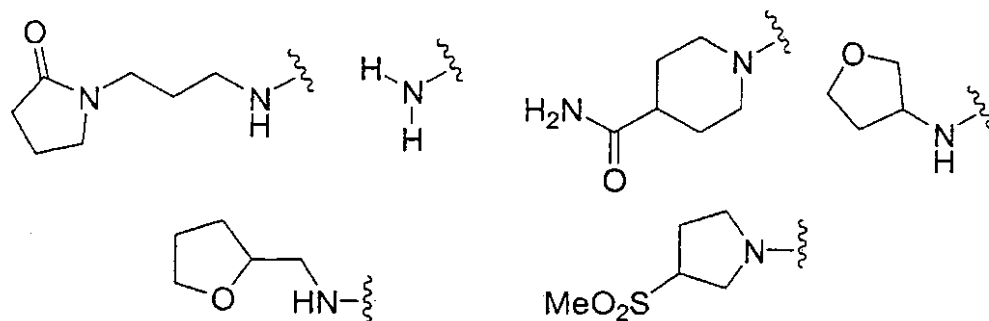


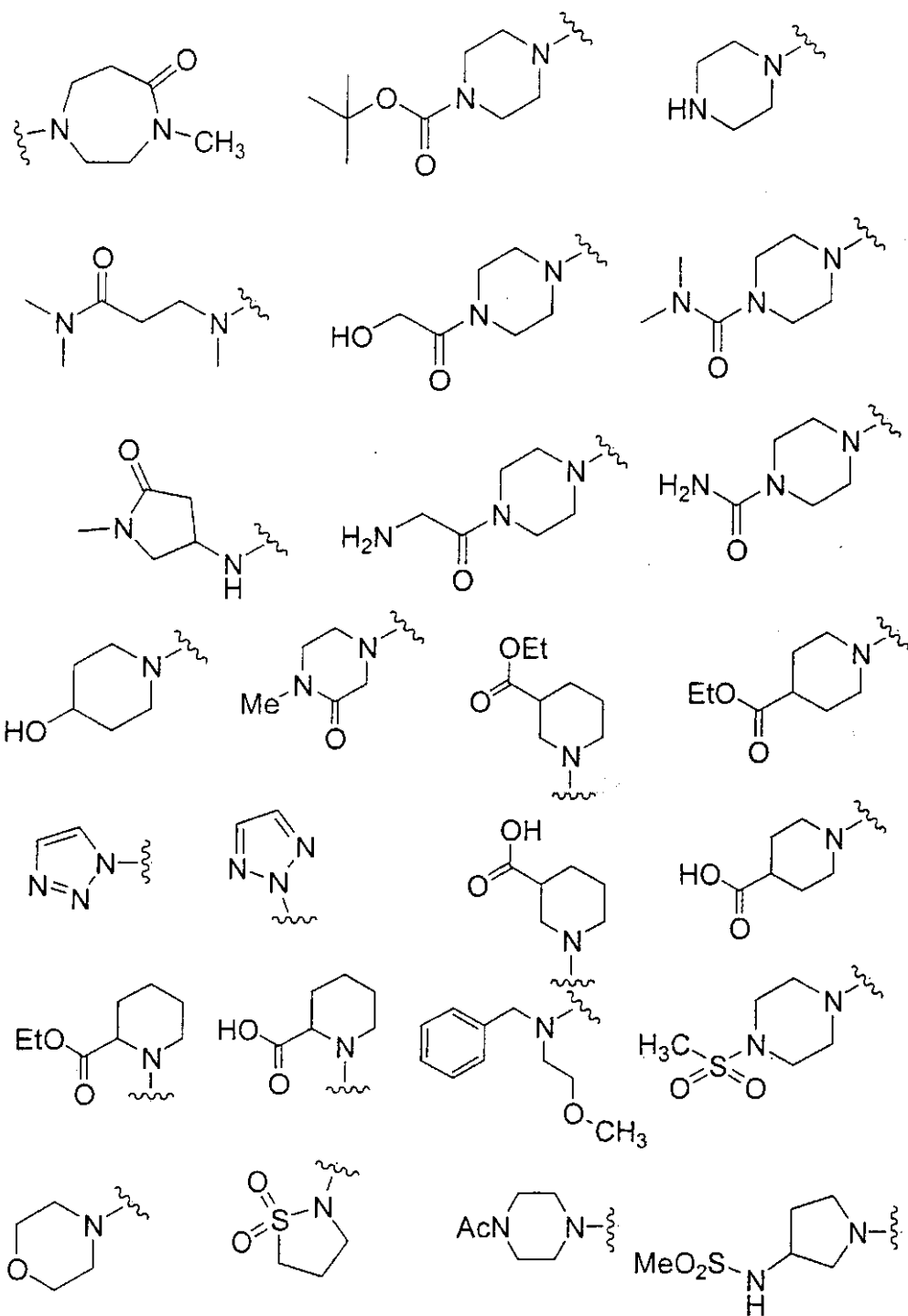
Preferably NR^aR^b is chosen from the following:





Also preferred is that NR^aR^b be chosen from the following:





When R^d is heterocyclyl, preferred definitions include pyridyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, piperidyl, morpholinyl, piperazinyl, furanyl, tetrahydrofuranyl,

and dioxy, optionally substituted with one, two or three substituents selected from Re.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention can be synthesized from the compounds of this invention which contain a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, the salts of the basic compounds are prepared either by ion exchange chromatography or by reacting the free base with stoichiometric amounts or with an excess of the desired salt-forming inorganic or organic acid in a suitable solvent or various combinations of solvents. Similarly, the salts of the acidic compounds are formed by reactions with the appropriate inorganic or organic base.

The compounds of this invention may be prepared by employing reactions as shown in the following schemes, in addition to other standard manipulations that are known in the literature or exemplified in the experimental procedures. These schemes, therefore, are not limited by the compounds listed or by any particular substituents employed for illustrative purposes. Substituent numbering as shown in the schemes does not necessarily correlate to that used in the claims.

The following chemical abbreviations are used in the present application:

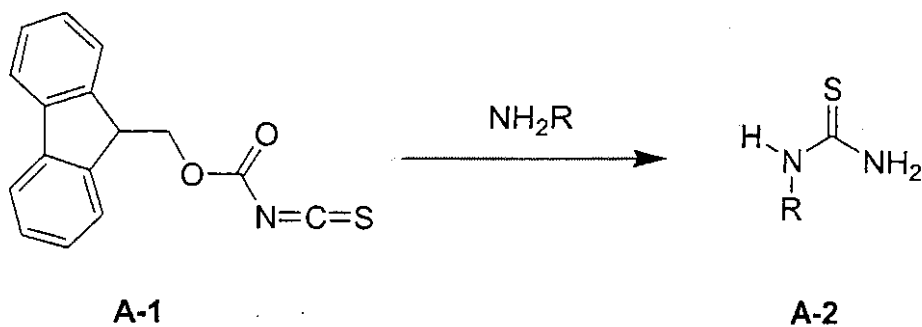
NCS	N-chlorosuccinimide	TBSCl	t-butyldimethylsilyl chloride
DMF	N,N-dimethylformamide	DMSO	dimethylsulfoxide
TsOH	p-toluenesulfonic acid	TFA	trifluoroacetic acid
EDC	1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide	BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
THF	tetrahydrofuran	DCM	dichloromethane
DTT	dithiothreitol	EDTA	ethylenediamine tetracetic acid
RT	room temperature	DCE	dichloroethane
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl	PCC	pyridinium chlorochromate
pyr	pyridine	LAH	lithium aluminium hydride

Synopsis of Schemes

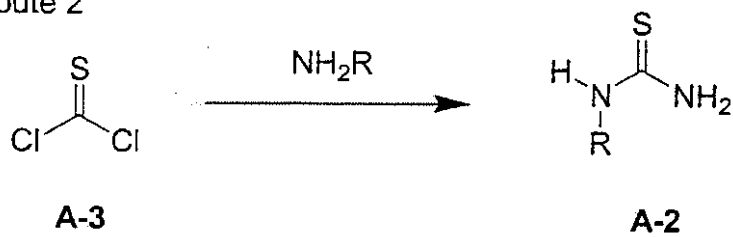
The thioureas A-2 required to make the disclosed compounds are available commercially or can be synthesized by one of the three alternate routes shown in Scheme A.

SCHEME A

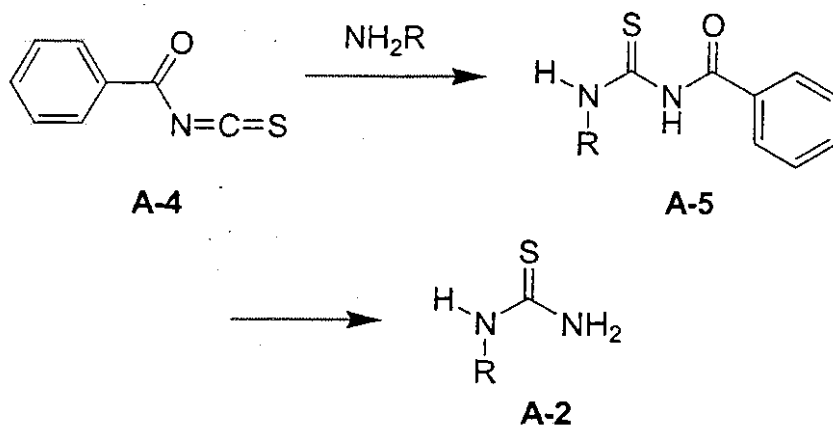
Route 1



Route 2

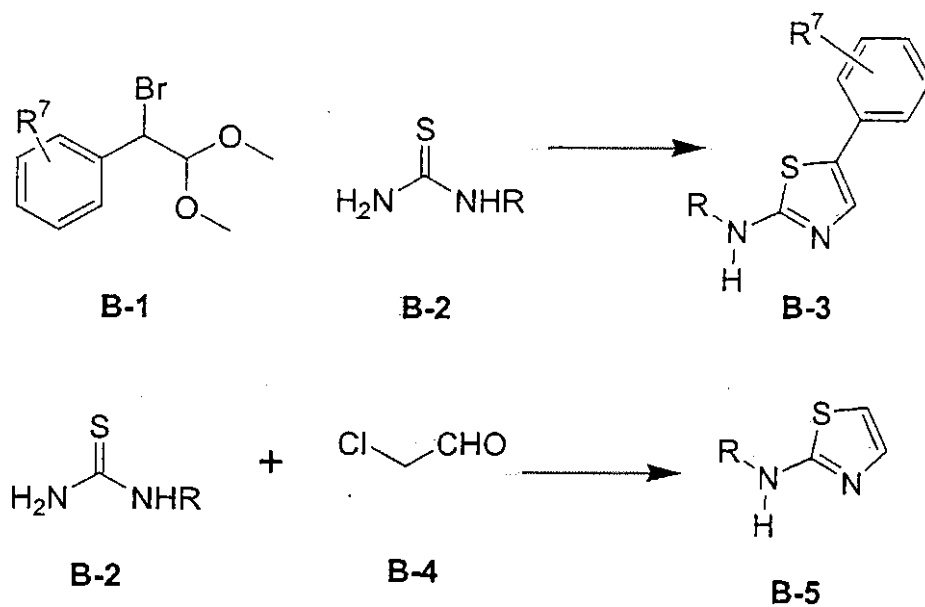


Route 3

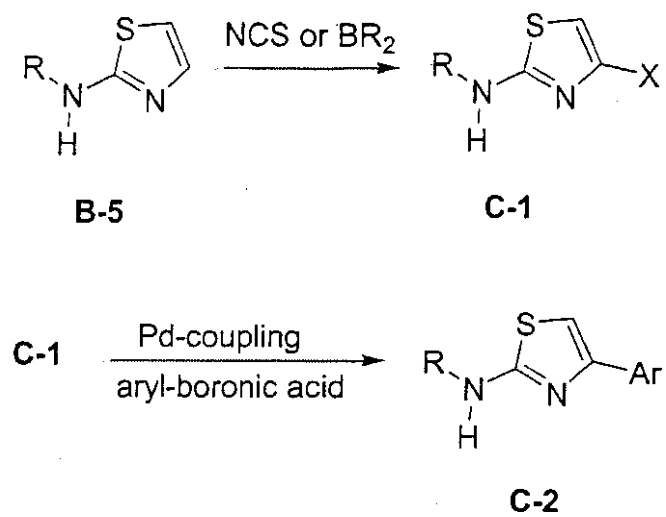


The target thiazoles B-3 and B-5 can be arrived at by reacting the appropriate thiourea B-2 with a bromo acetal B-1 or chloroacetaldehyde B-4 as shown in Scheme B. The analogous oxazole compounds can be synthesized via methods well known in the art.

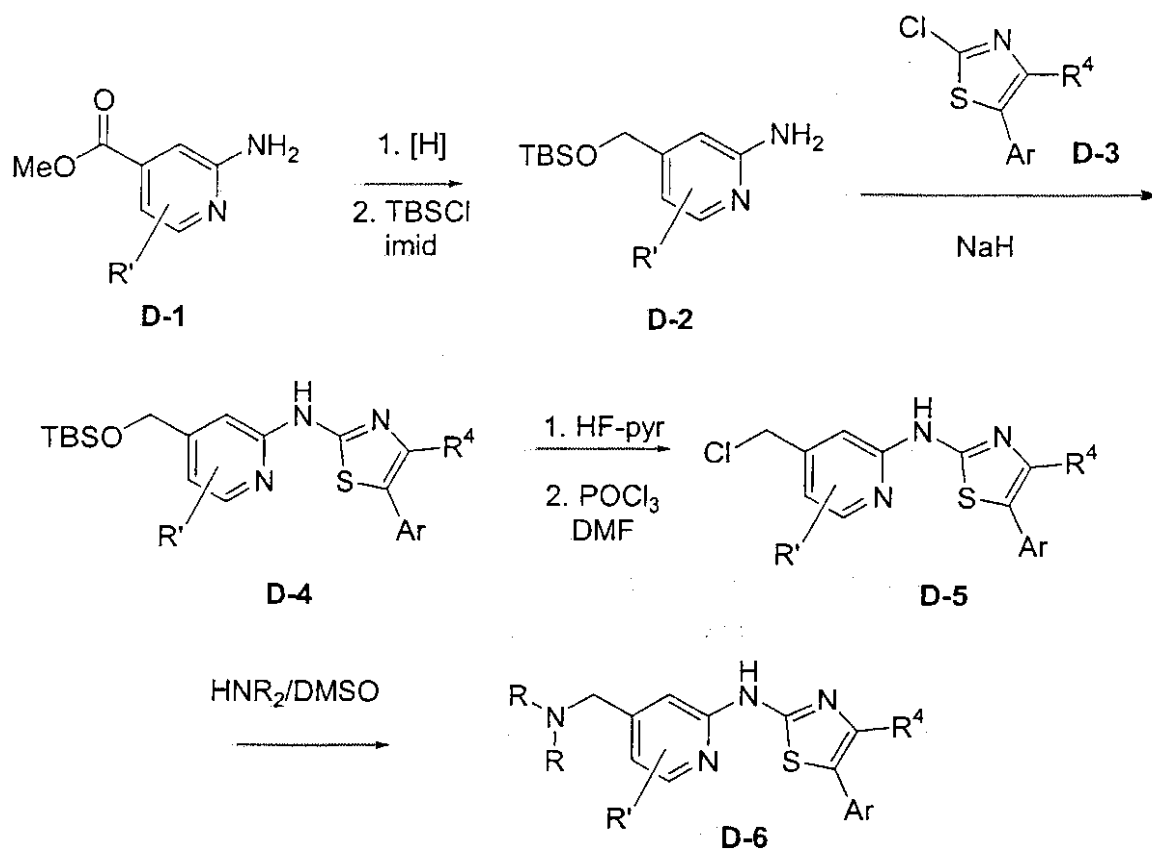
SCHEME B



As shown in Scheme C, the resulting aminothiazole B-5 can be halogenated and C-C coupled to form adducts of the general structure C-2.

SCHEME C

Alternatively, the N-C bond-forming protocol illustrated in Scheme D can be used to obtain compounds of Formula D-6.

SCHEME DUTILITY

The instant compounds are useful as pharmaceutical agents for mammals, especially for humans, in the treatment of tyrosine kinase dependent diseases. Such diseases include the proliferation of tumor cells, the pathologic neovascularization (or angiogenesis) that supports solid tumor growth, ocular neovascularization (diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and the like) and inflammation (psoriasis, rheumatoid arthritis, and the like).

The compounds of the instant invention may be administered to patients for use in the treatment of cancer. The instant compounds inhibit tumor angiogenesis, thereby affecting the growth of tumors (J. Rak et al. *Cancer Research*, 55:4575-4580, 1995). The anti-angiogenesis properties of the instant compounds are also useful in the treatment of certain forms of blindness related to retinal vascularization.

The disclosed compounds are also useful in the treatment of certain bone-related pathologies, such as osteosarcoma, osteoarthritis, and rickets, also known as oncogenic osteomalacia. (Hasegawa et al., *Skeletal Radiol.*, 28, pp.41-45, 1999; Gerber et al., *Nature Medicine*, Vol. 5, No. 6, pp.623-628, June 1999). And since VEGF directly promotes osteoclastic bone resorption through KDR/Fik-1 expressed in mature osteoclasts (*FEBS Let.* 473:161-164 (2000); *Endocrinology*, 141:1667 (2000)), the instant compounds are also useful to treat and prevent conditions related to bone resorption, such as osteoporosis and Paget's disease.

The claimed compounds can also be used to reduce or prevent tissue damage which occurs after cerebral ischemic events, such as stroke, by reducing cerebral edema, tissue damage, and reperfusion injury following ischemia. (*Drug News Perspect* 11:265-270 (1998); *J. Clin. Invest.* 104:1613-1620 (1999)).

The compounds of this invention may be administered to mammals, preferably humans, either alone or, preferably, in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents, optionally with known adjuvants, such as alum, in a pharmaceutical composition, according to standard pharmaceutical practice. The compounds can be administered orally or parenterally, including the intravenous, intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous, rectal and topical routes of administration.

For oral use of a chemotherapeutic compound according to this invention, the selected compound may be administered, for example, in the form of tablets or capsules, or as an aqueous solution or suspension. In the case of tablets for oral use, carriers which are commonly used include lactose and corn starch, and lubricating agents, such as magnesium stearate, are commonly added. For oral

administration in capsule form, useful diluents include lactose and dried corn starch. When aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening and/or flavoring agents may be added. For intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous and intravenous use, sterile solutions of the active ingredient are usually prepared, and the pH of the solutions should be suitably adjusted and buffered. For intravenous use, the total concentration of solutes should be controlled in order to render the preparation isotonic.

The compounds of the instant invention may also be co-administered with other well known therapeutic agents that are selected for their particular usefulness against the condition that is being treated. For example, in the case of bone-related disorders, combinations that would be useful include those with antiresorptive bisphosphonates, such as alendronate and risedronate; integrin blockers (defined further below), such as $\alpha_v\beta_3$ antagonists; conjugated estrogens used in hormone replacement therapy, such as PREMPRO®, PREMARIN® and ENDOMETRION®; selective estrogen receptor modulators (SERMs), such as raloxifene, droloxifene, CP-336,156 (Pfizer) and lasofoxifene; cathepsin K inhibitors; and ATP proton pump inhibitors.

The instant compounds are also useful in combination with known anti-cancer agents. Such known anti-cancer agents include the following: estrogen receptor modulators, androgen receptor modulators, retinoid receptor modulators, cytotoxic agents, antiproliferative agents, prenyl-protein transferase inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, HIV protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors, and other angiogenesis inhibitors.

“Estrogen receptor modulators” refers to compounds which interfere or inhibit the binding of estrogen to the receptor, regardless of mechanism. Examples of estrogen receptor modulators include, but are not limited to, tamoxifen, raloxifene, idoxifene, LY353381, LY117081, toremifene, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]-

phenyl-2,2-dimethylpropanoate, 4,4'-dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone, and SH646.

“Androgen receptor modulators” refers to compounds which interfere or inhibit the binding of androgens to the receptor, regardless of mechanism.

Examples of androgen receptor modulators include finasteride and other 5 α -reductase inhibitors, nilutamide, flutamide, bicalutamide, liarozole, and abiraterone acetate.

“Retinoid receptor modulators” refers to compounds which interfere or inhibit the binding of retinoids to the receptor, regardless of mechanism. Examples of such retinoid receptor modulators include bexarotene, tretinoin, 13-cis-retinoic acid, 9-cis-retinoic acid, α -difluoromethylornithine, ILX23-7553, trans-N-(4'-hydroxyphenyl)retinamide, N-4-carboxyphenyl retinamide,

“Cytotoxic agents” refer to compounds which cause cell death primarily by interfering directly with the cell's functioning or inhibit or interfere with cell myosis, including alkylating agents, tumor necrosis factors, intercalators, microtubulin inhibitors, and topoisomerase inhibitors.

Examples of cytotoxic agents include, but are not limited to, tirapazimine, sertenef, cachectin, ifosfamide, tasonermin, lonidamine, carboplatin, altretamine, prednimustine, dibromodulcitol, ranimustine, fotemustine, nedaplatin, oxaliplatin, temozolomide, heptaplatin, estramustine, improsulfan tosilate, trofosfamide, nimustine, dibrospidium chloride, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromycin, cisplatin, irofulven, dexifosfamide, cis-aminedichloro(2-methylpyridine) platinum, benzylguanine, glufosfamide, GPX100, (trans, trans, trans)-bis- μ -(hexane-1,6-diamine)- μ -[diamine-platinum(II)]bis[diamine(chloro)platinum(II)]tetrachloride, diarizidinylspermine, arsenic trioxide, 1-(11-dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthine, zorubicin, idarubicin, bisantrene, mitoxantrone, pirarubicin, pinafide, valrubicin, amrubicin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxo-10-hydroxycarminomycin, annamycin, galarubicin, elinafide, MEN10755, and 4-demethoxy-3-deamino-3-aziridinyl-4-methylsulphonyl-daunorubicin.

Examples of microtubulin inhibitors include paclitaxel, vindesine sulfate, 3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvincalcoloblastine, docetaxol, rhizoxin, dolastatin, mivobulin isethionate, auristatin, cemadotin, RPR109881, BMS184476, vinflunine, cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)benzene sulfonamide, anhydrovinblastine, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-proline-t-butylamide, TDX258, and BMS188797.

Some examples of topoisomerase inhibitors are topotecan, hycaptamine, irinotecan, rubitecan, 6-ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzylidene-chartreusin, 9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridine-2-(6H)propanamine, 1-amino-9-ethyl-5-fluoro-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinoline-10,13(9H,15H)dione, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposide phosphate, teniposide, sobuzoxane, 2'-dimethylamino-2'-deoxy-etoposide, GL331, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carboxamide, asulacrine, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-one, 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]-phenanthridinium, 6,9-bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isoguinoline-5,10-dione, 5-(3-aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-one, N-[1-[2(diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamide, N-(2-(dimethylamino)ethyl)acridine-4-carboxamide, 6-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-one, and dimesna.

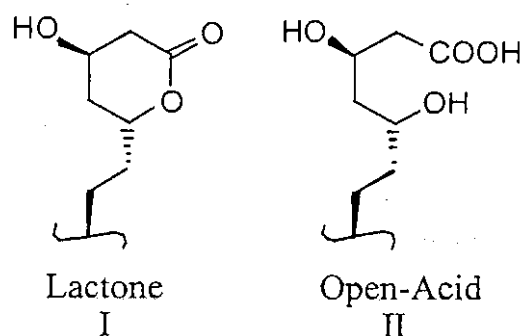
"Antiproliferative agents" includes antisense RNA and DNA oligonucleotides such as G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, and INX3001, and antimetabolites such as enocitabine, carmofur, tegafur, pentostatin, doxifluridine, trimetrexate, fludarabine, capecitabine, galocitabine, cytarabine ocfosphate, fosteabine sodium hydrate, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurin, decitabine, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabine, 2'-deoxy-2'-methylidenecytidine, 2'-fluoromethylene-2'-

deoxycytidine, N-[5-(2,3-dihydro-benzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorophenyl)urea, N6-[4-deoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-mannoheptopyranosyl]adenine, aplidine, ecteinascidin, troxacitabine, 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutamic acid, aminopterin, 5-fluorouracil, alanosine, 11-acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yl acetic acid ester, swainsonine, lometrexol, dexrazoxane, methioninase, 2'-cyano-2'-deoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-arabino furanosyl cytosine, and 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone. "Antiproliferative agents" also includes monoclonal antibodies to growth factors, other than those listed under "angiogenesis inhibitors", such as trastuzumab, and tumor suppressor genes, such as p53, which can be delivered via recombinant virus-mediated gene transfer (see U.S. Patent No. 6,069,134, for example).

"HMG-CoA reductase inhibitors" refers to inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase. Compounds which have inhibitory activity for HMG-CoA reductase can be readily identified by using assays well-known in the art. For example, see the assays described or cited in U.S. Patent 4,231,938 at col. 6, and WO 84/02131 at pp. 30-33. The terms "HMG-CoA reductase inhibitor" and "inhibitor of HMG-CoA reductase" have the same meaning when used herein.

Examples of HMG-CoA reductase inhibitors that may be used include but are not limited to lovastatin (MEVACOR[®]; see US Patent No. 4,231,938; 4,294,926; 4,319,039), simvastatin (ZOCOR[®]; see US Patent No. 4,444,784; 4,820,850; 4,916,239), pravastatin (PRAVACHOL[®]; see US Patent Nos. 4,346,227; 4,537,859; 4,410,629; 5,030,447 and 5,180,589), fluvastatin (LESCOL[®]; see US Patent Nos. 5,354,772; 4,911,165; 4,929,437; 5,189,164; 5,118,853; 5,290,946; 5,356,896), atorvastatin (LIPITOR[®]; see US Patent Nos. 5,273,995; 4,681,893; 5,489,691; 5,342,952) and cerivastatin (also known as rivastatin and BAYCHOL[®]; see US Patent No. 5,177,080). The structural formulas of these and additional HMG-CoA reductase inhibitors that may be used in the instant methods are described at

page 87 of M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 February 1996) and US Patent Nos. 4,782,084 and 4,885,314. The term HMG-CoA reductase inhibitor as used herein includes all pharmaceutically acceptable lactone and open-acid forms (i.e., where the lactone ring is opened to form the free acid) as well as salt and ester forms of compounds which have HMG-CoA reductase inhibitory activity, and therefor the use of such salts, esters, open-acid and lactone forms is included within the scope of this invention. An illustration of the lactone portion and its corresponding open-acid form is shown below as structures I and II.



In HMG-CoA reductase inhibitors where an open-acid form can exist, salt and ester forms may preferably be formed from the open-acid, and all such forms are included within the meaning of the term "HMG-CoA reductase inhibitor" as used herein. Preferably, the HMG-CoA reductase inhibitor is selected from lovastatin and simvastatin, and most preferably simvastatin. Herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" with respect to the HMG-CoA reductase inhibitor shall mean non-toxic salts of the compounds employed in this invention which are generally prepared by reacting the free acid with a suitable organic or inorganic base, particularly those formed from cations such as sodium, potassium, aluminum, calcium, lithium, magnesium, zinc and tetramethylammonium, as well as those salts formed from amines such as ammonia, ethylenediamine, N-methylglucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine, 1-p-chlorobenzyl-2-pyrrolidine-1'-yl-methylbenzimidazole, diethylamine, piperazine, and tris(hydroxymethyl)

aminomethane. Further examples of salt forms of HMG-CoA reductase inhibitors may include, but are not limited to, acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, clavulanate, citrate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynapthoate, iodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, oleate, oxalate, pamaote, palmitate, panthothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodide, and valerate.

Ester derivatives of the described HMG-CoA reductase inhibitor compounds may act as prodrugs which, when absorbed into the bloodstream of a warm-blooded animal, may cleave in such a manner as to release the drug form and permit the drug to afford improved therapeutic efficacy.

“Prenyl-protein transferase inhibitor” refers to a compound which inhibits any one or any combination of the prenyl-protein transferase enzymes, including farnesyl-protein transferase (FPTase), geranylgeranyl-protein transferase type I (GGPTase-I), and geranylgeranyl-protein transferase type-II (GGPTase-II, also called Rab GGPTase). Examples of prenyl-protein transferase inhibiting compounds include (+)-6-[amino(4-chlorophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-methyl-2(1*H*)-quinolinone, (-)-6-[amino(4-chlorophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-methyl-2(1*H*)-quinolinone, (+)-6-[amino(4-chlorophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-methyl-2(1*H*)-quinolinone, 5(S)-*n*-butyl-1-(2,3-dimethylphenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinone, (S)-1-(3-chlorophenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-5-[2-(ethanesulfonyl)methyl]-2-piperazinone, 5(S)-*n*-Butyl-1-(2-methylphenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinone, 1-(3-chlorophenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-2-methyl-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinone, 1-(2,2-diphenylethyl)-3-[N-(1-(4-cyanobenzyl)-1H-imidazol-5-ylethyl)carbamoyl]piperidine, 4-{5-[4-Hydroxymethyl]-4-(4-

chloropyridin-2-ylmethyl)-piperidine-1-ylmethyl]-2-methylimidazol-1-ylmethyl}benzotrile, 4-{5-[4-hydroxymethyl-4-(3-chlorobenzyl)-piperidine-1-ylmethyl]-2-methylimidazol-1-ylmethyl}benzotrile, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)benzyl]-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzotrile, 4-{3-[4-(5-chloro-2-oxo-2H-[1,2']bipyridin-5'-ylmethyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzotrile, 4-{3-[4-(2-Oxo-2H-[1,2']bipyridin-5'-ylmethyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzotrile, 4-[3-(2-Oxo-1-phenyl-1,2-dihydropyridin-4-ylmethyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzotrile, 18,19-dihydro-19-oxo-5*H*,17*H*-6,10:12,16-dimetheno-1*H*-imidazo[4,3-*c*][1,11,4]dioxazacyclo -nonadecine-9-carbonitrile, (±)-19,20-Dihydro-19-oxo-5*H*-18,21-ethano-12,14-etheno-6,10-metheno-22*H*-benzo[*d*]imidazo[4,3-*k*][1,6,9,12]oxatriaza-cyclooctadecine-9-carbonitrile, 19,20-dihydro-19-oxo-5*H*,17*H*-18,21-ethano-6,10:12,16-dimetheno-22*H*-imidazo[3,4-*h*][1,8,11,14]oxatriazacycloeicosine-9-carbonitrile, and (±)-19,20-Dihydro-3-methyl-19-oxo-5*H*-18,21-ethano-12,14-etheno-6,10-metheno-22*H*-benzo[*d*]imidazo[4,3-*k*][1,6,9,12]oxa-triazacyclooctadecine-9-carbonitrile.

Other examples of prenyl-protein transferase inhibitors can be found in the following publications and patents: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, U. S. Pat. No. 5,420,245, U. S. Pat. No. 5,523,430, U. S. Pat. No. 5,532,359, U. S. Pat. No. 5,510,510, U. S. Pat. No. 5,589,485, U. S. Pat. No. 5,602,098, European Pat. Publ. 0 618 221, European Pat. Publ. 0 675 112, European Pat. Publ. 0 604 181, European Pat. Publ. 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, U.S. Pat. No. 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, U.S. Pat. No. 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO

97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, and U. S. Pat. No. 5,532,359. For an example of the role of a prenyl-protein transferase inhibitor on angiogenesis see *European J. of Cancer*, Vol. 35, No. 9, pp.1394-1401 (1999).

Examples of HIV protease inhibitors include amprenavir, abacavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, indinavir, nelfinavir, tipranavir, ritonavir, saquinavir, ABT-378, AG 1776, and BMS-232,632. Examples of reverse transcriptase inhibitors include delaviridine, efavirenz, GS-840, HB Y097, lamivudine, nevirapine, AZT, 3TC, ddC, and ddI.

“Angiogenesis inhibitors” refers to compounds that inhibit the formation of new blood vessels, regardless of mechanism. Examples of angiogenesis inhibitors include, but are not limited to, tyrosine kinase inhibitors, such as inhibitors of the tyrosine kinase receptors Flt-1 (VEGFR1) and Flk-1/KDR (VEGFR20), inhibitors of epidermal-derived, fibroblast-derived, or platelet derived growth factors, MMP (matrix metalloprotease) inhibitors, integrin blockers, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfate, cyclooxygenase inhibitors, including nonsteroidal anti-inflammatories (NSAIDs) like aspirin and ibuprofen as well as selective cyclooxygenase-2 inhibitors like celecoxib and rofecoxib (*PNAS*, Vol. 89, p. 7384 (1992); *JNCI*, Vol. 69, p. 475 (1982); *Arch. Ophthalmol.*, Vol. 108, p.573 (1990); *Anat. Rec.*, Vol. 238, p. 68 (1994); *FEBS Letters*, Vol. 372, p. 83 (1995); *Clin. Orthop.* Vol. 313, p. 76 (1995); *J. Mol. Endocrinol.*, Vol. 16, p.107 (1996); *Jpn. J. Pharmacol.*, Vol. 75, p. 105 (1997); *Cancer Res.*, Vol. 57, p. 1625 (1997); *Cell*, Vol. 93, p. 705 (1998); *Intl. J. Mol. Med.*, Vol. 2, p. 715 (1998); *J. Biol. Chem.*, Vol. 274, p. 9116 (1999)), carboxyamidotriazole, combretastatin A-4, squalamine, 6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, angiotensin II antagonists (see Fernandez et al., *J. Lab. Clin. Med.* 105:141-145 (1985)), and antibodies to VEGF. (see, *Nature Biotechnology*, Vol. 17, pp.963-968 (October 1999); Kim et al., *Nature*, 362, 841-844 (1993)).

Other examples of angiogenesis inhibitors include, but are not limited to, endostatin, ukrain, ranpirinase, IM862, 5-methoxy-4-[2-methyl-3-(3-methyl-2-

butenyl)oxiranyl]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-yl(chloroacetyl)carbamate, acetyldinanaline, 5-amino-1-[[3,5-dichloro-4-(4-chlorobenzoyl)phenyl]methyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide, CM101, squalamine, combretastatin, RPI4610, NX31838, sulfated mannopentaose phosphate, 7,7-(carbonyl-bis[imino-N-methyl-4,2-pyrrolocarbonylimino[N-methyl-4,2-pyrrole]-carbonylimino]-bis-(1,3-naphthalene disulfonate), and 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone (SU5416).

As used above, "integrin blockers" refers to compounds which selectively antagonize, inhibit or counteract binding of a physiological ligand to the $\alpha_v\beta_3$ integrin, to compounds which selectively antagonize, inhibit or counteract binding of a physiological ligand to the $\alpha_v\beta_5$ integrin, to compounds which antagonize, inhibit or counteract binding of a physiological ligand to both the $\alpha_v\beta_3$ integrin and the $\alpha_v\beta_5$ integrin, and to compounds which antagonize, inhibit or counteract the activity of the particular integrin(s) expressed on capillary endothelial cells. The term also refers to antagonists of the $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ and $\alpha_6\beta_4$ integrins. The term also refers to antagonists of any combination of $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ and $\alpha_6\beta_4$ integrins.

Some specific examples of tyrosine kinase inhibitors include N-(trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamide, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidene]indolin-2-one, 17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin, 4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxy-6-[3-(4-morpholinyl)propoxyl]quinazoline, N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahydro-10-(hydroxymethyl)-10-hydroxy-9-methyl-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-one, SH268, genistein, STI571, CEP2563, 4-(3-chlorophenylamino)-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinemethane sulfonate, 4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimethoxyquinazoline, 4-(4'-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimethoxyquinazoline, SU6668, STI571A, N-4-chlorophenyl-4-(4-pyridylmethyl)-1-phthalazinamine, and EMD121974.

The instant compounds are also useful, alone or in combination with platelet fibrinogen receptor (GP IIb/IIIa) antagonists, such as tirofiban, to inhibit metastasis of cancerous cells. Tumor cells can activate platelets largely via thrombin generation. This activation is associated with the release of VEGF. The release of VEGF enhances metastasis by increasing extravasation at points of adhesion to vascular endothelium (Amirkhosravi, *Platelets* 10, 285-292, 1999). Therefore, the present compounds can serve to inhibit metastasis, alone or in combination with GP IIb/IIIa) antagonists. Examples of other fibrinogen receptor antagonists include abciximab, eptifibatide, sibrafiban, lamifiban, lotrafiban, cromofiban, and CT50352.

If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described below and the other pharmaceutically active agent(s) within its approved dosage range. Compounds of the instant invention may alternatively be used sequentially with known pharmaceutically acceptable agent(s) when a combination formulation is inappropriate.

The term "administration" and variants thereof (e.g., "administering" a compound) in reference to a compound of the invention means introducing the compound or a prodrug of the compound into the system of the animal in need of treatment. When a compound of the invention or prodrug thereof is provided in combination with one or more other active agents (e.g., a cytotoxic agent, etc.), "administration" and its variants are each understood to include concurrent and sequential introduction of the compound or prodrug thereof and other agents.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

The term "therapeutically effective amount" as used herein means that amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician.

The term "treating cancer" or "treatment of cancer" refers to administration to a mammal afflicted with a cancerous condition and refers to an effect that alleviates the cancerous condition by killing the cancerous cells, but also to an effect that results in the inhibition of growth and/or metastasis of the cancer.

The present invention also encompasses a pharmaceutical composition useful in the treatment of cancer, comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compounds of this invention, with or without pharmaceutically acceptable carriers or diluents. Suitable compositions of this invention include aqueous solutions comprising compounds of this invention and pharmacologically acceptable carriers, e.g., saline, at a pH level, e.g., 7.4. The solutions may be introduced into a patient's bloodstream by local bolus injection.

When a compound according to this invention is administered into a human subject, the daily dosage will normally be determined by the prescribing physician with the dosage generally varying according to the age, weight, and response of the individual patient, as well as the severity of the patient's symptoms.

In one exemplary application, a suitable amount of compound is administered to a mammal undergoing treatment for cancer. Administration occurs in an amount between about 0.1 mg/kg of body weight to about 60 mg/kg of body weight per day, preferably of between 0.5 mg/kg of body weight to about 40 mg/kg of body weight per day.

ASSAYS

The compounds of the instant invention described in the Examples were tested by the assays described below and were found to have kinase inhibitory activity. Other assays are known in the literature and could be readily performed by those of skill in the art. (see, for example, Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538-549).

I. VEGF RECEPTOR KINASE ASSAY

VEGF receptor kinase activity is measured by incorporation of radio-labeled phosphate into polyglutamic acid, tyrosine, 4:1 (pEY) substrate. The phosphorylated pEY product is trapped onto a filter membrane and the incorporation of radio-labeled phosphate quantified by scintillation counting.

MATERIALS

VEGF Receptor Kinase

The intracellular tyrosine kinase domains of human KDR (Terman, B.I. et al. *Oncogene* (1991) vol. 6, pp. 1677-1683.) and Flt-1 (Shibuya, M. et al. *Oncogene* (1990) vol. 5, pp. 519-524) were cloned as glutathione S-transferase (GST) gene fusion proteins. This was accomplished by cloning the cytoplasmic domain of the KDR kinase as an in frame fusion at the carboxy terminus of the GST gene. Soluble recombinant GST-kinase domain fusion proteins were expressed in *Spodoptera frugiperda* (Sf21) insect cells (Invitrogen) using a baculovirus expression vector (pAcG2T, Pharmingen).

The other materials used and their compositions were as follows:

Lysis buffer: 50 mM Tris pH 7.4, 0.5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0.5% triton X-100, 10 % glycerol, 10 mg/mL of each leupeptin, pepstatin and aprotinin and 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride (all Sigma).

Wash buffer: 50 mM Tris pH 7.4, 0.5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0.05% triton X-100, 10 % glycerol, 10 mg/mL of each leupeptin, pepstatin and aprotinin and 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride.

Dialysis buffer: 50 mM Tris pH 7.4, 0.5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0.05% triton X-100, 50 % glycerol, 10 mg/mL of each leupeptin, pepstatin and aprotinin and 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride.

10 X reaction buffer: 200 mM Tris, pH 7.4, 1.0 M NaCl, 50 mM MnCl₂, 10 mM DTT and 5 mg/mL bovine serum albumin (Sigma).

Enzyme dilution buffer: 50 mM Tris, pH 7.4, 0.1 M NaCl, 1 mM DTT, 10 % glycerol, 100 mg/mL BSA.

10 X Substrate: 750 µg/mL poly (glutamic acid, tyrosine; 4:1) (Sigma).

Stop solution: 30% trichloroacetic acid, 0.2 M sodium pyrophosphate (both Fisher).

Wash solution: 15% trichloroacetic acid, 0.2 M sodium pyrophosphate.

Filter plates: Millipore #MAFC NOB, GF/C glass fiber 96 well plate.

METHOD

A. Protein purification

1. Sf21 cells were infected with recombinant virus at a multiplicity of infection of 5 virus particles/ cell and grown at 27 °C for 48 hours.
2. All steps were performed at 4^oC. Infected cells were harvested by centrifugation at 1000 X g and lysed at 4 °C for 30 minutes with 1/10 volume of lysis buffer followed by centrifugation at 100,000Xg for 1 hour. The supernatant was then passed over a glutathione Sepharose column (Pharmacia) equilibrated in lysis buffer and washed with 5 volumes of the same buffer followed by 5 volumes of wash buffer. Recombinant GST-KDR protein

was eluted with wash buffer/10 mM reduced glutathione (Sigma) and dialyzed against dialysis buffer.

B. VEGF receptor kinase assay

1. Add 5 μ l of inhibitor or control to the assay in 50% DMSO.
2. Add 35 μ l of reaction mix containing 5 μ l of 10 X reaction buffer, 5 μ l 25 mM ATP/10 μ Ci [33 P]ATP (Amersham), and 5 μ l 10 X substrate.
3. Start the reaction by the addition of 10 μ l of KDR (25 nM) in enzyme dilution buffer.
4. Mix and incubate at room temperature for 15 minutes.
5. Stop by the addition of 50 μ l stop solution.
6. Incubate for 15 minutes at 4 $^{\circ}$ C.
7. Transfer a 90 μ l aliquot to filter plate.
8. Aspirate and wash 3 times with wash solution.
9. Add 30 μ l of scintillation cocktail, seal plate and count in a Wallac Microbeta scintillation counter.

II. HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELL MITOGENESIS ASSAY

Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) in culture proliferate in response to VEGF treatment and can be used as an assay system to quantify the effects of KDR kinase inhibitors on VEGF stimulation. In the assay described, quiescent HUVEC monolayers are treated with vehicle or test compound 2 hours prior to addition of VEGF or basic fibroblast growth factor (bFGF). The mitogenic response to VEGF or bFGF is determined by measuring the incorporation of [3 H]thymidine into cellular DNA.

MATERIALS

HUVECs: HUVECs frozen as primary culture isolates are obtained from Clonetics Corp. Cells are maintained in Endothelial Growth Medium (EGM; Clonetics) and are used for mitogenic assays described in passages 3-7 below.

Culture Plates: NUNCLON 96-well polystyrene tissue culture plates (NUNC #167008).

Assay Medium: Dulbecco's modification of Eagle's medium containing 1 g/mL glucose (low-glucose DMEM; Mediatech) plus 10% (v/v) fetal bovine serum (Clonetics).

Test Compounds: Working stocks of test compounds are diluted serially in 100% dimethylsulfoxide (DMSO) to 400-fold greater than their desired final concentrations. Final dilutions to 1X concentration are made directly into Assay Medium immediately prior to addition to cells.

10X Growth Factors: Solutions of human VEGF₁₆₅ (500 ng/mL; R&D Systems) and bFGF (10 ng/mL; R&D Systems) are prepared in Assay Medium.

10X [³H]Thymidine: [Methyl-³H]thymidine (20 Ci/mmol; Dupont-NEN) is diluted to 80 μ Ci/mL in low-glucose DMEM.

Cell Wash Medium: Hank's balanced salt solution (Mediatech) containing 1 mg/mL bovine serum albumin (Boehringer-Mannheim).

Cell Lysis Solution: 1 N NaOH, 2% (w/v) Na₂CO₃.

METHOD

1. HUVEC monolayers maintained in EGM are harvested by trypsinization and plated at a density of 4000 cells per 100 μL Assay Medium per well in 96-well plates. Cells are growth-arrested for 24 hours at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO_2 .
2. Growth-arrest medium is replaced by 100 μL Assay Medium containing either vehicle (0.25% [v/v] DMSO) or the desired final concentration of test compound. All determinations are performed in triplicate. Cells are then incubated at 37°C with 5% CO_2 for 2 hours to allow test compounds to enter cells.
3. After the 2-hour pretreatment period, cells are stimulated by addition of 10 μL /well of either Assay Medium, 10X VEGF solution or 10X bFGF solution. Cells are then incubated at 37°C and 5% CO_2 .
4. After 24 hours in the presence of growth factors, 10X [^3H]thymidine (10 μL /well) is added.
5. Three days after addition of [^3H]thymidine, medium is removed by aspiration, and cells are washed twice with Cell Wash Medium (400 μL /well followed by 200 μL /well). The washed, adherent cells are then solubilized by addition of Cell Lysis Solution (100 μL /well) and warming to 37°C for 30 minutes. Cell lysates are transferred to 7-mL glass scintillation vials containing 150 μL of water. Scintillation cocktail (5 mL/vial) is added, and cell-associated radioactivity is determined by liquid scintillation spectroscopy.

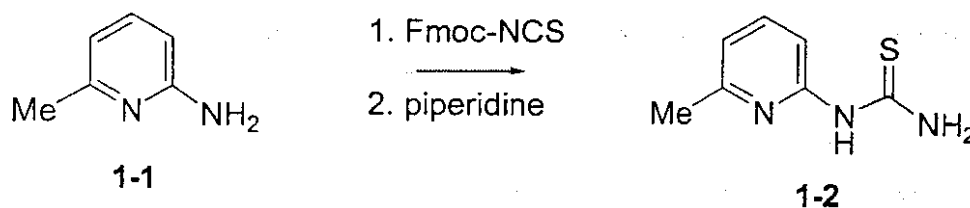
Based upon the foregoing assays the compounds of Formula I are inhibitors of VEGF and thus are useful for the inhibition of angiogenesis, such as in the treatment of ocular disease, e.g., diabetic retinopathy and in the treatment of cancers, e.g., solid tumors. The instant compounds inhibit VEGF-

stimulated mitogenesis of human vascular endothelial cells in culture with IC₅₀ values between 0.01 - 5.0 μ M. These compounds may also show selectivity over related tyrosine kinases (e.g., FGFR1 and the Src family; for relationship between Src kinases and VEGFR kinases, see Eliceiri et al., *Molecular Cell*, Vol. 4, pp.915-924, December 1999).

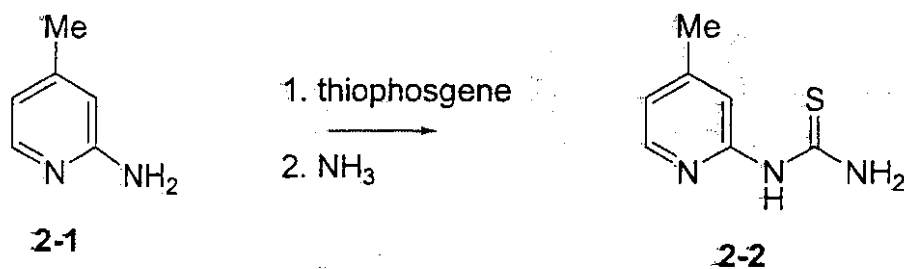
EXAMPLES

Examples provided are intended to assist in a further understanding of the invention. Particular materials employed, species and conditions are intended to be further illustrative of the invention and not limiting of the reasonable scope thereof.

SCHEME 1



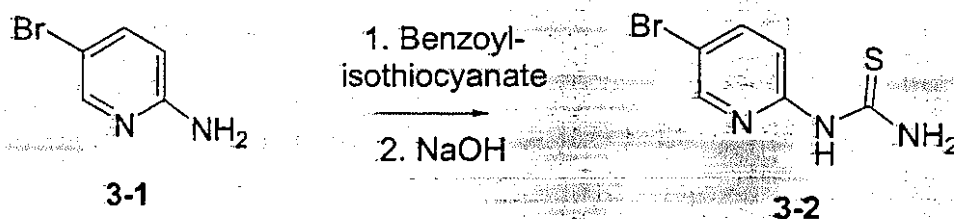
1.26 mM of the Fmoc-NCS (fluorenylmethoxycarbonyl isothiocyanate, Kearney, P. C.; Fernandez, M.; Flygare, J. A. *J.Org.Chem* 1998, 63, 196-200) were dissolved in 5 mL CH₂Cl₂ to which 0.86 mM amine were slowly added at room temperature. When the Fmoc reagent had been consumed, 2.5 mL of 20 % piperidine in methanol were added. The reaction was allowed to stir at room temperature for 3 more hours before being washed with water, extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄, and the organic layer concentrated. Removal of the Fmoc byproducts by washing with hexane afforded the product, (6-methyl-pyridin-2-yl)-thiourea, 1-2, which was used without further purification. M+1=168.0. (5-Trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-thiourea (1-3) was also made via this route. M+1=222.0.

SCHEME 2

The amine was dissolved in dichloroethane, DCE (0.5 M). The flask was then cooled to 0°C and two equivalents of triethylamine were added followed by 1.1 equivalents of thiophosgene. The reaction mixtures generally became viscous so more DCE was added. After two hours excess concentrated aqueous NH₄OH was added. The flask was allowed to warm to room temp and left stirring overnight. The DCE was removed to afford the product, which was filtered and washed with water.

The following thioureas were synthesized via this route:

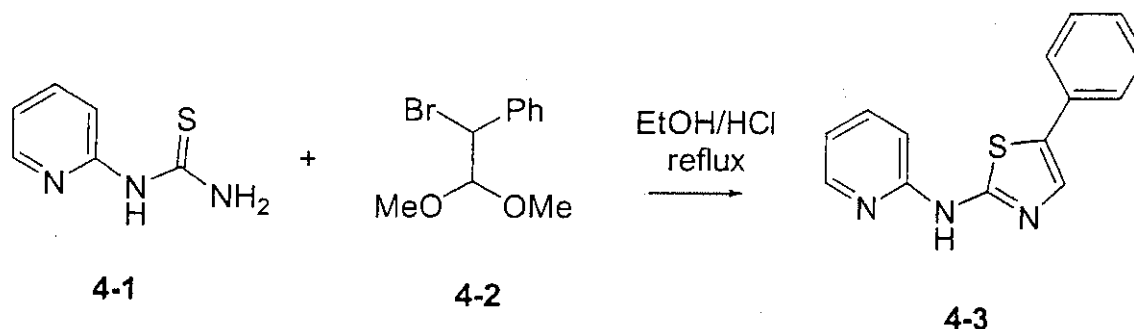
- (4-Methyl-pyridin-2-yl)-thiourea (2-2),
- (4,6-Dimethyl-pyridin-2-yl)-thiourea (2-3),
- (5-Methyl-pyridin-2-yl)-thiourea (2-4), and
- (5-chloro-pyridin-2-yl)-thiourea (2-5).

SCHEME 3

One equivalent of amine was combined with one equivalent of benzoyl isothiocyanate in a flame dried flask containing anhydrous dimethylformamide, DMF (0.5M). The reaction was stirred overnight under argon at room temperature. The DMF was then removed, and the remaining benzoyl compound refluxed in 3:1 THF (tetrahydrofuran) : 1 M aqueous NaOH. After three hours the THF was removed and the aqueous layer was brought to pH 8 and filtered when possible or extracted with methylene chloride. The methylene chloride layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford the desired product.

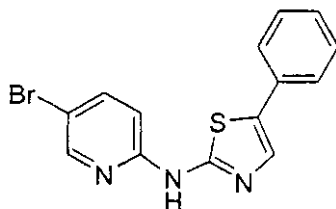
The following compounds were made via this route:

- (5-Bromo-pyridin-2-yl)-thiourea (3-2),
- 6-Thioureido-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (3-3),
- (6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-thiourea (3-4),
- [5-(3-Hydroxy-propyl)-pyridin-2-yl]-thiourea (3-5),
- (4-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-thiourea (3-6),
- Pyrimidin-2-yl-thiourea (3-7),
- (5-Chloro-pyridin-2-yl)-thiourea (3-8),
- (5-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-thiourea (3-9),
- (3-Phenoxymethyl-pyridin-2-yl)-thiourea (3-10),
- (3-Bromo-5-methyl-pyridin-2-yl)-thiourea (3-11), and
- (3,5-Dichloro-pyridin-2-yl)-thiourea (3-12).

SCHEME 4

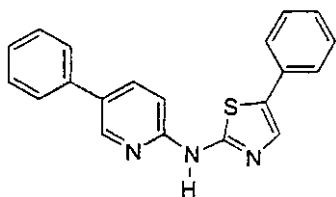
(1-Bromo-2,2-dimethoxy-ethyl)-benzene **4-2** (Bellesia, F.; Boni, M.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Gazz.Chim.Ital. 1993, 123, 629-632) (1.2 eq.) and the appropriate thiourea (1 eq.) were dissolved in 4:1 ethanol / HCl and heated to reflux while stirring overnight. The reaction mixture was then added to saturated sodium bicarbonate. The resulting precipitate was filtered and washed with ethyl acetate to give the desired thiazole. This work up gave compound **4-3**, (5-Phenyl-thiazol-2-yl)-pyridin-2-yl-amine, with HPLC purity greater than 90%. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.36 (1H, s), 8.35 (1H, dd, $J = 5.8, 0.8$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.741-7.698 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J = 7.2$ Hz) 7.39 (2H, t, $J = 7.6$ Hz) 7.25 (1H, t, $J = 7.4$ Hz) 7.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 5.9, 5.1$ Hz). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254.08$. mp $>200^\circ\text{C}$.

Compounds **4-4** through **4-18** below were synthesized via the procedure described above for **4-3**. Most compounds were obtained with greater than 90% purity after work-up. Compounds that were not produced in the desired purity were purified by column chromatography or via preparative HPLC.



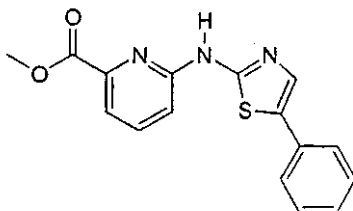
(5-Bromo-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine (4-4)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) of HBr salt: δ 11.58 (bs, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J=2.5, 8.8$), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.27 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=8.9$ Hz). mp $>220^\circ\text{C}$.



(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine (4-5)

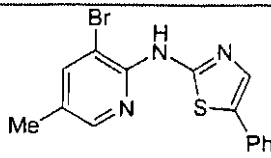
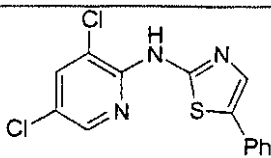
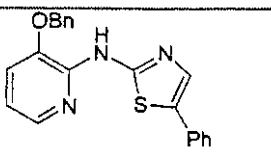
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.67 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.76 (dd, 1H, $J=6.1$ Hz), 7.58 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.45 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J=9.4$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J=8.5$ Hz). Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S} + .60$ molecules TFA (MW= 397.84, Base MW= 329.43, Salt/Base Ratio= 1.208): C, 64.00; H, 3.95; N, 10.56. Found: C, 63.99; H, 3.83; N, 10.20. mp $231-233^\circ\text{C}$. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330.0$.

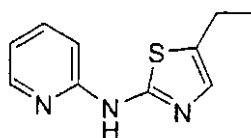


6-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (4-6)

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 11.62 (bs, 1H), 7.90 (t, 1H, J = 8.3Hz), 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.60 (dd, 2H, J=1.3, 8.4 Hz), 7.43 (t, 2H, J= 7.8 Hz), 7.32 (d, 1H, J= 8.3 Hz) 7.27 (t, 1H, J=7.3 Hz), 3.96 (s, 3H). Mp: 231-232 °C. M+1: 312.1.

No.	Structure	Name	MS (M+H)	MP
4-7		(5-Phenyl-thiazol-2-yl)-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-amine	322	>200
4-8		(3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	356	170
4-9		(6-Methyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	268.1	>200
4-10		(4,6-Dimethyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	282.1	
4-11		(4-Methyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	268.1	>200
4-12		(3-Methyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	268.1	
4-13		(5-Methyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	268.1	233
4-14		(5-Chloro-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	288	>250

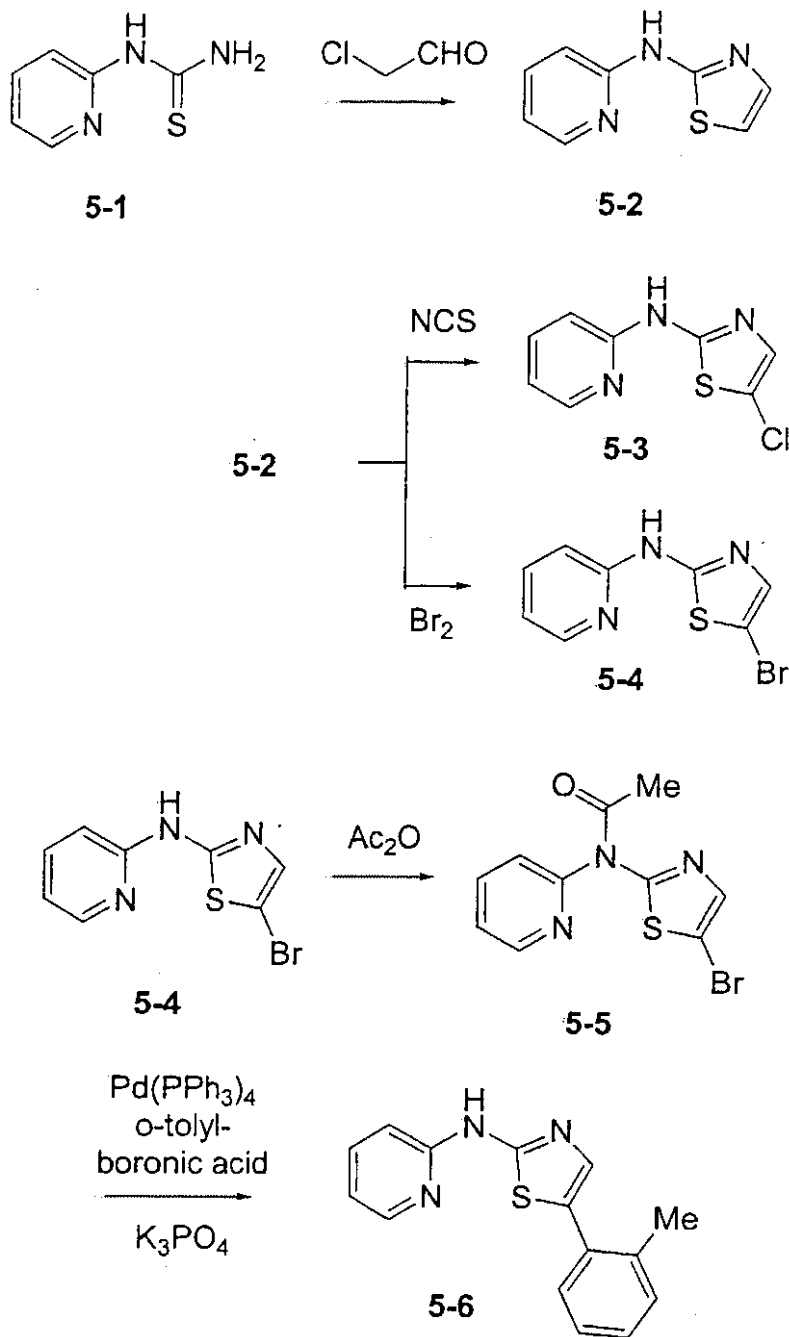
4-15		(3-Bromo-5-methyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	345.9, 248 347.9
4-16		(3,5-Dichloro-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	321.9, 238 323.9
4-17		(3-Benzyloxy-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	360.23



(5-Ethyl-thiazol-2-yl)-pyridin-2-yl-amine (4-18)

The procedure from above was followed substituting the 2-bromo-1,1-dimethoxy-butane for the (1-bromo-2,2-dimethoxy-ethyl)-benzene. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.99 (1H,s) 8.25 (1H,dd, J = 1.83, 0.91 Hz) 7.67 (1H t, J = 1.8 Hz) 7.05 (1H,s) 7.04 (1H,d, J = 4.9 Hz) 6.88 (1H, t, J = 4.94 Hz) 2.73 (2H,q, J = 7.5 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.5 Hz). mp = 113°C. MS [M+H]⁺=206.1.

SCHEME 5



Pyridin-2-yl-thiazol-2-yl-amine (5-2)

To a flask was added 2-pyridyl thiourea (**5-1**) (3.48 g, 22.7 mmol), 30mL ethanol, and 50% by weight chloroacetaldehyde (14.4 mL, 113.5 mol). The flask was then heated to reflux. As the mixture was heated, the urea slowly dissolved in solution. After 3 hours, the ethanol was removed under reduced pressure. Saturated aqueous NaHCO₃ was then added to the flask and a white precipitate formed after vigorous bubbling. The precipitate was filtered and washed with water. The white solid was then dried under vacuum overnight with P₂O₅ drying agent. ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.95 (bs, 1H), 8.37 (d, 1H, *J*=4.2 Hz), 7.61 (t, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.49 (d, 1H, *J*=3.5 Hz), 6.94 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 6.88 (t, 1H, *J*=7.1 Hz), 6.85 (d, 1H, *J*=3.7 Hz).

(5-Chloro-thiazol-2-yl)-pyridin-2-yl-amine (5-3)

Pyridin-2-yl-thiazol-2-yl-amine (**5-2**) and 1.2 equivalents of N-chlorosuccinimide were combined in a flame dried flask and allowed to stir together overnight under argon in anhydrous dioxane (0.25 M). The dioxane solution was then diluted with water and the resulting product filtered off. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.463 (1H,s) 8.30 (dd, 1H, *J*= 4.9, 0.9 Hz) 7.73 (t, 1H, *J* = 8.42 Hz) 7.38 (s, 1H) 7.03 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) 6.96 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz). MS [M+H]⁺ = 211.9.

(5-Bromo-thiazol-2-yl)-pyridin-2-yl-amine (5-4)

To a flask containing pyridin-2-yl-thiazol-2-yl-amine (**5-2**, 3.92 g, .0221 mol) was added acetic acid. Bromine (1.14mL, .0221 mol) was then added dropwise to the stirred solution at ambient temperature. The reaction was stirred for 15 min, resulting in an orange-white precipitate. At 15 min, 100 mL H₂O were added and solid NaHCO₃ introduced, causing a large amount of foaming. The product was obtained as a tan colored precipitate, which was washed with 1.5L H₂O and dried under high vacuum overnight. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.53 (bs, 1H), 8.31 (d, 1H, *J*=3.3 Hz), 7.73 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 6.96 (t, 1H, *J*=5.5 Hz). Mp: 210-212 °C (dec). [M+H]⁺ = 255.9.

N-(5-Bromo-thiazol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-acetamide (5-5)

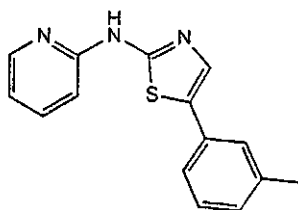
To a flask containing (5-Bromo-thiazol-2-yl)-pyridin-2-yl-amine (5-4, 4.58 g, 17.9 mmol) was added 30 mL acetic anhydride. The suspension was then heated to 100 °C. After about 1.5 hours, the acetic anhydride and acetic acid was removed under reduced pressure, heating the bath to 70 °C. Two 70 mL portions of toluene were also added for azeotropic distillation. The product was obtained as a tan colored precipitate. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.65 (d, 1H, *J*=3.9 Hz), 8.09 (t, 1H, *J*= 8.6 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=8 Hz), 7.59 (t, 1H, *J*=6.6 Hz), 7.47 (s, 1H). mp 132-138 °C.

Pyridin-2-yl-(5-*o*-tolyl-thiazol-2-yl)-amine (5-6)

To a flame dried round bottom flask previously flushed with argon was added N-(5-bromo-thiazol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-acetamide (5-5) (50mg, 1.7 mmol, *o*-tolylboronic acid (2.6 mmol), potassium phosphate tribasic (108 mg, 5.1 mmol), palladium tetrakis(triphenyl phosphine) (20 mg, 0.2 mmol), and 3mL of anhydrous dioxane. The vessel was flushed twice with argon and was heated to 100 °C under Argon. After 20h workup was performed as follows: The reaction was cooled to ambient temperature and the dioxane was removed via rotary evaporation. The crude mixture was diluted in 1.5 mL CH₂Cl₂ and 2 mL water, and the resulting biphasic mixture was transferred to a Whatman 12mL 1PS filter tube. The layers were mixed and the organic layer was drained into a collection tube; the extraction was repeated with an additional 2 mL of CH₂Cl₂. The organic layer was concentrated and the resulting solid was dissolved in DMSO. Purification was performed via Gilson reverse phase automated column chromatography. Only pure desired fractions were combined into a reaction vessel, contaminated fractions were discarded. An equal portion of methanol was added corresponding to the volume of acetonitrile/water present in the combined samples. LiOH monohydrate (5.0 eq.) was added to the stirred solution. The reaction was complete via MS within 10 min or less after the addition of the LiOH. The reaction was concentrated to almost complete dryness. The product was obtained as a precipitate which was filtered, washed with water, and dried. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H, *J*=4.2 Hz), 7.68 (t, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.42 (d, 1H, *J*=9.7 Hz),

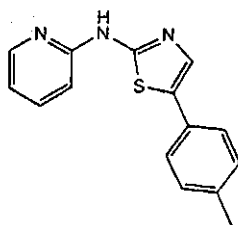
7.33 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.08 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.97 (t, 1H, $J=4.9$ Hz), 2.46 (s, 3H). Mp: 155-160 °C. MS $[M+H]^+ = 268.0$.

The following examples were synthesized by the same procedure:



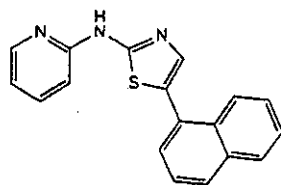
Pyridin-2-yl-(5-*m*-tolyl-thiazol-2-yl)-amine (5-7)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.21 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H, $J=4.6$ Hz), 7.64 (s, 1H), 7.64 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.29 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J=8.3$ Hz), 2.41 (s, 3H). Mp: 204-205 °C. $M+1$: 268.0. Mp: 204-205 °C.



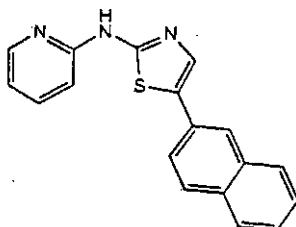
Pyridin-2-yl-(5-*p*-tolyl-thiazol-2-yl)-amine (5-8)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.87 (bs, 1H), 8.40 (dd, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.63 (td, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 6.89-6.92 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). $M+1$: 268.0.

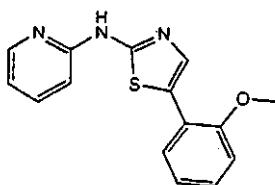


(5-Naphthalen-1-yl-thiazol-2-yl)-pyridin-2-yl-amine (5-9)

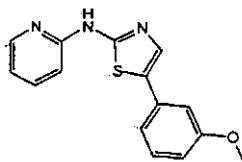
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.88 (bs, 1H), 8.37 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.32 (dd, 1H, $J=6.2$ Hz), 7.91 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 6.99 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.89 (td, 1H, $J=7.3$ Hz). $M+1$: 304.2. Mp: 223.5-226 °C.

(5-Naphthalen-2-yl-thiazol-2-yl)-pyridin-2-yl-amine (5-10)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD): δ 8.42 (dd, 1H, $J=5$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J=1.1$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.68 (s, 1H), 7.64 (td, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.50 (td, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.45 (td, 1H, $J=6.6$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.93 (td, 1H, $J=6.6$ Hz). $M+1$: 304.2. Mp: 230-232.5 °C.

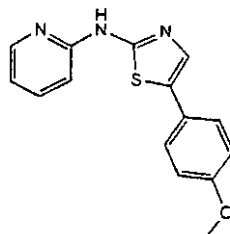
[5-(2-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-11)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.24 (bs, 1H), 8.40 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.26 (td, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.00 (td, 2H, $J=8.9$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.90 (td, 1H, $J=7.1$ Hz), 3.97 (s, 3H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284.2$.

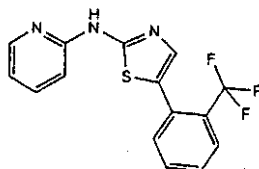


[5-(3-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-12)

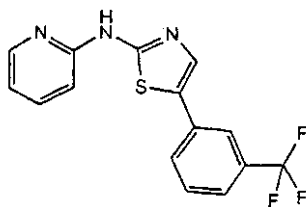
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.28 (bs, 1H), 8.41 (dd, 1H, $J=5.6$ Hz), 7.66 (s, 1H), 7.65 (td, 1H, $J=9.8$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.91 (td, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.88 (s, 3H). $M+1$: 284.2. Mp: 170-171.5 °C

[5-(4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-13)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.26 (bs, 1H), 8.33 (dd, 1H, $J=0.9, 5.0$ Hz), 7.69 (dt, 1H, $J=1.8, 8.8$ Hz), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, $J=11.8$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.97 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.93 (dd, 1H, $J=5.1, 6.3$ Hz), 3.78 (s, 3H). $M+1$: 284.0.

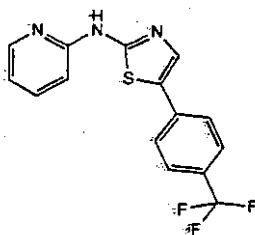
Pyridin-2-yl[5-(2-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-2-yl]-amine (5-14)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.13 (bs, 1H), 8.36 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.62 (td, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.48 (t, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.45 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.89 (t, 1H, $J=5.3$ Hz). $M+1$: 322.2. Mp: 195-203 °C.



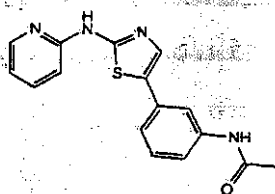
Pyridin-2-yl-[5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-2-yl]-amine (5-15)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.87 (bs, 1H), 8.44 (dd, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.83 (s, 1H), 7.77 (t, 1H, $J=1.3$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.67 (td, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.50-7.52 (m, 2H), 6.95 (td, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J=8.4$ Hz). $M+1$: 322.0. Mp : 242-244 $^\circ\text{C}$.



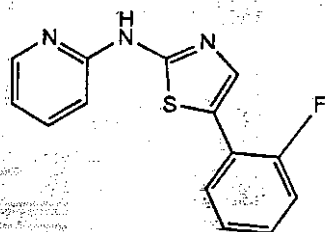
Pyridin-2-yl-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-2-yl]-amine (5-16)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD): δ 8.40 (dd, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.61-7.69 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (t, 1H, $J=3.7$ Hz). $M+1$: 322.2. Mp : >250 $^\circ\text{C}$.



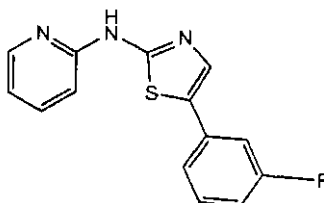
N-{3-[(Pyridin-2-ylamino)-thiazol-5-yl]-phenyl}-acetamide (5-17)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD): δ 8.36 (dd, 1H, $J=4.2$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.64 (td, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.55 (s, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.91 (td, 1H, $J=5.7$ Hz), 2.17 (s, 3H). $M+1$: 311.2.

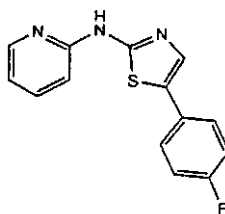


[5-(2-Fluoro-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-18)

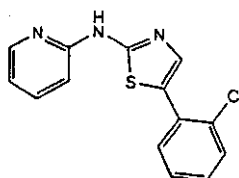
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.64 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H, *J*=4.1 Hz), 7.83 (d, 1H, *J*=1.6 Hz), 7.65 (td, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.63 (td, 1H, *J*=9.1 Hz), 7.13-7.26 (m, 3H), 6.90-6.94 (m, 2H). M+1: 272.2. Mp: 227-228 °C.

[5-(3-Fluoro-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-19)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.44 (bs, 1H), 8.35 (dd, 1H, *J*=4.1 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.73 (td, 1H, *J*=9.3 Hz), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.96 (td, 1H, *J*=7.0 Hz). M+1: 272.2. Mp: > 250 °C.

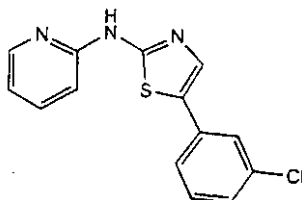
[5-(4-Fluoro-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-20)

¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD): δ 8.37 (dd, 1H, *J*=5.2 Hz), 7.64 (td, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H). M+1: 272.2. Mp: 239-240 °C.

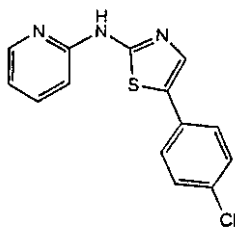


[5-(2-Chloro-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-21)

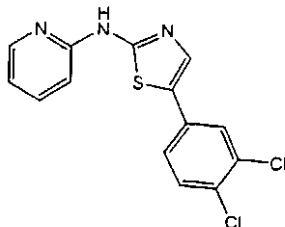
$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ 8.37 (dd, 1H, $J=4.1$ Hz), 7.64 (s, 1H), 7.63 (td, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.29 (td, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.24 (td, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.91 (td, 1H, $J=7.0$ Hz). $M+1$: 288.2. Mp: 213-215 °C.

[5-(3-Chloro-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-22)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.45 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.92 (s, 1H), 7.73 (td, 1H, $J=6.5$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.30 (dd, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.97 (td, 1H, $J=6.3$ Hz). $M+1$: 288.2. Mp: 242-243 °C.

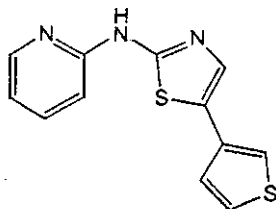
[5-(4-Chloro-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-23)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.40 (bs, 1H), 8.34 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.72 (td, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.96 (td, 1H, $J=5.9$ Hz). $M+1$: 322.0. Mp: >250 °C.



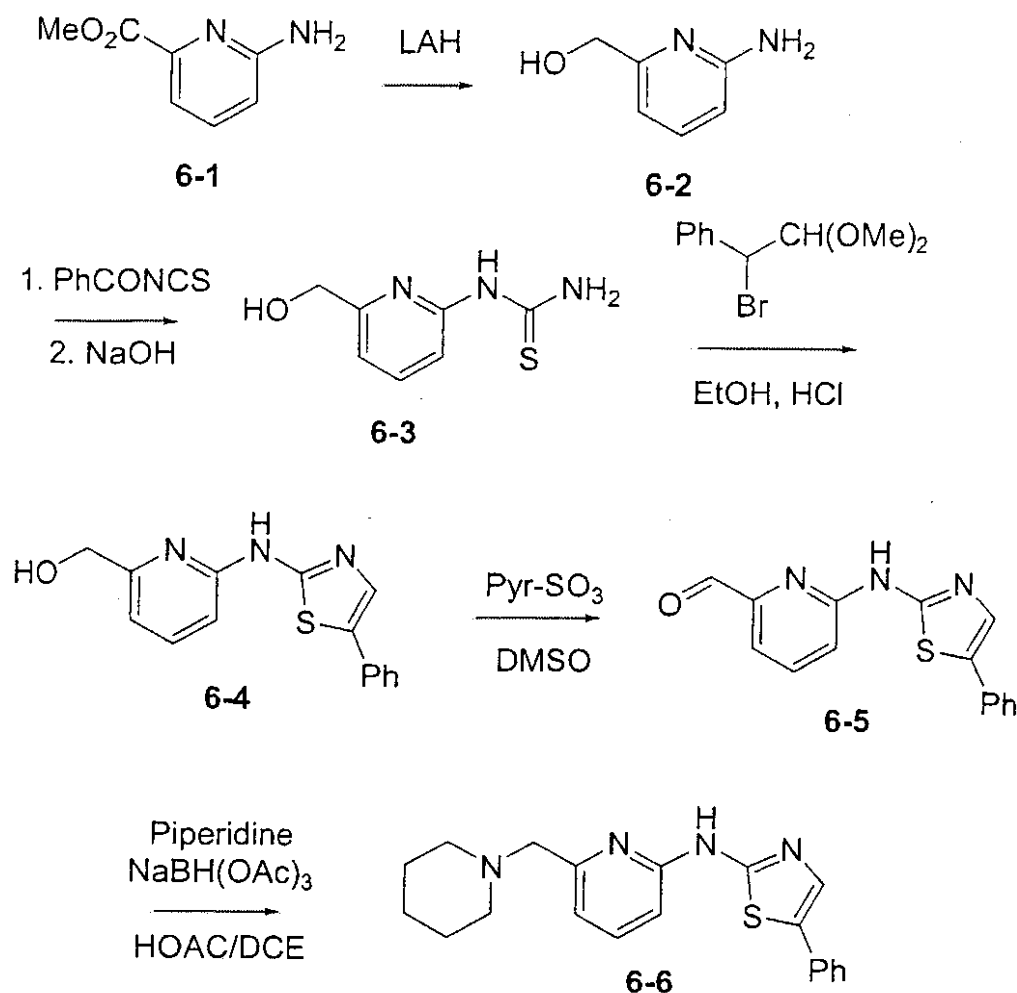
[5-(3,4-dichloro-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (5-24)

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ 8.39 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (t, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.41 (td, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.93 (t, 2H, $J=8.2$ Hz). $M+1$: 322.1. Mp: >250 °C.

Pyridin-2-yl-(5-thiophen-3-yl-thiazol-2-yl)-amine (5-25)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.44 (dd, 1H, $J=4.2$ Hz), 7.77 (td, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.11 (td, 1H, $J=5.1$ Hz). $M+1$: 260.0.

SCHEME 6

(6-Amino-pyridin-2-yl)-methanol (6-2)

6-Amino-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (6-1, Kelly, T. R.; Lang, F. *J.Org.Chem.* 1996, *61*, 4623-4633) 2.37g (15.6 mmol) was dissolved in 16 mL anhydrous THF and the resulting solution was cooled to 0°C. LAH (15.6 mL of a 1M solution) was added slowly. An additional 8 mL of THF was added during the addition of LAH to keep the mixture from becoming too viscous. After 3h the reaction was quenched by the sequential addition of 0.59 mL water, 0.59 mL 15% NaOH (aq), and 1.77 mL water. After stirring for 1h the mixture was filtered through a plug of celite, washing with THF. The filtrate was concentrated to afford 1.6g of a

yellow oil. Purification by flash column chromatography (eluting with a gradient of CH_2Cl_2 to 90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) afforded the titled compound as a white solid. ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.42 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 6.41 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.59 (s, 2H), 4.52 (bs, 2H).

(6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-thiourea (6-3)

(6-Amino-pyridin-2-yl)-methanol (6-2, 1.00g, 8.06 mmol) was dissolved in 20 mL anhydrous CH_2Cl_2 and 5 mL anhydrous DMF under N_2 . Benzoylisothiocyanate (1.19 mL, 8.86 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 16h. The reaction was concentrated in vacuo and to the resulting residue was added 24 mL 1M NaOH (aq) and 24 mL THF. The resulting mixture was heated to reflux for 3h. The THF was removed in vacuo and a white precipitate formed. The mixture was filtered and washed with water to provide the titled compound as a white solid. ^1H NMR(DMSO-d_6): δ 10.58 (bs, 1H), 10.48 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H), 7.74 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 5.47 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.47 (d, 2H, $J=5.7$ Hz).

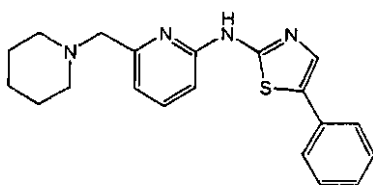
[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-6-yl]-methanol (6-4)

(6-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-thiourea (6-3) 1.05g (5.73 mmol) and (1-bromo-2,2-dimethoxy-ethyl)-benzene (2.11g, 8.60 mmol) were stirred in 18 mL EtOH. Concentrated HCl (aq), 6 mL, was added and the mixture was heated to reflux. After 7h, additional (1-bromo-2,2-dimethoxy-ethyl)-benzene (1.05g, 4.30 mmol) and conc HCl (aq), 3 mL were added. The reaction was then heated at reflux for an additional 14.5h. The reaction was poured into 120 mL water and the pH was adjusted to 7 with Na_2CO_3 (s). A precipitate formed which was filtered and washed with water. The solid was triturated with 50mL ether, filtered and washed with ether to provide the titled compound as a white solid. ^1H NMR(CD_3OD): δ 7.72 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.58 (s overlapping with d, 3H), 7.38 (t, 2H, 7.5 Hz), 7.25 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.76 (s, 2H). Mp: 196-198 °C. $M+1$: 284.0.

6-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridine-2-carbaldehyde (6-5)

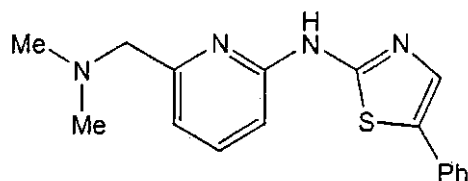
[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-6-yl]-methanol (6-4), 0.60g (2.1 mmol)

Sulfur trioxide-pyridine (1.01g, 6.36 mmol) was dissolved in 10 mL anhydrous DMSO and the resulting solution was stirred for 10 min. Triethylamine (2.45 mL, 17.6 mmol) was added followed by addition of [2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-6-yl]-methanol (6-4), (0.60g, 2.1 mmol). After 30 min the reaction was diluted with water and the resulting precipitate was filtered and washed with water to afford the titled compound.

(5-Phenyl-thiazol-2-yl)-(6-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-amine (6-6)

6-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridine-2-carbaldehyde (6-5, 0.025 g, 0.088 mmol) was dissolved in 1 mL dichloroethane. Piperidine (0.014 mL, 0.14 mmol), acetic acid (0.010 mL) and NaBH(OAc)₃ (0.030g, 0.14 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 1h. The reaction was then diluted with CH₂Cl₂, washed with water and extracted 1x with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated. Purification by reverse phase HPLC afforded the titled compound. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.94 (bs, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.59 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.41 (t, 2H, J= 7.5 Hz), 7.29 (d, 1H, J= 7.3 Hz), 7.06 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 6.77 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 3.73 (s, 2H), 2.56 (bs, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.26 (m, 2H). M+1: 351.1.

The following compounds, 6-7 through 6-15, were prepared by the same method:



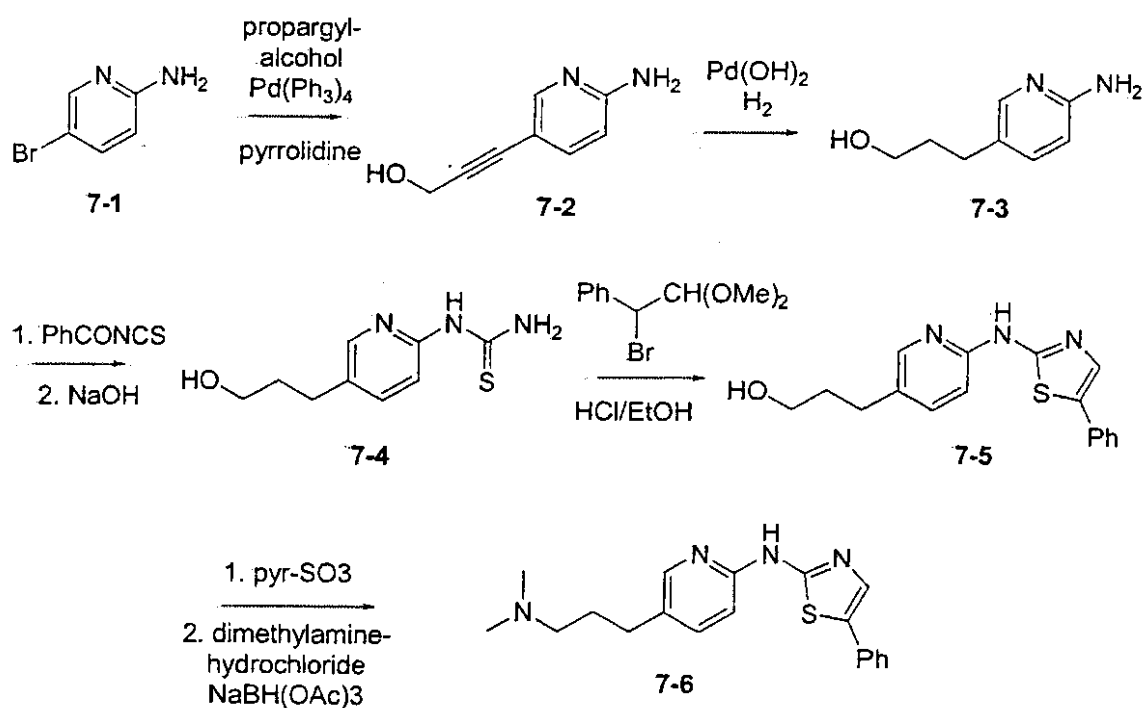
(6-Dimethylaminomethyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine (6-7)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.34 (1H, s) 7.78 (1H, s), 7.69 (1H, t, $J = 7.8$) 7.59 (2H, d, $J = 7.3$) 7.41 (2H, t, $J = 7.6$) 7.26 (1H, t, $J = 7.6$) 6.96 (2H, dd, $J = 11.0, 7.3$) 3.59 (2H, s) 2.27 (6H, s). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.1$.

No.	Structure	Compound Name	MS [M+H] ⁺
6-8		[6-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	366.1
6-9		(5-Phenyl-thiazol-2-yl)-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-amine	337.1
6-10		{6-[(Cyclohexylmethyl-amino)-methyl]-pyridin-2-yl}-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	379.1
6-11		[6-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	399.2
6-12		[6-(Benzylamino-methyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	373.2

6-13		{6-[(1-Phenyl-ethylamino)-methyl]-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	387.2
6-14		(6-{[Methyl-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amino]-methyl}-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	402.2
6-15		{6-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	401.2

SCHEME 7



3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-prop-2-yn-1-ol (7-2)

2-Amino-5-bromopyridine (7-1), 10.0g (57.8 mmol) was stirred in pyrrolidine (96.5 mL, 1.16 mol, 20 equiv) in a flame dried round bottom flask under argon. Propargyl alcohol (10.1 mL, 173 mmol) and tetrakis triphenylphosphine palladium(0) (1.34 g, 1.16 mmol) were added and the solution was degassed 3x by alternating vacuum/Ar. Heat to 80°C. After 18h the bulk of the pyrrolidine was removed in vacuo and the residue was diluted with water. Extract with CH₂Cl₂ three times, and the extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide impure product. The aqueous layer was further extracted ten times with CH₂Cl₂/nBuOH (95:5). The extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The two samples were combined and were purified in two batches by flash column chromatography (gradient: CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH, 90:10). The product was triturated with ice cold CH₂Cl₂, filtered, and washed with ice cold CH₂Cl₂. Afforded the titled compound as a pale yellow solid. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.96 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.36 (s, 2H).

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-propan-1-ol (7-3)

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-prop-2-yn-1-ol (7-2), 2.73 g (18.4 mmol) and Pd(OH)₂ (0.27 g) were stirred in 30 mL EtOH (aminopyridine does not completely dissolve). Reaction was put under one atmosphere of H₂ for 24h. The reaction was filtered through a plug of celite, washed with EtOH, and concentrated to afford the titled compound as an orange oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.38 (bs, 2H), 3.63 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.58 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.97 (bs, 1H), 1.82 (m, 2H).

[5-(3-Hydroxy-propyl)-pyridin-2-yl]-thiourea (7-4)

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-propan-1-ol (7-3), 2.83 g (19.5 mmol) was stirred in 15 mL of anhydrous CH₂Cl₂ under Ar. Anhydrous DMF, 5 mL was added and the solution became homogeneous. Benzoylisothiocyanate (2.62 mL, 19.5 mmol) was added and after 2h the reaction was concentrated in vacuo. To the residue was added 60 mL 1 M

NaOH, and 120 mL THF and the resulting mixture was heated to reflux. After 2h reaction was cooled to RT, and diluted with water (pH 9). The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Purification by flash column chromatography (gradient: CH₂Cl₂ to 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) to afford the pure titled compound. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.57 (bs, 1H), 10.43 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.48 (t, 1H, J = 3.0 Hz), 3.41 (m, 2H), 2.59 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.68 (m, 2H).

3-[6-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-propan-1-ol (7-5)

[5-(3-Hydroxy-propyl)-pyridin-2-yl]-thiourea (7-4), 2.20 g (10.4 mmol) was stirred in 20 mL EtOH. (1-Bromo-2,2-dimethoxy-ethyl)-benzene (3.83 g, 15.6 mmol) was added, dissolved in 12 mL EtOH. The reaction was heated to reflux. After 30min, 8 mL of concentrated HCl (aq) was added. After 7 h the reaction was cooled to RT, and diluted with water. Na₂CO₃ (s) was added to pH 9. The resulting precipitate was filtered, and washed with water. To solid was added ether, the mixture was sonicated and filtered, washing with ether. Afford the titled compound as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.74 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 7.57 (dd, 2H, J=1.7, 9.0 Hz) 7.49 (dd, 1H, J= 2.4, 8.4 Hz), 7.38 (t, 2H, J= 7.7 Hz), 6.83 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 3.71 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 1.89 (m, 2H). Mp 153-154°C. MS [M+H]⁺ = 312.2.

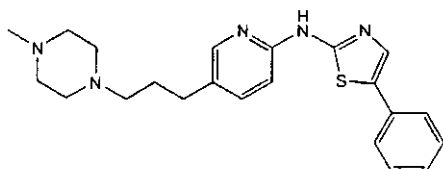
5-phenyl-thiazol-2-yl)-[5-(3-dimethylaminopropyl)-pyridin-2-yl]-amine (7-6)

3-[6-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-3-yl]-propan-1-ol 7-5 (2.30 g, 7.39 mmol) was dissolved in 35 mL anhydrous DMSO in a flame dried flask under argon. Triethylamine (10.3 mL, 73.9 mmol) was added and the reaction cooled. Pyr-SO₃ (3.53 g, 22.2 mmol) was added and reaction was stirred at room temperature. After 1h the reaction was diluted with water. The resulting precipitate was filtered to afford a yellow solid. Purification by flash column (dissolve sample in 9:1 DCM/MeOH, elute with DCM to 9:1 DCM/MeOH) afforded the methanol hemiacetal and a small

amount of aldehyde. This product was used in subsequent reactions without further purification. The hemiacetal was dissolved in 2% (v/v) HOAc in DMF. Secondary amine (2 equivalents) was added followed by the addition of sodium triacetoxyborohydride (1.2 equivalents). After 2h, the reaction was quenched by the addition of NaHCO₃ (sat aq). Extraction 3x with DCM was followed by drying the combined organic phases (Na₂SO₄), filtration and concentration. Purification of the reactions by reverse phase HPLC afforded the pure 5-phenyl-thiazol-2-yl)-[5-(3-dimethylaminopropyl)-pyridin-2-yl]-amine (7-6). ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.99 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.49 (dd, 1, J= 1.7, 8.7 Hz), 7.40 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 6.90 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 2.62 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 2.31 (t, 2H, J= 7.1 Hz), 2.23 (s, 8H), 1.79 (m, 4H). M+1: 339.1. Mp 153-154°C.

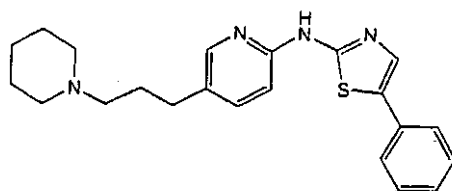
Compounds 7-7 and 7-8 below were synthesized via the protocol described above for 7-6.

{5-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-pyridin-2-yl}-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine (7-7)



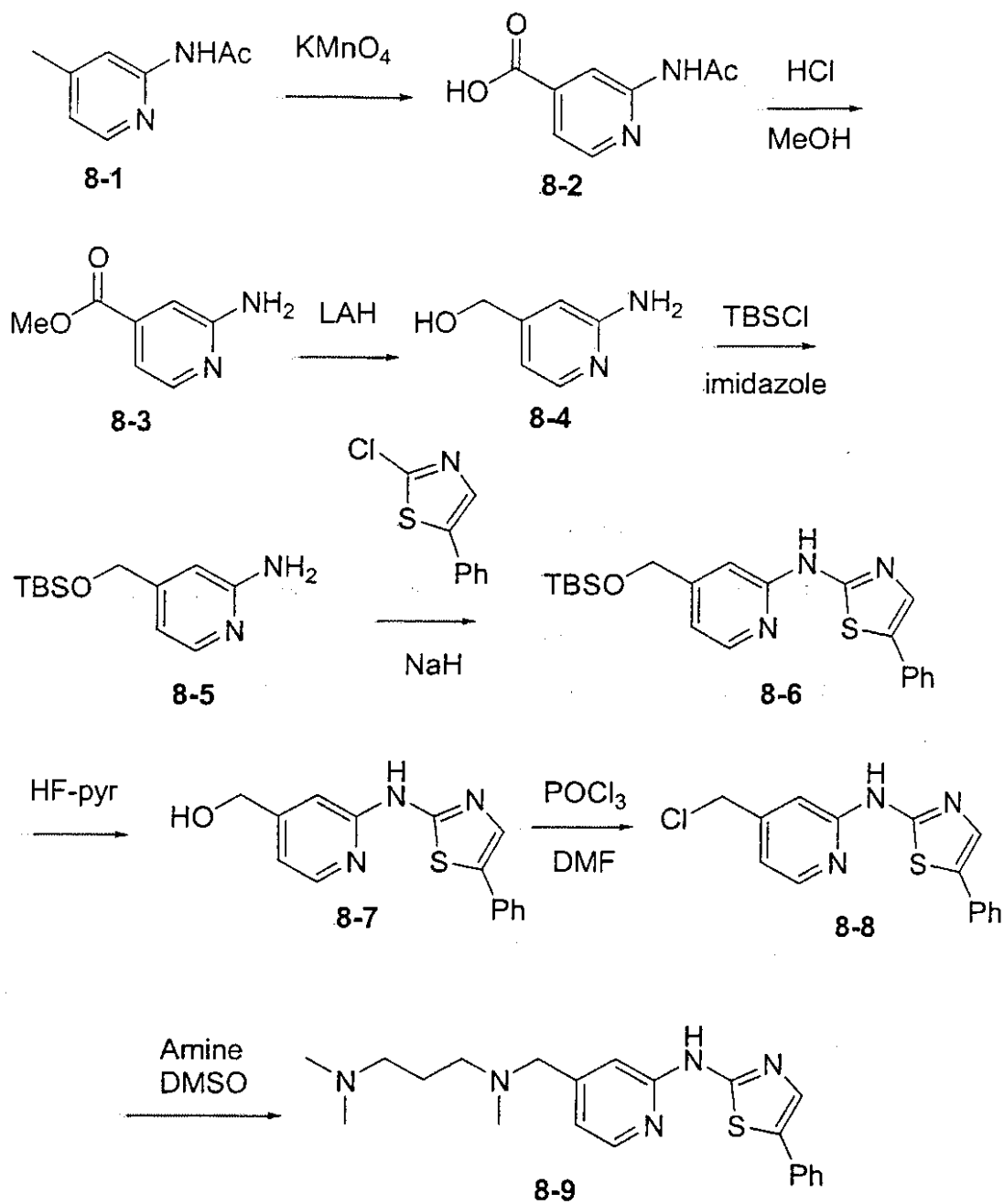
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.96 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 1.7 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J= 7.3 Hz), 7.47 (dd, 1, J= 2.2, 8.4 Hz), 7.39 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.26 (m, 1H), 6.86 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 2.62 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 2.40 (bs, 4H), 2.38 (t, 2H, J= 7.2 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.65 (bs, 4H). MS [M+H]⁺ = 394.3. Mp 167-169°C.

(5-Phenyl-thiazol-2-yl)-[5-(3-piperidin-1-yl-propyl)-pyridin-2-yl]-amine (7-8)



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.99 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.49 (dd, 1, $J=1.7, 8.7$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.31 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 2.23 (s, 8H), 1.79 (m, 4H). $M+1$: 339.1.
Mp 153-154°C.

SCHEME 8



2-Acetylamino-isonicotinic acid (8-2)

N-(4-Methyl-pyridin-2-yl)-acetamide, 70g (466 mmol) was stirred in 400 mL water. The mixture was warmed to 80°C. KMnO₄ (368g, 2330 mmol, 5 equiv) was added dissolved in water over 45 min. The solution was heated to reflux for 3h. The reaction was cooled and filtered. The filtrate was conc in vacuo to afford the desired product. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 5.1 Hz), 2.19 (s, 3H).

2-Amino-isonicotinic acid methyl ester (8-3)

2-Acetylamino-isonicotinic acid (3.10g, 17.2 mmol) was stirred in 35 mL MeOH at 0°C. HCl (g) was bubbled through the solution for 10 min and then the reaction was heated to reflux. After 16h the reaction was concentrated in vacuo. The residue was diluted with water and the pH was adjusted to 7 with Na₂CO₃ (s). A white precipitate formed which was filtered to afford a portion of pure desired product. The aqueous phase was extracted three time with 95:5 DCM/nBuOH. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford more of the pure desired product as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 1.4, 5.3 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 4.64 (bs, 2H), 3.92 (s, 3H). MS [M+H]⁺ = 153.0.

(2-Amino-pyridin-4-yl)-methanol (8-4)

2-Amino-isonicotinic acid methyl ester (6.0g, 39.4 mmol) was dissolved in 80 mL anhydrous THF in a flame dried round bottom flask under nitrogen gas. The solution was cooled to -45°C and LAH (39.4 mL, 1M in THF) was added slowly. The reaction was allowed to warm to 0°C and was quenched by the addition of 15 mL of 1M NaOH (aq). The solution was filtered and the solid was washed with THF. The filtrate was concentrated to afford the pure product. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.79 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.41 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 5.79 (bs, 2H), 5.19 (t, 2H, J = 5.7), 4.35 (d, 2H, J = 5.6 Hz).

4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridin-2-ylamine (8-5)

(2-Amino-pyridin-4-yl)-methanol (4.68 g, 37.7 mmol) was dissolved in 40 mL anhydrous DMF under N₂. Imidazole (2.57 g, 37.7 mmol, 1 equiv) was added followed by the addition of TBSCl (5.68g, 37.7 mmol, 1 equiv). After 2h the reaction was quenched by the addition of water. A precipitate formed which was filtered to afford pure desired product. The aqueous filtrate was extract 3x with EtOAc. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford additional impure material. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 6.51 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (bs, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

[4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine (8-6)

4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridin-2-ylamine (8-5), 1.00g (4.19 mmol) was dissolved in 20 mL anhydrous THF at room temp, and NaH (60% dispersion, 0.670 g, 16.8 mmol) was added. When the bubbling stopped, 2-chloro-5-phenyl-thiazole (Hafez, E. A. A.; Abed, N. M.; Elsakka, I. A.; J.Heterocycl.Chem. 1983; 20, 285-288), 0.739 g (3.78 mmol) was added, and the reaction was heated to reflux. After 2 hours the THF was removed in vacuo and the resulting solution was taken to neutral pH with 1M HCl (aq) and filtered. The residue was purified by flash column chromatography using 20% EtOAc in hexane. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.09 (bs, 1H), 8.32 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, J= 7.4 Hz), 7.38 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.26 (overlapping with CHCl₃, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 4.75 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.14 (s, 6H). mp 207° C.

[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-yl]-methanol (8-7)

[4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine (8-6), 0.805 g (2.03 mmol) was dissolved in 10 mL THF and the resulting solution was cooled to 0°C. Hydrogen fluoride-pyridine (Aldrich, HF ~70%, pyridine ~30%) 1.20 mL was added. After 1h the reaction was allowed to warm to RT. The

THF was removed in vacuo and the residue was diluted with sat Na_2CO_3 (aq). The resulting precipitate was filtered to provide the pure title compound.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.35 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.08 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 5.42 (bs, 1H), 4.51 (s, 2H). Mp 236-237°C. $M+1$: 284.0.

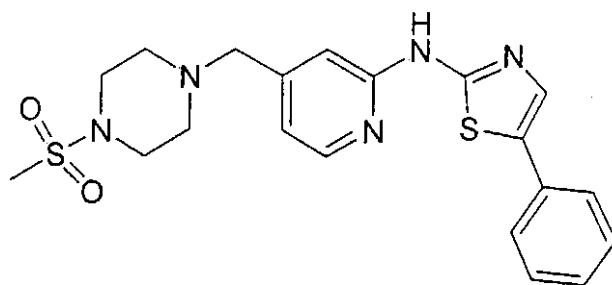
(4-Chloromethyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine (8-8)

[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-yl]-methanol **8-7** (0.500g, 1.77 mmol) was stirred in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) under N_2 . N,N -Dimethylformamide (0.137 mL, 1.76 mmol, 1 equiv) was added followed by the addition of phosphorous oxychloride (0.165 mL, 1.76 mmol). After 1.5 h the reaction was concentrated and quenched by the addition of saturated NaHCO_3 (aq). A precipitate formed which was filtered and washed with water to provide the titled compound. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.49 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (t, 1H, 7.0 Hz), 7.13 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 4.77 (s, 2H).

N,N,N' -Trimethyl- N' -[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-propane-1,3-diamine (8-9)

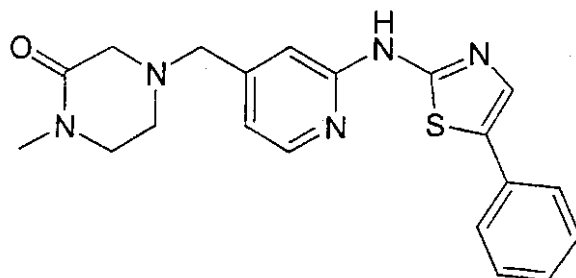
(4-Chloromethyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine **8-8** (0.050 g, 0.166 mmol) was dissolved in 0.50 mL DMSO. N,N,N' -trimethyl-1,3-propanediamine was added and the reaction was stirred at RT. After 1h a copious amount precipitate had formed. Saturated NaHCO_3 (aq) was added and the resulting precipitate was filtered and washed with water to afford pure compound **8-9**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.16 (bs, 1H), 8.31 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.38 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (overlapping with CHCl_3), 6.91 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.49 (s, 2H), 2.43 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.30 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.68 (overlapping with water). MS $[M+H]^+$ 382.3. mp 190-193.

The following examples, 8-10 through 8-50, were prepared in the same manner:



[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine (8-10)

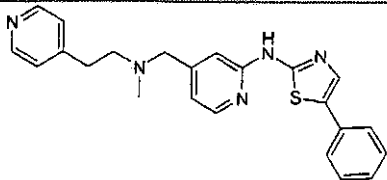
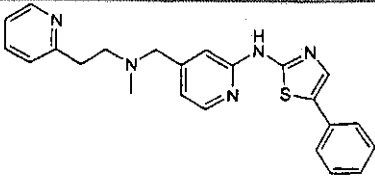
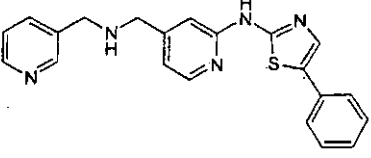
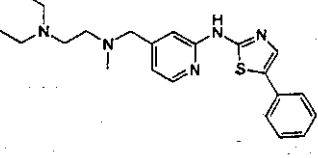
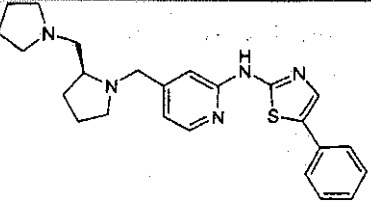
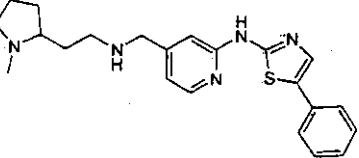
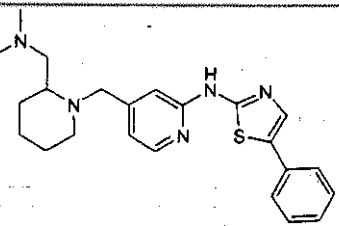
TFA salt: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.51 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.36 (t, 1H, 7.6 Hz), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 4.31 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.30 (overlapping with MeOH), 2.95 (s, 3H). mp 183-184°C.

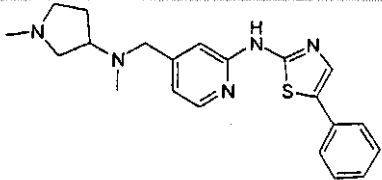
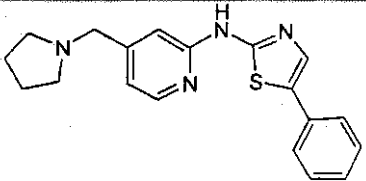
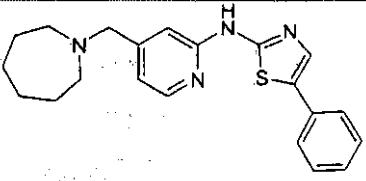
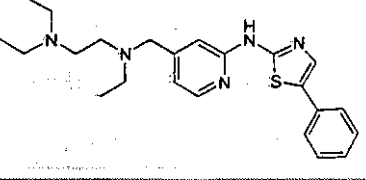
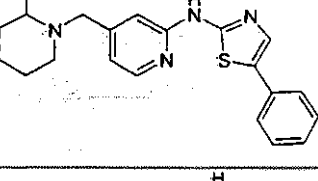
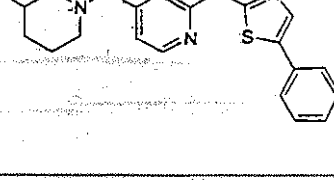
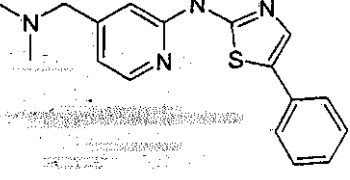
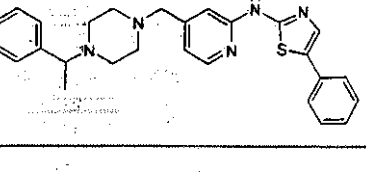


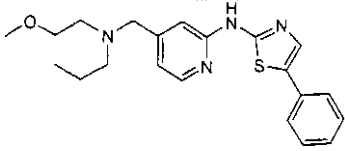
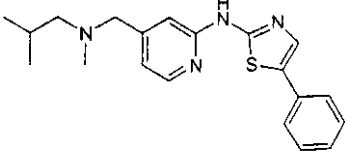
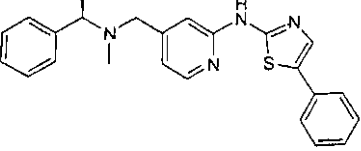
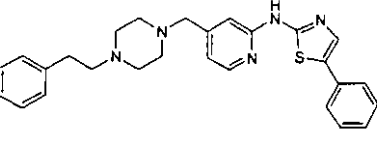
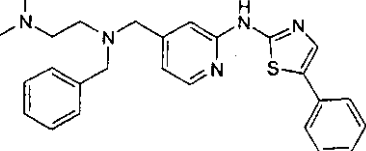
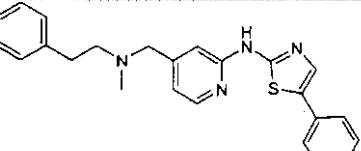
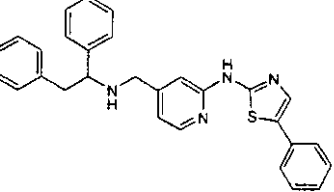
1-Methyl-4-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperazin-2-one (8-11)

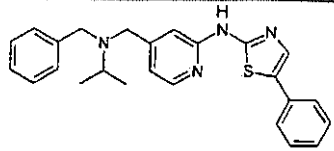
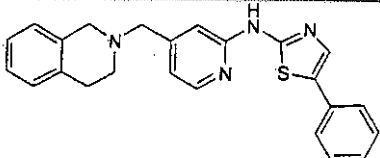
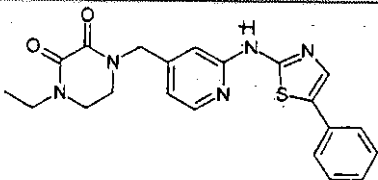
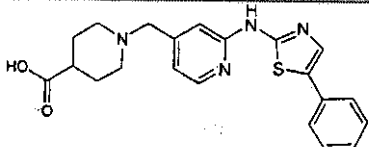
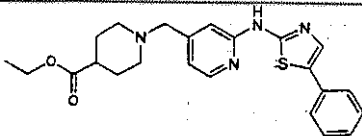
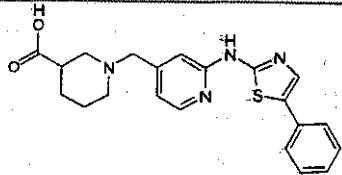
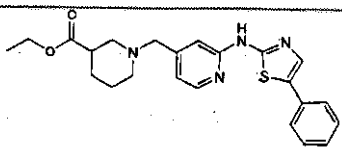
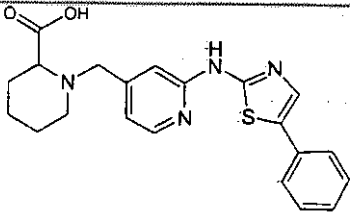
TFA salt: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.81 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, 5.2 Hz), 3.37 (s, 2H), 2.94 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.72 (s, 3H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380.3$.

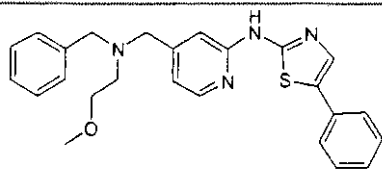
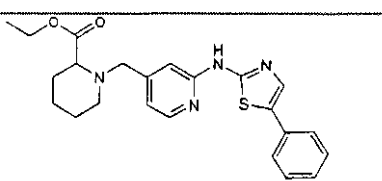
No.	Structure	Name	MS [M+H] ⁺
8-12		[4-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	366.2
8-13		1-{4-[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-ethanone	394.1697
8-14		(5-Phenyl-thiazol-2-yl)-[4-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-amine	429.1886
8-15		[4-(4-Phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	428.1931
8-16		[4-(4-Benzyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	442.2104
8-17		{4-[(3-Morpholin-4-yl-propylamino)-methyl]-pyridin-2-yl}-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	410.2013
8-18		{4-[(Ethyl-methyl-amino)-methyl]-pyridin-2-yl}-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	325.1495

8-19		(4- {[Methyl-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amino]-methyl}-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	402.2
8-20		(4- {[Methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amino]-methyl}-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	402.1762
8-21		(5-Phenyl-thiazol-2-yl)-(4- [(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-pyridin-2-yl)-amine	374.1430
8-22		N,N-Diethyl-N'-methyl-N'-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-ethane-1,2-diamine	396.2252
8-23		(5-Phenyl-thiazol-2-yl)-[4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-amine	420.2263
8-24		(4- {[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino]-methyl}-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	394.2083
8-25		[4-(2-Dimethylaminomethyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	408.2255

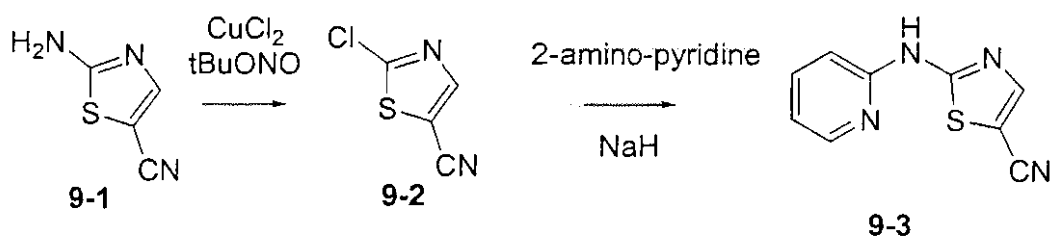
8-26		(4-{{Methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino}}-methyl)-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	380.1930
8-27		(5-Phenyl-thiazol-2-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-amine	337.1511
8-28		(4-Azepan-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	365.1783
8-29		N,N,N'-Triethyl-N'-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-ethane-1,2-diamine	410.2401
8-30		[4-(2-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	365.1833
8-31		[4-(3-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	365.1829
8-32		(4-Dimethylaminomethyl-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	311.3
8-33		{4-[4-(1-Phenyl-ethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	456.2265

8-34		(4-{{(2-Methoxy-ethyl)-propyl-amino}-methyl}-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	383.1939
8-35		{4-{{(Isobutyl-methyl-amino)-methyl}-pyridin-2-yl}-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	353.1822
8-36		(4-{{(Methyl-(1-phenyl-ethyl)-amino)-methyl}-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	401.1830
8-37		[4-(4-Phenethyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	456.2240
8-38		N-Benzyl-N',N'-dimethyl-N-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-ethane-1,2-diamine	444.2241
8-39		{4-{{(Methyl-phenethyl-amino)-methyl}-pyridin-2-yl}-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	401.1829
8-40		{4-{{(1,2-Diphenyl-ethylamino)-methyl}-pyridin-2-yl}-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	463.2016

8-41		{4-[(Benzyl-isopropyl-amino)-methyl]-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	415.1942
8-42		[4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmethyl)-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	399.2
8-43		1-Ethyl-4-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperazine-2,3-dione	408.2
8-44		1-[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-4-carboxylic acid	395.0
8-45		1-[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester	423.1
8-46		1-[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-3-carboxylic acid	395.3
8-47		1-[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-3-carboxylic acid ethyl ester	423.2
8-48		1-[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-2-carboxylic acid	395.2

8-49		(4-{{[Benzyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-methyl}}-pyridin-2-yl)-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine	431.2
8-50		1-[2-(5-Phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-2-carboxylic acid	423.3

SCHEME 9

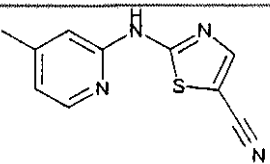
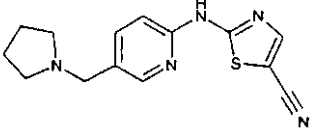
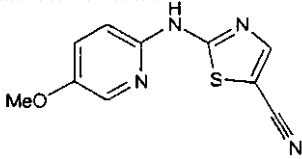
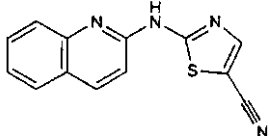
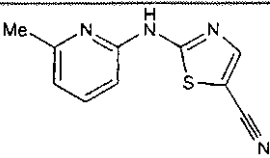
2-Chloro-thiazole-5-carbonitrile (9-2)

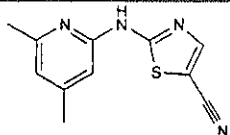
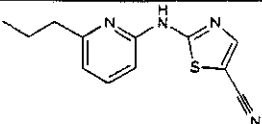
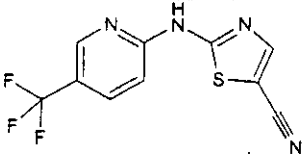
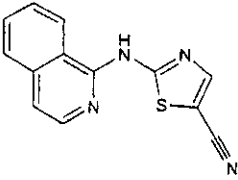
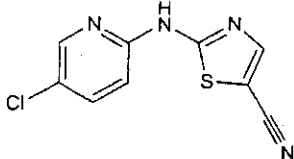
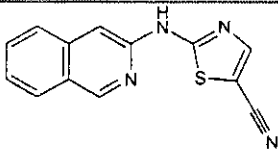
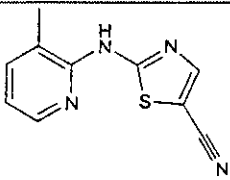
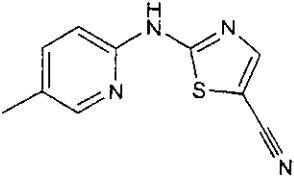
A flame dried round bottom flask under N_2 was charged with 150 mL anhydrous MeCN. CuCl_2 (12.9g, 95.9 mmol, 1.2 equiv) was added and the reaction was maintained in a room temperature bath. tert-Butylnitrite (14.3 mL, 120 mmol, 1.5 equiv) was added gradually over 10 min. After 10 min, 2-amino-thiazole-5-carbonitrile (9-1, 10.0g, 79.9 mmol) was added as a solid gradually. The reaction was stirred at room temp for 4h. The reaction was poured into 400 mL 0.5M HCl (aq). The mixture was extracted 3x with EtOAc. The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford pure desired product. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04 (s).

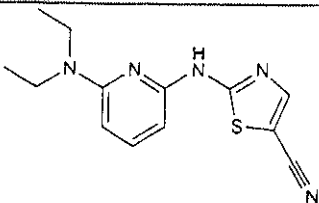
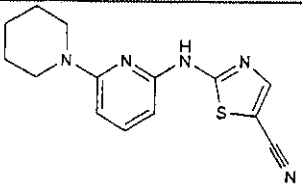
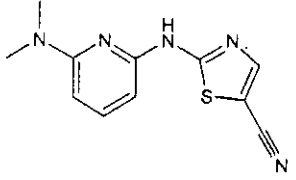
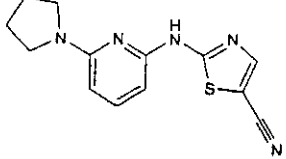
2-(Pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (9-3)

A flame dried round-bottom flask under Ar was charged with NaH (60% dispersion 0.037 g, 0.91 mmol). Anhydrous THF, 2 mL, was added followed by the addition of 2-aminopyridine (0.032 g, 0.033 mmol). 2-Chloro-thiazole-5-carbonitrile (9-2, 0.044 g, 0.30 mmol) was added and the reaction was heated to reflux. After 2h the reaction was cooled and quenched by the addition of water. The THF was removed in vacuo and the precipitate which formed was filtered and washed with water. The solid was recrystallized from DMSO to provide a pure sample of the desired product. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.40 (m, 1h), 8.27 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.08 (m, 1H). MS [M+H]⁺ = 203.0.

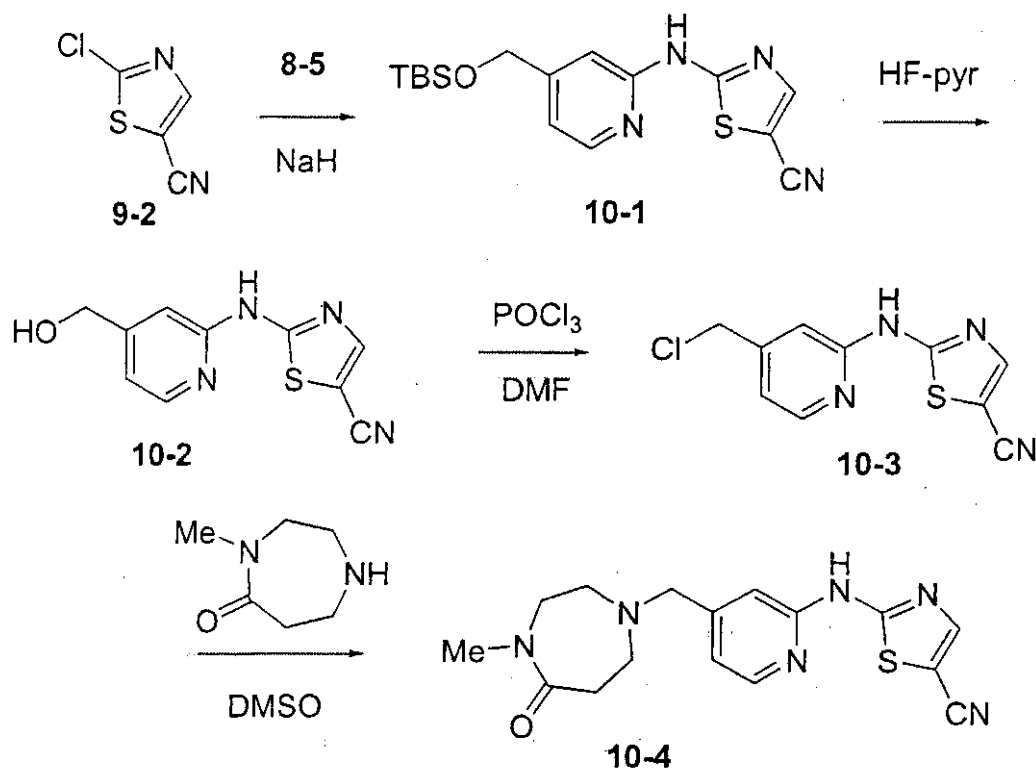
Compounds 9-4 through 9-20 below were prepared in a similar manner:

No.	Structure	Name	MS
9-4		2-(4-Methyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 216.0474
9-5		2-(5-Pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M+H] ⁺ 286.1
9-6		2-(5-Methoxy-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 232.0427
9-7		2-(Quinolin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 252.0473
9-8		2-(6-Methyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 216.0470

9-9		2-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 230.0621
9-10		2-(6-Propyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 244.0783
9-11		2-(5-Trifluoromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 270.0174
9-12		2-(Isoquinolin-1-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 252.0469
9-13		2-(5-Chloro-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 235.9918
9-14		2-(Isoquinolin-3-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 252.0467
9-15		2-(3-Methyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 216.0470
9-16		2-(5-Methyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M] ⁺ 216.0470

9-17		2-(6-Diethylamino-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M+H] ⁺ 274.1
9-18		2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-6'-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M+H] ⁺ 286.0
9-19		2-(6-Dimethylamino-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M+H] ⁺ 246.1
9-20		2-(6-Pyrrolidin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	[M+H] ⁺ 272.1

SCHEME 10



2-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (10-1)

4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridin-2-ylamine (8-5, 5.94 g, 24.9 mmol) was dissolved in 50mL anhydrous THF under N₂. NaH (60% suspension, 2.99g, 74.8 mmol, 3 equiv) was added (vigorous bubbling occurs) and the resulting mixture was stirred for 15 min. 2-Chloro-thiazole-5-carbonitrile (4.32g, 29.9 mmol) was added and the reaction was heated to reflux. After 2h the reaction was cooled and was quenched by the addition of water. The THF was removed in vacuo and the resulting aqueous solution was adjusted to pH = 7 by the addition of 1M HCl (aq). The resulting precipitate was filtered and washed with water to provide reasonably pure desired product. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.32 (bs, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 4.78 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

2-(4-Hydroxymethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (10-2)

2-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (1.30g, 3.75 mmol) was dissolved in 10 mL anhydrous THF. Hydrogen-fluoride (Aldrich, 5.0 mL) was added and the reaction was stirred for 20 min. The bulk of the solvent was removed in vacuo and the resulting residue was diluted with half-saturated NaHCO₃ (aq). A precipitate formed which was filtered and washed with water to afford the titled compound. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.23 (bs, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.49 (t, 1H, J = 5.7 Hz) 4.54 (d, 2H, J = 5.7 Hz).

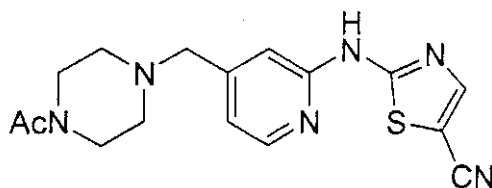
2-(4-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (10-3)

2-(4-Hydroxymethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.883g, 3.80mmol) was stirred in anhydrous CH₂Cl₂ (12mL) under N₂. Dimethylformamide (0.354 mL, 3.80 mmol, 1 equiv) was added followed by the addition of phosphorous oxychloride (0.294 mL, 3.80 mmol). After 4h the reaction was concentrated and quenched by the addition of saturated NaHCO₃ (aq). A precipitate formed which was filtered and washed with water to provide the titled compound. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 4.82 (s, 2H).

2-[4-(4-Methyl-5-oxo-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (10-4)

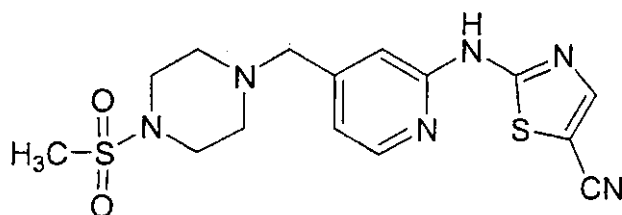
4-Methyl-[1,4]diazepan-5-one hydrochloride (0.394g, 2.39 mmol) was dissolved in 3 mL DMSO. Triethylamine (0.33 mL, 2.4 mmol) was added followed by the addition of 2-(4-chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.200 g, 0.798 mmol). The solution was stirred for 20h. The reaction mixture was purified directly by loading the solution onto a reverse phase preparative column. The fractions containing pure product were concentrated and the white solid that resulted was characterized as the TFA salt. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.47 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.02 (s,

1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.78 (bs, 2H), 3.61 (bs, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83-2.67 (bs, 6H). [M+H]⁺ = 343.2.



2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (10-5)

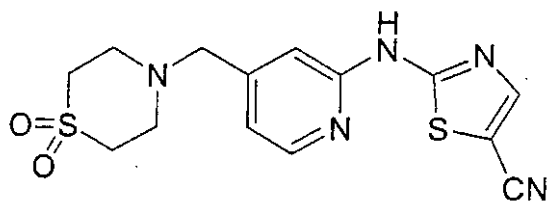
1-Acetylpiperazine (0.767g, 5.98 mmol) was dissolved in 4 mL anhydrous DMF. 2-(4-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.500 g, 1.99 mmol) was added and the solution as stirred for 4h. The reaction was diluted with sat NaHCO₃ (aq) and the resulting precipitate was filtered and washed with water. The solid was purified by reverse phase chromatography (C18). The fractions containing the desired compound were concentrated to dryness to afford the TFA salt. Elemental analysis: Calculated (for 1.00 TFA) C 47.36 %, H 4.20 %, N 18.41 %; Found C 47.41 %, H, 4.21 %, N 18.49 %. ¹H NMR (free base, CDCl₃) δ 9.94 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J= 5.4 Hz), 6.95 (s, 1), 3.66 (t, 2H, 4.8 Hz), 3.56 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 4.9 Hz), 2.50 (t, 2H, J= 5.0 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 5.0 hz), 2.11 (s, 3H). [M+H]⁺ = 343.0. dec 241-245°C.



2-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (10-6)

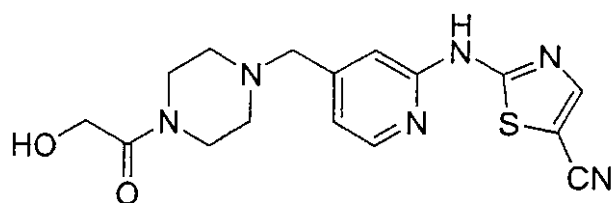
1-Methanesulfonyl-piperazine (0.065 g, 0.40 mmol) was dissolved in 0.8 mL anhydrous DMF. 2-(4-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.050 g, 0.199 mmol) was added and the solution as stirred overnight. The reaction was diluted with sat NaHCO₃ (aq) and the resulting precipitate was filtered and

washed with water. The solid was purified by reverse phase chromatography (C18). The fractions containing the desired compound were concentrated to dryness to afford the TFA salt. $^1\text{H NMR}$ (TFA salt, DMSO-d_6) δ 12.26 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (bs, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 3.00 (s, 4H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379.2$.



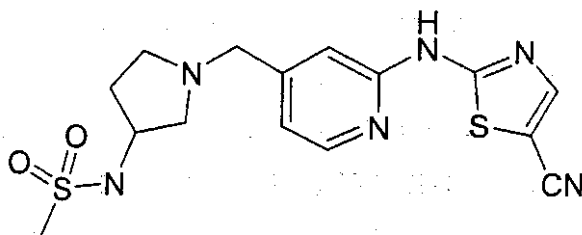
2-[4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (10-7)

Thiomorpholine 1,1-dioxide (0.058 g, 0.43 mmol) and triethylamine (0.090 mL, 0.65 mmol) were dissolved in 0.8 mL anhydrous DMF. 2-(4-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.054 g, 0.215 mmol) was added and the solution as stirred at RT overnight, and was then warmed to 40°C for 3h. DMSO, 1mL was added and the reaction was directly purified by reverse phase chromatography (C18). The fractions containing the desired compound were concentrated to dryness to afford the TFA salt. TFA salt: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.26 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 8.27 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.78 (s, 2), 3.16 (s, 4H), 2.95 (s, 4H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350.1$.



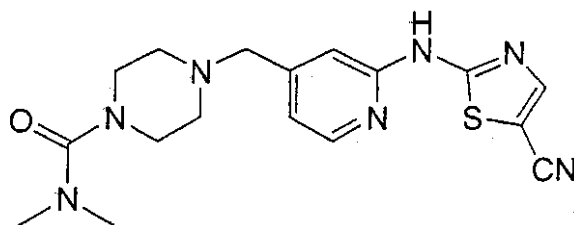
2-[4-[4-(2-Hydroxy-ethanoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (10-8)

2-[[4-(Chloromethyl)pyridin-2-yl]amino]-1,3-thiazole-5-carbonitrile (180 mg, 0.72 mmole) and 1-glycoloylpiperazine hydrochloride (259 mg, 1.44 mmole) were combined in DMSO (2 mL). To this was added diisopropylethylamine (0.38 mL, 2.15 mmole) at RT. After 3 hr the mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Flash column chromatography (gradient, 5-15% EtOH/EtOAc then 5-10% MeOH/CHCl₃) gave the title compound as a pale yellow solid: ¹H NMR (d⁶-DMSO) δ 12.19 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 8.32 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H, J = 5.2 Hz), 4.54 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 4.08 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 3.55 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 2.38 (s, 4 H); MS [M+H]⁺ = 359.1285.



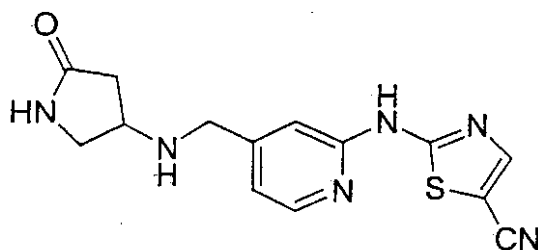
N-{1-[2-(5-Cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-methanesulfonamide (10-9)

2-(4-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.055 g, 0.22 mmol) was dissolved in 1 mL DMSO. 3-[(Methylsulfonyl)amino]pyrrolidinium acetate (0.098 g, 0.44 mmol) and triethylamine (0.061 mL, 0.44 mmol) were added and the solution as stirred for 5 hr. The solution was purified by reverse phase chromatography (C18). The fractions containing the desired compound were concentrated to dryness to afford the TFA salt. TFA salt: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.52 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.23 (bs, 2H), 3.53 (bs, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.51 (bs, 2H), 2.12 (bs, 2H). MS [M+H]⁺ = 379.1011.



4-({2-[(5-cyano-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-pyridinyl}methyl)-N,N-dimethyl-1-piperazinecarboxamide (10-10)

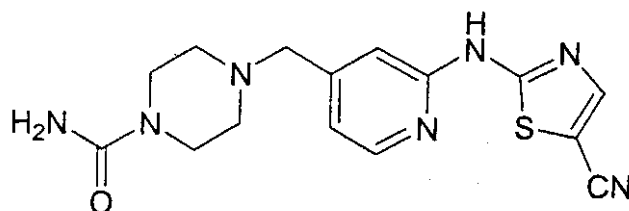
2-(4-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.119 g, 0.47 mmol) was dissolved in 1 mL DMSO. N,N-Dimethyl-1-piperazinecarboxamide (0.149 g, 0.95 mmol) was added and the solution was stirred for 3.5 hr. Additional N,N-dimethyl-1-piperazinecarboxamide (0.149 g, 0.95 mmol) was added and the solution was stirred for 1.5 hr. The reaction was diluted with water and the resulting precipitate collected by filtration. The solid was washed with water and hexanes then air dried overnight to afford the free base. Free base: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.33 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.03 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 3.58 (s, 1H), 3.29 (t, 4H, $J = 6.0$ Hz), 2.84 (s, 6H), 2.49 (t, 4H, $J = \text{Hz}$). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372.1611$.



2-[(4-{{(5-oxo-3-pyrrolidinyl)amino}methyl}-2-pyridinyl)amino]-1,3-thiazole-5-carbonitrile (10-11)

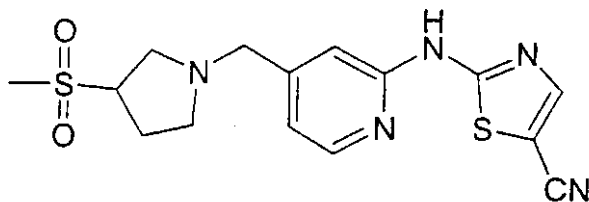
2-(4-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.092 g, 0.37 mmol) was dissolved in 1 mL DMSO. 4-Amino-2-pyrrolidinone (0.074 g, 0.74 mmol) was added and the solution as stirred for 24 hr. Diisopropylethylamine (0.129 mL, 0.74 mmol) was added and the solution was heated to 35°C for 20 hr. The solution was allowed to cool to room temperature and purified by reverse phase chromatography

(C18). The fractions containing the desired compound were concentrated to dryness to afford the TFA salt. The TFA salt was taken up in saturated NaHCO_3 (aq) and extracted with 5% n-butanol/DCM. The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to afford the free base. Free base: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.32 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.02 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 3.80 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 3.59 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.39 (m, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315.1017$.



4-((2-((5-cyano-1,3-thiazol-2-yl)amino)-4-pyridinyl)methyl)-1-piperazinecarboxamide (10-12)

1-Piperazinecarboxamide (0.144g, 1.12 mmol) was dissolved in 1 mL DMSO. 2-(4-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.070 g, 0.28 mmol) was added and the solution as stirred for 4.75 hr. The reaction was diluted with water and the resulting precipitate collected by filtration and washed with water. The solid was purified by reverse phase chromatography (C18). The fractions containing the desired compound were concentrated to dryness to afford the TFA salt. TFA salt: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.49 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.06 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.64 (bs, 4H), 3.15 (s, 4H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344.1250$.

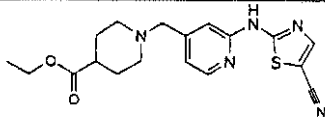
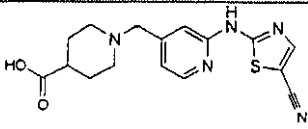
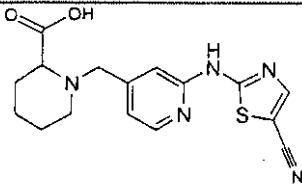
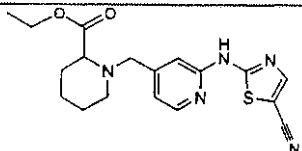
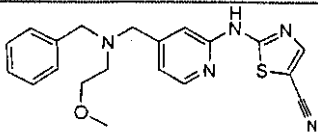
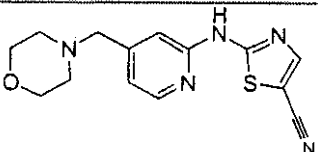
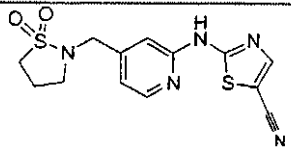
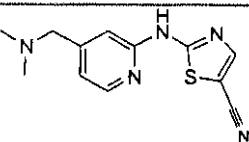
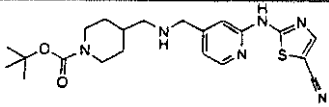


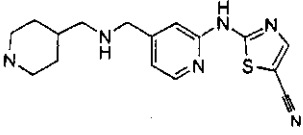
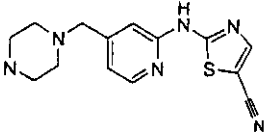
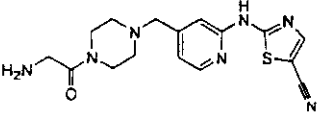
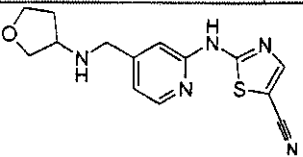
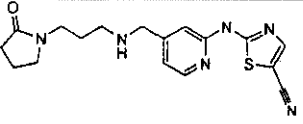
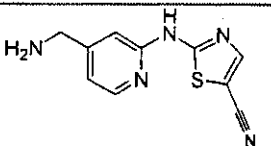
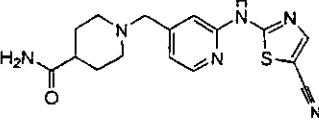
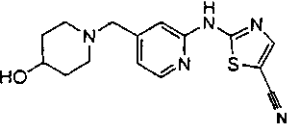
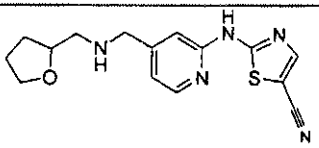
2-[(4-{[3-(methylsulfonyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-2-pyridinyl)amino]-1,3-thiazole-5-carbonitrile (10-13)

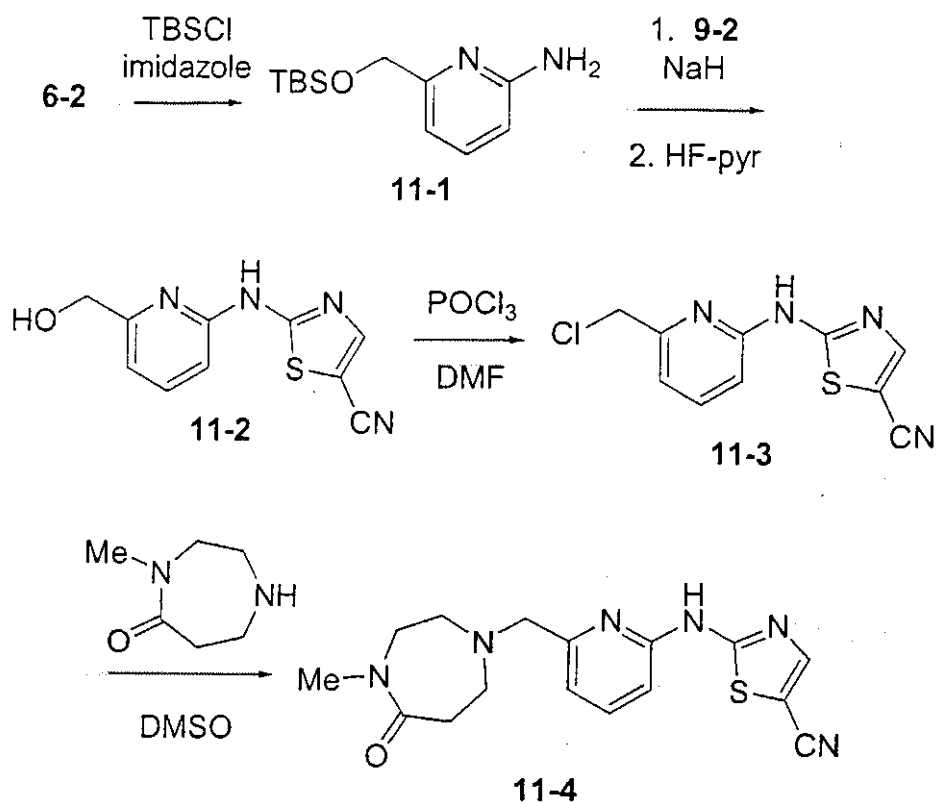
2-(4-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.078 g, 0.31 mmol) was dissolved in 1 mL DMSO. 3-(Methylsulfonyl)pyrrolidinium chloride (0.232 g, 1.25 mmol) and triethylamine (0.174 mL, 1.25 mmol) were added and the solution was stirred for 5.25 hr. The reaction was diluted with water and the resulting precipitate collected by filtration and washed with water. The solid was purified by reverse phase chromatography (C18). The fractions containing the desired compound were concentrated to dryness to afford the TFA salt. The TFA salt was taken up in saturated NaHCO₃ (aq) and extracted with 5% n-butanol/CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to afford the free base. Free base: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.32 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.78 (m, 1H), 3.71 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.04 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.27 (m, 2H). MS [M+H]⁺ = 364.0913.

The following compounds, 10-14 through 10-34, were prepared in the same fashion:

No.	Structure	Name	[M+H] ⁺
10-14		2-[4-(4-Methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile	329.3
10-15		1-[2-(5-Cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-3-carboxylic acid ethyl ester	372.3
10-16		1-[2-(5-Cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-3-carboxylic acid	344.3

10-17		1-[2-(5-Cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester	372.3
10-18		1-[2-(5-Cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-4-carboxylic acid	344.2
10-19		1-[2-(5-Cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-2-carboxylic acid	344.2
10-20		1-[2-(5-Cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-2-carboxylic acid ethyl ester	372.3
10-21		2-(4-{{Benzyl-(2-methoxy-ethyl)-amino}-methyl}-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	380.2
10-22		2-(4-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	302.2
10-23		2-[4-(1,1-Dioxo-isothiazolidin-2-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile	336.1
10-24		2-(4-Dimethylaminomethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	260.2
10-25		4-({[2-(5-Cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	429

10-26		2-(4-{{(Piperidin-4-ylmethyl)-amino}-methyl}-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	329
10-27		2-(4-Piperazin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	301.1
10-28		2-{4-[4-(2-Amino-ethanoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-thiazole-5-carbonitrile	358.2
10-29		2-{4-[(Tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-2-ylamino}-thiazole-5-carbonitrile	302.1
10-30		2-(4-[[3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-methyl]-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	357
10-31		2-(4-Aminomethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	232
10-32		1-[2-(5-Cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-4-carboxylic acid amide	343
10-33		2-[4-(4-Hydroxy-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile	316.1
10-34		2-(4-[[3-(Tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-methyl]-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile	316

SCHEME 116-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridin-2-ylamine (11-1)

(6-Amino-pyridin-2-yl)-methanol (1.45 g, 11.7 mmol), TBSCl (1.94 g, 12.9 mmol) and imidazole (0.954 g, 14.0 mmol) were dissolved in 23 mL anhydrous DMF under N_2 . After 5 h the reaction was diluted with water and extracted 3x with EtOAc. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. Purification by flash column chromatography (eluting with 98:2 DCM/MeOH) afforded pure titled compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.36 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.65 (s, 2H), 4.35 (bs, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

2-(6-Hydroxymethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (11-2)

An oven dried flask was charged with 6-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridin-2-ylamine (1.27 g, 5.33 mmol) and 10 mL anhydrous THF. The solution was cooled to 0°C and NaH (60% dispersion, 0.43 g, 11 mmol) was added. The reaction was warmed to room temperature and 2-chloro-thiazole-5-carbonitrile (0.924 g, 6.39 mmol) was added. The reaction was heated to 50°C for 4h. An additional 0.200g (1.38 mmol) 2-chloro-thiazole-5-carbonitrile was added and the reaction was heated overnight. After a total of 18 h the reaction was cooled and quenched with water. The pH was adjusted to 7 with 1M HCl. The resulting precipitate was filtered and washed with water. Purification in two batches by flash column chromatography (suspended material on 5g silica, eluted DCM to 97:3 DCM/MeOH) afforded a mixture of the aminothiazole and starting aminopyridine. This aminothiazole (0.710 g, 2.05 mmol) was dissolved in 10 mL anhydrous THF and the resulting solution was cooled to 0°C. HF-pyr, 2.4 mL, was added and the reaction was allowed to warm to room temperature. After 1h the reaction was quenched by the addition of sat NaHCO₃ (aq) and the THF was removed in vacuo. The resulting precipitate was filtered and washed with water to provide the titled compound. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.45 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 4.59 (d, 2H, J = 5.9 Hz).

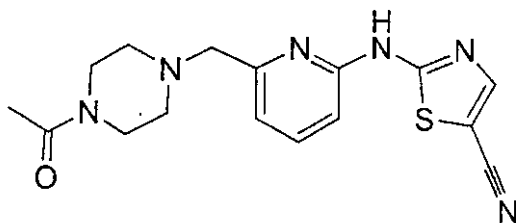
2-(6-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (11-3)

2-(6-Hydroxymethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.300 g, .29 mmol) was stirred in 5 mL anh DCM under N₂. Anhydrous DMF (0.100 mL, 1.29 mmol) and POCl₃ (0.120 mL, 1.29 mmol) were added. After 15h the reaction was diluted with water and the pH was adjusted to 9 with sat NaHCO₃ (aq). The dCM was removed in vacuo and the precipitate which formed was filtered and washed with water to provide the titled compound. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1H, 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, 8.2 Hz), 4.85 (s, 2H).

2-[6-(4-Methyl-5-oxo-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (11-4)

4-Methyl-[1,4]diazepan-5-one hydrochloride (0.092 g, 0.028 mmol) was dissolved in 1 mL DMSO. Triethylamine (0.12 mL, 0.84 mmol) was added followed by the addition 2-(6-Chloromethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile (0.070 g, 0.28 mmol). The solution as stirred for 2h. The reaction mixture was purified directly by loading the solution onto a reverse phase preparative column. The fractions containing pure product were concentrated and the white solid that resulted was characterized as the TFA salt. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H, $J = 7.5, 8.2$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.56 (s, 2H), 3.83 (bs, 2H), 3.64 (bs, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (bs, 2H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.2$.

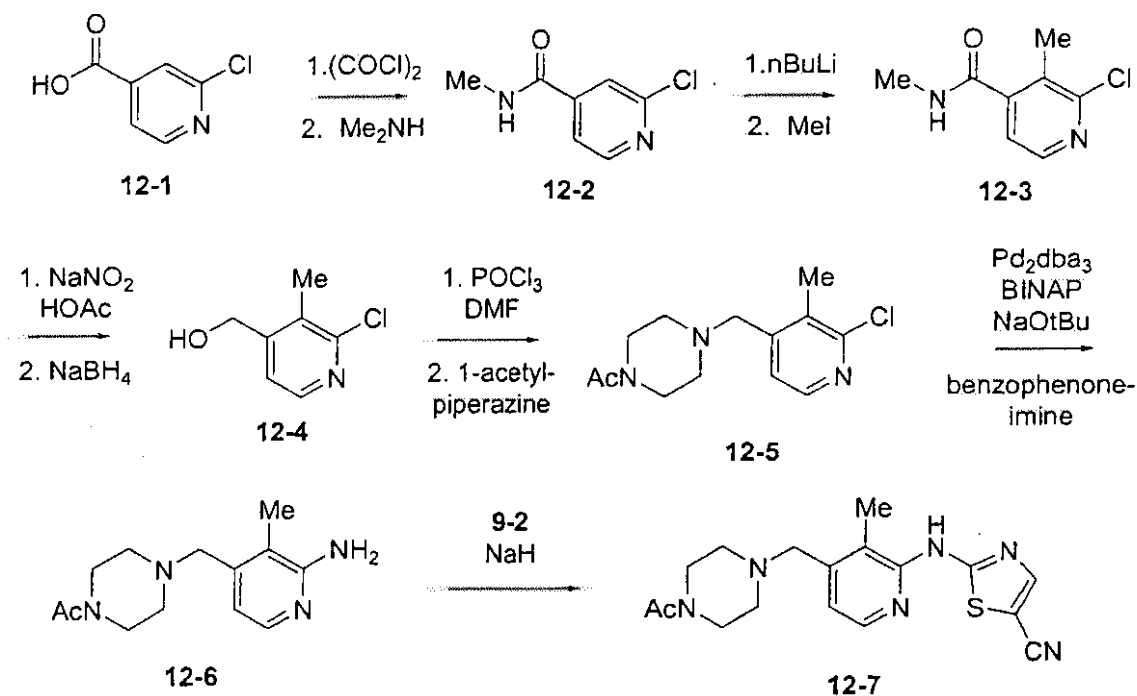
The following example was prepared by the same method:



2-[6-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (11-5)

TFA salt: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.46 (bs, 3H), 4.03 (bs, 3H), 3.39-3.12 (m, 4H), 2.03 (s, 3H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.0$.

SCHEME 12

2-Chloro-N-methyl-isonicotinamide (12-2)

2-Chloro-isonicotinic acid (12-1, 5.15 g, 32.7 mmol) was stirred in 65 mL anhydrous THF under N_2 . The reaction (not homogeneous) was cooled to 0°C and oxalyl chloride (2.85 mL, 32.7 mmol) was added, followed by addition of 1 drop anhydrous DMF. Slight bubbling occurs. The reaction was allowed to warm to RT. After 4h reaction is homogeneous and after a total of 5h the reaction was quickly added by pipet to a solution of methylamine (7.11 g, 228 mmol) in EtOH (20mL). The resulting solution was concentrated in vacuo and diluted with sat NaHCO_3 (aq). The solution was extracted 3x with EtOAc and the organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to provide the titled compound. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.36 (bs, 1H), 3.04 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz).

2-Chloro-3,N-dimethyl-isonicotinamide (12-3)

2-Chloro-N-methyl-isonicotinamide (12-2, 1.03 g, 6.04 mmol) was dissolved in 12 mL anhydrous THF and the resulting solution was cooled to -78°C. nBuLi (1.6 M in hexane, 7.55 mL, 12.1 mmol) was added slowly. After 20 min MeI (0.375 mL, 6.04 mmol) was added slowly. Approximately halfway through the addition a brown gum quickly formed in the mixture. The remainder of the MeI was added and the reaction was allowed to warm to 0°C and then to RT. After 30 min at RT the reaction was quenched with water. The mixture was extracted 3x with EtOAc, and the organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. ¹H NMR shows 2:1:1 desired:dimethylated pdt:starting material. Purify by flash column chromatography (98:2 DCM/MeOH) afforded a 2:1 mixture of the titled compound and 2-chloro-3,N-dimethyl-isonicotinamide.

(2-Chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-methanol (12-4)

2-Chloro-3,N-dimethyl-isonicotinamide (12-3, impure, 0.160 g) was stirred in 3 mL 2:1 HOAc/Ac₂O. The solution was cooled to 0°C, and NaNO₂ (0.120 g, 1.73 mmol) was added. After 30 min the reaction was allowed to warm to RT. After 6h an additional 60mg (0.87 mmol) NaNO₂ was added, and the reaction was stirred overnight. The solution was diluted with sat NaHCO₃ (aq), and extracted 3x w/ EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (4:1 hex/EA (used a little DCM to dissolve sample in mobile phase to produce the nitroso amide, still as a 3:1 mixture with a by-product. A sample of this mixture (0.227 g) was dissolved in 4 mL THF. NaBH₄ (0.120 g, 3.17 mmol) was added and the resulting reaction was stirred at RT for 1h. The reaction was quenched with 1M hCl. The solution was then basified with sat NaHCO₃ (aq) and extracted 3x with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide the titled compound as a colorless oil, still contaminated with a by-product.

1-[4-(2-Chloro-3-methyl-pyridin-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (12-5)

(2-Chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-methanol (**12-4**, impure, 0.200g) was dissolved in 5 mL anhydrous DCM under N₂. Anhydrous DMF (0.098 mL, 1.3 mmol) and POCl₃ (0.118 mL, 1.27 mmol) were added and the reaction was stirred at RT for 17h. The reaction was quenched with sat NaHCO₃ (aq) and extracted 3x with DCM. The organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide 2-chloro-4-chloromethyl-3-methyl-pyridine still contaminated with a major by-product. 2-Chloro-4-chloromethyl-3-methyl-pyridine (impure, 0.215 g) was stirred in 3 mL DMSO. 1-Acetylpiperazine (0.626 g, 4.88 mmol) was added and the reaction was stirred at RT overnight. The solution was purified by directly loading onto a preparative reverse phase column to afford an oil which slowly crystallizes. TFA salt: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.30 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.48 (s, 2H), 3.84 (bs, 4H), 3.39-3.30 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).

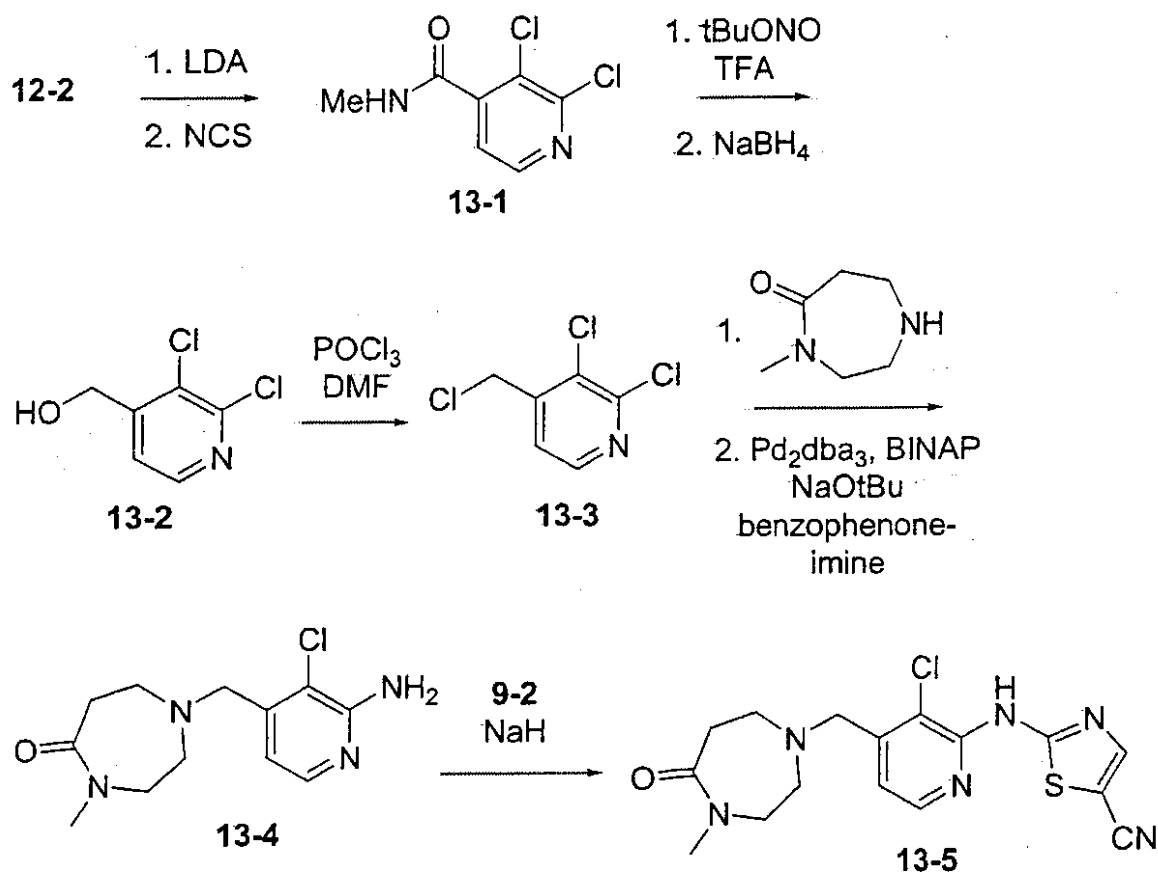
1-[4-(2-Amino-3-methyl-pyridin-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (12-6)

1-[4-(2-Chloro-3-methyl-pyridin-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (free base, 0.040 g, 0.15 mmol), NaOtBu (0.020 g, 0.21 mmol), BINAP (0.014 g, 0.020 mmol), and Pd₂dba₃ (0.0068 g, 0.010 mmol) were stirred in 1 mL anhydrous toluene under N₂. Benzophenone imine (0.030 mL, 0.18 mmol) was added and the reaction was heated to 80°C. After 3h the reaction was cooled to RT, diluted with Et₂O, filtered through celite, and concentrated in vacuo. To the residue was added 1:1 THF/1M HCl. The mixture was stirred for 2h, then washed 2x w/ EtOAc. The aqueous phase was adjusted to pH 10 with Na₂CO₃ (solid). The solution was extracted 3x with DCM/nBuOH (95:5), and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (95:5-90:10 DCM/MeOH) to afford the pure titled compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.45 (bs, 2H), 3.61 (t, 2H, J = 4.9 Hz), 3.43 (m, 4H), 2.41 (t, 4H, J = 5.2 Hz), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-methyl-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (12-7)

NaH (60 % dispersion, 14mg, 0.35 mmol) was stirred in 1 mL anhydrous THF. 1-[4-(2-Amino-3-methyl-pyridin-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (0.039 g, 0.157 mmol) was added followed, after 10 min by the addition of 2-chloro-thiazole-5-carbonitrile (0.027 g, 0.19 mmol). The reaction was stirred at RT for 30min then was heated to reflux. After 2h an additional 0.010 g NaH (0.25 mmol) was added. After 1h the reaction was cooled to RT and quenched with water. The pH was adjusted to 7 with 1M HCl and the mixture was extracted 3x with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by reverse phase HPLC to provide the pure titled compound. TFA salt: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.37 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.45 (s, 2H), 3.81 (bs, 4H), 3.35 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS [M+H]⁺ = 357.3.

SCHEME 13

2,3-Dichloro-N-methyl-isonicotinamide (13-1)

2-Chloro-N-methyl-isonicotinamide (**12-2**, 1.19 g, 6.98 mmol) was dissolved in 20mL anhydrous THF and the solution was cooled to -78°C. LDA (2M, 7.33 mL, 14.7 mmol) was added dropwise and the reaction turns orange. After 15min NCS (1.02g, 7.67 mmol) was added and the reaction was allowed to warm to RT. After 1h at RT HPLC shows ~3:1 starting material/product. The reaction was quenched with water, extracted 3x w/ EtOAc, and the organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by preparative reverse phase HPLC to afford

the pure titled compound. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.36 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 6.10 (bs, 1H), 3.05 (d, 3H, $J = 4.9$ Hz).

(2,3-Dichloro-pyridin-4-yl)-methanol (13-2)

2,3-Dichloro-N-methyl-isonicotinamide (0.353 g, 1.72 mmol) was stirred in 6mL DCM (not quite homogeneous). $t\text{BuONO}$ (0.412 mL, 3.44 mmol) was added followed by the addition of two drops of TFA. After 3h an additional 0.600 mL $t\text{BuONO}$ (5.00 mmol) and three drops TFA were added. The resulting solution was stirred an additional 16h. An additional 0.400 mL $t\text{BuONO}$ (3.34 mmol) and 2 drops TFA were added. After an additional 4.5h an 0.600 mL $t\text{BuONO}$ (5.00 mmol) and 3 drops TFA were added. The reaction was stirred 3 days and was quenched with half-sat NaHCO_3 (aq). The mixture was extracted 3x with DCM. The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The slightly impure N-nitrosoamide (0.425 g, 1.82 mmol) was stirred in 5mL THF. NaBH_4 (0.137 g, 3.63 mmol) was added and after 2h the reaction was slowly quenched with 1M HCl until the bubbling stopped. The solution pH was adjusted to pH 9 with Na_2CO_3 (s). The mixture was extracted 3x with EtOAc. The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to afford the titled compound in good purity. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 4.82 (s, 2H), 2.34 (bs, 1H).

2,3-Dichloro-4-chloromethyl-pyridine (13-3)

(2,3-Dichloro-pyridin-4-yl)-methanol (0.256 g, 1.44 mmol) was dissolved in 5mL anhydrous under N_2 . Anhydrous DMF (0.111 mL, 1.44 mmol) was added followed by dropwise addition of POCl_3 (0.134 mL, 1.44 mmol). The reaction was stirred at RT overnight. After 16h the reaction was quenched by the addition of sat aq NaHCO_3 . The mixture was extracted 3x with DCM. The organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to provide the pure titled compound. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.33 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 4.68 (s, 2H).

1-(2-Amino-3-chloro-pyridin-4-ylmethyl)-4-methyl-[1,4]diazepan-5-one (13-4)

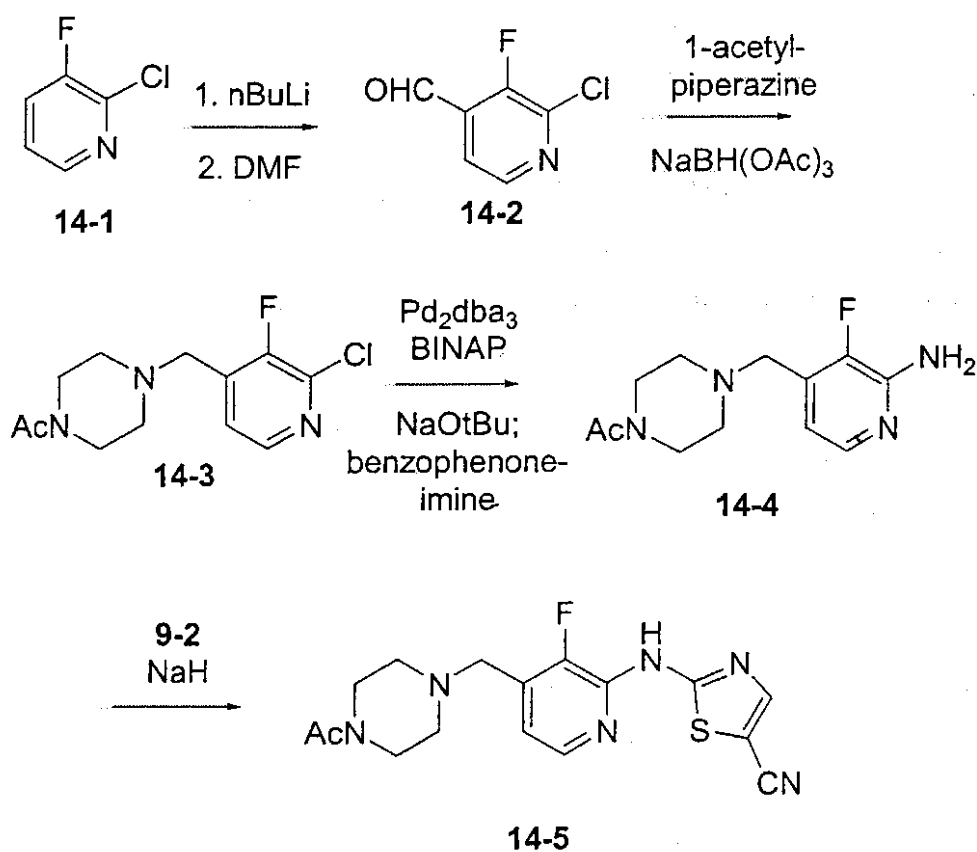
2,3-Dichloro-4-chloromethyl-pyridine (0.272 g, 1.39 mmol) was dissolved in 4 mL DMSO. Et₃N (0.386 mL, 2.77 mmol) was added followed by the addition of 4-methyl-[1,4]diazepan-5-one hydrochloride (0.456 g, 2.77 mmol). The mixture was stirred for 16h, then diluted with sat aq NaHCO₃. The resulting precipitate was filtered and washed with water. Afforded a white solid - primarily desired contaminated with a small amount of the starting chloromethylpyridine. The filtrate was extracted 3x with EtOAc. The organic phases were washed 2x with sat aq NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to afford additional desired compound. Unpurified 1-(2-amino-3-chloro-pyridin-4-ylmethyl)-4-methyl-[1,4]diazepan-5-one (0.100 g, 0.347 mmol), NaOtBu (0.047 g, 0.49 mmol), BINAP (0.032 g, 0.050 mmol), and Pd₂dba₃ (0.016 g, 0.020 mmol) were stirred in 2 mL anhydrous toluene under N₂. Benzophenone imine (0.070 mL, 0.42 mmol) was added and the reaction was heated to 80°C. After 3h the reaction was cooled to RT and concentrated in vacuo. To the residue was added 1:1 THF/1M HCl. The mixture was stirred for 1h, then adjusted to pH 10 with Na₂CO₃ (solid). The solution was extracted 3x with EtOAc and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (DCM to 95:5 DCM/MeOH) to afford the pure titled compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.96 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.95 (bs, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.65 (m, 6H).

2-[3-Chloro-4-(4-methyl-5-oxo-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile (13-5)

NaH (0.016 g, 0.40 mmol) was stirred in anhydrous THF, 1.5mL, under N₂. 1-(2-Amino-3-chloro-pyridin-4-ylmethyl)-4-methyl-[1,4]diazepan-5-one (0.045 g, 0.17 mmol) was added followed after 10min by the addition of 2-chloro-thiazole-5-carbonitrile (0.034 g, 0.23 mmol) and the reaction was heated to reflux. After 4h the reaction was cooled to RT and quenched by the addition of water. The pH was adjusted to 7 with 1M HCl and the mixture was extracted 3x with EtOAc. The

organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by preparative reverse phase HPLC to afford a colorless oil. The residue was azeotroped 3x with MeOH and the resulting residue was dissolved in a minimum of MeOH. The solvent slowly evaporated to afford a white solid which was further dried in vacuo. TFA salt: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.46 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.12 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 4.43 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.88 (m, 2H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377.2$.

SCHEME 14



2-Chloro-3-fluoro-pyridine-4-carbaldehyde (14-2)

2-Chloro-3-fluoro-pyridine (**14-1**, 0.300 g, 2.28 mmol) was dissolved in anhydrous THF, 6mL, and the solution was cooled to -78°C . nBuLi (2.5 M, 1.00 mL, 2.50

mmol) was added dropwise. After 20min anhydrous DMF (0.212 mL, 2.74 mmol) was added to reaction. After 15 min the reaction was allowed to warm to RT. The mixture was quenched with water, extracted 3x with DCM and the organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (10g column, 1:1 DCM/hexanes) to provide desired aldehyde. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 4.6 Hz).

1-[4-(2-Chloro-3-fluoro-pyridin-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (14-3)

1-Acetylpiperazine (0.164 g, 1.28 mmol) was dissolved in 5mL DCE and the resulting solution was added to 2-chloro-3-fluoro-pyridine-4-carbaldehyde (14-2, 0.170 g, 1.07 mmol). NaBH(OAc)₃ (0.248 g, 1.17 mmol) was added followed by the addition of 0.100 mL of HOAc. After 45min the reaction was quenched with sat NaHCO₃ (aq). The mixture was extracted 3x with DCM, and the organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (10g column, DCM (for 4min) gradient to 95:5 DCM/MeOH (over 8min)), desired comes off shortly after 95:5 is attained (13min) affording good separation from close peak preceding desired. Afforded pure titled compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 3.66 (m, 4H), 3.50-3.48 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).

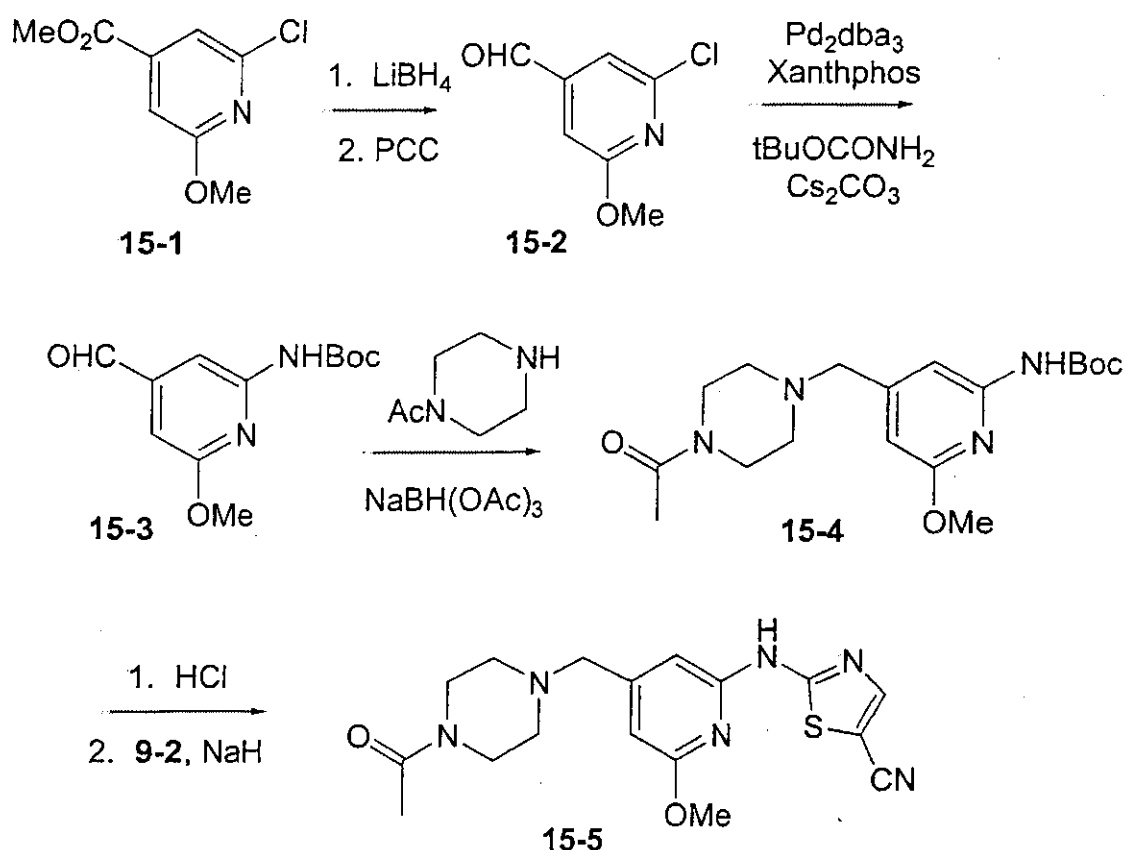
4-[(4-Acetylpiperazin-1-yl)methyl]-2-amino-3-fluoropyridine (14-4)

To a solution of 4-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-2-chloro-3-fluoropyridine (14-3, 85 mg, 0.31 mmole) in dry toluene (2 mL) was added NaOtBu (42 mg, 0.44 mmole), racemic BINAP (29 mg, 0.05 mmole), Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0.02 mmole), and benzophenone imine (0.06 mL, 0.38 mmole) then the mixture was heated to 80 °C. After 18 hr the mixture was cooled to RT. A solution of 1N HCl:THF (1:1, 10 mL) was added and the mixture stirred for 1 hr. The mixture was washed with EtOAc (2x). The aqueous layer was made basic with saturated NaHCO₃ then extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and

concentrated. Flash column chromatography (gradient, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂) gave the titled compound as a light yellow solid: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, 1 H, J = 5.12 Hz), 6.71 (t, 1 H, J = 4.88 Hz), 4.56 (bs, 2 H), 3.63 (t, 2 H, J = 5.13 Hz), 3.56 (s, 2 H), 3.10 (t, 2 H, J = 5.13 Hz), 2.46 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H); MS (ES) (M+H)⁺ 253.

2-({4-[(4-Acetylpiperazin-1-yl)methyl]-3-fluoropyridin-2-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carbonitrile (14-5)

To a solution of 4-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-2-amino-3-fluoropyridine (14-4, 39 mg, 0.155 mmole) and 2-chloro-5-cyano-1,3-thiazole (31 mg, 0.22 mmole) in dry THF (2 mL) was added NaH (14 mg, 60% dispersion in mineral oil, 0.37 mmole) at RT. After gas evolution had ceased the mixture was heated to reflux. After 3 hr additional 2-chloro-5-cyano-1,3-thiazole (10 mg) was added and heating continued. After 1.5 hr was cooled to RT, quenched with saturated NH₄Cl, and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Purification by reverse phase HPLC (5-100% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA) gave the TFA salt of the titled compound as a yellow solid. ¹H-NMR (500 MHz, d⁴-MeOH) δ 8.30 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 8.09 (s, 1 H), 7.21 (t, 1 H, J = 4.88 Hz), 4.30 (s, 2 H), 3.76 (bs, 4 H), 3.18 (bs, 2 H), 3.12 (bs, 2 H), 2.13 (s, 3 H); MS (ES) (M+H)⁺ 361.

SCHEME 15(2-Chloro-6-methoxypyridin-4-yl)methanol

To a solution of methyl (2-chloro-6-methoxyphenyl)carboxylate (**15-1**, 2.0 g, 9.92 mmole) in dry THF (40 mL) was added LiBH₄ (7.4 mL, 2 M in THF, 14.88 mmole) then the mixture was heated to reflux. After 18 hr the mixture was cooled to RT and quenched by slow addition of H₂O. The layers were separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (2x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to give the titled compound a white solid which was sufficiently pure for use in the next step. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.67 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H).

2-Chloro-6-methoxyisonicotinaldehyde (15-2)

To a solution of (2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)methanol (1.73 g, 9.97 mmole) from the protocol immediately above in CH_2Cl_2 (40 mL) was added PCC (2.58g, 11.96 mmole) all at once at RT. After 60 hr the mixture was diluted with Et_2O and filtered through a plug of Celite®. The filtrate was concentrated to give the titled compound as a tan-yellow solid which was sufficiently pure for use in the next step. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H).

tert-Butyl 4-formyl-6-methoxypyridin-2-ylcarbamate (15-3)

To a solution of 2-chloro-6-methoxyisonicotinaldehyde (15-2, 500 mg, 2.91 mmole) in dry dioxane (5 mL) was added Cs_2CO_3 (1.42 g, 4.37 mmole), Xanthphos (253 mg, 0.44 mmole), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (133 mg, 0.15 mmole), and *tert*-butylcarbamate (410 mg, 3.5 mmole) then the mixture was heated to reflux. After 18 hr the mixture was cooled to RT., diluted with H_2O , and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. Flash column chromatography (gradient, 0-10% EtOAc /hexanes) gave the titled compound as an orange solid. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H); MS (ES) ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 253.

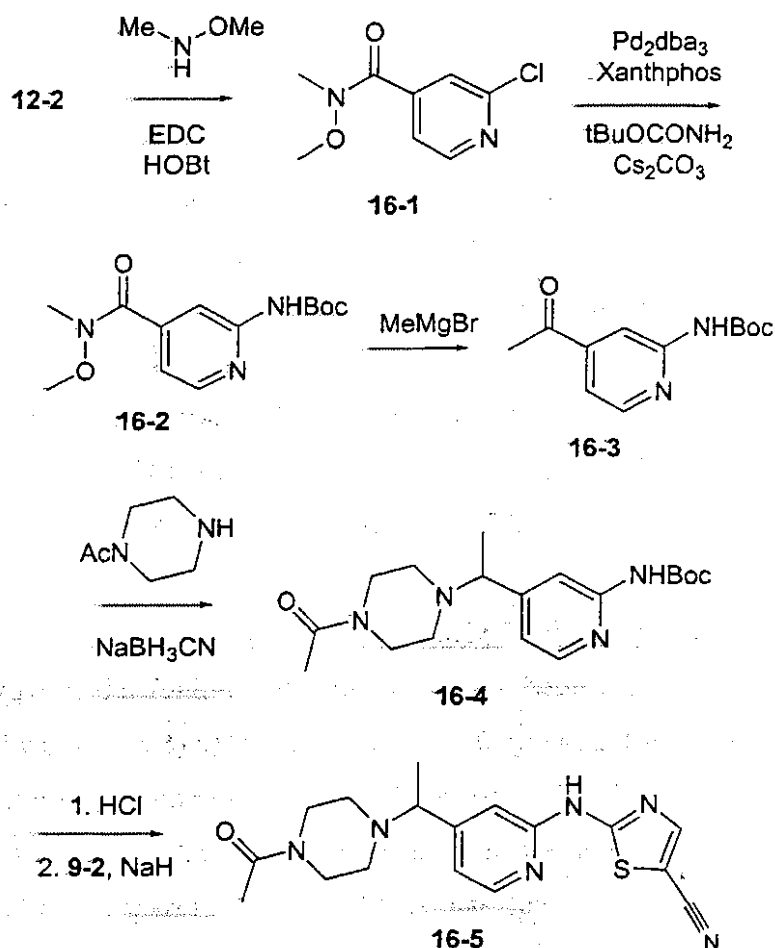
tert-Butyl 4-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-6-methoxypyridin-2-ylcarbamate (15-4)

To a solution of *tert*-butyl 4-formyl-6-methoxypyridin-2-ylcarbamate (15-3, 292 mg, 1.16 mmole) and 1-acetylpiperazine (178 mg, 1.39 mmole) in 2% glacial HOAc in CH_2Cl_2 (5 mL) was added $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (270 mg, 1.27 mmole) at RT. After 1.5 hr the mixture was quenched with saturated NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. Flash column chromatography (gradient, 0-5% EtOH / EtOAc) gave the titled compound as a white foam. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1 H), 7.00 (bs, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63 (bs, 2 H), 3.46 (bs, 4 H), 2.41 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H); MS (ES) ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 365.

2-({4-[(4-Acetylpiperazin-1-yl)methyl]-6-methoxypyridin-2-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carbonitrile (15-5)

tert-Butyl 4-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-6-methoxypyridin-2-ylcarbamate (15-4, 310 mg, 0.85 mmole) was taken up in 4 M HCl in dioxane (15mL) at RT. After 4 hr the mixture was diluted with H₂O and neutralized with solid NaHCO₃. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was taken up in dry THF (5 mL). To this was added NaH (90 mg, 60% dispersion in mineral oil, 2.13 mmole). After gas evolution had ceased 2-chloro-5-cyano-1,3-thiazole (185 mg, 1.28 mmole) was added and the mixture heated to reflux. After 2.5 hr the mixture was cooled to RT and quenched with saturated NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (4x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Flash column chromatography (gradient, 0-15% EtOH/EtOAc) gave the titled compound as a tan solid. ¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO) δ 8.26 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.47 (s, 2 H), 3.43 (m, 4 H), 2.38 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H); MS (ES) (M+H)⁺ 373.

SCHEME 16

2-Chloro-N-methoxy-N-methylisonicotinamide (16-1)

2-Chloroisonicotinic acid (12-2, 2.0 g, 12.7 mmole), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (3.71 g, 38.1 mmole), EDC (2.92 g, 15.2 mmole), and HOBT (2.06 g, 15.2 mmole) were combined in dry DMF (40 mL). To this was added Et_3N (8.9 mL, 63.47 mmole) at RT. After 60 hr the mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc (4x). The combined organic layers were washed with H_2O , brine; then dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to give the titled compound as an amber oil which solidified on standing. The material was sufficiently pure for use in the next step. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 7.57 (s, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H).

tert-Butyl 4-*[[*methoxy(methyl)amino]carbonyl]pyridin-2-ylcarbamate (16-2)

To a solution of 2-chloro-*N*-methoxy-*N*-methylisonicotinamide (16-1, 500 mg, 2.49 mmole) in dry dioxane (5 mL) was added Cs₂CO₃ (1.22 g, 3.74 mmole), Xanthphos (216 mg, 0.37 mmole (Kranenburg, M. et. al. Organometallics 1995, 14, 3081-3089)), Pd₂(dba)₃ (114 mg, 0.12 mmole), and *tert*-butylcarbamate (350 mg, 2.99 mmole) then the mixture was heated to reflux. After 18 hr the mixture was cooled to RT., diluted with H₂O, and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. . Flash column chromatography (50% EtOAc/hexanes) gave the titled compound as a pale yellow solid. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 8.16 (bs, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 3.61 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 1.53 (s, 9 H); MS (ES) (M+H)⁺ 282.

tert-Butyl 4-acetylpyridin-2-ylcarbamate (16-3)

To a solution of *tert*-butyl 4-*[[*methoxy(methyl)amino]carbonyl]pyridin-2-ylcarbamate (16-2, 224 mg, 0.8 mmole) in dry THF (5 mL) was added MeMgBr (0.6 mL, 3 M in Et₂O, 1.75 mmole) at -20°C. After 30 minutes the mixture was warmed to RT. After 30 minutes additional MeMgBr (0.3 mL) was added. After 1 hr the mixture was quenched with saturated NH₄Cl and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to give the titled compound as an off-white solid which was sufficiently pure for use in the next step. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 8.02 (bs, 1 H), 7.41 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 2.64 (s, 3 H), 1.56 (s, 9 H).

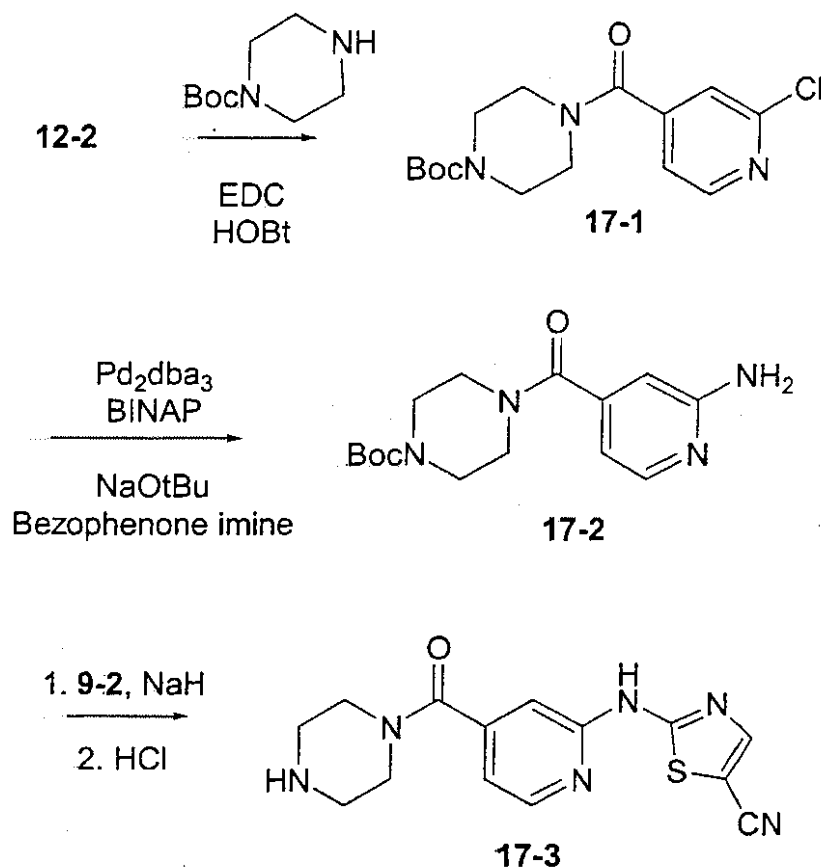
tert-Butyl 4-[1-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl]pyridin-2-ylcarbamate (16-4)

To a suspension of *tert*-butyl 4-acetylpyridin-2-ylcarbamate (16-3, 187 mg, 0.79 mmole) in MeOH (3 mL) was added 1-acetylpiperazine (304 mg, 2.37 mmole), glacial HOAc (0.14 mL, 2.37 mmole), and NaBH₃CN (149 mg, 2.37 mmole) then the mixture was heated to 50°C. After 6 hr additional NaBH₃CN (149 mg, 2.37 mmole) was added and heating continued. After 18 hr the mixture was cooled to RT, diluted

with saturated NaHCO_3 , and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. Flash column chromatography (gradient, 0-10% EtOH/EtOAc) gave the titled compound as an oil: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.52 (bs, 1 H), 6.97 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 3.64-3.57 (m, 2 H), 3.45-3.39 (m, 3 H), 2.49-2.35 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.35 (d, 3 H, $J = 6.59$ Hz).

2-({4-[1-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethyl]pyridin-2-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carbonitrile (16-5)

tert-Butyl 4-[1-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl]pyridin-2-ylcarbamate (16-4, 137 mg, 0.39 mmole) was taken up in 4 M HCl in dioxane (10mL) at RT. After 60 hr the mixture was diluted with H_2O and neutralized with solid NaHCO_3 . The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. The residue was taken up in dry THF (2 mL). To this was added NaH (40 mg, 60% dispersion in mineral oil, 0.98 mmole). After gas evolution had ceased 2-chloro-5-cyano-1,3-thiazole (85 mg, 0.59 mmole) was added and the mixture heated to reflux. After 3 hr the mixture was cooled to RT and quenched with saturated NH_4Cl . The layers were separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (4x). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated. Flash column chromatography (gradient, 0-15% EtOH/EtOAc) gave the titled compound as a tan solid. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d^6 -DMSO) δ 12.18 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 8.26 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H, $J = 5.13$ Hz), 3.52-3.41 (m, 5 H), 2.44-2.03 (m, 4 H), 1.96 (m, 3 H), 1.28 (d, 3 H, $J = 6.59$ Hz); MS (ES) ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 357.

SCHEME 17*tert*-Butyl 4-(2-chloroisonicotinoyl)piperazine-1-carboxylate (17-1)

2-Chloroisonicotinic acid (**12-2**, 250 mg, 1.59 mmole), *tert*-butylpiperazine-1-carboxylate (355 mg, 1.9 mmole), EDC (365 mg, 1.9 mmole), and HOBt (257 mg, 1.9 mmole) were combined in dry DMF (10 mL). To this was added Et₃N (0.55 mL, 3.97 mmole) at RT. After 18 hr the mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc (4x). The combined organic layers were washed with H₂O, brine; then dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to give the titled compound as an amber oil which was used immediately in the next step.

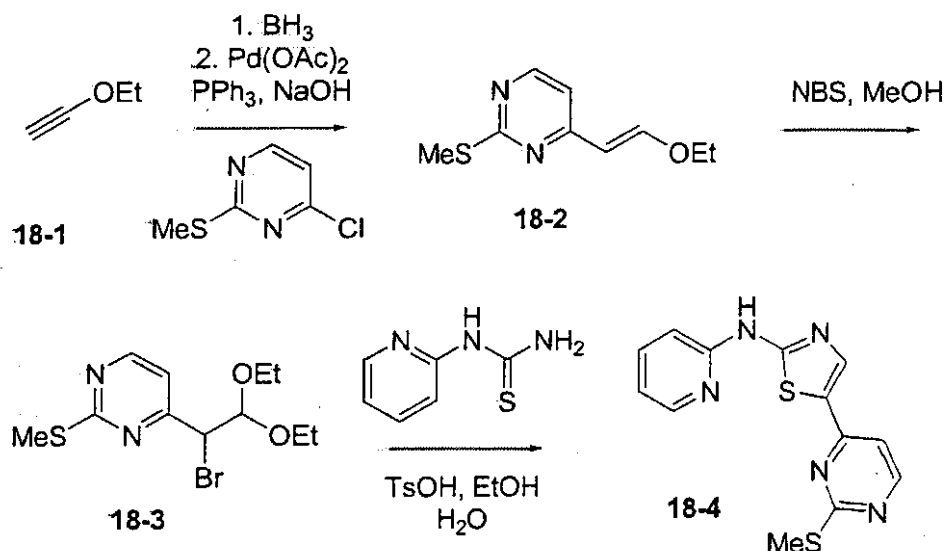
tert-Butyl 4-(2-aminoisonicotinoyl)piperazine-1-carboxylate (17-2)

To a solution of *tert*-butyl 4-(2-chloroisonicotinoyl)piperazine-1-carboxylate (17-1, 524 mg) in dry toluene (10 mL) was added NaOtBu (216 mg, 2.25 mmole), racemic BINAP (150 mg, 0.24 mmole), Pd₂(dba)₃ (74 mg, 0.08 mmole), and benzophenone imine (0.32 mL, 1.93 mmole) then the mixture was heated to 80 °C. After 18 hr the mixture was cooled to RT. A solution of 1N HCl:THF (1:1) was added and stirring continued. After 4 hr the mixture was neutralized with saturated NaHCO₃ and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Flash column chromatography (gradient, 50-100% EtOAc/hexanes then 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) gave the titled compound as a yellow solid. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 6.58 (d, 1 H, J = 5.13 Hz), 6.47 (s, 1 H), 4.55 (bs, 2 H), 3.72-3.36 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H); MS (ES) (M+H)⁺ 307.

2-[[4-(Piperazin-1-ylcarbonyl)pyridin-2-yl]amino]-1,3-thiazole-5-carbonitrile (17-3)

To a suspension of *tert*-butyl 4-(2-aminoisonicotinoyl)piperazine-1-carboxylate (17-2, 89 mg, 0.29 mmole) in dry THF (3 mL) was added NaH (30 mg, 60% dispersion in mineral oil, 0.73 mmole). After gas evolution had ceased 2-chloro-5-cyano-1,3-thiazole (63 mg, 0.44 mmole) was added and the mixture heated to reflux. After 18 hr the mixture was concentrated to dryness. The residue was taken up in 4 M HCl in dioxane (10 mL). After 4 hr the mixture was neutralized with saturated NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Purification by reverse phase HPLC (5-100% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA) gave the TFA salt of titled compound as a white solid. ¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO) δ 12.45 (s, 1 H), 8.85 (bs, 2 H), 8.47 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 3.82 (bs, 2 H), 3.55 (bs, 2 H), 3.24 (bs, 2 H), 3.15 (bs, 2 H); MS (ES) (M+H)⁺ 315.

SCHEME 18

4-(2-Ethoxy-vinyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine (18-2)

Ethyl ethynyl ether (2.50 g, 35.7 mmol) was dissolved in 50 mL anhydrous THF under N_2 . The solution was cooled to 0°C and BH_3 -THF (1.0 M in THF, 11.9 mL, 11.9 mmol) was added drop-wise. The reaction was allowed to warm to RT and after 2h the tris-(2-ethoxy-vinyl)borane that was generated was used in the next step. A flame dried flask under N_2 was charged with 4-chloro-2-(methylthio)pyrimidine (0.200 g, 1.25 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.003 g, 0.01 mmol), PPh_3 (0.010 g, 0.040 mmol), NaOH (0.149 g, 3.73 mmol). Anhydrous THF, 2 mL, was added followed by the addition of 0.700 mL (0.50 mmol) of the solution of tris-(2-ethoxy-vinyl)borane generated above. The reaction was heated at reflux for 16h, then was cooled to RT and quenched with sat NaHCO_3 (aq). The mixture was extracted 3x with EtOAc and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The product was purified to moderate purity by flash column chromatography and used in the next step.

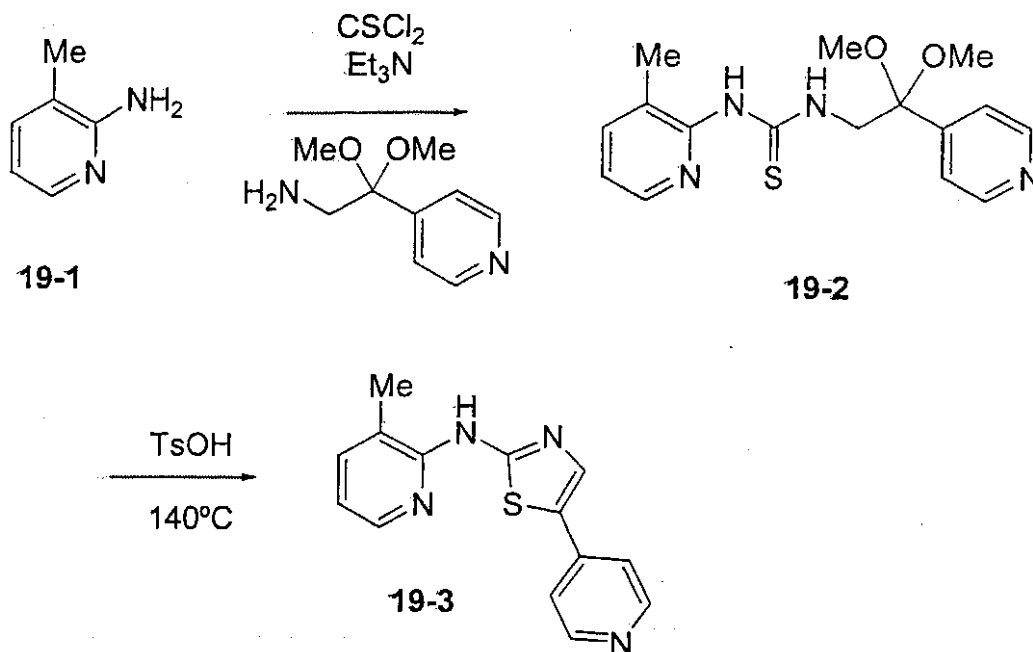
4-(1-Bromo-2,2-diethoxy-ethyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine (18-3)

4-(2-Ethoxy-vinyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine (18-2, 0.236 g, 1.20 mmol) was dissolved in 5 mL EtOH and the resulting solution was cooled to 0°C. NBS (0.214 g, 1.20 mmol) was added in small portions. After 2h the reaction was concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography (eluting with 98:2 DCM/MeOH) provided the titled compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.81 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 3.77 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.08 t, 3H, J = 7.1 Hz).

[5-(2-Methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-yl-amine (18-4)

4-(1-Bromo-2,2-diethoxy-ethyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine (18-3, 0.050 g, 0.156 mmol) and 2-pyridylthiourea (0.024 g, 0.16 mmol) were stirred in 1 mL EtOH and 0.10 mL water. p-Toluenesulfonic acid monohydrate (5 mg, 0.03 mmol) was added and the reaction was heated to reflux. After 8h an additional 30 mg (0.156 mmol) p-toluenesulfonic acid monohydrate and the reaction was refluxed an additional 16h. The reaction was concentrated and purified by flash column chromatography (elute with a gradient: 3-6% MeOH in DCM). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.49 (m, 2H), 7.77 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 7.60 d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.13 (d, 1H, 8.2 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 2.55 (s, 3H).

SCHEME 19



1-(2,2-Dimethoxy-2-pyridin-4-yl-ethyl)-3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-thiourea (19-2)

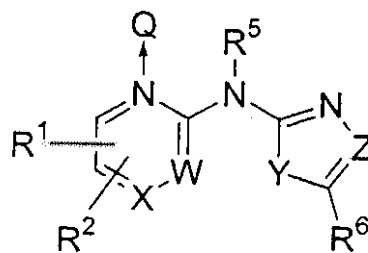
2-Amino-3-methylpyridine (19-1, 0.281 g, 2.60 mmol) was stirred in 6 mL anhydrous DCM under N₂. Thiophosgene (0.198 mL, 2.60 mmol) was added followed by the addition of triethylamine (1.09 mL, 7.79 mmol) and an additional 4 mL anhydrous DCM. After 30 min 2,2-dimethoxy-2-pyridin-4-yl-ethylamine (0.430 g, 2.36 mmol, Ganellin, C. R.; Hosseini, S. K.; Khalaf, Y. S.; Tertiuk, W.; Arrang, J.-M.; et al. J.Med.Chem. 1995, 38, 3342-3350) was added as a solution in 2 mL anhydrous DCM. After 16h the reaction was quenched with sat NaHCO₃ (aq) and extracted 3x with DCM. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to provide the pure titled compound as a tan solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 11.88 (s, 1H), 8.65 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.76 (m, 2H), 7.50 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.44 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H, J = 5.1, 7.3 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 3.29 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

(3-Methyl-pyridin-2-yl)-(5-pyridin-4-yl-thiazol-2-yl)-amine (19-3)

1-(2,2-Dimethoxy-2-pyridin-4-yl-ethyl)-3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-thiourea (19-2, 0.050 g, 0.16 mmol) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.003 g, 0.02 mmol) were combined and heated to 140°C. The reaction was terminated at partial conversion and was purified by reverse phase HPLC to provide the titled compound. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.61 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H, J = 1.0, 4.8 Hz), 8.15 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 0.7, 7.3 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 5.1, 7.3 Hz), 2.43 (s, 3H).

Claims

1. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

X-W is: C-C, N-C, or C-N;

Y is: O, S or N-R⁴;

Z is: N or C-R⁴;

Q is: O or absent;

R¹ and R² are independently selected from:

- 1) H,
- 2) O_r(C₁-C₆)perfluoroalkyl,
- 3) OH,
- 4) CN,
- 5) halogen,
- 6) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 7) (C=O)_rO_s(C₂-C₈)cycloalkyl,
- 8) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkenyl,

- 9) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{alkynyl}$,
- 10) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{aryl}$,
- 11) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{heterocyclyl}$, or
- 12) NR^aR^b ,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^7 ;

R^4 is H, aryl or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R^5 is:

- 1) H,
- 2) SO_2R^c ,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r\text{R}^c$, wherein r is 0 or 1, or
- 4) CO_2R^c ;

R^6 is:

- 1) aryl,
- 2) CN,
- 3) $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$,
- 4) $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$
- 5) $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alkyl}$,
- 6) $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkenyl}$,
- 7) $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkynyl}$, and
- 8) heterocyclyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, cycloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl and heterocyclyl optionally substituted with one or more substituents selected from R^7 ;

R⁷ is:

- 1) O_r(C=O)_sNR^aR^b,
- 2) (C=O)_rO_saryl,
- 3) (C=O)_rO_s-heterocyclyl,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 9) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO₂H,
- 12) CN, or
- 13) (C₃-C₈)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently:

- 1) H,
- 2) (C=O)_r(C₁-C₁₀)alkyl,
- 3) (C=O)_r(C₃-C₆) cycloalkyl,
- 4) S(O)₂R^c,
- 5) (C=O)_rheterocyclyl,
- 6) (C=O)_raryl, or
- 7) CO₂R^c,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one or more substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^d ;

R^c is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl; and

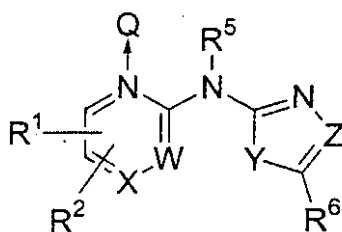
R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_{10})$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) (C₀-C₆)alkylene- $S(O)_mR^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$, and $S(O)_2R^c$,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,

- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,
- 12) C(O)R^e,
- 13) CO₂R^e,
- 14) C(O)H, and
- 15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^e.

2. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

X-W is: C-C, N-C, or C-N;

Y is: O, S or N-R⁴;

Z is: N or C-R⁴;

Q is: O or absent;

R¹ is:

- 1) O_r(C₁-C₆)perfluoroalkyl,
- 2) OH,
- 3) CN,
- 4) halogen,
- 5) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 6) (C=O)_rO_s(C₂-C₈)cycloalkyl,
- 7) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkenyl,
- 8) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkynyl,
- 9) (C=O)_rO_saryl,
- 10) (C=O)_rO_sheterocyclyl, or
- 11) NR^aR^b,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R⁷;

R² is R¹ or H;

R⁴ is H, aryl or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is:

- 1) H,
- 2) SO₂R^c,
- 3) (C=O)_rR^c, wherein r is 0 or 1, or
- 4) CO₂R^c;

R⁶ is CN or (C=O)NR^aR^b;

R⁷ is:

- 1) O_r(C=O)_sNR^aR^b,
- 2) (C=O)_rO_saryl,
- 3) (C=O)_rO_s-heterocyclyl,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 9) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO₂H,
- 12) CN, or
- 13) (C₃-C₈)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently:

- 1) H,
- 2) (C=O)_r(C₁-C₁₀)alkyl,
- 3) (C=O)_r(C₃-C₆) cycloalkyl,
- 4) S(O)₂R^c,
- 5) (C=O)_rheterocyclyl,
- 6) (C=O)_raryl, or
- 7) CO₂R^c,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl

optionally substituted with one or more substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^d ;

R^c is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl; and

R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_{10})$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) (C₀-C₆)alkylene- $S(O)_mR^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$, and $S(O)_2R^c$,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,

11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,

12) C(O)R^c,

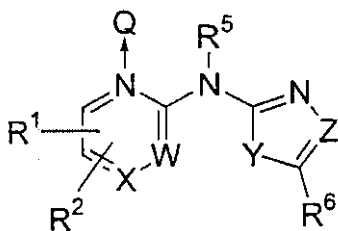
13) CO₂R^c,

14) C(O)H, and

15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^c.

3. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

X-W is: C-C, N-C, or C-N;

Y is: O, S, or N-R⁴;

Z is: N or C-R⁴;

Q is: O or absent;

R¹ is (C₁-C₁₀)alkyl, substituted with O_r(C=O)_sNR^aR^b, wherein r and s are independently 0 or 1, and optionally substituted with one or more substituents selected from R⁷;

R² is selected from:

- 1) H,
- 2) O_r(C₁-C₆)perfluoroalkyl,
- 3) OH,
- 4) CN,
- 5) halogen,
- 6) (C=O)_rO_s(C₁-C₁₀)alkyl,
- 7) (C=O)_rO_s(C₂-C₈)cycloalkyl,
- 8) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkenyl,
- 9) (C=O)_rO_s(C₂-C₁₀)alkynyl,
- 10) (C=O)_rO_saryl,
- 11) (C=O)_rO_sheterocyclyl, and
- 12) NR^aR^b,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R⁷;

R⁴ is H, aryl or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is selected from:

- 1) H,
- 2) SO₂R^c,
- 3) (C=O)_rRC, wherein r is 0 or 1, and

4) CO_2R^c ;

R^6 is selected from:

- 1) aryl,
- 2) (C₃-C₈)cycloalkyl
- 3) (C₁-C₁₀)alkyl,
- 4) (C₂-C₈)alkenyl,
- 5) (C₂-C₈)alkynyl, and
- 6) heterocyclyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, cycloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl and heterocyclyl optionally substituted with one or more substituents selected from R^7 ;

R^7 is selected from:

- 1) $\text{O}_r(\text{C}=\text{O})_s\text{NR}^a\text{R}^b$,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{aryl}$,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{-heterocyclyl}$,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{perfluoroalkyl}$,
- 8) $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{perfluoroalkyl}$, and
- 9) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alkyl}$,
- 10) CHO,
- 11) CO_2H ,
- 12) CN,
- 13) (C₃-C₈)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and

cycloalkyl are optionally substituted with one or more substituents selected from R^d ;

R^a and R^b are independently selected from:

- 1) H,
- 2) $(C=O)_r(C_1-C_{10})$ alkyl,
- 3) $(C=O)_r(C_3-C_6)$ cycloalkyl,
- 4) $S(O)_2R^c$,
- 5) $(C=O)_r$ heterocyclyl,
- 6) $(C=O)_r$ aryl, and
- 7) CO_2R^c ,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one or more substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^d ;

R^c is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl; and

R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_{10})$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C_1-C_6) alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) (C_0-C_6) alkylene- $S(O)_mR^c$, wherein m is 0, 1, or 2,

- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, N(R^e)₂, and S(O)₂R^c,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,
- 12) C(O)R^c,
- 13) CO₂R^c,
- 14) C(O)H, and
- 15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^c.

4. The compound of Claim 2, wherein Z is C-R⁴, Y is S, X-W is C-C, and Q is absent.

5. The compound of Claim 3, wherein Z is C-R⁴, Y is S, X-W is C-C, and Q is absent.

6. The compound of Claim 4, wherein

R¹ is:

- 1) O_r(C₁-C₆)perfluoroalkyl,

- 2) OH,
- 3) CN,
- 4) halogen,
- 5) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$,
- 6) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{cycloalkyl}$,
- 7) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$,
- 8) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkynyl}$,
- 9) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{aryl}$,
- 10) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s\text{heterocyclyl}$, or
- 11) NR^aR^b ,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^7 ;

R^2 is R^1 or H;

R^4 is H or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R^5 is:

- 1) H,
- 2) SO_2R^c ,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r\text{R}^c$, wherein r is 0 or 1, or
- 4) CO_2R^c ;

R^6 is CN;

R^7 is:

- 1) $O_r(C=O)_sNR^aR^b$,
- 2) $(C=O)_rO_s\text{aryl}$,
- 3) $(C=O)_rO_s\text{-heterocyclyl}$,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) $O(C_1\text{-}C_3)\text{perfluoroalkyl}$,
- 8) $(C_1\text{-}C_3)\text{perfluoroalkyl}$,
- 9) $(C=O)_rO_s(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}$,
- 10) CHO,
- 11) CO_2H ,
- 12) CN, or
- 13) $(C_3\text{-}C_6)\text{cycloalkyl}$,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^d ;

R^a and R^b are independently:

- 1) H,
- 2) $(C=O)_r(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}$,
- 3) $(C=O)_r(C_3\text{-}C_6)\text{cycloalkyl}$,
- 4) $S(O)_2R^c$,
- 5) $(C=O)_r\text{heterocyclyl}$,
- 6) $(C=O)_r\text{aryl}$, or
- 7) CO_2R^c ,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^d ;

R^c is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, or aryl; and

R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_6)$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) (C₀-C₆)alkylene- $S(O)_mR^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$, and $S(O)_2R^c$,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e ,
- 11) (C₀-C₆)alkylene- $N(R^e)_2$,
- 12) $C(O)R^c$,

- 13) CO_2R^c ,
- 14) $\text{C}(\text{O})\text{H}$, and
- 15) CO_2H ; and

R^e is H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, aryl, heterocyclyl, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cycloalkyl or $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$.

7. The compound of Claim 5, wherein

R^1 is $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylene- NR^aR^b , optionally substituted with one or two substituents selected from R^7 ;

R^2 is selected from:

- 1) H,
- 2) $\text{O}_r(\text{C}_1\text{-C}_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) OH,
- 4) CN,
- 5) halogen,
- 6) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl,
- 7) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_2\text{-C}_6)$ cycloalkyl,
- 8) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyl,
- 9) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkynyl,
- 10) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s$ aryl, and
- 11) NR^aR^b ,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, and aryl is optionally substituted with one or two substituents selected from R^7 ;

R⁴ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is selected from:

- 1) H,
- 2) SO₂R^c,
- 3) (C=O)_rR^c, wherein r is 0 or 1, and
- 4) CO₂R^c;

R⁶ is selected from:

- 1) aryl, wherein aryl is defined as phenyl or naphthyl,
- 2) (C₃-C₆)cycloalkyl
- 3) (C₁-C₆)alkyl,
- 4) (C₂-C₆)alkenyl,
- 5) (C₂-C₆)alkynyl, and
- 6) heterocyclyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, cycloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl and heterocyclyl optionally substituted with one or two substituents selected from R⁷;

R⁷ is selected from:

- 1) O_r(C=O)_sNR^aR^b,
- 2) (C=O)_rO_saryl,
- 3) (C=O)_rO_s-heterocyclyl,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl, and

- 9) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$,
- 10) CHO,
- 11) CO_2H ,
- 12) CN,
- 13) $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl}$,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one, two or three substituents selected from R^d ;

R^a and R^b are independently selected from:

- 1) H,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_r(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_r(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl}$,
- 4) $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$,
- 5) $(\text{C}=\text{O})_r\text{heterocyclyl}$,
- 6) $(\text{C}=\text{O})_r\text{aryl}$, and
- 7) CO_2R^c ,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one to three substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one to three substituents selected from R^d ;

R^c is $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl}$, or aryl; and

R^d is selected from:

- 1) (C=O)_rO_s(C₁-C₆)alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, N(R^e)₂ and S(O)₂R^c,
- 2) O_r(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 3) (C₀-C₆)alkylene-S(O)_mR^c, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, N(R^e)₂, and S(O)₂R^c,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with up to three substituents selected from R^e,
- 11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,
- 12) C(O)R^c,
- 13) CO₂R^c,
- 14) C(O)H, and
- 15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^c.

8. The compound of Claim 4, wherein

R¹ is (C₁-C₁₀)alkylene-NR^aR^b, optionally substituted with one or two substituents selected from R⁷;

R² is H, CN, halogen, (C₁-C₆)alkyl, or (C₁-C₆)alkyloxy;

R⁴ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is H, (C₁-C₆)alkyl, CO₂(C₁-C₆)alkyl, or CO(C₁-C₆)alkyl;

R⁶ is CN;

R⁷ is selected from:

- 1) O_r(C=O)_sNR^aR^b,
- 2) (C=O)_rO_saryl,
- 3) (C=O)_rO_s-heterocyclyl,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl, and
- 9) (C=O)_rO_s(C₁-C₆)alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO₂H,
- 12) CN,
- 13) (C₃-C₆)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one or two substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently selected from:

- 1) H,
- 2) $(C=O)_r(C_1-C_6)$ alkyl,
- 3) $(C=O)_r(C_3-C_6)$ cycloalkyl,
- 4) $S(O)_2R^c$,
- 5) $(C=O)_r$ heterocyclyl,
- 6) $(C=O)_r$ aryl, and
- 7) CO_2R^c ,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one to three substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one additional heteroatom selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or two substituents selected from R^d ;

R^c is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, or aryl; and

R^d is selected from:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_6)$ alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C_1-C_6) alkoxy, halogen, CN, oxo, $N(R^e)_2$ and $S(O)_2R^c$,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ perfluoroalkyl,
- 3) (C_0-C_6) alkylene- $S(O)_mR^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,

- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) (C₃-C₆)cycloalkyl, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, (C₁-C₆)alkoxy, halogen, CN, oxo, N(R^e)₂, and S(O)₂R^c,
- 9) (C₀-C₆)alkylene-aryl, optionally substituted with one or two substituents selected from R^e,
- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with one or two substituents selected from R^e,
- 11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,
- 12) C(O)R^c,
- 13) CO₂R^c,
- 14) C(O)H, and
- 15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^c.

9. The compound of Claim 5, wherein

R¹ is (C₁-C₁₀)alkylene-NR^aR^b, optionally substituted with one or two substituents selected from R⁷;

R² is H, CN, halogen, (C₁-C₆)alkyl, or (C₁-C₆)alkyloxy;

R⁴ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is H, (C₁-C₆)alkyl, CO₂(C₁-C₆)alkyl, or CO(C₁-C₆)alkyl;

R⁶ is phenyl, (C₁-C₆)alkyl, thienyl, naphthyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or pyridyl, optionally substituted with one or two substituents selected from CN, halogen, (C₁-C₆)alkyl, or (C₁-C₆)alkyloxy, CF₃, OH, OCF₃, and NR^aR^b;

R⁷ is selected from:

- 1) O_r(C=O)_sNR^aR^b,
- 2) (C=O)_rO_saryl,
- 3) (C=O)_rO_s-heterocyclyl,
- 4) halogen,
- 5) OH,
- 6) oxo,
- 7) O(C₁-C₃)perfluoroalkyl,
- 8) (C₁-C₃)perfluoroalkyl, and
- 9) (C=O)_rO_s(C₁-C₆)alkyl,
- 10) CHO,
- 11) CO₂H,
- 12) CN,
- 13) (C₃-C₆)cycloalkyl,

wherein r and s are independently 0 or 1, and said aryl, heterocyclyl and cycloalkyl are optionally substituted with one or two substituents selected from R^d;

R^a and R^b are independently selected from:

- 1) H,
- 2) (C=O)_r(C₁-C₆)alkyl,
- 3) (C=O)_r(C₃-C₆) cycloalkyl,
- 4) S(O)₂R^c,
- 5) (C=O)_rheterocyclyl,

6) $(\text{C}=\text{O})_r\text{aryl}$, and

7) CO_2R^c ,

wherein r is 0 or 1 and said alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, and aryl optionally substituted with one to three substituents selected from R^d , or

R^a and R^b are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one additional heteroatom selected from N, O and S, said monocyclic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or two substituents selected from R^d ;

R^c is $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl}$, or aryl; and

R^d is selected from:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, wherein r and s are independently 0 or 1, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, halogen, CN, oxo, $\text{N}(\text{R}^e)_2$ and $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$,
- 2) $\text{O}_r(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{perfluoroalkyl}$,
- 3) $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkylene-S}(\text{O})_m\text{R}^c$, wherein m is 0, 1, or 2,
- 4) oxo,
- 5) OH,
- 6) halo,
- 7) CN,
- 8) $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl}$, optionally substituted with up to three substituents selected from OH, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, halogen, CN, oxo, $\text{N}(\text{R}^e)_2$, and $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$,
- 9) $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alkylene-aryl}$, optionally substituted with one or two substituents selected from R^e ,

- 10) (C₀-C₆)alkylene-heterocyclyl, optionally substituted with one or two substituents selected from R^e,
- 11) (C₀-C₆)alkylene-N(R^e)₂,
- 12) C(O)R^c,
- 13) CO₂R^c,
- 14) C(O)H, and
- 15) CO₂H; and

R^e is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl, heterocyclyl, (C₃-C₆)cycloalkyl or S(O)₂R^c.

10. A compound selected from:

- 2-[4-(4-methyl-5-oxo-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;
- 2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;
- 2-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;
- 2-[4-(1,1-dioxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;
- 2-{4-[4-(2-hydroxy-ethanoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-2-ylamino}-thiazole-5-carbonitrile;
- N-{1-[2-(5-cyano-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-methanesulfonamide;
- 4-({2-[(5-cyano-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-pyridinyl}methyl)-N,N-dimethyl-1-piperazinecarboxamide;
- 2-[(4-{{(5-oxo-3-pyrrolidinyl)amino}methyl}-2-pyridinyl)amino]-1,3-thiazole-5-carbonitrile;
- 4-({2-[(5-cyano-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-pyridinyl}methyl)-1-piperazinecarboxamide;

2-[(4-{{3-(methylsulfonyl)-1-pyrrolidinyl}methyl}-2-pyridinyl)amino]-1,3-thiazole-5-carbonitrile;

2-[4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-ylamino]-thiazole-5-carbonitrile;

2-(4-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile;

2-(4-{{(piperidin-4-ylmethyl)-amino}methyl}-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile; and

2-(4-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-2-ylamino)-thiazole-5-carbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof.

11. A compound selected from:

[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(5-phenyl-thiazol-2-yl)-amine;

1-methyl-4-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperazin-2-one;

1-{4-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-ethanone;

1-ethyl-4-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperazine-2,3-dione;

(5-phenyl-thiazol-2-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-amine;

(5-phenyl-thiazol-2-yl)-[5-(3-piperidin-1-yl-propyl)-pyridin-2-yl]-amine;

1-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-4-carboxylic acid;

1-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-3-carboxylic acid;

and

1-[2-(5-phenyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-piperidine-2-carboxylic acid,

or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof.

12. A pharmaceutical composition which is comprised of a compound in accordance with Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. A method of treating or preventing cancer in a mammal in need of such treatment which is comprised of administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

14. A method of treating cancer or preventing cancer in accordance with Claim 13 wherein the cancer is selected from cancers of the brain, genitourinary tract, lymphatic system, stomach, larynx and lung.

15. A method of treating or preventing cancer in accordance with Claim 13 wherein the cancer is selected from histiocytic lymphoma, lung adenocarcinoma, small cell lung cancers, pancreatic cancer, glioblastomas and breast carcinoma.

16. A method of treating or preventing a disease in which angiogenesis is implicated, which is comprised of administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

17. A method in accordance with Claim 19 wherein the disease is an ocular disease.

18. A method of treating or preventing retinal vascularization which is comprised of administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of compound of Claim 1.

19. A method of treating or preventing diabetic retinopathy which is comprised of administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of compound of Claim 1.

20. A method of treating or preventing age-related macular degeneration which is comprised of administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

21. A method of treating or preventing inflammatory diseases which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

22. A method according to Claim 21 wherein the inflammatory disease is selected from rheumatoid arthritis, psoriasis, contact dermatitis and delayed hypersensitivity reactions.

23. A method of treating or preventing a tyrosine kinase-dependent disease or condition which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

24. A pharmaceutical composition made by combining the compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

25. A process for making a pharmaceutical composition which comprises combining a compound of Claim 1 with a pharmaceutically acceptable carrier.

26. A method of treating or preventing bone associated pathologies selected from osteosarcoma, osteoarthritis, and rickets which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

27. The composition of Claim 12 further comprising a second compound selected from:

- 1) an estrogen receptor modulator,
- 2) an androgen receptor modulator,
- 3) retinoid receptor modulator,
- 4) a cytotoxic agent,
- 5) an antiproliferative agent,
- 6) a prenyl-protein transferase inhibitor,
- 7) an HMG-CoA reductase inhibitor,
- 8) an HIV protease inhibitor,
- 9) a reverse transcriptase inhibitor, and
- 10) another angiogenesis inhibitor.

28. The composition of Claim 27, wherein the second compound is another angiogenesis inhibitor selected from the group consisting of a tyrosine kinase inhibitor, an inhibitor of epidermal-derived growth factor, an inhibitor of fibroblast-derived growth factor, an inhibitor of platelet derived growth factor, an MMP inhibitor, an integrin blocker, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfate, a cyclooxygenase inhibitor, carboxyamidotriazole, combretastatin A-4, squalamine, 6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, and an antibody to VEGF.

29. The composition of Claim 27, wherein the second compound is an estrogen receptor modulator selected from tamoxifen and raloxifene.

30. A method of treating cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with radiation therapy.

31. A method of treating or preventing cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with a compound selected from:

- 1) an estrogen receptor modulator,
- 2) an androgen receptor modulator,
- 3) retinoid receptor modulator,
- 4) a cytotoxic agent,
- 5) an antiproliferative agent,
- 6) a prenyl-protein transferase inhibitor,
- 7) an HMG-CoA reductase inhibitor,
- 8) an HIV protease inhibitor,
- 9) a reverse transcriptase inhibitor, and
- 10) another angiogenesis inhibitor.

32. A method of treating cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with radiation therapy and a compound selected from:

- 1) an estrogen receptor modulator,
- 2) an androgen receptor modulator,
- 3) retinoid receptor modulator,
- 4) a cytotoxic agent,
- 5) an antiproliferative agent,
- 6) a prenyl-protein transferase inhibitor,
- 7) an HMG-CoA reductase inhibitor,
- 8) an HIV protease inhibitor,
- 9) a reverse transcriptase inhibitor, and
- 10) another angiogenesis inhibitor.

33. A method of treating or preventing cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 and paclitaxel or trastuzumab.

34. A method of treating or preventing cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 and a GPIIb/IIIa antagonist.

35. The method of Claim 34 wherein the GPIIb/IIIa antagonist is tirofiban.

36. A method of reducing or preventing tissue damage following a cerebral ischemic event which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim I.

1. Abstract

The present invention relates to compounds which inhibit, regulate and/or modulate tyrosine kinase signal transduction, compositions which contain these compounds, and methods of using them to treat tyrosine kinase-dependent diseases and conditions, such as angiogenesis, cancer, tumor growth, atherosclerosis, age related macular degeneration, diabetic retinopathy, inflammatory diseases, and the like in mammals.