

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4173736号

(P4173736)

(45) 発行日 平成20年10月29日 (2008. 10. 29)

(24) 登録日 平成20年8月22日 (2008. 8. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/20 (2006. 01)

C O 7 D 277/42

C O 7 D 277/42 (2006. 01)

C O 7 D 417/06

C O 7 D 417/06 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

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

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 P 1/00

請求項の数 30 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-557940 (P2002-557940)
 (86) (22) 出願日 平成14年1月18日 (2002. 1. 18)
 (65) 公表番号 特表2004-517895 (P2004-517895A)
 (43) 公表日 平成16年6月17日 (2004. 6. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/000506
 (87) 国際公開番号 W02002/057261
 (87) 国際公開日 平成14年7月25日 (2002. 7. 25)
 審査請求日 平成15年8月12日 (2003. 8. 12)
 (31) 優先権主張番号 60/263, 315
 (32) 優先日 平成13年1月22日 (2001. 1. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/326, 807
 (32) 優先日 平成13年10月3日 (2001. 10. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

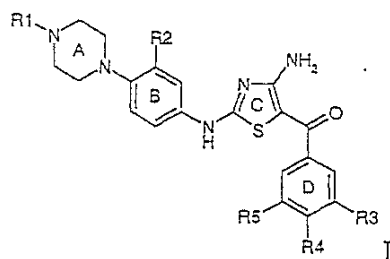
(54) 【発明の名称】 ジアミノチアゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式：

【化 1】



【式中、 R^1 は、H、低級アルキル (OR^6 、シクロアルキル及び NR^7R^8 から選択された基により任意に置換され得る)、シクロアルキル、 COR^9 及び SO_2R^{10} から成る基から選択され；

R^2 は、H、F、Cl及び CH_3 から成る群から選択され；

R^3 、 R^4 及び R^5 は、H、低級アルキル (OR^6 及び NR^7R^8 から選択された基により任意に置換され得る)、 OR^{11} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 $CONR^6R^9$ 、 $NHSO_2R^{14}$ 、CN、S-低級アルキル

、 OCF_3 、及び OCHF_2 から成る群からそれぞれ独立して選択されるか、又は

上記に代って、 R^3 及び R^4 は、 R^3 及び R^4 が結合しているベンゼン環(D)からの2個の炭素及びそれらの間の結合と一緒にあって、2個までの追加の環を有する環系を形成することができ、これらの環の個々は5～7個の原子を有し、そして前記ベンゼン環(D)に結合される環は任意には、1又は複数のヘテロ原子を含み、そして低級アルキルにより任意に置換され、但し R^3 及び R^4 は、同時に OCH_3 ではなく、そしてさらに、 R^3 が $-\text{NO}_2$ である場合、 R^4 は $-\text{Cl}$ ではなく；

R^6 及び R^9 は、H、及び低級アルキル(OH及びハロゲンにより任意に置換され得る)から成る群から独立して選択され；

R^7 及び R^8 は、H、及び低級アルキル(OR^6 により任意に置換され得る)から成る群から独立して選択されるか、あるいは、 R^7 はHであり、そして R^8 はOHであり、あるいは、 NR^7R^8 は、5～6個の原子を有する環を任意に形成することができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして1又は複数の OR^6 及び任意には、OHによりそれ自体、置換され得る低級アルキルから成る群により置換され；

R^{10} は、1又は複数の塩素又は弗素により任意に置換され得る低級アルキル、及び NH_2 から成る群から選択され；

R^{11} は、H、及び低級アルキル(OR^6 、 COOH 、ハロゲン及び $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ により任意に置換され得る)から成る群から選択され；

R^{12} 及び R^{13} は、H、低級アルキル(OR^6 、 COOH 及び $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ から選択された基により任意に置換され得る)、 COR^{17} 及び SO_2R^{18} から成る群から独立して選択され、但し R^{12} 及び R^{13} の1つのみが COR^{17} 又は SO_2R^{18} であり、あるいは、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ は、5～6個の原子を有する環を任意に形成することができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして任意に1又は複数の OR^6 及び低級アルキル(任意には、OHによりそれ自体、置換され得る)から成る群により置換されていてもよく；

R^{14} は、低級アルキルであり；

R^{15} 及び R^{16} は、H、及び低級アルキル(OHにより任意に置換され得る)から成る群から独立して選択され、あるいは、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ は、5～6個の原子を有する環を任意に形成することができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして任意に1又は複数の OR^6 及び低級アルキル(任意には、OHによりそれ自体、置換され得る)から成る群により置換されていてもよく；

R^{17} は、H、及び低級アルキル(OH、 COOH 及び $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ から選択された基により任意に置換され得る)から成る群から選択され；そして

R^{18} は、低級アルキルである]

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩。

【請求項2】

R^1 が、H、メチル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、シクロプロピルメチル及び CH_3 から成る群から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^2 が、H及び弗素から成る群から選択される請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

R^3 が、 OR^{11} 、低級アルキル、 NH_2 、Cl、F、H、 OCHF_2 及び NO_2 から成る群から選択される請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

R^4 が、アセトアミド、クロロ、ジエチルアミノ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシエチルアミノ、[1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]アミノ、1-(3-ヒドロキシメチル)ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、メトキシ、2-メトキシエチルアミノ、2-メチル-1-ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル及びピロリジニルから成る群から選択される請求項1～4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

R^3 及び R^4 は、それらが結合しているベンゼン環と一緒にあって、多環式環系を形成する

10

20

30

40

50

請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

前記環系が、2-ジベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル及び 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピ-7-イルから成る群から選択される請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

a) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル) メタノン、

10

b) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) メタノン、

c) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピ-7-イル) メタノン、

d) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (2-ジベンゾフラニル) メタノン、

e) [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) メタノン、

20

f) [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル) メタノン、

g) [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) メタノン、

h) 1-アセチル-4-[4-[[4-アミノ-5-[(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) カルボニル]-2-チアゾリル] アミノ] フェニル] ピペラジン、

i) [4-アミノ-2-[[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル) メタノン、

30

j) [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-5-イル) メタノン、

k) (4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イル-メタノン、

l) 4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ-6-イル)-メタノン、

40

m) {4-アミノ-2-[4-(4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イル-メタノン、

n) {4-アミノ-2-[4-(4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ-6-イル)-メタノン、

o) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イル-メタノン、

p) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-フェ

50

ニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル} - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) - メタノン、

q) {4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル} - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - メタノン、及び

r) {4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル} - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) - メタノンから成る群から選択される請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R⁵が、H及びFから成る群から選択される請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

a) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3, 5 - ジフルオロフェニル) メタノン、

b) {4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル} - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - メタノン、

c) (4 - アミノ - 2 - {4 - [4 - (2 - メトキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニルアミノ} - チアゾール - 5 - イル) - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - メタノン、

d) {4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル} - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - メタノン、及び

e) [4 - アミノ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニルアミノ) - チアゾール - 5 - イル] - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) メタノンから成る群から選択される請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

R⁵がHである請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

R³、R⁴及びR⁵の少なくとも 1 つがハロゲンである請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

a) [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3, 4 - ジクロロフェニル) メタノン、

b) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3 - フルオロフェニル) メタノン、

c) [4 - アミノ - 2 - [[4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3 - フルオロフェニル) メタノン、

d) (4 - アミノ - 2 - {4 - [4 - (3 - ヒドロキープロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニルアミノ} - チアゾール - 5 - イル) - (3 - フルオロフェニル) - メタノン、

e) {4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル} - (3 - フルオロフェニル) - メタノン、

f) {4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル} - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - メタノン、

g) (4 - アミノ - 2 - {4 - [4 - (2 - メトキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニルアミノ} - チアゾール - 5 - イル) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - メタノン、

h) (4 - アミノ - 2 - {4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニルアミノ} - チアゾール - 5 - イル) - (3 - フルオロフェニル) - メタノン、

10

20

30

40

50

i) {4-アミノ-2-[4-(4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-フルオロ-フェニル)-メタノン、
 j) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-フルオロ-フェニル)-メタノン、及び
 k) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-フルオロ-フェニル)-メタノンから成る群から選択される請求項11又は12記載の化合物。

【請求項14】

R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも1つが、 OR^{11} 、 OCF_3 及び $OCHF_2$ から成る群から選択される請求項1～7のいずれか1項記載の化合物。

10

【請求項15】

a) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (4-ヒドロキシフェニル) メタノン、
 b) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (4-メトキシフェニル) メタノン、
 c) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メタノン、
 d) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3-メトキシフェニル) メタノン、
 e) [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、
 f) [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3-メトキシフェニル) メタノン、
 g) [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3-メトキシフェニル) メタノン、
 h) [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン、
 i) [4-アミノ-2-[[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3-メトキシフェニル) メタノン、
 j) [4-アミノ-2-[[4-(1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メタノン、
 k) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-メトキシフェニル)-メタノン、
 l) (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)- (3-メトキシフェニル)-メタノン、
 m) 4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-メタノン、
 n) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-メタノン、
 o) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-メタノン、
 p) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (4-ジフルオロメトキシフェニル)-メタノン、
 q) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-トリフルオロメトキシフェニル)-メタ

20

30

40

50

ノン、

r) (4-アミノ-2-[4-(4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル)-(3-メトキシ-フェニル)-メタノン、

s) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-メタノン、

t) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-メタノン

、

u) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン、

v) [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イル-フェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-メタノン、

w) [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イル-フェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-メタノン、

x) [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イル-フェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン、

y) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタ

ノン、
z) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ジフルオロメトキシ-フェニル)-メタ

ノン、
aa) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン、

bb) {4-アミノ-2-[4-(4-イソブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン、

cc) [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イル-フェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-(3-ジフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン、

dd) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ジフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン、

ee) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-メトキシ-フェニル)-メタ

、

ff) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン、

gg) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ジフルオロメトキシ-フェニル)-メタ

ノン、
hh) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-メタ

ノン、及び
ii) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メタノンから成る群から選択される請求項1~14のいずれか1項記載の化合物。

【請求項16】

R^3 、 R^4 及び R^5 の個々が、 NO_2 、 $NHSO_2R^4$ 及び $NR^{12}R^{13}$ から独立して選択される請求項1~7のいずれか1項記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

- a) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(1-ピロリジニル) フェニル] メタノン、
- b) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(1-ピペリジニル) フェニル] メタノン、
- c) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(4-モルホリニル) フェニル] メタノン、及びその酢酸塩、
- d) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3-ニトロフェニル) メタノン、
- e) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(ジエチルアミノ) フェニル] メタノン、
- f) N-[4-[[4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] カルボニル] フェニル] アセトアミド、
- g) [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(ジエチルアミノ) フェニル] メタノン、
- h) 1-アセチル-4-[4-[[4-アミノ-5-[4-(ジエチルアミノ) ベンゾイル]-2-チアゾリル] アミノ] フェニル] ピペラジン、及びそのトリフルオロ酢酸塩、
- i) [4-アミノ-2-[[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(1-ピロリジニル) フェニル] メタノン、
- j) [4-アミノ-2-[[4-(1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(1-ピロリジニル) フェニル] メタノン、
- k) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(2-ヒドロキシエチル) アミノ-3-ニトロフェニル] メタノン、
- l) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [3-ニトロ-4-(1-ピロリジニル) フェニル] メタノン、
- m) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [3-ニトロ-4-(4-モルホリニル) フェニル] メタノン、
- n) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [3-ニトロ-4-[(2-メトキシエチル) アミノ] フェニル] メタノン、
- o) ラセミ体 [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [3-ニトロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル] フェニル] メタノン、
- p) ラセミ体 [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [3-ニトロ-4-(2-メチル-1-ピロリジニル) フェニル] メタノン、
- q) (R)-[4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [3-ニトロ-4-[[1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル] アミノ] フェニル] メタノン、
- r) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [3-ニトロ-4-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) フェニル] メタノン、
- s) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [3-アミノ-4-(4-ピロリジニル) フェニル] メタノン、
- t) (R)-[3-アミノ-4-[[1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]

10

20

30

40

50

アミノ] フェニル] [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル]アミノ] -5-チアゾリル] メタノン、

u) [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ] -5-チアゾリル] [4-(1-ピロリジニル) フェニル] メタノン、

v) (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジニ-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3-ニトロ-フェニル)-メタノン、

w) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジニ-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(4-ピペリジニ-1-イル-フェニル)-メタノン、及び

x) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジニ-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-メタノンから成る群から選択される請求項16記載の化合物。

【請求項18】

1又は複数のR³、R⁴及びR⁵のいずれかが、CNである請求項1～7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項19】

a) 3-(4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジニ-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-カルボニル)-ベンゾニトリル、

b) 3-{4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジニ-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-カルボニル}-ベンゾニトリル、及び

c) 3-{4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジニ-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-カルボニル}-ベンゾニトリルから成る群から選択される請求項18記載の化合物。

【請求項20】

R³、R⁴及びR⁵の個々の1つが、H及び低級アルキルから独立して選択される請求項1～19のいずれか1項記載の化合物。

【請求項21】

a) (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジニ-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-m-トリル-メタノン、

b) (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジニ-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3-エチル-フェニル)-メタノン、

c) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジニ-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-エチル-フェニル)-メタノン、及び

d) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジニ-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-m-トリル-メタノンから成る群から選択される請求項20記載の化合物。

【請求項22】

R³、R⁴及びR⁵の少なくとも1つが、S-低級アルキルから選択される請求項1～21のいずれか1項記載の化合物。

【請求項23】

a) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジニ-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-メチルスルファニル-フェニル)-メタノン、

b) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メタノン、及び

c) [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル] フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3-メトキシフェニル) メタノンから成る群から選択される請求項22記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 4】

有効量の請求項 1～23のいずれか 1 項記載の化合物を活性成分として、及び医薬的に許容できるキャリアー又は賦形剤を含んで成る医薬組成物。

【請求項 2 5】

医薬の調製のための請求項 1～23のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 2 6】

癌の処理のための医薬の調製のための請求項25記載の使用。

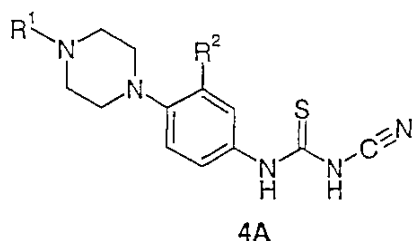
【請求項 2 7】

乳腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍又は前立腺腫瘍の処理のための医薬の調製のための請求項25又は26の記載の使用。

【請求項 2 8】

下記式4A：

【化 3】



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ、請求項 1 に記載の R^1 及び R^2 と同じ意味を有する)

で表されるチオ尿素誘導体のプロモメチルケトンのようなハロメチルケトンによるアルキル化及び環化による請求項 1～23のいずれか 1 項記載の化合物の調製方法。

【請求項 2 9】

請求項28記載の方法により得られる請求項 1～23のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 3 0】

請求項25～27のいずれか 1 項記載の使用のためへの請求項 1～23のいずれか 1 項記載の化合物。

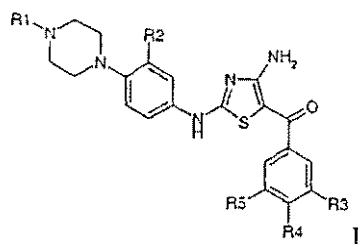
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、下記式：

【化 1】



で表される新規ジアミノチアゾールに向けられる。

【0 0 0 2】

それらの化合物は、サイクリン-依存性キナーゼ4 (Cdk4) を阻害し、そしてCdk2及びCdk1に対して選択的である。それらの化合物及びそれらの医薬的に許容できる塩及びエステルは、抗増殖活性を有し、そして癌、特に固形癌の処理又は制御において有用である。本発明はまた、そのような化合物を含む医薬組成物、及び癌の処理又は制御方法、最も特定には、乳腫瘍、肺腫瘍、結腸腫瘍及び前立腺腫瘍の処理又は制御方法にも向けられる。最終的に、本発明はまた、式Iの化合物の調製において有用な新規中間体化合物にも向けられる。

【0003】

制御されない細胞増殖は、癌の顕著な特徴である。癌性腫瘍細胞は典型的には、細胞分裂周期を直接的に又は間接的に調節する遺伝子へのいくつかの損傷形を有する。

10

細胞周期の種々の期を通しての細胞の進行は、調節タンパク質、サイクリン及びキナーゼから成る一連の多酵素複合体により調節される。それらのキナーゼは、サイクリン-依存性キナーゼ (Cdk) と呼ばれる。Cdkは細胞周期を通して発現され、そしてサイクリンのレベルは、細胞周期の段階に依存して変化する。

【0004】

G₁期からS期への転移は、Cdk4とサイクリンDとの複合体により調節される。この複合体は、腫瘍抑制タンパク質網膜腫 (pRb) をリン酸化し、転写因子E2Fを放出し、そしてS期において必要とされる遺伝子の発現を可能にする (Nevins, J. R. Science 1992, 258, 424-429)。Cdk4/サイクリンD複合体の活性の阻止は、G₁基における細胞周期を阻止する。例えば、Cdk4/サイクリンD複合体のキナーゼ活性を阻止する、p16^{INK4a}を包含するINK4ファミリーのタンパク質は、G₁における阻止を引き起こす (Sherr, C. J. Science 1996, 274, 1672-1677)。

20

【0005】

最近の実験は、サイクリンD3とCdk4との複合体がまた、G₂期を通して細胞周期進行において役割を演じることを示す。p16による又は優性の陰性Cdk4を用いてのこの複合体の阻害は、pRbを発現しない細胞におけるG₂期における阻止をもたらす (Gabrielli B. G. など., J. Biol. Chem. 1999, 274, 13961-13969)。

【0006】

pRb経路における多くの欠点、種々の癌に包含されることが示されている。例えば、Cdk4の過剰発現が遺伝性メラノーマの患者において観察されており (Webster, K. R. Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7, 865-887) ; サイクリンDは多くのヒト癌において過剰発現され (Sherr, C. J. Science 1996, 274, 1672-1677) ; p16は多くの腫瘍において突然変異誘発されるか又は欠失され (Webster, K. R. Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7, 865-887) ; そしてpRb機能は、多くのヒト癌において突然変異又は欠失を通して失われる (Weinberg, R. A. Cell 1995, 81, 323-330)。この経路における欠点はまた、予後に対する効果を有することが示されている。例えば、p16の損失は、非一細胞肺癌 (NSCLC) 及び悪性メラノーマにおける良好でない予後と相互関係する (Tsihlias, J. など. Ann u. Rev. Med. 1999, 50, 401-423)。

30

【0007】

G₁からS期への細胞周期の予後の調節におけるその役割を通してのヒト癌へのCdk4/サイクリンD/pRb経路の関与、及びこの経路からの可能性ある治療有益性のために、この経路の要素を阻害するか又は促進する剤への相当の興味が存在する。例えば、癌細胞に対する効果は、前記経路に関与する抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、及びタンパク質の過剰発現又は付加を用いて示されて来た。例えば、Lukas, J. など., Nature 1995, 379, 573-582; Nevins, J. R. Science 1992, 258, 424-429; Lim, I. K. など., Molecular Carcinogenesis 1998, 23, 25-35; Tam, S. W. など., oncogene 1994, 9, 2663-2674; Driscoll, B. など., Am. J. Physiol. 1997, 273 (Lung Cell. Mol. Physiol.), L941-L949; 及びSang, J. など., Clin. Sci. Bull. 1999, 44, 541-544) を参照のこと。従って、抗増殖治療剤としてのCdk4経路における標的物を阻害する化合物の使用を確認する多くの文献が存在する。

40

50

【0008】

従って、Cdk4キナーゼ活性の化学的インヒビターを同定することが所望される。1又は複数の型の腫瘍を処理するために、容易に合成され得、そしてCdk4又はCdk4/サイクリン複合体の阻害において効果的である小分子化合物を同定することが特に所望される。

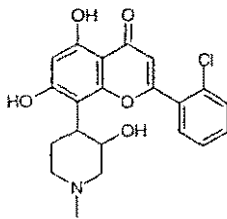
サイクリン-依存性キナーゼ、例えばCdk4の小分子インヒビターのいくつかの例が存在する (Rosania, G. R. など., Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 215-230)。それらの化合物のいくつかは、複数の標的物を阻害する。

【0009】

例えば、下記式：

【化2】

10



20

【0010】

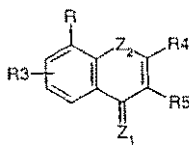
で表されるフラボピリドール (Aventis) が、リンパ腫及び多発性骨髄腫のための及びまた、固形腫瘍の処理のための第II期臨床試験に存在する。それは、Cdk1、Cdk2及びCdk4を阻害し、そしてそれはG₁及びG₂期において細胞を阻止する。それはまた、PKC及びEGFRの弱いインヒビターでもある (Senderowicz, A. M. など., J. Natl. Cancer Inst. 2999, 92, 376-387)。

W09716447号 (Mitotix) は、下記式：

【0011】

30

【化3】



40

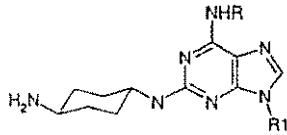
【0012】

で表されるフラボピリドールに関連する化合物を開示する。それらの化合物のいくつかは、Cdk4を阻害することが言及されている。

W09943675号及びW09943676号 (Hoechst) は、Cdk2及びCdk4を阻害することが言及されている下記式：

【0013】

【化 4】



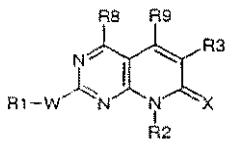
10

で表されるプリン誘導体を開示する。

【0014】

W09833798号 (Warner-Lambert) は、下記式：

【化 5】



20

で表されるピリドピリミジンを開示する。

【0015】

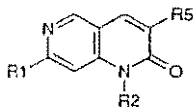
それらの化合物は、サイクリン依存性キナーゼCdk1、Cdk2及びCdk4を阻害することが言及されている。それらの化合物のいくつかはまた、受容体チロシンキナーゼPDGFR及びEGFR、及び細胞Srcタンパク質キナーゼc-Srcを阻害する。

W09909030号 (Warner-Lambert) は、PDGFR、FGFR、C-Src、及びサイクリン依存性キナーゼCdk1、Cdk2及びCdk4を阻害する下記式：

30

【0016】

【化 6】



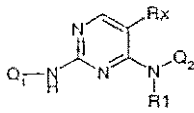
40

で表されるナフチリジノンを開示する。

【0017】

W00039101号 (AstraZeneca) は、Cdk4及びFAK3を阻害する下記式：

【化 7】



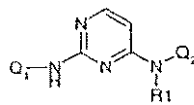
10

で表されるジアミノピリジンを開示する。

【0018】

W00012485号 (Zeneca) は、Cdk4及びFAK3を阻害する下記式：

【化 8】



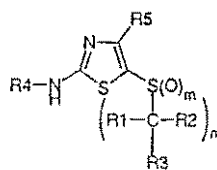
20

で表されるジアミノピリミジンを開示する。

【0019】

W09924416号 (Bristol-Mayers Squibb) は、下記式：

【化 9】



30

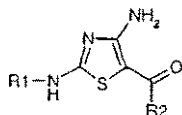
で表されるアミノチアゾールインヒビターを開示する。前記化号物は、Cdk1, Cdk2及びCdk4を阻害する。

【0020】

W09921845号 (Agouron) は、下記構造式：

40

【化 1 0】



10

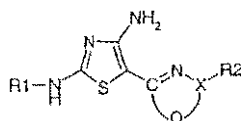
【0 0 2 1】

〔式中、R¹及びR²は環システムである〕を有する。Cdk1、Cdk2及びCdk4のジアミノチアゾールインヒビターを開示する。この特許出願は、R²環システムがオルト置換を担持しない場合、化合物はCdk4のインヒビターのような有効性及び選択性を欠いていることを示す。

【0 0 2 2】

最終的に、W00075120号（Agouron）は、下記構造式：

【化 1 1】



20

を有するタンパク質キナーゼ、例えばVEGF-R、FGF-R、CDR複合体、TED、CHK1、LCK及びFAKのジアミノチアゾールインヒビターを開示する。

【0 0 2 3】

30

他のCdkに対する選択性である、Cdk4の小分子インヒビターを供給することが所望される。すなわち、前記小分子は、Cdk1及びCdk2よりもCdk4の有意により阻害性である（少なくとも、10倍、好ましくは100倍）。このパラメーターは、可能性ある付随する毒性、及び複数標的物を阻害することから付随する他の所望しない合併症のために、所望である。従って、本発明のためには、Cdk2及びCdk1の阻害は、Cdk4の阻害の選択性を決定するためにモニターされる。Cdk2及びCdk1に対する選択性を示す化合物は、Cdk4、Cdk2及びCdk1間で選択的でない化合物よりも安全なプロファイルを有することが予測される。

【0 0 2 4】

1又は複数の型の固形腫瘍の処理又は制御のためにCdk4の特異的インヒビターである、容易に合成される小分子化合物についての必要性がある。そのような化合物、そのような化合物を含む組成物、及び乳腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍及び前立腺腫瘍の処理又は制御へのそのような化合物の使用法を提供することが、本発明の目的である。

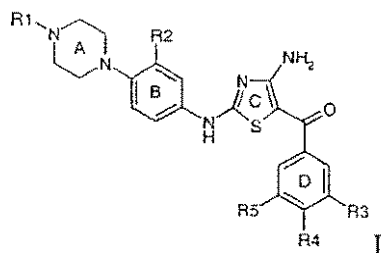
40

【0 0 2 5】

本発明は、Cdk4の活性を選択的に阻害することができる新規ジアミノチアゾールに向けられる。それらの化合物は、癌の処理又は制御、特に固形腫瘍の処理又は制御において有用である。特に、本発明は、下記式：

【0 0 2 6】

【化 1 2】



10

【0027】

〔式中、 R^1 は、H、低級アルキル (OR^6 、シクロアルキル及び NR^7R^8 から選択された基により任意に置換され得る)、シクロアルキル、 COR^9 及び SO_2R^{10} から成る群から選択され；

R^2 は、H、F、Cl及び CH_3 から成る群から選択され；

【0028】

R^3 、 R^4 及び R^5 は、H、低級アルキル (OR^6 及び NR^7R^8 から選択された基により任意に置換され得る)、 OR^{11} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 $CONR^6R^9$ 、 $NHSO_2R^{14}$ 、CN、S-低級アルキル、 OCF_3 、及び $OCHF_2$ から成る群からそれぞれ独立して選択されるか、又は

20

上記に代って、 R^3 及び R^4 は、 R^3 及び R^4 が結合しているベンゼン環 (D) からの2個の炭素及びそれらの間の結合と一緒に、2個までの追加の環を有する環系を形成することができ、これらの個々は5～7個の原子を有し、そして前記ベンゼン環 (D) に結合される環は任意には、1又は複数のヘテロ原子を含み、そして低級アルキルにより任意に置換され、但し R^3 及び R^4 は、同時に OCH_3 ではなく、そしてさらに、 R^3 が $-NO_2$ である場合、 $-Cl$ ではなく；

【0029】

R^6 及び R^9 は、H、及び低級アルキル (OH及びハロゲンにより任意に置換され得る) から成る群から独立して選択され；

30

R^7 及び R^8 は、H、及び低級アルキル (OR^6 により任意に置換され得る) から成る群から独立して選択されるか、あるいは、 R^7 はHであり、そして R^8 はOHであり、あるいは、 NR^7R^9 は、5～6個の原子を有する環を任意に形成することができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして1又は複数の OR^6 及び任意には、OHによりそれ自体、置換され得る低級アルキルから成る群により置換され；

【0030】

R^{10} は、1又は複数の塩素又は弗素により任意に置換され得る低級アルキル、及び NH_2 から成る群から選択され；

R^{11} は、H、及び低級アルキル (OR^6 、 $COOH$ 、ハロゲン及び $NR^{15}R^{16}$ により任意に置換され得る) から成る群から選択され；

40

R^{12} 及び R^{13} は、H、低級アルキル (OR^6 、 $COOH$ 及び $NR^{15}R^{16}$ から選択された基により任意に置換され得る)、 COR^{17} 及び SO_2R^{18} から成る群から独立して選択され、但し R^{12} 及び R^{13} の1つのみが COR^{17} 又は SO_2R^{18} であり、あるいは、 $NR^{12}R^{13}$ は、5～6個の原子を有する環を任意に形成することができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして任意に1又は複数の OR^6 及び低級アルキル (任意には、OHによりそれ自体、置換され得る) から成る群により置換され；

【0031】

R^{14} は、低級アルキルであり；

R^{15} 及び R^{16} は、H、及び低級アルキル (OHにより任意に置換され得る) から成る群から独立して選択され、あるいは、 $NR^{15}R^{16}$ は、5～6個の原子を有する環を任意に形成する

50

ことができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして任意に1又は複数のOR⁶及び低級アルキル（任意には、OHによりそれ自体、置換され得る）から成る群により置換されていてもよく；

R¹⁷は、H、及び低級アルキル（OH、COOH及びNR¹⁵R¹⁶から選択された基により任意に置換され得る）から成る群から選択され；そして

R¹⁸は、低級アルキルである]

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩又はエステルに関する。

【0032】

本発明は又、医薬的に有効量の式Iの1又は複数の化合物、及び医薬的に許容できるキャリアー又は賦形剤を含んで成る医薬組成物にも関する。

本発明はさらに、有効量の式Iの化合物、その塩及び/又はエステルを、固形腫瘍、特に乳腫瘍又は結腸腫瘍の治療に必要なヒト患者に投与することによって、そのような腫瘍を処理するための方法に向けられる。

本発明はまた、式Iの化合物の調製において有用な新規中間体化合物にも向けられる。

【0033】

本明細書において使用される場合、次の用語は、次の定義を有するであろう。

“シクロアルキル”とは、3～8個の炭素原子を含む、非芳香族の部分的に又は完全に飽和された環状脂肪族炭化水素基を意味する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを包含する。

“有効量”とは、疾病の症状を妨げるか、軽減するか又は改善するか、又は処理される対象の生存性を延長するために効果的である量を意味する。

“ハロゲン”とは、弗素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

“ヘテロ原子”とは、N、O及びSから選択された原子を意味する。

【0034】

“IC₅₀”とは、測定される比活性の50%を阻害するのに必要とされる本発明の特定の化合物の濃度を言及する。IC₅₀は、中でも、下記例125に記載されるようにして、測定され得る。

“低級アルキル”とは、1～6個、好ましくは1～4個の炭素原子を有する、直鎖又は枝分かれ鎖の飽和脂肪族炭化水素を意味する。典型的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、2-ブチル、ペンチル、ヘキシル及び同様のものを包含する。

【0035】

“医薬的に許容できるエステル”とは、カルボキシル基を有する式Iの従来通りにエステル化された化合物を言及し、ここで前記エステルが、式Iの化合物の生物学的有効性及び性質を保持し、そしてその対応する活性カルボン酸にインビボで（生物において）、分解される。

【0036】

その対応するカルボン酸（R²⁴C(=O)OH）にインビボで分解される（この場合、加水分解される）エステル基の例は、NR²⁵R²⁶（ここでR²⁵及びR²⁶は、低級アルキルであり、又はNR²⁵R²⁶が一緒に考慮される場合、単環の脂肪族複素環式化合物、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、等を形成する）により置換される低級アルキルエステル；式R²⁴C(=O)OCHR²⁷OC(=O)R²⁸（ここで、R²⁷は水素又はメチルであり、そしてR²⁸は低級アルキル又はシクロアルキルである）で表されるアシルオキシアルキルエステル；

【0037】

式R²⁴C(=O)OCHR²⁷OC(=O)OR²⁹（ここで、R²⁷は水素又はメチルであり、そしてR²⁹は低級アルキル又はシクロアルキルである）で表されるカーボネートエステル；又は式R²⁴C(=O)OCH₂C(=O)NR²⁵R²⁶（ここで、R²⁵及びR²⁶は水素又は低級アルキルであり、又はNR²⁵R²⁶が一緒に考慮される場合、単環の脂肪族複素環式化合物、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、等を形成する）で表されるアミノカル

ボニルメチルエステルである。

【0038】

低級アルキルエステルの例は、メチル、エチル及びn-プロピルエステル、及び同様のものである。NR¹⁹R²⁰により置換された低級アルキルエステルの例は、ジエチルアミノエチル、2-(4-モルホリニル)エチル、2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)エチルエステル、及び同様のものである。アシルオキシアルキルエステルの例は、ピバロキシメチル、1-アセトキシエチル及びアセトキシメチルエステルである。カーボネートエステルの例は、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル及び1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルエステルである。アミノカルボニルメチルエステルの例は、N,N-ジメチルカルバモイルメチル及びカルボモイルメチルエステルである。

10

【0039】

医薬化合物の供給のためのエステルの例及び使用に関するさらなる情報は、Design of Prodrugs. Bundgaard H ed. (Elsevier, 1985) から入手できる、また、H. Anselなど., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995), pp. 108-109; Krogsgaard-Larsenなど., Textbook of Drug Design and Development (2nd Ed. 1996), pp. 152-191を参照のこと。

【0040】

“医薬的に許容できる塩”とは、式Iの化合物の生物学的有効性及び性質を保持し、そして適切な非毒性有機又は無機酸又は有機又は無機塩基から形成される従来の酸付加塩又は塩基付加塩を言及する。酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭酸、ヨウ酸、硫酸、スルファミド酸、リン酸及び硝酸由来のそれら、及び有機酸、例えばp-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、琥珀酸、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸及び同様のもの由来のそれらを包含する。

20

【0041】

塩基付加塩は、水酸化アンモニウム、カリウム、ナトリウム及び第IIIアンモニウム、例えばテトラメチルアンモニウム由来のそれらを包含する。医薬化合物（すなわち、薬物）の塩への化学的変性は、化合物の改良された物理的及び化합的安定性、吸湿性、流動性及び溶解性を得るために医薬化学者に良く知られている技法である。例えば、H. Anselなど., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995), pp. 196 and 1456-1457を参照のこと。

30

【0042】

“医薬的に許容できる”、例えば医薬的に許容できるキャリアー、賦形剤、等とは、特定の化合物が投与される対象に対して薬理学的に許容でき且つ実質的に非毒性であることを意味する。

置換されたアルキルにおけるような“置換された”とは、置換が1又は複数の位置で生じ、そして特にことわらない限り、個々の置換での置換基が特定の選択から独立して選択されることを意味する。

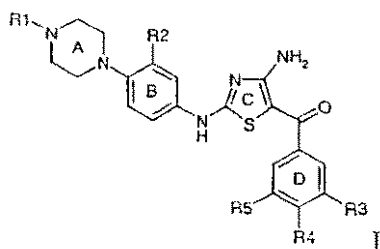
“治療的有效量とは、ヒト腫瘍細胞、例えばヒト腫瘍細胞系の増殖を有意に阻害し、そして/又はその分化を妨げる、式Iの少なくとも1つの化合物又は医薬的に許容できるその塩又はエステルの量を意味する。

40

【0043】

1つの態様においては、本発明は、下記式：

【化 1 3】



10

【0044】

[式中、 R^1 は、H、低級アルキル (OR^6 、シクロアルキル及び NR^7R^8 から選択された基により任意に置換され得る)、シクロアルキル、 COR^9 及び SO_2R^{10} から成る群から選択され；

R^2 は、H、F、Cl及び CH_3 から成る群から選択され；

R^3 、 R^4 及び R^5 は、H、低級アルキル (OR^6 及び NR^7R^8 から選択された基により任意に置換され得る)、 OR^{11} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、ハロゲン、 NO_2 、 $CONR^6R^9$ 、 $NHSO_2R^{14}$ 、CN、S-低級アルキル、 OCF_3 、及び $OCHF_2$ から成る群からそれぞれ独立して選択されるか、又は

20

【0045】

あるいは、 R^3 及び R^4 は、 R^3 及び R^4 が結合されるベンゼン環 (D) からの2個の炭素及びそれらの間の結合と一緒に、2個までの追加の環を有する環系を形成することができ、この環の個々は5～7個の原子を有し、そして前記ベンゼン環 (D) に結合される環は任意には、1又は複数のヘテロ原子を含み、そして低級アルキルにより任意に置換され、但し R^3 及び R^4 は、同時に OCH_3 ではなく、そしてさらに、 R^3 が $-NO_2$ である場合、 $-Cl$ ではなく；

R^6 及び R^9 は、H、及び低級アルキル (OH及びハロゲンにより任意に置換され得る) から成る群から独立して選択され；

【0046】

30

R^7 及び R^8 は、H、及び低級アルキル (OR^6 により任意に置換され得る) から成る群から独立して選択されるか、あるいは、 R^7 はHであり、そして R^8 はOHであり、あるいは、 NR^7R^9 は、5～6個の原子を有する環を任意に形成することができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして任意に1又は複数の OR^6 及び低級アルキル (任意には、OHによりそれ自体、置換され得る) から成る群の基により置換されていてもよく；

R^{10} は、1又は複数の塩素又は弗素により任意に置換され得る低級アルキル、及び NH_2 から成る群から選択され；

【0047】

R^{11} は、H、及び低級アルキル (OR^6 、 $COOH$ 、ハロゲン及び $NR^{15}R^{16}$ により任意に置換され得る) から成る群から選択され；

40

R^{12} 及び R^{13} は、H、低級アルキル (OR^6 、 $COOH$ 及び $NR^{15}R^{16}$ から選択された基により任意に置換され得る)、 COR^{17} 及び SO_2R^{18} から成る群から独立して選択され、但し R^{12} 及び R^{13} の1つにみが COR^{17} 又は SO_2R^{18} であり、あるいは、 $NR^{12}R^{13}$ は、5～6個の原子を有する環を任意に形成することができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして任意に1又は複数の OR^6 及び低級アルキル (任意には、OHによりそれ自体、置換され得る) から成る群により置換されていてもよく；

【0048】

R^{14} は、低級アルキルであり；

R^{15} 及び R^{16} は、H、及び低級アルキル (OHにより任意に置換され得る) から成る群から独立して選択され、あるいは、 $NR^{15}R^{16}$ は、5～6個の原子を有する環を任意に形成する

50

ことができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして任意に1又は複数のOR⁶及び低級アルキル（任意には、OHによりそれ自体、置換され得る）から成る群により置換され；

R¹⁷は、H、及び低級アルキル（OH、COOH及びNR¹⁵R¹⁶から選択された基により任意に置換され得る）から成る群から選択され；そして

R¹⁸は、低級アルキルである]

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩又はエステルに向けられる。

【0049】

式Iの化合物の好ましい態様においては、R¹は、H、メチル、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、C H₃CO⁻、CH(CH₃)₂、CH₂CH(CH₃)₂、シクロプロピルメチル及びCH₃から成る群から選択される。より好ましくは、R¹は、H、メチル、CH₂CH₂CH₂OH、又はCH(CH₃)₂である。

式Iの化合物のもう1つの好ましい態様においては、R²は、H及び弗素から成る群から選択され、最も好ましくはHである。

【0050】

式Iの化合物のもう1つの好ましい態様においては、R³は、OR¹¹、低級アルキル、NH₂、Cl、F、H、OCHF₂及びNO₂から成る群から選択される。より好ましくは、R³は、OCH₃、F、低級アルキル、又はOCHF₂である。最も好ましくは、F、OCH₃、又はCH₂CH₃である。

【0051】

式Iの化合物のもう1つの好ましい態様においては、R⁴は、アセトアミド、クロロ、ジエチルアミノ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシエチルアミノ、[1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]アミノ、1-(3-ヒドロキシメチル)ピペリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、メトキシ、2-メトキシエチルアミノ、2-メチル-1-ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル及びピロリジニルから成る群から選択される。より好ましくは、R⁴は、H又はCH₃O⁻から成る群から選択される。

【0052】

R³又はR⁴が、それらが結合されるベンゼン環と共に考慮される場合、環系、好ましくは複数の環系は、2-ジベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル又は3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-7-イル、より好ましくは、3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イルである。

式Iの化合物のもう1つの好ましい態様においては、R⁵は、H、OR¹¹及びFから成る群から選択され、最も好ましくは、Hである。

【0053】

式Iの化合物のもう1つの好ましい態様においては、

R¹は、H、低級アルキル（OR⁶により任意に置換され得る）から成る群から選択され；

R²は、H、及びFから成る群から選択され；

R³は、H、低級アルキル、ハロゲン、NR¹²R¹³、NO₂、OCHF₂及びOR¹¹から成る群から選択され；

R⁴は、H、低級アルキル（OR⁶により任意に置換され得る）、ハロゲン、及びNR¹²R¹³から成る群から選択されるか、又は

【0054】

あるいは、R³及びR⁴は、R³及びR⁴が結合しているベンゼン環（D）からの2個の炭素及びそれらの間の結合と一緒に、2個までの追加の環を有する環系を形成することができ、この環の個々は5～7個の原子を有し、そして前記ベンゼン環（D）に結合される環は任意には、1又は複数のヘテロ原子を含み、そして低級アルキルにより任意に置換され、但しR⁴は、R³が-NO₂である場合、-Clではなく；

R⁶は、H、及びメチル選択され；

R¹¹は、H、及び低級アルキル（OR⁶、COOH、ハロゲン及びNR¹⁵R¹⁶により任意に置換され得る）から成る群から選択され；

【0055】

10

20

30

40

50

R^{12} 及び R^{13} は、H、低級アルキル (OR^6 , $COOH$ 及び $NR^{15}R^{16}$ から選択された基により任意に置換され得る) から成る群から独立して選択され、あるいは、 $NR^{12}R^{13}$ は、5～6個の原子を有する環を任意に形成することができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして任意に1又は複数の OR^6 及び低級アルキル (任意には、OHによりそれ自体、置換され得る) から成る群により置換されていてもよく；

R^{15} 及び R^{16} は、H、及び低級アルキル (OHにより任意に置換され得る) から成る群から独立して選択され、あるいは、 $NR^{15}R^{16}$ は、5～6個の原子を有する環を任意に形成することができ、この環は任意には、1又は複数の追加のヘテロ原子を含み、そして任意に1又は複数の OR^6 及び低級アルキル (任意には、OHによりそれ自体、置換され得る) から成る群により置換される。

10

【0056】

式Iの化合物のもう1つの好ましい態様においては、

R^1 は、H、 CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, CH_3CO- , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, シクロプロピルメチル及び CH_3 から成る群から選択され；

R^2 は、H及びFから成る群から選択され；

R^3 は、 OR^{11} 、低級アルキル、 NH_2 , Cl, F, H, $OCHF_2$ 及び NO_2 から成る群から選択され；

R^4 は、H及びジエチルアミンから成る群から選択され；

R^5 は、Hであり；そして

R^{11} は、置換されていない低級アルキルである。

20

【0057】

式Iの化合物のもう1つの最も好ましい態様においては、

R^1 は、H、 $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)_2$, CH_3 及びシクロプロピルメチルから成る群から選択され；

R^2 , R^4 及び R^5 はHであり；そして

R^3 は、 OCH_3 , F_2 及び CH_2CH_3 から成る群から選択される。

【0058】

次のものが、式Iの好ましい化合物の例である：

a) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル) メタノン (例24)、

30

b) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メタノン (例25)、

c) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(1-ピロリジニル) フェニル] メタノン (例26)、

d) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(1-ピペリジニル) フェニル] メタノン (例27)、

e) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] [4-(4-モルホリニル) フェニル] メタノン、及びその酢酸塩 (例28)、

【0059】

40

f) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-7-イル) メタノン (例29)、

g) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (4-ヒドロキシフェニル) メタノン (例30)、

h) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (3-ニトロフェニル) メタノン (例31)、

i) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]-5-チアゾリル] (4-メトキシフェニル) メタノン (例32)、

j) [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ]

50

] - 5 - チアゾリル] [4 - (ジエチルアミノ) フェニル] メタノン (例33)、

【0060】

k) [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (2 - ジベンゾフラニル) メタノン (例34)、

l) [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) メタノン (例35)、

m) [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3 - メトキシフェニル) メタノン (例36)、

n) [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3, 4 - ジクロロフェニル) メタノン (例37)、

o) [4 - アミノ - 2 - [[3 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) メタノン (例38)、

【0061】

p) [4 - アミノ - 2 - [[3 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3, 5 - ジメトキシフェニル) メタノン (例39)、

q) [4 - アミノ - 2 - [[3 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3 - メトキシフェニル) メタノン (例40)、

r) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (1 - メチルエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) メタノン (例41)、

s) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (1 - メチルエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) メタノン (例42)、

t) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (1 - メチルエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3 - メトキシフェニル) メタノン (例43)、

【0062】

u) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (1 - メチルエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3, 5 - ジメトキシフェニル) メタノン (例44)

v) N - [4 - [[4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (1 - メチルエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] カルボニル] フェニル] アセトアミド (例45)、

w) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (1 - メチルエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] [4 - (ジエチルアミノ) フェニル] メタノン (例46)、

x) 1 - アセチル - 4 - [4 - [[4 - アミノ - 5 - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) カルボニル] - 2 - チアゾリル] アミノ] フェニル] ピペラジン (例47)、

y) 1 - アセチル - 4 - [4 - [[4 - アミノ - 5 - [4 - (ジエチルアミノ) ベンゾイル] - 2 - チアゾリル] アミノ] フェニル] ピペラジン、及びそのトリフルオロ酢酸塩 (例48)、

【0063】

z) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) メタノン (例49)、

aa) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] [4 - (1 - ピロリジニル) フェニル] メタノン (例50)、

bb) [4 - アミノ - 2 - [[4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル

10

20

30

40

50

〕フェニル〕アミノ〕－５－チアゾリル〕（３－フルオロフェニル）メタノン（例51）、
cc) [4－アミノ－２－[[4－[4－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル
〕フェニル〕アミノ〕－５－チアゾリル〕（３，５－ジフルオロフェニル）メタノン（例
52）、

dd) [4－アミノ－２－[[4－[4－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル
〕フェニル〕アミノ〕－５－チアゾリル〕（３－メトキシフェニル）メタノン（例53）、
【0064】

ee) [4－アミノ－２－[[4－（１－ピペラジニル）フェニル〕アミノ〕－５－チア
ゾリル〕（３－フルオロフェニル）メタノン（例54）、

ff) [4－アミノ－２－[[4－（１－ピペラジニル）フェニル〕アミノ〕－５－チア 10
ゾリル〕[4－（１－ピロリジニル）フェニル〕メタノン（例55）、

gg) [4－アミノ－２－[[4－（１－ピペラジニル）フェニル〕アミノ〕－５－チア
ゾリル〕（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）メタノン（例56）、

hh) [4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル〕アミノ
〕－５－チアゾリル〕[4－（２－ヒドロキシエチル）アミノ－３－ニトロフェニル〕メ
タノン（例57）、

ii) [4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル〕アミノ
〕－５－チアゾリル〕[3－ニトロ－４－（１－ピロリジニル）フェニル〕メタノン（例
58）、

【0065】

20

jj) [4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル〕アミノ
〕－５－チアゾリル〕[3－ニトロ－４－（４－モルホリニル）フェニル〕メタノン（例
59）、

kk) [4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル〕アミノ
〕－５－チアゾリル〕[3－ニトロ－４－[(2－メトキシエチル)アミノ]フェニル〕
メタノン（例60）、

ll) ラセミ体 [4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル
〕アミノ〕－５－チアゾリル〕[3－ニトロ－４－[3－（ヒドロキシメチル）－１－ピ
ペリジニル]フェニル]メタノン（例61）、

mm) ラセミ体 [4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル 30
〕アミノ〕－５－チアゾリル〕[3－ニトロ－４－（２－メチル－１－ピロリジニル）フ
ェニル]メタノン（例62）、

nn) (R)－[4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル
〕アミノ〕－５－チアゾリル〕[3－ニトロ－４－[[1－（ヒドロキシメチル）－３－
メチルブチル]アミノ]フェニル]メタノン（例63）、

【0066】

oo) [4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル〕アミノ
〕－５－チアゾリル〕[3－ニトロ－４－（４－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）フェニ
ル]メタノン（例64）、

pp) [4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル〕アミノ 40
〕－５－チアゾリル〕[3－アミノ－４－（４－ピロリジニル）フェニル]メタノン（例
65）、

qq) (R)－[3－アミノ－４－[[1－（ヒドロキシメチル）－３－メチルブチル]
アミノ]フェニル][4－アミノ－２－[[4－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェ
ニル]アミノ]－５－チアゾリル]メタノン（例66）、

rr) [4－アミノ－２－[[3－フルオロ－４－（４－メチル－１－ピペラジニル）フ
ェニル]アミノ]－５－チアゾリル〕（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシシ
ン－５－イル）メタノン（例67）、

ss) [4－アミノ－２－[[3－フルオロ－４－（４－メチル－１－ピペラジニル）フ
ェニル]アミノ]－５－チアゾリル〕[4－（１－ピロリジニル）フェニル]メタノン（ 50

例68)、

【0067】

tt) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-メトキシ-フェニル)-メタノン、リン酸 (例69)、

uu) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-メチルスルファニル-フェニル)-メタノン (例70)、

vv) (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル) (3-フルオロ-フェニル)-メタノン (例71)、

ww) (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)- (3-メトキシ-フェニル)-メタノン (例72)、

xx) 3-(4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-カルボニル)-ベンゾニトリル (例73)、

【0068】

yy) (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)- (3-ニトロ-フェニル)-メタノン (例74)、

zz) (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-m-トリル-メタノン (例75)、

aaa) (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)- (3-エチル-フェニル)-メタノン (例76)、

bbb) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-エチル-フェニル)-メタノン (例77)、

ccc) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-m-トリル-メタノン (例78)、

【0069】

ddd) 3-{4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-カルボニル}-ベンゾニトリル (例79)、

eee) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-フルオロ-フェニル)-メタノン、臭化水素 (例80)、

fff) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3, 4, 5-トリフルオロ-フェニル)-メタノン、臭化水素 (例81)、

ggg) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3, 5-ジフルオロ-フェニル)-メタノン、臭化水素 (例82)、

hhh) 4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)- (3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-メタノン、臭化水素 (例83)、

【0070】

iii) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-メタノン、臭化水素 (例84)、

jjj) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェ

10

20

30

40

50

ニルアミノ] -チアゾール-5-イル} - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -メタノン、臭化水素 (例85)、

kkk) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (4-ジフルオロメトキシフェニル) -メタノン、臭化水素 (例86)、

lll) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-トリフルオロメトキシフェニル) -メタノン、臭化水素 (例87)、

mmm) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (4-ピペリジン-1-イルフェニル) -メタノン、臭化水素 (例88)、

【0071】

nnn) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (4-モルホリン-4-イルフェニル) -メタノン、臭化水素 (例89)、

ooo) (4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル) - (3, 5-ジフルオロフェニル) -メタノン、臭化水素 (例90)、

ppp) (4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル) - (3, 4-ジフルオロフェニル) -メタノン、臭化水素 (例91)、

qqq) (4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル) - (3-メトキシフェニル) -メタノン、臭化水素 (例92)、

rrr) (4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル) -ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-メタノン、臭化水素 (例93)、

【0072】

sss) 4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル) - (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) -メタノン、臭化水素 (例94)、

ttt) {4-アミノ-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3, 5-ジフルオロフェニル) -メタノン、臭化水素 (例95)、

uuu) {4-アミノ-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) -メタノン、臭化水素 (例96)、

vvv) {4-アミノ-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) -メタノン、臭化水素 (例97)、

www) {4-アミノ-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-トリフルオロメトキシフェニル) -メタノン、臭化水素 (例98)、

【0073】

xxx) (4-アミノ-2-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル) - (3-フルオロフェニル) -メタノン、酢酸 (例99)、

yyy) [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル] - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -メタノン、酢酸 (例100)、

zzz) [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)-チアゾール

10

20

30

40

50

ル-5-イル] - (3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - メタノン、酢酸 (例101)、

aaaa) [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル] - (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) - メタノン、酢酸 (例102)、

bbbb) [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル] - (3-トリフルオロメトキシフェニル) - メタノン、酢酸 (例103)、

【0074】

cccc) {4-アミノ-2-[4-(4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-フルオロフェニル) - メタノン (例104)、

10

dddd) {4-アミノ-2-[4-(4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-メタノン (例105)、

eeee) {4-アミノ-2-[4-(4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) - メタノン (例106)、

ffff) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-メタノン (例107)、

20

gggg) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) - メタノン (例108)、

【0075】

hhhh) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-トリフルオロメトキシフェニル) - メタノン (例109)、

iiii) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-フルオロフェニル) - メタノン (例110)、

30

jjjj) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-ジフルオロメトキシフェニル) - メタノン (例111)、

kkkk) {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-ヒドロキシフェニル) - メタノン、酢酸 (例112)、

llll) {4-アミノ-2-[4-(4-イソブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-ヒドロキシフェニル) - メタノン、酢酸 (例113)、

40

【0076】

mmmm) [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル] - (3-ジフルオロメトキシフェニル) - メタノン (例114)、

nnnn) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-ジフルオロメトキシフェニル) - メタノン (例115)、

oooo) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル} - (3-メトキシフェニル) - メタノン (例116)、

pppp) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル

50

)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル-メタノン(例117)、

qqqq) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-メタノン(例118)

【0077】

rrrr) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン(例119)、

ssss) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ジフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン(例120)、

tttt) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロ-フェニル)-メタノン(例121)、

uuuu) {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-メタノン(例122)、

vvvv) {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン(例123)、及び

wwww) 3-{4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-カルボニル}-ベンゾニトリル(例124)。

【0078】

本明細書に開示され、そして上記式Iにより包含される化合物は、互変異性又は構造的異性体を示すことができる。本明細書は、そのような化合物の互変異性又は構造的異性体形、又はそのような形の混合物を包含し、そして上記式で示されるいずれか1つの互変異性又は構造的異性体に制限されない。

本発明の化合物は、いずれかの従来手段により調製され得る。それらの化合物を合成するための適切な方法が実施例に提供される。一般的に、式Iの化合物は、下記合成路の1つに従って調製され得る。

【0079】

本発明の化合物は、既知反応を用いて、下記スキームIに示されるように多くのチオ尿素誘導体のアルキル化及び環化により調製され得る。使用され得るチオ尿素誘導体の中で、ニトロアミノチオ尿素(Binu, R. など., Org. Prep. Proced. Int. 1998, 30, 93-96); 1-[(アリアルチオカルバモイル)アミノ]-3, 5-ジメチルピラゾール(Jenardana n, G. C. など., Synth. Commun. 1997, 27, 3457-3462); 及びN-(アミノイミノメチル)-N'-フェニルチオ尿素(Rajasekharan, K. N. など., Synthesis 1986, 353-355)が存在する。

【0080】

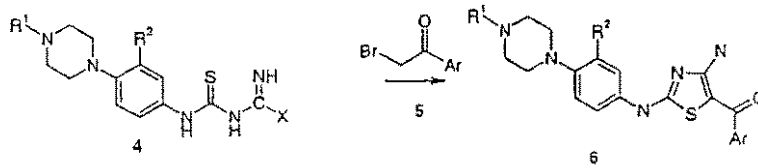
10

20

30

40

【化 1 4】



スキーム I

10

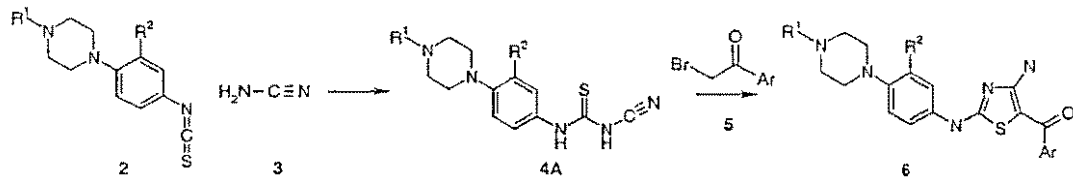
【0081】

アルキル化及び環化により本発明の化合物の調製のために使用され得るもう 1 つのチオ尿素誘導体は、N-シアノチオ尿素である (Gewald, K. など, J. Prakt. Chem. 1967, 97-104)。例えば、下記スキーム IA に従って、式 4A の N-シアノチオ尿素が、温室近く〜約 65°C の温度で、ハロメチルケトン、例えば式 5 のプロモメチルケトンと反応せしめられ、式 6 の化合物が得られる。

【0082】

【化 1 5】

20



スキーム I A

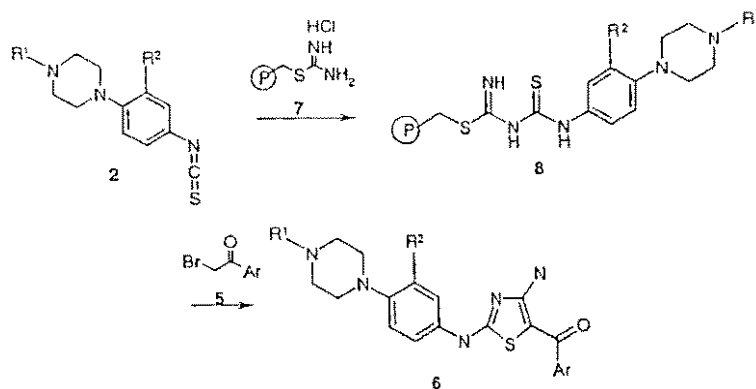
30

【0083】

他方では、本発明の化合物はまた、下記スキーム II に示されるように、式 8 の樹脂-結合され、置換された (アミノチオキソメチル) カルバムイミドチオ酸メチルエステルと式 5 のプロモメチルアリアルケトンとの反応により便利に置換される。

【0084】

【化 16】



スキームII

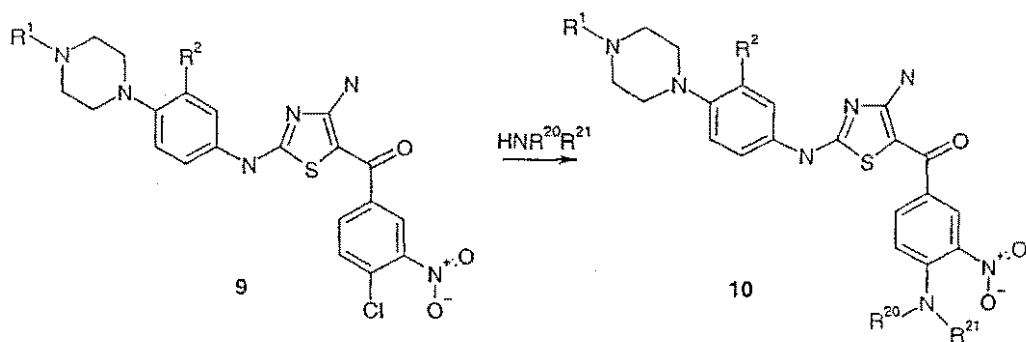
【0085】

式8の樹脂-結合されたチオ尿素誘導体は、有機合成の当業者に知られているいずれかの従来の方法により製造され得る。例えば、それは、不活性溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド）中、塩基、例えば第三アミン（例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン）の存在下で、式7の樹脂-結合されたチオウロニウム塩と式2のイソチオシアネートとを反応せしめることにより便利に調製され得る。この反応は便利には、室温近くの温度で行われる。次に、式8の樹脂-結合されたチオ尿素誘導体は、室温近くの温度で、適切な不活性溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド）下でハロメチルケトン（例えば、式5のプロモメチルケトン）により処理することにより式6の生成物に転換される。

【0086】

求核性芳香族置換：

【化 17】



スキームIII

【0087】

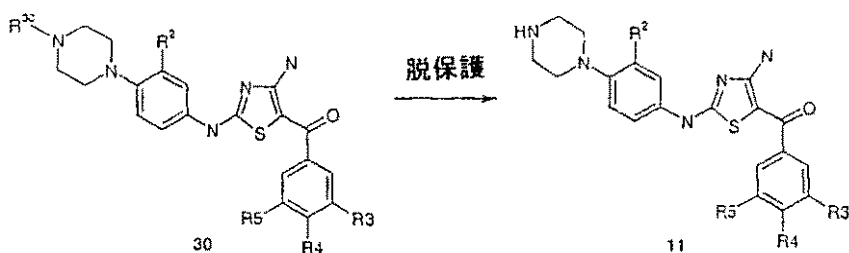
上記スキームIIIに示されるように、式I（ここで、R³はニトロを表し、R⁴はNR²⁰R²¹（R²⁰及びR²¹は、H、及びOHによりそれ自体、置換され得る低級アルキルから独立して選択さ

れ、又は他方では、 NR^{20} 及び R^{21} は、5～6個の原子を有する環を任意には、形成し、前記環は1又は複数の追加のヘテロ原子を包含し、そしてOH、及びそれ自体、OHにより置換され得る低級アルキルにより任意に置換される)を表し、そして R^5 は、水素を表す)の化合物(いわゆる、式10の化合物)は、便利には、不活性溶媒、例えば低級アルコール(例えば、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール又は同様のもの)、又は極性非プロトン性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド)における、追加の塩基、例えば第三アミン(例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン)の任意の存在下で、式 $\text{HNR}^{21}\text{R}^{20}$ のアミンにより、式9の化合物を処理することによって調製され得る。反応は便利には、約70～約110°C、好ましくは溶媒の環流温度又はいずれにせよ低い約100°Cで実施される。

【0088】

C. 保護基の除去:

【化18】



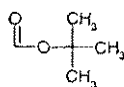
スキームIV

【0089】

スキームIVに示されるように、式I(ここで、 R^1 はHを表す)の化合物(すなわち、式11の化合物)は、式30(ここで、 R^{30} は第二アミノの保護のための通常使用される保護基を表す)の化合物からの保護基の除去により調製され得る。多くのそのような保護基は、有機合成の当業者に知られている。例えば、いくつかの適切な保護基が、"Protective Groups in Organic Synthesis"(Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., 2nd Edition, John Wiley & Sons, N. Y. 1991)に列挙されている。好ましい保護基は、本発明の化合物を調製するために使用される反応条件と適合できるそれらのものである。1つのそのような保護基は、tert-ブトキシカルボニル(t-BOC)基である。tert-ブトキシカルボニル基は、式I(ここで、 R^1 はHである)の化合物を得るために、式30(ここで、 R^{30} は、下記式:

【0090】

【化19】



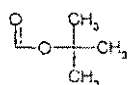
【0091】

で表される)の化合物の酸による処理により便利に除去される。この転換をもたらすために使用され得る酸の例は、良く知られており、そしてトリフルオロ酢酸、塩酸、フッ化水

素酸及び塩化アルミニウムを包含する。例えば、*t*-BOCは、不活性溶媒、例えばハロゲン化された炭化水素（例えば、ジクロロメタン）中、トリフルオロ酢酸により、式30（ここで、R³⁰は、下記式：

【0092】

【化20】



10

で表される）の化合物を処理することによって便利に除去され得る。前記反応は、約0℃～ほぼ室温、好ましくはほぼ室温で行われ得る。

【0093】

D. 立体異性体の混合物の光学的に純粋な立体異性体への分離（式Iの化合物がキラルである）：

式Iの異性体構造の任意の分離は、既知方法、例えば分解又はキラル高圧液体クロマトグラフィー（また、キラルHPLCとして知られている）に従って行われ得る。分解方法は、
 20 良く知られており、そして“Enantiomers, Racemates, and Resolutions” (Jacques, J. など., John Wiley and Sons, NY, 1981) に要約される。キラルHPLCのための方法は良く知られており、そして“Separation of Enantiomers by Liquid Chromatographic Methods” (Pirkle, W.H. and Fieser, J. “Asymmetric Synthesis”, Vol. 1, Morrison, J. D., Ed., Academic Press, Inc., NY 1983, pp. 87-124) に要約される。

【0094】

E. 塩基性窒素を担持する式Iの化合物の医薬的に許容できる酸付加塩への転換：

塩基性窒素を担持する式Iの化合物の医薬的に許容できる酸付加塩への任意の転換が、従来の手段によりもたらされ得る。例えば、前記化合物が、無機酸、例えば塩酸、臭酸、
 30 硝酸、リン酸、又は適切な有機酸、例えば酢酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、
 p-トルエンスルホン酸又は同様のものにより処理され得る。

【0095】

F. カルボン酸基を担持する式Iの化合物の医薬的に許容できるアルカリ金属塩への転換：

カルボン酸基を担持する式Iの化合物の医薬的に許容できるアルカリ金属塩への任意の転換は、従来の手段によりもたらされ得る。例えば、前記化合物は、無機塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は同様のものにより処理され得る。

【0096】

G. カルボン酸基を担持する式Iの化合物の医薬的に許容できるエステルへの転換：

カルボン酸基を担持する式Iの化合物の医薬的に許容できるエステルへの任意の転換は、従来の手段によりもたらされ得る。エステルの形成のための条件は、反応条件に対する
 40 分子における他の官能基の安定性に依存するであろう。分子における他の成分が酸性条件
 に対して安定性である場合、エステルは便利には、アルコール中、鉱酸（例えば、硫酸）
 の溶液を加熱することによって調製され得る。分子が酸性条件に対して安定性である場合、
 便利であり得る、エステルを調製する他の方法は、カップリング剤の存在及び反応を促進
 することができる追加の剤の任意の存在下で、アルコールにより前記化合物を処理する
 ことを包含する。

【0097】

多くのそのようなカップリング剤は、有機化学の当業者に知られている。2種の例は、ジシクロヘキシルカルボジイミド及びトリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキ
 シレートである。ジシクロヘキシルカルボジイミドがカップリング剤として使用される場
 50

合、反応は便利には、不活性溶媒、例えばハロゲン化された炭化水素（例えば、ジクロロメタン）下で、約0℃～約室温、好ましくはほぼ室温で、アルコール、ジシクロヘキシルカルボジイミド及び任意に存在する触媒量（0～10モル％）のN, N-ジメチルアミノピリジンにより前記酸を処理することによって行われ得る。

【0098】

トリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレートがカップリング剤として使用される場合、反応は便利には、不活性溶媒、例えばエーテル（例えば、テトラヒドロフラン）又は芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン）下で、約0℃～ほぼ室温、好ましくは約0℃で、アルコール、トリフェニルホスフィン及びジエチルアゾジカルボキシレートにより前記酸を処理することによって行われ得る。

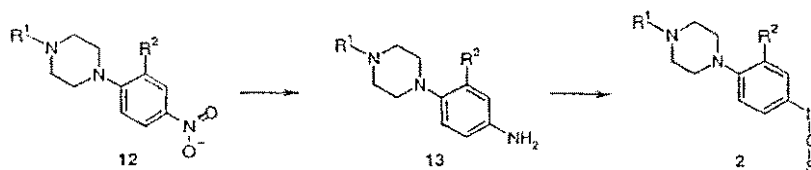
10

【0099】

中間体を考慮すると、本発明の化合物を製造するために使用される式2のイソチオシアネート中間体は、いずれか従来手段により製造され得る。例えば、それらは、下記スキームVに示される経路により製造され得る。

【0100】

【化21】



20

スキームV

【0101】

式12の化合物におけるニトロ基は、当業者に知られている多くの方法を用いて、式13のアニリンを得るために還元され得る。それらの方法は、（1）鉄/酢酸、塩化第II錫/塩酸、又は亜鉛及び塩化アンモニウムによる式12のニトロ化合物の処理；及び（2）貴金属触媒、例えば炭素上パウジウムの存在下での水素添加を包含する。

30

【0102】

式2のイソチオシアネートは、式2のイソチオシアネートへの式13のアニリンの転換のために有用である、有機合成の当業者に知られている多くの試薬のいずれか1つを用いて式13のアニリンから製造され得る。それらの試薬の中で、二硫化炭素、チオホスゲン、1, 1'-チオカルボニルビス（2-ピリドン）及びチオカルボニルジイミダゾールが好ましい。反応は、適切な不活性溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド）下で、約-20℃～約0℃、好ましくは約-15℃で、チオカルボニルジイミダゾールにより式13のアニリンを処理することによって行われ得る。

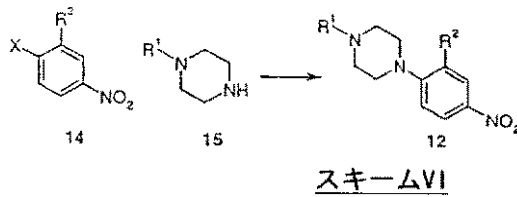
40

【0103】

式12のニトロ化合物は、有機合成の分野において知られている種々の方法により製造され得る。例えば、それらは、下記スキームVIに従って、ニトロ基に対して位置パラで脱離基を担持するニトロベンゼン誘導体の求核性置換により製造され得る：

【0104】

【化 2 2】



10

【0105】

式12の置換された生成物を得るための式15アミンと式15（ここで、又は脱離基である）のニトロベンゼンとの間の求核性置換反応は、不活性溶媒、例えばアセトニトリルの任意の存在下で、約50～約100℃、好ましくは約80℃の温度でそれらの材料を一緒に加熱することによって便利に実施され得る（スキームVI）。式Xの適切な脱離基は、塩基及び弗素を包含する。例によれば（但し、制限的ではない）、式14の次の化合物は市販されている：

【0106】

20

【表 1】

表 1

	供給者
	Aldrich
	Aldrich
	Aldrich
	Lancaster Synthesis
	Aldrich

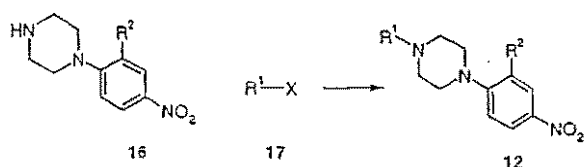
30

40

【0107】

他方では、式12のニトロ化合物は、下記スキームVIIに従って合成され得る。

【化 2 3】



スキームVII

10

【0108】

式12（ここで、R¹はアルキル基を表す）の化合物を得るための式16の化合物のアルキル化は、塩基、例えば炭酸ナトリウム又はカリウムの存在下で及び触媒、例えばヨウ化カリウムの任意の存在下で、不活性溶媒、例えばアセトニトリル、低級アルキルケトン（例えば、アセトン又は2-ブタノン）、極性非プロトン性溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド）、又は芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン又はトルエン）において、式17（ここで、Xは、有機合成の当業者に良く知られている多くの脱離基の1つ、例えばハロゲン化合物（例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物）又はスルホネート（例えば、メシレート、トシレート、トリフレート又は同様のものを表す）のアルキル化剤により前記化合物を処理することによって達成され得る。脱離基がトリフレートである場合を除いて、反応は便利には、約50～約110℃、好ましくは約80℃の温度で行われ得る。脱離基がトリフレートである場合、反応は便利には、約0℃～室温、好ましくはほぼ室温で実施される。

20

【0109】

式12（ここで、R¹はアシル基を表す）の化合物は、式16の化合物のアシル化により調製され得る。反応は既知方法を用いてもたらされ得る。例えば、式16の化合物は、ペプチド化学においてそれ自体良く知られているカップリング剤の存在下で及び反応の速度を速める物質、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又は1-ヒドロキシー7-アザベンゾトリアゾールの任意の存在下で、式17（ここで、XはOHを表す）のカルボン酸により；又は式16化合物と、カルボン酸の反応性誘導体、例えばその対応する酸ハロゲン化合物（例えば、酸塩化物）、酸無水物、混合された無水物、活性化されたエステル、等との反応により処理され得る。反応は便利には、不活性溶媒、例えばハロゲン化された炭化水素（例えば、ジクロロメタン）中、塩基、例えばピリジン又は第三アミン（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）又は無機塩基、例えば炭酸ナトリウム又はカリウムの存在下で、約0℃～ほぼ室温、好ましくはほぼ室温で式16の化合物を酸塩化物により処理することによって行われる。

30

【0110】

式12（ここで、R¹はアルコキシカルボニル基を表す）の化合物は、式12（ここで、R¹はアルコキシカルボニル基を表す）の化合物を得るために、式16の化合物のアルコキシカルボニル化により調製され得る。この合成は、有機化学及びペプチド化学の分野において良く知られている反応を用いてもたされ得る。それらの多くの反応についての条件は、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., 2nd Edition, John Wiley & Sons, N.Y., 1991) に存在する。好ましいアルコキシカルボニル保護基、すなわちtert-ブトキシカルボニル (t-BOC) 基の場合、保護基は、不活性溶媒、例えば水及びエーテル、例えばジオキサンの混合物において、又はハロゲン化された溶媒（例えば、ジクロロメタン）において、もしくはアセトニトリルにおいて、塩基、又は触媒、例えばN,N-ジメチルアミノピリジンの任意の存在下で、ジ-tert-ブチルジカーボネートと式16のアミンとを反応せしめることによって導入され得る。ジ-tert-ブチルジカーボネートに代わるものとして、次の試薬がまた使用され得る：2- (tert-ブトキシカ

40

50

ルボニルオキシミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル又はtert-ブチルアジドホルメート。

【0111】

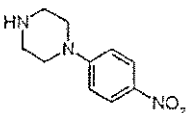
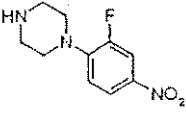
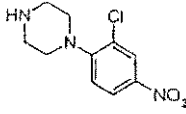
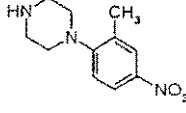
式12（ここで、R¹はスルホニル基を表す）の化合物は、式12（ここで、R¹はスルホニル基を表す）の化合物を得るために、式16の化合物のスルホニル化により調製され得る。この合成は、有機化学の分野において良く知られている反応を用いてもたらされ得る。例えば、式12（ここで、R¹はスルホニル基を表す）の化合物は、溶媒としても使用され得る適切な塩基、例えばピリジンの存在下での塩化スルホニルと式16の化合物との反応により調製され得る。反応はまた、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン又はジクロロメタンの存在下で、塩基として第三アミノを用いることによって、又はアルカリ金属の水酸化物物、例えば水酸化ナトリウムを塩基として用いての水溶液においても行われ得る。反応は便利には、ほぼ室温～約80℃、好ましくはほぼ室温で行われる。

式16のサンプル化合物は、下記に示されるようにして得られる。

【0112】

【表2】

表2

	市販されている (Aldrich)
	Brickner, S. J. et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 673-679の方法により調製され得る。
	Kemp, J. E. G. et al. EP 257864により調製され得る。
	1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペラジンについてKemp, J. E. G. など, EP 257864号に記載される方法に類似する方法により2-クロロ-5-ニトロトルエン (Aldrich) から調製され得る。

【0113】

本発明の化合物を製造するために使用されるブロモメチルケトン中間体5は、市販されており、又は有機合成の当業者に知られている多くの方法の1つ、例えばアレンとブロモアセチルブロミド又はブロモアセチルクロリドとのFriedel-Craft反応；ジアゾメチルケトンとHBrとの反応；ジブロモメチルケトン（下記スキームVIIIを参照のこと）の還元；又はメチルケトンと臭素化剤（下記スキームIXを参照のこと）、例えば臭素、臭化第II銅、テトラブチルアンモニウムトリブロミド、又は5, 5 - ジブロモ - バルビツル酸との反応を用いて製造され得る。

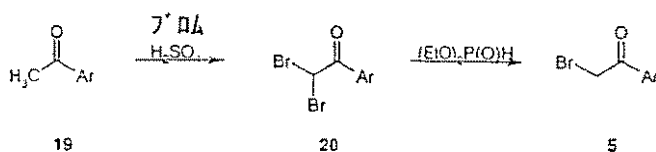
【0114】

Diwnなど. (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4987-4990) の反応によれば、式19のメチル

ケトン、純粋な硫酸中、臭素による処理により式20のその対応するジブロモメチルケトンに転換され得る。次に、式20のジブロモメチルケトンは、ジエチルホスフィットによる還元により式5の所望するブロモメチルケトンに転換され得る。

【0115】

【化24】



スキームVIII

10

【0116】

式5のブロモメチルケトンはまた、有機合成の当業者に良く知られている種々の試薬、例えば、上記に言及されるそれらの試薬を用いて、式19のメチルケトンから直接的に調製され得る。例えば、その反応は便利には、適切な不活性溶媒、例えばハロゲン化された炭化水素（例えば、四塩化炭素）において、反応を促進する他の剤、例えばBronsted又はルイス酸触媒（例えば、塩化アルミニウム又は酢酸）の任意の不在下で、臭素により式19のメチルケトンを処理することによって実施され得る。

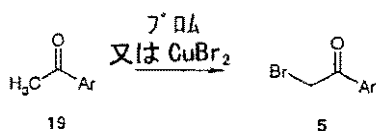
20

【0117】

最適反応温度は、触媒が使用されるか否かに依存する。塩化アルミニウムが使用される場合、反応は便利には、約0℃で行われ得る。酢酸が添加される場合、又は触媒が使用されない場合、反応は便利には、ほぼ室温～約80℃、好ましくはほぼ室温で行われる。他方では、式19のメチルケトンは、適切な非反応性溶媒、例えば酢酸エチル中、臭化第II銅による、好ましくは環流温度での処理により式5のブロモメチルケトンに転換され得る。

【0118】

【化25】



スキームIX

30

40

【0119】

組成物/配合物：

他の態様においては、本発明は、少なくとも1つの式Iの化合物、又は医薬的に許容できるその塩又はエステルを含んで成る医薬組成物に向けられる。

それらの医薬組成物は、例えば錠剤、被覆された錠剤、糖剤、硬質又は軟質ゼラチン、カプセル、溶液、エマルジョン又は懸濁液の形で経口投与され得る。それらはまた、座剤の形で直腸内、又は注射溶液の形で非経口に投与され得る。

【0120】

式Iの化合物及び/又はその塩又はエステルを含んで成る本発明の医薬組成物は、当業界

50

において知られている態様で、例えば従来の混合、カプセル封入、溶媒、粒質化、乳化、閉じ込み、糖剤－製造又は凍結乾燥工程の手段により製造され得る。それらの医薬製剤は、治療的不活性の無機又は有機キャリアーと共に配合され得る。ラクトース、トウモロコシ澱粉又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩が、錠剤、被覆された錠剤、糖剤及び軟質ゼラチンカプセルのためのそのようなキャリアーとして使用され得る。

【0121】

軟質ゼラチンカプセルのための適切なキャリアーは、植物油、蠟及び脂肪を包含する。活性物質の性質に依存して、キャリアーは一般的に、軟質ゼラチンカプセルの場合、必要とされない。溶液及びシロップの製造のための適切なキャリアーは、水、ポリオール、サッカロース、転換糖及びグルコースである。注射のための適切なキャリアーは、水、アル

10

【0122】

医薬製剤はまた、保存剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、風味剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝剤、被覆剤又は酸化防止剤を含むことができる。それらはまた、他の治療的に価値ある物質、例えば式Iの活性成分以外の追加の活性成分を含むことができる。

上記で言及されたように、本発明の化合物、例えば式Iの化合物は、細胞増殖性障害、特に腫瘍学的障害の処理又は制御において有用である。それらの化合物及び前記化合物を含む配合物は、固形腫瘍、例えば乳腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍及び前立腺腫瘍の処理又は制御において特に有用である。

20

本発明の化合物の治療的有効量とは、疾病の症状を妨げ、軽減し、又は改善するか、又は処理される対象の生存性を延長するのに有効的である、化合物の量を意味する。治療的有効量の決定は、当業者の範囲内である。

【0123】

本発明の化合物の治療的有効量又は投与量は、広い範囲内で変化することができ、そして当業界において知られている態様で決定され得る。そのような投与量は、個々の特定の場合における個々の必要条件、例えば投与される特定の化合物、投与路、処理される状態、及び処理される患者に従って調節されるであろう。一般的に、約70kgの体重の成人ヒトへの経口又は非経口投与の場合、約10mg～約10,000mg、好ましくは約200mg～約1,000mgの毎日の投与量が適切であるが、但し、その上限は、示される場合、限度を越えることができる。毎日の投与量は、一回の用量又は分割された用量として投与され得るか、又は非経口投与に関しては、それは連続注入として与えられ得る。

30

【0124】

もう1つの態様においては、本発明はまた、式Iの化合物の調製において有用な新規中間体にも向けられる。それらの新規中間体は、次の化合物を包含する：

a) 1－(2－フルオロ－4－イソチオシアナトフェニル)－4－メチルピペラジン(例2C)、

b) 1－(1－メチルエチル)－4－(4－ニトロフェニルピペラジン)(例3A)、

40

c) 4－[4－(1－メチルエチル)－1－ピペラジニル]ベンゼンアミン(例3B)

d) 1－(4－イソチオシアナトフェニル)－4－(1－メチルエチル)ピペラジン(例3C)、

e) 4－(2－ヒドロキシエチル)－1－(4－イソチオシアナトフェニル)ピペラジン(例5B)、

f) 1－(4－イソチオシアナトフェニル)－4－(2－メトキシエチル)ピペラジン(例14B)、

g) 1－(4－イソチオシアナトフェニル)－4－(1－メチルプロピル)ピペラジン(例14C)、

50

【0125】

- h) 4-シクロペンチル-1-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン(例14D)、
i) 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(2-メチルプロピル)ピペラジン(例14E)、
j) 4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン(例14F)、
k) 2-ブロモ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エタノン(例14H)、
l) 2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノン(例14I)、
m) 2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノン(例14K)、
n) 2-ブロモ-1-(3-ジフルオロメトキシフェニル)エタノン(例14L)、

【0126】

- o) [4-アミノ-2-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル(4-クロロ-3-ニトロフェニル)メタノン(例15)、
p) カルバムイミドチオ酸、[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例18)、
q) カルバムイミドチオ酸、[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例19)、
r) カルバムイミドチオ酸、[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例20)、
s) カルバムイミドチオ酸、[4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例21)、
t) カルバムイミドチオ酸、[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例22)、

【0127】

- u) カルバムイミドチオ酸、[4-[4-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1-ピペラジニル]フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例23A)、
v) カルバムイミドチオ酸、[4-[4-(2-メトキシエチル)-1-ピペラジニル]フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例23B)、
w) カルバムイミドチオ酸、[4-[4-(1-メチルプロピル)-1-ピペラジニル]フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例23C)、
x) カルバムイミドチオ酸、[4-(4-シクロペンチル-1-ピペラジニル)フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例23D)、
y) カルバムイミドチオ酸、[4-[4-(2-メチルプロピル)-1-ピペラジニル]フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例23E)、
z) カルバムイミドチオ酸、[4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペラジニル]フェニルアミノ]チオキソメチル、ポリマー結合(例23F)、

【0128】

- aa) 4-[4-[4-アミノ-5-(3-フルオロベンゾイル)-2-チアゾリル]アミノ]フェニル-1-ピペラジニルカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル(例54A)、
bb) 4-[4-[4-アミノ-5-[4-(1-ピロリジニル)ベンゾイル]-2-チアゾリル]アミノ]フェニル-1-ピペラジニルカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル(例55A)、及び
cc) 4-[4-[4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-2-チアゾリル]アミノ]フェニル-1-ピペラジニルカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル(例56A)。

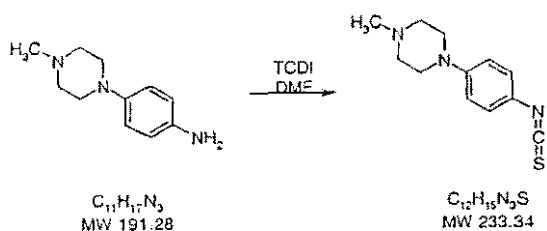
【実施例】

【0129】

次の例は、本発明の化合物及び配合物を合成するための好ましい方法を例示する。

例1. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-メチルピペラジン

【化26】



10

【0130】

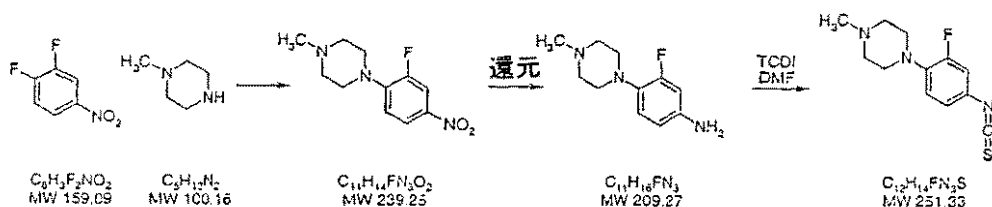
チオカルボニルジイミダゾール (4.46g、25.0mmol) (Aldrich) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) の混合物を、約-15℃に冷却し、そして4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゼンアミン (Chong, W.K. など, W09921845号の方法に従って調製される; 4.78g、25.9mmol) の溶液を、30分間にわたって添加した。冷却浴を除き、そして混合物を1時間、攪拌した。混合物を0℃に冷却し、そして氷-水を添加した。30分後、混合物をエーテル (3×200ml) により抽出し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、そして蒸発し、淡紫色固形物として1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-メチルピペラジン (4.84g、83%) を得た。

20

【0131】

例2. 1-(2-フルオロ-4-イソチオシアナトフェニル)-4-メチルピペラジン

【化27】



30

【0132】

A. 1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン:

アセトニトリル (150ml) 中、3,4-ジフルオロニトロベンゼン (12.00g、75.4mmol) (Aldrich) 及びN-メチルピペラジン (18.89g、188.6mmol) の溶液を、3時間、加熱還流した。その反応混合物を、室温で一晩、静置し、次に溶媒を減圧下で蒸発し、そして残留物を水と酢酸エチルとの間に分割した (それぞれ200ml)。水性層を、酢酸エチル (3×200ml) により抽出し、そして次に、組み合わされた有機層を水及びブライン (それぞれ200ml) により洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして減圧下で蒸発し、淡褐色固形物として1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (17.5g、97%、mp=68-70℃) を得た。

40

50

【0133】

B. 3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゼンアミン:

酢酸エチル (100ml) 及びエタノール (50ml) 中、1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (5.00g, 20.9mmol) (上記段階Aからの) 及び炭素上10%パラジウム (0.20g, 0.2mmol) の溶液を、Parrシェーカーにおいて4時間、50psiで水素添加した。その混合物を、セライトTMを通して濾過した。セライトを酢酸エチル (50ml) により洗浄し、そして溶媒を蒸発し、白色固形物として3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゼンアミンを得た (4.05g, 93%, mp 89-91°C)。

【0134】

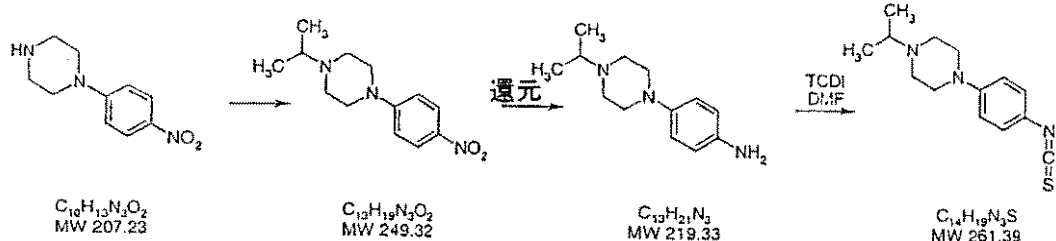
C. 1-(2-フルオロ-4-イソチオシアナトフェニル)-4-メチルピペラジン:

チオカルボニルジイミダゾール (3.00g, 3.53mmol) (Aldrich) を、N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そしてその溶液を-10°Cに冷却した (氷/アセトン浴)。N, N-ジメチルホルムアミド (30ml) 中、3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゼンアミン (2.26g, 10.8mmol) の溶液を、30分間にわたって添加し、次に冷却浴を除き、そして溶液を一晩、攪拌した。次に、氷-水を添加し (100ml)、そしてその混合物をエーテル (3×200ml) により抽出した。組み合わされたエーテル層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして蒸発し、放置に基づいて固化する黄色の油状物として1-(2-フルオロ-4-イソチオシアネートフェニル)-4-メチルピペラジンを得た (3.88g, 92%)。

【0135】

例3. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(1-メチルエチル)ピペラジン

【化28】



【0136】

A. 1-(1-メチルエチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン:

アセトニトリル (15ml) 中、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (2.00g, 9.7mmol) (Acros Organics)、粉末化された炭酸カリウム (2.7g, 19.3mmol)、2-ブロモプロパン (0.96ml, 10.1mmol)、ヨウ化カリウム (50mg) 及び触媒量の18-クラウン-6の混合物を、一晩、加熱還流した。その混合物を濾過し、そしてフィルターケーキをアセトニトリルにより洗浄した。溶媒を組合された濾液から蒸発し、そして残留物を水と酢酸エチルとの間に分けた。層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより2度、抽出した。組合された有機層をブラインにより洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、蒸発し、そしてクロマトグラフィー処理し (0~66%のアセトン/ジクロロメタン)、1-(1-メチルエチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (1.7%, 71%) を得た。

【0137】

B. 4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン:

エタノール (30ml) 中、1-(1-メチルエチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (1.7g, 6.8mmol) (上記段階Aからの) 及び木炭上10%パラジウムの混合物を、

室温及び大気圧下で一晩、水素添加した。触媒を濾過し、そしてフィルターケーキをエタノールにより十分に洗浄した。その混合物を、減圧下で蒸発し、暗褐色の油状物として4-[4-(4-メチルエチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン(1.6g、定量的収量)を得た。

【0138】

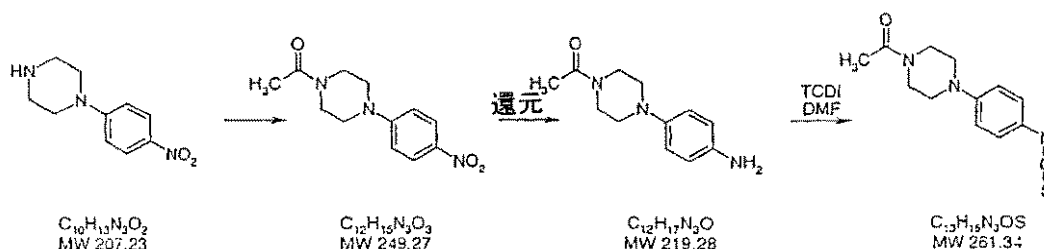
C. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(1-メチルエチル)ピペラジン:

N,N-ジメチルホルムアミド(25ml)中、4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン(1.6g、約6.8mmol)(上記段階Bからの)の溶液を、N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中、チオカルボニルジイミダゾール(1.4g、7.7mmol)(Aldrich)の冷却された(-15℃)溶液に、20分間にわたって滴下した。添加の完結の後、混合物を-15℃で20分間、攪拌し、次に冷却浴を除き、そして溶液を1時間、攪拌した。氷-水を添加し、そして混合物をエーテルにより抽出した。エーテル層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濾過し、そして蒸発し、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-(1-メチルエチル)ピペラジン(1.8g、定量的収量)を得た。

【0139】

例4. 1-(アセチル)-4-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン

【化29】



【0140】

この化合物は、Chang, W.K. などの方法により、又は次の通りにして調製され得る:

A. 1-アセチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン:

粉末化された炭酸カリウム(276mg、2mmol)及び次に、塩化アセチル(0.14ml、2mmol)を、ジクロロメタン(75ml)中、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(2.1g、1mmol)(Acros Organics)の溶液に添加した。この混合物を室温で一晩、攪拌し、そして次に、追加の量の粉末化された炭酸カリウム(500mg、3.6mmol)及び塩化アセチル(0.2ml、2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩、攪拌し、次にそれを濾過し、そしてフィルターケーキをジクロロメタンにより洗浄した。溶媒を濾液から蒸発し、そして残留物をクロマトグラフィー処理し(0~66%のアセトン/ジクロロメタン)、1-アセチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジンを得た(1.8g、72%)。

【0141】

B. 1-アセチル-4-(4-アミノフェニル)ピペラジン:

エタノール(50ml)中、1-アセチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(1.8g、7.2mmol)(上記段階Aからの)及び木炭上10%パラジウムの混合物を、室温及び大気圧下で一晩、水素添加した。触媒を濾過し、そしてフィルターケーキをエタノールにより十分に洗浄した。その混合物を、減圧下で蒸発し、オフホワイトの固形物として1-アセチル-4-(4-アミノフェニル)ピペラジン(1.0g、63%)を得た。

【0142】

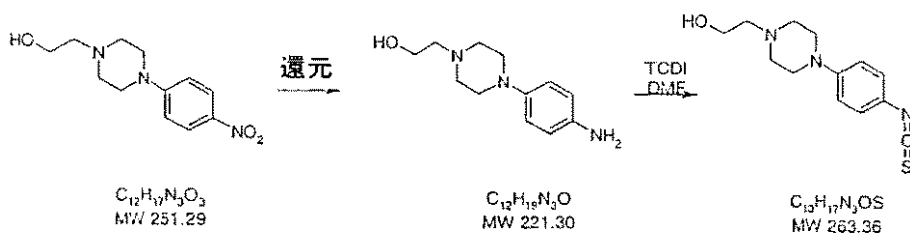
C. 1-(アセチル)-4-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン:

N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)中、1-アセチル-4-(4-アミノフェニル)

ピペラジン (1.0g、約4.6mモル) (上記段階Bからの) の溶液を、N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 中、チオカルボニルジイミダゾール (855mg、4.8mモル) の冷却された (-15°C) 溶液に滴下した。添加の完結の後、混合物を -15°C で30分間、攪拌し、次に冷却浴を除き、そして溶液を1時間、攪拌した。氷-水を添加し、そして混合物をエーテル ($4 \times 50\text{ml}$) により抽出した。組合されたエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして蒸発し、1-(アセチル)-4-(4-イソチオシアネートフェニル) ピペラジン (1.0g、84%) を得た。

【0143】

例5. 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(4-イソチオシアナトフェニル) ピペラジン
【化30】

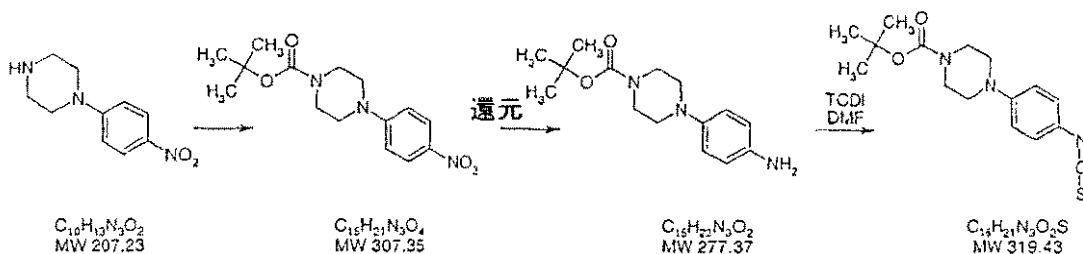


【0144】

この化合物は、水素添加及び例4に使用されるイソチオシアネート形成反応を用いて、4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジン-エタノール (Bionet Research Ltd.) から調製された。

【0145】

例6. 4-(4-イソチオシアナトフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル
【化31】



【0146】

A. 4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル：

1-(4-ニトロフェニル) ピペラジン (20g、96.5mモル) (Acros Organics) を、ジオキサン (300ml) に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン (13.7g、106mモル) (Aldrich) を添加した。その溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (21g、96.6mモル) を添加した。一晩の攪拌の後、混合物を水 (1L) 中に注ぎ、そして10分間、攪拌し

た。水性層を酢酸エチル（2×500ml）により抽出し、そして組合された有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして真空下で蒸発する。残留物を、酢酸エチル/ヘキサンの混合物から再結晶化し、4-（4-ニトロフェニル）-1-ピペラジンカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル（22.7g、77%）を得た。

【0147】

B. 4-（4-アミノフェニル）-1-ピペラジンカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル：

4-（4-ニトロフェニル）-1-ピペラジンカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル（20g、65mmol）を無水エタノール（250ml）に溶解し、そして10%Pd/C（1.8g）を添加した。混合物を、10psiの水素で1.5時間、攪拌し、そしてセライトパッドを通して濾過した。パッドを酢酸エチル（3×100ml）により洗浄し、そして組み合わされた溶液を真空下で蒸発し、4-（4-アミノフェニル）-1-ピペラジンカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル（18g、98%の収率）を得た。

【0148】

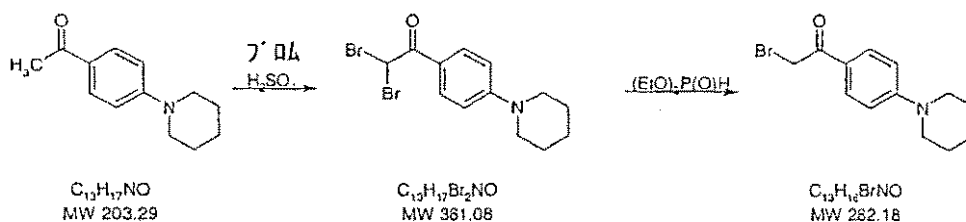
C. 4-（4-イソチオシアナトフェニル）-1-ピペラジンカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル：

N, N-ジメチルホルムアミド（120ml）中、4-（4-アミノフェニル）-1-ピペラジンカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル（15g、54.1mmol）（上記段階Bからの）の溶液を、N, N-ジメチルホルムアミド（40ml）中、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール（9.66g、54.2mmol）の冷却された（-15℃）溶液に滴下した。添加の完結の後、冷却浴を除き、そして溶液を1時間、攪拌した。その混合物を、氷-水（1L）を添加し、30分間、攪拌し、そしてジエチルエーテルにより抽出した。組合された抽出物を、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発し、4-（4-イソチオシアネートフェニル）-1-ピペラジンカルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル（18g、94%）を得た。

【0149】

例7. 2-ブロモ-1-〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕エタノン

【化32】



【0150】

A. 2, 2-ジブロモ-1-〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕エタノン：

Diwuなど. (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4987-4990) の方法に従って、1-〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕エタノン（5g、24.6mmol）（Aldrich）を、濃硫酸（25ml）に溶解し、そしてその得られる溶液を0℃に冷却した。その溶液に、臭素（1.3ml、25.4mmol）を、0℃で攪拌しながら、ゆっくりと添加した。その混合物を室温に徐々に暖め、そして6時間、攪拌した。反応混合物を氷/水に注いだ。沈殿物を濾過により集め、水により洗浄し、そして真空下で乾燥し、2, 2-ジブロモ-1-〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕エタノン（8.2g、93%）を得た。

【0151】

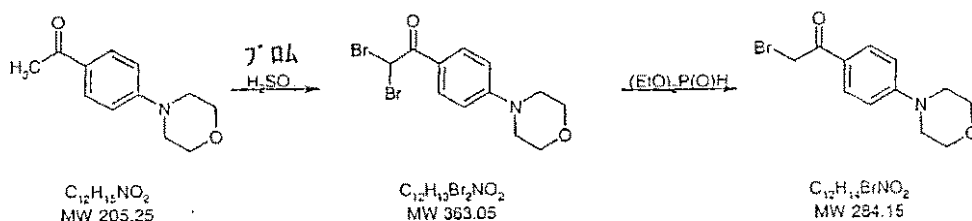
B. 2-ブロモ-1-〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕エタノン：

2, 2-ジブロモ-1-〔4-（1-ピペリジニル）フェニル〕エタノン（3g、8.3mmol）

ル) (上記段階Aからの) を、テトラヒドロフラン (15ml) に溶解し、そして0℃に冷却した。その得られる溶液に、テトラヒドロフラン (7ml) 中、ジエチルホスフィット (1.13ml、8.7mmol) 及びトリエチルアミン (1.21ml、8.7mmol) を、0℃で攪拌しながら滴下した。混合物を室温にゆっくりと暖め、そして6時間、攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、そして氷/水中に注いだ。沈殿物を濾過により集め、水により洗浄し、そして真空下で乾燥し、2-ブロモ-1-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]エタノン (2.3g、100%の収率) を得た。

【0152】

例8. 2-ブロモ-1-[4-(4-モルホリニル)フェニル]エタノン
【化33】

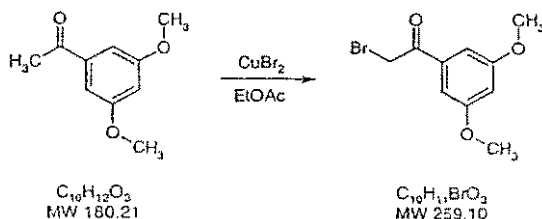


【0153】

この化合物は、2-ブロモ-1-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]エタノン (例7) を調製するために使用されるそれらの方法に類似する方法により1-[4-(4-モルホリニル)フェニル]エタノン (Aldrich) から調製された。

【0154】

例9. 2-ブロモ-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エタノン
【化34】



【0155】

酢酸エチル (35ml) 中、1-(3,5-ジメトキシフェニル)エタノン (3.0g、16.6mmol) (Aldrich) 及び臭化第II銅 (6.2g、27.8mmol) (Aldrich) の混合物を、アルゴン下で5時間、加熱還流した。木炭を前記混合物に添加し、攪拌し、そしてセライト™を通して濾過した。フィルターケーキを、酢酸エチルにより洗浄し、そして組合された濾液を蒸発し、そして次に、フィルター漏斗におけるシリカゲル (150g) を通してジクロロメタン (500ml) による溶出により精製し、粗1-(3,5-ジメトキシフェニル)エタノン (4.9g、定量的収量) を得た。これを、さらなる精製を伴わないで使用した。

【0156】

例10. N-[4-(ブロモアセチル)フェニル]アセトアミド

10

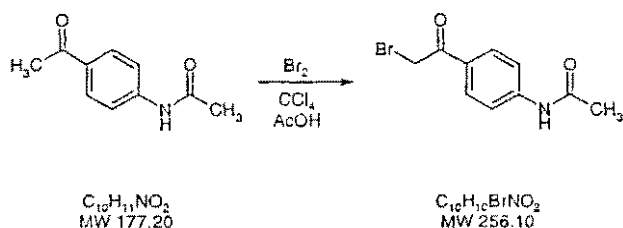
20

30

40

50

【化 3 5】



10

【0157】

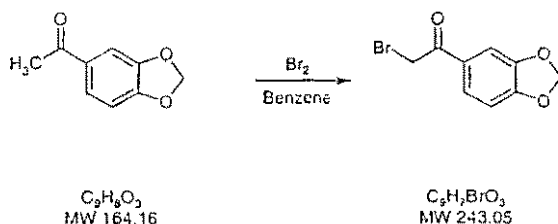
四塩化炭素（10ml）中、臭素（0.31ml、5.9mモル）の溶液を、四塩化炭素（20ml）中、N-（4-アセチルフェニル）アセトアミド（1g、5.6mモル）（Lancaster Synthesis）の懸濁液に添加した。反応混合物を数時間、攪拌したが、しかしTLCは出発材料のみを示した。酢酸（10ml）を添加し、そして反応混合物を一晩、攪拌した。濾過により、固形物としてN-〔4-（ブロモアセチル）フェニル〕アセトアミド（1.4g）を得た。HPLCは、純度が約80%であることを示した。この材料を、精製しないで続く段階に直接的に使用した。

20

【0158】

例11. 1-（1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）-2-ブロモエタノン

【化 3 6】



30

【0159】

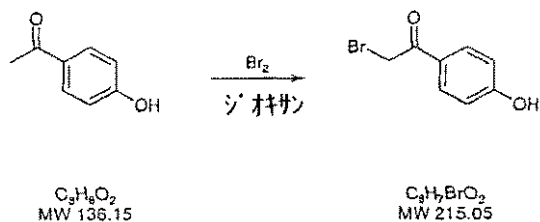
ベンゼン（10ml）中、臭素（1.95g、12.2mモル）の溶液8滴を、アルミ箔により右側から保護されたフラスコにおける、ベンゼン（40ml）中、1-（1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）エタノン（2.00g、12.2mモル）（Acros Organics）の溶液に添加した。その溶液を、約30秒間、加熱還流したが、しかしそれは脱色しなかった。臭素溶液の残りを、約1mlのアリコートで添加し、そして次に、その溶液を、2時間、静置した。酢酸エチル（100ml）を添加し、そしてその溶液を水及び飽和炭素水素ナトリウム溶液（それぞれ100ml）により洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濾過し、そして蒸発し、放置に基づいて固化する黒色液体を得た。NMRは、それが1-（1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）-2，2-ジブロモエタノン/及び1-（1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）-2-ブロモエタノンのほぼ1：3混合物であることを示した。この材料を、精製しないで続く段階に直接的に使用した。

40

【0160】

例12. 2-ブromo-1-（4-ヒドロキシフェニル）エタノン

【化 3 7】



10

【0 1 6 1】

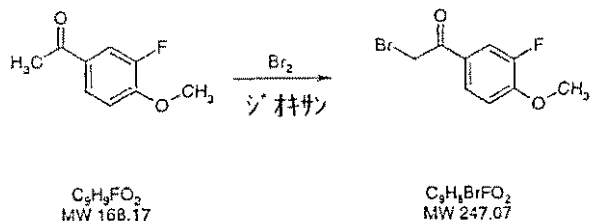
ジオキサン (10ml) 中、4-ヒドロキシアセトフェニル (2.5g、18.3mmol) の溶液に、ジオキサン (20ml) 中、臭素 (3.22g、20.1mmol) の溶液を滴下した。10分間の攪拌の後、その混合物を真空下で濃縮し、そして残留物をメタノールから再結晶化し、2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン (1.73g、44%の収率) を得た。

【0 1 6 2】

例13. 2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン

20

【化 3 8】



30

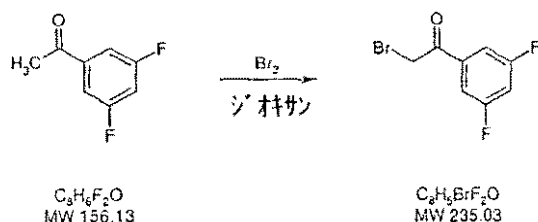
ジオキサン (10ml) 中、3'-フルオロ-4'-メチキシアセトフェノン (1g、5.9mmol) (Aldrich) の溶液に、ジオキサン (30ml) 中、臭素 (1.13g、7.1mmol) の溶液を滴下した。10分間の攪拌の後、混合物を真空下で濃縮し、そして残留物を、溶離剤として10:4のヘキサン:ジクロロメタンを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、白色粉末として2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン (910mg、63%の収率) を得た。

【0 1 6 3】

40

例14A. 2-ブロモ-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)エタノン

【化 3 9】



10

【0164】

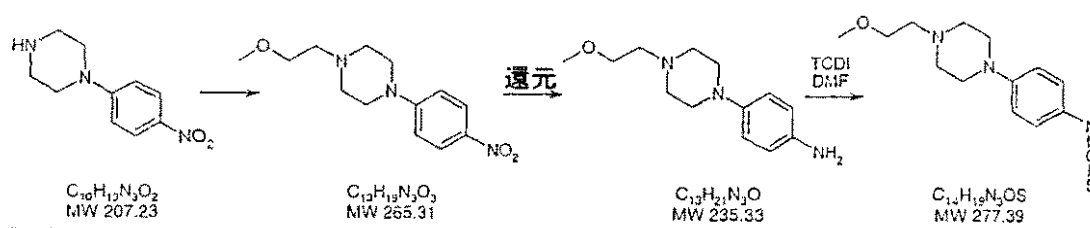
ジオキサン (30ml) 中、3', 5'-ジフルオロアセトフェノン (3g、19.2mmol) (Lancaster Synthesis) の溶液に、ジオキサン (75ml) 中、臭素 (3.67g、23mmol) の溶液を滴下した。10分間の攪拌の後、混合物を真空下で濃縮し、そして残留物を、溶離剤として10:2のヘキサン:ジクロロメタンを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色の油状物として2-ブロモ-1-(3, 5-ジフルオロフェニル) エタノン (2.9g、64%の収率) を得た。

20

【0165】

例14B. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(2-メトキシエチル) ピペラジン

【化 4 0】



30

【0166】

A. 1-(1-[2-メトキシエチル])-4-(4-ニトロフェニル) ピペラジン

4-クロロニトロベンゼン (5.5g、34.9mmol) (Aldrich) 及び1-(2-メトキシエチル) ピペラジン (5g、34.6mmol) (Chess, GmbH) の混合物を、80℃で一晩、加熱した。ジクロロメタン (100ml) を添加し、そして水 (3×100ml) により洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、そして濃縮し、暗赤色の油状物を得た。クロマトグラフィー処理 (ジクロロメタン中、4%メタノール)、続いての酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶化により、1-(1-[2-メトキシエチル])-4-(4-ニトロフェニル) ピペラジン (5.36g、58%) を得た。

40

【0167】

B. 4-[4-(2-メトキシエチル)-1-ピペラジニル] ベンゼンアミン:

エタノール (250ml) 中、1-(1-[2-メトキシエチル])-4-(4-ニトロフェニル) ピペラジン (5.36g、20.2mmol) (上記段階Aからの) 及び木炭上10%パラジ

50

ウムの混合物を室温及び20psiで1時間、水素添加した。触媒を濾過し、そしてフィルターケーキをエタノールにより十分に洗浄した。その混合物を減圧下で蒸発し、4-[4-(2-メチキシーエチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン(4g、84%)を得た。

【0168】

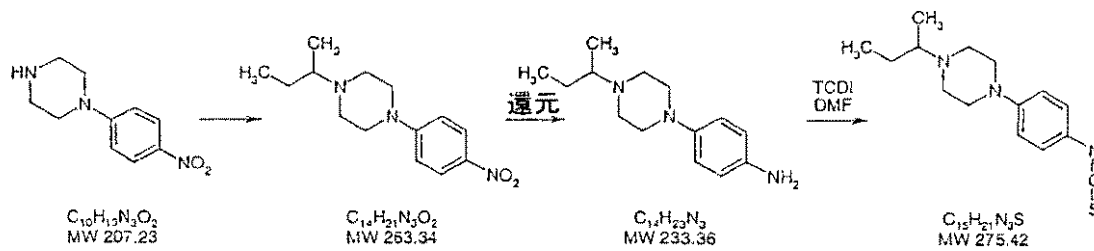
C. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(1-[2-メトキシーエチル]ピペラジン) :

N, N-ジメチルホルムアミド(60ml)中、4-[4-(1-[2-メチキシーエチル])-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン(4g、17mモル)(上記段階Bからの)の溶液を、N, N-ジメチルホルムアミド(15ml)中、チオカルボニルジイミダゾール(3g、17.03mモル)(Aldrich)の冷却された(-15℃)溶液に、20分間にわたって滴下した。添加の完結の後、混合物を-15℃で20分間、攪拌し、次に冷却浴を除き、そしてその溶液を1時間、攪拌した。氷-水(800ml)を添加し、そしてその混合物を30分間、攪拌した。固形物を濾過し、そして水により洗浄し、そして真空下で乾燥し、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-(1-[2-メトキシーエチル]ピペラジン(2.8g、67%)を得た。

【0169】

例14C. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(1-メチルプロピル)ピペラジン

【化41】



【0170】

A. 1-(sec-ブチル)-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン) :

アセトニトリル(45ml)中、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(6g、28.98mモル)(Acros Organics)、粉末化された炭酸カリウム(2.7g、30.4mモル)、2-ブロモブタン(3.32ml、30.4mモル)及び触媒量の18-クラウン-6の混合物を、一晩、加熱還流した。混合物を濾過し、そしてフィルターケーキをアセトニトリルにより洗浄した。溶媒を混合された濾液から蒸発し、そして残留物を、水と酢酸エチルとの間に分けた。層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより2度、抽出した。組合された有機層を乾燥し(硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発し、そしてクロマトグラフィー処理した(ジクロロメタン中、2.5%メタノール)、1-(sec-ブチル)-4-(4-ニトロフェニルピペラジン)(4.45g、58%)を得た。

【0171】

B. 4-[4-(sec-ブチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン :

エタノール(125ml)中、1-(sec-ブチル)-4-(4-ニトロフェニルピペラジン)(4.45g、16.9mモル)(上記段階Aからの)及び木炭上10%パラジウムの混合物を室温及び20psiで1.25時間、水素添加した。触媒を濾過し、そしてフィルターケーキをエタノールにより十分に洗浄した。その混合物を減圧下で蒸発し、4-[4-(sec-ブチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン(3.55g、90%)を得た。

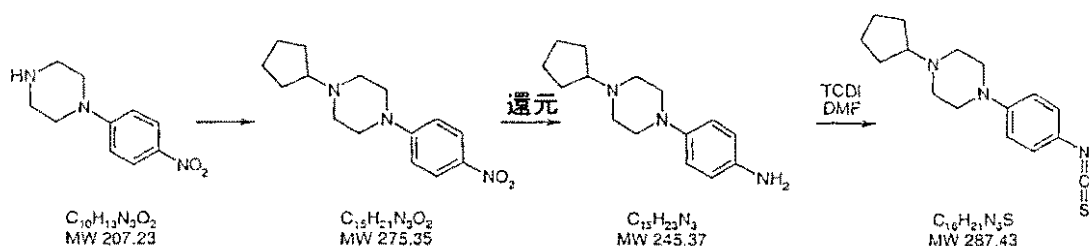
【0172】

C. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(sec-ブチル)ピペラジン:

N, N-ジメチルホルムアミド (40ml) 中、4-[4-(sec-ブチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン (3.5g, 15mmol) (上記段階Bからの) の溶液を、N, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 中、チオカルボニルジイミダゾール (2.68g, 15.03mmol) (Aldrich) の冷却された (-15°C) 溶液に、20分間にわたって滴下した。添加の完結の後、混合物を -15°C で20分間、攪拌し、次に冷却浴を除き、そしてその溶液を1時間、攪拌した。氷-水 (800ml) を添加し、そしてその混合物を30分間、攪拌した。固形物を濾過し、そして水により洗浄し、そして真空下で乾燥し、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-(sec-ブチル)ピペラジン (3.6g, 87%) を得た。

【0173】

例14D. 4-シクロペンチル-1-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン
【化42】



【0174】

A. 1-シクロペンチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン:

アセトニトリル (90ml) 中、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (12g, 57.9mmol) (Acros Organics)、粉末化された炭酸カリウム (5.4g, 39mmol)、ヨードシクロペンタン (7ml, 60.8mmol) (Aldrich) 及び触媒量の18-クラウン-6の混合物を、一晩、加熱還流した。混合物を濾過し、そしてフィルターケーキをアセトニトリルにより洗浄した。溶媒を組合された濾液から蒸発し、そして残留物を、水と酢酸エチルとの間に分けた。層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより2度、抽出した。組合された有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発し、黄色の固形物を得、そして真空化で乾燥し、1-シクロペンチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (6.6g, 41%) を得た。

【0175】

B. 4-(4-シクロペンチル-1-ピペラジニル)ベンゼンアミン:

エタノール (175ml) 中、1-シクロペンチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (6.6g, 23.9mmol) (上記段階Aからの) 及び木炭上10%パラジウムの混合物を室温及び20psiで1.25時間、水素添加した。触媒を濾過し、そしてフィルターケーキをエタノールにより十分に洗浄した。その混合物を減圧下で蒸発し、4-(4-シクロペンチル-1-ピペラジニル)ベンゼンアミン (5.7g, 97%) を得た。

【0176】

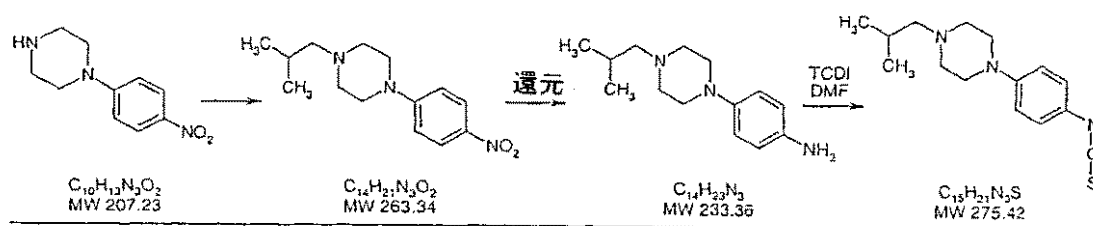
C. 4-シクロペンチル-1-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン:

N, N-ジメチルホルムアミド (75ml) 中、4-[4-(1-シクロペンチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン (5.7g, 22.4mmol) (上記段階Bからの) の溶液を、N, N-ジメチルホルムアミド (40ml) 中、チオカルボニルジイミダゾール (4g, 22.5mmol) (Aldrich) の冷却された (-15°C) 溶液に、20分間にわたって滴下した。添加の完結の後、混合物を -15°C で20分間、攪拌し、次に冷却浴を除き、そしてその溶液を1時間、攪拌し、次に氷-水 (1500ml) を添加し、30分間、攪拌し、次に沈殿物を濾過し、そして水により洗浄し、そして真空下で乾燥し、4-シクロペンチル-1-(4-イソチオシアネー

トフェニル) ピペラジン (6 g、93%) を得た。

【0177】

例14E. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(2-メチルプロピル)ピペラジン
【化43】



10

【0178】

A. 1-(イソブチル)-4-(4-ニトロフェニルピペラジン) :

アセトニトリル (60ml) 中、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (8 g、38.6mmol) (Acros Organics)、粉末化された炭酸カリウム (3.58g、25.98mmol)、1-ヨード-2-メチルプロパン (4.66ml、40.5mmol) 及び触媒量の18-クラウン-6の混合物を、一晚、加熱還流した。混合物を濾過し、そしてフィルターケーキをアセトニトリルにより洗浄した。溶媒を組合された濾液から蒸発し、そして残留物を、水と酢酸エチルとの間に分けた。層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより2度、抽出した。組合された有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発し、そして真空化で乾燥し、黄色の固形物として、1-(イソブチル)-4-(4-ニトロフェニルピペラジン) (9.4g、92%) を得た。

20

【0179】

B. 4-[4-(イソブチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン :

エタノール (175ml) 中、1-(イソブチル)-4-(4-ニトロフェニルピペラジン) (9.4g、35.7mmol) (上記段階Aからの) 及び木炭上10%パラジウムの混合物を室温及び20psiで1.25時間、水素添加した。触媒を濾過し、そしてフィルターケーキをエタノールにより十分に洗浄した。その混合物を減圧下で蒸発し、暗赤色の固形物として4-[4-(イソブチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン (7.8g、94%) を得た。

30

【0180】

C. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(1-イソブチル)ピペラジン :

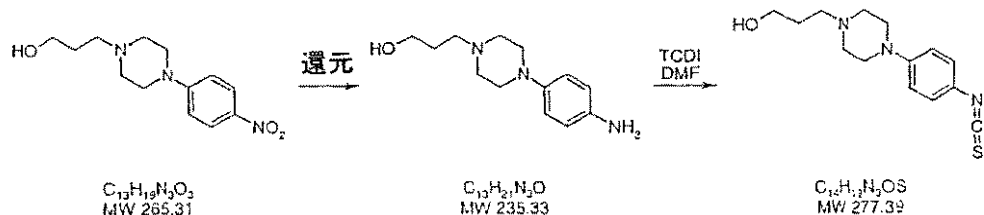
N, N-ジメチルホルムアミド (75ml) 中、4-[4-(イソブチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン (7.8g、33.4mmol) (上記段階Bからの) の溶液を、N, N-ジメチルホルムアミド (25ml) 中、チオカルボニルジイミダゾール (5.97g、33.5mmol) (Aldrich) の冷却された (-15°C) 溶液に、20分間にわたって滴下した。添加の完結の後、混合物を-15°Cで20分間、攪拌し、次に冷却浴を除き、そしてその溶液を1時間、攪拌し、次に氷-水 (700ml) を添加し、30分間、攪拌した。固形物を濾過し、そして水により洗浄し、そして真空下で乾燥し、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-(1-イソブチル)ピペラジン (8 g、87%) を得た。

40

【0181】

例14F. 4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン

【化 4 4】



10

【0182】

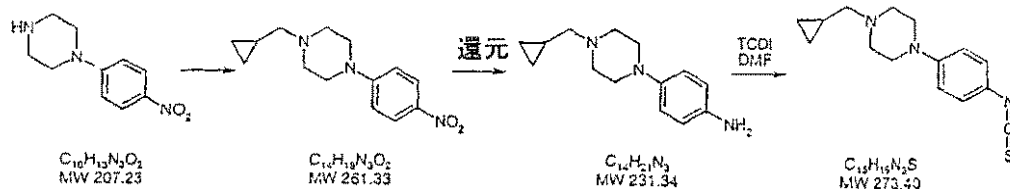
この化合物は、水素添加及び例4に使用されるイソチオシアネート形成反応を用いて、4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジーンプロパノール (Loewe and Mieth Arznei m-Forsch, 1966, 16, 1306-1310の方法に従って調製さえ得る) から調製された。MS (ES) $\text{MH}^+ = 277$ 。

【0183】

例14G. 4-シクロプロピルメチル-1-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジ
ン

20

【化 4 5】



30

【0184】

A. 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-ニトロフェニルピペラジン) :

アセトニトリル (75ml) 中、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (10g、48.3mmol) (Acros Organics)、粉末化された炭酸カリウム (4.5g、32.6mmol)、シクロプロピルメチルプロミド (4.93ml、50.7mmol) 及び触媒量の18-クラウン-6の混合物を、一晚、加熱還流した。混合物を濾過し、そしてフィルターケーキをアセトニトリルにより洗浄した。溶媒を組合された濾液から蒸発し、そして残留物を、水と酢酸エチルとの間に分けた。層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより2度、抽出した。組合された有機層をブラインにより洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発し、そしてクロマトグラフィー処理し、1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-ニトロフェニルピペラジン) (4.27g、34%) を得た。

40

【0185】

B. 4-[4-(シクロプロピルメチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン :

エタノール (125ml) 中、1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-ニトロフェニルピペラジン) (4.27g、16.3mmol) (上記段階Aからの) 及び木炭上10%パラジウムの混合物を室温及び20psiで1時間、水素添加した。触媒を濾過し、そしてフィルターケーキをエタノールにより十分に洗浄した。その混合物を減圧下で蒸発し、暗赤色の固形物とし

50

て4-[4-(シクロプロピルメチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン(3.7g、98%)を得た。

【0186】

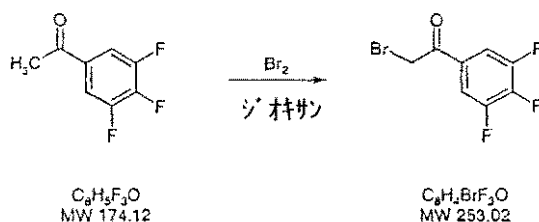
C. 1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(1-シクロプロピルメチル)ピペラジン:

N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中、4-[4-(シクロプロピルメチル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン(3.7g、16mmol)(上記段階Bからの)の溶液を、N,N-ジメチルホルムアミド(25ml)中、チオカルボニルジイミダゾール(2.87g、16.1mmol)(Aldrich)の冷却された(-15°C)溶液に、20分間にわたって滴下した。添加の完結の後、混合物を-15°Cで20分間、攪拌し、次に冷却浴を除き、そしてその溶液を1時間、攪拌し、次に氷-水(1000ml)を添加し、30分間、攪拌した。固形物を濾過し、そして水により洗浄し、そして真空下で乾燥し、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-(1-シクロプロピルメチル)ピペラジン(4g、91%)を得た。

10

【0187】

例14H. 2-ブロモ-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エタノン
【化46】

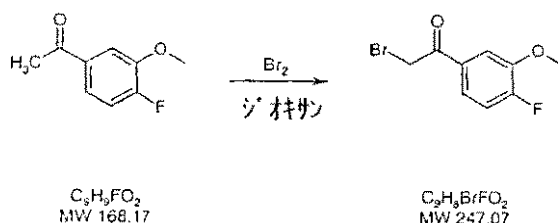


20

この化合物は、例13に使用される方法に従って、1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エタノン(ABCR GmbH & Co. KG)から調製された。

【0188】

例14I. 2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノン
【化47】



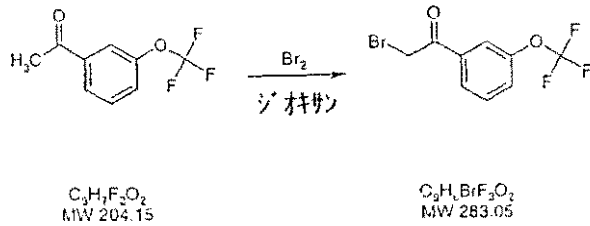
40

この化合物は、例13に使用される方法に従って、1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノン(Apin Chemicals Ltd.)から調製された。

【0189】

例14J. 2-ブロモ-1-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン

【化 4 8】



10

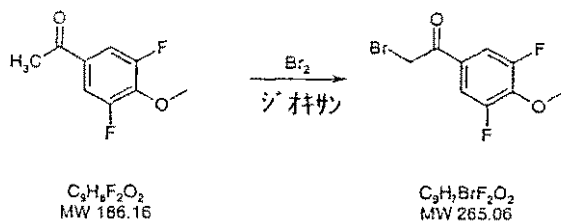
この化合物は、例13に使用される方法に従って、1-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン (Aldrich) から調製された。

【0190】

例14K. 2-ブロモ-1-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン

【化 4 9】

20



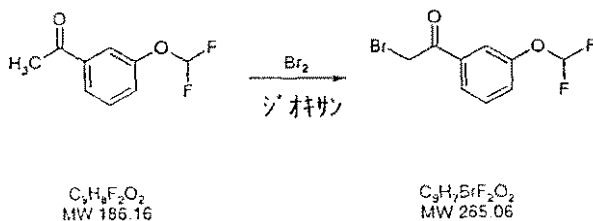
この化合物は、例13に使用される方法に従って、1-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン (ABCR GmbH & Co. KG) から調製された。

30

【0191】

例14L. 2-ブロモ-1-(3-ジフルオロメトキシフェニル)エタノン

【化 5 0】



40

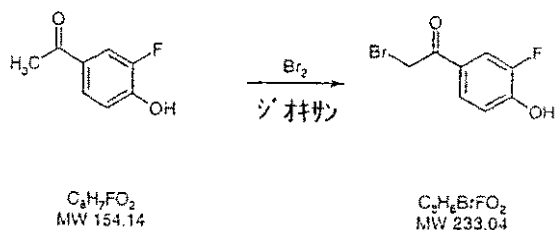
この化合物は、例13に使用される方法に従って、1-(3-ジフルオロメトキシフェニル)エタノン (ABCR GmbH & Co. KG) から調製された。

【0192】

例14M. 2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシ-3-フルオロフェニル)エタノン

50

【化 5 1】



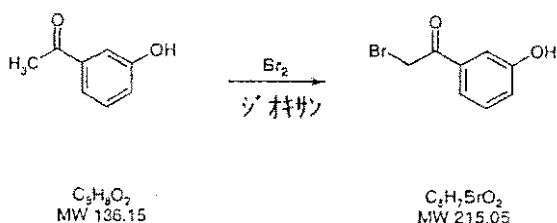
10

この化合物は、例13に使用される方法に従って、1-(4-ヒドロキシ-3-フルオロフェニル)エタノン (Apin Chemicals Ltd.) から調製された。

【0193】

例14N. 2-ブロモ-1-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン

【化 5 2】



20

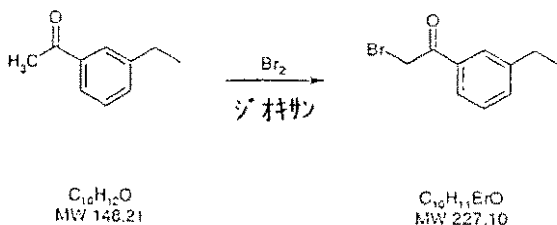
この化合物は、例13に使用される方法に従って、1-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン (Aldrich) から調製された。

30

【0194】

例14 O. 2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)エタノン

【化 5 3】



40

【0195】

無水1, 4-ジオキサン (15ml) 中、3-エチルアセトフェノン (Maybridge chemical Company Ltd.; 1.103g, 7.44mmol) の攪拌された溶液に、臭素 (383 μl, 7.44mmol) を添加した。その溶液を室温で30分間、攪拌し、そして次に、溶媒を回転蒸発器上で除去した。残留物を、Foxy 200機械 (Isco, Inc., P.O. Box 82531, Lincoln, Nebraska 6850

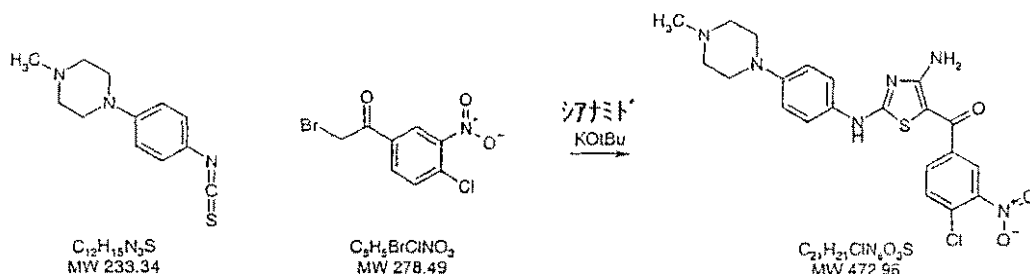
50

1, USA; 溶離剤、5%CH₂Cl₂/ヘキサン、0～2分、次に、20～30%CH₂Cl₂/ヘキサン、2～20分) 上でクロマトグラフィー処理し、透明な油状物として、2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)エタノン(1.15g、68%)を得た。

【0196】

例15. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](4-クロロ-3-ニトロフェニル)メタノン

【化54】



【0197】

アセトニトリル(43ml)中、1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-メチルピペラジン(例1からの;1.0g、4.3mmol)及びシアナミド(0.2g、4.8mmol)の混合物に、カリウムtert-ブトキシドの溶液(tert-BuOH中、43ml、0.1M)を添加した。室温で30分後、2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノン(1.2g、4.3mmol)(Maybridge Chemical Company Ltd.)を添加した。反応混合物を、4時間、攪拌し、そして次に、水50ml中に注いだ。生成物を、濾過により集め、水及びジエチルエーテルにより洗浄した。黄色の粉末を真空下で乾燥し、0.9g(45%の収率)の[4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](4-クロロ-3-ニトロフェニル)メタノンを得た。

【0198】

例16. 樹脂-結合されたチオウロニウム塩

【化55】



【0199】

Obrechtなど. (Helv. Chim. Acta. 1997, 80, 65-72)の方法に従って、ジオキサン/エタノール(4/1)(750ml)中、Merrifield樹脂(77g、331mmol:4.3mmol/gのCl負荷)(Fluka)及びチオ尿素(126g、1650mmol)の混合物を、85℃で5日間、加熱した。反応混合物を濾過し、そして樹脂を、温エタノール(2×500ml)、エタノール(500ml)、ジオキサン(2×500ml)、ヘキサン(2×500ml)及びジエチルエーテル(2×500ml)により連続的に洗浄した。淡黄色の樹脂を、真空下で乾燥し、標的化合物115gを得た。樹脂の負荷は、窒素及び硫黄分析により決定された:N(7.78)、S(9.77)。

【0200】

例17. 樹脂－結合されたチオ尿素：一般方法
【化56】



10

【0201】

N, N-ジメチルホルムアミド (12ml) 中、樹脂－結合されたチオウロニウム塩 (例16の ; 1g、2.8mmol/g)、イソチオシアネート (R^1NCS 、5.6mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (5.6mmol) (Aldrich) 及び樹脂－結合されたN, N-ジイソプロピルエチルアミン (5.6mmol、負荷能力 : 3.59mmol/g、Argonaut, Inc. からの) の混合物を、一晩、軽く振盪した。樹脂を濾過し、そしてN, N-ジメチルホルムアミド、THF、MeOH、 CH_2Cl_2 及びジエチルエーテルにより連続的に洗浄した。樹脂を、40°C/高い真空下で一晩、乾燥し、樹脂－結合されたチオ尿素を得た。

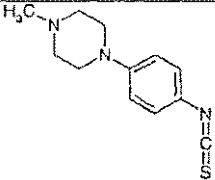
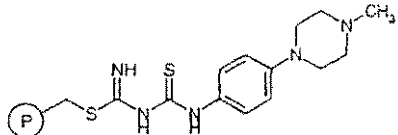
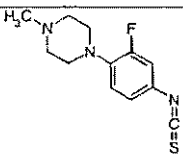
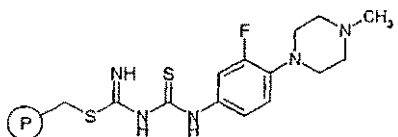
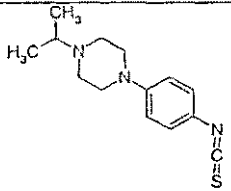
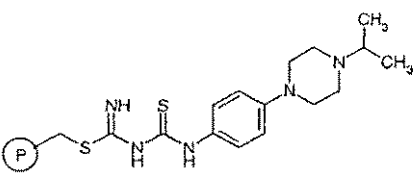
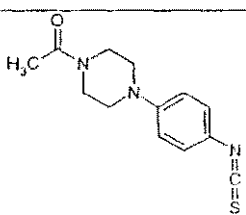
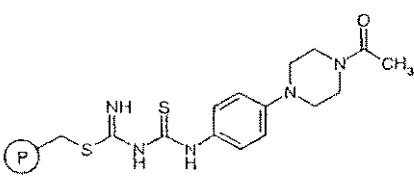
次の樹脂－結合されたチオ尿素を、例17に記載される一般方法を用いて、示されるイソチオシアネートから調製した。

20

【0202】

【表 3】

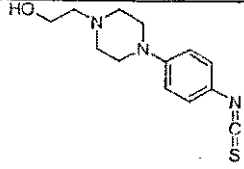
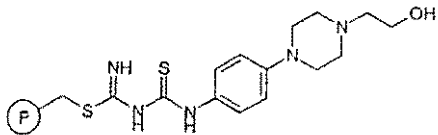
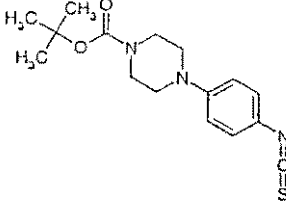
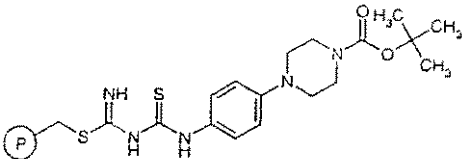
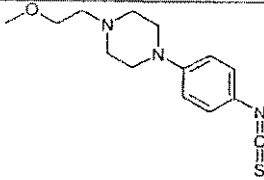
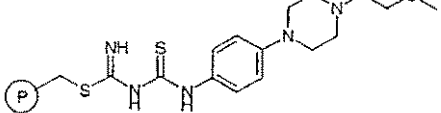
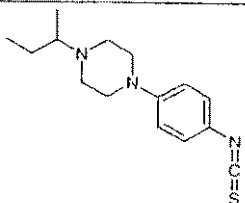
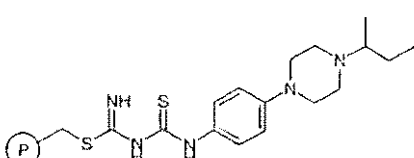
表 3

出発材料： イソシアネート (R ¹ NCS)	生成物： 樹脂-結合されたチオ尿素
 $C_{12}H_{15}N_3S$ MW 233.34 例 1	 例18
 $C_{12}H_{14}FN_3S$ MW 251.33 例 2	 例19
 $C_{14}H_{19}N_3S$ MW 261.39 例 3	 例20
 $C_{13}H_{15}N_3OS$ MW 261.35 例 4	 例21

【 0 2 0 3 】

【表 4】

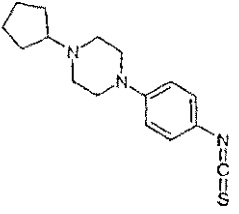
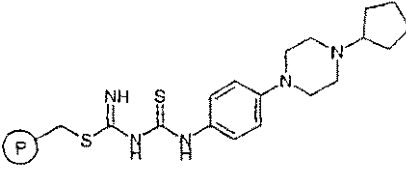
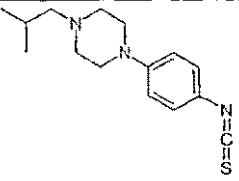
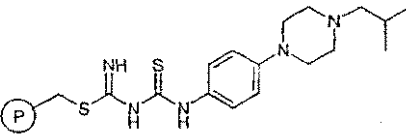
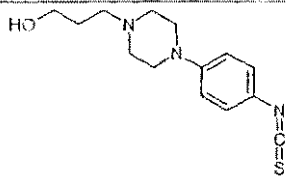
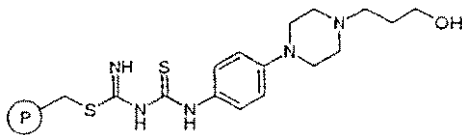
表 4

出発材料： イソシアネート (R' NCS)	生成物： 樹脂-結合されたチオ尿素
 $C_{13}H_{17}N_3OS$ MW 263.36 例 5	 例22
 $C_{16}H_{21}N_3O_2S$ MW 319.43 例 6	 例23A
 $C_{14}H_{19}N_3OS$ MW 277.39 例14B	 例23B
 $C_{15}H_{21}N_3S$ MW 275.42 例14C	 例23C

【 0 2 0 4 】

【表 5】

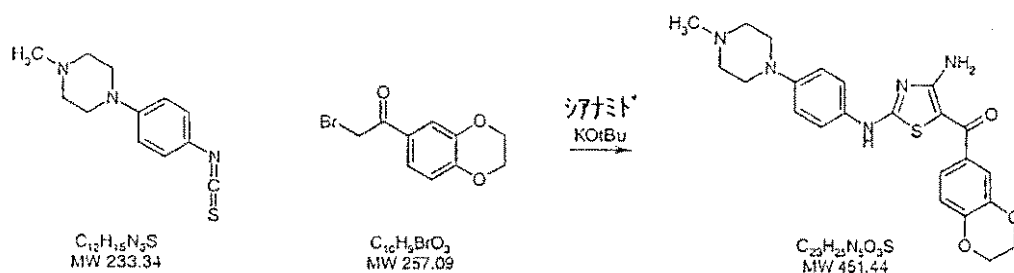
表 5

出発材料： イソチオシアレート (R ¹ NCS)	生成物： 樹脂-結合されたチオ尿素
 $C_{15}H_{21}N_2S$ MW 237.43 例14D	 例23D
 $C_{15}H_{21}N_2S$ MW 275.42 例14E	 例23E
 $C_{14}H_{19}N_2OS$ MW 277.39 例14F	 例23F

【0205】

例24. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メタノン

【化 5 7】



10

【0206】

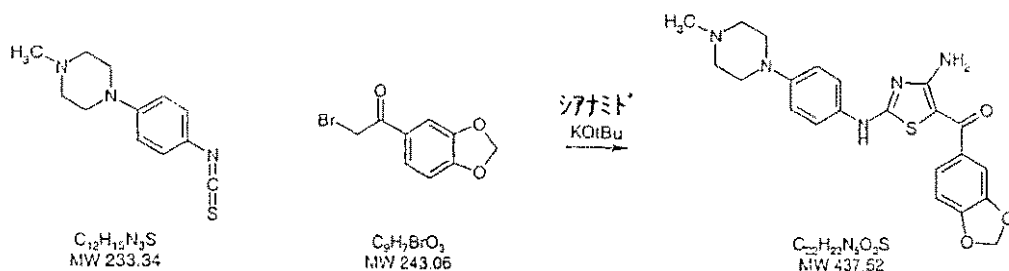
tert-ブタノール (4ml) 及び次に、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-メチルピペラジン (例1の; 219mg、1mモル) を、アセトニトリル (5ml) 中、シアナミド (44mg、1.05mモル) (Aldrich) の溶液に添加した。カリウムt-ブトキシド (tert-ブタノール中、1M; 1ml、1mモル) を添加し、そしてその溶液を30分間、撹拌した。2-ブロモ-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル) エタノン (257mg、1mモル) (Maybridge Chemical Company Ltd.) を添加し、そしてその溶液を室温で3日間、撹拌した。黄色の固形物を濾過し、そして冷アセトニトリル及び次に、エーテルにより洗浄し、[4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル) メタノン (280mg、66%) を得た。

20

【0207】

例25. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メタノン

【化 5 8】



30

【0208】

この化合物を、例24において使用される方法に従って、シアナミド (Aldrich)、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-メチルピペラジン (例1の)、及び1-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-ブロモエタノン (例11の) から75%の収率で調製した。

【0209】

例26. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] [4-(1-ピロリジニル)フェニル] メタノン

40

【 0 2 1 0 】

【 0 2 1 1 】

【化 6 0】



20

30



【 0 2 1 2 】

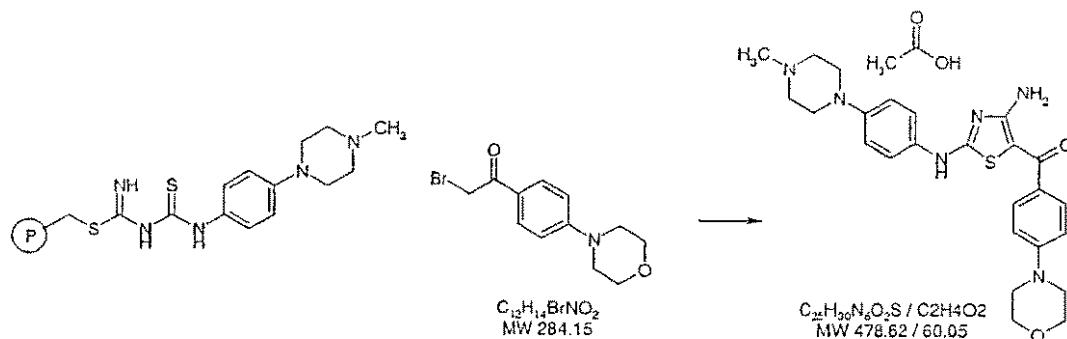
50

アミノ] - 5 - チアゾリル] [4 - (1 - ピペリジニル) フェニル] メタノンを得た。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 477$ 。

【0213】

例28. [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] メタノン、酢酸塩

【化61】



10

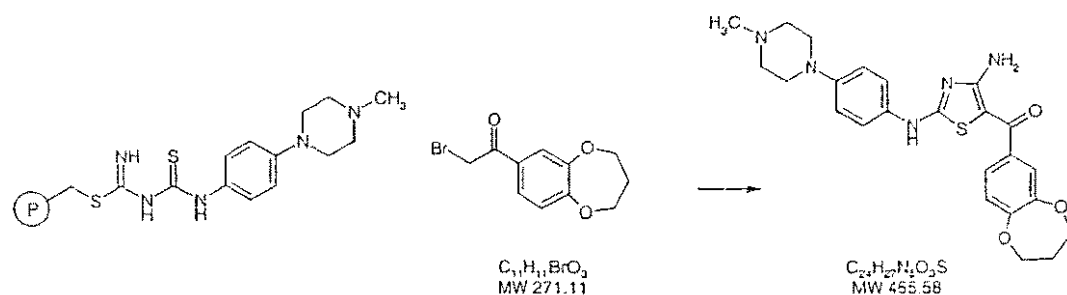
【0214】

この化合物を、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-[4-(4-モルホリニル)フェニル]エタノン(例8の)から調製した。粗生成物を、次のグラジエント: [A (20mMの NH_4OAc/H_2O), B (20mMの NH_4OAc/CH_3CN)], A:Bのグラジエント(10分間にわたっての10:75%)、流速:20ml/分]を伴って、Amicon C_{18} 2×5cmカラムを用いて、HPLCにより精製した。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 479$ 。

【0215】

例29. [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル) メタノン

【化62】



40

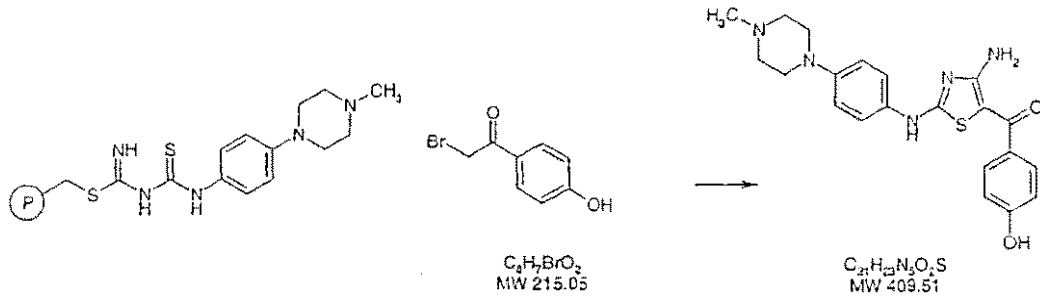
【0216】

この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル)エタノン(Maybridge Chemical Company Ltd.)から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 466$ 。

50

【0217】

例30. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](4-ヒドロキシフェニル)メタノン
 【化63】



10

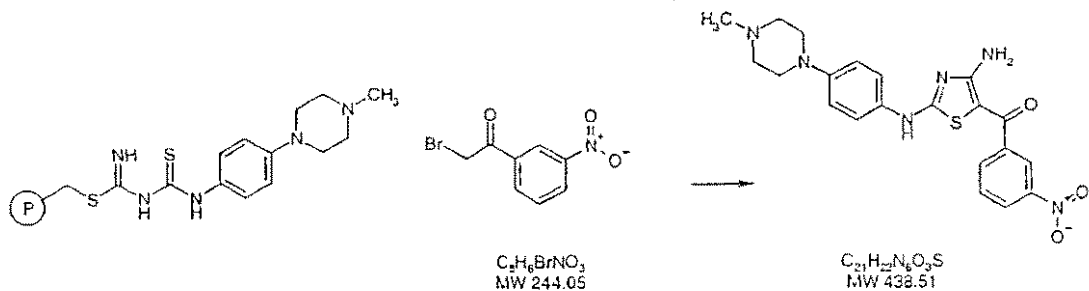
【0218】

この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン(例12の)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 410$ 。

20

【0219】

例31. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](3-ニトロフェニル)メタノン
 【化64】



30

【0220】

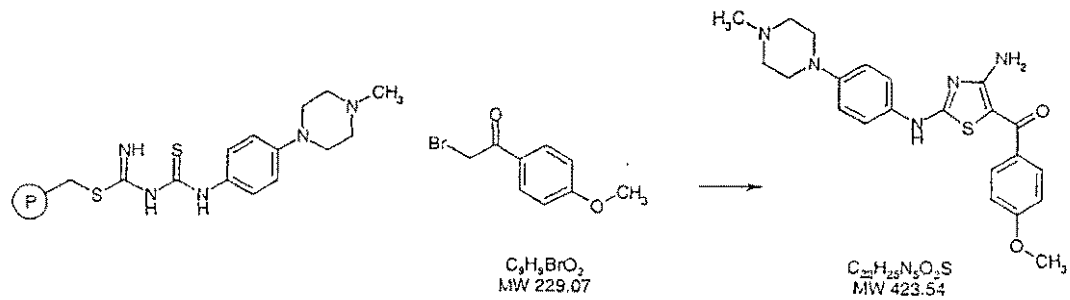
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノン(Aldrich)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 439$ 。

40

【0221】

例32. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](4-メトキシフェニル)メタノン

【化 6 5】



10

【0 2 2 2】

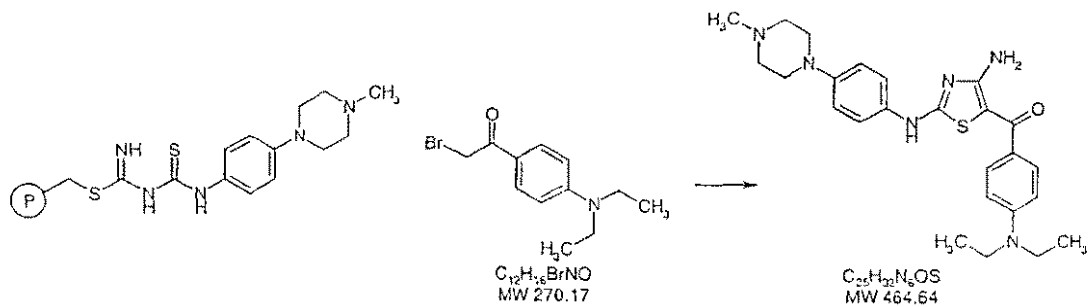
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-[4-メトキシフェニル]エタノン (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 424$ 。

【0 2 2 3】

例33. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] [4-(ジエチルアミノ)フェニル]メタノン

20

【化 6 6】



30

【0 2 2 4】

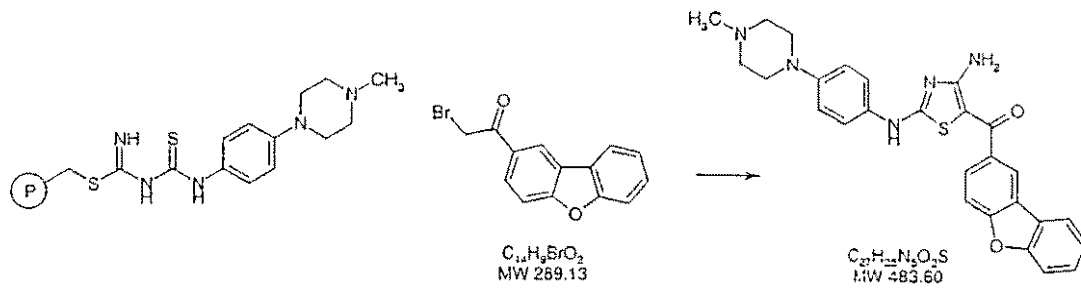
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]エタノン (Lancaster Synthesis) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 465$ 。

40

【0 2 2 5】

例34. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (2-ジベンゾフラニル)メタノン

【化 6 7】



10

【0 2 2 6】

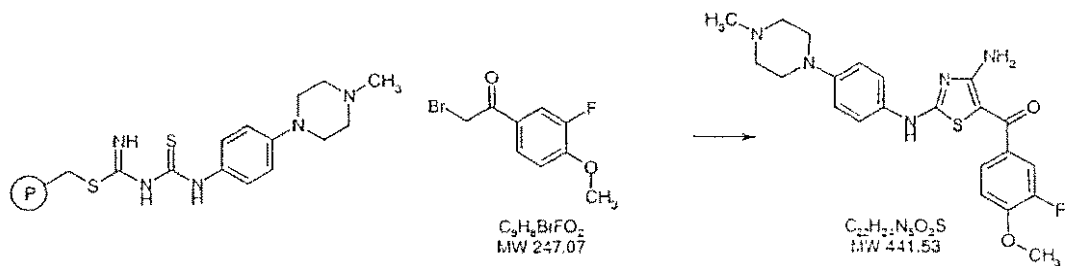
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂－結合されたチオ尿素及び2－ブロモ－1－（2－ジジベンゾフラニル）エタノン（Salor）から調製された。質量スペクトル（ES） $MH^+ = 484$ 。

【0 2 2 7】

例35. [4－アミノ－2－[[4－（4－メチル－1－ピペラジニル）フェニル]アミノ]－5－チアゾリル]（3－フルオロ－4－メトキシフェニル）メタノン

20

【化 6 8】



30

【0 2 2 8】

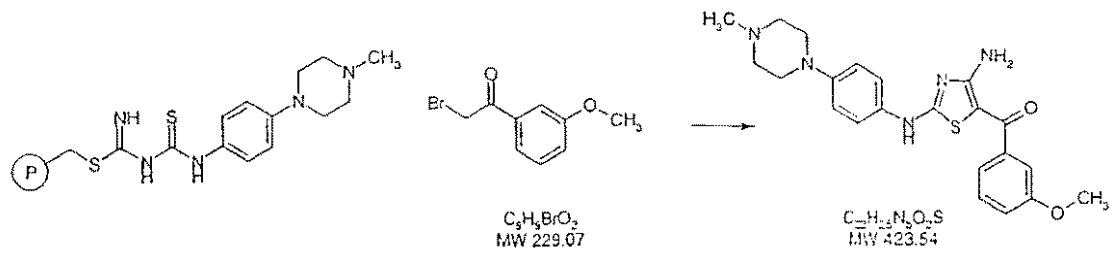
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂－結合されたチオ尿素及び2－ブロモ－1－（3－フルオロ－4－メトキシフェニル）エタノン（例13からの）から調製された。質量スペクトル（ES） $MH^+ = 442$ 。

40

【0 2 2 9】

例36. [4－アミノ－2－[[4－（4－メチル－1－ピペラジニル）フェニル]アミノ]－5－チアゾリル]（3－メトキシフェニル）メタノン

【化 6 9】



10

【0 2 3 0】

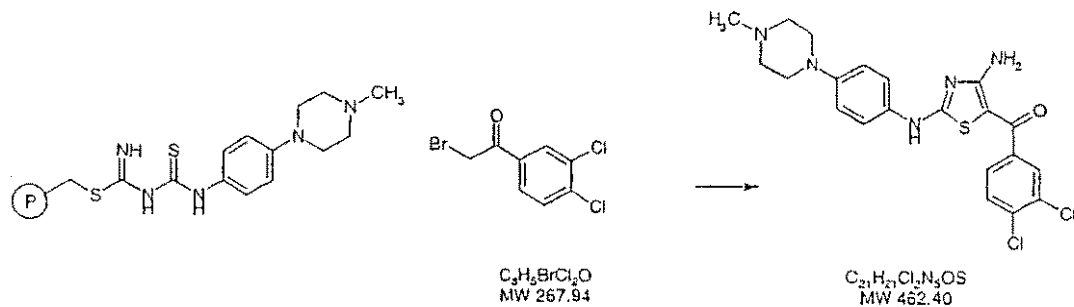
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 424$ 。

【0 2 3 1】

例37. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (3, 4-ジクロロフェニル) メタノン

20

【化 7 0】



30

【0 2 3 2】

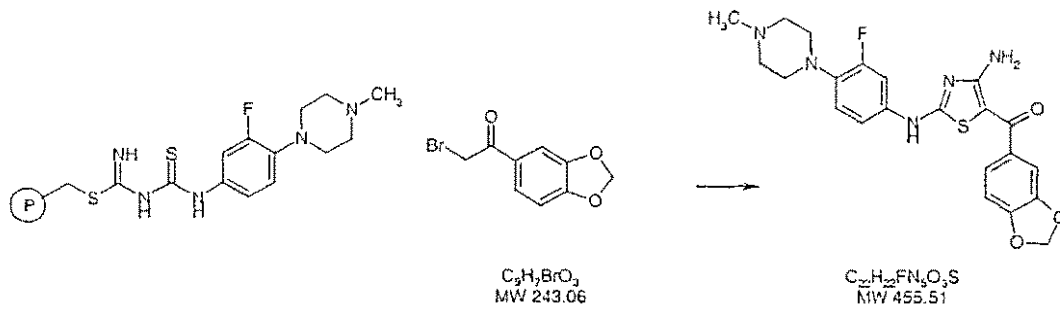
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3, 4-ジクロロフェニル)エタノン (Lancaster Synthesis) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 462$ 。

40

【0 2 3 3】

例38. [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メタノン

【化 7 1】



10

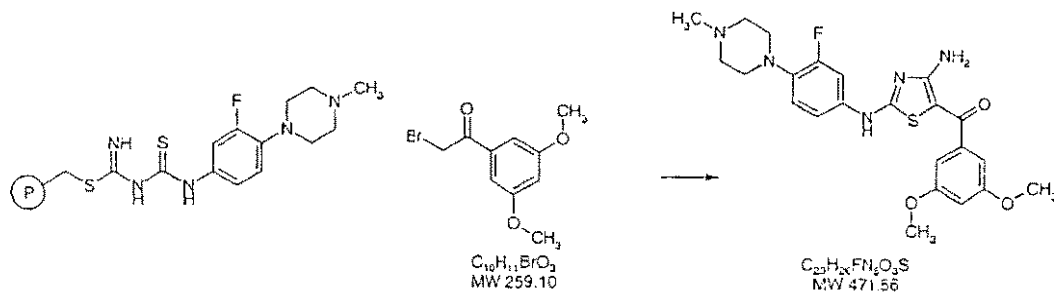
【0 2 3 4】

この化合物は、例27に使用される方法により、例19の樹脂-結合されたチオ尿素及び1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-ブロモエタノン(例11の)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 456$ 。

【0 2 3 5】

例39. [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](3,5-ジメトキシフェニル)メタノン

【化 7 2】



30

【0 2 3 6】

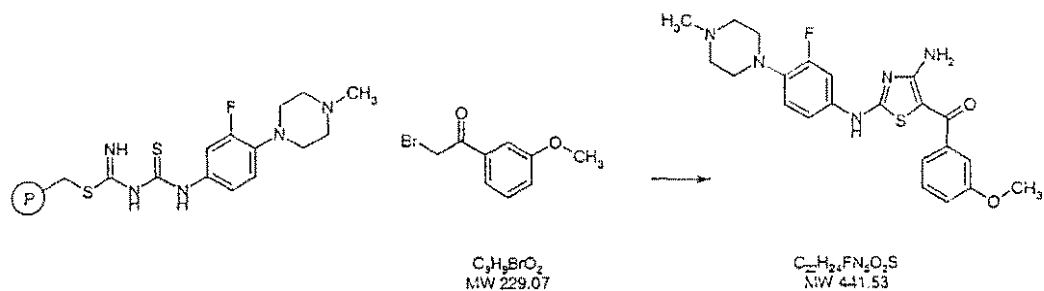
この化合物は、例27に使用される方法により、例19の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エタノン(例9の)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 472$ 。

【0 2 3 7】

例40. [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](3-メトキシフェニル)メタノン

40

【化 7 3】



10

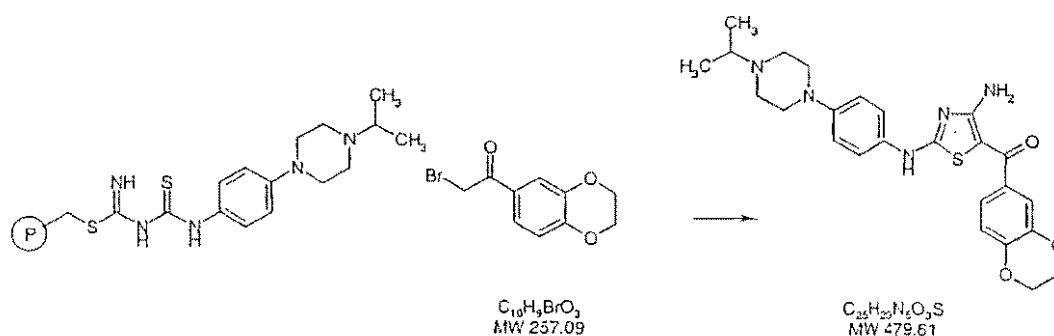
【0 2 3 8】

この化合物は、例27に使用される方法により、例19の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 442$ 。

【0 2 3 9】

例41. [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メタノン

【化 7 4】



30

【0 2 4 0】

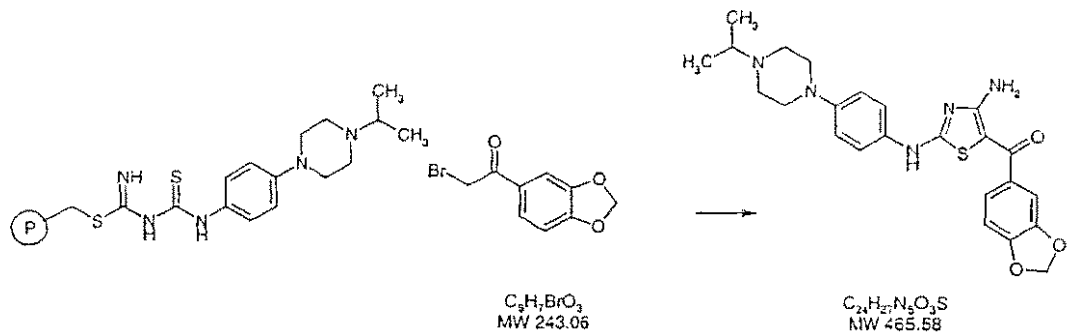
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノン (Maybridge Chemical Company Ltd.) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 480$ 。

【0 2 4 1】

例42. [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メタノン

40

【化 7 5】



10

【0 2 4 2】

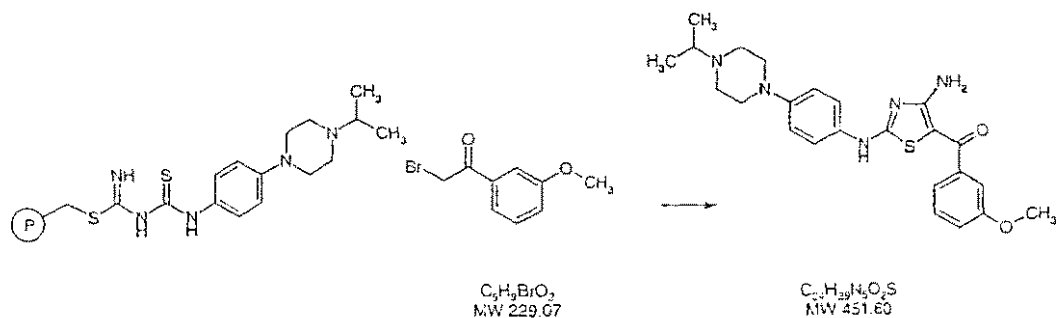
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び1-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-ブロモエタノン (例11の) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 466$ 。

20

【0 2 4 3】

例43. [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (3-メトキシフェニル) メタノン

【化 7 6】



30

【0 2 4 4】

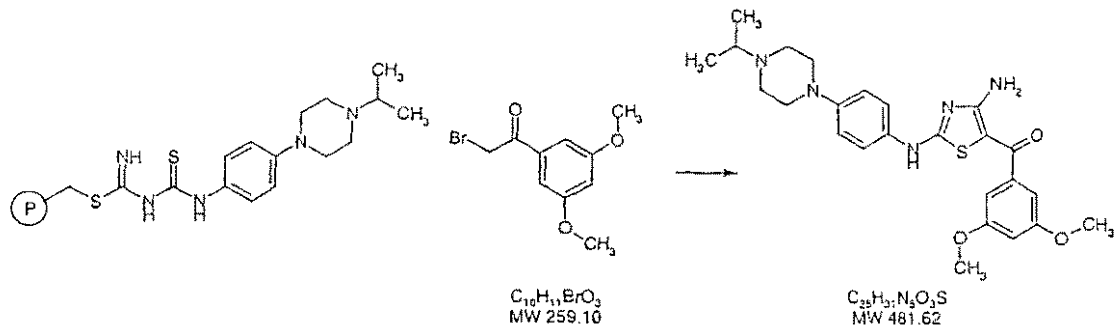
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 452$ 。

40

【0 2 4 5】

例44. [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン

【化 7 7】



10

【0 2 4 6】

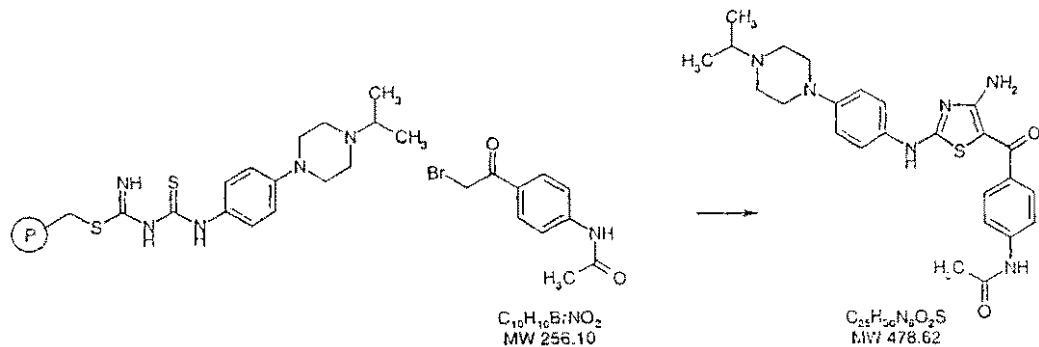
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エタノン(例9の)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 482$ 。

20

【0 2 4 7】

例45. N-[4-[[4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル]カルボニル]フェニル]アセトアミド

【化 7 8】



30

【0 2 4 8】

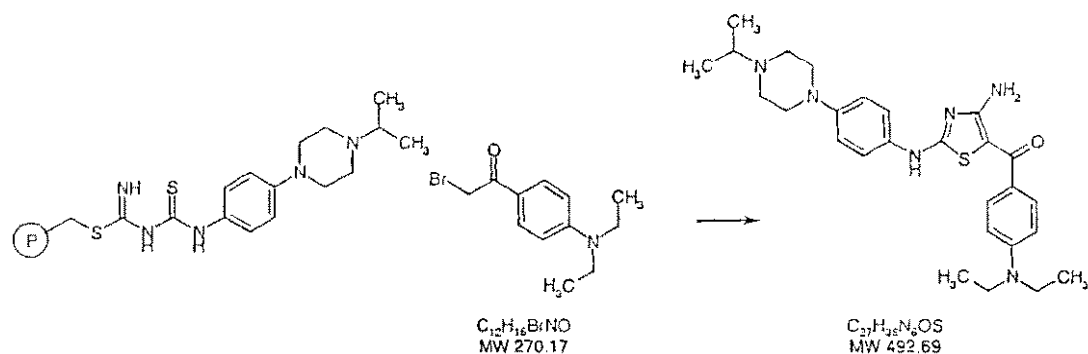
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及びN-[4-(プロモアセチル)フェニル]アセトアミド(例10の)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 479$ 。

【0 2 4 9】

例46. [4-アミノ-2-[[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル][4-(ジエチルアミノ)フェニル]メタノン

40

【化 7 9】



10

【0 2 5 0】

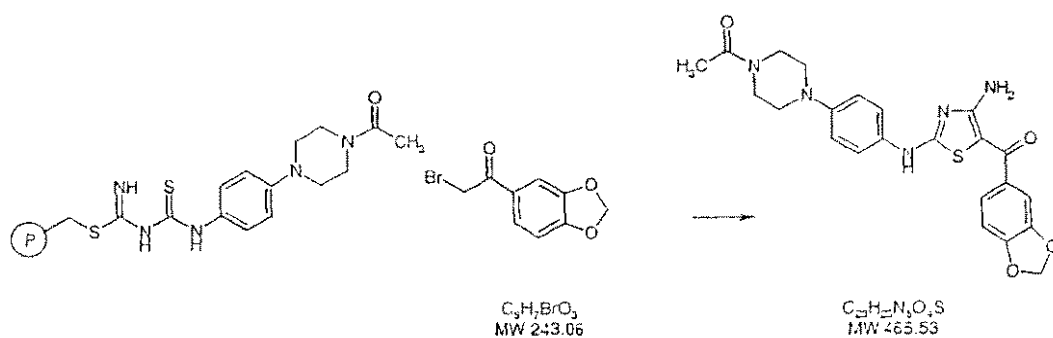
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]エタノン(Lancaster Synthesis)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 493$ 。

20

【0 2 5 1】

例47. 1-アセチル-4-[4-[4-アミノ-5-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)カルボニル]-2-チアゾリル]アミノ]フェニル]ピペラジン

【化 8 0】



30

【0 2 5 2】

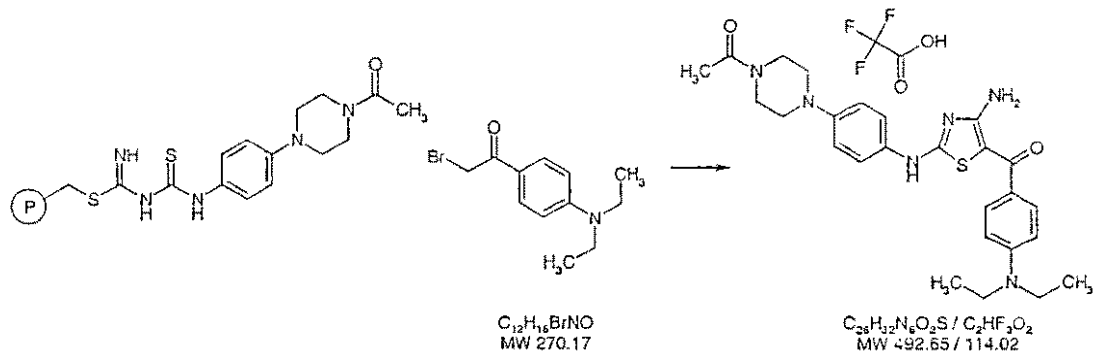
この化合物は、例27に使用される方法により、例21の樹脂-結合されたチオ尿素及び1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-ブロモエタノン(例11の)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 466$ 。

【0 2 5 3】

例48. 1-アセチル-4-[4-[4-アミノ-5-[4-(ジエチルアミノ)ベンゾイル]-2-チアゾリル]アミノ]フェニル]ピペラジン、トリフルオロ酢酸塩

40

【化 8 1】



10

【0 2 5 4】

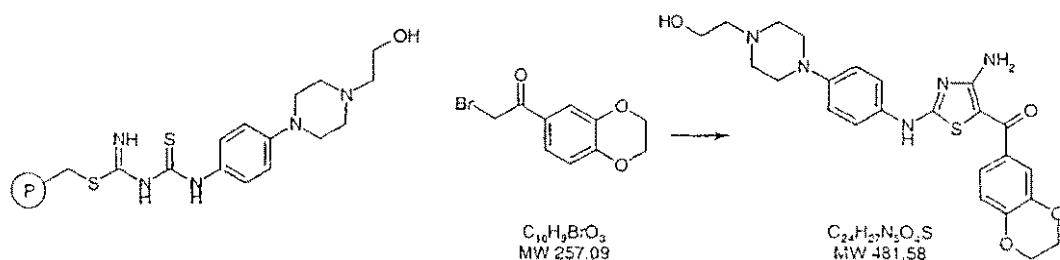
この化合物を、例27に使用される方法により、例21の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]エタノン (Lancaster Synthesis) から調製した。粗生成物を、次のグラジエント：[A (0.05%のTFA/H₂O) , B (0.05%のTF

20

【0 2 5 5】

例49. [4-アミノ-2-[[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メタノン

【化 8 2】



30

【0 2 5 6】

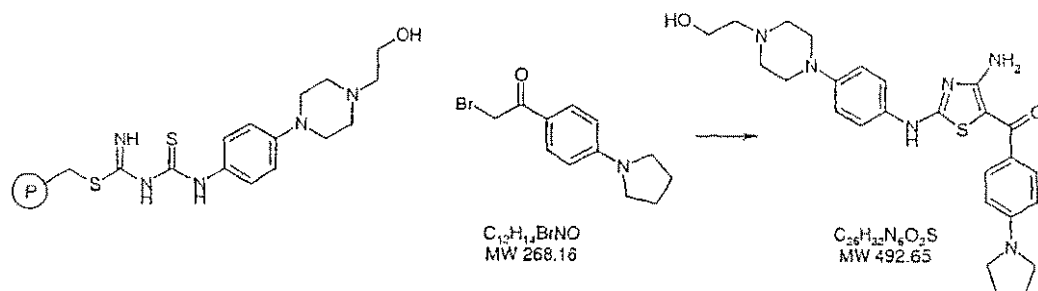
この化合物は、例27に使用される方法により、例22の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノン (Maybridge Chemical Company Ltd.) から調製された。質量スペクトル (ES) MH⁺=482。

【0 2 5 7】

例50. [4-アミノ-2-[[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] [4-(1-ピロリジニル)フェニル] メタノン

40

【化 8 3】



10

【0258】

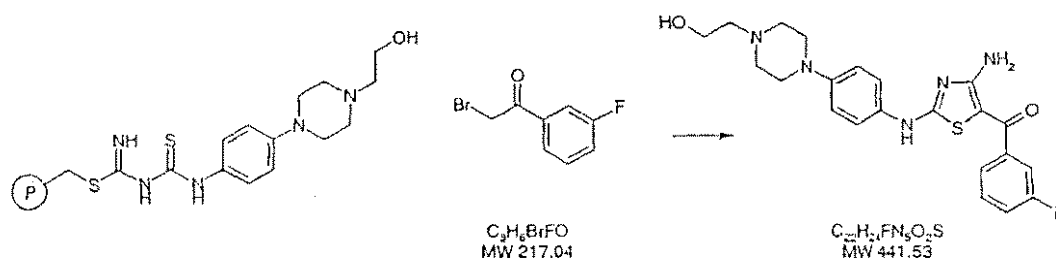
この化合物は、例27に使用される方法により、例22の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-[4-(1-ピロリジニル)フェニル]エタノン (Lancaster Synthesis) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 493$ 。

【0259】

例51. [4-アミノ-2-[[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (3-フルオロフェニル)メタノン

20

【化 8 4】



30

【0260】

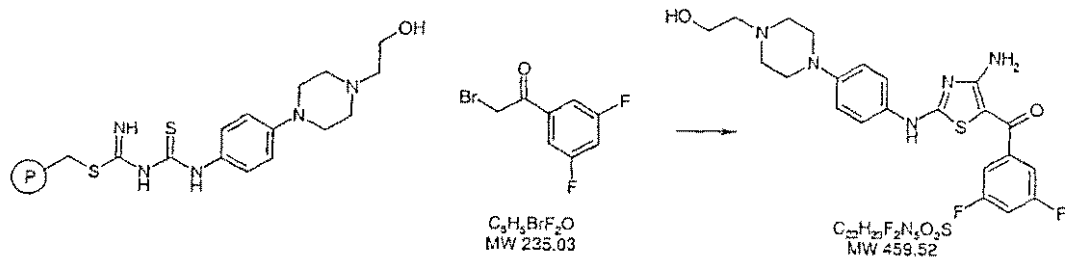
この化合物は、例27に使用される方法により、例22の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン (Maybridge Chemical Company Ltd.) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 442$ 。

【0261】

例52. [4-アミノ-2-[[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (3, 5-ジフルオロフェニル)メタノン

40

【化 8 5】



10

【0262】

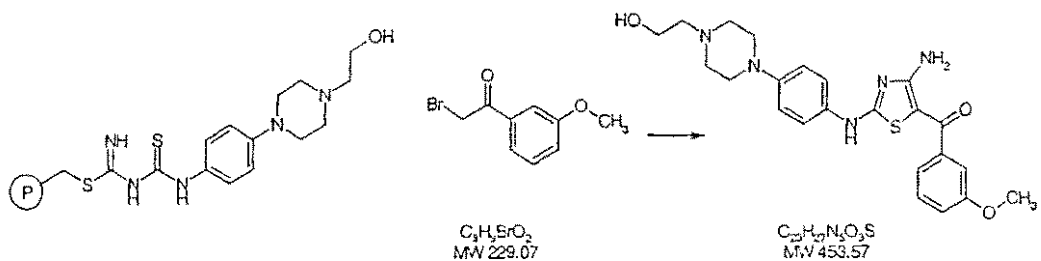
この化合物は、例27に使用される方法により、例22の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)エタノン(例14の)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 460$ 。

【0263】

例53. [4-アミノ-2-[[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](3-メトキシフェニル)メタノン

20

【化 8 6】



30

【0264】

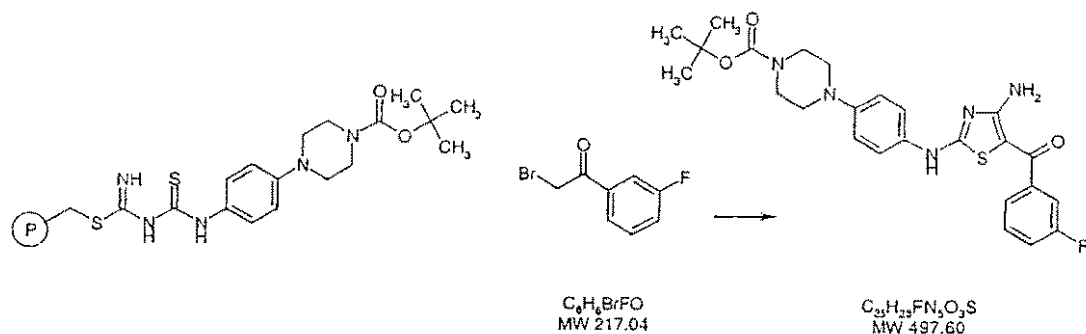
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン(Aldrich)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 454$ 。

【0265】

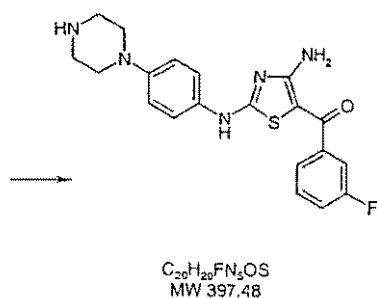
例54. [4-アミノ-2-[[4-(1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル](3-フルオロフェニル)メタノン

40

【化 8 7】



10



20

【0266】

A. 4- [4- [[4-アミノ-5- (3-フルオロベンゾイル) -2-チアゾリル] アミノ] フェニル] -1-ピペラジーン-カルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル：
 この化合物は、例27に使用される方法により、例23Aの樹脂-結合されたチオ尿素及び
 2-ブromo-1- (3-フルオロフェニル) エタノン (Maybridge Chemical Company Ltd
 .) から調製された。

30

【0267】

B. [4-アミノ-2- [[4- (1-ピペラジニル) フェニル] アミノ] -5-チアゾリル] (3-フルオロフェニル) メタノン：
 4- [4- [[4-アミノ-5- (3-フルオロベンゾイル) -2-チアゾリル] アミノ] フェニル] -1-ピペラジーン-カルボン酸、1, 1-ジメチルエチルエステル (74mg, 0.15mmol) (上記段階Aからの) 及びTFA/CH₂Cl₂ (1:1; 1.5ml) の溶液の混合物を、1.5時間、軽く振盪した。その溶液を真空下で蒸発した。

【0268】

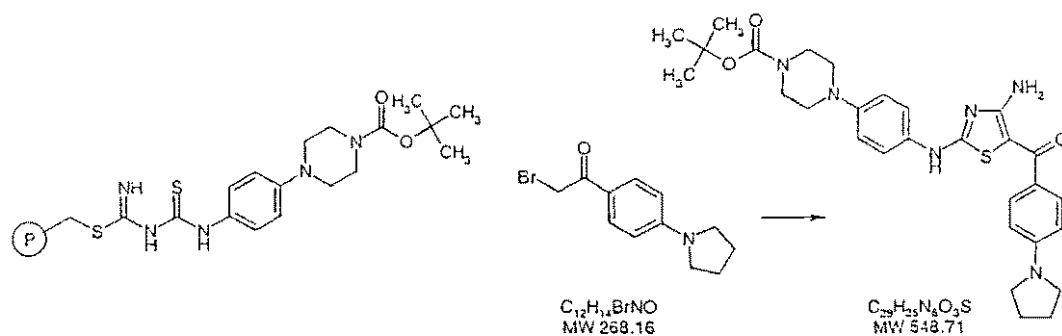
その残留物に、樹脂-結合されたN, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.5g、負荷能力: 3.8mmol/g、Argonaut, Inc. からの) 及びCH₂Cl₂ (15ml) を添加した。一晩の振盪の後、混合物を濾過し、そしてCH₃OH及びCH₂Cl₂により連続的に洗浄した。溶媒を真空下で蒸発し、そして残留物をジエチルエーテル/ヘキサン (1/9) により粉砕し、[4-アミノ-2- [[4- (1-ピペラジニル) フェニル] アミノ] -5-チアゾリル] (3-フルオロフェニル) メタノン (60mg、100%) を得た。

40

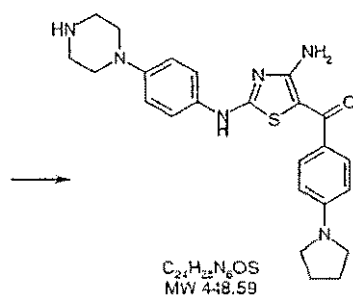
【0269】

例55. [4-アミノ-2- [[4- (1-ピペラジニル) フェニル] アミノ] -5-チアゾリル] [4- (1-ピロリジニル) フェニル] メタノン

【化 8 8】



10



20

【0270】

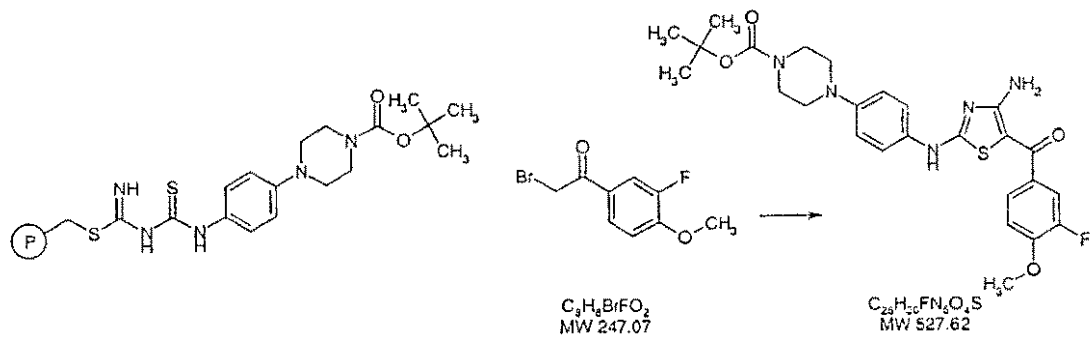
この化合物は、例54に使用される方法により、例23Aの樹脂-結合されたチオ尿素及び
 2-ブロモ-1-[4-(1-ピロリジニル)フェニル]エタノン (Lancaster Synthesi
 s) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 449$ 。

30

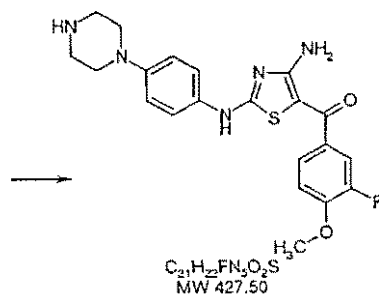
【0271】

例56. [4-アミノ-2-[4-(1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チ
 アゾリル] (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) メタノン

【化 8 9】



10



20

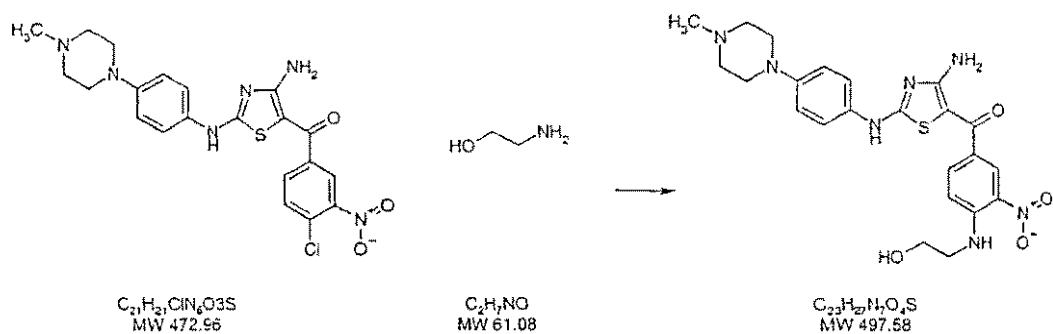
【 0 2 7 2 】

この化合物は、例54に使用される方法により、例23Aの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブromo-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン(例13の)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 428$ 。

【 0 2 7 3 】

例57. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル][4-(2-ヒドロキエチル)アミノ-3-ニトロフェニル]メタノン

【化 9 0】



40

【 0 2 7 4 】

n-ブタノール(10ml)中、[4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル]

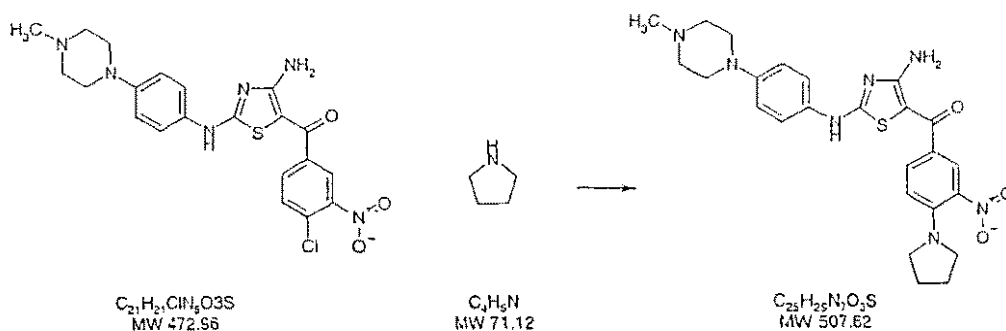
50

ニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) メタノン (例15の; 0.24g、0.53mmol)、エタノールアミン (0.13ml、2.12mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (Aldrich) (0.37ml、2.12mmol) の混合物を、100°Cで一晩、加熱した。溶媒を真空下で蒸発し、そして残留物を、溶離剤としてMeOH/CH₂Cl₂ (1/9) を用いて、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、標記化合物73mg (28%の収率) を得た。質量スペクトル (ES) MH⁺=498。

【0275】

例58. [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] [3 - ニトロ - 4 - (1 - ピロリジニル) フェニル] メタノン
【化91】

10



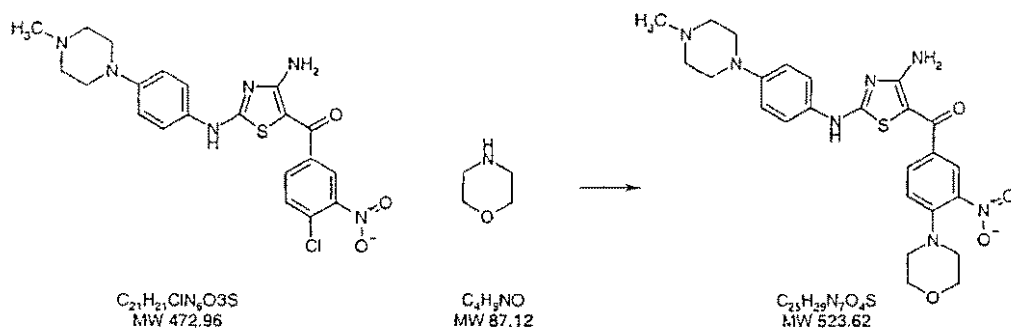
20

この化合物は、例57に使用される方法により、例15の化合物及びピロリジンから調製された。質量スペクトル (ES) MH⁺=508。

【0276】

例59. [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] [3 - ニトロ - 4 - (4 - モルホリニル) フェニル] メタノン
【化92】

30



40

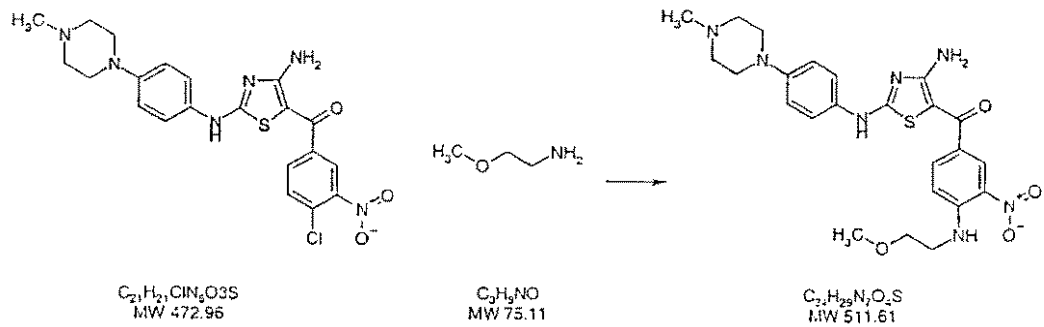
この化合物は、例57に使用される方法により、例15の化合物及びモルホリンから調製された。質量スペクトル (ES) MH⁺=524。

【0277】

例60. [4 - アミノ - 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] [3 - ニトロ - 4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル]

50

メタノン
【化 9 3】



10

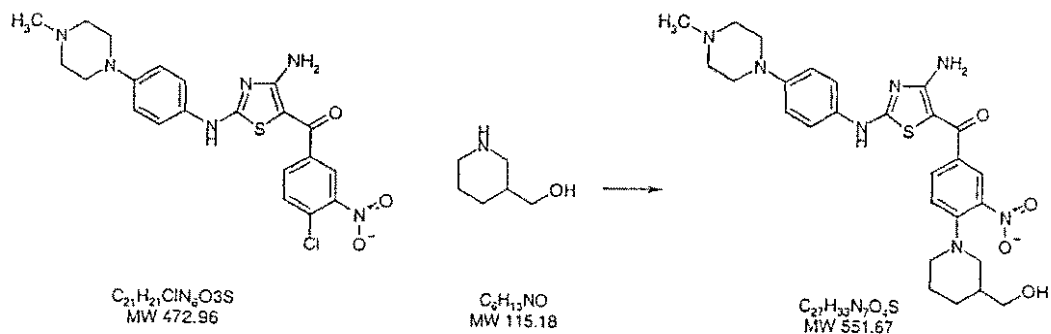
この化合物は、例57に使用される方法により、例15の化合物及び2-メトキシエタニン (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 512$ 。

【0278】

例61. ラセミ体 [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル][3-ニトロ-4-[[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペラジニル]フェニル]メタノン

20

【化 9 4】



30

【0279】

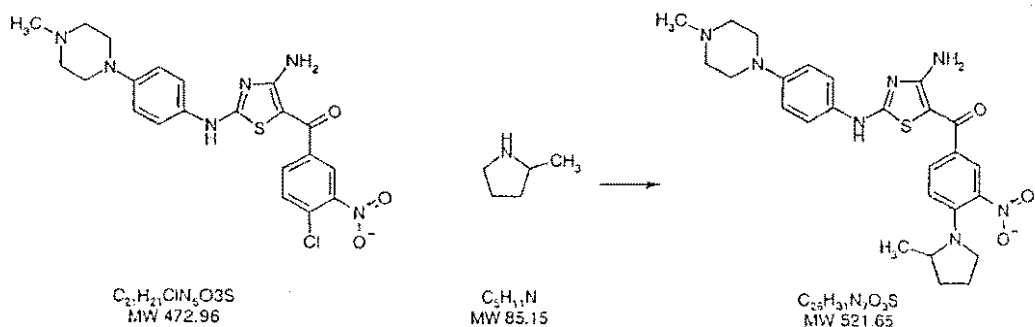
この化合物は、例57に使用される方法により、例15の化合物及びラセミ体3-ピペリジンメタノール (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 552$ 。

40

【0280】

例62. ラセミ体 [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル][3-ニトロ-4-(2-メチル-1-ピロリジニル)フェニル]メタノン

【化 9 5】



10

【0281】

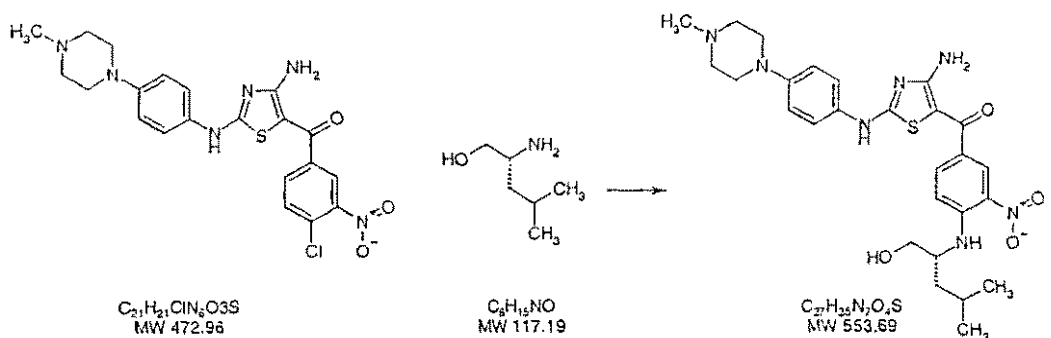
この化合物は、例57に使用される方法により、例15の化合物及びラセミ体 2-メチルピロリジン (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 522$ 。

【0282】

例63. (R) - [4-アミノ-2- [[4- (4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ] -5-チアゾリル] [3-ニトロ-4- [[1- (ヒドロキシメチル) -3-メチルブチル] アミノ] フェニル] メタノン

20

【化 9 6】



30

【0283】

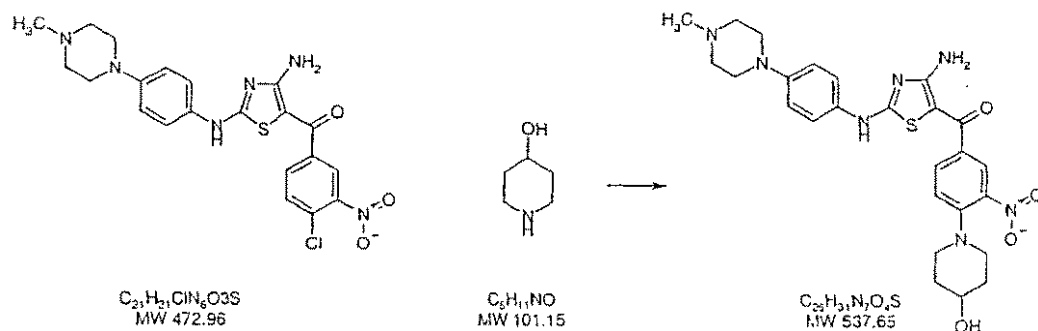
この化合物は、例57に使用される方法により、例15の化合物及び (R) - 2-アミノ-4-メチル-1-ペンタノール (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 554$ 。

40

【0284】

例64. [4-アミノ-2- [[4- (4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] アミノ] -5-チアゾリル] [3-ニトロ-4- (4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) フェニル] メタノン

【化 9 7】



10

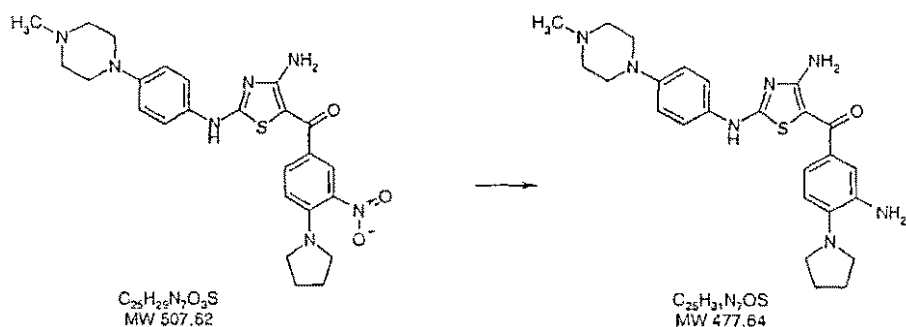
この化合物は、例57に使用される方法により、例15の化合物及び4-ピペリジノール（Aldrich）から調製された。質量スペクトル（ES） $MH^+ = 538$ 。

【0285】

例65. [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル][3-アミノ-4-(4-ピロリジニル)フェニル]メタノン

20

【化 9 8】



30

【0286】

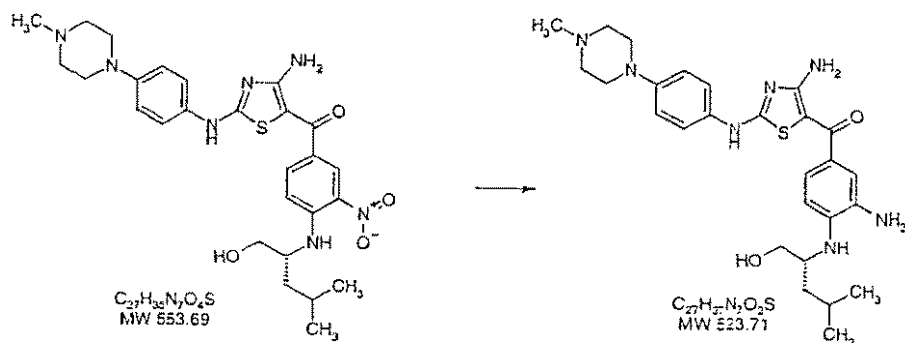
[4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル][3-ニトロ-4-(1-ピロリジニル)フェニル]メタノン（例58の；0.16g, 0.32mmol）、 NH_2NH_2 (2ml)、10%Pd/C(5mg) 及び2-プロパノール (12ml) の溶液を、1時間、加熱還流した。混合物を、セラライトTMパッドを通して濾過し、そして真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール（4：1）によるフラッシュクロマトグラフィー処理は、[4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル][3-アミノ-4-(4-ピロリジニル)フェニル]メタノン (91mg, 61%の収率) を提供した。

40

【0287】

例66. (R)-[3-アミノ-4-[[1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]アミノ]フェニル][4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル]メタノン

【化 9 9】



10

【0288】

(R) - [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル][3-ニトロ-4-[[1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]アミノ]フェニル]メタノン (例63の; 30mg, 0.05mモル)、 NH_2NH_2 (0.5ml)、10%Pd/C(5mg) 及び 2-プロパノール (2ml) の溶液を、1時間、加熱還流した。混合物を、セライトTMパッドを通して濾過し、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール (4:1) によるフラッシュクロマトグラフィー処理は、(R) - [3-アミノ-4-[[1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]アミノ]フェニル][4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル]メタノン (15mg, 53%の収率) を提供した。

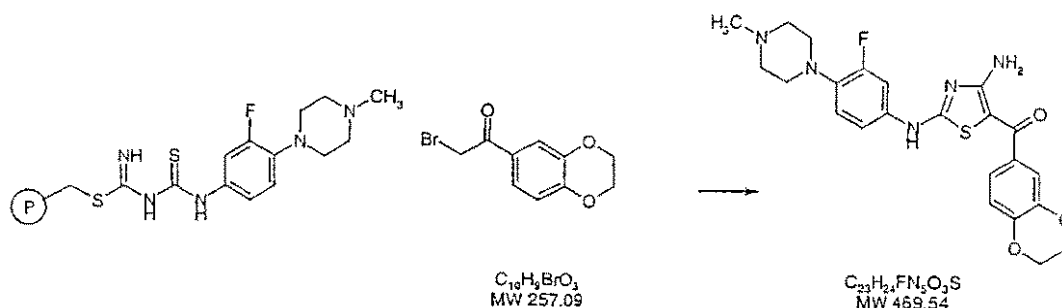
20

【0289】

例67. [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル)メタノン

【化100】

30



40

【0290】

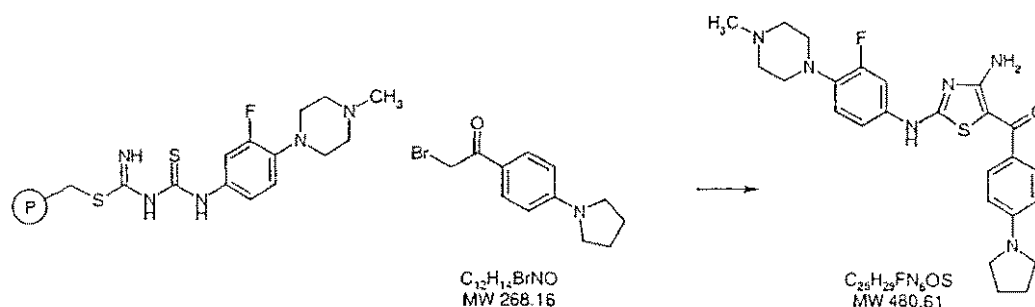
この化合物は、例27に使用される方法により、例19の樹脂-結合されたチオ尿素及び 2-ブromo-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル)エタノン (Maybridge Chemical Company Ltd.) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 470$ 。

【0291】

例68. [4-アミノ-2-[[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)

50

フェニル] アミノ] - 5 - チアゾリル] [4 - (1 - ピロリジニル) フェニル] メタノン
【化 1 0 1】



10

【 0 2 9 2】

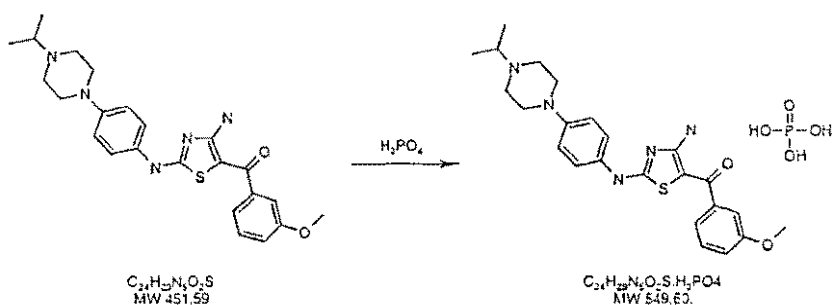
この化合物は、例27に使用される方法により、例19の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-[4-(1-ピロリジニル)フェニル]エタノン(Lancaster Synthesis)から調製された。質量スペクトル(ES) MH⁺=481。

20

【 0 2 9 3】

例69. { 4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル } - (3 - メトキシフェニル) - メタノン、(リン酸)

【化 1 0 2】



30

【 0 2 9 4】

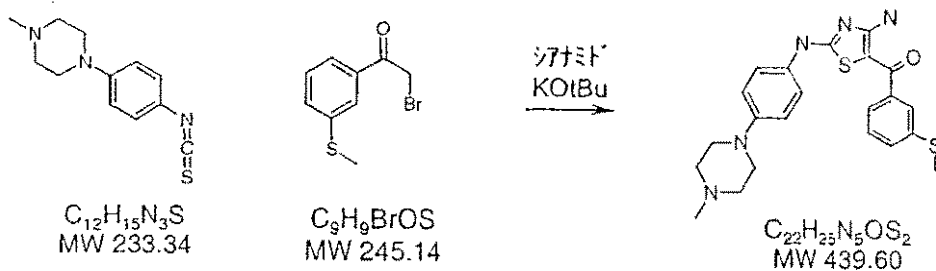
{ 4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル } - (3 - メトキシフェニル) - メタノン (例43の; 11 3mg, 0.25mmol) を、熱エタノール (10ml) に溶解し、そしてこれに、エタノール (1ml) 中、リン酸25mgを添加した。これを冷却し、そして結晶を集め、そして乾燥し、{ 4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル } - (3 - メトキシフェニル) - メタノンを得た; リン酸との化合物、微量分析: C, H, N, P及びS。

40

【 0 2 9 5】

例70. { 4 - アミノ - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - チアゾール - 5 - イル } (3 - メチルスルファニル - フェニル) - メタノン

【化 103】



10

【0296】

アセトニトリル (3ml) 及び *t*-ブタノール (5ml) 中、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-メチルピペラジン (例1の; 0.466g、2.0mmol) 及びシアナミド (0.08g、2.0mmol) の混合物に、カリウム *tert*-ブトキシドの溶液 (2.0ml、*tert*-BuOH 中、1.0M) を添加した。室温で30分後、2-ブロモ-1-(3-メチルスルファニルフェニル)エタノン (Rogers, N. H. など、EP87953号の方法により調製され得る; 0.49g、2.0mmol) を添加した。その反応混合物を、室温で1時間、攪拌し、そして次に、15分間、還流した。

20

【0297】

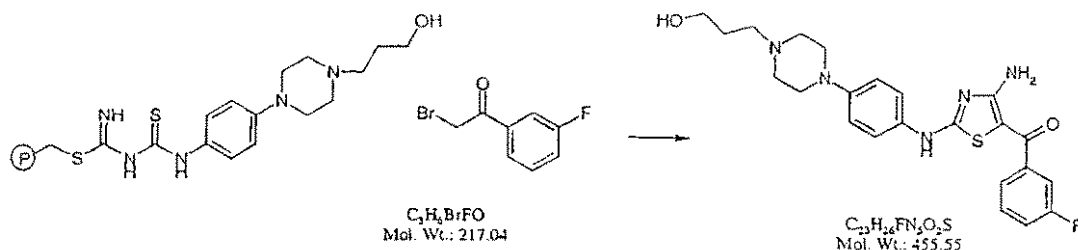
冷却された混合物を、酢酸エチルによる希釈し、そして飽和水性炭酸ナトリウム及びブラインにより洗浄した。乾燥された (硫酸ナトリウム) 溶液を、蒸発し、そして残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。ジクロロメタン/メタノール (9:1) による所望する生成物の溶離及び酢酸エチル/ヘキサンからの結晶化は、0.439g (50%の収率) の [4-アミノ-2-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-チアゾリル] (3-メチルスルファニルフェニル)メタノンを得た。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 440$ 。

30

【0298】

例71. (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3-フルオロフェニル)-メタノン

【化 104】



40

【0299】

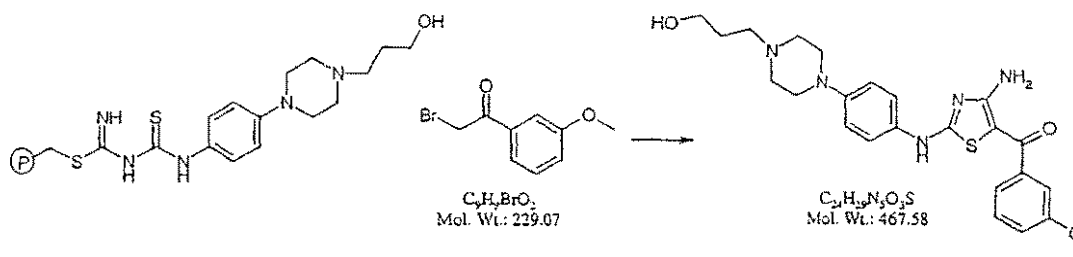
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Fの樹脂-結合されたチオ尿素及び

50

2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン (Maybridge Chemical Company Ltd.) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 456$ 。

【0300】

例72. (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3-メトキシフェニル)-メタノン
 【化105】



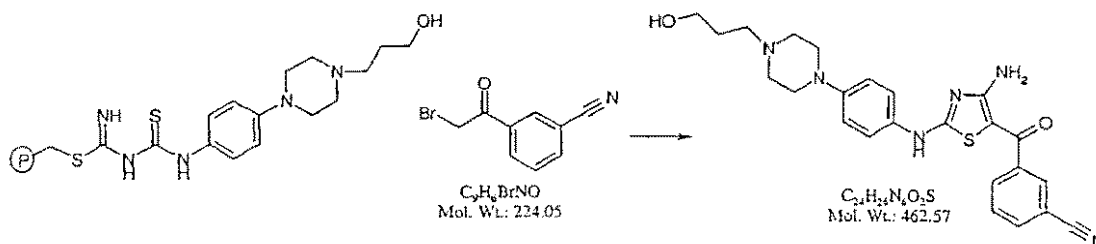
10

【0301】

この化合物は、例27に使用される方法により、例23Fの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 468$ 。

【0302】

例73. 3-(4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-カルボニル)-ベンゾニトリル
 【化106】



30

【0303】

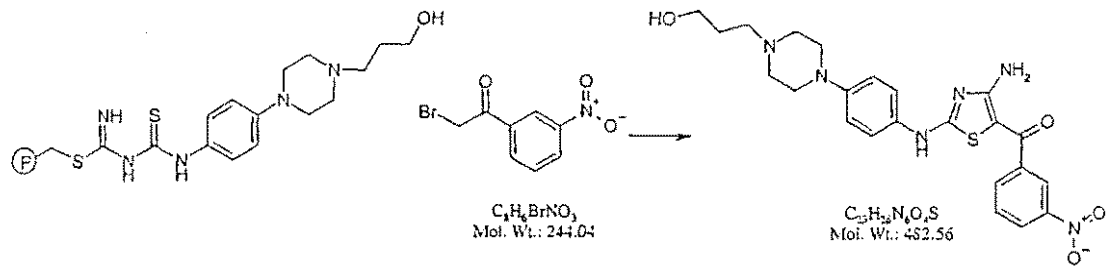
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Fの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-シアノフェニル)エタノン (Aloup, J.-C. など., W09512594A1 9950511の方法により調製せられ得る) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 463$ 。

【0304】

例74. (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3-ニトロフェニル)-メタノン

40

【化107】



10

【0305】

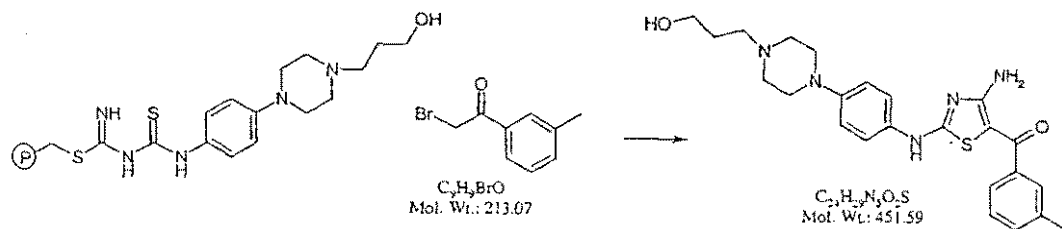
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Fの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノン (Aldrichから入手できる) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 483$ 。

【0306】

例75. (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-m-トリル-メタノン

20

【化108】



30

【0307】

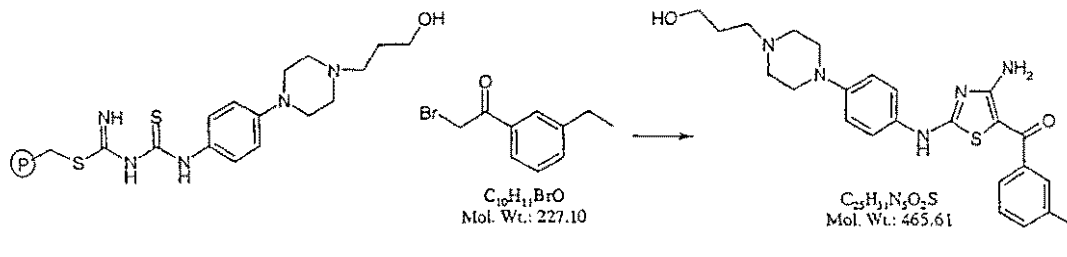
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Fの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン (Itoh, T.など., EP1020426号の方法により調製せられ得る) から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 452$ 。

【0308】

例76. (4-アミノ-2-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3-エチルフェニル)-メタノン

40

【化 1 0 9】



10

【0 3 0 9】

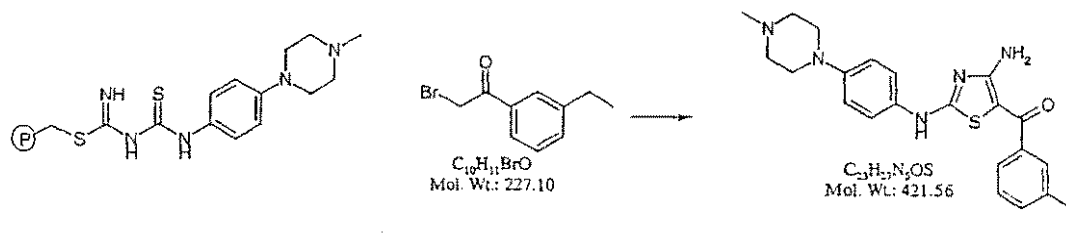
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Fの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)エタノン(例140の)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 466$ 。

【0 3 1 0】

例77. {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-エチルフェニル)-メタノン

20

【化 1 1 0】



30

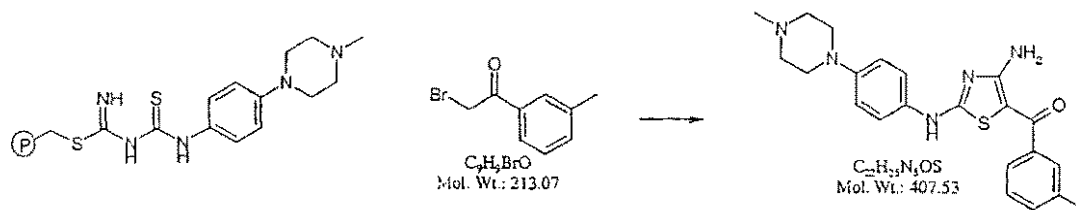
【0 3 1 1】

この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)エタノン(例140の)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 422$ 。

【0 3 1 2】

例78. {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-m-トリル-メタノン

【化 1 1 1】



10

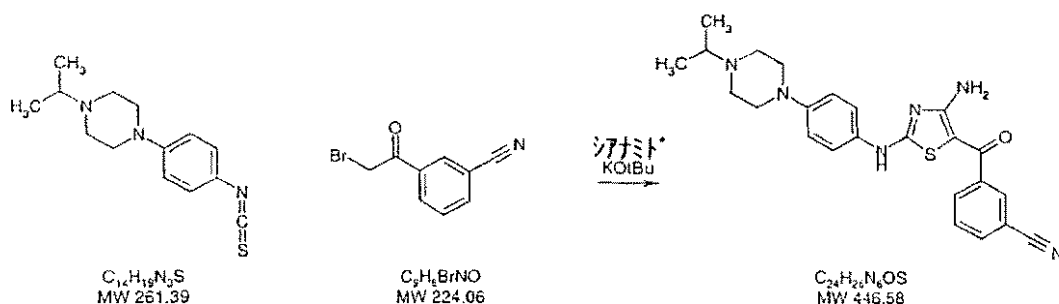
【0 3 1 3】

この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン (Itoh, T.など., EP1020426号の方法により調製せられ得る) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 408$ 。

【0 3 1 4】

例79. 3- { 4-アミノ-2- [4- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -チアゾール-5-カルボニル } -ベンゾニトリル

【化 1 1 2】



30

【0 3 1 5】

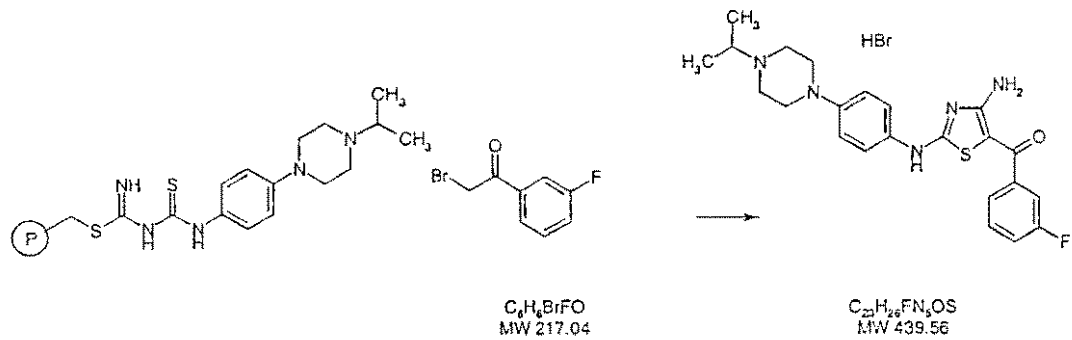
この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-イソプロピル-ピペラジン (例3の) 及び3-シアノフェニルシリプロミド (Maybridge Chemical Co. Ltd.) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 447$ 。

【0 3 1 6】

例80. { 4-アミノ-2- [4- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -チアゾール-5-イル } - (3-フルオロフェニル) -メタノン、(臭化水素)

40

【化 1 1 3】



10

【0 3 1 7】

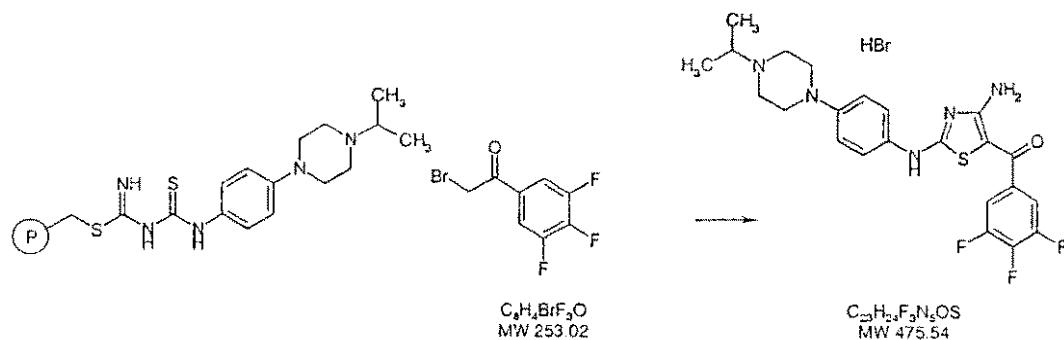
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン (Aldrich) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 440$ 。

【0 3 1 8】

例81. {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-メタノン、(臭化水素)

20

【化 1 1 4】



30

【0 3 1 9】

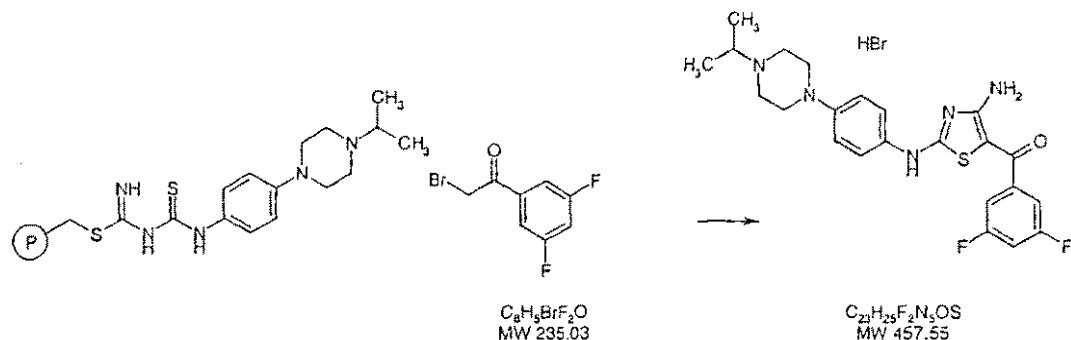
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エタノン (例14Hからの) から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 476$ 。

40

【0 3 2 0】

例82. {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3, 5-ジフルオロフェニル)-メタノン、(臭化水素)

【化 1 1 5】



10

【0 3 2 1】

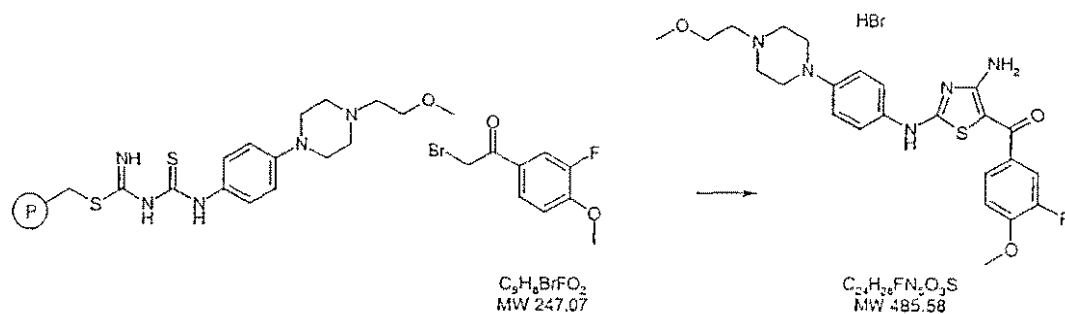
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)エタノン(例14Aからの)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 458$ 。

【0 3 2 2】

例83. 4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-メタノン、(臭化水素)

20

【化 1 1 6】



30

【0 3 2 3】

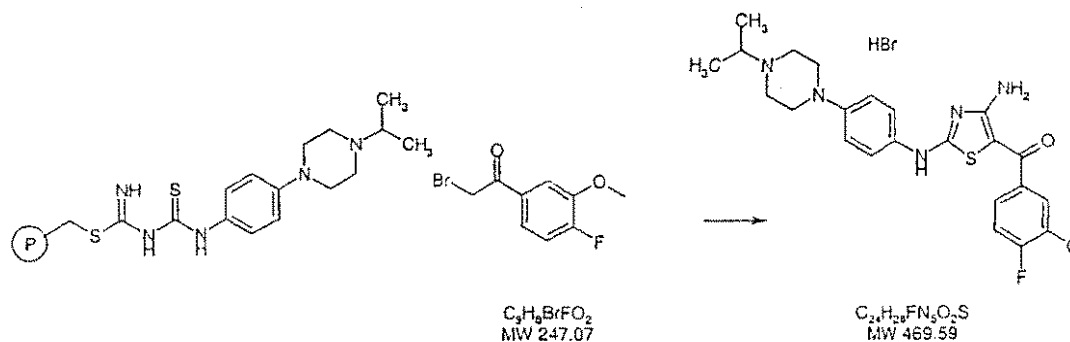
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Bの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン(例13からの)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 486$ 。

40

【0 3 2 4】

例84. {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル)-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-メタノン、(臭化水素)}

【化 1 1 7】



10

【0 3 2 5】

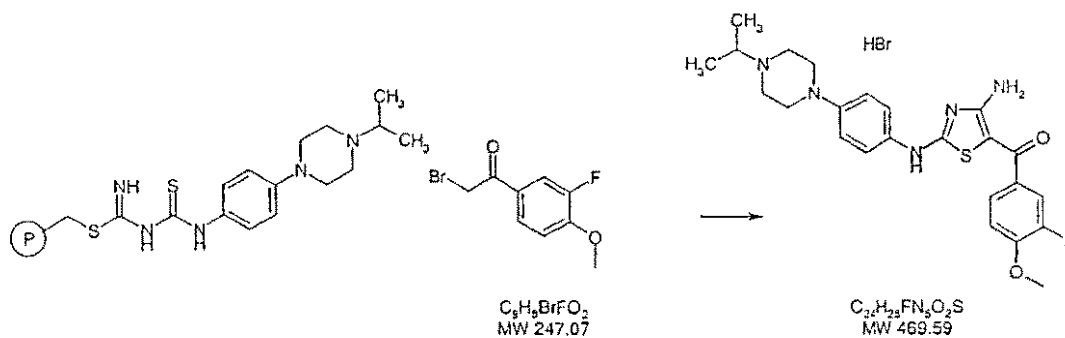
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノン(例14Iからの)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 470$ 。

20

【0 3 2 6】

例85. {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-メタノン、(臭化水素)

【化 1 1 8】



30

【0 3 2 7】

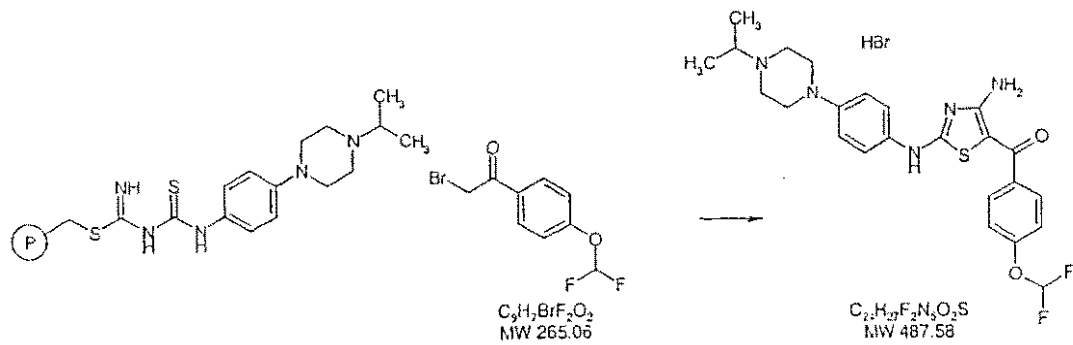
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン(例13からの)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 470$ 。

【0 3 2 8】

例86. {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-メタノン、(臭化水素)

40

【化 1 1 9】



10

【0 3 2 9】

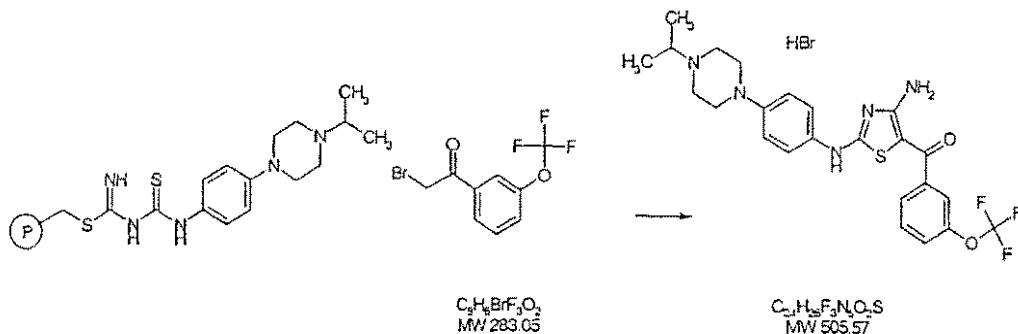
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(4-ジフルオロメトキシフェニル)エタノン(Maybridge Chemical Co. Ltd.)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 488$ 。

20

【0 3 3 0】

例87. {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-トリフルオロメトキシフェニル)-メタノン、(臭化水素)

【化 1 2 0】



30

【0 3 3 1】

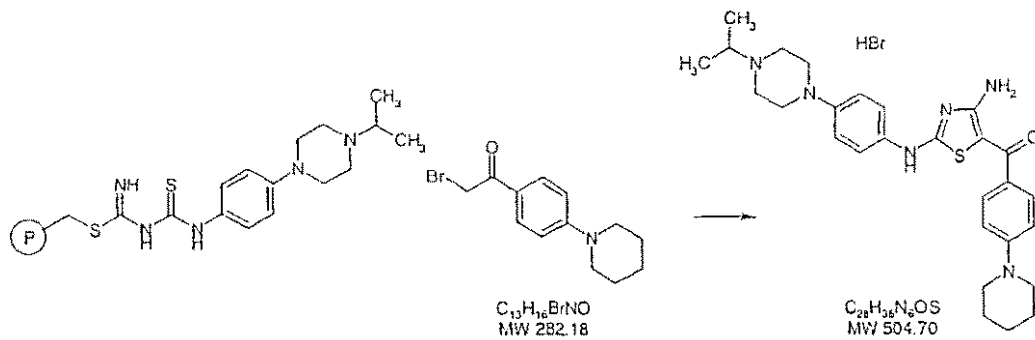
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン(例14J)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 506$ 。

40

【0 3 3 2】

例88. {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (4-ピペリジン-1-イルフェニル)-メタノン、(臭化水素)

【化 1 2 1】



10

【0 3 3 3】

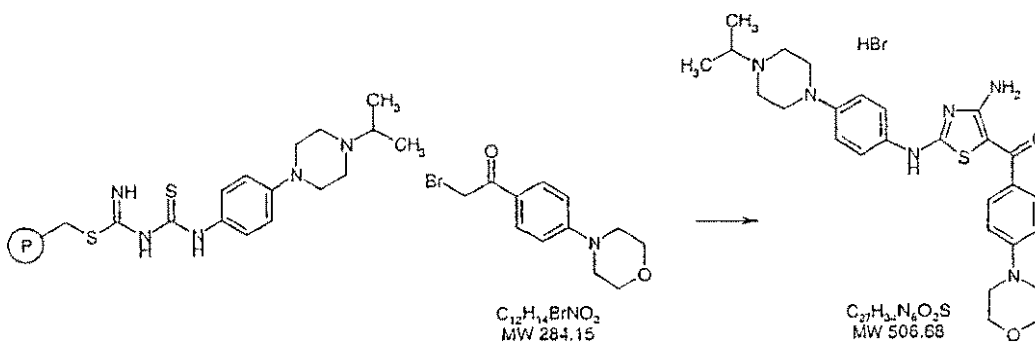
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)エタノン(例7)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 505$ 。

【0 3 3 4】

例89. {4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(4-モルホリン-4-イルフェニル)メタノン、(臭化水素)

20

【化 1 2 2】



30

【0 3 3 5】

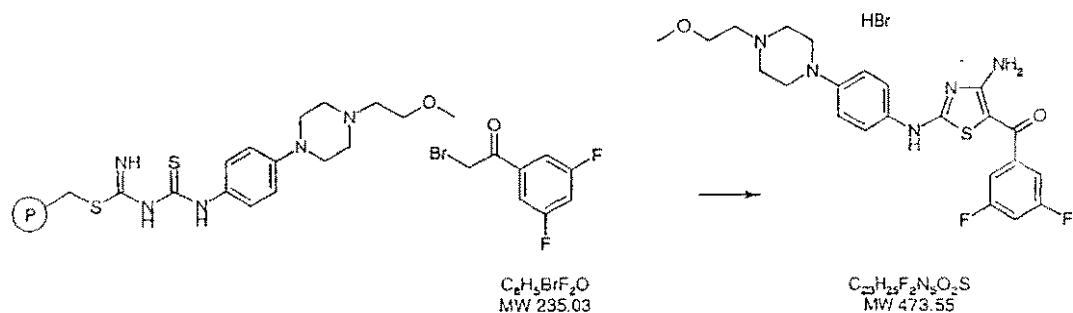
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(4-モルホリン-4-フェニル)エタノン(例8)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 507$ 。

【0 3 3 6】

例90. (4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3,5-ジフルオロフェニル)メタノン、(臭化水素)

40

【化 1 2 3】



10

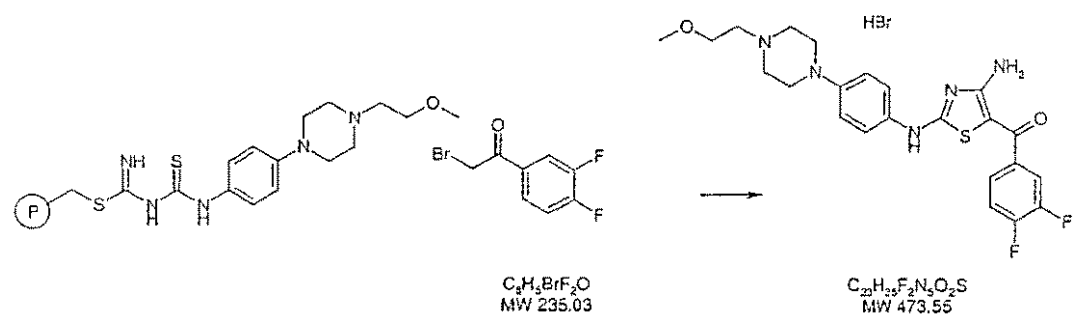
【0 3 3 7】

この化合物は、例27に使用される方法により、例23Bの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)エタノン(例14A)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 474$ 。

【0 3 3 8】

例91. (4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3,4-ジフルオロフェニル)-メタノン、(臭化水素)

【化 1 2 4】



30

【0 3 3 9】

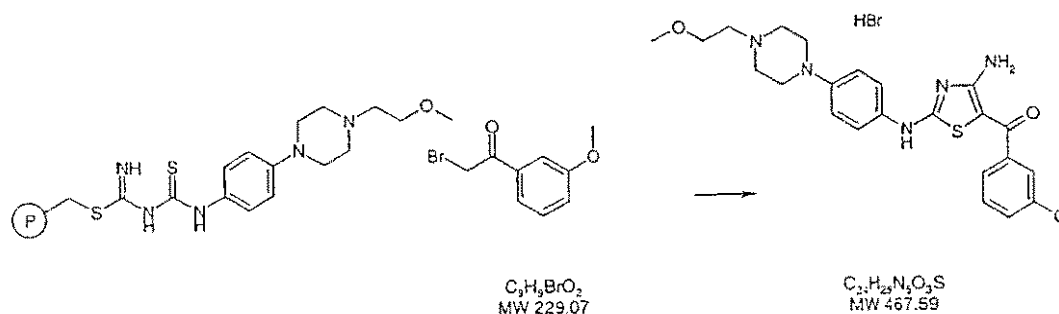
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Bの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタノン(Maybridge Chem Co. Ltd.)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 474$ 。

【0 3 4 0】

例92. (4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3-メトキシフェニル)-メタノン、(臭化水素)

40

【化 1 2 5】



10

【0 3 4 1】

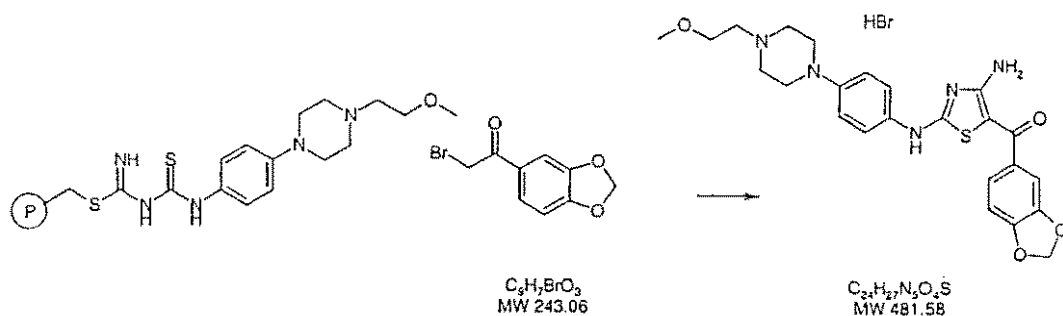
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Bの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-メトキシ)エタノン(Aldrich)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 468$ 。

【0 3 4 2】

例93. 4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-メタノン、(臭化水素)

20

【化 1 2 6】



30

【0 3 4 3】

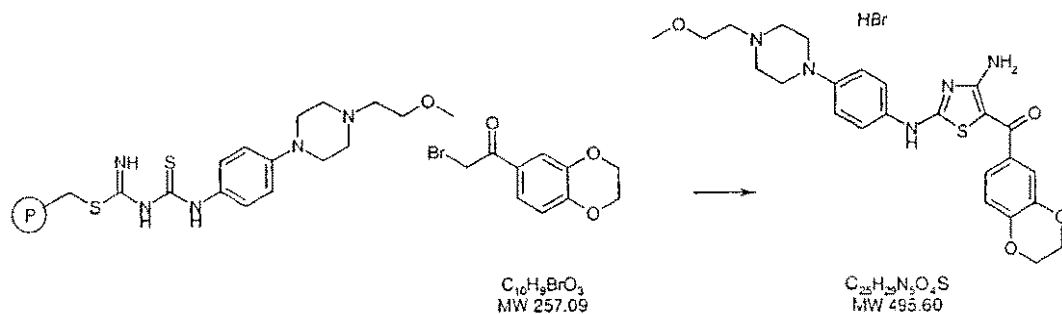
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Bの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)エタノン(例11の)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 482$ 。

40

【0 3 4 4】

例94. 4-アミノ-2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル)-メタノン、(臭化水素)

【化 1 2 7】



10

【0 3 4 5】

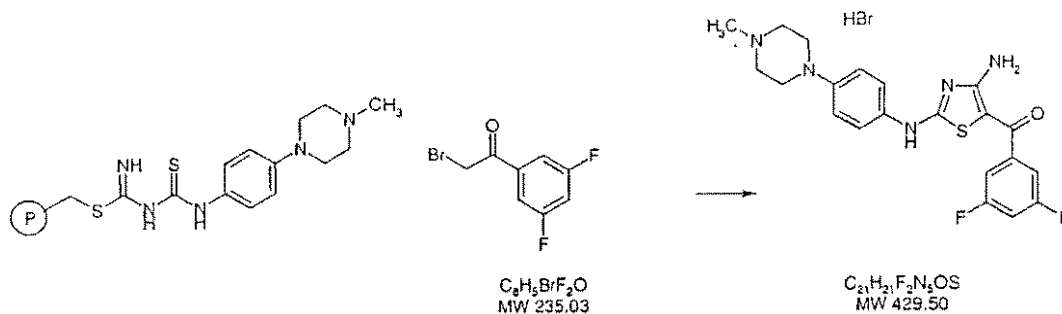
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Bの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシ-6-イル)エタノン(Maybridge Chem Co. Ltd.)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 496$ 。

【0 3 4 6】

例95. {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジ-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3,5-ジフルオロフェニル)-メタノン、(臭化水素)

20

【化 1 2 8】



30

【0 3 4 7】

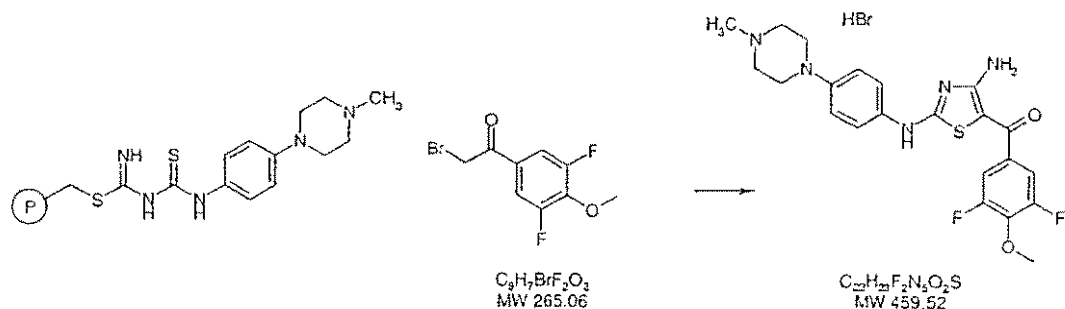
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)エタノン(例14Aの)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 430$ 。

40

【0 3 4 8】

例96. {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジ-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-メタノン、(臭化水素)

【化 1 2 9】



10

【0 3 4 9】

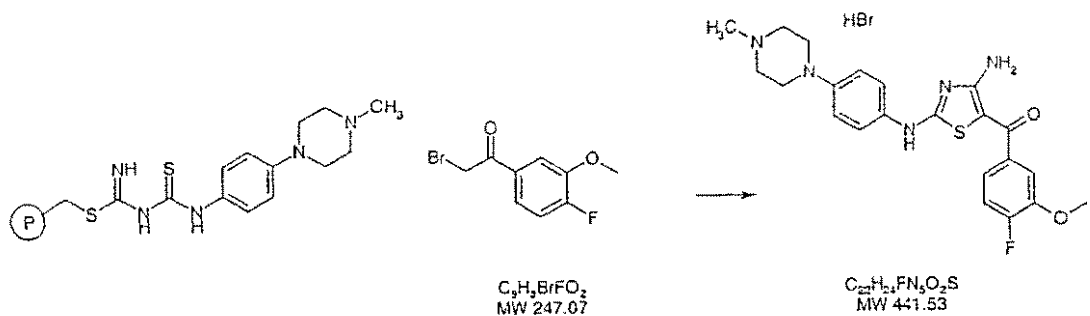
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン(例14Kの)から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 460$ 。

【0 3 5 0】

例97. {4-アミノ-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-メタノン、(臭化水素)

20

【化 1 3 0】



30

【0 3 5 1】

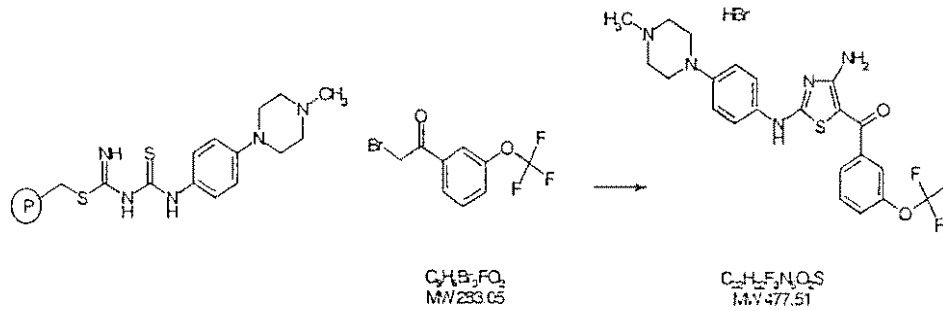
この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノン(例14Iの)から調製された。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 442$ 。

40

【0 3 5 2】

例98. {4-アミノ-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-メタノン、(臭化水素)

【化 1 3 1】



10

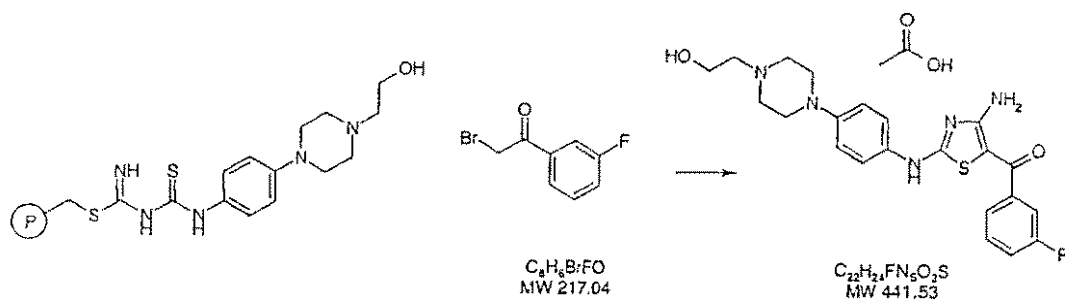
【0 3 5 3】

この化合物は、例27に使用される方法により、例18の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン(例14Jの)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 478$ 。

【0 3 5 4】

例99. (4-アミノ-2-{4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミノ}-チアゾール-5-イル)-(3-フルオロフェニル)-メタノン、(臭化水素)

【化 1 3 2】



30

【0 3 5 5】

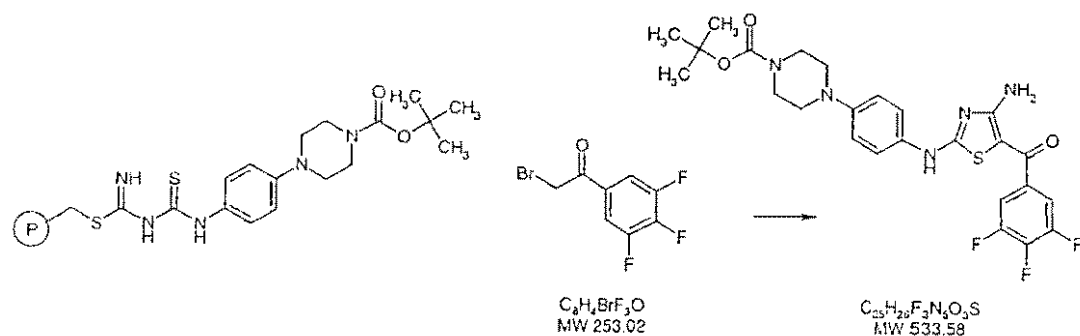
この化合物は、例27に使用される方法により、例22の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン(Aldrich)から調製された。粗生成物を、例28に記載されるようにして、HPLCにより精製した。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 442$ 。

【0 3 5 6】

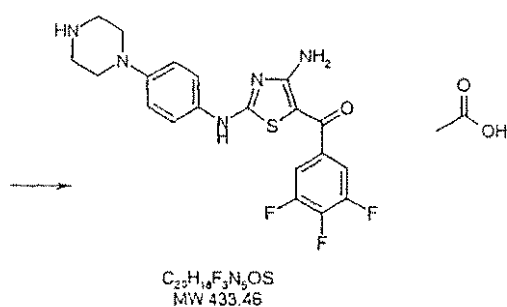
例100. [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル](3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メタノン、(酢酸)

40

【化 1 3 3】



10



20

【0 3 5 7】

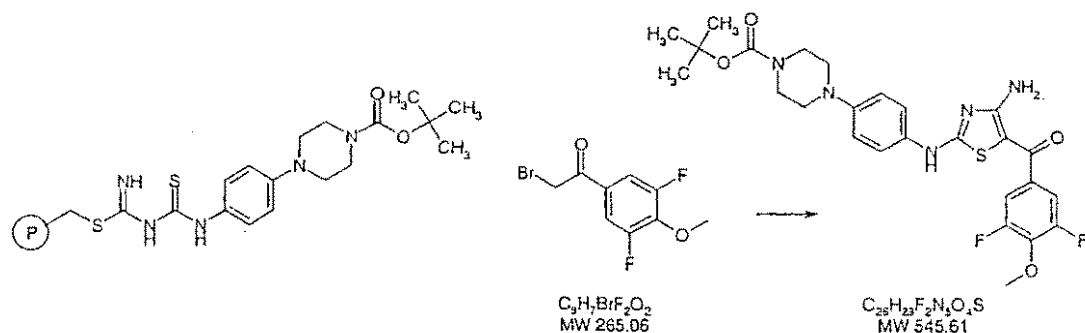
この化合物は、例54に使用される方法により、例23Aの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エタノン(例14Hの)から調製された。粗生成物を、例28に記載されるようにして、HPLCにより精製した。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 434$ 。

30

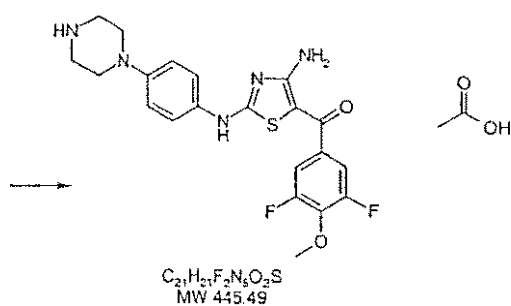
【0 3 5 8】

例101. [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-メタノン、(酢酸)

【化 1 3 4】



10



20

【0 3 5 9】

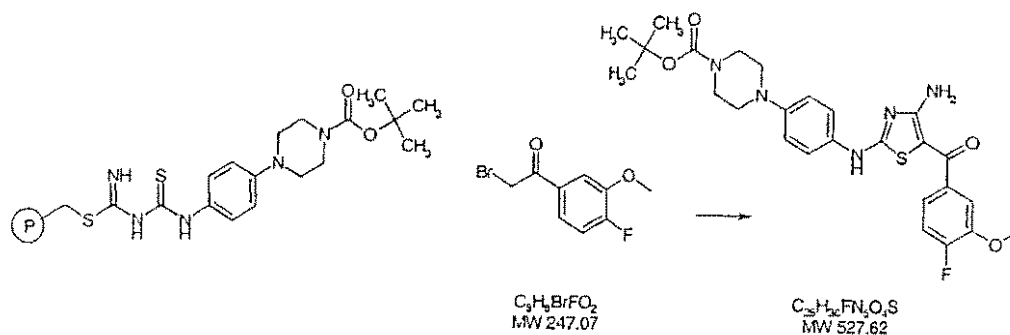
この化合物は、例54に使用される方法により、例23Aの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン(例14K)から調製された。粗生成物を、例28に記載されるようにして、HPLCにより精製した。質量

30

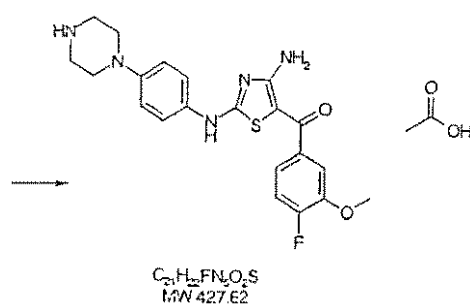
【0 3 6 0】

例102. [4-アミノ-2-(4-ピペラジニン-1-イルフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-メタノン、(酢酸)

【化 1 3 5】



10



20

【0 3 6 1】

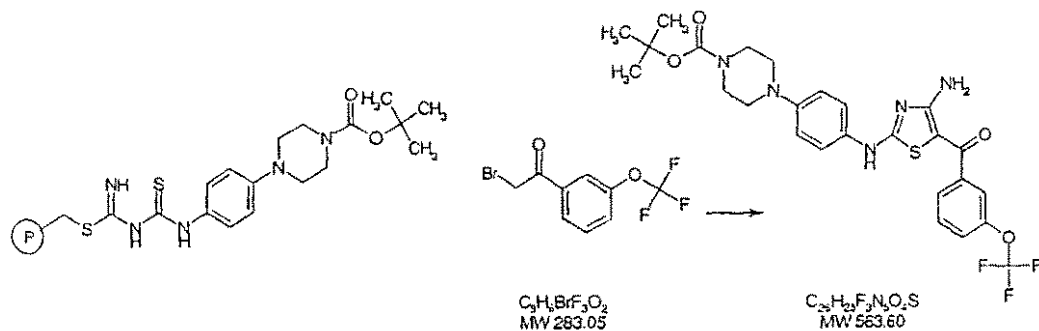
この化合物は、例54に使用される方法により、例23Aの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノン(例14Iの)から調製された。粗生成物を、例28に記載されるようにして、HPLCにより精製した。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 428$ 。

30

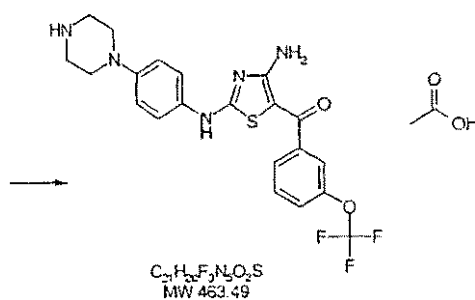
【0 3 6 2】

例103. [4-アミノ-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-メタノン、(酢酸)

【化 1 3 6】



10



20

【0 3 6 3】

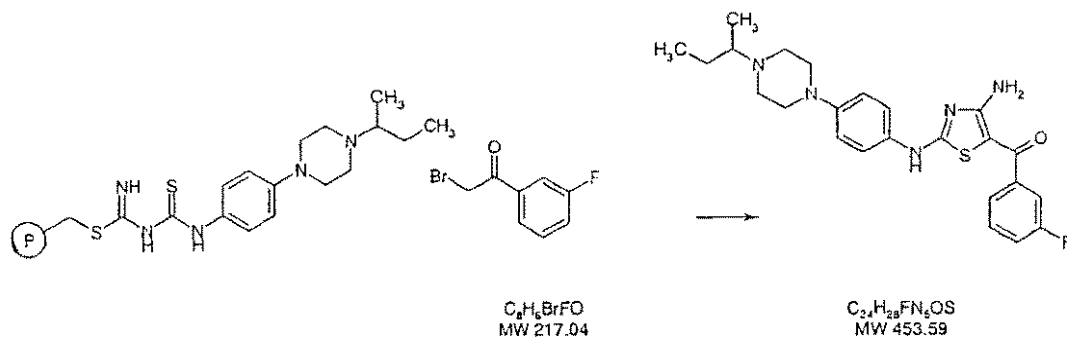
この化合物は、例54に使用される方法により、例23Aの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン(例14Jの)から調製された。粗生成物を、例28に記載されるようにして、HPLCにより精製した。質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 464$ 。

30

【0 3 6 4】

例104. { 4-アミノ-2-[4-(4-sec-ブチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロフェニル)-メタノン

【化 1 3 7】



40

50

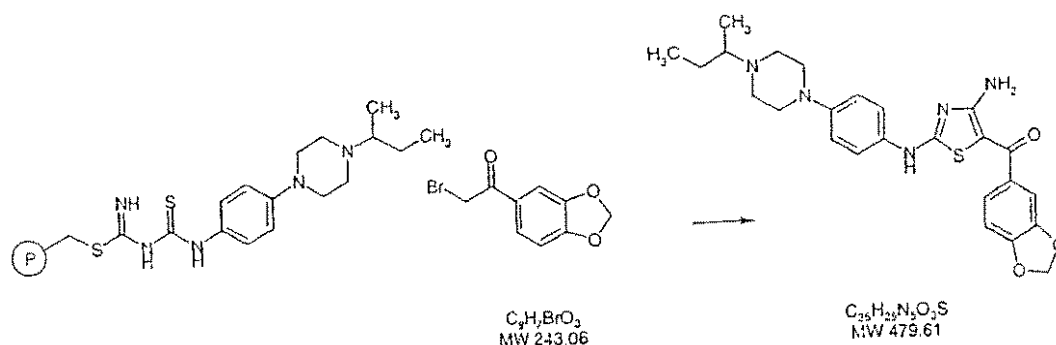
【0365】

この化合物は、例27に使用される方法により、例23Cの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン(Aldrich)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 454$ 。

【0366】

例105. {4-アミノ-2-[4-(4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-メタノン

【化138】



10

20

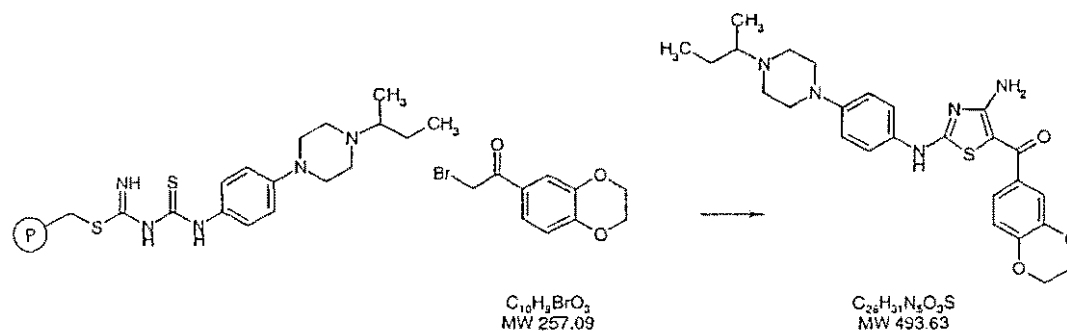
【0367】

この化合物は、例27に使用される方法により、例23Cの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)エタノン(例11の)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 480$ 。

【0368】

例106. {4-アミノ-2-[4-(4-sec-ブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メタノン

【化139】



30

40

【0369】

この化合物は、例27に使用される方法により、例23Cの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)エタノ

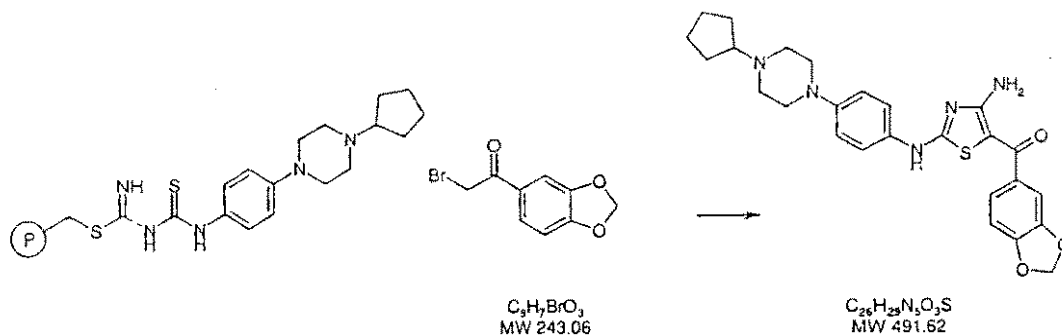
50

ン(Maybridge Chem Co. Ltd.)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 494$ 。

【0370】

例107. {4-アミノ-2-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-メタノン

【化140】



10

20

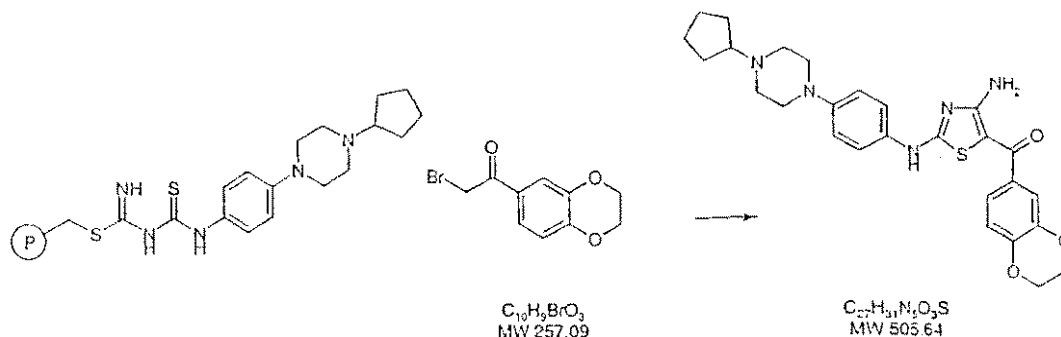
【0371】

この化合物は、例27に使用される方法により、例23Dの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル)エタノン(例11の)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 492$ 。

【0372】

例108. {4-アミノ-2-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メタノン

【化141】



40

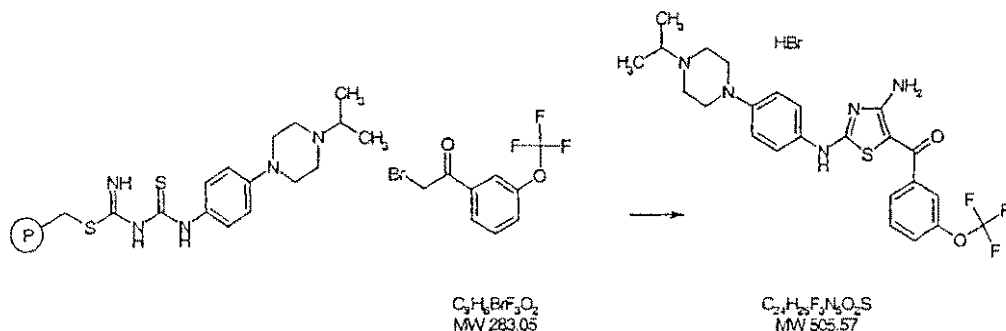
【0373】

この化合物は、例27に使用される方法により、例23Dの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)エタノン(Maybridge Chem Co. Ltd.)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 506$ 。

【0374】

50

例109. { 4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン
 【化142】



10

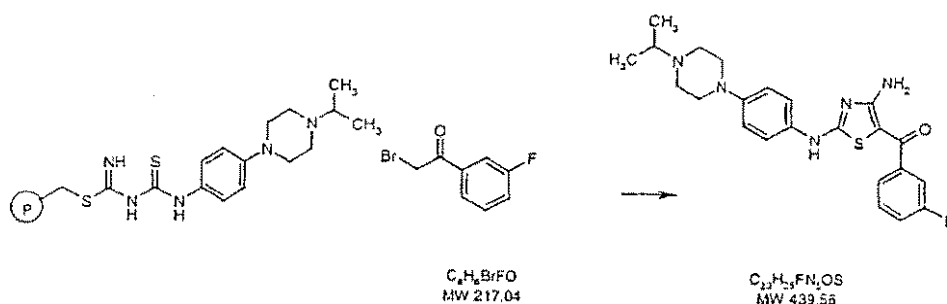
【0375】

この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)エタノン(例14J)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 506$ 。

20

【0376】

例110. { 4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロ-フェニル)-メタノン
 【化143】



30

【0377】

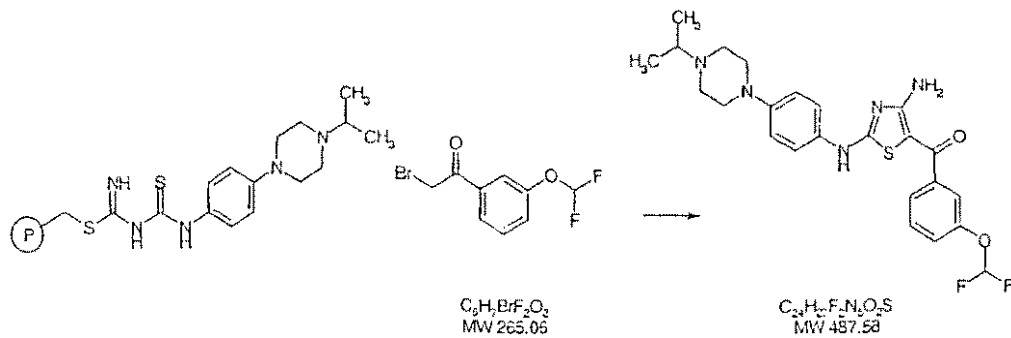
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-フルオロ-フェニル)エタノン(Aldrich)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 440$ 。

40

【0378】

例111. { 4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ジフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン

【化 1 4 4】



10

【0 3 7 9】

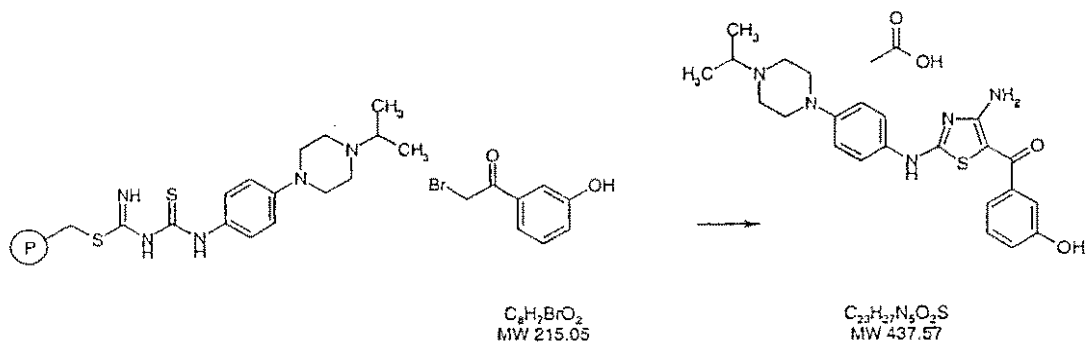
この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-ジフルオロメトキシフェニル)エタノン(例14Lの)から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 488$ 。

20

【0 3 8 0】

例112. { 4-アミノ-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ヒドロキシフェニル)-メタノン、酢酸

【化 1 4 5】



30

【0 3 8 1】

この化合物は、例27に使用される方法により、例20の樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン(例14Nの)から調製された。粗生成物を、例28に記載されるようにして、HPLCにより精製した。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 438$ 。

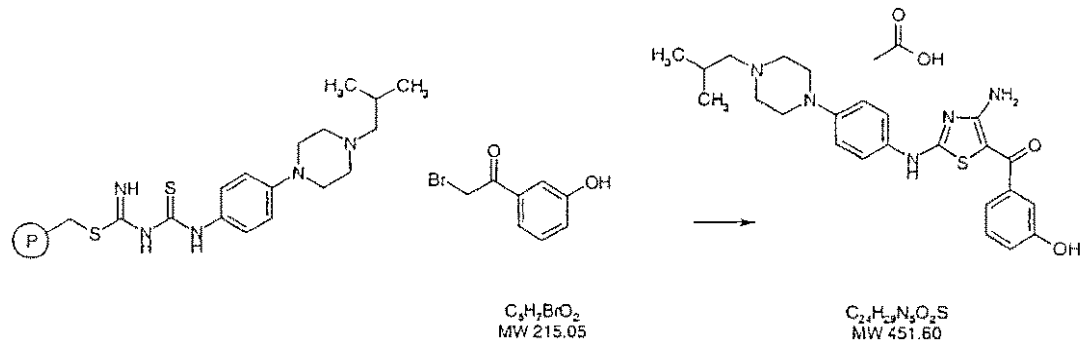
40

【0 3 8 2】

例113. { 4-アミノ-2-[4-(4-イソブチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ヒドロキシフェニル)-メタノン、酢酸

酸

【化 1 4 6】



10

【0 3 8 3】

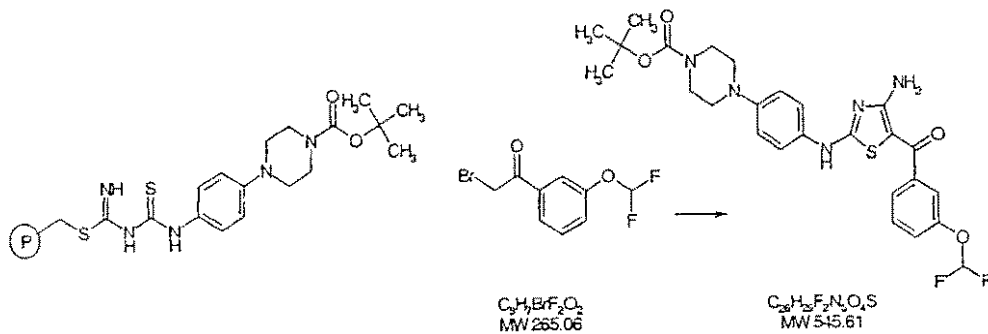
この化合物は、例27に使用される方法により、例23Eの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン(例14Nの)から調製された。粗生成物を、例28に記載されるようにして、HPLCにより精製した。質量スペクトル (ES) MH⁺=452。

20

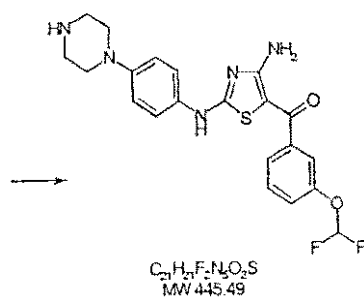
【0 3 8 4】

例114. [4-アミノ-2-(4-ピペラジニン-1-イル-フェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-(3-ジフルオロメトキシフェニル)-メタノン

【化 1 4 7】



30



40

50

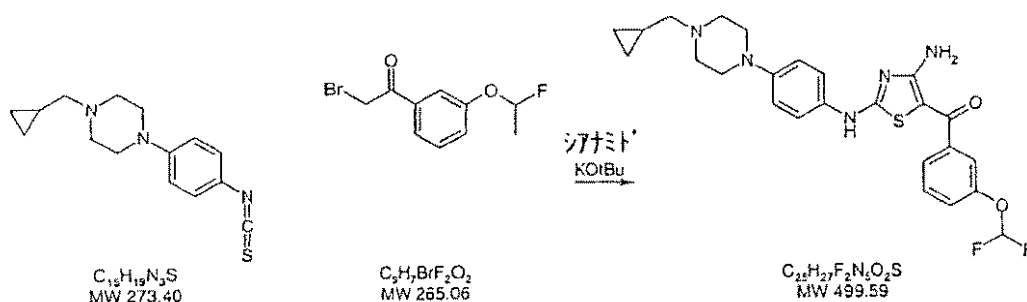
【0385】

この化合物は、例54に使用される方法により、例23Aの樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-ジフルオロメトキシフェニル)エタノン(例14Lの)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 446$ 。

【0386】

例115. {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-ジフルオロメトキシフェニル)-メタノン

【化148】



10

20

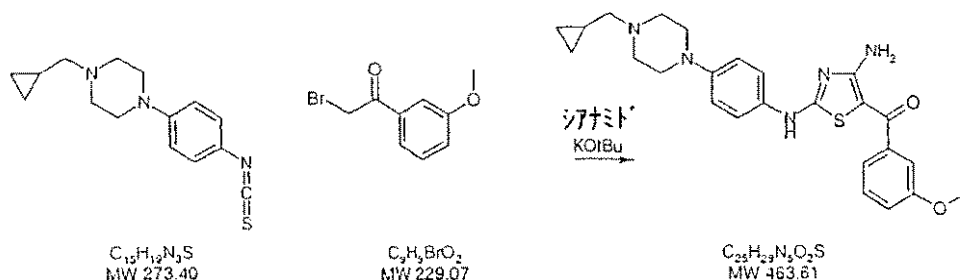
【0387】

この化合物は、例54に使用される方法により、シアナミド、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン(例14Gの)樹脂-結合されたチオ尿素及び2-ブロモ-1-(3-ジフルオロメトキシフェニル)エタノン(例14Lの)から調製された。質量スペクトル(ES) $MH^+ = 500$ 。

【0388】

例116. {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-メトキシフェニル)-メタノン

【化149】



40

【0389】

この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン(例14Gの)及び2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン(Aldrich)から調製された。質量スペクトル(E

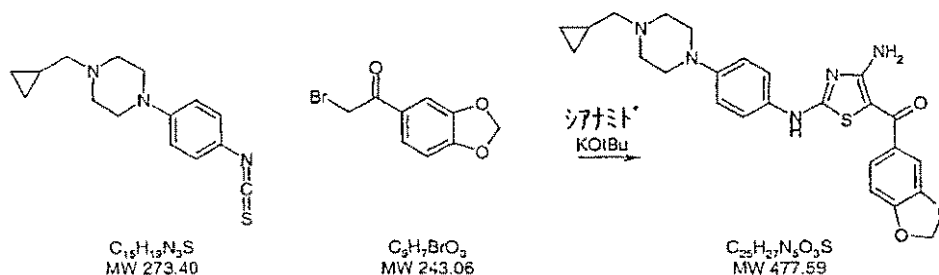
50

S) $MH^+ = 464$ 。

【0390】

例117. {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-メタノン

【化150】



10

【0391】

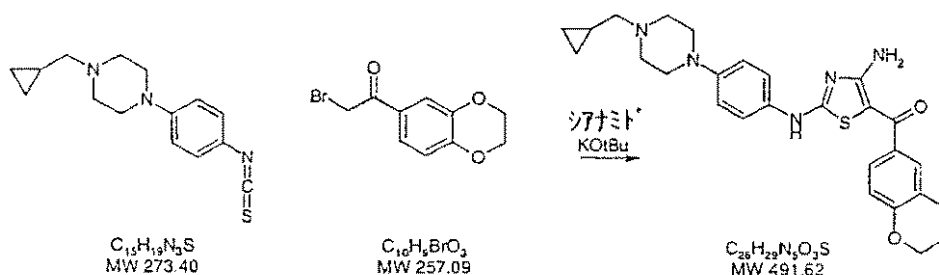
この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネート-フェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン (例14Gの) 及び2-ブromo-1-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)エタノン(例11の)から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 478$ 。

20

【0392】

例118. {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メタノン

【化151】



30

40

【0393】

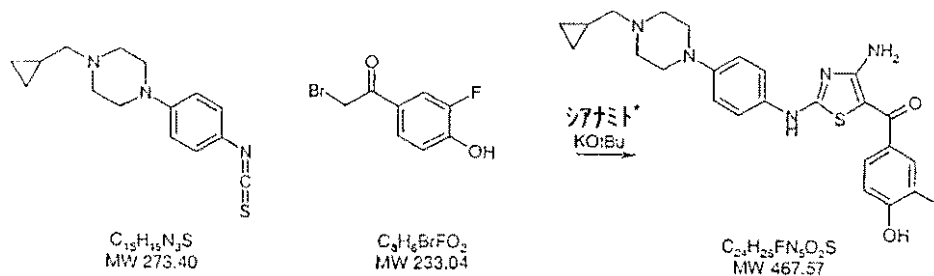
この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネート-フェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン (例14Gの) 及び2-ブromo-1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)エタノン(Maybridge Chemical Company Ltd.)から調製された。質量スペクトル (ES) $MH^+ = 492$ 。

【0394】

例119. {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン

50

【化 1 5 2】



10

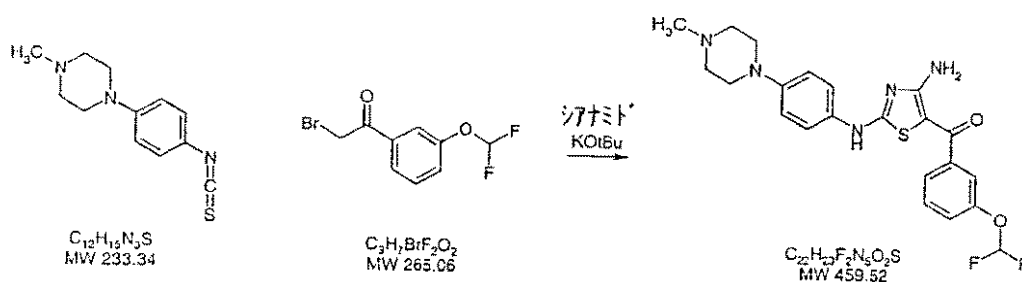
【0 3 9 5】

この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネート-フェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン(例14Gの)及び2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン(例14Mの)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 468$ 。

【0 3 9 6】

例120. {4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-ジフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン

【化 1 5 3】



30

【0 3 9 7】

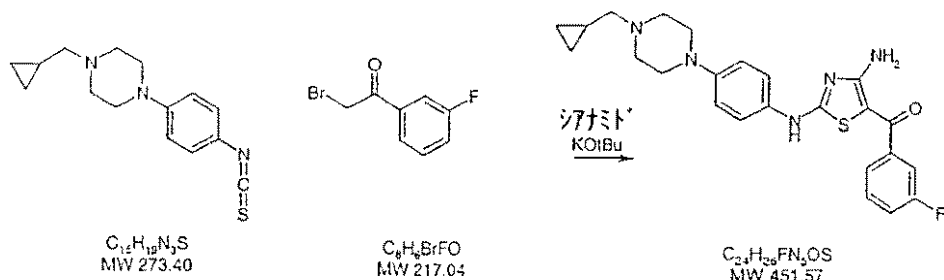
この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネート-フェニル)-4-メチルピペラジン(例1の)及び2-ブロモ-1-(3-フルオロ-メトキシ-フェニル)エタノン(例14Lの)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 460$ 。

【0 3 9 8】

例121. {4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}- (3-フルオロ-フェニル)-メタノン

40

【化 1 5 4】



10

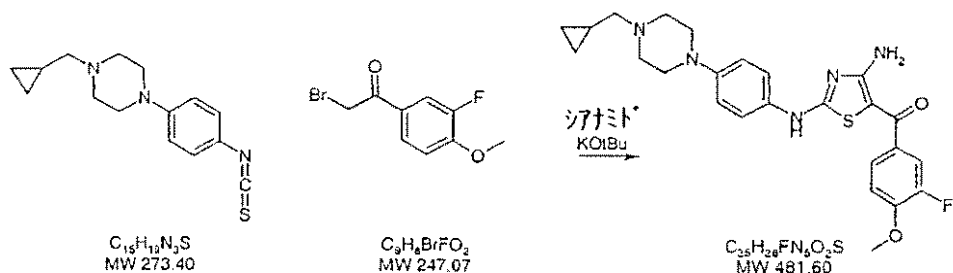
【0 3 9 9】

この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン(例14Gの)及び2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン(Aldrich)から調製された。質量スペクトル(E S) $\text{MH}^+ = 452$ 。

【0 4 0 0】

例122. { 4-アミノ-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-メタノン

【化 1 5 5】



30

【0 4 0 1】

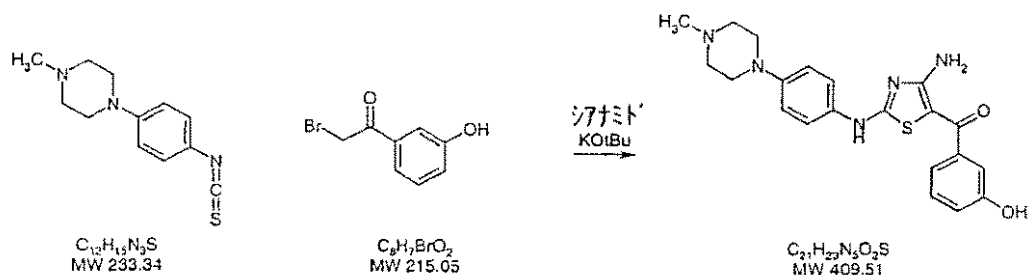
この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネートフェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン(例14Gの)及び2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン(例13の)から調製された。質量スペクトル(ES) $\text{MH}^+ = 482$ 。

【0 4 0 2】

例123. { 4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-イル}-(3-ヒドロキシフェニル)-メタノン

40

【化 1 5 6】



10

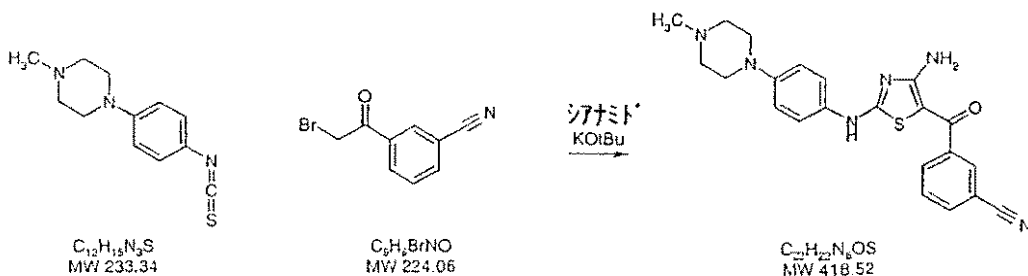
【0 4 0 3】

この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネート-フェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン(例1の)及び2-ブロモ-1-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン(例14Nの)から調製された。質量スペクトル(E S) MH⁺=410。

【0 4 0 4】

例124. 3-{4-アミノ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-チアゾール-5-カルボニル}-ベンゾニトリル

【化 1 5 7】



30

【0 4 0 5】

この化合物は、例24に使用される方法に従って、シアナミド、1-(4-イソチオシアネート-フェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン(例1の)及び3-シアノフェニルプロミド(Maybridge Chemical Company Ltd.)から調製された。質量スペクトル(E S) MH⁺=419。

40

【0 4 0 6】

例125. 抗増殖活性

本発明の化合物の抗増殖活性を下記に示す。それらの活性は、本発明の化合物が、癌、特に固形腫瘍、例えば乳腫瘍及び結腸腫瘍の処理において有用であることを示す。

【0 4 0 7】

キナーゼアッセイ:

Cdk4, Cdk2及びCdk1活性の阻害を決定するために、キナーゼアッセイを、FlashPlateTMアッセイ(NENTM-Life Science Products)を用いて行った。FlashPlateアッセイを、組換えヒトサイクリンB-CDK1、ヒトサイクリンE-CDK2又はヒトサイクリンD1-CDK4複合

50

体を用いて行った。バキュロウィルスベクターにおけるGST-サイクリンE (GST-cycE)、CDK2、GST-サイクリンB (GST-cycB)、CDK1、GST-CDK4及びサイクリンD1 (cycD1) cDNAは、Baylor College of Medicine, Houston, TXでのDr. W. Harperにより提供された。

【0408】

タンパク質を、High FiveTM昆虫細胞において同時発現し、そしてその複合体を、前記のようにして (Harper, J. W. など., Call 1993, 75, 805-816)、グルタチオンセファロース樹脂 (Pharmacia, Piscataway, NJ) 上で精製した。6x-ヒスチジン標識された、切断された形の網膜芽腫 (Rb) タンパク質 (アミノ酸386-928) が、cycD1-CDK4、cycB-CDK1及びcycE-CDK2アッセイのための基質として使用された (発現プラスミドは、Dr. Veronica Sullivan, Department of Molecular Virology, Roche Research Centre, Welwyn Garden City, United Kingdomにより供給された)。Rbタンパク質は、CDK4、CDK2及びCDK1によるリン酸化のための天然の基質である (Herwig and Strauss Eur. J. Biochem. Vol. 246 (1997) pp. 581-601及びそこに引用される文献を参照のこと)。

【0409】

62Kdのタンパク質の発現は、M15 E. コリ株におけるIPTG誘発性プロモーターの制御下に存在した。細胞を音波処理により溶解し、そして精製を、1mMのイミダゾールにより前処理されたN-キレート化されたアガロースカラムpH8.0で溶解物を結合することによって行った。次に、樹脂を、pH6まで徐々に低下するpHの緩衝液により数回、洗浄し、そして500mMのイミダゾールにより溶出した。溶出されたタンパク質を、20mMのHEPES, pH7.5, 30%グリセロール、200mMのNaCl及び1mMのDTTに対して透析した。精製されたRb融合タンパク質原液を、タンパク質濃度について定量化し、アリコートし、そして-70℃で貯蔵した。

【0410】

本明細書において報告されるすべての3種のキナーゼアッセイに関しては、96-ウェルのFlashPlatesを、ウェル当たり100 µlを用いて、10 µg/mlでRbタンパク質により被覆した。プレートを4℃で一晩、又は室温で3時間、シェーカー上でインキュベートした。非特異的リン酸化を制御するために、ウェルの1つの列を、100 µl/ウェルの被覆緩衝液 (20mMのHEPES, 0.2MのNaCl) により被覆した。次に、プレートを、洗浄緩衝液 (リン酸緩衝溶液中、0.01%のTween 20) により2度、洗浄した。

【0411】

試験されるべき化合物 (“試験化合物”) を、5倍の最終濃度でウェルに添加した。反応を、40 µlの反応混合物 (25mMのHEPES, 20mMのMgCl₂, 0.002%のTween 21, 2mMのDTT, 1 µMのATP, 4nMの³³P-ATP) 及びバックグラウンドよりも少なくとも10倍、高い計数を付与するのに十分な量の酵素の即座の添加により開始せしめた。プレートを、室温で30分間、シェーカー上でインキュベートした。プレートを、洗浄緩衝液により4度、洗浄し、密封し、そしてTopCountシンチレーションカウンター (Packard Instrument Co., Downers Grove, IL) 上で計数した。CDK活性の阻害の測定である、Rbリン酸化の%阻害率を、次の式に従って決定した：

【0412】

$$100 \times (1 - \text{試験化合物 - 非特異的}) / (\text{合計 - 特異的})$$

ここで“試験化合物”とは、1分当たりの試験二重反復の平均計数を言及し、“非特異的”とは、サイクリンD/Cdk4、等が添加されない場合、1分当たりの平均計数を言及し、そして“合計”とは、化合物が添加されない場合、1分当たりの平均計数を言及する。IC₅₀値は、記載される試験条件下での放射性ラベルのタンパク質-キナーゼ誘発された組込みを50%低める試験化合物の濃度である。

前記インビボ実験の結果は、下記表1に示される。

IC₅₀値は、下記表1に要約される。

【0413】

細胞に基づくアッセイ (テトラゾリウム色素増殖アッセイ) :

増殖を、Denizot and Lang (Denizot, F. and Lang, R. J. Immunol. Methods 1986, 89, 271-277) の方法に従って、テトラゾリウム色素アッセイにより評価した。使用される細胞系は、HCT116、すなわちAmerican Type Cell Culture Collection (ATCC; Rockville, MD) から得られた結腸直腸癌細胞系であった。前記細胞を、10%FCS及びL-グルタミンにより補充されたMcCoy's 5A 培地において増殖した。

【0414】

細胞を96-ウェル組織培養プレートにおいてアッセイの間、対数増殖を付与する適切な接種密度でプレートした。プレートを、5%CO₂下で、湿潤されたインキュベーターにおいて37℃で一晩インキュベートした。試験化合物を、1.2%のDMSOを含む適切な培地において最終濃度の4倍まで連続的に希釈した。個々の希釈溶液の1/4最終体積を、細胞を含むプレートに二重反復して添加した。培地における同じ体積の1.2%DMSOを、“対照ウェル”の列に添加し、個々のウェルにおけるDMSOの最終濃度を0.3%にした。細胞が添加されないウェルは、“ブランク”として作用した。インヒビターが添加されていないウェルは、“インヒビター制御なし”として作用した。プレートを、インキュベーターに戻し、そして設定時間点（それらの増殖曲線により決定される）で、プレートを下記のようにして分析した。

10

【0415】

3-(4.5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウムブロミド（チアゾリルブルー；MTT；Sigma）を個々のウェルに添加し、1mg/mlの最終濃度を得た。プレートを、37℃で2.5-3時間、インキュベーターに戻した。MTT含有培地を除き、そしてその得られるホルマザン代謝物を、室温で15分間、振盪しながら、100%エタノールに溶解した。吸光度読み取りは、650nmの対照と共に570nmの波長でマイクロタイタープレートリーダー（Dynatech and Molecular Devices プレートリーダーが交換可能的に使用された）において取られた。

20

【0416】

%阻害率（%INH）は、すべてのウェルからブランクウェルの吸光度を控除し、次に、1.00から対照の平均（C_{AVE}）に対する個々の試験反復体の平均吸光度（S_{AVE}）の役割を控除することによって計算される。次に、最終数は、100が掛け算される（%INH = (1.00 - S_{AVE}/C_{AVE}) × 100）。細胞増殖の50%阻害（IC₅₀）が得られる濃度は、濃度の対数対%阻害率のプロットの線状回帰から決定される。IC₅₀値はまた、下記表6～7にも示される。

30

【0417】

表6～7：

この表は、CDK4、CDK2及びCDK1キナーゼアッセイにおける本発明の例の化合物のIC₅₀及びまた、細胞に基づくアッセイ（“MTT”）アッセイにおけるIC₅₀を示す。

【0418】

【表 6】

表 6

例番号		CDK4 IC ₅₀ (μM)	CDK2 IC ₅₀ (μM)	CDK1 IC ₅₀ (μM)	MTT IC ₅₀ (μM)
例24		0.02	4.3	2.5	3.9
例25		0.018	3.5	0.5	3.5
例26		0.059	6.2	9	5.6
例27		0.004	9.4	20.1	9.1
例28		0.017	22.2	9.2	9.5
例29		0.103	9.6	15.9	9.5
例30		0.053	2.3	2.4	3.6
例31		0.026	2.3	0.5	4.1
例32		0.08	9.6	3.9	5.6
例33		0.008	6.5	6.1	9.2
例34		0.049	6.1	11.7	3.8
例35		0.008	1.8	1.1	1.8
例36		0.025	5.4	2.1	2.8
例37		0.073	6.3	10	6.6
例38		0.006	2.6	2.0	1.9
例39		0.021	7.9	2.8	3.6
例40		0.014	3.1	1.3	3.0
例41		0.015	3.7	2.9	3.0
例42		0.01	2.9	1.9	1.5
例43		0.021	3.4	1.9	1.3
例44		0.028	11.9	1.8	3.8
例45		0.025	4.9	5.6	2.9
例46		0.014	5.2	3.6	3.6
例47		0.043	0.9	0.5	2.8
例48		0.01	7.1	2.3	13.3
例49		0.015	1.5	2.1	5.3
例50		0.03	2.5	5.5	9.3
例51		0.02	0.5	0.9	0.9
例52		0.028	0.7	1.2	2.3
例53		0.006	1.3	2.3	2.5

【0 4 1 9】

【表 7】

表 7

表 6－続き					
例番号		CDK4 IC ₅₀ (μ M)	CDK2 IC ₅₀ (μ M)	CDK1 IC ₅₀ (μ M)	MTT IC ₅₀ (μ M)
例54		0.013	0.2	0.3	0.7
例55		0.05	3.2	4.3	3.8
例56		0.014	0.8	1.0	0.8
例57		0.009	1.9	0.9	2.1
例58		0.019	2.4	3.9	3.1
例59		0.024	4.4	4.3	3.9
例60		0.017	7.9	5.9	4.9
例61		0.012	2.3	3.5	3.9
例62		0.044	5.9	10	4.4
例63		0.025	5.3	5.2	1.3
例64		0.009	4.8	3.5	8.0
例65		0.026	7.4	2.2	1.2
例66		0.02	3.8	9.6	10.8

【0420】

例126：

【表 8】

表 8. 錠剤配合

品目	成 分	Mg／錠剤					
1	化合物 A*	5	25	100	250	500	750
2	無水ラクトース	103	83	35	19	38	57
3	クロスカルメロースナトリウム	6	6	8	16	32	48
4	Povidone K30	5	5	6	12	24	36
5	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	3	6	9
	合計重量	120	120	150	300	600	900

化合物 A*：本発明の化合物

【0421】

製造方法：

1. 適切なミキサーにおいて品目 1、2 及び 3 を 15 分間、混合する。
2. 20% Povidone K30 溶液（品目 4）と共に、段階 1 からの粉末混合物を粒質化する。
3. 段階 2 からの粒質物を 50℃ で乾燥する。
4. 適切なミル装置に段階 3 からの粒質物を通す。
5. 段階 4 からの粉碎された粒質物の品目 5 を添加し、そして 3 分間、混合する。

6. 段階 5 からの粒質物を適切なプレス上で圧縮する。

【0422】

例127：

【表9】

表9. カプセル配合

品目	成 分	mg／カプセル				
1	化合物A*	5	25	100	250	500
2	無水ラクトース	159	123	148	—	—
3	コーンスターチ	25	35	40	35	70
4	タルク	10	15	10	12	24
5	ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	3	6
	合計充填重量	200	200	300	300	600

化合物A*：本発明の化合物

【0423】

製造方法：

1. 品目 1, 2 及び 3 を適切なミキサーにおいて15分間、混合する。
2. 品目 4 及び 5 を添加し、そして3分間、混合する。
3. 適切なカプセル中に充填する。

【0424】

例128：

【表10】

表10. 注射溶液／エマルジョン製剤

品目	成 分	mg／mL
1	化合物A*	1mg
2	PEG400	10-50mg
3	レシチン	20-50mg
4	大豆油	1-5mg
5	グリセロール	8-12mg
6	水、十分な量	1mL

化合物A*：本発明の化合物

【0425】

製造方法：

1. 品目 2 に品目 1 を溶解する。
2. 品目 6 に品目 3, 4 及び 5 を添加し、そして分散されるまで混合し、次に均質化する。
3. 段階 2 からの混合物に段階 1 からの溶液を添加し、そして分散液が半透明に成るまで均質化する。
4. 0.2µmのフィルターを通して殺菌濾過し、そしてバイアルに充填する。

【0426】

例129：

【表11】

表11. 注射溶液／エマルジョン製剤

品目	成 分	mg/mL
1	化合物A*	1mg
2	グリコフロール	10-50mg
3	レシチン	20-50mg
4	大豆油	1-5mg
5	グリセロール	8-12mg
6	水	q. s. 1mL

化合物A*：本発明の化合物

10

【0427】

製造方法：

20

1. 品目2に品目1を溶解する。
2. 品目6に品目3，4及び5を添加し、そして分散されるまで混合し、次に均質化する。
3. 段階2からの混合物に段階1からの溶液を添加し、そして分散液が半透明に成るまで均質化する。
4. 0.2 μ mのフィルターを通して殺菌濾過し、そしてバイアルに充填する。

本発明は特定の及び好ましい態様により例示されて来たが、当業者は、変更及び修飾が通常の実験及び本発明の実施を通して行われ得ることを理解するであろう。従って、本発明は前述の記載によって制限されるものではない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)		

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 チェン, リ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07090, ウェストフィールド, ドラモンド ロード 6

(72)発明者 ディン, キンジェ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 08807, ブリッジウォーター, ステアリング ドライブ 23

(72)発明者 ギルズビー, ポール

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07090, ウェストフィールド, タマクス ウェイ 739

(72)発明者 キム, キュンジン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07039, リビングストン, アッシュウッド ドライブ 48

(72)発明者 ロビー, アレン ジョン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07006, ノース カルドウェル, ヒッコリー ドライブ 21

(72)発明者 マコマス, ウォーレン ウィリアム

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07834, デンビル, コマンチェ トレイル 1

(72)発明者 マリン, ジョン ギルフォイル ジュニア

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07512, ホーソーン, ゴッフル ヒル ロード 519

(72)発明者 ペロッタ, アゴスティノ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07003, ブルームフィールド, ホウィットマン ストリート 7

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2004-500304 (JP, A)

SIELECKI, T. M., et al., Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Useful Targets in Cell Cycle Regulation, Journal of Medicinal Chemistry, 2000年, 43(1), pp. 1-18

BARVIAN, M., et al., Pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases, Journal of Medicinal Chemistry, 2000年, 43, pp. 4606-4616

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 277/42

C07D 417/06

A61K 31/496

A61K 31/5377

A61P 1/00-43/00

REGISTRY(STN)

CAplus(STN)

JMEDPlus(JDreamII)

JST7580(JDreamII)
JSTPlus(JDreamII)
PubMed