

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-520805

(P2006-520805A)

(43) 公表日 平成18年9月14日(2006.9.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 5 0
A61K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 6 3
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 6 5
A61P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 200 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-507472 (P2006-507472)
 (86) (22) 出願日 平成16年3月22日 (2004.3.22)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年11月18日 (2005.11.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/008809
 (87) 国際公開番号 W02004/085425
 (87) 国際公開日 平成16年10月7日 (2004.10.7)
 (31) 優先権主張番号 60/456,691
 (32) 優先日 平成15年3月21日 (2003.3.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/804,915
 (32) 優先日 平成16年3月19日 (2004.3.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

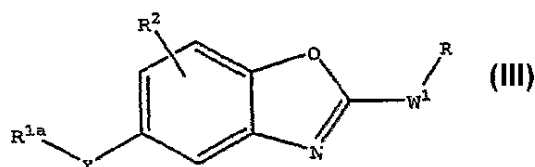
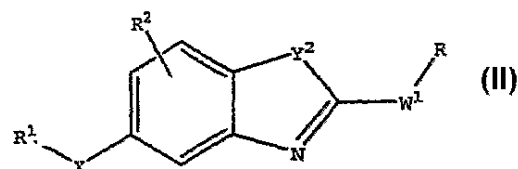
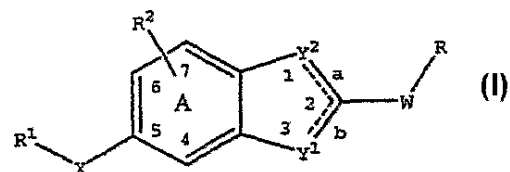
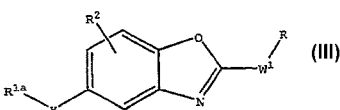
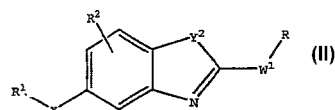
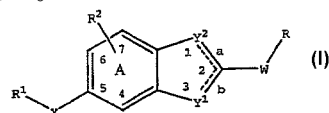
(71) 出願人 500049716
 アムジェン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・913
 20-1789、サウザンド・オークス、
 ワン・アムジェン・センター・ドライブ (番地なし)
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環式化合物ならびにその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) から (III) の化合物 (式中の置換基は、本明細書において定義しているとおりである) に関する。これらの化合物は、VEGFR/KDR阻害活性などのキナーゼ阻害活性を有する。従って、式 (I) から (III) の化合物は、脈管形成関連疾患、眼科的な病気、増殖性疾患、炎症性疾患、および本明細書中に記載されているような他の病的状態の予防および治療に有用である。

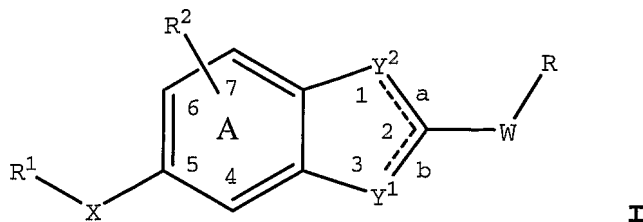


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

(式中、

WおよびXは、O、S(O)_nおよびNR⁴から独立して選択され；Y¹およびY²は、O、S(O)_n、NおよびNR⁴から独立して選択され；

環Aは、独立して4、6または7位に、場合により窒素原子を含有し；

nは、0、1または2であり；

Rは、

a) 置換または非置換6から10員アリール、

b) 置換または非置換5から6員ヘテロシクリル、

c) 置換または非置換9から14員縮合ヘテロシクリル、

d) 置換または非置換シクロアルキル、および

e) 置換または非置換シクロアルケニル

から選択され、この場合、置換Rは、ハロ、-OR³、-SR³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、-C(O)R³、-NR³R³、オキソ、-OC(O)R³、-SO₂R³、-SO₂NR³R³、-NR³C(O)OR³、-NR³C(O)R³、-NR³C(O)NR³R³、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、およびR⁵で置換されている低級アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

20

30

R¹は、

a) 置換または非置換6から10員アリール、

b) 置換または非置換4から6員ヘテロシクリル、

c) 置換または非置換9から14員縮合ヘテロシクリル、

d) 置換または非置換アリールアルキル、および

e) 置換または非置換ヘテロシクリルアルキル

から選択され、この場合、置換R¹は、ハロ、-OR³、-SR³、-SO₂R³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、-C(O)R³、-NR³R³、-SO₂NR³R³、-NR³C(O)OR³、-NR³C(O)R³、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、R⁵で置換されている低級アルキルから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

40

R²は、H、ハロ、-OR³、-SR³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、-C(O)R³、-NR³R³、-SO₂R³、-SO₂NR³R³、-NR³C(O)OR³、-NR³C(O)R³、-NR³C(O)NR³R³、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、R⁵で置換されている低級アルキル、R⁵で置換されている低級アルケニル、およびR⁵で置換されている低級アルキニルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基であり；

50

R^3 は、H、低級アルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され；

R^4 は、H、および低級アルキルから独立して選択され；ならびに

R^5 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基であるが；

但し、 Y^1 および Y^2 の一方が、NまたはNHであることを条件とし；

さらに、破線 a および b の一方だけが、二重結合を示すことを条件とし；

さらに、 Y^2 が、Sであり、 Y^1 が、Nであるとき、XまたはWのいずれか一方は、 $S(O)_n$ ではないことを条件とし；

さらに、 Y^2 が、Sであり、 Y^1 が、Nであるとき、 R^1 は、2-HO₂C-フェニル、1H-ピロール-2，5-ジオンまたはベンゾチアゾールでないことを条件とし；

さらに、 Y^2 が、Sであり、 Y^1 が、Nであるとき、Rまたは R^1 は、置換イソインドロンでないことを条件とし；

さらに、Xが、Oであり、Wが、NHであり、 Y^2 が、Oであり、 Y^1 が、Nであり、およびRが、4-(ジエチルアミノエトキシ)フェニルであるとき、 R^1 は、ベンジルでないことを条件とし；

さらに、 Y^2 が、NHであり、 Y^1 が、Nであり、およびRが、5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-NH₂C(=O)-チアゾール-2-イルまたはベンジルであるとき、 R^1 は、ベンジルでないことを条件とし；

さらに、 Y^2 が、NHであり、 Y^1 が、Nであるとき、XおよびWは、両方とも $S(O)_n$ でないことを条件とし；

さらに、XおよびWが、NHであり、 Y^2 が、NHであり、 Y^1 が、Nであり、Rおよび R^1 が、場合により置換されているフェニルであり、環Aが、4および6位に窒素を有するとき、 R^2 は、ピペリジニルでないことを条件とし；ならびに

さらに、 Y^2 が、NHであり、 Y^1 が、Nであり、環Aが、4および6位に窒素を有するとき、R、 R^1 および R^2 は、すべてピリジニルではないかあるいはすべてトリアゾリルでないことを条件とする)

の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項2】

WおよびXが、Oおよび NR^4 から独立して選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Wが、OまたはNHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Xが、OまたはNHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Wが、NHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Y^1 および Y^2 が、O、S、Nおよび NR^4 から独立して選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

Y^2 が、O、SおよびNHから選択され、 Y^1 が、Nであり、破線 b が、二重結合を示

10

20

30

40

50

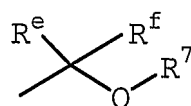
す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R が、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルから選択される置換または非置換アリール、置換または非置換 5 から 6 員ヘテロアリール、 C_{3-6} -シクロアルキル、および置換または非置換 9 から 14 員二環式または三環式ヘテロシクリルから選択され；この場合、置換 R が、ハロ、 $-OR^3$ 、オキソ、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-NH(C_1-C_4$ アルキレニル $R^3)$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキレニル) NR^3R^3 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、アミノ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキルアミノ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルアミノ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、場合により置換されている 5 から 6 員ヘテロシクリルカルボニルアルキル、 C_1-4 -アルコキシカルボニルアミノ- C_1-6 -アルキル、

10

【化 2】



、場合により置換されている C_{4-6} -シクロアルキル、場合により置換されている 5 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されているフェニル- C_1-6 -アルキレニル、場合により置換されている 5 から 6 員ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルキレニル、5 から 6 員ヘテロシクリル- C_2-C_6 -アルケニルエニル、 C_1-4 -アルキル、シアノ、 C_1-4 -ヒドロキシアルキル、ニトロおよび C_1-4 -ハロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており； R^e および R^f が、H および C_1-2 -ハロアルキルから独立して選択され； R^7 が、H、 C_1-3 -アルキル、場合により置換されているフェニル- C_1-3 -アルキル、4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル- C_1-C_3 -アルキル、 C_1-3 -アルコキシ- C_1-2 -アルキルおよび C_1-3 -アルコキシ- C_1-3 -アルコキシ- C_1-3 -アルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

30

【請求項 9】

R が、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、シクロヘキシル、インダゾリル、インドリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリル、キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザ-フルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a]イソキノリル、ベンゾジオキサニルおよびキナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R が、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、メチルピペラジニルメチル、イソプロピル-ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルプロピル、モルホリニルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリニルエチル、1-(4-モルホリニル)-2, 2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、1-メチルピロリジ

40

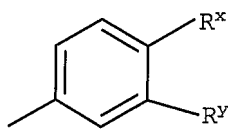
50

ニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、*s*-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(*N*-イソプロピルアミノ)エチル、2-(*N*-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

Rが、

【化3】



(式中、

R^X は、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、*s*-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから選択され、 R^Y は、4-メチルピペラジニル
スルホニル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、4-メチルピペラジ
ニルプロピル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、
4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノ-ピペリジニルメチル、4-ジメチル
アミノ-ピペリジニルメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、1-メ
チルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピ
ペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4
-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジ
ン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジ
ン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロ
ピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエト
キシ、2-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)アセチルアミノおよび2-(*N*, *N*-ジメチルア
ミノ)エチルアミノから選択される)

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R^1 が、

1個またはそれ以上の窒素原子を含む置換または非置換5から6員ヘテロアリール、
置換フェニル、および

置換または非置換9から10員二環式または13から14員三環式ヘテロシクリル
から選択され；この場合、置換 R^1 が、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

O_2R^3 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 NR^3R^3 、 $SO_2NR^3R^3$ 、 $NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ- C_{1-4} -アルコキシ、および R^5 で置換されている C_{1-4} -アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R^1 が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、ピリダジニル、置換フェニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリジン-4-イル、ピラゾロ[2, 3, b]ピリジン-4-イル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリル、ナフチリジニルおよびキナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R^1 が、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-2} -アルコキシ、 C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-2} -アルコキシ、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル- C_{1-2} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-2} -アルキルアミノ、アミノスルホニル、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、 C_{1-2} -アルキルアミノ- C_{1-2} -アルコキシ、 C_{1-2} -アルキルアミノ- C_{1-2} -アルキル、 C_{1-2} -アルキルアミノ- C_{2-3} -アルキルアミノ、 C_{1-2} -ヒドロキシアルキル、 C_{1-2} -アミノアルキル、および C_{1-2} -ハロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

R^1 が、4-ピリジル、トリアゾリル、4-ピリミジニル、4-ピリダジニル、フェニル、5-インダゾリル、4-キノリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリジン-4-イル、ピラゾロ[2, 3, b]ピリジン-4-イル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-4-イル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キノザリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R^1 が、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルピペリジニルメトキシ、アミノスルホニル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルメトキシ、ピペリジン-1-イルエトキシ、モルホリノエトキシ、ピロリジン-1-イルエトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、ジメチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノプロピルアミノ、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメチル、場合により置換されているピペリジニル、モルホリニル、場合により置換されているピペラジニル、および場合により置換されているフェニルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

R^2 が、H、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-2} -アルコキシ、 C_{1-2} -ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-2} -アルキルアミノ、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル- C_{1-2} -アルキルアミノ、アミノスルホニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、 C_{1-4} -アルキル、シアノ、 C_{1-2} -ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} -カルボキシアルキル、ニトロ、 C_{2-3} -アルケニル、 C_{2-3} -アルキニルおよび C_{1-2} -ハロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 15】

R^2 が、H、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、ジメチルアミノ、アミノスルホニル、カルボキシメチル、シクロプロピル、場合により置換されているフェニル、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、ニトロ、プロペニル、プロピニル、トリフルオロメチル、ならびにチエニル、フラニル、ピリジル、イミダゾリルおよびピラゾリルから選択される非置換または置換ヘテロアリアルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^2 が、H であり； R^3 が、H、 C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、4 から 6 員ヘテロシクリル、4 から 6 員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキルおよび C_{1-2} -ハロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 17】

R^4 が、H、 C_{1-3} -アルキル、フェニル、5 から 6 員ヘテロシクリル、 C_5-C_6 -シクロアルキル、および C_{1-3} -ハロアルキルから独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

4- {2- [3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-4-ペンタフルオロエチル-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

20

4- {2- [3- (2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

30

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-[5- (キノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン；

[3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-[5- (キノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン；

4- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [4-クロロ-3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

40

[4-クロロ-3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-[5- (キノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-アミン；

[3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]-[5- (キノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-アミン；

5- ((6, 7-ビス (メトキシ)-4-キノリニル) オキシ)-N- (4-クロロ-3- ((4-メチル-1-ピペラジニル) メチル) フェニル)-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-アミン；

N- (4-クロロ-3- ((4-メチル-1-ピペラジニル) メチル) フェニル)-5

50

ー (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イルオキシ) -1, 3-ベンゾオキサゾール2-アミン;

N-(4-クロロ-3-((2S)-1-メチル-2-ピロリジニル)メチル)オキシ)フェニル)-5-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イルオキシ) -1, 3-ベンゾオキサゾール2-アミン; および

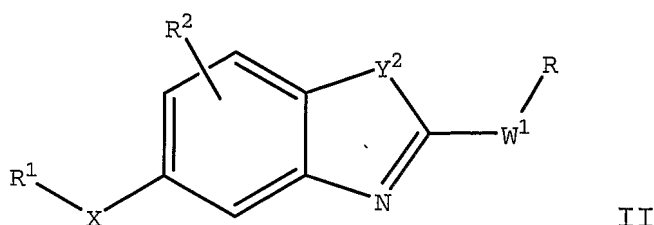
4-((2-((4-クロロ-3-((2S)-1-メチル-2-ピロリジニル)メチル)オキシ)フェニル)アミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール5-イル)オキシ)-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド

から選択される、請求項1に記載の化合物またはその医薬適合性の誘導体。

【請求項19】

式II:

【化4】



II

(式中、

W^1 および X は、独立して、O または NH であり;

Y^2 は、O または NR^4 であり;

n は、0、1 または 2 であり;

R は、

a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、

b) 置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリル、

c) 置換または非置換 9 から 13 員縮合ヘテロシクリル、および

d) 置換または非置換シクロアルキル

から選択され、この場合、置換 R は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、オキソ、 $-OC(O)R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコシアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており;

R^1 は、

a) 非置換または置換 5 または 6 員窒素含有ヘテロアリール、

b) 非置換または置換 9 または 10 員縮合窒素含有ヘテロアリール、および

c) フェニル

から選択され、この場合、置換 R^1 は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、オキソ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており;

R^2 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換さ

10

20

30

40

50

れているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であり；

R^3 は、H、低級アルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_6$ - シクロアルキルアルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキルおよび低級ハロアルキルから独立して選択され；

R^4 は、H、および $C_1 - 2$ アルキルから独立して選択され；ならびに

R^6 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CONR^3R^3$ 、 $-COR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシおよびニトロから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基である）

の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項 20】

W^1 が、NH である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

X が、O である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

X が、NH である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 23】

Y^2 が、NH または NCH_3 である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 24】

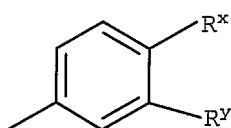
R が、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、シクロヘキシル、インダゾリル、インドリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザフルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a]イソキノリル、ベンゾジオキサニルおよびキナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R が、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、メチルピペラジニルメチル、イソプロピル-ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルプロピル、モルホリニルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリニルエチル、1-(4-モルホリニル)-2, 2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、1-メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロ

メトキシ、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、請求項19に記載の化合物。 10

【請求項25】

Rが、

【化5】



(式中、

R^Xは、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから選択され、R^Yは、4-メチルピペラジニルスルホニル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、4-メチルピペラジニルプロピル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノピペリジニルメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-(N,N-ジメチルアミノ)アセチルアミノおよび2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノから選択される) 30

である、請求項19に記載の化合物。

【請求項26】

Rが、置換または非置換5から6員ヘテロシクリルである、請求項19に記載の化合物。 40

【請求項27】

Rが、置換または非置換9から11員縮合ヘテロシクリルである、請求項19に記載の化合物。

【請求項28】

R¹が、非置換または置換5または6員窒素含有ヘテロアリアルから選択される、請求項19に記載の化合物。

【請求項29】

R¹が、非置換または置換フェニルから選択される、請求項19に記載の化合物。

【請求項30】

R¹が、非置換または置換9または10員窒素含有不完全飽和ヘテロシクリルおよび非 50

置換または置換 9 または 10 員窒素含有ヘテロアリールから選択される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 31】

R^1 が、4-ピリジル、トリアゾリル、4-ピリミジニル、4-ピリダジニル、フェニル、5-インダゾリル、4-キノリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1, 3] ジオキソリル、ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロピロロ[2, 3-d] ピリジン-4-イル、ピラゾロ[2, 3, b] ピリジン-4-イル、イミダゾ[4, 5-b] ピリジン-4-イル、ピロロ[2, 3-b] ピリジン-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、および 4-キノザリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R^1 が、クロロ、フルオロ、ブromo、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルピペリジニルメトキシ、アミノスルホニル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルメトキシ、ピペリジン-1-イルエトキシ、モルホリノエトキシ、ピロリジン-1-イルエトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、ジメチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノプロピルアミノ、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメチル、場合により置換されているピペリジニル、モルホリニル、場合により置換されているピペラジニル、および場合により置換されているフェニルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 32】

Y^2 が、O である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 33】

W^1 および X が、独立して、O または NH であり；

Y^2 が、O または NH であり；

R が、

- a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、
- b) 置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリル、
- c) 置換または非置換 9 から 13 員縮合ヘテロシクリル、および
- d) 置換または非置換シクロアルキル

から選択され、この場合、置換 R は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、オキソ、 $-OC(O)R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコシアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^1 が、

- a) 非置換または置換 5 または 6 員窒素含有ヘテロアリール、
- b) 非置換または置換 9 または 10 員縮合窒素含有ヘテロアリール、および
- c) フェニル

から選択され、この場合、置換 R^1 は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、オキソ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^2 が、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR$

³、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基であり；

R^3 が、H、低級アルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキルアルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキルおよび低級ハロアルキルから独立して選択され；

R^4 が、H、および C_1-2 アルキルから独立して選択され；ならびに

R^6 が、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CONR^3R^3$ 、 $-COR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシおよびニトロから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基であるが、

但し、 Y^2 が、NHであり、Wが、NHであり、XがNHであるとき、 R^1 が、5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)アミノカルボニル)チアゾール-2-イルでないことを条件とし；

さらに、 Y^2 が、NHであるとき、 R^1 が、2-(置換アミノカルボニル)ピリド-4-イルでないことを条件とし；

さらに、 Y^2 が、Oであるとき、およびRが、フェニルまたは置換フェニルであるとき、 R^1 が、2-(置換アミノカルボニル)ピリド-4-イルでないことを条件とする、請求項19に記載の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項34】

Rが、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、シクロヘキシル、インダゾリル、インドリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザフルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a]イソキノリル、ベンゾジオキサニルおよびキナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換Rが、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリン-4-イルメチル、4-メチルピペラジニル-1-イルメチル、4-イソプロピル-ピペラジニル-1-イルメチル、4-メチルピペラジニル-1-イルプロピル、モルホリン-4-イルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリン-4-イルエチル、1-(4-モルホリニル)-2, 2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、4-(ジメチルアミノエチル)ピペラジニル-1-イルメチル、1-メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1, 1-ジ(トリフル

10

20

30

40

50

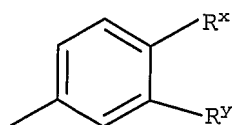
オロメチル) - 1 - (ピペリジニルエトキシ) メチル、1, 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - (メトキシエトキシエトキシ) メチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1 - アミノエチル、2 - アミノエチル、1 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、4 - クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ、ピペリジン - 4 - イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリン - 4 - イルエチルオキシ、4 - メチルピペラジン - 1 - イルエトキシ、4 - イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン - 4 - イルメトキシ、4 - メチルピペリジン - 1 - イルメトキシ、1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イルメトキシ、1 - ピロリジニルメトキシ、1 - ピロリジニルエトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルエトキシ、2 - テトラヒドロフリルメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている、請求項 33 に記載の化合物。

10

【請求項 35】

R が、

【化 6】



20

(式中、

R^X は、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチル、s - ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1, 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから選択され、 R^Y は、H、4 - メチルピペラジニルスルホニル、トリフルオロメチル、モルホリニルメチル、4 - メチルピペラジニルメチル、3 - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イルメチル、4 - メチルピペラジニルプロピル、4 - イソプロピルピペラジニルメチル、4 - メチルピペリジニルメチル、4 - アミノピペリジニルメチル、4 - メチルアミノ - ピペリジニルメチル、4 - ジメチルアミノ - ピペリジニルメチル、1 - メチルピロリジン - 2 - イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4 - メチルピペラジン - 1 - イルエトキシ、4 - (ジメチルアミノエチル) ピペラジン - 1 - イルメチル、4 - イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン - 4 - イルメトキシ、4 - メチルピペリジン - 1 - イルメトキシ、1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - ピロリジニルメトキシ、1 - ピロリジニルエトキシ、1 - メチルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イルメトキシ、3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルエトキシ、2 - テトラヒドロフリルメトキシ、ジエチルアミノエトキシ、2 - (N, N - ジメチルアミノ) アセチルアミノおよび 2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチルアミノから選択される) である、請求項 33 に記載の化合物。

30

40

【請求項 36】

R^1 が、4 - ピリジル、トリアゾリル、4 - ピリミジニル、4 - ピリダジニル、フェニル、6 - インダゾリル、4 - キノリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル、2 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - ピロロ [2, 3 - d] ピリジン - 4 - イル、ピラゾロ [2,

50

3, b] ピリジン-4-イル、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-4-イル、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換R¹が、クロロ、フルオロ、プロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルピペリジニルメトキシ、アミノスルホニル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルメトキシ、ピペリジン-1-イルエトキシ、モルホリノエトキシ、ピロリジン-1-イルエトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、メチルアミノカルボニル、1-ピロリジニルブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノプロピルアミノ、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメチル、場合により置換されているピペリジニル、モルホリニル、場合により置換されているピペラジニル、および場合により置換されているフェニルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、請求項33に記載の化合物。

【請求項37】

R¹が、非置換または置換9または10員縮合窒素含有ヘテロアリールから選択される、請求項33に記載の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項38】

R¹が、6-インダゾリル、4-キノリル、ピロロ [2, 3-d] プリミジン-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [2, 3, b] ピリジン-4-イル、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-4-イル、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キナゾリニルから選択される置換または非置換環である、請求項33に記載の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項39】

R¹が、置換または非置換ピロロ [2, 3-b] プリミジン-4-イルである、請求項33に記載の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項40】

R¹が、置換または非置換4-キノリルである、請求項33に記載の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項41】

R¹が、置換または非置換4-キナゾリニルである、請求項33に記載の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項42】

R¹が、置換または非置換ピロロ [2, 3-d] プリミジン-4-イルである、請求項33に記載の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項43】

R²が、HまたはC1である、請求項33に記載の化合物。

【請求項44】

[4-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-[5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン；

[4-クロロ-3-((2S)-1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-[5-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-アミン；

4-{2-[4-クロロ-3-((2S)-1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸アミド；

4-{2-[4-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルア

ミド；

4- { 2- [4-クロロ-3- (ピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- { 2- [4-クロロ-3- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- { 2- [4-クロロ-3- [4- (2-ジメチルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イルメチル] -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- { 2- [4-クロロ-3- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] ； 10

4- { 7-クロロ-2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- { 2- [4-クロロ-3- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- { 2- [4-クロロ-3- ((2S) -1-イソプロピル-ピロリジン-2-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] - [7-クロロ-5- (キノリン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール2-イル] -アミン 20

；
[4-クロロ-3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ) -フェニル] - [5- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール2-イル] -アミン；

[4-クロロ-3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ) -フェニル] - [5- (6, 7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール2-イル] -アミン；

[4-クロロ-3- (3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル) -フェニル] - [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール2-イル] -アミン； 30

[4-クロロ-3- (1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ) -フェニル] - [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール2-イル] -アミン；

[4-クロロ-3- (1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニル] - [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール2-イル] -アミン；および

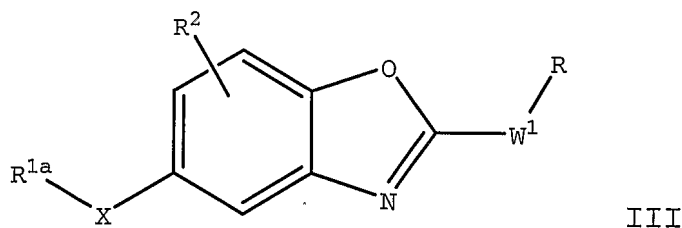
(4-クロロフェニル) - [5- (6, 7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ) -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -アミン

から選択される、請求項1に記載の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項45】 40

式 I I I：

【化7】



(式中、

W¹ および X は、独立して、O または NH であり；

R は、

a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、

b) 置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリル、

c) 置換または非置換 9 から 13 員縮合ヘテロシクリル、および

d) 置換または非置換シクロアルキル

から選択され、この場合、置換 R は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、オキソ、 $-OC(O)R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコシアルコキシ、ニトロ、および R⁶ で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^{1a} は、非置換または置換 9 または 10 員縮合窒素含有ヘテロアリールから選択され、この場合、置換 R¹ は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、オキソ、および R⁶ で置換されている低級アルキルから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R² は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、ニトロ、および R⁶ で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であり；

R³ は、H、低級アルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されている C₃-C₆-シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている C₃-C₆-シクロアルキルアルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキルおよび低級ハロアルキルから独立して選択され；

R⁴ は、H、および C₁₋₂ アルキルから独立して選択され；ならびに

R⁶ は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CONR^3R^3$ 、 $-COR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシおよびニトロから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基である）

の化合物およびその医薬適合性の誘導体。

【請求項 46】

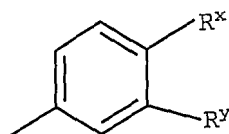
R が、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、シクロヘキシル、インダゾリル、インドリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、テトラヒドロキノリル、2, 3, 4

, 4 a, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-3-アザーフルオレニル、5, 6, 7-トリヒ
 ドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [3, 4-a] イソキノリル、ベンゾジオキサニルおよび
 キナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R が、ブromo、
 クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミ
 ノスルホニル、4-メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニ
 ルメチル、モルホリン-4-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-
 イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルプロピル
 、モルホリン-4-イルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリン-4-イルエ
 チル、1-(4-モルホリニル)-2, 2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピ
 ペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、4-(ジメチルアミノエチル) ピペラジン-
 1-イルメチル、1-メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホ
 ニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボ
 ニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、
 t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチ
 ル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1, 1-ジ(トリフル
 オロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)
 -1-(メトキシエトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ
 エチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-アミノエ
 チル、2-アミノエチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロ
 ピルアミノ)エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミ
 ノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1-メチル-ピペリジン-4-イル
 オキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリン-4-イル
 エチルオキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニ
 ルエトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ
 、1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメ
 トキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-
 イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、1-ピロリジニルメト
 キシ、1-ピロリジニルエトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジ
 メチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-テトラヒドロフリルメトキシ、イソ
 プロポキシ、メトキシおよびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換
 されている、請求項45に記載の化合物。

【請求項47】

R が、

【化8】



(式中、

R^X は、ブromo、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブ
 チル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1, 1-ジ(トリフル
 オロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イ
 ソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから選択され、 R^Y は、H、4-メチルピペラジ
 ニルスルホニル、トリフルオロメチル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメ
 チル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジニルプロピ
 ル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、4-アミノ
 ピペリジニルメチル、4-メチルアミノ-ピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノ-ピ
 ペリジニルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジ
 メチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチル
 ピペラジン-1-イルエトキシ、4-(ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イルメ

チル、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメトキシ、1-ピロリジニルメトキシ、1-ピロリジニルエトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-テトラヒドロフリルメトキシ、ジエチルアミノエトキシ、2-(N, N-ジメチルアミノ)アセチルアミノおよび2-(N, N-ジメチルアミノ)エチルアミノから選択される)である、請求項45に記載の化合物。

【請求項48】

R^{1a}が、6-インダゾリル、4-キノリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキサリル、ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリジン-4-イル、ピラゾロ[2, 3, b]ピリジン-4-イル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-4-イル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換R¹が、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルピペリジニルメトキシ、アミノスルホニル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルメトキシ、ピペリジン-1-イルエトキシ、モルホリノエトキシ、ピロリジン-1-イルエトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、メチルアミノカルボニル、1-ピロリジニルブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノプロピルアミノ、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメチル、場合により置換されているピペリジニル、モルホリニル、場合により置換されているピペラジニル、および場合により置換されているフェニルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、請求項45に記載の化合物。

【請求項49】

R²が、HまたはClである、請求項45に記載の化合物。

【請求項50】

医薬適合性の担体および請求項1から49のいずれかに記載される化合物を含む医薬組成物。

【請求項51】

請求項1から49のいずれかに記載される化合物の有効量を投与することを含む、被験者における癌を治療する方法。

【請求項52】

抗生物質タイプの薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、ホルモン薬、免疫薬、インターフェロントタイプの薬剤および他の薬剤から選択される化合物との併用を含む、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

請求項1から49のいずれかに記載される化合物の有効量を投与することを含む、被験者における脈管形成を治療する方法。

【請求項54】

請求項1から49のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における増殖関連疾患を治療する方法。

【請求項55】

疾患が、炎症または炎症関連疾患である、請求項54に記載の方法。

【請求項56】

請求項1から49のいずれかに記載される化合物の有効量を投与することを含む、被験者における腫瘍内の血流を減少させる方法。

10

20

30

40

50

【請求項 57】

請求項 1 から 49 のいずれかに記載される化合物の有効量を投与することを含む、被験者における腫瘍サイズを低下させる方法。

【請求項 58】

請求項 1 から 49 のいずれかに記載される化合物の有効量を投与することを含む、被験者における糖尿病性網膜症を治療する方法。

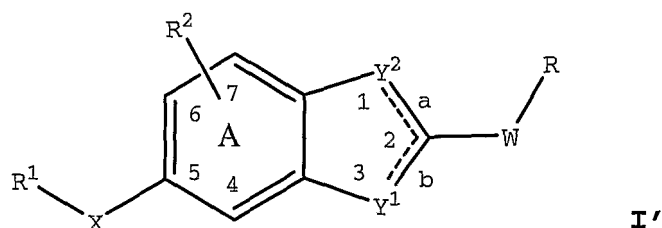
【請求項 59】

請求項 1 から 49 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における K D R 関連疾患を治療する方法。

【請求項 60】

式 I' :

【化 9】



10

(式中、

W および X は、O、S(O)_n および NR⁴ から独立して選択され；

Y¹ および Y² は、O、S(O)_n、N および NR⁴ から独立して選択され；

環 A は、独立して 4、6 または 7 位に、場合により窒素原子を含有し；

n は、0、1 または 2 であり；

R は、

a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、

b) 置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリル、

c) 置換または非置換 9 から 14 員縮合ヘテロシクリル、

d) 置換または非置換シクロアルキル、

e) 置換または非置換シクロアルケニル、および

f) アルキル

20

30

から選択され、この場合、置換 R は、ハロ、-OR³、-SR³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、-C(O)R³、-NR³R³、オキソ、-OC(O)R³、-SO₂R³、-SO₂NR³R³、-NR³C(O)OR³、-NR³C(O)R³、-NR³C(O)NR³R³、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および R⁵ で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R¹ は、

a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、

b) 置換または非置換 4 から 6 員ヘテロシクリル、

c) 置換または非置換 9 から 14 員縮合ヘテロシクリル、

d) 置換または非置換アリールアルキル、および

e) 置換または非置換ヘテロシクリルアルキル

40

から選択され、この場合、置換 R¹ は、ハロ、-OR³、-SR³、-SO₂R³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、-C(O)R³、-NR³R³、-SO₂NR³R³、-NR³C(O)OR³、-NR³C(O)R³、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、R⁵ で置換されている低級アルキルから独立して選択

50

される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^2 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、 R^5 で置換されている低級アルキル、 R^5 で置換されている低級アルケニル、および R^5 で置換されている低級アルキニルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であり；

R^3 は、H、低級アルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_6$ -シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され； 10

R^4 は、H、および低級アルキルから独立して選択され；ならびに

R^5 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であるが； 20

但し、 Y^1 および Y^2 の一方が、N または NH であることを条件とし；ならびに

さらに、破線 a および b の一方だけが、二重結合を示すことを条件とする)

化合物およびその医薬適合性の誘導体の有効量を投与することを含む、被験者における脈管形成を治療する方法。

【請求項 6 1】

癌の治療薬を製造するための、請求項 1 から 4 9 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 2】

抗生物質タイプの薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、ホルモン薬、免疫薬、インターフェロントタイプの薬剤および他の薬剤から選択される化合物との併用を含む、請求項 5 1 の使用。 30

【請求項 6 3】

脈管形成の治療薬を製造するための、請求項 1 から 4 9 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 4】

KDR 関連疾患の治療薬を製造するための、請求項 1 から 4 9 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 5】

増殖関連疾患の治療薬を製造するための、請求項 1 から 4 9 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 6】

腫瘍内の血流を減少させる薬物を製造するための、請求項 1 から 4 9 に記載の化合物の使用。 40

【請求項 6 7】

腫瘍サイズを低下させる薬物を製造するための、請求項 1 から 4 9 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 8】

糖尿病性網膜症の治療薬を製造するための、請求項 1 から 4 9 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬の分野に存するものであり、具体的には、癌および脈管形成関連疾患を治療するための化合物、組成物、使用および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、細胞機能に対する制御を維持するための多種多様な細胞プロセスの調節において中心的な役割を果たす蛋白質の大きなファミリーを表す。こうしたキナーゼの一部の例としては、a b l、A k t、b c r-a b l、B l k、B r k、B t k、c-k i t、c-m e t、c-s r c、c-f m s、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 4、C D K 5、C D K 6、C D K 7、C D K 8、C D K 9、C D K 10、c R a f 1、C S F 1 R、C S K、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、E r k、F a k、f e s、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、F G F R 5、F g r、f l t-1、F p s、F r k、F y n、H c k、I G F-1 R、I N S-R、J a k、K D R、L c k、L y n、M E K、p 38、P D G F R、P I K、P K C、P Y K 2、r o s、t i e、t i e 2、T R K、Y e s、およびZ a p 70が挙げられる。こうしたキナーゼを阻害することが重要な治療ターゲットになってきた。

【0003】

一定の疾病、例えば、網膜症（糖尿病性網膜症を含む）、加齢性黄斑変性などの目の新生血管；乾癬；血管芽細胞腫；血管腫；動脈硬化；リウマチ様もしくはリウマチ性炎症性疾患、特に関節炎（関節リウマチを含む）、または慢性喘息などの他の炎症性疾患などの炎症性疾患；動脈もしくは移植後のアテローム硬化症；子宮内膜症；ならびに腫瘍性疾患、例えば、いわゆる充実性腫瘍および流動性腫瘍（白血病など）は、調節を欠く脈管形成を随伴することが公知である。

【0004】

胚の発生と正常な成長、両方の間、ならびに多数の病的異常および疾病には、脈管系およびこの成分の成長および分化を調節するネットワークの中心に、「血管内皮細胞増殖因子」（V E G F；当初は「血管透過性因子」、V P Fと呼ばれていた）として公知である脈管形成因子とともにこの細胞受容体が存在する（G. B r e i e r ら、T r e n d s i n C e l l B i o l o g y, 6, 454-456（1996）参照）。

【0005】

V E G Fは、「血小板由来増殖因子」（P D G F）に関連した二量体型ジスルフィド結合46 k D a糖蛋白である。これは、正常な細胞系統および腫瘍細胞系統によって生産され；内皮細胞特異的分裂誘発因子であり、インビボ試験系（例えば、ウサギ角膜）において脈管形成活性を示し、内皮細胞および単球に対して走化性であり、ならびに毛細血管形成中の細胞外基質の蛋白分解性の変性に関与するプラスミノゲン活性化因子を内皮細胞に誘導する。V E G Fのアイソフォームは多数知られており、これらは同等の生物学的活性を示すが、これらを分泌する細胞のタイプおよびこれらのヘパリン結合能は異なる。加えて、V E G Fファミリーには、「胎盤増殖因子」（P l G F）およびV E G F-Cなどの他のメンバーが存在する。

【0006】

V E G F受容体（V E G F R）は、膜貫通型受容体チロシンキナーゼである。これらは、七つの免疫グロブリン様ドメインを有する細胞外ドメインおよび細胞内チロシンキナーゼドメインによって特徴づけられる。様々なタイプのV E G F受容体、例えば、V E G F R-1（f l t-1としても公知である）、V E G F R-2（K D Rとしても公知である）およびV E G F R-3が公知である。

【0007】

非常に多数のヒト腫瘍、特に神経膠腫および癌腫は、高レベルのV E G Fおよびこの受容体を発現する。これは、腫瘍細胞によって放出されたV E G Fが、パラクリン方式で、また、血液供給の増進によって毛細血管の成長および腫瘍内皮の増殖を刺激し、腫瘍の成長を加速するという仮説を導いた。V E G Fの発現の増加によって、神経膠腫の患者における脳水腫の発生を説明することができた。インビボでの腫瘍脈管形成因子としてのV E

G F の役割の直接的な証拠は、V E G F の発現または V E G F の活性を阻害した研究で示される。これは、抗 V E G F 抗体を用いて、シグナル変換を阻害するネガティブ優性の V E G F R - 2 突然変異体を用いて、およびアンチセンス - V E G F R N A 法を用いて達成された。すべてのアプローチが、腫瘍脈管形成阻害の結果としてインビボで神経膠腫細胞系統または他の腫瘍細胞系統の成長の低下を招いた。

【0008】

脈管形成は、直径約 1 から 2 mm を超えて成長する腫瘍の絶対前提条件と考えられており、この境界線までは、酸素および栄養は拡散によって腫瘍細胞に供給することができる。従って、すべての腫瘍は、この由来および原因に拘わらず、一定のサイズに達した後、この成長が脈管形成に依存する。

10

【0009】

次の 3 つの主要メカニズムが、腫瘍に対する脈管形成阻害剤の活性において重要な役割を果たしている：1) 無血管休止腫瘍への脈管、特に毛細血管の成長の阻害。結果、細胞死と増殖の間で達成されるバランスによって正味の細胞成長が無くなる。2) 腫瘍への、および腫瘍からの血流不在による、腫瘍細胞の移動防止。ならびに 3) 内皮細胞増殖の抑制、従って、血管を正常に並べる内皮細胞により周辺組織に及ぼされるパラクリンの成長刺激作用の回避。R. Connell および J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11, 77-114 (2001) 参照。

【0010】

V E G F が独特なのは、これらが、脈管透過性亢進および水腫形成に寄与することが公知である唯一の脈管形成性増殖因子であるという点である。実際、多くの他の増殖因子の発現または投与に随伴する脈管透過性亢進および水腫は、V E G F の生産によって媒介されるようである。

20

【0011】

炎症性サイトカインは、V E G F の生産を刺激する。低酸素によって、非常に多数の組織において V E G F の著しいアップレギュレーションが生じ、従って、梗塞、閉塞、虚血、貧血または循環障害を含む状況により、V E G F / V P F 媒介反応が一般に引き出される。水腫を随伴し、経内皮交換および高分子血管外遊出（多くの場合、漏出を随伴する）を変化させる脈管透過性亢進によって、基質沈着過多、異所支質増殖、線維症が生じ得る。従って、V E G F 媒介透過性亢進は、これらの病因的特徴を有する疾患に有意に寄与し得る。こうした理由で、脈管形成の調節剤が、重要な治療ターゲットとなってきた。

30

【0012】

現行の発明の化合物は、癌治療のためなどの脈管形成の阻害剤としては記載されていない。

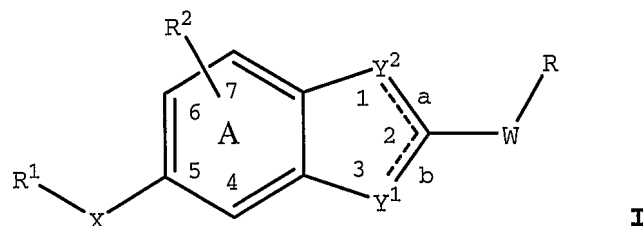
【発明の開示】

【0013】

癌および脈管形成の治療に有用な化合物の 1 つの類は、式 I :

【0014】

【化 10】



40

(式中、

W および X は、O、S (O)_n および N R⁴ から独立して選択され；

Y¹ および Y² は、O、S (O)_n、N および N R⁴ から独立して選択され；

環 A は、独立して 4、6 または 7 位に、場合により窒素原子を含有し；

50

n は、0、1 または 2 であり；

R は、

- a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、
- b) 置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリル、
- c) 置換または非置換 9 から 14 員縮合ヘテロシクリル、
- d) 置換または非置換シクロアルキル、および
- e) 置換または非置換シクロアルケニル

から選択され、この場合、置換 R は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、オキソ、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、 R^5 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^1 は、

- a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、
- b) 置換または非置換 4 から 6 員ヘテロシクリル、
- c) 置換または非置換 9 から 14 員縮合ヘテロシクリル、
- d) 置換または非置換アリールアルキル、および
- e) 置換または非置換ヘテロシクリルアルキル

から選択され、この場合、置換 R^1 は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、 R^5 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^2 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、 R^5 で置換されている低級アルキル、 R^5 で置換されている低級アルケニル、および R^5 で置換されている低級アルキニルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であり；

R^3 は、H、低級アルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている C_3-C_6 シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され；

R^4 は、H、および低級アルキルから独立して選択され；ならびに

R^5 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であるが；

但し、 Y^1 および Y^2 の一方が、N または NH であることを条件とし；さらに、破線 a および b の一方だけが、二重結合を示すことを条件とし；さらに、 Y^2 が、S であり、Y

¹ が、Nであるとき、XまたはWのいずれか一方は、S (O)_n ではないことを条件とし；さらに、Y² が、Sであり、Y¹ が、Nであるとき、R¹ は、2-HO₂C-フェニル、1H-ピロール-2, 5-ジオンまたはベンゾチアゾールでないことを条件とし；さらに、Y² が、Sであり、Y¹ が、Nであるとき、RまたはR¹ は、置換イソインドロンでないことを条件とし；さらに、Xが、Oであり、Wが、NHであり、Y² が、Oであり、Y¹ が、Nであり、およびRが、4-(ジエチルアミノエトキシ)フェニルであるとき、R¹ は、ベンジルでないことを条件とし；さらに、Y² が、NHであり、Y¹ が、Nであり、およびRが、5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-NH-C(=O)-チアゾール-2-イルまたはベンジルであるとき、R¹ は、ベンジルでないことを条件とし；さらに、Y² が、NHであり、Y¹ が、Nであるとき、XおよびWは、両方ともS (O)_n ではないことを条件とし；さらに、XおよびWが、NHであり、Y² が、NHであり、Y¹ が、Nであり、RおよびR¹ が、場合により置換されているフェニルであり、環Aが、4および6位に窒素を有するとき、R² は、ペペリジニルでないことを条件とし；ならびに、さらに、Y² が、NHであり、Y¹ が、Nであり、環Aが、4および6位に窒素を有するとき、R、R¹ およびR² は、すべてピリジニルではないかあるいはすべてトリアゾリルでないことを条件とする)

10

およびその医薬適合性の誘導体によって定義される。

【0015】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、WおよびXが、OおよびNR⁴ から独立して選択される、式Iの化合物にも関する。

20

【0016】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Wが、OまたはNHである、式Iの化合物にも関する。一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Xが、OまたはNHである、式Iの化合物にも関する。一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Wが、NHである、式Iの化合物にも関する。

【0017】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Y¹ およびY² が、O、S、NおよびNR⁴ から独立して選択される、式Iの化合物にも関する。一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Y² が、O、SおよびNHから選択され、Y¹ が、Nであり、破線bが、二重結合を示す、式Iの化合物にも関する。

30

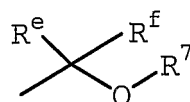
【0018】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Rが、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルから選択される置換または非置換アリール、置換または非置換5から6員ヘテロアリール、C₃-₆-シクロアルキル、および置換または非置換9から14員二環式または三環式ヘテロシクリルから選択され；この場合、置換Rが、ハロ、-OR³、オキソ、-SR³、-SO₂R³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、-C(O)R³、-NR³R³、-NH(C₁-C₄アルキレルR³)、-(C₁-C₄アルキレニル)NR³R³、-SO₂NR³R³、-NR³C(O)OR³、-NR³C(O)R³、アミノ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルキルアミノ-C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルアミノ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルコキシ、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリルカルボニルアルキル、C₁-₄-アルコキシカルボニルアミノ-C₁-₆-アルキル、

40

【0019】

【化11】



【0020】

50

、場合により置換されている $C_4 - 6$ - シクロアルキル、場合により置換されている 5 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されているフェニル - $C_1 - 6$ - アルキレニル、場合により置換されている 5 から 6 員ヘテロシクリル - $C_1 - C_6$ - アルキレニル、5 から 6 員ヘテロシクリル - $C_2 - C_6$ - アルケニルエニル、 $C_1 - 4$ - アルキル、シアノ、 $C_1 - 4$ - ヒドロキシアルキル、ニトロおよび $C_1 - 4$ - ハロアルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており； R^e および R^f が、H および $C_1 - 2$ - ハロアルキルから独立して選択され； R^7 が、H、 $C_1 - 3$ - アルキル、場合により置換されているフェニル - $C_1 - 3$ - アルキル、4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル - $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - 3$ - アルコキシ - $C_1 - 2$ - アルキルおよび $C_1 - 3$ - アルコキシ - $C_1 - 3$ - アルコキシ - $C_1 - 3$ - アルキルから選択される、式 I の化合物にも関する。

10

【0021】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R が、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、シクロヘキシル、インダゾリル、インドリル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノール - 7 - イル、1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 1 - ジオキソ - ベンゾ [d] イソチアゾリル、イソインドリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリル、キノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリル、テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1 H - 3 - アザ - フルオレニル、5, 6, 7 - トリヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [3, 4 - a] イソキノリル、ベンゾジオキサニルおよびキナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R が、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4 - メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、メチルピペラジニルメチル、イソプロピル - ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルプロピル、モルホリニルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリニルエチル、1 - (4 - モルホリニル) - 2, 2 - ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、1 - メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t* - ブチル、*s* - ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1, 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、1, 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - (ピペリジニルエトキシ) メチル、1, 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - (メトキシエトキシエトキシ) メチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1 - アミノエチル、2 - アミノエチル、1 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、4 - クロロフェノキシ、フェニルオキシ、ピペリジン - 4 - イルオキシ、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4 - メチルピペラジニルエトキシ、4 - イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン - 4 - メトキシ、4 - メチルピペリジン - 1 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている、式 I の化合物にも関する。

20

30

40

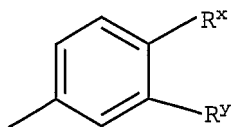
50

【0022】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Rが、

【0023】

【化12】



(式中、

10

R^Xは、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから選択され、R^Yは、4-メチルピペラジニルスルホニル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、4-メチルピペラジニルプロピル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノピペリジニルメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-(N,N-ジメチルアミノ)アセチルアミノおよび2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノから選択される)

20

である式Iの化合物にも関する。

【0024】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R¹が、1個またはそれ以上の窒素原子を含む置換または非置換5から6員ヘテロアリール、置換フェニル、および置換または非置換9から10員二環式または13から14員三環式ヘテロシクリルから選択され；この場合、置換R¹が、ハロ、-OR³、-SR³、-SO₂R³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、-C(O)R³、NR³R³、SO₂NR³R³、NR³C(O)OR³、-NR³C(O)R³、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、C₁₋₄-アルキルアミノ-C₁₋₄-アルコキシ、およびR⁵で置換されているC₁₋₄-アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、式Iの化合物にも関する。

30

【0025】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R¹が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、ピリダジニル、置換フェニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1,3-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリジン-4-イル、ピラゾロ[2,3,b]ピリジン-4-イル、イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリル、ナフチリジニルおよびキナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換R¹が、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₂-アルコキシ、C₁₋₂-アルコキシ-C₁₋₂-アルコキシ、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル-C₁₋₂-アルコキシ、アミノ、C₁₋₂-アルキルアミノ、アミノスルホニル、-NR³C(O)OR³、-NR³C(O)R³、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル、場合に

40

50

より置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、 C_{1-2} -アルキルアミノ- C_{1-2} -アルコキシ、 C_{1-2} -アルキルアミノ- C_{1-2} -アルキル、 C_{1-2} -アルキルアミノ- C_{2-3} -アルキルアミノ、 C_{1-2} -ヒドロキシアルキル、 C_{1-2} -アミノアルキル、および C_{1-2} -ハロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、式Iの化合物にも関する。

【0026】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^1 が、4-ピリジル、トリアゾリル、4-ピリミジニル、4-ピリダジニル、フェニル、5-インダゾリル、4-キノリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリジン-4-イル、ピラゾロ[2,3,b]ピリジン-4-イル、イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キノザリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R^1 が、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルピペリジニルメトキシ、アミノスルホニル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルメトキシ、ピペリジン-1-イルエトキシ、モルホリノエトキシ、ピロリジン-1-イルエトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、ジメチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノプロピルアミノ、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメチル、場合により置換されているピペリジニル、モルホリニル、場合により置換されているピペラジニル、および場合により置換されているフェニルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、式Iの化合物にも関する。

10

20

【0027】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^2 が、H、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-2} -アルコキシ、 C_{1-2} -ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-2} -アルキルアミノ、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル- C_{1-2} -アルキルアミノ、アミノスルホニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、場合により置換されている5から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、 C_{1-4} -アルキル、シアノ、 C_{1-2} -ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} -カルボキシアルキル、ニトロ、 C_{2-3} -アルケニル、 C_{2-3} -アルキニルおよび C_{1-2} -ハロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基である、式Iの化合物にも関する。

30

【0028】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^2 が、H、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、ジメチルアミノ、アミノスルホニル、カルボキシメチル、シクロプロピル、場合により置換されているフェニル、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、ニトロ、プロペニル、プロピニル、トリフルオロメチル、ならびにチエニル、フラニル、ピリジル、イミダゾリルおよびピラゾリルから選択される非置換または置換ヘテロアリアルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基である、式Iの化合物にも関する。

40

【0029】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^2 が、Hであり； R^3 が、H、 C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、4から6員ヘテロシクリル、4から6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキルおよび C_{1-2} -ハロアルキルから選択される、式Iの化合物にも関する。

【0030】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^4 が、H、 C_{1-3} -アルキル、フェニル、5から6員ヘテロシクリル、 C_5 - C_6 -シクロアルキル、および C_{1-3} -ハロアルキルから独立して選択される、式Iの化合物にも関する。

【0031】

50

本発明は、

置換 R^1 が、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、オキソ、および R^6 で置換されている低級アルキルから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^2 が、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基であり；

R^3 が、H、低級アルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキルアルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキルおよび低級ハロアルキルから独立して選択され；

R^4 が、H、および C_1-2 アルキルから独立して選択され；ならびに

R^6 が、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CONR^3R^3$ 、 $-COR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシおよびニトロから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基であるが；

但し、 Y^2 が、NHであり、Wが、NHであり、XがNHであるとき、 R^1 が、5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)アミノカルボニル)チアゾール-2-イルでないことを条件とし；さらに、 Y^2 が、NHであるとき、 R^1 が、2-(置換アミノカルボニル)ピリド-4-イルでないことを条件とし；さらに、 Y^2 が、Oであるとき、およびRが、フェニルまたは置換フェニルであるとき、 R^1 が、2-(置換アミノカルボニル)ピリド-4-イルでないことを条件とする、

式Iの化合物およびその医薬適合性の誘導体にも関する。

【0032】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Rが、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、シクロヘキシル、インダゾリル、インドリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザフルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a]イソキノリル、ベンゾジオキサニルおよびキナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換Rが、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリン-4-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルプロピル、モルホリン-4-イルプロピル

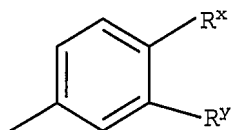
、メチルピペリジニルメチル、モルホリン-4-イルエチル、1-(4-モルホリニル)-2,2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、4-(ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イルメチル、1-メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリン-4-イルエチルオキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、1-ピロリジニルメトキシ、1-ピロリジニルエトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-テトラヒドロフリルメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、式Iの化合物にも関する。

【0033】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R^xが、

【0034】

【化13】



(式中、

R^xは、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから選択され、R^yは、H、4-メチルピペラジニルスルホニル、トリフルオロメチル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジニルプロピル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノ-ピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノ-ピペリジニルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、4-(ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イルメチル、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメトキシ、1-ピロリジニルメトキシ、1-ピロリジニルエトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリ

ジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-テトラヒドロフリルメトキシ、ジエチルアミノエトキシ、2-(N,N-ジメチルアミノ)アセチルアミノおよび2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノから選択される)である、式Iの化合物にも関する。

【0035】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^1 が、4-ピリジル、トリアゾリル、4-ピリミジニル、4-ピリダジニル、フェニル、6-インダゾリル、4-キノリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリジン-4-イル、ピラゾロ[2,3,b]ピリジン-4-イル、イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R^1 が、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルピペリジニルメトキシ、アミノスルホニル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルメトキシ、ピペリジン-1-イルエトキシ、モルホリノエトキシ、ピロリジン-1-イルエトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、メチルアミノカルボニル、1-ピロリジニルブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノプロピルアミノ、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメチル、場合により置換されているピペリジニル、モルホリニル、場合により置換されているピペラジニル、および場合により置換されているフェニルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、式Iの化合物にも関する。

10

20

【0036】

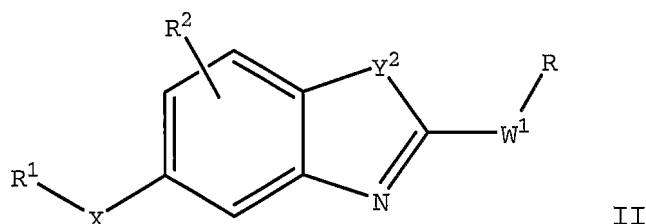
一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^2 が、HまたはC1である、式Iの化合物にも関する。

【0037】

本発明は、式II：

【0038】

【化14】



II

30

(式中、

W^1 および X は、独立して、O または NH であり；

Y^2 は、O または NR^4 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

R は、

a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、

b) 置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリル、

c) 置換または非置換 9 から 13 員縮合ヘテロシクリル、および

d) 置換または非置換シクロアルキル

から選択され、この場合、置換 R は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、オキソ、 $-OC(O)R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されて

40

50

いる 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^1 は、

a) 非置換または置換 5 または 6 員窒素含有ヘテロアリール、

b) 非置換または置換 9 または 10 員縮合窒素含有ヘテロアリール、および

c) フェニル

から選択され、この場合、置換 R^1 は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、オキソ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^2 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であり；

R^3 は、H、低級アルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキルアルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキルおよび低級ハロアルキルから独立して選択され；

R^4 は、H、および C_1-2 アルキルから独立して選択され；ならびに

R^6 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CONR^3R^3$ 、 $-COR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシおよびニトロから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基である）

の化合物およびその医薬適合性の誘導体にも関する。

【0039】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 W^1 が、NHである、式 I I の化合物にも関する。一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Xが、Oである、式 I I の化合物にも関する。一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Xが、NHである、式 I I の化合物にも関する。一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 Y^2 が、NHまたは NCH_3 である、式 I I の化合物にも関する。一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 Y^2 が、Oである、式 I I の化合物にも関する。

【0040】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Rが、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、シクロヘキシル、インダゾリル、インドリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1, 1-ジオキサ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、

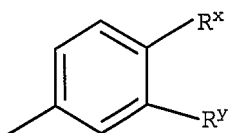
2, 3-ジヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザフルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a]イソキノリル、ベンゾジオキサニルおよびキナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換Rが、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニル、スルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、メチルピペラジニルメチル、イソプロピルピペラジニルメチル、メチルピペラジニルプロピル、モルホリニルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリニルエチル、1-(4-モルホリニル)-2, 2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、1-メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、式I Iの化合物にも関する。

【0041】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Rが、

【0042】

【化15】



(式中、

R^Xは、ブromo、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから選択され、R^Yは、4-メチルピペラジニル、スルホニル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、4-メチルピペラジニルプロピル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノピペリジニルメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジ

ン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-(N, N-ジメチルアミノ)アセチルアミノおよび2-(N, N-ジメチルアミノ)エチルアミノから選択される)

である、式 I I の化合物にも関する。

【0043】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R が、置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリルである、式 I I の化合物にも関する。

【0044】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R が、置換または非置換 9 から 11 員縮合ヘテロシクリルである、式 I I の化合物にも関する。

【0045】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R¹ が、非置換または置換 5 または 6 員窒素含有ヘテロアリールから選択される、式 I I の化合物にも関する。

【0046】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R¹ が、非置換または置換フェニルから選択される、式 I I の化合物にも関する。

【0047】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R¹ が、非置換または置換 9 または 10 員窒素含有不完全飽和ヘテロシクリルおよび非置換または置換 9 または 10 員窒素含有ヘテロアリールから選択される、式 I I の化合物にも関する。

【0048】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R¹ が、4-ピリジル、トリアゾリル、4-ピリミジニル、4-ピリダジニル、フェニル、5-インダゾリル、4-キノリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキサソリル、ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリジン-4-イル、ピラゾロ[2, 3, b]ピリジン-4-イル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-4-イル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キノザリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R¹ が、クロロ、フルオロ、プロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルピペリジニルメトキシ、アミノスルホニル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルメトキシ、ピペリジン-1-イルエトキシ、モルホリノエトキシ、ピロリジン-1-イルエトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、ジメチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノプロピルアミノ、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメチル、場合により置換されているピペリジニル、モルホリニル、場合により置換されているピペラジニル、および場合により置換されているフェニルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている、式 I I の化合物にも関する。

【0049】

本発明は、

W¹ および X が、独立して、O または NH であり；

Y² が、O または NH であり；

R が、

a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、

b) 置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリル、

c) 置換または非置換 9 から 13 員縮合ヘテロシクリル、および

d) 置換または非置換シクロアルキル

から選択され、この場合、置換 R は、ハロ、-OR³、-SR³、-CO₂R³、-C (

$\text{O}) \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、オキソ、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^1 が、

a) 非置換または置換5または6員窒素含有ヘテロアリール、

b) 非置換または置換9または10員縮合窒素含有ヘテロアリール、および

10

c) フェニル

から選択され、この場合、置換 R^1 は、ハロ、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{R}^3$ 、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、オキソ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^2 が、H、ハロ、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基であり；

20

R^3 が、H、低級アルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_6$ -シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている3から6員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_6$ -シクロアルキルアルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキルおよび低級ハロアルキルから独立して選択され；

R^4 が、H、および C_{1-2} アルキルから独立して選択され；ならびに

30

R^6 が、H、ハロ、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{CONR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{COR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシおよびニトロから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基であるが、

但し、 Y^2 が、NHであり、Wが、NHであり、XがNHであるとき、 R^1 が、5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)アミノカルボニル)チアゾール-2-イルでないことを条件とし；さらに、 Y^2 が、NHであるとき、 R^1 が、2-(置換アミノカルボニル)ピリド-4-イルでないことを条件とし；さらに、 Y^2 が、Oであるとき、およびRが、フェニルまたは置換フェニルであるとき、 R^1 が、2-(置換アミノカルボニル)ピリド-4-イルでないことを条件とする、式Iの化合物およびその医薬適合性の誘導体にも関する。

40

【0050】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Rが、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、シクロヘキシル、インダゾリル、インドリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリル、2,3-ジヒドロ-1,1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、イソインドリル、2

50

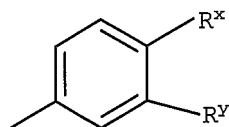
, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、
 2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオ
 キサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒド
 ロ-イソキノリル、テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ
 -1H-3-アザ-フルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [
 3, 4-a] イソキノリル、ベンゾジオキサニルおよびキナゾリニルから選択される置換
 または非置換環であり；この場合、置換Rが、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード、ニト
 ロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4-メチルピペラ
 ジニルスルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリン-4-イル
 メチル、4-メチルピペラジニ-1-イルメチル、4-イソプロピル-ピペラジニ-1-
 10 イルメチル、4-メチルピペラジニ-1-イルプロピル、モルホリン-4-イルプロピル
 、メチルピペリジニルメチル、モルホリン-4-イルエチル、1-(4-モルホリニル)
 -2, 2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニル
 プロピル、4-(ジメチルアミノエチル)ピペラジニ-1-イルメチル、1-メチルピロ
 リジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリ
 ジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、
 メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフル
 オロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1, 1-ジ(トリフルオロメ
 チル)-1-ヒドロキシメチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニ
 20 ルエトキシ)メチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシエト
 キシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフ
 ルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(
 N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルア
 ミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキ
 シ、フェニルオキシ、1-メチル-ピペリジニ-4-イルオキシ、ピペリジニ-4-イル
 オキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリン-4-イルエチルオキシ、4-メチルピペラ
 ジニ-1-イルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジニ-4-イル
 メトキシ、4-メチルピペリジニ-1-イルメトキシ、1-メチルピペリジニ-4-イル
 メトキシ、1-イソプロピルピペリジニ-4-イルメトキシ、1-メチルピロリジニ-
 2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジニ-2-イルメトキシ、1-イソプロピル
 30 ピロリジニ-3-イルメトキシ、1-ピロリジニルメトキシ、1-ピロリジニルエトキシ
 、1-メチルピロリジニ-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジニ-1-
 イルエトキシ、2-テトラヒドロフリルメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエト
 キシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、式IIの化合物にも
 関する。

【0051】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Rが、

【0052】

【化16】



(式中、

R^X は、ブromo、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブ
 チル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1, 1-ジ(トリフル
 オロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イ
 ソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから選択され、R^Y は、H、4-メチルピペラジ
 ニルスルホニル、トリフルオロメチル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメ
 50

チル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジニルプロピル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノ-ピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノ-ピペリジニルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、4-(ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イルメチル、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメトキシ、1-ピロリジニルメトキシ、1-ピロリジニルエトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-テトラヒドロフリルメトキシ、ジエチルアミノエトキシ、2-(N, N-ジメチルアミノ)アセチルアミノおよび2-(N, N-ジメチルアミノ)エチルアミノから選択される)である、式 I I の化合物にも関する。

【0053】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^1 が、4-ピリジル、トリアゾリル、4-ピリミジニル、4-ピリダジニル、フェニル、6-インダゾリル、4-キノリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [2, 3, b] ピリジン-4-イル、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-4-イル、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換 R^1 が、クロロ、フルオロ、プロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルピペリジニルメトキシ、アミノスルホニル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルメトキシ、ピペリジン-1-イルエトキシ、モルホリノエトキシ、ピロリジン-1-イルエトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、メチルアミノカルボニル、1-ピロリジニルブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノプロピルアミノ、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメチル、場合により置換されているピペリジニル、モルホリニル、場合により置換されているピペラジニル、および場合により置換されているフェニルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されている、式 I I の化合物にも関する。

【0054】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^1 が、非置換または置換9または10員縮合窒素含有ヘテロアリールから選択される、式 I I の化合物にも関する。

【0055】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^1 が、6-インダゾリル、4-キノリル、ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [2, 3, b] ピリジン-4-イル、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-4-イル、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キナゾリニルから選択される置換または非置換環である、式 I I の化合物にも関する。

【0056】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^1 が、置換または非置換ピロロ [2, 3-b] ピリミジン-4-イルである、式 I I の化合物にも関する。

【0057】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^1 が、置換または非置換4-キノリルである、式 I I の化合物にも関する。

【0058】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^1 が、置換または非置換 4-キナゾリニルである、式 I I の化合物にも関する。

【0059】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^1 が、置換または非置換ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルである、式 I I の化合物にも関する。

【0060】

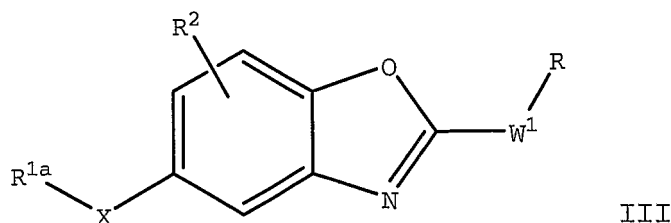
一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^2 が、H または C1 である、式 I I の化合物にも関する。

【0061】

本発明は、式 I I I :

【0062】

【化 17】



10

20

(式中、

W^1 および X は、独立して、O または NH であり；

R は、

- a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、
- b) 置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリル、
- c) 置換または非置換 9 から 13 員縮合ヘテロシクリル、および
- d) 置換または非置換シクロアルキル

から選択され、この場合、置換 R は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、オキソ、 $-OC(O)R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^{1a} は、非置換または置換 9 または 10 員縮合窒素含有ヘテロアリールから選択され、この場合、置換 R^1 は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、ニトロ、シアノ、オキソ、および R^6 で置換されている低級アルキルから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^2 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、ニトロ、および R^6 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であり；

R^3 は、H、低級アルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている 3 から 6 員

50

ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_6$ -シクロアルキルアルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキルおよび低級ハロアルキルから独立して選択され；

R^4 は、H、および $C_1 - 2$ アルキルから独立して選択され；ならびに

R^6 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CONR^3R^3$ 、 $-COR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシおよびニトロから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基である）

10

の化合物およびその医薬適合性の誘導体にも関する。

【0063】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、Rが、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、シクロヘキシル、インダゾリル、インドリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアジアゾリル、イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソキノリル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザフルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a]イソキノリル、ベンゾジオキサニルおよびキナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換Rが、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニル、スルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリン-4-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルプロピル、モルホリン-4-イルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリン-4-イルエチル、1-(4-モルホリニル)-2, 2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、4-(ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イルメチル、1-メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、1, 1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリン-4-イルエチルオキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、1-ピロリジニルメトキシ、1-ピロリジニルエトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-

20

30

40

50

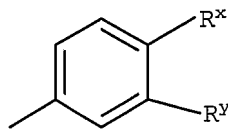
イルエトキシ、2-テトラヒドロフリルメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、式 I I I の化合物にも関する。

【0064】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R が、

【0065】

【化18】



10

(式中、

R^X は、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、s-ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシおよびエトキシから選択され、R^Y は、H、4-メチルピペラジニルスルホニル、トリフルオロメチル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジニルプロピル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノ-ピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノ-ピペリジニルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、4-(ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イルメチル、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ、1-イソプロピルピペリジン-4-イルメトキシ、1-ピロリジニルメトキシ、1-ピロリジニルエトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-テトラヒドロフリルメトキシ、ジエチルアミノエトキシ、2-(N,N-ジメチルアミノ)アセチルアミノおよび2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノから選択される)である、式 I I I の化合物にも関する。

20

30

【0066】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、R^{1a} が、6-インダゾリル、4-キノリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、2-オキソ-1,3-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリジン-4-イル、ピラゾロ[2,3-b]ピリジン-4-イル、イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノール-7-イル、および4-キナゾリニルから選択される置換または非置換環であり；この場合、置換R¹ が、クロロ、フルオロ、プロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、1-メチルピペリジニルメトキシ、アミノスルホニル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルメトキシ、ピペリジン-1-イルエトキシ、モルホリノエトキシ、ピロリジン-1-イルエトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルエトキシ、メチルアミノカルボニル、1-ピロリジニルブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノプロピルアミノ、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アミノカルボニル、ニトロ、トリフルオロメチル、場合により置換されているピペリジニル、モルホリニル、場合により置換されているピペラジニル、および場合により置換されているフェニルから独立して選択され

40

50

る 1 個またはそれ以上の置換基で置換されている、式 I I I の化合物にも関する。

【0067】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^{1a} が、置換または非置換ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イルである、式 I I I の化合物にも関する。

【0068】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^{1a} が、置換または非置換 4-キノリルである、式 I I I の化合物にも関する。

【0069】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^{1a} が、置換または非置換 4-キナゾリニルである、式 I I I の化合物にも関する。

10

【0070】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^{1a} が、置換または非置換ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルである、式 I I I の化合物にも関する。

【0071】

一切の上記または下記実施態様に関連して、本発明は、 R^2 が、H または Cl である、式 I I I の化合物にも関する。

【0072】

式 I の範囲内の特に関心のある具体的な化合物の 1 つのファミリーは、次のような化合物およびこれらの医薬適合性の誘導体から成る：

(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-[5-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン； 20

N-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン；

N-(2-クロロ-4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン；

N-(3-クロロフェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン；

N-(3-メトキシ)フェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン；

N-フェニル-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン； 30

5-(4-ピリジニルオキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン；

(4-フルオロフェニル)-[5-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン；

(3-フルオロフェニル)-[5-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン；

(3,4-ジフルオロフェニル)-[5-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン；

(3-トリフルオロメチルフェニル)-[5-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン； 40

N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン；

4-[2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4-{2-[4-ペンタフルオロエチル-3-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4-{2-[3-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カ 50

ルボン酸メチルアミド；

4- {2- [4-ペンタフルオロ-3- (ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-4-ペンタフルオロエチル-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [3- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4-メトキシ-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [3-ジフルオロメトキシ-4- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [4-tert-ブチル-3- (2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- (2- {4- [1-メチル-1- (1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エチル]-フェニルアミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

2-tert-ブトキシカルボニル-4, 4-ジメチル-7- [5- (2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン；

4- [2- (4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- [2- (4-クロロ-3-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [3- (2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [4-クロロ-3- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [4-クロロ-3- (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

4- {2- [3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

3- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-N-メチル-ベンズアミド；

N- (3- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-フェニル)-アセトアミド；

4- [2- (4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

10

20

30

40

50

;

4- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]- [5- (2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン;

(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)- [5- (2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン;

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]- [5- (2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン; 10

(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)- [5- (2- (2-N, N-ジメチル-アミノエチルアミン) ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン;

(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)- {6- [2- (3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-アミン;

(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)- [6- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン; 20

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]- [6- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン;

(4-ヒューズチル-フェニル)- [5- (キノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン;

[5- (キノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン;

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]- [6- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン; 30

[3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-4-トリフルオロメチル-フェニル]- [5- (キノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン;

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]- [5- (キノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン;

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]- [5- (2-メチルアミノ-ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-アミン;

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]- [5- (6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-アミン; 40

4- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- [2- (4-クロロ-3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- [2- (4-クロロ-3-モルホリン-4-イルメチル-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- {2- [4-クロロ-3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチル 50

アミド；

4 - [2 - (イソキノリン-3-イルアミノ) - ベンゾオキサゾール5-イルオキシ] -
-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド；

([4-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル] - [5-(キノリン-4-イルオキシ) - ベンゾオキサゾール2-イル] - アミン)；

[3-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ) - 4-トリフルオロメチル-フェニル] - [5-(キノリン-4-イルオキシ) - ベンゾオキサゾール2-イル] - アミン；

[4-クロロ-3-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル] - [5-(キノリン-4-イルオキシ) - ベンゾオキサゾール2-イル] - アミン)；

4 - ((2 - ((4-クロロフェニル) アミノ) - 1, 3-ベンゾオキサゾール5-イル) オキシ) - N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド；

4 - ((2 - ((4-プロモフェニル) アミノ) - 1, 3-ベンゾオキサゾール5-イル) オキシ) - N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド；

N-メチル-4 - ((2 - ((4 - (1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 1, 3-ベンゾオキサゾール5-イル) オキシ) - 2-ピリジンカルボキサミド；

N⁵ - (4-キノリニル) - N² - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 3-ベンゾオキサゾール2, 5-ジアミン；

N² - (4-クロロ-3 - (((2 S) - 1-メチル-2-ピロリジニル) メチル) オキシ) フェニル) - N⁵ - (4-キノリニル) - 1, 3-ベンゾオキサゾール2, 5-ジアミン；

5 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - N - (4-クロロ-3 - ((4-メチル-1-ピペラジニル) メチル) フェニル) - 1, 3-ベンゾオキサゾール2-アミン；

N - (4-クロロ-3 - ((4-メチル-1-ピペラジニル) メチル) フェニル) - 5 - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ) - 1, 3-ベンゾオキサゾール2-アミン；

N - (4-クロロ-3 - (((2 S) - 1-メチル-2-ピロリジニル) メチル) オキシ) フェニル) - 5 - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ) - 1, 3-ベンゾオキサゾール2-アミン；

N-ブチル-5 - (4-キノリニルオキシ) - 1, 3-ベンゾオキサゾール2-アミン；

4 - ((2 - ((4-クロロ-3 - (((2 S) - 1-メチル-2-ピロリジニル) メチル) オキシ) フェニル) アミノ) - 7-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール5-イル) オキシ) - N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド；および

N - (4-クロロ-3 - ((2 - (メトキシ) エチル) オキシ) フェニル) - 5 - (4-キノリニルオキシ) - 1, 3-ベンゾオキサゾール2-アミン。

【0073】

式Iの範囲内の特に関心の高い具体的な化合物のもう1つのファミリーは、次のような化合物およびこれらの医薬適合性の誘導体から成る：

[4-クロロ-3 - (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - [5 - (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン；

[4-クロロ-3 - (1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ) - フェニル] - [5 - (6, 7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン；

[4-クロロ-3 - ((2 S) - 1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ) - フェニル] - [5 - (2-メチル-アミノ-ピリジン-4-イルオキシ) - ベンゾオキサゾール-2-イル] - アミン；

4 - {2 - [4-クロロ-3 - ((2 S) - 1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ

10

20

30

40

50

シ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸アミド;

4- {2- [4-クロロ-3- (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸アミド;

4- {2- [4-クロロ-3- (1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- {2- [4-クロロ-3- (ピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- {2- [4-クロロ-3- (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- {7-クロロ-2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- [2- {4-クロロ-3- [4- (2-ジメチルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イルメチル] -フェニルアミノ} -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ) -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- {2- [4-クロロ-3- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミン;

4- {2- [4-クロロ-3- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- (2- {4-クロロ-3- [2- (3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル) -エトキシ] -フェニルアミノ} -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ) -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- (2- {4-クロロ-3- [2- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エトキシ] -フェニルアミノ} -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ) -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド;

4- {2- [4-クロロ-3- (テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸 (4-ピロリジン-1-イル-ブチル) -アミド;

4- [2- (4-クロロ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ] -ピリジン-2-カルボン酸 (4-ピロリジン-1-イル-ブチル) -アミド;

4- [2- (4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ] -ピリジン-2-カルボン酸 (4-ピロリジン-1-イル-ブチル) -アミド;

[5- (キノリン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (4-トリフルオロメトキシ-フェニル) -アミン;

[4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] - [7-クロロ-5- (キノリン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール-2-イル] -アミン;

(4-クロロ-フェニル) - [5- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール-2-イル] -アミン;

[4-クロロ-3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ) -フェニル] - [5- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール-2-イル] -アミン;

シクロヘキシル- [5- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール-2-イル] -アミン;

[5- (6, 7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - [3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ) -5-トリフルオロ

メチル－フェニル]－アミン；

[4－クロロ－3－(4－メチル－ピペラジン－1－イルメチル)－フェニル]－[5－(6, 7－ジメトキシ－キナゾリン－4－イルオキシ)－ベンゾオキサゾール－2－イル]－アミン；

[4－クロロ－3－(1－メチル－ピロリジン－2－イルメトキシ)－フェニル]－[5－(6, 7－ジメトキシ－キナゾリン－4－イルオキシ)－ベンゾオキサゾール－2－イル]－アミン；

[4－クロロ－3－(3－ジメチルアミノ－ピロリジン－1－イルメチル)－フェニル]－[5－(1H－ピロロ[2, 3－b]ピリジン－4－イルオキシ)－ベンゾオキサゾール2－イル]－アミン；

[4－クロロ－3－(1－イソプロピル－ピロリジン－2－イルメトキシ)－フェニル]－[5－(1H－ピロロ[2, 3－b]ピリジン－4－イルオキシ)－ベンゾオキサゾール－2－イル]－アミン；

[4－クロロ－3－(1－メチル－ピペリジン－4－イルメトキシ)－フェニル]－[5－(1H－ピロロ[2, 3－b]ピリジン－4－イルオキシ)－ベンゾオキサゾール－2－イル]－アミン；

[5－(1H－ピロロ[2, 3－b]ピリジン－4－イルオキシ)－ベンゾオキサゾール－2－イル]－(5－トリフルオロメチル－ピリジン－2－イル)－アミン；および

(4－クロロフェニル)－[5－(6, 7－ジメトキシ－キナゾリン－4－イルオキシ)－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル]－アミン。

【0074】

適応症

本発明の化合物は、脈管形成関連疾患の予防または治療（しかし、これらに限定されない）に有用なものである。本発明の化合物は、VEGF R/KDR阻害活性などのキナーゼ阻害活性を有する。本発明の化合物は、治療において抗腫瘍薬としてまたはVEGFの有害作用を最小にするために有用である。

【0075】

本発明の化合物は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（小細胞肺癌を含む）、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌および皮膚癌（扁平上皮癌を含む）などの癌腫；リンパ系統の造血性腫瘍（白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、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、ヘアリーセルリンパ腫およびバーキットリンパ腫を含む）；骨髄系統の造血性腫瘍（急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病を含む）；間葉由来の腫瘍（線維肉腫および横紋筋肉腫、ならびに他の肉腫、例えば、軟組織および骨の肉腫を含む）；中枢および抹消神経系の腫瘍（星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫および神経鞘腫を含む）；および他の腫瘍（黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌およびカポジ肉腫を含む）を含む（しかし、これらに限定されない）癌および転移を含む新形成の治療に有用なものである。

【0076】

好ましくは、本化合物は、肺癌、結腸癌および乳癌から選択される新形成の治療に有用である。

【0077】

本化合物は、角膜移植拒絶反応、目の新生血管形成、網膜新生血管形成（外傷または感染後の新生血管形成、糖尿病性網膜症、水晶体後線維増殖症および血管新生緑内障を含む）、網膜虚血、硝子体出血などの眼科的な病気；胃潰瘍などの潰瘍性疾患；血管腫（幼児性血管腫を含む）、鼻咽腔血管線維腫および無血管性骨壊死などの病的ではあるが悪性でない状態；ならびに子宮内膜症などの女性生殖器系の疾患の治療にも有用なものである。本化合物は、水腫、および脈管透過性亢進の病気の治療にも有用である。

【0078】

本発明は、増殖性疾患の治療に有用である。これらの化合物は、様々な炎症性リウマチ

10

20

30

40

50

様疾患、特に、関節リウマチ、若年性関節炎または関節症性乾癬を含む慢性多発性関節炎；腫瘍随伴症候群もしくは腫瘍誘発性炎症性疾患、混濁滲出、膠原病（全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性強皮症もしくは混合型膠原病など）；感染後の関節炎（生きている病原菌を体の感染部で、または感染部内に見出すことができない場合のもの）、血清陰性脊椎関節炎（強直性脊椎炎など）；脈管炎、サルコイドーシスもしくは関節症；またはこれらのさらなるあらゆる組み合わせなどの、（特に、運動器官で発現する）炎症性リウマチ様またはリウマチ性疾患の治療に有用であり得る。炎症関連疾患の一例は、（a）滑膜の炎症、例えば、滑膜炎（滑膜炎のあらゆる特定の形を含む）、特に、滑液膜炎および化膿性滑膜炎であるが、結晶誘導性でないものに限る。例えば、こうした滑膜の炎症は、疾病、例えば、関節炎、例えば骨関節炎、関節リウマチまたは変形性関節炎の結果として起こるか、これらに随伴し得る。さらに、本発明は、腱画および腱鞘の領域の関節または運動器官の炎症、例えば、炎症性の疾患または病気の全身治療に適用することができる。特に挿入エンドパシー、筋筋膜症候群および腱筋症などの病気を含むこうした炎症は、例えば、疾病またはさらに（本発明の広義では）外科的介入の結果として起こるか、これらに随伴し得る。さらに、本発明は、皮膚筋炎および筋炎を含む結合組織の炎症など、炎症性の疾患または状態の治療に特に適用することができる。

10

【0079】

これらの化合物は、関節炎、アテローム硬化症、乾癬、血管腫、心筋脈管形成、冠状および脳血管側副枝、虚血性四肢脈管形成、創傷治癒、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、骨折、ネコ引っ掻き熱、ルペオーシス、血管新生緑内障および網膜症（糖尿病性網膜症または黄斑変性に随伴するものなど）のような疾病状態に対して活性薬剤として用いることができる。加えて、これらの化合物の一部は、充実性腫瘍、悪性腹水、造血癌、および甲状腺過形成（特に、グレーブス病）などの高増殖性疾患、および嚢胞（多嚢胞性卵巢症候群（スタイン・レベンタール症候群））ので特徴ある、卵巢支質の血管過多など）に対して活性薬剤として用いることができる。こうした疾病は、成長および／または転移に血管細胞の増殖を必要とするからである。

20

【0080】

さらに、これらの化合物の一部は、熱傷、慢性肺疾患、卒中、ポリープ、過敏症、慢性およびアレルギー性炎症、卵巢過剰刺激症候群、脳腫瘍関連脳水腫、高高度、外傷または低酸素誘導性脳または肺水腫、眼球および黄斑部水腫、腹水、ならびに脈管透過性亢進、滲出、浸出、蛋白質血管外遊出または水腫が、この疾病の発現である他の疾患に対して活性薬剤として用いることができる。本化合物は、蛋白質血管外遊出が、フィブリンおよび細胞外基質の沈着を招き、これによって支質の増殖が促進される疾患（例えば、線維症、硬変および手根管症候群）の治療にも有用であり得る。

30

【0081】

本発明の化合物は、細菌性、真菌性、モーレン潰瘍および潰瘍性大腸炎を含む潰瘍の治療にも有用である。

【0082】

本発明の化合物は、外傷、放射線、卒中、子宮内膜症、卵巢過剰刺激症候群、全身性狼瘡、サルコイドーシス、滑膜炎、クローン病、鎌状赤血球貧血、ライム病、類天疱瘡、パジェット病、過粘稠度症候群、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、慢性炎症、慢性閉塞性肺疾患、喘息、および炎症性リウマチ様またはリウマチ性疾患後の、単純疱疹、带状疱疹、AIDS、カポジ肉腫、原虫症およびトキソプラズマ症などの、ウイルス感染で望ましくない脈管形成、水腫または支質の沈着が生じる病気の治療にも有用である。本化合物は、皮下脂肪の減少および肥満治療にも有用である。

40

【0083】

本発明の化合物は、網膜症および黄斑変性に加えて、眼球および黄斑部水腫、眼の新生血管疾患、強膜炎、放射状角膜切開、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、眼陥凹、慢性網膜はく離、レーザー後の合併症、緑内障、結膜炎、シュタルガルト病およびイールズ病などの眼の病気の治療にも有用である。

50

【0084】

本発明の化合物は、アテローム硬化症、再狭窄、動脈硬化症、血管閉塞および頸動脈閉塞性疾患などの心臓血管の病気の治療にも有用である。

【0085】

本発明の化合物は、充実性腫瘍、肉腫（とりわけ、ユーイング肉腫および骨肉腫）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、造血性悪性病変（白血病およびリンパ腫を含む）、腫瘍誘発性胸水または心膜水腫、および悪性腹水などの癌関連適応症の治療にも有用である。

【0086】

本発明の化合物は、糖尿病性網膜症および微小血管障害などの糖尿病性の病気の治療にも有用である。 10

【0087】

本発明の化合物は、他のプロテインキナーゼ、例えば、*tie-2*、*lck*、*src*、*fgf*、*cmet*、*ron*、*ckit*および*ret*の阻害剤として作用することもでき、従って、他のプロテインキナーゼに関連した疾病の治療に有効である。

【0088】

ヒトの治療に有用であることに加え、これらの化合物は、哺乳動物、齧歯動物などの伴生動物、外来動物および家畜の獣医学的治療にも有用である。さらに好ましい動物には、ウマ、イヌおよびネコが挙げられる。

【0089】

ここで用いる本発明の化合物は、これらの医薬適合性の誘導体を包含する。 20

【0090】

定義

用語「治療」は、治療的治療ならびに予防的治療（個体において疾患全体の発現を防止するか、前臨床顕性期の発現を遅らせること）を包含する。

【0091】

「医薬適合性の誘導体」は、本発明の化合物のあらゆる塩、エステル、または患者に投与すると、脈管形成を抑制する能力を特徴とする本発明の化合物またはこの代謝産物もしくはは残余を（直接または間接的に）生じさせることができる他のあらゆる化合物を示す。

【0092】

「治療に有効な」という表現は、一般に別療法に随伴する有害な副作用を避けながら、各薬剤単独での治療に関する疾患の重症度および発病頻度の改善目標を達成するであろう各薬剤の量を限定するためのものである。例えば、有効な新生物治療薬は、患者の生存性を延長するか、新生物に関連した急速増殖性細胞成長を抑制するか、新生物を退縮させる。 30

【0093】

用語「H」は、単一の水素原子を示す。この基は、例えば、酸素原子に結合して、ヒドロキシル基を形成することができる。

【0094】

単独で、または「ハロアルキル」および「アルキルアミノ」などの他の用語の中で用語「アルキル」が用いられている場合、これは、炭素原子数1から約12の直鎖または分枝鎖基を包含する。さらに好ましいアルキル基は、炭素原子数1から約6の「低級基」である。こうした基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどが挙げられる。炭素原子数1または2の低級アルキル基は、さらにいっそう好ましい。用語「アルキレニル」は、メチレニルおよびエチレニルなどの架橋二価アルキル基を包含する。用語「 R^2 で置換されている低級アルキル」は、アセタール部分を包含しない。 40

【0095】

用語「アルケニル」は、炭素原子数2から約12の、炭素-炭素二重結合を少なくとも1個有する、直鎖または分枝鎖基を包含する。さらに好ましいアルケニル基は、炭素原子 50

数2から約6の「低級アルケニル」基である。最も好ましい低級アルケニル基は、炭素原子数2から約4の基である。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび4-メチルブテニルが挙げられる。用語「アルケニル」および「低級アルケニル」は、「シス」および「トランス」配向、または「E」および「Z」配向を有する基を包含する。

【0096】

用語「アルキニル」は、炭素原子数2から約12の、炭素-炭素三重結合を少なくとも1個有する、直鎖または分枝鎖基を包含する。さらに好ましいアルキニル基は、炭素原子数2から約6の「低級アルキニル」基である。炭素原子数2から約4の低級アルキニル基が、最も好ましい。こうした基の例には、プロパルギル、ブチニルなどが挙げられる。

10

【0097】

用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

【0098】

用語「ハロアルキル」は、アルキル炭素原子のいずれか1個またはそれ以上が上で定義したようなハロで置換されている基を包含する。過ハロアルキルを含むモノハロアルキル、ジハロアルキルおよびポリハロアルキル基は、特別に包含される。一例として、モノハロアルキル基は、この基の中に1個のヨウ素原子、臭素原子、塩素原子またはフッ素原子を有することができる。ジハロおよびポリハロアルキル基は、2個またはそれ以上の同じハロ原子を有してもよいし、または異なるハロ基の組み合わせを有してもよい。「低級ハロアルキル」は、炭素原子数1から6の基を包含する。炭素原子数1から3の低級ハロアルキル基は、さらにいっそう好ましい。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが挙げられる。「過フルオロアルキル」は、すべての水素原子がフッ素原子で置き換えられたアルキル基を意味する。例には、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルが挙げられる。

20

【0099】

用語「ヒドロキシアルキル」は、炭素原子数1から約10で、このうちのいずれか1個が1個またはそれ以上のヒドロキシル基で置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖アルキル基を包含する。さらに好ましいヒドロキシアルキル基は、炭素原子数1から6で、ヒドロキシル基数1またはそれ以上の「低級ヒドロキシ」基である。こうした基の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルおよびヒドロキシヘキシルが挙げられる。炭素原子数1から3の低級ヒドロキシアルキル基は、さらにいっそう好ましい。

30

【0100】

用語「アルコキシ」は、炭素原子数1から約10のアルキル部分を各々有する直鎖または分枝鎖オキシ含有基を包含する。さらに好ましいアルコキシ基は、炭素原子数1から6の「低級アルコキシ」基である。こうした基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられる。炭素原子数1から3の低級アルコキシ基は、さらにいっそう好ましい。アルコキシ基を1個またはそれ以上のハロ原子、例えばフルオロ、クロロまたはプロモでさらに置換して、「ハロアルコキシ」基を生じさせることができる。炭素原子数1から3の低級ハロアルコキシ基は、さらにいっそう好ましい。こうした基の例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシおよびフルオロプロポキシが挙げられる。

40

【0101】

単独でまたは複合語中の用語「アリール」は、1または2個の環を含有する芳香族炭素環構造を意味し、この場合、こうした環は、縮合方式で互いに結合している。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルなどの芳香族基を包含する。さらに好ましいアリールは、フェニルである。前記「アリール

50

」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシおよび低級アルキルアミノなどの置換基 1 から 3 個を有することができる。—O—CH₂—O—で置換されているフェニルは、アリールベンゾジオキシリル置換基になる。

【0102】

用語「ヘテロシクリル」は、ヘテロ原子含有、飽和、不完全飽和および不飽和環状基を包含し、この場合のヘテロ原子は、窒素、硫黄および酸素から選択することができる。これは、—O—O—、—O—S—または—S—S—部分を含む環を包含しない。前記「ヘテロシクリル」基は、ヒドロキシ、Boc、ハロ、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アラルキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノおよび低級アルキルアミノなどの置換基 1 から 3 個を有することができる。

10

【0103】

飽和複素環基の例には、窒素原子を 1 から 4 個含有する飽和 3 から 6 員単環式複素環基 [例えば、ピロロジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル]；酸素原子 1 から 2 個と窒素原子 1 から 3 個を含有する飽和 3 から 6 員単環式複素環基 [例えば、モルホリニル]；硫黄原子 1 から 2 個と窒素原子 1 から 3 個を含有する飽和 3 から 6 員単環式複素環基 [例えば、チアゾリジニル] が挙げられる。不完全飽和ヘテロシクリル基の例には、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリルおよびジヒドロチアゾリルが挙げられる。

【0104】

「ヘテロアリール」基とも呼ばれる不飽和複素環基の例には、窒素原子 1 から 4 個を含有する不飽和 5 から 6 員ヘテロモノシクリル基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル [例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル]；酸素原子を含有する不飽和 5 から 6 員単環式複素環基、例えば、ピラニル、2-フリル、3-フリルなど；硫黄原子を含有する不飽和 5 または 6 員単環式複素環基、例えば、2-チエニル、3-チエニルなど；酸素原子 1 から 2 個と窒素原子 1 から 3 個を含有する不飽和 5 から 6 員単環式複素環基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル]；硫黄原子 1 から 2 個と窒素原子 1 から 3 個を含有する不飽和 5 から 6 員単環式複素環基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル [例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル] が挙げられる。

20

30

【0105】

この用語は、複素環基がアリール基と縮合している基：窒素原子 1 から 5 個を含有する不飽和縮合複素環基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル [例えば、テトラゾロ [1, 5-b] ピリダジニル]；酸素原子 1 から 2 個と窒素原子 1 から 3 個を含有する不飽和縮合複素環基 [例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル]；硫黄原子 1 から 2 個と窒素原子 1 から 3 個を含有する不飽和縮合複素環基 [例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル]；ならびに酸素原子または硫黄原子を 1 から 2 個含有する飽和、不完全不飽和および不飽和縮合複素環基 [例えば、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニルおよびジヒドロベンゾフリル] も包含する。好ましい複素環基には、5 から 10 員縮合または非縮合基が挙げられる。ヘテロアリール基のさらに好ましい例には、キノリル、イソキノリル、イミダゾリル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、フリルおよびピラジニルが挙げられる。他の好ましいヘテロアリール基は、チエニル、フリル、ピロリル、インダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピペリジニルおよびピラジニルから選択される、硫黄、窒素および酸素から選択されたヘテロ原子を 1 または 2 個含有する 5 または 6 員ヘテロアリールである。

40

50

【0106】

窒素を含有しないヘテロアリーの特定の例には、ピラニル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどが挙げられる。

【0107】

不完全飽和および飽和ヘテロシクリルの特定の例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2-ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザフルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [3, 4-a] イソキノリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジニル、ベンゾ [1, 4] ジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-1H-1λ'-ベンゾ [d] イソチアゾール-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリルおよびジヒドロチアゾリルなどが挙げられる。

10

【0108】

単独で用いられる場合、またはアルキルスルホニルなどの他の用語と結合されている場合の用語「スルホニル」は、それぞれ二価の基 SO_2 -を示す。

【0109】

用語「スルファミル」、「アミノスルホニル」および「スルホンアミジル」は、アミン基で置換されて、スルホンアミド ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) を形成しているスルホニル基を示す。

20

【0110】

用語「アルキルアミノスルホニル」は、スルファミル基が、アルキル基1または2個で独立して置換されている「N-アルキルアミノスルホニル」を包含する。さらに好ましいアルキルアミノスルホニル基は、炭素原子数1から6の「低級アルキルアミノスルホニル」基である。炭素原子数1から3の低級アルキルアミノスルホニル基は、さらにいっそう好ましい。こうした低級アルキルアミノスルホニル基の例には、N-メチルアミノスルホニルおよびN-エチルアミノスルホニルが挙げられる。

【0111】

単独で用いられる場合、または「カルボキシアルキル」などの他の用語とともに用いられる場合、用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ を示す。

30

【0112】

単独で用いられる場合、または「アミノカルボニル」などの他の用語とともに用いられる場合、用語「カルボニル」は、 $-(\text{C}=\text{O})-$ を示す。

【0113】

用語「アミノカルボニル」は、式 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ のアミド基を示す。

【0114】

用語「N-アルキルアミノカルボニル」および「N, N-ジアルキルアミノカルボニル」は、それぞれアルキル基1または2個で独立して置換されているアミノカルボニル基を示す。上に記載したような低級アルキル基がアミノカルボニル基に結合している「低級アルキルアミノカルボニル」は、さらに好ましい。

40

【0115】

用語「N-アリールアミノカルボニル」および「N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル」は、それぞれ、アリール基1個、またはアルキル基1個とアリール基1個で置換されているアミノカルボニル基を示す。

【0116】

用語「ヘテロシクリルアルキレニル」は、複素環置換アルキル基を包含する。さらに好ましいヘテロシクリルアルキレニル基は、炭素原子数1から6のアルキル部分と5または6員ヘテロアリール基を有する「5または6員ヘテロアリールアルキレニル」基である。

50

炭素原子数 1 から 3 のアルキル部分を有する低級ヘテロアリールアルキケニル基は、さらにいっそう好ましい。例には、ピリジルメチルおよびチエニルメチルのような基が挙げられる。

【0117】

用語「アラルキル」は、アリール置換アルキル基を包含する。好ましいアラルキル基は、炭素原子数 1 から 6 のアルキル基に結合しているアリール基を有する「低級アラルキル」基である。炭素原子数 1 から 3 のアルキル部分に結合している「フェニルアルキレニル」は、さらにいっそう好ましい。こうした基の例には、ベンジル、ジフェニルメチルおよびフェニルエチルが挙げられる。前記アラルキル中のアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシで追加的に置換されていてもよい。

10

【0118】

用語「アルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合している炭素原子数 1 から 10 の直鎖または分枝鎖アルキル基を含有する基を包含する。炭素原子数 1 から 3 の低級アルキルチオ基は、さらにいっそう好ましい。「アルキルチオ」の一例は、メチルチオ ($\text{CH}_3\text{S}-$) である。

【0119】

用語「ハロアルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合している炭素原子数 1 から 10 のハロアルキル基を含有する基を包含する。炭素原子数 1 から 3 の低級ハロアルキルチオ基は、さらにいっそう好ましい。「ハロアルキルチオ」の一例は、トリフルオロメチルチオである。

20

【0120】

用語「アルキルアミノ」は、アミノ基が、それぞれ、アルキル基 1 個およびアルキル基 2 個で独立して置換されている「N-アルキルアミノ」および「N, N-ジアルキルアミノ」を包含する。さらに好ましいアルキルアミノ基は、窒素原子に結合している炭素原子数 1 から 6 のアルキル基を 1 または 2 個有する「低級アルキルアミノ」基である。炭素原子数 1 から 3 の低級アルキルアミノ基は、さらにいっそう好ましい。適するアルキルアミノ基は、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノなどのモノまたはジアルキルアミノであり得る。

【0121】

用語「アリールアミノ」は、N-フェニルアミノなどの、アリール基 1 または 2 個で置換されているアミノ基を示す。アリールアミノ基は、この基のアリール環部分でさらに置換されていてもよい。

30

【0122】

用語「ヘテロアリールアミノ」は、N-チエニルアミノなどの、ヘテロアリール基 1 または 2 個で置換されているアミノ基を示す。「ヘテロアリールアミノ」基は、この基のヘテロアリール環部分でさらに置換されていてもよい。

【0123】

用語「アラルキルアミノ」は、アラルキル基 1 または 2 個で置換されているアミノ基を示す。N-ベンジルアミノなどのフェニル- C_1-C_3 -アルキルアミノ基は、さらにいっそう好ましい。アラルキルアミノ基は、アリール環部分でさらに置換されていてもよい。

40

【0124】

用語「N-アルキル-N-アリールアミノ」および「N-アラルキル-N-アルキルアミノ」は、アミノ基が、それぞれ、アラルキル基 1 個とアルキル基 1 個、またはアリール基 1 個とアルキル基 1 個で独立して置換されているアミノ基を示す。

【0125】

用語「アミノアルキル」は、炭素原子数 1 から約 10 で、このうちのいずれの 1 個がアミノ基 1 個またはそれ以上で置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖アルキル基を包含する。さらに好ましいアミノアルキル基は、炭素原子数 1 から 6 で、アミノ基が 1 個またはそれ以上の基である。こうした基の例には、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロ

50

ピル、アミノブチルおよびアミノヘキシルが挙げられる。炭素原子数 1 から 3 の低級アミノアルキル基は、さらにいっそう好ましい。

【0126】

用語「アルキルアミノアルキル」は、アルキルアミノ基で置換されているアルキル基を包含する。さらに好ましいアルキルアミノアルキル基は、炭素原子数 1 から 6 のアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基である。炭素原子数 1 から 3 のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルキル基は、さらにいっそう好ましい。適するアルキルアミノアルキル基は、N-メチルアミノメチル、N, N-ジメチル-アミノエチル、N, N-ジエチルアミノメチルなどのように、モノまたはジアルキル置換されているものであり得る。

【0127】

用語「アルキルアミノアルコキシ」は、アルキルアミノ基で置換されているアルコキシ基を包含する。さらに好ましいアルキルアミノアルコキシ基は、炭素原子数 1 から 6 のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシ」基である。炭素原子数 1 から 3 のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシ基は、さらにいっそう好ましい。適するアルキルアミノアルコキシ基は、N-メチルアミノエトキシ、N, N-ジメチルアミノエトキシ、N, N-ジエチルアミノエトキシなどのように、モノまたはジアルキル置換されているものであり得る。

【0128】

用語「アルキルアミノアルコキシアルコキシ」は、アルキルアミノアルコキシ基で置換されているアルコキシ基を包含する。さらに好ましいアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、炭素原子数 1 から 6 のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ」基である。炭素原子数 1 から 3 のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、さらにいっそう好ましい。適するアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、N-メチルアミノメトキシエトキシ、N-メチルアミノエトキシエトキシ、N, N-ジメチルアミノエトキシエトキシ、N, N-ジエチルアミノメトキシメトキシなどの、モノまたはジアルキル置換されているものであり得る。

【0129】

用語「カルボキシアルキル」は、炭素原子数 1 から約 10 で、このうちのいずれの 1 個が 1 個またはそれ以上のカルボキシ基で置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖アルキル基を包含する。さらに好ましいカルボキシアルキル基は、炭素原子数 1 から 6 で、カルボキシ基数 1 の「低級カルボキシアルキル」基である。こうした基の例には、カルボキシメチル、カルボキシプロピルなどが挙げられる。CH₂ 基を 1 から 3 個有する低級カルボキシアルキル基は、さらにいっそう好ましい。

【0130】

用語「ハロスルホニル」は、ハロゲン基で置換されているスルホニル基を包含する。こうしたハロスルホニル基の例には、クロロスルホニルおよびフルオロスルホニルが挙げられる。

【0131】

用語「アリアルチオ」は、二価の硫黄原子に結合している炭素原子数 6 から 10 のアリアル基を包含する。「アリアルチオ」の一例は、フェニルチオである。

【0132】

用語「アラルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合している、上に記載したようなアラルキル基を包含する。フェニル-C₁-C₃-アラルキルチオ基は、さらに好ましい。「アラルキルチオ」の一例は、ベンジルチオである。

【0133】

用語「アリアルオキシ」は、酸素原子に結合している、上で定義したような、場合により置換されているアリアル基を包含する。こうした基の例には、フェノキシが挙げられる。

【0134】

用語「アラルコキシ」は、酸素原子によって他の基に結合しているオキシ含有アラルキ

10

20

30

40

50

ル基を包含する。さらに好ましいアラルコキシ基は、上に記載したような低級アルコキシ基に結合している、場合により置換されているフェニル基を有する「低級アラルコキシ」基である。

【0135】

用語「ヘテロアリールオキシ」は、酸素原子に結合している、上で定義したような、場合により置換されているヘテロアリール基を包含する。

【0136】

用語「ヘテロアリールアルコキシ」は、酸素原子によって他の基に結合しているオキシ含有ヘテロアリールアルキル基を包含する。さらに好ましいヘテロアリールアルコキシ基は、上に記載したような低級アルコキシ基に結合している、場合により置換されているヘテロアリール基を有する「低級ヘテロアリールアルコキシ」基である。

10

【0137】

用語「シクロアルキル」は、飽和炭素環基を包含する。好ましいシクロアルキル基には、 $C_3 - C_6$ 環が挙げられる。さらに好ましい化合物には、シクロペンチル、シクロプロピルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0138】

用語「シクロアルケニル」は、炭素-炭素二重結合を1個またはそれ以上有する炭素環基を包含し、「シクロアルキルジエニル」を含む。好ましいシクロアルケニル基には、 $C_3 - C_6$ 環が挙げられる。さらに好ましい化合物には、例えば、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプタジエニルが挙げられる。

20

【0139】

用語「含む」は、指示されている成分を含み、しかし他の成分を排除しない、無制限であることを意味する。

【0140】

用語「式 I から I I I」は、あらゆる下位の式を含む。

【0141】

本発明の化合物は、KDR阻害活性などのキナーゼ阻害活性がある。

【0142】

本発明は、前に記載したものを含む脈管形成媒介疾病状態を急性に、または慢性的に治療するための薬物の製造における本発明の化合物またはその医薬適合性の塩の使用も含む。本発明の化合物は、抗癌薬の製造において有用である。本発明の化合物は、KDRの阻害により疾患を減弱または予防するための薬物の製造においても有用である。

30

【0143】

本発明は、式 I から I I I の化合物の治療有効量を少なくとも1つの医薬適合性の担体、アジュバントまたは希釈剤と共に含む医薬組成物を含む。

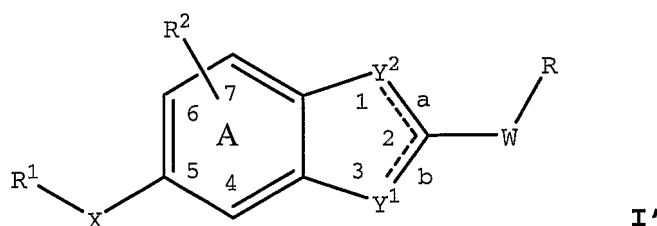
【0144】

本発明は、脈管形成関連疾患を、こうした疾患に罹患しているか、罹患しやすい被験者において治療する方法も含み、この方法は、下記式 I' :

【0145】

【化19】

40



(式中、

WおよびXは、O、S(O)_n および NR⁴ から独立して選択され；

Y¹ および Y² は、O、S(O)_n、N および NR⁴ から独立して選択され；

50

環 A は、独立して 4、6 または 7 位に、場合により窒素原子を含有し；

n は、0、1 または 2 であり；

R は、

- a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、
- b) 置換または非置換 5 から 6 員ヘテロシクリル、
- c) 置換または非置換 9 から 14 員縮合ヘテロシクリル、
- d) 置換または非置換シクロアルキル
- e) 置換または非置換シクロアルケニル、および
- f) アルキル

から選択され、この場合、置換 R は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、オキソ、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、 R^5 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^1 は、

- a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、
- b) 置換または非置換 4 から 6 員ヘテロシクリル、
- c) 置換または非置換 9 から 14 員縮合ヘテロシクリル、
- d) 置換または非置換アリールアルキル、および
- e) 置換または非置換ヘテロシクリルアルキル

から選択され、この場合、置換 R^1 は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、 R^5 で置換されている低級アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されており；

R^2 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、 R^5 で置換されている低級アルキル、 R^5 で置換されている低級アルケニル、および R^5 で置換されている低級アルキニルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であり；

R^3 は、H、低級アルキル、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアルキル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキル、場合により置換されているフェニルアルキル、場合により置換されている 3 から 6 員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されている C_3-C_6 -シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され；

R^4 は、H、および低級アルキルから独立して選択され；ならびに

R^5 は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されている 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されているフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基であるが、

式中 Y^1 および Y^2 の一方が、N または NH であることを条件とし；ならびにさらに、破線 a および b の一方だけが、二重結合を示すことを条件とする）の化合物およびその医薬適合性の誘導体の治療有効量で前記被験者を治療することを含む。

【0146】

併用

本発明の化合物は、単独の活性製剤として投与することができるが、本発明の1つまたはそれ以上の化合物または他の薬剤と併用することもできる。併用して投与する時、治療薬は、同時に投与されるもしくは異なる回数で逐次的に投与される別個の組成物として調合することができ、または治療薬を単一組成物として生じさせることができる。

10

【0147】

本発明の化合物および別の製剤の使用を定義する上で、「共同療法」（または「併用療法」）という表現は、有益な薬物併用効果をもたらすであろう治療方式で逐次的に各薬剤を投与することを包含するものと解釈され、また、固定比率のこれらの活性薬剤を有する単一カプセルで、または各薬剤ごとに複数の別のカプセルでなど、実質的に同時にこれらの薬剤を共同投与することも包含すると解釈される。

【0148】

具体的には、本発明の化合物の投与は、放射線療法または細胞増殖抑制剤もしくは細胞毒剤など、新形成の予防または治療において当業者に公知であるさらなる療法と併用することができる。

20

【0149】

固定量として調合される場合、こうした併用製品には、容認されている用量範囲内の本発明の化合物が用いられる。併用調合が不適切な時には、式 I の化合物と既知抗癌剤または細胞毒剤とを逐次的に投与してもよい。本発明には、投与の順序に関する制限がなく、本発明の化合物は、既知抗癌剤または細胞毒剤の投与前に投与してもよいし、既知抗癌剤または細胞毒剤の投与と同時に投与してもよいし、または既知抗癌剤または細胞毒剤の投与後に投与してもよい。

【0150】

現在、原発腫瘍の標準的な治療は、外科的切除、続く放射線または静脈内投与型化学療法から成る。典型的な化学療法方式は、DNAアルキル化剤、DNA挿入剤、CDK阻害剤または微小管毒薬のいずれかから成る。用いられる化学療法用量は、最大耐量の直前であり、従って、用量制限毒性には、悪心、嘔吐、下痢、脱毛、好中球減少などが一般に挙げられる。

30

【0151】

市販用、臨床評価および前臨床開発に利用できる非常に多数の抗腫瘍薬があり、これらを薬物併用化学療法による新形成の治療のために選択することができる。こうした抗腫瘍薬は、幾つかの主要カテゴリー、すなわち、抗生物質タイプの薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、ホルモン薬、免疫薬、インターフェロンタイプの薬剤、および他の薬剤のカテゴリーに分類される。

【0152】

本発明の化合物と併用することができる抗腫瘍薬の第一のファミリーは、代謝拮抗物質タイプ／チミジル酸シンターゼ阻害剤抗腫瘍薬から成る。適する代謝拮抗物質抗腫瘍薬は、5-FU-フィブリノーゲン、アカンチホリン酸、アミノチアジアゾール、ブレキナーナトリウム、カルモフル、Ciba-Geigy CGP-30694、シクロペンチルシトシン、シタラビンリン酸ステアリン酸、シタラビン抱合体、Lilly DATHF、Merrel Dow DDFC、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス、吉富薬品株式会社 DMDC、ドキシフルリジン、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX-015、ファザラビン、フロキシウリジン、リン酸フルダラビン、5-フルオロウラシル、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、第一製薬株式会社 FO-152、イソプロピルピロリジン、Lilly

40

50

LY-188011、Lilly LY-264618、メトベンザプリム、メトトレキセート、Wellcome MZPES、ノルスベルミジン、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、旭化成株式会社 PL-AC、武田薬品工業株式会社 TAC-788、チオグアニン、チアゾフリン、Erbamont TIF、トリメトレキセート、チロシンキナーゼ阻害剤、大鵬薬品工業株式会社 UFT、およびウリシチン (uricytin) から成る群より選択することができるが、これらに限定されない。

【0153】

本発明の化合物と併用することができる抗腫瘍薬の第二のファミリーは、アルキル化タイプの抗腫瘍薬から成る。適するアルキル化タイプの抗腫瘍薬は、塩野義製薬株式会社 254-S、アルドーホスファミド類似体、アルトレタミン、アナキシロン、Boehringer Mannheim BBR-2207、ベストラブシル、ブドチタン、湧永製薬株式会社 CA-102、カルボプラチン、カルムスチン、Chino-in-139、Chino-in-153、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、American Cyanamide CL-286558、Sanofi CY-233、シプラテート、Degussa D-19-384、住友製薬株式会社 DACHP (Myr) 2、ジフェニルスピロムスチン、二白金細胞抑制剤、Erbamont ジスタマイシン誘導体、中外製薬株式会社 DWA-2114R、ITI E09、エルムスチン、Erbamont FCE-24517、エストラムスチンリン酸ナトリウム、ホテムスチン、Unimed G-6-M、Chino-in GYKI-17230、ヘプスルーファム、イホスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マホスファミド、ミトラクトール、日本化薬株式会社 NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、オキサリプラチン、Upjohn PCNU、プレドニムスチン、Protier PTT-119、ラニムスチン、セムスチン、SmithKline SK&F-101772、株式会社ヤクルト本社 SN-22、スピロムスチン (spiro-mustine)、田辺製薬株式会社 TA-077、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン、テトラプラチンおよびトリメラモールから成る群より選択することができるが、これらに限定されない。

【0154】

本発明の化合物と併用することができる第三のファミリーは、抗生物質タイプの抗腫瘍薬から成る。適する抗生物質タイプの抗腫瘍薬は、大鵬薬品工業株式会社 4181-A、アクラルピシン、アクチノマイシンD、アクチノプラノン、Erbamont ADR-456、エアロプリシニン誘導体、味の素株式会社 AN-201-II、味の素株式会社 AN-3、日本曹達株式会社 アニソマイシン、アントラシクリン、アジノーマイシン-A、ビスカベリン、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers BMY-26605、Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、硫酸ブレオマイシン、プリオスタチン-1、大鵬薬品工業株式会社 C-1027、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、協和発酵工業株式会社 DC-102、協和発酵工業株式会社 DC-79、協和発酵工業株式会社 DC-88A、協和発酵工業株式会社 DC89-A1、協和発酵工業株式会社 DC92-B、ジトリサルピシンB、塩野義製薬株式会社 DOB-41、ドキシルビシン、ドキシルビシン-フィブリノーゲン、エルサマイシン-A、エピルビシン、エルブスタチン、エソルビシン、エスペラマイシン-A1、エスペラマイシン-A1b、Erbamont FCE-21954、藤沢薬品工業株式会社 FK-973、ホストリエシン、藤沢薬品工業株式会社 FR-900482、グリドバクチン、グレガチン-A、グリーンカマイシン、ヘルビマイシン、イダルビシン、イルジン、カズサマイシン、ケサリロジン、協和発酵工業株式会社 KM-5539、麒麟麦酒株式会社 KRN-8602、協和発酵工業株式会社

K T-5432、協和発酵工業株式会社 K T-5594、協和発酵工業株式会社 K T-6149、American Cyanamid L L-D49194、明治製菓株式会社 ME 2303、メノガリル、マイトマイシン、ミトザントロン、Smith Kline M-TAG、ネオエナクチン、日本化薬株式会社 NK-313、日本化薬株式会社 NK T-01、SRI International NSC-357704、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルビシン、プロトラマイシン、ピリンダマイシンA、東菱薬品工業株式会社 RA-I、ラパマイシン、リゾキシシン、ロドルビシン、シバノマイシン、シウェンマイシン、住友製薬株式会社 SM-5887、雪印乳業株式会社 SN-706、雪印乳業株式会社 SN-07、ソランギシン-A、スパルソマイシン、エスエス製薬株式会社 SS-21020、エスエス製薬株式会社 SS-7313B、エスエス製薬株式会社 SS-9816B、ステフィマイシンB、大鵬薬品工業株式会社 4181-2、タリソマイシン、武田薬品工業株式会社 TAN-868A、テルペンテシン、トラジン、トリクロザリンA、Upjohn U-73975、協和発酵工業株式会社 UCN-10028A、藤沢薬品工業株式会社 WF-3405、吉富薬品株式会社 Y-25024、およびゾルビシンから成る群より選択することができるが、これらに限定されない。

【0155】

本発明の化合物と併用することができる抗腫瘍薬の第四のファミリーは、抗腫瘍薬の他のファミリーから成り、これらには、 α -カロチン、 α -ジフルオロメチルーアルギニン、アシトレチン、Biotec AD-5、杏林製薬株式会社 AHC-52、アルストニン、アモナフィド、アンフェチニル、アムサクリン、Angiostat、アンキノマイシン、アンチネオプラストンA10、アンチネオプラストンA2、アンチネオプラストンA3、アンチネオプラストンA5、アンチネオプラストンAS2-1、Henkel APD、グリシン酸アフィジコリン、アスパラギナーゼ、Avarol、バックリン、バトラシリン、ベンフルロン、ベンゾトリプト、Ipsen-Beaufour BIM-23015、ビスアントレン、Bristol-Myers BMY-40481、Vestor ボロン-10、プロモホスファミド、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、カラセミド、塩酸カラメチゾール、味の素株式会社 CDAF、クロルスルファキノキサロン、Chemes CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、クランフェヌール、クラヴィリデノン、ICN コンパウンド1259、ICN コンパウンド4711、Contracane、株式会社ヤクルト本社 CPT-11、クリスナトール、クラデルム、サイトカラシンB、シタラビン、シトシチン、Merz D-609、DABIS マレエート、ダカルバジン、date lliptinium、ジデムニン-B、ジヘマトポルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン、ジナリン、ジスタマイシン、東洋ファルマー株式会社 DM-341、東洋ファルマー株式会社 DM-75、第一製薬株式会社 DN-9693、ドセタキセルエリプラビン、酢酸エリプチニウム、株式会社ツムラ EPMTc、エポチロン類、エルゴタミン、エトポシド、エトレチネート、フェンレチニド、藤沢薬品工業株式会社 FR-57704、硝酸ガリウム、ゲンクアダフニン、中外製薬株式会社 GLA-43、Glaxo GR-63178、グリホラン NMF-5N、ヘキサデシルホスホコリン、株式会社ミドリ十字 HO-221、ホモハリントニン、ヒドロキシ尿素、BTG ICRF-187、イルモホシン、イソグルタミン、イソトレチノイン、大塚製薬株式会社 JI-36、Ramot K-477、大塚製薬株式会社 K-76COONa、呉羽化学工業株式会社 K-AM、MECT Corp KI-8110、American Cyanamid L-623、ロイコレグリン、ロニダミン、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NCI (US) MAP、マリシン、Merrel Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、メルバロン、メロシアニン誘導体、メチルアニリノアクリジン、Molecular Geneti

c s MGI-136、ミナクチピン、ミトナフィド、ミトキドンモピダモール、モトレチニド、全薬工業株式会社 MST-16、N-(レチノイル)アミノ酸、日清製粉株式会社 N-021、N-アシル化-デヒドロアラニン、ナファザトロム、大正製薬株式会社 NCU-190、ノコダゾール誘導体、Normosang、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、オクレオチド、小野薬品工業株式会社 ONO-112、オキザノシン、Akzo Org-10172、パクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリプチン、Warner-Lambert PD-111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRT ペプチドD、ピロキサントロン、ポリヘマトポルフィリン、ポリブレン酸、Efamol プロフィリン、プロビマン、プロカルバジン、プログルミド、Invitron プロテアーゼネキシンI、東菱薬品工業株式会社 RA-700、ラゾキサン、サッポロビール株式会社 RBS、レストリクチン-P、レテリプチン、レチノイン酸、Rhône-Poulenc RP-49532、Rhône-Poulenc RP-56976、SmithKline SK&F-104864、住友製薬株式会社 SM-108、株式会社クラレ SMANCS、Sea Pharm SP-10094、スパトール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、Unimed、エスエス製薬株式会社 SS-554、ストリポールジノン、Stypoldione、サントリー株式会社 SUN 0237、サントリー株式会社 SUN 2071、スーパーオキシドジススターゼ、富山化学工業株式会社 T-506、富山化学工業株式会社 T-680、タキソール、帝人株式会社 TEI-0303、テニボシド、サリブラスチン、Eastman Kodak TJB-29、トコトリエノール、トポテカン、Topostin、帝人株式会社 TT-82、協和発酵工業株式会社 UCN-01、協和発酵工業株式会社 UCN-1028、ウクライン、Eastman Kodak USB-006、硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンエストラミド、ビンオレルビン、ビントリプトール、ビンゾリジン、ウイザノリドおよび山之内製薬株式会社 YM-534から成る群より選択されるが、これらに限定されないチューブリン相互作用薬、トポイソメラーゼII阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤およびホルモン薬が含まれる。

【0156】

また、本発明の化合物は、共同療法において、アセマンナン、アクラルビシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、ANCIER、アンセスチム、ARGLABIN、三酸化ヒ素、BAM 002 (Novelos)、ベキサロテン、ビカルタミド、プロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリックス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビンオクタホスファート、DA 3030 (Dong-A)、デクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、デキスラゾキサン、ジラゼップ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、プロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HITジクロフェナク、インターフェロンアルファ、ダウノルビシン、ドキソルビシン、トレチノイン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エピルビシン、エポエチンベータ、リン酸エトポシド、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナステリド、リン酸フルダラビン、ホルメスタン、ホテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブゾガマイシン、ギメラシル/オテラシル/テガフル併用薬、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルビシン、(イミキモッド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、天然、インターフェロンアルファ-2、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-N1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ、天

然、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ-1 a、インターフェロンベータ-1 b、インターフェロンガンマ、天然インターフェロンガンマ-1 a、インターフェロンガンマ-1 b、インターロイキン-1 ベータ、イオペンガン、イリノテカン、イルソグ
 ラジン、ランレオチド、LC 9018 (株式会社ヤクルト本社)、レフルノミド、レノ
 グラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、ロイコサイトアルファインターフェロン、
 ロイプロレリン、レバミソール+フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニ
 ダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェ
 プリストン、ミルテホシン、ミルイモスチム、不適正2本鎖RNA、ミトグアゾン、ミト
 ラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン+ペンタ
 ゴシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球生産刺
 激タンパク質、NSC 631570 オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、
 オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペグアスパルガーゼ、ペグインター
 フェロンアルファ-2 b、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシバニル、
 ピラルビシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインター
 フェロンアルファ-2 a、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド
 、ラスブリカーゼ、レニウム Re 186 エチドロネート、RII レチンアミド、
 リタキシマブ、ロムルチド、サマリウム (153 Sm) レキシドロナム、サルグラモス
 チン、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、塩化ストロンチウム-89、スラミン
 、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド
 、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、チマルファシン、チロトロピンアルファ、
 トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ-ヨウ素 131、トラスツズマブ、トレオス
 ルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキセート、トリプトレリン、腫瘍壊
 死因子アルファ、天然、ウベニメクス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、黒色腫溶解ワク
 チン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、VIRULIZIN、ジノスタ
 チンスチマラマー、またはゾレドロン酸；アバレリクス；AE 941 (Aeterna)
 、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bcl-2 (Genta)、A
 PC 8015 (Dendreon)、セツキシマブ、デシタピン、デキサアミノグルテ
 チミド、ジアジキオン、EL 532 (Elan)、EM 800 (Endoreche
 rche)、エニルラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチム SD
 01 (Amgen)、フルベストラント、ガロシタピン、ガストリン17イムノーゲン、
 HLA-B7遺伝子療法 (Vical)、顆粒球マクロファージコロニー形成刺激因子、
 二塩酸ヒスタミン、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、IM 862 (Cy
 tran)、インターロイキン-2、イプロキシフェン、LDI 200 (Milkha
 us)、レリジスチム、リンツズマブ、CA 125 MAb (Biomira)、癌
 MAb (Japan Pharmaceutical Development)、HER
 -2およびFc MAb (Medarex)、イデオタイプの105AD7 MAb (C
 RC Technology)、イデオタイプのCEA MAb (Trilex)、LY
 M-1-ヨウ素 131 MAb (Techniclone)、多形上皮ムチン-イット
 リウム 90 MAb (Antisoma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ
 、モテキサフィンガドリニウム、MX 6 (Galderma)、ネララビン、ノラトレ
 キセド、P30タンパク質、ペグピソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プ
 リノマスタット、RL 0903 (Shire)、ルビテカン、サトラプラチン、フェニ
 ル酢酸ナトリウム、スパルホス酸 (sparfosic acid)、SRL 172 (S
 R Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (田辺製薬株式会
 社)、テトラチオモリブデン酸塩、タリブラスチン、トロンボポイエチン、スズエチルエ
 チオプルプリン、チラパザミン、癌ワクチン (Biomira)、黒色腫ワクチン (Ne
 w York University)、黒色腫ワクチン (Sloan Ketteri
 ng Institute)、黒色腫腫瘍溶解 (oncolysate) ワクチン (Ne
 w York Medical College)、ウイルス性黒色腫細胞溶解 (lys
 ates) ワクチン (Royal Newcastle Hospital)、またはバ

10

20

30

40

50

ルスボダーンなどの他の抗腫瘍薬と併用することもできる。

【0157】

また、本発明の化合物は、共同療法において、他のキナーゼ阻害剤（p38阻害剤およびCDK阻害剤を含む）、TNF阻害剤、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害剤（MMP）、COX-2阻害剤（セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブおよびエトリコキシブを含む）、NSAID、SOD擬態または $\alpha_v\beta_3$ 阻害剤などの他の抗腫瘍薬と併用することもできる。

【0158】

本発明は、式IからIIIの化合物を調製するための方法を含む。

【0159】

式IからIIIの化合物のファミリーには、これらの医薬適合性の塩も含まれる。用語「医薬適合性の塩」は、アルカリ金属塩を形成するために、および遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために一般に用いられる塩を包含する。医薬適合性であるならば、塩の種類は、重要ではない。式IからIIIの化合物の適切で医薬適合性の酸付加塩は、無機酸から調製することもできるし、または有機酸から調製することもできる。こうした無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。適切な有機酸は、脂肪族系の有機酸、脂環式の有機酸類、芳香族系の有機酸類、芳香脂肪族系の有機酸類、複素環系の有機酸類、カルボン酸類および硫酸類の有機酸から選択することができ、これらの例は、ギ酸、酢酸、アジピン酸、酪酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、樟脳酸、樟脳スルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシルスルホン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、ニコチン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パモ酸（palmoic acid）、ペクチン酸、過硫酸、2-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、メシル酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 β -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトアル酸およびガラクトツロン酸である。式IからIIIの化合物の適切で医薬適合性の塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から作られる塩などの金属塩、またはカフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N-エチルピペリジン、アイスチジン（aistidine）、グルカミン、イソプロピルアミン、リシン、モルホリン、N-エチルモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミンなどの環状アミンを含む、アミンが置換されている第一、第二および第三アミンを含む有機塩基から作られた塩が挙げられる。これらの塩のすべてが、本発明の対応する化合物から、通常の手段によって、例えば、適切な酸または塩基を式IからIIIの化合物と反応させることによって、調製することができる。

【0160】

また、塩基性窒素含有基は、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピルおよびヨウ化ブチルなどの低級アルキルハロゲン化物；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチルおよび硫酸ジアミルのような硫酸ジアルキル；塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、臭化ステアリル、ヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチルおよびヨウ化ステアリルなどの長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジルおよび臭化フェネチルのようなアラルキルハロゲン化物；ならびにその他などの物質で四級化することができる。結果、水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物が得られる。

10

20

30

40

50

【0161】

医薬適合性の酸付加塩を生成させるために用いることができる酸の例には、塩酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。他の例には、ナトリウム、カリウム、カルシウムもしくはマグネシウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属との塩、または有機塩基との塩が挙げられる。好ましい塩には、塩酸塩、リン酸塩およびエディシレートが挙げられる。

【0162】

こうした塩のさらなる例は、B e r g e ら、J . P h a r m . S c i . , 6 6 , 1 (1 9 9 7) において見出すことができる。

【0163】

一般合成手順

本発明の化合物は、図式1から10（図式中、置換基は、さらに言及した場合を除き、上記の式IからIIIについて定義したとおりである）の手順に従って合成することができる。

【0164】

以下の略語を用いる：

A c O H、H O A c — 酢酸

(C H ₃) ₂ C = O — アセトン

A t m. — 気圧

C H ₃ C N — アセトニトリル

A T P — アデノシン三リン酸

N H ₄ C l — 塩化アンモニウム

N H ₄ O H — 水酸化アンモニウム

B I N A P — 2, 2' - ビス (ビフェニルホスフィノ) - 1, 1' ビナフチル

B H ₃ — ボラン

B S A — ウシ血清アルブミン

D D Q — 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン

C H ₂ C l ₂ — ジクロロメタン

D E A — ジエチルアミン

D I E A — ジイソプロピルエチルアミン

D I A D — アゾジカルボン酸ジイソプロピル

E D C — 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

D M F — ジメチルホルムアミド

D M S O — ジメチルスルホキシド

D P P A — アジ化ジフェニルホスホリル

D M A P — ジメチルアミノピリジン

D E A D — ジエチルアジドカルボキシレート

D T T — ジチオトレイトール

E t O H — エタノール

E t O A c — 酢酸エチル

E t ₂ O — エチルエーテル

F e S O ₄ — 硫酸第二鉄

g — グラム

h — 時間

H B r — 臭化水素酸

H C l — 塩酸

H ₂ — 水素

H O B t — ヒドロキシベンゾトリアゾール

F e — 鉄

I P A、i P r O H — イソプロパノール

10

20

30

40

50

L	ーリットル	
L A H	ー 水素化アルミニウムリチウム	
L D A	ー リチウムジイソプロピルアミド	
L i O H	ー 水酸化リチウム	
m-C P B A	ー m-クロロ過安息香酸；	
M g S O ₄	ー 硫酸マグネシウム	
M n C l ₂	ー 塩化マンガン	
M e O H	ー メタノール	
M e I	ー ヨウ化メチル	
C H ₃ N H ₂	ー メチルアミン	10
H N O ₃	ー 硝酸	
m g	ー ミリグラム	
m L	ー ミリリットル	
m i n	ー 分	
N ₂	ー 窒素	
P d / C	ー 炭素担持パラジウム	
P d (O A c) ₂	ー 酢酸パラジウム	
P d (P P h ₃) ₄	ー テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム	
P d ₂ (d b a) ₃	ー トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム	
P O C l ₃	ー オキシ塩化リン	20
P C l ₅	ー 五塩化リン	
P ₂ O ₅	ー 五酸化リン	
P S I	ー ポンド／平方インチ	
P t / C	ー 炭素担持白金	
K ₂ C O ₃	ー 炭酸カリウム	
K N O ₃	ー 硝酸カリウム	
K O t - B u	ー カリウム t-ブトキシド	
R T	ー 室温	
S i O ₂	ー シリカ	
N a O A c	ー 酢酸ナトリウム	30
N a H C O ₃	ー 重炭酸ナトリウム	
N a B H ₄	ー 水素化ホウ素ナトリウム	
N a ₂ C O ₃	ー 炭酸ナトリウム	
N a C l	ー 塩化ナトリウム	
N a C N	ー シアン化ナトリウム	
N a C N B H ₃	ー シアン化水素ホウ素ナトリウム	
N a H	ー 水素化ナトリウム	
N a O H	ー 水酸化ナトリウム	
N a O M e	ー ナトリウムメトキシド	
N a ₂ S O ₄	ー 硫酸ナトリウム	40
N a ₂ S ₂ O ₃	ー チオ硫酸ナトリウム	
N a O t - B u	ー ナトリウム t-ブトキシド	
N a N O ₃	ー 硝酸ナトリウム	
N a H B (O A c) ₃	ー トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
N a (A c O) ₃ B H	ー トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
H ₂ S O ₄	ー 硫酸	
B u ₄ N B r	ー 臭化テトラブチルアンモニウム	
B u ₄ N I	ー ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
t - B u O H	ー t-ブチルアルコール	
t - B u O M e、M T B E	ー t-ブチルメチルエーテル	50

B o c — t — ブチルオキシカルボニル
 T H F — テトラヒドロフラン
 S O C l ₂ — 塩化チオニル
 S n C l ₂ — 塩化錫 (I I)
 T E A 、 E t ₃ N — トリエチルアミン
 T F A — トリフルオロ酢酸
 P P h ₃ — トリフェニルホスフィン
 H ₂ O — 水

【発明を実施するための最良の形態】

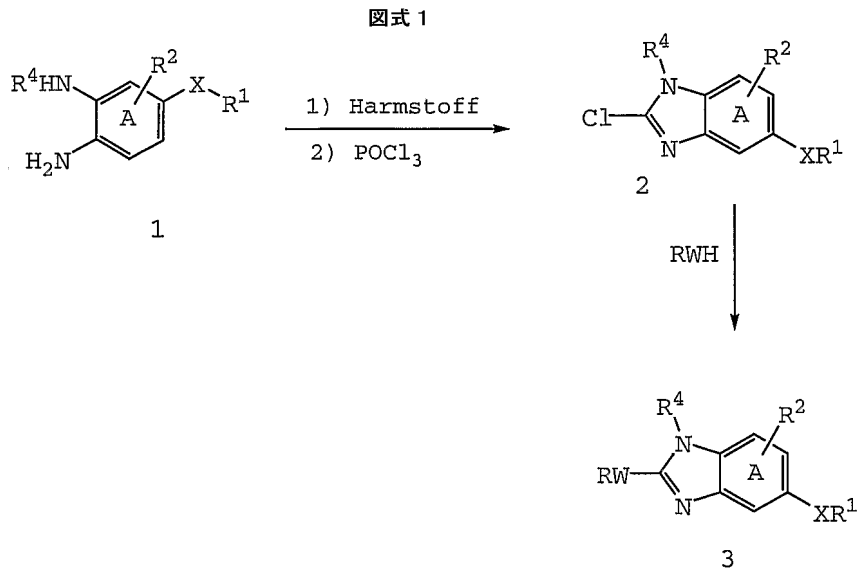
【0165】

10

図式 1

【0166】

【化20】



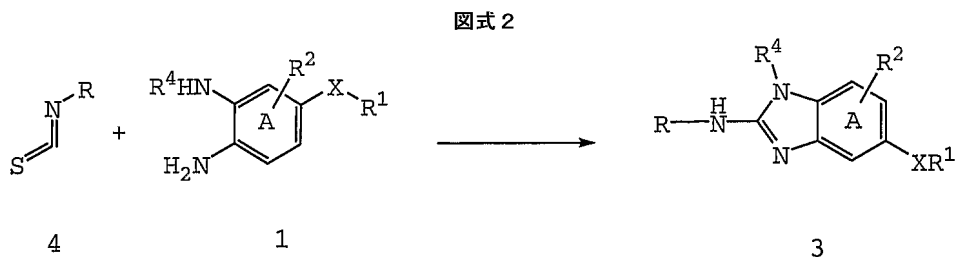
図式 1 に概要を示した工程により、置換ベンゾイミダゾールを調製することができる。 J. H e t . , 2 5 6 1 (1 9 9 1) に記載されている方法により、ジアミン 1 からベンゾイミダゾール-2-オンを調製することができる。 P O C l ₃ での処理により 2-クロロ化合物 2 を生じさせ、これをさまざまな化合物で置換して、本発明のベンゾイミダゾール 3 を作ることができる。

【0167】

図式 2

【0168】

【化21】



また、図式 2 に概要を示した工程により、置換ベンゾイミダゾール 3 (式中、W は、N H である) を調製することができる。 C H ₃ C N などの適切な溶媒中、ほぼ室温で、ジアミン 1 を置換イソチオシアネート 4 と反応させる。約 5 0 ° C より高い温度、好ましくは約 8 0 ° C で E D C などのアミンカップリング試薬を付加させることにより、ベンゾイミダゾール 3

50

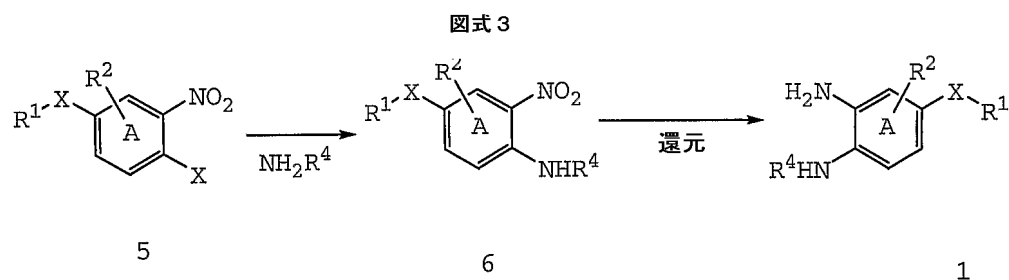
ール 3 を作る。

【 0 1 6 9 】

図式 3

【 0 1 7 0 】

【 化 2 2 】



10

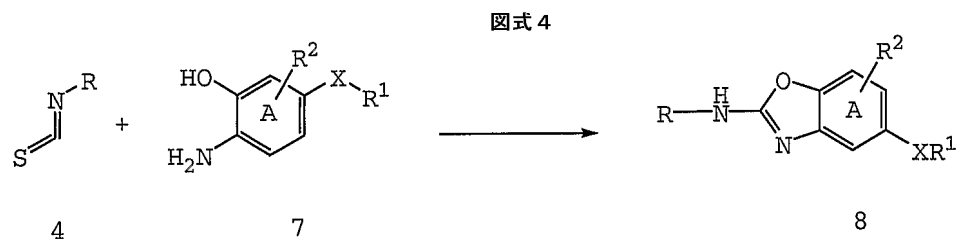
図式 3 に概要を示した工程により、置換アミンを調製することができる。国際公開公報第 03/006438 号に記載されているものに類似した置換アミン 6 を調製することができる。EtOH などのアルコールの存在下、ほぼ室温で、Pd/C および水素でなどの、この窒素置換化合物 6 の還元により、ジアミン 1 が生じる。

【 0 1 7 1 】

図式 4

【 0 1 7 2 】

【 化 2 3 】



20

図式 4 に概要を示した工程により、置換ベンゾオキサゾールを調製することができる。CH₃CN などの適切な溶媒中、ほぼ室温で、1-アミノ-2-ヒドロキシ芳香族化合物 7 を置換イソチオシアネート 4 と反応させる。約 50℃ より高い温度、好ましくは約 80℃ で EDC などのアミンカップリング試薬を付加させることにより、ベンゾオキサゾール 8 を作る。

30

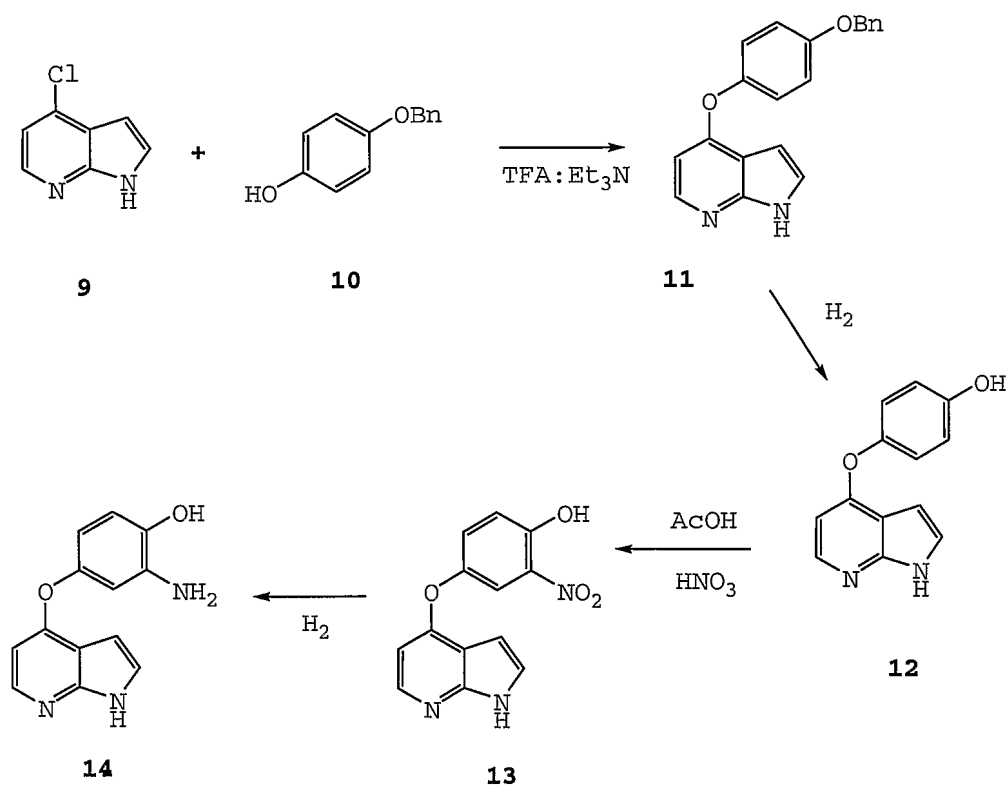
【 0 1 7 3 】

図式 5

【 0 1 7 4 】

【化 2 4】

図式 5



10

20

図式 5 に概要を示した工程により、アザインドールフェノールエーテルを調製することができる。例えば、TFA:Et₃N の存在下、約 50℃ より高い温度、好ましくは約 100℃ より高い温度、さらに好ましくは約 150℃ で、ハロ置換アザインドール 9 を 10 のようなフェノール類とカップリングさせて、保護エーテル 11 を作ることができる。Pd/C などの触媒の存在下での水素化および例えば AcOH の存在下、HNO₃ でニトロ化などによる保護基の除去により、ニトロフェノール 13 が生じる。例えば Pd/C などの触媒の存在下での水素化でのこのニトロ置換化合物 13 の還元により、アミノ置換アザインドールフェノールエーテル 14 が生じる。

30

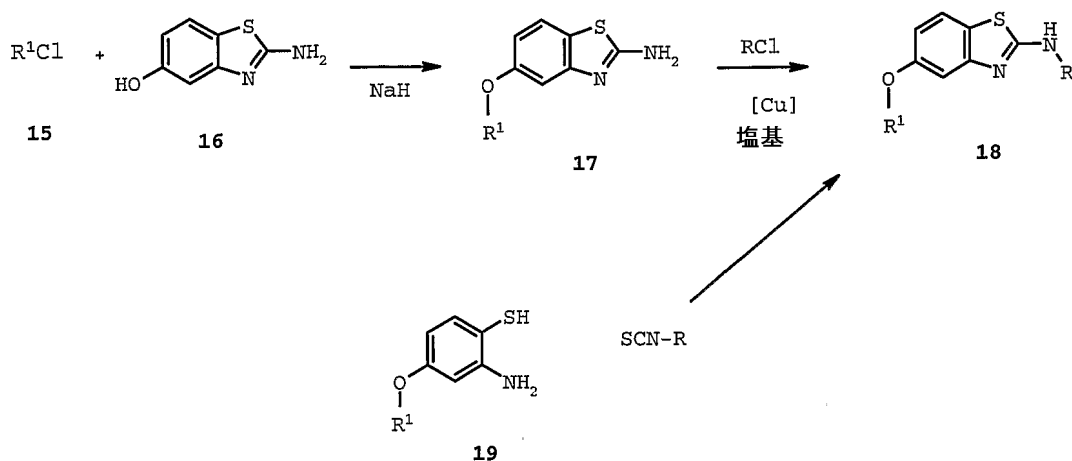
【0175】

図式 6

【0176】

【化 2 5】

図式 6



10

図式 6 に概要を示した工程により、置換ベンゾチアゾールを調製することができる。2-アミノ-5-ヒドロキシベンゾチアゾール 16 をハロ化合物 15 と反応させて、2-アミノ-ベンゾチアゾール 17 を作る。置換ハロゲン化物などでのさらなる置換により、二置換ベンゾチアゾール 18 が生じる。また、 CH_3CN などの適切な溶媒中、ほぼ室温で、置換イソチオシアネート 4 を 1-アミノ-2-チオ化合物 19 と反応させる。約 $50^\circ C$ より高い温度、好ましくは約 $80^\circ C$ で EDC などのアミンカップリング試薬を付加させることにより、ベンゾチアゾール 18 を作る。

20

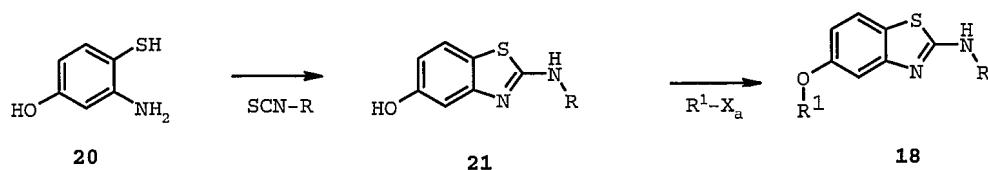
【0 1 7 7】

図式 7

【0 1 7 8】

【化 2 6】

図式 7



30

また、図式 7 に概要を示した工程により、置換ベンゾチアゾールを調製することができる。 CH_3CN などの適切な溶媒中、ほぼ室温で、置換イソチオシアネートを 1-アミノ-2-チオ化合物 20 と反応させる。約 $50^\circ C$ より高い温度、好ましくは約 $80^\circ C$ で EDC などのアミンカップリング試薬を付加させることにより、ベンゾチアゾール 21 を作る。この 5-ヒドロキシベンゾチアゾール 21 をハロ化合物と反応させて、2-アミノ-ベンゾチアゾールエーテル 18 を作る。

40

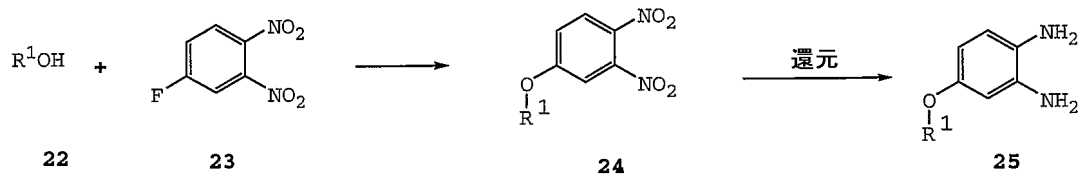
【0 1 7 9】

図式 8

【0 1 8 0】

【化 2 7】

図式 8



図式 8 に記載した方法により、3, 4-ジアミノフェニルエーテル 25 を調製する。無水 DMF などの適切な溶媒中、 K_2CO_3 などの塩基の存在下、約 50°C より高い温度、好ましくは約 100°C より高い温度、さらに好ましくは約 120°C で、アルコール 22 を 1-フルオロ-3, 4-ジニトロベンゼン 23 とカップリングさせることにより、3, 4-ジニトロフェニルエーテル 24 を作る。MeOH などのアルコールの存在下、Pd/C などの触媒の存在下での水素化などによるこの窒素置換化合物 24 の還元により、ジアミン 25 が生じる。HOAc などの酸の存在下での Zn による還元によっても、ジアミンが生じる。また、アルコール 22 を 4-クロロ-2-ニトロアニリンとカップリングさせて、ニトロアニリンエーテルを作ることができ、これを、上に記載したように反応させて、3, 4-ジアミノフェニルエーテル 25 を作ることができる。

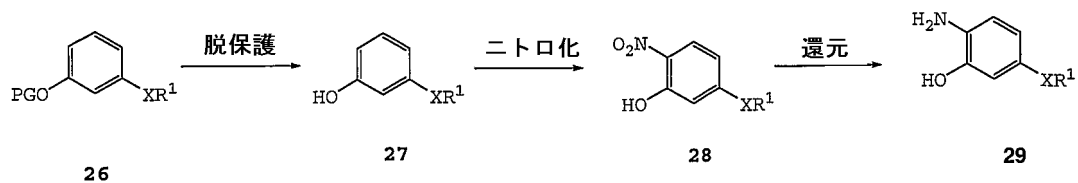
【0 1 8 1】

図式 9

【0 1 8 2】

【化 2 8】

図式 9



図式 9 に記載した方法により、2-ヒドロキシアニリン 29 を調製する。保護フェノール 26 (式中、PG は、保護基である) を脱保護し、次に、ニトロ化して、ニトロフェノール 28 を作る。このニトロフェノール 28 を還元して、アニリン 29 を作る。

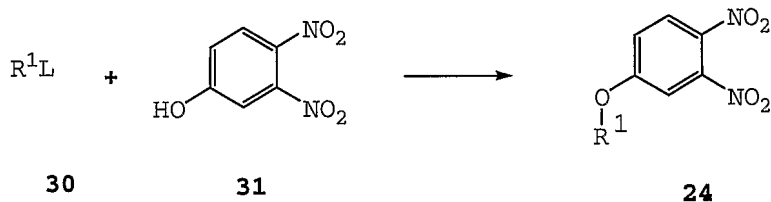
【0 1 8 3】

図式 10

【0 1 8 4】

【化 2 9】

図式 10



図式 10 に記載した方法により、3, 4-ジニトロフェニルエーテル 24 を調製する。約 50°C より高い温度、好ましくは約 100°C より高い温度、さらに好ましくは約 150°C で、化合物 30 (式中、L は、脱離基、例えば、ハロ、好ましくはクロロである) と 3, 4-ジニトロフェノール 31 をカップリングさせることにより、3, 4-ジニトロフェ

ニルエーテル 24 を作る。

【0185】

図式 1 から 10 において定義した出発化合物は、必要な場合には保護された形態の官能基および／または塩の形態の官能基をとまって存在することもあるが、但し、塩形成性の基が、存在すること、および塩の形態での反応が可能であることを条件とする。そう望む場合には、式 I の 1 つの化合物を式 I の別の化合物またはこの N-オキシドに転化させることができ；式 I の化合物を塩に転化させることができ；式 I の化合物の塩を遊離化合物または別の塩に転化させることができ；および／または式 I の異性化合物の混合物を個々の異性体に分離することができる。

【0186】

N-オキシドは、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中、または H₂O とアルコール、例えば MeOH または EtOH の混合物中、約 -10 から 35℃ の間の温度、例えば約 0℃ から室温などで、式 I の化合物を過酸化水素、オキシソルまたは過酸、例えば 3-クロロペルオキシ安息香酸と反応させることによる公知の方法で得ることができる。

【0187】

式 I の化合物において、または式 I の化合物の調製において、1 個またはそれ以上の他の官能基、例えば、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプトを、これらが反応に貢献すべきでないため保護する、または保護する必要がある場合、これらの官能基は、ペプチド化合物の合成に、およびセファロスポリンおよびペニシリンならびに核酸誘導体および糖の合成にも通常用いられるような基である。

【0188】

保護基は、前駆体中にすでに存在していてもよく、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解および類似の反応などの副反応が望ましくない官能基は、保護すべきである。保護基の特徴は、これらが、典型的には加溶媒分解、還元、光分解によって、または例えば生理学的条件に類似した条件下での、酵素作用によっても、容易に、すなわち、望ましくない副反応を伴わずに、除去しやすいこと、およびこれらが、最終製品中に存在しないことである。専門家は、上で述べたおよび下で述べる反応にどの保護基が適するかがわかり、または容易に証明することができる。

【0189】

こうした保護基によるこうした官能基の保護、保護基自体、およびこれらの除去反応は、例えば、J. F. W. McOmie, 「有機化学における保護基 (Protective Groups in Organic Chemistry)」, Plenum Press, London and New York (1973); T. W. Green, 「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」, Wiley, New York (1981); 「ペプチド (The Peptides)」; Volume 3 (編者: E. Gross および J. Meienhofer), Academic Press, London and New York (1981); 「有機化学の方法 (Methoden der organischen Chemie)」 (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974); H. -D. Jakubke and H. Jeschkeit, 「アミノ酸、ペプチド、蛋白質 (Aminosaeuren, Peptide, Proteine)」 (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel (1982); および Jochen Lehmann, 「炭水化物の化学: 単糖類および誘導体 (Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate)」 (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974) などの標準的な参考著

10

20

30

40

50

作物に記載されている。

【0190】

所望される場合に行われる追加の工程段階では、反応に貢献すべきでない出発化合物の官能基が、非保護形態で存在することもあるし、または例えば、上の「保護基」のもとで述べた1つまたはそれ以上の保護基によって保護されていることもある。保護基は、次に、ここに記載した方法の1つに従って、完全にまたは部分的に除去される。

【0191】

塩形成性の基を有する式Iの化合物の塩は、これ自体公知である方法で調製することができる。例えば、式Iの化合物の酸付加塩は、酸または適するアニオン交換樹脂での処理によって得ることができる。二つの酸分子を有する塩（例えば、式Iの化合物の二ハロゲン化物）は、化合物1つあたり1つの酸分子を有する塩（例えば、一ハロゲン化物）に転化させることもできる。これは、加熱して溶融にすることによって、または例えば、高真空下、高温、例えば、130から170℃で固体として加熱して、式Iの化合物の分子1つにつきこの酸の分子を1つ放出させることによって行うことができる。

10

【0192】

通常、塩は、例えば、適する塩基性試薬、例えばアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、またはアルカリ金属水酸化物、典型的には炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムで処理することによって、遊離化合物に転化させることができる。

【0193】

本明細書に記載されているすべての工程段階は、公知の反応条件のもとで、好ましくは、溶媒または希釈剤、好ましくは、用いられる試薬に対して不活性であるとともに、これらを溶解することができるような溶媒または希釈剤が不在の状態または通常は存在する状態で、反応および／または反応体のタイプに依存して、触媒、縮合剤または中和剤、例えば、イオン交換体、典型的にはカチオン交換体（例えば、 H^+ 形態のもの）が不在の状態または存在する状態で、例えば、約-100℃から約190℃、好ましくは約-80℃から約150℃の範囲の低温、常温、または高温、例えば、約-80℃から約60℃、室温、約-20から約40℃、または用いられる溶媒の沸点温度で、大気圧下、または密閉容器内（加圧が適する場合）で、および／または不活性雰囲気下、例えば、アルゴンもしくは窒素下といった、具体的に述べられている反応条件のもとで、行うことができる。

20

【0194】

出発化合物および過渡体が塩形成性の基を有する場合、すべての出発化合物および過渡体に塩が存在しうる。塩は、こうした化合物の反応中にも存在しうるが、但し、反応がこれによって妨害されないことを条件とする。

30

【0195】

一定の場合、典型的には、水素化工程において、立体選択的反応を達成することが可能であり、これによって、例えば、個々の異性体を容易に回収することができる。

【0196】

選択することができるもののうち、問題の反応に適する溶媒には、この工程の記載の中で別に述べられていない限り、例えば、水、エステル（典型的には、低級アルキル-低級アルカノエート、例えば、EtOAc）、エーテル（典型的には、脂肪族エーテル、例えば、Et₂O、または環状エーテル、例えば、THF）、液体芳香族炭化水素（典型的には、ベンゼンまたはiPrOH、トルエン）、アルコール（典型的には、MeOH、EtOH、または1-プロパノール）、ニトリル（典型的には、CH₃CN）、ハロゲン化炭化水素（典型的には、CH₂Cl₂）、酸アミド（典型的には、DMF）、塩基（典型的には、複素環式窒素塩基、例えば、ピリジン）、カルボン酸（典型的には、低級アルカンカルボン酸、例えば、AcOH）、カルボン酸無水物（典型的には、低級アルカン酸無水物、例えば、無水酢酸）、環状、直鎖または分枝鎖炭化水素（典型的には、シクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン）、またはこれらの溶媒の混合物、例えば、水溶液が挙げられる。こうした溶媒混合物は、処理、例えば、クロマトグラフィーにおいても用いることができる。

40

50

【0197】

本発明は、あらゆる段階で過渡体として得ることができる化合物から出発し、この欠失段階を遂行する形の方法、またはいずれの段階でも工程を中止することができる形の方法、または反応条件下で出発原料を生成させる形の方法、または反応性誘導体もしくは塩の形の前記出発原料を用いる形の方法、または本発明の方法によって得ることができる化合物を生成させ、前記化合物をインサイチューで処理する形の方法にも関する。好ましい実施態様では、好ましいものとして上に記載した化合物を導く出発原料から出発する。

【0198】

式 I の化合物（これらの塩を含む）は、水和物の形で得ることもでき、これらの結晶は、例えば、結晶化に用いられる溶媒を含むことができる（溶媒和化合物として存在する）

10

【0199】

新規出発原料および／または中間体、ならびにこれらの調製方法も、本発明の主題である。好ましい実施態様では、こうした出発原料が用いられ、反応条件は、好ましい化合物を得ることができるように選択される。

【0200】

公知である本発明の出発原料は、市販されており、または当該技術分野において公知である方法と似たように、またはこうした方法に従って合成することができる。

【0201】

出発原料の調製において、反応に参加しない既存の官能基は、必要ならば保護するべきである。好ましい保護基、これらの導入およびこれらの除去は、上文または実施例の中に記載されている。

20

【0202】

残りの出発原料はすべて公知であり、公知の方法に従って調製することができるか、市販されており、詳細には、これらは、実施例に記載するような方法を用いて調製することができる。

【0203】

本発明の化合物は、一般に、1個またはそれ以上の不斉炭素原子を有し、従って、光学異性体の形で、ならびにこれらのラセミまたは非ラセミ混合物の形で存在することができる。光学異性体は、通常の方法に従ってラセミ混合物を分割することにより、例えば、ジアステレオ異性体の塩を生成させることにより、光学活性酸または塩基で処理することにより、得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸および樟脳スルホン酸であり、次に、結晶化し、続いてこれらの塩から光学活性塩基を遊離させることによって、ジアステレオ異性体の混合物を分離する。光学異性体を分離するための別の方法は、エナンチオマーの分離を最大にするように最適に選択されたキラルクロマトグラフィーカラムの使用を含む。さらにもう1つの利用可能な方法は、活性化形の光学的に純粋な酸、または光学的に純粋なイソシアネートと本発明の化合物を反応させることによる、共有結合性ジアステレオ異性体分子の合成を含む。合成されたジアステレオ異性体をクロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華などの通常の手段によって分離し、次いで、加水分解して、エナンチオマー的に純粋な化合物を

30

40

【0204】

本発明の化合物は、1個またはそれ以上の不斉中心を有することができ、従って、ラセミ体およびラセミ混合物、スカレミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として発生しうる。本化合物のすべてのこうした異性体形は、本発明に明確に包含される。

【0205】

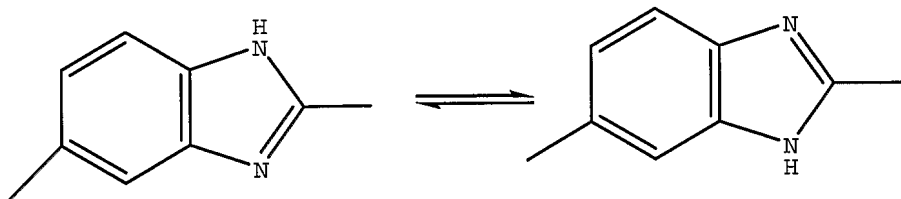
本発明の化合物は、例えば下に図示するように、複数の互変異性形で表すこともできる

50

:

【0206】

【化30】



【0207】

10

本発明は、本明細書に記載されている化合物のすべての互変異性形を明確に包含する。

【0208】

本化合物は、シスーもしくはトランスーまたはEーもしくはZー二重結合異性体形でも発生しうる。こうした化合物のすべてのこうした異性体形は、本発明に明確に包含される。本明細書に記載されている化合物のすべての結晶形は、本発明に明確に包含される。

【0209】

環部分上の置換基（例えば、フェニル、チエニルなど）は、特定の原子に結合していてもよく（これらの置換基が、この原子に固定されていることを意味する）、または特定の原子に結合しないように示してもよい（これらの置換基が、H（水素）以外の原子によってすでに置換されていない、利用可能なあらゆる原子で結合されることを意味する）。

20

【0210】

本発明の化合物は、別の環構造に結合している複素環構造を含むことができる。こうした複素環構造は、環構造内の炭素原子またはヘテロ原子によって結合されうる。

【0211】

また、本明細書に詳述されているいずれかの式の化合物は、本明細書に詳述されているいずれかの方法に従って合成することができる。本明細書に詳述されている方法では、段階を別の順序で行うことができ、進行させることができ、または次に、必要な場合には追加の保護／脱保護段階を行うことができる。本方法は、不活性溶媒、塩基（例えば、LDA、DIEA、ピリジン、 K_2CO_3 など）などの追加の試薬、触媒、および上記の塩の形態を含む、適切な反応条件の使用を含む。中間体は、精製を伴いまたは伴わずに、インサイチューで単離または持ち越すことができる。精製方法は、当該技術分野では公知であり、例えば、結晶化、クロマトグラフィー（液体クロマトグラフィーおよび気相クロマトグラフィーなど）、抽出、蒸留、研和（triturat ion）、逆相HPLCなどが挙げられる。温度、継続時間、圧力および雰囲気（不活性ガス、周囲大気）などの反応条件は、当該技術分野では公知であり、反応に適するように調整することができる。

30

【0212】

当業者には理解できるように、上記合成図式は、本出願に記載され、特許請求されている化合物を合成するすべての手段の包括的なリストを含むものとは解釈されない。通常の当業者には、さらなる方法が明らかであろう。加えて、上に記載した様々な合成段階を別の順番または順序で行って、所望の化合物を得ることができる。本明細書に記載されている阻害剤化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基方法論（保護および脱保護）は、当該技術分野では公知であり、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Group in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky and A. Pozharski, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd Ed. (20

40

50

01) ; M. Bodanszky, A. Bodanszky: The practice of Peptide Synthesis Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984) ; J. Seyden-Penne: Reductions by the Aluminio- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd Ed., Wiley-VCH, 1997 ; および L. Paquette (編者), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) に記載されているものなどが挙げられる。

【0213】

本発明の化合物は、適切な官能基を追加することによって変性して、選択的生物学的特性を強化することができる。こうした変性は、当該技術分野では公知であり、所定の生物学的コンパートメント（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的透過を増させる変性、経口有効率を上昇させる変性、溶解度を上昇させて注射による投与を可能ならしめる変性、代謝を変化させる変性および排泄率を変化させる変性が挙げられる。

10

【0214】

後続の実施例は、式 I の化合物の調製方法の詳細な説明を含む。

【0215】

これらの詳細な説明は、本範囲内に含まれ、本発明の一部を形成する上記一般合成手順を例示する役割を果たす。これらの詳細な説明は、説明のためのみに提供されるものであり、本発明の範囲を制限するためのものではない。

20

【0216】

別に言及しない限り、すべての材料は市場の供給業者から入手したものであり、さらに精製せずに用いた。DMF、THF、CH₂Cl₂ およびトルエンなどの無水溶媒は、Aldrich Chemical Company から入手した。

【0217】

分析方法：

別に示さない限り、すべての HPLC 分析は、30℃、流量 1.00 / 分で HP Zorbax SB-C₁₈ (5 μ) 逆相カラム (4.6 x 150 mm) を走行する HP-1000 または HP-1050 システムで行った。移動相には、溶媒 A (H₂O / 0.1 % TFA) および溶媒 B (CH₃CN / 0.1 % TFA) を、20 分、10 % から 90 % の CH₃CN の傾斜で用いた。この傾斜の後、2 分、10 % CH₃CN に戻し、3 分フラッシュした。それぞれの時点での LC プロフィールを基に、溶離した関心のあるピークを示した。

30

【0218】

LC-MS 法：

方法 A：

1. 30℃、流量 0.75 ml / 分で HP Zorbax SB-C₈ (5 μ) 逆相カラム (4.6 x 50 mm) を作動する HP-1100 システムに、サンプルをかけた。

【0219】

2. 移動相には、溶媒 A (H₂O / 0.1 % AcOH) および溶媒 B (CH₃CN / 0.1 % AcOH) を、10 分の 10 % から 90 % の CH₃CN の傾斜で用いた。この傾斜の後、1 分、10 % CH₃CN に戻し、2 分フラッシュした。

40

【0220】

3. それぞれの時点での LC プロフィールを基に、溶離した関心のあるピークを示した。

【0221】

方法 B：

1. 30℃、流量 1.5 ml / 分で HP Zorbax SB-C₈ (5 μ) 逆相カラム (4.6 x 50 mm) を作動する HP-1100 システムに、サンプルをかけた。

【0222】

50

2. 移動相には、溶媒A ($\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{ AcOH}$) および溶媒B ($\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{ AcOH}$) を、5分の10%から90%の CH_3CN の傾斜で用いた。この傾斜の後、0.5分、10% CH_3CN に戻し、1.5分フラッシュした。

【0223】

分取HPLC:

関心のある指示化合物は、30mL/分で30x100mmカラムを用いるGilsomワークステーションを使用する分取HPLCによって精製した。移動相には、溶媒A ($\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{ TFA}$) および溶媒B ($\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{ TFA}$) を、15分の5%から100%の CH_3CN の傾斜で用いた。この傾斜の後、2分、5% CH_3CN に戻した。

10

【0224】

プロトンNMRスペクトル:

別に示さない限り、すべての ^1H NMRスペクトルは、Varianシリーズ Mercury 300または400MHz測定器で行ったものであった。

【0225】

調製I: 4-(3, 4-ジニトロフェノキシ)-ピリジン。

【0226】

流水コンデンサを装着した開口丸底フラスコ内で、4-クロロピリジン (3.20g、28.2mmol) と3, 4-ジニトロフェノール (5.96g、32.4mmol) を併せた。この反応フラスコを145℃に加熱した。45分後、4N HCl /ジオキサン (2.1mL) を添加した。この反応フラスコをさらに25分間加熱し、次に、室温に冷却した。この混合物をEtOAcおよび0.5N HCl /水に溶解した。水性層を6N NaOHで塩基性化した。ベージュ色の固体を単離し、表題化合物と同定した。

20

【0227】

調製II: 4-(3, 4-ジアミノフェノキシ)-ピリジン。

【0228】

4-(3, 4-ジニトロフェノキシ)-ピリジン (1.36g、5.21mmol) を20mLのMeOHおよび40mLのEtOAcに溶解した。このアルゴン脱気溶液に10重量%のPd/C (0.35g) を添加した。この反応混合物を1気圧の H_2 ガス下、室温で、42時間、激しく攪拌した。反応混合物をCelite (登録商標) プラグに通して濾過した。減圧下で溶媒を除去して、表題化合物を得た。

30

【0229】

調製III: 1-クロロ-4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチル1-ベンゼン。

【0230】

30mLの CH_2Cl_2 中の5-アミノ-2-クロロベンゾトリフルオライド (0.932g、4.76mmol) の0℃溶液に、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (0.976g、1.15mmol) を添加した。この反応混合物を室温に温め、45分間攪拌した。この反応混合物をさらに1時間攪拌し、この間に追加の1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (0.50gおよび0.20g) を30分間隔をあけて添加した。この反応混合物を濃縮して少量にし、EtOAc:ヘキサン (15:75) を用いるショートカラムシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

40

【0231】

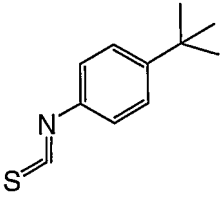
イソチオチアネートの調製:

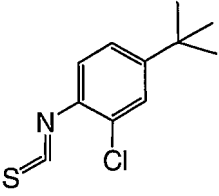
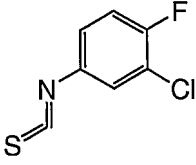
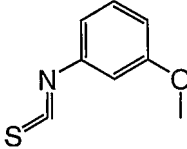
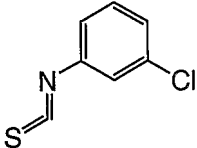
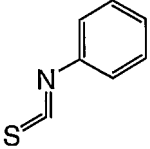
以下のイソチオシアネートは、対応するアミンから、1-クロロ-4-イソチオシアネート-2-トリフルオロメチルベンゼンについて概説した手順と類似に調製した。

【0232】

【表 1】

表 1

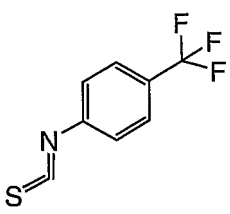
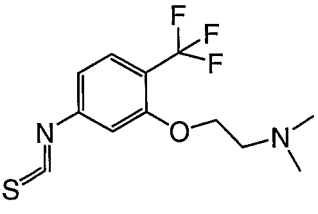
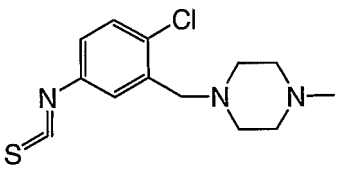
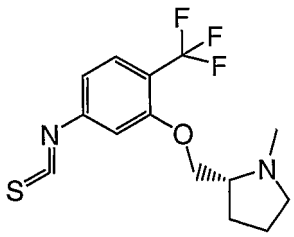
構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
 1-tert-ブチル-4-イソチオシアナト-ベンゼン	C ₁₁ H ₁₃ NS	191.30	n/a

 4-tert-ブチル-2-クロロ-1-イソチオシアナト-ベンゼン	C ₁₁ H ₁₂ ClNS	225.74	n/a
 2-クロロ-1-フルオロ-4-イソチオシアナト-ベンゼン	C ₇ H ₃ ClFNS	187.62	n/a
 1-イソチオシアナト-3-メトキシ-ベンゼン	C ₈ H ₇ NOS	165.22	n/a
 1-クロロ-3-イソチオシアナト-ベンゼン	C ₇ H ₄ ClNS	169.63	n/a
 イソチオシアナト-ベンゼン	C ₇ H ₅ NS	135.19	n/a

10

20

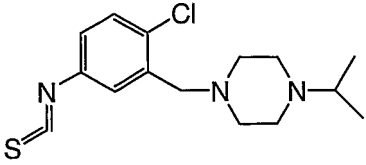
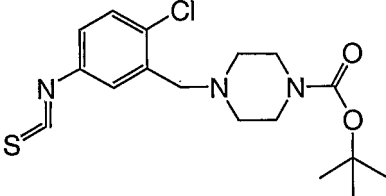
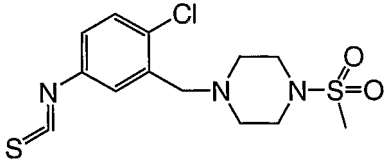
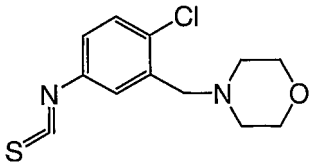
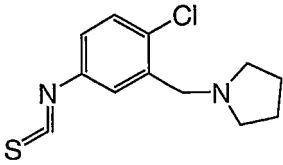
30

 1-イソチオシアナト-4-トリフルオロメチルベンゼン	$C_8H_4F_3NS$	203.19	n/a
 [2-(5-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルフェノキシ)-エチル]-ジメチルアミン	$C_{12}H_{13}F_3N_2OS$	290.31	n/a
 1-(2-クロロ-5-イソチオシアナトベンジル)-4-メチルピペラジン	$C_{13}H_{16}ClN_3S$	281.81	282.5
 2-(5-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルフェノキシメチル)-1-メチルピロリジン	$C_{14}H_{15}F_3N_2OS$	316.35	317.1

10

20

30

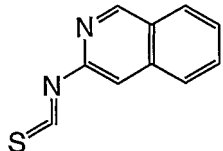
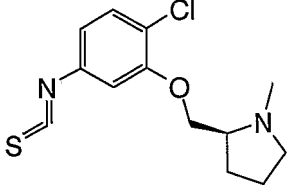
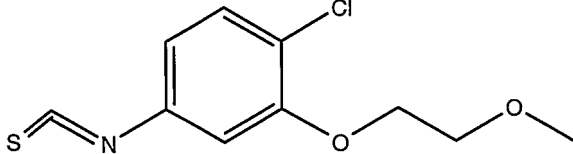
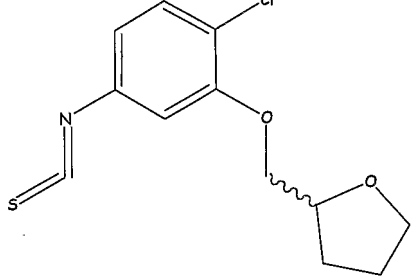
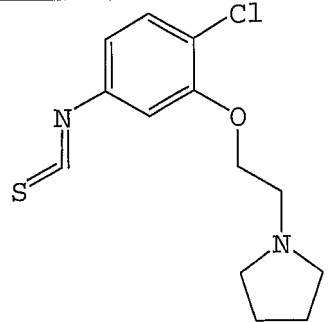
 1-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル) -4-イソプロピル-ピペラジン	$C_{15}H_{20}ClN_3S$	309.86	n/a
 4-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル) -ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル	$C_{17}H_{22}ClN_3O_2S$	367.90	368.1
 1-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル) -4-メタンサルホニル-ピペラジン	$C_{13}H_{16}ClN_3O_2S_2$	345.87	346.0
 4-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル) -モルホリン	$C_{12}H_{13}ClN_2OS$	268.77	270.0
 1-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル) -ピロリジン	$C_{12}H_{13}ClN_2S$	252.77	n/a

10

20

30

40

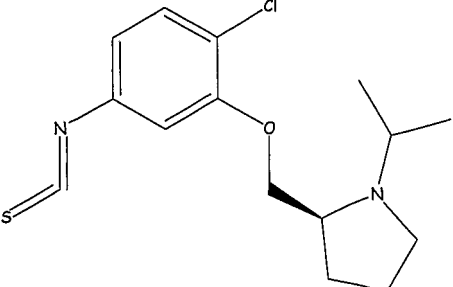
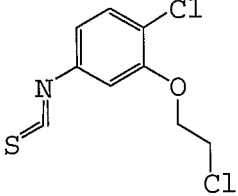
 3-イソチオシアナト-イソキノリン	$C_{10}H_6N_2S$	186.24	187.1
 2-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-フェノキシメチル)-1-メチル-ピロリジン	$C_{13}H_{15}ClN_2OS$	282.79	283.1
 1-クロロ-4-イソチオシアナト-2-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン	$C_{10}H_{10}ClNO_2S$	243.01	
 2-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-フェノキシメチル)-テトラヒドロフラン	$C_{12}H_{12}ClNO_2S$	269.75	
 1-[2-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-フェノキシ)エチル]-ピロリジン	$C_{13}H_{15}ClN_2OS$	282.79	

10

20

30

40

 (2S)- 2-(2-クロロ-5-イソチオシアナト- フェノキシメチル)-1-イソプロピル- ピロリジン	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ OS	310.85	
 1-クロロ-2-(2-クロロエトキシ)- 4-イソチオシアナトベンゼン	C ₉ H ₇ Cl ₂ NOS	248.12	

10

【0233】

20

調製IV: 1-(2-クロロ-5-ニトロベンジル)-4-メチルピペラジン

60 mL の CH₂Cl₂ 中の 2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド (3.28 g、17.7 mmol) および 1-メチルピペラジン (1.77 g、17.7 mmol) の室温溶液に、NaBH(OAc)₃ (5.24 g、24.7 mmol) を添加した。この反応混合物を一晩、室温で攪拌した。約 150 mL の 2N NaOH を添加し、この反応混合物を少なくとも 10 分間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ および追加の 2N NaOH で希釈した。層を分離し、CH₂Cl₂ 層を 2N NaOH で 2 回洗浄した。水性層を CH₂Cl₂ で 1 回逆抽出した。併せた CH₂Cl₂ 層を 2N HCl で 2 回 (合計 150 mL) 抽出し、次に、固体 NaOH での処理によってこれを pH > 12 に塩基性化した。この後述の水性層を EtOAc で 2 回抽出した。この EtOAc 層をブラインと 2N

30

NaOH の混合物で 1 回抽出して、併せ、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を琥珀色の油として得た。MS (MH⁺) = NA; C₁₂H₁₆ClN₃O₂ についての計算値 269.73。

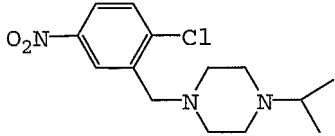
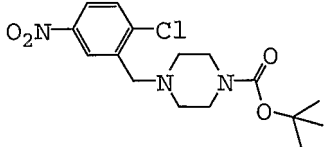
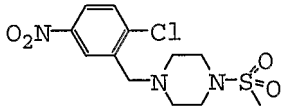
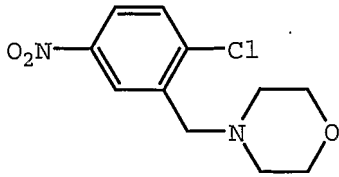
【0234】

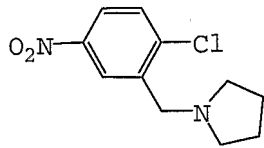
以下の中間体は、1-2-クロロ-5-ニトロベンジル-4-メチルピペラジンについて上で概説した手順と類似に調製した。

【0235】

【表 2】

表 2

構造	分子式	分子量
 1-(2-クロロ-5-ニトロベンジル) -4-イソプロピル-ピペラジン	$C_{14}H_{20}ClN_3O_2$	297.79
 4-(2-クロロ-5-ニトロベンジル) -ピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル	$C_{16}H_{22}ClN_3O_4$	355.82
 1-(2-クロロ-5-ニトロベンジル) -4-メタン sulホニル-ピペラジン	$C_{12}H_{16}ClN_3O_4S$	333.80
 4-(2-クロロ-5-ニトロベンジル) -モルホリン	$C_{11}H_{13}ClN_2O_3$	256.69

 1-(2-クロロ-5-ニトロベンジル) -ピロリジン	$C_{11}H_{13}ClN_2O_2$	240.69
--	------------------------	--------

【0236】

調製 V: 1-(2-クロロ-5-アミノ-ベンジル)-4-メチル-ピペラジン。

【0237】

30 mL の EtOH 中の 1-(2-クロロ-5-ニトロ-ベンジル)-4-メチル-ピ 50

ペラジン (1.04 g、3.86 mmol) の溶液に、 SnCl_2 (2.2 g、11.6 mmol) を添加した。この反応混合物を 70 °C で 4.5 時間加熱した。 SnCl_2 の追加量 (0.7 g、3.7 mmol) を添加し、この反応混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。 K_2CO_3 の 1 N 水溶液を用いて室温で反応を停止させた。この白色のスラリーを Celite (登録商標) プラグに通して濾過し、濃縮して水性層にし、次に、EtOAc および 1 N NaOH で希釈した。層を分離し、有機層をブライン / 1 N NaOH 混合物で洗浄した。水性層を EtOAc で 1 回逆抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を淡橙色の固体として得た。MS (MH^+) = 240.2 ; $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ についての計算値 239.75。

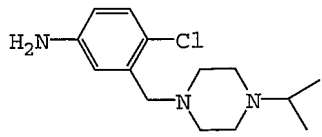
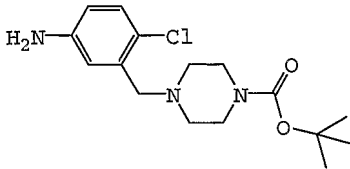
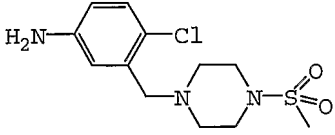
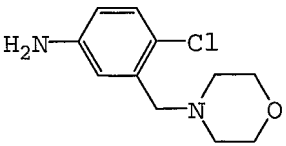
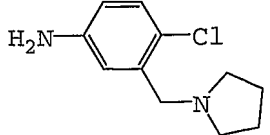
【0238】

以下の中間体は、1-(2-クロロ-5-アミノベンジル)-4-メチルピペラジンについて上で概説した手順と類似に調製した。

【0239】

【表 3】

表 3

構造	分子式	分子量
 4-クロロ-3-(4-イソプロピル- ピペラジン-1-イルメチル)- フェニルアミン	$C_{14}H_{22}ClN_3$	267.80
 4-(5-アミノ-2-クロロベンジル)- ピペラジン-1-カルボン酸 t- ブチルエステル	$C_{16}H_{24}ClN_3O_2$	325.84
 4-クロロ-3-(4-メタンスルホニル- ピペラジン-1-イルメチル)- フェニルアミン	$C_{12}H_{18}ClN_3O_2S$	303.81
 4-クロロ-3-モルホリン-4- イルメチル-フェニルアミン	$C_{11}H_{15}ClN_2O$	226.71
 4-クロロ-3-ピロリジン-1- イルメチル-フェニルアミン	$C_{11}H_{15}ClN_2$	210.71

【0240】

調製 VI : 1-Boc-4-メタンスルホニル-ピペラジン。

【0241】

0℃に冷却した200mLの CH_2Cl_2 中のピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(8.39g、45.0mmol)および Et_3N (18.8mL、135mmol)の溶液に塩化メタンスルホニル(3.66mL、47.3mmol)を添加した。

10

20

30

40

50

この反応混合物を室温に温め、一晚攪拌した。反応混合物を H_2O で1回、 0.2N HCl で1回、 2N NaOH で1回、およびブラインで1回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た。 $\text{MS}(\text{MH}^+) = \text{NA}; \text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ についての計算値264.35。

【0242】

調製VII: 1-メタンスルホニル-ピペラジン。

【0243】

1-Boc-4-メタンスルホニル-ピペラジン(10.4g、39.5mmol)を50mLの CH_2Cl_2 に溶解し、15mLのTFAで処理した。室温で18時間攪拌した後、この反応混合物を真空下で濃縮し、 1N HCl に溶解して、 CH_2Cl_2 で2回抽出した。固体 NaOH で水性層を $\text{pH} > 12$ に塩基性化し、次に、EtOAcで2回抽出した。このEtOAc層をブラインと 1N NaOH の混合物で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を透明な液体として得た。 $\text{MS}(\text{MH}^+) = \text{NA}; \text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての計算値164.23。

10

【0244】

調製VIII: 5-ニトロ-2-トリフルオロメチルアニソール。

【0245】

ピリジン(140mL)を大きな密封可能容器内で -40 に冷却した。冷凍器の中に一晚置いておいたガスシリンダーからのヨウ化トリフルオロメチルを20分間バブリングさせた。2-ヨード-5-ニトロアニソール(24.63g、88.2mmol)および銅粉(67.2g、1.06mmol)を添加した。この容器を密封し、反応混合物を22時間、 140°C で激しく攪拌した。反応混合物を -50°C に冷却し、この容器を注意深く開けて、氷および Et_2O に注入した。水および Et_2O で洗浄した後、反応混合物を室温に温めた。層を分離し、有機層を 1N HCl で3回洗浄し、次に、ブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮した。この粗製物をショートシリカゲルカラム(4.5:1のヘキサン: CH_2Cl_2)で精製して、表題化合物を得た。

20

【0246】

調製IX: 5-ニトロ-2-トリフルオロメチルフェノール。

【0247】

5-ニトロ-2-トリフルオロメチルアニソール(10.7g、48.5mmol)と塩酸ピリジン(44.9g、388mmol)を丸底フラスコの中で併せ、 210°C で2時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、 6N HCl およびEtOAcに溶解した。層を分離し、有機層を 2N HCl で4回、ブラインで1回洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を暗赤色の固体として得た。

30

【0248】

調製X: (R)-2-(5-ニトロ-2-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン。

【0249】

-20°C に冷却した24mLのTHF中の5-ニトロ-2-トリフルオロメチルフェノール(2.83g、13.7mmol)、(R)-(+)-(t-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジンメタノール(2.75g、13.7mmol)および PPh_3 (3.58g、13.7mmol)の溶液に、DEAD(2.43g、13.9mmol)を含む12mLのTHF溶液を1.5時間かけて一滴ずつ添加した。この混合物は、濃赤色に変わった。この反応混合物を徐々に室温に温め、18時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、少量のヘキサン-Et₂O混合物で処理した。超音波処理後、固体を濾過して取り出し、濾液を真空下で濃縮した。この粗製物を極少量のEtOAcおよびEt₂Oに溶解し、次いで、ヘキサンで希釈し、これを 0.1N HCl で1回、 2N NaOH で3回、およびブラインで1回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中5%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を透明で濃稠な油として得た。

40

50

【0250】

調製X I： (R) - 2 - (5 - アミノ - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロリジン。

【0251】

(R) - 2 - (5 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (2. 19 g、5. 60 mmol) を 40 mL の MeOH および 10 mL のジオキサンに溶解した。この窒素脱気溶液に 10% Pd/C (0. 3 g) を添加した。この反応混合物を 1 気圧の H₂ ガス下、室温で、42 時間、激しく攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、真空下で濃縮したして、表題化合物を白色の泡沫として得た。MS (MNa⁺) = 383. 3; C₁₇H₂₃F₃N₂O₃ についての計算値 360. 38。 10

【0252】

調製X I I： (R) - 2 - (5 - アセチルアミノ - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロリジン。

【0253】

(R) - 2 - (5 - アミノ - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロリジン (1. 22 g、3. 39 mmol) を室温で 6 mL の CH₂Cl₂ に溶解した。この溶液に NaHCO₃ (0. 85 g、10. 2 mmol) を添加し、次に、塩化アセチル (0. 35 g、4. 44 mmol) を添加した。この反応混合物を 1. 5 時間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ および H₂O で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄した。水性層を CH₂Cl₂ で 1 回逆抽出した。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物をオフホワイトの泡沫として得た。 20

【0254】

調製X I I I： (R) - N - [3 - (ピロリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - トリフルオロメチル - フェニル] - アセトアミド。

【0255】

室温で 10 mL の CH₂Cl₂ 中の (R) - 2 - (5 - アセチルアミノ - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロリジン (1. 34 g、3. 33 mmol) の溶液に 5 mL の TFA を添加した。この反応混合物を 50 分間攪拌し、NaHCO₃ 飽和水溶液で中和して、CH₂Cl₂ および 2N NaOH で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄した。水性層を CH₂Cl₂ で 4 回逆抽出した。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を得た。 30

【0256】

調製X I V： (R) - N - [3 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - トリフルオロメチル - フェニル] - アセトアミド。

【0257】

25 mL の CH₃CN 中の (R) - N - [3 - (ピロリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - トリフルオロメチル - フェニル] - アセトアミド (0. 85 g、2. 81 mmol) の溶液に 1. 13 mL のホルムアルデヒド (水中 37%) および NaBH₃CN (0. 28 g、4. 50 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、数滴の AcOH の導入により、15 分ごとにこの反応混合物の pH を中和した。反応混合物を真空下で濃縮し、Et₂O および 6N NaOH に溶解した。層を分離し、有機層を 6N NaOH で 2 回洗浄して、6N HCl で 2 回抽出した。この酸性水性層を NaOH ペレットで塩基性化し、CH₂Cl₂ で 4 回抽出した。CH₂Cl₂ 層を併せ、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。 40

【0258】

調製X V： (R) - 3 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - トリ 50

フルオロメチルフェニルアミン。

【0259】

18 mL の EtOH 中の (R)-N-[3-(1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-4-トリフルオロメチルフェニル]-アセトアミド (0.49 g、1.56 mmol) の溶液に 11 mL の濃 HCl を添加した。封管内でこの反応混合物を 70 °C で 6 時間加熱し、次に、100 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水性物に濃縮して、6 N NaOH で塩基性化し、CH₂Cl₂ で 4 回抽出した。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄褐色の固体として得た。

【0260】

調製 XVI : 1-ニトロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-トリフルオロメチルベンゼン。 10

【0261】

封管内で、5-ニトロ-2-トリフルオロメチルフェノール (3.48 g、16.8 mmol) を、塩化 2-(ジメチルアミノ)エチル・塩酸塩 (5.32 g、37.0 mmol)、K₂CO₃ (9.76 g、70.7 mmol)、114 mL のアセトン、33 mL の水、および Bu₄N⁺I⁻ (0.5 g、1.34 mmol) と共に、105 °C で 24 時間加熱し、次いで、120 °C で 24 時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、水性層に濃縮し、これをブラインおよび 6 N NaOH で希釈して、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を淡褐色の油として得た。 20

【0262】

調製 XVII : 3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-トリフルオロメチルアニリン。

【0263】

表題化合物は、(R)-2-(5-アミノ-2-トリフルオロメチルフェノキシメチル)-1-(Boc)ピロリジンについて上で概説した手順と類似に調製した。MS (M⁺) = 249.1; C₁₁H₁₅F₃N₂O についての計算値 248.25。

【0264】

調製 XVIII : 2-クロロ-5-ニトロフェノール。

【0265】

HOAc (78 mL) および 48 % HBr (97 mL) 中の 2-クロロ-5-ニトロアニソール (9.7 g、49.1 mmol) を 18 時間、140 °C で加熱した。この反応混合物を室温に冷却して、氷水で希釈し、氷が融けたら EtOAc で抽出した。有機層をブラインで 4 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、濃縮し、真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色-淡褐色の固体として得た。

【0266】

調製 XIX : (S)-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

-15 °C に冷却した 50 mL の THF 中の 2-クロロ-5-ニトロフェノール (5.06 g、29.17 mmol)、(S)-(-)-1-(t-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジンメタノール (5.87 g、29.17 mmol) および Ph₃P (7.65 g、29.17 mmol) の溶液に、DIAD (6.02 g、29.75 mmol) の溶液を、75 分かけて一滴ずつ添加した。この反応混合物を室温に温め、18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。この粗製残留物を少量の Et₂O-ヘキサン混合物で処理し、超音波処理して不純物の大部分を粉碎し、これを濾過して除去した。濾液を濃縮乾固させた。得られた残留物を、ヘキサン中 7 % の EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を濃稠な黄色の油として溶離した。 40

【0267】

調製 XX : (S)-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-ピロリジン

(S)-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (6.94 g、19.45 mmol) を 30 mL の CH_2Cl_2 および 20 mL の TFA 中で 3 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して、0.1 N HCl (水溶液) に溶解し、これを固体 NaOH で $\text{pH} > 12$ に塩基性化して、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を 1 N NaOH で 1 回、次に、ブラインと 1 N NaOH の混合物で 1 回洗浄した。有機層を併せ、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、濃縮乾固させて、表題化合物を黄色の固体として得た。

【0268】

調製 XXI: (S)-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-メチルピロリジン

室温で 167 mL の CH_3CN 中の (S)-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-ピロリジン (4.82 g、18.77 mmol) に、ホルムアルデヒド 37 % 水溶液 (7.58 mL) を添加し、次に、 NaCNBH_3 (1.887 g、30.03 mmol) を添加した。少量の HOAc の添加により 10 分ごとに反応 pH を約 7 に調整しながら、1 時間、この反応混合物を攪拌した。反応混合物を少量の水溶液に濃縮し、2 N NaOH (水溶液) および Et_2O に溶解した。層を分離し、有機層を 2 N NaOH で 2 回洗浄し、次に、1 N HCl (水溶液) で 2 回抽出した。併せた酸性水性層を固体 NaOH で $\text{pH} > 12$ に塩基性化し、EtOAc で 3 回抽出した。EtOAc 層を 2 N NaOH で 1 回、次に、ブラインと 2 N NaOH の混合物で 1 回洗浄して、併せ、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、濃縮乾固させて、表題化合物を得た。

10

20

【0269】

調製 XXII: (S)-4-クロロ-3-(1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニルアミン

45 mL の EtOH 中の (S)-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-ピロリジン (3.42 g、12.63 mmol) および SnCl_2 (7.19 g、37.9 mmol) を 75 °C で 11 時間加熱した。この反応混合物を約 15 mL の 1 N K_2CO_3 (水溶液) で処理し、40 分間攪拌した。この懸濁液を Celite (登録商標) に通して濾過して、水性物に濃縮し、次に、これを EtOAc および 1 N NaOH (水溶液) で希釈した。層を分離し、有機層を 1 N NaOH で 2 回、ブラインと 1 N NaOH の混合物で 1 回洗浄した。水性層を新たな EtOAc で 2 回抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、濃縮乾固させて、表題化合物を褐色の固体として得た。

30

【0270】

調製 XXIII: (S)-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-メチルピロリジン

室温で 167 mL の CH_3CN 中の (S)-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-ピロリジン (4.82 g、18.77 mmol) に、ホルムアルデヒド 37 % 水溶液 (7.58 mL) を添加し、次に、 NaCNBH_3 (1.887 g、30.03 mmol) を添加した。少量の HOAc の添加により 10 分ごとに反応 pH を約 7 に調整しながら、1 時間、この反応混合物を攪拌した。反応混合物を少量の水溶液に濃縮し、2 N NaOH (水溶液) および Et_2O に溶解した。層を分離し、有機層を 2 N NaOH で 2 回洗浄し、次に、1 N HCl (水溶液) で 2 回抽出した。併せた酸性水性層を固体 NaOH で $\text{pH} > 12$ に塩基性化し、EtOAc で 3 回抽出した。EtOAc 層を 2 N NaOH で 1 回、次に、ブラインと 2 N NaOH の混合物で 1 回洗浄して、併せ、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、濃縮乾固させて、表題化合物を得た。

40

【0271】

調製 XXIV: (S)-4-クロロ-3-(1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニルアミン

45 mL の EtOH 中の (S)-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-ピロリジン (3.42 g、12.63 mmol) および SnCl_2 (7.19 g、37

50

9 mmol) を 75 °C で 11 時間加熱した。この反応混合物を約 15 mL の 1 N K_2CO_3 (水溶液) で処理し、40 分間攪拌した。この懸濁液を Celite (登録商標) に通して濾過して、水性物に濃縮し、次に、これを EtOAc および 1 N NaOH (水溶液) で希釈した。層を分離し、有機層を 1 N NaOH で 2 回、ブラインと 1 N NaOH の混合物で 1 回洗浄した。水性層を新たな EtOAc で 2 回抽出した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濃縮乾固させて、表題化合物を褐色の固体として得た。

【0272】

調製 XXV: 3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノール

開口フラスコ内で、1-メトキシ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-ベンゼン (10 g、Aldrich) とピリジン-HCl (41.8 g、Aldrich) を混合し、ニートで、210 °C で加熱した。2.5 時間後、この混合物を室温に冷却し、1 N HCl と EtOAc とで分配した。EtOAc 画分を 1 N HCl (4 回)、ブライン (1 回) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノールをオフホワイトの固体として形成させた。

【0273】

調製 XXVI: (R)-2-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

表題化合物は、3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノールから出発し、調製 X において概説した手順と類似に調製した。

【0274】

調製 XXVII: (R)-2-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-ピロリジン:

1-Boc-2-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-ピロリジン (2.35 g) を CH_2Cl_2 (60 mL) に溶解し、TFA (20 mL) を添加した。1 時間、室温で攪拌した後、この混合物を真空下で濃縮して、2-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-ピロリジンを油として得た。これは、放置すると凝固した。この材料をさらに精製せずにそのまま用いた。

【0275】

調製 XXVIII: (R)-1-メチル-2-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-ピロリジン:

2-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-ピロリジン (6 mmol) を CH_3CN (20 mL) に溶解し、ホルムアルデヒド (2.4 mL、37% 水溶液) を添加した。 $NaBH_3CN$ (607 mg) を添加した。発熱が観察された。この pH を 15 分ごとにモニターし、AcOH で ~7 に調整した。45 分後、この混合物を真空下で濃縮し、残留物を EtOAc に溶解して、6 N NaOH、1 N NaOH および 2 N HCl (3 回) で洗浄した。これらの酸性洗液を併せ、固体 Na_2CO_3 で ~pH 10 に調整し、EtOAc (2 回) で抽出した。EtOAc 画分を併せて、 Na_2SO_4 で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、95:5:0.5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) で精製して、表題化合物を得た。

【0276】

調製 XXIX: (R)-3-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-5-トリフルオロメチル-フェニルアミン

1-メチル-2-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-ピロリジン (2.5 g、8.2 mmol) を MeOH (80 mL) および HOAc (氷 HOAc、10 mL) に溶解して、 N_2 下に置いた。Pd/C を添加し、 H_2 でガスシールした後、この混合物を H_2 下で 18 時間、60 psi (0.41 MPa) で振盪した。Celite (登録商標) による濾過によって触媒を除去し、この MeOH 溶液を真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、90:10:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) で精製して、表題化合物を黄色の液体として得た。

【0277】

調製XXX: (R)-2-(3-イソチオシアナト-5-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-1-メチル-ピロリジン

表題化合物は、調製IIIについて概説した手順と類似に調製した。MS (MH⁺) = NA; C₁₄H₁₅F₃N₂OSについての計算値316.46。

【0278】

調製XXXI: 4-(2-クロロ-5-ニトロ-フェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

-20℃に冷却した130mLのTHF中の2-クロロ-5-ニトロフェノール(10g、63.497mmol)、N-boc-4-ピペリジンメタノール(13.67g、63.49mmol)およびPPh₃(16.63g、63.49mmol)の溶液に、DIAD(12.75mL、64.76mmol)を含有する50mLのTHF溶液を、1.5時間かけて一滴ずつ添加した。混合物が、濃赤色に変わった。この反応混合物を徐々に室温に温め、18時間攪拌した。この混合物を真空下で濃縮し、Et₂Oに溶解して、H₂Oで1回洗浄し、次に、NaHCO₃(飽和)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をヘキサンとEtOAcの混合物(1:1)で処理し、固体を濾過した。濾液を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た。MS (MH⁺) = NA; C₁₇H₂₃ClN₂O₅についての計算値370.13。

10

【0279】

調製XXXII: 4-(2-クロロ-5-ニトロ-フェノキシメチル)-ピペリジン-4-(2-クロロ-5-ニトロ-フェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(14.58g、39.3mmol)をTFA(100mL)に溶解した。2時間、室温で攪拌した後、この混合物を真空下で濃縮し、EtOAcに吸収させて、NaOHで洗浄し、次に、NaHCO₃(飽和)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、濾過し、蒸発させて、表題化合物を黄色の固体として得た。(MH⁺) = NA; C₁₂H₁₅ClN₂O₃についての計算値269.07。

20

【0280】

調製XXXIII: 4-(2-クロロ-5-ニトロ-フェノキシメチル)-1-メチル-ピペリジン

4-(2-クロロ-5-ニトロ-フェノキシメチル)-ピペリジン(4g、14.8mmol)をCH₃CN(20mL)に溶解し、ホルムアルデヒド(5.9mL、37%水溶液)およびNaBH₃CN(1.49g、23.68mmol)を添加した。4時間後、この混合物を真空下で濃縮し、残留物をEtOAcに溶解して、ブラインで洗浄した。このEtOAc部分をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。溶離剤として0から75%の90:10:1(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)溶液を用いるカラムクロマトグラフィーによって表題化合物精製して、黄色の固体を得た。MS (MH⁺) = NA; C₁₃H₁₇ClN₂O₃についての計算値284.09。

30

【0281】

調製XXXIV: 4-クロロ-3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニルアミン

表題化合物は、実施例377の段階Dの調製において概説する手順を用い、4-(2-クロロ-5-ニトロ-フェノキシメチル)-1-メチル-ピペリジンから調製した。MS (MH⁺) = NA; C₁₃H₁₉ClN₂Oについての計算値254.12。

40

【0282】

調製XXXV: 4-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-フェノキシメチル)-1-メチル-ピペリジン

表題化合物は、対応するアニリンを用い、調製IIIと類似に調製した。MS (MH⁺) = NA; C₁₄H₁₇ClN₂OSについての計算値296.08。

【0283】

50

調製XXXVI： 4-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-イソプロピル-ピペリジン

4-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-ピペリジン(7 g、25.9 mmol)をCH₃CN(50 mL)に溶解し、アセトン(9.48 mL、129 mmol)を添加した。NaBH₃CN(2.6 g、41.4 mmol)を添加した。14時間後、この混合物を真空下で濃縮し、残留物をEtOAcに溶解して、ブラインで洗浄した。このEtOAc部分をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。溶離剤として0から75%の90:10:1(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)溶液を用いるカラムクロマトグラフィーによって表題化合物精製して、黄色の固体を得た。MS(MH⁺)=NA; C₁₅H₂₁ClN₂O₃についての計算値312.12。

10

【0284】

調製XXXVII： 4-クロロ-3-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニルアミン

表題化合物は、実施例377の段階Dの調製において概説する手順を用い、4-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-イソプロピル-ピペリジンから調製した。MS(MH⁺)=NA; C₁₅H₂₃ClN₂Oについての計算値282.15。

【0285】

調製XXXVIII： 4-(2-クロロ-5-イソチオシアナトフェノキシメチル)-1-イソプロピル-ピペリジン

表題化合物は、調製IIIについて概説した手順と類似に調製した。MS(MH⁺)=NA; C₁₆H₂₁ClN₂OSについての計算値324.11。

20

【0286】

調製XLI： 2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-テトラヒドロフラン

-15℃に冷却した34 mLのTHF中の2-クロロ-5-ニトロフェノール(3.39 g、19.52 mmol)、テトラヒドロフルフリルアルコール(1.99 g、19.52 mmol)およびPh₃P(5.12 g、19.52 mmol)の溶液に、DIAD(4.15 g、20.5 mmol)の溶液を、90分かけて一滴ずつ添加した。この反応混合物を室温に温め、18時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。この粗製残留物を少量のEt₂O-ヘキサン混合で処理し、超音波処理して不純物の大部分を粉碎し、これを濾過して除去した。濾液を濃縮乾固させた。得られた残留物を、ヘキサン中のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を溶離した。

30

【0287】

調製XL： 4-クロロ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-フェニルアミン

EtOAc(10 mL)中の2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-テトラヒドロフラン(0.45 g、1.75 mmol)の溶液をアルゴンで脱気し、次に、10重量% Pd/C(0.4 g)を充填した。この混合物をH₂雰囲気下で7時間攪拌し、Celite(登録商標)に通して濾過して、真空下で濃縮した。この混合物は、表題化合物と共に出発原料を7:3の比率で含有していた。MS(MH⁺)=227.1; C₁₁H₁₅ClNO₂についての計算値227.69。

40

【0288】

調製XLI： 5-アミノ-2-クロロフェノール

EtOH(120 mL)中の2-クロロ-5-ニトロフェノール(3.06 g、17.6 mmol)およびSnCl₂(10.0 g、52.8 mmol)を10時間、80℃で加熱した。この反応混合物を1N K₂CO₃(水溶液)で処理し、Celite(登録商標)に通して濾過した。真空下で溶媒を大部分を除去した。この粗製物を飽和NaHCO₃で処理し、EtOAcで2回抽出した。有機層を水で洗浄し、次いで、ブラインで洗浄して、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物をブラウナー

50

グリーンの固体として得た。

【0289】

調製X L I I : 4-クロロ-3-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン

DMF (2 mL) 中のNaH (60重量%油性分散物0.10 g、2.5 mmol) の室温攪拌スラリーに、5-アミノ-2-クロロフェノール (0.20 g、1.4 mmol) を添加した。この混合物を10分間攪拌した後、塩酸1-(2-クロロエチル-ピロリジン) (0.17 g、1.0 mmol) を添加した。この反応混合物を80℃で15時間加熱した。水で反応を停止させ、1N NaOHで処理して、EtOAcで2回抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。この粗製残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。MS (MH⁺) = 241.2; C₁₂H₁₇ClN₂Oについての計算値240.74。

10

【0290】

調製X L I I I : 1-クロロ-2-(2-クロロ-エトキシ)-4-ニトロ-ベンゼン

DMF (50 mL) 中の2-クロロ-5-ニトロフェノール (4 g、23 mmol)、1-ブロモ-2-クロロエタン (9 mL、115 mmol) およびK₂CO₃ (8 g、58 mmol) の混合物を80℃で18時間加熱した。この混合物を水で希釈し、EtOAcで数回抽出した。併せた有機層を1N NaOH (水溶液) で洗浄し、真空下で濃縮して、表題化合物およびブロモ付加体不純物を得た。

20

【0291】

調製X L I V : 4-クロロ-3-(2-クロロ-エトキシ)-フェニルアミン

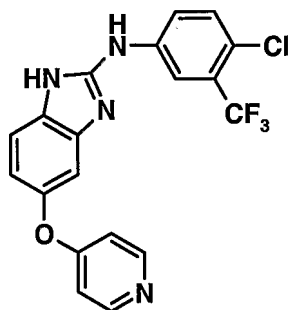
EtOAc (50 mL) 中の1-クロロ-2-(2-クロロ-エトキシ)-4-ニトロ-ベンゼン (2.9 g、汚染のため12.5 mmol未満) のアルゴン脱気溶液に、10重量% Pd/C (1 g) を添加した。この反応混合物をH₂下で18時間攪拌し、次いで、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空下で濃縮して、ブロモ付加体により汚染された表題化合物を得た。MS (MH⁺) = 206.1; C₈H₉Cl₂NOについての計算値206.07。

【0292】

(実施例1)

【0293】

【化31】



40

【0294】

(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-[5-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

20 mL のCH₃CN中の4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン (0.273 g、1.36 mmol) の溶液に、1-クロロ-4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチル-ベンゼン (調製I I Iに記載した手順と類似に調製したもの、0.322 g、1.66 mmol) を添加した。この反応混合物を18時間、室温で攪拌した。反応混合物を25 mL のCH₃CNで希釈し、次に、EDC (0.39 g、2

50

． 0 3 m m o l) を添加した。この反応混合物を 8 0 ° C で 2 . 5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。この粗製混合物を E t O A c および水に溶解した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄して、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサン-EtOAcの傾斜を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。この完全には純粋でない化合物をCH₂Cl₂と研和して、表題化合物を得た。MS (MH⁺) = 405.1; C₁₉H₁₂ClF₃N₄O についての計算値 404.78。

【0295】

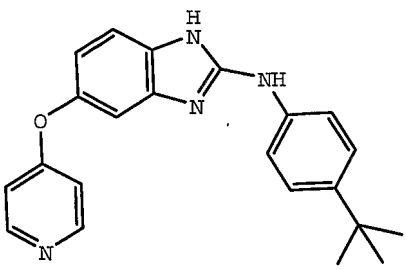
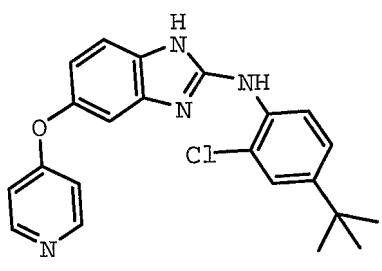
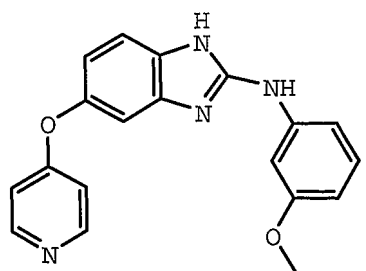
(実施例 1 a から 1 k)

以下の化合物は、上記実施例 1 において概説した手順と類似に調製した。

10

【0296】

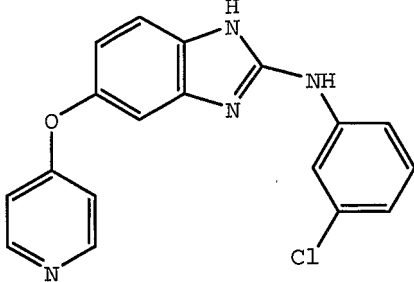
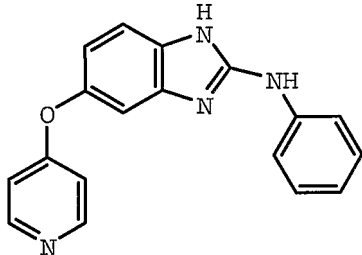
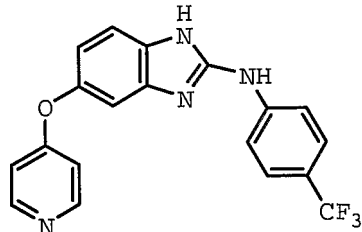
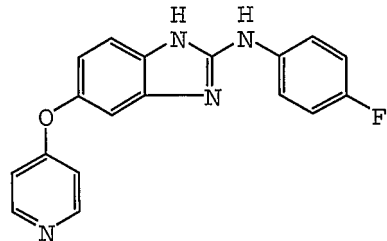
【表 4】

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
1a	 N-(4-(1,1-ジメチルエチル)-フェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O	358.18	359.2
1b	 N-(2-クロロ-4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O	392.14	393.0
1c	 N-(3-(メトキシ)フェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	332.13	333.0

20

30

40

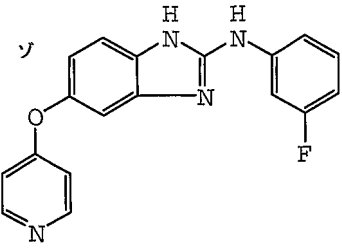
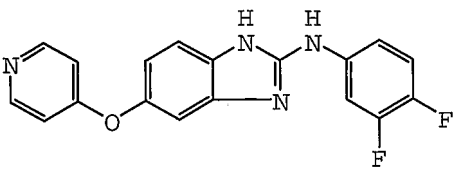
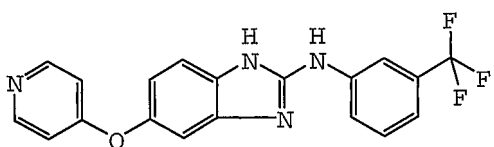
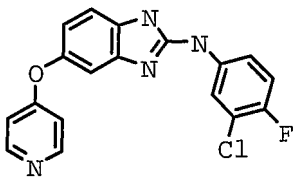
1d	 N-(3-クロロフェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン	$C_{18}H_{13}ClN_4O$	336.08	337.0
1e	 N-フェニル-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン	$C_{18}H_{14}FN_4O$	302.12	303.0
1f	 5-(4-ピリジニルオキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン	$C_{19}H_{13}F_3N_4O$	370.11	371.0
1g	 (4-フルオロフェニル)-[5-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン	$C_{18}H_{13}FN_4O$	320.11	320.8

10

20

30

40

1h	 (3-フルオロフェニル) - [5-(ピリジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン	$C_{18}H_{13}FN_4O$	320.11	320.9
1i	 (3,4-ジフルオロフェニル) - [5-(ピリジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン	$C_{18}H_{12}F_2N_4O$	338.10	339.2
1j	 (3-トリフルオロメチルフェニル) - [5-(ピリジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン	$C_{19}H_{13}F_3N_4O$	370.10	370.9
1k	 N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジニルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン	$C_{18}H_{12}ClFN_4O$	354.07	355.0

10

20

30

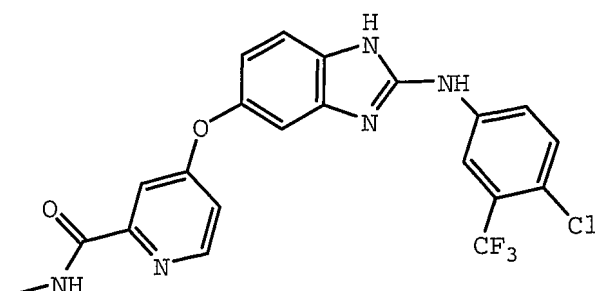
【0297】

(実施例2)

【0298】

【化32】

40



50

【0299】

4-[2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

【0300】

段階A: 4-(3, 4-ジニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

【0301】

攪拌棒を具備し、流水コンデンサを装着した開口50 mL丸底フラスコ内の3, 4-ジニトロフェノール(12.3 g、66.8 mmol)および特許国際公開公報第00/42012号に記載されているものと類似に調製した4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(不純物のため、7.79 g未満、45.7 mmol)。この反応混合物を150℃で1時間および170℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂および2N NaOH(水溶液)に溶解した。層を分離し、有機層をブラインと2N NaOHの混合物で洗浄した。水性層をCH₂Cl₂で逆抽出した。併せた有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。この粗製残留物を、ヘキサンからヘキサン/EtOAcの傾斜を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

10

【0302】

段階B: 4-(3, 4-ジアミノフェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

20

【0303】

4-(3, 4-ジニトロフェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(段階A)(0.71 g、2.23 mmol)を40 mLのMeOHおよび80 mLのEtOAcに溶解した。このアルゴン脱気溶液に10% Pd/C(0.20 g)を添加した。この反応混合物を42時間、室温、1気圧のH₂ガス下で、激しく攪拌した。反応混合物をCelite(登録商標)プラグに通して濾過した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を得た。

【0304】

段階C: 4-[2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

30

20 mLのCH₃CN中の4-(3, 4-ジアミノフェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド(段階B)(0.07 g、0.27 mmol)の溶液に、10 mLのCH₃CN中の1-クロロ-4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゼン(0.55 g、0.27 mmol)の溶液を、5分かけて一滴ずつ添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を10 mLのCH₃CNで希釈し、EDC(0.078 g、0.41 mmol)を添加した。この反応混合物を80℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。この粗製混合物をEtOAcおよび水に溶解した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄して、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサン-EtOAcの傾斜を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。MS(MH⁺) = 461.9; MW C₂₁H₁₅ClF₃N₅O₂についての計算値461.09。

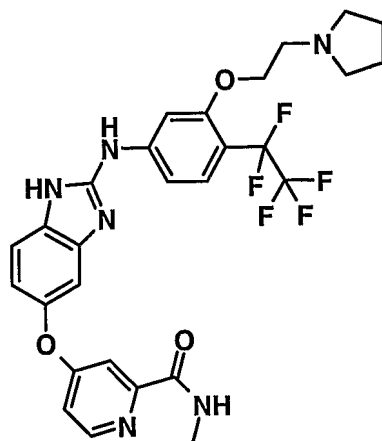
40

【0305】

(実施例3)

【0306】

【化 3 3】



10

【0307】

4- {2- [4-ペンタフルオロエチル-3- (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) -フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

【0308】

段階A： 1- [2- (5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチルフェノキシ) -エチル] -ピロリジン。

20

【0309】

5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチル-フェノール (3.67 g、14.2 mmol)、塩酸1- (2-クロロエチル) ピロリジン (9.71 g、57.1 mmol)、 K_2CO_3 (7.9 g、57.1 mmol) およびアセトン (20 mL) をフラスコに充填した。この反応混合物を70℃で3日間加熱した。アセトンが、反応混合物から蒸発した。反応は、観察されず、このためEtOAcでの水の抽出によりこの有機材料を回収した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。この粗製材料をDMF (20 mL) に溶解し、 K_2CO_3 (5.9 g、42.1 mmol) と併せ、24時間、70℃に加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、EtOAcに吸収させて、2N NaOHおよびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。水性層を酸性化し、EtOAcで抽出して、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、他の部分と併せた。 CH_2Cl_2 中0から10%のMeOHを用いるカラムクロマトグラフィーにより、表題化合物を精製した。

30

【0310】

段階B： 4-ペンタフルオロエチル-3- (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) -フェニルアミン。

【0311】

1- [2- (5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシ) -エチル] -ピロリジン (段階A) (1.8 g) およびMeOH (25 mL) をフラスコに充填し、アルゴン下に置いた。Pd/Cを注意深く添加し、雰囲気 H_2 で置換した。この反応混合物を2.5日間、室温で攪拌した。反応混合物を N_2 でガスシールし、Celite (登録商標) のパッドに通して濾過して、蒸発させた。反応混合物を少量のアセトンに吸収させ、溶離剤として90:10:1 (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) を用いてシリカゲルのプラグに通して濾過した。表題化合物を黄色の固体として単離した。

40

【0312】

段階C： 4- {2- [4-ペンタフルオロエチル-3- (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) -フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

【0313】

50

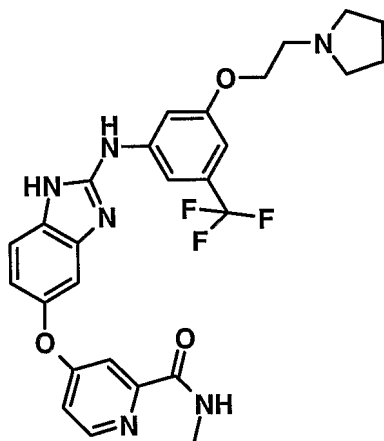
10

20

30

40

50



50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

3-(2-ピロリジン-1-エトキシ)-5-トリフルオロメチルフェニルアミン(段階C)(560.0mg、2mmol)およびCH₂Cl₂(10mL)をフラスコに充填し、氷浴内に配置した。この溶液に、1,1-チオカルボニルジイミダゾール(46

3 mg、2.6 mmol) を添加し、この反応混合物を室温に温めた。4 時間後、溶媒を真空下で濃縮し、残留黄色固体をアセトンで滴定して、表題化合物をイミダゾールとの 1/1 混合物として得た。この混合物を次の段階で直接用いた。

【0325】

段階 E: 4- {2- [3- (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) -5-トリフルオロメチル-フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

表題化合物を実施例 2 の段階 C について記載した手順と類似に調製し、分取 HPLC によって精製して、オフホワイトの固体を得た。M+H 541.3; C₂₇H₂₇F₃N₆O₃ についての計算値 540.21。

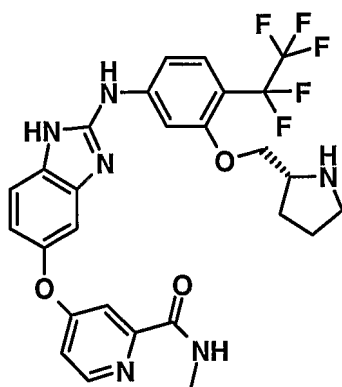
10

【0326】

(実施例 5)

【0327】

【化 35】



20

【0328】

4- {2- R- [4-ペンタフルオロ-3- (ピロリジン-2-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

【0329】

30

段階 A: 2-メトキシ-4-ニトロ-1-ペンタフルオロエチルベンゼン

3-メトキシ-1-ニトロ-4- (過フルオロエチル) ベンゼンは、J. Freskos, Synthetic Communication, 18 (9): 965-972 (1998) に記載されているものに類似した方法により、合成することができる。また、3-メトキシ-1-ニトロ-4- (過フルオロエチル) ベンゼンは、W. Gregory らが記載した方法 [J. Med. Chem., 33: 2569-2578 (1990)] によって、p-ヨードニトロベンゼン化合物から合成することができる。

【0330】

段階 B: 5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチルフェノール

2-メトキシ-4-ニトロ-1-ペンタフルオロエチルベンゼン (9.35 g) および塩酸ピリジンを丸底フラスコ内で併せ、210 °C で 1 時間加熱し、次に、室温に冷却した。この混合物を、すべての残留物が溶解するまで、EtOAc および 2N HCl (> 500 mL) で希釈した。有機層を除去し、2N HCl (2 回) で洗浄して、真空下で濃縮した。残留物をヘキサンおよび Et₂O に溶解して、2N HCl で洗浄し、次に、ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮し、高真空下で乾燥させて、5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチルフェノールを得た。

40

【0331】

段階 C: R-2- (5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル) -1- (t-ブトキシカルボニル) ピロリジン。

【0332】

50

5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチルフェノール (945.0 mg、3.7 mmol、段階A)、 PPh_3 (965.0 mg、3.7 mmol)、 $\text{R-(+)-(1-t-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジン-メタノール}$ (740 mg、3.7 mmol) および THF (9 mL) をフラスコに充填した。この混合物を攪拌して固体を溶解し、 -20°C に冷却した。反応温度を -10°C と -20°C の間に保ちながら、シリンジポンプを用いて THF (4 mL) 中の DIAD (738 μL 、3.8 mmol) を2時間にわたって添加した。この反応混合物を室温に温め、19時間攪拌した。THF をストリップし、この粗製混合物を EtOAc に溶解し、水およびブラインで洗浄して、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。この混合物を、溶離剤として EtOAc/ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。粘稠な液体として表題化合物を得た。

10

【0333】

段階D: $\text{R-2-(5-アミノ-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル)-1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン}$ 。

【0334】

表題化合物は、実施例3の段階Bにおける化合物と類似に調製した。

【0335】

段階E: $\text{R-2-(5-チオイソシアナト-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル)-1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン}$ 。

【0336】

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の $\text{R-2-(5-アミノ-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル)-1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン}$ (段階C) (165.0 mg、0.4 mmol) を氷浴内で冷却し、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (75 mg、0.42 mmol) を添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温に温め、このアニリンが消費されるまで (TLCによって判断) 攪拌した。溶離剤として CH_2Cl_2 を用いて、この反応混合物をシリカゲルのパッドに通して濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物をイミダゾールとの混合物として得た。この混合物を次の反応で直接用いた。

20

【0337】

段階F: $\text{R-2-[5-[5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ]-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル]-1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン}$ 。

30

【0338】

実施例2の段階Cについて記載した手順と類似に表題化合物を調製し、溶離剤として0から50%の90:10:1 (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) 溶液を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体を得た。

【0339】

段階G: $4-\{2-\text{R-[4-ペンタフルオロ-3-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}\}-\text{ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド}$ 。

【0340】

CH_2Cl_2 (2 mL) 中の $\text{R-2-[5-[5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ]-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル]-1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン}$ (段階E、89 mg) の溶液に、TFA (1 mL) を添加し、室温で1時間攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 (15 mL) で希釈して、固体 NaHCO_3 、続いて 2N NaOH で中和した。この混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。水性層を EtOAc で抽出し、併せた有機層を MgSO_4 で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た。M+H 577.1; $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ についての計算値 576.19。

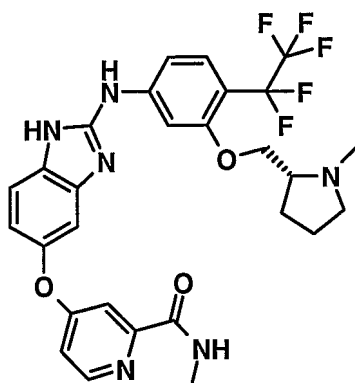
40

【0341】

(実施例6)

50

【化 3 6】



10

R-4- { 2- [3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ) -4-ペンタフルオロエチル-フェニルアミノ] -1 H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピロリジン-2-カルボン酸メチルアミド

段階 A: R-2-(5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル)-
ピロリジン。

20

CH₂Cl₂（5 mL）中の2-（5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル）-1-（t-ブトキシカルボニル）ピロリジン（実施例5、段階C）の溶液にTFA（2.5 mL）を添加し、室温で1時間攪拌した。この混合物をCH₂Cl₂（20 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃、続いて2N NaOHで中和した。この混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。水性層をEtOAcで抽出し、併せた有機層をMgSO₄で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た。

段階 B: R-1-メチル-2-(5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル)-ピロリジン。

30

CH₂Cl₂ (25 mL) 中の 2- (5-ニトロ-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル)-ピロリジン (段階 A、概算 603.0 mg、1.8 mmol)、ホルムアルデヒド (H₂O 中 37%、1 mL) および NaBH(OAc)₃ (600 mg、2.8 mmol) の溶液を室温で 15 時間攪拌した。水で反応を停止させ、有機層を 2N NaOH で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、蒸発させて、表題化合物を得た。

段階 C: R-1-メチル-2-(5-アミノ-2-ペンタフルオロエチル-フェノキシメチル)-ピロリジン。

40

表題化合物は、実施例 3 の段階 B における化合物と類似に調製した。

段階D: R-4-{2-[3-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-4-ペンタフルオロエチル-フェニルアミノ]}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピロリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

実施例 2 の段階 D について記載した手順と類似に表題化合物を調製し、溶離剤として 0 から 50 % の 90 : 10 : 1 (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) 溶液を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイトの固体を得た。M+H 591.

50

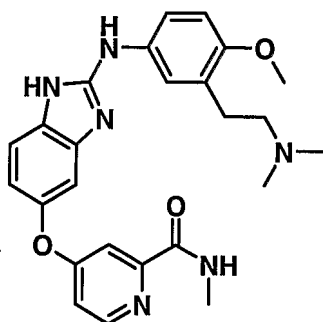
2 ; $C_{28}H_{27}F_5N_6O_3$ ーについての計算値 590.21。

【0352】

(実施例7)

【0353】

【化37】



10

【0354】

4- {2- [3- (2-ジメチルアミノエチル) -4-メトキシフェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

【0355】

20

段階A： (2-メトキシ-5-ニトロフェニル) -アセトニトリル。

【0356】

2-ブロモメチル-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン (25 g) を温 EtOH (45 mL) に溶解し、攪拌しながら 70℃ の NaCN (H_2O 12 mL 中 6.0 g) の溶液をゆっくりと添加した。添加が完了した後、この反応混合物を 70℃ で 90 分間攪拌した。冷却により分離した無機固体を回収し、 CH_3CN でよく洗浄した。この CH_3CN 濾液を再び濾過して、さらなる無機固体を得、再び CH_3CN で洗浄した。最終的な CH_3CN 濾液を蒸発させて、赤褐色の固体を得た。この固体を、この洗液が無色になるまで、 CH_2Cl_2 と研和した。 CH_2Cl_2 濾液を蒸発させることによって、(2-メトキシ-5-ニトロフェニル) -アセトニトリルを赤褐色の固体として得、これをさらに精製せず

30

【0357】

段階B： 2- (2-メトキシ-5-ニトロフェニル) 酢酸。

【0358】

粗製 (2-メトキシ-5-ニトロフェニル) -アセトニトリル (段階A) を攪拌し、20 mL の 12 M HCl と共に、還流させながら 3 時間、次に、60℃ で一晩加熱した。冷却後、この生成物を CH_2Cl_2 (3 x 40 mL) に抽出して、水で洗浄し、次に、3 M NaOH に抽出した。この塩基性抽出物を CH_2Cl_2 で洗浄し、酸性化して (6 M HCl)、固体を回収し、水でよく洗浄し、空気乾燥させて、純粋な 2- (2-メトキシ-5-ニトロフェニル) 酢酸を得た。これらの CH_2Cl_2 抽出物を蒸発させて、残留固体を還流させながら 50 mL の 12 M HCl / 20 mL の H_2O で 6 時間処理し、次いで、上述のように精製することにより、純粋な 2- (2-メトキシ-5-ニトロフェニル) 酢酸を得た。

40

【0359】

段階C： 2- (2-メトキシ-5-ニトロフェニル) -N, N-ジメチルアセトアミド。

【0360】

空気を遮断して、一晩、150 mL の CH_2Cl_2 中の 2- (2-メトキシ-5-ニトロフェニル) 酢酸 (17.1 g、1 当量、段階B)、EDC (18.6 g、1.2 当量)、 Et_3N (9.8 g、13.6 mL、1.2 当量) および塩酸ジメチルアミン (7.9

50

g、1.2当量)と一緒に攪拌した。 CH_2Cl_2 (150 mL)を添加し、この混合物を1M HCl で2回、1M NaOH で2回、水およびブラインで洗浄した。減圧下での溶媒の除去、続くシリカゲルカラムクロマトグラフィー(90:10 CH_2Cl_2 : EtOAc)により、2-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルアセトアミドを白色の固体として得た。

【0361】

段階D: [2-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-エチル]-ジメチルアミン。

【0362】

2-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド(15.0 g、段階C)を N_2 下、126 mLの1M $\text{BH}_3\text{-THF}$ (2当量)に添加し、得られた混合物を還流させながら加熱した。2時間後、追加の $\text{BH}_3\text{-THF}$ (120 mL)を添加し、次いで、0.2 mLの三フッ化ホウ素エーテラートを添加し、加熱を13時間継続した。蒸発させ、残留物を MeOH から共沸させる(3回)ことにより、半固体の残留物を得、これを MeOH で洗浄し、濾過して、[2-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-エチル]-ジメチルアミンのボロン酸塩を白色の固体として得た。

【0363】

段階E: 3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-メトキシフェニルアミン。

【0364】

EtOH (20 mL)に溶解した[2-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-エチル]-ジメチルアミン(1.0 g、段階D)の溶液に、10% Pd/C (0.1 g)を添加した。反応容器をゴム製セプタムで蓋をし、バルーン/針により H_2 ガスを導入した。この反応混合物を一晩、室温で激しく攪拌し、このときに砂/ Celit (登録商標)に通して濾過した。この粗製混合物を濃縮することにより、ベージュ色の油を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィー(97:3 CH_2Cl_2 : MeOH)によって精製して、純粋な3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-メトキシフェニルアミンを白色の固体として得た。

【0365】

段階F: 4-{2-[3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-メトキシフェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

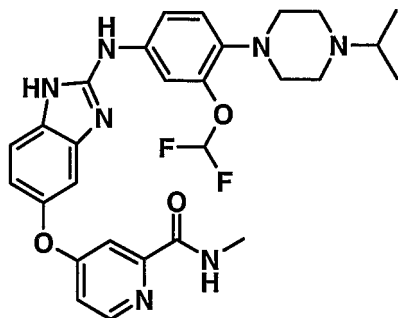
表題化合物は、上記調製IIIおよび実施例1において概説した手順と類似に調製した。 $\text{MS}(\text{MH}^+) = 461.1$ 、 $\text{MW}:\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ についての計算値: 460.21。

【0366】

(実施例8)

【0367】

【化38】



40

【0368】

4-{2-[3-ジフルオロメトキシ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2

50

ーカルボン酸メチルアミド

【0369】

段階A： 1-ブロモ-2-ジフルオロメトキシ-4-ニトロ-ベンゼン。

【0370】

N₂ パージした丸底フラスコに、2-ブロモ-5-ニトロフェノール (29.0 g、133 mmol、1.0 当量) を添加し、次に、16.8 mL (133 mmol、1.0 当量) のクロロジフルオロ酢酸エチルおよび18.8 gのK₂CO₃ (133 mmol、1.0 当量) を添加した。無水DMF (300 mL) を添加し、この混合物を70℃で5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、溶媒を除去した。得られた粗製混合物をCH₂Cl₂ (500 mL) に溶解し、1N NaOH (水溶液) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して、蒸発させた。この粗製材料をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0から5%のEtOAc) によってさらに精製して、純粋な1-ブロモ-2-ジフルオロメトキシ-4-ニトロ-ベンゼンを得た。

【0371】

段階B： 1-(2-ジフルオロメトキシ-4-ニトロ-フェニル)-4-イソプロピル-ピペラジン。

【0372】

1-ブロモ-2-ジフルオロメトキシ-4-ニトロ-ベンゼン (段階A、2.0 g、7.5 mmol、1.0 当量) およびN-(2-プロピル) ピペラジン (0.85 mL、9.7 mmol、1.3 当量) を20 mLのDMSOに溶解した。K₂CO₃ (1.5 g、11.2 mmol、1.5 当量) およびBu₄N⁺Br⁻ (240 mg、0.75 mmol、0.1 当量) を添加し、この混合物を120℃に加熱した。混合物を3時間攪拌し、室温に冷却して、H₂O (200 mL) および6N HCl (20 mL) に注入した。この水溶液をEtOAcで洗浄して、6N NaOHでアルカリ化し、EtOAcで抽出した。併せた有機層を乾燥させて (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。この粗製材料をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0から100%のEtOAc) によって精製して、純粋な1-(2-ジフルオロメトキシ-4-ニトロ-フェニル)-4-イソプロピル-ピペラジンを得た。

【0373】

段階C： 3-ジフルオロメトキシ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン。

【0374】

1-(2-ジフルオロメトキシ-4-ニトロ-フェニル)-4-イソプロピル-ピペラジン (段階B、0.5 h、1.9 mmol、1.0 当量) をMeOH (10 mL) に溶解した。雰囲気アルゴンを置換した。触媒量の10% Pd/Cを添加し、アルゴンをH₂ 雰囲気で置換した。この混合物を室温、バルーン圧で、16時間攪拌した。Pd/Cを濾過によって除去し、溶媒を真空下で除去して、3-ジフルオロメトキシ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミンを得た。この粗製材料をそのまま次の段階で用いた。

【0375】

段階D： 4-{2-[3-ジフルオロメトキシ-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

【0376】

表題化合物は、上記調製IIIおよび実施例1において概説した手順と類似に調製した。MS m/z = 552.3 (M+H)⁺ C₂₈H₃₁N₇O₃ についての計算値：551.25。

【0377】

(実施例9)

【0378】

10

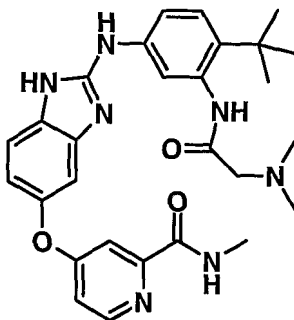
20

30

40

50

【化 3 9】



10

【0379】

4- { 2- [4-tert-ブチル-3-(2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ } -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

【0380】

段階A： 5-ニトロ-2-tert-ブチルアニリン。

【0381】

攪拌機および温度プローブを装着した2L三つ口丸底フラスコ内の濃 H_2SO_4 (1L) をドライアイス/i-PrOH浴で $-10^\circ C$ に冷却した。2-tert-ブチルアニリン (109g、730mmol) を添加して、塊状固体を得た。温度が $-10^\circ C$ で安定したら、この温度を $-20^\circ C$ と $-5^\circ C$ の間で維持しながら、 KNO_3 (101g、1001mmol) を固体として少しずつ添加した。すべての KNO_3 を添加したら、この反応混合物を、室温に徐々に温めながら、一晚、攪拌した。水で希釈することにより反応を停止させ、EtOAcで抽出(3回)した。ガスの発生が治まるまで、このEtOAc抽出物を飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) で多数回洗浄し、続いてブラインで洗浄した。EtOAc抽出物を併せ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、黒色の油を得た。この油を、5%; 10%; 15%; 25%; および50% EtOAc:ヘキサンの段階的傾斜(各段階2L)を用いてシリカゲルの36x7cmカラムにより溶離して、赤色の固体を得た。

20

【0382】

段階B： 2-ブロモ-N-(2-tert-ブチル-5-ニトロフェニル)-アセトアミド。

30

【0383】

5-ニトロ-2-tert-ブチルアニリン(段階A、70g、359mmol)および触媒量のDMA Pを N_2 下でTHF (1.5L)に溶解した。Et₃N (109g、1077mmol)を添加し、この溶液を $0^\circ C$ に冷却した。臭化プロモアセチル (207g、1023mmol)を添加し、この反応混合物を攪拌しながら一晚徐々に室温に温めた。反応混合物を減圧下で軽度に濃縮し、水で処理して、EtOAcで抽出(3回)した。EtOAc抽出物をブラインで洗浄し、併せ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、黒色の油を得た。この油を、95:5:0.5の CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (水溶液) 溶離剤を用いてシリカゲルの38x7cmカラムにより溶離して、褐色の固体を得た。

40

【0384】

段階C： N-(2-tert-ブチル-5-ニトロフェニル)-2-ジメチルアミノ-アセトアミド。

【0385】

攪拌機、 N_2 (ガス) 導入口および等圧添加漏斗を装着した3L三つ口丸底フラスコ内で、2-ブロモ-N-(2-tert-ブチル-5-ニトロフェニル)-アセトアミド(段階B、80g、253mmol)と K_2CO_3 (70g、506mmol)を併せた。THF (1.75L)を添加し、この混合物を N_2 (ガス) 下で $0^\circ C$ に冷却した。この混合物

50

に、N，N－ジメチルアミン（THF中2Mの溶液400mL、800mmol）を、30分かけてこの等圧添加漏斗により添加した。この混合物を一晩、攪拌しながら、徐々に室温に温めた。真空下で濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより、反応を停止させた。回収した材料を、50% EtOAc：ヘキサンを用いてシリカゲルの36x7cmカラムにより溶離して、褐色の固体を得た。

【0386】

段階D： N－（5－アミノ－2－t－ブチル－フェニル）－2－ジメチルアミノ－アセトアミド。

【0387】

N－（2－t－ブチル－5－ニトロ－フェニル）－2－ジメチルアミノ－アセトアミド（25.8g、92mmol）をEtOH（1.4リットル）および1，4－ジオキサン（200mL）に溶解した。この溶液を、攪拌しながら、真空下で脱気した。10% Pd/C（2.5g）を（EtOH中のスラリーとして）添加した。この混合物を再び脱気し、次いで、反応容器にH₂ガス（バルーン）を充填し、一晩、室温で攪拌した。反応混合物を、MeOHを用いてCelite（登録商標）に通して濾過し、減圧下で濃縮した。回収した材料を、97.5：2.5：0.25および95：5：0.5のCH₂Cl₂：MeOH：NH₄OH（水溶液）の段階的傾斜を用いてシリカゲルの36x7cmカラムにより溶離して、褐色の固体を得た。

【0388】

段階E： 4－{2－[4－t－ブチル－3－（2－ジメチルアミノ－アセチルアミノ）－フェニルアミノ]－1H－ベンゾイミダゾール－5－イルオキシ}－ピリジン－2－カルボン酸メチルアミド。

【0389】

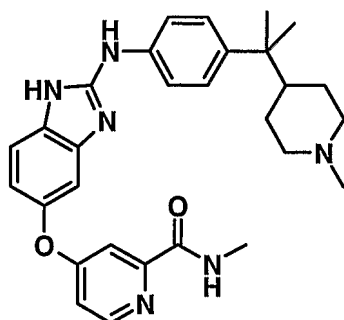
表題化合物は、上記調製IIIおよび実施例1において概説した手順と類似に調製した。MS（MH⁺）=516.3、MW：C₂₈H₃₃N₇O₃についての計算値：515.26。

【0390】

（実施例10）

【0391】

【化40】



【0392】

4－（2－{4－[1－メチル－1－（1－メチル－ピペリジン－4－イル）－エチル]－フェニルアミノ}－1H－ベンゾイミダゾール－5－イルオキシ）－ピリジン－2－カルボン酸メチルアミド

【0393】

段階A： ヨウ化1－メチル－4－[1－メチル－1－（4－ニトロ－フェニル）－エチル]－ピリジン。

【0394】

4－（4－ニトロベンジル）ピリジン（64g、300mmol）およびBu₄NI（6g、16.2mmol）をCH₂Cl₂（500mL）に溶解し、この溶液をNaOH（5N水溶液、450mL）で懸濁させた。激しく攪拌しながら、MeI（213g、1

500 mmol) を添加した。得られた溶液を N_2 下に置き、青色が消えるまで、60 時間、室温で激しく攪拌した。(MS: $M^+ = 257$)。この混合物をさらに精製せずに次の段階で用いた。

【0395】

段階 B: 1-メチル-4-[1-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-エチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン。

【0396】

1-メチル-4-[1-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-エチル]-ピリジン (段階 A) を MeOH (300 mL) 中の DEA (100 mL) で 2 時間処理した。NaBH₄ (19 g、500 mmol) を少しずつ添加した。得られた混合物を 30 分間、室温で攪拌し、次に、CH₂Cl₂/H₂O (500 mL/500 mL) の間で分配した。有機層を回収し、上層を CH₂Cl₂ (300 mL x 3) で洗浄した。併せた有機層をブラインで洗浄し、次いで、真空下で濃縮した。残留物をシリカ洗浄カラム (EtOAc 中 7% の TEA) で精製した。所望の画分を併せ、真空下で濃縮して、暗灰色の固体として所望の化合物を得た。(MS: $M+1 = 261$)。

10

【0397】

段階 C: 4-[1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-エチル]-フェニルアミン。

【0398】

1-メチル-4-[1-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-エチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (段階 B) を EtOH 中、大気圧下、室温で、Pd/C 10% で水素化して、表題化合物を得た。

20

【0399】

段階 D: 4-(2-{4-[1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-エチル]-フェニルアミノ}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

【0400】

表題化合物は、調製 III および実施例 1 について記載したものに類似した手順に従って調製した。MS (MH^+) = 499.2; C₂₉H₃₄N₆O₂ についての計算値 498.27。

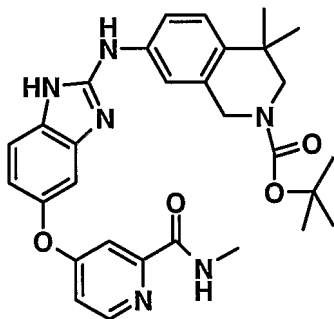
30

【0401】

(実施例 11)

【0402】

【化 41】



40

【0403】

2-tert-ブトキシカルボニル-4, 4-ジメチル-7-[5-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン

【0404】

段階 A: (2-クロロ-5-ニトロベンジル)-(2-メチルアリル)-アミン。

50

【0405】

EtOH (200 mL) 中の 2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド (25 g) の溶液に、3-メチルアリルアミン (10.6 g、1.1 当量) を添加した。HOAc (9 g) をこの溶液に添加した。この混合物を 20 から 25 °C で 3 時間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (43 g、1.5 当量) を、~5 °C で、一度に添加した。この混合物を 30 分の間に室温に温め、1 時間攪拌した。減圧下で EtOAc を除去し、Na₂CO₃ 飽和水溶液 (200 mL) を添加した。この混合物をトルエン (100 mL) で抽出した。~5 °C で、1 時間の間に、このトルエン溶液に、IPA 中 5 N の HCl (20 mL) を添加した。この混合物を 1 時間攪拌した。固体を濾過して取り出し、真空下で乾燥させた。

【0406】

10

段階 B: N-Boc-(2-クロロ-5-ニトロベンジル)-(2-メチルアリル)-アミン。

【0407】

THF (120 mL) 中の (2-クロロ-5-ニトロベンジル)-(2-メチルアリル)-アミン (12 g) の混合物に、2 N の NaOH 水溶液 (25 mL) を添加した。無水Boc (11.4 g、1.2 当量) を添加した。この混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。THF を減圧下で除去し、混合物をトルエンで抽出した。トルエンを減圧下で除去して、油性残留物を得た。

【0408】

段階 C: 2-Boc-4, 4-ジメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン。

20

【0409】

DMF (100 mL) 中の残留物 段階 B (10 g) の溶液に、Pd(OAc)₂ (0.6 g)、ギ酸ナトリウム (2.2 g)、NaOAc (6.1 g) およびテトラエチルアンモニウム水和物 (5.4 g) を添加した。30 分間、この混合物を N₂ でバブリングした (表面化)。この混合物を 4.5 時間、83 から 85 °C に加熱した。混合物を ~25 °C に冷却し、Celite (登録商標) 床に通して濾過した。この Celite (登録商標) 床を水 (300 mL) および EtOAc (200 mL) で洗浄した。有機相を分離した。

【0410】

30

段階 D: 2-Boc-4, 4-ジメチル-7-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン。

【0411】

有機相 (段階 C) に 10 % Pd/C (湿潤) (1.2 g) を添加した。H₂ (1 気圧) を負荷した。この混合物を一晩攪拌した。混合物を Celite (登録商標) 床に通して濾過した。この床を EtOAc (50 mL) で洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、油性残留物を得た。これは、放置すると凝固した。

【0412】

段階 E: 2-tert-ブトキシカルボニル-4, 4-ジメチル-7-[5-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン。

40

【0413】

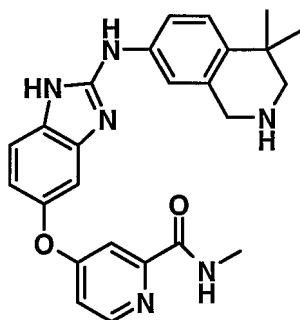
表題化合物は、調製 III および実施例 1 について記載したものに類似した手順に従って調製した。MS (MH⁺) = 543.30; C₃₀H₃₄N₆O₄ についての計算値 542.26。

【0414】

(実施例 12)

【0415】

【化 4 2】



10

【0 4 1 6】

4-〔2-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2-tert-ブトキシカルボニル-4,4-ジメチル-7-[5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン (230 mg) (実施例 11) の溶液に TFA (1 mL) を添加した。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、NaHCO₃ 水溶液を添加し、この混合物を EtOAc で抽出した。有機相を乾燥させて、濾過し、蒸発させて、表題化合物を得た。MS (MH⁺) = 443.2; C₂₅H₂₆N₆O₂ についての計算値 442.21。

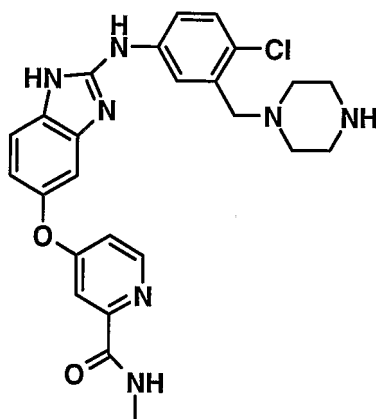
20

【0 4 1 7】

(実施例 13)

【0 4 1 8】

【化 4 3】



30

【0 4 1 9】

4-〔2-(4-クロロ-3-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

40

【0 4 2 0】

段階 A: 4-〔2-(4-クロロ-5-[5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ]-ベンジル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

表題化合物は、実施例 2 の段階 3 および 4 に記載した方法によって調製した。MS (MH⁺) = 592.2; C₃₀H₃₄ClN₇O₄ についての計算値 592.10。

【0 4 2 1】

段階 B: 4-〔2-(4-クロロ-3-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチル

50

アミド

4- {2-クロロ-5-[5-(2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ]-ベンジル}-ピペラジノ-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (0.228 g、0.385 mmol) を 10 mL の CH_2Cl_2 に溶解し、5 mL の TFA で処理した。室温で 1.5 時間攪拌した後、この反応混合物を真空下で濃縮し、EtOAc および 6N NaOH に溶解した。層を抽出し、有機層を 6N NaOH で 2 回、ブラインと 6N NaOH の混合物で 1 回洗浄した。すべての水性層を EtOAc で 1 回、逆抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を得た。MS (MH^+) = 492.2; MW $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_2$ についての計算値 491.18。

10

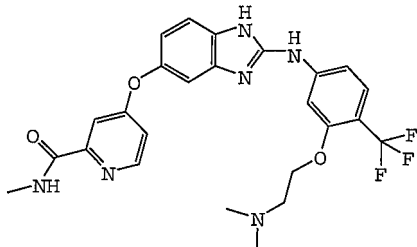
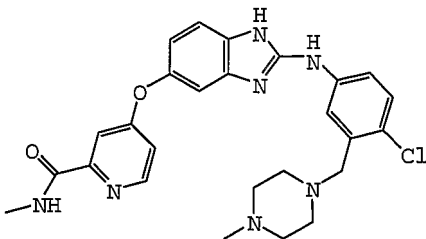
【0422】

(実施例 13a から 13e)

以下の化合物は、対応するイソチオシアネートを用い、上記実施例 2 の段階において概説した手順と類似に調製した。

【0423】

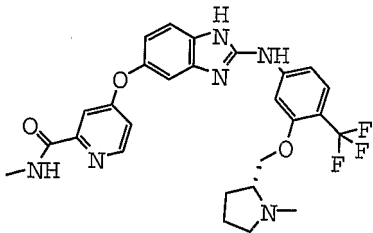
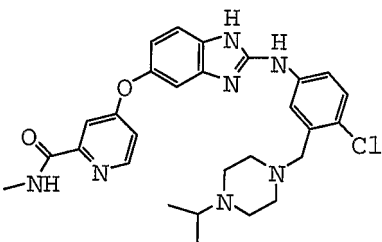
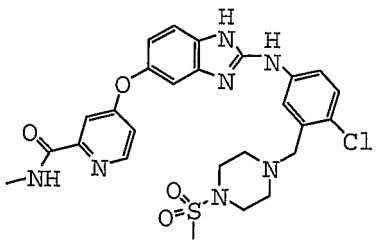
【表 5】

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH^+)
13a	 4- {2- [3- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$	514.19	515.0
13b	 4- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_2$	505.20	506.4

20

30

40

13c	 4- {2- [3- (1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ) -4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	$C_{27}H_{27}F_3N_6O_3$	540.21	541.2
13d	 4- {2- [4-クロロ-3- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	$C_{28}H_{32}ClN_7O_2$	533.23	534.2
13e	 4- {2- [4-クロロ-3- (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	$C_{26}H_{28}ClN_7O_4S$	569.16	570.3

10

20

30

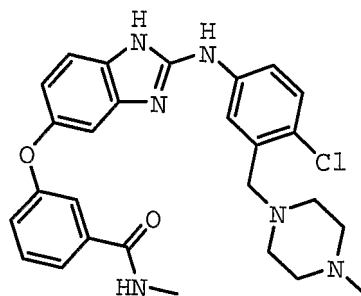
40

【0424】

(実施例14)

【0425】

【化 4 4】



10

【0 4 2 6】

3 - { 2 - [4 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニルアミノ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルオキシ } - N - メチル - ベンズアミド

【0 4 2 7】

段階 A : 3 - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミド

100 mL の無水ジオキサン中の 3 - ヒドロキシ安息香酸 (10 g、72 mmol、1.0 当量) の溶液に、 SOCl_2 (6.5 mL、72 mmol、1.0 当量) を添加した。この溶液を加熱して還流させ、4 時間攪拌した。溶媒を除去し、この粗製物を無水 THF (100 mL) に溶解した。THF 中 2 M の CH_3NH_2 の溶液 (7.2 mL、144 mmol、2.0 当量) を添加すると同時に、白色の懸濁液が形成された。溶媒を蒸発させ、残留物を MTBE に溶解して、飽和 NH_4Cl (水溶液) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過して、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 から 100% の EtOAc) によるさらなる精製によって、3 - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミドを得た。

20

【0 4 2 8】

段階 B : 3 - (4 - アミノ - 3 - ニトロ - フェノキシ) - N - メチル - ベンズアミド

無水 DMF (10 mL) 中の 3 - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミド (段階 A、700 mg、4.6 mmol、1.0 当量) の溶液に NaH (200 mg、5.1 mmol、1.1 当量) を添加した。この反応混合物を 10 分間、室温で攪拌し、次に、4 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニルアミン (2.0 g、11.6 mmol、2.5 当量) を添加した。得られた混合物を 4 時間、80 °C に加熱した。NaHCO₃ (水溶液) で反応を停止させ、 CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈して、1 N NaOH (25 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させて、濾過し、濃縮した。この粗製物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 から 100% の EtOAc) によりさらに精製して、純粋な 3 - (4 - アミノ - 3 - ニトロ - フェノキシ) - N - メチル - ベンズアミドを得た。

30

【0 4 2 9】

段階 C : 3 - (3 , 4 - ジアミノ - フェノキシ) - N - メチル - ベンズアミド

3 - (4 - アミノ - 3 - ニトロ - フェノキシ) - N - メチル - ベンズアミド (段階 B、0.5 g、1.7 mmol、1.0 当量) を MeOH (10 mL) に溶解し、雰囲気アルゴンで置換した。触媒量の 10% Pd/C を添加し、アルゴンを H₂ 雰囲気で置換した。この混合物を 16 時間、室温、大気圧で攪拌した。Pd/C を濾過して取り出し、得られた 3 - (3 , 4 - ジアミノ - フェノキシ) - N - メチル - ベンズアミドを次の段階でそのまま用いた。

40

【0 4 3 0】

段階 D : 3 - { 2 - [4 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニルアミノ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルオキシ } - N - メチル - ベンズアミド。

【0 4 3 1】

3 - (3 , 4 - ジアミノ - フェノキシ) - N - メチル - ベンズアミド (段階 C、400 mg、1.5 mmol、1.0 当量) を無水 CH_3CN (10 mL) に溶解し、 CH_3C

50

N (10 mL) 中の 1- (2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル)-4-メチル-ピペラジン (330 mg、1.2 mmol、0.8 当量) の溶液を一滴ずつ添加した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。EDC (240 mg、1.3 mmol、0.9 当量) を添加し、この混合物を 80 °C に加熱して、2 時間攪拌した。CH₃CN を蒸発させ、この粗製化合物を CH₂Cl₂ に溶解して、水および飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (0 から 10 % EtOH / CH₂Cl₂、2 回の実行が必要) によるさらなる精製によって、純粋な 3- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-N-メチル-ベンズアミドを得た。MS m/z = 505.2 (M+H)⁺; MW C₂₇H₂₉N₆O₂ についての計算値 504.20。

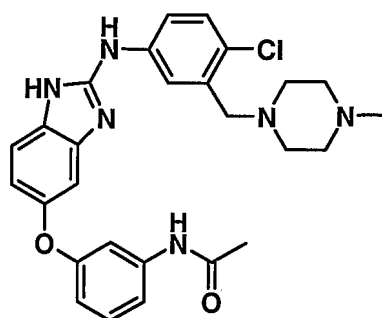
10

【0432】

(実施例 15)

【0433】

【化 45】



20

【0434】

N- (3- {2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-フェニル)-アセトアミド

【0435】

段階 A: N- [3- (3, 4-ジニトロ-フェノキシ)-フェニル]-アセトアミド 30
10 mL の無水 DMF 中の 3, 4-ジニトロフルオロベンゼン (1.0 g、5.4 mmol、1.0 当量) および 3-アセトアミドフェノール (0.8 g、5.4 mmol、1.0 当量) の混合物に、K₂CO₃ (0.7 g、5.4 mmol、1.0 当量) を添加した。この反応混合物を 120 °C に加熱し、16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc を添加した (100 mL)。H₂O (100 mL) で洗浄した後、有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して、濃縮した。得られた粗製材料をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 から 100 % の EtOAc) によって精製して、N- [3- (3, 4-ジニトロ-フェノキシ)-フェニル]-アセトアミドを得た。

【0436】

段階 B: N- [3- (3, 4-ジアミノ-フェノキシ)-フェニル]-アセトアミド 40

【0437】

N- [3- (3, 4-ジニトロ-フェノキシ)-フェニル]-アセトアミド (段階 A、0.4 g、1.3 mmol、1.0 当量) を MeOH (10 mL) に溶解し、雰囲気アルゴンで置換した。触媒量の 10 % Pd/C を添加し、アルゴンを H₂ 雰囲気で置換した。この混合物を室温、バルーン圧で、16 時間攪拌した。Pd/C を濾過し、得られた N- [3- (3, 4-ジアミノ-フェノキシ)-フェニル]-アセトアミドを次の段階でそのまま用いた。MS m/z = 259.1 (M+H)⁺ C₁₄H₁₅N₃O₂ についての計算値 257.29。

【0438】

50

段階C： N-（3- {2- [4-クロロ-3-（4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -フェニル）-アセトアミド。

【0439】

20 mLの無水CH₃CN中のN- [3-（3, 4-ジアミノ-フェノキシ）-フェニル]-アセトアミド（段階B、320 mg、1.2 mmol、1.0当量）の溶液を、10 mLのCH₃CN中の1-（2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル）-4-メチル-ピペラジン（300 mg、1.2 mmol、1.0当量）の溶液に一滴ずつ添加した。この反応混合物を2時間、室温で攪拌した。EDC（360 mg、1.9 mmol、1.5当量）を添加し、この反応混合物を80℃に加熱して、1時間攪拌した。混合物を冷却し、濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、H₂Oおよび飽和NaHCO₃（水溶液）で洗浄した。有機層を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。この粗製物をカラムクロマトグラフィー（0から10% MeOH /（1% NH₄OHを伴うCH₂Cl₂））、続くCH₂Cl₂からの再結晶により、さらに精製して、N-（3- {2- [4-クロロ-3-（4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニルアミノ] -1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ} -フェニル）-アセトアミドを得た。MS m/z = 506.2 (M+H)⁺ ; C₂₇H₂₉N₆O₂ についての計算値504.20。

10

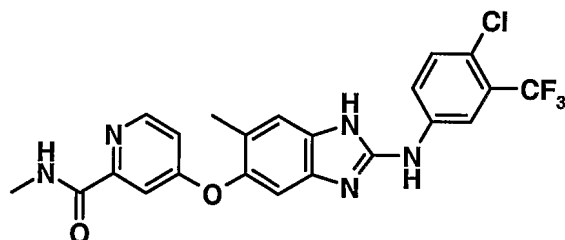
【0440】

（実施例16）

20

【0441】

【化46】



30

【0442】

4- [2-（4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ）-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

【0443】

段階A： 2-メチル-4, 5-ジニトロフェノール。

【0444】

氷浴を用いてHNO₃（27 mL、70%溶液）と水（14 mL）の溶液を冷却し、2-メチル-5-ニトロフェノール（10 g、65 mmol）をゆっくりと添加し、次に、NaNO₃（90 mg、1.3 mmol）を添加した。この反応混合物を攪拌し、室温に温めた。4時間後、H₂Oを添加し、反応混合物を濾過して、黄色の固体を回収した。この黄色の固体をCH₂Cl₂での滴定によって精製して、表題化合物を固体として得た。これは、98%所望の異性体である。

40

【0445】

段階B： 4-（4, 5-ジニトロ-2-メチル-フェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

【0446】

2-メチル-4, 5-ジニトロフェノール（段階A、1.34 g、6.77 mmol）と4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド（1.16 g、6.77 mmol）を併せ、160から180℃で加熱した（コンデンサを具備する丸底フラスコ）。この反応混合物を室温に冷却し、フラスコの内容物をCH₂Cl₂に溶解して、有機層を2 N

50

NaOHで洗浄し、次に、H₂Oで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、濾過し、蒸発させた。この混合物を、溶離剤としてEtOAc／ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。黄褐色の固体として表題化合物を得た。

【0447】

段階C： 4-（4，5-ジアミノ-2-メチルフェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

表題化合物は、実施例2の段階Bにおける化合物と類似に調製した。

【0448】

段階D： 4-〔2-（4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ）-6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

10

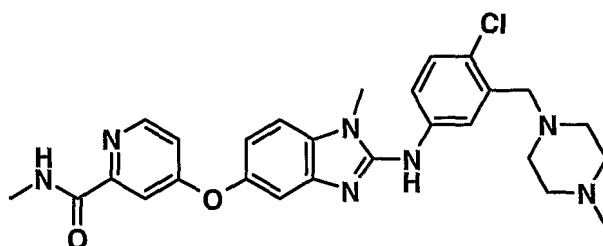
実施例2の段階Cにおける化合物と類似に表題化合物を調製し、分取HPLCによって精製して、黄色の固体を得た。MS：（MH⁺）475.9、MW C₂₂H₁₇ClF₃N₅O₄についての計算値475.10。

【0449】

（実施例17）

【0450】

【化47】



20

【0451】

4-〔2-〔4-クロロ-3-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）-フェニルアミノ〕-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

30

【0452】

段階A： 3-（4-アミノ-3-ニトロフェノキシ）-N-メチルベンズアミド。

【0453】

DMSO（2.75 mL、5X）中の4-アミノ-3-ニトロフェノール（0.6 g、3.84 mmol、1.2当量）の溶液をKOt-Bu（0.44 g、3.84 mmol、1.2当量）で処理し、この混合物を室温で2時間攪拌した。内容物を4-クロロ-N-メチル-2-ピリジんカルボキサミド（0.55 g、3.2 mmol、1.0当量）、K₂CO₃（0.24 g、1.7 mmol、0.53当量）で処理し、110℃で16時間加熱した。HPLCは、N-メチルアミド<2%を示した。この攪拌混合物に水（約30 mL）をゆっくりと添加し、化合物を沈殿させた。固体を濾過して取り出し（緩速ろ過法）、水（約60 mL）で洗浄した。濾過物を真空オーブンで一晩乾燥させて、表題化合物を褐色の固体として得た。

40

【0454】

段階B： 4-（4-メチルアミノ-3-ニトロフェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

【0455】

CH₃CN（50 mL）およびHCl（6N、550 mL）が入っているフラスコに、3-（4-アミノ-3-ニトロフェノキシ）-N-メチルベンズアミド（2.0 g、6.9 mmol）を添加し、室温で攪拌した。この懸濁液に、ホルムアルデヒド（水中3

50

7%、613ml、8.2mmol) および NaBH_3CN (477mg、7.6mmol) を添加した。20時間後、この混合物を EtOAc で希釈し、この反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過して、濾液を真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して、表題化合物を橙色のガラス質固体として得た。

【0456】

段階C: 3-(3-アミノ-4-メチルアミノ-フェノキシ)-N-メチル-ベンズアミド

表題化合物は、実施例2の段階Bにおける化合物と類似に調製した。

【0457】

段階D: 4-{2-[4-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

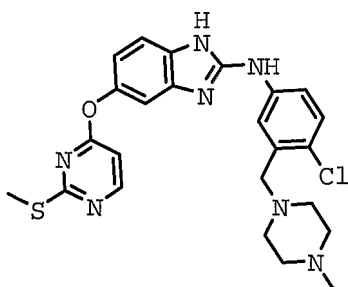
実施例2の段階Cについて記載した手順と類似に表題化合物を調製して、オフホワイトの固体を得た。 $\text{MS}(\text{MH}^+) = 520.1$ 、 $\text{MW} \text{ C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_2$ についての計算値 519.21。

【0458】

(実施例18)

【0459】

【化48】



【0460】

[4-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-[5-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

【0461】

段階A: 4-(3,4-ジニトロ-フェノキシ)-2-メチルスルファニル-ピリミジン。

【0462】

3,4-ジニトロフェノール (6.1g、38mmol) と 2-チオメチル-4-クロロ-1,2-ピリミジン (7.02g、38mmol) の混合物を 150°C で2時間加熱した。得られた固体を微粉碎し、 MTBE で数回洗浄して、極微量の2-チオメチル-4-クロロ-1,2-ピリミジンを除去した。この固体を 2N NaOH に懸濁させ、濾過によって回収した。固体を水で数回洗浄し、 P_2O_5 を用いて真空下で乾燥させて、所望の4-(3,4-ジニトロ-フェノキシ)-2-メチルスルファニル-ピリミジンを得た。

【0463】

段階B: 4-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン。

【0464】

4-(3,4-ジニトロ-フェノキシ)-2-メチルスルファニル-ピリミジン (段階A、1.0g、3.2mmol、1.0当量) を MeOH (10mL) に溶解し、雰囲気アルゴンで置換した。触媒量の10% Pd/C を添加し、アルゴンを H_2 雰囲気で置換した。 Parr 水素化装置を用いて室温、60psi (0.41Mpa) で2時間、こ

10

20

30

40

50

の混合物を水素化した。さらなる Pd/C を添加し、この混合物をさらに 4 時間、60 ps i (0.41 Mpa) で水素化した。Pd/C を濾過によって除去した。この粗製アニリンをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0 から 100 % の EtOAc）を用いて精製して、4-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルオキシ）-ベンゼン-1, 2-ジアミンを得た。

【0465】

段階 C： [4-クロロ-3-（4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニル]-[5-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルオキシ）-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

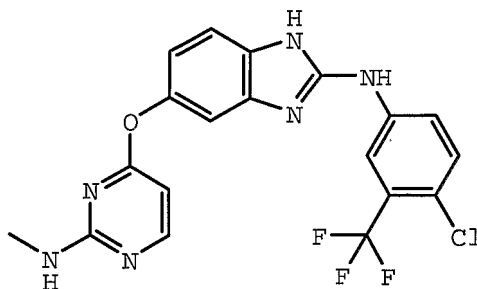
無水 CH₃CN (30 mL) 中の 4-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルオキシ）-ベンゼン-1, 2-ジアミン（段階 B、400 mg、1.6 mmol、1.0 当量）の溶液に、20 mL の無水 CH₃CN 中の 1-（2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル）-4-メチル-ピペラジン（900 mg [イミダゾールでわずかに汚染されている]、1.6 mmol、1.0 当量）の溶液を一滴ずつ添加した。この反応混合物を 16 時間、室温で攪拌し、次に、EDC (0.5 g、2.6 mmol、1.5 当量) を添加した。得られた混合物を 1 時間、80 °C に加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を CH₂Cl₂ (25 mL) で希釈した。この溶液を H₂O (25 mL)、NaHCO₃ (25 mL、水溶液) およびブライン (25 mL) で洗浄した。水性層を CH₂Cl₂ で逆抽出し、併せた有機層を MgSO₄ で乾燥させて、濾過し、濃縮した。この粗製物をカラムクロマトグラフィー（0 から 7.5 % MeOH/CH₂Cl₂）によってさらに精製して、純粋な [4-クロロ-3-（4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニル]-[5-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルオキシ）-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミンを得た。MS m/z = 496.2 (M+H)⁺; MW C₂₄H₂₆N₇O₅ についての計算値：495.16。

【0466】

（実施例 19）

【0467】

【化 49】



【0468】

（4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル）-[5-（2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ）-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

【0469】

段階 A： （4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル）-[5-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルオキシ）-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン。

【0470】

無水 CH₃CN (20 mL) 中の 4-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルオキシ）-ベンゼン-1, 2-ジアミン（実施例 18 の段階 B、400 mg、1.6 mmol、1.0 当量）の溶液に、無水 CH₃CN (10 mL) 中の 1-クロロ-4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチルベンゼン（380 mg、1.6 mmol、1.0 当量）の溶液を一滴ずつ添加した。この溶液を 16 時間、室温で攪拌した。EDC (47

0 mg、2.4 mmol、1.5 当量) を添加し、この反応混合物を 80 °C に加熱して、2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、この溶液を H₂O (25 mL)、NaHCO₃ (水溶液、25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄した。水性層を CH₂Cl₂ で逆抽出し、併せた有機層を MgSO₄ で乾燥させて、濾過し、濃縮した。この粗製物をカラムクロマトグラフィー (0 から 100 % EtOAc / ヘキサン) によってさらに精製して、(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - [5-(2-メチルスルホニルピリミジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミンを得た。MS m/z = 452.1 (M+H)⁺; MW C₁₉H₁₃ClF₃N₅O₃ S についての計算値: 451.86。

【0471】

10

段階 B: (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - [5-(2-メチルスルホニルピリミジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン。

【0472】

MeOH (10 mL) 中の (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - [5-(2-メチルスルホニルピリミジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン (段階 A、280 mg、0.6 mmol、1.0 当量) の溶液に、Oxone (登録商標) (1.14 g、1.8 mmol、3.0 当量) の水溶液 (10 mL) を一滴ずつ添加し、白色の固体を形成させた。この反応混合物を 4 時間、室温で攪拌した。MeOH を減圧下で除去し、残留物を 10 % NaHCO₃ 水溶液で希釈して、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を 10 % NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、有機層を CH₂Cl₂ で抽出した。併せた有機層を MgSO₄ で乾燥させて、濾過し、濃縮した。この粗製物をカラムクロマトグラフィー (0 から 100 % EtOAc / ヘキサン) によってさらに精製して、(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - [5-(2-メチルスルホニルピリミジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミンを得た。MS m/z = 484.0 (M+H)⁺; MW C₁₉H₁₃ClF₃N₅O₃ S についての計算値: 483.86。

20

【0473】

段階 C: (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - [5-(2-メチルアミノピリミジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン

30

無水 THF (4 mL) 中の (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - [5-(2-メチルスルホニルピリミジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン (段階 B、120 mg、0.2 mmol、1.0 当量) の溶液に、THF 中 2 M の CH₃NH₂ の 1 mL (2 mmol、1.0 当量) を添加した。この溶液を 1 時間、80 °C に加熱した。THF を減圧下で除去し、この粗製物をカラムクロマトグラフィー (0 から 10 % MeOH / (1 % NH₄OH を伴う CH₂Cl₂)) によって精製して、純粋な (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - [5-(2-メチルアミノピリミジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミンを得た。MS m/z = 435.1 (M+H)⁺; MW C₁₉H₁₄ClF₃N₅O についての計算値: 434.09。

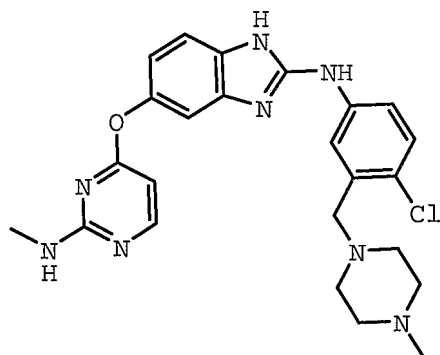
40

【0474】

(実施例 20)

【0475】

【化 5 0】



10

【0 4 7 6】

[4-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル] - [5-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン

【0 4 7 7】

段階A： 4-(3,4-ジニトロ-フェノキシ)-2-メチルスルホニル-ピリミジン。

【0 4 7 8】

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の 4-(3,4-ジニトロ-フェノキシ)-2-メチルスルファニル-ピリミジン [実施例 5、段階A] (2.0 g、6.5 mmol、1.0 当量) の冷却溶液 (0℃) に、m-CPA (2.8 g、16.2 mmol、2.5 当量) を一度に添加した。この溶液を室温に温め、16 時間、室温で攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液、100 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させて、濾過し、濃縮して、4-(3,4-ジニトロ-フェノキシ)-2-メチルスルホニル-ピリミジンを得た。

20

【0 4 7 9】

段階B： 4-(2-メチルスルホニル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン。

30

【0 4 8 0】

4-(3,4-ジニトロ-フェノキシ)-2-メチルスルホニル-ピリミジン (段階A、1.0 g、2.9 mmol、1.0 当量) を MeOH (50 mL) に溶解し、雰囲気アルゴンで置換した。触媒量の 10% Pd/C を添加し、アルゴンを H₂ 雰囲気で置換した。この混合物を 16 時間、室温、大気圧で攪拌した。雰囲気アルゴンで置換した後、さらなる Pd/C を添加し、次に、この反応混合物を H₂ 下、室温で、48 時間攪拌した。Pd/C を濾過によって除去し、この粗製アニリンを、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 から 100% の EtOAc) を用いて精製して、4-(2-メチルスルホニル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを得た。

【0 4 8 1】

段階C： 4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン。

40

【0 4 8 2】

無水 THF (4 mL) 中の 4-(2-メチルスルホニル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン (段階B、400 mg、1.4 mmol、1.0 当量) の溶液に、THF 中 2 M の CH₃NH₂ の 1 mL (2 mmol、1.4 当量) を添加した。この溶液を 1 時間、80℃ に加熱した。減圧下で THF を除去した。この粗製物をカラムクロマトグラフィー (0 から 10% MeOH / (1% NH₄OH を伴う CH₂Cl₂)) によって精製して、4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを得た。

50

【0483】

段階D： [4-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル] - [5-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン

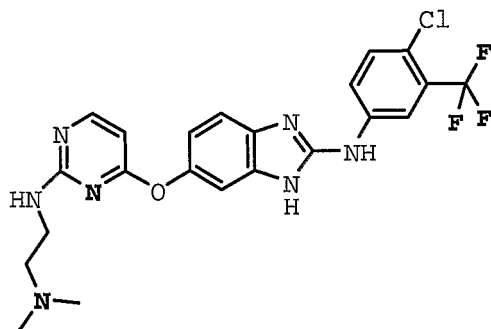
無水 CH_3CN (20 mL) 中の4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン (段階C、300 mg、1.3 mmol、1.0 当量) の溶液に、無水 CH_3CN (10 mL) 中の1-(2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル)-4-メチル-ピペラジン (405 mg [残留イミダゾールが存在する]、1.3 mmol、1.0 当量) の溶液を一滴ずつ添加した。この溶液を16時間、室温で攪拌した。EDC (250 mg、1.3 mmol、1.0 当量) を添加し、この反応混合物を80℃に加熱して、2時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を CH_2Cl_2 / MeOH (50 mL) に溶解した。この有機溶液を H_2O (25 mL)、 NaHCO_3 (水溶液、25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄した。水性層を CH_2Cl_2 で逆抽出し、併せた有機層を MgSO_4 で乾燥させて、濾過し、濃縮した。この粗製物をカラムクロマトグラフィー (0から10% MeOH / (1% NH_4OH を伴う CH_2Cl_2))、続いて分取TLC、最後に逆相HPLC (5から100% H_2O / (0.1% TFAを伴う CH_3CN)) によってさらに精製して、[4-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル] - [5-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミンを得た。MS $m/z = 479.2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) ; MW $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_8\text{O}$ についての計算値：478.20。

【0484】

(実施例21)

【0485】

【化51】



【0486】

(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - [5-(2-(2-N,N-ジメチル-アミノエチルアミン)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン

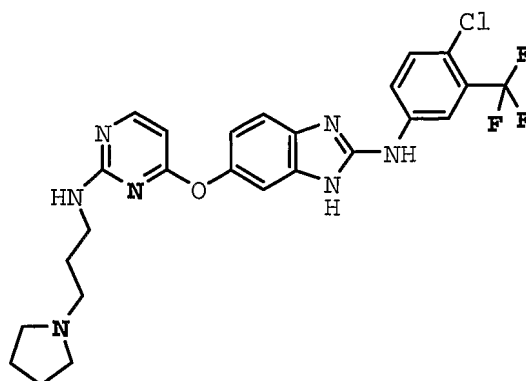
表題化合物は、適切なアミンを用い、上記実施例19の段階Cにおいて概説した手順と類似に調製した。MS (MH^+) = 492.4、MW: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}$ についての計算値：491.14。

【0487】

(実施例22)

【0488】

【化 5 2】



10

【0 4 8 9】

(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-{6-[2-(3-ピロリジン-1-イルプロピルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-アミン

表題化合物は、適切なアミンを用い、上記実施例 19 の段階 C において概説した手順と類似に調製した。MS (MH⁺) = 532.4、MW: C₂₅H₂₅ClF₃N₇O についての計算値: 531.18。

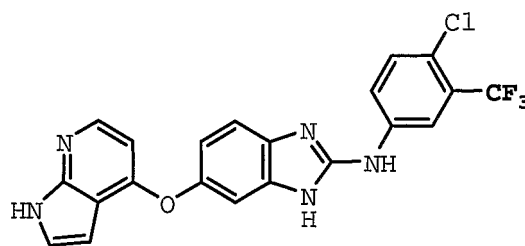
20

【0 4 9 0】

(実施例 2 3)

【0 4 9 1】

【化 5 3】



30

【0 4 9 2】

(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-[6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

【0 4 9 3】

段階 A: 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシド

1:1 MeOH/H₂O (1000 mL) 中の 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (20.0 g) および NaHCO₃ (90 g) の懸濁液に、40 分の間、少しずつ、Oxone (登録商標) (212 g) を添加した。この混合物を室温で 5 時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を濃縮乾固させた。この固体残留物を CH₂Cl₂/MeOH 90/10 (500 mL) で数回洗浄した。併せた有機溶液を真空下で濃縮した。得られた結晶質固体を CH₂Cl₂ (1 L) に溶解した。この有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。この粗製材料を、CH₂Cl₂/EtOAc の傾斜 (100/0 から 0/100) を用いてシリカゲルで精製して、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシドを得た。

40

【0 4 9 4】

段階 B: 4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

乾燥させた丸底フラスコの中の冷却した POCl₃ (50 mL) に、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシド (6.6 g、段階 A) を少しずつ添加した。この混合物

50

を加熱して5時間還流させた。室温に冷却後、 POCl_3 を穏やかに加熱(40から50℃)しながら高真空下で蒸発させて、黒色の残留物を得た。水(50 mL)をゆっくりと添加し、 Na_2CO_3 (最初は固体、次いで、飽和水溶液)でこのpHを8から9に調整した。生じた沈殿を濾過によって回収し、冷 H_2O で洗浄して、真空オーブン(50℃)で乾燥させて、4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンを黄褐色の粉末として得た。これは、所望の生成物と位置異性体の混合物であった。これをさらに精製せずに次の段階で用いた。

【0495】

段階C: 4-(3, 4-ジニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン。

10

【0496】

4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(段階B、1.0 g、6.5 mmol)と3, 4-ジニトロフェノール(1.41 g、7.6 mmol)の混合物を150℃で8時間加熱した。得られた粗製固体を NaOH (12 N)および CH_2Cl_2 に溶解した。水性層を CH_2Cl_2 で数回抽出した。不溶物をアセトン中で可溶化した。このアセトン溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O で洗浄した。併せた CH_2Cl_2 層を乾燥させ、真空下で濃縮した。この粗製材料を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ の傾斜(100/0から90/10)を用いてシリカゲルで精製して、4-(3, 4-ジニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンを得た。

【0497】

20

段階D: 4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン。

【0498】

触媒量の10% Pd/C を伴う2/1 EtOH/EtOAc 混合物(30 mL)中の4-(3, 4-ジニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(段階C、0.284 g、0.95 mmol)の溶液を H_2 下、室温、大気圧で攪拌した。触媒を濾過によって除去し、溶媒を真空下で除去した。この粗製材料を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ の傾斜(100/0/0から90/10/1)を用いてシリカゲルで精製して、4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを得た。

30

【0499】

段階E: (4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-[6-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

表題化合物は、4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン(段階D、0.082 g、0.34 mmol)および1-クロロ-4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチル-ベンゼン(0.081 g、0.34 mmol)を用い、実施例1に記載した方法によって調製した。 $\text{MS}(\text{MH}^+) = 444.1$ 、 $\text{MW}:\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$ についての計算値: 443.08。

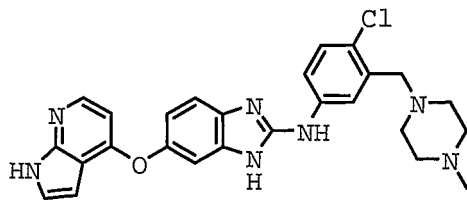
【0500】

40

(実施例24)

【0501】

【化 5 4】



【0502】

10

[4-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-[6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

表題化合物は、調製 I I I - I V および実施例 23 において概説した手順と類似に調製した。MS (MH⁺) = 488.2、MW: C₂₆H₂₆ClN₇O についての計算値: 487.19。

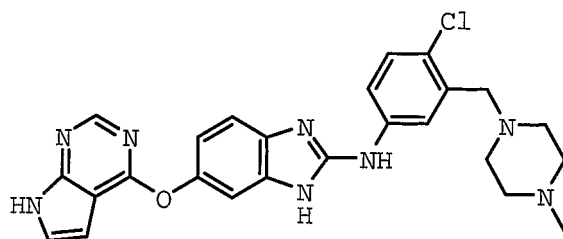
【0503】

(実施例 25)

【0504】

【化 5 5】

20



【0505】

30

[4-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-[6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

【0506】

段階 A: 4-(3,4-ジニトロフェノキシ)-7,7a-ジヒドロ-4aH-ピロロ[2,3-d]ピリミジン。

【0507】

4-クロロ-7,7a-ジヒドロ-4aH-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (1.6 g、10.8 mmol)、3,4-ジニトロフェノール (2.4 g、13 mmol) および TFA/TEA を 150 °C で 2 時間加熱した。得られた緑色の固体を、ヘキサン/EtOAc の傾斜 (100/0 から 50/50) を用いてシリカゲルで精製して、4-(3,4-ジニトロフェノキシ)-7,7a-ジヒドロ-4aH-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを得た。

40

【0508】

段階 B: [4-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-[6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

表題化合物は、調製 I I I - I V および実施例 23 において概説した手順と類似に調製した。MS (MH⁺) = 489.2、MW: C₂₅H₂₅ClN₈O についての計算値: 488.18。

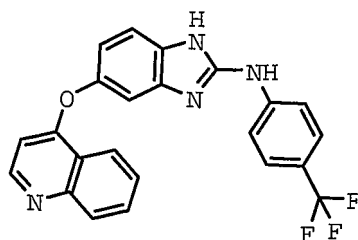
【0509】

50

(実施例 26)

【0510】

【化56】



10

【0511】

[5-(キノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミン

【0512】

段階A: 4-(3,4-ジニトロフェノキシ)-キノリン。

【0513】

4-クロロキノリン (4.3 g、26.3 mmol) および 3,4-ジニトロフェノール (4.5 g、24.4 mmol) を 150 °C で 30 分間加熱した。この混合物を室温に冷却し、残留物を CH₂Cl₂ に溶解した。この混合物を NaOH 2 M で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を乾燥させて、濾過し、蒸発させた。残留物を EtOAc で希釈し、シリカパッドに通して濾過した。溶媒を除去して、表題化合物を褐色の固体として得た。

20

【0514】

段階B: 4-(キノリン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン。

【0515】

4-(3,4-ジニトロフェノキシ)-キノリン (段階A、400 mg、1.2 mmol) を 0 °C で THF に溶解して、AcOH (1.5 mL) を添加し、次に、亜鉛末 (2.5 g、38 mmol) を添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に、シリカゲルのパッドで濾過した。溶媒を蒸発させ、残留物を CH₂Cl₂ に溶解して、1 M NaOH で洗浄した。有機相を乾燥させて、濾過し、蒸発させて、表題化合物をブラウン-オレンジの油として得た。

30

【0516】

段階C: [5-(キノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミン。

【0517】

CH₃CN (60 mL) 中の 4-(キノリン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン (段階B、227 mg) の溶液に、CH₃CN (10 mL) 中の 1-イソチオシアナト-4-トリフルオロメチルベンゼン (183 mg) の溶液を 5 分かけて添加した。この混合物を 12 時間、室温で攪拌して、EDC (260 mg) を添加し、次に、CH₃CN (30 mL) を添加した。得られた混合物を 80 °C で 2 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。溶媒を蒸発させ、残留物を EtOAc に溶解して、水で洗浄した。有機相を乾燥させて、濾過し、蒸発させた。残留物を EtOAc 中でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、オレンジ-ブラウンの固体を得た。MS (MH⁺) = 420.9、MW: C₂₃H₁₅F₃N₄O についての計算値: 420.18。

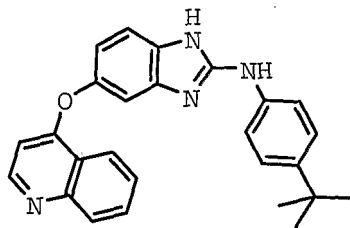
40

【0518】

(実施例 27)

【0519】

【化 5 7】



【0 5 2 0】

10

(4-tert-butylphenyl)-[5-(quinolin-4-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]amine

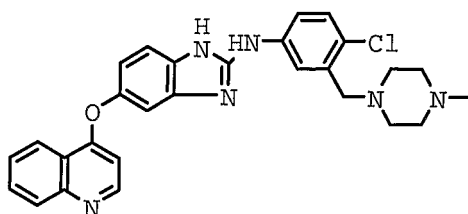
表題化合物は、調製 I I I および実施例 26 に記載したものに類似した手順に従って調製した。MS (MH⁺) = 409.2、Mass C₂₆H₂₄N₄O についての計算値：408.20。

【0 5 2 1】

(実施例 28)

【0 5 2 2】

【化 5 8】



20

【0 5 2 3】

[4-chloro-3-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl]-[5-(quinolin-4-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]amine

表題化合物は、調製 I I I および実施例 26 について記載したものに類似した手順に従って調製した。MS (MH⁺) = 499.2、498.19；C₂₈H₂₇ClN₆O についての計算値。

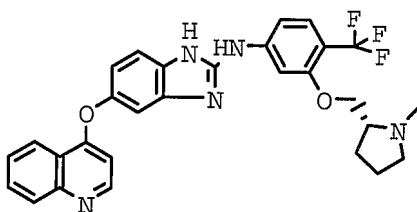
30

【0 5 2 4】

(実施例 29)

【0 5 2 5】

【化 5 9】



40

【0 5 2 6】

[3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)-4-(trifluoromethyl)phenyl]-[5-(quinolin-4-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]amine

表題化合物は、調製 I I I および X V ならびに実施例 26 について記載したものに類似した手順に従って調製した。MS (MH⁺) = 534.3、533.2；C₂₉H₂₆F₃N₅O₂ についての計算値。

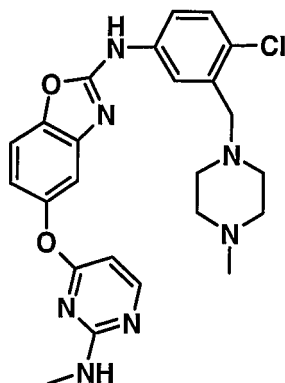
50

【0527】

(実施例30)

【0528】

【化60】



10

【0529】

[4-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-[5-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

20

【0530】

段階A： 4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロピリミジン。

【0531】

15 mLのDMF中のNaH(60%油性分散物0.5 g、12.6 mmol)の室温攪拌スラリーに、4-ベンジルオキシフェノール(2.40 g、12.0 mmol)を添加した。この混合物を10分間攪拌した後、2,4-ジクロロピリミジン(1.79 g、12.0 mmol)を添加した。軽度の発熱が発生した。この反応混合物を2時間攪拌し、NaHCO₃飽和水溶液で反応を停止させた。反応混合物をEtOAcで希釈し、層を分離して、有機層を2N NaOHで2回、ブラインで1回洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で濃縮して、H-NMRによると少量の不純物で汚染されている表題化合物を得た。MS(MH⁺)=NA; C₁₇H₁₃ClN₂O₂ 30
についての計算値312.76。

【0532】

段階B： [4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-ピリミジン-2-イル]-メチルアミン。

【0533】

封管内、0℃で、4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロピリミジン(段階A、2.03 g、6.49 mmol)を10 mLのDMSOに溶解した。2N CH₃NH₂(THF中)を添加し(4.9 mL、9.7 mmol)、この管を封止して、攪拌しながら、まず、2時間、室温に、次に、2時間、70℃に温めた。この反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮してDMSO溶液にして、この粗製溶液をEt₂Oで希釈し、1N NaOH(水溶液)を添加した。層を分離し、有機層を水で数回洗浄し、次に、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。この粗製材料を、ヘキサン/EtOAcの傾斜を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た。MS(MH⁺)=308.3; C₁₈H₁₇N₃O₂ 40
についての計算値307.36。

【0534】

段階C： 4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-フェノール。

【0535】

[4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-ピリミジン-2-イル]-メチルアミン 50

ン（段階B、0.75 g、2.44 mmol）を5 mLのMeOHおよび10 mLのEtOAcに溶解した。このアルゴン脱気溶液に、10重量% Pd/C（0.15 g）を添加した。この反応混合物を室温、1気圧のH₂下で4日間、激しく攪拌した。反応混合物をCelite（登録商標）に通して濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を得た。MS（MH⁺）= 218.1；C₁₁H₁₁N₃O₂についての計算値217.23。

【0536】

段階D： 4-（2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ）-2-ニトロフェノール。

【0537】

4-（2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ）-フェノール（段階C、0.20 g、0.92 mmol）を室温で5 mLのAcOHに溶解した。発煙HNO₃（0.064 g、0.92 mmol）を約0.012 mLの水で希釈し、次に、1分かけて一滴ずつこの溶液に添加した。この反応混合物を18時間攪拌し、次に、これを40 mLのNaHCO₃飽和水溶液にゆっくりと添加して、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をNaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。この粗製残留物を、ヘキサン/EtOAcの傾斜を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。MS（MH⁺）= 263.1；C₁₁H₁₀N₄O₄についての計算値262.23。

【0538】

段階E： 2-アミノ-4-（2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ）-フェノール。

【0539】

4-（2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ）-2-ニトロフェノール（段階D、0.163 g、0.620 mmol）を7 mLのMeOHおよび15 mLのEtOAcに溶解した。このアルゴン脱気溶液に、10重量% Pd/C（0.08 g）を添加した。この反応混合物を室温、1気圧のH₂下で18時間、激しく攪拌した。反応混合物をCelite（登録商標）プラグに通して濾過し、濃縮乾固させて、表題化合物を得た。MS（MH⁺）= 233.1；MW C₁₁H₁₂N₄O₂についての計算値232.24。

【0540】

段階F： [4-クロロ-3-（4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニル]-[5-（2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ）-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン。

【0541】

30 mLのCH₃CN中の2-アミノ-4-（2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ）-フェノール（段階E、0.143 g、0.616 mmol）の溶液に、10 mLのCH₃CN中の1-（2-クロロ-5-イソチオシアナト-ベンジル）-4-メチル-ピペラジン（0.174 g、0.616 mmol）の溶液を、5分かけて一滴ずつ添加した。この反応混合物を18時間、室温で攪拌した。反応混合物を10 mLのCH₃CNで希釈し、次に、EDC（0.118 g、0.616 mmol）を添加した。この反応混合物を80℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、真空下で濃縮した。この粗製混合物をEtOAcおよび水に溶解した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄して、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーとシリカゲル分取プレートの併用により精製して、表題化合物を得た。MS（MH⁺）= 480.2；MW C₂₄H₂₆ClN₇O₂についての計算値479.97。

【0542】

（実施例31）

【0543】

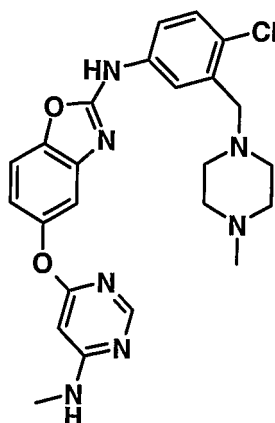
10

20

30

40

【化 6 1】



10

【0 5 4 4】

[4-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル] - [5-(6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

表題化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリミジンから出発し、上記実施例30において概説した手順と類似に調製した。MS (MH⁺) = 480.5; MW C₂₄H₂₆ClN₇O₂ についての計算値 479.97。

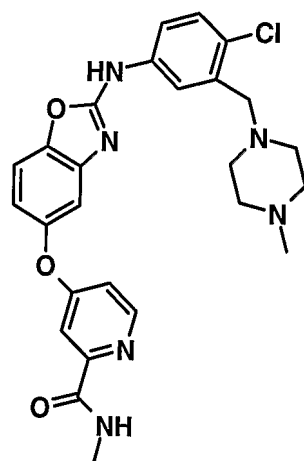
20

【0 5 4 5】

(実施例32)

【0 5 4 6】

【化 6 2】



30

【0 5 4 7】

4-{2-[4-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

40

【0 5 4 8】

段階A: 4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

40 mL の DMF 中の NaH (60% 油性分散物 2.24 g、55.9 mmol) の室温攪拌スラリーに、4-ベンジルオキシフェノール (11.2 g、55.9 mmol) を添加した。この混合物を 10 分間攪拌した後、4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド (実施例2の段階A、3.18 g、18.6 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 5 分間、次に、75 °C で 2 時間、最終的に 85 °C で 6 時間攪拌した。反応

50

混合物を室温に冷却し、 NaHCO_3 飽和水溶液で反応を停止させ、次に、 Et_2O および 6N NaOH で希釈した。層を分離して、有機層を 6N NaOH で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、淡い鮭肉色の固体として表題化合物を得た。 $\text{MS}(\text{MH}^+) = 335.1$; $\text{MW } \text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ についての計算値 334.38 。

【0549】

段階 B: 4- { 2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール 5-イルオキシ } -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド。

【0550】

表題化合物は、上記実施例 30 の段階 C から F において概説した手順と類似に調製した。 $\text{MS}(\text{MH}^+) = 507.4$; $\text{MW } \text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_3$ についての計算値 506.99 。

【0551】

(実施例 33 から 39)

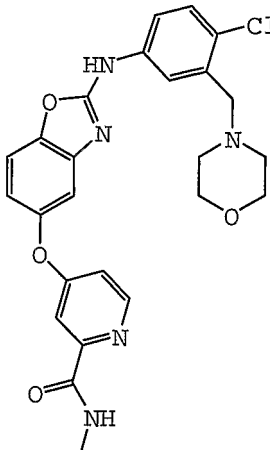
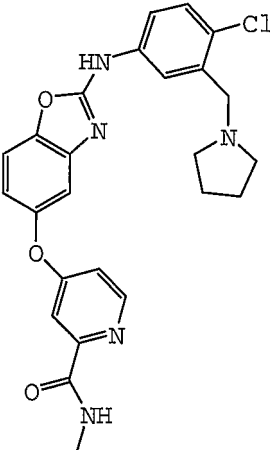
【0552】

以下の化合物は、対応するイソチオシアネートを用い、上記実施例 32 において概説した手順と類似に調製した。

【0553】

【表 6】

表 4

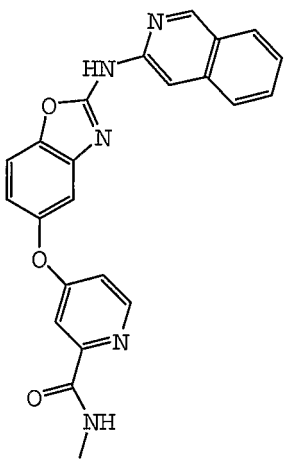
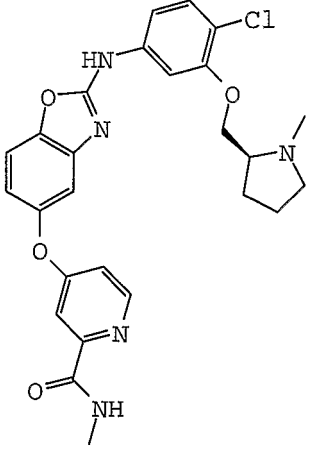
実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
33	 4-[2-(4-クロロ-3-モルホリン-4-イルメチル-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₅ O ₄	493.95	494.3
34	 4-[2-(4-クロロ-3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₅ O ₃	477.95	478.1

10

20

30

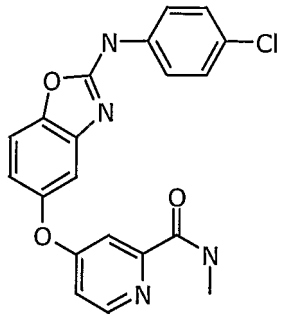
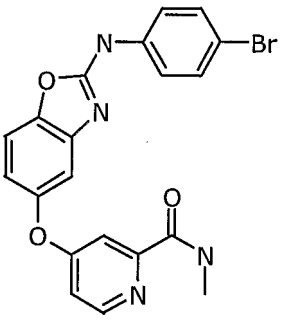
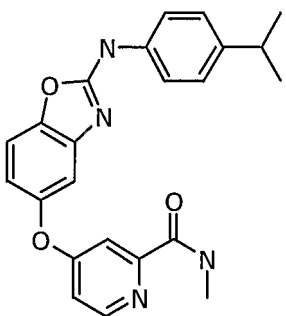
40

35	 4-〔2-〔イソキノリン-3-イルアミノ〕-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	$C_{23}H_{17}N_5O_3$	411.42	412.1
36	 4-〔2-〔4-クロロ-3-〔1-メチル-ピロリジン-2-イルメトキシ〕-フェニルアミノ〕-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	$C_{26}H_{26}ClN_5O_4$	507.98	508.2

10

20

30

37	 4-((2-((4-クロロフェニル)アミノ)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)オキシ)-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド	$C_{20}H_{15}ClN_4O_3$	394.82	395.1
38	 4-((2-((4-ブロモフェニル)アミノ)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)オキシ)-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド	$C_{20}H_{15}BrN_4O_3$	439.27	441.0
39	 N-メチル-4-((2-((4-(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)オキシ)-2-ピリジンカルボキサミド	$C_{23}H_{22}N_4O_3$	402.46	403.2

10

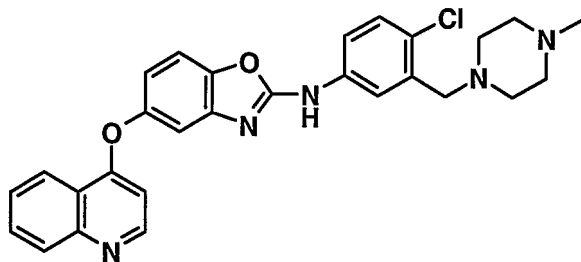
20

30

40

【0554】
 (実施例40)
 【0555】

【化 6 3】



10

【0 5 5 6】

([4 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - [5 - (キノリン - 4 - イルオキシ) - ベンゾオキサゾール 2 - イル] - アミン)

【0 5 5 7】

段階 A : 2 - ニトロ - 4 - (キノリン - 4 - イルオキシ) - フェノール。

【0 5 5 8】

表題化合物は、4 - クロロキノリンで出発して、上記実施例 30 の段階 A、C および D において概説した手順と類似に調製した。

【0 5 5 9】

段階 B : 2 - アミノ - 4 - (キノリン - 4 - イルオキシ) - フェノール。

20

【0 5 6 0】

2 - ニトロ - 4 - (キノリン - 4 - イルオキシ) - フェノール (段階 A、200 mg) を 0 °C で THF (50 mL) に溶解して、AcOH (0.88 mL) を添加し、次に、亜鉛末 (2.3 g) を添加した。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、Celite (登録商標) パッドに通して濾過した。溶媒を蒸発させ、残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、1 M NaOH で洗浄した。有機相を乾燥させて、濾過し、蒸発させて、表題化合物を褐色の固体として得た。

【0 5 6 1】

段階 C : ([4 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - [5 - (キノリン - 4 - イルオキシ) - ベンゾオキサゾール 2 - イル] - アミン) 30

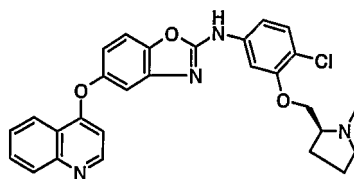
表題化合物は、上記実施例 30 の段階 F において概説した手順と類似に調製した。MS (MH⁺) = 500.2 ; MW C₂₈H₂₆ClN₅O₂ についての計算値 500.00。

【0 5 6 2】

(実施例 41)

【0 5 6 3】

【化 6 4】



40

【0 5 6 4】

[4 - クロロ - 3 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - [5 - (キノリン - 4 - イルオキシ) - ベンゾオキサゾール 2 - イル] - アミン)

表題化合物は、実施例 40 について記載したものに類似した手順に従って調製した。MS (MH⁺) = 501.2 ; MW C₂₈H₂₅ClN₄O₃ についての計算値 500.99。

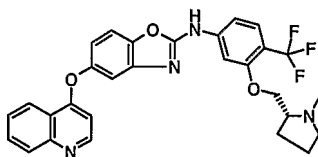
50

【0565】

(実施例42)

【0566】

【化65】



【0567】

10

[3-(1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-4-トリフルオロメチルフェニル]-[5-(キノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

表題化合物は、実施例40について記載したものに類似した手順に従って調製した。 $M S (M H^+) = 535.2$; $M W \quad C_{29}H_{25}F_3N_4O_3$ についての計算値534.54。

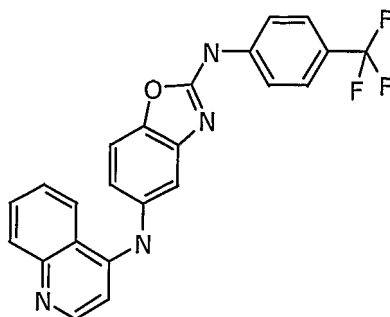
【0568】

(実施例43)

【0569】

【化66】

20



【0570】

30

N^5 -(4-キノリニル)- N^2 -(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール2,5-ジアミン

【0571】

段階A: 2-ニトロ-4-(キノリン-4-イルアミノ)フェノール

TFA (0.57 mL) を4-クロロキノリン (0.48 mL、2.9 mmol) の懸濁液に添加し、i-PrOH (4 mL) 中の4-アミノ-2-ニトロフェノール (0.45 g、2.9 mmol) を室温で添加した。この反応混合物を封管内で2時間、130℃に加熱した。冷却すると、固体が沈殿した。この固体を濾過して取り出し、i-PrOHで洗浄して、2-ニトロ-4-(キノリン-4-イルアミノ)フェノールを得た。

【0572】

40

段階B: N^5 -(4-キノリニル)- N^2 -(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール2,5-ジアミン。

【0573】

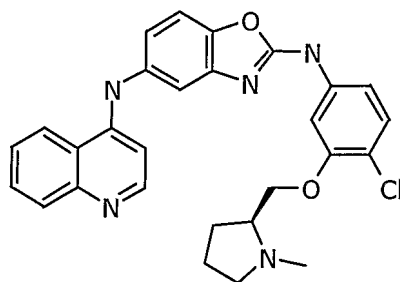
表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用い、実施例30の段階EおよびFについて記載したものに類似した手順に従って調製した。 $(M H^+) = 421.1$; $M W \quad C_{23}H_{15}F_3N_4O$ についての計算値420.4。

【0574】

(実施例44)

【0575】

【化 6 7】



【0 5 7 6】

10

N^2 - (4-クロロ-3-((2S)-1-メチル-2-ピロリジニル)メトキシ)フェニル) - N^5 - (4-キノリニル) - 1, 3-ベンゾオキサゾール 2, 5-ジアミン

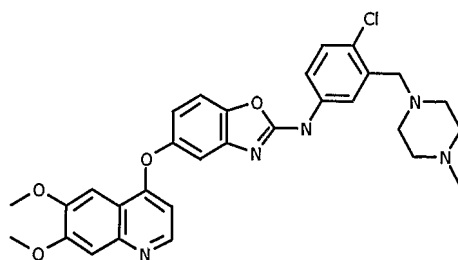
表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用い、実施例 4 3 について記載したものに類似した手順に従って調製した。(MH⁺) = 500.2; MW C₂₈H₂₆ClN₅O₂ についての計算値 500.0。

【0 5 7 7】

(実施例 4 5)

【0 5 7 8】

【化 6 8】



20

【0 5 7 9】

5 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - N - (4-クロロ-3 - ((4-メチル-1-ピペラジニル) メチル) フェニル) - 1, 3-ベンゾオキサゾール 2-アミン

30

【0 5 8 0】

段階 A: 6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシキノリン

ジオキサン (90 mL) 中の 3, 4-ジメトキシ-5-アニリノアセトフェノン (6 g、30.7 mmol) の攪拌溶液に固体 NaO t-Bu (7 g、73 mmol) を添加した。この混合物を 30 分間攪拌し、ギ酸エチル (16 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (5 mL) をこのスラリーに添加した。攪拌を 10 分間継続し、次いで、この混合物を HCl の 1 N 溶液で中和し、固体を濾過して、水で洗浄し、エーテルですすいで、真空下で乾燥させた。グリーン-ベージュの固体を得た。

【0 5 8 1】

40

段階 B: 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン

6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシキノリン (段階 A、7.8 g) を POCl₃ (45 mL) に溶解し、85 °C で 3 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、POCl₃ を蒸発させて、得られた油を 0 °C での氷の添加により反応停止させた。水性相を pH 8 に塩基性化し、固体を沈殿させた。この固体を濾過し、真空下で乾燥させて、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリンを得た。

【0 5 8 2】

段階 C: 5 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - N - (4-クロロ-3 - ((4-メチル-1-ピペラジニル) メチル) フェニル) - 1, 3-ベンゾオキサゾール 2-アミン

50

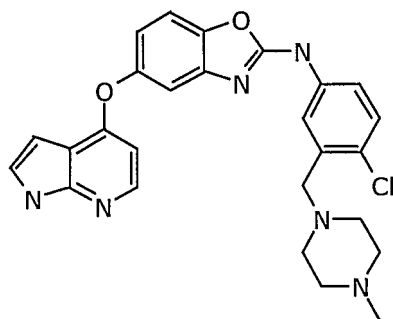
表題化合物は、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（段階C）を用い、実施例37について記載したものに類似した手順に従って調製した。 $(MH^+) = 560.2$; MS $C_{30}H_{30}ClN_5O_4$ についての計算値 560.05。

【0583】

（実施例46）

【0584】

【化69】



10

【0585】

N-(4-クロロ-3-((4-メチル-1-ピペラジニル)メチル)フェニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール2-アミン

20

【0586】

段階A： 4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（1g、6.5mmol）、4-ベンジルオキシフェノール（1.5g、7.5mmol）およびEt₃N:TFA（1.2mL）の混合物を96時間、150℃に加熱した。化合物の形成をHPLC-質量分析によってモニターした。この粗製物をヘキサン/EtOAcの傾斜（100/0から0/100）を用いて処理（work-up）せずにシリカゲルで直接精製して、4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た。

30

【0587】

段階B： N-(4-クロロ-3-((4-メチル-1-ピペラジニル)メチル)フェニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール2-アミン

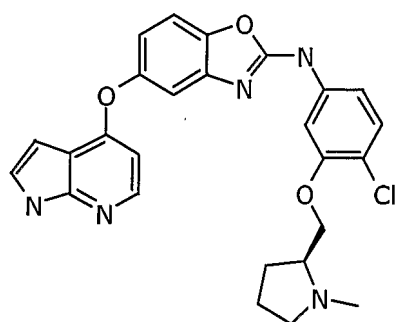
表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用い、実施例30の段階CからFについて記載したものに類似した手順に従って調製した。 $(MH^+) = 488.98$; MS $C_{26}H_{25}ClN_6O_2$ についての計算値 488.2。

【0588】

（実施例47）

【0589】

【化70】



40

50

【0590】

N-(4-クロロ-3-((2S)-1-メチル-2-ピロリジニル)メトキシ)フェニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール2-アミン

表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用い、実施例46について記載したものに類似した手順に従って調製した。(MH⁺) = 489.97; MW C₂₆H₂₄ClN₅O₃ についての計算値 490.2。

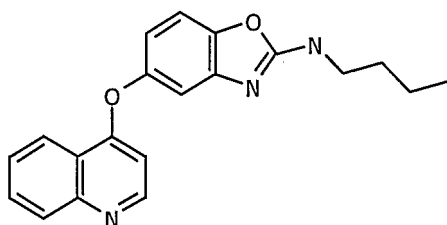
【0591】

(実施例48)

【0592】

10

【化71】



【0593】

20

N-ブチル-5-(4-キノリニルオキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール2-アミン

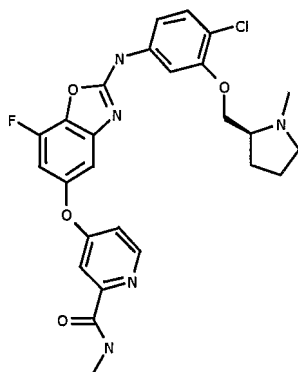
表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用い、実施例40について記載したものに類似した手順に従って調製した。(MH⁺) = 334.2; MW C₂₀H₁₉N₃O₂ についての計算値 333.39。

【0594】

(実施例49)

【0595】

【化72】



30

【0596】

40

4-((2-((4-クロロ-3-((2S)-1-メチル-2-ピロリジニル)メトキシ)フェニル)アミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール5-イル)オキシ)-N-メチル-2-ピリジんカルボキサミド

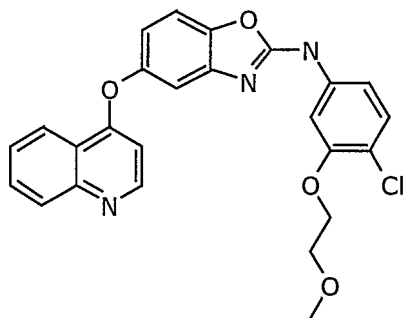
表題化合物は、4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェノールを用い、実施例32について記載したものに類似した手順に従って調製した。(MH⁺) = 526.2; MW C₂₆H₂₅ClFN₅O₄ についての計算値 525.97。

【0597】

(実施例50)

【0598】

【化 7 3】



10

【0599】

N-(4-クロロ-3-((2-(メトキシ)エチル)オキシ)フェニル)-5-(4-キノリニルオキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール2-アミン

【0600】

段階A： 1-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)-4-ニトロベンゼン

DMF (20 mL) 中の5-ニトロ-2-クロロフェノール (1.0 g、5.8 mmol) および2-メチルオキシクロロエタン (2.6 mL、28.8 mmol) の溶液に K_2CO_3 (2.4 g、17.4 mmol) を添加した。この懸濁液を80℃で18時間攪拌した。冷却後、この混合物を濾過し、塩をEtOAcで洗浄して、真空下で溶媒を除去した。残留物をEtOAcに溶解し、NaOH (1N) で2回、 H_2O で1回洗浄した。EtOAc層を $MgSO_4$ で乾燥させて、真空下で濃縮した。この粗製物をヘキサン/EtOAcの傾斜 (100/0から50/50) を用いてシリカゲルで精製して、1-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)-4-ニトロベンゼンを得た。

20

【0601】

段階B： 4-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミン

表題化合物は、調製Vについて記載したものに類似した手順に従って調製した。

【0602】

段階C： N-(4-クロロ-3-((2-(メトキシ)エチル)オキシ)フェニル)-5-(4-キノリニルオキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール2-アミン

表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用い、実施例40について記載したものに類似した手順に従って調製した。 $(MH^+) = 462.2$; MW $C_{25}H_{20}ClN_3O_4$ についての計算値461.91。

30

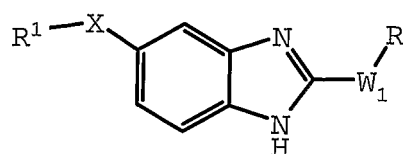
【0603】

本発明に包含される他の化合物を下の表5から8に記載する。

【0604】

【表 7】

表 5



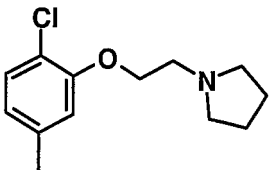
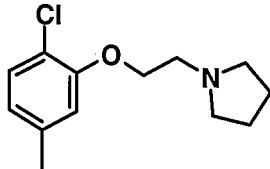
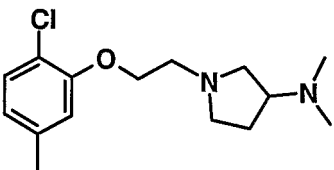
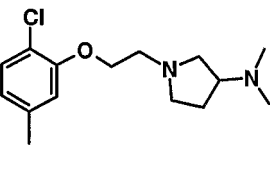
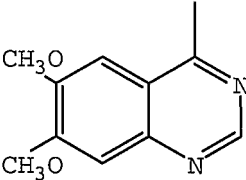
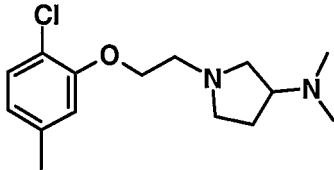
#	R	R¹	X	W¹
51.	2-クロロフェニル	4-ピリジル	O	NH
52.	5-ベンゾイミダゾリル	4-ピリジル	S	NH
53.	2-クロロフェニル	4-ピリジル	O	NMe
54.	2-キノリル	4-ピリジル	O	NMe
55.	2-ベンゾチアゾリル	4-ピリジル	S	NMe
56.	2-ベンゾイミダゾリル	3-CH₃NH (C=O) - 4-ピリジル	CH₂	NMe
57.	5-ベンゾイミダゾリル	3-CH₃NH (C=O) - 4-ピリジル	O	NMe
58.	5-ベンゾイミダゾリル	3-CH₃NH (C=O) - 4-ピリジル	S	NMe
59.	4-クロロフェニル	3-CH₃NH (C=O) - 4-ピリジル	O	NH
60.	3, 4-ジクロロフェニル	3-CH₃NH (C=O) - 4-ピリジル	NH	NH
61.	4-フルオロフェニル	4-キノリル	CH₂	NH
62.	3-クロロフェニル	4-キノリル	S	NH
63.		3-CH₃ (C=O) NH- フェニル	O	NH
64.		3-H₂N (C=O) フェニ ル	O	NH

#	R	R ¹	X	W ¹
65.	3-フルオロフェニル	4-キノリル	NH	NH
66.	3-フルオロ-4- メトキシフェニル	4-キノリル	O	NH
67.	3-フルオロ-4- メチルフェニル	4-キノリル	O	NH
68.	4-ブロモフェニル	6, 7-ジメトキシ-4- キノリニル	NH	NH
69.	4-ブロモ-3-CF ₃ フェニル	3-メチル-4-ピリジル	O	NH
70.	4-ブロモフェニル	3-CH ₃ (C=O)NH- 4-ピリジル	O	NH
71.	4-フェノキシフェニル	3-CH ₃ NH(C=O)- フェニル	S	NH
72.	3-フェノキシフェニル	3-CH ₃ NH(C=O)- フェニル	O	NH
73.	4-ビフェニル	2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
74.	4-シクロヘキシルフェニル	2-MeNH-4- ピリミジニル	NH	NH
75.	3-イソキノリル	2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
76.	3-キノリル	2-MeNH-4-	O	NH
77.	4-ピリミジニル	2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH

10

20

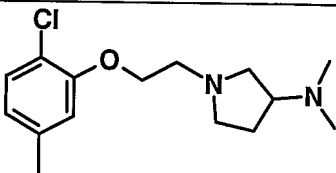
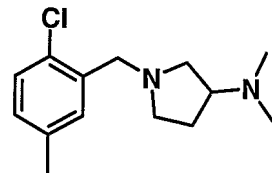
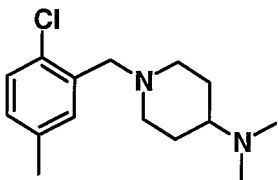
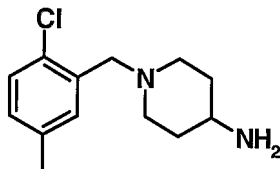
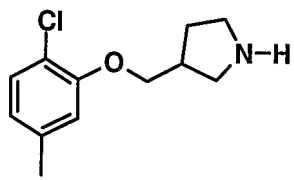
30

#	R	R ¹	X	W ¹
78.	5-イソインドリル	2-MeNH-4-	O	NH
79.		ピリミジニル		
80.		4-ピリジル	O	NH
81.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH
82.		4-ピリジル	O	NH
83.			O	NH
84.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH

10

20

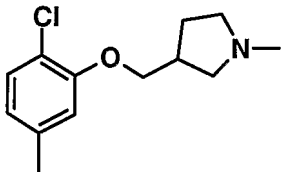
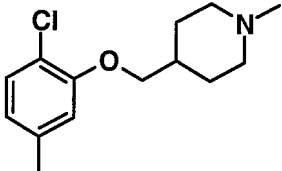
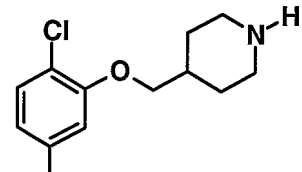
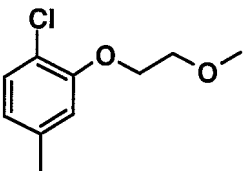
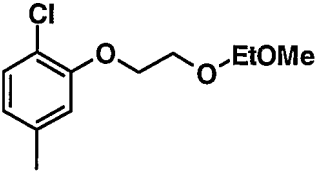
30

#	R	R ¹	X	W ¹
85.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
86.		4-ピリジル	O	NH
87.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH
88.		4-ピリジル	O	NH
89.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH

10

20

30

#	R	R ¹	X	W ¹
90.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
91.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
92.		4-ピリジル	O	NH
93.		3-CH ₃ NH(C=O) -4-ピリジル	O	NH
94.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH

10

20

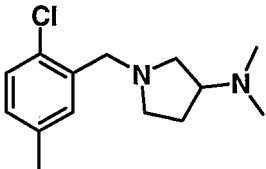
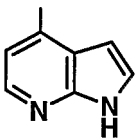
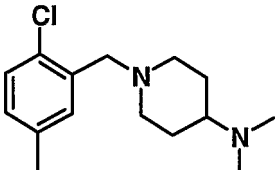
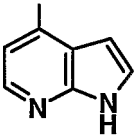
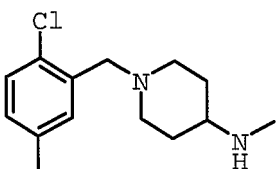
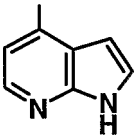
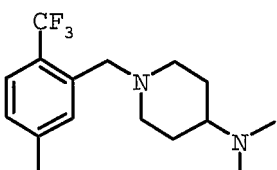
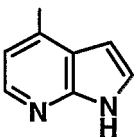
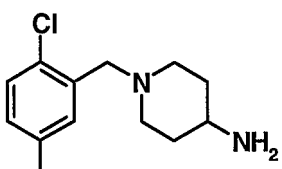
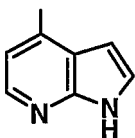
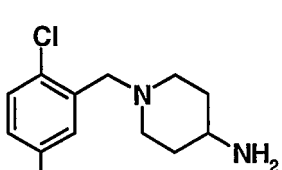
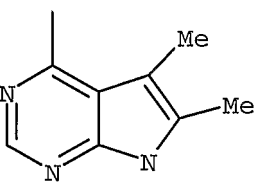
30

#	R	R ¹	X	W ¹
95.		2-MeNH-4- ピリジニル	O	NH
96.		4-ピリジル	O	NH
97.		3-CH ₃ NH(C=O)-4- ピリジル	O	NH
98.		4-キノリル	O	NH
99.		4-キノリル	O	NH
100.			O	NH

10

20

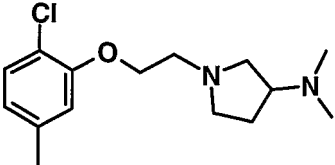
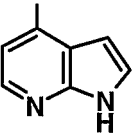
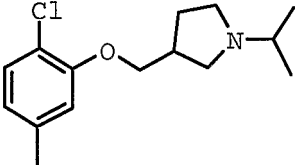
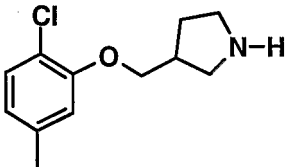
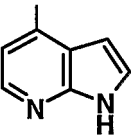
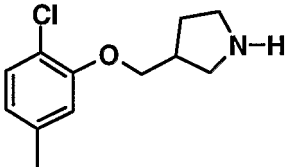
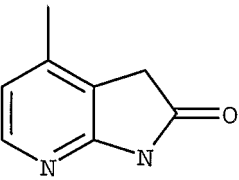
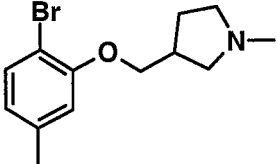
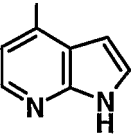
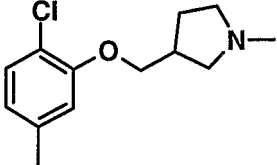
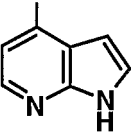
30

#	R	R ¹	X	W ¹
101.			O	NH
102.			O	NH
103.			O	NH
104.			O	NH
105.			O	NH
106.			O	NH

10

20

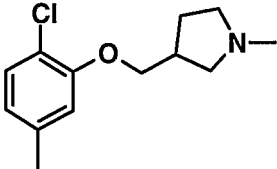
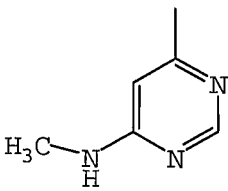
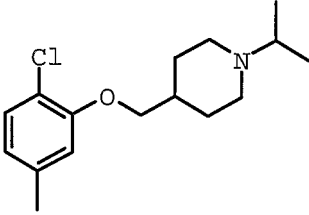
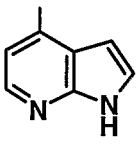
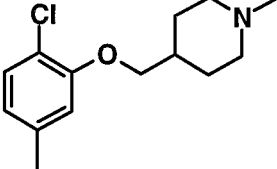
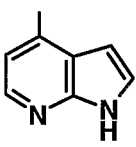
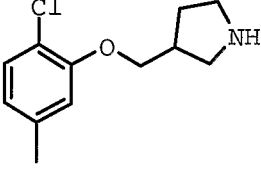
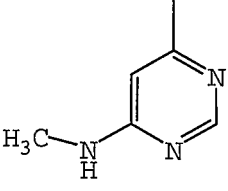
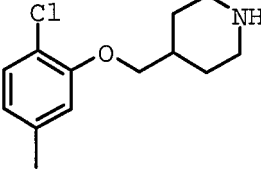
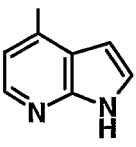
30

#	R	R ¹	X	W ¹
107.			O	NH
108.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
109.			O	NH
110.			O	NH
111.			O	NH
112.			O	NH

10

20

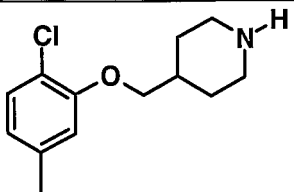
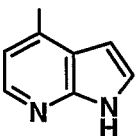
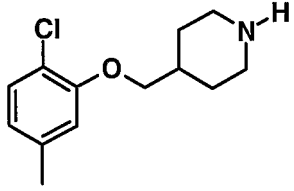
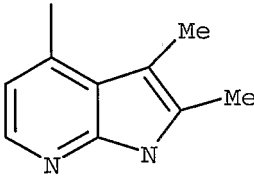
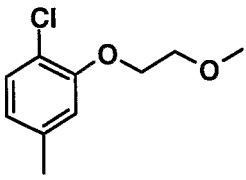
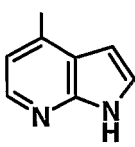
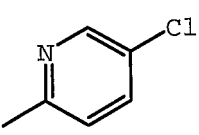
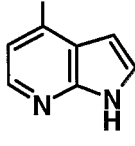
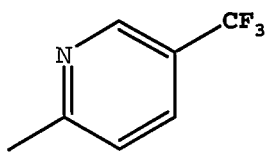
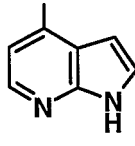
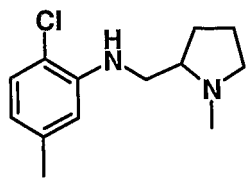
30

#	R	R ¹	X	W ¹
113.			O	NH
114.			O	NH
115.			O	NH
116.			O	NH
117.			O	NH

10

20

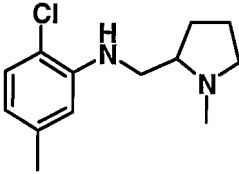
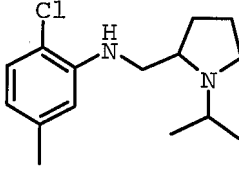
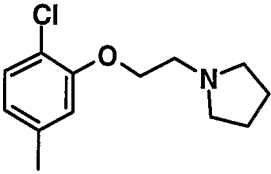
30

#	R	R ¹	X	W ¹
118.			O	NH
119.			O	NH
120.			O	NH
121.			O	NH
122.			O	NH
123.		3-CH ₃ NH(C=O)-4- ピリジル	O	NH

10

20

30

#	R	R ¹	X	W ¹
124.		4-ピリジル	O	N
125.		3-CH ₃ NH(C=O)-4- ピリジル	O	NH
126.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH

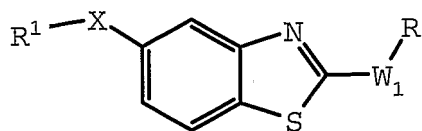
10

20

【 0 6 0 5 】

【表 8】

表 6



#	R¹	R	X	W¹
127.	2-クロロフェニル	4-ピリジル	O	NH
128.	5-ベンゾイミダゾリル	4-ピリジル	S	NH
129.	2-クロロフェニル	4-ピリジル	O	NMe
130.	2-キノリニル	4-ピリジル	O	NMe
131.	2-ベンゾチアゾリル	4-ピリジル	S	NMe
132.	2-ベンゾイミダゾリル	3-CH ₃ NH(C=O)-4-ピリジル	CH ₂	NMe
133.	5-ベンゾイミダゾリル	3-CH ₃ NH(C=O)-4-ピリジル	O	NMe
134.	6-ベンゾイミダゾリル	3-CH ₃ NH(C=O)-4-ピリジル	S	NMe
135.	4-クロロフェニル	3-CH ₃ NH(C=O)-4-ピリジル	O	NH
136.	3, 4-ジクロロフェニル	3-CH ₃ NH(C=O)-4-ピリジル	NH	NH
137.	4-フルオロフェニル	4-キノリル	CH ₂	NH
138.	3-クロロフェニル	4-キノリル	S	NH
139.		3-CH ₃ (C=O)NH-フェニル	O	NH
140.		3-H ₂ N(C=O)フェニル	O	NH

10

20

30

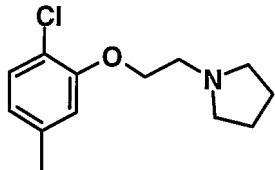
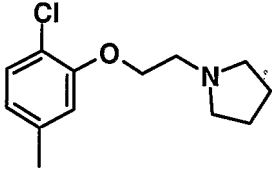
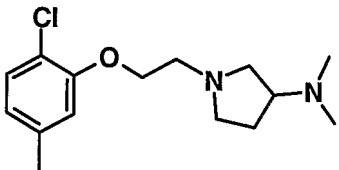
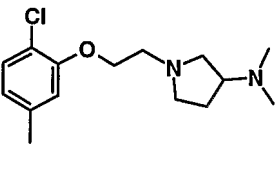
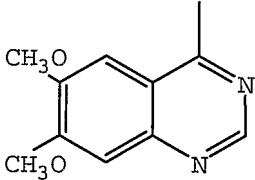
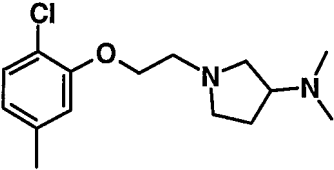
40

#	R ¹	R	X	W ¹
141.	3-フルオロフェニル	4-キノリル	NH	NH
142.	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	4-キノリル	O	NH
143.	3-フルオロ-4-メチルフェニル	4-キノリル	O	NH
144.	4-ブロモフェニル	6, 7-ジメトキシ-4-キノリル	NH	NH
145.	4-ブロモ-3-CF ₃ フェニル	3-メチル-4-ピリジル	O	NH
146.	4-ブロモフェニル	3-CH ₃ (C=O)NH-4-ピリジル	O	NH
147.	4-フェノキシフェニル	3-CH ₃ NH(C=O)-フェニル	S	NH
148.	3-フェノキシフェニル	3-CH ₃ NH(C=O)-フェニル	O	NH
149.	4-ビフェニル	2-MeNH-4-ピリミジニル	O	NH
150.	4-シクロヘキシルフェニル	2-MeNH-4-ピリミジニル	NH	NH
151.	3-イソキノリル	2-MeNH-4-ピリミジニル	O	NH
152.	3-キノリル	2-MeNH-4-	O	NH
153.	4-ピリミジニル	2-MeNH-4-ピリミジニル	O	NH

10

20

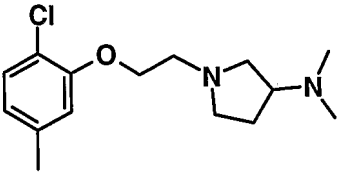
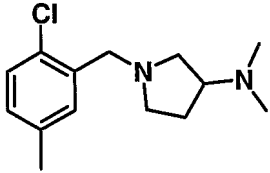
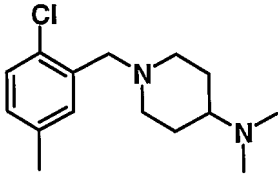
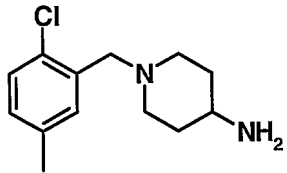
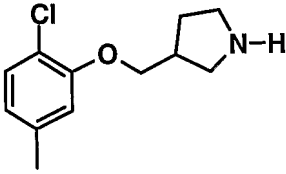
30

#	R ¹	R	X	W ¹
154.	5-イソインドリル	2-MeNH-4-	O	NH
155.		ピリミジニル		
156.		4-ピリジル	O	NH
157.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH
158.		4-ピリジル	O	NH
159.			O	NH
160.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH

10

20

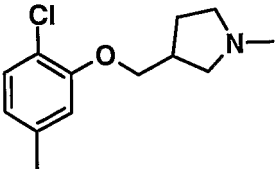
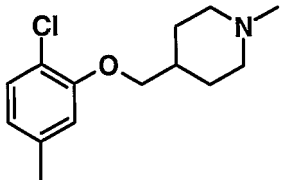
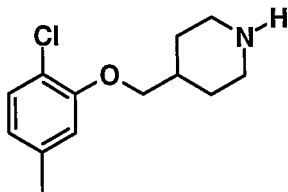
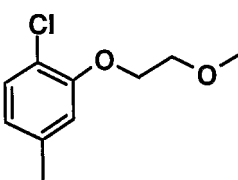
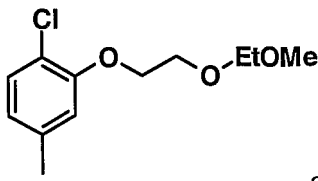
30

#	R ¹	R	X	W ¹
161.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
162.		4-ピリジル	O	NH
163.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH
164.		4-ピリジル	O	NH
165.		3-CH ₃ NH(C=O)-4- ピリジル	O	NH

10

20

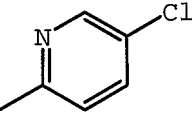
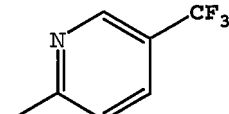
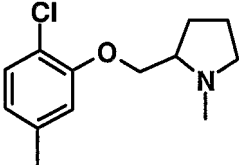
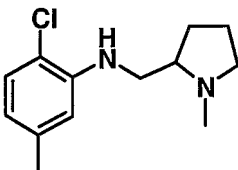
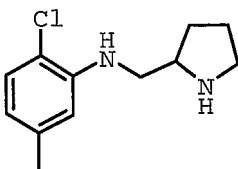
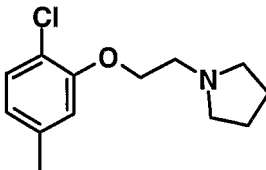
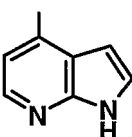
30

#	R ¹	R	X	W ¹
166.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
167.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
168.		4-ピリジル	O	NH
169.		3-CH ₃ NH(C=O)-4- ピリジル	O	NH
170.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH

10

20

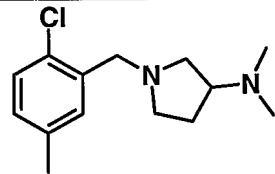
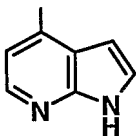
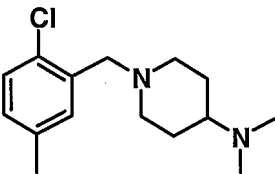
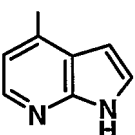
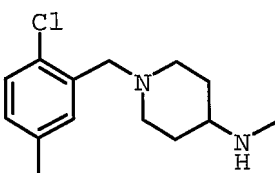
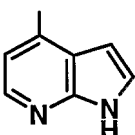
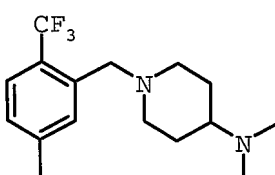
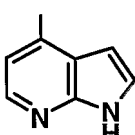
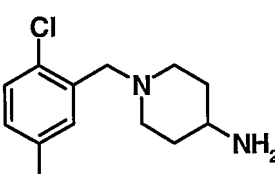
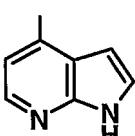
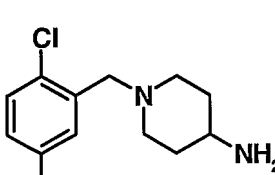
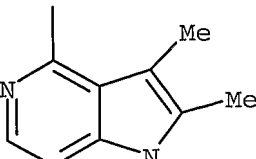
30

#	R ¹	R	X	W ¹
171.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
172.		4-ピリジル	O	NH
173.		3-CH ₃ NH(C=O)-4- ピリジル	O	NH
174.		4-キノリル	O	NH
175.		4-キノリル	O	NH
176.			O	NH

10

20

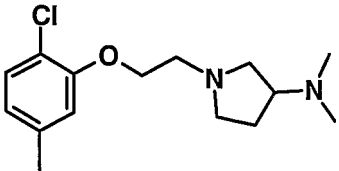
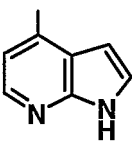
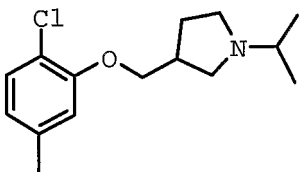
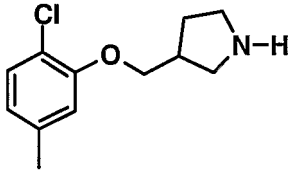
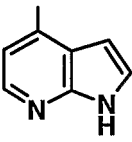
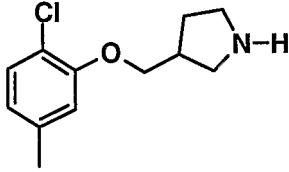
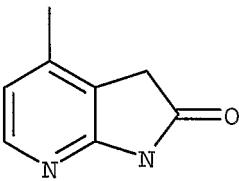
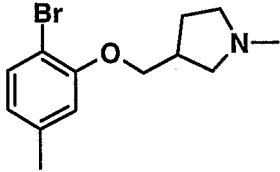
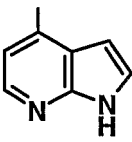
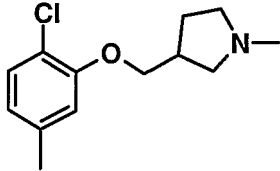
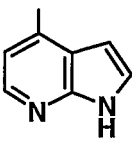
30

#	R ¹	R	X	W ¹
177.			O	NH
178.			O	NH
179.			O	NH
180.			O	NH
181.			O	NH
182.			O	NH

10

20

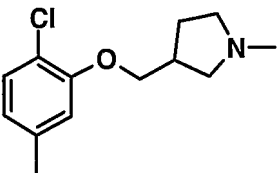
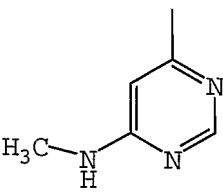
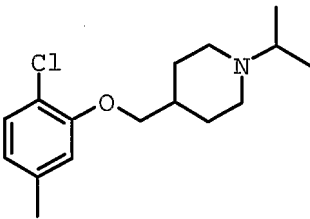
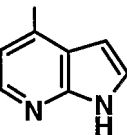
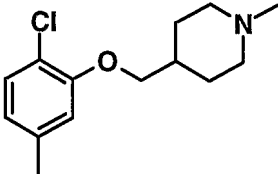
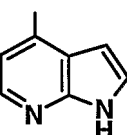
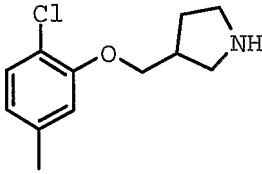
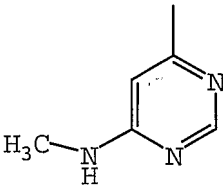
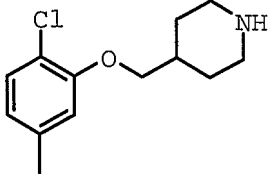
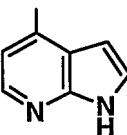
30

#	R ¹	R	X	W ¹
183.			O	NH
184.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
185.			O	NH
186.			O	NH
187.			O	NH
188.			O	NH

10

20

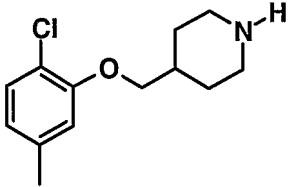
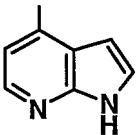
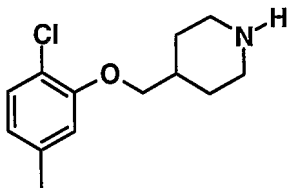
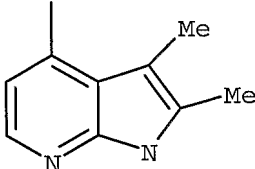
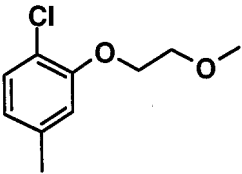
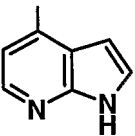
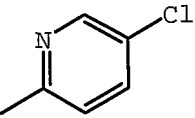
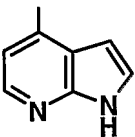
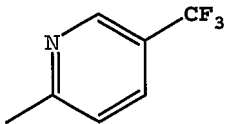
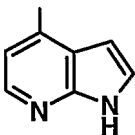
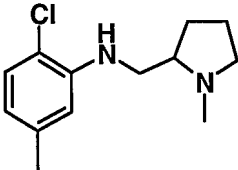
30

#	R ¹	R	X	W ¹
189.			O	NH
190.			O	NH
191.			O	NH
192.			O	NH
193.			O	NH

10

20

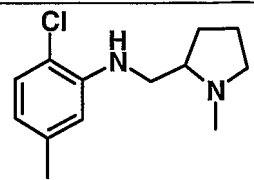
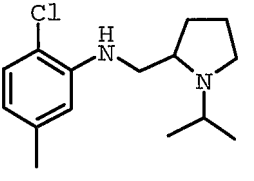
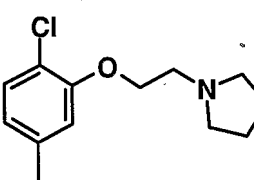
30

#	R ¹	R	X	W ¹
194.			O	NH
195.			O	NH
196.			O	NH
197.			O	NH
198.			O	NH
199.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH

10

20

30

#	R ¹	R	X	W ¹
200.		4-ピリジル	O	N
201.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH
202.		2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH

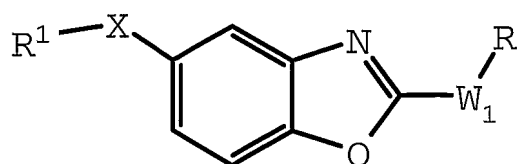
10

20

【0606】

【表 9】

表 7



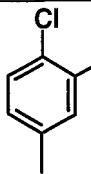
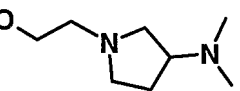
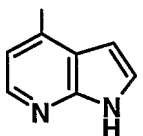
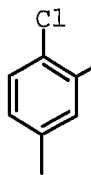
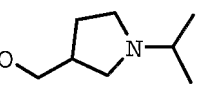
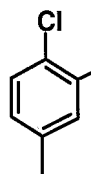
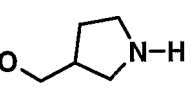
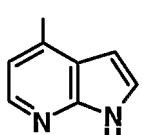
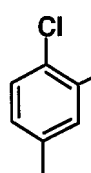
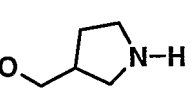
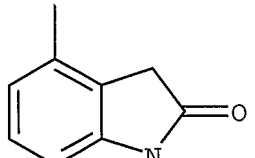
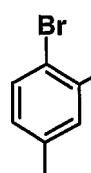
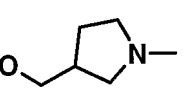
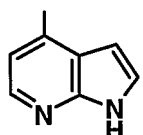
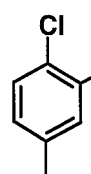
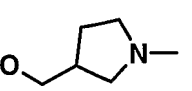
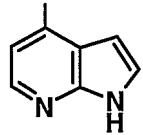
#	R	R¹	X	W¹
203.			O	NH
204.			O	NH
205.			O	NH
206.			O	NH
207.			O	NH
208.			O	NH

10

20

30

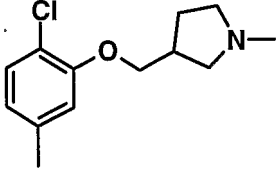
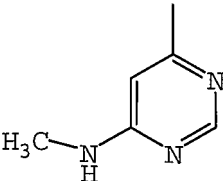
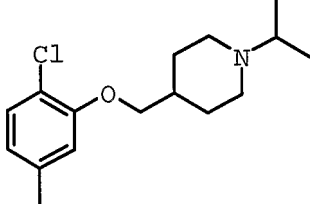
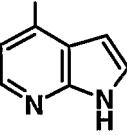
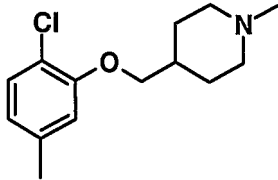
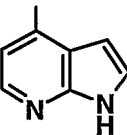
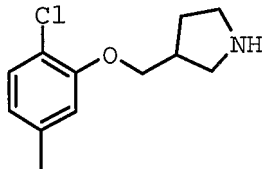
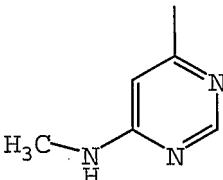
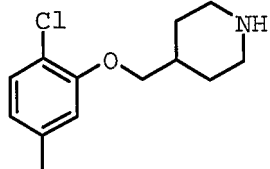
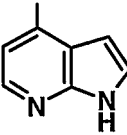
40

#	R	R ¹	X	W ¹
209.		 	O	NH
210.		 2-MeNH-4- ピリミジニル	O	NH
211.		 	O	NH
212.		 	O	NH
213.		 	O	NH
214.		 	O	NH

10

20

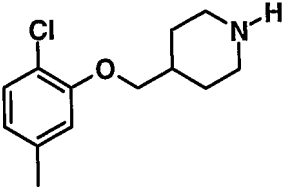
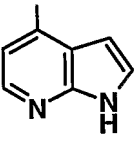
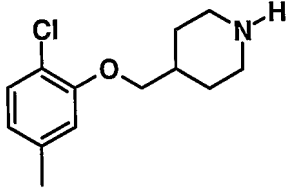
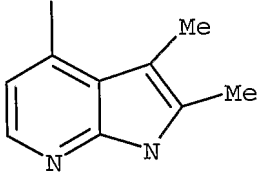
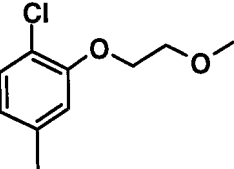
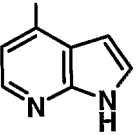
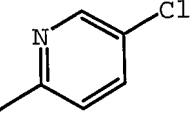
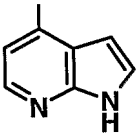
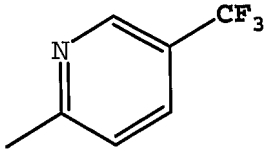
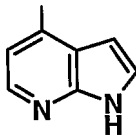
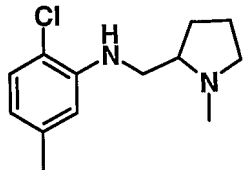
30

#	R	R ¹	X	W ¹
215.			O	NH
216.			O	NH
217.			O	NH
218.			O	NH
219.			O	NH

10

20

30

#	R	R ¹	X	W ¹
220.			O	NH
221.			O	NH
222.			O	NH
223.			O	NH
224.			O	NH
225.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH

10

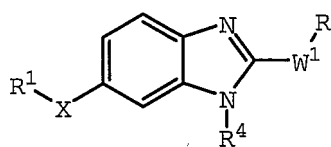
20

30

【 0 6 0 7 】

【表 10】

表 8

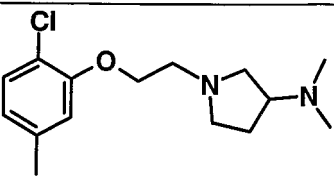
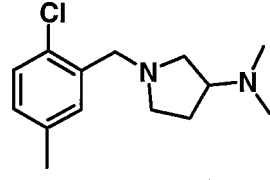
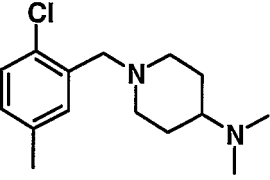
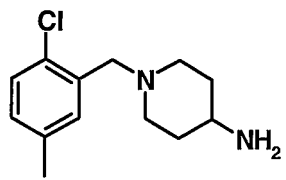
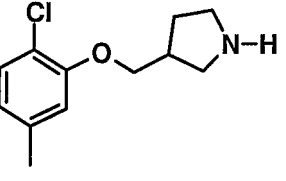


#	R	R¹	X	W¹	R⁴
226.		4-ピリジル	O	NH	CH₃
227.		3-CH₃NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH	Et
228.		4-ピリジル	O	NH	CH₃
229.			O	NH	CH₃
230.		3-CH₃NH(C=O)- -4-ピリジル	O	NH	CH₃

10

20

30

#	R	R ¹	X	W ¹	R ⁴
231.		2-MeNH-4- ピリジニル	O	NH	CH ₃
232.		4-ピリジル	O	NH	CH ₃
233.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH	CH ₃
234.		4-ピリジル	O	NH	CH ₃
235.		3-CH ₃ NH(C=O)- 4-ピリジル	O	NH	CH ₃

10

20

30

40

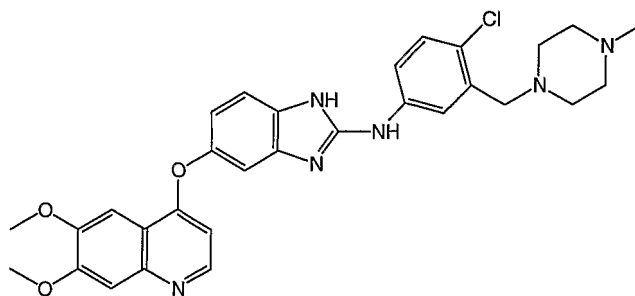
50

【0608】

(実施例236)

【0609】

【化74】



【0610】

[4-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル] - [5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] - アミン

【0611】

段階A： 4-（3，4-ジニトロフェノキシ）-6，7-ジメトキシキノリン

6，7-ジメトキシ-4-クロロキノリン（0.35 g、1.6 mmol）と3，4-ジニトロフェノール（0.85 g、4.6 mmol）の混合物を4時間、150℃に加熱した。この混合物を室温で冷却し、MeOHを添加した。この反応混合物を3時間攪拌した。沈殿を濾過して取り出し、MeOHで洗浄して、4-（3，4-ジニトロフェノキシ）-6，7-ジメトキシキノリンを得た。

【0612】

段階B： 4-（6，7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-ベンゼン-1，2-ジアミン

4-（3，4-ジニトロフェノキシ）-6，7-ジメトキシキノリン（段階a、0.256 g）をTHF（40 mL）に溶解し、HOAc（1 mL）を添加し、次に、亜鉛末（1.3 g）を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、Celite（登録商標）パッドに通して濾過した。溶媒を蒸発させ、残留物をNaOH 1Mで洗浄して、EtOAcで抽出した。有機相を乾燥させて、濾過し、蒸発させて、表題化合物を得た。

【0613】

段階C： [4-クロロ-3-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）-フェニル]-[5-（6，7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

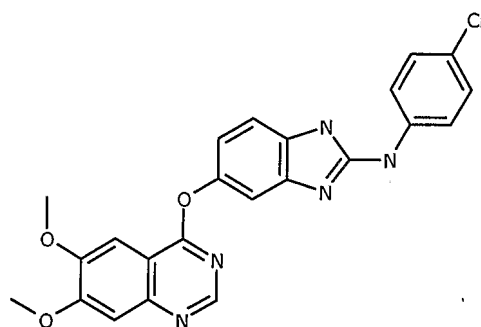
表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用い、実施例26について記載したものに類似した手順に従って調製した。（MH⁺）=559；C₃₀H₃₁ClN₆O₃についての計算値558.2。

【0614】

（実施例237）

【0615】

【化75】



【0616】

（4-クロロフェニル）-[5-（6，7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ）-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

【0617】

段階A： 4-（6，7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ）-2-ニトロフェニルアミン

DMSO（3.8 mL、5X）中の4-アミノ-3-ニトロフェノール（0.8 g、5.34 mmol、1.2当量）の溶液をKOt-Bu（0.6 g、5.34 mmol、1.2当量）で処理し、この混合物を室温で2時間攪拌した。内容物を4-クロロ-6，7-ジメトキシキナゾリン（1.0 g、4.55 mmol、1.0当量）およびK₂CO₃（0.33 g、2.4 mmol、0.53当量）で処理し、次いで、110℃で16時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈して、NaHCO₃（飽和）で洗浄した。エマルジョンを除去するために、この混合物をCelite（登録商標）に通

して濾過し、次いで、有機層をブラインで洗浄し、1 N NaOHで洗浄して、再びブラインで洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で乾燥させて、濾過し、蒸発させて、表題化合物を褐色の固体として得た。MS (MH⁺) = 343.1; C₁₆H₁₄N₄O₅ についての計算値 342.31。

【0618】

段階B: 4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン

4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン (段階A、1 g、2.9 mmol) を EtOH (200 mL) および氷酢酸 (10 mL) に溶解し、窒素下に置いた。Pd/C を添加し、この反応混合物を H₂ でガスシールし、この混合物を H₂ 下、55 psi (0.38 MPa) で、18 時間振盪した。Celite (登録商標) による濾過によって触媒を除去し、この溶液を真空下で濃縮した。残留物を MeOH/H₂O に溶解し、NH₄OH を添加して、pH 10 に調整し、溶媒を蒸発させた。0 から 100% の 90:10:1 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) の傾斜を用いるカラムクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、表題化合物を橙色の固体として得た。MS (MH⁺) = N/A; C₁₆H₁₆N₄O₃ についての計算値 312.32。

10

【0619】

段階C: (4-クロロフェニル)-[5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

20

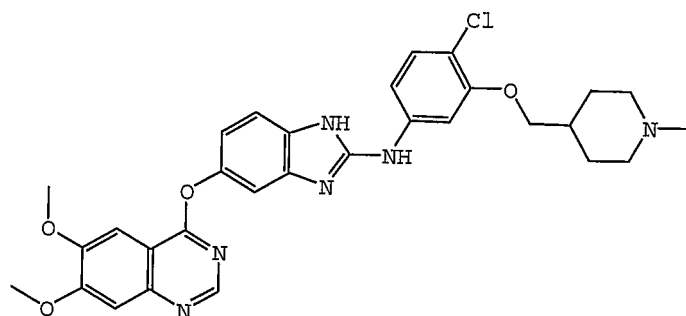
表題化合物は、対応するチオイソシアネートを用いて実施例1と類似に調製した。MS (MH⁺) = 448.1; C₂₃H₁₈ClN₅O₃ についての計算値 447.87。

【0620】

(実施例238)

【0621】

【化76】



30

【0622】

[4-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-[5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アミン

表題化合物は、対応するチオイソシアネートを用いて実施例237と類似に調製した。MS (MH⁺) = 575.1; C₃₀H₁₃ClN₆O₄ についての計算値 574.21。

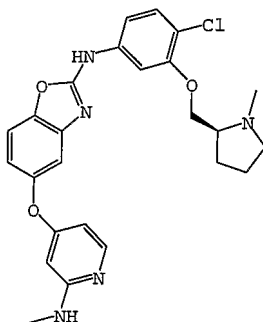
40

【0623】

(実施例239)

【0624】

【化 7 7】



10

【0625】

[4-クロロ-3-((2S)-1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル] - [5-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - アミン

【0626】

段階A: 4-(4-ベンジルオキシ-フェノキシ)-2-クロロ-ピリジン

DMF (20 mL) 中の NaH (60 重量% 油性分散物 0.739 g、18.48 mmol) の室温攪拌懸濁液に、4-ベンジルオキシフェノール (3.70 g、18.48 mmol) を添加した。この混合物を10分間攪拌した後、0℃に冷却し、2,4-ジクロロピリジン (2.734 g、18.48 mmol) を添加した。この反応混合物を室温に温めた。60時間攪拌した後、NaHCO₃ 飽和水溶液で反応を停止させ、次に、2N NaOH で塩基性化した。この粗製物を Et₂O で2回抽出した。有機層を2N NaOH で3回、ブラインで1回洗浄し、次に、併せ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、真空中で乾燥させた。この粗製残留物を、ヘキサン/EtOAc 系を用いてシリカゲルカラムで溶離して、表題化合物を得、主位置異性体として単離した。

20

【0627】

段階B: [4-(4-ベンジルオキシ-フェノキシ)-ピリジン-2-イル] - メチルーアミン

攪拌棒を装着した350 mL 封管内で、4-(4-ベンジルオキシ-フェノキシ)-2-クロロ-ピリジン (段階a、2.11 g、6.79 mmol)、DMSO (10 mL)、DIEA (1.3 mL、7.47 mmol) および CH₃NH₂ (THF 中 2N の溶液 4.1 mL、8.15 mmol) を0℃で併せた。この反応混合物を7日間、100℃に加熱した。この間の4日、異なる日に、追加量の CH₃NH₂ 溶液を添加した (合計70 mL)。この反応混合物を室温に冷却し、THF を蒸発させた後に1N NaOH および Et₂O で希釈した。層を分離した後、有機相を1N NaOH で3回洗浄し、次いで、ブラインで洗浄した。この粗製残留物を、ヘキサン/EtOAc の傾斜を用いてシリカゲルカラムで溶離して、表題化合物を得た。

30

【0628】

段階C: 4-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イルオキシ)-フェノール

表題化合物は、実施例30の段階Cについて記載したものに類似した手順に従って調製した。

40

【0629】

段階D: 4-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イルオキシ)-2-ニトロフェノール

表題化合物は、実施例30の段階Dについて記載したものに類似した手順に従って調製した。

【0630】

段階E: 2-アミノ-4-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イルオキシ)-フェノール

50

表題化合物は、実施例 30 の段階 E について記載したものに類似した手順に従って調製した。

【0631】

段階 F: [4-クロロ-3-((2S)-1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-[5-(2-メチルーアミノ-ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-アミン

CH₃CN (10 mL) および DMF (2 mL) 中の 2-アミノ-4-((2-メチルーアミノ-ピリジン-4-イルオキシ)-フェノール (段階 e、84 mg、0.363 mmol) の室温攪拌溶液に、(2S)-2-((2-クロロ-5-イソチオシアナト-フェノキシ)メチル)-1-メチルーピロリジン (102.7 mg、0.363 mmol) を添加した。翌日、CH₃CN を蒸発させ、この粗製混合物を 1N NaOH および EtOAc で希釈した。層を分離した。水性層を EtOAc で 3 回抽出し、併せた有機層を 1N NaOH で 1 回、ブラインで 1 回洗浄した。次に、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。この粗製残留物を薄層シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。MS (MH⁺) = 480.2; C₂₅H₂₆ClFN₅O₃ についての計算値 479.17。

10

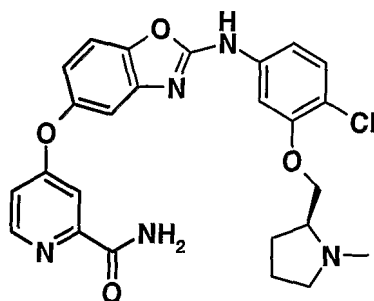
【0632】

(実施例 240)

【0633】

【化 78】

20



【0634】

4-{2-[4-クロロ-3-((2S)-1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール 5-イルオキシ}-ピリジン-2-カルボン酸アミド

30

【0635】

段階 A: 4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸アミド

NH₄OH 水溶液 (40%、250 mL) を、EtOAc 中の塩化 4-クロロ-ピリジン-2-カルボニル (75 g、533 mmol) の懸濁液に、0℃で一滴ずつ添加した。添加し次第、温度を 30℃に上昇させた。この混合物を 2 時間、室温で攪拌し、次に、攪拌せずに 12 時間、室温で保持した。MTBE (250 mL) をこの混合物に添加し、得られたエマルジョンを濾過した。固体を EtOAc で洗浄した。MTBE/EtOAc 層を水で 2 回、5% Na₂SO₄ で 1 回洗浄し、次いで、MgSO₄ で乾燥させて、真空下で濃縮した。得られた固体を EtOAc に数回懸濁させ、濾過して、所望の化合物を得た。

40

【0636】

段階 B: 4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸アミド

表題化合物は、実施例 32 の段階 A について記載したものに類似した手順に従って調製した。MS (MH⁺) = 321.1; C₁₉H₁₆N₂O₃ についての計算値 320.35。

【0637】

50

段階 C： 4-（4-ヒドロキシ-フェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸アミド

表題化合物は、実施例 30 の段階 C について記載したものに類似した手順に従って調製した。

【0638】

段階 D： 4-（4-ヒドロキシ-3-ニトロ-フェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸アミド

表題化合物は、実施例 30 の段階 D について記載したものに類似した手順に従って調製した。

【0639】

段階 E： 4-（3-アミノ-4-ヒドロキシ-フェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸アミド

表題化合物は、実施例 30 の段階 E について記載したものに類似した手順に従って調製した。

【0640】

段階 F： 4- { 2- [4-クロロ-3-（（2S）-1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ）-フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ } -ピリジン-2-カルボン酸アミド

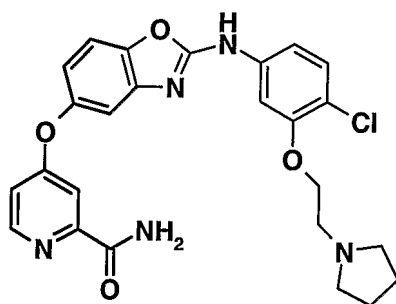
CH₃CN（30 mL）および DMF（3 mL）中の 4-（3-アミノ-4-ヒドロキシ-フェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸アミド（段階 D、217 mg、0.884 mmol）の室温攪拌溶液に、（2S）-2-（2-クロロ-5-イソチオシアナト-フェノキシメチル）-1-メチル-ピロリジン（208 mg、0.737 mmol）を添加した。翌日、CH₃CN を蒸発させ、この粗製混合物を 1N NaOH および EtOAc で希釈した。層を分離した。水性層を EtOAc で 3 回抽出し、併せた有機層を 1N NaOH で 1 回、ブラインで 1 回洗浄した。次に、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。この粗製残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。（MH⁺）= 494.2；C₂₅H₂₄ClN₅O₄ についての計算値 493.15。

【0641】

（実施例 241）

【0642】

【化 79】



【0643】

4- { 2- [4-クロロ-3-（2-ピロリジン-1-イル-エトキシ）-フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ } -ピリジン-2-カルボン酸アミド

表題化合物は、4-（3-アミノ-4-ヒドロキシ-フェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸アミドおよび適切なイソチオシアネートから、実施例 240 において用いたものに類似した手順に従って調製した。MS（MH⁺）= 494.2；C₂₅H₂₄ClN₅O₄ についての計算値 493.15。

【0644】

（実施例 242）

【0645】

10

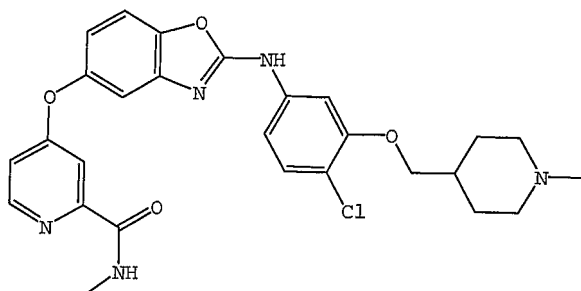
20

30

40

50

【化 8 0】



10

【0 6 4 6】

4- {2- [4-クロロ-3- (1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

表題化合物は、対応するチオイソシアネートを用いて実施例32と類似に調製した。MS (MH⁺) = 522.1; C₂₇H₂₈ClN₅O₄ についての計算値 521.18。

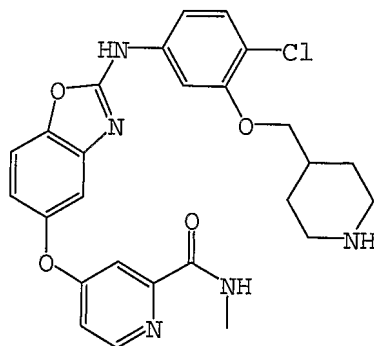
【0 6 4 7】

(実施例243)

【0 6 4 8】

【化 8 1】

20



30

【0 6 4 9】

4- {2- [4-クロロ-3- (ピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

【0 6 5 0】

段階A: 4- (5-アミノ-2-クロロフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

表題化合物は、4- (2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用いて調製Vと類似に調製した。MS (MH⁺) = NA; C₁₇H₂₅ClN₂O₃ についての計算値 340.16。

【0 6 5 1】

段階B: 4- (2-クロロ-5-イソチオシアナトフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

表題化合物は、対応するアニリンを用いて調製IIIと類似に調製した。MS (MH⁺) = NA; C₁₈H₂₃ClN₂O₃S についての計算値 382.11。

【0 6 5 2】

段階C: 4- {2-クロロ-5- [5- (2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール2-イルアミノ] -フェノキシメチル} -ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

表題化合物は、対応するチオイソシアネートを用いて実施例32と類似に調製した。この化合物を次の反応でそのまま用いた。MS (MH⁺) = NA; C₃₁H₃₄ClN₅O

50

6 についての計算値 607.22。

【0653】

段階D： 4- {2- [4-クロロ-3- (ピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

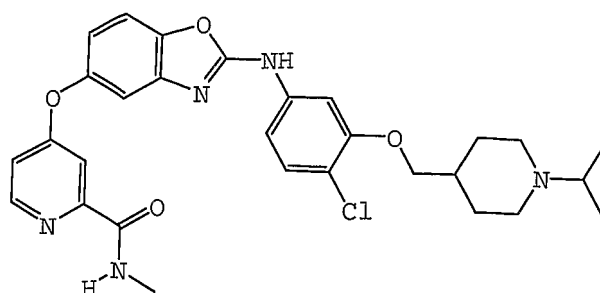
4- {2-クロロ-5- [5- (2-メチルカルバモイル-ピリジン-4-イルオキシ) -ベンゾオキサゾール2-イルアミノ] -フェノキシメチル} -ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルをTFA (2 mL) に溶解した。室温で2時間攪拌した後、この混合物を真空下で濃縮し、EtOAcに吸収させて、NaOHで洗浄し、次いで、NaHCO₃ で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、蒸発させた。分取HPLCによる精製後、表題化合物を白色の固体として得た。MS (MH⁺) = 508.1; C₂₆H₂₆ClN₅O₄ についての計算値 507.17。

【0654】

(実施例244)

【0655】

【化82】



【0656】

4- {2- [4-クロロ-3- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

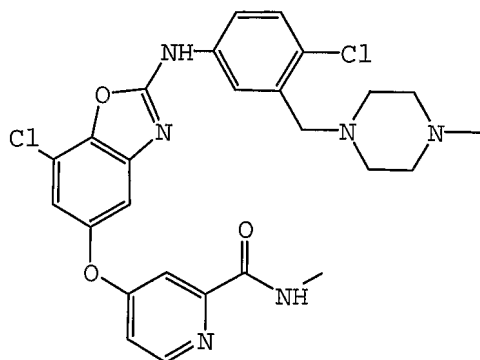
表題化合物は、対応するチオイソシアネートを用いて実施例32と類似に調製した。MS (MH⁺) = 550.1; C₂₉H₃₂ClN₅O₄ についての計算値 549.21。

【0657】

(実施例245)

【0658】

【化83】



【0659】

4- {7-クロロ-2- [4-クロロ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

10

20

30

40

50

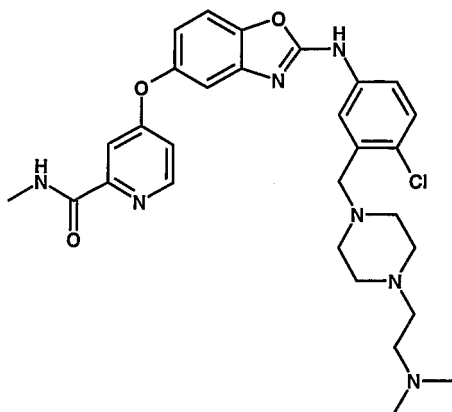
表題化合物は、対応するチオイソシアネートを用い、4-ベンジルオキシ-3-クロロフェノール（実施例257の段階A）および4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチルアミドから出発して、実施例261と類似に調製した。MS (MH⁺) = 541.1; C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₃ についての計算値 540.14。

【0660】

（実施例246）

【0661】

【化84】



10

20

【0662】

4-[2-{4-クロロ-3-[4-(2-ジメチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-フェニルアミノ}-ベンゾオキサゾール5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

4-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド（実施例32に記載したとおり調製したもの、200mg、0.8mmol、1.0当量）をCH₃CN（15mL）に溶解し、{2-[4-(2-クロロ-5-イソチオシアナトベンジル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-ジメチルアミン（CH₂Cl₂ではなくCH₃CNを溶媒として用い、調製IIIに記載したとおり調製したもの、260mg、0.8mmol、1.0当量）をCH₃CN溶液として一滴ずつ添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。EDC（150mg、0.8mmol、1.0当量）を添加し、反応混合物を2時間、80℃に加熱した。この混合物を濃縮し、この粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー（0から10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH）、次に、Gilson 逆相カラム精製によって精製して、4-[2-{4-クロロ-3-[4-(2-ジメチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-フェニルアミノ}-ベンゾオキサゾール5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドを得た。MS m/z = 564.3 (M+H)⁺; C₂₉H₃₄ClN₇O₃ についての計算値：564.09。

30

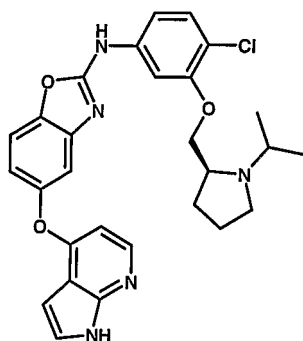
【0663】

（実施例247）

【0664】

40

【化 8 5】



10

【0665】

S-[4-クロロ-3-(1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

【0666】

段階A: S-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-イソプロピルピロリジン

S-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-ピロリジン (調製X、3.0 g、11 mmol、1.0 当量) を CH_2Cl_2 (100 mL) に溶解して、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ (6.4 g、11 mmol、1.0 当量) を添加し、次に、 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (3.3 g、16 mmol、1.4 当量) を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。2N NaOH (水溶液、100 mL) を添加し、この二相混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 および2N NaOH で希釈し、層を分離した。有機層を1N HCl で抽出し、水性層を NaOH ペレットで塩基性化した。EtOAcで抽出し、2N NaOH で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させて、濾過し、濃縮して、2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-イソプロピルピロリジンを得た。 CH_2Cl_2 層を濃縮して、さらなる材料を得た。

20

【0667】

段階B: S-[4-クロロ-3-(1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

2-アミノ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-フェノール (0.2 g、0.83 mmol、1.0 当量) を、10 mL の THF / 2.5 mL の DMF (無水) の混合物に溶解した。S-2-(2-クロロ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-イソプロピルピロリジン (段階A、0.26 g、0.83 mmol、1.0 当量) を THF (無水) 溶液として一滴ずつ添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。EDC (0.16 g、0.83 mmol、1.0 当量) を添加し、反応混合物を2時間、80℃で攪拌した。この混合物を室温に冷却し、形成した固体を濾過した。所望の生成物の HCl 塩。この固体を EtOAc に溶解し、 NaHCO_3 (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させて、濾過し、濃縮した。MTBEを用いて、粘稠な油を固体に変えた。高真空で乾燥させて、S-[4-クロロ-3-(1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミンを得た。MS $m/z = 518.2$ ($\text{M} + \text{H}^+$) ; $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3$ についての計算値: 517.19。

30

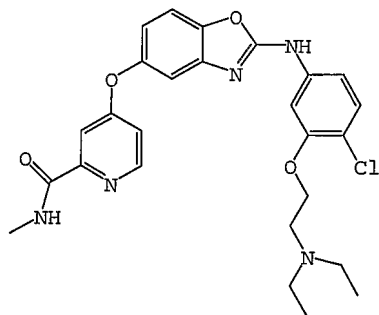
40

【0668】

(実施例248)

【0669】

【化 8 6】



10

【0670】

4- {2- [4-クロロ-3- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミン

【0671】

段階A： 4- {2- [4-クロロ-3- (2-クロロ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

DMF (8 mL) および CH_3CN (80 mL) 中の4- (3-アミノ-4-ヒドロキシ-フェノキシ) -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド (1.51 g、5.824 mmol) の室温攪拌溶液に、対応する2-ブロモ-エトキシで多少汚染されている1-クロロ-2- (2-クロロ-エトキシ) -4-イソチオシアナト-ベンゼン (1.39 g、約5.3 mmol) を添加した。この反応混合物を4日間、室温で攪拌した。EDC試薬 (1.02 g、5.30 mmol) の添加後、反応混合物を一晩にわたって50℃に加熱した。 CH_3CN を蒸発させて、この粗製混合物を1N NaOHおよびEtOAcで希釈した。有機層をブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮した。この粗製残留物のシリカゲルクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た。 $(\text{MH}^+) = 473.1$; $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ についての計算値473.32。

20

【0672】

段階B： 4- {2- [4-クロロ-3- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミン

4- {2- [4-クロロ-3- (2-クロロ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド (段階a、156 mg、0.33 mmol) を、封管内で、DMSO (1 mL) および過剰のDEA (0.5 mL) と併せた。この反応混合物を攪拌しながら2日間、85℃で加熱した。反応混合物を1N NaOHで処理し、EtOAcで3回抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。薄層シリカゲルクロマトグラフィーによるこの粗製残留物の精製によって、表題化合物を得た。 $(\text{MH}^+) = 510.2$; $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_4$ についての計算値509.18。

30

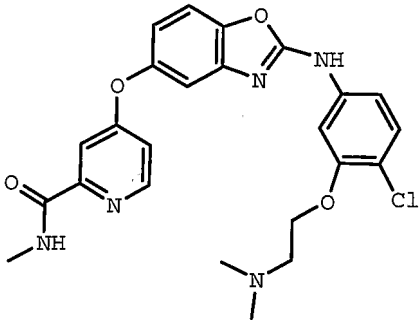
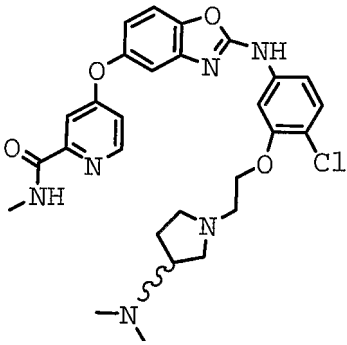
【0673】

以下の化合物は、それぞれのアミンから、段階Bに記載したものに類似した手順に従って調製した。

40

【0674】

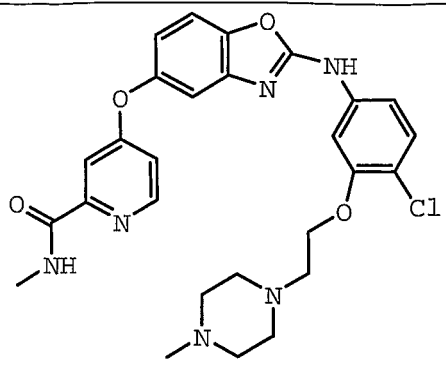
【表 1 1】

実施例	構造	分子量	質量	MS (MH ⁺)
249	 4- {2- [4-クロロ-3- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ O ₄	481.15	482.1
250	 4- (2- {4-クロロ-3- [2- (3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル) -エトキシ] -フェニルアミノ} -ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ) -ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₆ O ₄	550.21	551.2

10

20

30

251	 4-〔2-〔4-クロロ-3-〔2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ〕-フェニルアミノ〕-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	$C_{27}H_{29}ClN_5O_4$	536.19	537.2
-----	---	------------------------	--------	-------

10

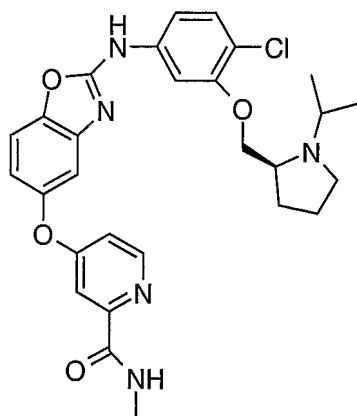
【0675】

(実施例252)

【0676】

20

【化87】



30

【0677】

4-〔2-〔4-クロロ-3-((2S)-1-イソプロピル-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニルアミノ〕-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ〕-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

表題化合物は、実施例32について概説した手順と類似に調製した。MS(MH⁺) 536.2; Mass C₂₈H₃₀ClN₅O₄ についての計算値 535.20。

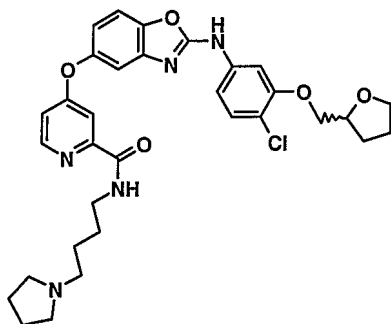
【0678】

40

(実施例253)

【0679】

【化 8 8】



10

【 0 6 8 0 】

4- { 2- [4-クロロ-3- (テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸 (4-ピロリジン-1-イル-ブチル) -アミド

【 0 6 8 1 】

段階 A: 4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-アミド

THF (100 mL) 中の塩化 4-クロロピリジン-2-カルボニル (8.88 g、49 mmol) の懸濁液に、0℃で、4-ピロリジン-1-イルブチルアミン (7.0 g、49 mmol) を添加した。この反応混合物を 18 時間、室温で攪拌した。この混合物を EtOAc で希釈して、6N NaOH 水溶液で数回洗浄し、次いで、ブラインで洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮した。この粗製材料を、傾斜

CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (100%、0%、0%から90%、10%、1%)を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を併せ、溶媒を真空下で除去した。表題化合物を得た。

【 0 6 8 2 】

段階 B: 4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-アミド

表題化合物は、実施例 32 の段階 A について記載したものに類似した手順に従って調製した。 $MS (MH^+) = 446.3$; $C_{27}H_{31}N_3O_3$ についての計算値 445.57 。

【 0 6 8 3 】

段階C： 4-（4-ヒドロキシフェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸（4-ピ
ロリジン-1-イル-ブチル）-アミド

表題化合物は、実施例 30 の段階 C について記載したものに類似した手順に従って調製した。 $MS(MH^+) = 356.2$; $C_{20}H_{25}N_3O_3$ についての計算値 355.44 。

【 0 6 8 4 】

段階D： 4-（4-ヒドロキシ-3-ニトロフェノキシ）-ピリジン-2-カルボン酸（4-ピロリジン-1-イル-ブチル）-アミド

室温でHOAc (3.2 mL) 中の4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-アミド(段階C、2.0 g、5.6 mmol)の溶液に、70% HNO₃ (0.56 g、6.2 mmol)を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。追加量の70% HNO₃ (0.56 g、6.2 mmol)を10分かけて一滴ずつ添加して、反応混合物を2時間攪拌し、次に、これをNaHCO₃ 飽和水溶液にゆっくりと添加して、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をNaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。この粗製残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。MS (MH⁺) = 401.2; C₂₀H₂₄N₄O₅ についての計算値400.

50

【 0 6 8 5 】

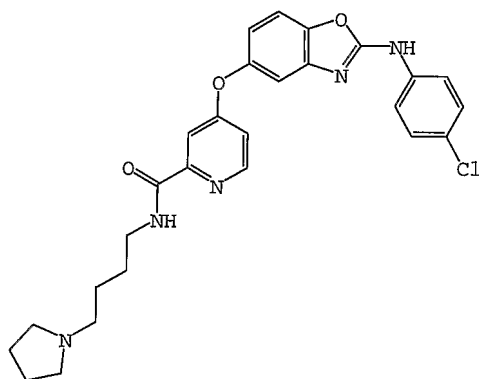
表題化合物は、実施例 30 の段階 E について記載したものに類似した手順に従って調製した。

段階 F: 4- { 2- [4-クロロ-3- (テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール 5-イルオキシ} -ピリジン-2-カルボン酸 (4-ピロリジン-1-イル-ブチル) -アミド

10

20

【化 8 9】



30

【 0 6 8 9 】

40

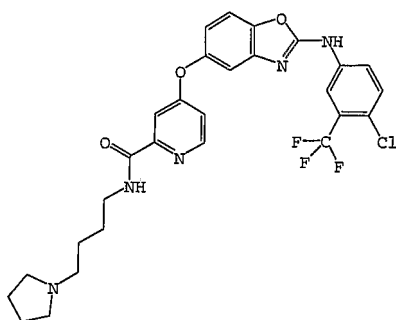
50

【0690】

(実施例255)

【0691】

【化90】



10

【0692】

4-[2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸(4-ピロリジン-1-イルーブチル)-アミド

4-(3-アミノ-4-ヒドロキシーフェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(4-ピロリジン-1-イルーブチル)-アミド(実施例253の段階E、145mg、0.4mmol、1.0当量)をCH₃CN/DMF(2/1、容量/容量、15mL)に溶解し、1-クロロ-4-イソチオシアナト-2-トリフルオロメチル-ベンゼン(調製II Iに記載したとおり。93mg、0.4mmol、1.0当量)をCH₃CN溶液として一滴ずつ添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。EDC(75mg、0.4mmol、1.0当量)を添加し、反応混合物を2時間、80℃に加熱した。この混合物を濃縮し、この粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(0から10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)によって精製して、4-[2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール5-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸(4-ピロリジン-1-イルーブチル)-アミドを得た。MS m/z = 574.2 (M+H)⁺ C₂₈H₂₇ClF₃N₅O₃ についての計算値: 573.18

20

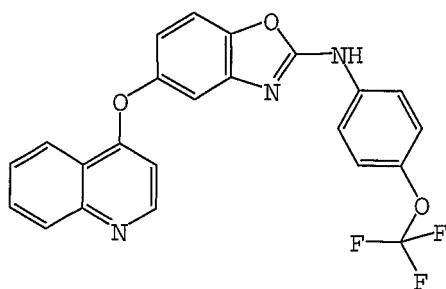
30

【0693】

(実施例256)

【0694】

【化91】



40

【0695】

[5-(キノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]- (4-トリフルオロメトキシフェニル)-アミン

【0696】

段階A: 2-アミノ-4-(キノリン-4-イルオキシ)-フェノール

2-ニトロ-4-(キノリン-4-イルオキシ)-フェノール(実施例40に記載した

50

とおり調製したもの、3.1 g、11 mmol、1.0 当量)をMeOH (100 mL)に懸濁させ、雰囲気アルゴンで置換した。触媒、10% Pd/Cを添加し、アルゴンをH₂ 雰囲気で置換した。この混合物を、TLCが反応終了を示すまで、16時間、バルーン圧、室温で攪拌した。Pd/Cを濾過して、MeOHを除去し、この粗製物をカラムクロマトグラフィー (10から100% EtOAc/ヘキサンから2% MeOH/EtOAc)によって精製して、2-アミノ-4-(キノリン-4-イルオキシ)-フェノールを得た。

【0697】

段階B: [5-(キノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミン

10

2-アミノ-4-(キノリン-4-イルオキシ)-フェノール (段階a、174 mg、0.7 mmol、1.0 当量)をCH₃CN/DMF (1/1、容量/容量、4 mL)に溶解し、1-イソチオシアナト-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼン (調製IIIに記載したとおり調製したもの、151 mg、0.7 mmol、1.0 当量)をCH₃CN溶液として一滴ずつ添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。EDC (132 mg、0.7 mmol、1.0 当量)を添加し、反応混合物を2時間、80℃に加熱した。溶媒を蒸発させた。残留油中に多少の結晶が形成した。CH₂Cl₂を添加し、これらの結晶を濾過して、[5-(キノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミンを得た。MS m/z = 438.1 (M+H)⁺ C₂₃H₁₄F₃N₃O₃ についての計算値: 437.10。

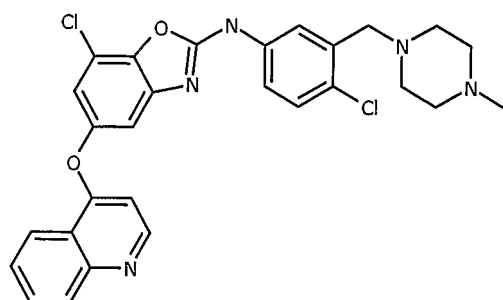
20

【0698】

(実施例257)

【0699】

【化92】



30

【0700】

[4-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-[7-クロロ-5-(キノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-アミン

【0701】

段階A: 4-ベンジルオキシ-3-クロロフェノール

CH₂Cl₂ (65 mL)中の4-ベンジルオキシ-3-クロロベンズアルデヒド (4 g、16.2 mmol)の溶液に、m-CPBA (3.63 g、最大77%、21.05 mmol)を添加し、室温で5日間攪拌した。この混合物をNa₂S₂O₃溶液で洗浄し、この後、NaHCO₃ (飽和)で洗浄し、蒸発させた。残留物をMeOH (150 mL)に懸濁させて、NaOMe (MeOH中0.5 M、60 mL)を添加し、この混合物を1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を水に溶解して、Et₂O/EtOAcで抽出した。水性層を酸性化し、EtOAcで抽出した。併せた有機部分をNa₂SO₄で乾燥させて、濾過し、蒸発させた。この混合物を、溶離剤としてCH₂Cl₂を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイトの固体を得た。MS (MH⁺) = N A; C₂₂H₁₆ClNO₂ についての計算値 361.09。

40

【0702】

段階B: [4-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]

50

]-[7-クロロ-5-(キノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

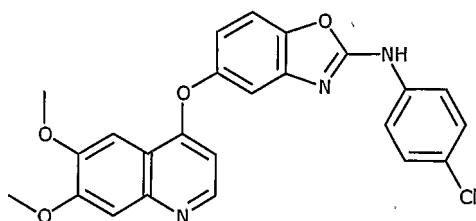
表題化合物は、4-クロロキノリンおよび段階Aの4-ベンジルオキシ-3-クロロフェノールで出発して、実施例261について概説した手順と類似に調製した。MS (MH⁺) = 534.1; C₂₈H₂₅ClN₅O₂ についての計算値 533.14。

【0703】

(実施例258)

【0704】

【化93】



10

【0705】

(4-クロロフェニル)-[5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

表題化合物は、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンで出発し、対応するチオイソシアネートを用いて、実施例40について概説した手順と類似に調製した。MS (MH⁺) = 448.0; C₂₄H₁₈ClN₃O₄ についての計算値 447.10。

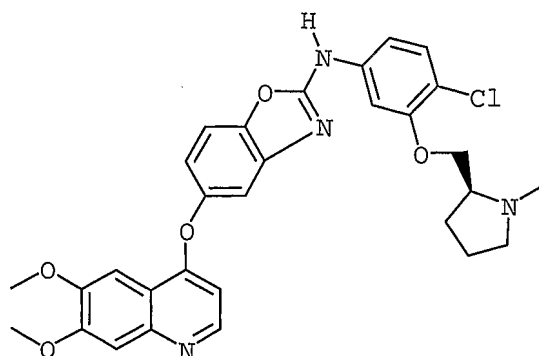
20

【0706】

(実施例259)

【0707】

【化94】



30

【0708】

S-[4-クロロ-3-(1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-[5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

40

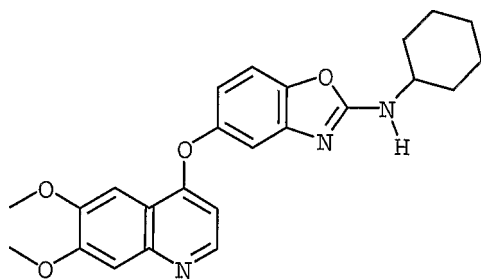
表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用い、実施例40について記載したものに類似した手順に従って調製した。(MH⁺) = 561; C₃₀H₂₉ClN₄O₅ についての計算値 560.18。

【0709】

(実施例260)

【0710】

【化 9 5】



10

【0 7 1 1】

シクロヘキシルー〔5－（6，7－ジメトキシキノリン－4－イルオキシ）－ベンゾオキサゾール2－イル〕－アミン

表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用い、実施例40について記載したものに類似した手順に従って調製した。 $(MH^+) = 420$ ； $C_{24}H_{25}N_3O_4$ についての計算値419.18。

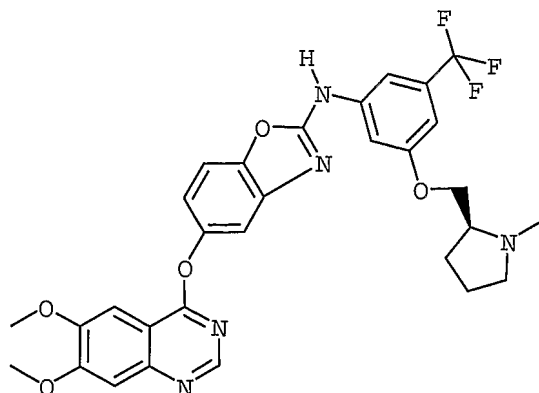
【0 7 1 2】

(実施例261)

【0 7 1 3】

【化 9 6】

20



30

【0 7 1 4】

S－〔5－（6，7－ジメトキシキナゾリン－4－イルオキシ）－ベンゾオキサゾール2－イル〕－〔3－（1－メチルピロリジン－2－イルメトキシ）－5－トリフルオロメチルフェニル〕－アミン

【0 7 1 5】

段階A： 4－（4－ベンジルオキシフェノキシ）－6，7－ジメトキシキナゾリン

表題化合物は、温度90℃で4－クロロ－6，7－ジメトキシキナゾリンから出発して、実施例30の段階Aと類似に調製した。この化合物を、溶離剤として90：10：1（ CH_2Cl_2 ：MeOH： NH_4OH ）を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。MS（ MH^+ ）=NA； $C_{23}H_{20}N_2O_4$ についての計算値388.42。

40

【0 7 1 6】

段階B： 4－（6，7－ジメトキシキナゾリン－4－イルオキシ）－フェノール

4－（4－ベンジルオキシフェノキシ）－6，7－ジメトキシキナゾリン（1.2g）をTFA（10mL）と共に20時間還流させながら加熱し、この混合物を真空下で濃縮した。残留物を水で希釈し、 NH_4OH （濃）で塩基性化して、固体を沈殿させた。この固体を濾過し、 H_2O および Et_2O で洗浄して、次の段階で直接用いた。MS（ MH^+ ）=NA； $C_{16}H_{14}N_2O_4$ についての計算値298.30。

【0 7 1 7】

50

段階 C： 4-（6，7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ）-2-ニトロフェノール

表題化合物は、実施例 30 の段階 D と類似に調製した。MS (MH⁺) = NA ; C₁₆H₁₃N₃O₆ についての計算値 343.29。

【0718】

段階 D： 2-アミノ-4-（6，7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ）-フェノール

4-（6，7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ）-2-ニトロフェノール（段階 c、350mg、1.02mmol）を、Fe（1.17g）6N HCl（2滴）、H₂O（2.1mL）および EtOH（9mL）と併せ、還流させながら 2.5 時間加熱した。この熱混合物を Celite に通して濾過し、蒸発させた。残留物を、溶離剤として CH₂Cl₂ 中 0 から 30% の 90:10:1（CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH）溶液を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。MS (MH⁺) = NA ; C₁₆H₁₅N₃O₄ についての計算値 313.31。

10

【0719】

段階 E： S-[5-（6，7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ）-ベンゾオキサゾール 2-イル]-[3-（1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ）-5-トリフルオロメチルフェニル]-アミン

表題化合物は、対応するチオイソシアネートを用いて実施例 30 の段階 F と類似に調製した。MS (MH⁺) = 596.1 ; C₃₀H₂₇F₃N₅O₅ についての計算値 595.20。

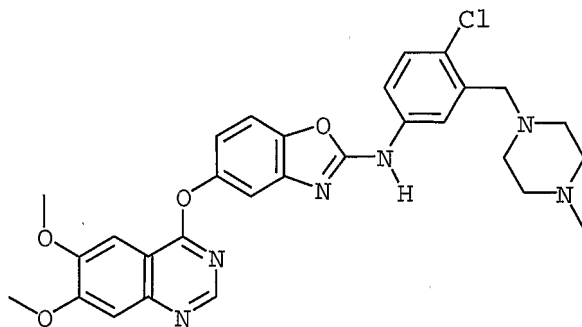
20

【0720】

（実施例 262）

【0721】

【化 97】



30

【0722】

[4-クロロ-3-（4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニル]-[5-（6，7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ）-ベンゾオキサゾール 2-イル]-アミン

表題化合物は、対応するチオイソシアネートを用いて実施例 261（段階 A から E）と類似に調製した。MS (MH⁺) = 561.1 ; C₂₉H₂₉ClN₆O₄ についての計算値 560.19。

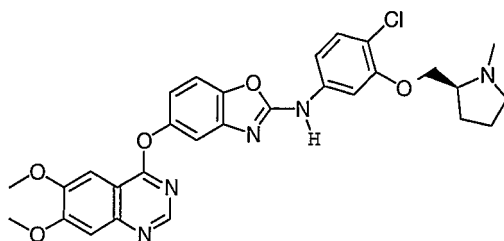
40

【0723】

（実施例 263）

【0724】

【化 9 8】



【0 7 2 5】

10

S- [4-クロロ-3-(1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]
- [5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

表題化合物は、適切なイソチオシアネートを用いて実施例261（段階AからE）について記載したものに類似した手順に従って調製した。 $(MH^+) = 562$; $C_{29}H_{28}ClN_5O_5$ についての計算値 561.18。

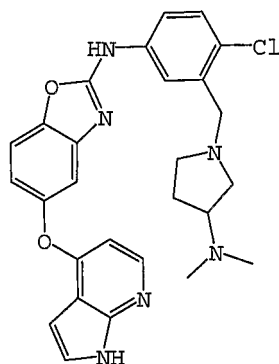
【0 7 2 6】

(実施例264)

【0 7 2 7】

【化 9 9】

20



30

【0 7 2 8】

[4-クロロ-3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]
- [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

【0 7 2 9】

段階A: 4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

N_2 でパージした丸底フラスコに、4-クロロ-7-アザインドール (15.8 g、104 mmol、1.0 当量) を添加し、次に、4-ベンジルオキシフェノール (41.5 g、207 mmol、2.0 当量)、20 mL の TFA/Et₃N (1/1、107 mmol、1.0 当量) および DMAP (13 g、106 mmol、1.0 当量) を添加した。この反応混合物を 48 時間、140 °C に加熱した。この混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈した。シリカゲルを添加し、混合物をシリカ上で蒸発乾固させた。この粗製混合物をカラムクロマトグラフィー (20 から 100 % EtOAc/ヘキサン) によって精製して、4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た。

40

【0 7 3 0】

段階B: 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェノール
4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (段

50

階 a、9.0 g、28.4 mmol、1.0 当量) を MeOH (200 mL) に懸濁させて、雰囲気アルゴンで置換した。10% Pd/C (合計 3 g) を添加し、アルゴンで H₂ 雰囲気置換した。この混合物を、(Parr 振盪装置を用いて) 60 psi (0.41 Pa)、室温で 16 時間攪拌した。反応は、生成物への 50% 転化を示した (HPLC によりモニターした)。さらなる 10% Pd/C を添加し、さらに 16 時間、60 psi (0.41 Pa) で反応させた。さらなる 10% Pd/C を添加し、さらに 16 時間、60 psi (0.41 Pa) で反応させた。TLC は、反応終了を示した。Pd/C を濾過し、MeOH を除去して、得られた 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェノールを次の段階でそのまま用いた。

【0731】

段階 C: 2-ニトロ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェノール

4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェノール (段階 b、5.6 g、24.8 mmol、1.0 当量) を AcOH (100 mL) に溶解し、HNO₃ (70%、2.4 mL、26.7、1.1 当量) を一滴ずつ添加した。この反応混合物を 1 時間、室温で攪拌した。蒸発により酸を除去し、残留物を NaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) および CH₂Cl₂ (200 mL) に吸収させた。層を分離し、有機層を NaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。水性層を CH₂Cl₂ (100 mL) で逆抽出し、併せた有機層を MgSO₄ で乾燥させて、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (0 から 100% EtOAc/ヘキサン) によるさらなる精製によって、2-ニトロ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェノールを得た。

【0732】

段階 D: 2-アミノ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェノール

2-ニトロ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェノール (段階 c、3 g、11.1 mmol) を MeOH (100 mL) に溶解し、雰囲気アルゴンで置換した。触媒量の 10% Pd/C を添加し、アルゴンで H₂ 雰囲気置換した。この混合物を 16 時間、室温、バルーン圧で攪拌した。Pd/C を濾過し、得られた 2-アミノ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェノールを次の段階でそのまま用いた。

【0733】

段階 E: [1-(2-クロロ-5-ニトロベンジル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミン

2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド (5.0 g、27 mmol) および 3-N, N-ジメチルピロリジン (ラセミ体、3.1 g、27 mmol、1.0 当量) を CH₂Cl₂ (100 mL) に溶解し、Na(AcO)₃BH (8.0 g、38 mmol、1.4 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。NaOH (2 N、100 mL) を添加し、この二相性の層を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を CH₂Cl₂ および 2 N NaOH (各 100 mL) でさらに希釈して、層を分離した。有機層を 1 N

HCl (水溶液) で抽出し、NaOH ペレットで塩基性化した (発熱が観察された)。EtOAc で抽出し、2 N NaOH およびブライン/2 N NaOH で洗浄した。乾燥させて (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、[1-(2-クロロ-5-ニトロベンジル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミンを得た。

【0734】

段階 F: [1-(5-アミノ-2-クロロベンジル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミン 1

[1-(2-クロロ-5-ニトロベンジル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミン (段階 e、7 g、24.7 mmol、1.0 当量) を EtOH (400 mL) に溶解した。SnCl₂ (14 g、74.1 mmol、3.0 当量) を添加し、この反応混合

10

20

30

40

50

物を18時間、80℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、泡立ちが治まるまで1N K_2CO_3 （水溶液）で反応を停止させた。形成した白色の固体をCelite（登録商標）で濾過し、EtOHで洗浄した。濾液を濃縮し、EtOAc（100mL）に再び溶解した。2N NaOH（50mL）および2N NaOH／ブライン（50mL）で洗浄した。有機層を乾燥させて（ $MgSO_4$ ）、濾過し、濃縮して、[1-（5-アミノ-2-クロロベンジル）-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミンを得た。

【0735】

段階G： [1-（2-クロロ-5-イソチオシアナトベンジル）-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミン

[1-（5-アミノ-2-クロロベンジル）-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミン（段階f、1.2g、4.7mmol、1.0当量）を CH_2Cl_2 （100mL）に溶解し、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール（0.85g、4.7mmol、1.0当量）を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは、生成物への出発原料の転化を示した。濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィー（100% EtOAc）によって精製して、[1-（2-クロロ-5-イソチオシアナトベンジル）-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミンを得た。

10

【0736】

段階H： [4-クロロ-3-（3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル）-フェニル]-[5-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ）-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

20

2-アミノ-4-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ）-フェノール（0.25g、1.0mmol、1.0当量）をTHF（10mL、無水）およびDMF（5mL、無水）に溶解した。[1-（2-クロロ-5-イソチオシアナトベンジル）-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミン（段階g、0.29g、1.0mmol、1.0当量）をTHF溶液として一滴ずつ添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。EDC（0.18g、1.0mmol、1.0当量）を添加し、反応混合物を2時間、80℃に加熱した。溶媒を除去し、この粗製物をカラムクロマトグラフィー（0から10% MeOH/ CH_2Cl_2 、1% NH_4OH ）によって精製した。[4-クロロ-3-（3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル）-フェニル]-[5-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ）-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミンを得るために、Gilson半分取HPLCを利用するさらなる精製が、必要であった。MS m/z = 503.2 ($M+H$)⁺ $C_{27}H_{27}N_6O_2$ についての計算値：503.01。

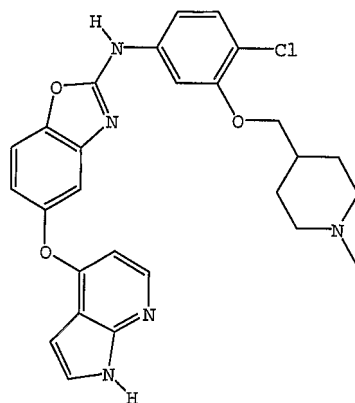
30

【0737】

（実施例265）

【0738】

【化100】



40

【0739】

50

[4-クロロ-3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-アミン

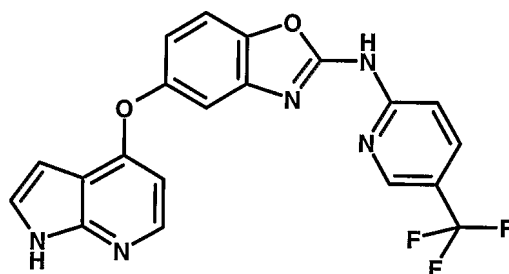
表題化合物は、対応するチオイソシアネートを用いて実施例264と類似に調製した。
 $MS (MH^+) = 504.1$; $C_{27}H_{26}ClN_5O_3$ についての計算値 503.17 。

【0740】

(実施例266)

【0741】

【化101】



10

【0742】

[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾオキサゾール2-イル]-[5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル]-アミン

4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェノール(実施例264に記載したとおり調製したもの、200mg、0.8mmol、1.0当量)を CH_3CN/DMF (それぞれ、10/3mL)に溶解し、2-イソチオシアナト-5-トリフルオロメチル-ピリジン(調製IIIに記載したとおり調製したもの、170mg、0.8mmol、1.0当量)を添加した。この反応混合物を室温で9日間攪拌した。EDC(160mg、0.8mmol、1.0当量)を添加し、反応混合物を2時間、80℃に加熱した。この混合物を冷却し、濾過した。この粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(0から5% EtOH/ CH_2Cl_2)によって精製した。純粋な画分が晶出した。濾過によって固体を回収して、表題化合物を得た。 $MS \quad m/z = 412.1 (M+H)^+$ $C_{20}H_{12}F_3N_5O_2$ についての計算値: 411.09。

20

30

【0743】

式IからIIIの化合物の薬理学的特性は、構造の変化にともなって変化するが、一般に、式IからIIIの化合物が有する活性は、インビボで判定することができる。本発明の化合物の薬理学的特性は、多数の薬理学的インビトロアッセイによって確認することができる。例示する以下に続く薬理学的アッセイは、本発明の化合物およびこれらの塩を用いて行ったものである。本発明の化合物は、50μM未満の用量でKDRキナーゼの阻害を示した。

【0744】

生物学的評価

HUVEC増殖アッセイ

ヒト臍帯静脈内皮細胞を、ドナーのプールから採取された凍結保存細胞として、Clontics, Inc. から購入した。継代1のこれらの細胞を解凍し、継代2または3までEBM-2完全培地中で増殖させる。細胞をトリプシン処理し、DMEM + 10% FBS + 抗生物質の中で洗浄して、1000rpmで10分間スピンする。細胞を遠心分離する前に、少量を回収して細胞を計数する。遠心分離後、培地を廃棄し、細胞を適量のDMEM + 10% FBS + 抗生物質に再び浮遊させて、細胞数 $3 \times 10^5 / mL$ の濃度にする。もう一度細胞の計数を行って、細胞の濃度を確認する。DMEM + 10% FBS + 抗生物質中、細胞数 $3 \times 10^4 / mL$ に細胞を希釈し、100μL

40

50

の細胞を96ウエルのプレートに添加する。細胞を37℃で22時間インキュベートする。

【0745】

インキュベーション時間の完了前に、化合物希釈溶液を調製する。5点5倍系列希釈溶液を、DMSO中、所望の最終濃度より400倍高い濃度で調製する。2.5μLの各化合物希釈溶液を全量1mLのDMEM + 10% FBS + 抗生物質中でさらに希釈する(400倍希釈)。0μM化合物サンプルのために、0.25% DMSOを含有する培地も調製する。22時間後、細胞から培地を除去し、100μLの各化合物希釈溶液を添加する。これらの細胞を37℃で2から3時間インキュベートする。

【0746】

化合物のプレインキュベーション時間の間に、成長因子を適切な濃度に希釈する。次の濃度：50、10、2、0.4、0.08および0 ng/mLでVEGFまたはbFGFのいずれかを含有するDMEM + 10% FBS + 抗生物質の溶液を調製する。化合物で処理される細胞については、それぞれの10μL(最終量110μL)が細胞に添加されることになるので、550 ng/mLのVEGFまたは220 ng/mLのbFGFの溶液を、それぞれ、最終濃度50 ng/mLまたは20 ng/mLのために調製する。化合物の添加後、適切な時点で、成長因子を添加する。VEGFを一方のセットのプレートに添加する一方で、bFGFをもう一方のセットのプレートに添加する。成長因子対照曲線のために、プレート1および2のウェルB4からG6の培地を、様々な濃度(50から0 ng/mL)のVEGFまたはbFGFを含有する培地と置き換える。これらの細胞を37℃でさらに72時間インキュベートする。

10

20

【0747】

72時間のインキュベーション時間が完了した時点で培地を除去し、細胞をPBSで2回洗浄する。PBSでの2回目の洗浄の後、プレートを軽く穏やかに叩いて、過剰なPBSを除去し、細胞を-70℃で少なくとも30分間置く。これらの細胞を解凍し、CyQuant 蛍光染料(Molecular Probes C-7026)を製造業者の推奨基準に従って用いて分析する。485 nm/530 nm(励起/発光)でVictor/Wallac 1420 ワークステーション用いて、プレートを読取る。生データを収集し、XLFitで4パラメータフィッティング方程式を用いて分析する。次に、IC₅₀値を決定する。

30

【0748】

実施例6、13a、13c、17、28から29、32、36、38から39、45から47、49、236から237、238から240、242から249、252、257、259および263から265は、100 nmより下のレベルでVEGF誘発HUV EC増殖を阻害した。

【0749】

脈管形成モデル

インビボでの脈管形成に対する本化合物の効果を判定するために、ラット角膜新生血管形成マイクロポケットモデルまたはPassaniti, Lab. Invest., 67, 519-528 (1992)の脈管形成アッセイで、選択化合物を試験する。

40

【0750】

ラット角膜新生血管形成マイクロポケットモデル

生存時の状況： 体重約250 gの雌Sprague Dawleyラットを五つの治療グループのうちの一つに無作為に割り付ける。手術の24時間前にビヒクルまたは化合物を経口投与することで前治療を行い、これをさらに七日間にわたって一日一回続ける。手術当日、ラットをイソフルオランガス室(酸素+5%イソフルオランを2.5 L/分で供給する)内で一時的に麻酔する。次に、オルソスコープをこの動物の口の中に配置して、声帯を視覚化する。先端を鈍らせたワイヤーを声帯間に送り、テフロン製気管内挿入管(Small Parts Inc. TFE規格Wall R-SWTT-18)を配置するためのガイドとして用いる。容積調節ベンチレータ(Harvard Appara

50

tus, Inc. Model 683) をこの気管内挿入管に接続して、酸素と3%イソフルオランの混合物を供給する。深い麻酔がかかったら、ひげを短くカットし、眼域および眼をベタジン石鹼で穏やかに洗浄して、無菌生理食塩水ですすぐ。1から2滴の塩酸プロパラカイン眼科用局所麻酔溶液(0.5%) (Bausch and Lomb Pharmaceuticals, Tampa FL) で、角膜を洗浄する。次に、ラットを解剖顕微鏡の下に配置し、角膜の表面に焦点を合わせる。ダイヤモンド刃ナイフを用い、角膜の正中に垂直切開を施す。先のとがったはさみを用いてポケットを作って、ストローマの結合組織層を分離することにより、眼の角膜輪部へのトンネルを作る。ポケットの頂端と角膜輪部の間の距離は、約1.5mmである。ポケットを作った後、浸漬ニトロセルロースディスクフィルタ (Gelman Sciences, Ann Arbor MI) をポケットの縁の下に挿入する。この手術手順を両眼に行う。rHu-bFGF浸漬ディスクを右眼に配置し、rHu-VEGF浸漬ディスクを左眼に配置する。ビヒクル浸漬ディスクを両眼に配置する。ディスクを周縁血管から所望の距離の位置に押し入れる。眼科用抗生物質軟膏を眼に塗布して、乾燥および感染を防ぐ。七日後、CO₂ 窒息によりラットを安楽死させ、目を摘出する。定着を促進するために目の網膜半球を開窓して、目を一晩、ホルマリンに浸ける。

【0751】

死後の状況： 固定液中で24時間後、先のとがったピンセットおよびかみそりの刃を用いて、眼を切開して対象の角膜領域を取り出す。網膜半球をトリミングして取り出し、レンズを摘出して廃棄する。角膜ドームを二分し、余分な角膜をトリミングして廃棄する。次に、虹彩、結膜および関連周縁腺を注意深く掻き裂いて除去する。最終的な切断を施して、ディスク、角膜輪部、および新生血管形成の全領域を含む3x3mm四方を生じさせる。

【0752】

グロス画像記録： Nikon SMZ-U 立体顕微鏡 (A. G. Heinz) に搭載したSony Catseye DKC5000 カメラ (A. G. Heinz, Irvine CA) を用いて、角膜材料のデジタル写真を撮影する。角膜を蒸留水に浸し、約5.0の直径倍率での徹照法によって写真撮影する。

【0753】

画像解析： トリミング後に全組織標本角膜から収集したデジタル顕微鏡写真を用いて数値端点を生じさせ、Metamorph画像分析システム (Universal Imaging Corporation, West Chester PA) での画像分析に用いる。次の三つの測定値を取る： 角膜輪部からのディスク配置距離、このディスク配置距離の中間点において2.0mmの垂線を交差する血管の数、および閾値によって決定される血管領域拡散率。

【0754】

一般調査：

PBSビヒクル中0.1%のBSA： 0.025gのBSAを25.0mLの無菌1Xリン酸緩衝生理食塩水に添加し、完全に溶解するまで穏やかに振盪して、0.2μmで濾過する。個々の1.0mLサンプルを等分して25個の単独使用バイアルに入れ、使用するまで-20℃で保存する。rHu-bFGFディスクのために、この0.1%BSA溶液のバイアルを室温で解凍する。解凍したら、DTTの100mM保存溶液10μLを1mLのBSAバイアルに添加して、0.1%BSA中、DTT 1mMの最終濃度にする。

【0755】

rHu-VEGFの希釈：

ディスク移植手術の前に、上記0.1%BSAビヒクル23.8μLを10μgのrHu-VEGF凍結乾燥バイアルに添加して、10μMの最終濃度を生じさせる。

【0756】

rHu-bFGF： 保存濃度180ng/μL：

R & D r H u - b F G F : 上記の適切なビヒクル 139 μ L を、25 μ g の凍結乾燥バイアル、13.3 μ L の [180 ng / μ L] 保存バイアルに添加し、26.6 μ L のビヒクルを添加して、濃度 3.75 μ M の最終濃度を生じさせる。

【0757】

ニトロセルロースディスクの調製： 20ゲージの針の先端を四角形にカットし、エメリーペーパーで傾斜をつけて、パンチを作る。次に、この先端を用いて、ニトロセルロース濾紙シート (Gelman Scineces) から直径 $\equiv$ 0.5 mm のディスクを切り出す。次に、PBS ビヒクル中 0.1% の BSA、10 μ M の r H u - V E G F (R & D Systems, Minneapolis, MN)、または 3.75 μ M の r H u - b F G F (R & D Systems, Minneapolis, MN) のいずれかの溶液を収容している Eppendorf 小型微量遠心分離管に、準備したディスクを入れ、使用前 45 から 60 分間、浸漬しておく。各ニトロセルロースフィルタディスクは、約 0.1 μ L の溶液を吸収する。 10

【0758】

ラットマイクロポケットアッセイにおいて、本発明の化合物は、50 mg / kg / 日未満の用量で脈管形成を阻害するだろう。

【0759】

腫瘍モデル

A431 細胞 (ATCC) を培地中で増殖させて、回収し、週齢 5 から 8 の雌ヌードマウス (CD1 nu / nu, Charles River Labs) (n = 5 から 15) に皮下注射する。経口ガバージュ (10 から 200 mpk / 用量) による化合物の後続投与は、腫瘍細胞攻撃後、概して 0 日から 29 日までに開始し、実験継続期間にわたって一日一回または 2 回の投与を一般に継続する。腫瘍成長が進行したら、三次元カリパス測定を行い、時間の関数として記録する。反復測定変量分散分析 (RMANOVA)、続いて重複比較のためのシェッフエのポストホック検定により、初期統計解析を行う。ビヒクル単独 (Oral Plus, pH 2.0) が、陰性対照である。本発明の化合物は、150 mpk 未満の用量で活性である。 20

【0760】

ラットアジュバント関節炎モデル：

ラットアジュバント関節炎モデル (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95-101 (1956)) を用いて、式 I の化合物またはこれらの塩の抗関節炎活性を試験する。次の二つの異なる投与計画のいずれかを用いて、アジュバント関節炎を治療することができる： (i) 開始時のアジュバント (予防量) での免疫化；または関節炎反応がすでに定着している 15 日目からのもの (治療量)。好ましくは、治療量での計画を用いる。 30

【0761】

ラットカラゲナン誘発痛覚消失試験

ラットカラゲナン誘発痛覚消失試験は、本質的には Hargreaves ら (Pain, 32, 77 (1998)) が記載したような材料、試薬および手順で用いて行う。カラゲナン足蹠浮腫試験について以前に記載されたように、雄 Sprague-Dawley ラットを処置する。カラゲナン注射から 3 時間後、床下に配置可能な放射熱源として高輝度ランプを具備する透明床を備えた特別のプレキシグラス容器内に、ラットを入れる。最初の 12 分間の後、注射した足または反対側の注射をしていない足に対する熱刺激を開始する。足を引っ込めることによって光が遮られると、光電池がランプおよびタイマーが切れた。ラットが足を引っ込めるまでの時間を測定する。対照および薬物治療グループについて、足を引っ込めるまでの潜伏時間 (秒) を測定し、痛覚過敏による足の引っ込めに対する抑制率を判定する。 40

【0762】

調合物

式 I の活性化合物とともに一つまたはそれ以上の非毒性で医薬適合性の担体および / ま 50

たは希釈剤および／またはアジュバント（本明細書中では、総称して「担体」材料と呼ぶ）および所望される場合には他の活性成分を含む種類の医薬組成物も、本発明に包含される。本発明の活性化合物は、あらゆる適する経路によって、好ましくは、こうした経路に適する医薬組成物の形態で、および目的の治療に有効な用量で投与することができる。本発明の化合物および組成物は、通常の医薬適合性の担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する投薬単位の調合物で、例えば、経口投与、粘膜投与、局所投与、直腸適用、吸入スプレーなどによる肺適用、または非経口投与（脈管内投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、胸骨内投与および注入法を含む）することができる。

【0763】

本発明の医薬活性化合物を通常の調剤法に従って処理して、ヒトおよび他の哺乳動物を含む患者に投与するための医薬品を製造することができる。

10

【0764】

経口投与のために、本医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁剤または液剤の形態であることができる。この医薬組成物は、好ましくは、特定の量の活性成分を含有する投薬単位の形態で製造する。こうした投薬単位の例は、錠剤またはカプセルである。例えば、これらは、約1から2000mg、好ましくは約1から500mgの量の活性成分を含有することができる。ヒトまたは他の哺乳動物に適する日用量は、患者の状態または他の因子に依存して幅広く変化し、常用手法を用いて定めることができる。

【0765】

投与される化合物の量、および本発明の化合物および／または組成物で病状を治療するための薬剤投与計画は、被験者の年齢、体重、性別および体調、疾病のタイプ、疾病の重症度、投与の経路および頻度、ならびに用いられる特定の化合物を含む様々な因子に依存する。従って、この薬剤投与計画は、幅広く変化しうるが、標準的な方法を用いてごく普通に決定することができる。体重kgあたり約0.01から500mg、好ましくは体重kgあたり約0.1mgと約50mgの間、さらに好ましくは体重kgあたり約0.1mgと約20mgの間の日用量が適切でありうる。日用量は、1日に一から四回で投与することができる。

20

【0766】

治療のために、本発明の活性化合物は、指示された投与経路に適する一つ以上のアジュバントと通常は併用される。経口投与される場合、本化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン散剤、アルカノール酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカリウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および／またはポリビニルアルコールと混合し、次に、適便な投与のために錠剤またはカプセルにすることができる。こうしたカプセルまたは錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散液で提供することができるような制御放出調合物を含むことができる。

30

【0767】

乾癬および他の皮膚の病気の場合、本発明の化合物の局所製剤を患部に一日二回から四回塗布することが好ましいだろう。

40

【0768】

局所投与に適する調合物には、皮膚を通した浸透に適する液体または半液体製剤（例えば、リニメント、ローション、軟膏、クリーム、またはペースト）、および目、耳または鼻への投与に適する滴剤が挙げられる。本発明の化合物の活性成分の適する局所用量は、一日に一から四回、好ましくは一回または二回の投与で、0.1mgから150mgである。局所投与のための活性成分は、この調合物の0.001%から10%（重量／重量）、例えば、1重量%から2重量%を構成することができる。調合物の10%（重量／重量）ほどを構成することができるが、好ましくは、5%（重量／重量）以下、さらに好ましくは0.1%から1%を構成する。

【0769】

50

軟膏に調合される場合、本活性成分は、パラフィン系または水混和性の軟膏基剤とともに用いることができる。また、本活性成分は、水中油型クリーム基剤を用いてクリームに調合することができる。所望の場合、クリーム基剤は水性相、例えば、プロピレングリコール、ブタン-1, 3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコールなどの多価アルコールおよびこれらの混合物を少なくとも30%（重量/重量）含むことができる。局所調合物は、望ましくは、皮膚または他の患部を通した活性成分の吸収または浸透を高める化合物を含むことができる。こうした皮膚浸透向上剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連類似体が挙げられる。

【0770】

本発明の化合物は、経皮装置によって投与することもできる。好ましくは、経皮投与は、レザバー・有孔膜タイプまたは固体マトリック類、いずれかのパッチを用いて行われるだろう。いずれの場合も、活性薬剤は、レザバーまたはマイクロカプセルから、膜を通して、受容者の皮膚または粘膜と接触する活性薬剤透過性接着材に継続的に送達される。活性薬剤が、皮膚を通して吸収される場合、活性薬剤の制御された所定の流れが、受容者に施される。マイクロカプセルの場合、カプセル剤が膜としての役割を果たすこともある。

10

【0771】

本発明の乳剤の油性相は、公知の方法で、公知の成分から構成することができる。この油性相は、乳化剤だけを含んでいてもよいが、少なくとも一つの乳化剤と、脂肪もしくは油または脂肪・油両方との混合物を含んでいてもよい。好ましくは、親水性乳化剤が、安定剤として作用する親油性乳化剤とともに含まれる。油と脂肪の両方を含むことも好ましい。乳化剤（複数を含む）は、安定剤（複数を含む）と協力して、または安定剤を伴わずに、いわゆる乳化相を構成し、乳化相は、油および脂肪と協力して、いわゆる乳化軟膏基剤を構成し、この乳化軟膏基剤が、クリーム調合物の油性分散相を形成する。本発明の調合物における使用に適する乳化剤および乳化安定剤には、（単独の、もしくはろうを伴う）Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリル；または当該技術分野において周知である他の材料が挙げられる。

20

【0772】

乳剤調合薬に用いられる可能性が高い大部分の油への本活性化合物の溶解度は、非常に低いので、この調合に適する油または脂肪の選択は、望まれる美容特性の達成を基準にする。従って、クリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れの回避に適する粘度を有する、べとつきのない無着色の可洗性製品でなければならない。ジーイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ヤシ油脂脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルなどの直鎖もしくは分枝鎖一塩基性もしくは二塩基性アルキルエステル、または分枝鎖エステルのブレンドを用いることができる。これらは、求められる特性に依存して、単独で用いてもよいし、または併用してもよい。また、白色軟質パラフィンおよび／もしくは流動パラフィンまたは他の鉱物油などの高融点脂質を用いることができる。

30

【0773】

目への局所投与に適する調合物には、活性成分に適する担体、特に、水性溶媒に、活性成分を溶解または懸濁させた点眼剤も含まれる。活性成分は、好ましくは、0.5から20%、有利には0.5から10%、特に約1.5%（重量/重量）の濃度でこうした調合物中に存在する。

40

【0774】

非経口投与のための調合物は、水性または非水性等張無菌注射溶液または懸濁液の形態であることができる。これらの溶液および懸濁液は、経口投与のための調合物における使用について言及した担体もしくは希釈剤を一つ以上用いて、または他の適する分散もしくは湿潤剤および懸濁化剤を用いることによって、無菌粉末または顆粒から調製することができる。本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール

50

、トウモロコシ油、綿実油、ラッカセイ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴム、および／または様々なバッファに溶解することができる。他のアジュバントおよび投与方法は、製薬分野においてよく、および広く公知である。活性成分は、生理食塩水、デキストロースもしくは水を含む適する担体を伴う組成物として、またはシクロデキストリン（すなわち、Captisol）、補助溶媒可溶化剤（すなわち、プロピレングリコール）もしくはミセル可溶化剤（すなわち、Tween 80）を伴う組成物として、注射により投与することもできる。

【0775】

無菌注射用製剤は、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液のような、非毒性で非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液であることもできる。利用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張食塩水などがある。加えて、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として通常利用される。この目的には、あらゆる無刺激性不揮発性油を利用することができ、こうしたものには、合成モノまたはジグリセリドが挙げられる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用製剤に用いられる。

10

【0776】

肺投与のために、本医薬組成物は、エアロゾルの形態で投与することができ、または乾燥粉末エアロゾルを収容した吸入器を用いて投与することができる。

【0777】

薬物の直腸内適用のための坐薬は、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、このため直腸内で溶融して薬物を放出するカカオ脂およびポリエチレングリコールなどの適する非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって、調製することができる。

20

【0778】

本医薬組成物は、滅菌などの通常の製薬操作に付すことができ、および／または保存薬、安定剤、湿潤剤、乳化剤、バッファなどの通常のアジュバントを含有することができる。錠剤およびピルには、腸溶コーティングをさらに施すことができる。こうした組成物は、湿潤剤、甘味料、着香剤および香料などのアジュバントも含むことができる。

【0779】

上の記載は、単に本発明の実例となるものであって、開示した化合物に本発明を限定するためのものではない。当業者に明らかである変型および変化は、添付のクレームにおいて定義されている本発明の範囲および性質に包含されるものと解釈される。

30

【0780】

上の説明から、当業者は、本発明の本質的な特性を容易に把握することができ、また、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、様々な使用法および条件に合うように本発明を様々に変化させること、変更することができる。

【0781】

言及したすべての参考文献、特許、出願および出版物は、あたかも本明細書に記載されているかのごとく、本明細書にそのまま参考として援用されている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC JS2004/008809

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D471/04 C07D487/04 C07D413/12 C07D413/14 C07D417/12 C07D417/14 A61K31/4184 A61P35/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 710 295 A (ALBRECHT HUNI ET AL) 7 June 1955 (1955-06-07) Column 3, the compound according to lines 47-48.	1-7, 14-17
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002289773 Database Accession Nos.: 3635446, 3636899, 3639906, 3640424, 3640755, 3641473 (BRNs). & PHOSPHORUS, SULFUR SILICON RELAT ELEM., vol. 48, no. 1-4, 1990, pages 149-155,	1,3,5,6, 8,9, 14-17
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002289774 Database Accession No.: 9281430 (BRN). -/-	1,3,5,6, 8,9, 14-17
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 July 2004		10/08/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/008809

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& BULL. POL. ACAD. SCI. CHEM., vol. 50, no. 3, 2002, pages 309-322, ----- DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002289775 Database Accession Nos.: 1053157, 1056915 (BRNs). abstract & CHEM. ZVESTI, vol. 33, 1979, page 542, -----	1,6,8, 11,14-17
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002289776 Database Accession Nos.: 595356, 727505 (BRNs). & DISS. PHARM., vol. 13, 1961, pages 127-130, -----	1-9,11, 17
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SIDOOVA, EVA ET AL: "Preparation of 3-(2-alkylthio-6-benzothiazolylaminomethyl)-2- benzoxazolinethiones as algicides" XP002289777 retrieved from STN Database accession no. 1997:189834 abstract & SK 278 131 B6 (PRIRODOVEDECKA FAKULTA UK, SLOVAKIA) 7 February 1996 (1996-02-07) Page 3, example 7. -----	1,4-6,8, 14-17
X	EP 0 419 210 A (PFIZER) 27 March 1991 (1991-03-27) ----- Abstract; claims; examples 1-7, 9-11, 19 and 23. -----	1-9, 11-17, 19,20, 22-24, 26,29, 31,50, 54,55
X	WO 96/35681 A (THOMAE GMBH DR K ; MUELLER PETER (DE); HURNAUS RUDOLF (DE); MAIER ROLA) 14 November 1996 (1996-11-14) ----- Abstract; page 17, paragraph 3, to page 18, paragraph 2; page 22; claims; page 46: 2-(4-Chlorophenylmercapto)-6-'2-(morpholinyl 1)-1-ethoxy!-benzothiazol. ----- -/--	1,4,6-9, 14-17, 50-57, 59-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/008809

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/44156 A (GLAXO GROUP LTD; WEST ROB I (GB); GLAXOSMITHKLINE K K (JP); HASEGAWA) 6 June 2002 (2002-06-06) Abstract; page 1, lines 5-9; page 3, lines 14-26; page 50, line 25, to page 54, line 14; claims; pages 187-190, table I. -----	1-68
P,X	WO 03/074515 A (CHAMBERLAIN STANLEY DAWES; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); CHEUNG MUI) 12 September 2003 (2003-09-12) Abstract; page 1, lines 5-8; page 3, lines 12-24; page 223, table I; claims; examples without being limitative e.g. nos. 110-125 and 135-141. -----	1-68
P,X	WO 03/082272 A (RAMURTHY SAVITHRI ; CHIRON CORP (US); FANTL WENDY (US); POON DANIEL J) 9 October 2003 (2003-10-09) Abstract; claims; examples 1-1115. -----	1-68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/008809

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 51-60 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/008809

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2710295	A	07-06-1955	BE 500217 A	
			CH 282223 A	15-04-1952
			DE 859021 C	11-12-1952
			FR 1029117 A	29-05-1953
			GB 686055 A	14-01-1953
SK 278131	B6	08-02-1995	SK 62693 A3	08-02-1995
EP 0419210	A	27-03-1991	JP 1876018 C	07-10-1994
			JP 3109378 A	09-05-1991
			JP 6000759 B	05-01-1994
			AT 113586 T	15-11-1994
			CA 2025849 A1	23-03-1991
			DE 69013836 D1	08-12-1994
			DE 69013836 T2	23-03-1995
			DK 419210 T3	09-01-1995
			EP 0419210 A1	27-03-1991
			ES 2062395 T3	16-12-1994
			IE 903408 A1	10-04-1991
			PT 95371 A	22-05-1991
			US 5141950 A	25-08-1992
WO 9635681	A	14-11-1996	DE 19517448 A1	14-11-1996
			AU 5763396 A	29-11-1996
			CA 2217860 A1	14-11-1996
			WO 9635681 A1	14-11-1996
			EP 0824529 A1	25-02-1998
			JP 11504928 T	11-05-1999
			US 5919807 A	06-07-1999
WO 0244156	A	06-06-2002	AU 3243902 A	11-06-2002
			EP 1341771 A2	10-09-2003
			WO 0244156 A2	06-06-2002
WO 03074515	A	12-09-2003	WO 03074515 A1	12-09-2003
WO 03082272	A	09-10-2003	WO 03082272 A1	09-10-2003
			US 2004087626 A1	06-05-2004
			US 2004122237 A1	24-06-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
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	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

テフロン

- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (72)発明者 デイピエトロ, ルシアン・ブイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01930、グロスター、センテニアル・アベニュー・37
- (72)発明者 アルマンジュ, ジャン・クリストフ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01810、アンドーバー、ウィリアム・ストリート・57
- (72)発明者 アスキュー, ベニー・シー, ジュニア
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02050、マーシュフィールド、アローヘッド・ロード・266
- (72)発明者 エルバウム, ダニエル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02462、ニュートン、シエリン・ロード・25
- (72)発明者 ジェルマン, ジュリー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02155、メドフォード、パウワ・ストリート・47
- (72)発明者 ハブグツド, グレゴリー・ジェイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01860、メリマツク、キャリツジ・コート・21
- (72)発明者 キム, ジョウゼフ・エル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01778、ウエイランド、グリーン・ウェイ・20
- (72)発明者 パテル, ビノード・エフ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01720、アクトン、モシー・レーン・3
- (72)発明者 ポタシユマン, ミシエル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02139、ケンブリッジ、ハーバード・ストリート・213、アパートメント・ナンバー・2・アール
- (72)発明者 バン・ダー・プラス, サイモン

カナダ国、ケイ・２・ケイ・２・ピー・２・オンタリオ、カナタ、シヨーネシー・クレ・２ 1

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF01 GG03 HH04
4C063 AA01 AA03 BB07 BB08 BB09 CC26 CC31 CC52 CC73 DD03
DD12 DD14 DD20 DD26 DD29 DD52 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ03 KK01 LL01 PP03
PP09
4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC42 BC50 BC70 BC73 CB05 GA02
GA07 GA08 GA09 GA12 NA14 ZA33 ZB26 ZC20