

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5555620号
(P5555620)

(45) 発行日 平成26年7月23日 (2014. 7. 23)

(24) 登録日 平成26年6月6日 (2014. 6. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 233/90 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4164 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

C O 7 D 403/04 (2006. 01)

C O 7 D 233/90 C S P A

A 6 1 K 31/4164

C O 7 D 401/04

A 6 1 K 31/4439

C O 7 D 403/04

請求項の数 20 (全 229 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-506999 (P2010-506999)
 (86) (22) 出願日 平成20年5月9日 (2008. 5. 9)
 (65) 公表番号 特表2010-526800 (P2010-526800A)
 (43) 公表日 平成22年8月5日 (2010. 8. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/001612
 (87) 国際公開番号 W02008/139161
 (87) 国際公開日 平成20年11月20日 (2008. 11. 20)
 審査請求日 平成23年5月6日 (2011. 5. 6)
 (31) 優先権主張番号 0709031. 9
 (32) 優先日 平成19年5月10日 (2007. 5. 10)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 60/917, 191
 (32) 優先日 平成19年5月10日 (2007. 5. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509310716
 サリアム・リミテッド
 S A R E U M L I M I T E D
 英国シービー21・3イージー、ケンブリ
 ッジ、パンピスフォード、アイコニックス
 ・パーク2
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100144923
 弁理士 中川 将之

最終頁に続く

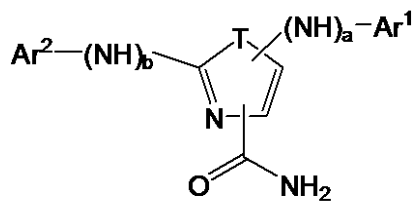
(54) 【発明の名称】 オキサゾールチロシンキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



(1)

10

[式中、a は、0 または 1 であり、

b は、0 または 1 であり、

ただし、a と b との合計は、0 または 1 であり、

T は、O または NH であり、

Ar^1 は、所望により 1 個以上の置換基 R^1 により置換されていてもよい、フェニル、インドール、チオフェン、フラン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサール、ナフタレン、キノリン、インドゾール、ピロロピリジン、ピラゾールまたはベンゾイミダゾール基であり、

20

Ar^2 は、所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい、フェニル、インドール、チオフェン、フラン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾジオキソール、ナフタレン、キノリン、インダゾール、ピロロピリジン、ピラゾールまたはベンゾイミダゾール基であり、

R^1 は、ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^b$ ；あるいは O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環であり、

R^a は、結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c 、または NR^cSO_2 であり、

R^b は、

・水素、あるいは

・O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環、あるいは、

・ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ； $N(R^c)_2$ ；ならびに O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環から選択される、所望により 1 個以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-12} 非環式炭化水素基であり（ここで前記 C_{1-12} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭素原子ではない）は、所望により O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c 、もしくは NR^cSO_2 により置換されていてもよい）、

R^c は、水素または C_{1-4} 炭化水素基であり、

X^1 は、O、S、または NR^c であり、

X^2 は、=O、=S、または = NR^c であり、

R^2 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または基 $R^a - R^d$ であり、

R^d は、水素；所望により 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基；またはベンジル基であり（ここで前記ベンジル基のベンゼン環は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で所望により置換されていてもよく、ここで前記ベンゼン環上の C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ置換基はそれぞれ、所望により 1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよい）、

R^3 は、 X^2 ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^e$ ；または O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により基 R^4 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式もしくはヘテロ環式環であり、

R^e は、

- 水素、あるいは

- ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ；および $N(R^c)_2$ から選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-6} 非環式炭化水素基（ここで前記 C_{1-6} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭素原子ではない）は、所望により O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、もしくは $X^1C(X^2)X^1$ により置換されていてもよい）、または

- ベンジル基（ここで前記ベンジル基のベンゼン環は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で所望により置換されていてもよく、ここで前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基はそれぞれ、1 個以上のフッ素原子で所望により置換されていてもよい）であり、そして

R^4 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、および基 $R^a - R^d$ から選択され、

ただし、a が 0 のとき、 Ar^1 は 2 - アミノピリジン - 4 - イルまたは 2 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル基以外であり（ここで前記 2 - アミノ部分は所望により置換されていて

10

20

30

40

50

もよい)、

$Ar^2 - (NH)_b$ - および $Ar^1 - (NH)_a$ - のいずれも、所望により置換されていてもよいキノキサリン - 4 - イルアミノ基を形成せず、そして

a が 1 で、 b が 0 であるとき、 Ar^2 は、6 員の非芳香性炭素環式環と縮合したピロールまたはピラゾール環を含む二環式基以外である (ここで Ar^2 の結合点は、前記ピロールまたはピラゾール環の窒素原子である)]

で示されるアミド、またはその塩、溶媒和物、N - オキシドもしくは互変異性体である化合物であって、

2, 5 - ジフェニル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - フェニル - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - フェニル - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、

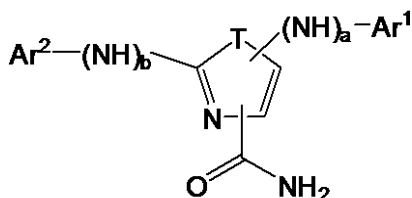
2, 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、ならびに

2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミドを除く化合物。

【請求項 2】

式 (1a) :

【化 2】



(1a)

[式中、 a は、0 または 1 であり、

b は、0 または 1 であり、

ただし、 a と b との合計は、0 または 1 であり、

T は、O または NH であり、

Ar^1 は、所望により 1 個以上の置換基 R^1 により置換されていてもよい、フェニル、インドール、チオフェン、フラン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサール、ナフタレン、キノリン、インダゾール、ピロロピリジン、ピラゾールまたはベンゾイミダゾール基であり、

Ar^2 は、所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい、フェニル、インドール、チオフェン、フラン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサール、ナフタレン、キノリン、インダゾール、ピロロピリジン、ピラゾールまたはベンゾイミダゾール基であり、

R^1 は、ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^b$ ；あるいは O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式またはヘテロ環式環であり、

R^a は、結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c、または NR^cSO₂であり、

R^b は、

・ 水素、

・ O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の

置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式またはヘテロ環式環、または・ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ； $N(R^c)_2$ ；ならびに O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式もしくはヘテロ環式環；から選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-12} 非環式炭化水素基であり（ここで前記 C_{1-12} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭素原子ではない）は、所望により O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c 、もしくは NR^cSO_2 により置換されていてもよい）、

R^c は、水素または C_{1-4} 炭化水素基であり、

X^1 は、O、S、または NR^c であり、

X^2 は、=O、=S、または = NR^c であり、

R^2 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または基 $R^a - R^d$ であり、

R^d は、水素または所望により 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基であり、

R^3 は、 X^2 ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^e$ ；または O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により基 R^4 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式もしくはヘテロ環式環であり、

R^e は、

- 水素、または

- ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ；および $N(R^c)_2$ から選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-6} 非環式炭化水素基（ここで前記 C_{1-6} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭素原子ではない）は、所望により O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、または $X^1C(X^2)X^1$ により置換されていてもよい）であり、そして

R^4 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、および基 $R^a - R^d$ から選択され、

ただし、a が 0 のとき、 Ar^1 は 2 - アミノピリジン - 4 - イルまたは 2 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル基以外であり（ここで前記 2 - アミノ部分は所望により置換されていてもよい）、そして

$Ar^2 - (NH)_b$ - および $Ar^1 - (NH)_a$ - のいずれも、所望により置換されていてもよいキノキサリン - 4 - イルアミノ基を形成しない]

で示されるアミド、またはその塩、溶媒和物、N - オキシドもしくは互変異性体である請求項 1 に記載の化合物であって、

2, 5 - ジフェニル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - フェニル - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - フェニル - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、

2, 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、ならびに

2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミドを除く化合物。

【請求項 3】

式中、a は、0 または 1 であり、

b は、0 または 1 であり、

ただし、a と b との合計は、0 または 1 であり、

T は、O または NH であり、

10

20

30

40

50

Ar^1 は、所望により 1 個以上の置換基 R^1 により置換されていてもよい、フェニル、インドール、チオフェン、フラン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾジオキソール、ナフタレン、キノリン、インダゾール、ピロロピリジン、ピラゾールまたはベンゾイミダゾール基であり、

Ar^2 は、所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい、フェニル、インドール、チオフェン、フラン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾジオキソール、ナフタレン、キノリン、インダゾール、ピロロピリジン、ピラゾールまたはベンゾイミダゾール基であり、

R^1 は、ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^b$ ；あるいは O、N、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式またはヘテロ環式環であり、

R^a は、結合、O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ 、または $NR^c SO_2$ であり、

R^b は、

・水素、あるいは

・O、N、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式またはヘテロ環式環、あるいは

・ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ； $N(R^c)_2$ ；ならびに O、N、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式もしくはヘテロ環式環；から選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-12} 非環式炭化水素基であり（ここで前記 C_{1-12} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭素原子ではない）は、所望により O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ 、もしくは $NR^c SO_2$ により置換されていてもよい）、

R^c は、水素または C_{1-4} 炭化水素基であり、

X^1 は、O、S、または NR^c であり、

X^2 は、= O、= S、または = NR^c であり、

R^2 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または基 $R^a - R^d$ であり、

R^d は、水素または所望により 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基であり、

R^3 は、 X^2 ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^e$ ；または O、N、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含み、所望により基 R^4 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式もしくはヘテロ環式環であり、

R^e は、

- 水素、あるいは

- ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ；および $N(R^c)_2$ から選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-6} 非環式炭化水素基であり（ここで前記 C_{1-6} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭素原子ではない）は、所望により O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、または $X^1 C(X^2)X^1$ により置換されていてもよい）、そして

R^4 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、および基 $R^a - R^d$ から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (2b)：

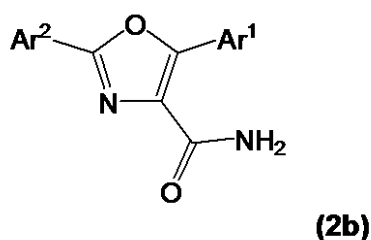
10

20

30

40

【化 3】



10

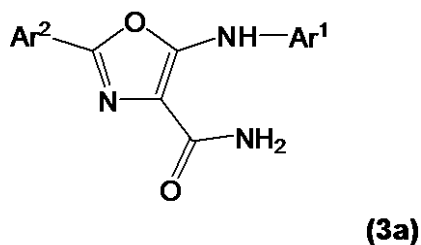
[式中、 Ar^1 および Ar^2 は、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に定義の通りである]
 で示されるアミド、またはその塩、溶媒和物、N - オキシドもしくは互変異性体である、
 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物であって、
 2 - フェニル - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カル
 ボン酸アミド、
 2 , 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、および
 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミドを除
 く化合物。

【請求項 5】

式 (3 a) :

20

【化 4】



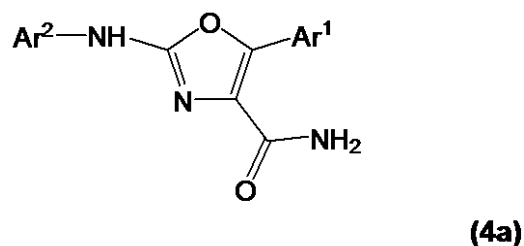
30

[式中、 Ar^1 および Ar^2 は、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に定義の通りである]
 で示されるアミド、またはその塩、溶媒和物、N - オキシド、もしくは互変異性体である
 、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (4 a) :

【化 5】



40

[式中、 Ar^1 および Ar^2 は、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に定義の通りである]
 で示されるアミド、またはその塩、溶媒和物、N - オキシドもしくは互変異性体である、
 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

 Ar^1 が、所望により置換されていてもよいフェニル、チオフェン、フラン、ピリジン

50

、およびピラゾール環から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Ar^1 が、所望により 1 個以上の置換基 R^1 により置換されていてもよいフェニルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記 Ar^1 が、0 または 1 個の置換基 R^1 により置換されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が、ハロゲン；シアノ；または基 $R^{a,a} - R^{b,b}$ から選択され、

$R^{a,a}$ は、結合、O、CO、OC(O)、C(O)O、 $NR^{c,c}C(O)$ 、C(O)N
 $R^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}$ 、OC(O)O、 $NR^{c,c}C(O)O$ 、OC(O)N $R^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}$
 C(O)N $R^{c,c}$ 、S、SO、SO₂、SO₂N $R^{c,c}$ 、またはN $R^{c,c}$ SO₂であり、
 $R^{b,b}$ は、

・水素、あるいは
 ・O、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、3 ~ 8 員の非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環、あるいは

・O、N、およびSから選択される4個まで（例えば、2個まで）のヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、5もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール基、あるいは

・下記：

- ヒドロキシ、
- オキソ、
- ハロゲン、
- シアノ、
- カルボキシ、
- N($R^{c,c}$)₂、

・O、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、3 ~ 8 員の非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環、

・それぞれ、O、N、およびSから選択される4個まで（例えば、2個まで）のヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、5もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール基、
 から選択される1個以上の置換基により所望により置換されていてもよいC₁₋₁₂非環式炭化水素基であり、

ここで前記C₁₋₁₂非環式炭化水素基の1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭素原子ではない）は、所望によりO、CO、OC(O)、 $NR^{c,c}C(O)$ 、OC(N $R^{c,c}$)、C(O)O、C(O)N $R^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}$ 、OC(O)O、 $NR^{c,c}C(O)O$ 、OC(N $R^{c,c}$)O、OC(O)N $R^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}C(O)NR^{c,c}$ 、S、SO、SO₂、 $NR^{c,c}$ 、SO₂N $R^{c,c}$ 、およびN $R^{c,c}$ SO₂で置換されていてもよく、

$R^{c,c}$ は、水素または飽和C₁₋₄炭化水素基であり、

$R^{3,a}$ は、オキソ；ハロゲン；シアノ；基 $R^{a,a} - R^{e,e}$ ；あるいはO、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を含み、所望によりC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アシル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、もしくはC₁₋₄アルキルスルホニルにより置換されていてもよい、3 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環であり、

$R^{e,e}$ は、

・水素、あるいは

・ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、およびN($R^{c,c}$)₂から選択される1個以上の置換基により所望により置換されていてもよいC₁₋₆非環式飽和炭化水素基、あるいは

10

20

30

40

50

・ベンジル基（ここで前記ベンジル基のベンゼン環は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから選択される1～3個の置換基で所望により置換されていてもよく、ここで前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基はそれぞれ、所望により1個以上のフッ素原子で置換されていてもよい）である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R^1 が、
 ハロゲン、
 CO_2R^5 (R^5 は水素または C_{1-6} アルキル)、
 SO_2R^5 、
 C_{1-4} アルキル（所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシまたは1個以上のフッ素原子により置換されていてもよい）、
 C_{1-4} アルコキシ（所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシまたは1個以上のフッ素原子により置換されていてもよい）、あるいは
 基Q、 $C(O)NHQ$ 、 $HNC(O)Q$ 、 $C(O)NH-Alk-Q$ 、 $HNC(O)-Alk-Q$ 、 $NH-Alk-Q$ 、 CH_2Q 、 $S(O)Q$ 、 SO_2Q 、 $C(O)Q$ 、または
 $O-Alk(OH)_p-Q$ （ここでAlkは、2～5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレン基であり、pは0または1であるが、ただしOとQ、またはOHとQ、またはOとOHの間には少なくとも2個の炭素原子が並んで存在する）から選択され、そしてQが、
 - 窒素環員を含みそしてO、N、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子環員を所望により含んでいてもよい飽和または部分的不飽和の4～8員（例えば、4～7員）を有するヘテロ環Hetero¹（ここで前記ヘテロ環Hetero¹は、=O、OH、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される1個以上の置換基により所望により置換されていてもよい）、
 - ヒドロキシ、
 - NR^7R^8 （ここで R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルであり； R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2R^9 または COR^9 であり、前記 C_{1-4} アルキル部分はそれぞれ
 のとき、OH、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、あるいはフェニルにより所望により置換されていてもよい）、
 - $O-Alk-Q'$ （ここでAlkは、上に定義した通りであり、 Q' は、上に定義した所望により置換されていてもよい4～8員（例えば、4～7員）の飽和ヘテロ環式環Hetero¹または基 NR^7R^8 ）、
 - $O-Q''$ （ここで Q'' は、窒素環員を含みそしてO、N、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子環員を所望により含んでいてもよい飽和または部分的不飽和の4～8員（例えば、4～7員）を有するヘテロ環Hetero¹であり、前記ヘテロ環Hetero¹は、=O、OH、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される1個以上の置換基により場合により置換されていてもよい）、
 - O、N、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子環員（この中で少なくとも1個はNである）を含む5または6員の単環式ヘテロアリール環（前記ヘテロアリール環は、OH、ハロゲン、CN、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} ア

10

20

30

40

50

ルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ - もしくはジ - C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい) から選択され、

R^9 が、O、N、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のアリールまたはヘテロアリール基により所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル (ここで前記アリールおよびヘテロアリール基は、所望により C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、またはシアノにより置換されていてもよい) である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 が、
ハロゲン、
 CO_2R^5 (R^5 は C_{1-6} アルキルである)、
 SO_2R^5 、
 C_{1-4} アルキル (所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシにより置換されていてもよい)、
 C_{1-4} アルコキシ (所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシにより置換されていてもよい)、あるいは
基 Q、 CH_2Q 、 $S(O)Q$ 、 SO_2Q 、 $C(O)Q$ 、または $O-Alk(OH)_p-Q$ (ここで Alk は、2 ~ 5 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレン基であり、 p は、0 または 1 であるが、ただし O と Q、または OH と Q、または O と OH の間には少なくとも 2 個の炭素原子が並んで存在する) から選択され、そして
Q が、

- 窒素環員を含みそして O、N、および S から選択されるさらなるヘテロ原子環員を所望により含んでいてもよい飽和または部分的な不飽和の 4 ~ 7 員のヘテロ環 H e t¹ (ここで前記ヘテロ環 H e t¹ は、= O、OH、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキル、アミノ - C_{1-4} アルキル、モノ - もしくはジ - C_{1-4} アルキルアミノ - C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ - もしくはジ - C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ - およびジ - C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい)、

- ヒドロキシ、
- NR^7R^8 (ここで R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルであり; R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2R^9 、または COR^9 であり、前記 C_{1-4} アルキル部分はそれぞれのとき、OH、アミノ、モノ - もしくはジ - C_{1-4} アルキルアミノ、またはフェニルにより所望により置換されていてもよい)、
- $O-Alk-Q'$ (ここで Alk は、上に定義した通りであり、 Q' は、上に定義した所望により置換されていてもよい 4 ~ 7 員の飽和ヘテロ環式環 H e t¹ または基 NR^7R^8 である)、

- $O-Q''$ (ここで Q'' は、窒素環員を含みそして O、N、および S から選択されるさらなるヘテロ原子環員を所望により含んでいてもよい飽和または部分的な不飽和の 4 ~ 7 員のヘテロ環 H e t¹ であり、前記ヘテロ環 H e t¹ は、= O、OH、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキル、アミノ - C_{1-4} アルキル、モノ - もしくはジ - C_{1-4} アルキルアミノ - C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ - もしくはジ - C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ - およびジ - C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい)、

- O、N、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子環員 (この中で少なくとも 1 個は N である) を含む 5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール環 (前記ヘテロアリール環は、OH、ハロゲン、CN、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキル、アミノ - C_{1-4} アルキル、モノ - もしくはジ - C_{1-4} アルキルアミノ - C_{1-4} アル

10

20

30

40

50

キル、アミノ、モノ - もしくはジ - C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ - およびジ - C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい) から選択され、

R^9 が、O、N、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のアリールまたはヘテロアリール基により場合により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル (ここで前記アリールおよびヘテロアリールの基は、所望により C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、またはシアノにより置換されていてもよい) である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^1 が基 O - Alk - Q であり、前記部分 Alk が、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH(Me)$ 、 CH_2CMe_2 、 $CH_2CH_2CH(Me)$ 、および $CH_2CH_2CMe_2$ から選択される、請求項 11 または 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

Q が、

- ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、およびピペラジン (それぞれ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ - およびジ - C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい) から選択される 5 または 6 員の飽和ヘテロ環式環、

- SO_2R^5 、

- ヒドロキシ、および

- NR^7R^8 (ここで R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルであり; R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2R^9 、または COR^9 である) から選択される、請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

Ar^2 が、フェニル、チオフェン、フラン、インドール、ベンゾフラン、ピリジン、およびピラゾール環から選択され、それぞれ所望により 0、1 または 2 個の置換基 R^2 により置換されていてもよい、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

Ar^2 が、所望により置換されていてもよいフェニル環である (ここで、0、1 または 2 個の任意の置換基 R^2 が存在していてもよい)、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が存在しないか、あるいは、フッ素、塩素、臭素、所望により 1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよいメチル、所望により 1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよいメトキシ、シアノ、メチルスルホニル、アセチルアミノ、およびメチルスルホニルアミノから選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

Ar^2 が、非置換であるか、あるいは、フッ素; 塩素; 臭素; 所望により 1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよいメチル; 所望により 1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよいメトキシ; シアノ; メチルスルホニル; アセチルアミノ; およびメチルスルホニルアミノから選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されている、フェニル基である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

(a) FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼから選択されるキナーゼにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療;

(b) FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼから選択されるキナーゼの異常な発

10

20

30

40

50

現を特徴とする病態もしくは症状の予防または治療；

(c) 癌などの増殖性疾患の予防または治療；または

(d) 異常な細胞増殖を含む、もしくはそれに起因する疾患または症状の予防または治療に用いるための、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼなどのキナーゼの活性を阻害または制御する化合物、ならびにキナーゼにより仲介される病態または症状の治療または予防における当該化合物の使用に関する。また、当該化合物を含む医薬組成物、その調製方法、および新規な化学中間体が提供される。

10

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、細胞内における様々なシグナル伝達過程の制御に関与する構造的に関連する酵素の大きなファミリーを形成している（ハーディー（Hardie）およびハンクス（Hanks）、1995年、「ザ・プロテインキナーゼ・ファクトブック I・アンド・II（The Protein Kinase Facts Book, I and II）」アカデミックプレス（Academic Press）、サンディエゴ、カリフォルニア）。前記キナーゼは、それらがリン酸化する基質により、各ファミリーに分類される（例えば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン/スレオニン、脂質など）。これらのキナーゼファミリーの各々に通常対応する配列モチーフが特定されている（例えば、ハンクス（Hanks）およびハンター（Hunter）、「米国実験生物学協会誌（FASEB J.）」、1995年、9、576 ~ 596；ナイトン（Knighton）ら、「サイエンス（Science）」、1991年、253、407 - 414；ハイルズ（Hiles）ら、「セル（Cell）」、1992年、70、419 - 429；クンツ（Kunz）ら、「セル（Cell）」、1993年、73、585 ~ 596；ガルシア - ブストス（Garcia-Bustos）ら、「欧州分子生物学機構誌（EMBO J.）」、1994年、13、2352 ~ 2361）。

20

【0003】

プロテインキナーゼはそれらの制御メカニズムにより特徴付けられ得る。これらのメカニズムには、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるリン酸基転移、タンパク質 - タンパク質相互作用、タンパク質 - 脂質相互作用、およびタンパク質 - ポリヌクレオチド相互作用がある。個々のプロテインキナーゼは2以上のメカニズムにより制御され得る。

30

【0004】

キナーゼは、リン酸基を標的タンパク質へ付加することにより、増殖、分化、アポトーシス、運動、転写、翻訳、および他のシグナル伝達作用を含む、それらに限定されない多くの異なる細胞過程を制御している。これらのリン酸化現象は、標的タンパク質の生物学的機能を調節または制御する分子オン/オフスイッチとして作用する。標的タンパク質のリン酸化は、様々な細胞外シグナル（ホルモン、神経伝達物質、増殖、および分化因子など）、細胞周期現象、環境ストレス、または栄養ストレスなどに反応して生じる。適切なプロテインキナーゼは、例えば、代謝酵素、制御タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャンネルもしくはイオンポンプ、または転写因子を（直接的または間接的に）活性化または不活性化するために、シグナル伝達経路において機能する。タンパク質リン酸化の制御の欠陥に起因する制御されないシグナルは、例えば、炎症、癌、アレルギー/喘息、免疫系の疾病および症状、中枢神経系の疾病および症状、および血管新生を含む、多くの疾病に関与している。

40

【0005】

オーロラキナーゼ

これまでに哺乳類でオーロラキナーゼファミリーの3種類のメンバーが発見されている（ニグ（Nigg）、「ナショナルレビュー・オブ・モレキュラーセルバイオロジー（Nat. Rev. Mol. Cell Biol.）」、2001年、2、21 - 32）。オーロラAキナーゼ（前記

50

文献ではオーロラ 2 とも呼ばれている) は、細胞周期の G 2 期と M 期に關与するセリン / スレオニンキナーゼであり、有糸分裂の重要な制御因子である。オーロラキナーゼ A は、有糸分裂のチェックポイントの制御、染色体ダイナミクス、および細胞質分裂に役割を果たしていると考えられる (アダムス (Adams) ら、 「 トレンズ・イン・セルバイオロジー (Trends Cell Biol.) 」、 2 0 0 1 年、 1 1、 4 9 - 5 4)。オーロラキナーゼは分裂間期の細胞の中心体、二極紡錘体の分裂極、および分裂装置の中央体に存在する。

【 0 0 0 6 】

現在知られている他の 2 種のオーロラキナーゼは、オーロラ B (前記文献ではオーロラ 1 とも称される) およびオーロラ C (前記文献ではオーロラ 3 とも称される) である。オーロラキナーゼは相同性の高い触媒ドメインを有するが、その N 末端部分で著しく異なる (カタヤマ (Katayama) ら、 「 キャンサーメタスタシスレビュー (Cancer Metastasis Rev.) 」、 2 0 0 3 年、 2 2 (4)、 4 5 1 - 6 4)。

10

【 0 0 0 7 】

オーロラキナーゼ A および B の基質は、キネシン様モータータンパク質、紡錘体装置タンパク質、ヒストン H 3 タンパク質、動原体タンパク質、および腫瘍抑制タンパク質 p 5 3 を含むものであると確認されている。

【 0 0 0 8 】

オーロラ A キナーゼは紡錘体の形成に關与し、それらが紡錘体関連タンパク質をリン酸化する G 2 期初期に中心体に局在すると考えられている (プライジェント (Prigent) ら、 「 セル (Cell) 」、 2 0 0 3 年、 1 1 4、 5 3 1 - 5 3 5)。ヒロタ (Hirota) ら (「 セル (Cell) 」、 2 0 0 3 年、 1 1 4、 5 8 5 - 5 9 8) により、オーロラ A プロテインキナーゼを枯渇させた細胞は有糸分裂に進入することができないことが見出された。さらに、様々な種におけるオーロラ A 遺伝子の変異または破壊は、中心体の分離および成熟の欠陥、紡錘体異常、ならびに染色体分離の欠陥を含む有糸分裂異常をもたらすことが見出されている (アダムス (Adams)、 2 0 0 1 年)。

20

【 0 0 0 9 】

オーロラキナーゼ A は、一般に、胸腺および精巣のような分裂細胞の割合の高い組織を除く大部分の正常組織において低レベルで発現される。しかしながら、多くのヒト癌において高レベルのオーロラキナーゼが見出されている (ギート (Giet) ら、 「 ジャーナル・オブ・セルサイエンス (J. Cell. Sci.) 」、 1 9 9 9 年、 1 1 2、 3 5 9 1、およびカタヤマ (Katayama)、 2 0 0 3 年)。さらに、オーロラ A キナーゼは、多くのヒト癌で増幅されることがしばしば見出されている染色体 2 0 q 1 3 領域にもマッピングされている。

30

【 0 0 1 0 】

このように、例えば、ヒト乳癌、卵巣癌、および膵臓癌において有意なオーロラ A の過剰発現が検出されている (シュウ (Zhou) ら、 「 ネイチャージェネティクス (Nat. Genet.) 」、 1 9 9 8 年、 2 0、 1 8 9 - 1 9 3、タナカ (Tanaka) ら、 「 キャンサーリサーチ (Cancer Res.) 」、 1 9 9 9 年、 5 9、 2 0 4 1 - 2 0 4 4 およびハン (Han) ら、 「 キャンサーリサーチ (Cancer Res.) 」、 2 0 0 2 年、 6 2、 2 8 9 0 - 2 8 9 6 を参照のこと)。

40

【 0 0 1 1 】

さらに、イソラ (Isola)、 「 アメリカン・ジャーナル・オブ・パソロジー (American Journal of Pathology) 」、 1 9 9 5 年、 1 4 7、 9 0 5 - 9 1 1 は、オーロラ A 遺伝子座 (2 0 q 1 3) の増幅がリンパ節転移陰性乳癌を有する患者の予後不良と相關していることを報告している。

【 0 0 1 2 】

ヒト膀胱癌ではオーロラ - A の増幅および / または過剰発現が觀察され、異数性および侵襲性の臨床特性にオーロラ - A の増幅が関連している (セン (Sen) ら、 「 米国国立癌研究所誌 (J. Natl. Cancer Inst.) 」、 2 0 0 2 年、 9 4、 1 3 2 0 - 1 3 2 9 を参照のこと)。

50

【 0 0 1 3 】

オーロラ - A の高い発現は、結腸直腸癌（ビショフ（Bischoff）ら、「欧州分子生物学機構誌（EMBO J.）」、1998年、17、3052 - 3065、およびタカハシ（Takahashi）ら、「日本癌学会誌（Jpn. J. Cancer Res.）」、2000年、91、1007 - 1014を参照のこと）、卵巣癌（グリツコ（Gritsko）ら、「クリニカルカンサーリサーチ（Clin. Cancer Res.）」、2003年、9、1420 - 1426を参照のこと）、ならびに胃癌（サクラ（Sakakura）ら、「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）」、2001年、84、824 - 831を参照のこと）の50%以上で検出されている。

【 0 0 1 4 】

タナカ（Tanaka）ら（「カンサーリサーチ（Cancer Research）」、1999年、59、2041 - 2044）は、浸潤性乳管腺癌の94%でオーロラAの過剰発現の証拠を見出した。

【 0 0 1 5 】

また、腎臓癌、子宮頸癌、神経芽腫、メラノーマ、リンパ腫、膵臓癌、および前立腺癌細胞株でも、高レベルのオーロラAキナーゼが見出されている（ビショフ（Bischoff）ら、1998年、「欧州分子生物学機構誌（EMBO J.）」、17、3052 - 3065；キムラ（Kimura）ら、「ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー（J. Biol. Chem.）」、1999年、274：7334 - 7340；シュウ（Zhou）ら、「ネイチャージェネティクス（Nature Genetics）」、20：189 - 193、1998年；リ（Li）ら、「クリニカルカンサーリサーチ（Clin. Cancer Res.）」、9（3）：991 - 7、2003年）。

【 0 0 1 6 】

ロイス（Royce）らは、原発性乳癌の約4分の1でオーロラ2遺伝子（STK15またはBTAKとしても知られている）の発現が示されることを報告している（「カンサー（Cancer）」、2004年、100（1）、12 - 19）。

【 0 0 1 7 】

ライハルト（Reichardt）ら（「オンコロジーレポート（Oncol Rep.）」、2003年、10（5）：1275 - 9）は、グリオーマにおけるオーロラ増幅を調べるためのPCRによる定量的DNA分析により、WHO病期の異なる16の腫瘍のうち5つ（31%）（1つがグレードII、1つがグレードIII、3つがグレードIV）が、オーロラ2遺伝子のDNA増幅を示したことを明らかにした。オーロラ2遺伝子の増幅は、腫瘍形成の遺伝的経路に役割を果たす、ヒトグリオーマにおけるランダムでない遺伝子変化である可能性があるとの仮説が立てられた。

【 0 0 1 8 】

また、ハマダ（Hamada）ら（「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ヘマトロジー（Br. J. Haematol.）」、2003年、121（3）、439 - 47）による結果は、オーロラ2が非ホジキンリンパ腫の疾病活性だけでなく、非ホジキンリンパ腫の腫瘍形成を示すために有効な候補であることも示唆している。この遺伝子の機能を制限することから起こる腫瘍細胞増殖の遅延は非ホジキンリンパ腫の治療手法となり得る。

【 0 0 1 9 】

グリツコ（Gritsko）ら（「臨床癌研究（Clin. Cancer Res.）」、2003年、9（4）、1420 - 6）による研究では、原発性卵巣癌を有する92名の患者においてオーロラAのキナーゼ活性およびタンパク質レベルが調査された。生体外キナーゼ分析では、44症例（48%）で高いオーロラAキナーゼ活性が示された。52検体（57%）で高いオーロラAタンパク質レベルが検出された。オーロラAの高いタンパク質レベルはキナーゼ活性の上昇とよく相関していた。

【 0 0 2 0 】

リ（Li）ら（「臨床癌研究（Clin. Cancer Res.）」、2003年3月、9（3）：991 - 7）によって得られた結果は、膵臓腫瘍および膵臓癌細胞株でオーロラA遺伝子が

10

20

30

40

50

過剰発現されることを示し、オーロラ A の過剰発現が膵臓癌形成に役割を果たし得ることを示唆している。

【 0 0 2 1 】

同様に、オーロラ A 遺伝子の増幅およびそれがコードする有糸分裂キナーゼの、関連する発現増加が、ヒト膀胱癌における異数性および侵襲性の臨床特性と関連していることが示された（「国立癌研究所誌（J. Natl. Cancer Inst.）」、2002年、94（17）、1320 - 9）。

【 0 0 2 2 】

いくつかのグループによる研究（デュテルトル（Dutertre）およびプライジェント（Prigent）、「モレキュラーインターベンション（Mol. Interv.）」、2003年、3（3）、127 - 30、ならびにアナンド（Anand）ら、「キャンサーセル（Cancer Cell）」、2003年、3（1）、51 - 62）は、オーロラキナーゼ活性の過剰発現がいくつかの現行癌治療に対する耐性に関連していることを示唆している。例えば、マウス胚線維芽細胞におけるオーロラ A の過剰発現は、タキサン誘導体の細胞毒性に対するこれらの細胞の感受性を低下させ得る。従って、オーロラキナーゼ阻害剤は、既存の治療に耐性を発達させた患者において特に役立つ可能性がある。

【 0 0 2 3 】

これまでに行われた研究に基づけば、オーロラ A キナーゼの阻害は、腫瘍成長を停止させる有効な手段であると予想される。

【 0 0 2 4 】

正常細胞と比較して、腫瘍細胞ではオーロラ B の発現の増加があることも示されている（アダムス（Adams）ら、「クロモソマ（Chromasoma）」、2001年、110、65 - 74）。ある報告書では、オーロラ B の過剰発現がセリン 10 でのヒストン H 3 の増加したリン酸化を介した異数性を誘発すること、およびオーロラ B を過剰発現する細胞がより侵襲性の腫瘍を形成しかつ転移性腫瘍を形成する傾向がより高いことが示唆されている（オオタ（Ota）ら、「キャンサーリサーチ（Cancer Res.）」、2002年、62、5168 - 5177）。

【 0 0 2 5 】

オーロラ B は、ヒト細胞における紡錘体チェックポイントの機能および中期染色体整列の両方に必要である（アダムス（Adams）ら、「ジャーナル・オブ・セルバイオロジー（J. Cell Biol.）」、2001年、153、865 - 880；カリオ（Kallio）ら、「カレントバイオロジー（Curr. Biol.）」、2002年、12、900 - 905；ならびにムラタ - ホリ（Murata-Hori）およびワン（Wang）、「カレントバイオロジー（Curr. Biol.）」、2002年、12、894 - 899）。オーロラ B キナーゼ活性の抑制は、染色体整列、紡錘体チェックポイント機能、および細胞質分裂を低下させることが示された（ディッチフィールド（Ditchfield）ら、「ジャーナル・オブ・セルバイオロジー（J. Cell Biol.）」、2003年、161、267 - 280、およびハウフ（Hauf）ら、「ジャーナル・オブ・セルバイオロジー（J. Cell Biol.）」、2003年、161、281 - 294）。従って、短時間の遅延後、細胞は分裂せずに 4 N の DNA 含量を伴って有糸分裂を離れ、その後は急速に増殖能を失う。

【 0 0 2 6 】

ハリントン（Harrington）ら（「ネイチャーメディシン（Nat Med.）」、2004年、10（3）、262 - 7）は、オーロラキナーゼ阻害剤が腫瘍増殖を抑制し、生体内で腫瘍退縮を誘導することを実証した。この研究では、オーロラキナーゼ阻害剤は癌細胞の増殖を遮断し、また、白血病細胞株、結腸直腸細胞株、および乳房細胞株を含む様々な癌細胞株において細胞死を誘導した。さらに、白血病細胞でのアポトーシスの誘導による白血病の治療の可能性を示した。VX - 680 は、患者からの治療抵抗性の原発性急性骨髄性白血病（AML）細胞を強力に破壊した（アンドリュース（Andrews）、「オンコジーン（Oncogene）」、2005年、24、5005 - 5015）。

【 0 0 2 7 】

マンフレディ (Manfredi) ら (「米国科学アカデミー紀要 (PNAS)」、2007年、104、4106 - 4111) は、オーロラ A の低分子阻害剤が生体内で腫瘍増殖を抑制することを示した。この研究では、ピークル処理したマウスに対して HCT - 116 腫瘍を伴うマウスおよび PC - 3 腫瘍を伴うマウスにおいて用量依存的な腫瘍増殖阻害が示された。HCT - 116 細胞異種移植片に対して 84% および PC - 3 細胞異種移植片に対して 93% までの腫瘍増殖阻害が観察された。

【0028】

モーロック (Mortlock) ら (「クリニカルカンサーリサーチ (Clin Cancer Res.)」、2007年、13 (12)、3682 - 3688) は、オーロラ B の低分子阻害剤が生体内で腫瘍増殖を抑制することを示した。樹立した SW620、HCT - 116、Colo205、A549、Calu - 6、または HL - 60 腫瘍異種移植片を有する免疫不全マウスに、皮下用ミニポンプ点滴により低分子阻害剤 AZD1152 を 48 時間にわたり投与した。全ての場合で、腫瘍増殖の阻害は 55% から 100% までに及び、HL - 60 異種移植片を有する 11 匹の動物中 8 匹で完全な腫瘍退縮が観察された。

【0029】

今日までに得られた証拠に基づけば、オーロラキナーゼ阻害剤は、腫瘍増殖を停止させることならびに、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、卵巣癌などの癌、非ホジキンリンパ腫、グリオーマ、非類内膜性子宮内膜癌、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、B 細胞リンパ腫 (マントル細胞)、および急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の治療に特に有用である可能性があると考えられる。

【0030】

FLT3

FMS 様チロシンキナーゼ 3 (FLT3) は、造血細胞および非造血細胞の増殖、分化、およびアポトーシスに關与する受容体チロシンキナーゼである (シェイジェン (Scheijen) およびグリフィン (Griffin))、「オンコジーン (Oncogene)」、2002年、21、3314 - 3333、ならびにライリー (Reilly)、「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ヘマトロジー (British Journal of Haematology)」、2002年、116、744 - 757)。天然リガンド (FL) の結合の結果として、FLT3 受容体が二量化し、そのチロシンキナーゼドメインの活性化、受容体の自己リン酸化、ならびに下流のシグナル伝達分子 (例えば、PI3K (ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ) の p85 サブユニット、PLC - ガンマ (ホスホリパーゼ - C ガンマ)、STAT5a (転写因子 5a のシグナル伝達物質および活性剤)、および SRC ファミリーチロシンキナーゼ) の動員をもたらす (ジリランド (Gilliland) およびグリフィン (Griffin))、「ブラッド (Blood)」、2002年、100 (5)、1532 - 42; ドレクスラー (Drexler)、「ルキミア (Leukemia)」、1996年、10 (4)、588 - 99; およびラバンディ (Ravandi) ら、「クリニカルカンサーリサーチ (Clin Cancer Res.)」、2003年、9 (2)、535 - 50)。

【0031】

リン酸化によるこれら下流のシグナル伝達分子の活性化は、FLT3 の増殖効果および生存促進効果をもたらす (ジリランド (Gilliland) およびグリフィン (Griffin)) (2002) ならびにリーバイス (Levis) およびスモール (Small)、「ルキミア (Leukemia)」、2003年、17 (9)、1738 - 52)。

【0032】

受容体の膜近傍領域における遺伝子内縦列重複を伴うかまたは活性化ループにおける D835 の点変異を通じた FLT3 の体細胞変異は、未熟な骨髄性白血球の過剰生産によって引き起こされる白血球の癌である急性骨髄性白血病 (AML) の患者の約 30% で実証されている (ナカオ (Nakao) ら、「ルキミア (Leukemia)」、1996年、10 (12)、1911 - 8; シード (Thiede) ら、「ブラッド (Blood)」、2002年、99 (12)、4326 - 35; ヤマモト (Yamamoto) ら、「ブラッド (Blood)」、2001年、97 (8)、2434 - 9; アブ - ドゥヒエル (Abu-Duhier) ら、「ブリティッシュ

・ジャーナル・オブ・ヘマトロジー (Br. J. Haematol.)」、2000年、111(1)、190-5; ならびにアブ・ドゥヒエル (Abu-Duhier) ら、「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ヘマトロジー (Br. J. Haematol.)」、2001年、113(4)、983-8)。

【0033】

AMLにおける白血病的形質転換に寄与する、他のリガンド非依存性のFLT3の活性化変異が最近になって記述されている。診断時のそのような変異の存在は、一部の患者における予後の悪さに関連づけられている。(チャン (Jiang) ら、「ブラッド (Blood)」、2004年、104(6)、1855-8、およびキンドラ (Kindler) ら、「ブラッド (Blood)」、2005年、105(1)、335-40)。

10

【0034】

FLT4

FLT4は、VEGFR-1およびVEGFR-2遺伝子産物と構造上密接に関連している受容体チロシンキナーゼである。FLT4は、そのリガンドVEGF-Cにより活性化され、血管形成およびリンパ管形成を促進する(アリタロ (Alitalo) およびカルメリート (Carmeliet)、「キャンサーセル (Cancer Cell)」、2002年、1、219-227; プレート (Plate)、「ネイチャーメディシン (Nat. Med.)」、2001年、7、151-152; およびスコベ (Skobe) ら、「ネイチャーメディシン (Nat. Med.)」、2001年、7、192-198)。

【0035】

20

FLT4は、以下のものを含む様々なヒト悪性腫瘍において発現されることが分かっている。肺腺癌(リ (Li) ら、「チャイニーズメディカルジャーナル (Chin. Med. J.)」、2003年、116、727-730)、結腸直腸腺癌(ヴィッテ (Witte) ら、「アンチキャンサーリサーチ (Anticancer Res.)」、2002年、22、1463-1466)、前立腺癌(カウシャル (Kaushal) ら、「クリニカルキャンサーリサーチ (Clin. Cancer Res.)」、2005年、11、584)、頭頸部癌(ノイクリスト (Neuchrist) ら、「ヘッドネック (Head Neck)」、2003年、25、464)、ルキミア(ディアス (Dias) ら、「ブラッド (Blood)」、2002年、99、2179)、およびカポジ肉腫(ベニング (Weninger) ら、「ラボラトリインベスティゲーション (Lab. Invest.)」、1999年、79、243-251)。FLT4の発現はまた、異なる段階の子宮頸癌と相関することが示されている(バントラッペン (Van Trappen) ら、「ジャーナル・オブ・パソロジー (J. Pathol.)」、2003年、201、544-554)。

30

【0036】

VEGF-CおよびFLT4の発現レベルは、肺腺癌を患う癌患者の段階およびリンパ節転移そして生存と相関することが分かった。VEGF-C/FLT4軸は、癌細胞の移動および侵襲性を増進することが示された(クオ (Kuo) ら、2006年、「キャンサーセル (Cancer Cell)」、9、209-223)。

【0037】

リッケバーグ (J. Lykkeberg) ら、「アクタケミカスカンジナビカ (Acta Chemica Scandinavica)」、シリーズB: オーガニックケミストリー・アンド・バイオケミストリー (Organic Chemistry and Biochemistry)、1975年、B29(7)、793-5は、
置換 - (1-テトラゾリル) アクリルアミドの熱分解によるいくつかの2, 4-二置換イミダゾール-5-カルボキサミドの調製を記載している。当該記事で開示された化合物には、2, 5-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミドおよび2-フェニル-5-チオフェン-2-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミドがある。

40

【0038】

ポノマレフ (Ponomarev) ら、Zhurnal Fizicheskoi Khimii、1990年、64(10)、2723-9(ケミカルアブストラクト (Chem Abs.)、114:100938)は、溶融オキサゾール化合物の電子吸収スペクトルを記載してい

50

る。当該記事に開示された化合物には、2, 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミドがある。

【0039】

オザキ (Ozaki) ら、ケミカル・アンド・ファーマシューティカルブレティン (Chem. Pharm. Bull.) 1983年、31(12)、4417-24は、血小板凝集阻害剤として一連の2 - 置換オキサゾール化合物を開示している。当該記事で例示された化合物の1つには、2 - フェニル - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミドがある。

【0040】

J P 63 - 10767およびJ P 86 - 155456 (ヨシトミ (Yoshitomi)) は、鎮痛剤および抗炎症剤としてジアリールイミダゾールを開示している。化合物2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドが特に開示されている。

10

【0041】

WO 2006 / 095159 (アストラゼネカ) は、細胞増殖阻害剤としてイミダゾリル - アニリノ - ピリミジンを開示している。

WO 02 / 00649 (アストラゼネカ) は、オーロラキナーゼ阻害剤として置換キナゾリンを開示している。

WO 2004 / 005283 (バーテックス) は、プロテインキナーゼ阻害薬として、ピリジルおよびピリミジニルで置換されたオキサゾール、チアゾール、およびイミダゾールを開示している。

20

【0042】

WO 2007 / 043400 (キッセイ薬品) は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤としてアリールおよびヘテロアリールピラゾール誘導体を開示している。化合物2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミドが、化学中間体として特に開示されている。

WO 2005 / 040139 (ABサイエンス他) およびWO 2007 / 131953 (ABサイエンス) は、様々なチロシンキナーゼの阻害剤として2 - フェニルアミノ - オキサゾールを開示している。

WO 2008 / 024980 (セレネックス) は、Hsp90阻害活性を有し、癌を含む様々な疾病の治療に有用な、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、オキサゾール、およびチアゾール誘導体を開示している。

30

【発明の概要】

【0043】

発明の概要

本発明は、キナーゼ調節または阻害活性を有しており、キナーゼにより仲介される病態または症状の予防または治療において有用となると予想される化合物を提供する。

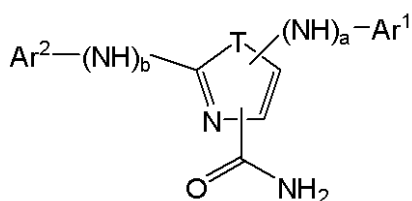
本発明の化合物は、下記および本明細書に添付の請求項に定義および記載される。

【0044】

従って、一局面では、本発明は、式(1)：

40

【化1】



(1)

[式中、a は、0 または 1 であり、

b は、0 または 1 であり、

ただし、a と b との合計は、0 または 1 であり、

T は、O または NH であり、

Ar^1 は、O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^1 により置換されていてもよい、単環式または二環式の 5 ~ 10 員のアリールあるいはヘテロアリール基であり、

Ar^2 は、O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい、単環式または二環式の 5 ~ 10 員のアリールあるいはヘテロアリール基であり、

R^1 は、ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^b$ ；あるいは O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子（例えば、2 個までのヘテロ原子）を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環であり、

R^a は、結合、O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ 、または $NR^c SO_2$ であり、

【0045】

R^b は、

・水素、あるいは

・O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子（例えば、2 個までのヘテロ原子）を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環、あるいは、

・ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ； $N(R^c)_2$ ；ならびに O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子（例えば、2 個までのヘテロ原子）を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環から選択される、所望により 1 個以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-12} 非環式炭化水素基であり（ここで前記 C_{1-12} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭化水素ではない）は、所望により O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ 、もしくは $NR^c SO_2$ により置換されていてもよい）、

R^c は、水素または C_{1-4} 炭化水素基であり、

X^1 は、O、S、または NR^c であり、

X^2 は、= O、= S、または = NR^c であり、

R^2 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または基 $R^a - R^d$ であり、

R^d は、水素；所望により 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基；またはベンジル基であり（ここで前記ベンジル基のベンゼン環は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で所望により置換されていてもよく、ここで前記ベンゼン環上の C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ置換基はそれぞれ、所望により 1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよい）、

R^3 は、 X^2 ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^e$ ；または O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子（例えば、2 個までのヘテロ原子）を含み、所望により基 R^4 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式もしくはヘテロ環式環であり、

【0046】

R^e は、

・水素、

・ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ；および $N(R^c)_2$ から選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-6} 非環式炭化水素基（ここで前記 C_{1-6} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭化水素ではない）は、所望により O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1 C(X^2)$

10

20

30

40

50

)、 $C(X^2)X^1$ 、もしくは $X^1C(X^2)X^1$ により置換されていてもよい)、または

- ベンジル基(ここで前記ベンジル基のベンゼン環は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから選択される1~3個の置換基で所望により置換されていてもよく、ここで前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基はそれぞれ、1個以上のフッ素原子で所望により置換されていてもよい)であり、そして

R^4 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、および基 $R^a - R^d$ から選択され、

ただし、 a が0のとき、 Ar^1 は2-アミノピリジン-4-イルまたは2-アミノ-ピリミジン-4-イル基以外であり(ここで前記2-アミノ部分は所望により置換されていてもよい)、

$Ar^2 - (NH)_b$ - および $Ar^1 - (NH)_a$ - のいずれも、所望により置換されていてもよいキノキサリン-4-イルアミノ基を形成せず、そして

a が1で、 b が0であるとき、 Ar^2 は、6員の非芳香性の炭素環式環と縮合したピロールまたはピラゾール環を含む二環式基以外である(ここで Ar^2 の結合点は、前記ピロールまたはピラゾール環の窒素原子である)

で示されるアミド、またはその塩、溶媒和物、N-オキシド、もしくは互変異性体である化合物を提供するが、

【0047】

以下の化合物：

2,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミドおよびその互変異性体

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2-フェニル-5-チオフェン-2-イル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2-フェニル-5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸アミド、

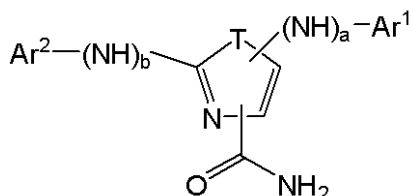
2,5-ジフェニル-オキサゾール-4-カルボン酸アミド、および

2-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-オキサゾール-4-カルボン酸アミドを除く。

【0048】

一態様では、本発明は式(1a)：

【化2】



(1a)

[式中、 a は、0または1であり、

b は、0または1であり、

ただし、 a と b との合計は、0または1であり、

T は、OまたはNHであり、

Ar^1 は、O、N、およびSから選択される4個までのヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 R^1 により置換されていてもよい、単環式または二環式の5~10員のアリールあるいはヘテロアリール基であり、

Ar^2 は、O、N、およびSから選択される4個までのヘテロ原子を含み、所望により1

10

20

30

40

50

個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい、単環式または二環式の 5 ~ 10 員のアリールあるいはヘテロアリール基であり、

R^1 は、ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^b$ ；あるいは O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式またはヘテロ環式環であり、

R^a は、結合、O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ 、または $NR^c SO_2$ であり、

R^b は、

・水素、

・O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式またはヘテロ環式環、または

・ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ； $N(R^c)_2$

；ならびに O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式もしくはヘテロ環式環；から選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-12} 非環式炭化水素基（ここで前記 C_{1-12} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭化水素ではない）は、所望により O、CO、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1 C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ 、もしくは $NR^c SO_2$ により置換されていてもよい）であり、

【0049】

R^c は、水素または C_{1-4} 炭化水素基であり、

X^1 は、O、S、または NR^c であり、

X^2 は、=O、=S、または = NR^c であり、

R^2 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または基 $R^a - R^d$ であり、

R^d は、水素または所望により 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基であり、

R^3 は、 X^2 ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^e$ ；または O、N、および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を含み、所望により基 R^4 により置換されていてもよい 3 ~ 7 員の炭素環式もしくはヘテロ環式環であり、

R^e は、

- 水素、

- ヒドロキシ；オキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；アミノ；および $N(R^c)_2$ から選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-6}

非環式炭化水素基（ここで前記 C_{1-6} 非環式炭化水素基の 1 ~ 3 個の炭素原子（ただし全ての炭化水素ではない）は、所望により O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、または $X^1 C(X^2)X^1$ により置換されていてもよい）であり、そして

R^4 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、および基 $R^a - R^d$ から選択され、

ただし、a が 0 のとき、 Ar^1 は 2 - アミノピリジン - 4 - イルまたは 2 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル基以外であり、ここで前記 2 - アミノ部分は所望により置換されていてもよく、そして

$Ar^2 - (NH)_b$ - および $Ar^1 - (NH)_a$ - のいずれも、所望により置換されていてもよいキノキサリン - 4 - イルアミノ基を形成しない]

で示されるアミド、またはその塩、溶媒和物、N - オキシド、もしくは互変異性体である化合物を提供するが、

【0050】

以下の化合物：

2, 5 - ジフェニル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール -

10

20

30

40

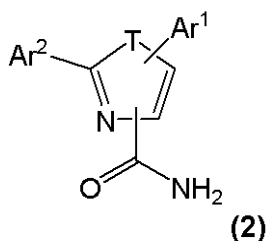
50

4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、
 2 - フェニル - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド
 およびその互変異性体、
 2 - フェニル - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カル
 ボン酸アミド、
 2 , 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、ならびに
 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミドを除
 く。

【 0 0 5 1 】

化合物の 1 サブグループでは、a と b は、両方とも 0 であり、従って、前記化合物は、
 式 (2) :

【化 3】



[式中、T、Ar¹、および Ar² は、式 (1) および式 (1 a) のそれぞれで上に定義
 した通りである]

で示されるアミド、またはその塩、溶媒和物、N - オキシド、もしくは互変異性体である
 が、以下の化合物 :

2 , 5 - ジフェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体
 、

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール -
 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - フェニル - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド
 およびその互変異性体、

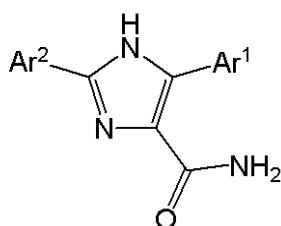
2 - フェニル - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カル
 ボン酸アミド、

2 , 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、ならびに 2 - (4 - メチル
 フェニル) - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミドを除く。

【 0 0 5 2 】

式 (2) の範囲内で、化合物の一群は、式 (2 a) :

【化 4】



[式中、Ar¹ および Ar² は、式 (1) および式 (1 a) のそれぞれで上に定義した通

りである]

のアミド、ならびにその塩、溶媒和物、N - オキシド、および互変異性体から成るが、以下の化合物：

2, 5 - ジフェニル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

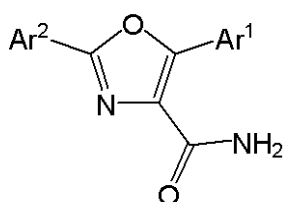
2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、ならびに 2 - フェニル - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体を除く。

【0053】

化合物の別の群は、式(2b)：

10

【化5】



(2b)

20

[式中、Ar¹およびAr²は、式(1)および式(1a)のそれぞれで上に定義した通りである]

のアミド、ならびにその塩、溶媒和物、N - オキシド、および互変異性体から成るが、以下の化合物：

2 - フェニル - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、

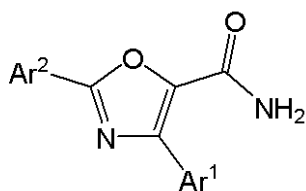
2, 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、および 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミドを除く。

【0054】

30

化合物のさらなる群は、式(2c)：

【化6】



(2c)

40

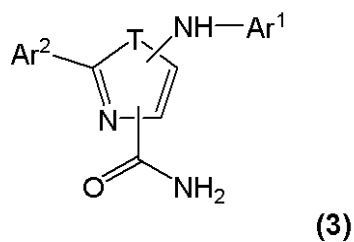
[式中、Ar¹およびAr²は、式(1)および式(1a)のそれぞれで上に定義した通りである]

のアミド、ならびにその塩、溶媒和物、N - オキシド、および互変異性体からなる。

【0055】

化合物の別のサブグループでは、aは1であり、bは0であるので、前記化合物は、式(3)：

【化 7】



10

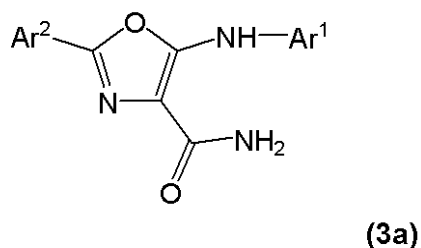
[式中、T、Ar¹、およびAr²は、式(1)および式(1a)のそれぞれで上に定義した通りである]

のアミド、またはその塩、溶媒和物、N - オキシド、もしくは互変異性体である。

【0056】

式(3)の範囲内で、化合物の一群は、式(3a)：

【化 8】



20

[式中、Ar¹およびAr²は、式(1)および式(1a)のそれぞれで上に定義した通りである]

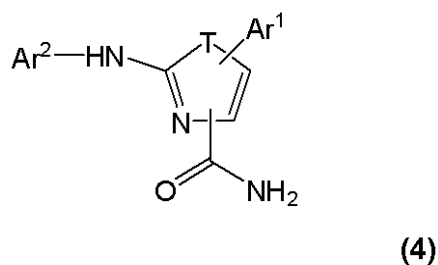
のアミド、ならびにその塩、溶媒和物、N - オキシド、および互変異性体から成る。

30

【0057】

化合物のさらなるサブグループでは、aは0であり、bは1であるので、前記化合物は、式(4)：

【化 9】



40

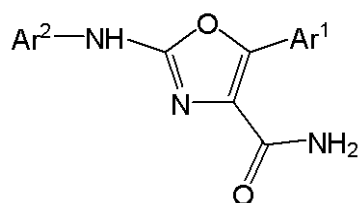
[式中、T、Ar¹、およびAr²は、式(1)および式(1a)のそれぞれで上に定義した通りである]

のアミド、またはその塩、溶媒和物、N - オキシド、もしくは互変異性体である。

【0058】

式(4)の範囲内で、化合物の一群は、式(4a)：

【化 10】



(4a)

10

〔式中、 Ar^1 および Ar^2 は、式 (1) および式 (1a) のそれぞれで上に定義した通りである〕

のアミド、ならびにその塩、溶媒和物、N - オキシド、および互変異性体から成る。

【0059】

別の局面では、本発明は、医薬における使用、例えば、FLT3、FLT4、およびオーロキナーゼから選択されるキナーゼにより仲介される癌または疾患などの増殖性疾患の予防または治療で使用するための化合物を提供し、ここで、前記化合物は、上に定義した式 (1)、(1a)、(2)、(2a)、(2b)、(2c)、(3)、(3a)、または(4a)の化合物であるが、さらに以下の化合物を包含する。

20

2, 5 - ジフェニル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - フェニル - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドおよびその互変異性体、

2 - フェニル - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、

2, 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド、ならびに

2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸アミド。

30

【0060】

本発明のさらなる局面、ならびに本発明の具体的および好ましい態様は、下記の通りであるか、または本明細書に添付の請求項において定義されている通りである。

【0061】

一般的な好ましい選択肢および定義

本明細書において、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、式 (1) に対する言及は、式 (1) そのものだけでなく、式 (1a)、(2)、(2a)、(2b)、(2c)、(3)、(3a)、(4)、(4a)、および(5)、ならびにそのサブグループ、実施例、および態様への言及をも含む。

【0062】

40

従って、例えば、治療上の使用、医薬製剤、および化合物の製造方法に対しての言及はまた、これらが式 (1) に言及する場合は、式 (1a)、(2)、(2a)、(2b)、(2c)、(3)、(3a)、(4)、(4a)、および(5)、ならびにそのサブグループ、実施例、および態様に対する言及としても理解される。

【0063】

同様に、式 (1) の化合物に関して好ましい選択肢、態様、および実施例が与えられる場合は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、これらは、式 (1a)、(2)、(2a)、(2b)、(2c)、(3)、(3a)、(4)、(4a)、および(5)にも適用される。

【0064】

50

本明細書では、「調節」なる語は、F L T 3、F L T 4、またはオーロラキナーゼなどのキナーゼの活性に対して適用されるとき、キナーゼの生物学的活性のレベルの変化を明確にすることを意図している。従って、調節は、関連するキナーゼ活性の増加または減少をもたらす生理学的変化を包含する。後者の場合では、調節は「阻害」として記載される場合がある。

【0065】

本明細書では、キナーゼに関する「上方制御」なる語は、遺伝子増幅（すなわち複数の遺伝子コピー）および転写効果による発現増加を含む、キナーゼの発現上昇または過剰発現、ならびに変異による活性化を含むキナーゼの過活性および活性化を含むと定義される。

10

【0066】

特定のキナーゼによって「仲介される」病態または症状に対する言及は、この用語が適用される様々な病態または症状は、問題となるキナーゼが生物学的役割を果たすものであるように限定的に働くことを意図するものである。当該キナーゼが果たす生物学的役割は、直接的または間接的であってもよく、疾病、状態、または症状の病徴の発現（またはその病因または進行）のために、必要および/または十分であってもよい。

【0067】

次の一般的な好ましい選択肢および定義が、特に断りのない限り、T、Ar¹、Ar²、およびR¹～R⁴部分の各々、ならびにそれらの種々の部分定義、サブグループ、または態様に当てはまる。

20

【0068】

本明細書では「ハロゲン」なる語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味し、アスタチンを含まない。

【0069】

本明細書では「アリール」なる語は、芳香性を有する炭素環式環または基を意味し、本明細書において「ヘテロアリール」なる語は、芳香性を有するヘテロ環式基を表す。「アリール」および「ヘテロアリール」（例えば、部分Ar¹およびAr²に関して使用される場合）なる語は、1個以上の芳香環を含む芳香族単環式環系および多環式（例えば、二環式）環系を包含する。当該用語は、全ての縮合環が芳香性である多環式環系、および1個以上の環が非芳香性であるが少なくとも1個の環が芳香性である環系を包含する。芳香環と非芳香環とが互いに縮合したものを含む多環式系では、基は、芳香環によってまたは非芳香環によって別の部分（例えば、NおよびTを含む5員環）に結合されていてもよい。

30

【0070】

ヘテロアリール基の例としては、5～10環員を含む単環式および二環式基が挙げられる。ヘテロアリール基は、例えば、5員もしくは6員の単環式環であるか、あるいは5員環と6員環とが縮合したもの、または2個の6員環が縮合したもの、または2個の5員環が縮合したものから形成された二環式構造であり得る。各環は、典型的には窒素、硫黄、および酸素から選択される約4個までのヘテロ原子を含んでいてもよい。ヘテロアリール環は、4個までのヘテロ原子、より典型的には3個までのヘテロ原子、より一般的には2個まで、例えば、1個のヘテロ原子を含むことになる。一態様では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含む。ヘテロアリール環の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性であってもよいし、あるいはインドールまたはピロール窒素の場合のように実質的に非塩基性であってもよい。一般に、ヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子の数は、環のアミノ基置換基を含め、5個未満となる。

40

【0071】

5員ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾール、およびテトラゾール基が挙げられる。

50

【 0 0 7 2 】

6員ヘテロアリアル基の例としては、限定されるものではないが、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、およびトリアジンが挙げられる。

【 0 0 7 3 】

二環式ヘテロアリアル基は、例えば、次のものから選択される基であってもよい。

- a) 1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したベンゼン環、
- b) 1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピリジン環、
- c) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピリミジン環、
- d) 1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピロール環、
- e) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピラゾール環、
- f) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイミダゾール環、
- g) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したオキサゾール環、
- h) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイソオキサゾール環、
- i) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したチアゾール環、
- j) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイソチアゾール環、
- k) 1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したチオフエン環、
- l) 1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したフラン環、
- m) 1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したシクロヘキシル環、および
- n) 1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したシクロペンチル環。

【 0 0 7 4 】

もう一つの5員環に縮合した5員環を含む二環式ヘテロアリアル基の具体例としては、限定されるものではないが、イミダゾチアゾール（例えば、イミダゾ[2, 1-b]チアゾール）およびイミダゾイミダゾール（例えば、イミダゾ[1, 2-a]イミダゾール）が挙げられる。

【 0 0 7 5 】

5員環に縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリアル基の具体例としては、限定されるものではないが、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ピラゾロピリミジン（例えば、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン）、ベンゾジオキサソール、およびピラゾロピリジン（例えば、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン）基が挙げられる。5員環に縮合した6員環のさらなる例としては、ピロロ[2, 3-b]ピリジン基などのピロロピリジン基がある。

【 0 0 7 6 】

2個の6員環が縮合したものを含む二環式ヘテロアリアル基の具体例としては、限定されるものではないが、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、イソクロマン、ベンゾジオキササン、キノリジン、ベンズオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、およびプテリジン基が挙げられる。

【 0 0 7 7 】

芳香環と非芳香環とを含む多環式アリアルおよびヘテロアリアル基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロベンゾフラン、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン、ベンゾ[1, 3]ジオキサソール、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリン、イソインドリン、およびインダン基が挙げられる。

【 0 0 7 8 】

炭素環式アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、インデニル、およびテトラヒドロナフチル基が挙げられる。

【 0 0 7 9 】

本明細書において「炭素環式」および「ヘテロ環式」環または基とは（例えば、置換基 R^3 に関して）、文脈上他の意味に解する場合を除き、芳香族環系と非芳香族環系の双方を含む。従って、例えば、「炭素環式およびヘテロ環式」とは、その範囲内に、芳香族、非芳香族、不飽和、部分飽和、および完全飽和炭素環およびヘテロ環系を含む。

【 0 0 8 0 】

炭素環式およびヘテロ環式環または基は、上記に定義のアリールもしくはヘテロアリール環または基であり得る。

10

【 0 0 8 1 】

「非芳香族基」とは、芳香族性を持たない不飽和環系、部分飽和および完全飽和炭素環式環系、ならびにヘテロ環式環系を包含する。「不飽和」および「部分飽和」なる語は、環構造が 1 価を超える価数の結合を共有する原子を含む環を意味し、すなわち、その環は少なくとも 1 つの多重結合、例えば、 $C=C$ 、 $C-C$ 、または $N=C$ 結合を含む。「完全飽和」なる語は、環原子間に多重結合がない環を意味する。飽和炭素環式基としては、下記に定義するシクロアルキル基が挙げられる。部分飽和炭素環式基としては、下記に定義するシクロアルケニル基、例えば、シクロペンテニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。シクロアルケニル基のさらなる例として、シクロヘキセニルがある。

20

【 0 0 8 2 】

非芳香族ヘテロ環式基の例としては、3 ~ 7 環員、典型的には 4 ~ 7 環員、およびより一般的には 5 ~ 6 環員のヘテロ環基が挙げられる。かかる基は、典型的には、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1、2、3、または 4 個のヘテロ原子環員の。

【 0 0 8 3 】

非芳香族ヘテロ環式環のさらなる例としては、ビスクロアルカンおよびアザビスクロアルカンなどの架橋二環式環系が挙げられる。「架橋環系」とは、2 つの環が 2 個を超える原子を共有している環系を意味する（例えば、「機能化学特論 (Advanced Organic Chemistry)」、ジェリーマーチ (Jerry March)、第 4 版、ワイリーインターサイエンス (Wiley Interscience)、131 ~ 133 ページ、1992 年、を参照のこと）。架橋環系の例としては、ビスクロ [2.2.1] ヘプタン、アザ - ビスクロ [2.2.1] ヘプタン、ビスクロ [2.2.2] オクタン、アザ - ビスクロ [2.2.2] オクタン（例えば、キヌクリジン）、ビスクロ [3.2.1] オクタン、およびアザ - ビスクロ [3.2.1] オクタンが挙げられる。架橋二環式環系の具体例としては、キヌクリジンおよび 8 - メチル - 8 - アザ - ビスクロ [3.2.1] オクタンがある。

30

【 0 0 8 4 】

硫黄が存在するとき、隣接する原子および基の性質が許せば、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ として存在し得る。

【 0 0 8 5 】

40

ヘテロ環式基は、例えば、環状エーテル部分（例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサンの場合）、環状チオエーテル部分（例えば、テトラヒドロチオフェンおよびジチアンの場合）、環状アミン部分（例えば、ピロリジンの場合）、環状アミド部分（例えば、ピロリドンの場合）、環状チオアミド、環状チオエステル、環状エステル部分（例えば、ブチロラク톤の場合）、環状スルホン（例えば、スルホランおよびスルホレンの場合）、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびこれらの組合せ（例えば、モルホリンおよびチオモルホリンならびにその S - オキシドおよび S , S - ジオキシド）、ならびに環状尿素（例えば、イミダゾリジン - 2 - オン）を含み得る。

【 0 0 8 6 】

単環式非芳香族ヘテロ環式基の例としては、4、5、6 および 7 員の単環式ヘテロ環式

50

基が挙げられる。具体例としては、アゼチジン、ピロリジン（例えば、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、および 3 - ピロリジニル）、ピペリジン（例えば、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、および 4 - ピペリジニル）、アゼピン、ピロリドン、ピラン（2 H - ピランまたは 4 H - ピラン）、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン（例えば、4 - テトラヒドロピラニル）、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2 - ピラゾリン、ピラゾリジン、モルホリン、ピペラジン、N - アルキルピペラジン（例えば、N - メチルピペラジン）、チオモルホリン（およびその S - オキシドおよび S, S - ジオキシド）、ピペリドン、ピペラゾン、ならびに N - アルキルピペリジン（例えば、N - メチルピペリジン）が挙げられる。

10

【0087】

非芳香族ヘテロ環式基の 1 サブセットは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン S、S - ジオキシド、ピペラジン、N - アルキルピペラジン、および N - アルキルピペリジンなどの飽和基からなる。

【0088】

非芳香族炭素環式基の例としては、シクロアルカン基（例えば、シクロヘキシルおよびシクロペンチル）、シクロアルケニル基（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニル）、ならびにシクロヘキサジエニル、シクロオクタテトラエン、テトラヒドロナフテニル、およびデカリニルが挙げられる。

20

【0089】

好ましい非芳香族炭素環式基は、飽和単環式環である。典型例としては、3、4、5、および 6 員の飽和炭素環式環、例えば、所望により置換されていてもよいシクロペンチルおよびシクロヘキシル環がある。

【0090】

非芳香族炭素環式基の 1 サブセットとしては、単環式基、特に飽和単環式基、例えば、シクロアルキル基が挙げられる。このようなシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチル、より典型的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル、特にシクロヘキシルが挙げられる。

30

【0091】

非芳香族環式基のさらなる例としては、ビスシクロアルカンおよびアザビスシクロアルカンなどの架橋環系があるが、このような架橋環系は一般的に好ましくない。「架橋環系」とは、2 個の環が 3 個以上の原子を共有している環系を意味する（例えば、「機能化学特論（Advanced Organic Chemistry）」、ジェリーマーチ（Jerry March）、第 4 版、ワイリーインターサイエンス（Wiley Interscience）、131 ~ 133、1992 年を参照のこと）。架橋環系の例としては、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、アザビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[3.2.1]オクタン、およびアザビスシクロ[3.2.1]オクタンが挙げられる。架橋環系の具体例としては、1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - イル基がある。

40

【0092】

上記式（1）の化合物の定義において、また下記に用いられる、「炭化水素」なる語は、その通常の意味で用いられ、特に断りのない限り、全炭素骨格を有し、炭素原子と水素原子からなる脂肪族基、脂環式基、および芳香族基を意味する。

【0093】

特定の場合では、本明細書で定義されるように、炭素骨格を形成する 1 個以上の炭素原子は特定の原子または原子群により置換されていてもよい。

【0094】

炭化水素基の例としては、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、炭素環式ア

50

リール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、ならびに炭素環式アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基が挙げられる。このような基は、非置換型であっても、または記載がある場合は、本明細書で定義の1種以上の置換基で置換されていてもよい。以下で示す例および好ましい選択肢は、文脈上他の意味に解す場合を除き、式(1)の化合物についての種々の置換基の定義において言及される、炭化水素置換基または炭化水素含有置換基の各々に当てはまる。

【0095】

本明細書において「非環式炭化水素基」(例えば、「 C_{1-12} 非環式炭化水素基」という語句において)は、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルケニル-アルキニル混合物基を包含する。

10

【0096】

好ましい非芳香族炭化水素基は、アルキルおよびシクロアルキル基などの飽和基である。

【0097】

一般に、例えば、炭化水素基は、文脈上他の意味に解す場合を除き、12個までの炭素原子を有し得る。炭化水素基のサブセットとしては、 C_{1-8} 炭化水素基、 C_{1-6} 炭化水素基、 C_{1-4} 炭化水素基、 C_{1-3} 炭化水素基、および C_{1-2} 炭化水素基があり、具体例としては、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、および C_8 炭化水素基から選択されるいずれかの個々の値または値の組み合わせがある。

【0098】

20

「アルキル」は、直鎖および分枝鎖双方のアルキル基を含む。アルキル基の例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ならびに*n*-ヘキシルおよびその異性体が挙げられる。アルキル基のサブセットとしては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-2} アルキル基がある。

【0099】

シクロアルキル基の例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、およびシクロヘプタンに由来するものがある。シクロアルキル基のサブセット内では、シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を有し、具体例としては、 C_{3-6} シクロアルキル基がある。

30

【0100】

アルケニル基の例としては、限定されるものではないが、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、イソプロペニル、ブテニル、ブタ-1,4-ジエニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられる。アルケニル基のサブセット内では、アルケニル基は2~8個の炭素原子を有しても良く、具体例としては、 C_{2-6} アルケニル基、例えば、 C_{2-4} アルケニル基がある。

【0101】

シクロアルケニル基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。シクロアルケニル基のサブセット内では、シクロアルケニル基は、3~8個の炭素原子を有してもよく、具体例としては、 C_{3-6} シクロアルケニル基がある。

40

【0102】

アルキニル基の例としては、限定されるものではないが、エチニルおよび2-プロピニル(プロパルギル)基が挙げられる。アルキニル基のサブセット内では、アルキニル基は、2~8個の炭素原子を有してもよく、具体例としては、 C_{2-6} アルキニル基および C_{2-4} アルキニル基がある。

【0103】

炭素環式アリール基の例としては、置換および非置換フェニル基が挙げられる。

【0104】

50

シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、炭素環式アラルキル、アラルケニル、およびアラルキニル基の例としては、フェネチル、ベンジル、スチリル、フェニルエチニル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルメチル、およびシクロペンテニルメチル基が挙げられる。

【0105】

記載があるとき、炭化水素基の1～3個の炭素原子は、所望によりO、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹、またはX¹C(X²)X¹(またはそのサブグループ)で置換されていてもよい(ここでX¹およびX²は、上に定義した通りである。但し炭化水素基の少なくとも1個の炭素原子は残存している)。例えば、炭化水素基の1、2、3、または4個の炭素原子は、列挙した原子または基のうちの1つで置換されていてもよく、置換する原子または基は、同一であっても、異なってもよい。一般に、置換される直鎖または骨格の炭素原子の数は、それらを置換する基の直鎖または骨格原子の数に相当する。炭化水素基の1個以上の炭素原子が上に定義した置換原子または基で置換されている基の例としては、エーテルおよびチオエーテル(OまたはSで置換されたC)、アミド、エステル、チオアミド、およびチオエステル(X¹C(X²)またはC(X²)X¹で置換されたC-C)、スルホンおよびスルホキシド(SOまたはSO₂で置換されたC)、ならびにアミン(NR^cで置換されたC)が挙げられる。さらなる例としては、尿素、カーボネート、およびカルバメート(X¹C(X²)X¹で置換されたC-C-C)が挙げられる。

10

【0106】

本明細書では「アザ-シクロアルキル」なる語は、炭素環員の一個が窒素原子により置換されたシクロアルキル基を意味する。従って、アザ-シクロアルキル基の例としては、ピペリジンおよびピロリジンが挙げられる。本明細書では「オキサ-シクロアルキル」なる語は、炭素環員の一個が酸素原子により置換されたシクロアルキル基を意味する。従って、オキサ-シクロアルキル基の例としては、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランが挙げられる。同様に、「ジアザ-シクロアルキル」、「ジオキサ-シクロアルキル」、および「アザ-オキサ-シクロアルキル」なる語はそれぞれ、二個の炭素環員が二個の窒素原子、二個の酸素原子、または一個の窒素原子と一個の酸素原子とにより置換されたシクロアルキル基を意味する。

20

【0107】

本明細書では、炭素環部分またはヘテロ環部分に存在する置換基に関するか、または式(1)の化合物上の別の位置に存在する別の置換基に関する定義「R^a-R^b」としては、とりわけ、R^aが次のもの：結合、O、CO、OC(O)、SC(O)、NR^cC(O)、OC(S)、SC(S)、NR^cC(S)、OC(NR^c)、SC(NR^c)、NR^cC(NR^c)、C(O)O、C(O)S、C(O)NR^c、C(S)O、C(S)S、C(S)NR^c、C(NR^c)O、C(NR^c)S、C(NR^c)NR^c、OC(O)O、SC(O)O、NR^cC(O)O、OC(S)O、SC(S)O、NR^cC(S)O、OC(NR^c)O、SC(NR^c)O、NR^cC(NR^c)O、OC(O)S、SC(O)S、NR^cC(O)S、OC(S)S、SC(S)S、NR^cC(S)S、OC(NR^c)S、SC(NR^c)S、NR^cC(NR^c)S、OC(O)NR^c、SC(O)NR^c、NR^cC(O)NR^c、OC(S)NR^c、SC(S)NR^c、NR^cC(S)NR^c、OC(NR^c)NR^c、SC(NR^c)NR^c、NR^cC(NR^c)NR^c、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c、およびNR^cSO₂(ここでR^cは上に定義した通りである。)から選択される化合物が挙げられる。

30

40

【0108】

部分R^bは、水素であってもよいし、あるいは3～7(一般的には4～7、より一般的には5～6)環員の炭素環式基およびヘテロ環式基、ならびに上に定義したように所望により置換されていてもよいC₁₋₁₂炭化水素基から選択される基であってもよい。炭化水素基、炭素環式基、およびヘテロ環式基の例は上に記載の通りである。

【0109】

50

R^a が O であり、 R^b が C_{1-2} 炭化水素基であるとき、 R^a および R^b は一緒になってヒドロカルボキシ基を形成する。好ましいヒドロカルボキシ基としては、アルコキシ（例えば、 C_{1-6} アルコキシ、より一般的にはエトキシおよびメトキシ、特にメトキシなどの C_{1-4} アルコキシ）、シクロアルコキシ（例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、およびシクロヘキシルオキシなどの C_{3-6} シクロアルコキシ）、およびシクロアルキルアルコキシ（例えば、シクロプロピルメトキシなどの C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-2} アルコキシ）などの飽和ヒドロカルボキシが挙げられる。

【0110】

ヒドロカルボキシ基は、本明細書で定義する種々の置換基で置換され得る。例えば、アルコキシ基は、ハロゲン（例えば、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシの場合）、ヒドロキシ（例えば、ヒドロキシエトキシの場合）、 C_{1-2} アルコキシ（例えば、メトキシエトキシの場合）、ヒドロキシ - C_{1-2} アルキル（ヒドロキシエトキシエトキシの場合）、または環式基（例えば、上に定義のシクロアルキル基または非芳香族ヘテロ環式基）で置換され得る。置換基として非芳香族ヘテロ環式基を有するアルコキシ基の例としては、そのヘテロ環式基がモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、 C_{1-4} アルキル - ピペラジン、 C_{3-7} - シクロアルキル - ピペラジン、テトラヒドロピラン、またはテトラヒドロフランなどの飽和環状アミンであり、そのアルコキシ基が C_{1-4} アルコキシ基、より典型的にはメトキシ、エトキシ、または n - プロポキシなどの C_{1-3} アルコキシ基であるものがある。

【0111】

アルコキシ基は、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、およびピペラジンなどの単環式基、ならびに N - ベンジル、 N - C_{1-4} アシル、および N - C_{1-4} アルコキシカルボニルなどのそれらの N - 置換誘導体により置換される。具体例としては、ピロリジノエトキシ、ピペリジノエトキシ、およびピペラジノエトキシが挙げられる。

【0112】

R^a が結合であり、 R^b が C_{1-12} 炭化水素基であるとき、炭化水素基 $R^a - R^b$ の例は上に定義の通りである。炭化水素基は、シクロアルキルおよびアルキルなどの飽和基であってもよく、このような基の具体例としては、メチル、エチル、およびシクロプロピルが挙げられる。炭化水素（例えば、アルキル）基は本明細書で定義の種々の基および原子で置換され得る。置換アルキル基の例としては、フッ素および塩素などの 1 個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基（具体例としては、プロモエチル、クロロエチル、およびトリフルオロメチル）、またはヒドロキシで置換されたアルキル基（例えば、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル）、 C_{1-8} アシルオキシで置換されたアルキル基（例えば、アセトキシメチルおよびベンジルオキシメチル）、アミノおよびモノ - およびジアルキルアミノで置換されたアルキル基（例えば、アミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、および *tert* - ブチルアミノメチル）、アルコキシで置換されたアルキル基（例えば、メトキシエチルの場合のメトキシなどの C_{1-2} アルコキシ）、ならびに上に定義のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、および非芳香族ヘテロ環式基などの環式基で置換されたアルキル基が挙げられる。

【0113】

環式基で置換されたアルキル基の具体例としては、その環式基が、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、 C_{1-4} - アルキル - ピペラジン、 C_{3-7} - シクロアルキル - ピペラジン、テトラヒドロピラン、またはテトラヒドロフランなどの飽和環状アミンであり、そのアルキル基が、 C_{1-4} アルキル基、より典型的にはメチル、エチル、または n - プロピルなどの C_{1-3} アルキル基であるものがある。環式基で置換されたアルキル基の具体例としては、ピロリジノメチル、ピロリジノプロピル、モルホリノメチル、モルホリノエチル、モルホリノプロピル、ピペリジニルメチル、ピペラジノメチル、および本明細書で定義のその N - 置換形が挙げられる。

【 0 1 1 4 】

アリール基およびヘテロアリール基で置換されたアルキル基の具体例としては、ベンジル、およびピリジルメチル基が挙げられる。

【 0 1 1 5 】

R^a が SO_2NR^c であるとき、 R^b は、例えば水素、または所望により置換されていてもよい C_{1-8} 炭化水素基、または炭素環式もしくはヘテロ環式基であり得る。 R^a が SO_2NR^c である場合の $R^a - R^b$ の例としては、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキルアミノスルホニル、およびジ - C_{1-4} アルキルアミノスルホニル基、ならびにピペリジン、モルホリン、ピロリジン、または所望により N - 置換されていてもよいピペラジン (N - メチルピペラジンなど) といった環状アミノ基から形成されるスルホンアミドが挙げられる。

10

【 0 1 1 6 】

R^a が SO_2 であるときの基 $R^a - R^b$ の例としては、アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、およびアリールスルホニル基、特に単環式アリールおよびヘテロアリールスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、フェニルスルホニル、およびトルエンスルホニルが挙げられる。

【 0 1 1 7 】

R^a が NR^c であるとき、 R^b は、例えば、水素、または所望により置換されていてもよい C_{1-8} 炭化水素基、または炭素環式もしくはヘテロ環式基であり得る。 R^a が NR^c である場合の $R^a - R^b$ 基の例としては、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert - ブチルアミノ)、ジ - C_{1-4} アルキルアミノ (例えば、ジメチルアミノおよびジエチルアミノ)、ならびにシクロアルキルアミノ (例えば、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、およびシクロヘキシルアミノ) が挙げられる。

20

【 0 1 1 8 】

一般的な一態様において、T が N であり a が 0 であるとき、 Ar^1 は、第 2 位に置換基を有するピリミジン - 4 - イル基以外であってもよい。

【 0 1 1 9 】

Ar^1 、 Ar^2 、および $R^1 \sim R^4$ の具体的態様および好ましい選択肢

この節では、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、下記 Ar^1 、 Ar^2 、および $R^1 \sim R^4$ の様々な定義は、式 (1)、(1a)、(2)、(2a)、(2b)、(2c)、(3)、(3a)、(4)、(4a)、および (5) のそれぞれに適用される。下記 Ar^1 、 Ar^2 、および $R^1 \sim R^4$ の様々な定義は、それぞれ互いに組み合わせられてもよいし、式 (1)、(1a)、(2)、(2a)、(2b)、(2c)、(3)、(3a)、(4)、(4a)、および (5) のそれぞれと組み合わせられてもよい。

30

【 0 1 2 0 】

Ar^1

Ar^1 は、O、N、および S から選択される 4 個まで (より好ましくは 3 個まで、例えば、2 個まで) のヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^1 により置換されていてもよい、単環式または二環式の 5 ~ 10 員のアリールあるいはヘテロアリール基である。

40

【 0 1 2 1 】

5 ~ 10 員のアリールまたはヘテロアリール基は、一般的な好ましい選択肢および定義の節で上に記載された通りであってもよい。

【 0 1 2 2 】

好ましいアリールおよびヘテロアリール基は、O、N、および S から選択されるヘテロ原子を 2 個まで、好ましくは 1 個まで含む単環式の 5 および 6 員環である。

【 0 1 2 3 】

具体的なアリールおよびヘテロアリール環は、所望により置換されていてもよいフェニル、チオフェン (例えば、2 - チエニルおよび 3 - チエニル)、フラン (例えば、2 - フ

50

リルおよび 3 - フリル)、ピリジン(例えば、2 - ピリジル、3 - ピリジル、および 4 - ピリジル)、ならびにピラゾール(例えば、3 - ピラゾリルおよび 4 - ピラゾリル)環である。

【0124】

より具体的には、アリールおよびヘテロアリール環は、フェニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フリル、3 - フリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、および 4 - ピリジル環から選択され、それぞれ所望により 1 個以上の置換基 R^1 により置換されていてもよい。

【0125】

R^1

10

アリールまたはヘテロアリール環 Ar^1 は、所望により 1 個以上の置換基 R^1 により置換され得る。

典型的には、アリールまたはヘテロアリール環はそれぞれ、0、1、2、または 3 個の置換基 R^1 により置換されている。

【0126】

より典型的には、アリールまたはヘテロアリール環はそれぞれ、0、1、または 2 個の置換基 R^1 、より好ましくは 0 個または 1 個の置換基により置換されている。

一態様では、アリールまたはヘテロアリール環は非置換である。

【0127】

別の態様では、アリールまたはヘテロアリール環は、1 個の置換基 R^1 により置換されている。

20

別の態様では、アリールまたはヘテロアリール環は、2 個の置換基 R^1 により置換されている。

【0128】

R^1 は、ハロゲン；シアノ；ニトロ；基 $R^a - R^b$ ；または O、N、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^3 により置換されていてもよい 3 ~ 8 員(例えば、3 ~ 7 員)を有する炭素環式もしくはヘテロ環式環である。

【0129】

ハロゲン、 $R^a - R^b$ 、および 3 ~ 8 員(例えば、3 ~ 7 員)を有する炭素環式もしくはヘテロ環式環の定義は、一般的な好ましい選択肢および定義の節で上に記載の通りであってもよい。

30

【0130】

化合物の好ましい群において、 R^1 は、ハロゲン；シアノ；または基 $R^{a,a} - R^{b,b}$ である。

【0131】

$R^{a,a}$ は、結合、O、CO、OC(O)、C(O)O、 $NR^{c,c}C(O)$ 、C(O)N $R^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}$ 、OC(O)O、 $NR^{c,c}C(O)O$ 、OC(O)N $R^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}C(O)NR^{c,c}$ 、S、SO、SO₂、SO₂N $R^{c,c}$ 、または $NR^{c,c}SO_2$ である。

【0132】

40

$R^{b,b}$ は、

- ・水素、
- ・O、N、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、3 ~ 8 員の非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環、
- ・O、N、および S から選択される 4 個まで(例えば、2 個まで)のヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、5 もしくは 6 員のアリールまたはヘテロアリール基、または
- ・下記から選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-12} 非環式炭化水素基である。

50

- ヒドロキシ、
- オキソ、
- ハロゲン、
- シアノ、
- カルボキシ、
- $N(R^{c,c})_2$ 、
- O、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、3～8員の非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環、
- それぞれ、O、N、およびSから選択される4個まで（例えば、2個まで）のヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、5もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール基。

10

【0133】

ここで前記 C_{1-12} 非環式炭化水素基の1～3個の炭素原子（ただし全ての炭化水素ではない）は、所望によりO、CO、OC(O)、 $NR^{c,c}C(O)$ 、 $OC(NR^{c,c})$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}$ 、 $OC(O)O$ 、 $NR^{c,c}C(O)O$ 、 $OC(NR^{c,c})O$ 、 $OC(O)NR^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}C(O)NR^{c,c}$ 、S、SO、 SO_2 、 $NR^{c,c}$ 、 $SO_2NR^{c,c}$ 、および $NR^{c,c}SO_2$ で置換されていてもよい。

【0134】

$R^{c,c}$ は、水素または飽和 C_{1-4} 炭化水素基である。

20

$R^{3,a}$ は、オキソ；ハロゲン；シアノ；基 $R^{a,a} - R^{e,e}$ ；あるいはO、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を含み、所望により C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、もしくは C_{1-4} アルキルスルホニルにより置換されていてもよい、3～8員の炭素環式またはヘテロ環式環である。

【0135】

$R^{e,e}$ は、

- ・水素、あるいは
- ・ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、および $N(R^{c,c})_2$ から選択される1個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-6} 非環式飽和炭化水素基、あるいは
- ・ベンジル基であり、ここで前記ベンジル基のベンゼン環は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから選択される1～3個の置換基で所望により置換されていてもよく、ここで前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基はそれぞれ、所望により1個以上のフッ素原子で置換されていてもよい。

30

【0136】

化合物の別の好ましい群では、 R^1 は、ハロゲン、シアノ、または基 $R^{a,a} - R^{b,b'}$ である。

$R^{a,a}$ は、結合、O、CO、OC(O)、 $C(O)O$ 、 $NR^{c,c}C(O)$ 、 $C(O)NR^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}$ 、 $OC(O)O$ 、 $NR^{c,c}C(O)O$ 、 $OC(O)NR^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}C(O)NR^{c,c}$ 、S、SO、 SO_2 、 $SO_2NR^{c,c}$ 、または $NR^{c,c}SO_2$ である。

40

【0137】

$R^{b,b'}$ は、

- ・水素、
- ・O、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、3～7員の非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環、
- ・O、N、およびSから選択される4個まで（例えば、2個まで）のヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、5もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール基、または
- ・下記から選択される1個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-1}

50

₂ 非環式炭化水素基である。

- ヒドロキシ、
- オキソ、
- ハロゲン、
- シアノ、
- カルボキシ、
- $N(R^{c,c})_2$ 、

- O、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、3～7員の非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環、

- それぞれ、O、N、およびSから選択される4個まで（例えば、2個まで）のヘテロ原子を含み、所望により1個以上の置換基 $R^{3,a}$ により置換されていてもよい、5もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール基。

【0138】

ここで、前記 C_{1-12} 非環式炭化水素基の1～3個の炭素原子（ただし全ての炭化水素ではない）は、所望によりO、CO、OC(O)、 $NR^{c,c}C(O)$ 、 $OC(NR^{c,c})$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}$ 、 $OC(O)O$ 、 $NR^{c,c}C(O)O$ 、 $OC(NR^{c,c})O$ 、 $OC(O)NR^{c,c}$ 、 $NR^{c,c}C(O)NR^{c,c}$ 、S、SO、 SO_2 、 $NR^{c,c}$ 、 $SO_2NR^{c,c}$ 、および $NR^{c,c}SO_2$ で置換されていてもよい。

【0139】

$R^{c,c}$ は、水素または飽和 C_{1-4} 炭化水素基である。

$R^{3,a}$ は、オキソ；ハロゲン；シアノ；基 $R^{a,a}-R^{e,e'}$ ；あるいはO、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を含み、所望により C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、もしくは C_{1-4} アルキルスルホニルにより置換されていてもよい、3～7員の炭素環式またはヘテロ環式環である。

【0140】

$R^{e,e'}$ は、水素；あるいはヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、および $N(R^{c,c})_2$ から選択される1個以上の置換基により所望により置換されていてもよい C_{1-6} 非環式飽和炭化水素基である。

【0141】

前記 $R^{b,b}$ および $R^{b,b'}$ の定義において、 C_{1-12} 非環式炭化水素基は、非置換であっても置換されていてもよい。置換されているとき、好ましくは C_{1-12} 非環式炭化水素基は、3個以下の置換基を有し、好ましくは環式基の置換基は1個以下である。

【0142】

前記 $R^{b,b}$ および $R^{b,b'}$ の定義において、3～8員（例えば、3～7員）を有する非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環（ $R^{a,a}$ に直接結合していても、 C_{1-12} 非環式炭化水素基を介して結合していても）は、好ましくはアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン（ならびにそのSオキシドおよびS,Sジオキシド）から選択され、それぞれ所望により2個まで、より好ましくは1個までの置換基 $R^{3,a}$ で置換されていてもよい。

【0143】

$R^{b,b}$ の範囲内の別の態様において、3～8員の非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環（ $R^{a,a}$ に直接結合していても、 C_{1-12} 非環式炭化水素基を介して結合していても）は、アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタンまたはアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン基などの架橋二環式環であり、それぞれ所望により1個または2個の C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）基により置換されていてもよい。

【0144】

化合物の別の好ましい群において、 R^1 は、下記のもの：
ハロゲン、
 CO_2R^5 （ R^5 は水素または C_{1-6} アルキル）、

10

20

30

40

50

SO_2R^5 、

C_{1-4} アルキル（所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシまたは 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよい）、

C_{1-4} アルコキシ（所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシまたは 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよい）、あるいは

基 Q 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHQ}$ 、 $\text{HNC}(\text{O})\text{Q}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{Alk}-\text{Q}$ 、 $\text{HNC}(\text{O})-\text{Alk}-\text{Q}$ 、 $\text{NH}-\text{Alk}-\text{Q}$ 、 CH_2Q 、 $\text{S}(\text{O})\text{Q}$ 、 SO_2Q 、 $\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 、または $\text{O}-\text{Alk}(\text{OH})_p-\text{Q}$ （ここで Alk は、2～5 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレン基であり、 p は 0 または 1 であるが、ただし O と Q 、または OH と Q 、または O と OH の間には少なくとも 2 個の炭素原子が並んで存在する）から選択され、

【0145】

Q は下記のもの：

- 窒素環員を含みそして O 、 N 、および S から選択されるさらなるヘテロ原子環員を所望により含む飽和または部分的不飽和の 4～8 員（例えば、4～7 員）を有するヘテロ環 Het^1 （ここでヘテロ環 Het^1 は、 $=\text{O}$ 、 OH 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい）、

- ヒドロキシ、

- NR^7R^8 （ここで R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルであり； R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2R^9 、または COR^9 であり、前記 C_{1-4} アルキル部分はそれぞれのとき、 OH 、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、あるいはフェニルにより所望により置換されていてもよい）、

- $\text{O}-\text{Alk}-\text{Q}'$ （ここで Alk は、上に定義した通りであり、 Q' は、上に定義した所望により置換されていてもよい 4～8 員（例えば、4～7 員）の飽和ヘテロ環式環 Het^1 または基 NR^7R^8 ）、

- $\text{O}-\text{Q}''$ （ここで Q'' は、窒素環員を含みそして O 、 N 、および S から選択されるさらなるヘテロ原子環員を所望により含む飽和または部分的不飽和の 4～8 員（例えば、4～7 員）を有するヘテロ環 Het^1 であり、前記ヘテロ環 Het^1 は、 $=\text{O}$ 、 OH 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により場合により置換されていてもよい）、

- O 、 N 、および S から選択される 1～4 個のヘテロ原子環員（この中で少なくとも 1 個は N である）を含む 5 または 6 員の単環式ヘテロアリアル環（ここでヘテロアリアル環は、 OH 、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい）から選択され、そして

【0146】

R^9 は、 O 、 N 、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のアリアルまたはヘテロアリアル基により所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（ここで前記アリアルおよびヘテロアリアル基は、所望により C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、またはシアノにより置換されている。）である。

【0147】

10

20

30

40

50

化合物のより好ましい群において、 R^1 は下記のもの：

ハロゲン、

CO_2R^{5a} (R^{5a} は C_{1-6} アルキルである)、

SO_2R^5 、

C_{1-4} アルキル (所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシにより置換されていてもよい)、

C_{1-4} アルコキシ (所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシにより置換されていてもよい)、あるいは

基 Q 、 CH_2Q 、 $S(O)Q$ 、 SO_2Q 、 $C(O)Q$ 、または $O-Alk(OH)_p-Q$ (ここで Alk は、2～5 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレン基であり、 p は、0 または 1 であるが、ただし O と Q 、または OH と Q 、または O と OH の間には少なくとも 2 個の炭素原子が並んで存在する)。から選択され、

【0148】

Q は下記のもの：

- 窒素環員を含みそして O 、 N 、および S から選択されるさらなるヘテロ原子環員を所望により含む飽和または部分的不飽和の 4～7 員のヘテロ環 Het^1 (ここでヘテロ環 Het^1 は、 $=O$ 、 OH 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、アミノ-モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい)、

- ヒドロキシ、

- NR^7R^8 (ここで R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルであり； R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2R^9 、または COR^9 であり、前記 C_{1-4} アルキル部分はそれぞれのとき、 OH 、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、またはフェニルにより所望により置換されていてもよい)、

- $O-Alk-Q'$ (ここで Alk は、上に定義した通りであり、 Q' は、上に定義した所望により置換されていてもよい 4～7 員の飽和ヘテロ環式環 Het^1 または基 NR^7R^8 である)、

- $O-Q''$ (ここで Q'' は、窒素環員を含みそして O 、 N 、および S から選択されるさらなるヘテロ原子環員を所望により含む飽和または部分的不飽和の 4～7 員のヘテロ環 Het^1 であり、前記ヘテロ環 Het^1 は、 $=O$ 、 OH 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい)、

- O 、 N 、および S から選択される 1～4 個のヘテロ原子環員 (この中で少なくとも 1 個は N である) を含む 5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリアル環 (ここでヘテロアリアル環は、 OH 、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい) から選択され、そして

【0149】

R^9 は、 O 、 N 、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のアリアルまたはヘテロアリアル基により場合により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル (前記アリアルおよびヘテロアリアル基は、所望により C_{1-4} アルキル、ハロゲン

10

20

30

40

50

、 C_{1-4} アルコキシ、またはシアノにより置換されている。)である。

【0150】

化合物の別の好ましい群において、 R^1 は下記のもの：

ハロゲン、

CO_2R^{5a} (R^{5a} は C_{1-6} アルキル)、

SO_2R^5 、

C_{1-4} アルキル (所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシにより置換されていてもよい)、

C_{1-4} アルコキシ (所望によりヒドロキシまたは C_{1-2} アルコキシにより置換されていてもよい)、あるいは

基Q、 CH_2Q 、 $S(O)Q$ 、 SO_2Q 、 $C(O)Q$ 、またはO-Alk-Q (Alkは、2～5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレン基であるが、ただしOとQの間には少なくとも2個の炭素原子が並んで存在する)から選択され、

【0151】

Qは下記のもの：

- 窒素環員を含みそしてO、N、およびSから選択されるさらなるヘテロ原子環員を所望により含む4～7員の飽和ヘテロ環Het¹ (ヘテロ環Het¹は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される1個以上の置換基により所望により置換されていてもよい)、

- ヒドロキシ、

- NR^7R^8 (R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルであり； R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2R^9 、または COR^9 である)、

- O-Alk-Q' (Alkは、上に定義した通りであり、Q'は、上に定義した所望により置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロ環式環Het¹または基 NR^7R^8 である)から選択され、そして

【0152】

R^9 は、O、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を含む5もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール基により所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル (前記アリールおよびヘテロアリールの基は、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、またはシアノにより所望により置換されていてもよい。)である。

【0153】

R^1 が基O-Alk-Qのとき、部分Alkは、典型的には CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH(Me)$ 、 CH_2CMe_2 、 $CH_2CH_2CH(Me)$ 、および $CH_2CH_2CMe_2$ から選択され、好ましくは CH_2CH_2 および $CH_2CH_2CH_2$ から選ばれてもよい。

【0154】

一態様では、基Qは下記のものから選択される。

- ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、およびピペラジン (それぞれ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される1個以上の置換基により所望により置換されていてもよい)から選択される5または6員の飽和ヘテロ環式環、

- SO_2R^{5a} 、

- ヒドロキシ、および

- NR^7R^8 (R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルであり； R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2R^9 、または COR^9 であり；ここで R^9 は上に定義の通りである)。

【0155】

別の態様では、基Qは下記のものから選択される。

- ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、およびピペラジン (それぞれ、 C_{1-4} アルキ

10

20

30

40

50

ル、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノカルボニル、ならびにモノ - およびジ - C_{1-4} アルキルアミノカルボニルから選択される 1 個以上の置換基により所望により置換されていてもよい) から選択される 5 または 6 員の飽和ヘテロ環式環、

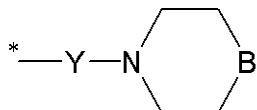
- ヒドロキシ、および

- NR^7R^8 (R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルであり; R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2R^9 、または COR^9 であり; ここで R^9 は上に定義の通りである)。

【0156】

置換基 R^1 の好ましい一群は、次式により表される。

【化11】



式中、アスタリスクは、基 Ar^1 への結合部位を示し、

Y は、結合、 $O-Alk-$ (Alk は上に定義の通りである)、または C_{1-3} アルキレン基であり、

B は、 O 、 NH 、 CH_2 、または基 NR^{10} であり、そして

R^{10} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシル、カルバモイル、モノ - およびジ - C_{1-4} アルキルカルバモイル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、ならびに C_{1-4} アルキルスルホニルから選択される。

Ar^1 がフェニルまたは他の 6 員の芳香環 (例えば、ピリジル) であるとき、置換基 R^1 は、環のパラ位または第 4 位に存在することが好ましい。置換基 R^1 は一個のみ存在し、かつこの一つの置換基は、環のパラ位または第 4 位にあることがさらに好ましい。

具体的な基 R^1 は、本明細書の実施例の節において下記に示す化合物中に見出される。

【0157】

Ar^2

Ar^2 は、 O 、 N 、および S から選択される 4 個まで (より好ましくは 3 個まで、例えば、2 個まで) のヘテロ原子を含み、所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい、単環式または二環式の 5 ~ 10 員のアリールあるいはヘテロアリール基である。

5 ~ 10 員のアリールまたはヘテロアリール環は、一般的な好ましい選択肢および定義の節で上に記載の通りであってもよい。

【0158】

好ましいアリールおよびヘテロアリール環は、 O 、 N 、および S から選択されるヘテロ原子を 2 個、より好ましくは 1 個まで含む単環式の 5 および 6 員環、ならびに O 、 N 、および S から選択されるヘテロ原子を 2 個、より好ましくは 1 個まで含む 6 . 5 縮合環である。

【0159】

一態様では、アリールおよびヘテロアリール環は、フェニル、チオフェン、フラン、インドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ピリジン、ピロロピリジン、およびピラゾール環から選択され、それぞれ所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい。別の態様では、アリールおよびヘテロアリール環は、フェニル、チオフェン、フラン、インドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ピリジン、およびピラゾール環から選択され、それぞれ所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい。例えば、別の態様では、アリールおよびヘテロアリール環は、フェニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フリル、3 - フリル、3 - ピラゾール、4 - ピラゾール、5 - ピラゾール、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、3 -

10

20

30

40

50

インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル、3 - インダゾリル、4 - インダゾリル、5 - インダゾリル、6 - インダゾリル、ベンゾイミダゾール - 4 - イル、3 - ベンゾフラニル、4 - ベンゾフラニル、およびピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (例えば、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) 環から選択され、それぞれ所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい。

【 0 1 6 0 】

別の態様では、アリールおよびヘテロアリール環は、フェニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フリル、3 - フリル、3 - ピラゾール、4 - ピラゾール、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、3 - インドリル、4 - インドリル、3 - インダゾリル、4 - インダゾリル、ベンゾイミダゾール - 4 - イル、3 - ベンゾフラニル、および 4 - ベンゾフラニル環から選択され、それぞれ所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい。

10

【 0 1 6 1 】

別の態様では、アリールおよびヘテロアリール環は、所望により置換されていてもよいフェニル、チオフェン (例えば、2 - チエニルおよび 3 - チエニル)、フラン (例えば、2 - フリルおよび 3 - フリル)、インドール (例えば、3 - インドリルおよび 4 - インドリル)、ベンゾフラン (例えば、3 - ベンゾフラニルおよび 4 - ベンゾフラニル)、ピリジン (例えば、2 - ピリジン、3 - ピリジン、および 4 - ピリジン)、ならびにピラゾール (例えば、3 - ピラゾリルおよび 4 - ピラゾリル) 環である。より具体的には、この態様の範囲内では、アリールおよびヘテロアリール環は、フェニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フリル、3 - フリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、3 - インドリル、4 - インドリル、3 - ベンゾフラニル、4 - ベンゾフラニル環から選択され、それぞれ所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換されていてもよい。

20

【 0 1 6 2 】

特に好ましい基 Ar^2 は、所望により置換されていてもよいフェニル環である。

【 0 1 6 3 】

R^2

アリールまたはヘテロアリール環 Ar^2 は、所望により 1 個以上の置換基 R^2 により置換され得る。

30

典型的には、アリールまたはヘテロアリール環はそれぞれ、0、1、2、または 3 個の置換基 R^2 により置換されている。

より典型的には、アリールまたはヘテロアリール環はそれぞれ、0、1、または 2 個の置換基 R^2 により置換されている。

一態様では、アリールまたはヘテロアリール環はそれぞれ非置換である。

別の態様では、アリールまたはヘテロアリール環はそれぞれ 1 個の置換基 R^2 により置換されている。

さらなる態様では、アリールまたはヘテロアリール環はそれぞれ 2 個の置換基 R^2 により置換されている。

【 0 1 6 4 】

40

R^2 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または基 $R^a - R^d$ である (ここで R^a は、結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c 、または NR^cSO_2 であり; R^d は、水素、あるいは所望により 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である)。

部分 R^a は、一般的な好ましい選択肢および定義の節で上に記載の通りであってもよい。

【 0 1 6 5 】

より典型的には、 R^2 は存在しないか、あるいは、ハロゲン、所望により 1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、所望により 1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、シクロプロピル、シクロプロポキシ、シアノ

50

、 CONH_2 、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アシルアミノ、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノから選択される。

【0166】

より好ましくは、 R^2 は存在しないか、あるいは、フッ素、塩素、臭素、所望により1個以上のフッ素原子で置換されていてもよいメチル、所望により1個以上のフッ素原子で置換されていてもよいメトキシ、シアノ、メチルスルホニル、アセチルアミノ、およびメチルスルホニルアミノから選択される。

【0167】

Ar^2 がフェニル基であるとき、好ましくは Ar^2 は非置換であるか、あるいは、フッ素、塩素、臭素、所望により1個以上のフッ素原子で置換されていてもよいメチル、所望により1個以上のフッ素原子で置換されていてもよいメトキシ、シアノ、メチルスルホニル、アセチルアミノ、およびメチルスルホニルアミノから選択される1、2、または3個の置換基により置換されている。

10

【0168】

置換基が1個フェニル環上に存在するとき、この置換基は、環上のオルト位に存在することが好ましい。

置換基が2個フェニル環上に存在するとき、少なくとも1個、好ましくは両方が、環上のオルト位に存在することが好ましい。

【0169】

特に好ましい基 Ar^2 （明記する場合以外は非置換である）の1サブセットは、フェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3-インドリル、4-インドリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、2-チエニル、および3-チエニルからなる。

20

【0170】

特に好ましい基 Ar^2 （明記する場合以外は非置換である）の別のサブセットは、フェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-インドリル、4-インドリル、2-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-チエニル、および3-チエニルからなる。

【0171】

30

b が1であるとき、 Ar^2 は、そのメタ位に置換基を有するフェニル基以外であってもよく、ここでこの置換基は、所望により置換されていてもよいアルキル基、所望により置換されていてもよいアミノ基、または部分 $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ を含む基（ここでカルボニル基の炭素原子は、フェニル基のメタ位に結合される）である。この文脈における「所望により置換されていてもよいアミノ基」なる語は、窒素原子を含む任意の基（ニトロは別として）も包含し、ここで当該窒素原子は、フェニル基のメタ位に結合される。

【0172】

式(1)の化合物は、 T が O であり、 b が0であり、 Ar^2 が4-メチルフェニル基である化合物以外であってもよい。

【0173】

40

それに代わって、または、それに加えて、式(1)の化合物は、 b が0であり、 Ar^2 が少なくとも1個の窒素環員を含む二環式基である化合物以外であってもよく、当該窒素環員は、部分 T を含む環に直接結合される。

【0174】

それに代わって、または、それに加えて、式(1)の化合物は下記のもの以外であってもよい。

2-(3-クロロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド、および/または

2-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド、および/または

50

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 1
 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド、および / または
 2 - (フラン - 3 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 -
 カルボキサミド、および / または
 2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 5 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾー
 ル - 4 - カルボキサミド、および / または
 2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾー
 ル - 4 - カルボキサミド、および / または
 2 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オ
 キサゾール - 4 - カルボキサミド、および / または
 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カル
 ボキサミド、および / または
 2 - (3 - シアノフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボ
 キサミド、および / または
 2 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール
 - 4 - カルボキサミド、および / または
 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (キノリン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボ
 キサミド、および / または
 2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カル
 ボキサミド、および / または
 2 , 5 - ビス (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、および / ま
 たは
 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4
 - カルボキサミド、および / または
 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (2 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4
 - カルボキサミド、および / または
 t e r t - ブチル 4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサ
 ザール - 5 - イル) ベンジルカルバメート。

【 0 1 7 5 】

これらに代わって、または、これらに加えて、式 (1) の化合物は下記のものの任意の
 一つ以上 (どのような組み合わせでも良い) 以外であってもよい。

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) オキサゾー
 ル - 4 - カルボキサミド、
 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) オ
 キサゾール - 4 - カルボキサミド、
 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) オキ
 サゾール - 4 - カルボキサミド、
 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (2 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ) オキ
 サゾール - 4 - カルボキサミド、および
 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル)
 オキサゾール - 4 - カルボキサミド。

【 0 1 7 6 】

化合物の好ましいサブグループ

化合物の好ましい 1 サブグループは、式 (5) :

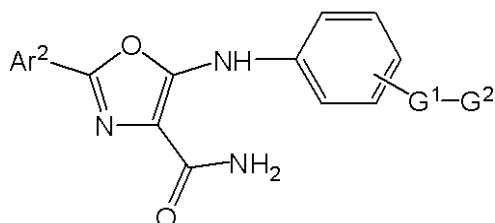
10

20

30

40

【化 1 2】



(5)

10

[式中、 G^1 は、 $C(O)$ 、 $C(O)NH$ 、または $HNC(O)$ であり、
 (i) G^1 が $C(O)$ であるとき、 G^2 は OH および基 Het から選択されるか (ここで Het は、窒素原子環員を含みそして O 、 N 、および S から選択されるさらなる 1 個のヘテロ原子環員を所望により含む 5 ~ 7 員の非芳香族ヘテロ環式環であり、この基 Het は、窒素環員により $C(O)$ 基に結合されており、かつ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、アミノ - C_{1-4} アルキル、およびモノもしくはジ - C_{1-2} - アルキルアミノ - C_{1-4} アルキルから選択される 1 個または 2 個の置換基により所望により置換されている)、あるいは

(i i) G^1 が $C(O)NH$ または $HNC(O)$ であるとき、 G^2 は、下記から選択される。

20

・窒素原子環員を含みそして O 、 N 、および S から選択されるさらなる 1 個のヘテロ原子環員を所望により含む 5 ~ 8 員の非芳香族ヘテロ環式環 Het' (このヘテロ環式環は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、アミノ - C_{1-4} アルキル、およびモノもしくはジ - C_{1-2} - アルキルアミノ - C_{1-4} アルキルから選択される 1 個または 2 個の置換基により所望により置換されている)、および

・基 Het' または基 NR^7R^8 で置換された C_{1-4} アルキル (R^7 および R^8 は同一または異なり、それぞれ水素または C_{1-4} アルキルであり、 Het' は、上に定義の通りである)。

で表される化合物の群、またはその塩、溶媒和物もしくは互変異性体である。

30

【0177】

式 (5) の範囲内では、化合物の 1 サブグループは、 b が 0 であるサブグループである。このサブグループの範囲内では、好ましい化合物は、 Ar^2 が上に定義した、所望により置換されていてもよいフェニル環である化合物である。特に好ましい化合物は、 Ar^2 が 2, 6 - ジフルオロフェニルであるものである。

【0178】

一般的説明

誤解を避けるため記述すると、基 Ar^1 の各々の一般的小よび具体的な好ましい選択肢、態様、ならびに例は、本明細書で定義する基 Ar^2 の各々の一般的小よび具体的な好ましい選択肢、態様、ならびに例と組み合わせられてもよく、このような組み合わせは全て本発明に包含されると理解すべきである。

40

【0179】

式 (I) の化合物を構成する様々な官能基および置換基は、典型的には、式 (I) の化合物の分子量が 1000 を超えないように選択される。より通常は、化合物の分子量は、750 未満、例えば、700 未満、650 未満、600 未満、または 550 未満となる。より好ましくは、分子量は、525 未満、例えば、500 以下である。

本発明の具体的な化合物は、下記実施例において示す通りである。

【0180】

塩、溶媒和物、互変異性体、異性体、 N - オキシド、エステル、プロドラッグ、および同位体

50

特に断りのない限り、具体的な化合物への言及は、例えば、以下に検討されるそのイオン、塩、溶媒和物、および保護された形態も含む。

【0181】

式(I)の多くの化合物は、塩の形態で、例えば、酸付加塩、または特定の場合にはカルボン酸塩、スルホン酸塩、およびリン酸塩のような有機および無機塩基の塩で存在し得る。このような塩は全て本発明の範囲内にあり、式(I)の化合物への言及には前記化合物の塩の形態を含む。

【0182】

塩の形態は、「医薬用塩：特性、選択および使用(Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)」、ハインリヒスタール(P. Heinrich Stahl)(編者)、カミールワーマス(Camille G. Wermuth)(編者)、ISBN: 3-90639-026-8、ハードカバー、388ページ、2002年8月に記載の方法に従って選択および調製されてもよい。

【0183】

酸付加塩は、無機および有機双方の様々な酸と形成されてもよい。酸付加塩の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸(例えば、L-アスコルビン酸)、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+)-ショウノウ酸、ショウノウ-スルホン酸、(+)-(1S)-ショウノウ-10-スルホン酸、カブリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタン
20
スルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸(例えば、D-グルクロン酸)、グルタミン酸(例えば、L-グルタミン酸)、-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフ
30
タレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、および吉草酸からなる群から選択される酸、ならびにアシル化アミノ酸および陽イオン交換樹脂と形成される塩が挙げられる。

【0184】

塩の具体的な1グループは、塩酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、吉草酸、酢酸、プロパン酸、ブタン酸、マロン酸、グルクロン酸、およびラクトビオン酸から形成される塩からなる。

【0185】

例えば、化合物がアニオン性であるか、またはアニオン性となり得る官能基(例えば、 $-COOH$ は $-COO^-$ となり得る)を有していれば、塩は適切なカチオンと形成される。適切な無機カチオンの例としては、限定されるものではないが、 Na^+ および K^+ などのアルカリ金属イオン、 Ca^{2+} および Mg^{2+} などのアルカリ土類カチオン、ならびに
40
 Al^{3+} などの他のカチオンが挙げられる。適切な有機カチオンの例としては、限定されるものではないが、アンモニウムイオン(すなわち、 NH_4^+)および置換アンモニウムイオン(例えば、 NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)が挙げられる。いくつかの適切な置換アンモニウムイオンの例としては、次のものから誘導されるものがある。エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベン
50
ジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、およびトロメタミン、な

らびにリジンおよびアルギニンなどのアミノ酸。一般的な四級アンモニウムイオンの例としては $N(CH_3)_4^+$ がある。

【0186】

式(I)の化合物はアミン官能基を含むとき、例えば、当業者に周知の方法に従いアルキル化剤との反応により、四級アンモニウム塩を形成する場合がある。このような四級アンモニウム化合物は、式(I)の範囲内である。

【0187】

本発明の化合物の塩形態は、典型的には薬学上許容される塩であり、薬学上許容される塩の例は、ベルジュ(Berge)ら、1977年、薬学的許容塩(Pharmaceutically Acceptable Salts)、「ジャーナル・オブ・ファーマシューティカルサイエンス(J. Pharm. Sci.)」、第66巻、1~19ページで検討されている。しかしながら、薬学上許容されない塩を中間体として調製してから、薬学上許容される塩に変換してもよい。このような薬学上許容されない塩形態も、例えば、本発明の化合物の精製または分離に際して有用なことがある、本発明の一部を形成する。

【0188】

アミン官能基を含む式(I)の化合物はまた、N-オキシドを形成する場合がある。アミン官能基を含む式(I)の化合物に対する本明細書での言及にはN-オキシドも含まれる。

【0189】

化合物がいくつかのアミン官能基を含むとき、1個以上の窒素原子が酸化されてN-オキシドを形成してもよい。N-オキシドの具体例としては、三級アミンの、または含窒素ヘテロ環の窒素原子の、N-オキシドである。

【0190】

N-オキシドは、過酸化水素または過酸(例えば、ペルオキシカルボン酸)などの酸化剤で対応するアミンを処理することにより形成できる。例えば、「機能化学特論(Advanced Organic Chemistry)」、ジェリーマーチ(Jerry March)、第4版、ワイリーインターサイエンス(Wiley Interscience)、1200-12-1ページ、を参照のこと。より具体的にはN-オキシドは、デディー(L.W. Deady)('シンセティックコミュニケーションズ(Syn. Comm.)」、1977年、7、509-514)の方法により調製することができ、この方法ではアミン化合物は、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中でm-クロロペルオキシ安息香酸(MCPBA)と反応される。

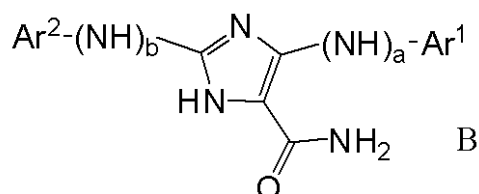
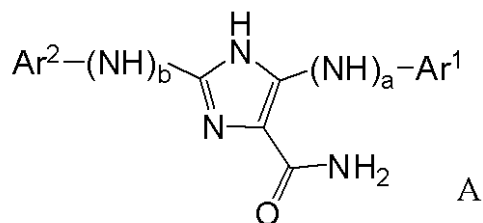
【0191】

式(I)の化合物は、多くの異なる幾何異性体および互変異性体形態で存在する場合があり、式(I)の化合物への言及は全てのそのような形態を包含する。誤解を避けるために記載すると、化合物がいくつかの幾何異性体または互変異性体形態の1つで存在し得、1つのみが特に記載または示されていたとしても、他の全ての形態が式(I)に包含される。

【0192】

例えば、TがNHである式(I)の化合物において、イミダゾール基は、次の2種類の互変異性体型AおよびBのいずれかを採る場合がある。便宜上、式(I)はA型を示すが、この式にはいずれの互変異性体型も含まれるものとみなされる。

【化 13】



10

式（Ⅰ）の化合物は 1 個以上のキラル中心を含み、2 個以上の光学異性体の形態で存在し得るとき、式（Ⅰ）の化合物に対する言及は、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、個別の光学異性体であろうが 2 種以上の光学異性体の混合物（例えば、ラセミ混合物）であろうが、その全ての光学異性体（例えば、エナンチオマー、エピマー、およびジアステレオ異性体）を含む。

20

【0193】

光学異性体はそれらの光学活性により（すなわち、+ および - 異性体、または d および l 異性体として）特徴付けおよび同定されても、あるいはカーン（Cahn）、インゴールド（Ingold）、およびプレログ（Prelog）により開発された「R および S」命名法を用いて絶対立体化学に基づき特徴付けられてもよい。「機能化学特論（Advanced Organic Chemistry）」、ジェリーマーチ（Jerry March）、第 4 版、ジョンワイリー & サンズ、ニューヨーク、1992 年、109 ~ 114 ページ、ならびにカーン、インゴールド & プレログ（Cahn, Ingold & Prelog）、「アンゲヴァンテケミーインターナショナルエディション・イン・イングリッシュ（Angew. Chem. Int. Ed. Engl.）」、1966 年、5、385 ~ 415 を参照のこと。

30

【0194】

光学異性体は、キラルクロマトグラフィー（キラル担体上のクロマトグラフィー）を含む多くの技術により分離でき、このような技術は当業者において周知である。

【0195】

式（Ⅰ）の化合物が 2 種以上の光学異性体として存在するとき、一対のエナンチオマーのうち一方のエナンチオマーは、例えば、生物活性に関して、他方のエナンチオマーより有益であることがある。従って、特定の状況下では、一対のエナンチオマーのうち一方のみ、または複数のジアステレオアイソマーのうち 1 種のみを治療剤として用いることが望ましい。従って、本発明は、式（Ⅰ）の化合物の少なくとも 55 %（例えば、少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、または 95 %）が単一の光学異性体（例えば、エナンチオマーまたはジアステレオアイソマー）として存在している 1 個以上のキラル中心を有する式（Ⅰ）の化合物を含有する組成物を提供する。一般的な一態様では、式（Ⅰ）の化合物の総量の 99 % 以上（例えば、実質的に全て）が、単一の光学異性体（例えば、エナンチオマーまたはジアステレオアイソマー）として存在しているてもよい。

40

【0196】

本発明の化合物は、1 個以上の同位体置換を有する化合物を包含し、特定の元素に対する言及はその範囲内にその元素の全ての同位体を含む。例えば、水素に対する言及はその

50

範囲内に ^1H 、 ^2H (D)、および ^3H (T) を含む。同様に、炭素および酸素に対する言及はそれらの範囲内にそれぞれ ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C ならびに ^{16}O および ^{18}O を含む。

【0197】

これらの同位体は放射性であっても、または放射性でなくてもよい。本発明の一態様では、前記化合物は放射性同位体を含まない。このような化合物は治療用として好ましい。しかしながら、別の態様では、化合物は1個以上の放射性同位体を含んでもよい。このような放射性同位体を含む化合物は、診断の場合に有用であるかもしれない。

【0198】

また、式(I)には、化合物の任意の多形相、溶媒和物(例えば、水和物)、化合物の錯体(例えば、シクロデキストリンなどの化合物との包接錯体または包接化合物、あるいは金属との錯体)、および化合物のプロドラッグが含まれる。「プロドラッグ」とは、例えば、生体内で式(I)の生物活性化合物に変換される任意の化合物を意味する。

例えば、いくつかのプロドラッグは、活性化合物のエステル(例えば、生理学的に許容される代謝上不安定なエステル)である。代謝の際、エステル基($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$)は開裂して活性薬物となる。このようなエステルは、例えば、親化合物中の任意のカルボキシル基($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$)のエステル化により形成される場合があり、適宜、親化合物中に存在する他の任意の反応基を予め保護し、その後、必要に応じて脱保護する。

【0199】

このような代謝上不安定なエステルの例としては、式 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ のものが挙げられ、ここで、Rは、

C_{1-7} アルキル

(例えば、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{nPr}$ 、 $-\text{iPr}$ 、 $-\text{nBu}$ 、 $-\text{sBu}$ 、 $-\text{iBu}$ 、 $-\text{tBu}$)、

C_{1-7} アミノアルキル

(例えば、アミノエチル、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル、2-(4-モルホリノ)エチル)、および

アシルオキシ- C_{1-7} アルキル

(例えば、アシルオキシメチル、

アシルオキシエチル、

ピバロイルオキシメチル、

アセトキシメチル、

1-アセトキシエチル、

1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル-カルボニルオキシエチル、

1-(ベンゾイルオキシ)エチル、イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル、

1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル、シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル、

1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル、

シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル、

1-シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル、

(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル、

1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル、

(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル、および

1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル)である。

【0200】

また、いくつかのプロドラッグは酵素的に活性化されて活性化合物を生じ、またある化合物はさらなる化学反応により活性化合物を生じる(例えば、ADEPT、GDEPT、LIDEPTなどの場合)。例えば、プロドラッグは、糖誘導体または他のグリコシド複合体でもよく、またはアミノ酸エステル誘導体でもよい。

【0201】

10

20

30

40

50

生物学的活性

本発明の化合物には、様々な治療上の用途がある。

従って、本発明は、医薬における使用のための、本明細書で定義される式(1)の化合物あるいはその任意のサブグループまたは例を提供する。

【0202】

より具体的には、本発明の化合物は、キナーゼ、例えば、FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼの阻害剤である。

【0203】

従って、さらなる局面では、本発明は以下のものを提供する。

・FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療に用いるための、本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例。

・FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼの異常発現(例えば、過剰発現)を特徴とする病態もしくは症状の予防または治療に用いるための、本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例。

・FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例の使用。

・FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼの異常発現(例えば、過剰発現)を特徴とする病態もしくは症状の予防または治療用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例の使用。

・FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療方法であって、その必要のある対象に本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例を投与することを含む方法。

・FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼの異常発現(例えば、過剰発現)を特徴とする病態もしくは症状の予防または治療方法であって、その必要のある対象に本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例を投与することを含む方法。

・FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼにより仲介される病態もしくは症状の罹患率の緩和または低減方法であって、その必要のある対象に本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例を投与することを含む方法。

・FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼの阻害方法であって、前記キナーゼを本明細書で定義される式(1)のキナーゼ阻害性化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例に接触させることを含む方法。

・本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例を用いてFLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ(オーロラキナーゼAまたはオーロラキナーゼBなど)から選択されるキナーゼの活性を阻害することによる細胞過程(例えば、細胞分裂)の調節方法。

【0204】

FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼを調節および特に阻害するこれらの活性の結果として、これらは、癌などの増殖性疾患を治療または予防するのに有用であると期

10

20

30

40

50

待される。

【0205】

従って、本発明はさらに以下のものを提供する。

・癌などの増殖性疾患の予防または治療に用いるための本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例。

・癌などの増殖性疾患の予防または治療用薬剤の製造のための本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例の使用。

・対象における癌などの増殖性疾患の治療方法であって、対象(例えば、ヒトなどの哺乳類)に本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例を投与することを含む方法。

・異常な細胞増殖からなるもしくはそれに起因する疾病または症状の予防あるいは治療に用いる、本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例。

・異常な細胞増殖からなるもしくはそれに起因する疾病または症状の予防あるいは治療用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例の使用。

・哺乳類における異常な細胞増殖からなるもしくはそれに起因する疾病または症状の治療方法であって、本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例を、異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量で哺乳類に投与することを含む方法。

・哺乳類における異常な細胞増殖からなるもしくはそれに起因する疾病または症状の罹患率の緩和あるいは低減方法であって、本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例を、異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量で哺乳類に投与することを含む方法。

【0206】

阻害可能な癌の例としては、限定されるものではないが、癌腫、例えば、膀胱癌、乳癌、結腸癌(例えば、直腸腺癌および直腸腺腫などの結腸直腸癌)、腎臓癌、表皮癌、肝臓癌、肺癌、例えば、腺癌、小細胞性肺癌および非小細胞性肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、例えば、外分泌膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌、または皮膚癌、例えば、扁平上皮癌；リンパ系の造血系腫瘍、例えば、白血病、急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞性リンパ腫、またはバーケットリンパ腫；骨髄系の造血系腫瘍、例えば、急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、または前骨髄球性白血病；甲状腺濾胞癌；間葉由来の腫瘍、例えば、線維肉腫または横紋筋肉種；中枢または末梢神経系の腫瘍、例えば、星状細胞腫、神経芽細胞腫、グリオーマ、または神経鞘腫；メラノーマ；精上皮腫；奇形癌；骨肉種；色素性乾皮症；角化棘細胞種；甲状腺濾胞癌；あるいはカボジ肉腫が挙げられる。

【0207】

前記癌は、任意の1種または複数のキナーゼ(例えば、FLT3キナーゼ、FLT4キナーゼ、およびオーロラキナーゼ(オーロラAキナーゼまたはオーロラBキナーゼなど)から選択されるキナーゼ)の阻害に感受性のある癌であってもよい。

【0208】

オーロラAキナーゼの阻害に感受性のある癌としては、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、卵巣癌、非ホジキンリンパ腫、グリオーマ、非類内膜性子宮内膜癌、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、B細胞リンパ腫(マントル細胞)、および急性リンパ性白血病(ALL)が挙げられる。

【0209】

オーロラBキナーゼの阻害に感受性のある癌としては、結腸直腸癌、肺癌、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、および急性好酸球性白血病が挙げられる。

FLT3キナーゼの阻害に感受性のある癌としては、急性骨髄性白血病(AML)が挙げられる。

F L T 4 キナーゼの阻害に感受性のある癌としては、肺腺癌、結腸直腸腺癌、前立腺癌、頭頸部癌、白血病、およびカポジ肉腫が挙げられる。

特定の癌がキナーゼによる阻害に感受性のあるものかどうかは、細胞増殖アッセイ、例えば、下記実施例に示すような細胞増殖アッセイにより、または「診断方法」と題した節に示すような方法により判定することができる。

【 0 2 1 0 】

キナーゼの阻害剤としての本発明の化合物の活性は、下記実施例において説明されるアッセイを使用して測定することができ、ある化合物によって示される活性のレベルは IC_{50} 値によって規定することができる。本発明の好ましい化合物は、 $10 \mu M$ 未満、より好ましくは $1 \mu M$ 未満の IC_{50} 値を有する化合物である。

10

【 0 2 1 1 】

さらなる局面では、本発明は以下のものを提供する。

- ・本明細書に記載の病態の予防または治療に用いるための本明細書で定義される式 (1) の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例。
- ・薬剤の製造のための本明細書で定義される式 (1) の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例の使用であって、薬剤が、本明細書で定義される使用のいずれか 1 つ以上のためのものである、使用。
- ・上記の、そして本明細書の他の場所に記載の使用および方法のいずれかのための、本明細書で定義の化合物。

20

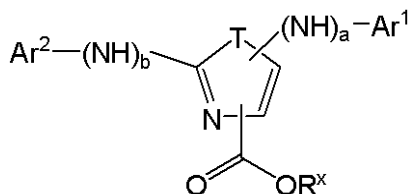
【 0 2 1 2 】

本発明の化合物の調製方法

別の局面では、本発明は、本明細書で定義する式 (1) の化合物ならびにそのサブグループおよび実施例の調製方法を提供し、この方法は以下の工程を含む。

(a) 式 (6 A) :

【 化 1 4 】



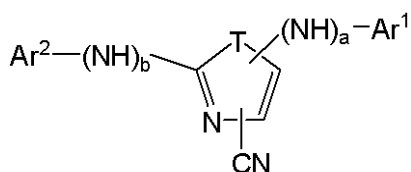
30

(式中 R^x は、水素または C_{1-4} アルキル基 (好ましくは、メチルまたはエチル)) の化合物とアンモニアの、第一級アミド基の形成に適切な条件下での反応、あるいは

【 0 2 1 3 】

(b) 式 (6 B) :

【 化 1 5 】



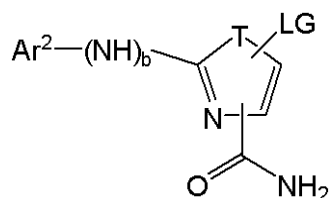
40

の化合物の部分的加水分解、あるいは

【 0 2 1 4 】

(c) a が 0 のとき、式 (6 C) :

【化 16】



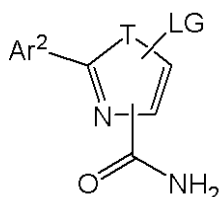
(式中LGは、塩素、臭素、ヨウ素、またはトリフルオロメタンスルホン酸である)の化合物と、基Ar¹の導入に適切なボロン酸またはボロン酸エステルまたは有機金属試薬(例えば、有機スズ試薬)の、金属触媒(特にパラジウム触媒)の存在下における(例えば、スズカップリングまたはスティル反応条件下での)反応、あるいは

10

【0215】

(d) aが1のとき、式(6C) :

【化 17】



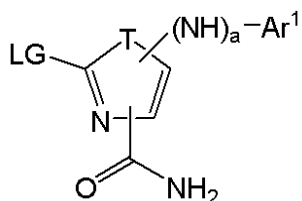
20

(式中LGは、塩素、臭素、ヨウ素、またはトリフルオロメタンスルホン酸である)の化合物と、式NH₂-Ar¹のアミンの、金属触媒(特にパラジウム触媒)の存在下における反応、あるいは

【0216】

(e) bが0のとき、式(6D) :

【化 18】



30

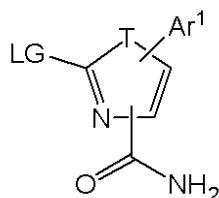
(式中LGは、塩素、臭素、ヨウ素、またはトリフルオロメタンスルホン酸である)の化合物と、基Ar²の導入に適切なボロン酸またはボロン酸エステルまたは有機金属試薬(例えば、有機スズ試薬)の、金属触媒(特にパラジウム触媒)の存在下における反応、あるいは

40

【0217】

(f) bが1のとき、式(6D) :

【化 19】



(式中LGは、塩素、臭素、ヨウ素、またはトリフルオロメタンスルホン酸である)の化合物と、式NH₂-Ar²のアミンの、金属触媒(特にパラジウム触媒)の存在下における反応、ならびに

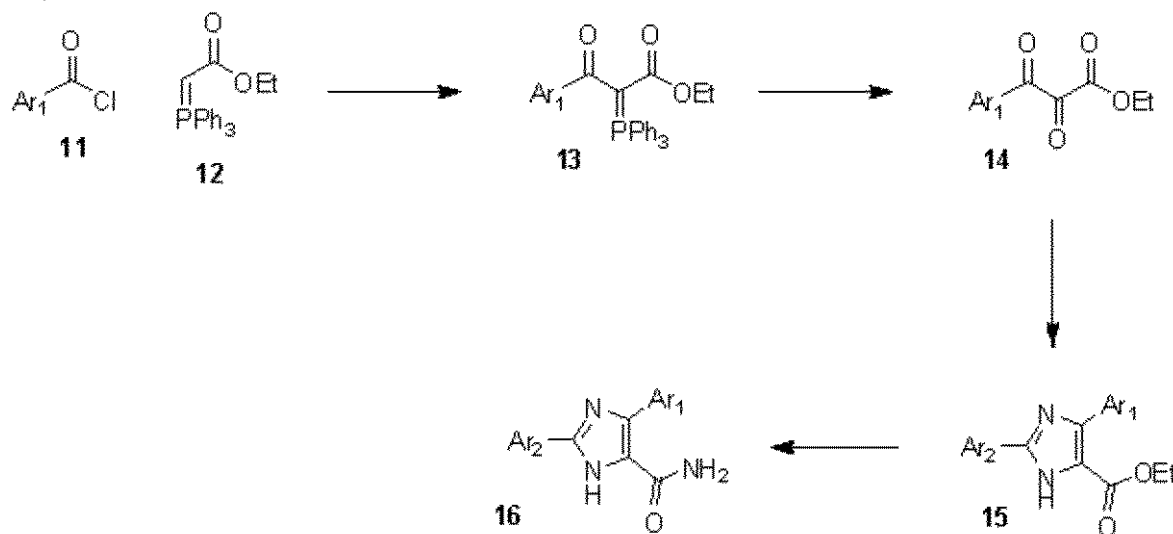
【0218】

(g) 所望により、式(1)のある化合物を式(1)の別の化合物へ変換すること。

【0219】

aおよびbがともに0でありTがNHである化合物は、スキーム1に示す一連の反応により製造することができる。

【化 20】



スキーム1

【0220】

スキーム1に示すように、(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホラン12を塩化アロイルまたは塩化ヘテロアロイル11と反応させ、トリフェニルホスホラニリデン誘導体13を得る。この反応は、典型的には、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中、低温(例えば、約0℃)で、トリメチルシリル化剤であるN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドの存在下で行われる。次いで、トリフェニルホスホラニリデン部分を、ペルオキシモノ硫酸カリウム(オキシソ(登録商標))などの酸化剤を用いて水/THF中で酸化的に開裂させて、置換ジオキソプロピオン酸エステル14を得る。次いで、このエステル14を、アリアルまたはヘテロアリアルアルデヒドAr²-CHOおよび酢酸中の酢酸アンモニウムと100℃を越える高温(例えば、約160℃まで)にて反応させ、イミダゾールエステル15を形成させる。このイミダゾールエステル15を、高温(例えば、約150℃まで)にてアンモニア水溶液で処理して、イミダゾリルカルボキサミド16を得る。

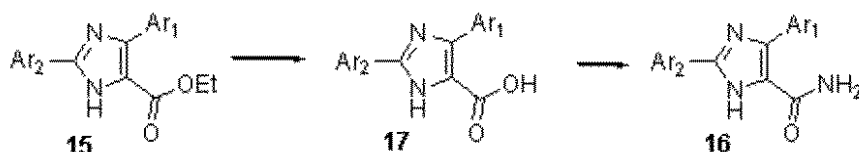
【0221】

イミダゾリルエステル15をアンモニアと反応させてカルボキサミド基を形成させる代

わりに、イミダゾリルエステル 15 をカルボン酸 17 に加水分解し、次いでスキーム 2 に示すようにカルボキサミド 16 に変換する。

【 0 2 2 2 】

【 化 2 1 】



スキーム 2

10

【 0 2 2 3 】

イミダゾリルエステル 15 の加水分解は、便宜上、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化カリウム水溶液）を用いて、適度に加熱しながら（例えば、50～60 の範囲の温度まで）標準的な方法で行われてもよい。

【 0 2 2 4 】

カルボン酸 17 は、アミド結合の形成で一般的に使用される種類の試薬の存在下でアンモニアと反応させることによりカルボキサミド 16 に変換することができる。このような試薬の例としては、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (シーハン (Sheehan) ら、「米国化学会誌 (J. Amer. Chem. Soc.)」、1955 年、77、1067)、1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド (EDAC) (シーハン (Sheehan) ら、「ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J. Org. Chem.)」、1961 年、26、2525)、ウロニウム系カップリング剤、例えば、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸 (HATU)、およびホスホニウム系カップリング剤、例えば、1 - ベンゾ - トリアゾリルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸 (PyBOP) (カストロ (Castro) ら、「テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Letters)」、1990 年、31、205) が挙げられる。カルボジイミド系カップリング剤は、有利には、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (HOAt) (カルピノ (Carpino)、「米国化学会誌 (J. Amer. Chem. Soc.)」、1993 年、115、4397) または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (ケーニツヒ (Konig) ら、「ケミシェベリヒテ (Chem. Ber.)」、1970 年、103、708、2024～2034) と併用される。好ましいカップリング試薬は、EDAC と HOAt または HOBt との組み合わせである。

【 0 2 2 5 】

カップリング反応は、典型的には、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、または N - メチルピロリジンなどの非水性非プロトン性溶媒中、あるいは所望により 1 種以上の混和性補助溶媒を伴ってもよい水性溶媒中で行われる。この反応は、室温で行なうことができる。

【 0 2 2 6 】

a と b とがいずれも 0 であり T が NH である式 (1) の化合物への別の合成経路は、スキーム 3 に示されている。

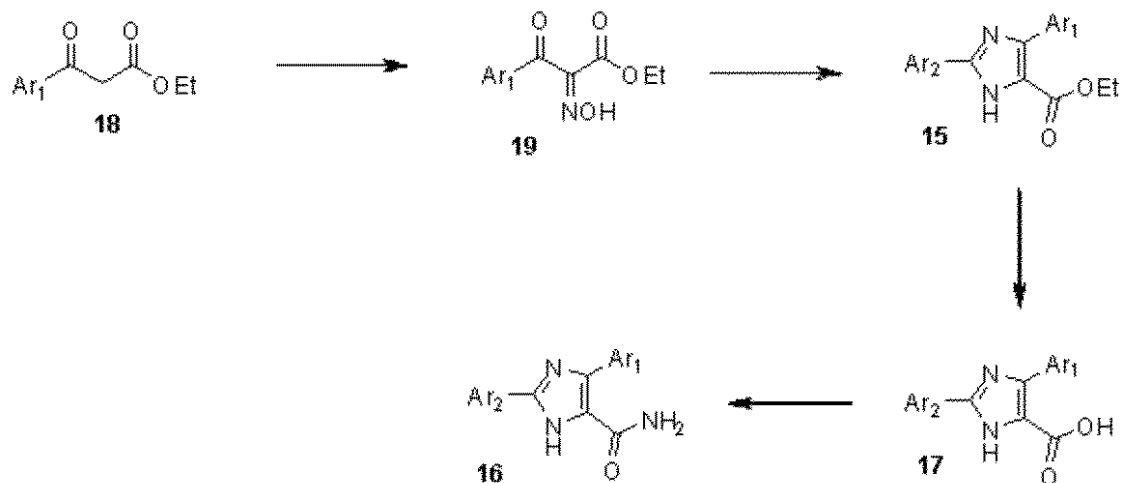
【 0 2 2 7 】

20

30

40

【化 2 2】



スキーム 3

【 0 2 2 8】

スキーム 3 では、 α -ケト-エステル 18 (これは市販されているか、または標準的な方法に従って製造することができる) を亜硝酸と反応させて、オキシム 19 を得る。亜硝酸は、亜硝酸ナトリウムと酢酸などの酸とからの公知の方法で生成することができる。オキシム 19 を、 100°C を超える (例えば、 160°C まで) 高温でアリールまたはヘテロアリールアルデヒド $\text{Ar}^2\text{-CHO}$ および酢酸中の酢酸アンモニウムと反応させて、イミダゾリルエステル 15 に変換する。次いで、イミダゾイルエステル 15 を、上記スキーム 2 に示す一連の反応によりカルボキサミド 16 に変換する。

【 0 2 2 9】

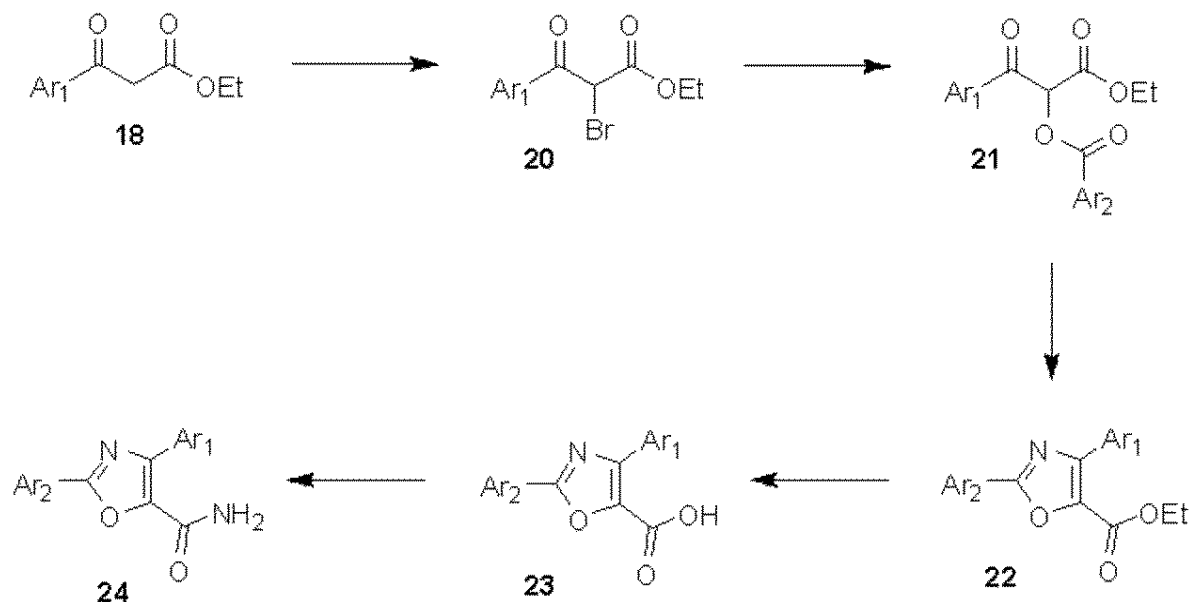
a と b とがいずれも 0 であり T が 0 である化合物は、「ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J. Org. Chem.)」、1960 年、25、1151 ~ 1154 に記載の合成経路に基づいたスキーム 4 に示す一連の反応により製造することができる。

【 0 2 3 0】

20

30

【化 2 3】



【 0 2 3 1】

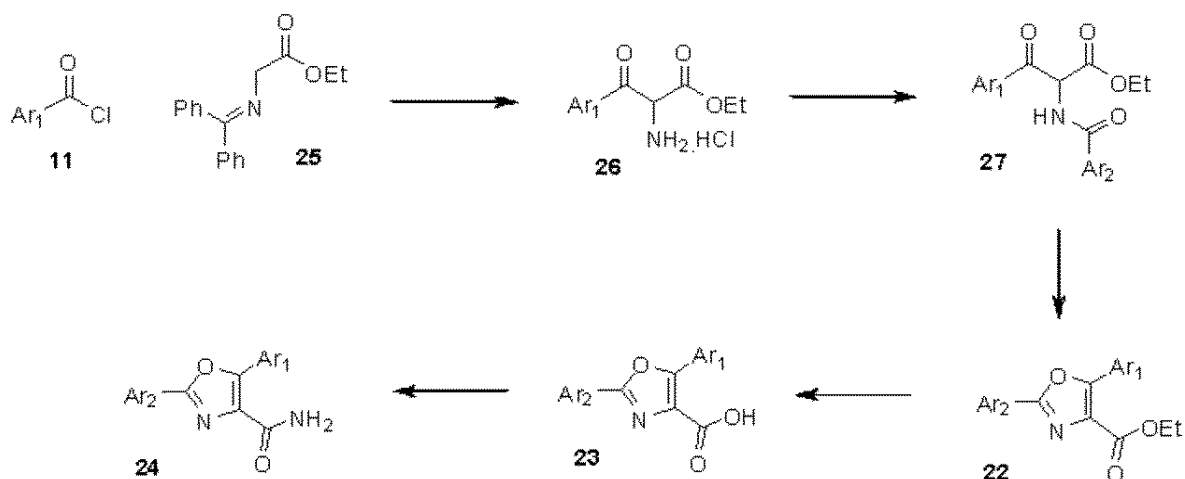
スキーム 4 では、 α -ケトエステル 18 は、過臭化臭化ピリジニウムを用いて、エタノール中、トリエチルアミンの存在下で臭素化され、 α -ブromo- α -ケト-エステル 20 が得られ、次いでこれを、アリールまたはヘテロアリールカルボン酸 Ar^2-CO_2H のアルカリ（例えば、ナトリウム）金属塩と、エタノール中、 $100^\circ C$ を超える（例えば、約 $120^\circ C$ まで）温度で反応させ、ジエステル 21 を得る。ジエステル 21 を、酢酸中の酢酸アンモニウムと加熱しながら（例えば、還流まで）処理することにより、オキサゾールエステル 22 に環化される。オキサゾールエステル 22 を次いで、水性溶媒（例えば、THF 水溶液）中でアルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウム）を用いて加水分解させ、カルボン酸 23 を得、これを、EDAC および HOBt の存在下において上に記載の種類の条件下でのアンモニアとの反応によりカルボキサミド 24 に変換させる。

【 0 2 3 2】

a と b とがいずれも 0 であり T が 0 である化合物へのもう一つの合成経路をスキーム 5 に示す。

【 0 2 3 3】

【化 2 4】



スキーム5

【 0 2 3 4】

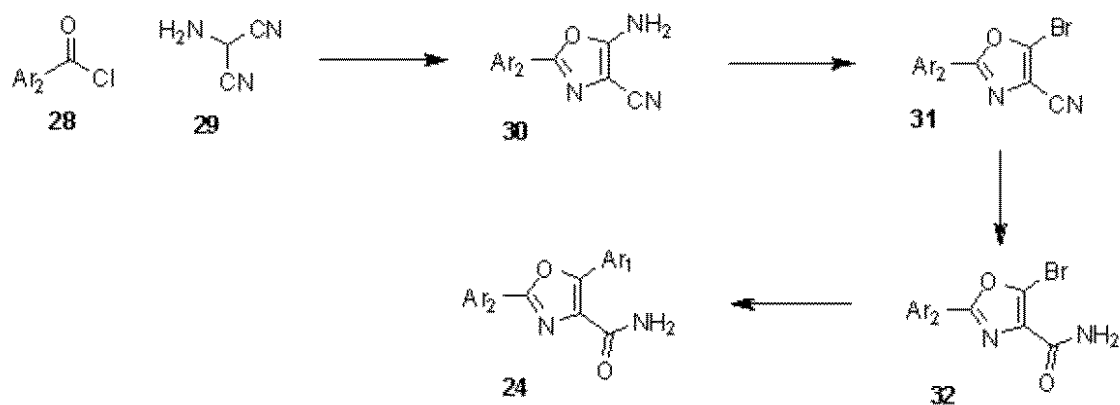
スキーム5では、N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステル25は、THFなどの無水溶媒中で低温(例えば、約-78の温度)まで冷却しながらカリウムtert-ブトキシドなどの塩基で処理され、続いて酸塩化物11と反応される。得られたα-アミノ-β-ケトンエステル26は、EDACおよびHOBtの存在下、上に記載のアミド形成条件下でカルボン酸Ar²-CO₂Hとの反応によりアミド27に変換される。アミド27は、POCl₃との加熱で起こる脱水環化反応によりオキサゾールエステル22に変換される。次いで、オキサゾールエステル22は、カルボン酸23に加水分解(例えば、水酸化カリウムを用いることにより)され、スキーム4に関して上に記載のようにアミド24に変換され得る

【 0 2 3 5】

aとbとがいずれも0でありTが0である式1の化合物への別の合成経路をスキーム6に示す。

【 0 2 3 6】

【化 2 5】



スキーム6

【 0 2 3 7】

スキーム6では、アミノマロニトリル29は、N-メチルピロリドンなど高沸点の極性非プロトン性溶媒中、100を超える(例えば、120まで)高温で、塩化アロイ

ルまたは塩化ヘテロアロイル 28 と反応され、アミノ - シアノ - オキサゾール 30 が得られ、これは、無水アセトニトリル中で臭化銅および硝酸 *tert* - ブチルで処理することにより対応する臭素化合物 31 に変換される。次いでこのニトリル基は、濃硫酸中で部分的に加水分解され、プロモ - オキサゾリルカルボキサミド 32 を得る。

【0238】

アリールまたはヘテロアリール基 Ar^1 は、スズキカップリング条件下で、オキサゾリルカルボキサミド 32 と適切なアリールもしくはヘテロアリールボロン酸 $Ar^1 - B(OH)_2$ またはボロン酸エステル $Ar^1 - B(OR)_2$ (ここで R は、アルキル基であるか、または 2 個の R は結合してピナコール残基などの結合された二価の基を形成する) とを反応させることにより、あるいはスティル反応条件下でアリールまたはヘテロアリールスズ化合物 $Ar^1 - SnR_3$ (ここで R はアルキル基である) と反応させることにより付加することができる。

10

【0239】

従って、例えば、プロモ - オキサゾリルカルボキサミド 32 は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムまたはビス(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - フェロセン)パラジウムジクロリド ($Pd(dppf)_2Cl_2$) などのパラジウム触媒および塩基(例えば、炭酸カリウムなどの炭酸塩)の存在下で、適切なアリールもしくはヘテロアリールボロネートまたはボロン酸 $Ar^1 - B(OH)_2$ またはボロン酸エステル $Ar^1 - B(OR)_2$ と反応させてもよい。この反応は、極性溶媒、例えば、アセトニトリル、もしくはエタノール水溶液などの水性溶媒、またはジメトキシエタンなどのエーテル中で行われてもよく、反応混合物は、典型的には、例えば 80 以上の温度、例えば、100 を越える温度、例えば 150 までの温度まで加熱される。

20

【0240】

本発明の化合物の製造での使用に適した多くのボロネートが、例えば、オーストラリア、ノーブルパークのボロンモレキュラーリミテッド(Boron Molecular Limited)社から、またはアメリカ、サンディエゴのコンビ - ブロック(Combi-Blocks)社から市販されている。ボロネートが市販されていないとき、当該技術分野で公知、例えば、ミヤウラ(Miyaura)およびスズキ(Suzuki)、「ケミカルリビューズ(Chem. Rev.)」、1995年、95、2457による総論に記載されているような方法により製造することができる。このように、対応する臭素化合物をブチルリチウムなどのアルキルリチウムと反応させ、次いでホウ酸エステルと反応させることにより、ボロネートが製造される。得られたボロン酸エステル誘導体を、所望のとき、加水分解して、対応するボロン酸を得ることができる。

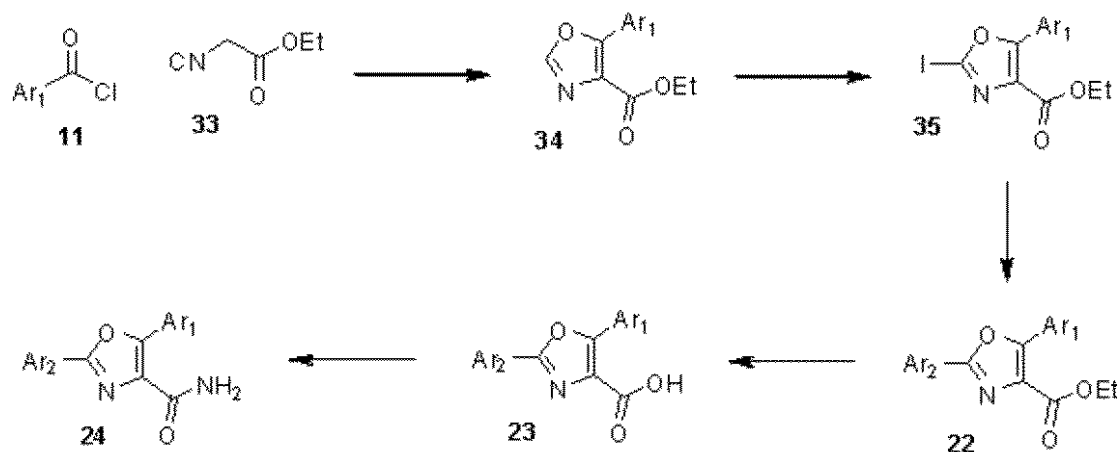
30

【0241】

アリールまたはヘテロアリールスズ化合物 $Ar^1 - SnR_3$ とのスティル反応は、典型的には、パラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム)の存在下、溶媒中で、スズキカップリング反応に用いる条件と一般に類似の条件下で行われる。

【0242】

【化 2 6】



スキーム 7

【 0 2 4 3】

スキーム 7 では、エチルイソシアンアセテート 33 を、塩化アロイルまたは塩化ヘテロアロイル 11 と反応させ、オキサゾールエステル 34 を得る。この反応は、典型的には、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒中、トリエチルアミンまたはジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) などの非干渉性塩基の存在下で、通常加熱 (例えば、100 を越える温度まで) しながら行われる。この反応工程の条件は、「オーガニックレターズ (Organic Letters)」、2006 年、8、5231 ~ 5234 に記載の通りであってもよい。次いでオキサゾールエステル 34 を、THF 中、低温 (例えば、-78) で、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、続いてヨウ素と反応させて、ヨード - オキサゾールエステル 35 に変換させる。

【 0 2 4 4】

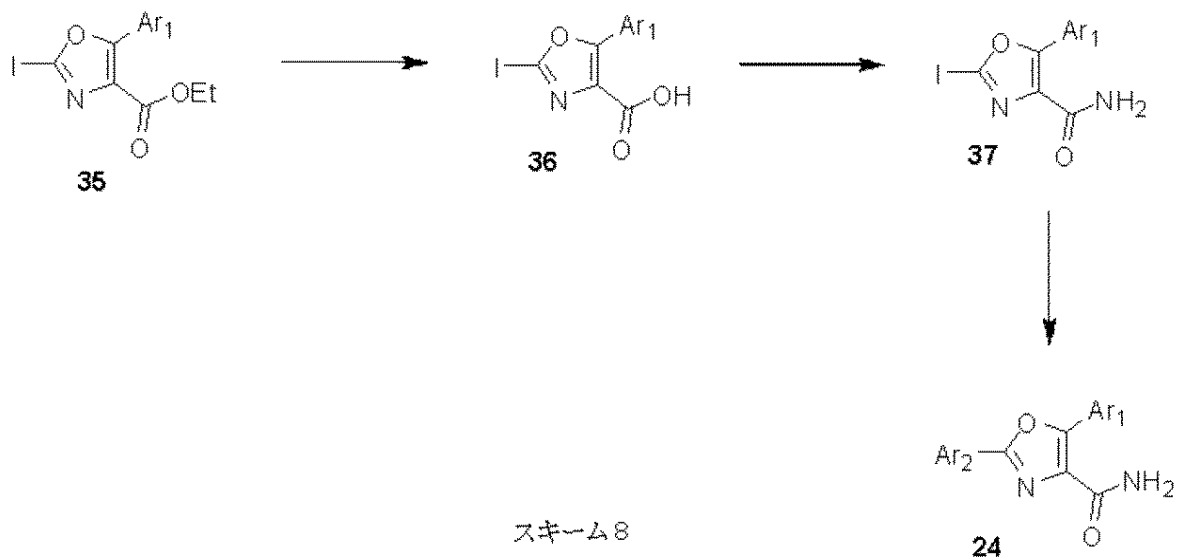
次いでヨード - オキサゾール 35 は、上に記載の条件下で、ボロン酸 $Ar^2 - B(OH)_2$ またはボロン酸エステル $Ar^2 - B(OR)_2$ とのスズキカップリング反応の基材として用いられ、オキサゾールエステル 22 を得る。次いでオキサゾールエステル 22 は、上に記載の方法でカルボン酸 23 を経由してカルボキサミド 24 に変換される。

【 0 2 4 5】

上記スキーム 7 に記載の経路の変形では、スキーム 8 に示すように、スズキカップリング工程前に、ヨード - オキサゾールエステル 35 はカルボン酸 36 に加水分解され、次いでカルボキサミド 37 に変換される。

【 0 2 4 6】

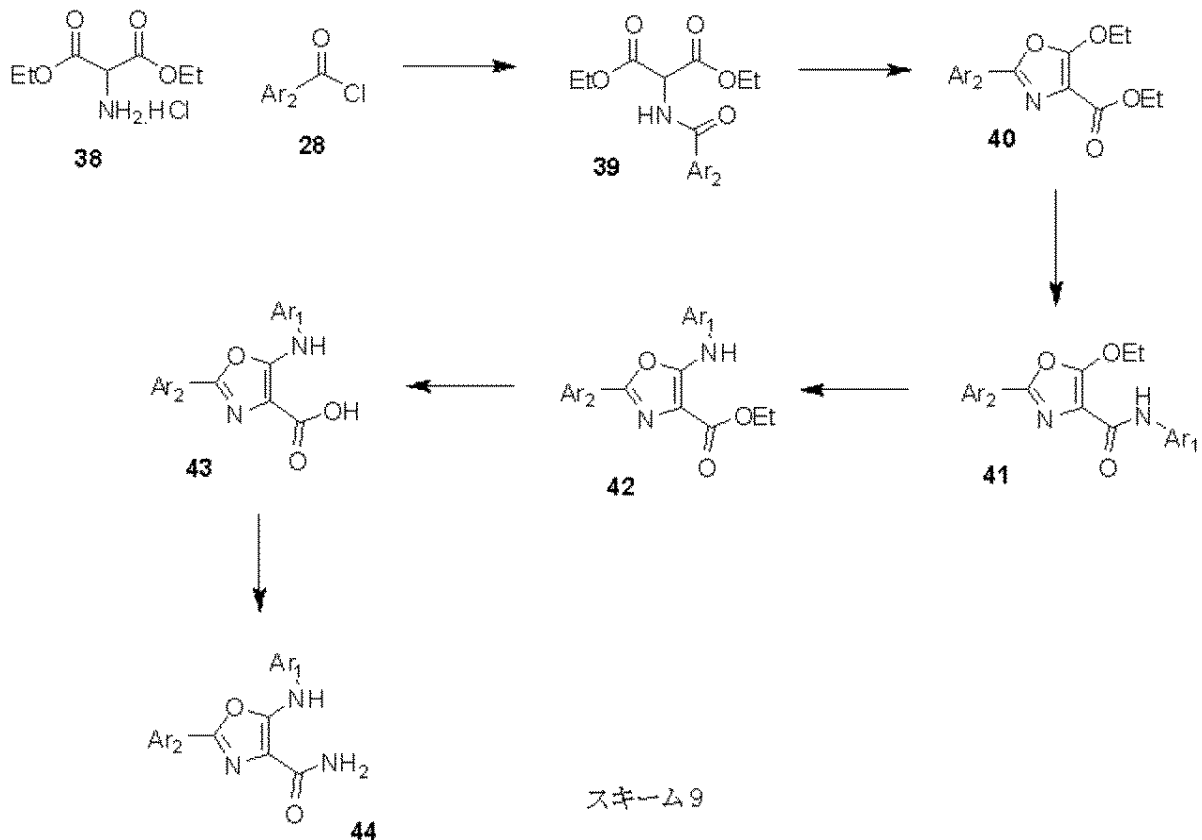
【化 2 7】



【 0 2 4 7】

a が 1 であり、b が 0 であり、T が O である式 1 の化合物は、スキーム 9 に示す経路により製造され得る。

【化 2 8】



スキーム 9 では、重要な中間体である 2 - アリール - 5 - (アリールアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル 4 2 の合成は、「テトラヘドロン (Tetrahedron)」、2006 年、62、4698 ~ 4707 に記載の方法に基づく。

【 0 2 4 8】

従って、2 - アミノジエチルマロン酸 3 8 は、酸塩化物 2 8 を用いて、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの非干渉性塩基の存在下でアシル化され、アミド 3 9 を得る。次いでアミド 3 9 は、トリフ

ルオロトルエン中、高温、例えば、 100°C を越える温度（例えば、約 160°C までの温度）で、トリフルオロ酢酸無水物で処理されてエトキシ - オキサゾールエステル 40 に環化される。

【0249】

エトキシ - オキサゾールエステル 40 は、水酸化カリウム水溶液を用いて加水分解され、中間体カルボン酸（図示せず）が得られ、次いでこれを、 HOBt およびカルボジミド誘導体（例えば、 PS - カルボジイミド樹脂）の存在下で、アリールまたはヘテロアリールアミン $\text{Ar}^1 - \text{NH}_2$ と反応させ、アミド 41 を得る。トリフルオロトルエンなどの高沸点不活性溶媒中で 160°C を越える（例えば、約 180°C まで）高温までアミド 41 を加熱すると、アミドの再構成（rearrangement）が起き、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノ - オキサゾールエステル 42 を得る。

10

【0250】

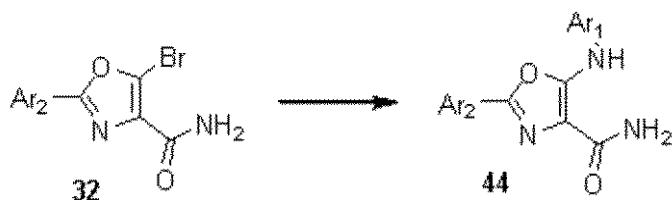
ヘテロアリールアミノ - オキサゾールエステル 42 は、金属水酸化物（有利には、ジクロロエタン中の水酸化トリメチルスズ）を用いて、カルボン酸 43 に加水分解され、次いでこのカルボン酸 43 は、 EDAC および HOBt の存在下、上に記載の条件と同様の条件下で、アンモニアとの反応によりカルボキサミド 44 に変換される。

【0251】

a が 1 であり、b が 0 であり、T が O である式 1 の化合物への別の経路を、スキーム 10 に示す。

【化29】

20



スキーム10

【0252】

スキーム 10 では、ブromo - オキサゾリルカルボキサミド 32（上記スキーム 6 を参照のこと）は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）/ビス（ジフェニルホスフィノ） - 1,1'-ビナフタレンなどのパラジウム触媒およびナトリウム tert - ブトキシドの存在下で、 $\text{Ar}^1 - \text{NH}_2$ と反応させることにより、パラジウムを触媒とするアミノ化に供され、生成物 44 を得る。このアミノ化反応は、典型的には、高温（例えば、約 160°C までの温度）で、トリフルオロトルエンなどの高沸点溶媒中で行われる。

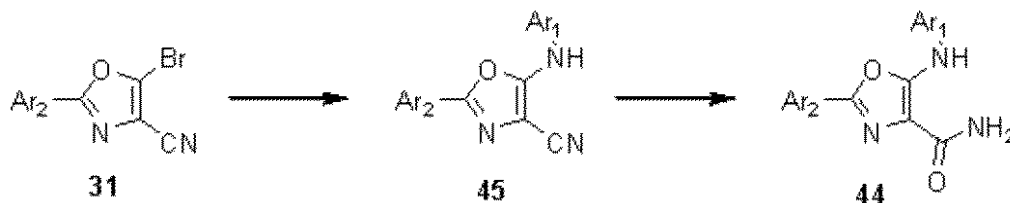
30

【0253】

スキーム 10 のアミノ化反応シーケンスの変形を、スキーム 11 に示す。

【化30】

40



スキーム11

【0254】

スキーム 11 では、臭素化合物 31（スキーム 6 を参照のこと）は、パラジウム触媒の

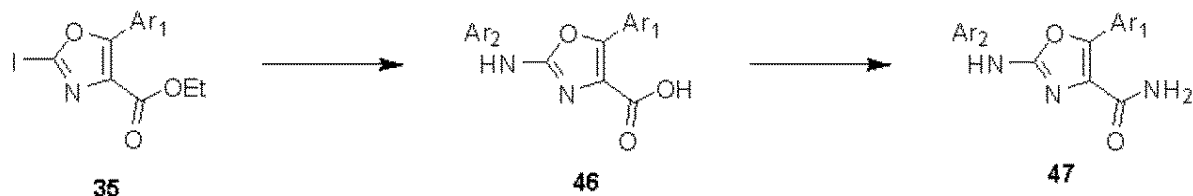
50

存在下で $Ar^1 - NH_2$ と反応させることによりパラジウムを触媒とするアミノ化に供され、中間体ニトリル 45 が得られ、次いでこれを、濃硫酸などの酸性条件または水酸化カリウム水溶液などの塩基性条件を用いて部分的に加水分解して（典型的にはマイクロ波加熱しながら）、生成物 44 を得る。

【0255】

b が 1 であり、a が 0 であり、T が 0 である式 1 の化合物は、スキーム 12 に示す反応シーケンスにより製造され得る。

【化 3 1】



スキーム 12

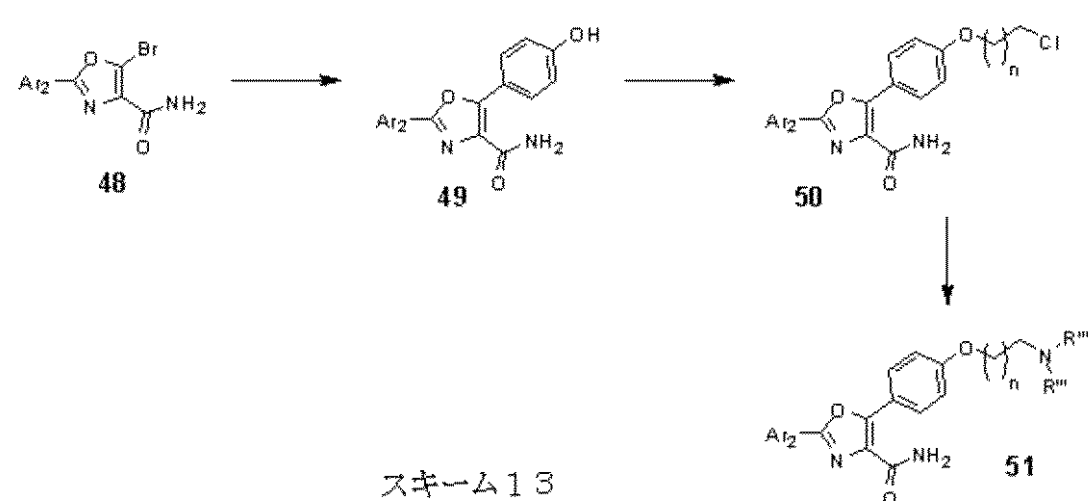
【0256】

スキーム 12 では、ヨード - オキサゾールエステル 35（スキーム 8 を参照のこと）は、パラジウム触媒の存在下で $Ar^2 - NH_2$ と反応させることによりアミノ化に供されて、中間体エステル（図示せず）を得る。次いでこのエステルを、上に記載のように水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を用いて加水分解して、オキサゾールカルボン酸 46 を得る。次いでこのオキサゾールカルボン酸 46 を、EDAC および HOBt の存在下でアンモニアと反応させ、アミド生成物 47 を得る。

【0257】

T が 0 であり、b が 0 であり、a が 0 であり、 Ar^1 がアミノアルコキシ置換基 - $(CH_2)_n NR''''R''''$ （ここで R'''' はそれぞれ水素またはアルキルであるか、あるいは $NR''''R''''$ は環状基を形成する）で置換されたフェニル基である式 (1) の化合物は、スキーム 13 に示す合成経路に従って製造され得る。

【化 3 2】



スキーム 13

【0258】

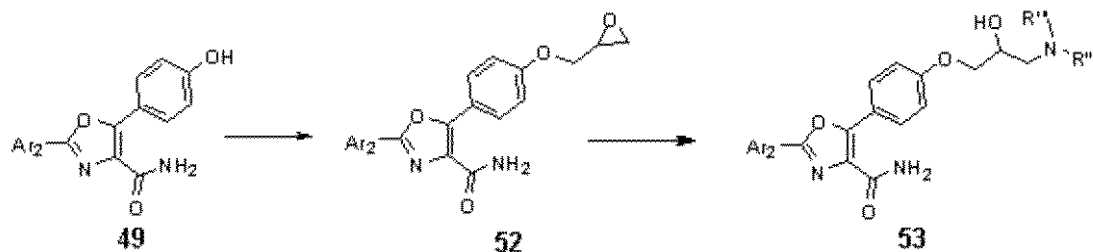
スキーム 13 では、出発物質はブロモ - オキサゾール 48 であり、これを、1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン - パラジウム（II）ジクロリドなどのパラジウム触媒および炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下、アセトニトリルなどの極性溶媒中で、4 - ヒドロキシフェニルボロン酸と反応させて、ヒドロキシフェニルオキサゾール化合物 49 を得る。次いでこのヒドロキシフェニルオキサゾール化合物 49 を、アルキレンジ

クロリド $\text{Cl} - (\text{CH}_2)_n - \text{Cl}$ (ここで、 n は 2 以上 (例えば、2、3、または 4 である) と反応させて、クロロアルコキシ化合物 50 を得る。次いでこのクロロアルコキシ化合物を、トリエチルアミンなどの非干渉性塩基の存在下でアミン $\text{NR}'\text{R}'\text{R}'$ と反応させて、生成物 51 を得る。

【0259】

T が O であり、b が 0 であり、a が 0 であり、 Ar^1 がアミノ (ヒドロキシ) アルコキシ置換基で置換されたフェニル基である式 (1) の化合物は、スキーム 14 に示す合成経路に従って製造され得る。

【化 33】



スキーム 14

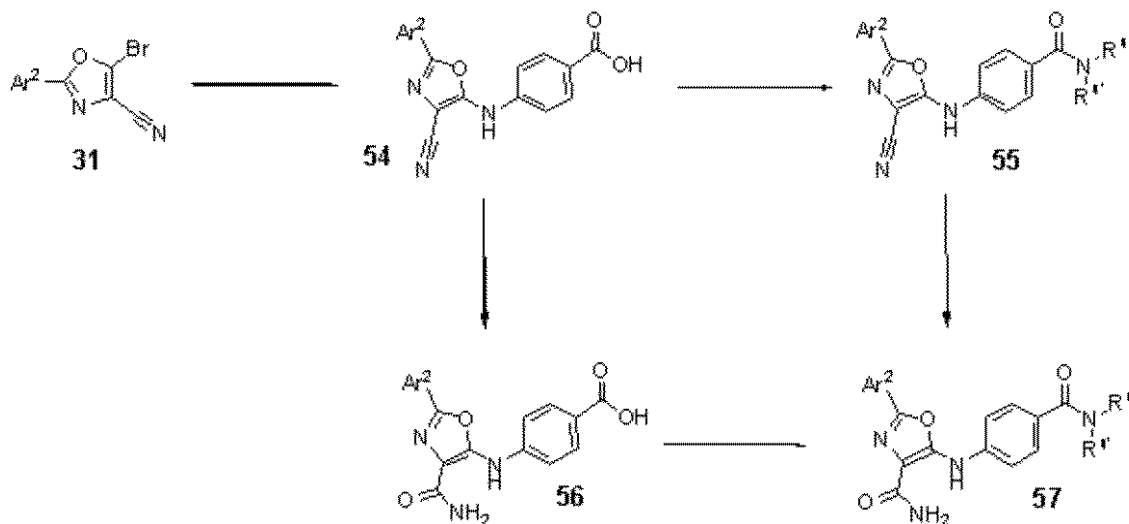
【0260】

スキーム 14 では、ヒドロキシフェニルオキサゾール化合物 49 は、炭酸カリウムなどの塩基、続いてエピクロロヒドリンで処理される。この反応は、典型的には、DMF などの極性溶媒中、高温 (例えば 100 °C までまたは 100 °C を超える) で行われる。次いで、得られたオキシラン 52 を、メタノールなどの極性溶媒中、高温 (例えば 100 °C までまたは 100 °C を超える) でアミン $\text{HNR}'\text{R}'\text{R}'$ と反応させ、生成物 53 を得る。

【0261】

T が O であり、b が 0 であり、a が 1 であり、 Ar^1 が安息香酸アミド基である式 (1) の化合物は、スキーム 15 に示す合成経路に従って製造され得る。

【化 34】



スキーム 15

【0262】

スキーム 15 では、ブromo-シアノ-オキサゾール 31 (スキーム 6 を参照のこと) は

、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などのパラジウム触媒の存在下、9,9-ジメチル-4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテンと組み合わせて、アミノ安息香酸（反応スキームでは、4-アミノ安息香酸が特に示されているが、代わりに2-異性体および3-異性体も使用することができる）との反応によりパラジウムを触媒とするアミノ化に供され、置換オキサゾリルアミノ安息香酸化合物54を得る。この反応は、ブタノール：ジオキサン混合物などの極性有機溶媒中、塩基（例えば、炭酸セシウムなどアルカリ金属炭酸塩）の存在下で、典型的には100℃を越える温度まで加熱しながら行われてもよい。次いで、化合物54は、酸（例えば、硫酸）で処理して、ニトリル基をカルボキサミド基に加水分解させることができ、式56の化合物を得る。次いで、式56の化合物は、アミド形成条件（上記スキーム2を参照のこと）下で式 $\text{HNR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}$ の Amin（ここで、 R^{a} および $\text{R}^{\text{a}'}$ は同一または異なって、それぞれ水素または置換基であるか、あるいは $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}$ は、ピペリジンまたはモルホリンなどの環状アミンを形成する）と反応させることができ、式57のアミドを得る。

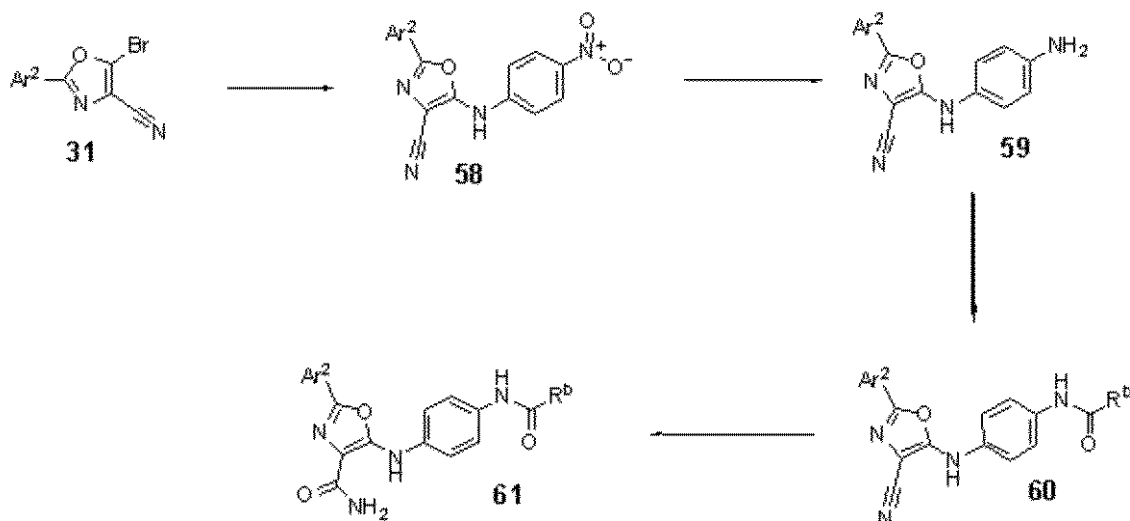
【0263】

あるいは、式54の化合物を、アミド形成条件下で式 $\text{HNR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}$ の Amin と反応させることができ、式55の化合物が得られ、次いでこれを酸で処理して、ニトリル基をカルボキサミド基に加水分解させて、式57の化合物を得る。

式57の化合物の逆アミド（すなわち、TがOであり、bが0であり、aが1であり、 Ar^1 がアシルアミノ-フェニル基である、式（1）の化合物）は、スキーム16に示す合成経路に従って製造することができる。

【0264】

【化35】



スキーム16

【0265】

スキーム16では、ブromo-シアノ-オキサゾール31（スキーム6を参照のこと）は、上記スキーム15に関して記載の条件下で、ニトロアニリン（4-ニトロアニリンが図示されているが、代わりに他の異性体を使用することもできる）をアミンとして用いて、パラジウムを触媒とするアミノ化に供され、ニトロフェニルアミン58を得る。ニトロフェニルアミン58のニトロ基は、例えば、パラジウム炭素上の接触水素化によりアミノ基に還元され、アミン59を得る。アミン59は、様々な周知の方法にいずれによってもアシルアミノ化合物60（ここで、 R^{b} は上に定義の通りである）に変換され得る。例えば、アミン59を、上に記載のアミド形成条件下でカルボン酸 $\text{R}^{\text{b}}\text{CO}_2\text{H}$ と反応させることができる。あるいは、 R^{b} が、窒素原子を介してカルボニル基に結合した環状アミンで

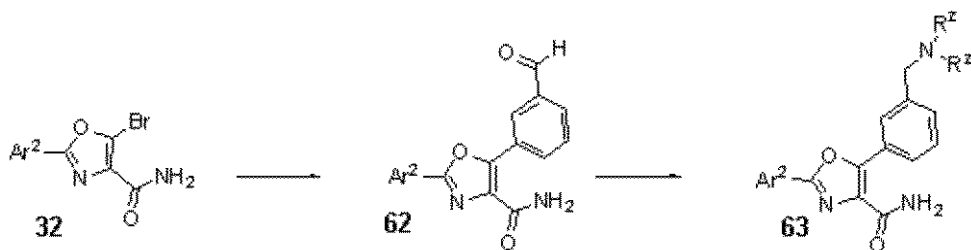
ある場合（例えば、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、または 4 - ピペラジニルにおける場合）、アミン 59 を、1, 1' - カルボニルジイミダゾールの存在下で環状アミンと反応させることができる。この反応は、典型的には、室温で、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの非干渉性塩基の存在下で行われる。次いで、得られた中間体である化合物 60 は、上記のように酸（例えば、硫酸）で処理され、ニトリル基がカルボキサミド基に加水分解され、式 61 の化合物を得る。

【0266】

T が O であり、b が 0 であり、a が 0 であり、Ar¹ が置換アミノメチル - フェニル基である式 (1) の化合物は、スキーム 17 に示す合成経路に従って製造することができる。

10

【化36】



20

スキーム 17

【0267】

スキーム 17 では、ブromo - オキサゾールカルボキサミド 32（上記スキーム 6 を参照のこと）は、ホルミル - フェニルボロン酸（3 - ホルミル - フェニルボロン酸がスキーム中で示されているが、代わりに 2 - 異性体または 4 - 異性体を使用することもできる）とスズカップリング条件下で（上記スキーム 6 を参照のこと）反応され、置換ベンズアルデヒド 62 を得る。置換ベンズアルデヒド 62 は、水素化ホウ素還元剤（例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム）の存在下で、酢酸を含む塩素化炭化水素溶媒（例えば、1, 2 - ジクロロエタン）中でアミン HNR^ZR^{Z'} との還元的アミノ化に供され、置換アミノメチルフェニルオキサゾール化合物 63 を得る。ここで NR^ZR^{Z'} は、例えば、ジアルキルアミノ基、あるいはモルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニル基などの所望により置換されていてもよい環状アミノ基である。還元的アミノ化反応は、典型的には室温で行われる。

30

【0268】

一旦形成されると、式 (1) の多くの化合物は、標準的な官能基相互変換法を用いて、式 (1) の他の化合物に変換され得る。

【0269】

40

官能基相互変換法の例ならびにこのような変換を行うための試薬および条件は、例えば、「機能化学特論 (Advanced Organic Chemistry)」、ジェリーマーチ (Jerry March)、第 4 版、119、ワイリーインターサイエンス (Wiley Interscience)、ニューヨーク；「フィーザーの有機合成試薬 (Fieser's Reagents for Organic Synthesis)」, 第 1 ~ 17 巻、ジョンワイリー、メアリーフィーザー (Mary Fieser) 編 (ISBN: 0 - 471 - 58283 - 2)；および「有機合成 (Organic Syntheses)」, 第 1 ~ 8 巻、ジョンワイリー、ジェレミア P. フリーマン (Jeremiah P. Freeman) 編 (ISBN: 0 - 471 - 31192 - 8)に見出すことができる。

【0270】

上記の反応の多くのものでは、分子の望まない位置で反応が起こらないように 1 個以上

50

の基を保護する必要がある場合がある。保護基の例ならびに官能基を保護および脱保護する方法は、「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」(グリーン (T. Green) およびワッツ (P. Wuts) ; 第3版、ジョンワイリー & サンズ、1999年) に見出すことができる。

【0271】

本発明の化合物は、当業者に周知の標準的な手法によって単離および精製され得る。化合物の精製における特に有用な技術の1つは、クロマトグラフィーカラムから出てくる精製された化合物を検出する手段として質量分析法を使用する、分取液体クロマトグラフィーである。

【0272】

分取LC-MSは、本明細書に記載の化合物のような有機小分子の精製に用いられる標準的で有効な方法である。液体クロマトグラフィー(LC)および質量分析(MS)の方法は、粗物質のよりよい分離とMSによる試料の検出の向上を提供するために変更が加えられてもよい。分取勾配LC法の至適化には、カラム、揮発性溶出剤および改質剤、ならびに勾配の変更を伴うこととなる。分取LC-MS法を至適化し次いでこの方法を化合物の精製に用いるための方法は当技術分野で周知である。このような方法は、ローゼントレーター(Rosentreter U)、フーバー(Huber U.) ; 分取LC/MSにおける至適画分採取(Optimal fraction collecting in preparative LC/MS) ; 「ジャーナル・オブ・コンビナトリアルケミストリー(J. Comb. Chem.)」 ; 2004年 ; 6(2)、159~64およびライスター(Leister W)、ストラウス(Strauss K)、ビスノスキ(Wisnoski D)、ジャオ(Zhao Z)、リンズリー(Lindsley C.)、化合物ライブラリの予備精製および解析的分析のためのカスタムハイスループット分取液体クロマトグラフィー/質量分析プラットフォームの開発(Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries) ; 「ジャーナル・オブ・コンビナトリアルケミストリー(J. Comb. Chem.)」 ; 2003年 ; 5(3) ; 322~9に記載されている。

【0273】

医薬製剤

活性化合物を単独で投与することもできるが、1種以上の薬学上許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、フィラー、緩衝剤、安定剤、保存剤、滑沢剤、または当業者に周知の他の物質と、所望によりは他の治療剤または予防剤と一緒に、本発明の少なくとも1種の活性化合物を含有する医薬組成物(例えば、製剤)として提供することが好ましい。

【0274】

従って、他の局面では、本発明は、本明細書で定義される式(1)の化合物またはその任意のサブグループもしくは実施例と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0275】

本明細書において「薬学上許容される」なる語は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なく、対象(例えば、ヒト)の組織との接触に用いるのに好適であり、妥当な利益/リスク比で釣り合いがとれた化合物、物質、組成物および/または投与形態を意味する。担体、賦形剤などのそれぞれはまた、その製剤の他の成分と適合するという点で「許容される」ものでなければならない。

【0276】

医薬組成物は、経口投与、非経口投与、局所投与、鼻腔内投与、点眼投与、点耳投与、直腸投与、腔内投与、または経皮投与に好適ないずれの形態であってもよい。前記組成物が非経口投与を意図したものであるとき、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮下投与用に処方することもできるし、あるいは注射、点滴、または他の送達手段により標的臓

器または組織に直接送達するために処方することもできる。

【0277】

一態様では、医薬組成物は、例えば、注射または点滴による静注投与に適切な形態である。

【0278】

別の態様では、医薬組成物は皮下（s．c．）投与に好適な形態である。

さらなる態様では、医薬組成物は経口投与に適した形態である。

経口投与に好適な医薬投与形としては、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤および懸濁剤、舌下錠、ウエハー剤またはパッチ剤ならびにバッカルパッチ剤が挙げられる。

10

【0279】

式（I）の化合物を含有する医薬組成物は、公知の技術に従って、処方することができる。例えば、「レミントンの薬学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」、マックパブリッシング社（Mach Publishing Company）、イーストン、ペンシルベニア州、米国、を参照されたい。

【0280】

従って、錠剤組成物は、単位用量の活性化合物を、不活性希釈剤または担体、例えば、糖または糖アルコール（ラクトース、スクロース、ソルビトールまたはマンニトールなど）、および／または非糖由来希釈剤（炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムまたはセルロースもしくはその誘導体、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデンプン（コーンスターチなど）など）とともに含有し得る。錠剤はまた、標準的な成分、例えば、結合剤および造粒剤、例えば、ポリビニルピロリドン、崩壊剤（例えば、架橋カルボキシメチルセルロースなどの膨潤性架橋ポリマー）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸塩）、保存剤（例えば、パラベン）、酸化防止剤（例えば、BHT）、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液）、および発泡剤（例えば、クエン酸塩／重炭酸塩混合物）を含有してもよい。このような賦形剤は公知であり、ここでは詳細に記載する必要はない。

20

【0281】

カプセル製剤は、硬質ゼラチン種であっても軟質ゼラチン種であってもよく、固体、半固体または液体状の有効成分を含有することができる。ゼラチンカプセルは、動物ゼラチンまたはその合成もしくは植物由来の均等物から形成することができる。

30

【0282】

固形投与形態（例えば、錠剤、カプセル剤など）はコーティングを施しても施さなくともよいが、典型的には例えば、保護フィルムコーティング（例えば、ワックスまたはワニス）または放出制御コーティングを有する。コーティング（例えば、オイドラギット（Eu dragit）（商標）型ポリマー）は、胃腸管内の所望の位置で有効成分が放出されるように設計することができる。従って、コーティングは胃腸管内の特定のpH条件下で分解するように選択することができ、これにより選択的に胃または回腸もしくは十二指腸で化合物を放出する。

【0283】

コーティングの代わりにまたはコーティングに加えて、放出制御剤、例えば、胃腸管において酸性度またはアルカリ性度が変化する条件下で化合物を選択的に放出するようにすることができる放出遅延剤を含んでなる固体マトリックス中に薬剤を提供してもよい。あるいは、マトリックス材料または放出遅延コーティングは、投与形態が胃腸管を通過するにつれて実質的に連続的に崩壊する崩壊性ポリマー（例えば、無水マレイン酸ポリマー）の形態をとることができる。さらなる別法としては、活性化合物を、化合物の放出の浸透圧制御をもたらす送達系に処方することもできる。浸透圧放出性および他の遅延放出性または徐放性製剤は当業者に周知の方法に従って、製造することができる。

40

【0284】

局所使用のための組成物としては、軟膏、クリーム、スプレー、パッチ、ゲル、液滴お

50

よび挿入物（例えば、眼内挿入物）が挙げられる。このような組成物は、公知の方法に従って、処方することができる。

【0285】

非経口投与用の組成物は、典型的には、無菌水性もしくは油性溶液または微細懸濁液として提供されるか、あるいは注射用無菌水で即時構成できる微細無菌粉末の形態で提供されてもよい。

【0286】

非経口投与用の組成物は、個々の投与単位としての投与用に処方されてもよいし、あるいは点滴による投与用に処方されてもよい。

直腸投与または経膈投与用の製剤の例としては、ペッサリーおよび坐剤が挙げられ、これらは、例えば、活性化合物を含有する付形成形材またはワックス材から形成することができる。

10

【0287】

吸入投与用組成物は、吸入可能な粉末組成物または液状もしくは粉末スプレーの形態をとってもよく、粉末吸入装置またはエアゾールディスペンシング装置を用いた標準的な形態で投与することができる。このような装置は周知である。吸入投与用の粉末製剤は、典型的には、活性化合物をラクトースなどの不活性固体粉末希釈剤とともに含む。

【0288】

本発明の化合物は、一般的には単位投与形態で提供され、それ自体、所望の生物活性レベルを与えるのに十分な化合物を典型的に含んでいる。例えば、経口投与を意図した製剤は、0.1ミリグラム～2グラムの有効成分、より一般的には10ミリグラム～1グラム、例えば、50～500ミリグラムの有効成分を含んでいてもよい。

20

【0289】

活性化合物は、投与を必要とする患者（例えば、ヒトまたは動物患者）に、所望の治療効果を達成するのに十分な量で投与されることとなる。

【0290】

治療方法

本明細書で定義される式(1)の化合物およびそのサブグループは、FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼ（特に、オーロラAキナーゼまたはオーロラBキナーゼ）などの種々のキナーゼにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療において有用になると予想される。そのような病態および症状の例は上述されている。

30

特に、式(1)の化合物は、癌などの増殖性疾患の予防または治療において有用になると予想される。

【0291】

前記化合物は、一般的にこのような投与を必要とする対象（例えば、ヒトまたは動物の患者、好ましくはヒト）に対して投与される。

【0292】

前記化合物は、典型的には、治療上または予防上有用であり一般的に毒性のない量で投与されることになる。しかしながら、特定の状況において（例えば、生命を脅かす疾病の場合には）、式(I)の化合物を投与する利点は、いかなる毒性作用または副作用の不利に勝ることがあり、この場合には化合物を毒性を伴う量で投与することが望ましいと考えられ得る。

40

【0293】

前記化合物は、有用な治療上の効果を維持するために長期間にわたって投与されてもよいし、または短期間のみ投与されてもよい。あるいは、該化合物はパルス的投与または継続的投与されてもよい。

【0294】

前記化合物の典型的な1日量は、体重1キログラムあたり100ピコグラム～100ミリグラム、より典型的には体重1キログラムあたり5ナノグラム～25ミリグラム、およびより通常には体重1キログラムあたり10ナノグラム～15ミリグラム（例えば、10

50

ナノグラム～10ミリグラム)の範囲であり得るが、必要な場合はより高用量またはより低用量で投与されてもよい。最終的には、投与される化合物の量および使用される組成物の種類は、治療されている疾病または生理的な症状の性質に相応し、医師の裁量によることとなる。

【0295】

式(I)の化合物は、特定の病態(例えば、上に定義の癌などの新生物疾患)の治療のため、単独の治療剤として投与されてもよく、あるいは当該化合物は、1種または複数の他の化合物との併用療法で投与されてもよい。式(1)の化合物と一緒に投与されてもよい(同時にまたは異なる時間間隔であるかどうかにかかわらず)他の治療用薬剤の例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる。シスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、イリノテカン、フルダラビン、5FU、タキサン、マイトマイシンC、または放射線治療剤などの、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化薬、抗代謝剤、DNA結合剤、および微小管阻害剤(チューブリン標的化薬剤)。あるいは、式(I)の化合物は、モノクローナル抗体またはシグナル伝達阻害剤との併用療法において投与され得る。

【0296】

式(1)の化合物は、1、2、3、4種類またはそれ以上の他の治療薬(好ましくは1または2種類、より好ましくは1種類)との併用療法において投与される場合は、当該化合物は同時にまたは順次に投与され得る。順次に投与されるとき、それらは短い間隔で(例えば、5～10分の期間にわたって)、またはより長い間隔(例えば、1、2、3、4時間またはそれ以上離れて、または必要とされる場合には、さらにより長い期間離れて)で投与することができるが、正確な投与レジメンは治療用薬剤の特性に対応する。

【0297】

本発明の化合物はまた、放射線療法、光力学療法、遺伝子療法などの非化学療法的治療;手術および栄養制限食と併用して投与されてもよい。

他の化学療法剤との併用療法における使用では、式(1)の化合物および1、2、3、4種類またはそれ以上の他の化学療法剤は、例えば、2、3、4種類またはそれ以上の治療剤を含む投薬形態で、一緒にして製剤化され得る。あるいは、個々の治療剤は個別に製剤化され、キットの形態で一緒に提供されてもよく、所望によりそれらの使用説明書が添付される。

【0298】

診断方法

式(1)の化合物の投与前に、患者が罹患している、もしくは罹患している可能性のある疾病または症状が、特定のキナーゼ、例えば、FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼに対する活性を有する化合物による治療に対して感受性のある疾病または症状であるかどうかを決定するために患者をスクリーニングしてもよい。

【0299】

従って、本発明は以下のものを提供する。

・スクリーニングされ、FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼから選択されるキナーゼに対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、または罹患する危険性があると判定された患者における病態または症状の治療あるいは予防に用いるための、本明細書で定義される式(1)の化合物またはそのサブグループもしくは実施例。

【0300】

・スクリーニングされ、FLT3、FLT4、およびオーロラキナーゼから選択されるキナーゼに対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、または罹患する危険性があると判定された患者における病態または症状の治療あるいは予防用薬剤の製造のための、本明細書で定義される式(1)の化合物またはそのサブグループもしくは実施例の使用。

【0301】

・(i)患者が罹患している、もしくは罹患している可能性のある疾病または症状がFL

10

20

30

40

50

T 3、F L T 4、およびオーロラキナーゼから選択されるキナーゼに対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および (i i) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、本明細書で定義される式 (1) の化合物またはそのサブグループもしくは実施例を前記患者に投与することを含む、前記キナーゼにより仲介される病態または症状の診断あるいは治療方法。

【 0 3 0 2 】

患者から採取した生体サンプルを診断試験に供して分析し、その患者が罹患している、もしくは罹患している可能性のある癌などの症状または疾病が特定のキナーゼの過剰発現または上方制御をもたらす遺伝的異常 (例えば、変異キナーゼ) または異常なタンパク質発現を特徴とするものかどうかを判定してもよい。前記患者は、特定のキナーゼの上方制御、または変異キナーゼの存在に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に供されてもよい。特定のキナーゼの上方制御を伴う腫瘍は、特にそのキナーゼの阻害剤に対して感受性がある可能性がある。従って、腫瘍は、特定のキナーゼの上方制御に関して優先的にスクリーニングされる可能性がある。診断試験は、典型的には、腫瘍生検サンプル、血液サンプル (脱落した腫瘍細胞の単離および濃縮)、糞便生検、痰、染色体分析、胸膜液、腹水または尿から選択される生体サンプルに対して行う。

【 0 3 0 3 】

特定のキナーゼに変異を有する個体の同定は、その患者が当該キナーゼの阻害剤による治療に特に好適であることを意味する可能性がある。腫瘍は、治療前に変異体の存在に関して優先的にスクリーニングされてもよい。このスクリーニング方法は、典型的には、直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ分析、または変異体特異的抗体を含む。

【 0 3 0 4 】

タンパク質の変異および上方制御の同定および分析方法は当業者に公知である。スクリーニング方法としては、限定されるものではないが、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) またはインサイチュウ・ハイブリダイゼーションなどの標準的な方法が挙げられる。

【 0 3 0 5 】

R T - P C R によるスクリーニングでは、腫瘍における m R N A のレベルは、該 m R N A の c D N A コピーを作成した後、該 c D N A を P C R により増幅することにより評価する。P C R 増幅の方法、プライマーの選択、および増幅条件は当業者に公知である。核酸の操作および P C R は、例えば、オースベル (Ausubel) ら (編者)、*「カレントプロトコルズ・イン・モレキュラーバイオロジー (Current Protocols in Molecular Biology)」*、2004年、ジョンワイリー & サンズ、またはイニス (Innis) ら (編者)、*「P C R プロトコル：方法および応用の手引き (PCR Protocols: a guide to methods and applications)」*、1990年、アカデミックプレス (Academic Press)、サンディエゴ、に記載のような標準的な方法により行う。核酸技術に関する反応および操作はまた、サムブルック (Sambrook) ら、2001年、第3版、*モレキュラークローニング：レボラトリーマニュアル (Molecular Cloning: A Laboratory Manual)*、コールドスプリングハーバールアボラトリー出版 (Cold Spring Harbor Laboratory Press) に記載されている。あるいは、R T - P C R 用の市販キット (例えば、ロシュモレキュラーバイオケミカルズ (Roche Molecular Biochemicals))、または米国特許第4,666,828号；第4,683,202号；第4,801,531号；第5,192,659号；第5,272,057号；第5,882,864号；および第6,218,529号に開示の方法が使用でき、これらは参照により本書に援用される。

【 0 3 0 6 】

m R N A の発現を評価するためのインサイチュウ・ハイブリダイゼーション技術の例として、蛍光インサイチュウ・ハイブリダイゼーション (F I S H) がある (アンゲラー (Angerer)、1987年、*「メソッズ・イン・エンザイモロジー (Meth. Enzymol)」*、152:649を参照のこと)。

10

20

30

40

50

【0307】

一般に、インサイチュウ・ハイブリダイゼーションは以下の主要な工程を含む。(1) 分析する組織の固定、(2) 標的核酸の接近性を高めるためそして非特異的結合を軽減するためのサンプルのプレハイブリダイゼーション処理、(3) 核酸混合物と生物学的構造または組織中の核酸とのハイブリダイゼーション、(4) ハイブリダイゼーションにおいて結合しなかった核酸断片を除去するためのハイブリダイゼーション後の洗浄、および(5) ハイブリダイズした核酸断片の検出。このような用途に用いるプローブは典型的には、例えば、放射性同位体または蛍光リポーターで標識される。好ましいプローブは、ストリンジェント条件下で標的核酸との特異的ハイブリダイゼーションを可能とするのに十分な長さ、例えば、約50、100、または200ヌクレオチド～約1000ヌクレオチド以上である。FISHを行うための標準的な方法は、オースベル(Ausubel)ら(編者)、「カレントプロトコルズ・イン・モレキュラーバイオロジー(Current Protocols in Molecular Biology)」、2004年、ジョンワイリー&サンズ、ならびにバートレット(John M. S. Bartlett)による「フルオレセンスインサイチュウ・ハイブリダイゼーション：テクニカルオーバービュー(Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview)」、「モレキュラーダイアグノシス・オブ・キャンサー、メソッズ・アンド・プロトコルズ(Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols)」, 第2版; ISBN: 1-59259-760-2; 2004年、077～088ページ; 「分子医学における手法シリーズ」(Series: Methods in Molecular Medicine)に記載されている。

10

【0308】

あるいは、mRNAから発現されたタンパク質産物を、腫瘍サンプルの免疫組織化学、マイクロタイタープレートを用いる固相イムノアッセイ、ウエスタンブロット、二次元SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、ELISA、フローサイトメトリー、および特定のタンパク質を検出するための当技術分野で公知の他の方法により評価することができる。検出方法は、部位特異抗体の使用を含むこととなる。

20

【実施例】

【0309】

実施例

以下の実施例に記載される具体的態様を参照して本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

30

【0310】

液体クロマトグラフィー - 質量分析(LC-MS)法

LC-MS(1)分析は、マイクロマスZQ質量分析計/ウォータースアライアンス2795HT HPLC上で、フェノメネックスジェミニカラム(3 μ m, C18, 30mm \times 3mm(内径))を用い、35 $^{\circ}$ Cの温度、1.2mL/分の流量、そして次の溶媒勾配を用いて行った。

溶媒A: アセトニトリル中の0.02%アンモニアおよび5%溶媒B

溶媒B: 水中の0.02%アンモニアおよび0.063%ギ酸アンモニウム

0.00～2.50分: 5%A/95%B～95%A/5%B、1.2mL/分

2.50～2.75分: 95%A/5%B、1.2mL/分

2.75～3.65分: 95%A/5%B、2.0mL/分

3.65～4.00分: 95%A/5%B～5%A/95%B、2.0mL/分。

40

【0311】

UV検出は、ウォータース996フォトダイオードアレイUV検出器を用いて220～400nmで行い、イオン化は、ポジティブまたはネガティブイオンエレクトロスプレーによるものであった。分子量スキャン範囲は、120～1000原子質量単位であった。

【0312】

LC-MS(2)分析は、マイクロマスZQ質量分析計/ウォータースアライアンス2795HT HPLC上で、フェノメネックスジェミニカラム(5 μ m, C18, 30mm \times 4.6mm(内径))を用い、35 $^{\circ}$ Cの温度、2mL/分の流量、そして次の溶媒勾

50

配を用いて行った。

溶媒 A：アセトニトリル中の 0.02% アンモニアおよび 5% 溶媒 B。

溶媒 B：水中の 0.02% アンモニアおよび 0.063% ギ酸アンモニウム。

0.00 ~ 4.25 分：5% A / 95% B ~ 95% A / 5% B。

4.25 ~ 5.80 分：95% A / 5% B。

5.80 ~ 5.90 分：95% A / 5% B ~ 5% A / 95% B。

5.90 ~ 7.00 分：5% A / 95% B。

【0313】

UV 検出は、ウォーターズ 996 フォトダイオードアレイ UV 検出器を用いて 220 ~ 400 nm で行い、イオン化は、ポジティブまたはネガティブイオンエレクトロスプレー

10

によるものであった。分子量スキャン範囲は、80 ~ 1000 原子質量単位であった。

【0314】

LC-MS (3) 分析は、マイクロマス ZQ 質量分析計 / ウォーターズアライアンス 2795 HT HPLC 上で、Xブリッジカラム (C18、2.5 μm、3.0 × 30 mm (内径)) を用い、35 の温度、1 mL / 分の流量、そして次の溶媒勾配を用いて行った。

溶媒 A：アセトニトリル中の 0.02% アンモニアおよび 5% 溶媒 B。

溶媒 B：水中の 0.02% アンモニアおよび 0.063% ギ酸アンモニウム。

0.00 ~ 2.5 分：5% A / 95% B ~ 95% A / 95% B、流量 1 mL / 分。

2.5 ~ 2.75 分：95% A / 5% B、流量 1 mL / 分 ~ 1.66 mL / 分

20

2.75 ~ 3.55 分：95% A / 5% B、流量 1.66 mL / 分

3.55 ~ 3.65 分：95% A / 5% B ~ 5% A / 95% B、流量 1.66 mL / 分。

3.65 ~ 4.00 分：5% A / 95% B、流量 1.66 mL / 分 ~ 1 mL / 分。

【0315】

UV 検出は、ウォーターズ 996 フォトダイオードアレイ UV 検出器を用いて 220 ~ 400 nm で行い、イオン化は、ポジティブまたはネガティブイオンエレクトロスプレー

によるものであった。分子量スキャン範囲は、120 ~ 1000 原子質量単位であった。

【0316】

¹H NMR スペクトルは、ブルカー DPX - 400 分光計を用いて得られた。

マイクロ波媒介反応は、バイオタージシックスティー (Biotage Sixty) マイクロ波反応器中で、実験の節において規定する温度および回数で行われた。

30

【0317】

用語リスト

Et₂O (ジエチルエーテル)

MgSO₄ (硫酸マグネシウム)

MeOH (メタノール)

SPE (固相抽出)

MP (マクロ多孔性)

TsOH (トルエンスルホン酸)

HPLC (高速液体クロマトグラフィー)

40

EtOH (エタノール)

HCl (塩化水素)

EtOAc (酢酸エチル)

CDCl₃ (重水素化クロロホルム)

DMSO (ジメチルスルホキシド)

CD₃OD (重水素化メタノール)

THF (テトラヒドロフラン)

H₂O (水)

d (ダブレット)

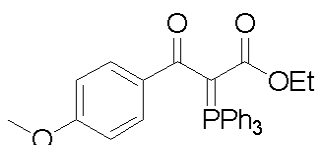
dd (ダブルダブレット)

50

s (シングレット)	
b r . s (ブロードシングレット)	
t (トリプレット)	
q (カルテット)	
m (マルチプレット)	
D M F (ジメチルホルムアミド)	
L C M S (液体クロマトグラフィー - 質量分析)	
N M R (核磁気共鳴)	
N M P (N - メチルピロリジン)	
D C E (ジクロロエタン)	10
D C M (ジクロロメタン)	
N ₂ (窒素)	
H ₂ S O ₄ (硫酸)	
M P - S H (マクロ多孔性チオール)	
M P - C O ₃ (マクロ多孔性炭酸塩 (carbonate))	
P d (d p p f) ₂ C l ₂ ([1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジ クロロパラジウム (I I))	
P S (ポリマー担持)	
u L または μ L (マイクロリットル)	
m L (ミリリットル)	20
m g (ミリグラム)	
n M (ナノモル)	
n m (ナノメートル)	
u M または μ M (マイクロモル)	
m M (ミリモル)	
p M (ピコモル)	
K d a (キロダルトン)	
A T P (アデノシン三リン酸)	
M g C l ₂ (塩化マグネシウム)	
M n C l ₂ (塩化マンガン (I I))	30
G S T (グルタチオン S 転移酵素)	
H E P E S (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸	
D T T (ジチオトレイトール)	
E D T A (エチレンジアミン四酢酸)	
B S A (ウシ血清アルブミン)	
T B S (トリス緩衝食塩水)	
E u - N ₁ (ユウロピウム N 1 キレート)。当該試薬は、N ¹ - (p - ヨードアセトアミ ド - ベンジル) ジエチレントリアミン - N ¹ の E u ³⁺ - キレートである。	
【 0 3 1 8 】	
一般法 A	40
実施例 A - 1 ~ A - 2 0 は、上記のスキーム 1 に示す反応シーケンスを含む一般法 A を 使用して製造された。	
スキーム 1 のトリカルボニル中間体 1 4 は、「ジャーナル・オブ・オーガニックケミス トリー (J . O r g . C h e m .) 」、1 9 9 5 年、6 0、8 2 3 1 ~ 8 2 3 5 に概説される手順 に従って製造された。	
実施例 A - 1	
4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミ ド	
【 0 3 1 9 】	
工程 a : 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - 2 - (トリフェニルホスホラニリ	

デン) プロピオン酸エチル

【化37】



DCM (7 ml) 中の (カルベトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (0.500 g、1.44 mmol) の攪拌溶液に、N₂ 雰囲気下で、N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (0.42 ml、1.7 mmol) を加えた。次いで溶液を 0 °C まで冷却し、塩化 p - アニソイル (0.250 g、1.47 mmol) を加えた。次いで反応混合物を徐々に室温まで温め、一晚攪拌した。H₂O (3 ml) を加えて反応を停止させ、水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) プロピオン酸エチル (0.637 g、1.32 mmol、92%) をオフホワイト色の固形物として得て、これをさらなる精製をしないで利用した。¹H NMR (CDCl₃) 0.62 (3H, t)、3.69 (2H, q)、3.82 (3H, s)、6.86 (2H, d)、7.43 - 7.55 (9H, m)、7.71 - 7.80 (8H, m)。LCMS (2) Rt: 3.65 分; m/z 483。

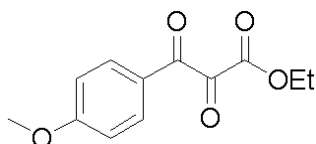
10

【0320】

20

工程 b: 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 3 - ジオキソプロパン酸エチル

【化38】



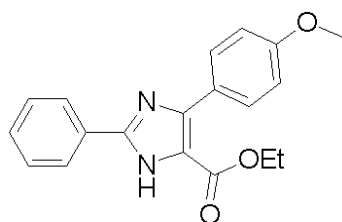
THF (10 ml) 中の 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) プロピオン酸エチル (0.510 g、1.1 mmol) の溶液に、水 (10 ml) 続いてオキソン (0.974 g、1.6 mmol) を分割して加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。固形物をろ過により除去し、ろ液を減圧下で濃縮し、DCM で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、トリフェニルホスフィンオキシドとの混合物として、黄色の油状物として粗 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 3 - ジオキソプロパン酸エチル (0.500 g) を得て、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS (2) 2.38 分; m/z 237。

30

【0321】

工程 c: 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - フェニル - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル

【化39】



40

酢酸 (0.5 ml) 中の、粗 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 3 - ジオキソプロパン酸エチル (0.050 g、約 0.11 mmol) と酢酸アンモニウム (0.082 g、10.6 mmol) とベンズアルデヒド (11 μl、0.11 mmol) の混合物を 160 °C にて 5 分間マイクロ波加熱器中で加熱した。反応混合物を MeOH で希釈し、MP -

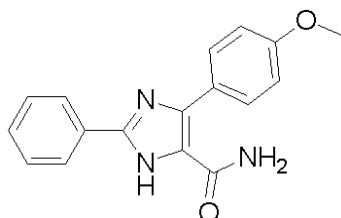
50

TsOHカートリッジ(1000mg)を用いてSPEにより精製した。溶媒を減圧下で除去し、4-(4-メトキシフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(0.022g、0.07mmol)を得て、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS(2)Rt:3.29;m/z323.

【0322】

工程d:4-(4-メトキシフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化40】



10

アンモニア水溶液(28%、4.5ml)中の4-(4-メトキシフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(0.078g、0.23mmol)の懸濁液を35分間150℃にてマイクロ波加熱器中で加熱した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLCによって精製して、4-(4-メトキシフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(0.0109g、0.04mmol、16%)を白色の固形物として得た。¹H NMR(DMSO) 3.82(3H、s)、7.01(2H、d)、7.10(1H、br.s)、7.39-7.43(2H、m)、7.49(2H、dd)、7.85(2H、d)、8.10(2H、m)。LCMS(2)Rt:2.46分;m/z(ES+)294.

20

【0323】

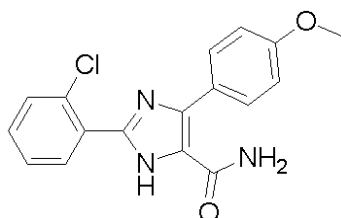
工程cでベンズアルデヒドの代わりに適切なアリールまたはヘテロアリールアルデヒドを使用した以外は実施例A-1に記載と同様の方法で、実施例A-2~A-20に記載の化合物を製造した。

【0324】

実施例A-2

2-(2-クロロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化41】



30

40

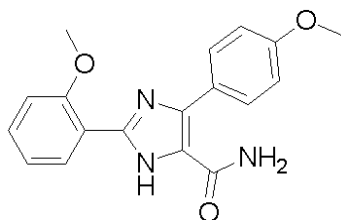
¹H NMR(DMSO) 3.82(3H、s)、7.00(2H、d)、7.08(1H、br.s)、7.33(1H、br.s)、7.45-7.53(2H、m)、7.62(1H、m)、7.75(1H、m)、7.86(2H、d)。LCMS(2)Rt:2.55分;m/z(ES+)328/330.

【0325】

実施例A-3

2-(2-メトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 4 2】



$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.82 (3H, s)、3.91 (3H, s)、7.00 (2H, d)、7.03 (1H, br. s)、7.07 (1H, m)、7.17 (1H, m)、7.39 (1H, br. s)、7.42 (1H, m)、7.80 (2H, d)、7.97 (1H, dd)、11.97 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.63 分; m/z (ES+) 324.

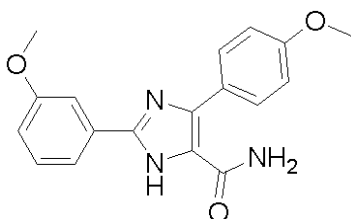
10

【0326】

実施例 A - 4

2-(3-メトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 4 3】



20

$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.82 (3H, s)、3.84 (3H, s)、6.97 (1H, ddd)、7.01 (2H, d)、7.08 (1H, br. s)、7.39 (1H, dd)、7.43 (1H, br. s)、7.67 - 7.71 (2H, m)、7.83 (2H, d)、12.70 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.48 分; m/z (ES+) 324.

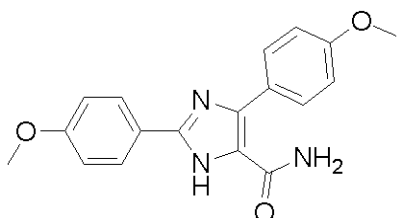
30

【0327】

実施例 A - 5

2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 4 4】



40

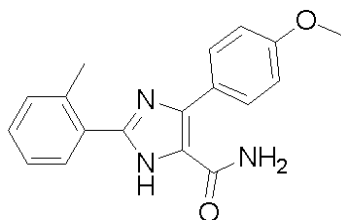
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.82 (3H, s)、3.82 (3H, s)、7.01 (2H, d)、7.05 (3H, m)、7.38 (1H, br. s)、7.84 (2H, d)、8.03 (2H, d)、12.55 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.41 分; m/z (ES+) 324.

【0328】

実施例 A - 6

4-(4-メトキシフェニル)-2-o-トリル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 4 5】



$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 2.57 (3H, s)、3.82 (3H, s)、7.00 (2H, d)、7.04 (1H, br. s)、7.28 - 7.35 (4H, m)、7.67 (1H, d)、7.87 (2H, d)、12.55 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.51 分; m/z 308.

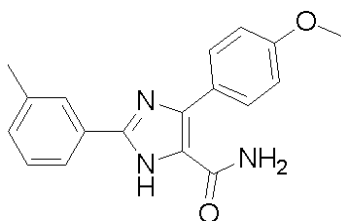
10

【0329】

実施例 A - 7

4-(4-メトキシフェニル)-2-m-トリル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 4 6】



20

$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 2.39 (3H, s)、3.82 (3H, s)、7.01 (2H, d)、7.08 (1H, br. s)、7.22 (1H, d)、7.37 (1H, dd)、7.40 (1H, br. s)、7.84 (2H, d)、7.89 (1H, d)、7.95 (1H, s). LCMS (2) Rt: 2.64 分; m/z (ES+) 308.

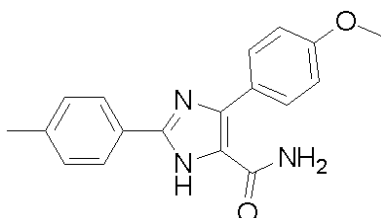
【0330】

実施例 A - 8

4-(4-メトキシフェニル)-2-p-トリル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

30

【化 4 7】



40

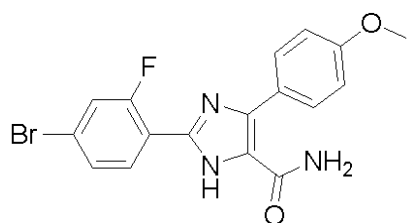
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 2.35 (3H, s)、3.81 (3H, s)、7.00 (2H, d)、7.04 (1H, br. s)、7.29 (2H, d)、7.38 (1H, br. s)、7.83 (2H, d)、7.98 (2H, d)、12.63 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.62 分; m/z (ES+) 308.

【0331】

実施例 A - 9

2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 4 8】



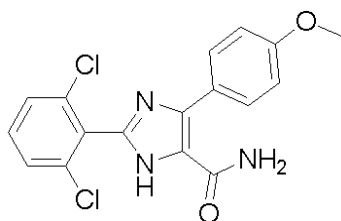
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.82 (3H, s)、7.00 (2H, d)、7.12 (1H, br. s)、7.38 (1H, br. s)、7.58 (1H, dd)、7.75 (1H, dd)、7.81 (2H, d)、7.92 (1H, dd)、12.70 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.81分; m/z (ES+) 390 / 392.

【0332】

実施例 A - 10

2-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 4 9】



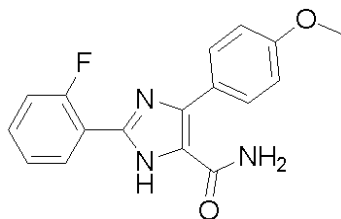
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.81 (3H, s)、7.00 (2H, d)、7.06 (1H, br. s)、7.38 (1H, br. s)、7.58 (1H, dd)、7.64 (1H, d)、7.66 (1H, d)、7.87 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.34; m/z (ES+) 362 / 364 / 366.

【0333】

実施例 A - 11

2-(2-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 5 0】



$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.82 (3H, s)、7.00 (2H, d)、7.11 (1H, br. s)、7.33 - 7.41 (3H, m)、7.50 (1H, m)、7.82 (2H, d)、7.95 (1H, m)、12.63 (1H, br. s).

【0334】

実施例 A - 12

4-(4-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

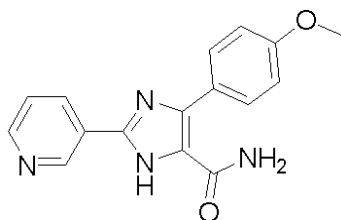
10

20

30

40

【化 5 1】



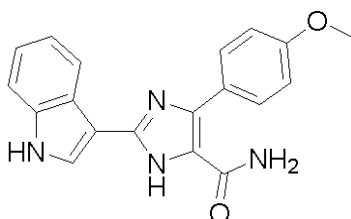
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.83 (3H, s)、7.03 (2H, d)、7.14 (1H, br. s)、7.50 (1H, br. s)、7.53 (1H, dd)、7.85 (2H, d)、8.41 (1H, ddd)、8.60 (1H, dd)、9.28 (1H, d)、12.94 (1H, br. s) . 10

【0335】

実施例 A - 13

2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 5 2】



$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.83 (3H, s)、7.02 (2H, d)、7.05 (1H, br. s)、7.11 - 7.20 (2H, m)、7.45 (1H, d)、7.47 (1H, br. s)、7.88 (2H, d)、8.06 (1H, d)、8.51 (1H, d)、11.41 (1H, br. s)、12.34 (1H, br. s) . 20

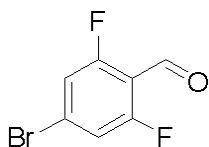
【0336】

実施例 A - 14

2 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

工程 a : 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒド

【化 5 3】



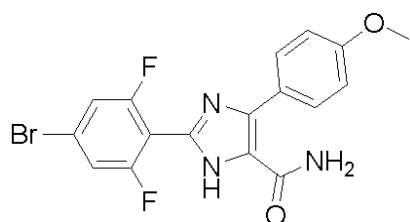
DCM (4 ml) および DMSO (0.440 ml) 中の 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロベンジルアルコール (0.200 g、0.9 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1 ml、0.72 mmol) および三酸化硫黄ピリジン錯体 (0.570 g、3.6 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 3 時間攪拌した。この溶液を Et₂O で希釈し、0.5 M HCl 水溶液、1 M 重炭酸ナトリウム溶液、および塩水で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒は減圧下で除去し、4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒド (0.166 g、0.75 mmol、84%) を白色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) 7.22 (2H, d)、10.29 (1H, br. s) . LCMS (2) Rt : 2.74 分。 40

【0337】

工程 b : 2 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド 50

ル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化54】



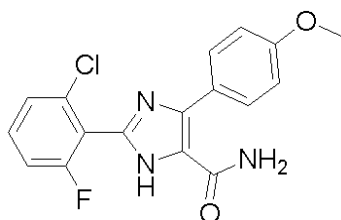
実施例 A - 1 に記載の手順に従ったが、工程 c におけるベンズアルデヒドの代わりに 4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒドを用いて、標題化合物を製造した。 ¹ H NMR (DMSO) 3 . 8 1 (3 H、s)、7 . 0 1 (2 H、d)、7 . 1 2 (1 H、br . s)、7 . 3 5 (1 H、br . s)、7 . 7 2 (2 H、d)、7 . 8 1 (2 H、d)、1 3 . 0 3 (1 H、br . s) . LCMS (2) Rt : 2 . 5 9 分 ; m / z (ES +) 4 0 8 / 4 1 0 .

【0338】

実施例 A - 1 5

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化55】



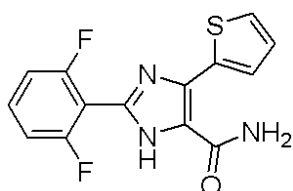
¹ H NMR (DMSO) 3 . 8 1 (3 H、s)、7 . 0 0 (2 H、d)、7 . 0 8 (1 H、br . s)、7 . 3 7 (1 H、br . s)、7 . 4 3 (1 H、dd)、7 . 5 2 (1 H、d)、7 . 6 1 (1 H、m)、7 . 8 5 (2 H、d)、1 2 . 9 8 (1 H、br . s) . LCMS (2) Rt : 2 . 0 8 分 ; m / z (ES +) 3 4 6 / 3 4 8 .

【0339】

実施例 A - 1 6

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化56】



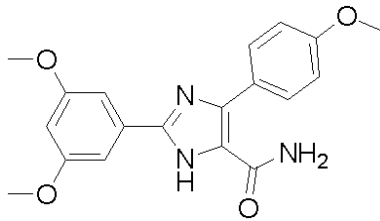
LCMS (2) Rt : 1 . 9 2 分 ; m / z (ES +) 3 0 6 .

【0340】

実施例 A - 1 7

2 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 5 7】



$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.82 (9H, s)、6.83 (1H, t)、7.02 (2H, d)、7.07 (1H, br. s)、7.32 (2H, d)、7.47 (1H, br. s)、7.81 (2H, d)、12.68 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.55 分; m/z (ES+) 354.

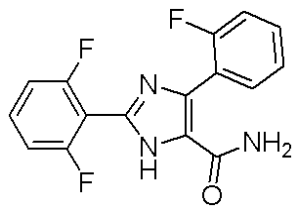
10

【0341】

実施例 A - 18

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 5 8】



20

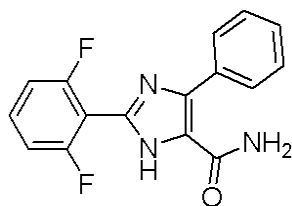
LCMS (2) Rt: 1.97 分; m/z (ES+) 318.

【0342】

実施例 A - 19

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 5 9】



30

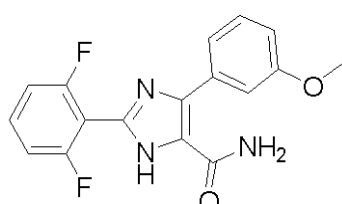
LCMS (2) Rt: 1.97 分; m/z (ES+) 300.

【0343】

実施例 A - 20

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 6 0】



40

50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.80 (3H, s)、6.95 (1H, ddd)、7.20 (1H, br. s)、7.31 (2H, t)、7.36 (1H, d)、7.41 (1H, br. s)、7.44 (1H, m)、7.56 (1H, m)、7.63 (1H, m). LCMS (2) Rt: 2.11分; m/z (ES+) 330.

【0344】

一般法 B

一般法 B は、上記スキーム 2 で示された一連の反応を含む。

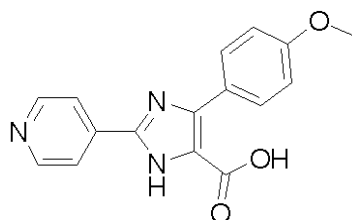
実施例 B - 1

4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

10

工程 a: 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸

【化 6 1】



【0345】

20

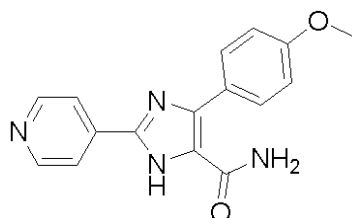
メタノール中の 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (0.089 g、0.28 mmol、ベンズアルデヒドの代わりにピリジン - 4 - カルボキサリデヒドを用い実施例 A - 1 の工程 c で概説された方法に従って製造) の溶液に、1 M 水酸化カリウム水溶液 (5 ml、5.0 mmol) を加え、得られた混合物を 55 で 48 時間撹拌した。この溶液を室温まで冷却し、0.5 M HCl 水溶液を加えて中和し、DCM で抽出した。次いで酢酸を加えて水相を酸性化し、MP - TsOH カートリッジ (2 x 1000 mg) 用いて SPE により精製し、4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 (0.090 g) をオレンジ色のオイルとして得、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS (2) Rt: 1.20 分; m/z (ES+) 296.

30

【0346】

工程 b: 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 6 2】



40

DMF (2.5 ml) 中の 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 (0.090 g、0.3 mmol) とヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物 (0.047 g、0.3 mmol) との溶液に、ジオキサン中の 0.5 M アンモニア (2 ml、1.0 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 10 分間撹拌した。1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド (0.064 g、0.33 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド (0.025 g、0.08 mmol、67%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.83 (3H、

50

s)、7.03(2H、d)、7.20(1H、br.s)、7.50(1H、br.s)、7.84(2H、d)、8.03(2H、dd)、8.68(2H、dd)、13.12(1H、br.s)。LCMS(2) Rt 1.68分; m/z(ES+) 295。

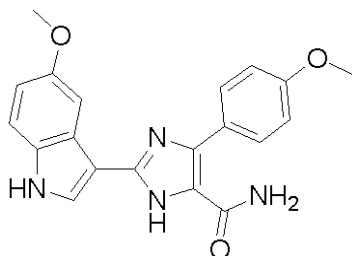
【0347】

実施例B-1に記載と同様の方法で実施例B-2～B-6に記載の化合物を製造した。

実施例B-2

2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化63】



10

¹H NMR(DMSO) 3.82(3H、s)、3.85(3H、s)、6.82(1H、dd)、7.02(2H、d)、7.06(1H、br.s)、7.34(1H、d)、7.42(1H、br.s)、7.87(2H、d)、7.92(1H、d)、8.01(1H、d)、11.30(1H、br.s)、12.32(1H、br.s)。LCMS(2) Rt: 2.25分; m/z(ES+) 363。

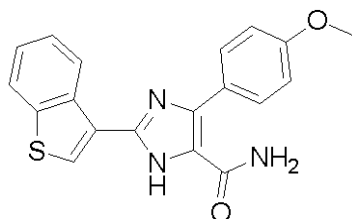
20

【0348】

実施例B-3

2-(ベンゾ[*b*]チオフェン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化64】



30

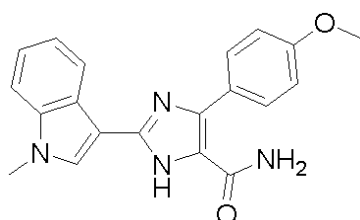
¹H NMR(DMSO) 3.83(3H、s)、7.04(2H、d)、7.16(1H、br.s)、7.50(2H、m)、7.57(1H、br.s)、7.87(2H、d)、8.06(1H、d)、8.41(1H、s)、9.12(1H、d)、12.84(1H、br.s)。LCMS(2) Rt: 2.77分; m/z(ES+) 350。

【0349】

実施例B-4

4-(4-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化65】



50

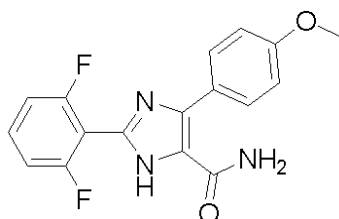
LCMS (2) Rt : 2.55 分 ; m/z (ES+) 347 .

【0350】

実施例 B - 5

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化66】



10

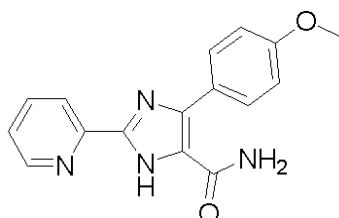
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.84 (3H, s)、7.10 (2H, d)、7.39 (2H, t)、7.66 (1H, br. s)、7.67 (1H, br. s)、7.73 (1H, m)、8.24 (2H, d). LCMS (2) Rt : 2.99 分 ; m/z (ES+) 331 .

【0351】

実施例 B - 6

4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化67】



30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.81 (3H, s)、6.97 (2H, d)、7.14 (1H, br. s)、7.43 (1H, ddd)、7.47 (1H, br. s)、7.85 (2H, d)、7.95 (1H, ddd)、8.17 (1H, d)、8.65 (1H, d)、13.24 (1H, br. s). LCMS (2) Rt : 1.99 分 ; m/z (ES+) 295 .

【0352】

一般法 C

一般法 C は、上記スキーム 3 で示された一連の反応を含む。

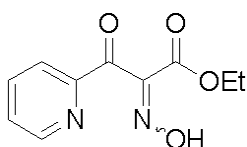
実施例 C - 1

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

40

工程 a : 2 - (ヒドロキシイミノ) - 3 - オキソ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパン酸エチル

【化68】



酢酸 (0.5 mL) 中のエチルピコリノイル酢酸 (0.500 g、2.6 mmol) の

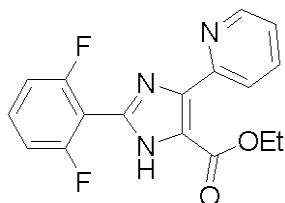
50

攪拌溶液に、水（0.5 mL）中の亜硝酸ナトリウム（0.238 g、3.4 mmol）の溶液を滴下した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、その後に水（0.5 mL）を加え、反応物をさらに2時間攪拌した。この混合物をEt₂Oで抽出し、合わせた有機相を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、2-（ヒドロキシイミノ）-3-オキソ-3-（ピリジン-2-イル）プロパン酸エチル（0.353 g、1.6 mmol、61%）を白色の固形物として得た。¹H NMR（DMSO） 1.17（3H、t）、4.22（2H、q）、7.74（1H、m）、8.04-8.11（2H、m）、8.74（1H、m）、12.87（1H、s）。LCMS（2）Rt：1.09分；m/z（ES+）223。

【0353】

工程b：2-（2,6-ジフルオロフェニル）-4-（ピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル

【化69】

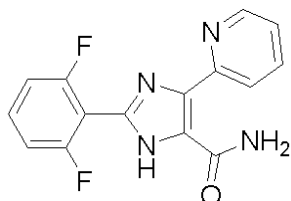


酢酸（6 mL）中の2-（ヒドロキシイミノ）-3-オキソ-3-（ピリジン-2-イル）プロパン酸エチル（0.300 g、1.4 mmol）と酢酸アンモニウム（0.104 g、1.4 mmol）と2,6-ジフルオロベンズアルデヒド（0.145 mL、1.3 mmol）との混合物をマイクロ波加熱器中160℃で2分間加熱した。この反応混合物をMeOHで希釈し、MP-TsOH樹脂カートリッジ（2500 mg）を用いてSPEにより精製した。得られた粗混合物を分取HPLCにより精製して2-（2,6-ジフルオロフェニル）-4-（ピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル（0.029 g、0.09 mmol、7%）を蒼白色の固形物として得た。LCMS（2）Rt：2.46分；m/z（ES+）330。

【0354】

工程c：2-（2,6-ジフルオロフェニル）-4-（ピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化70】



2-（2,6-ジフルオロフェニル）-4-（ピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル（0.029 g、0.09 mmol）から、実施例B-1で概説された方法に従って製造された2-（2,6-ジフルオロフェニル）-4-（ピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド（0.0025 g、0.008 mmol、9%）を得た。¹H NMR（DMSO） 7.27（2H、t）、7.43（1H、dd）、7.62（1H、m）、7.86（1H、br.s）、7.98（1H、br.dd）、8.29（1H、br.d）、8.65（1H、ddd）、11.38（1H、br.s）、13.28（1H、br.s）。LCMS（2）Rt：2.28分；m/z 301。

【0355】

10

20

30

40

50

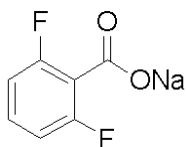
一般法 D

一般法 D は、上記スキーム 4 で示された一連の反応を含む。この反応シーケンスは、「ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J. Org. Chem.)」、1960 年、25、1151 ~ 1154 に記載のジアリール置換オキサゾールへの経路に基づく。

【0356】

2, 6 - ジフルオロ安息香酸ナトリウム

【化 7 1】



10

EtOH および水 (5 : 1、60 mL) 中の 2, 6 - ジフルオロ安息香酸 (1.00 g、6.3 mmol) の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.33 mL、6.3 mmol) を加えた。反応混合物を 10 分間室温で攪拌し、次いで減圧下で溶媒を除去して、2, 6 - ジフルオロ安息香酸ナトリウム (1.22 g、6.3 mmol、定量的) オフホワイト色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 6.89 (2H、m)、7.15 (1H、m)。

【0357】

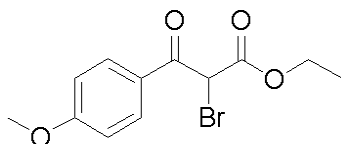
実施例 D - 1

20

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 5 - カルボキサミド

工程 a : 2 - ブロモ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソプロパン酸エチル

【化 7 2】



50 のエタノール (14 mL) 中の p - アニソイル酢酸エチル (1.00 g、4.5 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.63 mL、4.5 mmol) に続いて過臭化臭化水素酸ピリジニウム (1.44 g、4.5 mmol) を加え、得られた混合物を次いで 50 で 2 時間攪拌した。この反応を室温まで冷却し、EtOAc へ注いた。次いで有機相を、飽和重炭酸ナトリウム溶液および 0.5 M HCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、2 - ブロモ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソプロパン酸エチル (1.209 g、4.0 mmol、89%) を得、これをさらなる精製なしに使用した。¹H NMR (CDCl₃) 1.26 (3H、t)、3.89 (3H、s)、4.28 (2H、q)、5.62 (1H、s)、6.96 (2H、d)、7.98 (2H、d)。LCMS (2) Rt : 3.06 分 ; m/z (ES+) 301 / 303。

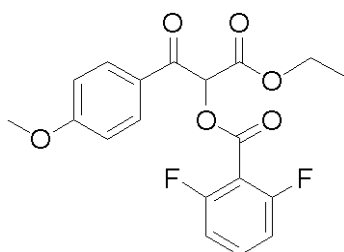
30

【0358】

工程 b : 2, 6 - ジフルオロ安息香酸 3 - エトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジオキソプロパン - 2 - イル

40

【化 7 3】



エタノール (2 mL) 中の、2 - ブロモ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキシ
 プロパン酸エチル (0.090 g、0.3 mmol) と 2, 6 - ジフルオロ安息香酸ナト
 リウム (0.054 g、0.30 mmol) との溶液を 120 にてマイクロ波加熱器中
 10 分間加熱した。この反応混合物を EtOAc (25 mL) および水 (25 mL) で希
 釈した。有機相を水および塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、かつ溶媒を減圧下で蒸発
 させた。残渣を、ヘキサン中 0 ~ 40 % の EtOAc の勾配を用いて、シリカゲルカラム
 クロマトグラフィーにより精製して、2, 6 - ジフルオロ安息香酸 3 - エトキシ - 1 - (4 -
 メトキシフェニル) - 1, 3 - ジオキソプロパン - 2 - イル (0.108 g、0.2
 9 mmol、96 %) を透明な膜状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.2
 7 (3H、t)、3.89 (3H、s)、4.30 (2H、m)、6.47 (1H、s)
 、6.97 (4H、m)、7.46 (1H、m)、8.06 (2H、d)。LCMS (1
) Rt: 2.26 分; m/z (ES+) 379.

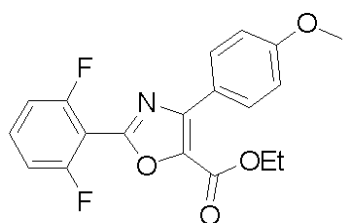
10

20

【0359】

工程 c: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾ
 ール - 5 - カルボン酸エチル

【化 7 4】



30

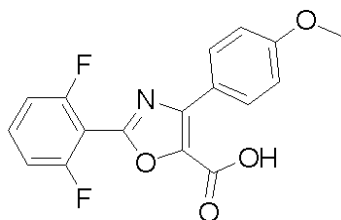
酢酸 (3 mL) 中の 2, 6 - ジフルオロ安息香酸 3 - エトキシ - 1 - (4 - メトキシフ
 ェニル) - 1, 3 - ジオキソプロパン - 2 - イル (0.082 g、0.22 mmol) の
 攪拌溶液に酢酸アンモニウム (0.125 g、1.62 mmol) を加え、反応混合物を
 加熱して 3 時間還流させた。さらなる分量の酢酸アンモニウム (0.017 g、0.22
 mmol) を加え、反応混合物を加熱して 1 時間還流させた。反応物を水で希釈し、Et
 OAc で抽出した。有機相を水および塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、かつ溶媒を減
 圧除去した。残渣を、溶離剤としてヘキサン中の 15 % EtOAc を用いて、シリカゲル
 カラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 -
 (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 5 - カルボン酸エチル (0.041 g、0.1
 1 mmol、53 %) を白色の結晶固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1
 .41 (3H、t)、3.87 (3H、s)、4.43 (2H、q)、6.99 (2H、
 d)、7.07 (2H、t)、7.49 (1H、m)、8.15 (2H、d)。LCMS
 (1) Rt: 2.46 分; m/z (ES+) 360.

40

【0360】

工程 d: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾ
 ール - 5 - カルボン酸

【化 7 5】

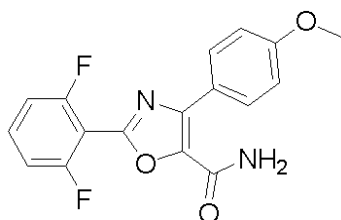


THFおよびH₂O(1:1、3 mL)中の2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-5-カルボン酸エチル(0.030 g、0.08 mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物(0.008 g、0.33 mmol)を加え、反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。THFを減圧下で除去し、1 N HCl水溶液を加え、得られた沈殿物をろ過により採取して、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-5-カルボン酸(0.027 g、0.08 mmol、98%)を白色の固形物として得て、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS(1) Rt: 1.24分; m/z(ES+) 332.

【0361】

工程 e: 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-5-カルボキサミド

【化 7 6】



DMF(3 mL)中の2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-5-カルボン酸(0.026 g、0.08 mmol)とヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.012 g、0.08 mmol)との溶液に、ジオキサン中の0.5 M アンモニア(0.471 mL、0.24 mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。次いで1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(0.015 g、0.08 mmol)を加え、得られた反応混合物を、室温で一晩攪拌した。さらに、ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.008 g、0.05 mmol)と1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(0.010 g、0.05 mmol)とジオキサン中の0.5 M アンモニア(0.315 mL、0.1116 mmol)とを加えた後、反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をDCM(10 mL)と水(10 mL)とに分液した。有機相を水および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、かつ溶媒を減圧除去した。残渣を分取HPLCにより精製し、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-5-カルボキサミド(0.018 g、0.05 mmol、69%)を白色の固形物として得た。¹H NMR(CD₃OD) 3.88(3H, s)、7.03(2H, d)、7.25(2H, t)、7.68(1H, m)、8.21(2H, d)。LCMS(2) Rt: 2.80; m/z(ES+) 331.

【0362】

一般法 E

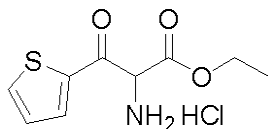
一般法 E は、上記スキーム 5 で示された一連の反応を含む。

実施例 E - 1

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

工程 a : 塩酸 2 - アミノ - 3 - オキソ - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン酸エチル (「ジャーナル・オブ・アメリカンケミカルソサエティー (J. Am. Chem. Soc.)」、2005年、127、5784~5785、を参照のこと)

【化 77】



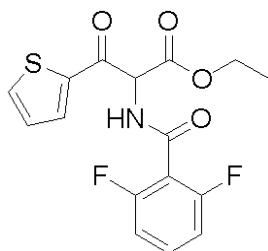
【0363】

乾燥 THF (5.25 mL) 中のカリウム tert - ブトキシド (0.84 g、7.5 mmol) の攪拌溶液に、N₂ 雰囲気下、-78 で、無水 THF (3 mL) 中の N - (ジフェニルメチレン) グリシンエチルエステル (2.00 g、7.5 mmol) の冷却 (-78) 溶液を滴下した。得られた溶液を -78 で30分間攪拌し、これをカニューレを介して、無水 THF (3 mL) 中の 2 - チオフェンカルボニルクロリド (0.80 mL、7.5 mmol) の攪拌溶液に N₂ 雰囲気下 -78 で加えた。得られた混合物を -78 で1時間攪拌した。反応物を室温まで暖め、次いで 3 N HCl 水溶液 (7.5 mL) を加え、この混合物を15分間攪拌した。次いで、得られた混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、Et₂O で洗浄した。水相を蒸発乾固させ、塩酸 2 - アミノ - 3 - オキソ - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン酸エチル (1.345 g) を蒼白色の固形物として得て、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS (2) Rt : 1.44 分 ; m/z (ES+) 214.

【0364】

工程 b : 2 - (2, 6 - ジフルオロベンズアミド) - 3 - オキソ - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン酸エチル

【化 78】

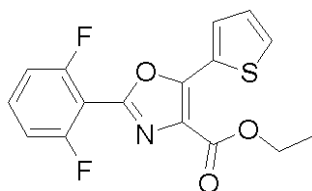


DMF (5.5 mL) 中の、粗塩酸 2 - アミノ - 3 - オキソ - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン酸エチル (0.44 g) とヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.417 g、2.7 mmol) と 2, 6 - ジフルオロ安息香酸 (0.431 g、2.7 mmol) との攪拌混合物に、トリエチルアミン (0.38 mL、5.2 mmol) に続いて塩酸 1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 3 - エチル - カルボジイミド (0.575 g、3.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を水と DCM とに分液した。有機相を分離し、水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、かつ溶媒を減圧除去した。残渣を、溶離剤としてヘキサン中の 20% EtOAc を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (2, 6 - ジフルオロベンズアミド) - 3 - オキソ - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン酸エチルを得た (0.123 g、0.35 mmol、20%)。¹H NMR (CDCl₃) 1.27 (3 H、t)、4.28 (2 H、m)、6.21 (1 H、d)、7.00 (2 H、t)、7.26 (1 H、dd)、7.44 (2 H、m)、7.83 (1 H、dd)、8.20 (1 H、dd)。LCMS (1) Rt : 2.10 分 ; m/z (ES+) 354.

【0365】

工程 c : (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル

【化 7 9】

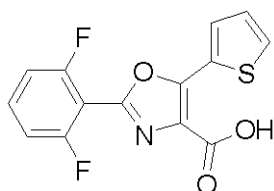


オキシ塩化リン (0.4 mL、4.29 mmol) 中の 2-(2,6-ジフルオロベン
ズアミド)-3-オキソ-3-(チオフェン-2-イル)プロパン酸エチル (0.120
g、0.34 mmol) の溶液を 75 で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、次い
で氷水へ注いだ。得られた混合物を固体の重炭酸ナトリウムで塩基性化し、次いで EtO
Ac で抽出した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、2-
(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-
カルボン酸エチル (0.096 g、0.29 mmol、84%) を茶色の固形物として得
た。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.40 (3H, t)、4.23 (2H, q)、7.
00 (2H, t)、7.11 (1H, dd)、7.40 (1H, m)、7.45 (1H,
dd)、8.07 (1H, dd)。LCMS (1) Rt: 2.58 分; m/z (ES+) 336。

【0366】

工程 d: 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(チオフェン-2-イル)オキサゾ
ール-4-カルボン酸

【化 8 0】

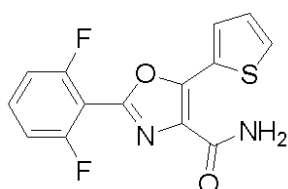


MeOH (6 mL) 中の 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(チオフェン-2-
イル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル (0.096 g、0.29 mmol) の溶
液に 1 M 水酸化カリウム水溶液 (8 mL、8.0 mmol) を加え、得られた混合物を 5
5 で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、4 N HCl で酸性化し、DCM で抽出
した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、2-(2,6-
ジフルオロフェニル)-5-(チオフェン-2-イル)オキサゾール-4-カルボン酸
(0.078 g、0.25 mmol、89%) をオフホワイト色の固形物として得、これ
をさらなる精製をしないで使用した。LCMS (1) Rt: 1.41 分; m/z (ES+)
308。

【0367】

工程 e: 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(チオフェン-2-イル)オキサゾ
ール-4-カルボキサミド

【化 8 1】



10

20

30

40

50

DMF (2 mL) 中の 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.078 g, 0.25 mmol) とヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物 (0.039 g, 0.25 mmol) との溶液に、ジオキサン溶液中の 0.5 M アンモニア (1.5 mL, 0.75 mmol) を加え、反応混合物を室温で 10 分間撹拌した。次いで塩酸 1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 3 - エチル - カルボジイミド (0.054 g, 0.28 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.0031 g, 0.01 mmol, 4%) を白色の固形物として得た。
¹H NMR (DMSO) 7.25 (1H, dd)、7.40 (2H, t)、7.69 ~ 7.76 (3H, m)、7.84 (1H, dd)、8.17 (1H, dd)。LCMS (2) Rt: 2.73 分; m/z (ES+) 307.

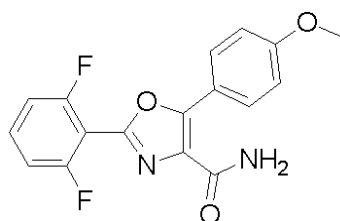
【0368】

実施例 E - 1 に記載と同様の方法で、実施例 E - 2 ~ E - 4 に記載の化合物を製造した。

実施例 E - 2

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 8 2】



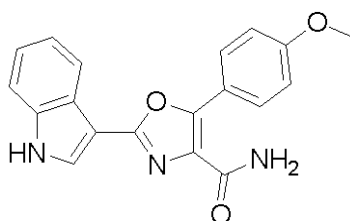
¹H NMR (DMSO) 3.84 (3H, s)、7.10 (2H, d)、7.39 (2H, t)、7.66 (1H, br. s)、7.67 (1H, br. s)、7.73 (1H, m)、8.24 (2H, d)。LCMS (2) Rt: 2.99 分; m/z (ES+) 331.

【0369】

実施例 E - 3

2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 8 3】



¹H NMR (DMSO) 3.85 (3H, s)、7.09 (2H, d)、7.25 (2H, m)、7.52 (1H, dd)、7.59 (1H, br. s)、7.79 (1H, br. s)、8.23 (1H, d)、8.39 (3H, m)、11.96 (1H, br. s)。LCMS (2) Rt: 2.73 分; m/z (ES+) 334.

【0370】

実施例 E - 4

2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 5 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

10

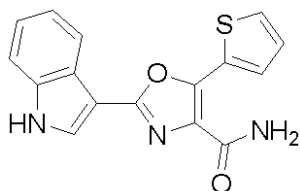
20

30

40

50

【化 8 4】



$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.21 - 7.29 (3H, m)、7.53 (1H, dd)、7.64 (1H, br. s)、7.76 (1H, dd)、7.80 (1H, br. s)、8.20 (1H, dd)、8.22 (1H, d)、8.39 (1H, dd)、11.99 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.73 分; m/z (ES+) 310.

10

【0371】

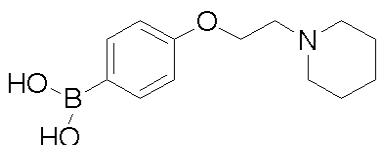
一般法 F

一般法 F は、上記スキーム 6 で示された一連の反応を含む。

ボロン酸合成

4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニルボロン酸

【化 8 5】



20

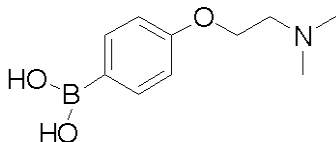
MeCN (3 mL) 中の 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノール (0.120 g、0.55 mmol) と塩酸 1 - (2 - クロロエチル) ピペリジン (0.100 g、0.54 mmol) と炭酸カリウム (0.226 g、1.64 mmol) と 18 - クラウン - 6 (0.072 g、0.27 mmol) との混合物をマイクロ波加熱器中 180 で 10 分間加熱した。混合物を MeOH と少量の水とで希釈し、MP - TSOH 樹脂 (1000 mg) カートリッジを用いて SPE により精製した。溶媒を減圧下で除去し、4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニルボロン酸 (0.129 g、0.52 mmol、95%) を得て、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS (1) Rt: 1.55; m/z (ES+) 250.

30

【0372】

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニルボロン酸

【化 8 6】



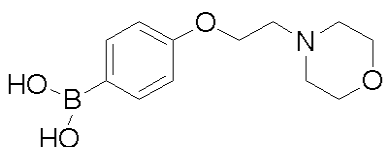
40

4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニルボロン酸の製造に関して記載された方法に類似の方法で製造した。LCMS (1) Rt: 1.19; m/z (ES+) 210.

【0373】

4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルボロン酸

【化 8 7】



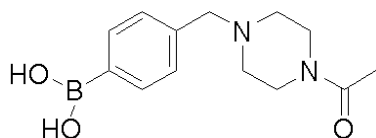
50

4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニルボロン酸の製造に関して記載された方法に類似の方法で製造した。LCMS (1) Rt : 1 . 1 8 ; m / z (ES +) 2 5 2 .

【 0 3 7 4 】

4 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルボロン酸

【 化 8 8 】



10

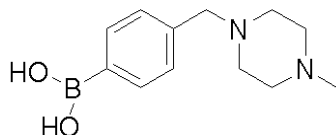
DMF (3 m L) 中の 2 - (4 - ブロモフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 1 2 0 g 、 0 . 4 m m o l) と炭酸カリウム (0 . 0 5 6 g 、 0 . 4 m m o l) との攪拌混合物に、N - アセチルピペラジン (0 . 0 5 2 g 、 0 . 4 m m o l) を加え、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。残渣を MeOH 中に懸濁し、MP - T s O H 樹脂 (1 0 0 0 m g) カートリッジを用いて SPE により精製して、4 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルボロン酸を油状物として得て、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS (1) Rt : 1 . 0 4 分 ; m / z (ES +) 2 6 3 .

20

【 0 3 7 5 】

4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルボロン酸

【 化 8 9 】



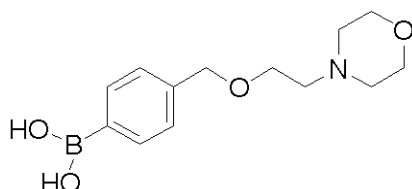
4 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルボロン酸の製造に関して記載された方法に類似の方法で製造した。LCMS (1) Rt : 0 . 9 1 分 ; m / z (ES +) 2 3 5 .

30

【 0 3 7 6 】

4 - ((2 - モルホリノエトキシ) メチル) フェニルボロン酸

【 化 9 0 】



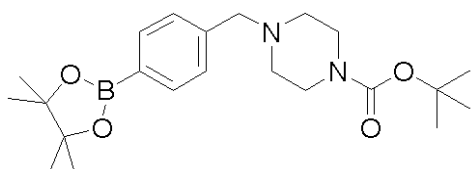
40

4 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルボロン酸の製造に関して記載された方法に類似の方法で製造した。LCMS (1) Rt : 0 . 2 7 分 ; m / z (ES +) 2 6 6 .

【 0 3 7 7 】

4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 9 1】



DMF (3 mL) 中の 2 - (4 - ブロモフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (0.114 g、0.4 mmol) と炭酸カリウム (0.060 g、0.43 mmol) との攪拌混合物に、1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル (0.071 g、0.4 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗 4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルはさらなる精製なしに使用された。LCMS (1) Rt: 2.56 分; m/z (ES+) 403.

10

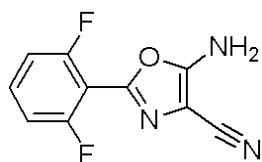
【0378】

実施例 F - 1

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フェニルオキサゾール - 4 - カルボキサミド
工程 a: 5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル

20

【化 9 2】



NMP (0.5 mL) 中の p - トルエンスルホン酸アミノマロニトリル (0.050 g、0.2 mmol) の溶液に 2, 6 - ジフルオロベンゾイル塩化物 (27 μ l、0.21 mmol) を加え、得られた溶液をマイクロ波加熱器中 120 ° で 5 分間加熱した。溶液を EtOAc および水で希釈した。有機相を水および塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、かつ溶媒を減圧下で除去して、5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0.030 g、0.14 mmol、69%) をオフホワイト色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 7.30 (2H, t)、7.61 (1H, m)、8.14 (2H, br. s). LCMS (1) Rt: 1.59 分; m/z (ES+) 222.

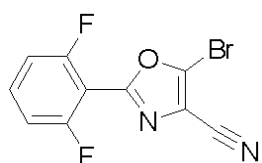
30

【0379】

工程 b: 5 - ブロモ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル

【化 9 3】

40



無水アセトニトリル (64 mL) 中の臭化銅 (2.02 g、9.0 mmol) の攪拌溶液に、N₂ 雰囲気下、0 ° で、亜硝酸 tert - ブチル (0.60 mL、5.0 mmol) を加えた。次いで 5 - アミノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリルを分割して加えた。得られた溶液を 0 ° で 30 分間攪拌し、次いで室温

50

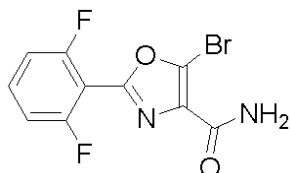
まで温め、さらに30分間撹拌した。反応物を水とEt₂Oとに分液した。有機層を1M HClで洗浄し、合わせた水相をEt₂Oで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を、ヘキサン中0~20%のEtOAcの勾配を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、5-ブロモ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル(0.487g、1.7mmol、38%)を白色の固形物として得た。¹H NMR(CDC1₃) 7.02(2H、t)、7.47(1H、m)。LCMS(1) Rt: 2.20分

【0380】

工程c: 5-ブロモ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

10

【化94】



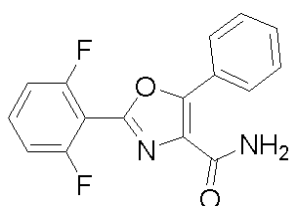
濃硫酸(0.4mL)中の5-ブロモ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリルの溶液(0.010g、0.04mmol)を室温で4時間撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、EtOAcで抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、5-ブロモ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド(0.010g、0.03mmol、94%)を白色の固形物として得た。¹H NMR(CDC1₃) 5.79(1H、br.s)、6.95(1H、br.s)、7.07(2H、t)、7.49(1H、m)。LCMS(1) Rt: 1.59分; m/z(ES+) 303/305。

20

【0381】

工程d: 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フェニルオキサゾール-4-カルボキサミド

【化95】



30

アセトニトリル(4mL)中の5-ブロモ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド(0.060g、0.2mmol)とフェニルボロン酸(0.048g、0.4mmol)とPd(dppf)₂Cl₂(0.008g、0.01mmol)と1M炭酸ナトリウム溶液(0.395mL、0.4mmol)との混合物をマイクロ波加熱器中150℃で15分間加熱した。反応混合物を1M水酸化ナトリウム溶液とEtOAcとに分液し、水相をEtOAcで洗浄した。有機相をMP-SH樹脂カートリッジ(0.5g)に通し、溶媒を減圧除去した。残渣を分取HPLCによって精製して、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フェニルオキサゾール-4-カルボキサミド(0.0047g、0.02mmol、8%)を白色の固形物として得た。¹H NMR(DMSO) 7.40(2H、t)、7.54(3H、m)、7.75(3H、m)、8.24(2H、m)。LCMS(2) Rt: 2.89分; m/z(ES+) 301.

40

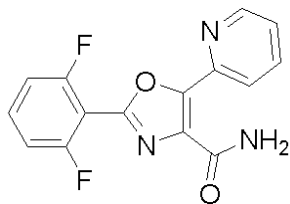
【0382】

実施例F-2

50

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 9 6】



10

アセトニトリル (2 . 5 m L) 中の、5 - ブロモ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 6 m m o l) とトリ - n - ブチル (2 - ピリジル) スズ (0 . 1 2 0 g 、 0 . 3 2 m m o l) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 1 0 g 、 0 . 0 0 8 m m o l) との混合物をマイクロ波加熱器中 1 5 分間 1 5 0 ° で加熱した。反応物を Me OH で希釈し、MP - SH 樹脂カートリッジ (0 . 5 g) に通し、MP - T s O H 樹脂 (5 0 0 m g) カートリッジを用いて S P E により精製し、溶媒を減圧除去した。残渣を分取 H P L C により精製して 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 2 9 g 、 0 . 1 0 m m o l 、 5 8 %) を白色の固形物として得た。¹ H N M R (D M S O) 7 . 4 1 (2 H 、 t) 、 7 . 5 5 (1 H 、 d d d) 、 7 . 7 6 (1 H 、 m) 、 7 . 8 8 (1 H 、 b r . s) 、 8 . 0 6 (1 H 、 d d d) 、 8 . 3 2 (1 H 、 d t) 、 8 . 7 7 (1 H 、 d d d) 、 9 . 1 0 (1 H 、 b r . s) . L C M S (2) R t : 2 . 2 3 分 ; m / z (E S +) 3 0 2 .

20

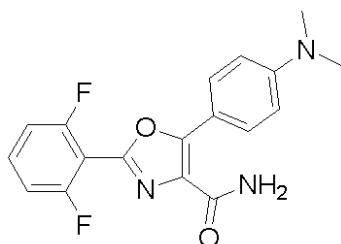
【 0 3 8 3 】

実施例 F - 1 に記載と同様の方法で、実施例 F - 3 ~ F - 3 7 に記載の化合物を製造した。

実施例 F - 3

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 9 7】



30

¹ H N M R (D M S O) 3 . 0 1 (6 H 、 s) 、 6 . 8 1 (2 H 、 d) 、 7 . 3 8 (2 H 、 t) 、 7 . 5 7 (1 H 、 b r . s) 、 7 . 5 8 (1 H 、 b r . s) 、 7 . 7 1 (1 H 、 m) 、 8 . 1 6 (2 H 、 d) . L C M S (2) R t : 3 . 1 6 分 ; m / z (E S +) 3 4 4 .

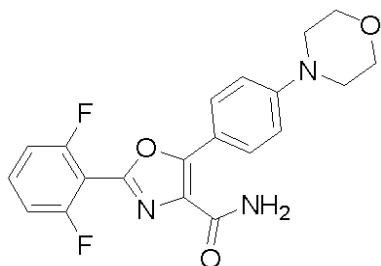
40

【 0 3 8 4 】

実施例 F - 4

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - モルホリノフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 9 8】



10

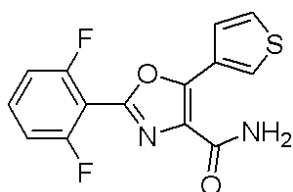
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.28 (4H, m)、3.76 (4H, m)、7.07 (2H, d)、7.38 (2H, t)、7.63 (1H, br. s)、7.64 (1H, br. s)、7.72 (1H, m)、8.17 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.90 分; m/z (ES+) 386.

【0385】

実施例 F - 5

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(チオフェン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 9 9】



20

$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 7.40 (2H, t)、7.73 (4H, m)、7.87 (1H, dd)、8.68 (1H, dd). LCMS (2) Rt: 2.90 分; m/z (ES+) 307.

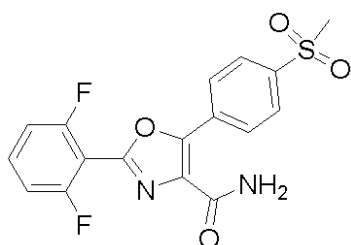
【0386】

30

実施例 F - 6

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 100】



40

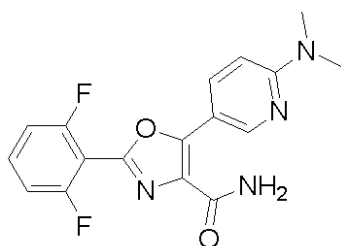
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.30 (3H, s)、7.42 (2H, t)、7.77 (1H, m)、7.90 (2H, br. s)、8.09 (2H, d)、8.48 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.46 分; m/z (ES+) 379.

【0387】

実施例 F - 7

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 0 1】



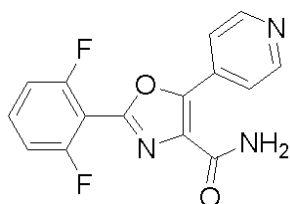
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.11 (6H, s)、6.77 (1H, d)、7.38 (2H, t)、7.62 (1H, br. s)、7.65 (1H, br. s)、7.71 (1H, m)、8.34 (1H, dd)、8.95 (1H, dd). LCMS (2) Rt: 2.37分; m/z (ES+) 345.

【0388】

実施例 F - 8

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 0 2】



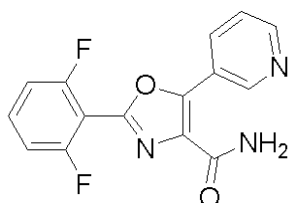
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 7.42 (2H, t)、7.77 (1H, m)、7.92 (1H, br. s)、7.94 (1H, br. s)、8.21 (2H, dd)、8.76 (2H, dd). LCMS (2) Rt: 2.18分; m/z (ES+) 302.

【0389】

実施例 F - 9

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 0 3】



$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 7.41 (2H, t)、7.59 (1H, ddd)、7.76 (1H, m)、7.85 (2H, br. s)、8.60 (1H, ddd)、8.67 (1H, dd)、9.32 (1H, dd). LCMS (2) Rt: 2.18分; m/z (ES+) 302.

【0390】

実施例 F - 10

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

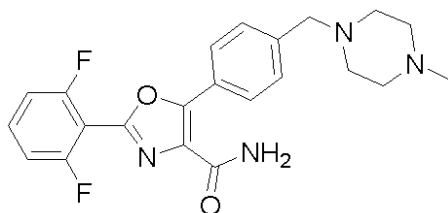
10

20

30

40

【化 1 0 4】



標題化合物は、上記のように合成された 4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルボロン酸を用いて製造された。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2 . 1 5 (3 H、s)、2 . 3 5 (8 H、m)、3 . 5 2 (2 H、s)、7 . 4 0 (2 H、t)、7 . 4 5 (2 H、d)、7 . 7 4 (3 H、m)、8 . 1 8 (2 H、d) . LCMS (2) Rt : 2 . 5 8 分 ; m / z (ES +) 4 1 3 .

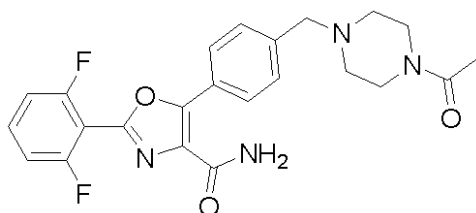
10

【 0 3 9 1】

実施例 F - 1 1

5 - (4 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 0 5】



20

標題化合物は、上記のように合成された 4 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルボロン酸を用いて製造された。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1 . 9 1 (3 H、s)、2 . 3 3 (2 H、m)、2 . 4 0 (2 H、m)、3 . 4 4 (4 H、m)、3 . 5 7 (2 H、s)、7 . 4 0 (2 H、t)、7 . 4 8 (2 H、d)、7 . 7 4 (3 H、m)、8 . 2 0 (2 H、d) . LCMS (2) Rt : 2 . 4 4 分 ; m / z (ES +) 4 4 1 .

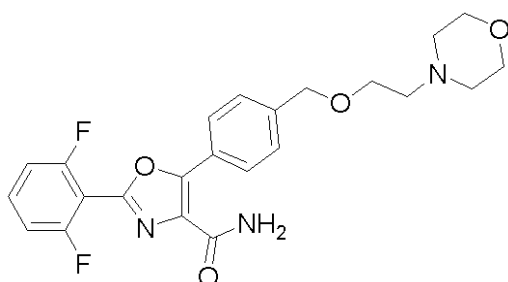
30

【 0 3 9 2】

実施例 F - 1 2

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ((2 - モルホリノエトキシ) メチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 0 6】



40

上記のように 4 - ((2 - モルホリノエトキシ) メチル) フェニルボロン酸を用いて製造された標題化合物は、ギ酸塩として単離された。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3 . 5 3 (6 H、m)、4 . 0 3 (6 H、m)、4 . 8 9 (2 H、s)、7 . 4 2 (2 H、t)、7 . 7 5 (3 H、m)、7 . 8 6 (2 H、s)、8 . 3 8 (2 H、d)、8 . 5 0 (1 H、s) . LCMS (2) Rt : 2 . 4 6 分 ; m / z (ES +) 4 4 3 .

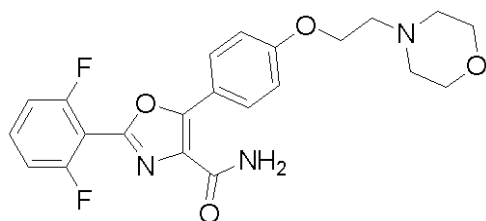
50

【 0 3 9 3 】

実施例 F - 1 3

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル)
) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 0 7 】



10

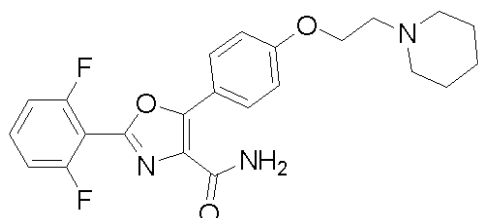
標題化合物は、上記のように合成された 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルボロン酸を用いて製造された。¹H NMR (DMSO) 2.48 (4H、t)、2.72 (2H、t)、3.58 (4H、t)、4.17 (2H、t)、7.10 (2H、d)、7.39 (2H、t)、7.68 (1H、br.s)、7.69 (1H、br.s)、7.72 (1H、m)、8.22 (2H、d)。LCMS (2) Rt: 2.69 分; m/z (ES+) 430。

【 0 3 9 4 】

実施例 F - 1 4

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 0 8 】



20

30

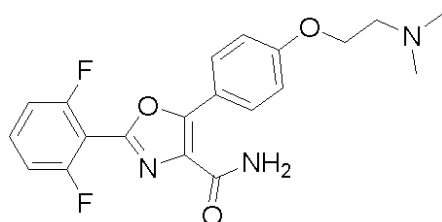
標題化合物は、上記のように合成された 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニルボロン酸を用いて製造された。¹H NMR (DMSO) 1.39 (2H、m)、1.76 (4H、m)、2.45 (4H、m)、2.68 (2H、m)、4.15 (2H、t)、7.10 (2H、d)、7.39 (2H、t)、7.68 (1H、br.s)、7.69 (1H、br.s)、7.73 (1H、m)、8.22 (2H、d)。¹H LCMS (2) Rt: 3.38 分; m/z (ES+) 428。

【 0 3 9 5 】

実施例 F - 1 5

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 0 9 】



40

標題化合物は、上記のように合成された 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニルボロン酸を用いて製造された。¹H NMR (DMSO) 2.22 (6H、s)、

50

2.64 (2H, t)、4.13 (2H, t)、7.10 (2H, d)、7.39 (2H, t)、7.68 (1H, br. s)、7.69 (1H, br. s)、7.72 (1H, m)、8.22 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.86分; m/z (ES+) 388.

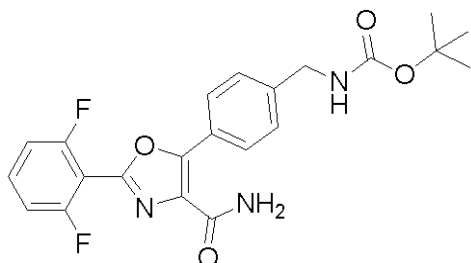
【0396】

実施例 F - 16

5 - (4 - (アミノメチル)フェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルベンジルカルバミン酸 tert - ブチル

【化110】

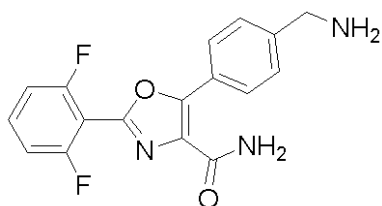


¹H NMR (DMSO) 1.41 (9H, s)、4.19 (2H, d)、7.38 (2H, d)、7.40 (2H, t)、7.51 (1H, t)、7.74 (3H, m)、8.17 (2H, d). LCMS (2) Rt: 3.14分; m/z (ES+) 430.

【0397】

工程 b: 5 - (4 - (アミノメチル)フェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化111】



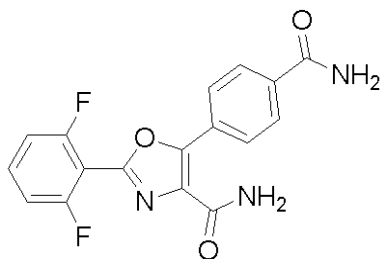
DCM (10 mL) 中の 4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルベンジルカルバミン酸 tert - ブチル (0.110 g、0.26 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (1.5 mL、6.0 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで溶媒を減圧除去した。残渣を分取 HPLC によって精製して、5 - (4 - (アミノメチル)フェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.0366 g、0.11 mmol、43%) をギ酸塩として白色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 3.95 (2H, s)、7.40 (2H, t)、7.55 (2H, d)、7.74 (3H, m)、8.21 (2H, d)、8.33 (1H, s). LCMS (2) Rt: 2.30分; m/z (ES+) 330.

【0398】

実施例 F - 17

5 - (4 - カルバモイルフェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 1 2】



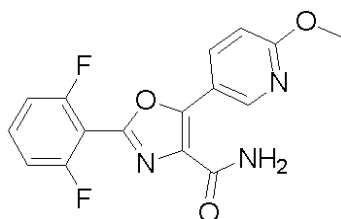
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 7.41 (2H, t)、7.53 (1H, br. s)、7.75 (1H, m)、7.81 (2H, br. s)、8.01 (2H, d)、8.12 (1H, br. s)、8.32 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.08 分; m/z (ES+) 344.

【0399】

実施例 F - 18

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 1 3】



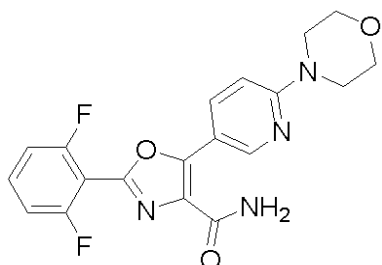
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.94 (3H, s)、7.01 (1H, d)、7.40 (2H, t)、7.70 - 7.80 (3H, m)、8.51 (1H, dd)、9.01 (1H, dd). LCMS (2) Rt: 2.74 分; m/z (ES+) 332.

【0400】

実施例 F - 19

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(6-モルホリノピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 1 4】



$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 3.60 (4H, m)、3.71 (4H, m)、6.98 (1H, d)、7.39 (2H, t)、7.66 (1H, br. s)、7.68 (1H, br. s)、7.72 (1H, m)、8.39 (1H, dd)、8.97 (1H, d). LCMS (2) Rt: 2.64 分; m/z (ES+) 387.

【0401】

実施例 F - 20

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(モルホリノメチル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

10

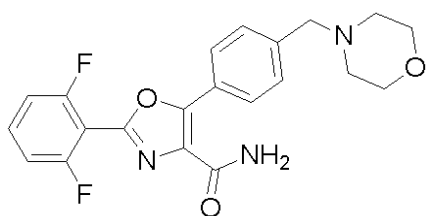
20

30

40

50

【化 1 1 5】



$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 2.38 (4H, br. t)、3.53 (2H, s)、3.59 (4H, t)、7.40 (2H, t)、7.47 (2H, d)、7.74 (3H, m)、8.19 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.67分; m/z (ES+) 400.

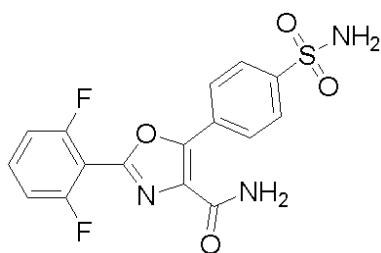
10

【0402】

実施例 F - 2 1

5-(4-ベンゼンスルホンアミド)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 1 6】



20

$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 7.41 (2H, t)、7.52 (2H, s)、7.76 (1H, m)、7.84 (2H, br. s)、7.96 (2H, d)、8.40 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.25分; m/z (ES+) 380.

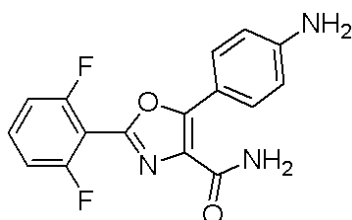
【0403】

実施例 F - 2 2

5-(4-アミノフェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

30

【化 1 1 7】



40

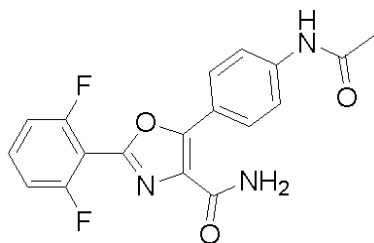
$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 5.78 (2H, br. s)、6.64 (2H, d)、7.37 (2H, t)、7.54 (2H, br. s)、7.70 (1H, m)、8.01 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.36分; m/z (ES+) 316.

【0404】

実施例 F - 2 3

5-(4-アセトアミドフェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 1 8】



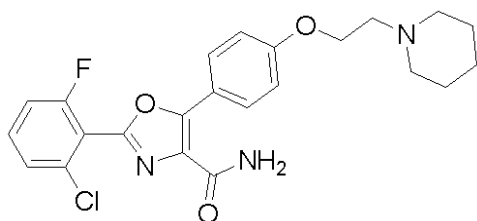
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.09 (3H, s)、7.39 (2H, t)、7.70 - 7.74 (5H, m)、8.21 (2H, d)、10.24 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.28分; m/z (ES+) 358.

【0405】

実施例 F - 24

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 1 9】



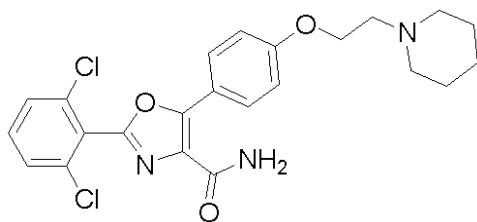
標題化合物は、上記のように合成された4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニルボロン酸を用いて製造された。分取HPLCによる精製の後、化合物をMP-TsOH(500mg)カートリッジを用いてSPEにより精製した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1.38 (2H, m)、1.50 (4H, quin)、2.44 (4H, br. t)、2.68 (2H, t)、4.15 (2H, t)、7.09 (2H, d)、7.52 (1H, ddd)、7.61 (1H, d)、7.64 (1H, br. s)、7.70 - 7.76 (2H, m)、8.22 (2H, d). LCMS (2) Rt: 3.45分; m/z (ES+) 444 / 446.

【0406】

実施例 F - 25

2-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 2 0】



標題化合物は、上記のように合成された4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニルボロン酸を用いて製造された。分取HPLCによる精製の後、化合物をMP-TsOH(500mg)カートリッジを用いてSPEにより精製した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1.39 (2H, m)、1.50 (4H, quin)、2.44 (4H, br. t)、2.67 (2H, t)、4.15 (2H, t)、7.08 (2H, d)、7.63 (1H, br. s)、7.68 - 7.76 (3H, m)、7.78 (1H, br. s)

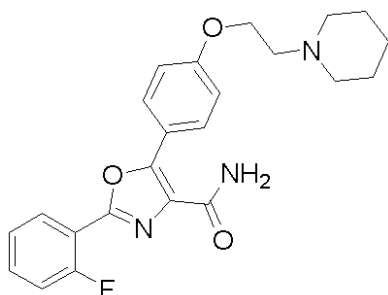
、 8 . 2 1 (2 H、 d) . L C M S (2) R t : 3 . 6 0 分 ; m / z 4 6 0 / 4 6 2 / 4 6 4 .

【 0 4 0 7 】

実施例 F - 2 6

2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 2 1 】



10

標 題 化 合 物 は、 上 記 の よ う に 合 成 さ れ た 4 - (2 - (ピ ペ リ ジ ン - 1 - イ ル) エ ト キ シ) フェニルボロン酸を用いて製造された。¹H NMR (DMSO) 1.36 - 1.42 (2H、m)、1.51 (4H、quin)、2.47 (4H、br s)、2.70 (2H、t)、4.16 (2H、t)、7.10 (2H、d)、7.41 - 7.49 (2H、m)、7.62 - 7.68 (2H、m)、7.71 (1H、br s)、8.17 (1H、ddd)、8.30 (2H、d)。LCMS (2) Rt: 3.31分; m/z 410.

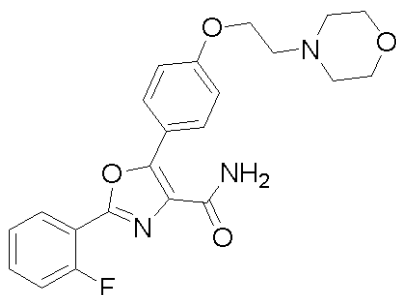
20

【 0 4 0 8 】

実施例 F - 2 7

2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 2 2 】



30

¹H NMR (DMSO) 2.49 (4H、m)、2.73 (2H、t)、3.59 (4H、t)、4.18 (2H、t)、7.11 (2H、d)、7.41 - 7.49 (2H、m)、7.43 (1H、ddd)、7.47 (1H、ddd)、7.62 - 7.68 (2H、m)、7.72 (1H、br s)、8.18 (1H、ddd)、8.30 (2H、d)。LCMS (2) Rt: 2.67分; m/z 412.

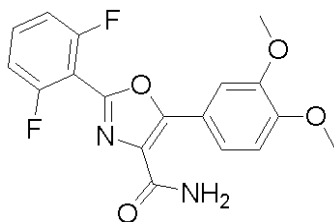
40

【 0 4 0 9 】

実施例 F - 2 8

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 3】



$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 3.95 (3H, s)、4.00 (3H, s)、5.53 (1H, br s)、6.67 (1H, d)、7.08 (2H, t)、7.26 (1H, br s)、7.47 (1H, tt)、7.92 (1H, dd)、8.35 (1H, d). LCMS (2) Rt: 2.68分; m/z (ES+) 361.

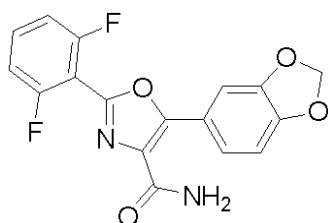
10

【0 4 1 0】

実施例 F - 2 9

5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 5 - イル) - 2 - (2,6-ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 4】



20

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 5.53 (1H, br s)、6.03 (2H, s)、6.92 (1H, d)、7.08 (2H, t)、7.22 (1H, br s)、7.47 (1H, quin)、7.96 (1H, s)、8.01 (1H, d). LCMS (2) Rt: 2.84分; m/z (ES+) 345.

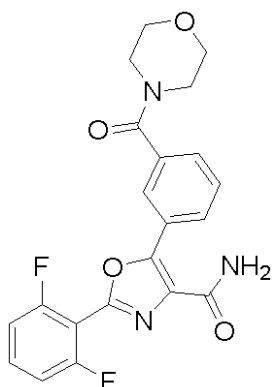
【0 4 1 1】

実施例 F - 3 0

2 - (2,6-ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - (モルホリン - 4 - カルボニル)フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

30

【化 1 2 5】



40

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO})$ 3.41 (2H, br s)、3.64 (6H, br m)、7.40 (2H, t)、7.53 - 7.56 (1H, m)、7.63 (1H, t)、7.71 - 7.79 (3H, m)、8.24 - 8.26 (1H, m)、8.33 (1H, t). LCMS (2) Rt: 2.27分; m/z (ES+) 414.

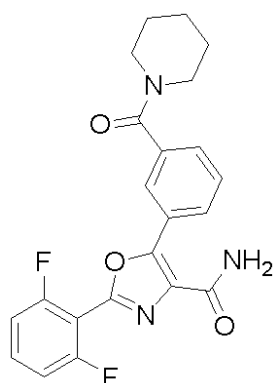
【0 4 1 2】

50

実施例 F - 3 1

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 6】



10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1.50 - 1.63 (6H, br m)、3.32 (2H, br m)、3.61 (2H, br m)、7.41 (2H, t)、7.50 - 7.51 (1H, m)、7.62 (1H, t)、7.71 - 7.80 (3H, m)、8.23 - 8.27 (1H, m)、8.31 (1H, s). LCMS (2) Rt: 2.71 分; m/z (ES+) 412.

20

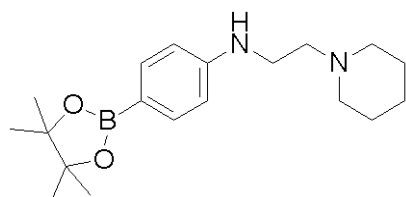
【0 4 1 3】

実施例 F - 3 2

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチルアミノ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミン

【化 1 2 7】



30

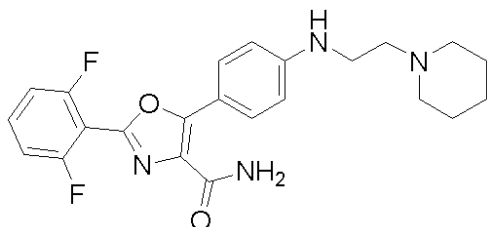
MeCN (2 ml) 中の、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミン (0.219 g、1 mmol)、ヨウ化カリウム (0.006 g、0.03 mmol)、炭酸カリウム (0.060 g、0.4 mmol)、および 1 - (2 - クロロエチル) - ピペリジン (0.050 g、0.3 mmol) を 110 °C までマイクロ波照射により 10 分間加熱することにより、N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミンを製造した。粗反応物を分取 HPLC により精製して、生成物を白色の固形物 (0.009 g、0.027 mmol) として得た。LCMS (3) 2.50 分; m/z (ES+) 331.

40

【0 4 1 4】

工程 b: 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチルアミノ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 8】



標題化合物は、上記工程 a に記載のように合成された N - (2 - (ピペリジン - 1 - イ
 ル) エチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン -
 2 - イル) ベンゼンアミンから製造された。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1 . 3 5 - 1 .
 4 5 (2 H、m)、1 . 4 9 - 1 . 5 8 (4 H、m)、2 . 3 5 - 2 . 4 5 (4 H、m)
 、2 . 4 5 - 2 . 5 5 (2 H、m)、3 . 2 1 (2 H、q)、6 . 1 5 (1 H、t)、6
 . 7 0 (2 H、d)、7 . 3 9 (2 H、t)、7 . 5 5 (2 H、br . s)、7 . 6 5 -
 7 . 7 5 (1 H、m)、8 . 0 8 (2 H、d) . LCMS (2) 3 . 1 9 分 ; m / z (E
 S +) 4 2 7 .

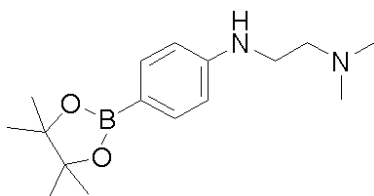
【 0 4 1 5 】

実施例 F - 3 3

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エチルアミ
 ノ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド 20

工程 a : N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル
 - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミン

【化 1 2 9】



30

【 0 4 1 6 】

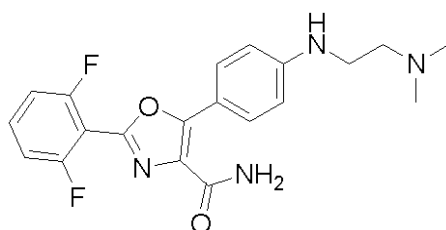
MeCN (2 ml) 中の、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキ
 サボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミン (0 . 2 1 9 g、1 mmol)、ヨウ化カリウム
 (0 . 0 0 6 g、0 . 0 3 mmol)、炭酸カリウム (0 . 0 6 0 g、0 . 4 mmol)
 、および塩化 2 - ジメチルアミノエチル塩酸塩 (0 . 0 4 3 g、0 . 3 mmol) を 1 1
 0 までマイクロ波照射により 1 0 分間加熱することにより、N - (2 - (ジメチルアミ
 ノ) エチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン -
 2 - イル) ベンゼンアミンを製造した。粗反応物を分取 HPLC により精製して、所望の
 化合物を白色の固形物 (0 . 0 2 5 g、0 . 0 8 6 mmol) として得た。LCMS (3
) 2 . 1 2 分 ; m / z (E s +) 2 9 1

40

【 0 4 1 7 】

工程 b : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エ
 チルアミノ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 3 0】



上記工程 a に記載のように合成された N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミンから製造された。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2 . 2 0 (6 H、s)、2 . 4 8 (2 H、t)、3 . 1 9 (2 H、q)、6 . 1 5 (1 H、t)、6 . 7 0 (2 H、d)、7 . 3 9 (2 H、t)、7 . 5 5 (2 H、br . s)、7 . 6 5 - 7 . 7 5 (1 H、m)、8 . 0 8 (2 H、d) . LCMS (2) 2 . 6 5 分 ; m/z (ES+) 3 8 7 .

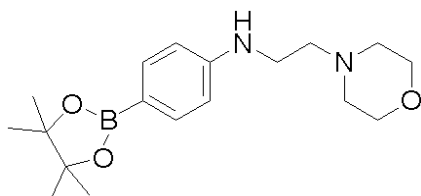
【 0 4 1 8 】

実施例 F - 3 4

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - モルホリノエチルアミノ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : N - (2 - モルホリノエチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミン

【化 1 3 1】

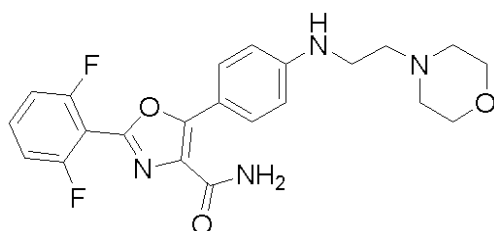


MeCN (2 ml) 中の、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミン (0 . 2 1 9 g、1 mmol)、ヨウ化カリウム (0 . 0 0 6 g、0 . 0 3 mmol)、炭酸カリウム (0 . 0 6 0 g、0 . 4 mmol)、および塩酸 2 - N - (2 - クロロエチル) モルホリン (0 . 0 5 6 g、0 . 3 mmol) を 1 1 0 までマイクロ波照射により 1 0 分間加熱することにより、N - (2 - (モルホリノエチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミンを製造した。粗反応物を分取 HPLC により精製して、所望の化合物をオフホワイト色の固形物 (0 . 0 3 0 g、0 . 0 9 0 mmol) として得た。LCMS (3) 1 . 9 1 分 ; m/z (ES+) 3 3 3

【 0 4 1 9 】

工程 b : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - モルホリノエチルアミノ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 3 2】



上記工程 a に記載のように合成された N - (2 - モルホリノエチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンアミンから製造された。 ^1H NMR (DMSO) 2 . 4 - 2 . 5 (4 H、m)、2 . 5 2 (2 H、t)、3 . 2 1 (2 H、q)、3 . 6 (4 H、t)、6 . 1 5 (1 H、t)、6 . 7 0 (2 H、d)、7 . 3 9 (2 H、t)、7 . 5 5 (2 H、br . s)、7 . 6 5 - 7 . 7 5 (1 H、m)、8 . 0 8 (2 H、d) . LCMS (2) 2 . 5 7 分 ; m / z (ES +) 4 2 9 .

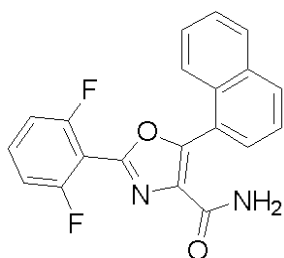
【 0 4 2 0 】

実施例 F - 3 5

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (ナフタレン - 1 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

10

【 化 1 3 3 】



^1H NMR (DMSO) 7 . 3 4 - 7 . 4 0 (2 H、m)、7 . 4 8 (1 H、br s)、7 . 5 6 (1 H、br s)、7 . 5 8 - 7 . 6 2 (2 H、m)、7 . 6 3 - 7 . 6 8 (1 H、m)、7 . 6 9 - 7 . 7 7 (1 H、m)、7 . 8 2 - 7 . 8 6 (1 H、m)、7 . 8 7 - 7 . 9 1 (1 H、m)、8 . 0 4 - 8 . 0 8 (1 H、m)、8 . 1 2 - 8 . 1 6 (1 H、m) . LCMS (2) 2 . 9 7 分 ; m / z (ES +) 3 5 1 .

20

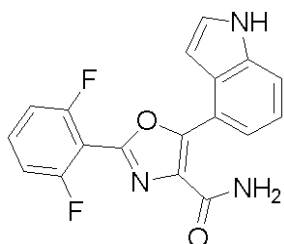
【 0 4 2 1 】

実施例 F - 3 6

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (1 H - インドール - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 3 4 】

30



^1H NMR (DMSO) 6 . 8 2 (1 H、s)、7 . 4 2 (1 H、t)、7 . 3 5 - 7 . 4 2 (2 H、m)、7 . 4 8 - 7 . 5 9 (4 H、m)、7 . 7 0 - 7 . 8 0 (1 H、m)、8 . 1 9 (1 H、d)、1 1 . 3 2 (1 H、br . s) . LCMS (2) 2 . 4 9 分 ; m / z (ES +) 3 4 0 .

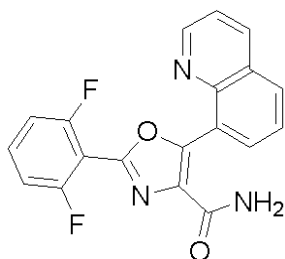
40

【 0 4 2 2 】

実施例 F - 3 7

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (キノリン - 8 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 3 5】

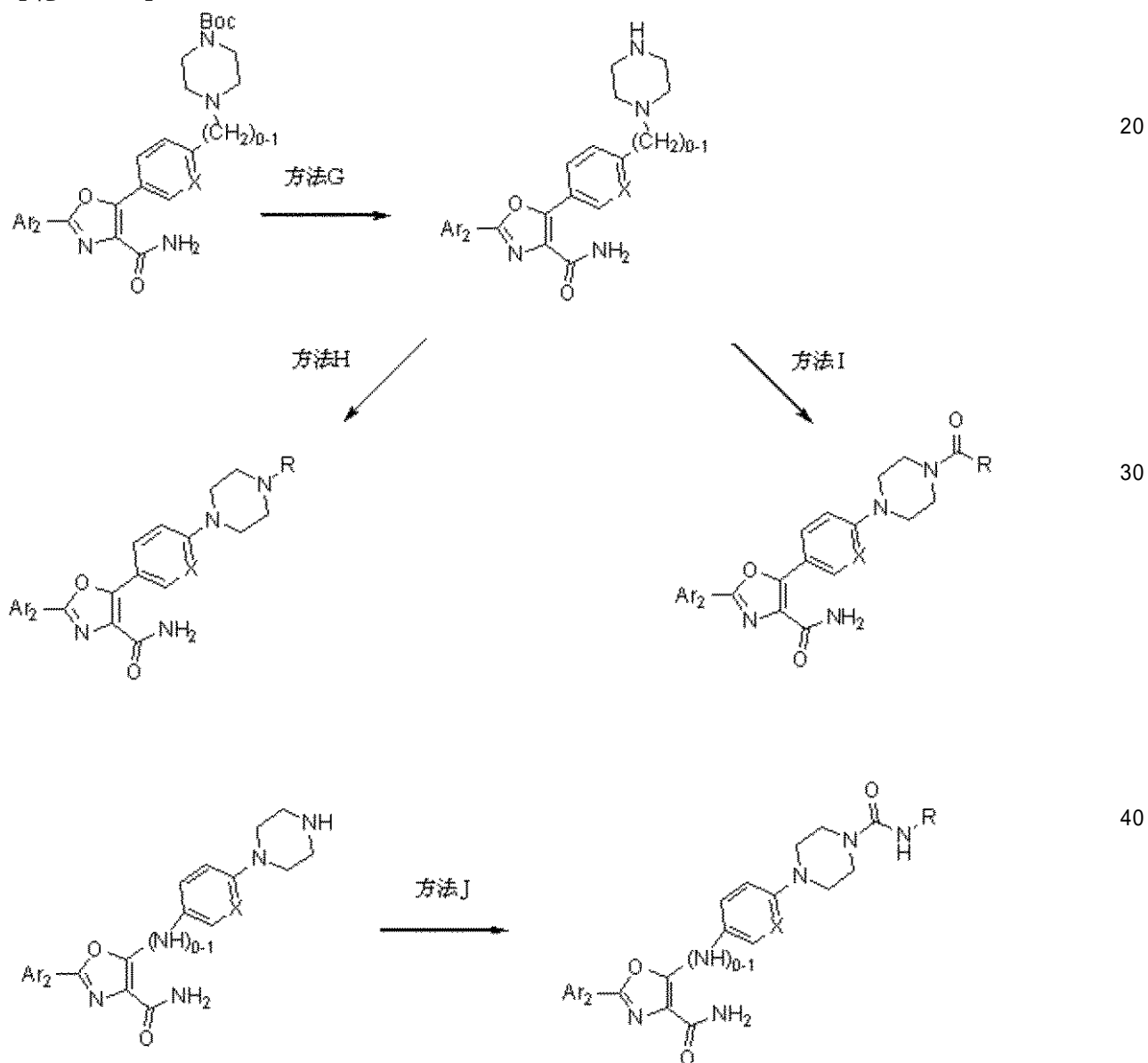


$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.33 - 7.40 (3H, m)、7.47 (1H, br s)、7.61 (1H, dd)、7.68 - 7.78 (2H, m)、8.06 (1H, dd)、8.19 (1H, dd)、8.48 (1H, dd)、8.90 (1H, dd).
LCMS (2) 2.35分; m/z (ES+) 352.

【0 4 2 3】

一般法 G ~ J

【化 1 3 6】



【0 4 2 4】

実施例 G - 1

10

20

30

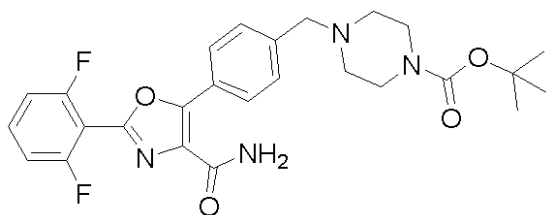
40

50

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : 4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

【化 1 3 7】



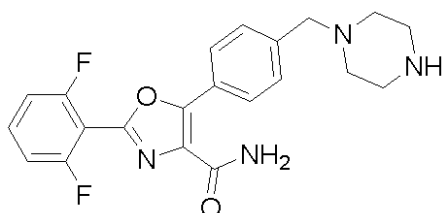
10

上記のように合成された 4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを用いて、実施例 F - 1 の合成に関して概説された手順と類似の方法で製造された。得られた生成物は、さらなる精製をしないで用いた。LCMS (2) Rt : 3 . 5 2 分 ; m / z (ES +) 4 9 9 .

【 0 4 2 5 】

工程 b : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 3 8】



20

DCM (3 m l) 中の 4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (0 . 1 0 0 g , 0 . 2 m m o l) の溶液にジオキサン (2 m l , 8 . 0 m m o l) 中の 4 M H C l を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧除去した。残渣を分取 H P L C によって精製して、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 4 3 g , 0 . 1 m m o l , 5 0 %) をギ酸塩として白色の固形物として得た。¹ H N M R (D M S O) 2 . 4 4 (4 H , m) , 2 . 8 8 (4 H , m) , 3 . 5 5 (2 H , s) , 7 . 4 0 (2 H , t) , 7 . 4 7 (2 H , d) , 7 . 7 5 (3 H , m) , 8 . 1 9 (2 H , d) , 8 . 3 2 (1 H , s) . LCMS (2) Rt : 2 . 6 3 分 ; m / z (ES +) 3 9 9 .

30

【 0 4 2 6 】

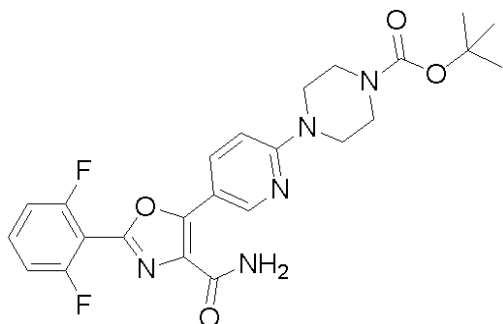
実施例 G - 2

二塩酸 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : 4 - (5 - (4 - カルバモイル - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

40

【化 1 3 9】



10

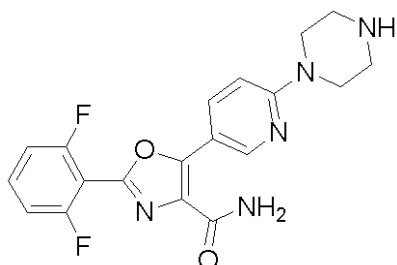
実施例 F - 1 の合成に関して概説された手順と類似の方法で製造された。生成物を、ヘキサン中 30 ~ 75 % の EtOAc の勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃) 1.49 (9H, s)、3.56 (4H, m)、3.67 (4H, m)、5.55 (1H, br. d)、6.70 (1H, d)、7.07 (2H, t)、7.18 (1H, br. d)、7.46 (1H, m)、8.69 (1H, dd)、9.01 (1H, dd)。LCMS (1) Rt: 2.31 分; m/z (ES+) 486。

【0427】

工程 b: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 1 4 0】



30

DCM (3 mL) 中の 4 - (5 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.227 g, 0.47 mmol) とジオキサン中の 4N HCl (2 mL, 8.0 mmol) の混合物を室温で 48 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.211 g, 0.46 mmol, 98%) を二塩酸塩として白色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 3.20 (4H, m)、3.90 (4H, t)、7.11 (1H, d)、7.39 (2H, t)、7.73 (3H, m)、8.44 (1H, dd)、9.0 (1H, d)、9.24 (1H, br. s)、9.30 (1H, br. s)。LCMS (2) Rt: 2.38 分; m/z (ES+) 386。

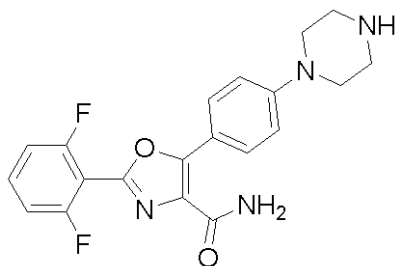
40

【0428】

実施例 G - 3

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 4 1】



10

実施例 G - 2 に記載の方法と類似の方法で製造した。最終生産物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に懸濁し、EtOAc および DCM で抽出した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドを黄色の固形物として得た。 1H NMR (DMSO) 2.84 (4H, m)、3.20 (4H, m)、7.03 (2H, d)、7.38 (2H, t)、7.61 (1H, br. s)、7.62 (1H, br. s)、7.72 (1H, m)、8.15 (2H, d)。LCMS (2) Rt: 2.60 分; m/z (ES+) 385.

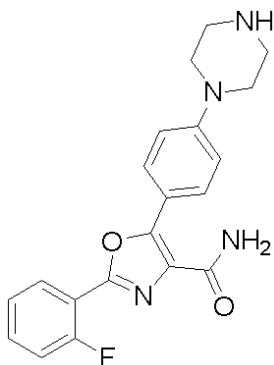
【0 4 2 9】

実施例 G - 4

20

2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 4 2】



30

実施例 G - 3 に関して記載の方法に従って製造した。 1H NMR (DMSO) 2.85 (4H, t)、3.21 (4H, t)、7.04 (2H, d)、7.40 - 7.50 (2H, m)、7.60 - 7.66 (3H, m)、8.16 (1H, m)、8.22 (2H, d)。LCMS (2) Rt: 2.32 分; m/z 367.

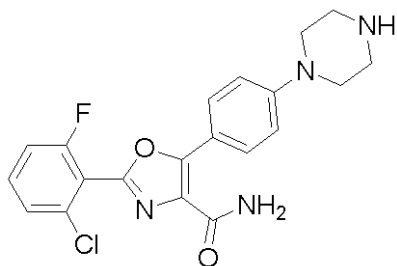
【0 4 3 0】

実施例 G - 5

40

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 4 3】



10

実施例 G - 3 に関して記載の方法に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 2.84 (4H, m)、3.20 (4H, m)、7.02 (2H, d)、7.52 (1H, ddd)、7.58 (1H, br. s)、7.60 (1H, m)、7.67 (1H, br. s)、7.12 (1H, m)、8.14 (2H, d)。LCMS (2) Rt: 2.59 分; m/z (ES+) 401 / 403。

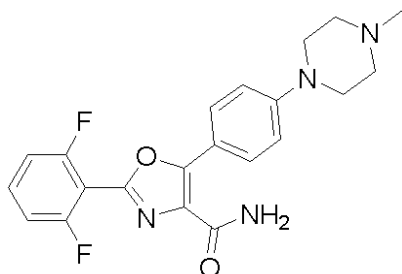
【0 4 3 1】

実施例 H - 1

2-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 4 4】

20



DCE (2 mL) 中の 2-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド (0.025 g、0.065 mmol) の攪拌懸濁液に、 N_2 雰囲気下、室温で、ホルムアルデヒド 37% 溶液 (10 μL 、0.12 mmol) に続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.066 g、0.31 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。水相を DCM で抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、2-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド (0.019 g、0.048 mmol、72%) を白色の固形物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 2.36 (3H, s)、2.57 (4H, t)、3.34 (4H, t)、5.49 (1H, br. s)、6.97 (2H, d)、7.07 (2H, t)、7.19 (1H, br. s)、7.45 (1H, m)、8.31 (2H, d)。LCMS (2) Rt: 2.75 分; m/z (ES+) 399。

30

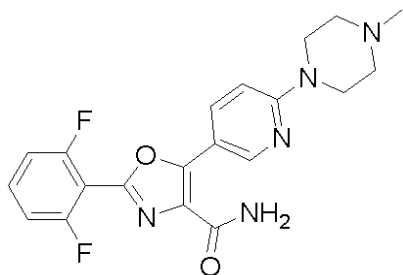
40

【0 4 3 2】

実施例 H - 2

2-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 4 5】



10

ホルムアルデヒドを加える前にトリエチルアミン（2.6当量）を反応物に加えた以外は、実施例 H - 1 に記載のものと類似の方法で製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.35 (3H, s)、2.52 (4H, t)、3.70 (4H, t)、5.12 (1H, br. s)、6.70 (1H, d)、7.07 (2H, t)、7.18 (1H, br. s)、7.46 (1H, m)、8.68 (1H, dd)、8.99 (1H, d). LCM S (2) Rt: 2.54 分; m/z (ES+) 400.

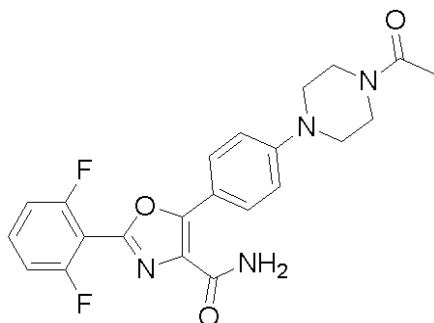
【0 4 3 3】

実施例 I - 1

5-(4-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

20

【化 1 4 6】



30

DCM (3 mL) 中の 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド (0.029 g, 0.075 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (12 μL , 0.086 mmol) に続いて塩化アセチル (6 μL , 0.084 mmol) を加えた。得られた溶液を 2 時間室温で撹拌した後、更なる分量のトリエチルアミン (12 μL , 0.086 mmol) および塩化アセチル (6 μL , 0.084 mmol) を加え、反応物を室温で 1 時間撹拌した。次いで溶媒を減圧除去した。残渣を分取 HPLC によって精製して、5-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド (0.025 g, 0.059 mmol, 78%) を白色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.06 (3H, s)、3.28 (2H, m)、3.56 (2H, m、水によって隠れている)、3.59 (4H, m)、7.08 (2H, d)、7.38 (2H, t)、7.63 (1H, br. s)、7.64 (1H, br. s)、7.72 (1H, m)、8.18 (2H, d). LCM S (2) Rt: 2.52 分; m/z (ES+) 427.

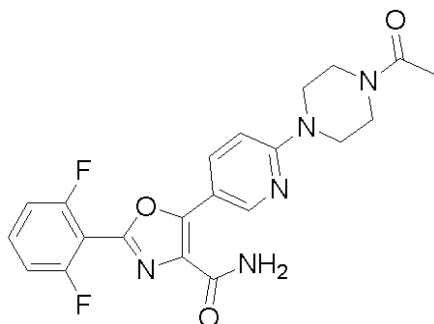
40

【0 4 3 4】

実施例 I - 2

5-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 1 4 7】



10

トリエチルアミン (3.3 当量) をまず反応物に加えた以外は、実施例 I - 1 に記載のものと類似の方法で製造した。 ^1H NMR (DMSO) 2.06 (3H, s)、3.56 (4H, m)、3.63 (2H, m)、3.71 (2H, m)、7.00 (1H, d)、7.39 (2H, t)、7.67 (1H, br. s)、7.69 (1H, br. s)、7.72 (1H, m)、8.39 (1H, dd)、8.97 (1H, d)、LCMS (2) Rt: 2.34 分; m/z (ES+) 428.

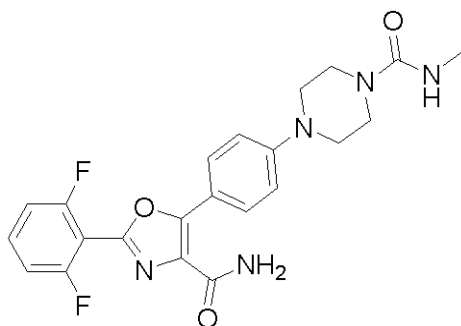
【0 4 3 5】

実施例 J - 1

4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

20

【化 1 4 8】



30

DCM (3 mL) 中の 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.029 g, 0.075 mmol) の懸濁液にイソシアン酸メチル (8 μL , 0.136 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で一晩撹拌された。溶媒を減圧下で除去して、4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (0.026 g, 0.059 mmol, 79%) を黄色の固形物として得た。 ^1H NMR (DMSO) 2.85 (3H, d)、3.34 (4H, m)、3.56 (4H, m)、4.46 (1H, br. q)、5.49 (1H, br. s)、6.95 (2H, d)、7.07 (2H, t)、7.20 (1H, br. s)、7.46 (1H, m)、8.32 (2H, d)。LCMS (2) Rt: 2.43 分; m/z (ES+) 442.

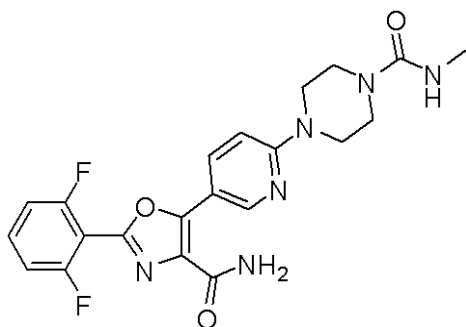
40

【0 4 3 6】

実施例 J - 2

4 - (5 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化 1 4 9】



10

DCM (3 mL) 中の二塩酸 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.060 g、0.13 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (40 μ L、0.29 mmol) に続いてイソシアン酸メチル (12 μ L、0.20 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を、分取 HPLC により、次いで MP - TSOH (500 mg) カートリッジを用いて SPE により精製して、4 - (5 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (0.0057 g、0.013 mmol、10%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 2.58 (3H、d)、3.40 (4H、m)、3.61 (4H、m)、6.54 (1H、br. q)、6.99 (1H、d)、7.38 (2H、t)、7.65 (1H、br. s)、7.67 (1H、br. s)、7.72 (1H、m)、8.37 (1H、dd)、8.95 (1H、d)。LCMS (2) Rt: 2.27 分; m/z (ES+) 443.

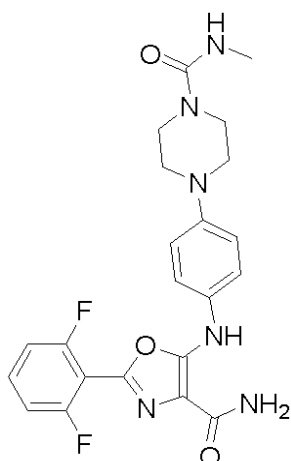
20

【0437】

実施例 J - 3

4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 5 - イルアミノ)フェニル) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化 1 5 0】



30

40

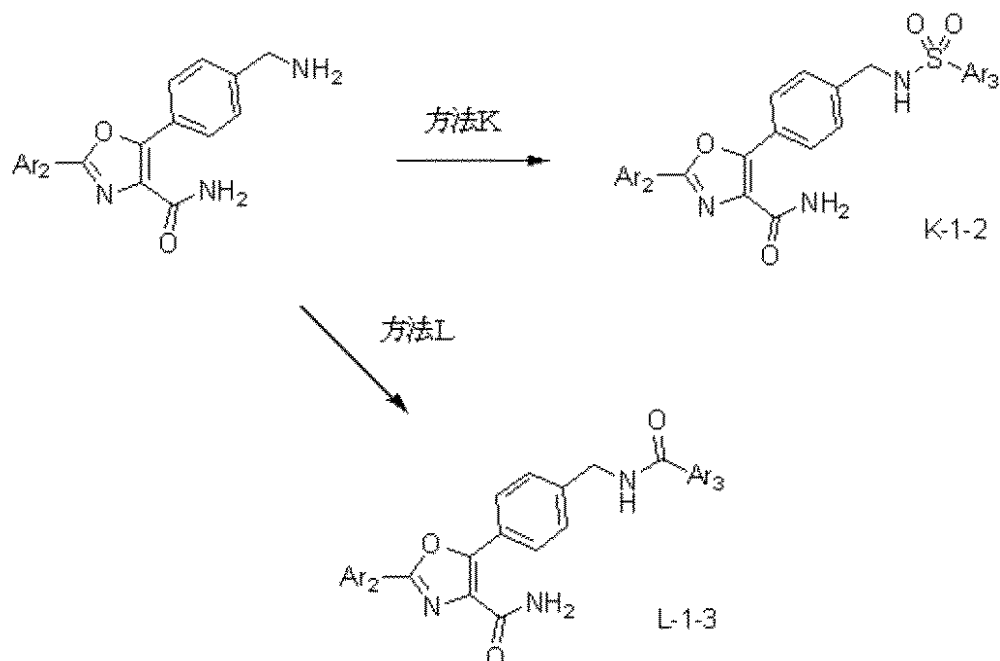
実施例 J - 1 に記載の方法に従って 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)オキサゾール - 4 - カルボキサミドから製造した。¹H NMR (DMSO) 2.58 (3H、d)、3.03 (4H、t)、3.40 (4H、t)、6.53 (1H、q)、6.96 (2H、d)、7.28 (2H、br. s)、7.29 - 7.34 (4H、m)、7.62 (1H、m)、9.12 (1H、s)。LCMS (2) Rt: 2.13 分; m/z 457.

【0438】

50

一般法 K および L

【化 1 5 1】



10

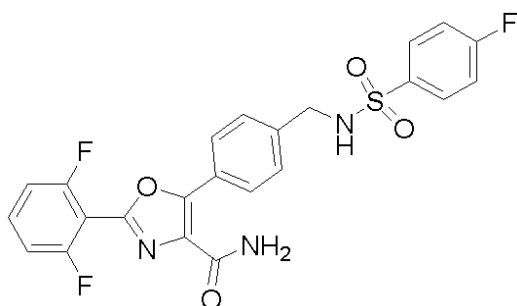
20

【 0 4 3 9 】

実施例 K - 1

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ((4 - フルオロフェニルスルホンアミド) メチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 5 2】



30

DCM (2 mL) 中の塩酸 5 - (4 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 3 0 g 、 0 . 0 8 2 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (2 5 uL 、 0 . 1 8 mmol) に続いて塩化 4 - フルオロベンゼンスルホニル (0 . 0 1 6 g 、 0 . 0 8 2 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いでトリエチルアミン (1 3 uL 、 0 . 0 9 3 mmol) に続いて塩化 4 - フルオロベンゼンスルホニル (0 . 0 1 6 g 、 0 . 0 8 2 mmol) を加え、反応物をさらに 3 時間攪拌した。2 時間後、トリエチルアミン (6 uL 、 0 . 0 4 3 mmol) および塩化 4 - フルオロベンゼンスルホニル (0 . 0 0 8 g 、 0 . 0 4 1 mmol) を加えた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ((4 - フルオロフェニルスルホンアミド) メチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 2 3 0 g 、 0 . 0 4 7 mmol 、 5 7 %) を白色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 4 . 0 7 (2 H 、 d) 、 7 . 3 9 (6 H 、 m) 、 7 . 7 4 (3 H 、 m) 、 7 . 8 5 (2 H 、 m) 、 8 . 1 3 (2 H 、 d) 、 8 . 3 2 (1 H 、 t) . LCMS (2) Rt : 3 . 0 7 分 ; m/z (ES+) 4 8 8 .

40

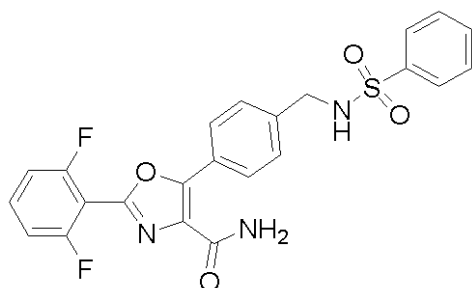
【 0 4 4 0 】

50

実施例 K - 1 に記載と同様の方法で、実施例 K - 2 に記載の化合物を製造した。

実施例 K - 2

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (フェニルスルホンアミドメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
【化 1 5 3】



10

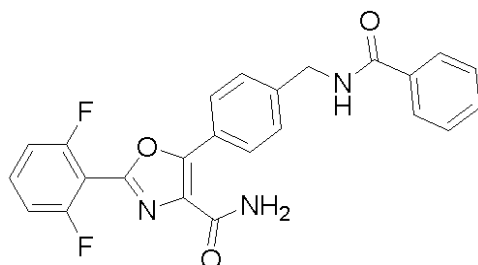
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 4.06 (2H, d)、7.38 (2H, d)、7.40 (2H, t)、7.56 - 7.66 (3H, m)、7.73 (3H, m)、7.82 (2H, m)、8.13 (2H, d)、8.28 (1H, t)。LCMS (2) Rt: 3.02 分; m/z (ES+) 470。

【0441】

実施例 L - 1

5 - (4 - (ベンズアミドメチル) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 5 4】



30

DCM (2 mL) 中の塩酸 5 - (4 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.030 g、0.08 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (25 μL) に続いて塩化ベンゾイル (11 μL) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、5 - (4 - (ベンズアミドメチル) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.0128 g、0.03 mmol、36%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 4.54 (2H, d)、7.40 (2H, t)、7.49 (4H, m)、7.55 (1H, m)、7.74 (3H, m)、7.92 (2H, m)、8.18 (2H, d)、9.15 (1H, t)。LCMS (2) Rt: 2.82 分; m/z (ES+) 434。

【0442】

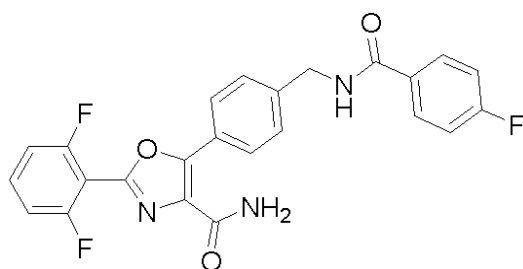
実施例 L - 1 に記載と同様の方法で、実施例 L - 2 ~ L - 3 に記載の化合物を製造した。

実施例 L - 2

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ((4 - フルオロベンズアミド) メチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 1 5 5】



10

$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 4.54 (2H, d)、7.32 (2H, t)、7.39 (2H, t)、7.47 (2H, d)、7.73 (3H, m)、7.99 (2H, dd)、8.18 (2H, d)、9.17 (1H, t). LCMS (2) Rt: 2.91分; m/z (ES+) 452.

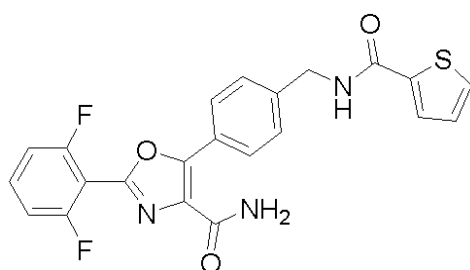
【0 4 4 3】

実施例 L - 3

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ((チオフェン - 2 - カルボキシアミド)メチル)フェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 5 6】

20



$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 4.52 (2H, d)、7.17 (1H, dd)、7.39 (2H, t)、7.46 (2H, d)、7.73 (3H, m)、7.79 (1H, d)、7.83 (1H, d)、8.19 (2H, d)、9.14 (1H, t). LCMS (2) Rt: 2.78分; m/z (ES+) 440.

30

【0 4 4 4】

一般法 M

一般法 M は、上記スキーム 7 で示された一連の反応を含む。

実施例 M - 1

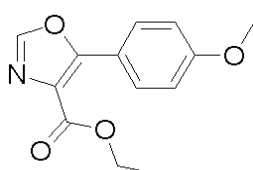
5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (チオフェン - 2 - イル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 5 - (4 - メトキシフェニル)オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル

(「オーガニックレターズ (Org. Lett.)」、2006 年、8、5231 ~ 5234 を参照のこと)

40

【化 1 5 7】



アセトニトリル (20 mL) 中のイソシアノ酢酸エチル (2.126 mL、19.5 mmol) と塩化 p - アニソール (2.765 g、16.2 mmol) との溶液を 20 分間

50

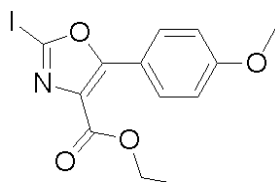
撈拌した。次いで、1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(7.329 mL、48.6 mmol)を加え、反応物をマイクロ波加熱器中110 で10分間加熱した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、溶離液としてヘキサン中の35% EtOAcを用いて残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - (4 - メトキシフェニル)オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル(1.211 g、4.9 mmol、30%)を得た。¹H NMR(CDCl₃) 1.41(3H、t)、3.87(3H、s)、4.41(2H、q)、6.99(2H、d)、7.85(1H、s)、8.07(2H、d)。LCMS(1) Rt: 1.90分; m/z(ES+) 248.

【0445】

工程b: 2 - ヨード - 5 - (4 - メトキシフェニル)オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル

10

【化158】



無水THF(20 mL)中の5 - (4 - メトキシフェニル)オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル(2.75 g、11.1 mmol)の溶液に、N₂雰囲気下、-78 で、THF中の1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(18 mL、18 mmol)を滴下した。反応混合物を-78 で1時間撈拌した。ヨウ素(5.0 g、19.7 mmol)の無水THF(10 mL)溶液を滴下し、反応物を-78 でさらに1時間撈拌した。次いで混合物を-10 まで温め、10%チオ硫酸ナトリウム溶液およびEtOAcを加えた。水相をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を、ヘキサン中10~40%のEtOAcの勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - ヨード - 5 - (4 - メトキシフェニル)オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル(3.33 g、8.9 mmol、80%)を白色の固形物として得た。¹H NMR(CDCl₃) 1.40(3H、t)、3.87(3H、s)、4.41(2H、q)、6.98(2H、d)、8.01(2H、d)。LCMS(1) Rt: 2.13分; m/z(ES+) 374.

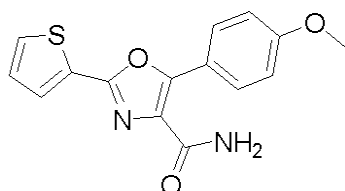
20

30

【0446】

工程c: 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (チオフェン - 2 - イル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化159】



40

アセトニトリル(2 mL)中の2 - ヨード - 5 - (4 - メトキシフェニル)オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル(0.100 g、0.27 mmol)と2 - チオフェニルボロン酸(0.069 g、0.54 mmol)の混合物に、アセトニトリル(0.2 mL)中のPd(dppf)₂Cl₂の溶液(0.010 g、0.012 mmol)続いて1 M炭酸ナトリウム水溶液(0.535 mL、0.54 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、150 でマイクロ波加熱器中15分間加熱し、次いで溶媒を減圧除去した。残渣を、ヘキサン中4~90%のEtOAcの勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (チオフェン - 2 - イル)

50

オキサゾール - 4 - カルボン酸エチルを得て、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS (1) Rt: 2.45 分; m/z (ES+) 330.

【0447】

MeOH (2 mL) および DCM (0.5 mL) 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチルの溶液に 1 M 水酸化リチウム水溶液 (2 mL, 2 mmol) を加えた。反応混合物を 50 で一晩攪拌し、次いで 2 M HCl 水溶液 (0.125 mL) に加え、溶媒を減圧下で除去し、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸を得、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS (1) Rt: 1.34 分; m/z (ES+) 302.

10

【0448】

DCM (2 mL) および DMF (1 mL) 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸の溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (0.022 g, 0.14 mmol) に続いてジオキサン中の 0.5 M アンモニア (1.3 mL, 0.65 mmol) を加えた。DMF / DCM (4:1, 0.5 mL) 中の塩酸 1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 3 - エチル - カルボジミド (0.078 g, 0.41 mmol) の溶液を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.0128 g, 0.04 mmol, 15%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 3.85 (3H, s), 5.53 (1H, br. s), 7.00 (2H, d), 7.16 (1H, dd), 7.17 (1H, br. s), 7.48 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 8.32 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.90 分; m/z (ES+) 301.

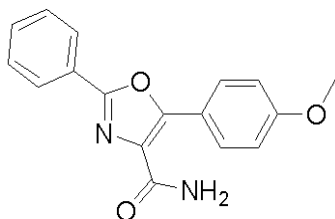
20

【0449】

実施例 M - 2

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 160】



30

DCM (2 mL) および DMF (1 mL) 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - カルボン酸 (実施例 M - 1 における 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (チオフェン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸に関して記載の方法に従って製造、0.032 g, 0.11 mmol) およびヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (0.02 g, 0.13 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 0.5 M アンモニア (1 mL, 0.5 mmol) に続いて PS - カルボジミド樹脂を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を MP - CO₃ 樹脂カートリッジに通し、溶媒を減圧除去した。残渣を分取 HPLC によって精製して、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.008 g, 0.03 mmol, 27%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 3.85 (3H, s), 7.10 (2H, d), 7.60 (3H, m), 7.66 (1H, br. s), 7.78 (1H, br. s), 8.14 (2H, m), 8.37 (2H, d). LCMS (2) Rt: 3.16 分; m/z (ES+) 295.

40

【0450】

実施例 M - 1 に記載と同様の方法で、実施例 M - 3 ~ M - 11 に記載の化合物を製造し

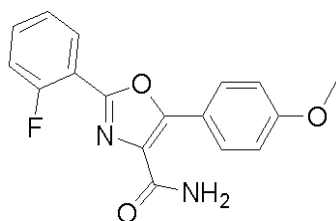
50

た。

実施例 M - 3

2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 1】



10

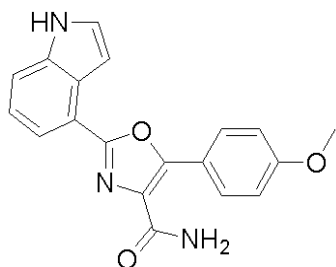
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 3.90 (3H, s)、5.58 (1H, br. s)、7.03 (2H, d)、7.24 - 7.34 (3H, m)、7.51 (1H, m)、8.11 (1H, m)、8.41 (2H, d). LCMS (2) Rt: 3.02 分; m/z (ES+) 313.

【0 4 5 1】

実施例 M - 4

2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 2】



20

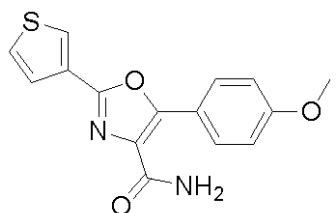
$^1\text{H NMR}(\text{DMSO})$ 3.86 (3H, s)、7.12 (2H, d)、7.28 (1H, dd)、7.37 (1H, m)、7.60 (1H, dd)、7.63 (1H, d)、7.67 (1H, br. s)、7.88 (2H, m)、8.40 (2H, d)、11.53 (1H, s). LCMS (2) Rt: 2.84 分; m/z (ES+) 334.

【0 4 5 2】

実施例 M - 5

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 3】



30

40

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 3.88 (3H, s)、5.54 (1H, br. s)、7.00 (2H, d)、7.19 (1H, br. s)、7.44 (1H, dd)、7.65 (1H, dd)、8.01 (1H, dd)、8.32 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.88 分; m/z (ES+) 301.

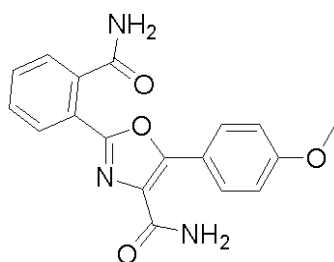
50

【 0 4 5 3 】

実施例 M - 6

2 - (2 - カルバモイルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 6 4 】



10

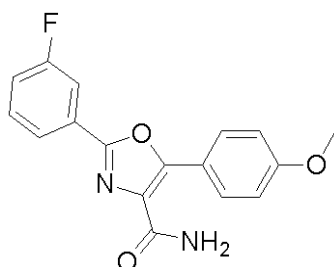
反応条件下でアミドに加水分解する 2 - シアノフェニルボロン酸を用いて製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3 . 8 4 (3 H、 s)、 7 . 0 7 (2 H、 d)、 7 . 5 5 (1 H、 dd)、 7 . 6 2 (2 H、 m)、 7 . 6 8 (2 H、 br . s)、 7 . 7 2 (1 H、 br . s)、 8 . 0 4 (2 H、 m)、 8 . 3 0 (2 H、 d) . LCMS (2) Rt : 1 . 9 6 分 ; m / z (ES +) 3 3 8 .

【 0 4 5 4 】

実施例 M - 7

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 6 5 】



30

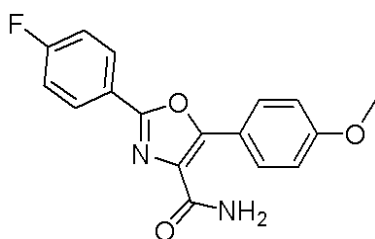
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) 3 . 9 1 (3 H、 s)、 5 . 5 6 (1 H、 br . s)、 7 . 0 4 (2 H、 d)、 7 . 1 9 - 7 . 2 3 (2 H、 m)、 7 . 5 0 (1 H、 m)、 7 . 8 0 (1 H、 ddd)、 7 . 9 0 (1 H、 m)、 8 . 3 7 (2 H、 d) . LCMS (2) Rt : 3 . 1 5 分 ; m / z (ES +) 3 1 3 .

【 0 4 5 5 】

実施例 M - 8

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 6 6 】



40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) 3 . 8 8 (3 H、 s)、 5 . 5 6 (1 H、 br . s)、

50

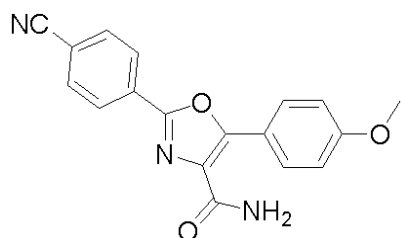
7.01 (2H, d)、7.17 - 7.22 (3H, m)、8.09 (2H, dd)、8.33 (2H, d). LCMS (2) Rt: 3.11分; m/z (ES+) 313.

【0456】

実施例 M - 9

2 - (4 - シアノフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化167】



10

¹H NMR (DMSO) 3.82 (3H, s)、7.10 (2H, d)、7.72 (1H, br. s)、7.87 (1H, br. s)、8.08 (2H, d)、8.30 (2H, d)、8.40 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.92分; m/z (ES+) 342 (M + Na⁺).

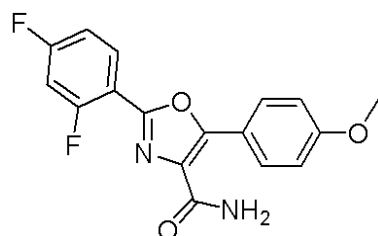
【0457】

20

実施例 M - 10

2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化168】



30

¹H NMR (CDCl₃) 3.88 (3H, s)、5.56 (1H, br. s)、6.96 - 7.06 (4H, m)、7.21 (1H, br. s)、8.09 (1H, m)、8.36 (2H, d). LCMS (2) Rt: 3.11分; m/z (ES+) 331.

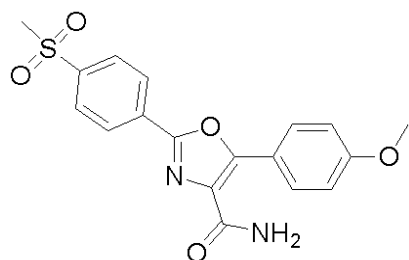
【0458】

実施例 M - 11

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化169】

40



¹H NMR (DMSO) 3.31 (3H, s)、3.85 (3H, s)、7.10 (2H, d)、7.71 (1H, br. s)、7.87 (1H, br. s)、8.13 (

50

2 H、d)、8.36 (2 H、d)、8.38 (2 H、d)。LCMS (2) Rt: 2.47 分; m/z (ES+) 373.

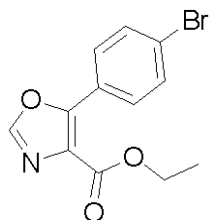
【0459】

実施例 M - 12

2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 5 - (4 - ブロモフェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル

【化170】



10

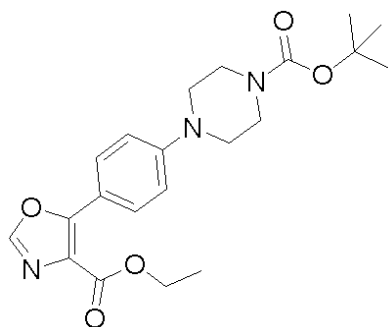
実施例 M - 1 において 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチルに関して概説された手順による 4 - 塩化プロモベンゾイルから製造した。¹H NMR (DMSO) 1.42 (3 H、t)、4.42 (2 H、q)、7.61 (2 H、d)、7.92 (1 H、s)、7.99 (2 H、d)。LCMS (1) Rt: 2.10 分; m/z (ES+) 268 / 270 MH⁺ - Et.

20

【0460】

工程 b: 4 - (4 - (4 - (エトキシカルボニル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化171】



30

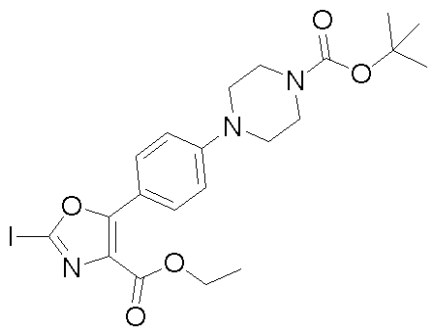
ジオキサン (25 ml) および t - ブタノール (25 ml) 中のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.079 g、0.09 mmol)、9,9 - ジメチル - 4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (0.100 g、0.17 mmol)、5 - (4 - ブロモフェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (0.500 g、1.69 mmol)、1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル (0.409 g、2.20 mmol) および炭酸セシウム (0.786 g、2.41 mmol) の溶液を脱気し、窒素雰囲気下に置き、還流状態で一晩加熱した。溶媒を減圧除去し、残渣を水と DCM とに分液した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を、ヘキサン中 50% EtOAc を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (4 - (4 - (エトキシカルボニル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.340 g、0.85 mmol、50%) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.42 (3 H、t)、1.49 (9 H、s)、3.28 (4 H、br. t)、3.59 (4 H、br. t)、4.42 (2 H、q)、6.95 (2 H、d)、7.83 (1 H、s)、8.05 (2 H、d)。LCMS (1) Rt: 2.37 分; m/z (ES+) 402.

40

【0461】

50

工程 c : 4 - (4 - (4 - (エトキシカルボニル) - 2 - ヨードオキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル
【化 172】



10

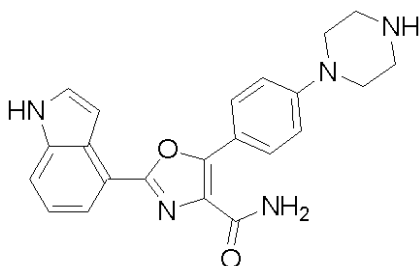
実施例 M - 1 において 2 - ヨード - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチルの合成に関して記載の手順を用いて、4 - (4 - (4 - (エトキシカルボニル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルから製造した。¹H NMR (DMSO) 1.40 (3 H、t)、1.57 (9 H、s)、3.29 (4 H、br. t)、3.59 (4 H、br. t)、4.41 (2 H、q)、6.93 (2 H、d)、7.99 (2 H、d)。LCMS (1) Rt : 2.58 分 ; m / z (ES +) 528.

20

【 0462 】

工程 d : 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 173】



30

アセトニトリル (2.5 ml) 中の 2 - ヨード - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (0.080 g、0.15 mmol)、インドール - 4 - ボロン酸 (0.048 g、0.30 mmol)、Pd (dppf)₂ Cl₂ (0.006 g、0.007 mmol) および 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.31 ml、0.31 mmol) の混合物を、マイクロ波加熱器中 150 で 15 分間加熱した。反応混合物を DCM で希釈し、1 M NaOH で洗浄した。有機相を MP - SH カートリッジに通し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、4 - (4 - (4 - (エトキシカルボニル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを得、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS (1) Rt : 2.61 分 ; m / z (ES +) 517.

40

【 0463 】

MeOH (10 ml) 中の 4 - (4 - (4 - (エトキシカルボニル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの溶液に、1 M KOH 水溶液 (3 ml) を加え、得られた混合物を 55 で 3 時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、メタノールを減圧除去した。反応混合物を DCM および水に分液し、得られた残渣をろ過により採取して、5 - (4 - (4 - (*tert* - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (1 H - イン

50

ドール - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸をカリウム塩 (0.045 g、0.09 mmol、57% 二段階) として得た。LCMS (1) Rt: 1.66 分; m/z (ES+) 489.

【0464】

DCM (0.9 ml) および DMF (0.7 ml) 中の 5 - (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (1H - インドール - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸のカリウム塩 (0.045 g、0.09 mmol) の溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物 (0.018 g、0.12 mmol)、塩酸 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド (0.027 g、0.14 mmol)、およびジオキサン中の 0.5 M アンモニア (0.9 ml、0.45 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (1H - インドール - 4 - イル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.027 g、0.06 mmol、65%) を得た。LCMS (2) Rt: 3.33 分; m/z (ES+) 488.

【0465】

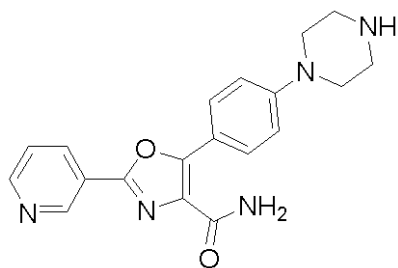
DCM (1 ml) 中の 4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (1H - インドール - 4 - イル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.027 g、0.06 mmol) の懸濁液に、ジオキサン中の 4 M HCl (0.5 ml、2.0 mmol) を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。次いでこの混合物を MeOH で希釈し、MP - TSOH カートリッジ (500 mg) を用いて SPE により精製して、2 - (1H - インドール - 4 - イル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.0078 g、0.02 mmol、36%) を得た。¹H NMR (DMSO) 2.86 (4H、br. t)、3.22 (4H、br. t)、7.06 (2H、d)、7.21 (1H、t)、7.35 (1H、br. t)、7.56 - 7.60 (2H、m)、7.62 (1H、d)、7.79 (1H、br. s)、7.86 (1H、dd)、8.30 (2H、d)、11.51 (1H、br. s). LCMS (2) Rt: 2.36 分; m/z (ES+) 388.

【0466】

実施例 M - 13

5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 174】



実施例 M - 12 に記載の方法に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 2.85 (4H、m)、3.21 (4H、m)、7.03 (2H、d)、7.61 - 7.64 (2H、m)、7.76 (1H、br. s)、8.29 (2H、d)、8.45 (1H、ddd)、8.75 (1H、dd)、9.30 (1H、dd). LCMS (2) Rt: 1.74 分; m/z (ES+) 350.

【0467】

実施例 M - 14

5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

10

20

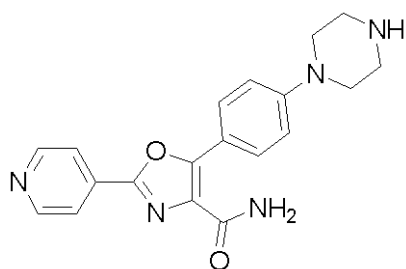
30

40

50

ール - 4 - カルボキサミド

【化 1 7 5】



10

NaOHが仲介する加水分解の際に、反応物を、水相を酸性化しそしてDCMへ生成物を抽出することにより後処理した以外は、実施例M-12に関して記載の方法に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 2.86 (4H、t)、3.23 (4H、t)、7.04 (2H、d)、7.62 (1H、br.s)、7.76 (1H、br.s)、8.01 (2H、d)、8.29 (2H、d)、8.79 (2H、d)。LCMS (2) Rt: 1.80分; m/z (ES+) 350.

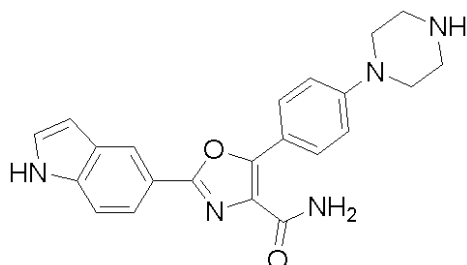
【 0 4 6 8 】

实施例 M - 15

2 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル)

オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 7 6】



30

実施例 M - 12 に関して記載の方法に従って製造した。¹H NMR (CD₃OD) 3.03 (4H、m)、3.31 (4H、m)、6.61 (1H、d)、7.06 (2H、d)、7.36 (1H、d)、7.53 (1H、d)、7.92 (1H、dd)、8.25 (2H、d)、8.37 (1H、d)。LCMS (1) 2.31 分; m/z (ES+) 388。

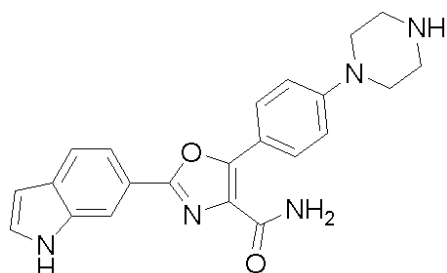
【 0 4 6 9 】

实施例 M - 16

2 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル)

オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 7 7】



50

NaOHが仲介する加水分解の際に、反応物を、水相を酸性化しそしてDCM中で生成物を抽出することにより後処理した以外は、5-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-インドール-6-イル)オキサゾール-4-カルボン酸を、実施例M-12において5-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-インドール-4-イル)オキサゾール-4-カルボン酸の合成に関して記載の方法に従って製造した。DMF(1ml)中の5-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-インドール-6-イル)オキサゾール-4-カルボン酸(0.038g、0.08mmol)の溶液に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸(0.036g、0.09mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.016ml、0.09mmol)を加えた。溶液を室温で5分間攪拌し、次いでジオキサン中の0.5Mアンモニア(0.31ml、0.16mmol)を加え、得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去して、残渣を分取HPLCにより精製して、4-(4-(4-カルバモイル-2-(1H-インドール-6-イル)オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.018g、0.04mmol、46%)を得た。LCMS(2)Rt:3.39分;m/z(ES+)488.

【0470】

MeOH中の4-(4-(4-カルバモイル-2-(1H-インドール-6-イル)オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.018g、0.04mmol)の溶液をMP-TsOHカートリッジ(500mg)に充填した。カートリッジをMeOHで洗浄し、2時間放置した。次いでカートリッジをMeOH中の2Mアンモニアで洗浄し、溶媒を減圧除去した。残渣を分取HPLCにより精製し、2-(1H-インドール-6-イル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド(0.006g、0.02mmol、50%)を得た。¹H NMR(DMSO) 2.85(4H、t)、3.20(4H、t)、6.55(1H、m)、7.04(2H、d)、7.55(1H、br.s)、7.56(1H、m)、7.68(1H、br.s)、7.71(1H、d)、7.77(1H、dd)、8.15(1H、s)、8.26(2H、d)、11.48(1H、br.s). LCMS(2)Rt:2.32分;m/z(ES+)388.

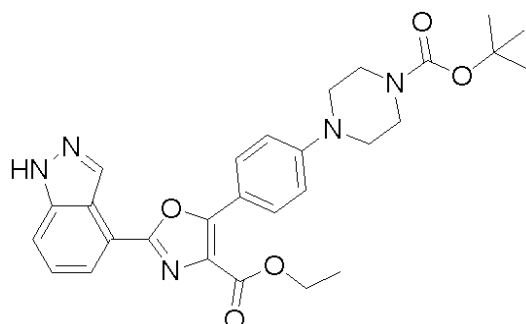
【0471】

実施例M-17

2-(1H-インダゾール-4-イル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

工程a: 4-(4-(4-(エトキシカルボニル)-2-(1H-インダゾール-4-イル)オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化178】



トルエン(0.81ml)、エタノール(0.49ml)、および水(0.23ml)中の4-(4-(4-(エトキシカルボニル)-2-ヨードオキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.080g、0.15mmol)

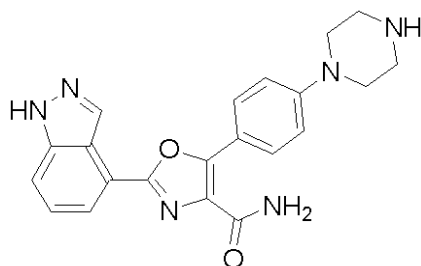
1)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(0.080g、0.33mmol)および炭酸ナトリウム(0.048g、0.45mmol)の混合物に、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.005g、0.007mmol)を加え、得られた混合物をマイクロ波加熱器中120℃で60分間、続いてさらに45分間、加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、1M NaOHで洗浄した。有機相をMP-SHカートリッジに通し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を、ヘキサン中10~100%のEtOAcを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(4-(4-(エトキシカルボニル)-2-(1H-インダゾール-4-イル)オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.037g、0.07mmol、47%)を黄色固形物として得た。LCMS(2)Rt:3.57分;m/z(ES+):518.

10

【0472】

工程b:2-(1H-インダゾール-4-イル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化179】



20

ジオキサン中の4M HClを用いて、最終的な酸が仲介するBoc基の除去が実施例M-12に記載のように行われる以外は、実施例M-16に記載の方法に従って4-(4-(4-(エトキシカルボニル)-2-(1H-インダゾール-4-イル)オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルから製造した。¹H NMR(DMSO) 2.87(4H、t)、3.23(4H、t)、7.06(2H、d)、7.54(1H、t)、7.59(1H、br s)、7.76(1H、d)、7.93(1H、d)、8.01(1H、br s)、8.33(2H、d)、8.98(1H、s)、13.43(1H、br s). LCMS(2)Rt:1.99分;m/z(ES+):389.

30

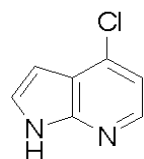
【0473】

実施例M-18

2-(1H-インダゾール-4-イル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

工程a:4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【化180】



40

特許WO03/082289号に概説された手順に従って7-アザインドールから製造した。LCMS(3)Rt:1.89分;m/z(ES+):153/155.

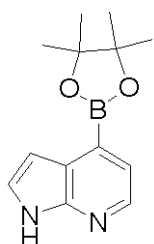
【0474】

工程b:4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イ

50

ル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン

【化181】



ジオキサン(10ml)中の、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル(0.287g、0.819mmol)とビス(ピナコラト)ジボロン(0.915g、3.60mmol)と酢酸カリウム(0.965g、9.83mmol)とトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.030g、0.032mmol)と4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.500g、3.28mmol)との溶液を、脱気し、窒素雰囲気下に置き、3時間還流状態で加熱した。溶媒を減圧除去した。残渣をMeOHに溶解し、MP-TsOHカートリッジ(2500mg)に充填した。カートリッジを、MeOH次いでMeOH中の2Mアンモニアで洗浄し、溶媒を減圧下で減量させて、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.394g、1.62mmol、48%)を茶色の固形物として得た。LCMS(2)Rt:1.39分;m/z(ES+)245

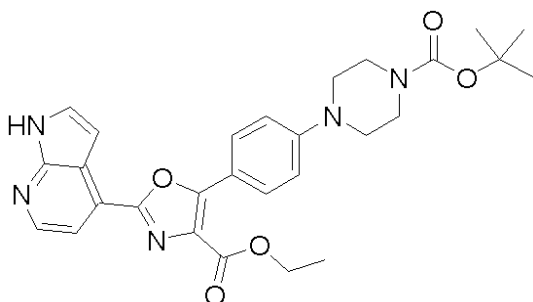
10

20

【0475】

工程c:4-(4-(4-(エトキシカルボニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化182】



30

トルエン(0.81ml)、エタノール(0.49ml)、および水(0.23ml)中の4-(4-(4-(エトキシカルボニル)-2-ヨードオキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.080g、0.15mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.093g、0.38mmol)および炭酸ナトリウム(0.048g、0.45mmol)の混合物に、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.005g、0.007mmol)を加え、得られた混合物をマイクロ波加熱器中120℃で60分間照射した。反応混合物をEtOAcで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機相をMP-SHカートリッジに通し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、残渣を、ヘキサン中0~100%のEtOAcの勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(4-(4-(エトキシカルボニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.070g、0.123mmol、81%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(CDC1₃) 1.46(3H、t)、1.49(9H、s)、3.31(4H、m)、3.61(4H、m)、4.47(2H、q)、7.00(2H、d)、7.24(1H、m)、

40

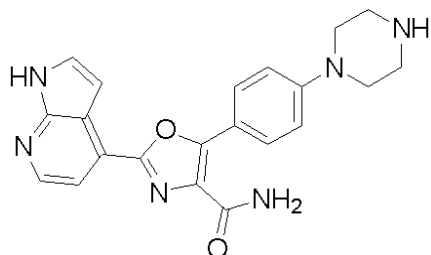
50

7.55 (1H, m)、7.90 (1H, d)、8.18 (2H, d)、8.46 (1H, d)、10.68 (1H, br s). LCMS (3) Rt: 2.63分; m/z (ES+) 518.

【0476】

工程 d: 5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化183】



10

KOHを用いた加水分解から先は実施例M-12の工程dに記載の方法に従って、4-(4-(4-(エトキシカルボニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルから製造した。分取HPLCを用いて最終生成物を精製し、所望の化合物をギ酸塩として得た。¹H NMR (DMSO) 2.87 (4H, m)、3.24 (4H, m)、7.06 (2H, d)、7.30 (1H, m)、7.59 (1H, m)、7.71 (1H, m)、7.76 (1H, d)、7.87 (1H, m)、8.31 (3H, m)、8.40 (1H, d)、12.02 (1H, s). LCMS (2) Rt: 1.88分; m/z (ES+) 389.

20

【0477】

一般法N

一般法Nは、上記スキーム8で示された一連の反応を含む。

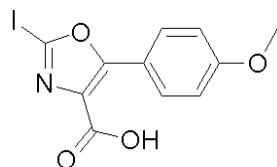
実施例N-1

5-(4-メトキシフェニル)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

30

工程 a: 2-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸

【化184】



DCE (25 mL) 中の 2-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル (1.00 g、2.7 mmol) の溶液に水酸化トリメチルスズ (1.70 g、9.4 mmol) を加え、得られた混合物を 80 °C で 3 時間撹拌した。次いで水酸化トリメチルスズ (0.24 g、1.3 mmol) を加え、反応物を 80 °C で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、DCMで抽出した。有機相を 1 M HCl 水溶液および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧除去して、2-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 (0.92 g、2.7 mmol、99%) を白色の固形物として得た。これをさらなる精製なしに使用した。¹H NMR (CDCl₃) 3.88 (3H, s)、6.99 (2H, d)、8.13 (2H, d). LCMS (1) Rt: 1.03分; m/z (ES+) 346.

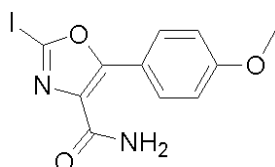
40

【0478】

工程 b: 2-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

50

【化 185】

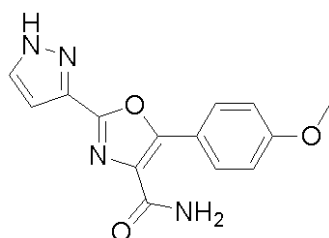


DCM (20 mL) および DMF (10 mL) 中の 2-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 (0.92 g、2.7 mmol) の溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (0.44 g、2.9 mmol) に続いてジオキサン中の 0.5 M アンモニア (22 mL、11.0 mmol) と塩酸 1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチル-カルボジイミド (0.77 g、4.0 mmol) とを加え、反応物を室温で一晩撹拌した。次いで EtOAc を加え、この混合物を塩水で洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を、DCM 中 0~50% の EtOAc の勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド (0.66 g、1.9 mmol、70%) を黄色固形物として得た。 1H NMR (CDCl₃) 3.79 (3H, s)、5.47 (1H, br. s)、6.90 (2H, d)、6.94 (1H, br. s)、8.14 (2H, d)。LCMS (1) Rt: 1.84 分; m/z (ES+) 345.

【0479】

工程 c: 5-(4-メトキシフェニル)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 186】



アセトニトリル (2 mL) および DMSO (0.5 mL) 中の 2-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド (0.025 g、0.07 mmol) と 1H-ピラゾール-5-ボロン酸 (0.020 g、0.18 mmol) と [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.003 g、0.004 mmol) との混合物に 1 M 炭酸ナトリウム溶液 (0.1 mL、0.1 mmol) を加え、反応物をマイクロ波加熱器中 150 °C で 15 分間加熱した。さらなる分量の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.003 g、0.004 mmol) を加え、混合物を 150 °C でさらに 10 分間マイクロ波加熱器中で加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、1 M 炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、MP-SH 樹脂カートリッジ (500 mg) に通した。溶媒を減圧除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、5-(4-メトキシフェニル)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド (0.008 g、0.03 mmol、38%) を白色固形物として得た。 1H NMR (DMSO) 3.84 (3H, s)、6.90 (1H, br. d)、7.09 (2H, d)、7.62 (1H, br. s)、7.67 (1H, br. s)、7.97 (1H, br. s)、8.27 (2H, br. d)、13.50 (1H, br. s)。LCMS (2) Rt: 1.98 分; m/z (ES+) 285.

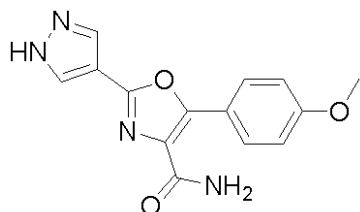
【 0 4 8 0 】

実施例 N - 1 に記載と同様の方法で、実施例 N - 2 ~ N - 1 0 に記載の化合物を製造した。

実施例 N - 2

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 8 7 】



10

反応条件下で脱保護する 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル用いて製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3 . 8 4 (3 H、s)、7 . 0 7 (2 H、d)、7 . 5 9 (1 H、br . s)、7 . 6 2 (1 H、br . s)、8 . 0 9 (1 H、br . s)、8 . 3 0 (2 H、d)、8 . 5 0 (1 H、br . s)、13 . 4 9 (1 H、br . s) . LCMS (2) Rt : 1 . 9 1 分 ; m / z (ES +) 2 8 5 .

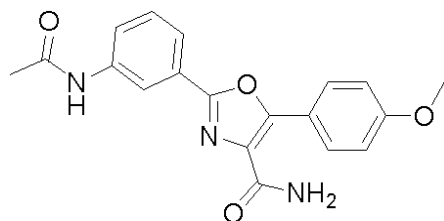
20

【 0 4 8 1 】

実施例 N - 3

2 - (3 - アセトアミドフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 8 8 】



30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2 . 0 9 (3 H、s)、3 . 8 5 (3 H、s)、7 . 1 1 (2 H、d)、7 . 5 1 (1 H、t)、7 . 6 6 (1 H、br . s)、7 . 7 1 (1 H、br . s)、7 . 7 6 (1 H、ddd)、7 . 8 0 (1 H、dt)、8 . 3 0 (2 H、d)、8 . 3 6 (1 H、br . t)、10 . 2 3 (1 H、s) . LCMS (2) Rt : 2 . 4 3 分 ; m / z (ES +) 3 5 2 .

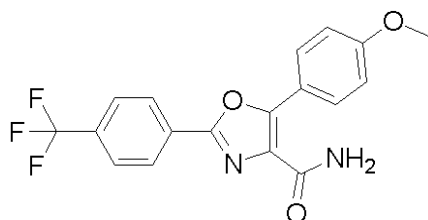
【 0 4 8 2 】

実施例 N - 4

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【 化 1 8 9 】



LCMS (2) Rt : 3 . 4 1 分 ; m / z 3 6 3 .

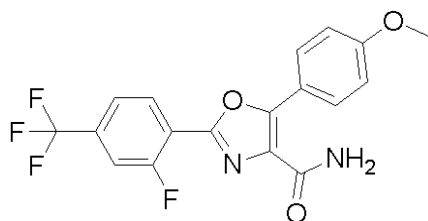
50

【 0 4 8 3 】

実施例 N - 5

2 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 9 0 】



10

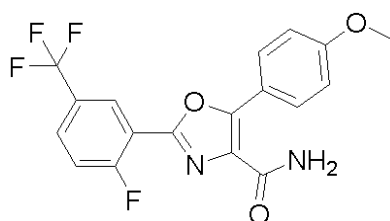
LCMS (2) R t : 3 . 3 1 分 ; m / z 3 8 1 .

【 0 4 8 4 】

実施例 N - 6

2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 9 1 】



20

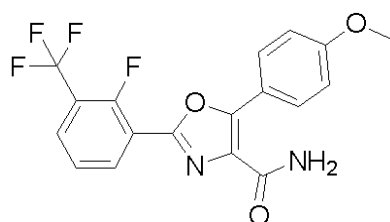
LCMS (2) R t : 3 . 3 4 分 ; m / z 3 8 1 .

【 0 4 8 5 】

実施例 N - 7

2 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 9 2 】



30

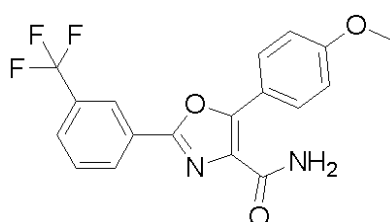
LCMS (2) R t : 3 . 3 3 分 ; m / z 3 8 1 .

【 0 4 8 6 】

実施例 N - 8

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 9 3 】



50

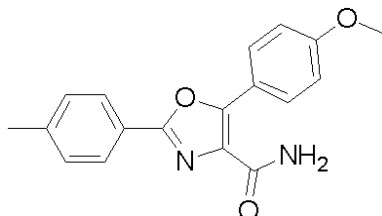
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.85 (3H, s)、7.10 (2H, d)、7.67 (1H, br. s)、7.85 (1H, t)、7.90 (1H, br. s)、7.96 (1H, d)、8.40 - 8.44 (4H, m). LCMS (2) Rt: 3.38分; m/z 363.

【0487】

実施例 N - 9

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - p - トリルオキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化194】



10

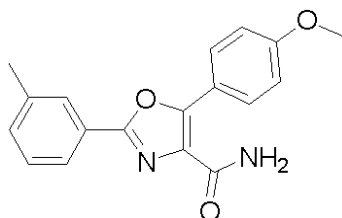
LCMS (2) Rt: 3.22分; m/z 309.

【0488】

実施例 N - 10

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - m - トリルオキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化195】



20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.43 (3H, s)、3.85 (3H, s)、7.09 (2H, d)、7.40 (1H, d)、7.48 (1H, t)、7.64 (1H, br. s)、7.76 (1H, br. s)、7.93 (1H, d)、7.97 (1H, s)、8.37 (2H, d). LCMS (2) Rt: 3.23分; m/z 309.

30

【0489】

一般法 O

一般法 O は、上記スキーム 9 で示された一連の反応を含む。

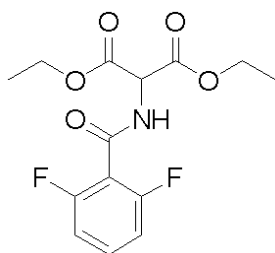
実施例 O - 1

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 2 - (2, 6 - ジフルオロベンズアミド) マロン酸ジエチル

【化196】

40



DCM (200 mL) 中の塩酸 2 - アミノマロン酸ジエチル (5.00 g、23.6 mmol) の攪拌懸濁液に 0 でジイソプロピルエチルアミン (4.00 mL、49.1 mmol)

50

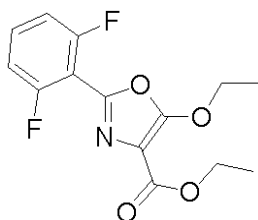
mol)を加えた。得られた溶液に0℃でDCM(50mL)中の塩化2,6-ジフルオロベンゾイル(3.00mL、25.5mmol)の溶液を滴下し、反応物を室温まで温め1時間撹拌した。溶液を、1M HCl水溶液、塩水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧除去して、2-(2,6-ジフルオロベンズアミド)マロン酸ジエチル(7.10g、22.5mmol、95%)を白色固形物として得た。¹H NMR(CDCl₃) 1.32(6H、t)、4.31(4H、m)、5.35(1H、d)、6.97(2H、t)、7.06(1H、br.d)、7.41(1H、m)。

【0490】

工程b: 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-エトキシオキサゾール-4-カルボン酸エチル

10

【化197】



トリフルオロトルエン(16mL)および無水トリフルオロ酢酸(8.33mL、129.7mmol)中の2-(2,6-ジフルオロベンズアミド)マロン酸ジエチル(5.00g、15.9mmol)の溶液をマイクロ波加熱器中160℃で5分間加熱した。溶液を減圧除去し、残渣をヘキサン中0~90%のEtOAcの勾配を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-エトキシオキサゾール-4-カルボン酸エチル(2.11g、7.1mmol、45%)を白色の固形物として得、これをさらなる精製なしに使用した。¹H NMR(CDCl₃) 1.39(3H、t)、1.53(3H、t)、4.39(2H、q)、4.58(2H、q)、7.02(2H、t)、7.41(1H、m)。

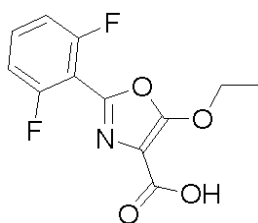
20

【0491】

工程c: 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-エトキシオキサゾール-4-カルボン酸

30

【化198】



1M水酸化カリウム水溶液中の2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-エトキシオキサゾール-4-カルボン酸エチル(2.10g、7.1mmol)の懸濁液を100℃まで6時間加熱した。次いでこの混合物を0℃まで冷却し、2M HCl水溶液によりpH3まで酸性化した。得られた白色の固形物をろ過し、水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-エトキシオキサゾール-4-カルボン酸(1.28g、4.8mmol、67%)を得た。¹H NMR(CD₃OD) 1.52(3H、t)、4.61(2H、q)、7.19(2H、t)、7.61(1H、m)。LCMS(1)Rt: 1.09分; m/z(ES+) 270。

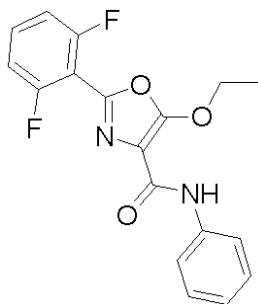
40

【0492】

工程d: 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-エトキシ-N-フェニルオキサゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 9 9】



10

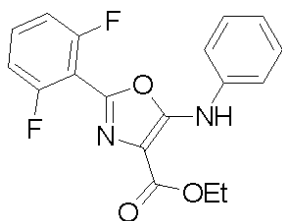
D C M (4 m L) 中の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - エトキシオキサゾール - 4 - カルボン酸 (0 . 1 0 g 、 0 . 3 7 m m o l) とヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物 (0 . 0 6 g 、 0 . 3 9 m m o l) との溶液に、P S - カルボジイミド樹脂 (0 . 3 6 g 、 0 . 4 5 m m o l 、 1 . 2 5 m m o l / g) に続いてアニリン (3 9 μ L 、 0 . 4 3 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した後、さらなる分量のアニリン (7 μ L 、 0 . 0 8 m m o l) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。この混合物を炭酸シリカカートリッジ続いて M P - T s O H 樹脂カートリッジに通してろ過し、このカートリッジを D C M および M e O H ですすいで、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - エトキシ - N - フェニルオキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 1 3 g) を得、これをさらなる精製なしに使用した。L C M S (1) R t : 2 . 3 0 ; m / z (E S +) 3 4 5 .

20

【 0 4 9 3】

工程 e : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル

【化 2 0 0】



30

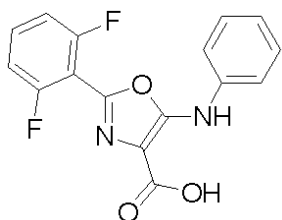
トリフルオロトルエン中の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - エトキシ - N - フェニルオキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 1 3 g 、 0 . 3 8 m m o l) の溶液を 1 8 0 にて 5 分間マイクロ波反応器中で加熱した。溶媒を減圧除去し、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (0 . 1 3 g) を茶色の固形物として得、これをさらなる精製なしに使用した。L C M S (1) R t : 2 . 4 0 分 ; m / z (E S +) 3 4 5 .

【 0 4 9 4】

工程 f : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸

40

【化 2 0 1】



D C E (8 m L) 中の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアミノ)

50

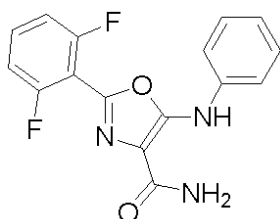
オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (0 . 0 8 0 g、0 . 2 3 m m o l) の溶液に水酸化トリメチルスズ (0 . 3 0 0 g、1 . 6 6 m m o l) を加え、得られた溶液を 8 0 で一晩撹拌した。さらなる分量の水酸化トリメチルスズ (0 . 1 6 8 g、0 . 9 3 m m o l) を加え、溶液を 8 0 で一晩撹拌した。反応物を D C M で希釈し、1 M H C l 水溶液および塩水で洗浄した。有機相を M g S O₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣をヘキサン中 8 ~ 5 0 % の E t O A c の勾配に続いて D C M 中 5 ~ 5 0 % の M e O H の勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0 . 0 3 0 g、0 . 0 9 5 m m o l、4 1 % 三段階) を得た。L C M S (1) R t : 1 . 4 6 分 ; m / z (E S +) 3 1 7 .

10

【 0 4 9 5 】

工程 g : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 2 0 2 】



20

D C M (3 m L) 中の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0 . 0 3 0 g、0 . 0 9 5 m m o l) の溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (0 . 0 1 5 g、0 . 0 9 8 m m o l)、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド (0 . 0 2 0 g、0 . 1 0 m m o l)、およびジオキサン中の 0 . 5 M アンモニア (0 . 9 m L、0 . 4 5 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。さらに 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド (0 . 0 0 7 g、0 . 0 3 8 m m o l) およびジオキサン中のアンモニア (0 . 5 7 m L、0 . 2 9 m m o l) を加え、反応物を 3 時間室温で撹拌した。溶媒を減圧蒸発させ、残渣を分取 H P L C によって精製して、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 0 6 g、0 . 0 1 9 m m o l、2 0 %) を白色の固形物として得た。¹ H N M R (D M S O) 7 . 0 3 (1 H、d d)、7 . 3 5 (4 H、m)、7 . 3 8 (2 H、b r . s)、7 . 4 3 (2 H、m)、7 . 6 4 (1 H、m)、9 . 3 4 (1 H、b r . s) . L C M S (2) R t 2 . 8 7 分 ; m / z (E S +) 3 3 8 (M + N a)、2 9 9 (M - N H₂) .

30

【 0 4 9 6 】

一般法 P

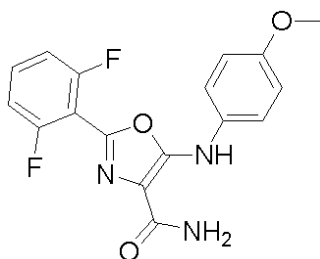
一般法 P は、上記スキーム 1 0 に示す一連の工程を含む。

実施例 P - 1

40

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 2 0 3 】



50

トリフルオロトルエン (10.5 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.125 g、0.41 mmol) の脱気された攪拌溶液にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.019 g、0.02 mmol)、(±) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン (0.026 g、0.04 mmol)、およびナトリウム *tert* - ブトキシド (0.059 g、0.62 mmol) を加えた。これに続いて、約 3 分間の攪拌後に、*p* - アニシジン (0.076 g、0.62 mmol) を加えた。得られた反応混合物を脱気し、N₂ 雰囲気下に置き、マイクロ波加熱器中で 160 °C にて 20 分間加熱した。次いでこの溶液を 2 M HCl 水溶液および塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、M 10

P - SH 樹脂カートリッジ (500 mg) に通した。溶媒を減圧除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.0037 g、0.01 mmol、8%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 3.74 (3H, s)、6.93 (2H, d)、7.29 (2H, br. s)、7.32 (2H, t)、7.37 (2H, d)、7.62 (1H, m)、9.17 (1H, br. s)。LCMS (2) Rt: 2.80 分; m/z (ES+) 346.

【0497】

一般法 Q

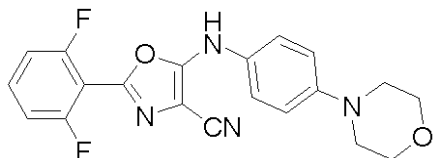
一般法 Q は、上記スキーム 11 に示す一連の反応を含む。

実施例 Q - 1

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル

【化 204】

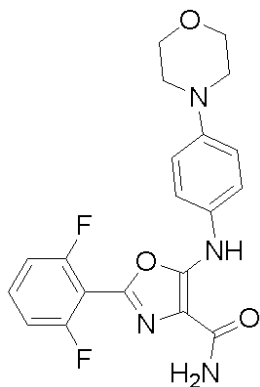


DMF (7.1 mL) 中の酢酸パラジウム (0.0057 g、0.025 mmol) と (±) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン (0.015 g、0.024 mmol) との溶液を室温で 3 分間攪拌した。次いで 5 - ブロモ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0.100 g、0.35 mmol)、4 - モルホリノアニリン (0.250 g、1.40 mmol)、および三塩基性リン酸カリウム (0.149 g、0.70 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波加熱器中にて 3 分間 180 °C で加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機相を MP - SH 樹脂カートリッジに通し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ヘキサン中 10 ~ 100% の EtOAc の勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0.035 g、0.09 mmol、26%) をオフホワイト色固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 3.08 (4H, t)、3.74 (4H, t)、6.97 (2H, d)、7.24 (2H, d)、7.33 (2H, t)、7.64 (1H, m)、10.58 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.92 分; m/z (ES+) 383.

【0498】

工程 b: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 0 5】



10

濃硫酸（1.7 mL）中の 2 - （2, 6 - ジフルオロフェニル） - 5 - （4 - モルホリノフェニルアミノ）オキサゾール - 4 - カルボニトリル（0.035 g、0.09 mmol）の溶液を室温で 1.5 時間撹拌した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ込むことにより中和した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去して、2 - （2, 6 - ジフルオロフェニル） - 5 - （4 - モルホリノフェニルアミノ）オキサゾール - 4 - カルボキサミド（0.031 g、0.077 mmol、85%）を黄色の固形物として得た。¹H NMR（DMSO） 3.06（4 H、t）、3.73（4 H、t）、6.94（2 H、d）、7.28（2 H、br. s）、7.32（4 H、m）、7.62（1 H、m）、9.13（1 H、s）。LCMS（2）Rt：2.60 分；m/z（ES+）401。

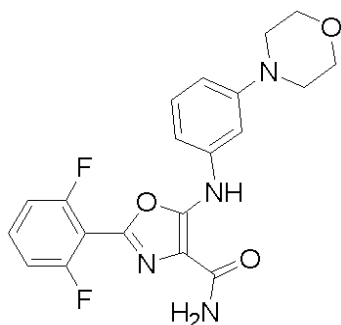
20

【0 4 9 9】

実施例 Q - 2

2 - （2, 6 - ジフルオロフェニル） - 5 - （3 - モルホリノフェニルアミノ）オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 0 6】



30

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR（DMSO） 3.12（4 H、t）、3.75（4 H、t）、6.64（1 H、dd）、6.90（1 H、dd）、7.02（1 H、t）、7.18（1 H、t）、7.34（2 H、t）、7.36（2 H、br. s）、7.63（1 H、m）、9.20（1 H、s）。LCMS（2）Rt：2.59 分；m/z（ES+）401。

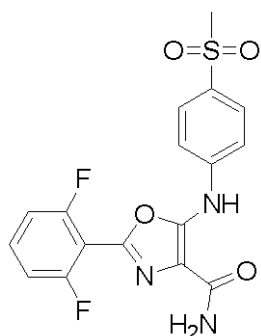
40

【0 5 0 0】

実施例 Q - 3

2 - （2, 6 - ジフルオロフェニル） - 5 - （4 - （メチルスルホニル）フェニルアミノ）オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 0 7】



10

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 3.18 (3 H、s)、7.35 (2 H、t)、7.49 (2 H、br. s)、7.58 (2 H、d)、7.67 (1 H、m)、7.83 (2 H、d)、9.86 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.20 分; m/z (ES+) 394.

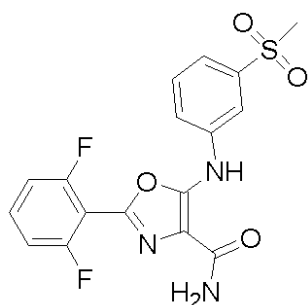
【0501】

実施例 Q - 4

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 0 8】

20



実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 3.21 (3 H、s)、7.34 (2 H、t)、7.43 (2 H、br. s)、7.53 (1 H、d)、7.60 (1 H、t、dd)、7.65 (1 H、m)、7.73 (1 H、d)、7.98 (1 H、s)、9.74 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.21 分; m/z 394.

30

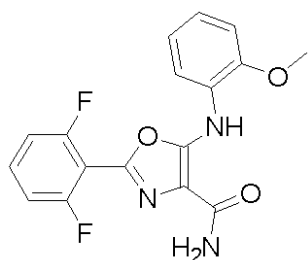
【0502】

実施例 Q - 5

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (2 - メトキシフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 0 9】

40



水 (4.5 mL) 中の 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (2 - メトキシフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0.018 g、0.055 mmol、Q - 1 の工程 a に関して記載の手順に従って製造) の懸濁液に 1 M 水酸化カリウム水溶液

50

(0.27 mL、0.27 mmol)を加え、得られた混合物を140℃にてマイクロ波加熱器中で15分間撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を分取HPLCによって精製して、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(2-メトキシフェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド(0.0104 g、0.030 mmol、55%)を得た。¹H NMR(DMSO) 3.92(3H、s)、6.99(1H、ddd)、7.04(1H、ddd)、7.12(1H、dd)、7.35(2H、t)、7.42(2H、br.s)、7.64(1H、m)、7.68(1H、dd)、9.48(1H、s)。LCMS(2) Rt: 2.86分; m/z(ES+) 346。

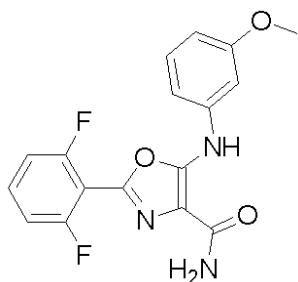
【0503】

実施例Q-6

10

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(3-メトキシフェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化210】



20

実施例Q-5に記載の手順に従って製造した。¹H NMR(DMSO) 3.76(3H、s)、6.61(1H、dd)、7.00(1H、dd)、7.07(1H、t)、7.24(1H、t)、7.34(2H、t)、7.38(2H、br.s)、7.63(1H、m)、9.31(1H、s)。LCMS(2) Rt: 2.71分; m/z(ES+) 346。

【0504】

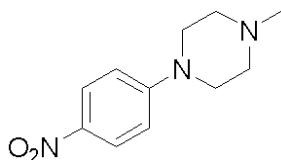
実施例Q-7

30

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

工程a: 1-メチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン

【化211】



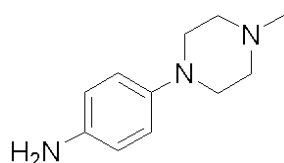
DMF(6.25 mL)中の1-メチルピペラジン(0.605 mL、5.45 mmol)の溶液に4-フルオロニトロベンゼン(0.750 mL、7.07 mmol)および炭酸カリウム(1.13 g、8.18 mmol)を加え、反応混合物を90℃で一晩撹拌した。次いで反応物を室温まで冷却し、DCMで希釈し、水で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を、DCM中0~10%のMeOHの勾配を用いて、シリカゲルシリカクロマトグラフィーにより精製して、1-メチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(1.03 g、4.66 mmol、85%)を黄色の固形物として得た。¹H NMR(DMSO) 2.37(3H、s)、2.58(4H、t)、3.45(4H、t)、6.82(2H、d)、8.12(2H、d)。LCMS(1) Rt: 1.63分; m/z(ES+) 222。

【0505】

50

工程 b : 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミン

【化 2 1 2】



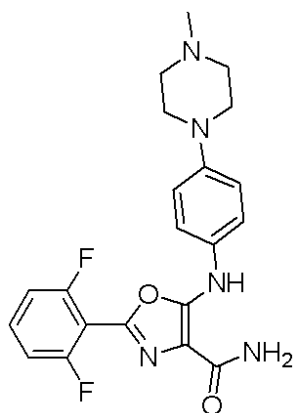
MeOH (1 0 0 m l) 中の 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン (1 . 0 3 g 、 4 . 6 6 m m o l) の溶液を、 2 0 、大気圧で、H - C u b e を用いて (1 m l / 分の流量および完全水素化モード) 、 P d / C カートリッジを用いて水素化した。溶媒を減圧除去し、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミン (0 . 8 2 g 、 4 . 2 9 m m o l 、 9 2 %) をオフホワイト色の固形物として得た。¹ H N M R (C D C l ₃) 2 . 3 7 (3 H 、 s) 、 2 . 6 2 (4 H 、 t) 、 3 . 0 9 (4 H 、 t) 、 3 . 4 0 (2 H 、 b r . s) 、 6 . 6 5 (2 H 、 d) 、 6 . 8 2 (2 H 、 d) . L C M S (1) R t : 0 . 9 8 分 ; m / z (E S +) 1 9 2 .

10

【 0 5 0 6】

工程 c : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 1 3】



20

30

実施例 Q - 1 に示す手順に従って 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミンおよび 5 - ブロモ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリルと一緒に反応させ、中間体ニトリルを得て、これを実施例 Q - 1 の工程 b の方法により加水分解させて標題化合物を得た。¹ H N M R (D M S O) 2 . 2 1 (3 H 、 s) 、 2 . 4 4 (4 H 、 t) 、 3 . 0 8 (4 H 、 t) 、 6 . 9 2 (2 H 、 d) 、 7 . 2 6 - 7 . 3 4 (6 H 、 m) 、 7 . 6 0 (1 H 、 m) 、 9 . 1 0 (1 H 、 s) . L C M S (2) R t : 2 . 3 9 分 ; m / z (E S +) 4 1 4 .

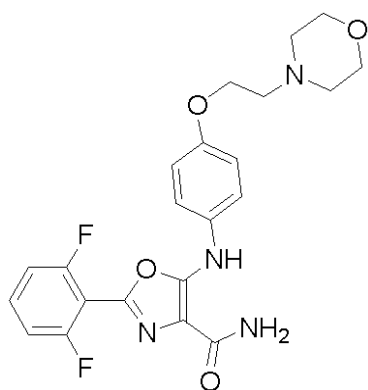
【 0 5 0 7】

40

実施例 Q - 8

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 1 4】



10

実施例 Q - 5 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 2.46 (4 H、m)、2.67 (2 H、t)、3.58 (4 H、t)、4.06 (2 H、t)、6.93 (2 H、d)、7.30 (2 H、br. s)、7.32 - 7.36 (4 H、m)、7.62 (1 H、m)、9.14 (1 H、br. s)。LCMS (2) Rt: 2.42 分; m/z (ES+) 445.

【0508】

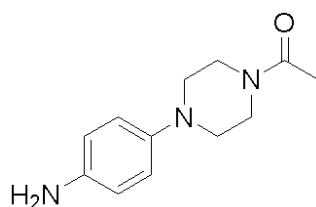
実施例 Q - 9

20

5 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 1 - (4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

【化 2 1 5】



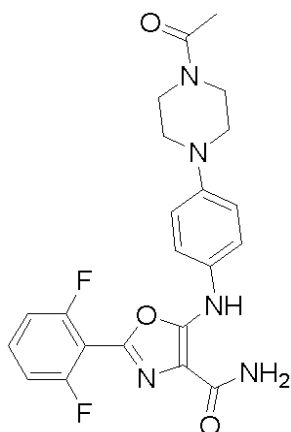
30

標題化合物を、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミンの合成に関して記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (CDCl₃) 2.13 (3 H、s)、3.00 (4 H、m)、3.61 (2 H、t)、3.76 (2 H、t)、3.20 - 3.80 (2 H、br. s)、6.66 (2 H、d)、6.82 (2 H、d)。LCMS (1) Rt 0.94 分; m/z (ES+) 220.

【0509】

工程 b: 5 - (4 - (4 アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 1 6】



10

実施例 Q - 1 に示す手順に従って 1 - (4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタノンおよび 5 - ブロモ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリルを一緒に反応させて中間体ニトリルを得て、これを実施例 Q - 1 の工程 b の方法により加水分解させて標題化合物を得た。 $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 2 . 0 4 (3 H、s)、3 . 0 4 (2 H、t)、3 . 1 1 (2 H、t)、3 . 5 7 (4 H、m)、6 . 9 6 (2 H、d)、7 . 2 9 (2 H、br . s)、7 . 3 0 - 7 . 3 4 (4 H、m)、7 . 6 2 (1 H、m)、9 . 1 4 (1 H、s) . LCMS (2) Rt : 2 . 2 1 分 ; m / z (ES +) 4 4 2 .

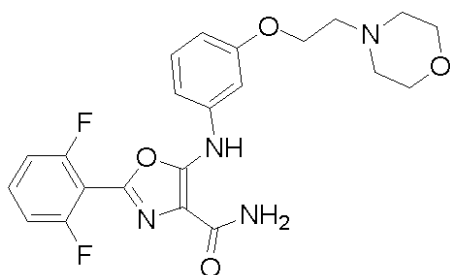
20

【 0 5 1 0】

実施例 Q - 1 0

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル アミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 1 7】



30

実施例 Q - 5 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 2 . 4 7 (4 H、br . t)、2 . 6 9 (2 H、t)、3 . 5 8 (4 H、t)、4 . 0 9 (2 H、t)、6 . 6 1 (1 H、dd)、7 . 0 0 (1 H、dd)、7 . 0 8 (1 H、t)、7 . 2 2 (1 H、t)、7 . 3 3 (2 H、t)、7 . 3 9 (2 H、br . s)、7 . 6 4 (1 H、m)、9 . 3 1 (1 H、s) . LCMS (2) Rt : 2 . 5 4 分 ; m / z (ES +) 4 4 5 .

40

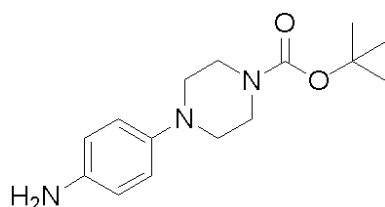
【 0 5 1 1】

実施例 Q - 1 1

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル アミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : 4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 1 8】



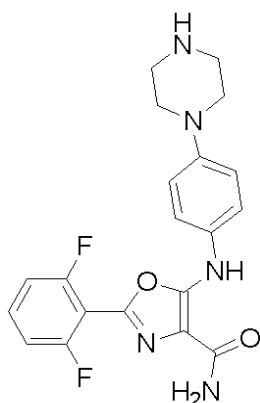
標題化合物を、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミンの合成に関して記載の手順に従って製造した。¹H NMR (CDCl₃) 1.48 (9H、s)、3.00 (4H、m)、3.61 (4H、m)、6.66 (2H、d)、6.87 (2H、d)。LCMS (1) Rt: 1.75分; m/z (ES+) 222および178。

10

【0512】

工程 b: 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 1 9】



20

標題化合物を、実施例 Q - 1 に記載の手順に従って、4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから製造した。Bocの脱保護は、酸が介するニトリル加水分解時に起こった。¹H NMR (DMSO) 2.84 (4H、t)、3.01 (4H、m)、6.91 (2H、d)、7.27 - 7.34 (6H、m)、7.62 (1H、m)、9.10 (1H、br. s)。LCMS (2) Rt: 2.09分; m/z (ES+) 400。

30

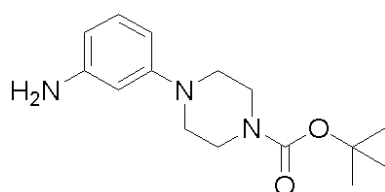
【0513】

実施例 Q - 1 2

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミドのギ酸塩

工程 a: 4 - (3 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 2 0】



40

標題化合物を、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミンの合成に関して記載の手順に従って製造した。最終生成物を、ヘキサン中10 ~ 100%のEtOAcの勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (

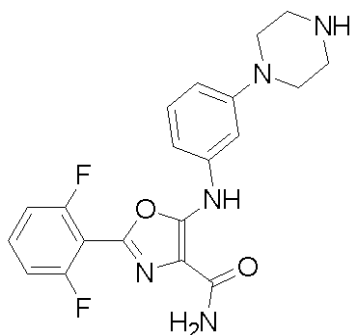
50

CDC1₃) 1.48 (9H, s)、3.11 (4H, t)、3.57 (4H, t)、6.26 (1H, ddd)、6.30 (1H, m)、6.37 (1H, ddd)、7.06 (1H, t)。

【0514】

工程 b: 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(3-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミドのギ酸塩

【化221】



10

標題化合物を、実施例 Q-1 に記載の手順に従って、4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから製造した。Boc の脱保護は、酸が介在するニトリル加水分解時に起こり、最終生産物は分取 HPLC に続いてギ酸塩として単離された。¹H NMR (DMSO) 2.95 (4H, m)、3.16 (4H, m)、6.64 (1H, dd)、6.89 (1H, dd)、7.02 (1H, t)、7.17 (1H, t)、7.34 (2H, t)、7.38 (2H, br. s)、7.63 (1H, m)、8.27 (1H, s, ギ酸塩)、9.20 (1H, br. s)。LCMS (2) Rt: 2.25 分; m/z (ES+) 400。

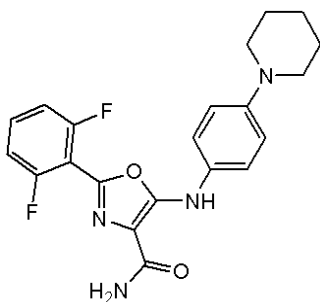
20

【0515】

実施例 Q-13

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化222】



30

実施例 Q-1 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 1.55 (6H, m)、3.07 (4H, t)、6.91 (2H, d)、7.29 (6H, m)、7.61 (1H, m)、9.07 (1H, br. s)。LCMS (2) Rt: 3.27 分; m/z (ES+) 399。

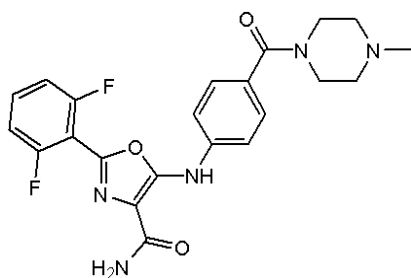
40

【0516】

実施例 Q-14

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 2 2 3】



10

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.19 (3 H、s)、2.31 (4 H、m)、3.49 (4 H、m)、7.40 (8 H、m)、7.65 (1 H、m)、9.54 (1 H、br. s)。LCMS (2) Rt: 2.07 分; m/z (ES+) 442.

【0517】

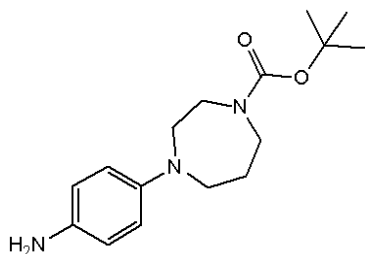
実施例 Q - 15

5 - (4 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 4 - (4 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

20

【化 2 2 4】



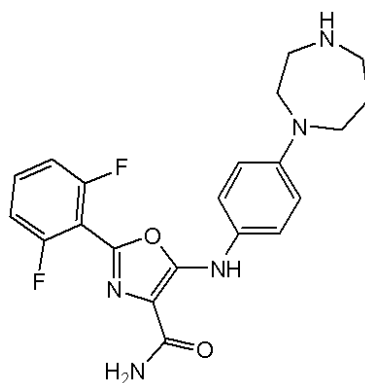
標題化合物を、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミンの合成に関して記載の手順に従って製造した。LCMS (1) Rt: 1.85 分; m/z (ES+) 292.

30

【0518】

工程 b: 5 - (4 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 2 5】



40

標題化合物を、実施例 Q - 1 に記載の手順に従って、4 - (4 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) 1.93 (2 H、m)、2.86 (2 H、m)、3.06 (2 H、m)、3.

50

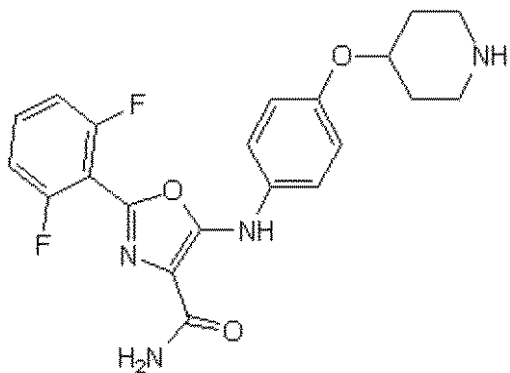
5.6 (4H, m)、5.60 (1H, br. s)、6.62 (1H, br. s)、6.69 (2H, d)、7.03 (2H, t)、7.27 (2H, d)、7.37 (1H, m)、8.63 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.56分; m/z (ES+) 414.

【0519】

実施例 Q - 16

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ)フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化226】



10

20

ニトリルの塩基による加水分解の前に、Boc基をジオキサン中の4M HClで処理して除去した以外は、実施例 Q - 5 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (CDCl₃) 1.63 (2H, m)、1.96 (2H, m)、2.70 (2H, m)、3.09 (2H, m)、4.27 (1H, m)、5.31 (1H, br. s)、5.98 (1H, br. s)、6.46 (1H, br. s)、6.84 (2H, d)、6.97 (2H, m)、7.23 (2H, d)、7.33 (1H, m)、8.62 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.54分; m/z (ES+) 415.

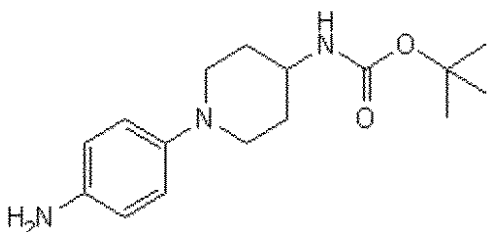
【0520】

実施例 Q - 17

5 - (4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル)フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 1 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチル

【化227】



40

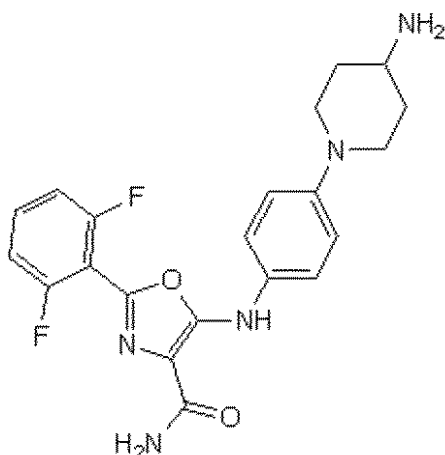
20% w/w の 5% Pd/C を用いて、水素雰囲気下で、4時間、室温にて、メタノール中でニトロ基の還元を行った以外は、標題化合物を、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ベンゼンアミンの合成に関して記載の手順に従って製造した。LCMS (2) Rt: 2.26分; m/z (ES+) 292.

【0521】

工程 b: 5 - (4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル)フェニルアミノ) - 2 - (2,

50

6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
【化 2 2 8】



10

標題化合物を、実施例 Q - 1 に記載の手順に従って、1 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 tert - ブチルから製造した。¹H NMR (CDCl₃) 1.45 (2H, m)、1.85 (2H, m)、2.71 (3H, m)、3.52 (2H, m)、5.28 (1H, br. s)、6.43 (1H, br. s)、6.87 (2H, d)、6.96 (2H, t)、7.22 (2H, d)、7.31 (1H, m)、8.59 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 2.30 分; m/z (ES+) 414.

20

【0522】

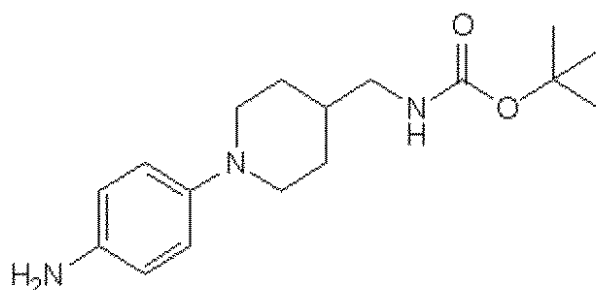
実施例 Q - 1 8

5 - (4 - (4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: (1 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

30

【化 2 2 9】



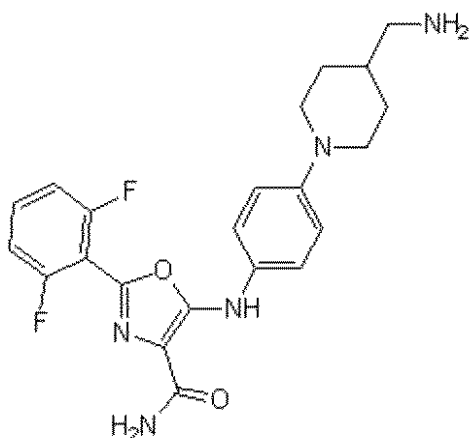
40

標題化合物を、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミンの合成に関して記載の手順に従って製造した。¹H NMR (CDCl₃) 1.10 (1H, m)、1.47 (9H, s)、1.79 (4H, m)、2.36 (1H, dd)、2.60 (1H, m)、3.11 (2H, m)、3.36 (2H, m)、4.62 (1H, br. s)、6.67 (2H, d)、6.84 (2H, d). LCMS (2) Rt: 2.45 分; m/z (ES+) 306.

【0523】

工程 b: 5 - (4 - (4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 3 0】



10

標題化合物を、実施例 Q - 1 に記載の手順に従って、(1 - (4 - アミノフェニル)ピペリジン - 4 - イル)メチルカルバミン酸 tert - ブチルから製造した。¹H NMR (CDCl₃) 1.00 (1H, m)、1.72 (4H, m)、2.34 (1H, dd)、2.60 (3H, m)、3.44 (1H, m)、3.56 (1H, m)、5.37 (1H, br. s)、6.49 (1H, br. s)、6.88 (2H, d)、6.96 (2H, t)、7.22 (2H, d)、7.30 (1H, m)、8.60 (1H, br. s)。LCMS (2) Rt: 2.49 分; m/z (ES+) 428。

20

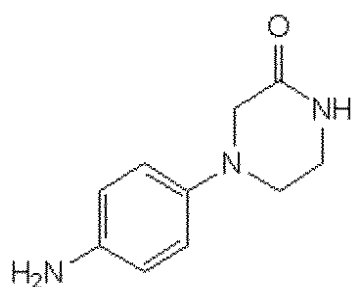
【0524】

実施例 Q - 19

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 4 - (4 - アミノフェニル)ピペラジン - 2 - オン

【化 2 3 1】



30

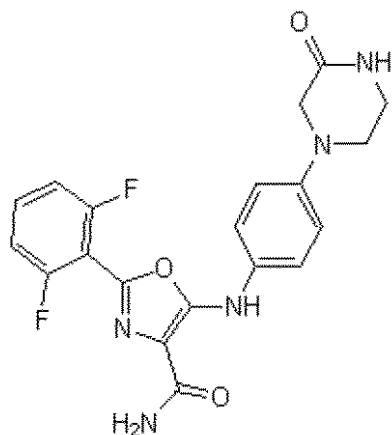
20% w/w の 5% Pd/C を用いて、水素雰囲気下で、4 時間、室温にて、メタノール中でニトロの還元を行った以外は、標題化合物を、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ベンゼンアミンの合成に関して記載の手順に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 3.14 (2H, m)、3.24 (2H, m)、3.45 (2H, s)、4.09 (2H, br. s)、6.52 (2H, d)、6.71 (2H, d)、7.93 (1H, br. s)。LCMS (2) Rt: 0.78 分; m/z (ES+) 192。

40

【0525】

工程 b: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 3 2】



10

標題化合物を、実施例 Q - 1 に記載の手順に従って、4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 2 - オンから製造した。¹H NMR (DMSO) 3 . 3 0 (4 H、m)、3 . 6 6 (2 H、s)、6 . 9 4 (2 H、d)、7 . 3 1 (6 H、m)、7 . 6 2 (1 H、m)、8 . 0 3 (1 H、br . s)、9 . 1 3 (1 H、s) . LCMS (2) Rt : 2 . 0 8 分 ; m / z (ES +) 4 1 4 .

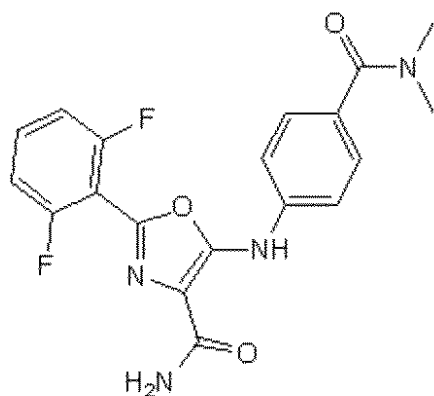
【 0 5 2 6 】

20

実施例 Q - 2 0

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 3 3】



30

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 2 . 9 6 (6 H、s)、7 . 4 1 (8 H、m)、7 . 6 5 (1 H、m)、9 . 5 3 (1 H、s) . LCMS (2) Rt : 2 . 2 4 分 ; m / z (ES +) 3 8 7 .

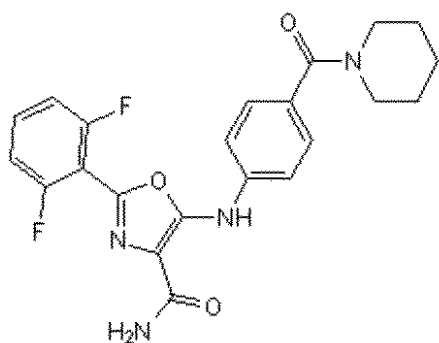
40

【 0 5 2 7 】

実施例 Q - 2 1

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 3 4】



10

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70 (6H, br. m)、3.57 (4H, br. m)、5.50 (1H, br. s)、6.60 (1H, br. s)、7.09 (2H, t)、7.43 (5H, m)、9.00 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.68 分; m/z (ES+) 427.

【0528】

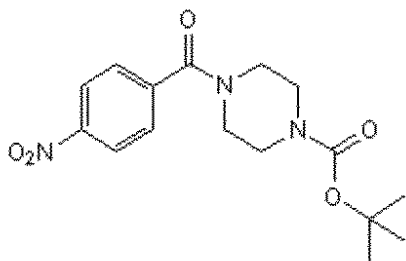
実施例 Q - 2 2

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

工程 a: 4 - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 3 5】



30

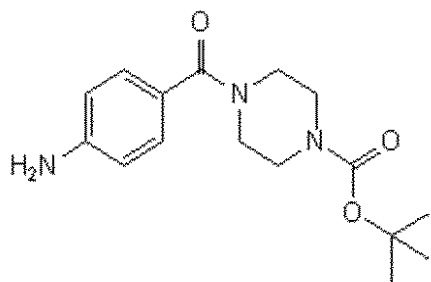
4 - ニトロ安息香酸 (1.00 g、6.00 mmol)、1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル (1.10 g、6.00 mmol)、塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1.70 g、9.00 mmol)、および N - メチルモルホリン (1.30 ml、12.00 mmol) をジクロロメタン (10 ml) 中に溶解し、反応混合物を 20 で 5 時間撹拌した。次いで反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液および塩水で洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を、ヘキサン中 0 ~ 50 % の EtOAc の勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.88 g、5.60 mmol、94 %) を白色の固形物として得た。LCMS (1) Rt: 2.01 分; m/z (ES+) $M + H^+$ は無かったが、しかし 280 (-tBu) および 236 (Boc)。

40

【0529】

工程 b: 4 - (4 - アミノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 3 6】



10

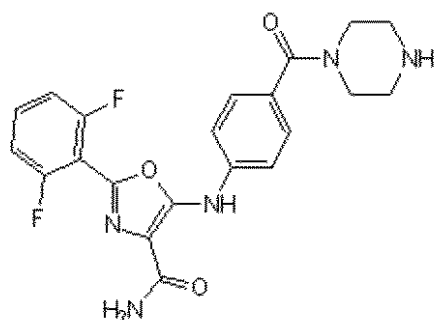
MeOH (60 ml) 中の 4 - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 0 0 g 、 3 . 0 0 mmol) の溶液を、20℃、大気圧で、H - Cube を用いて (1 ml / 分の流量および完全水素化モード) 、Pd / C カートリッジを用いて水素化した。溶媒を減圧除去し、4 - (4 - アミノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 8 5 g 、 2 . 7 9 mmol 、 9 3 %) を白色の固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1 . 4 1 (9 H 、 s) 、 3 . 3 8 (4 H 、 m) 、 3 . 5 3 (4 H 、 m) 、 4 . 0 7 (2 H 、 br . s) 、 6 . 5 5 (2 H 、 d) 、 7 . 1 7 (2 H 、 d) . LCMS (2) Rt : 2 . 1 4 分 ; m / z (ES +) 3 0 6 .

【 0 5 3 0 】

工程 c : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 2 3 7】



30

標題化合物を、実施例 Q - 1 に記載の手順に従って、4 - (4 - アミノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから製造した。¹H NMR (CDCl₃) 2 . 9 1 (4 H 、 m) 、 3 . 6 1 (4 H 、 m) 、 5 . 4 4 (1 H 、 br . s) 、 6 . 6 2 (1 H 、 br . s) 、 7 . 0 9 (2 H 、 t) 、 7 . 4 5 (5 H 、 m) 、 9 . 0 2 (1 H 、 s) . LCMS (2) Rt : 1 . 9 1 分 ; m / z (ES +) 4 2 8 .

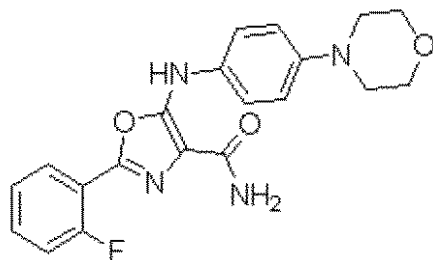
【 0 5 3 1 】

実施例 Q - 2 3

40

2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 3 8】



10

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 3.07 (4H, br t)、3.74 (4H, br t)、6.90 (2H, d)、7.27 (2H, br s)、7.34 - 7.42 (4H, m)、7.50 - 7.55 (1H, m)、7.93 (1H, ddd)、9.08 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.59 分; m/z 383.

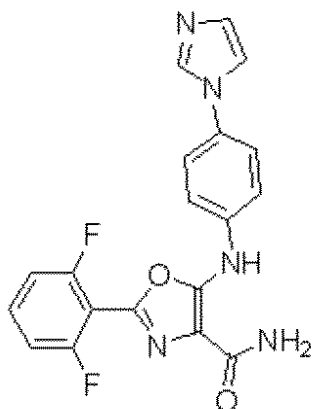
【0532】

実施例 Q - 2 4

5 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 3 9】

20



30

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (CDCl₃) 5.42 (1H, br s)、6.61 (1H, br s)、7.08 (2H, dd)、7.20 (1H, s)、7.25 (1H, m)、7.39 (2H, d)、7.45 (1H, m)、7.50 (2H, d)、7.85 (1H, s)、9.00 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.33 分; m/z 382.

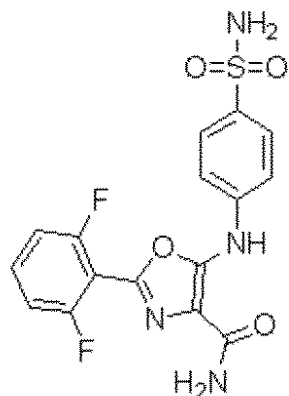
【0533】

実施例 Q - 2 5

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (スルホンアミド) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 4 0】



10

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 7.23 (2 H、s)、7.34 (2 H、t)、7.44 (2 H、s)、7.52 (2 H、d)、7.65 (1 H、m)、7.74 (2 H、d)、9.70 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.05 分; m/z 395。

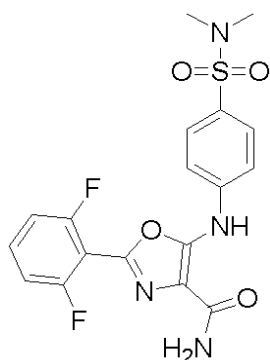
【0534】

実施例 Q - 2 6

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(N',N'-ジメチルスルホンアミド)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

20

【化 2 4 1】



30

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 2.58 (6 H、s)、7.34 (2 H、t)、7.48 (2 H、s)、7.58 (2 H、d)、7.67 (3 H、m)、9.83 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.60 分; m/z 423。

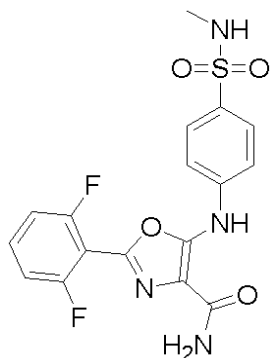
【0535】

実施例 Q - 2 7

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(N'-メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

40

【化 2 4 2】



10

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 2.39 (3 H、d)、7.28 (1 H、q)、7.33 (2 H、t)、7.45 (2 H、s)、7.54 (2 H、d)、7.67 (3 H、m)、9.76 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.30 分; m/z 409.

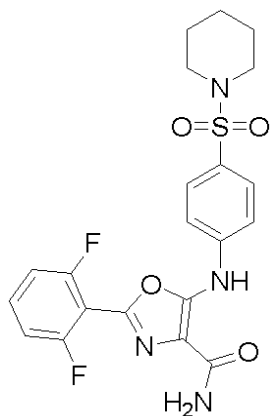
【0 5 3 6】

実施例 Q - 2 8

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 2 4 3】



30

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 1.33 (2 H、m)、1.52 (4 H、m)、2.84 (4 H、m)、7.33 (2 H、t)、7.47 (2 H、s)、7.56 (2 H、d)、7.63 (3 H、m)、9.82 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 3.01 分; m/z 463.

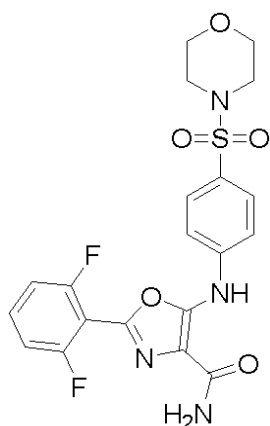
【0 5 3 7】

実施例 Q - 2 9

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (モルホリノスルホニル)フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 4 4】



10

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 2.83 (4 H、t)、3.61 (4 H、t)、7.34 (2 H、t)、7.48 (2 H、s)、7.62 (5 H、m)、9.86 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.55 分; m/z 465.

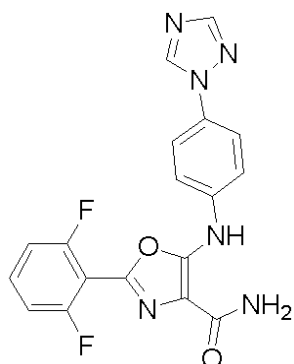
【0538】

実施例 Q - 30

20

5 - (4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 4 5】



30

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 7.34 (2 H、t)、7.40 (2 H、br s)、7.61 (3 H、m)、7.80 (2 H、d)、8.21 (1 H、s)、9.22 (1 H、s)、9.57 (1 H、br s)。LCMS (2) Rt: 2.31 分; m/z 383.

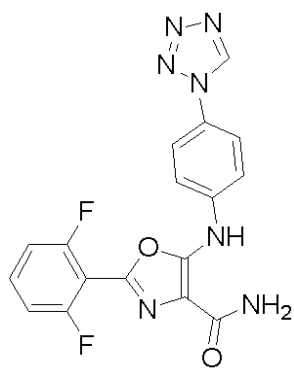
【0539】

実施例 Q - 31

40

5 - (4 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 4 6】



10

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.39 (2H、t)、7.44 (2H、br s)、7.65 (3H、m)、7.85 (2H、d)、9.70 (1H、br s)、10.02 (1H、s)。LCMS (2) Rt: 2.39 分; m/z 384。

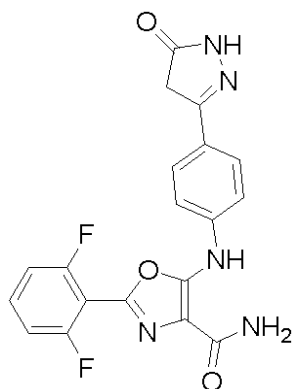
【0540】

実施例 Q - 3 2

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

20

【化 2 4 7】



30

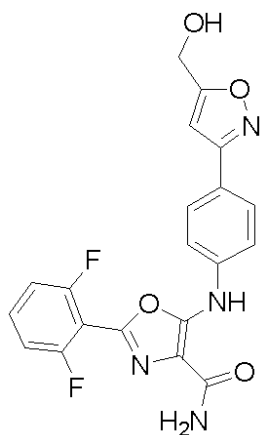
実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。LCMS (2) Rt: 1.58 分; m/z 398。

【0541】

実施例 Q - 3 3

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 2 4 8】



10

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 4.58 (2H、d)、5.70 (1H、t)、6.89 (1H、s)、7.35 (2H、t)、7.41 (2H、br s)、7.53 (2H、d)、7.65 (1H、m)、7.82 (2H、d)、9.58 (1H、br s)。LCMS (2) Rt: 2.38 分; m/z 413。

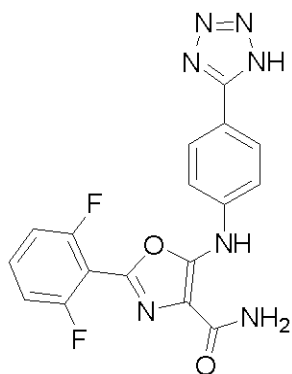
【 0 5 4 2】

20

実施例 Q - 3 4

5 - (4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 4 9】



30

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 7.35 (2H、t)、7.43 (2H、br s)、7.57 (2H、d)、7.65 (1H、m)、7.96 (2H、d)、9.63 (1H、br s)。LCMS (2) Rt: 1.53 分; m/z 383。

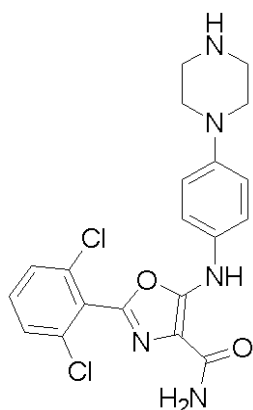
【 0 5 4 3】

40

実施例 Q - 3 5

2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 5 0】



10

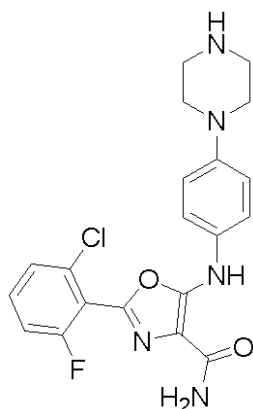
実施例 Q - 11 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 2.88 (4H、t)、3.02 (4H、t)、6.90 (2H、d)、7.20 (3H、m)、7.40 (1H、br s)、7.61 - 7.70 (3H、m)、9.05 (1H、br s)。LCMS (2) Rt: 2.57 分; m/z 432。

実施例 Q - 36

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

20

【化 2 5 1】



30

実施例 Q - 11 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 2.88 (4H、t)、3.03 (4H、t)、6.91 (2H、d)、7.25 (3H、m)、7.35 (1H、br s)、7.46 (1H、t)、7.54 (1H、d)、7.64 (1H、m)、9.08 (1H、br s)。LCMS (2) Rt: 2.44 分; m/z 416。

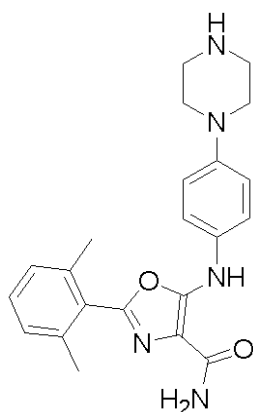
【0 5 4 4】

実施例 Q - 37

2-(2,6-ジメチルフェニル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

40

【化 2 5 2】



10

実施例 Q - 11 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (CD_3OD) 2.35 (6H、s)、3.35 (8H、m、 CD_3OD のピークにより不明瞭)、7.06 (2H、d)、7.20 (2H、d)、7.30 - 7.36 (3H、m)、8.56 (1H、br s)。LCMS (2) Rt: 2.64 分; m/z 392。

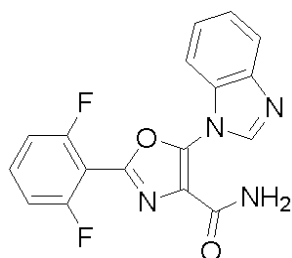
【0 5 4 5】

実施例 Q - 38

5 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 2 5 3】



30

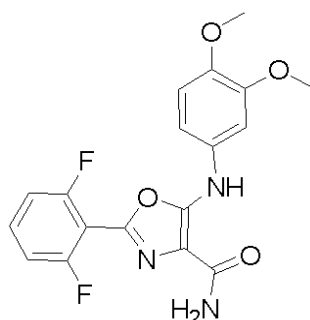
バックウォルドカップリングを150℃で5分間行った以外は、実施例 Q - 1 に記載の方法に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 7.37 - 7.44 (4H、m)、7.72 - 7.78 (2H、m)、7.80 - 7.83 (1H、m)、7.85 (1H、br s)、7.88 (1H、br s)、8.87 (1H、s)。LCMS (2) Rt: 2.40 分; m/z (ES+) 341。

【0 5 4 6】

実施例 Q - 39

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 5 4】



40

50

実施例 Q - 5 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 3.73 (3 H、s)、3.77 (3 H、s)、6.92 (1 H、d)、6.98 (1 H、dd)、7.14 (1 H、d)、7.31 (2 H、br s)、7.32 (2 H、t)、7.61 (1 H、tt)、9.16 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.53 分; m/z (ES+) 376。

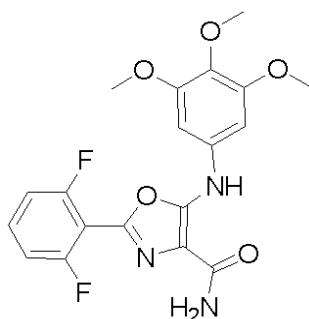
【0547】

実施例 Q - 40

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化255】

10



20

実施例 Q - 5 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 3.62 (3 H、s)、3.78 (6 H、s)、6.84 (2 H、s)、7.33 (2 H、t)、7.36 (2 H、br s)、7.61 (1 H、tt)、9.22 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.61 分; m/z (ES+) 406。

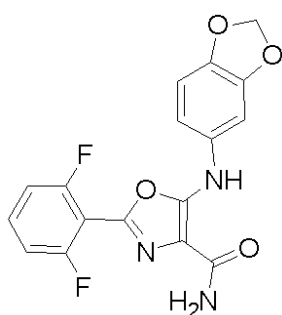
【0548】

実施例 Q - 41

5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 5 - イルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化256】

30



実施例 Q - 5 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 6.01 (2 H、s)、6.89 (2 H、s)、7.10 (1 H、s)、7.31 (2 H、br s)、7.32 (2 H、t)、7.62 (1 H、tt)、9.20 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.69 分; m/z (ES+) 360。

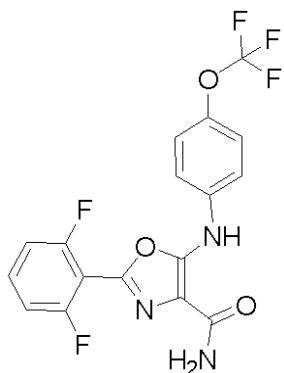
【0549】

実施例 Q - 42

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 5 7】



10

実施例 Q - 5 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 7.34 (2H, t)、7.38 (2H, d)、7.40 (2H, br s)、7.52 (2H, d)、7.64 (1H, tt)、9.53 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 3.28 分; m/z (ES+) 400。

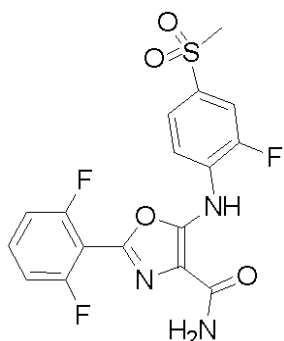
【0 5 5 0】

実施例 Q - 4 3

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

20

【化 2 5 8】



30

実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 3.25 (3H, s)、7.37 (2H, t)、7.62 (2H, br s)、7.68 (1H, tt)、7.77 (1H, dd)、7.82 (1H, t)、7.88 (1H, dd)、9.80 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.40 分; m/z (ES+) 412。

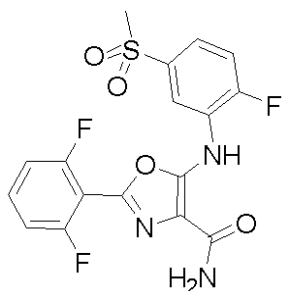
【0 5 5 1】

実施例 Q - 4 4

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 2 5 9】

40



実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 3.24 (

50

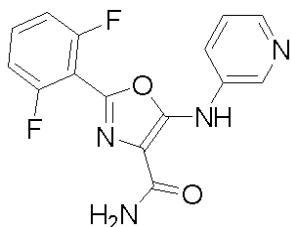
3 H、s)、7.35 (2 H、t)、7.56 - 7.70 (5 H、m)、8.18 (1 H、d)、9.67 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.30 分; m/z (ES+) 412。

【0552】

実施例 Q - 45

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化260】



10

標題化合物を実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (CDCl₃) 5.49 (1 H、br. s)、6.56 (1 H、br. s)、7.00 (2 H、t)、7.22 (1 H、dd)、7.35 (1 H、m)、7.72 (1 H、m)、8.25 (1 H、dd)、8.61 (1 H、d)、8.83 (1 H、br. s)。LCMS (2) Rt: 2.09 分; m/z (ES+) 317。

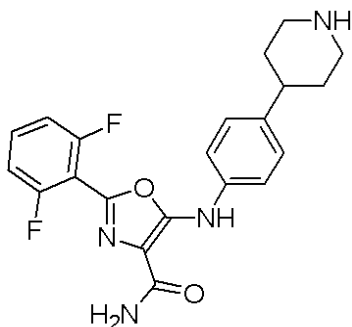
20

【0553】

実施例 Q - 46

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル)フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化261】



30

標題化合物を、実施例 Q - 1 に記載の手順に従って、4 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから製造した。Bocの脱保護は、酸が介在するニトリル加水分解時に起こった。¹H NMR (CD₃OD) 1.79 (2 H、m)、1.98 (2 H、m)、2.79 (1 H、m)、3.03 (2 H、m)、3.39 (2 H、m)、7.09 (2 H、t)、7.18 (2 H、d)、7.31 (2 H、d)、7.46 (1 H、m)、8.44 (1 H、s)。LCMS (2) Rt: 2.13 分; m/z (ES+) 399。

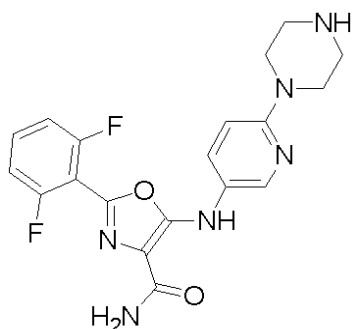
40

【0554】

実施例 Q - 47

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 6 2】



10

標題化合物を、実施例 Q - 1 に記載の手順に従って、4 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルから製造した。Boc の脱保護は、酸が介在するニトリル加水分解時に起こった。¹H NMR (CD₃OD) 3.30 (4H、m)、3.74 (4H、m)、6.97 (1H、dd)、7.18 (2H、t)、7.55 (1H、m)、7.76 (1H、dd)、8.33 (1H、dd)、8.55 (1H、s)。LCMS (2) Rt: 1.93 分; m/z (ES+) 401。

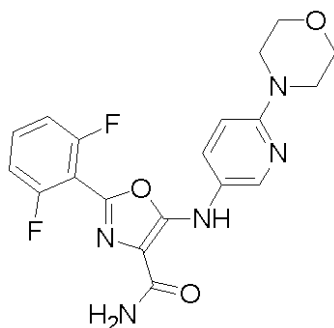
【0555】

実施例 Q - 48

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 2 6 3】



30

標題化合物を実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (CDCl₃) 3.46 (4H、m)、3.84 (4H、m)、6.69 (1H、d)、7.05 (2H、t)、7.40 (1H、m)、7.64 (1H、dd)、8.31 (1H、d)。LCMS (2) Rt: 2.33 分; m/z (ES+) 402。

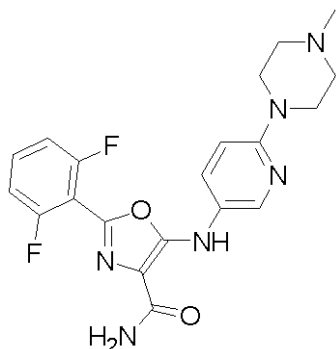
【0556】

実施例 Q - 49

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 6 4】



10

標題化合物を実施例 Q - 1 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.43 (3H, s)、2.68 (4H, m)、3.58 (4H, m)、6.70 (1H, d)、7.04 (2H, t)、7.40 (1H, m)、7.62 (1H, dd)、8.29 (1H, d)。LCMS (2) Rt: 2.21 分; m/z (ES+) 415.

【0557】

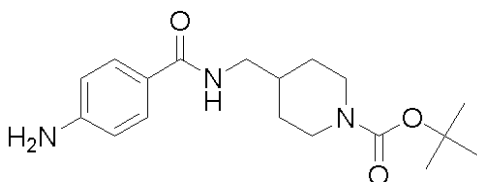
実施例 Q - 50

5 - (4 - ((ピペリジン - 4 - イルメチル)カルバモイル)フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

工程 a: 4 - ((4 - アミノベンズアミド)メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 6 5】



ジクロロメタン (2 mL) 中の 4 - (アミノメチル) - Boc - ピペリジン (0.313 g、1.458 mmol) および 4 - アミノ安息香酸 (0.200 g、1.458 mmol) と N - メチルモルホリン (0.242 mL、2.187 mmol) の溶液に、塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (0.422 g、2.187 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いでこの反応物を水および塩水で洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を、ヘキサン中 0 ~ 100 % の EtOAc の勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - ((4 - アミノベンズアミド)メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。LCMS (3) Rt: 1.91 分; m/z (ES+) 334.

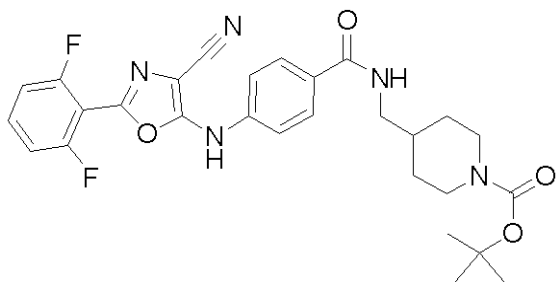
30

【0558】

工程 b: 4 - ((4 - (4 - シアノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 5 - イルアミノ)ベンズアミド)メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

40

【化 2 6 6】



10

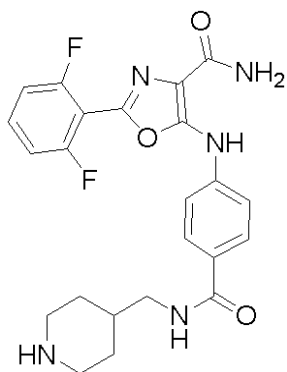
n B u O H : ジオキサン (1 : 1) (5 m L) 中のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 0 1 9 g 、 0 . 0 2 1 m m o l) および 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (0 . 0 1 1 g 、 0 . 0 2 1 m m o l) の溶液を、室温で3分間撹拌した。次いで、5 - ブロモ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0 . 0 8 0 g 、 0 . 2 8 1 m m o l) 、 4 - ((4 - アミノベンズアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 5 0 g 、 1 . 4 0 m m o l) 、 および炭酸セシウム (0 . 1 0 8 g 、 0 . 5 6 1 m m o l) を加え、この混合物をマイクロ波加熱器で3分間 1 4 0 ° にて加熱した。反応物を E t O A c で希釈し、水で洗浄した。有機相をチオール樹脂カートリッジに通し、M g S O ₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取 H P L C により精製し、4 - ((4 - (4 - シアノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) ベンズアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 0 3 5 g 、 0 . 0 9 m m o l 、 2 6 %) を淡黄色の固形物として得た。L C M S (2) R t : 3 . 0 9 分 ; m / z (E S +) 5 3 8 .

20

【 0 5 5 9】

工程 c : 5 - (4 - ((ピペリジン - 4 - イルメチル) カルバモイル) フェニルアミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 6 7】



30

濃硫酸 (1 m L) 中の 4 - ((4 - (4 - シアノ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) ベンズアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 0 2 8 g 、 0 . 0 5 2 m m o l) の溶液を室温で 1 . 5 時間撹拌した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ込むことにより中和した。次いで、水相は 5 M N a O H で p H 1 4 まで塩基性化し、E t O A c で抽出した。合わせた有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去して、5 - (4 - ((ピペリジン - 4 - イルメチル) カルバモイル) フェニルアミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 0 3 g 、 0 . 0 0 7 m m o l 、 1 4 %) を黄色の固形物として得た。¹ H N M R (C D ₃ O D) 1 . 5 1 (2 H 、 m) 、 2 . 0 0 (3 H 、 m) 、 2 . 9 9 (2 H 、 t) 、 3 . 3 5 (2 H 、 m) 、 3 . 4 5 (2 H 、 m) 、 7 . 2 2 (2 H 、 t) 、 7 . 5 3 (2 H 、 d) 、 7 . 6 0 (1 H 、 m) 、 7 . 8 7 (2 H 、 d) 、 8

40

50

. 55 (1H、br s). LCMS (2) Rt: 1.85分; m/z (ES+) 456.

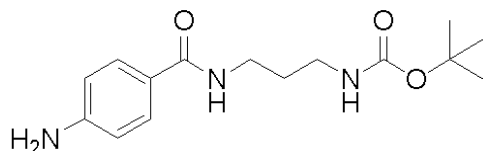
【0560】

実施例 Q - 51

5 - (4 - ((3 - アミノプロピル)カルバモイル)フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 3 - (4 - アミノベンズアミド)プロピルカルバミン酸 tert - ブチル

【化268】



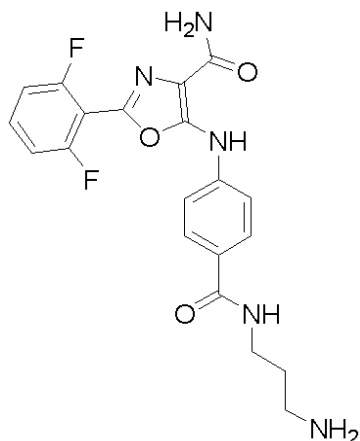
10

標題化合物を、4 - ((4 - アミノベンズアミド)メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成に関して記載の手順に従って製造した。LCMS (3) Rt: 1.69分; m/z (ES+) 294.

【0561】

工程 b: 5 - (4 - ((3 - アミノプロピル)カルバモイル)フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化269】



30

実施例 Q - 50 (工程 b および工程 c) に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (CD₃OD) 1.97 (2H、quin)、3.01 (2H、t)、3.52 (2H、t)、7.22 (2H、t)、7.52 (2H、d)、7.60 (1H、m)、7.88 (2H、d)、8.57 (1H、br s). LCMS (2) Rt: 1.74分; m/z (ES+) 416.

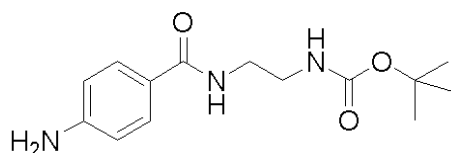
【0562】

実施例 Q - 52

5 - (4 - ((2 - アミノエチル)カルバモイル)フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 2 - (4 - アミノベンズアミド)エチルカルバミン酸 tert - ブチル

【化270】



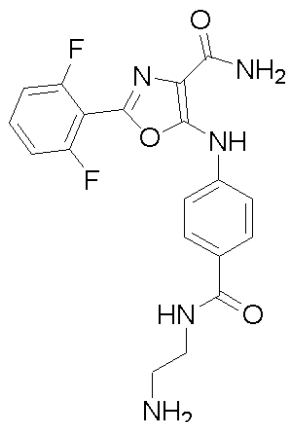
50

標題化合物を、4 - ((4 - アミノベンズアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの合成に関して記載の手順に従って製造した。LCMS (3) Rt : 1 . 6 0 分 ; m / z (ES +) 2 8 0 .

【 0 5 6 3 】

工程 b : 5 - (4 - ((2 - アミノエチル) カルバモイル) フェニルアミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 2 7 1 】



10

20

実施例 Q - 5 0 (工程 b および工程 c) に記載の手順に従って製造した。¹ H NMR (CD₃ OD) 3 . 1 7 (2 H、t)、3 . 6 7 (2 H、t)、7 . 2 2 (2 H、t)、7 . 5 3 (2 H、d)、7 . 6 0 (1 H、m)、7 . 9 1 (2 H、d)、8 . 5 6 (1 H、s) . LCMS (2) Rt : 1 . 7 4 分 ; m / z (ES +) 4 0 2 .

【 0 5 6 4 】

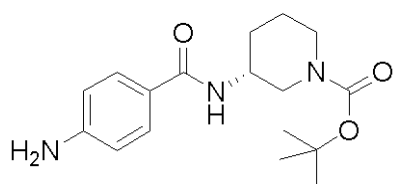
実施例 Q - 5 3

(R) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルカルバモイル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : (R) - 3 - (4 - アミノベンズアミド) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

30

【 化 2 7 2 】



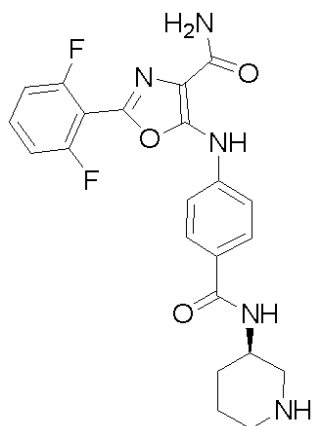
標題化合物を、4 - ((4 - アミノベンズアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの合成に関して記載の手順に従って製造した。LCMS (3) Rt : 1 . 8 8 分 ; m / z (ES +) 3 2 0 .

40

【 0 5 6 5 】

工程 b : (R) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルカルバモイル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 7 3】



10

実施例 Q - 5 0 (工程 b および工程 c) に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1 . 5 0 (2 H、t)、1 . 7 1 (1 H、m)、1 . 8 4 (1 H、m)、2 . 5 7 (1 H、m)、2 . 9 2 (1 H、d)、3 . 0 7 (1 H、d)、3 . 9 0 (2 H、m)、7 . 3 4 (2 H、t)、7 . 4 3 (2 H、br s)、7 . 4 7 (2 H、d)、7 . 6 4 (1 H、m)、7 . 8 3 (2 H、d)、8 . 1 4 (1 H、d)、8 . 3 2 (1 H、s) . LCMS (2) Rt : 1 . 9 6 分 ; m / z (ES +) 4 4 2 .

20

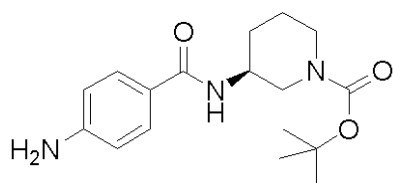
【 0 5 6 6 】

実施例 Q - 5 4

(S) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルカルバモイル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : (S) - 3 - (4 - アミノベンズアミド) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 7 4】



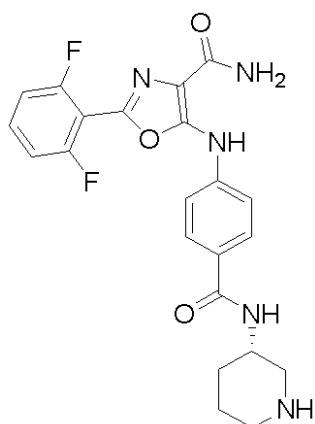
30

標題化合物を、4 - ((4 - アミノベンズアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成に関して記載の手順に従って製造した。 LCMS (3) Rt : 1 . 8 9 分 ; m / z (ES +) 3 2 0 .

【 0 5 6 7 】

工程 b : (S) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルカルバモイル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 7 5】



10

実施例 Q - 5 0 (工程 b および工程 c) に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 1 . 5 0 (2 H、t)、1 . 7 2 (1 H、m)、1 . 8 4 (1 H、m)、2 . 5 7 (1 H、m)、2 . 9 1 (1 H、d)、3 . 0 7 (1 H、d)、3 . 9 2 (2 H、m)、7 . 3 4 (2 H、t)、7 . 4 3 (2 H、br s)、7 . 4 7 (2 H、d)、7 . 6 4 (1 H、m)、7 . 8 3 (2 H、d)、8 . 1 5 (1 H、d)、8 . 3 1 (1 H、s) . LCMS (2) Rt : 1 . 9 5 分 ; m / z (ES +) 4 4 2 .

20

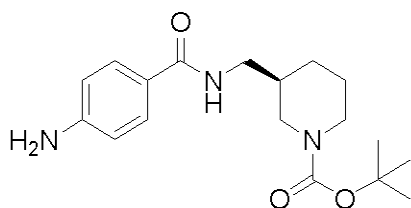
【 0 5 6 8 】

実施例 Q - 5 5

(R) - 5 - (4 - ((ピペリジン - 3 - イルメチル) カルバモイル) フェニルアミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : (R) 3 - ((4 - アミノベンズアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 7 6】



30

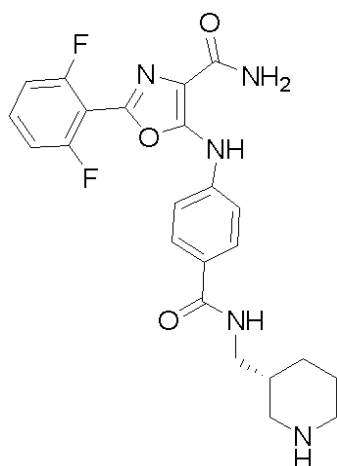
標題化合物を、4 - ((4 - アミノベンズアミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成に関して記載の手順に従って製造した。 LCMS (3) Rt : 1 . 9 3 分 ; m / z (ES +) 3 3 4 .

【 0 5 6 9 】

工程 b : (R) - 5 - (4 - ((ピペリジン - 3 - イルメチル) カルバモイル) フェニルアミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 7 7】



10

実施例 Q - 5 0 (工程 b および工程 c) に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (CD_3OD) 1 . 4 6 (2 H、m)、1 . 7 4 (1 H、m)、1 . 9 6 (2 H、m)、2 . 1 0 (1 H、m)、2 . 7 5 (1 H、t)、2 . 9 2 (1 H、t)、3 . 3 6 (3 H、m)、7 . 2 1 (2 H、t)、7 . 5 1 (2 H、d)、7 . 5 8 (1 H、m)、7 . 8 6 (2 H、d)、8 . 5 2 (1 H、br s) . LCMS (2) Rt : 1 . 8 5 分 ; m / z (ES +) 4 5 6 .

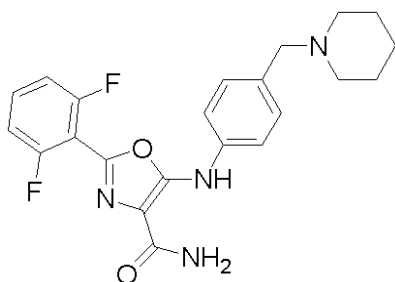
20

【 0 5 7 0】

実施例 Q - 5 6

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 7 8】



30

実施例 Q - 5 0 (工程 b および工程 c) に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (CD_3OD) 1 . 5 5 (2 H、m)、1 . 7 1 (4 H、quin)、2 . 7 9 (4 H、m)、3 . 8 2 (2 H、br s)、7 . 1 9 (2 H、t)、7 . 3 9 (2 H、d)、7 . 4 5 (2 H、d)、7 . 5 6 (1 H、m) . LCMS (2) Rt : 3 . 1 2 分 ; m / z (ES +) 4 1 3 .

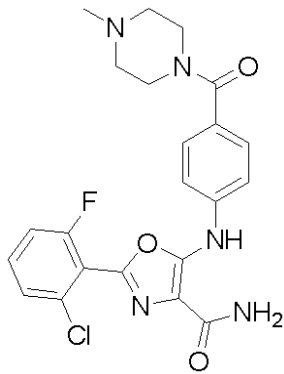
【 0 5 7 1】

実施例 Q - 5 7

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (1 - メチルピペラジン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル

40

【化 2 7 9】



10

実施例 Q - 1 に関して記載の方法に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 2.35 (3H, s)、2.45 - 2.55 (4H, m)、3.60 - 3.70 (4H, br. s)、7.28 - 7.35 (1H, m)、7.40 - 7.50 (5H, m)、7.55 - 7.61 (1H, m)。LCMS (2) 2.14 分; m/z (ES+) 458 および 460。

【0 5 7 2】

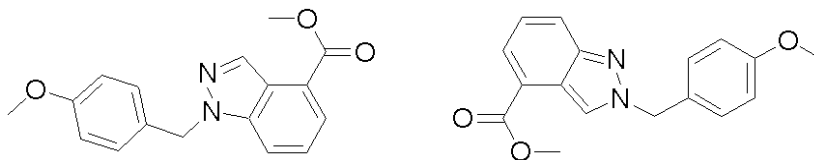
実施例 Q - 5 8

2 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - (メチルスルホニル)フェニルアミノ)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

工程 a: 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - インダゾール - 4 - カルボン酸メチルおよび 2 - (4 - メトキシベンジル) - 2H - インダゾール - 4 - カルボン酸メチルの混合物

【化 2 8 0】



30

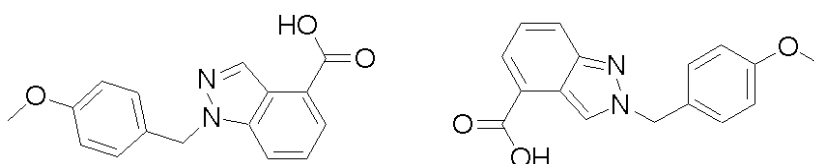
無水 DMF (40 ml) 中の 1H - インダゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.90 g、5.11 mmol) の溶液に、鉍油 (0.31 g、5.11 mmol) 中の 60% 懸濁液として NaH を加えた。室温で 5 分間攪拌後、塩化 4 - メトキシベンジル (1.15 ml、5.11 mmol) を加え、反応物をさらに 1 時間攪拌した。次いで、反応物を DCM で希釈し、水および塩水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させ、透明な油状物質になるまで濃縮した。溶離液としてヘキサン中 0 ~ 35% EtOAc の勾配を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで、2 種類の位置異性体のほぼ一対一の混合物を 1.22 g (4.12 mmol、81%) 得た。LCMS (3) 2.31 および 2.41 分; m/z (ES+) 297。

【0 5 7 3】

40

工程 b: 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - インダゾール - 4 - カルボン酸および 2 - (4 - メトキシベンジル) - 2H - インダゾール - 4 - カルボン酸の混合物

【化 2 8 1】



1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - インダゾール - 4 - カルボン酸メチルおよび 2

50

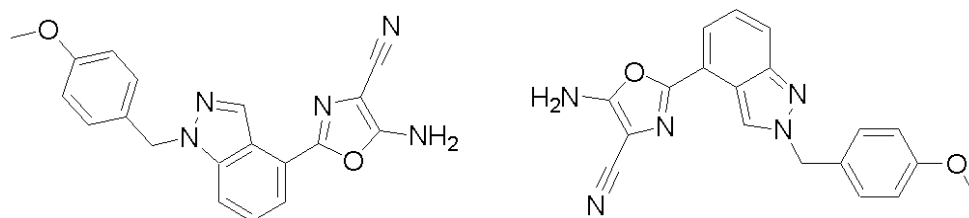
- (4 - メトキシベンジル) - 2 H - インダゾール - 4 - カルボン酸メチルの混合物 (1.22 g、4.12 mmol) を MeOH (13 ml) 中に溶解し、この溶液に THF (6.5 ml) および 1 M NaOH 水溶液 (6.5 ml) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、その後、2 M HCl で pH 1 まで酸性化し、得られた沈殿物をろ過および減圧乾燥して、1.07 g (3.79 mmol、92%) の白色の固形物を得た。LCMS (3) 1.32 および 1.47 分; m/z (ES-) 281.

【0574】

工程 c: 2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 - アミノオキサゾール - 4 - カルボニトリルおよび 2 - (2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 - アミノオキサゾール - 4 - カルボニトリルの混合物

10

【化282】



1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インダゾール - 4 - カルボン酸および 2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - インダゾール - 4 - カルボン酸の混合物 (1.07 g、3.79 mmol) を DCM (10 ml) と DMF (100 μl) との混合物に溶解し、次いで塩化オキサリル (0.38 ml、4.55 mmol) を滴下した。室温で 2 時間攪拌後、溶媒を減圧除去し、残渣を NMP (5 ml) に溶解した。この溶液に、トシル酸アミノマロノニトリル (1.15 g、4.55 mmol) を加え、反応物をマイクロ波照射下で 120 °C まで 5 分間加熱した。次いで反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。得られた白色沈殿物をろ過され、減圧乾燥して、2 種類の位置異性体の混合物を含む白色の粉状固形物を 1.1 g (3.20 mmol、84%) 得た。LCMS (3) 2.15 および 2.25 分; m/z (ES-) 344.

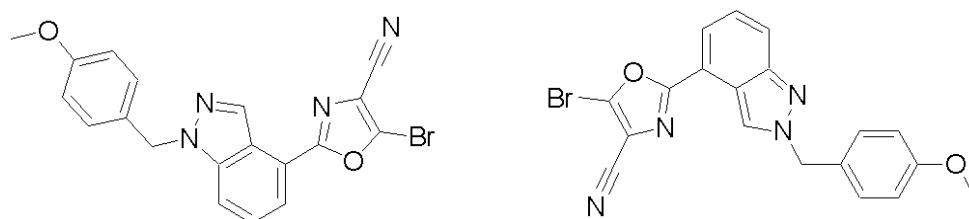
20

【0575】

工程 d: 2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 - ブロモオキサゾール - 4 - カルボニトリルおよび 2 - (2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 - ブロモオキサゾール - 4 - カルボニトリルの混合物

30

【化283】



40

臭化銅 (II) (1.40 g、6.40 mmol) を、窒素雰囲気下 0 °C で無水アセトニトリル (30 ml) 中に懸濁させた。亜硝酸 tert - ブチル (0.87 ml、3.52 mmol) に続いて、2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 - アミノオキサゾール - 4 - カルボニトリルおよび 2 - (2 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 - アミノオキサゾール - 4 - カルボニトリルの混合物 (1.1 g、3.20 mmol) を少量ずつ加えた。反応物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで室温まで温め、さらに 30 分間攪拌した。反応物をジエチルエーテルで希釈し、2 M HCl および塩水で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮

50

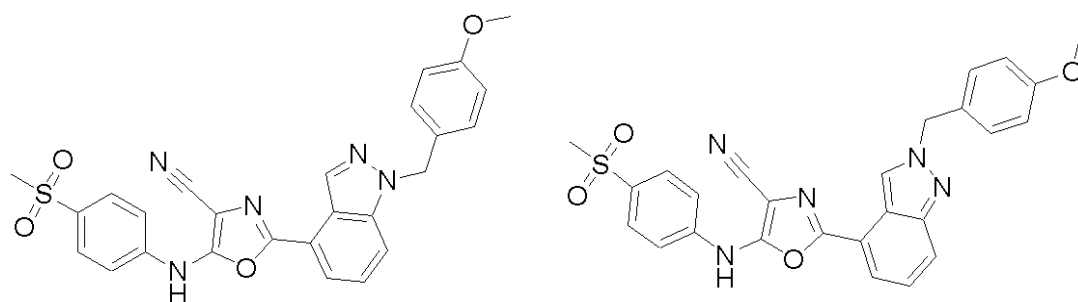
し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてのヘキサン中 10 ~ 50 % EtOAc）により精製して、位置異性体の所望の混合物を黄色の固形物として 0.500 g（1.2 mmol、38 %）得た。LCMS（3）2.66 分にブロードピーク； m/z （ES-）408。

【0576】

工程 e：2 - （1 - （4 - メトキシベンジル） - 1H - インダゾール - 4 - イル） - 5 - （4 - （メチルスルホニル）フェニルアミノ）オキサゾール - 4 - カルボニトリルおよび 2 - （2 - （4 - メトキシベンジル） - 2H - インダゾール - 4 - イル） - 5 - （4 - （メチルスルホニル）フェニルアミノ）オキサゾール - 4 - カルボニトリルの混合物

【化 284】

10



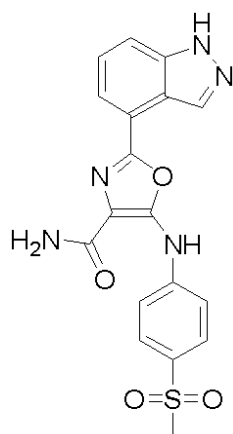
酢酸パラジウム（0.006 g、0.026 mmol）および BINAP（0.016 mmol、0.026 mmol）を DMF（5 ml）に溶解し、室温で 5 分間攪拌した。次いで 2 - （1 - （4 - メトキシベンジル） - 1H - インダゾール - 4 - イル） - 5 - プロモオキサゾール - 4 - カルボニトリル、2 - （2 - （4 - メトキシベンジル） - 2H - インダゾール - 4 - イル） - 5 - プロモオキサゾール - 4 - カルボニトリル（0.150 g、0.37 mmol）、4 - （メチルスルホニル）ベンゼンアミン（0.063 g、0.37 mmol）、および三塩基性リン酸カリウム（0.160 g、0.73 mmol）を加え、反応物をマイクロ波照射下で 140 °C まで 5 分間加熱した。粗反応混合物を分取 HPLC により精製して、2 種類の位置異性体の混合物を黄色の粉末 0.024 g（0.044 mmol、12 %）として得た。LCMS（3）2.24 分（ブロードピーク）； m/z （ES-）498。

30

【0577】

工程 f：2 - （3a, 7a - ジヒドロ - 1H - インダゾール - 4 - イル） - 5 - （4 - （メチルスルホニル）フェニルアミノ）オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 285】



40

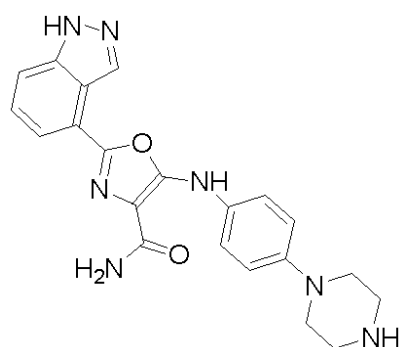
2 - （1 - （4 - メトキシベンジル） - 1H - インダゾール - 4 - イル） - 5 - （4 - （メチルスルホニル）フェニルアミノ）オキサゾール - 4 - カルボニトリルおよび 2 - （2 - （4 - メトキシベンジル） - 2H - インダゾール - 4 - イル） - 5 - （4 - （メチル

50

スルホニル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボニトリルの混合物(0.024 g、0.044 mmol)をTFA(1 ml)に溶解し、140℃までマイクロ波照射下で30分間加熱した。次いでTFAを減圧除去し、残渣を分取HPLCにより精製して、標題化合物を黄色の固形物(0.0027 g、0.0068 mmol、15%)として得た。¹H NMR(CD₃OD) 3.20(3H、s)、7.40-7.55(2H、m)、7.6-7.8(3H、m)、7.80-7.95(2H、m)、8.92(1H、s)、13.35(1H、s) LCMS(2) 1.99分; m/z(ES+) 397.【0578】

実施例Q-59

2-(1H-インダゾール-4-イル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド
【化286】

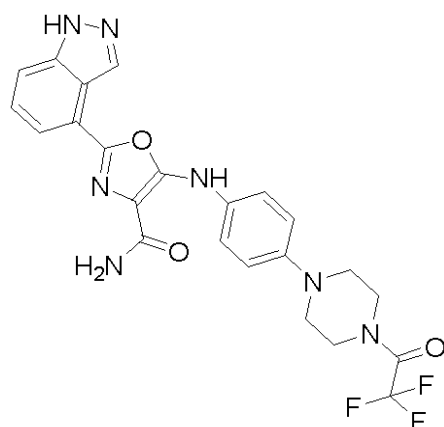


標題化合物を上記Q-58に関する手順に従って製造した。¹H NMR(DMSO) 2.85-2.95(4H、m)、3.05-3.15(4H、m)、6.85-6.95(2H、m)、7.35(2H、br.s)、7.40-7.50(1H、m)、7.55-7.70(4H、m)、8.28(1H、s)、9.35(1H、s) LCMS(2) 1.90分; m/z(ES+) 404.

【0579】

実施例Q-60

2-(1H-インダゾール-4-イル)-5-(4-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド
【化287】



標題化合物は、上記のQ-59に記載の2-(1H-インダゾール-4-イル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミドの合成からの副産物として単離された。¹H NMR(DMSO) 2.90-3.00(4H、m)、3.05-3.15(4H、m)、6.95-7.05(2H、m)、7.25(1H、br.s)、7.38-7.52(4H、m)、7.55-7.65(2H

、m)、8.28(1H、s)、8.85(1H、s) LCMS(2) 1.84分; m/z (ES+) 500.

【0580】

一般法 R

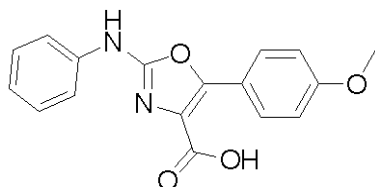
一般法 R は、上記スキーム 12 に示す一連の工程を含む。

実施例 R - 1

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸

【化 288】



無水 DMF (1 mL) 中の 2 - ヨード - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (0.030 g、0.080 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.004 g、0.004 mmol) と 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリ - イソ - プロピル - 1, 1' - ビフェニル (0.006 g、0.013 mmol) および炭酸カリウム (0.040 g、0.29 mmol) の混合物に、アニリン (0.041 g、0.44 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 5 分間攪拌および脱気し、次いで 150 °C にて 10 分間マイクロ波加熱器中で加熱した。粗反応混合物を MP - SH 樹脂カートリッジに通し、次いで MP - T s OH 樹脂カートリッジを用いて SPE により精製して、MeOH 中の 2 M アンモニアで溶離した後、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチルを得、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS(1) 2.30分; m/z (ES+) 339.

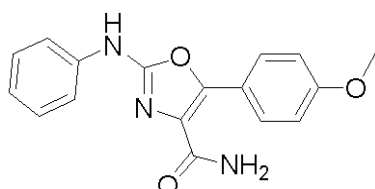
【0581】

MeOH (5 mL) 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチルの攪拌溶液に 55 °C で 1 M 水酸化カリウム水溶液 (2.075 mL、2.08 mmol) を加え、反応混合物を 55 °C で一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却し、MeOH を減圧蒸発させた。残りの溶液を水で希釈し、DCM で洗浄した。水相を 2 M HCl 水溶液 (2 mL) で酸性化し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去して、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.012 g、0.039 mmol、48%) を白色の固形物として得、これをさらなる精製なしに使用した。LCMS(1) Rt: 1.44分; m/z (ES+) 311.

【0582】

工程 b : 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 289】



10

20

30

40

50

DMF (5 ml) 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.012 g、0.039 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.009 g、0.059 mmol) および塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (0.011 g、0.057 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン溶液中の 0.5 M アンモニア (0.116 mL、0.058 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.0045 g、0.015 mmol、38%) を得た。¹H NMR (DMSO) 3.82 (3H, s)、6.98 (1H, t)、7.04 (2H, d)、7.33 (2H, t)、7.51 (1H, br. s)、7.60 (1H, br. s)、7.73 (2H, d)、8.16 (2H, d)、10.40 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.67 分; m/z (ES+) 310.

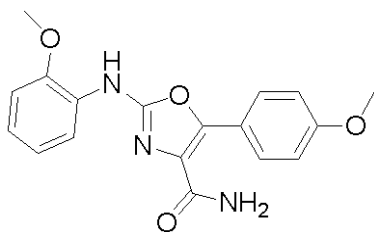
【0583】

実施例 R - 1 に記載の方法と同様の方法で、実施例 R - 2 ~ R - 9 に記載の化合物を製造した。

実施例 R - 2

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - メトキシフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化290】



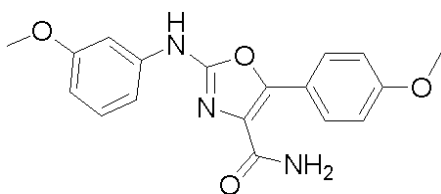
¹H NMR (DMSO) 3.81 (3H, s)、3.86 (3H, s)、7.00 (3H, m)、7.02 (2H, d)、7.48 (1H, br. s)、7.55 (1H, br. s)、8.19 (2H, d)、8.30 (1H, d)、9.30 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.84 分; m/z (ES+) 340.

【0584】

実施例 R - 3

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (3 - メトキシフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化291】



¹H NMR (DMSO) 3.77 (3H, s)、3.82 (3H, s)、6.57 (1H, m)、7.04 (2H, d)、7.22 (1H, m)、7.25 (1H, m)、7.33 (1H, d)、7.48 (1H, br. s)、7.51 (1H, br. s)、8.14 (2H, d)、10.40 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.69 分; m/z (ES+) 340.

【0585】

10

20

30

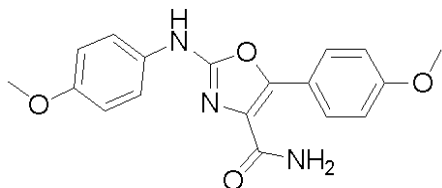
40

50

実施例 R - 4

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 9 2】



10

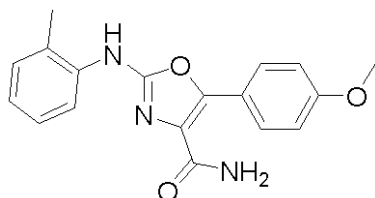
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.73 (3H, s)、3.81 (3H, s)、6.90 (2H, d)、7.02 (2H, d)、7.48 (1H, br. s)、7.53 (1H, br. s)、7.64 (2H, d)、8.14 (2H, d)、10.17 (1H, s). LCMS (2) Rt: 2.62 分; m/z (ES+) 340.

【0586】

実施例 R - 5

2 - (o - トルイジノ) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 9 3】



20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.30 (3H, s)、3.80 (3H, s)、7.00 (1H, t)、7.01 (2H, d)、7.21 (2H, m)、7.38 (1H, br. s)、7.48 (1H, br. s)、7.98 (1H, d)、7.40 (2H, d)、9.33 (1H, s). LCMS (2) Rt: 2.78 分; m/z (ES+) 324.

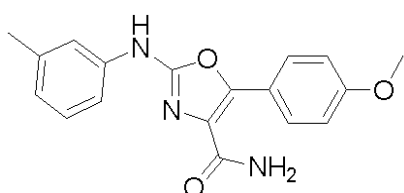
30

【0587】

実施例 R - 6

2 - (m - トルイジノ) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 9 4】



40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.31 (3H, s)、3.80 (3H, s)、6.78 (1H, d)、7.02 (2H, d)、7.19 (1H, t)、7.44 (1H, br. s)、7.51 (1H, s)、7.55 (1H, d)、7.57 (1H, br. s)、8.13 (2H, d)、10.29 (1H, s). LCMS (2) Rt: 2.83 分; m/z (ES+) 324.

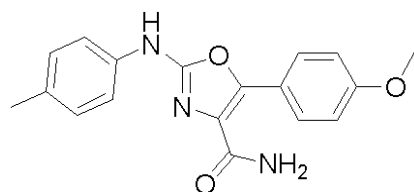
【0588】

実施例 R - 7

50

2 - (p - トルイジノ) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 9 5】



10

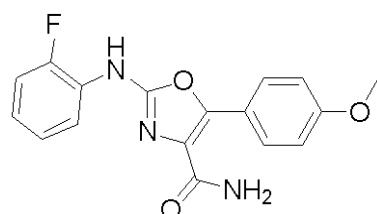
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.26 (3H, s)、3.81 (3H, s)、7.02 (2H, d)、7.12 (2H, d)、7.51 (1H, br. s)、7.57 (1H, br. s)、7.60 (2H, d)、8.14 (2H, d)、10.27 (1H, s). LCMS (2) Rt: 2.82 分; m/z (ES+) 324.

【0589】

実施例 R - 8

2 - (2 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 9 6】



20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.81 (3H, s)、7.04 (3H, m)、7.21 (2H, m)、7.51 (1H, br. s)、7.59 (1H, br. s)、8.17 (2H, d)、8.42 (1H, m)、10.15 (1H, s). LCMS (2) Rt: 2.77 分; m/z 328.

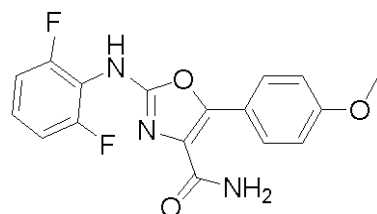
30

【0590】

実施例 R - 9

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニルアミノ) - 5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 9 7】



40

この実施例のために工程 a で使用した触媒系は、塩基としての炭酸セシウムを使用する、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテンであった。反応混合物をマイクロ波加熱器にて15分間150℃で照射した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 3.79 (3H, s)、7.00 (2H, d)、7.14 (1H, br. s)、7.32 (2H, t)、7.35 (1H, m)、7.43 (1H, br. s)、8.02 (2H, d)、9.84 (1H, br. s). LCMS (2) Rt: 1.84 分; m/z 346.

【0591】

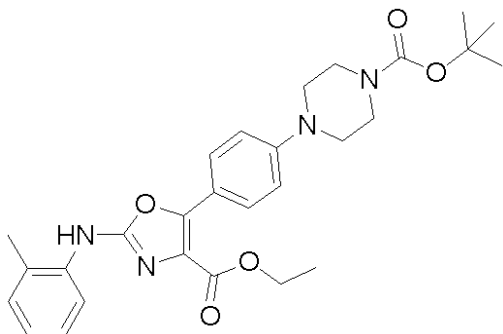
50

実施例 R - 10

2 - (o - トルイジノ) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : 4 - (4 - (2 - (o - トルイジノ) - 4 - (エトキシカルボニル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 2 9 8】



10

D M F (1 . 5 m l) 中の 4 - (4 - (4 - (エトキシカルボニル) - 2 - ヨードオキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 0 6 g 、 0 . 1 1 m m o l) 、 o - トルイジン (0 . 0 6 1 m l 、 0 . 5 7 m m o l) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 0 0 5 g 、 0 . 0 0 5 m m o l) 、 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリ - イソ - プロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル (0 . 0 1 1 g 、 0 . 0 2 m m o l) と炭酸カリウム (0 . 0 6 3 g 、 0 . 4 6 m m o l) との混合物を脱気し、マイクロ波加熱器中にて 1 5 0 で 2 0 分間加熱した。反応混合物を E t O A c で希釈し、水 (× 2) で洗浄した。有機相を M P - S H カートリッジに通し、M g S O ₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ヘキサン中 1 0 ~ 9 0 % の E t O A c の勾配を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (4 - (2 - (o - トルイジノ) - 4 - (エトキシカルボニル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 0 3 0 g 、 0 . 0 6 m m o l 、 5 2 %) を得た。L C M S (1) R t : 2 . 6 3 分 ; m / z (E S +) 5 0 7 .

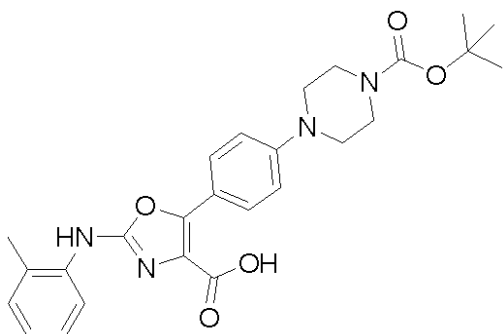
20

30

【 0 5 9 2】

工程 b : 2 - (o - トルイジノ) - 5 - (4 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸

【化 2 9 9】



40

D C E (2 m l) 中の 4 - (4 - (2 - (o - トルイジノ) - 4 - (エトキシカルボニル) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 0 4 2 g 、 0 . 0 8 m m o l) の溶液に水酸化トリメチルスズ (0 . 1 4 0 g 、 0 . 7 7 m m o l) を加え、得られた混合物を 8 0 で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、D C M で希釈した。有機相を水で洗浄した。合わせた水相を D C M で抽出し、合わせた有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去して、2 - (o - トルイジノ) - 5

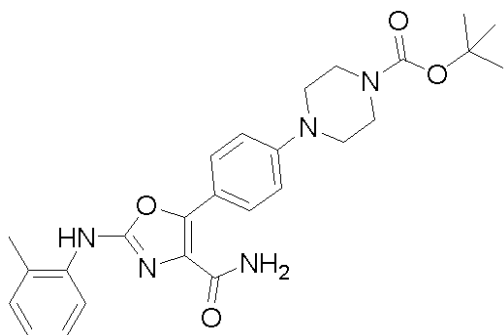
50

- (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.038 g、0.08 mmol、96%) を得た。LCMS (1) Rt: 1.89 分; m/z (ES+) 479.

【0593】

工程 c: 4 - (4 - (2 - (o - トルイジノ) - 4 - カルバモイルオキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化300】



10

DCM (0.8 ml) および DMF (0.6 ml) 中の 2 - (o - トルイジノ) - 5 - (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.038 g、0.08 mmol) の溶液にヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物 (0.016 g、0.10 mmol)、塩酸 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド (0.024 g、0.13 mmol)、およびジオキサン中の 0.5 M アンモニア (0.8 ml、0.4 mmol) を加え、得られた混合物を一晩室温で撹拌した。さらなる分量のヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物 (0.016 g、0.10 mmol)、塩酸 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド (0.024 g、0.13 mmol)、およびジオキサン中の 0.5 M アンモニア (0.8 ml、0.4 mmol) をそれぞれ加え、得られた混合物を 5 時間室温で撹拌し、続いてヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物 (0.008 g、0.05 mmol)、塩酸 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド (0.012 g、0.065 mmol)、およびジオキサン中の 0.5 M アンモニア (0.4 ml、0.2 mmol) を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。次いで溶媒を減圧除去し、残渣を分取 HPLC により精製して、4 - (4 - (2 - (o - トルイジノ) - 4 - カルバモイルオキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.012 g、0.025 mmol、32%) を得た。LCMS (2) Rt: 3.41 分; m/z (ES+) 478.

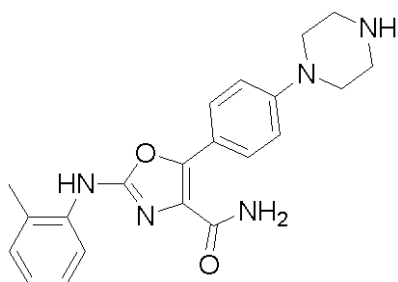
20

30

【0594】

工程 d: 2 - (o - トルイジノ) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化301】



40

DCM (0.5 ml) 中の 4 - (4 - (2 - (o - トルイジノ) - 4 - カルバモイルオキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.

50

0.12 g、0.025 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 0.5 M HCl (0.25 ml、0.125 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次いでこの混合物を MeOH で希釈し、MP-TsOH (500 mg) カートリッジを用いて SPE により精製して、2-(o-トルイジノ)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド (0.0087 g、0.023 mmol、92%) を得た。¹H NMR (DMSO) 2.30 (3H, s)、2.84 (4H, m)、3.15 (4H, m)、6.97-7.01 (3H, m)、7.19-7.23 (2H, m)、7.32 (1H, br. d)、7.41 (1H, br. d)、7.99 (1H, dd)、8.07 (2H, d)、9.26 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.32 分; m/z (ES+) 378。

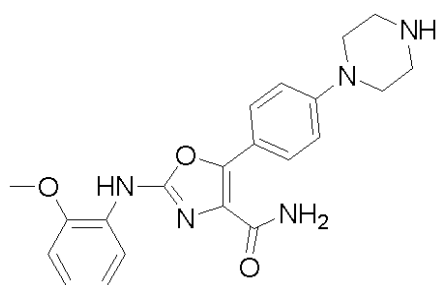
10

【0595】

実施例 R-11

2-(2-メトキシフェニルアミノ)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化302】



20

実施例 R-10 に記載の方法に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 2.87 (4H, m)、3.18 (4H, m)、3.87 (3H, s)、6.94-7.05 (5H, m)、7.43 (1H, br. d)、7.51 (1H, br. d)、8.12 (2H, d)、8.31 (1H, m)、9.26 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.36 分; m/z (ES+) 394。

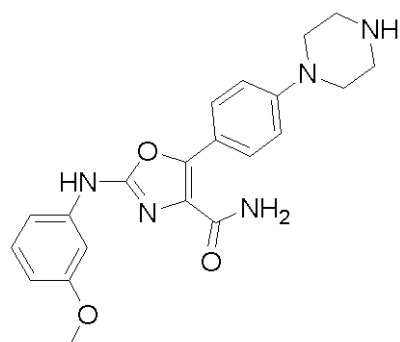
【0596】

30

実施例 R-12

2-(3-メトキシフェニルアミノ)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化303】



40

実施例 R-10 に記載の方法に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 2.86 (4H, t)、3.18 (4H, t)、3.77 (3H, s)、6.56 (1H, dd)、6.99 (2H, d)、7.21 (1H, d)、7.25 (1H, m)、7.32 (1H, dd)、7.41 (1H, br. s)、7.43 (1H, br. s)、8.06 (2H, d)、10.32 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.31 分; m/z (ES+) 394。

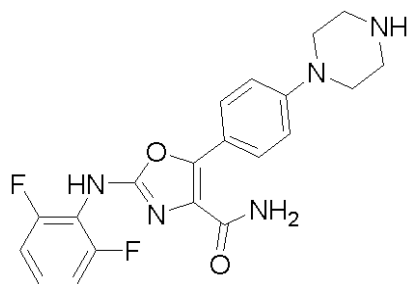
50

【 0 5 9 7 】

実施例 R - 1 3

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニルアミノ) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 3 0 4 】



10

2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリ - イソ - プロピル - 1 , 1 ' - ビフェニルの代わりに 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテンを使用した以外は、実施例 R - 1 0 に記載の方法に従って製造した。 ^1H NMR (CD_3OD) 3 . 0 1 (4 H、m)、3 . 2 6 (4 H、m)、6 . 9 8 (2 H、d)、7 . 0 9 (2 H、t)、7 . 2 9 (1 H、m)、8 . 0 0 (2 H、d) . LCM S (2) R t : 1 . 9 5 分 ; m / z (E S +) 4 0 0 .

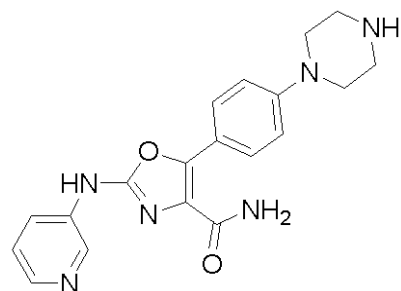
20

【 0 5 9 8 】

実施例 R - 1 4

5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 3 0 5 】



30

工程 c を次のように実施した以外は、実施例 R - 1 3 に記載の方法に従って製造した。

DMF (1 m l) 中の 5 - (4 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0 . 0 4 6 g、0 . 1 m m o l) の溶液に、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (0 . 0 6 5 g、0 . 1 7 m m o l)、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 3 m l、0 . 1 7 m m o l)、およびジオキサン中の 0 . 5 M NH_3 (0 . 6 m l、0 . 3 m m o l) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。さらなる分量のヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 m m o l)、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 1 m l、0 . 0 5 6 m m o l)、およびジオキサン中の 0 . 5 M NH_3 (0 . 2 m l、0 . 1 m m o l) を加え、反応物を 1 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 0 0 6 g、0 . 0 1 3 m m o l、1 3 %) を得た。LCMS (2) R t : 2 . 6 4 分 ; m / z (E S +) 4 6 5 . ^1H NMR (DMSO) 2 . 8 4 (4 H、t)、3 . 1 6 (

40

50

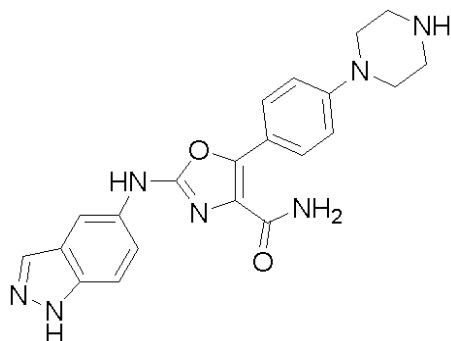
4 H、t)、6.99 (2 H、d)、7.35 (1 H、dd)、7.44 (1 H、br s)、7.66 (1 H、br s)、8.07 (2 H、d)、8.19 (1 H、dd)、8.35 (1 H、dd)、8.77 (1 H、d)、10.60 (1 H、br s)。LCMS (2) Rt: 1.62 分; m/z (ES+) 365。

【0599】

実施例 R - 15

2 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化306】



10

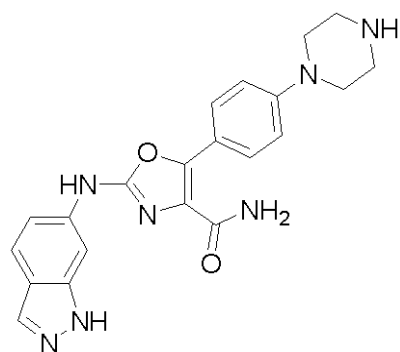
実施例 R - 14 に記載の方法に従って、1 - Boc - 5 - アミノインダゾール (Boc 基はバックウォルドカップリング条件下で除去した) から製造した。¹H NMR (DM SO) 3.17 (4 H、m)、3.41 (4 H、m)、7.07 (2 H、d)、7.45 - 7.50 (2 H、m)、7.52 (1 H、br s)、7.64 (1 H、br s)、8.01 (1 H、s)、8.13 (2 H、d)、8.37 (1 H、dd)、10.30 (1 H、s)、12.94 (1 H、br s)。LCMS (2) Rt: 1.75 分; m/z (ES+) 404。

【0600】

実施例 R - 16

2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化307】



40

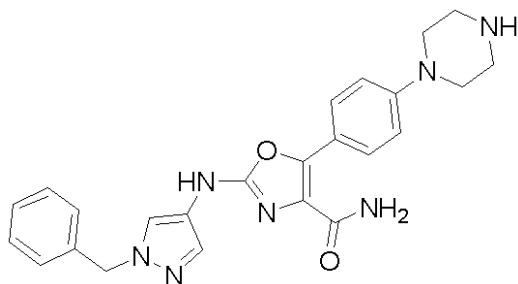
実施例 R - 14 に記載の方法に従って、1 - Boc - 6 - アミノインダゾール (Boc 基はバックウォルドカップリング条件下で除去した) から製造した。¹H NMR (DM SO) 3.06 (4 H、m)、3.32 (4 H、m)、7.05 (2 H、d)、7.26 (1 H、dd)、7.41 (1 H、br s)、7.62 (1 H、br s)、7.67 (1 H、d)、7.96 (1 H、s)、8.11 (3 H、m)、10.54 (1 H、s)、12.74 (1 H、br s)。LCMS (2) Rt: 1.83 分; m/z (ES+) 404。

【0601】

50

実施例 R - 1 7

2 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
【化 3 0 8】



10

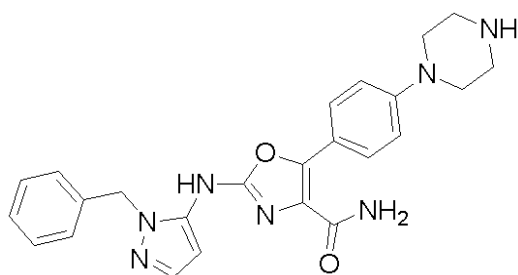
R - 1 4 に関して記載の方法に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.84 (4H、t)、3.15 (4H、m)、5.29 (2H、s)、6.97 (2H、d)、7.23 (2H、m)、7.29 (1H、m)、7.35 (2H、m)、7.44 (1H、br. d)、7.49 (1H、d)、7.59 (1H、br. d)、8.05 (2H、d)、8.30 (1H、d)、10.06 (1H、s)。LCMS (2) Rt: 2.15 分; m/z (ES+) 444.

【0602】

20

実施例 R - 1 8

2 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルアミノ) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
【化 3 0 9】



30

1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンを用いて R - 1 4 に関して記載の方法に従って製造した (「ケミシェベリヒテ (Chem. Ber.)」、1968 年、101、3265 - 3277 を参照のこと)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.84 (4H、t)、3.15 (4H、m)、5.38 (2H、s)、6.62 (1H、d)、6.96 (2H、d)、7.09 (2H、m)、7.23 (1H、m)、7.30 (2H、m)、7.36 (1H、br. s)、7.38 (1H、br. s)、7.41 (1H、d)、8.01 (2H、d)。LCMS (2) Rt: 2.06 分; m/z (ES+) 444.

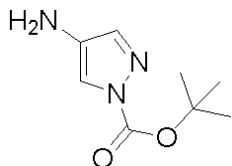
【0603】

40

実施例 R - 1 9

2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
工程 a: 4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 3 1 0】



DCM (210 ml) 中の 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2.10 g、19 mmol、WO 2006 / 044821 を参照のこと) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.23 g、2 mmol) の攪拌混合物にジカルボン酸ジ - tert - ブチル (4.86 g、22 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 M HCl で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、かつ溶媒を減圧蒸発させて、4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4.03 g、19 mmol、100%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 1.61 (9H, s)、8.54 (1H, s)、9.32 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.46 分

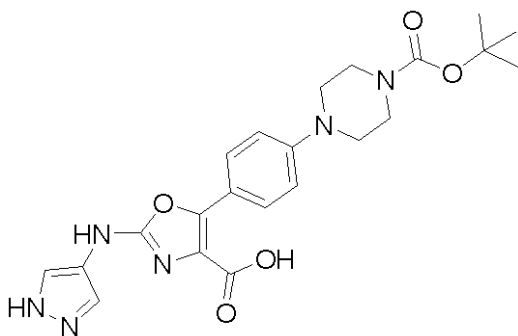
【0604】

MeOH (120 ml) 中の 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.0 g、4.7 mmol) の溶液を、60℃、1 バールで、10% Pd/C カートリッジを用いて、1 ml / 分の流量で、完全水素化モードの H - Cube に通した。次いで溶液を同様の条件を用いて再び H - Cube に通し、溶媒を減圧除去して、4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.82 g、4.5 mmol、95%) を得た。¹H NMR (DMSO) 1.54 (9H, s)、4.42 (2H, s)、7.33 (1H, s)、7.35 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 1.45 分; m/z (ES+) 206 M + Na⁺。

【0605】

工程 b: 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボン酸

【化 3 1 1】



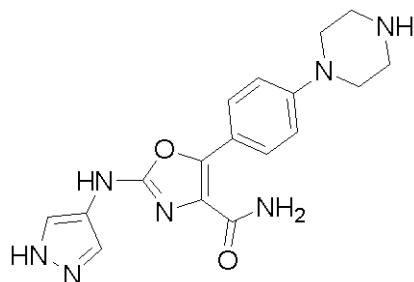
tBuOH (4.5 ml) およびジオキサン (4.5 ml) 中の 4 - (4 - (4 - (エトキシカルボニル) - 2 - ヨードオキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.150 g、0.28 mmol)、4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.261 g、1.42 mmol)、炭酸セシウム (0.462 g、2.39 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.012 g、0.013 mmol) および 9,9 - ジメチル - 4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (0.0165 g、0.029 mmol) の混合物を脱気し、窒素雰囲気下に置し、次いで還流状態で一晩攪拌した。反応混合物を MP - SH カートリッジに通し、溶媒を減圧除去した。残渣を水と EtOAc とに分液し、水相を EtOAc と DCM とで抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を分取 HPLC により精製して、2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イ

ル)フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸(0.033g、0.073mmol、26%)を得た。LCMS(2)Rt:1.68分;m/z(ES+)455.

【0606】

工程c:2-(1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化312】



10

2-(1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-5-(4-(4-(tert-ブトキシルカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)オキサゾール-4-カルボン酸から、実施例R-14の工程cおよび工程dに記載のように調整した。¹H NMR(CD₃OD) 2.91(4H、m)、3.20(4H、m、CD₃ODのピークにより不明瞭になった部分)、6.93(2H、d)、7.47(1H、s)、7.72(1H、s)、8.08(2H、d)。LCMS(2)Rt:1.42分;m/z(ES+)354.

20

【0607】

一般法S

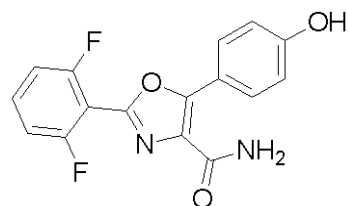
一般法Sは、上記スキーム13に示す一連の工程を含む。

実施例S-1

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

工程a:2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化313】



30

MeCN(4ml)中の5-ブromo-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド(0.060g、0.20mmol)、4-ヒドロキシフェニルボロン酸(0.055g、0.40mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド(0.008g、0.01mmol)の混合物に、1M Na₂CO₃水溶液(0.4ml、0.4mmol)を加えた。反応物をマイクロ波照射によって150℃まで加熱し、この温度で15分間保持した。次いで反応物をEtOAcで希釈し、2M HClで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、溶離液としてヘキサン中5~70%のEtOAcの勾配を用いて、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド(0.050g、0.16mmol、80%)をオフホワイト色の粉末として得た。LCMS(1)1.73分;m/z(ES-)315.

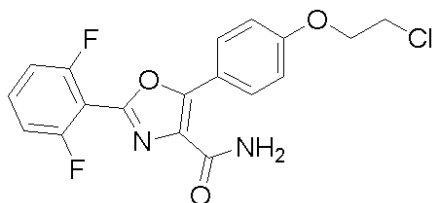
40

【0608】

50

工程 b : 5 - (4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 1 4】



10

D M F (5 m l) 中の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 1 6 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (0 . 2 2 0 g 、 1 . 5 8 m m o l) および 1 , 2 - ジクロロエタン (0 . 5 0 m l 、 6 . 3 2 m m o l) を加えた。反応物をマイクロ波照射によって 1 3 0

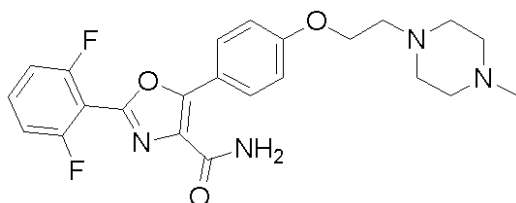
まで加熱し、この温度で 1 時間保持した。次いで反応物を E t O A c で希釈し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた後、減圧濃縮させた。残渣を、溶離液としてヘキサン中 0 ~ 5 0 % の E t O A c の勾配を用いて、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5 - (4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 1 1 g 、 0 . 2 9 m m o l 、 9 2 %) を白色の固形物として得た。L C M S (1) 2 . 2 5 分 ; m / z (E S +) 3 7 9 / 3 8 1 .

20

【 0 6 0 9 】

工程 c : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 1 5】



30

D M S O (1 m l) 中の、5 - (4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 3 m m o l) の溶液に、N - メチルピペラジン (1 1 μ l 、 0 . 1 0 6 m m o l) およびトリエチルアミン (1 2 μ l 、 0 . 1 0 6 m m o l) を加えた。反応物をマイクロ波照射によって 1 5 0 まで加熱し、この温度で 2 5 分間保持した。精製を、分取 H P L C により実施して、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 0 2 4 g 、 0 . 0 0 5 4 m m o l 、 1 0 %) を白色の粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2 . 5 7 (3 H 、 s) 、 2 . 7 6 - 2 . 9 6 (1 0 H 、 m) 、 4 . 2 4 (2 H 、 t) 、 7 . 0 6 (2 H 、 m) 、 7 . 2 2 (2 H 、 m) 、 7 . 6 4 (1 H 、 m) 、 8 . 2 6 (2 H 、 m) . L C M S (2) 2 . 2 5 分 ; m / z (E S +) 4 4 3 .

40

【 0 6 1 0 】

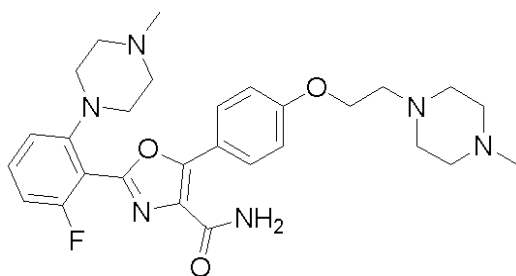
実施例 S - 2 ~ S - 1 1 に記載の化合物を、実施例 S - 1 に記載の方法と同様の方法で製造した。

実施例 S - 2

2 - (2 - フルオロ - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - (4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

50

【化 3 1 6】



10

実施例 S - 1 の合成からの副産物として単離された。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 2.56 (3H, s)、2.70 (3H, s)、2.82 - 2.96 (10H, m)、3.06 - 3.14 (4H, br. s)、3.20 (4H, t)、4.22 (2H, t)、6.98 - 7.12 (4H, m)、7.54 (1H, m)、8.23 (2H, m)。LCMS (2) 2.34 分; m/z (ES+) 523。

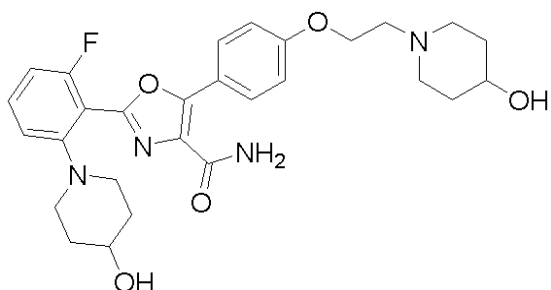
【0611】

実施例 S - 3

2 - (2 - フルオロ - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - (4 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 3 1 7】



30

実施例 S - 4 の合成からの副産物として単離された。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 1.51 (2H, m)、1.84 (4H, m)、2.06 (2H, m)、2.82 (2H, m)、3.08 (2H, m)、3.23 (2H, m)、3.41 (4H, m)、3.67 (1H, m)、3.92 (1H, m)、4.41 (2H, t)、6.91 (1H, m)、7.05 (1H, d)、7.12 (2H, m)、7.52 (1H, m)、8.3 (2H, m)。LCMS (2) 2.27 分; m/z (ES+) 525。

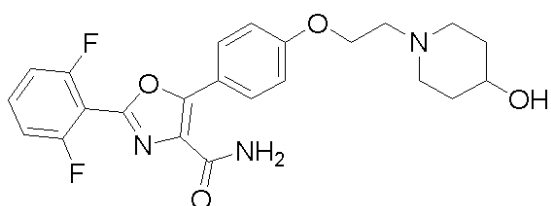
【0612】

実施例 S - 4

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 3 1 8】



$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 1.80 - 1.90 (2H, m)、2.06 - 2.14 (2H, m)、3.10 - 3.20 (2H, br. m)、3.42 - 3.50 (4H, m)

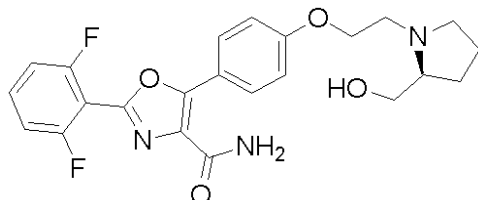
50

)、3.90 - 3.98 (1H、br. m)、4.44 (2H、t)、7.12 - 7.16 (2H、m)、7.20 - 7.27 (2H、m)、7.60 - 7.70 (1H、m)、8.28 - 8.32 (2H、m)。LCMS (2) 2.40分; m/z (ES+) 444.

【0613】

実施例 S - 5

(S) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
【化319】



10

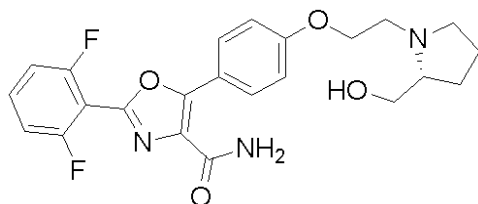
¹H NMR (CD₃OD) 1.82 - 1.92 (1H、m)、1.96 - 2.12 (2H、m)、2.14 - 2.24 (1H、m)、3.10 - 3.18 (1H、m)、3.40 - 3.52 (2H、m)、3.63 - 3.70 (1H、m)、3.71 - 3.86 (3H、m)、4.41 (2H、t)、7.12 - 7.16 (2H、m)、7.20 - 7.27 (2H、m)、7.61 - 7.69 (1H、m)、8.28 - 8.32 (2H、m)。LCMS (2) 2.68分; m/z (ES+) 444.

20

【0614】

実施例 S - 6

(R) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
【化320】



30

¹H NMR (CD₃OD) 1.82 - 1.92 (1H、m)、1.96 - 2.12 (2H、m)、2.14 - 2.24 (1H、m)、3.10 - 3.18 (1H、m)、3.40 - 3.52 (2H、m)、3.63 - 3.70 (1H、m)、3.71 - 3.86 (3H、m)、4.41 (2H、t)、7.12 - 7.16 (2H、m)、7.20 - 7.27 (2H、m)、7.61 - 7.69 (1H、m)、8.28 - 8.32 (2H、m)。LCMS (2) 2.67分; m/z (ES+) 444.

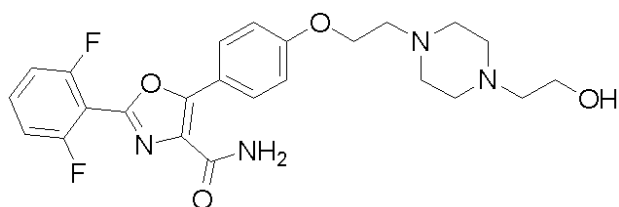
40

【0615】

実施例 S - 7

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 2 1】



$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 2.88 - 2.96 (4H, br. s)、2.99 (4H, q)、3.06 - 3.14 (4H, br. s)、3.82 (2H, t)、4.27 (2H, t)、7.06 - 7.11 (2H, m)、7.20 - 7.26 (2H, m)、7.60 - 7.68 (1H, m)、8.24 - 8.30 (2H, m). LCMS (2) 2.22 分; m/z (ES+) 473.

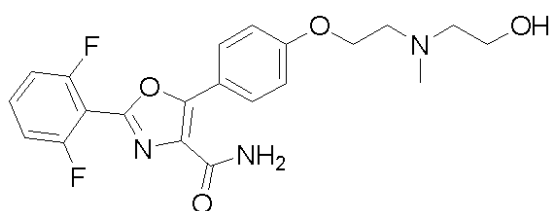
10

【0616】

実施例 S - 8

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エトキシ)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 3 2 2】



20

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 2.84 (3H, s)、3.18 (2H, t)、3.46 (2H, t)、3.87 (2H, t)、4.40 (2H, t)、7.12 - 7.16 (2H, m)、7.20 - 7.26 (2H, m)、7.60 - 7.68 (1H, m)、8.26 - 8.31 (2H, m). LCMS (2) 2.43 分; m/z (ES+) 418.

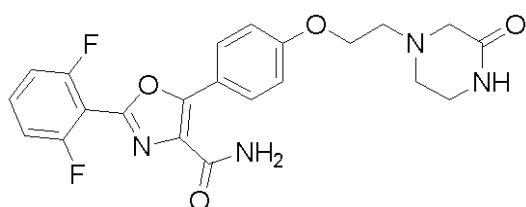
【0617】

30

実施例 S - 9

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 3 2 3】



40

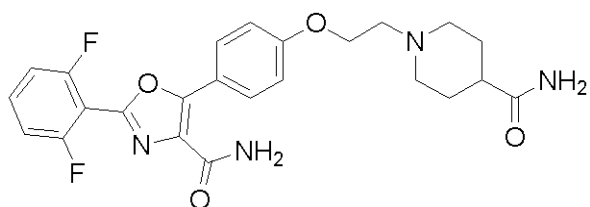
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 2.87 (2H, t)、2.96 (2H, t)、3.30 (2H, s)、3.37 (2H, t)、4.26 (2H, t)、7.07 - 7.11 (2H, m)、7.20 - 7.26 (2H, m)、7.60 - 7.68 (1H, m)、8.24 - 8.29 (2H, m). LCMS (2) 2.20 分; m/z (ES+) 443.

【0618】

実施例 S - 10

1-(2-(4-(4-カルバモイル-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-5-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 3 2 4】



$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 1.82 - 1.98 (4H, m)、2.32 - 2.42 (1H, m)、2.48 - 2.58 (2H, m)、3.10 (2H, t)、3.27 - 3.32 (2H, br. s)、4.31 (2H, t)、7.08 - 7.14 (2H, m)、7.20 - 7.27 (2H, m)、7.60 - 7.68 (1H, m)、8.26 - 8.30 (2H, m). LCMS (2) 2.33分; m/z (ES+) 471.

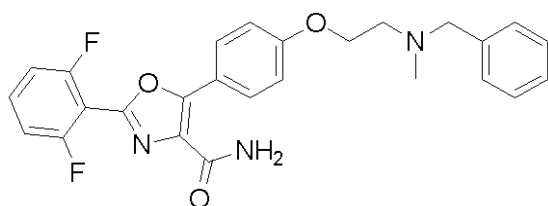
10

【0619】

実施例 S - 1 1

5-(4-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)エトキシ)フェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 3 2 5】



20

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 2.41 (3H, s)、2.94 (2H, t)、3.73 (2H, s)、4.24 (2H, t)、7.02 - 7.08 (2H, m)、7.16 - 7.40 (7H, m)、7.60 - 7.68 (1H, m)、8.23 - 8.28 (2H, m). LCMS (2) 3.63分; m/z (ES+) 464.

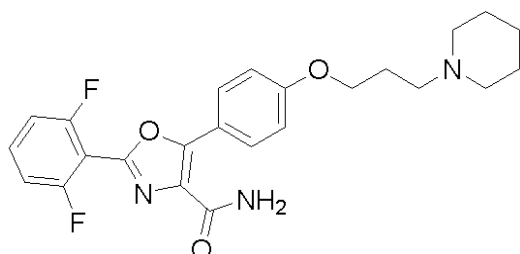
【0620】

30

実施例 S - 1 2

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 3 2 6】



40

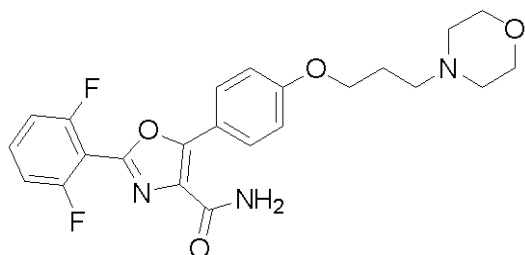
$^1\text{H NMR}(\text{DMSO})$ 1.36 - 1.44 (2H, m) 1.53 (4H, quin)、1.92 (2H, quin)、2.42 - 2.48 (4H, br. s)、3.51 (2H, t)、4.10 (2H, t)、7.06 - 7.11 (2H, m)、7.35 - 7.42 (2H, m)、7.66 (2H, br. s)、7.70 - 7.77 (1H, m)、8.21 - 8.25 (2H, m). LCMS (2) 3.38分; m/z (ES+) 442.

【0621】

実施例 S - 1 3

50

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (3 - モルフォリノプロポキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
【化 3 2 7】



10

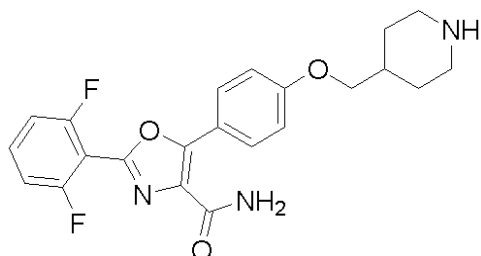
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1.90 (2H, quin), 2.34 - 2.40 (4H, br. s), 2.44 (2H, t), 3.58 (4H, t), 4.10 (2H, t), 7.06 - 7.11 (2H, m), 7.36 - 7.42 (2H, m), 7.66 (1H, br. s), 7.68 (1H, br. s), 7.69 - 7.76 (1H, m), 8.20 - 8.25 (2H, m). LCMS (2) 2.82 分; m/z (ES+) 444.

【0622】

実施例 S - 1 4

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド
【化 3 2 8】

20



標題化合物は、4 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルとの、実施例 S - 1 の工程 b に記載の手順に従った 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドのアルキル化、続く H - cube 水素化システム (完全 H_2 化モード、10% Pd / C 触媒、1 ml / 分、20、MeOH 中 0.05 M) を用いたその後の脱保護をすることにより製造された。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1.30 - 1.50 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.90 - 2.10 (1H, m), 2.71 - 2.81 (2H, m), 3.21 (2H, d), 3.92 (2H, d), 7.05 - 7.15 (2H, m), 7.35 - 7.45 (2H, m), 7.60 - 7.80 (3H, m), 8.21 - 8.30 (2H, m). LCMS (2) 3.13 分; m/z (ES+) 414.

30

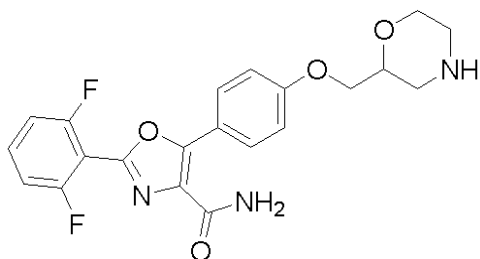
【0623】

実施例 S - 1 5

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (モルホリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 3 2 9】



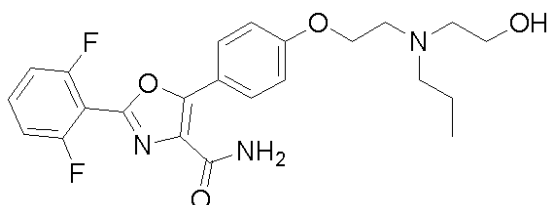
標題化合物は、2 - クロロメチル - 4 - ベンジルモルホリンとの、実施例 S - 1 の工程 b に記載の手順に従った 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドのアルキル化、続く H - c u b e 水素化システム (完全 H₂ 化モード、10 % Pd / C 触媒、1 ml / 分、MeOH 中 0 . 05 M、70) を用いたその後の脱保護により製造された。¹ H NMR (DMSO) 2 . 59 - 2 . 70 (2 H、m)、2 . 90 - 3 . 00 (2 H、m)、3 . 41 - 3 . 51 (1 H、m)、3 . 69 - 3 . 79 (2 H、m)、4 . 00 (2 H、d)、7 . 05 - 7 . 15 (2 H、m)、7 . 35 - 7 . 45 (2 H、m)、7 . 60 - 7 . 80 (3 H、m)、8 . 21 - 8 . 30 (2 H、m) . LCMS (2) 2 . 38 分 ; m / z (ES +) 416 .

【 0 6 2 4 】

実施例 S - 1 6

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (プロピル) アミノ) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 3 0】



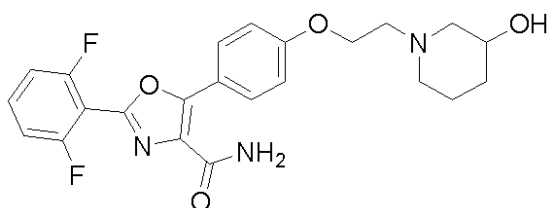
¹ H NMR (DMSO) 0 . 85 (3 H、t)、1 . 42 (2 H、s e x t e t)、2 . 50 (2 H、t)、2 . 60 (2 H、t)、2 . 88 (2 H、t)、3 . 48 (2 H、t)、4 . 11 (2 H、t)、7 . 05 - 7 . 15 (2 H、m)、7 . 35 - 7 . 45 (2 H、m)、7 . 60 - 7 . 80 (3 H、m)、8 . 20 - 8 . 30 (2 H、m) . LCMS (2) 2 . 94 分 ; m / z (ES +) 446 .

【 0 6 2 5 】

実施例 S - 1 7

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 3 1】



¹ H NMR (DMSO) 1 . 00 - 1 . 11 (1 H、m)、1 . 35 - 1 . 50 (1 H、m)、1 . 57 - 1 . 65 (1 H、m)、1 . 75 - 1 . 85 (2 H、m)、1 .

9.0 - 2.00 (1H, m)、2.70 - 2.80 (3H, m)、2.90 - 2.98 (1H, m)、3.40 - 3.52 (1H, m)、4.15 (2H, t)、4.62 (1H, br. s)、7.05 - 7.15 (2H, m)、7.35 - 7.45 (2H, m) 7.60 - 7.80 (3H, m)、8.20 - 8.30 (2H, m). LCMS (2) 2.51分; m/z (ES+) 444.

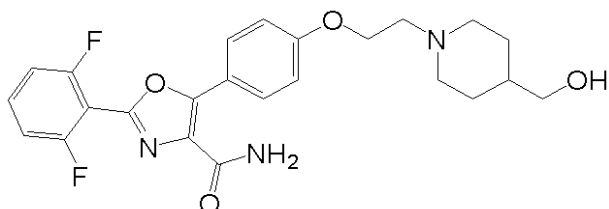
【0626】

実施例 S - 18

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化332】

10



¹H NMR (DMSO) 1.08 - 1.20 (2H, m)、1.28 - 1.40 (1H, m)、1.60 - 1.70 (2H, m)、2.00 (2H, t)、2.70 (2H, t)、2.90 - 3.00 (2H, m)、3.22 (2H, d)、4.15 (2H, t)、7.05 - 7.15 (2H, m)、7.35 - 7.45 (2H, m)、7.60 - 7.80 (3H, m)、8.20 - 8.30 (2H, m). LCMS (2) 2.57分; m/z (ES+) 458.

20

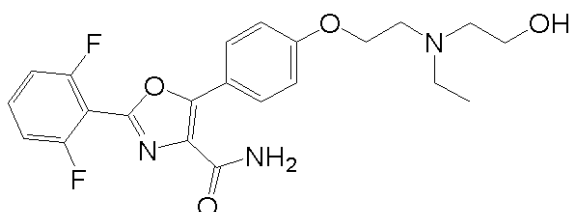
【0627】

実施例 S - 19

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (エチル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)フェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化333】

30



¹H NMR (DMSO) 0.98 (3H, t)、2.57 - 2.64 (4H, m)、2.87 (2H, t)、3.48 (2H, t)、4.11 (2H, t)、7.05 - 7.15 (2H, m)、7.35 - 7.45 (2H, m)、7.60 - 7.80 (3H, m)、8.20 - 8.30 (2H, m). LCMS (2) 2.66分; m/z (ES+) 432.

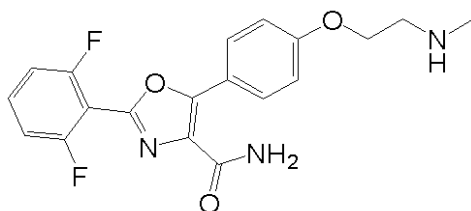
40

【0628】

実施例 S - 20

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (メチルアミノ)エトキシ)フェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 3 4】



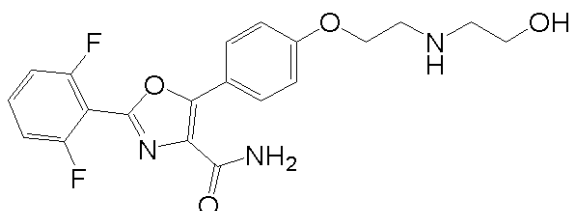
標題化合物は、N - メチルベンジルアミンとの、実施例 S - 1 の工程 c に記載の手順に従った 5 - (4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドの反応、続く H - c u b e 水素化システム (完全 H₂ 化モード、10 % Pd / C 触媒、1 ml / 分、60 °C、MeOH 中 0 . 05 M) を用いた脱保護により製造された。 ¹ H NMR (DMSO) 2 . 35 (3 H、s)、2 . 87 (2 H、t)、4 . 10 (2 H、t)、7 . 05 - 7 . 15 (2 H、m)、7 . 35 - 7 . 45 (2 H、m)、7 . 60 - 7 . 80 (3 H、m)、8 . 20 - 8 . 30 (2 H、m) . LCMS (2) 2 . 55 分 ; m / z (ES +) 374 .

【 0 6 2 9 】

実施例 S - 2 1

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 3 5】



標題化合物は、2 - (ベンジルアミノ) エタノールとの、実施例 S - 1 の工程 c に記載の手順に従った 5 - (4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドの反応、続く H - c u b e 水素化システム (完全 H₂ 化モード、10 % Pd / C 触媒、1 ml / 分、60 °C、MeOH 中 0 . 05 M) を用いた脱保護をすることにより製造された。 ¹ H NMR (DMSO) 2 . 79 (2 H、t)、3 . 17 (2 H、t)、3 . 55 (2 H、t)、4 . 20 (2 H、t)、7 . 05 - 7 . 15 (2 H、m)、7 . 35 - 7 . 45 (2 H、m)、7 . 60 - 7 . 80 (3 H、m)、8 . 20 - 8 . 30 (2 H、m) . LCMS (2) 2 . 17 分 ; m / z (ES +) 404 .

【 0 6 3 0 】

一般法 T

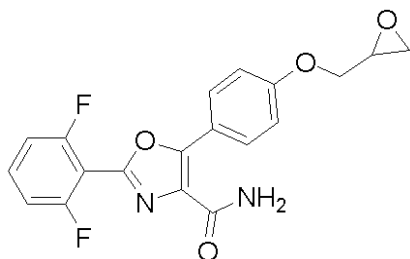
一般法 T は、上記スキーム 1 4 に示す一連の工程を含む。

実施例 T - 1

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 3 6】



DMF (5 ml) 中の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 1 6 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0 . 0 6 6 g 、 0 . 4 7 4 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、この後、エピクロロヒドリン (0 . 0 4 4 g 、 0 . 4 7 4 mmol) を加えた。反応物を 1 0 0 °C まで過熱し、室温で 2 時間攪拌し、次いで EtOAc で希釈した後、水および塩水で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で溶媒を除去して、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 1 0 2 g 、 0 . 2 7 4 mmol 、 8 7 %) を金色の油状物として得た。LCMS (1) 2 . 0 0 分 ; m/z (ES⁺) 3 7 4 .

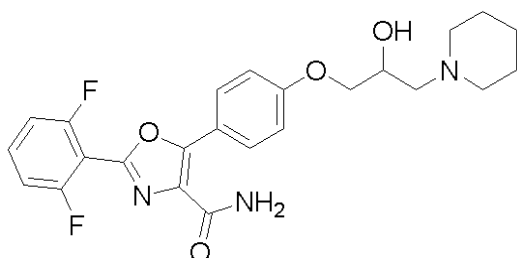
10

【 0 6 3 1 】

工程 b : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 3 3 7】



30

MeOH (1 ml) 中の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 6 7 1 mmol) の溶液に、ピペリジン (0 . 0 1 7 g 、 0 . 2 0 1 mmol) を加えた。反応物をマイクロ波照射によって 1 0 0 °C まで加熱し、この温度で 1 5 分間保持した。次いで粗反応物を分取 HPLC により精製して、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 0 3 6 g 、 0 . 0 0 7 9 mmol 、 1 2 %) をオフホワイト色の粉末として得た。¹H NMR (DMSO) 1 . 3 4 - 1 . 4 1 (2 H 、 m) 、 1 . 4 6 - 1 . 5 4 (4 H 、 m) 、 2 . 3 5 - 2 . 4 8 (6 H 、 m) 、 3 . 9 2 - 4 . 0 1 (2 H 、 m) 、 4 . 0 4 - 4 . 0 8 (1 H 、 m) 、 7 . 0 8 - 7 . 1 2 (2 H 、 m) 、 7 . 3 4 - 7 . 4 1 (2 H 、 m) 、 7 . 6 6 (1 H 、 br . s) 、 7 . 6 8 (1 H 、 br . s) 、 7 . 6 9 - 7 . 7 6 (1 H 、 m) 、 8 . 2 0 - 8 . 2 4 (2 H 、 m) . LCMS (2) 3 . 0 6 分 ; m/z (ES⁺) 4 5 8 .

40

【 0 6 3 2 】

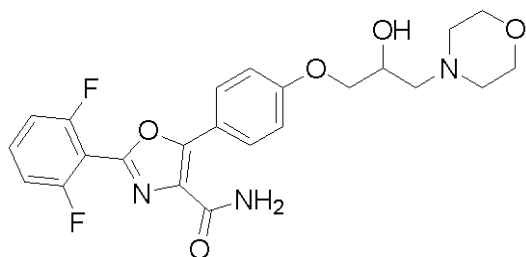
実施例 T - 1 に記載と同様の方法で、実施例 T - 2 ~ T - 4 に記載の化合物を製造した。

実施例 T - 2

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - モルフォリノプロポキシ) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

50

【化 3 3 8】



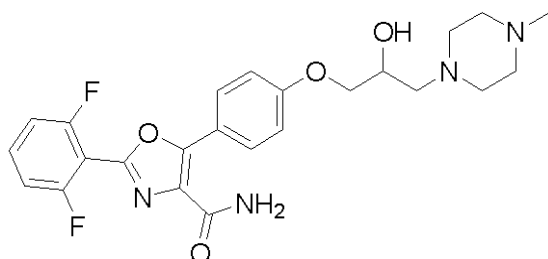
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.35 - 2.50 (6H, m)、3.56 (4H, t) 10
、3.94 - 4.02 (2H, m)、4.05 - 4.10 (1H, m)、7.08 - 7.12 (2H, m)、7.36 - 7.42 (2H, m)、7.66 (1H, br. s)、7.68 (1H, br. s)、7.70 - 7.76 (1H, m)、8.20 - 8.26 (2H, m)。LCMS (2) 2.44分; m/z (ES+) 460。

【0633】

実施例 T - 3

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-メチル
ピペラジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 3 3 9】



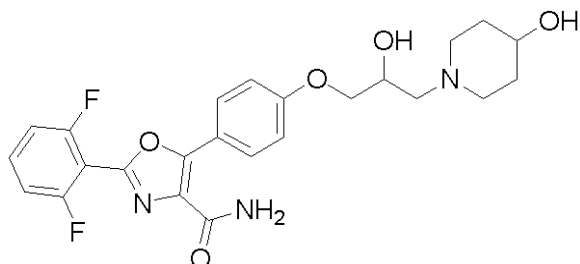
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.16 (3H, s)、2.28 - 2.40 (6H, m) 20
、2.40 - 2.50 (4H, m)、3.92 - 4.00 (2H, m)、4.03 - 4.09 (1H, m)、7.07 - 7.12 (2H, m)、7.34 - 7.42 (2H, m) 30
、7.66 (1H, br. s)、7.68 (1H, br. s)、7.70 - 7.76 (1H, m)、8.20 - 8.26 (2H, m)。LCMS (2) 2.37分; m/z (ES+) 473。

【0634】

実施例 T - 4

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロ
キシピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 3 4 0】



$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1.36 - 1.46 (2H, m)、1.68 - 1.76 (40
2H, m)、2.15 - 2.26 (3H, m)、2.40 - 2.46 (1H, m)、2. 50
76 - 2.86 (2H, m)、3.42 - 3.50 (1H, m)、3.92 - 4.02 (

2 H、m)、4.03 - 4.08 (1 H、m)、7.07 - 7.12 (2 H、m)、7.34 - 7.41 (2 H、m)、7.66 (2 H、br s)、7.68 - 7.76 (1 H、m)、8.20 - 8.25 (2 H、m)。LCMS (2) 2.28分; m/z (ES+) 474.

【0635】

一般法 U

一般法 U は、上記スキーム 15 に示す一連の工程を含む。

実施例 U - 1

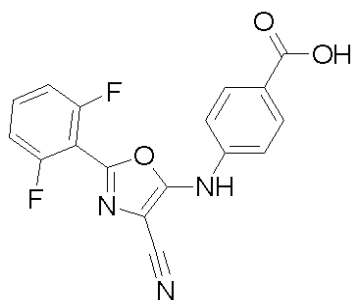
4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) 安息香酸

10

【0636】

工程 a: 4 - (4 - シアノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) 安息香酸

【化341】



20

n - ブタノール: ジオキサン (1:1) (5 mL) 中のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.337 g、0.368 mmol) および 9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (0.213 g、0.368 mmol) の溶液を室温で3分間撹拌した。次いで 5 - ブロモ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (1.50 g、5.262 mmol)、4 - アミノ安息香酸 (2.165 g、15.787 mmol)、および炭酸セシウム (3.429 g、10.525 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波加熱器にて3分間140

30

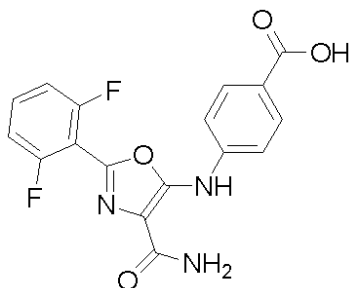
で加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機相を MP - SH カートリッジに通し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を、20 ~ 45 % の EtOAc : ヘキサン の勾配を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、DCM : ヘキサン (1:1) 中で固形物のトリチュレーションによりさらに精製して、4 - (4 - シアノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) 安息香酸 (0.251 g、0.735 mmol、14 %) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 7.34 (2 H、t)、7.40 (2 H、d)、7.66 (1 H、m)、7.92 (2 H、d)、11.16 (1 H、br s)、12.76 (1 H、br s)。LCMS (3) Rt: 1.53分; m/z (ES+) 342.

【0637】

40

工程 b: 4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) 安息香酸

【化 3 4 2】



10

濃硫酸 (5 mL) 中の 4 - (4 - シアノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) 安息香酸 (0.962 g、2.819 mmol) の溶液を室温で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を氷水に加えると、沈殿物が生じた。沈殿物をろ過により単離し、残った水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を沈殿物と合わせ、減圧下で減量させて、4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) 安息香酸 (0.580 g、1.614 mmol、57%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 7.35 (2H、t)、7.46 (4H、m)、7.65 (1H、m)、7.87 (2H、d)、9.71 (1H、s)、12.64 (1H、br s)。LCMS (2) Rt: 1.37 分; m/z (ES+) 360。

【0638】

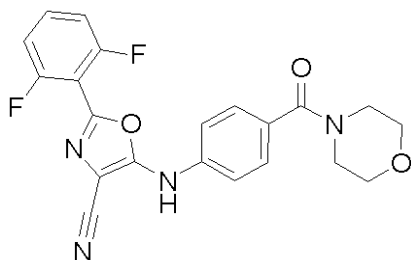
20

実施例 U - 2

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル

【化 3 4 3】



30

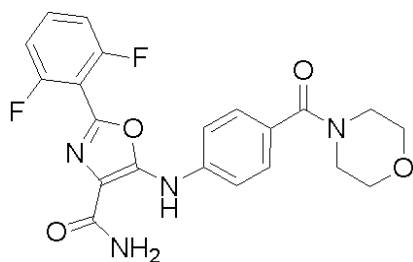
N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 4 - (4 - シアノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) 安息香酸 (0.020 g、0.059 mmol)、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (0.022 g、0.059 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.020 mL、0.117 mmol) の溶液に、モルホリン (0.005 mL、0.059 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。次いで反応物を EtOAc で希釈し、1 M HCl、水、および塩水で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を分取 HPLC により精製して、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0.009 g、0.022 mmol、37%) を黄色固形物として得た。LCMS (2) Rt: 2.38 分; m/z (ES+) 411。

40

【0639】

工程 b: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 4 4】



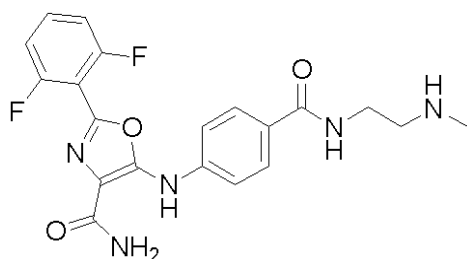
濃硫酸 (0.5 mL) 中の 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボニトリル (0.009 g、0.022 mmol) の溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ込むことにより中和した。次いで水相を 5 M NaOH を用いて pH 14 まで塩基性化し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去して、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド (0.007 g、0.017 mmol、77%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 3.51 (4H, m)、3.58 (4H, m)、7.32 - 7.47 (8H, m)、7.64 (1H, m)、9.55 (1H, s)。LCMS (2) Rt: 2.14 分; m/z (ES+) 429.

【0640】

実施例 U - 3

5-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)カルバモイル)フェニルアミノ)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 3 4 5】



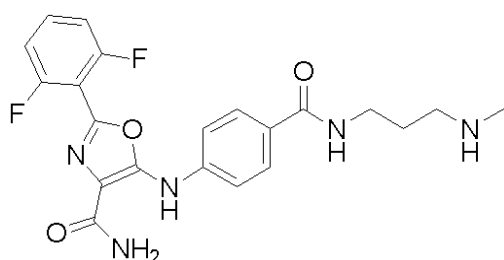
実施例 U - 2 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 2.30 (3H, s)、2.64 (2H, t)、3.32 (2H, t)、7.34 (2H, t)、7.39 (2H, br s)、7.45 (2H, d)、7.64 (1H, m)、7.81 (2H, d)、8.28 (1H, t)。LCMS (2) Rt: 2.00 分; m/z (ES+) 416.

【0641】

実施例 U - 4

5-(4-(3-(メチルアミノ)プロピル)カルバモイル)フェニルアミノ)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化 3 4 6】



実施例 U - 2 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 1.65 (2H, quin), 2.29 (3H, s), 2.53 (2H, m), 3.28 (2H, m), 7.33 (2H, t), 7.45 (2H, d), 7.51 (2H, br s), 7.63 (1H, m), 7.79 (2H, d), 8.40 (1H, t). LCMS (2) Rt : 2.07 分; m/z (ES+) 430.

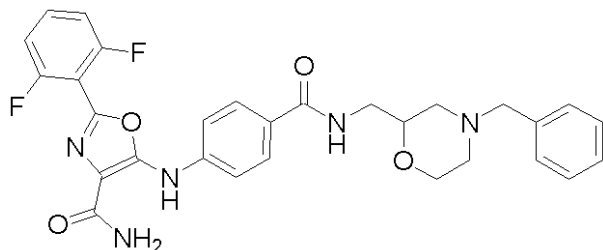
【0642】

実施例 U - 5

5 - (4 - ((4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル)メチル)カルバモイル)フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

10

【化347】



実施例 U - 2 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 1.83 (1H, t), 2.05 (1H, t), 2.57 (1H, d), 2.78 (1H, d), 3.28 (2H, m), 3.52 - 3.59 (3H, m), 3.61 (1H, m), 3.78 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.29 - 7.37 (6H, m), 7.45 (4H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (2H, d), 8.42 (1H, t), 9.60 (1H, s). LCMS (2) Rt : 2.72 分; m/z (ES+) 548.

20

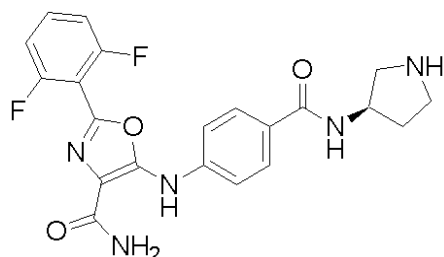
【0643】

実施例 U - 6

(R) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピロリジン - 3 - イルカルバモイル)フェニルアミノ)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化348】

30



実施例 U - 2 に記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 1.68 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.96 (2H, m), 4.31 (1H, m), 7.34 (2H, t), 7.37 - 7.52 (4H, m), 7.63 (1H, m), 7.82 (2H, d), 8.21 (1H, d). LCMS (2) Rt : 2.04 分; m/z (ES+) 428.

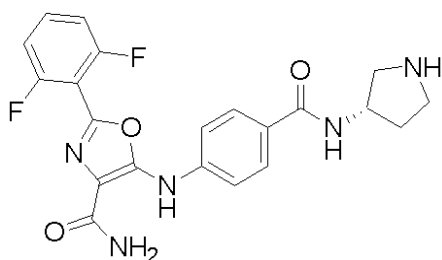
40

【0644】

実施例 U - 7

(S) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピロリジン - 3 - イルカルバモイル)フェニルアミノ)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 4 9】



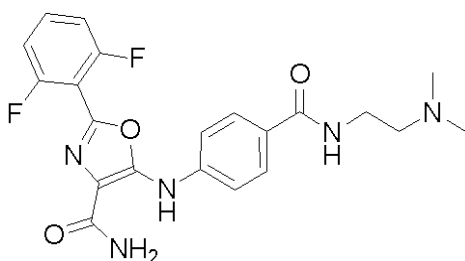
実施例 U - 2 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1.68 (10
1 H、m)、1.98 (1 H、m)、2.71 (1 H、m)、2.78 (1 H、m)、2.
96 (2 H、m)、4.31 (1 H、m)、7.34 (2 H、t)、7.37 - 7.5
2 (4 H、m)、7.63 (1 H、m)、7.82 (2 H、d)、8.21 (1 H、d)
. LCMS (2) Rt: 2.05 分; m/z (ES+) 428.

【0645】

実施例 U - 8

5 - (4 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)フェニルアミノ) - 2 -
(2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 5 0】



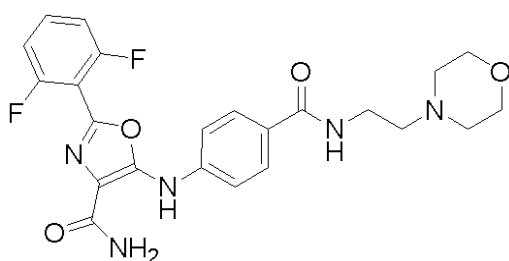
実施例 U - 2 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2.40
(6 H、d)、2.68 (2 H、t)、3.56 (2 H、t)、7.20 (2 H、t)、
7.51 (2 H、d)、7.58 (1 H、m)、7.86 (2 H、d). LCMS (2) 30
Rt: 2.14 分; m/z (ES+) 430.

【0646】

実施例 U - 9

5 - (4 - ((2 - モルホリノエチル)カルバモイル)フェニルアミノ) - 2 - (2, 6
- ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 5 1】



実施例 U - 2 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2.45
(4 H、m)、2.51 (2 H、t)、3.45 (2 H、t)、3.61 (4 H、t)、
7.11 (2 H、t)、7.41 (2 H、d)、7.47 (1 H、m)、7.76 (2 H
、d). LCMS (2) Rt: 2.03 分; m/z (ES+) 472.

【0647】

実施例 U - 10

20

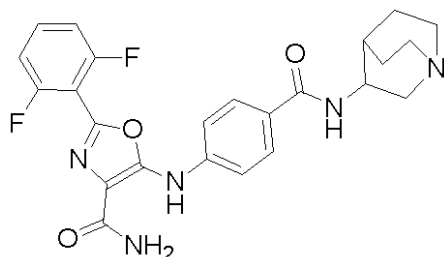
30

40

50

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (キヌクリジン - 3 - イルカルバモイル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 5 2】



10

実施例 U - 2 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.63 (1H、m)、1.84 (2H、m)、1.98 (1H、m)、2.11 (1H、m)、2.85 - 3.02 (4H、m); 3.10 (1H、m)、3.41 (1H、m)、4.19 (1H、m)、7.20 (2H、t)、7.52 (2H、d)、7.58 (1H、m)、7.88 (2H、d)。LCMS (2) Rt: 2.27 分; m/z (ES+) 468.

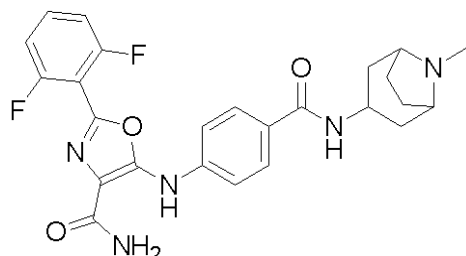
【0648】

実施例 U - 11

5 - (4 - ((8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) カルバモイル) フェニルアミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 3 5 3】



30

実施例 U - 2 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2.10 - 2.33 (8H、m)、2.53 (3H、s)、3.48 (2H、m)、4.09 (1H、t)、7.24 (2H、t)、7.55 (2H、d)、7.61 (1H、m)、7.83 (2H、d)。LCMS (2) Rt: 2.28 分; m/z (ES+) 482.

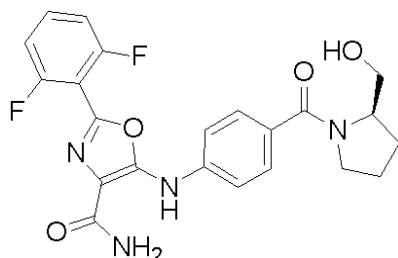
【0649】

実施例 U - 12

(R) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニルフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 5 4】

40



DMF (0 . 3 5 mL) 中の 4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) 安息香酸 (0 . 0 4 0 g 、 0 . 1 1 1 mmol)

50

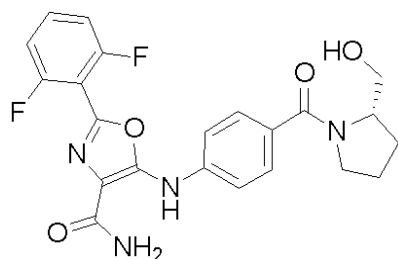
、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (0 . 0 4 2 g、0 . 1 1 1 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 3 8 m L、0 . 2 2 2 m m o l) の溶液に、 D - プロリノール (0 . 0 1 1 m L、0 . 1 1 1 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。反応物を減圧下で減量させた。残渣を分取 H P L C により精製して、白色の固形物である (R) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニルフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 1 8 g、0 . 0 4 0 m m o l、3 6 %) を得た。 1H N M R (D M S O) 1 . 6 8 (1 H、m)、1 . 9 0 (3 H、m)、3 . 6 1 - 3 . 3 2 (4 H、m)、4 . 1 3 (1 H、b r s)、4 . 7 5 (1 H、t)、7 . 5 0 - 7 . 3 1 (8 H、m)、7 . 6 4 (1 H、m)、9 . 5 0 (1 H、b r s) . L C M S (2) R t : 2 . 1 0 分 ; m / z (E S +) 4 4 3 .

【 0 6 5 0 】

実施例 U - 1 3

(S) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 3 5 5 】



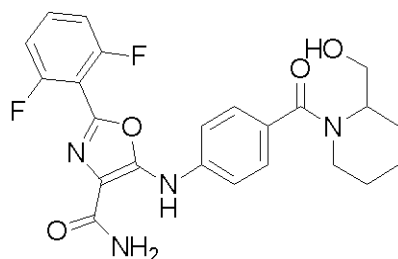
実施例 U - 1 2 に記載の手順に従って製造した。 1H N M R (D M S O) 1 . 6 8 (1 H、m)、1 . 9 0 (3 H、m)、3 . 6 1 - 3 . 3 2 (4 H、m)、4 . 1 3 (1 H、b r s)、4 . 7 5 (1 H、t)、7 . 5 0 - 7 . 3 1 (8 H、m)、7 . 6 4 (1 H、m)、9 . 5 0 (1 H、b r s) . L C M S (2) R t : 2 . 1 1 分 ; m / z (E S +) 4 4 3 .

【 0 6 5 1 】

実施例 U - 1 4

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 3 5 6 】



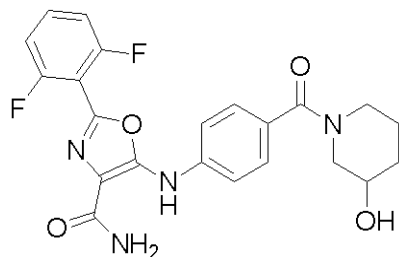
実施例 U - 1 2 に記載の手順に従って製造した。 1H N M R (D M S O) 1 . 7 4 - 1 . 3 0 (6 H、m)、2 . 9 2 (1 H、m)、3 . 4 9 (1 H、m)、3 . 6 1 (1 H、m)、4 . 1 0 (2 H、b r m)、4 . 7 5 (1 H、t)、7 . 4 1 - 7 . 3 1 (6 H、m)、7 . 4 3 (2 H、d)、7 . 6 4 (1 H、m)、9 . 4 1 (1 H、b r s) . L C M S (2) R t : 2 . 2 1 分 ; m / z (E S +) 4 5 7 .

【 0 6 5 2 】

実施例 U - 1 5

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カ
ルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 5 7】



10

実施例 U - 1 2 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 1.40 (2H、m)、1.69 (1H、m)、1.86 (1H、m)、3.08 - 2.75 (2H、m)、3.49 (1H、m)、4.06 (2H、br m)、4.87 (1H、br s)、7.38 - 7.31 (6H、m)、7.43 (2H、d)、7.64 (1H、m)、9.48 (1H、br s)。LCMS (2) Rt: 2.03 分; m/z (ES+) 443。

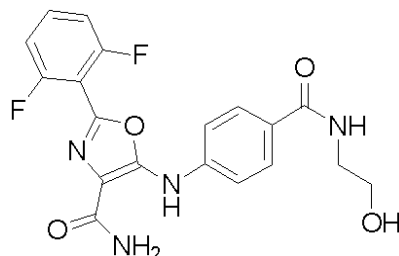
【0653】

実施例 U - 1 6

5 - (4 - ((2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) フェニルアミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 3 5 8】



30

実施例 U - 1 2 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 3.31 (2H、q)、3.49 (2H、q)、4.72 (1H、t)、7.34 (2H、t)、7.42 (2H、br s)、7.46 (2H、d)、7.64 (1H、m)、7.83 (2H、d)、8.31 (1H、br t)、9.57 (1H、br s)。LCMS (2) Rt: 1.83 分; m/z (ES+) 403。

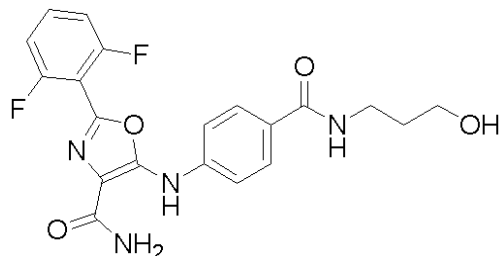
【0654】

実施例 U - 1 7

5 - (4 - ((3 - ヒドロキシプロピル) カルバモイル) フェニルアミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 5 9】

40



実施例 U - 1 2 に記載の手順に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 1.66 (2H、quin)、3.30 (2H、q)、3.45 (2H、q)、4.45 (1H、

50

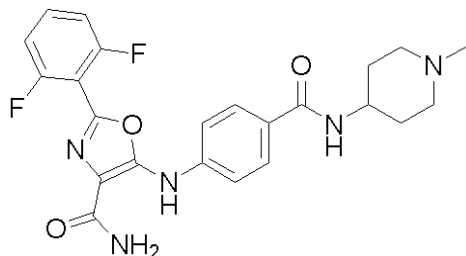
t)、7.34(2H、t)、7.39(2H、br s)、7.48(2H、d)、7.64(1H、m)、7.81(2H、d)、8.29(1H、br t)、9.55(1H、br s)。LCMS(2) Rt: 1.90分; m/z(ES+) 417。

【0655】

実施例U-18

5-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル)フェニルアミノ)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化360】



10

実施例U-12に記載の手順に従って製造した。¹H NMR(DMSO) 1.58(2H、q)、1.75(2H、d)、1.97(2H、t)、2.18(3H、s)、2.78(2H、d)、3.72(1H、br m)、7.34(2H、t)、7.40(2H、br s)、7.47(2H、d)、7.65(1H、m)、7.84(2H、d)、8.11(1H、d)。LCMS(2) Rt: 2.09分; m/z(ES+) 456。

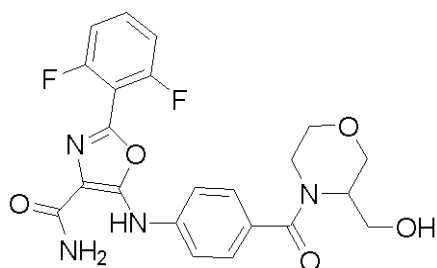
20

【0656】

実施例U-19

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボニルフェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化361】



30

実施例U-12に記載の手順に従って製造した。¹H NMR(CD₃OD) 3.31(2H、m)、3.53(1H、m)、3.63(1H、m)、3.86(5H、m)、7.20(2H、t)、7.50(4H、m)、7.56(1H、m)。LCMS(2) Rt: 1.92分; m/z(ES+) 459。

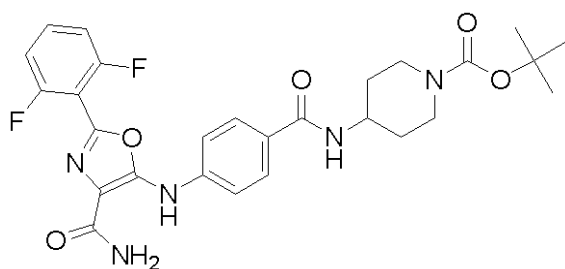
40

【0657】

実施例U-20

4-(4-(4-カルバモイル-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-5-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 3 6 2】



10

実施例 U - 12 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1.41 (1H, m)、1.75 (2H, d)、2.83 (2H, br m)、3.94 (3H, m)、7.34 (2H, t)、7.42 (2H, br s)、7.46 (2H, d)、7.64 (1H, m)、7.82 (2H, d)、8.14 (1H, d)、9.57 (1H, br s)。LCMS (2) Rt: 2.83 分; m/z (ES+) 542。

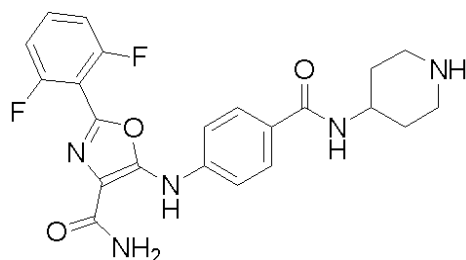
【0658】

実施例 U - 21

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルカルバモイル)フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 6 3】

20



4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) ベンズアミド) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.019 g、0.036 mmol) にジオキサン中の 1 M HCl を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で減量させ、メタノールに溶解し、MP - TSOH カートリッジ (500 mg) を用いて SPE により精製して、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルカルバモイル)フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.014 g、0.031 mmol、98%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 1.45 (2H, q)、1.75 (2H, d)、2.58 (2H, t)、3.00 (2H, d)、3.84 (1H, m)、7.33 (2H, t)、7.40 (2H, br s)、7.46 (2H, d)、7.64 (1H, m)、7.83 (2H, d)、8.11 (1H, d)。LCMS (2) Rt: 1.87 分; m/z (ES+) 442。

30

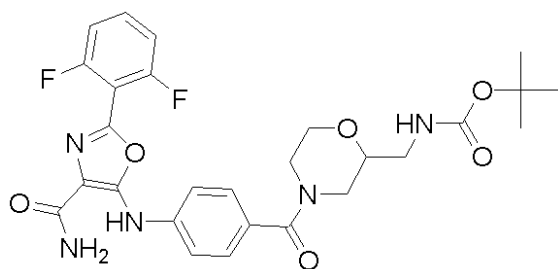
40

【0659】

実施例 U - 22

(4 - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) ベンゾイル) モルホリン - 2 - イル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

【化 3 6 4】



10

実施例 U - 12 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.38 (1H, br m)、2.98 (2H, br m)、3.15 (2H, m)、3.51 (1H, m)、3.58 (1H, m)、3.94 (1H, br m)、7.21 (2H, t)、7.47 (2H, d)、7.53 (2H, d)、7.59 (1H, m)。LCMS (2) Rt: 2.54 分; m/z (ES+) 558。

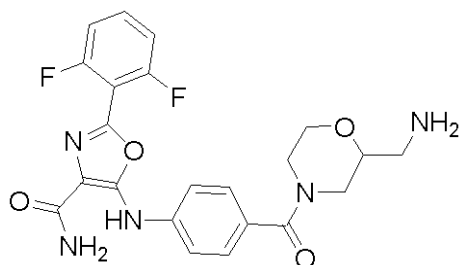
【0660】

実施例 U - 23

5 - (4 - (2 - (アミノメチル) モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 6 5】

20



実施例 U - 21 に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.76 (1H, br m)、2.84 (1H, br m)、3.10 (1H, br m)、3.53 - 3.45 (3H, m)、3.69 (2H, m)、3.89 (1H, br m)、7.34 (2H, t)、7.42 - 7.37 (4H, m)、7.47 (2H, d)、7.65 (1H, m)。LCMS (2) Rt: 1.86 分; m/z (ES+) 458。

30

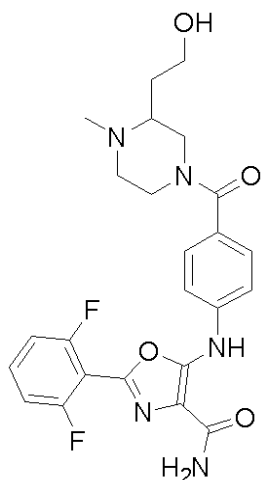
【0661】

実施例 U - 24

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルピペラジン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

40

【化 3 6 6】



10

2 - (1 - メチルピペラジン - 2 - イル) エタノールは、2 - (1 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 2 - イル) 酢酸メチル (0 . 5 0 0 g 、 2 . 5 0 m m o l 、 アベルマン (Abelman) ら、 「 テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Letters) 」、 4 4 、 2 0 0 3 年、 1 8 2 3 ~ 1 8 2 6 に従って製造) を T H F (1 0 m l) に溶解し、続いて L i A l H₄ (T H F 中 2 M 、 3 . 1 2 m l 、 6 . 2 4 m m o l) を加えることにより製造された。得られた溶液を、2 時間還流させ、減圧濃縮し、1 M N a O H 溶液で p H 1 2 まで塩基性化し、セライトパッドに通してろ過した。ろ液を、T s O H カートリッジを用いて S P E により精製して、2 - (1 - メチルピペラジン - 2 - イル) エタノールを金色の油状物 (0 . 1 2 5 g 、 0 . 8 7 m m o l) として得た。次いで、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルピペラジン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミドを、実施例 U - 1 2 に記載の方法を用いて製造した。¹ H N M R (C D₃ O D) 1 . 3 5 - 1 . 4 0 (1 H 、 m) 、 1 . 9 2 - 2 . 0 5 (1 H 、 m) 、 2 . 1 0 - 2 . 2 0 (2 H 、 m) 、 2 . 3 6 (3 H 、 s) 、 2 . 3 0 - 2 . 3 8 (1 H 、 m) 、 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (2 H 、 m) 、 3 . 2 5 - 3 . 3 5 (2 H 、 m) 、 3 . 5 5 - 3 . 6 5 (2 H 、 b r . s) 、 7 . 1 5 - 7 . 2 5 (2 H 、 m) 、 7 . 4 2 - 7 . 4 8 (2 H 、 m) 、 7 . 5 0 - 7 . 6 0 (3 H 、 m) 、 L C M S (2) 1 . 9 6 分 ; m / z (E S +) 4 8 6 .

20

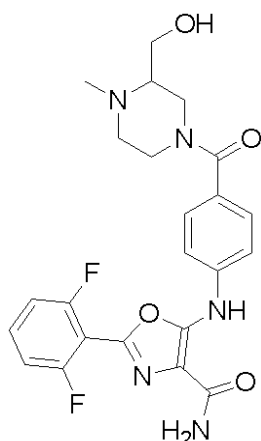
30

【 0 6 6 2】

実施例 U - 2 5

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルピペラジン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 6 7】



40

50

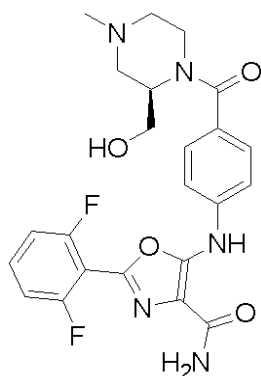
上記の化合物は、出発物質として(1-メチルピペラジン-2-イル)メタノール(WO 2005/026152 参照)を用いて、実施例U-12の方法により合成された。¹H NMR(CD₃OD) 1.45-1.52(2H、m)、2.40-2.50(1H、m)、2.50-2.60(4H、m)、2.95-3.08(1H、m)、3.10-3.30(2H、m)、3.65-3.80(2H、m)、7.18-7.25(2H、m)、7.48-7.55(4H、m)、7.56-7.65(1H、m)。LCMS(2) 1.82分; m/z(ES+) 472。

【0663】

実施例U-26

(R)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピペラジン-4-カルボニル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化368】



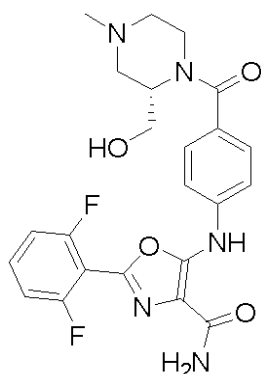
上記の化合物は、出発物質として(R)-(4-メチルピペラジン-2-イル)メタノール(ファロミ(Falomi)およびジャコメッリ(Giacomelli)、「シンレット(SYNLETT)」、1996年、143~144ページを参照のこと)を用いて、実施例U-12の方法により合成された。¹H NMR(CD₃OD) 2.22(1H、dt)、2.30-2.40(4H、m)、2.90-3.00(1H、m)、3.05-3.15(1H、m)、3.25-3.35(3H、m、溶媒のピークにより部分的に不明瞭)、3.75-3.85(1H、br.s)、3.89-3.98(1H、m)、7.18-7.25(2H、m)、7.48-7.54(4H、m)、7.56-7.62(1H、m)。LCMS(2) 1.94分; m/z(ES+) 472。

【0664】

実施例U-27

(S)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピペラジン-4-カルボニル)フェニルアミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化369】



10

20

30

40

50

上記の化合物は、出発物質として (S) - (4 - メチルピペラジン - 2 - イル) メタノール (ファロミ (Falomi) およびジャコメッリ (Giacomelli)、「シンレット (SYNLETT)」、1996 年、143 ~ 144 ページを参照のこと) を用いて、実施例 U - 12 の方法により合成された。¹H NMR (CD₃OD) 2.22 (1H, dt)、2.30 - 2.40 (4H, m)、2.90 - 3.00 (1H, m)、3.05 - 3.15 (1H, m)、3.25 - 3.35 (3H, m、溶媒のピークにより部分的に不明瞭)、3.75 - 3.85 (1H, br. s)、3.89 - 3.98 (1H, m)、7.18 - 7.25 (2H, m)、7.48 - 7.54 (4H, m)、7.56 - 7.62 (1H, m) LCMS (2) 1.94 分; m/z (ES+) 472.

【0665】

10

一般法 V

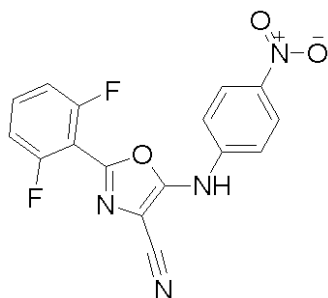
一般法 V は、上記スキーム 16 に示す一連の工程を含む。

実施例 V - 1

5 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ニトロフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル

【化 370】



20

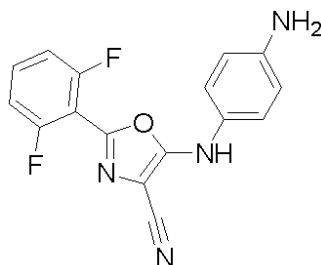
実施例 U - 1 の工程 a に記載の手順に従って製造した。LCMS (2) Rt: 2.70 分; m/z (ES+) 343.

【0666】

30

工程 b: 5 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル

【化 371】



40

50 : 50 MeOH : EtOAc (10 ml) 中の 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - ニトロフェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0.435 g、1.271 mmol) の溶液を、10% Pd/C 触媒を用いて、30、大気圧で、1 ml / 分の流量でタレス (Thales) 社の H - Cube を用いて、水素化させた。次いで、有機層を減圧下で減量させて、5 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0.360 g、1.153 mmol、90%) を得た。¹H NMR (CD₃OD) 6.74 (2H, d)、7.10 (2H, d)、7.14 (2H, t)、7.55 (1H, m). LCMS (2) Rt: 2

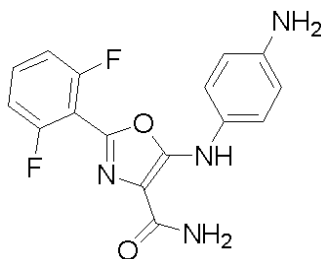
50

. 47分; m/z (ES+) 313.

【0667】

工程c: 5-(4-アミノフェニルアミノ)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化372】



10

実施例Q-50、工程cに記載の手順に従って製造した。 ^1H NMR (DMSO) 4.94 (2H, br s)、6.53 (2H, d)、7.07 (2H, d)、7.21 (2H, br s)、7.29 (2H, t)、7.59 (1H, m)、8.87 (1H, br s). LCMS (2) Rt: 2.14分; m/z (ES+) 331.

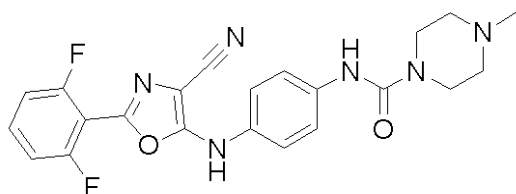
【0668】

実施例V-2

N-(4-(4-カルバモイル-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-5-イルアミノ)フェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド 20

工程a: N-(4-(4-シアノ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-5-イルアミノ)フェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

【化373】



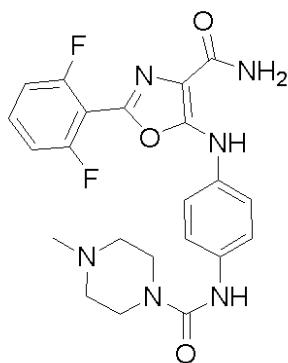
30

DCM (1 mL) 中の 5-(4-アミノフェニルアミノ)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (0.020 g、0.064 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.011 mL、0.064 mmol) の溶液に 1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.031 g、0.192 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。次いで反応混合物に N-メチルピペラジン (0.025 mL、0.192 mmol) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を水と DCM とに分液した。有機層を減圧下で減量させて、N-(4-(4-シアノ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-5-イルアミノ)フェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド (0.019 g、0.042 mmol、66%) を得た。LCMS (2) Rt: 2.32 分; m/z (ES+) 439.

【0669】

工程b: N-(4-(4-カルバモイル-2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキサゾール-5-イルアミノ)フェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド 40

【化 3 7 4】



10

実施例 Q - 50、工程 c に記載の手順に従って製造した。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.20 (3H, s)、2.31 (4H, t)、3.42 (4H, t)、7.34 - 7.27 (6H, m)、7.41 (2H, d)、7.62 (1H, m)、8.47 (1H, br s)、9.18 (1H, br s)。LCMS (2) Rt: 2.05 分; m/z (ESI+) 457.

【0670】

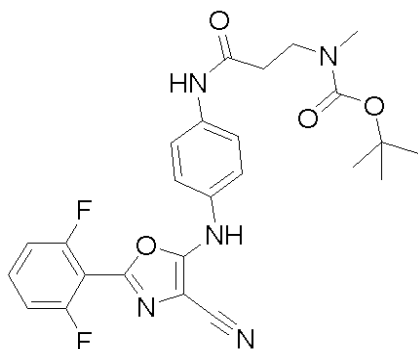
実施例 V - 3

20

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (3 - (メチルアミノ)プロパンアミド)フェニルアミノ)オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a: 3 - (4 - (4 - シアノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 5 - イルアミノ)フェニルアミノ) - 3 - オキソプロピル(メチル)カルバミン酸 tert - ブチル

【化 3 7 5】



30

DMF (1.25 ml) 中の N - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルアミノプロパン酸 (0.022 g、0.11 mmol) の溶液に、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (0.040 g、0.11 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.018 ml、0.11 mmol) に続き、5 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 4 - カルボニトリル (0.030 g、0.10 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。さらなる分量の N - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルアミノプロパン酸 (0.022 g、0.11 mmol)、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (0.040 g、0.11 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.018 ml、0.11 mmol) を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を分取 HPLC で精製して、3 - (4 - (4 - シアノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)オキサゾール - 5 - イルアミノ)フェニル

40

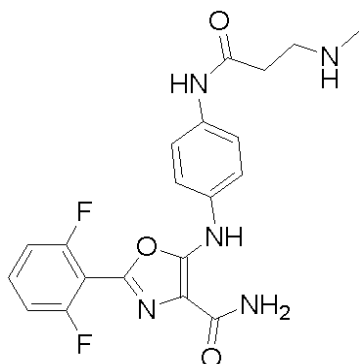
50

アミノ) - 3 - オキソプロピル (メチル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (0.021 g、0.04 mmol、44%) を白色固形物として得た。LCMS (2) Rt: 3.03 分; m/z (ES+) 498.

【0671】

工程 b: 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (3 - (メチルアミノ) プロパンアミド) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化376】



10

濃硫酸 (1 ml) 中の 3 - (4 - (4 - シアノ - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) フェニルアミノ) - 3 - オキソプロピル (メチル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (0.021 g、0.04 mmol) の溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウムへ加え、次いで 6 M NaOH を加えることにより塩基性化させた (~ pH 12 まで)。次いで水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧除去した。残渣を分取 HPLC により精製して 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (3 - (メチルアミノ) プロパンアミド) フェニルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.0038 g、0.009 mmol、22%) を得た。

20

¹H NMR (CD₃OD) 2.64 (3H, s)、2.73 (2H, t)、3.20 (2H, t, CD₃OD のピークによって隠れている)、7.08 (2H, t)、7.29 (2H, d)、7.45 (1H, m)、7.48 (2H, d)、8.45 (1H, br. s)。LCMS (2) Rt: 2.28 分; m/z (ES+) 416.

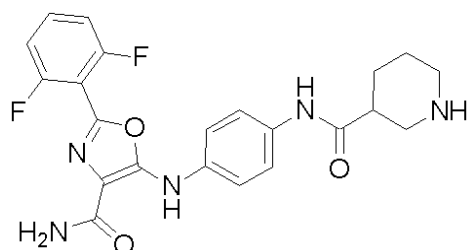
30

【0672】

実施例 V - 4

N - (4 - (4 - カルバモイル - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 5 - イルアミノ) フェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド

【化377】



40

実施例 V - 2 に記載の手順に従って製造した。LCMS (2) Rt: 2.40 分; m/z (ES+) 442.

【0673】

一般法 X

一般法 X は、上記スキーム 17 に示す一連の工程を含む。

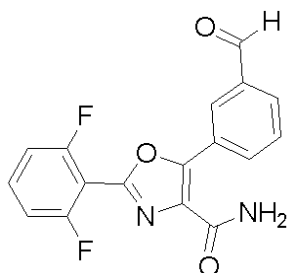
実施例 X - 1

50

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - (モルホリノメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

工程 a : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - ホルミルフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 7 8】



10

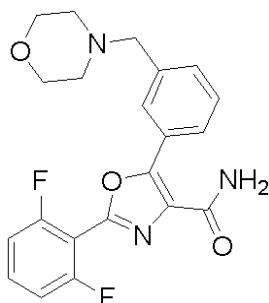
実施例 F - 1 に記載の方法に従って製造した。¹H NMR (DMSO) 7.39 - 7.43 (2H, m)、7.74 - 7.83 (4H, m)、8.03 - 8.05 (1H, m)、8.59 (1H, m)、8.72 - 8.73 (1H, m)、10.10 (1H, s)。LCMS (3) Rt: 2.18 分; m/z (ES+) 329。

【0674】

工程 b : 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - (モルホリノメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

【化 3 7 9】



30

1, 2 - ジクロロエタン (6 mL) 中の 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - ホルミルフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.050 g、0.152 mmol)、モルホリン (0.027 mL、0.305 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.014 g、0.228 mmol) の溶液に酢酸 (0.013 mL、0.228 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 2 時間室温で攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウムで停止させた。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ減圧濃縮させて、残渣を得て、これを分取 HPLC により精製して、2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - (モルホリノメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0.022 g、0.056 mmol、37%) を白色固形物として得た。¹H NMR (DMSO) 2.39 (4H, br m)、3.54 (2H, br m)、3.59 (4H, t)、7.38 - 7.45 (3H, m)、7.50 (1H, t)、7.71 - 7.78 (3H, m)、8.13 - 8.17 (2H, m)。LCMS (2) Rt: 2.62 分; m/z (ES+) 400。

40

【0675】

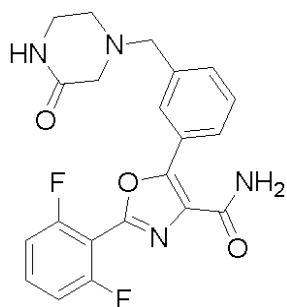
実施例 X - 1 に記載と同様の方法で、実施例 X - 2 ~ X - 4 に記載の化合物を製造した。

実施例 X - 2

2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - ((3 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

50

【化 3 8 0】



10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.57 (2H, br t)、2.96 (2H, s)、3.15 - 3.18 (2H, m)、3.62 (2H, s)、7.38 - 7.46 (3H, m)、7.49 - 7.53 (1H, m)、7.71 - 7.78 (4H, m)、8.15 - 8.18 (2H, m). LCMS (2) Rt: 2.18 分; m/z (ES+) 413.

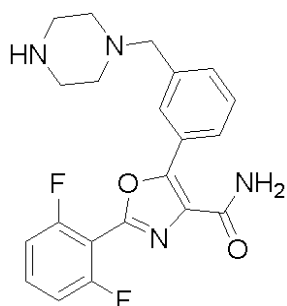
【0676】

実施例 X - 3

2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (3 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) フェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドギ酸塩

【化 3 8 1】

20



変形方法：実施例 X - 1 で使用した方法に以下の変更を加えて、1 - boc - ピペラジンを用いて製造した。粗反応物を MP - TSOH カートリッジに通し、メタノールで洗浄した。3 時間後、カートリッジをメタノール中の 2 M アンモニア溶液で洗浄した。メタノール溶液を濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC により精製して、生成物をギ酸塩として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.42 (4H, br m)、2.83 (4H, t)、3.54 (2H, s)、7.38 - 7.43 (3H, m)、7.47 - 7.51 (1H, m)、7.72 - 7.78 (2H, m)、8.11 - 8.15 (2H, m)、8.35 (2H, s). LCMS (2) Rt: 2.18 分; m/z (ES+) 399.

30

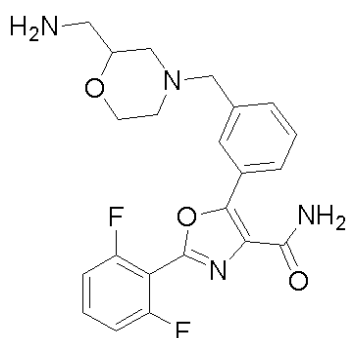
【0677】

実施例 X - 4

5 - (3 - ((2 - (アミノメチル) モルホリノ) メチル) フェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドギ酸塩

40

【化 3 8 2】



50

実施例 X - 3 に記載の手順に従って 1 - t e r t - ブチルモルホリン - 2 - イルメチルカルバメート (1-tert-butyl morpholin-2-ylmethylcarbamate) を用いて製造し、生成物をギ酸塩として得た。¹H NMR (DMSO) 1.87 (1H、t)、2.11 - 2.17 (1H、m)、2.67 - 2.70 (3H、m)、2.78 - 2.82 (1H、m)、3.48 - 3.53 (2H、m)、3.55 - 3.60 (2H、m)、3.80 - 3.83 (1H、m)、7.38 - 7.40 (2H、m)、7.43 - 7.46 (1H、m)、7.48 - 7.52 (1H、m)、7.60 (2H、br s)、7.70 - 7.76 (1H、m)、8.12 - 8.15 (2H、m)、8.34 (1H、br s)。LC MS (2) Rt : 2.21 分 ; m / z (E S +) 429 .

10

【0678】

生物活性F L T 4 - 酵素阻害

F L T 4 酵素 :

70 KDa の G S T - キナーゼ融合タンパク質は、アミノ末端 G S T タグを有するヒト F L T 4 (789 - 1207) を発現する構築物を用いた、s f 9 バキュロウィルス発現系を使用して製造された。このタンパク質は、グルタチオン - アガロースを使用したアフィニティークロマトグラフィー、続いてゲルろ過カラム上の分離により精製された。

【0679】

F L T 4 キナーゼアッセイ :

20

F L T 4 酵素活性は、コア配列が M Y D K E Y Y S である M E T (T y r 1253) ペプチド A R D M Y D K E Y Y S V H N K T G A K A に由来のペプチド基質を用いて、解離増強ランタニド蛍光イムノアッセイ (D E L F I A) を使用して測定される。

産生されたリン酸化ペプチドの量は、励起 360 - 35 nm および発光 620 - 35 nm で時間分解蛍光を使用してホスホ - チロシン特異的ユウロピウム標識抗体により検出される。

【0680】

酵素反応 :

アッセイ反応物は、96 ウェルプレート上で 25 uL の最終容量で調製される。34 nM の F L T 4 - G S T 酵素 (Sareum) は、様々な濃度の阻害剤とともに、60 mM H E P E S pH 7.5、20 mM M g C l ₂、5 mM M n C l ₂、1.25 mM D T T、および 0.01 % T r i t o n X - 100 において、2.5 % D M S O、1 uM ペプチド ピオチン - D M Y D K E Y Y S V H N K T G (特注品)、および 30 μM A T P 中で培養される。反応は、30 分間室温で進行させた後、100 mM E D T A、T B S 中の 1 × B S A ブロッカー (Perbio)、および 0.05 % S u r f a c t - A m p s 20 (Perbio) を含む 100 uL 停止液で停止される。

30

【0681】

検出工程 :

停止させた反応物は、黒色の 96 - ウェルニュートラアビジン塗布プレート (Perbio) に移され、30 分間培養されて、ピオチン化したペプチド基質を捕捉する。200 uL の T B S / T 緩衝液で 3 回洗浄後、E u - N₁ で標識化された抗ホスホ - T y r - 100 抗体 (パーキンエルマー A D 0159) が、60 分間室温で全てのウェルに加えられる。洗浄工程を繰り返した後、D E L F I A 増強液 (パーキンエルマー) が 5 分間全てのウェルに加えられ、蛍光はプレートリーダーアナリスト H T (Molecular Devices) 上で測定される。

40

活性の % 阻害が計算およびプロットされて、酵素活性を 50 % 阻害するのに必要な試験化合物の濃度 (I C₅₀) が決定される。

【0682】

上に示すプロトコルによって次のことが分かった。実施例 A - 13、A - 16、B - 2、D - 1、E - 1、E - 2、E - 3、E - 4、F - 1、F - 3、F - 4、F - 5、F - 6

50

、F - 7、F - 8、F - 9、F - 10、F - 11、F - 12、F - 13、F - 14、F - 15、F 16、F - 17、F - 21、F - 22、F - 23、F - 24、F - 25、F - 26、F - 27、F - 28、F - 30、F - 31、F - 32、F - 33、F - 34、G - 1、G - 2、G - 3、G - 4、G - 5、H - 1、H - 2、I - 1、I - 2、J - 1、J - 2、J - 3、K - 1、K - 2、L - 1、L - 3、M - 1、M - 2、M - 3、M - 4、M - 5、M - 12、M - 13、M - 14、M - 15、M - 16、M - 17、M - 18、N - 1、N - 2、N - 3、O - 1、P - 1、Q - 2、Q - 3、Q - 4、Q - 5、Q - 7、Q - 8、Q - 9、Q - 10、Q - 11、Q - 12、Q - 13、Q - 14、Q - 15、Q - 16、Q - 17、Q - 18、Q - 19、Q - 20、Q - 21、Q - 22、Q - 23、Q - 24、Q - 25、Q - 26、Q - 27、Q - 28、Q - 29、Q - 30、Q - 31、Q - 32、Q - 33、Q - 34、Q - 35、Q - 36、Q - 37、Q - 38、Q - 39、Q - 40、Q - 42、Q - 43、Q - 44、Q - 45、Q - 46、Q - 47、Q - 48、Q - 49、Q - 50、Q - 51、Q - 52、Q - 53、Q - 54、Q - 55、Q - 56、Q - 57、Q - 58、Q - 59、Q - 60、R - 1、R - 2、R - 4、R - 5、R - 6、R - 8、R - 10、R - 11、R - 12、R - 13、R - 14、R - 15、R - 16、R - 17、R - 18、R - 19、S - 1、S - 4、S - 5、S - 6、S - 7、S - 8、S - 9、S - 10、S - 11、S - 12、S - 13、S - 14、S - 15、S - 16、S - 17、S - 18、S - 19、S - 20、S - 21、T - 1、T - 2、T - 3、T - 4、U - 1、U - 2、U - 3、U - 4、U - 5、U - 6、U - 7、U - 8、U - 9、U - 10、U - 11、U - 12、U - 13、U - 14、U - 15、U - 16、U - 17、U - 18、U - 19、U - 20、U - 21、U - 22、U - 23、U - 24、U - 25、U - 26、U - 27、V - 1、V - 2、V - 3、およびV - 4の化合物は、それぞれ、 IC_{50} 値が $10 \mu M$ 未満であるか、または $10 \mu M$ の濃度で50%より大きい阻害を示すが、一方、実施例A - 1、A - 2、A - 3、A - 4、A - 5、A - 6、A - 7、A - 8、A - 9、A - 10、A - 11、A - 12、A - 14、A - 15、A - 17、A - 19、A - 20、B - 1、B - 3、B - 4、B - 5、C - 1、F - 2、F - 19、F - 20、F - 29、M - 9、N - 7、N - 10、Q - 6、Q 41、S - 3、X - 1、X - 2、X - 3、およびX - 4の化合物は、それぞれ、 IC_{50} 値が $100 \mu M$ 未満であるか、または $100 \mu M$ の濃度で50%より大きい阻害を示す。

【0683】

F L T 3 酵素阻害

F L T 3 酵素：

70 kDaのGST - キナーゼ融合タンパク質は、アミノ末端GSTタグを有するヒトFLT3 (564 - 993)を発現する構築物を用いたsf9バキュロウィルス発現系を使用して製造された。このタンパク質は、グルタチオン - アガロースを使用する一段階アフィニティークロマトグラフィーにより精製された。

【0684】

F L T 3 キナーゼアッセイ：

FLT3 酵素活性は、コア配列がE A Y G Wであるガストリン前駆体 (T y r 87) ペプチドL E E E E E A Y G W M D F G R R Sに由来のペプチド基質を用いた解離増強ランタニド蛍光イムノアッセイ (D E L F I A) を使用して測定される。

産生されたリン酸化ペプチドの量は、励起360 - 35 nmおよび発光620 - 35 nmで時間分解蛍光を使用してホスホ - チロシン特異的ウロピウム標識抗体により検出される。

【0685】

酵素反応：

アッセイ反応物は、96ウェルプレート上で25 μL の最終容量で調製される。9 nMのFLT3 - GST 酵素 (Sareum) は、様々な濃度の阻害剤とともに、60 mM HEPES pH 7.5、80 mM $MgCl_2$ 、80 mM $MnCl_2$ 、1.25 mM DTT、および0.01% Triton X - 100において、2.5% DMSO、0.25 μM ペ

10

20

30

40

50

プチド：ピオチン L E E E E E A Y G W M D F G R R S、および 30 μ M ATP 中で培養される。反応は、30 分間室温で進行させた後、100 mM EDTA、TBS 中の 1 \times BSA ブロッカー (Perbio)、および 0.05% Surfact-Amps 20 (Perbio) を含む 100 μ L 停止液で停止される。

【0686】

検出工程：

停止させた反応物は、黒色の 96 - ウェルニュートラアビジン塗布プレート (Perbio) に移され、30 分間培養されて、ピオチン化したペプチド基質を捕捉する。200 μ L の TBS / T 緩衝液で 3 回洗浄後、Eu - N₁ で標識化された抗ホスホ - Tyr - 100 抗体 (パーキンエルマー AD0159) が、60 分間室温で全てのウェルに加えられる。洗浄工程を繰り返した後、DELFA 増強液 (パーキンエルマー) が 5 分間全てのウェルに加えられ、蛍光はプレートリーダーアナリスト HT (Molecular Devices) 上で測定される。

10

活性の % 阻害が計算およびプロットされて、酵素活性を 50% 阻害するのに必要な試験化合物の濃度 (IC₅₀) が決定される。

【0687】

上に示すプロトコルによって次のことが分かった。実施例 B - 2、F - 13、F - 14、F - 15、F - 22、F - 24、F - 25、F - 26、F - 27、G - 2、G - 3、G - 4、G - 5、H - 1、H - 2、I - 1、I - 2、J - 1、J - 2、J - 3、M - 4、M - 12、M - 17、P - 1、Q - 1、Q - 2、Q - 3、Q - 7、Q - 8、Q - 9、Q - 10、Q - 11、Q - 12、Q - 13、Q - 14、Q - 15、Q - 16、Q - 19、Q - 20、Q - 21、Q - 22、Q - 26、Q - 23、Q - 24、Q - 25、Q - 27、Q - 29、Q - 31、Q - 32、Q - 34、Q - 35、Q - 36、Q - 37、Q - 47、Q - 56、Q - 57、Q - 58、Q - 60、R - 1、R - 2、R - 3、R - 5、R - 8、R - 11、R - 12、R - 13、R - 14、R - 15、R - 16、R - 17、S - 6、S - 7、S - 8、S - 9、S - 10、S - 11、S - 12、S - 13、T - 1、T - 2、T - 3、T - 4、ならびに U - 1、U - 5、U - 12、U - 13、U - 14、U - 15、U - 16、U - 17、U - 18、U - 19、U - 20、U - 21、U - 22、U - 23、U - 24、U - 25、U - 26、U - 27、V - 2、V - 3、および V - 4 の化合物は、それぞれ、IC₅₀ 値が 10 μ M 未満であるか、または 10 μ M の濃度で 50% より大きい阻害を示すが、一方、実施例 E - 3、E - 4、F - 2、F - 7、F - 9、F - 10、F - 11、F - 12、F - 16、F - 19、G - 1、M - 2、M - 3、M - 9、M - 11、N - 2、N - 3、N - 7、N - 8、Q - 28、Q - 30、Q - 33、S - 1、S - 2、S - 3、S - 4、および S - 5 の化合物は、それぞれ、IC₅₀ 値が 100 μ M 未満であるか、または 100 μ M の濃度で 50% より大きい阻害を示す。

20

30

【0688】

オーロラ A 阻害

オーロラ A 酵素：

45 KDa の HIS - キナーゼ融合タンパク質は、アミノ末端ヒスチジンタグを有するヒトオーロラ A (1 - 403) を発現する構築物を用いた sf9 バキュロウィルス発現系を使用して製造された。このタンパク質は、ニッケル - アガロースを使用する一段階アフィニティークロマトグラフィーにより精製された。

40

【0689】

オーロラ A キナーゼアッセイ：

オーロラ A 酵素活性は、PLK1 酵素の Ser 137 を取り囲む残基を含むペプチド基質 (ピオチン - A - G - A - G - R - R - R - S - L - L - E - L - H - K - R) を用いた解離増強ランタニド蛍光イムノアッセイ (DELFA) を使用して測定される。

産生されたリン酸化ペプチドの量は、励起 360 - 35 nm および発光 620 - 35 nm で時間分解蛍光を使用してホスホ - チロシン特異的ユウロピウム標識抗体により検出される。

50

【 0 6 9 0 】

酵素反応：

アッセイ反応物は、96ウェルプレート上で25 uLの最終容量で作成される。500 pMのオーロラ酵素 (Sareum) は、様々な濃度の阻害剤とともに、12.5 mM HEPES pH 7.5、1.25 mM $MgCl_2$ 、0.5 mM DTT、および0.1% Tweenにおいて、2.5% DMSO、1 uMペプチド (ピオチン-A-G-A-G-R-R-R-S-L-L-E-L-H-K-R) (特注品)、および30 μ M ATP中で培養される。反応は、30分間室温で進行させた後、100 mM EDTA、TBS中の1x BSAブロッカー (Perbio)、および0.05% Surf act - Amps 20 (Perbio) を含む100 μ L 停止液で停止される。

10

【 0 6 9 1 】

検出工程：

停止させた反応物は、黒色の96 - ウェルニュートラアビジン塗布プレート (Perbio) に移され、30分間培養されて、ピオチン化したペプチド基質を捕捉する。200 uLのTBS / T緩衝液で3回洗浄後、抗ホスホPLK (Ser 137) 抗体 (CST 5070) が全てのウェルに加えられ、60分間室温で培養される。洗浄工程を繰り返した後、プレートは、ユウロピウムで標識化された抗ウサギ抗体 (パーキンエルマーAD0105) で1時間さらに培養される。洗浄工程を最後にもう一度繰り返した後、DEL FIA増強液 (パーキンエルマー) が5分間全てのウェルに加えられ、蛍光はプレートリーダーアナリストHT (Molecular Devices) 上で測定される。

20

活性の%阻害が計算およびプロットされて、酵素活性を50%阻害するのに必要な試験化合物の濃度 (IC_{50}) が決定される。

【 0 6 9 2 】

上に示すプロトコルによって次のことが分かった。実施例 A - 18、F - 8、F - 10、F - 11、F - 12、F - 13、F - 14、F - 15、F - 16、F - 17、F - 22、F - 24、F - 25、F - 26、F - 27、F - 32、F - 33、F - 34、G - 1、G - 2、G - 3、G - 4、G - 5、H - 1、H - 2、I - 1、I - 2、J - 1、J - 2、J - 3、M - 12、M - 13、M - 14、M - 15、M - 16、M - 17、M - 18、N - 1、N - 2、O - 1、Q - 1、Q - 2、Q - 3、Q - 4、Q - 7、Q - 8、Q - 9、Q - 10、Q - 11、Q - 12、Q - 14、Q - 15、Q - 16、Q - 17、Q - 18、Q - 19、Q - 20、Q - 21、Q - 22、Q - 23、Q - 24、Q - 25、Q - 26、Q - 27、Q - 29、Q - 30、Q - 31、Q - 32、Q - 33、Q - 34、Q - 35、Q - 36、Q - 37、Q - 45、Q - 46、Q - 47、Q - 48、Q - 49、Q - 50、Q - 51、Q - 52、Q - 53、Q - 54、Q - 55、Q - 56、Q - 57、Q - 58、Q - 59、Q - 60、R - 1、R - 2、R - 5、R - 6、R - 8、R - 9、R - 10、R - 11、R - 12、R - 13、R - 14、R - 15、R - 16、R - 17、R - 18、S - 1、S - 4、S - 5、S - 6、S - 7、S - 8、S - 9、S - 10、S - 12、S - 13、S - 14、S - 15、S - 16、S - 17、S - 18、S - 19、S - 20、S - 21、T - 1、T - 2、T - 3、T - 4、U - 1、U - 2、U - 3、U - 4、U - 5、U - 6、U - 7、U - 8、U - 9、U - 10、U - 11、U - 12、U - 13、U - 14、U - 15、U - 16、U - 17、U - 18、U - 19、U - 21、U - 22、U - 23、U - 24、U - 25、U - 26、U - 27、V - 2、V - 3、およびV - 4の化合物は、それぞれ、 IC_{50} 値が10 μ M未満であるか、または10 μ Mの濃度で50%より大きい阻害を示すが、一方で実施例 A - 2、A - 3、A - 4、A - 5、A - 6、A - 7、A - 8、A - 10、A - 11、A - 12、A - 13、A - 14、A - 15、A - 16、B - 1、B - 2、B - 3、B - 4、B - 5、C - 1、E - 2、E - 3、E - 4、F - 3、F - 5、F - 9、F - 23、F - 31、F - 35、F - 36、F - 37、M - 3、M - 4、M - 6、N - 4、N - 5、N - 6、N - 7、N - 8、N - 9、N - 10、Q - 5、Q - 6、Q - 13、Q - 28、Q - 39、Q - 41、Q - 42、Q - 43、Q - 44、R - 3、R - 4、S - 2、S - 3、S - 11、およびU - 20の化合物は、それぞれ、 IC_{50} 値が100

30

40

50

μM 未満であるか、または $100\mu\text{M}$ の濃度で 50% より大きい阻害を示す。

【0693】

抗増殖活性

多くの細胞株において細胞増殖を阻害する化合物の能力を測定することにより、本発明の化合物の抗増殖活性が決定される。細胞増殖の阻害はアラマブルーアッセイ（ノシアリ（Nociari）ら、「ジャーナル・オブ・イミュノロジカルメソッズ（Journal of Immunological Methods）」、1998年、213、157～167）を用いて測定される。この方法はレザズリンをその蛍光産物レゾルフィンへ還元する生細胞の能力に基づいている。各増殖アッセイにおいては、細胞を96ウェルプレートに入れ、16時間培養してから、次の72時間阻害剤化合物を加える。インキュベーションの終了時に $10\%（v/v）$ アラマブルーを加え、さらに6時間インキュベートしてから、励起 535nm / 発光 590nm で蛍光産物を調べる。非増殖細胞アッセイの場合には、細胞を96時間コンフルエンスで維持してから、次の72時間阻害剤化合物を加える。生細胞の数を上記のようにアラマブルーアッセイで調べる。全ての細胞株はE C A C C（ヨーロピアンコレクション・オブ・セルカルチャー（European Collection of cell Cultures））から入手される。

実施例F-13、G-3、G-5、J-3、M-12、M-17、Q-3、Q-7、Q-8、Q-9、Q-11、Q-14、Q-36、Q-57、R-11、およびR-13の化合物は、HCT116細胞に対する上記アッセイで試験され、それぞれ、細胞増殖 IC_{50} 値が $10\mu\text{M}$ 未満である。

実施例G-3、G-5、M-12、M-17、Q-3、Q-11、Q-14、Q-26、Q-28、Q-36、Q-57、R-13の化合物は、A549ヒト肺癌細胞に対する上記アッセイで試験され、それぞれ、 IC_{50} 値が $10\mu\text{M}$ 未満であるか、または $10\mu\text{M}$ の濃度で 50% より大きい細胞増殖の阻害を示すことが分かった。

【0694】

医薬製剤

実施例

(i)錠剤製剤

式(I)の化合物を含む錠剤組成物は、化合物 50mg 、希釈剤としてのラクトース（BP） 197mg 、および滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウム 3mg を混合し、公知の方法で打錠することにより製造される。

【0695】

(ii)カプセル製剤

カプセル製剤は、式(I)の化合物 100mg とラクトース 100mg を混合し、得られた混合物を標準的な不透明硬ゼラチンカプセルに充填することにより製造される。

【0696】

(iii)注射製剤I

注射投与用の非経口組成物は、式(I)の化合物（例えば、塩形態で）を、 10% プロピレングリコールを含む水に溶解し、活性化合物濃度 1.5 重量%とすることにより製造することができる。この溶液は次に濾過除菌され、アンプルに充填および密閉される。

【0697】

(iv)注射製剤II

注射用の非経口組成物は、式(I)の化合物（例えば、塩形態で）（ 2mg/mL ）およびマンニトール（ 50mg/mL ）を水に溶解し、この溶液を濾過滅菌し、密封可能な 1mL バイアルまたはアンプルに充填することにより製造される。

【0698】

(v)皮下注射製剤

皮下投与用組成物は、式(I)の化合物を医薬級のコーン油と混合して濃度 5mg/mL とすることにより製造される。この組成物を滅菌し適切な容器に充填する。

【0699】

10

20

30

40

50

均等

上記の実施例は、本発明を説明する目的で記載したものであり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。上記に記載し、また、実施例で示す本発明の特定の態様に対して、本発明の原理から逸脱することなく、多くの改変および変更をなし得ることは容易に明らかである。このような改変および変更は全て本願に含まれるものとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178
C 0 7 D 263/34 (2006.01)	C 0 7 D 263/34
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439
C 0 7 D 451/04 (2006.01)	C 0 7 D 451/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 0 1

(31)優先権主張番号 60/987,273

(32)優先日 平成19年11月12日(2007.11.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ジョン・チャールズ・リーダー

英国シービー 2 1・3 イージー、ケンブリッジ、パンピスフォード、アイコニックス・パーク 2

(72)発明者 ジョン・マーク・エラード

英国シービー 2 1・3 イージー、ケンブリッジ、パンピスフォード、アイコニックス・パーク 2

(72)発明者 ヘレン・ボフィー

英国シービー 2 1・3 イージー、ケンブリッジ、パンピスフォード、アイコニックス・パーク 2

(72)発明者 スザンヌ・テイラー

英国シービー 2 1・3 イージー、ケンブリッジ、パンピスフォード、アイコニックス・パーク 2

(72)発明者 アンドリュー・デイビッド・カー

英国シービー 2 1・3 イージー、ケンブリッジ、パンピスフォード、アイコニックス・パーク 2

(72)発明者 マイケル・チェリー

英国シービー 2 1・3 イージー、ケンブリッジ、パンピスフォード、アイコニックス・パーク 2

(72)発明者 ミシェル・ウィルソン

英国シービー 2 1・3 イージー、ケンブリッジ、パンピスフォード、アイコニックス・パーク 2

(72)発明者 リチャード・ボーキエ・オウオーア

英国シービー２１・３イージー、ケンブリッジ、パンピスフォード、アイコニックス・パーク２

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 特表２００４－５１２３６５（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５０６３３０（ＪＰ，Ａ）
特表２００４－５０１９１４（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５０９１３０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００７／０４３４００（ＷＯ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ，Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）