

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5325105号
(P5325105)

(45) 発行日 平成25年10月23日 (2013. 10. 23)

(24) 登録日 平成25年7月26日 (2013. 7. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 263/58 (2006. 01)

C O 7 D 263/58 C S P

C O 7 D 413/04 (2006. 01)

C O 7 D 413/04

C O 7 D 413/10 (2006. 01)

C O 7 D 413/10

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12

C O 7 D 498/04 (2006. 01)

C O 7 D 498/04 1 O 5

請求項の数 8 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-527741 (P2009-527741)
 (86) (22) 出願日 平成19年9月13日 (2007. 9. 13)
 (65) 公表番号 特表2010-503629 (P2010-503629A)
 (43) 公表日 平成22年2月4日 (2010. 2. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/007983
 (87) 国際公開番号 W02008/031594
 (87) 国際公開日 平成20年3月20日 (2008. 3. 20)
 審査請求日 平成22年9月7日 (2010. 9. 7)
 (31) 優先権主張番号 06120733.8
 (32) 優先日 平成18年9月15日 (2006. 9. 15)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜
 (74) 代理人 100144923
 弁理士 中川 将之

最終頁に続く

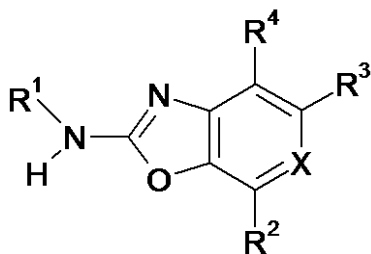
(54) 【発明の名称】 ヤマスキナーゼ阻害剤として有用なベンゾオキサゾールおよびオキサゾロピリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

〔式中、

X は N または CH であり；

R¹ はフェニル、トリメトキシフェニル、ジメトキシフェニル、モルホリノフェニル、
 N-（2-メトキシエチル）-カルバモイルフェニル、または N，N-（2-ジメチルア
 ミノエチル）-カルバモイルフェニル、ジメチルアミノカルボニルメチルフェニル
 、（2-メトキシエチル）-ピペラジン-1-イルメチルフェニル、ピロリジン-1-カル
 ボニルメチルフェニル、メチル-4-メチルピペラジン-1-カルボニルフェニル、
 4-メチルピペラジン-1-イルフェニル、4-エチルピペラジン-1-イル

ーメチルーフェニル、4ーメチルーピペラジンー1ーイルシアノーフェニル、ピペラジンー1ーイルーフェニル、4ーシクロプロピルーピペラジンー1ーイルーフェニル、4ー(2ージメチルアミノエチル)ーピペラジンー1ーイルメチルーフェニル、4ーイソプロピルーピペラジンー1ーイル)ーメチルーフェニル、N, Nージメチルアミノカルボニルーメチルーフェニル、4ーエチルピペラジンー1ーカルボニルーメチルーフェニル、Nーメチルアミノカルボニルーメチルフェニル、4ー(3, 3, 3ートリフルオロプロピル)ーピペラジンー1ーイルーメチルーフェニル、メタンスルホニルーフェニル、[オキソーピロリジンー1ーイル]ーフェニル、N, Nージメチルアミノカルボニルーメトキシフェニル、4ーメチルピペラジンー1ーイルーメチルーフェニル、4ーメチルピペラジンー1ーイルーメトキシフェニル、モルホリノメチルーメチルーフェニル、アセチルアミノーインダンーイル、オキソー2, 3ージヒドロインドールーイル、メチルスルフィニルフェニル、メトキシフェニル、メチルーメトキシフェニル、メタンスルホニルアミノーフェニル、メトキシカルボニルーメトキシフェニル、N, Nージメチルカルバモイルーメトキシフェニル、(4ーシクロプロピルーピペラジンー1ーイル)ーメチルーフェニル、Nー(2ー(N', N'ージメチルアミノエチル)ーNーメチルーカルバモイルーメチルーフェニル、1, 3ージメチルーオキソー1Hーピリジンー5ーイル、またはモルホリノメチルーメチルーフェニルであり；

R² はフェニル、メチルフェニル、ヒドロキシメチルーフェニル、アミノメチルーフェニル、アセチルアミノメチルーフェニル、メタンスルホニルアミノメチルーフェニル、(Nーメチルカルバモイル)ーメチルフェニル、メタンスルフィニルメチルフェニル、メタンスルホニルメチルフェニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、メトキシフェニル、アミノフェニル、N, Nージメチルアミノーフェニル、アセチルアミノーフェニル、メタンスルホニルアミノーフェニル、カルバモイルフェニル、(Nーメチルーカルバモイル)ーフェニル、(N, Nージメチルーカルバモイル)ーフェニル、メタンスルホニルフェニル、スルファモイルフェニル、(Nーメチルスルファモイル)ーフェニル、[N, Nー(ジメチル)ースルファモイル]ーフェニル、モルホリノスルホニルフェニル、シアノフェニル、ニトロフェニル、アミノー4ーメチルーフェニル、アミノー4ーメトキシフェニル、アミノー4ークロロフェニル、メトキシー3ーニトロフェニル、モルホリンー4ーイルメチルーフェニル、メチルーモルホリンー4ーイルメチルーフェニル、フルオローモルホリンー4ーイルメチルーフェニル、S, Sージオキソチオモルホリンー4ーイルメチルフェニル、3, 5ージフルオローモルホリンー4ーイルメチルーフェニル、フルオローS, Sージオキソチオモルホリンー4ーイルメチルーフェニル、3, 5ージフルオローS, Sージオキソチオモルホリンー4ーイルメチルーフェニル、トリフルオロメチルーモルホリンー4ーイルメチルーフェニル、3, 5ージフルオロー[アセチルーピペラジンー1ーイル]メチルーフェニル、3, 5ージフルオローピペラジンー1ーイル]メチルーフェニル、[メチルーピペラジンー1ーイル]メチルーフェニル、イミダゾールー1ーイルメチルーフェニル、4ーメチルピペラジンー1ーカルボニルーフェニル、モルホリンー4ーカルボニルーフェニル、フルオローモルホリンー4ーカルボニルーフェニル、メチルーモルホリンー4ーカルボニルーフェニル、3, 5ージフルオローモルホリンー4ーカルボニルーフェニル、S, Sージオキソチオモルホリンー4ーカルボニルーフェニル、フルオローS, Sージオキソチオモルホリンー4ーカルボニルーフェニル、モルホリンー4ーカルボニルメチルーフェニル、フルオローモルホリンー4ーカルボニルメチルーフェニル、[モルホリンー4ーカルボニル(1, 1, ジメチル)ーメチル]ーフェニル、S, Sージオキソチオモルホリンー4ーカルボニルメチルーフェニル、フルオローS, Sージオキソチオモルホリンー4ーカルボニルメチルーフェニル、2Hーピラゾールーイル、Nーメチルカルバモイルーチオフェニル、ピリジル、メトキシーピリジンーイル、1Hーベンズイミダゾールーイル、キノリンーイルまたはイソキノリンーイルであり；

R³ は水素であり；そして

R⁴ は水素である]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R¹がトリメトキシフェニル、4-モルホリノフェニル、ジメトキシフェニル、N-(2-メトキシエチル)-カルバモイルフェニル、またはN, N-(2-ジメチルアミノエチル)-カルバモイルフェニルであり；

R²がフェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、4-アミノメチルフェニル、3-アミノメチルフェニル、4-アセチルアミノメチルフェニル、4-メタンスルホニルアミノメチルフェニル、3-アセチルアミノメチルフェニル、3-メタンスルホニルアミノメチルフェニル、4-メタンスルホニルアミノメチルフェニル、4-(N-メチルカルバモイル)メチルフェニル、4-メタンスルフィニルメチルフェニル、4-メタンスルホニルメチルフェニル、3-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-アミノフェニル、3-アミノフェニル、2-アミノフェニル、3-N-メチルアミノフェニル、4-N, N-ジメチルアミノフェニル、4-アセチルアミノフェニル、3-アセチルアミノフェニル、4-メタンスルホニルアミノフェニル、4-メタンスルホニルアミノフェニル、3-メタンスルホニルアミノフェニル、4-カルバモイルフェニル、3-カルバモイルフェニル、4-(N-メチルカルバモイル)フェニル、4-(N, N-ジメチルカルバモイル)フェニル、4-メタンスルホニルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル、4-スルファモイルフェニル、4-(N-メチルスルファモイル)フェニル、4-[N, N-(ジメチル)-スルファモイル]フェニル、4-モルホリノスルホニルフェニル、4-シアノフェニル、3-シアノフェニル、3-ニトロフェニル、3-アミノ-4-メチルフェニル、3-アミノ-4-メトキシフェニル、3-アミノ-4-クロロフェニル、4-メトキシ-3-ニトロフェニル、2H-ピラゾール-3-イル、5-N-メチルカルバモイルチオフェニル、4-ピリジル、3-ピリジル、2-ピリジル、6-メトキシピリジン-3-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、キノリン-6-イルまたはイソキノリン-4-イルである；
請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R¹がフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、3, 4-または3, 5-ジメトキシフェニル、4-モルホリノフェニル、N-(2-メトキシエチル)-カルバモイルフェニル、N, N-(2-ジメチルアミノエチル)-カルバモイルフェニル、4-ジメチルアミノカルボニル-3-メチルフェニル、4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル-3-メチルフェニル、4-ピロリジン-1-カルボニル-3-メチルフェニル、3-メチル-4-4-メチルピペラジン-1-カルボニルフェニル、4-メチル-ピペラジン-1-イルフェニル、4-エチル-ピペラジン-1-イル-3-メチルフェニル、4-メチル-ピペラジン-1-イル-3-シアノフェニル、4-ピペラジン-1-イルフェニル、4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルフェニル、4-(2-ジメチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イル-3-メチルフェニル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル-3-メチルフェニル、N, N-ジメチルアミノカルボニル-3-メチルフェニル、4-エチルピペラジン-1-カルボニル-3-メチルフェニル、4-N-メチルアミノカルボニル-3-メチルフェニル、4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-ピペラジン-1-イル-3-メチルフェニル、4-メタンスルホニルフェニル、[2-オキソピロリジン-1-イル]フェニル、4-N, N-ジメチルアミノカルボニル-3-メトキシフェニル、4-メチルピペラジン-1-イル-4-メチルフェニル、4-メチルピペラジン-1-イル-4-メトキシフェニル、(3-または4)-モルホリノメチル-(4-または3)-メチルフェニル、2-アセチルアミノインダン-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロインドール-5-イル、4-メチルスルフィニルフェニル、4-メトキシフェニル、4-メチル-3-メトキシフェニル、3-メタンスルホニルアミノフェニル、4-メトキシカルボニル-3-メトキシフェニル、4-N, N-ジメチルカルバモイル-3-メトキシフェニル、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-3-メチルフェニル、4-N-(2-(N

10

20

30

40

50

’, N’-ジメチルアミノエチル) - N-メチル-カルバモイル-3-メチル-フェニル、1, 3-ジメチル-オキソ-1H-ピリジン-5-イル、4-モルホリノメチル-3-メチル-フェニルであり；

R²がフェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、4-ヒドロキシメチル-フェニル、4-アミノメチル-フェニル、3-アミノメチル-フェニル、4-アセチルアミノメチル-フェニル、4-メタンスルホニルアミノメチル-フェニル、3-アセチルアミノメチル-フェニル、3-メタンスルホニルアミノ-メチル-フェニル、4-メタンスルホニルアミノメチル-フェニル、4-(N-メチルカルバモイル)-メチルフェニル、4-メタンスルフィニルメチルフェニル、4-メタンスルホニルメチルフェニル、3-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-アミノフェニル、3-アミノフェニル、2-アミノフェニル、4-N, N-ジメチルアミノ-フェニル、4-アセチルアミノ-フェニル、3-アセチルアミノ-フェニル、4-メタンスルホニルアミノ-フェニル、4-メタンスルホニルアミノ-フェニル、3-メタンスルホニルアミノ-フェニル、4-カルバモイルフェニル、3-カルバモイルフェニル、4-(N-メチル-カルバモイル)-フェニル、4-(N, N-ジメチル-カルバモイル)-フェニル、4-メタンスルホニルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル、4-スルファモイルフェニル、4-(N-メチルスルファモイル)-フェニル、4-[N, N-(ジメチル)-スルファモイル]-フェニル、4-モルホリノスルホニルフェニル、4-シアノフェニル、3-シアノフェニル、3-ニトロフェニル、3-アミノ-4-メチル-フェニル、3-アミノ-4-メトキシフェニル、3-アミノ-4-クロロフェニル、4-メトキシ-3-ニトロフェニル、4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル、3-メチル-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル、3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル、4-S, S-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチルフェニル、3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル、3-フルオロ-4-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチル-フェニル、3, 5-ジフルオロ-4-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル、3, 5-ジフルオロ-4-[4-アセチル-ピペラジン-1-イル]メチル-フェニル、3, 5-ジフルオロ-4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル、4-[4-メチル-ピペラジン-1-イル]メチル-フェニル、4-イミダゾール-1-イルメチル-フェニル、4-メチルピペラジン-1-カルボニル-フェニル、4-モルホリン-4-カルボニル-フェニル、(2-または3-)フルオロ-4-モルホリン-4-カルボニル-フェニル、3-メチル-4-モルホリン-4-カルボニル-フェニル、3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-カルボニル-フェニル、4-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニル-フェニル、3-フルオロ-4-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニル-フェニル、4-モルホリン-4-カルボニルメチル-フェニル、3-フルオロ-4-モルホリン-4-カルボニルメチル-フェニル、[4-モルホリン-4-カルボニル-(1, 1, ジメチル)-メチル]-フェニル、4-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニルメチル-フェニル、3-フルオロ-4-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニルメチル-フェニル、2H-ピラゾール-3-イル、5-N-メチルカルバモイル-チオフェニル、4-ピリジル、3-ピリジル、2-ピリジル、6-メトキシ-ピリジン-3-イル、1H-ベンズイミダゾール-5-イル、キノリン-6-イルまたはイソキノリン-4-イルである；

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

下記化合物名：

(7-m-トリル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン；

(7-フェニル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン；

10

20

30

40

50

(7-ピリジン-3-イル-ベンゾオキサゾール-2-イル) - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(3-メトキシフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(2-メトキシフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(3-ヒドロキシフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(4-メトキシフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 (7-イソキノリン-4-イル-ベンゾオキサゾール-2-イル) - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(3-クロロフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(3-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(4-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 [7-(2-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 (7-キノリン-6-イル-ベンゾオキサゾール-2-イル) - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル] - ベンズアミド；
 [7-(4-メタンスルホニルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル] - ベンゼンスルホンアミド；
 4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル] - ベンゾニトリル；
 [7-(2H-ピラゾール-3-イル)-ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 N-メチル-4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル] - ベンゼンスルホンアミド；
 N, N-ジメチル-4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル] - ベンゼンスルホンアミド；
 {7-[4-(モルホリン-4-スルホニル)フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イル} - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - アミン；
 N-メチル-4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル] - ベンズアミド；
 N, N-ジメチル-4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル] - ベンズアミド；
 N-{4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]フェニル} - メタンスルホンアミド；
 N-{4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]フェニル} - アセトアミド；

10

20

30

40

50

N- {3- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール
 -7-イル] -フェニル} -アセトアミド;
 [7- (4-アミノメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4,
 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;
 N- {4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール
 -7-イル] -ベンジル} -アセトアミド;
 N- {4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール
 -7-イル] -ベンジル} -メタンスルホンアミド;
 [7- (3-アミノメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4,
 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;
 N- {3- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール
 -7-イル] -ベンジル} -アセトアミド;
 [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル
] -チオフエン-2-カルボン酸メチルアミド;
 [7- (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3,
 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;
 [4- (4-アミノ-フェニル) -オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] - (3,
 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;
 [4- (3-アミノ-フェニル) -オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] - (3,
 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;
 4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -オキサゾロ [5, 4-c]
 ピリジン-4-イル] -ベンゼンスルホンアミド;
 [7- (3-メトキシ-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (4-モルホリ
 ン-4-イル-フェニル) -アミン;
 [7- (4-アミノ-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (4-モルホリ
 ン-4-イル-フェニル) -アミン;
 N- {4- [2- (4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール
 -7-イル] -フェニル} -メタンスルホンアミド;
 [7- (3-アミノ-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (6-モルホリ
 ン-4-イル-ピリジン-3-イル) -アミン;
 N- (2-メトキシ-エチル) -4- [7- (4-スルファモイル-フェニル) -ベンゾ
 オキサゾール-2-イルアミノ] -ベンズアミド;
 N- (2-ジメチルアミノ-エチル) -4- [7- (4-スルファモイル-フェニル) -
 ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -ベンズアミド;
 4- [2- (3, 4-ジメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル]
 -ベンゼンスルホンアミド;
 4- [2- (3, 4-ジメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル]
 -N-メチル-ベンゼンスルホンアミド;
 4- [2- (3, 5-ジメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル]
 -ベンゼンスルホンアミド;
 N-メチル-2- {4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾ
 オキサゾール-7-イル] -フェニル} -アセトアミド;
 [7- (4-メタンスルフィニルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル]
 - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;
 (7-o-トリル-ベンゾオキサゾール-2-イル) - (3, 4, 5-トリメトキシ-
 フェニル) -アミン;
 3- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-
 イル] -ベンゾニトリル;
 (7-ピリジン-2-イル-ベンゾオキサゾール-2-イル) - (3, 4, 5-トリメト
 キシ-フェニル) -アミン;

10

20

30

40

50

3- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -ベンズアミド;

[7- (3-ニトロ-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;

[7- (3-メタンスルホニル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;

N-メチル-3- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -ベンゼンスルホンアミド;

[7- (4-メトキシ-3-ニトロ-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;

[7- (3-アミノ-4-クロロ-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;

[7- (3-アミノ-4-メトキシ-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;

[7- (4-ジメチルアミノ-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン;

N- {3- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -フェニル} -メタンスルホンアミド

の化合物群から選択される、請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

下記化合物名:

[7- (3-アミノ-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (4-モルホリン-4-イル-フェニル) -アミン;

N- {4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ) -オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-4-イル] -ベンジル} -メタンスルホンアミド;

4- [7- (3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド;

4- {7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -3, 5-ジフルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド;

[4- (2- {4- [4- (2-メトキシ-エチル) -ピペラジン-1-イル] -3-メチル-フェニルアミノ} -ベンゾオキサゾール-7-イル) -2-メチル-フェニル] -モルホリン-4-イル-メタノン;

{4- [7- (3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -2-メチル-フェニル} -ピロリジン-1-イル-メタノン;

4- [7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド;

2, N, N-トリメチル-4- {7- [4- (モルホリン-4-カルボニル) -フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -ベンズアミド;

2, N, N-トリメチル-4- {7- [4- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル) -フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -ベンズアミド;

4- [7- (4-メタンスルホニルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -N, N-ジメチル-ベンズアミド;

2- (4- {2- [3-メチル-4- (4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -フェニル) -1-モルホリン-4-イル-エタノン;

2- (2-フルオロ-4- {2- [3-メチル-4- (4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -フェニル) -1-モ

10

20

30

40

50

- ルホリン-4-イル-エタノン；
- 2- (4- {2- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -フェニル) -1-モルホリン-4-イル-エタノン；
- (2-フルオロ-4- {2- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -フェニル) -モルホリン-4-イル-メタノン；
- 4- {7- [2-フルオロ-4- (モルホリン-4-カルボニル) -フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド；
- 4- (7- {4- [2- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル) -2-オキソ-エチル] -フェニル} -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ) -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド；
- 4- {7- [3-フルオロ-4- (モルホリン-4-カルボニル) -フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド；
- 4- {7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド；
- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル) - (2-フルオロ-4- {2- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -フェニル) -メタノン；
- 4- [7- (4-メタンスルフィニルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド；
- (2-メチル-4- {2- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -フェニル) -モルホリン-4-イル-メタノン；
- 4- (7- {4- [2- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル) -2-オキソ-エチル] -3-フルオロ-フェニル} -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ) -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド；
- 4- {7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -3-フルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド；
- 2, N, N-トリメチル-4- {7- [3-メチル-4- (モルホリン-4-カルボニル) -フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -ベンズアミド；
- 2, N, N-トリメチル-4- [7- (4-モルホリン-4-イルメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -ベンズアミド；
- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) -3-メチル-フェニル] - [7- (3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] -アミン；
- {7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -3-フルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イル} - [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) -3-メチル-フェニル] -アミン；
- {7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イル} - [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニル] -アミン；
- 5- {7- [3-フルオロ-4- (モルホリン-4-カルボニル) -フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -2- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -ベンゾニトリル；
- {2-フルオロ-4- [2- (4-ピペラジン-1-イル-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -フェニル} -モルホリン-4-イル-メタノン；
- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) -3-メチル-フェニル] - [7- (4-メタンスルホニル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] -アミン；
- 4- {2- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -ベンゾオ

キサゾール-7-イル} -ベンゼンスルホンアミド；

(4- {2- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) -3-メチル-フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -2-フルオロ-フェニル) -モルホリン-4-イル-メタノン；

{7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -3, 5-ジフルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イル} - [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニル] -アミン；

(4- {7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -3, 5-ジフルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -2-メチル-フェニル) -ピロリジン-1-イル-メタノン；

(4- {2- [4- (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -2-メチル-フェニル) -モルホリン-4-イル-メタノン；

[7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) -3-メチル-フェニル] -アミン；

{4- [7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -2-メチル-フェニル} -ピロリジン-1-イル-メタノン；

{4- [4- (2-ジメチルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イル] -3-メチル-フェニル} - [7- (4-メタンスルホニル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] -アミン；

{7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -3, 5-ジフルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イル} - [4- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) -3-メチル-フェニル] -アミン；

[4- (2- {4- [4- (2-ジメチルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イル] -3-メチル-フェニルアミノ} -ベンゾオキサゾール-7-イル) -2-メチル-フェニル] -モルホリン-4-イル-メタノン；

4- [7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -N, N-ジエチル-2-メチル-ベンズアミド；

{4- [7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -2-メチル-フェニル} - (4-エチル-ピペラジン-1-イル) -メタノン；

[4- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) -3-メチル-フェニル] - [7- (4-メタンスルホニル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] -アミン；

(4- {2- [4- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) -3-メチル-フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -2-メチル-フェニル) -モルホリン-4-イル-メタノン；

{4- [4- (2-ジメチルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イル] -3-メチル-フェニル} - {7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -3, 5-ジフルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イル} -アミン；

{7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) -3, 5-ジフルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イル} - {4- [4- (2-メトキシ-エチル) -ピペラジン-1-イル] -3-メチル-フェニル} -アミン；

(4- {2- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) -3-メチル-フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -2, 6-ジフルオロ-フェニル) -モルホリン-4-イル-メタノン；

{2-メチル-4- [7- (3-メチル-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -フェニル} -ピロリジン-1-イル-メタノン；

10

20

30

40

50

2- (4- {2- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニル
アミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -フェニル) - 2-メチル-1-モルホリン
- 4-イル-プロパン-1-オン;

4- {2- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニルアミノ
] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -ベンゼンスルホンアミド;

[4- (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) -フェニル] - [7- (4-メタ
ンスルホニル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] -アミン;

[4- (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) -フェニル] - {7- [4- (1,
1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) - 3, 5-ジフルオロ-フェニル]
-ベンゾオキサゾール-2-イル} -アミン;

[7- (4-メタンスルホニル-フェニル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - {4-
[4- (2-メトキシ-エチル) -ピペラジン-1-イル] - 3-メチル-フェニル} -
アミン;

(1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル) - (4- {2- [4- (4-エチル-
ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イ
ル} -フェニル) -メタノン;

4- {7- [4- (4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル) - 3, 5-ジフルオロ
-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -N, N-ジエチル-2-メチル
-ベンズアミド;

4- [7- (3, 5-ジフルオロ-4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル) -ベン
ゾオキサゾール-2-イルアミノ] -N, N-ジエチル-2-メチル-ベンズアミド;

(4- {2- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - 3-メチル-フェニ
ルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -2-フルオロ-フェニル) -モルホリン
- 4-イル-メタノン;

4- [7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベン
ゾオキサゾール-2-イルアミノ] - 2, N-ジメチル-ベンズアミド;

[7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベンゾオ
キサゾール-2-イル] - {3-メチル-4- [4- (3, 3, 3-トリフルオロ-プロ
ピル) -ピペラジン-1-イル] -フェニル} -アミン;

4- [7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -ベン
ゾオキサゾール-2-イルアミノ] -N- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 2-メチル
-ベンズアミド;

4- (7- {4- [2- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル) - 2-オキシ
-エチル] -フェニル} -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ) -N, N-ジエチル-
2-メトキシ-ベンズアミド;

2- {4- [2- (4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7
-イル] -フェニル} - 1-モルホリン-4-イル-エタノン;

1- (4- {7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) - 3,
5-ジフルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -フェニル) -ピ
ロリジン-2-オン;

1- {4- [7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)
-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] -フェニル} -ピロリジン-2-オン;

(4- {2- [4-メトキシ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルア
ミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -2-メチル-フェニル) -モルホリン-4-
イル-メタノン;

{7- [4- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) - 3, 5-ジフル
オロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イル} - [3- (4-メチル-ピペラジン
- 1-イル) -フェニル] -アミン;

(2-メチル-4- {2- [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミ
ノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -フェニル) -モルホリン-4-イル-メタノン

10

20

30

40

50

- ;
- {7-[4-(1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-3, 5-ジフルオロ-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イル}-[4-メトキシ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン;
- {2-フルオロ-4-[2-(3-メチル-4-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-7-イル]-フェニル}-モルホリン-4-イル-メタノン;
- N-[5-[7-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-インダン-2-イル]-アセトアミド;
- N-(5-{7-[4-(1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-インダン-2-イル)-アセトアミド;
- ;
- 5-[7-(3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン;
- 2-{4-[2-(4-メタンスルフィニル-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル}-1-モルホリン-4-イル-エタノン;
- [7-(4-イミダゾール-1-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン;
- {7-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イル}- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン;
- [7-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン;
- 4-[2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド;
- 1-モルホリン-4-イル-2-{4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル}-エタノン;
- モルホリン-4-イル-{4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル}-メタノン;
- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-{4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル}-メタノン;
- {4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル}-メタノール;
- 4-[2-(3-メトキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド;
- N-(2-メトキシ-エチル)-4-{7-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-ベンズアミド;
- N, N-ジメチル-4-[7-(4-スルファモイル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-ベンズアミド;
- N-(2-メトキシ-エチル)-4-{7-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-ベンズアミド;
- N-(3-{7-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-フェニル)-メタンスルホンアミド;
- 2-メトキシ-4-{7-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-安息香酸メチルエステル;
- 2-メトキシ-N, N-ジメチル-4-{7-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-ベンズアミド;
- 2-メチル-2-(4-{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン;
- [4-(3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-オキサゾ

ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] - [4 - (4-エチル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニル] - アミン;

{4 - [4 - (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) - 3, 5-ジフルオロ-フェニル] - オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル} - [4 - (4-エチル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニル] - アミン;

[4 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニル] - {7 - [4 - (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) - 3, 5-ジフルオロ-フェニル] - ベンゾオキサゾール-2-イル} - アミン;

(4 - {2 - [4 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール-7-イル} - 2-メチル-フェニル) - モルホリン-4-イル-メタノン;

(4 - {2 - [4 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール-7-イル} - 2-フルオロ-フェニル) - モルホリン-4-イル-メタノン;

2 - (4 - {2 - [4 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール-7-イル} - フェニル) - 2-メチル-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン;

4 - [7 - (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) - ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] - N - (2-ジメチルアミノ-エチル) - 2, N-ジメチル-ベンズアミド;

N - (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4 - {7 - [4 - (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) - 3, 5-ジフルオロ-フェニル] - ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} - 2, N-ジメチル-ベンズアミド;

[4 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニル] - [7 - (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) - ベンゾオキサゾール-2-イル] - アミン;

5 - [7 - (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) - ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ] - 1, 3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン;

(4 - {2 - [4 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール-7-イル} - 2-メチル-フェニル) - (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル) - メタノン;

[7 - (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) - ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル) - アミン;

{7 - [4 - (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) - 3, 5-ジフルオロ-フェニル] - ベンゾオキサゾール-2-イル} - (3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル) - アミン;

(1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル) - {4 - [2 - (3-メチル-4-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-7-イル] - フェニル} - メタノン;

{2-メチル-4 - [2 - (3-メチル-4-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-7-イル] - フェニル} - モルホリン-4-イル-メタノン;

2-メチル-2 - {4 - [2 - (3-メチル-4-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-7-イル] - フェニル} - 1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン; および

4 - {4 - [4 - (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル) - 3, 5-ジフルオロ-フェニル] - オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イルアミノ} - 2, N, N-トリメチル-ベンズアミド

の化合物群から選択される、請求項 1に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩。

【請求項 6】

ヒトを含む動物の体の処置に使用するための、請求項 1～5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

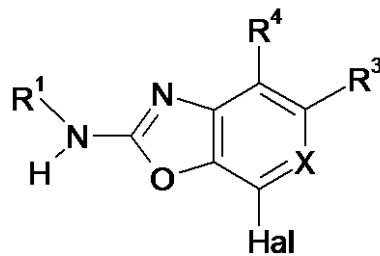
請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体物質を含む医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1～5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、

a) 式 (II)

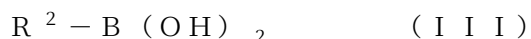
【化 2】



(II)

〔式中、XはNまたはCH、R¹はフェニル、トリメトキシフェニル、ジメトキシフェニル、モルホリノフェニル、N-(2-メトキシエチル)-カルバモイルフェニル、またはN, N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-カルバモイルフェニル、ジメチルアミノカルボニル-メチル-フェニル、2-メトキシ-エチル-ピペラジーン-イル-メチル-フェニル、ピロリジン-1-カルボニル-メチル-フェニル、メチル-4-メチルピペラジーン-1-カルボニル-フェニル、4-メチル-ピペラジーン-1-イル-フェニル、4-エチル-ピペラジーン-1-イル-メチル-フェニル、4-メチル-ピペラジーン-1-イルシアノ-フェニル、ピペラジーン-1-イル-フェニル、4-シクロプロピル-ピペラジーン-1-イル-フェニル、4-(2-ジメチルアミノエチル)-ピペラジーン-1-イル-メチル-フェニル、4-イソプロピル-ピペラジーン-1-イル-メチル-フェニル、N, N-ジメチルアミノカルボニル-メチル-フェニル、4-エチルピペラジーン-1-カルボニル-メチル-フェニル、N-メチルアミノカルボニル-メチル-フェニル、4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-ピペラジーン-1-イル-メチル-フェニル、メタンスルホニル-フェニル、[オキソ-ピロリジン-1-イル]-フェニル、N, N-ジメチルアミノカルボニル-メトキシフェニル、4-メチルピペラジーン-1-イル-メチル-フェニル、4-メチルピペラジーン-1-イル-メトキシ-フェニル、モルホリノメチル-メチル-フェニル、アセチルアミノ-インダン-イル、オキソ-2, 3-ジヒドロインドール-イル、メチルスルフィニル-フェニル、メトキシフェニル、メチル-メトキシフェニル、メタンスルホニルアミノ-フェニル、メトキシカルボニル-メトキシ-フェニル、N, N-ジメチルカルバモイル-メトキシ-フェニル、(4-シクロプロピル-ピペラジーン-1-イル)-メチル-フェニル、N-2-(N', N'-ジメチルアミノエチル)-N-メチル-カルバモイル-メチル-フェニル、1, 3-ジメチル-オキソ-1H-ピリジン-5-イル、またはモルホリノメチル-メチル-フェニル、R³およびR⁴は水素であり、そしてHalはハロである〕

の化合物を鈴木カップリング条件下で式 (III)



〔式中、R²はフェニル、メチルフェニル、ヒドロキシメチル-フェニル、アミノメチル-フェニル、アセチル-アミノメチル-フェニル、メタンスルホニルアミノメチル-フェニル、(N-メチルカルバモイル)-メチル-フェニル、メタンスルフィニル-メチル-フェニル、メタンスルホニル-メチル-フェニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、メトキシフェニル、アミノフェニル、N, N-ジメチルアミノ-フェニル、アセチルアミノ-フェニル、

10

20

30

40

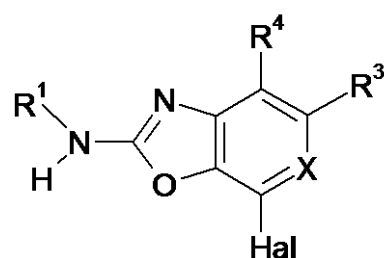
50

ニル、メタンスルホニルアミノフェニル、カルバモイルフェニル、(N-メチルカルバモイル)フェニル、(N, N-ジメチルカルバモイル)フェニル、メタンスルホニルフェニル、スルファモイルフェニル、(N-メチルスルファモイル)フェニル、[N, N-(ジメチル)-スルファモイル]フェニル、モルホリノスルホニルフェニル、シアノフェニル、ニトロフェニル、アミノ-4-メチルフェニル、アミノ-4-メトキシフェニル、アミノ-4-クロロフェニル、メトキシ-3-ニトロフェニル、モルホリン-4-イルメチルフェニル、メチルモルホリン-4-イルメチルフェニル、フルオロモルホリン-4-イルメチルフェニル、S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチルフェニル、3, 5-ジフルオロモルホリン-4-イルメチルフェニル、フルオロ-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチルフェニル、3, 5-ジフルオロ-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチルフェニル、トリフルオロメチルモルホリン-4-イルメチルフェニル、3, 5-ジフルオロ[アセチルピペラジン-1-イル]メチルフェニル、3, 5-ジフルオロピペラジン-1-イルメチルフェニル、[メチルピペラジン-1-イル]メチルフェニル、イミダゾール-1-イルメチルフェニル、4-メチルピペラジン-1-カルボニルフェニル、モルホリン-4-カルボニルフェニル、フルオロモルホリン-4-カルボニルフェニル、メチルモルホリン-4-カルボニルフェニル、3, 5-ジフルオロモルホリン-4-カルボニルフェニル、S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニルフェニル、フルオロ-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニルフェニル、モルホリン-4-カルボニルメチルフェニル、フルオロモルホリン-4-カルボニルメチルフェニル、[モルホリン-4-カルボニル(1, 1, ジメチル)-メチル]フェニル、S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニルメチルフェニル、フルオロ-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニルメチルフェニル、2H-ピラゾール-1-イル、N-メチルカルバモイルチオフェニル、ピリジル、メトキシピリジン-1-イル、1H-ベンズイミダゾール-1-イル、キノリン-1-イルまたはイソキノリン-1-イルである]

のボロン酸またはその反応性誘導体と反応させること、または

b) 式 (I I)

【化 3】



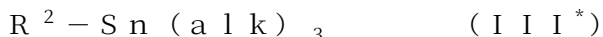
(II)

[式中、X、R¹はフェニル、トリメトキシフェニル、ジメトキシフェニル、モルホリノフェニル、N-(2-メトキシエチル)カルバモイルフェニル、またはN, N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイルフェニル、ジメチルアミノカルボニルメチルフェニル、(2-メトキシエチルピペラジン-1-イル)メチルフェニル、ピロリジン-1-カルボニルメチルフェニル、メチル-4-メチルピペラジン-1-カルボニルフェニル、4-メチルピペラジン-1-イルフェニル、4-エチルピペラジン-1-イルメチルフェニル、4-メチルピペラジン-1-イルシアノフェニル、ピペラジン-1-イルフェニル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イルフェニル、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、4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチルフェニル、N, N-ジメチルアミノカルボニルメチルフェニル、4-エチルピペラジン-1-カルボニルメチルフェニル、N-メチルアミノカルボニルメチルフェニル、4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)ピペラジン-1-イルメチルフェニル、メタンスルホニルフェニル、[オキソピロリジン-1-イル]フェニル、N, N-ジメチルアミノカルボニルメト

キシフェニル、4-メチルピペラジン-1-イル-メチル-フェニル、4-メチルピペラジン-1-イル-メトキシ-フェニル、モルホリノメチル-メチル-フェニル、アセチルアミノ-インダン-イル、オキソ-2, 3-ジヒドロインドール-イル、メチルスルフィニルフェニル、メトキシフェニル、メチル-メトキシフェニル、メタンスルホニルアミノ-フェニル、メトキシカルボニル-メトキシ-フェニル、N, N-ジメチルカルバモイル-メトキシ-フェニル、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-メチル-フェニル、N-(2-(N', N'-ジメチルアミノエチル)-N-メチル-カルバモイル-メチル-フェニル、1, 3-ジメチル-オキソ-1H-ピリジン-5-イル、モルホリノメチル-メチル-フェニルであり、R³およびR⁴は水素であり、そしてHalはハロである]

10

の化合物をStilleカップリング条件下で式 (I I I*)



[式中、R²はフェニル、メチルフェニル、ヒドロキシメチル-フェニル、アミノメチル-フェニル、アセチル-アミノメチル-フェニル、メタンスルホニルアミノメチル-フェニル、(N-メチルカルバモイル)-メチルフェニル、メタンスルフィニルメチルフェニル、メタンスルホニルメチルフェニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、メトキシフェニル、アミノフェニル、N, N-ジメチルアミノ-フェニル、アセチルアミノ-フェニル、メタンスルホニルアミノ-フェニル、カルバモイルフェニル、(N-メチル-カルバモイル)-フェニル、(N, N-ジメチル-カルバモイル)-フェニル、メタンスルホニルフェニル、スルファモイルフェニル、(N-メチルスルファモイル)-フェニル、[N, N-(ジメチル)-スルファモイル]-フェニル、モルホリノスルホニルフェニル、シアノフェニル、ニトロフェニル、アミノ-4-メチル-フェニル、アミノ-4-メトキシフェニル、アミノ-4-クロロフェニル、メトキシ-3-ニトロフェニル、モルホリン-4-イルメチル-フェニル、メチル-モルホリン-4-イルメチル-フェニル、フルオロ-モルホリン-4-イルメチル-フェニル、S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチルフェニル、3, 5-ジフルオロ-モルホリン-4-イルメチル-フェニル、フルオロ-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチル-フェニル、3, 5-ジフルオロ-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチル-フェニル、トリフルオロメチル-モルホリン-4-イルメチル-フェニル、3, 5-ジフルオロ-[アセチル-ピペラジン-1-イル]メチル-フェニル、3, 5-ジフルオロ-ピペラジン-1-イル]メチル-フェニル、[メチル-ピペラジン-1-イル]メチル-フェニル、イミダゾール-1-イルメチル-フェニル、4-メチルピペラジン-1-カルボニル-フェニル、モルホリン-4-カルボニル-フェニル、フルオロ-モルホリン-4-カルボニル-フェニル、メチル-モルホリン-4-カルボニル-フェニル、3, 5-ジフルオロ-モルホリン-4-カルボニル-フェニル、S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニル-フェニル、フルオロ-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニル-フェニル、モルホリン-4-カルボニルメチル-フェニル、フルオロ-モルホリン-4-カルボニルメチル-フェニル、[モルホリン-4-カルボニル-(1, 1, ジメチル)-メチル]-フェニル、S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニルメチル-フェニル、フルオロ-S, S-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニルメチル-フェニル、2H-ピラゾール-イル、N-メチルカルバモイル-チオフェニル、ピリジル、メトキシ-ピリジン-イル、1H-ベンズイミダゾール-イル、キノリン-イルまたはイソキノリン-イルであり、alkはC₁-C₇-アルキルである]

20

30

40

の有機スズ化合物と反応させること、

および所望により、得られた式 (I) の化合物を異なる式 (I) の化合物に変換すること、得られた式 (I) の化合物の塩を異なるその塩に変換すること、得られた遊離形の式 (I) の化合物をその塩に変換すること、および/または得られた式 (I) の化合物の1個の異性体を1個以上の異なる得られた式 I の異性体から分離すること；を含む方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、下記式（I）の2，7-ジ置換ベンゾオキサゾールおよび2，4-ジ置換オキサゾロ[5，4-c]ピリジン化合物およびその塩、その製造方法、ヒトまたは動物の体の処置方法におけるその適用、（とりわけ増殖性疾患に関する）動物、とりわけヒトの体の処置（予防を含む）に使用するためのこれらの化合物、とりわけプロテインチロシンキナーゼ介在性疾患（例えば腫瘍疾患）の処置のための、または当該疾患の処置用医薬製剤の製造のためのその単独での、または1種以上の薬学的に活性な化合物との組合せにおける使用、かかる疾患の処置方法、および上記疾患の処置用医薬製剤に関する。

【背景技術】

10

【0002】

ヤヌスキナーゼ（JAK）は、4つのメンバー、JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2を有する細胞内プロテインチロシンキナーゼのファミリーを形成する。これらのキナーゼは、細胞増殖、分化およびアポトーシスを含む様々な生物学的応答を誘導するサイトカイン受容体シグナル伝達の仲介に重要である。マウスにおけるノックアウト実験によって、JAKが造血に特に重要であることが示されている。さらに、JAK2は骨髄増殖性疾患およびがんに関与することが示された。染色体再配列および／または負のJAK/STAT（STAT＝シグナル変換および活性化因子）経路レギュレーターによるJAK2活性化が、血液学的悪性腫瘍およびある種の固形腫瘍において観察されている。

【発明の概要】

20

【0003】

本発明において、下記式（I）の2，7-ジ置換ベンゾオキサゾールおよび2，4-ジ置換オキサゾロ[5，4-c]ピリジン化合物が有利な薬理学的特徴を有しており、そして例えばJAK2キナーゼおよび／またはJAK3-（JAK-1-も）キナーゼのチロシンキナーゼ活性を阻害することが見出された。したがって、式（I）の化合物は、例えばJAK2（および／またはJAK3）キナーゼのチロシンキナーゼ活性に依存する疾患、とりわけ増殖性疾患、例えば腫瘍疾患、白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、および骨髓化生を伴う骨髓線維症の処置における使用に好適である。JAK-3キナーゼの阻害によって、本発明の化合物はまた、例えば、臓器移植拒絶、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、リウマチ性関節炎、乾癬、皮膚炎、クローン病、1型糖尿病および1型糖尿病の合併症のような疾患の処置のための免疫抑制剤として有用である。

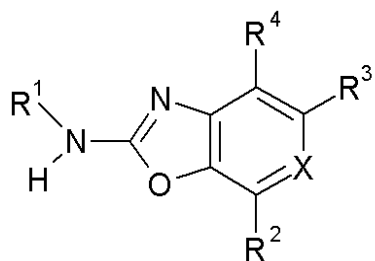
30

【発明を実施するための形態】

【0004】

本発明は、式（I）

【化1】



(I)

40

〔式中、

XはNまたはCR⁵であり、ここでR⁵はハロ、シアノ、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルキル、アミノ、N-モノ-もしくはN，N-ジ-C₁-C₇-アルキルまたは好ましくは水素であり；

R¹は置換もしくは非置換アリールであるか、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり；そして

R²は置換もしくは非置換アリールであるか、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル

50

であり、これは環炭素原子を介して（式（I）のベンゾオキサゾール環の7位で炭素と、または（XがNであるとき）式（I）のオキサゾロピリジン環の4位で炭素と）結合しており；

R^3 はシアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_7 -アルキル、アミノ、N-モノーもしくはN、N-ジ- C_1-C_7 -アルキルまたは好ましくは水素であり；そして

$R^4 R^4$ はヒドロキシル、アミノまたは好ましくは水素である]

の化合物またはその塩に関する。

【0005】

好ましくは、本発明は

Xが CR^5 またはNであり、ここで R^5 はハロ、シアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_7 -アルコキシ、 C_1-C_7 -アルキル、アミノ、N-モノーもしくはN、N-ジ- C_1-C_7 -アルキルまたは好ましくは水素であり；

R^1 が置換もしくは非置換アリールであるか、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり、

とりわけ R^1 がフェニル、ナフチル、インダニル、ピリジル、オキソ-1H-ピリジル、インドリル、ジヒドロインドリルまたはオキソ-ジヒドロインドリルであり、これらは各々環炭素原子を介して結合しており、かつ非置換であるか、または下記群から独立して選択される1~3個の基で置換されており： C_1-C_7 -アルキル、アミノ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキル、N- C_1-C_7 -アルカノイルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、N- C_1-C_7 -アルカンシルホニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル、ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、オキソ-ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ペリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-（ C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキルもしくは C_3-C_{10} -シクロアルキル）-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-（アミノ- C_1-C_7 -アルキル）-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-[N-モノーもしくはN、N-ジ-（ C_1-C_7 -アルキルアミノ）- C_1-C_7 -アルキル]-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、モルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、チオモルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、S-モノーもしくはS、S-ジオキソ-チオモルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、カルバモイル- C_1-C_7 -アルキル、[N-モノーもしくはN、N-ジ-（ C_1-C_7 -アルキル）-カルバモイル]- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンシルフィニル- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンシルホニル- C_1-C_7 -アルキル、ハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_7 -アルコキシ、アミノ、N-モノーもしくはN、N-ジ-（ C_1-C_7 -アルキル）-アミノ、 C_1-C_7 -アルカノイルアミノ、ピロリジノ、オキソ-ピロリジノ、ペリジノ、ピペラジン-1-イル、4-（ C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキルもしくは C_3-C_{10} -シクロアルキル）-ピペラジン-1-イル、4-（アミノ- C_1-C_7 -アルキル）-ピペラジン-1-イル、4-[N-モノーもしくはN、N-ジ-（ C_1-C_7 -アルキルアミノ）- C_1-C_7 -アルキル]-ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、S-オキソ-もしくはS、S-ジオキソチオモルホリノ、 C_1-C_7 -アルカンシルホニルアミノ、カルバモイル、N-モノーもしくはN、N-ジ-（ C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、アミノ- C_1-C_7 -アルキルおよび/または（N'-モノーもしくはN'、N'-ジ-（ C_1-C_7 -アルキル）-アミノ- C_1-C_7 -アルキル）-カルバモイル、ピロリジン-1-カルボニル、ペリジン-1-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、4-（ C_1-C_7 -アルキル）ピペラジン-1-カルボニル、モルホリン-1-カルボニル、チオモルホリン-1-カルボニル、S-オキソ-もしくはS、S-ジオキソチオモルホリン-1-カルボニル、スルホ、 C_1-C_7 -アルカンシルホニル、 C_1-C_7 -アルカンシルフィニル、スルファモイル、N-モノーもしくはN、N-ジ-（ C_1-C_7 -アルキル）-スルファモイル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、シアノおよびニトロ、

10

20

30

40

50

【0006】

R² がフェニル、ナフチル、インダニル、ピリジル、オキソ-1H-ピリジル、ピラゾリル、チオフェニル、インドリル、ジヒドロインドリル、オキサジヒドロインドリル、キノリニル、イソキノリニルまたは1H-ベンゾイミダゾリルであり、これらは各々環炭素原子を介して結合しており、かつ非置換であるか、または好ましくはメタ位で、（より好ましくは1回）メタ位（好ましくは1回まで）およびパラ位で、またはパラ位で、下記群から独立して選択される1～3個の基で置換されており：C₁-C₇-アルキル、ヒドロキシル-C₁-C₇-アルキル、アミノ-C₁-C₇-アルキル、ハロ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルカノイルアミノ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルカンスルホニル-アミノ-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルホニル-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルフィニル-C₁-C₇-アルキル、ピロリジノ-C₁-C₇-アルキル、オキソ-ピロリジノ-C₁-C₇-アルキル、ピペリジノ-C₁-C₇-アルキル、ピペラジン-1-イル-C₁-C₇-アルキル、4-（C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル、ハロ-C₁-C₇-アルキルもしくはC₃-C₁₀-シクロアルキル）-ピペラジン-1-イル-C₁-C₇-アルキル、4-（アミノ-C₁-C₇-アルキル）-ピペラジン-1-イル-C₁-C₇-アルキル、4-[N-モノ-もしくはN, N-ジ-（C₁-C₇-アルキルアミノ）-C₁-C₇-アルキル]-ピペラジン-1-イル-C₁-C₇-アルキル、4-（C₁-C₇-アルカノイル）-ピペラジン-1-イル-C₁-C₇-アルキル、オキソ-ピペラジン-1-イル-C₁-C₇-アルキル、ピロリジン-1-カルボニル-C₁-C₇-アルキル、ピペリジン-1-カルボニル-C₁-C₇-アルキル、ピペラジン-1-カルボニル-C₁-C₇-アルキル、4-（C₁-C₇-アルキル）ピペラジン-1-カルボニル-C₁-C₇-アルキル、モルホリン-1-カルボニル-C₁-C₇-アルキル、チオモルホリン-1-カルボニル-C₁-C₇-アルキル、S-オキソ-もしくはS, S-ジオキソチオモルホリン-1-カルボニル-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル、ハロ-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカノイルもしくはC₃-C₁₀-シクロアルキル）-オキソ-ピペラジン-1-イル-C₁-C₇-アルキル、モルホリノ-C₁-C₇-アルキル、チオモルホリノ-C₁-C₇-アルキル、S-モノ-もしくはS, S-ジオキソチオモルホリノ-C₁-C₇-アルキル、イミダゾール-1-イル-C₁-C₇-アルキル、カルバモイル-C₁-C₇-アルキル、[N-モノ-もしくはN, N-ジ-（C₁-C₇-アルキル）-カルバモイル]-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルフィニル-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルホニル-C₁-C₇-アルキル、ハロ、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルコキシ、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ-（C₁-C₇-アルキル）-アミノ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ、ピロリジノ、オキソ-ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、4-（C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル、ハロ-C₁-C₇-アルキルもしくはC₃-C₁₀-シクロアルキル）-ピペラジン-1-イル、4-（アミノ-C₁-C₇-アルキル）-ピペラジン-1-イル、4-[N-モノ-もしくはN, N-ジ-（C₁-C₇-アルキルアミノ）-C₁-C₇-アルキル]-ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、S-オキソ-もしくはS, S-ジオキソチオモルホリノ、C₁-C₇-アルカンスルホニルアミノ、カルバモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ-（C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル、アミノ-C₁-C₇-アルキルおよび/または（N'-モノ-もしくはN', N'-ジ-（C₁-C₇-アルキル）-アミノ-C₁-C₇-アルキル）-カルバモイル、ピロリジン-1-カルボニル、ピペリジン-1-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、4-（C₁-C₇-アルキル）ピペラジン-1-カルボニル、モルホリン-1-カルボニル、チオモルホリン-1-カルボニル、S-オキソ-もしくはS, S-ジオキソチオモルホリン-1-カルボニル、スルホ、C₁-C₇-アルカンスルホニル、C₁-C₇-アルカンスルフィニル、スルファモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ-（C₁-C₇-アルキル）-スルファモイル、モルホリノスルホニル、

10

20

30

40

50

チオモルホリノスルホニル、S-オキソ-チオモルホリノスルホニル、S, S-ジオキソチオモルホリノスルホニル、シアノおよびニトロ、

R³がシアノ、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルキル、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ-C₁-C₇-アルキルまたは好ましくは水素であり；そして

R⁴がヒドロキシル、アミノまたは好ましくは水素である；

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0007】

また好ましくは、本発明は、

XがCR⁵またはNであり、ここでR⁵はハロ、シアノ、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルキル、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ-C₁-C₇-アルキルまたは好ましくは水素であり；

R¹が置換もしくは非置換アリールであるか、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり、

R²がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラゾリル、チオフェニル、キノリニル、イソキノリニルまたは1H-ベンゾイミダゾリルであり、これらは各々環炭素原子を介して結合しており、かつ非置換であるか、または好ましくはメタ位で、(より好ましくは1回)メタ位(好ましくは1回まで)およびパラ位で、またはパラ位で、下記群から独立して選択される1~3個の基で置換されており：C₁-C₇-アルキル、アミノ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルカノイルアミノ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルカンスルホニルアミノ-C₁-C₇-アルキル、カルバモイル-C₁-C₇-アルキル、[N-モノ-もしくはN, N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-カルバモイル]-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルフィニル-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルホニル-C₁-C₇-アルキル、ハロ、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルコキシ、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-アミノ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ、C₁-C₇-アルカンスルホニルアミノ、カルバモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-カルバモイル、スルホ、C₁-C₇-アルカンスルホニル、スルファモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-スルファモイル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、シアノおよびニトロ、

R³がシアノ、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルキル、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ-C₁-C₇-アルキルまたは好ましくは水素であり；そして

R⁴がヒドロキシル、アミノまたは好ましくは水素である；

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0008】

より好ましくは、本発明は

XがCR⁵またはNであり、ここでR⁵はハロ、シアノ、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルキル、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ-C₁-C₇-アルキルまたは好ましくは水素であり；

R¹が置換もしくは非置換アリールであるか、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり、

R²がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラゾリル、チオフェニル、キノリニル、イソキノリニルまたは1H-ベンゾイミダゾリルであり、これらは各々環炭素原子を介して結合しており、かつ非置換であるか、または下記群から独立して選択される1~3個の基で置換されており：C₁-C₇-アルキル、アミノ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルカノイルアミノ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルカンスルホニルアミノ-C₁-C₇-アルキル、カルバモイル-C₁-C₇-アルキル、[N-モノ-もしくはN, N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-カルバモイル]-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルフィニル-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルホニル-C₁-C₇-アルキル、ハロ、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルコキシ、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-アミノ、C₁-C₇-

アルカノイルアミノ、 C_1-C_7 -アルカンスルホニルアミノ、カルバモイル、 N -モノ-もしくは N 、 N -ジー (C_1-C_7 -アルキル)-カルバモイル、スルホ、 C_1-C_7 -アルカンスルホニル、スルファモイル、 N -モノ-もしくは N 、 N -ジー (C_1-C_7 -アルキル)-スルファモイル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、シアノおよびニトロ、

R^3 がシアノ、ヒドロキシル、 C_1-C_7 -アルキル、アミノ、 N -モノ-もしくは N 、 N -ジー- C_1-C_7 -アルキルまたは好ましくは水素であり；そして

R^4 がヒドロキシル、アミノまたは好ましくは水素である；

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0009】

本発明は、極めてとりわけ、

X が CH または N であり；

R^1 がフェニル、(とりわけ 3, 4, 5-) トリメトキシフェニル*、(とりわけ 3, 4-もしくは 3, 5-) ジメトキシフェニル*、(とりわけ 4-) モルホリノフェニル、(とりわけ 4-) N -(2-メトキシエチル)-カルバモイルフェニル*、または(とりわけ 4-) N 、 N -(2-ジメチルアミノ-エチル)-カルバモイルフェニル*、(とりわけ 4-) ジメチルアミノカルボニル-(とりわけ 3-) メチル-フェニル*、(とりわけ 4-) -(好ましくは 4-) -(2-メトキシ-エチル-ピペラジン-1-イル-(とりわけ 3-) -メチル-フェニル、(とりわけ 4-) ピロリジン-1-カルボニル-(とりわけ 3-) メチル-フェニル*、(とりわけ 3-) メチル-(とりわけ 4-) -4-メチルピペラジン-1-カルボニル-フェニル、(とりわけ 3-もしくは 4-) 4-メチル-ピペラジン-1-イル-フェニル*、(とりわけ 4-) -4-エチル-ピペラジン-1-イル-(とりわけ 3-) メチル-フェニル*、(とりわけ 4-) -4-メチル-ピペラジン-1-イル-(とりわけ 3-) シアノ-フェニル、(とりわけ 4-) -ピペラジン-1-イル-フェニル、(とりわけ 4-) -4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル-フェニル、(とりわけ 4-) -4-(2-ジメチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イル-(とりわけ 3-) メチル-フェニル*、(とりわけ 4-) 4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル-(とりわけ 3-) メチル-フェニル*、(とりわけ 4-) N 、 N -ジエチルアミノカルボニル-(とりわけ 3-) メチル-フェニル*、(とりわけ 4-) 4-エチルピペラジン-1-カルボニル-(とりわけ 3-) メチル-フェニル、(とりわけ 4-) -(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-(とりわけ 3-) メチル-フェニル、(とりわけ 4-) N -メチルアミノカルボニル-(とりわけ 3-) メチルフェニル、(とりわけ 4-) -4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-ピペラジン-1-イル-(とりわけ 3-) メチル-フェニル、(とりわけ 4-) -4-(2-(N' , N' -ジメチルアミノ)エチル-アミノカルボニル-(とりわけ 3-) メチル-フェニル、(とりわけ 4-) -メタンスルホニル-フェニル*、(とりわけ 4-) [(とりわけ 2-) -オキソ-ピロリジン-1-イル]-フェニル、(とりわけ 4-) N 、 N -ジエチルアミノカルボニル-(とりわけ 3-) メトキシフェニル、(とりわけ 3-) -4-メチルピペラジン-1-イル-(とりわけ 4-) メチル-フェニル、(とりわけ 3-) -4-メチルピペラジン-1-イル-(とりわけ 4-) メトキシ-フェニル*、(とりわけ 3-もしくは 4-) -モルホリノメチル-(とりわけ 4-もしくは 3-) メチル-フェニル、(とりわけ 2-) アセチルアミノ-インダン-(とりわけ 5-) イル、(とりわけ 2-) オキソ-2, 3-ジヒドロインドール-(とりわけ 5-) イル、(とりわけ 4-) メチルスルフィニルフェニル、(とりわけ 4-) メトキシフェニル、(とりわけ 4-) メチル-(とりわけ 3-) メトキシフェニル、(とりわけ 4-) - N -(2-メトキシエチル)-アミノカルボニル-フェニル、(とりわけ 4-) N 、 N -ジメチルカルバモイル-フェニル、(とりわけ 3-) メタンスルホニルアミノ-フェニル、(とりわけ 4-) メトキシカルボニル-(とりわけ 3-) メトキシ-フェニル、(とりわけ 4-) N 、 N -ジメチルカルバモイル-(とりわけ 3-) メトキシ-フェニル、(とりわけ 4-) -(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(とりわけ 3-) メチル-フェニル*、(とりわけ 4-

10

20

30

40

50

)-N-(2-(N', N'-ジメチルアミノエチル))-N-メチルカルバモイル-(とりわけ3-)メチルフェニル*, 1, 3-ジメチルオキソ-1H-ピリジン-5-イル、(とりわけ3-もしくは4-)モルホリノー(とりわけ4-もしくは3-)メチルフェニル*, (とりわけ4-)モルホリノメチル-(とりわけ3-)メチルフェニル、(とりわけ4-)モルホリン-1-カルボニル-(とりわけ3-)メチルフェニル、(とりわけ4-)-N-2-(メトキシエチル)アミノカルボニル-(とりわけ3-)メチルフェニル、(とりわけ4-)-N-(3-N', N'-ジメチルアミノプロピル)アミノカルボニル-(とりわけ3-)メチルフェニル、(とりわけ5-)-メチル-(とりわけ6-)メトキシピリジン-3-イル、(とりわけ4-)ジメチルカルバモイル-(とりわけ3, 5-)ジメチルフェニル、(とりわけ4-)ジメチルカルバモイル-(とりわけ3-)エチルフェニル、(とりわけ4-(4-)N, N-ジメチルカルバモイル-(とりわけ3-)メチルフェニルまたは(とりわけ4-)モルホリノー(とりわけ3-)シアノフェニルであり;

【0010】

R²がフェニル、(とりわけ4-)メチルフェニル、(とりわけ3-)メチルフェニル、(とりわけ2-)メチルフェニル、(とりわけ4-)-ヒドロキシメチルフェニル、(とりわけ4-)アミノメチルフェニル、(とりわけ3-)アミノメチルフェニル、(とりわけ4-)アセチルアミノメチルフェニル*, (とりわけ4-)メタンスルホニルアミノメチルフェニル、(とりわけ3-)アセチルアミノメチルフェニル、(とりわけ3-)メタンスルホニルアミノメチルフェニル*, (とりわけ4-)メタンスルホニルアミノメチルフェニル、(とりわけ4-)(N-メチルカルバモイル)-メチルフェニル*, (とりわけ4-)メタンスルフィニルメチルフェニル、(とりわけ4-)メタンスルホニルメチルフェニル、(とりわけ3-)クロロフェニル、(とりわけ3-)ヒドロキシフェニル、(とりわけ4-)メトキシフェニル、(とりわけ3-)メトキシフェニル*, (とりわけ2-)メトキシフェニル、(とりわけ4-)アミノフェニル、(とりわけ3-)アミノフェニル、(とりわけ2-)アミノフェニル、(とりわけ3-)N-メチルアミノフェニル、(とりわけ4-)N, N-ジメチルアミノフェニル*, (とりわけ4-)アセチルアミノフェニル、(とりわけ3-)アセチルアミノフェニル、(とりわけ4-)メタンスルホニルアミノフェニル*, (とりわけ4-)メタンスルホニルアミノフェニル、(とりわけ3-)メタンスルホニルアミノフェニル*, (とりわけ4-)カルバモイルフェニル、(とりわけ3-)カルバモイルフェニル、(とりわけ4-)(N-メチルカルバモイル)-フェニル、(とりわけ4-)(N, N-ジメチルカルバモイル)-フェニル、(とりわけ4-)メタンスルホニルフェニル*, (とりわけ3-)メタンスルホニルフェニル、(とりわけ4-)スルファモイルフェニル*, (とりわけ4-)(N-メチルスルファモイル)-フェニル*, (とりわけ4-)[N, N-(ジメチル)-スルファモイル]-フェニル、(とりわけ4-)モルホリノスルホニルフェニル、(とりわけ4-)シアノフェニル、(とりわけ3-)シアノフェニル、(とりわけ3-)ニトロフェニル、(とりわけ3-)アミノ-4-メチルフェニル、(とりわけ3-)アミノ-4-メトキシフェニル、(とりわけ3-)アミノ-4-クロロフェニル、(とりわけ4-)メトキシ-3-ニトロフェニル、(とりわけ4-)モルホリン-4-イルメチルフェニル、(とりわけ3-)メチル-(とりわけ4-)モルホリン-4-イルメチルフェニル*, (とりわけ3-)フルオロ-(とりわけ4-)モルホリン-4-イルメチルフェニル*, (とりわけ4-)S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチルフェニル*, (とりわけ3, 5-)ジフルオロ-(とりわけ4-)モルホリン-4-イルメチルフェニル、(とりわけ3-)フルオロ-(とりわけ4-)S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチルフェニル*, (とりわけ3, 5-)ジフルオロ-(とりわけ4-)S, S-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチルフェニル*, (とりわけ3-)トリフルオロメチル-(とりわけ4-)モルホリン-4-イルメチルフェニル、(とりわけ3, 5-)ジフルオロ-(とりわけ4-)[(好ましくは4-)アセチルピペラジン-1-イル]メチルフェニル、(とりわけ3, 5-)ジフルオロ-(とりわけ4-

10

20

30

40

50

ー) (好ましくは4ー) ピペラジンー1ーイル] メチルーフェニル、(とりわけ4ー) [(好ましくは4ー) メチルーピペラジンー1ーイル] メチルーフェニル、(とりわけ3, 5ー) ジフルオロー(とりわけ4ー) [(とりわけ3ー) オキソーピペラジンー1ーイル] メチルーフェニル(とりわけ3, 5ー) ジフルオロー(とりわけ4ー) [(好ましくは4ー) メチルー(とりわけ3ー) オキソーピペラジンー1ーイル] メチルーフェニル、(とりわけ4ー) イミダゾールー1ーイルメチルーフェニル、(とりわけ4ー) ー4ーメチルピペラジンー1ーカルボニルーフェニル、(とりわけ4ー) モルホリンー4ーカルボニルーフェニル＊、(とりわけ2ーもしくは3ー) フルオロー(とりわけ4ー) モルホリンー4ーカルボニルーフェニル＊、(とりわけ3ー) メチルー(とりわけ4ー) モルホリンー4ーカルボニルーフェニル＊、(とりわけ3, 5ー) ジフルオロー(とりわけ4ー) モルホリンー4ーカルボニルーフェニル、(とりわけ4ー) S, Sージオキソチオモルホリンー4ーカルボニルーフェニル、(とりわけ3ー) ーフルオロー(とりわけ4ー) S, Sージオキソチオモルホリンー4ーカルボニルーフェニル＊、(とりわけ4ー) モルホリンー4ーカルボニルメチルーフェニル＊、(とりわけ3ー) フルオロー(とりわけ4ー) モルホリンー4ーカルボニルメチルーフェニル＊、[(とりわけ4ー) モルホリンー4ーカルボニルー(1, 1, ジメチル)ーメチル]ーフェニル、(とりわけ4ー) S, Sージオキソチオモルホリンー4ーカルボニルメチルーフェニル＊、(とりわけ3ー) フルオロー(とりわけ4ー) S, Sージオキソチオモルホリンー4ーカルボニルメチルーフェニル＊、2Hーピラゾールー(とりわけ3ー) イル、(とりわけ5ー) Nーメチルカルバモイルーチオフェニル、(とりわけ4ー) ピリジル、(とりわけ3ー) ピリジル、(とりわけ2ー) ピリジル、(とりわけ6ー) メトキシーピリジンー(とりわけ3ー) イル、1Hーベンゾイミダゾールー(とりわけ5ー) イル、キノリンー(とりわけ6ー) イルまたはイソキノリンー(とりわけ4ー) イル

(ここで、アスタリスク(*)で印を付けた基が、その基が「とりわけ」の後の位置にあるならば、とりわけ好ましい)であり、そして

R³ および R⁴ が各々水素である;

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0011】

本発明はまた、とりわけ、

XがCHまたはNであり;

R¹ が(とりわけ3, 4, 5ー) トリメトキシフェニル、(とりわけ3, 4ーもしくは3, 5ー) ジメトキシフェニル、(とりわけ4ー) モルホリノフェニル、(とりわけ4ー) Nー(2ーメトキシエチル)ーカルバモイルフェニルまたは(とりわけ4ー) N, Nー(2ージメチルアミノーエチル)ーカルバモイルフェニルであり、

R² がフェニル、(とりわけ4ー) メチルフェニル、(とりわけ3ー) メチルフェニル、(とりわけ2ー) メチルフェニル、(とりわけ4ー) アミノメチルーフェニル、(とりわけ3ー) アミノメチルーフェニル、(とりわけ4ー) アセチルアミノメチルーフェニル＊、(とりわけ4ー) メタンスルホニルアミノメチルーフェニル、(とりわけ3ー) アセチルアミノメチルーフェニル、(とりわけ3ー) メタンスルホニルアミノメチルーフェニル、(とりわけ4ー) メタンスルホニルアミノメチルーフェニル、(とりわけ4ー) (Nーメチルカルバモイル)ーメチルフェニル、(とりわけ4ー) メタンスルフィニルメチルフェニル、(とりわけ4ー) メタンスルホニルメチルフェニル、(とりわけ3ー) クロロフェニル、(とりわけ3ー) ヒドロキシフェニル、(とりわけ4ー) メトキシフェニル、(とりわけ3ー) メトキシフェニル＊、(とりわけ2ー) メトキシフェニル、(とりわけ4ー) アミノフェニル、(とりわけ3ー) アミノフェニル、(とりわけ2ー) アミノフェニル、(とりわけ3ー) Nーメチルアミノーフェニル、(とりわけ4ー) N, Nージメチルアミノーフェニル、(とりわけ4ー) アセチルアミノーフェニル、(とりわけ3ー) アセチルアミノーフェニル、(とりわけ4ー) メタンスルホニルアミノーフェニル＊、(とりわけ4ー) メタンスルホニルアミノーフェニル、(とりわけ3ー) メタンスルホニルアミノーフェニル＊、(とりわけ4ー) カルバモイルフェニル、(とりわけ3ー) カルバモイ

10

20

30

40

50

ルフェニル、（とりわけ4-）（N-メチル-カルバモイル）-フェニル、（とりわけ4-）（N, N-ジメチル-カルバモイル）-フェニル、（とりわけ4-）メタンスルホニルフェニル*、（とりわけ3-）メタンスルホニルフェニル、（とりわけ4-）スルファモイルフェニル*、（とりわけ4-）（N-メチルスルファモイル）-フェニル、（とりわけ4-）[N, N-（ジメチル）-スルファモイル]-フェニル、（とりわけ4-）モルホリノスルホニルフェニル、（とりわけ4-）シアノフェニル、（とりわけ3-）シアノフェニル、（とりわけ3-）ニトロフェニル、（とりわけ3-）アミノ-4-メチルフェニル、（とりわけ3-）アミノ-4-メトキシフェニル、（とりわけ3-）アミノ-4-クロロフェニル、（とりわけ4-）メトキシ-3-ニトロフェニル、2H-ピラゾール-（とりわけ3-）イル、（とりわけ5-）N-メチルカルバモイル-チオフェニル、（とりわけ4-）ピリジル、（とりわけ3-）ピリジル、（とりわけ2-）ピリジル、（とりわけ6-）メトキシ-ピリジン-（とりわけ3-）イル、1H-ベンゾイミダゾール-（とりわけ5-）イル、キノリン-（とりわけ6-）イルまたはイソキノリン-（とりわけ4-）イル（ここで、アスタリスク（*）で印を付けた基が、その基が、「とりわけ」の後の位置にあるならば、とりわけ好ましい）であり、そしてR³およびR⁴が各々水素である；

式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0012】

本発明はとりわけ、実施例に記載の式（I）の化合物および本明細書に記載のその製造方法に関する。

【0013】

本明細書において用いられている一般的な用語は、そうでないと断らない限り、好ましくは本明細書の文脈の範囲内において下記意味を有する（ここで、1個以上全てまでのより一般的な表現を、本明細書において好ましいと特徴付けられている態様において、より具体的な定義と置換することができ、したがって、本発明のより好ましい態様をそれぞれ導くことができる）：

複数形（例えば複数の化合物、複数の塩）を用いるとき、これは単数（例えば1個の化合物、1個の塩）を含む。「化合物」は、1個以上の式（I）の化合物（またはその塩）が（例えば医薬組成物において）存在することを除外するものではない。

【0014】

不斉炭素原子（例えば不斉炭素原子を有する置換基を担持する式（I）の化合物において）は、（R）-、（S）-または（R, S）-立体配置で、好ましくは（R）-または（S）-立体配置で存在し得る。化合物はしたがって、異性体の混合物として、または純粋な異性体として、好ましくはエナンチオマー純粋なジアステレオマーとして存在していてもよい。

本発明はまた、互変異性型が可能であるとき、互変異性体に関する。

【0015】

接頭語「低級」または「C₁-C₇」は最大7個まで、とりわけ最大4個までの炭素原子を有する基を意味し、当該基は直鎖または1個もしくは複数個の分岐を有する分枝鎖である。

C₁-C₇-アルキルは、直鎖または分枝鎖である好ましくは1~7個、好ましくは1~4個を有するアルキルであり；好ましくは、低級アルキルはブチル、例えばn-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、プロピル、例えばn-プロピルまたはイソプロピル、エチルまたは好ましくはメチルである。

【0016】

ハロゲン（またはハロ）は、とりわけフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、とりわけフッ素、塩素または臭素である。

【0017】

ヘテロシクリルは環炭素原子を介して結合しているということは、式Iの分子の残余と（すなわち、中心ベンゾオキサゾール環の7位と、またはXがNであるとき、中心オキサ

10

20

30

40

50

ゾロピリジン環の4位と)窒素原子を介して結合していないということを意味する。

【0018】

置換もしくは非置換アリールにおいて、アリールは好ましくは6～14個の環炭素原子、より好ましくは6～10個の環炭素原子を有する芳香族性基、例えばフェニルまたはナフチルであり、これは非置換であるか、または下記群から独立して選択される1個以上、好ましくは3個まで、より好ましくは2個までの置換基で置換されている：下記置換もしくは非置換ヘテロシクリル、とりわけピロリジニル、例えばピロリジノ、オキソピロリジニル、例えばオキソピロリジノ、 C_1-C_7 -アルキル-ピロリジニル、2, 5-ジ- (C_1-C_7 -アルキル) ピロリジニル、例えば2, 5-ジ- (C_1-C_7 -アルキル) -ピロリジノ、テトラヒドロフラニル、チオフェニル、 C_1-C_7 -アルキルピラゾリジニル、ピリジニル、 C_1-C_7 -アルキルピペリジニル、ピペリジノ、アミノまたはN-モノ-もしくはN, N-ジ- [低級アルキル、フェニル、 C_1-C_7 -アルカノイルおよび/またはフェニル-低級アルキル) -アミノで置換されたピペリジノ、環炭素原子を介して結合した非置換もしくはN-低級アルキル置換ピペリジニル、ピペラジノ、低級アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、S-オキソ-チオモルホリノまたはS, S-ジオキソチオモルホリノ； C_1-C_7 -アルキル、アミノ- C_1-C_7 -アルキル、N- C_1-C_7 -アルカノイルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、N- C_1-C_7 -アルカンシルホニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル、カルバモイル- C_1-C_7 -アルキル、[N-モノ-もしくはN, N-ジ- (C_1-C_7 -アルキル) -カルバモイル] - C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンシルフィニル- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンシルホニル- C_1-C_7 -アルキル、フェニル、ナフチル、モノ～トリ- [C_1-C_7 -アルキル、ハロおよび/またはシアノ] -フェニルまたはモノ～トリ- [C_1-C_7 -アルキル、ハロおよび/またはシアノ] -ナフチル； C_3-C_8 -シクロアルキル、モノ～トリ- [C_1-C_7 -アルキルおよび/またはヒドロキシ] - C_3-C_8 -シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級-アルコキシ-低級アルコキシ、(低級-アルコキシ) -低級アルコキシ-低級アルコキシ、ハロ- C_1-C_7 -アルコキシ、フェノキシ、ナフチルオキシ、フェニル-もしくはナフチル-低級アルコキシ；アミノ- C_1-C_7 -アルコキシ、低級-アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、ホルミル (CHO)、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ- (C_1-C_7 -アルキル) -アミノ、 C_1-C_7 -アルカノイルアミノ、 C_1-C_7 -アルカンシルホニルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、例えば；フェニル-もしくはナフチル-低級アルコキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル； C_1-C_7 -アルカノイル、例えばアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、カルバモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ置換カルバモイル、例えばN-モノ-もしくはN, N-ジ置換カルバモイル (ここで、当該置換基は低級アルキル、(低級-アルコキシ) -低級アルキルおよびヒドロキシ-低級アルキルから選択される)；アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、低級アルキルチオ、フェニル-もしくはナフチルチオ、フェニル-もしくはナフチル-低級アルキルチオ、低級アルキル-フェニルチオ、低級アルキル-ナフチルチオ、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、スルホ (-SO₃H)、低級アルカンシルホニル、フェニル-もしくはナフチル-スルホニル、フェニル-もしくはナフチル-低級アルキルスルホニル、アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、例えばトリフルオロメタンスルホニル；スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、アジド、アジド- C_1-C_7 -アルキル、とりわけアジドメチル、 C_1-C_7 -アルカンシルホニル、スルファモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ- (C_1-C_7 -アルキル) -スルファモイル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、シアノおよびニトロ；ここで、置換アルキル (または本明細書に記載の置換アリール、ヘテロシクリル等) の置換基または置換基の一部として上記の各フェニルまたはナフチルは、それ自体非置換であるか、またはハロ、とりわけフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、ハロ-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アジド、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ- (低級アルキルおよび/または C_1-C_7 -アルカノイル) -アミノ、ニ

10

20

30

40

50

トロ、カルボキシ、低級-アルコキシカルボニル、カルバモイル、シアノおよび／またはスルファモイルから独立して選択される1個以上、例えば3個まで、好ましくは1もしくは2個の置換基で置換されている。

【0019】

好ましい態様において、置換アリのルの置換基は下記群から独立して選択される3個までの置換基である： C_1-C_7 -アルキル、ヒドロキシル- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、アミノ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキル、 $N-C_1-C_7$ -アルカノイルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、 $N-C_1-C_7$ -アルカンスルホニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル、ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、オキソ-ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ピペリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-(C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキルもしくは C_3-C_{10} -シクロアルキル)-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-(アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-[N -モノ-もしくは N ， N -ジ-(C_1-C_7 -アルキルアミノ)- C_1-C_7 -アルキル]-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、(C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカノイルもしくは C_3-C_{10} -シクロアルキル)-オキソ-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、モルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、チオモルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、 S -モノ-もしくは S ， S -ジオキソ-チオモルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、4-(C_1-C_7 -アルカノイル)-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、オキソ-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、イミダゾール-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、ピロリジン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、ピペリジン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、ピペラジン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、4-(C_1-C_7 -アルキル)ピペラジン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、モルホリン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、チオモルホリン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、 S -オキソ-もしくは S ， S -ジオキソチオモルホリン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、カルバモイル- C_1-C_7 -アルキル、[N -モノ-もしくは N ， N -ジ-(C_1-C_7 -アルキル)-カルバモイル]- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンスルフィニル- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンスルホニル- C_1-C_7 -アルキル、ハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_7 -アルコキシ、アミノ、 N -モノ-もしくは N ， N -ジ-(C_1-C_7 -アルキル)-アミノ、 C_1-C_7 -アルカノイルアミノ、ピロリジノ、オキソ-ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、4-(C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキルもしくは C_3-C_{10} -シクロアルキル)-ピペラジン-1-イル、4-(アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-ピペラジン-1-イル、4-[N -モノ-もしくは N ， N -ジ-(C_1-C_7 -アルキルアミノ)- C_1-C_7 -アルキル]-ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、 S -オキソ-もしくは S ， S -ジオキソチオモルホリノ、 C_1-C_7 -アルカンスルホニルアミノ、カルバモイル、 N -モノ-もしくは N ， N -ジ-(C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、アミノ- C_1-C_7 -アルキルおよび／または(N' -モノ-もしくは N' ， N' -ジ-(C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-カルバモイル、ピロリジン-1-カルボニル、ピペリジン-1-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、4-(C_1-C_7 -アルキル)ピペラジン-1-カルボニル、モルホリン-1-カルボニル、チオモルホリン-1-カルボニル、 S -オキソ-もしくは S ， S -ジオキソチオモルホリン-1-カルボニル、スルホ、 C_1-C_7 -アルカンスルホニル、 C_1-C_7 -アルカンスルフィニル、スルファモイル、 N -モノ-もしくは N ， N -ジ-(C_1-C_7 -アルキル)-スルファモイル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、 S -オキソ-チオモルホリノスルホニル、 S ， S -ジオキソチオモルホリノスルホニル、シアノおよびニトロ

【0020】

R¹の場合、置換もしくは非置換アリールは好ましくはフェニル、ナフチルまたはインダニルであり、これらは各々非置換であるか、または下記群から独立して選択される1～3個の基で置換されている：C₁－C₇－アルキル、アミノ－C₁－C₇－アルキル、ハロ－C₁－C₇－アルキル、N－C₁－C₇－アルカノイルアミノ－C₁－C₇－アルキル、N－C₁－C₇－アルカンスルホニル－アミノ－C₁－C₇－アルキル、ピロリジノ－C₁－C₇－アルキル、オキソ－ピロリジノ－C₁－C₇－アルキル、ピペリジノ－C₁－C₇－アルキル、ピペラジン－1－イル－C₁－C₇－アルキル、4－(C₁－C₇－アルキル、C₁－C₇－アルコキシ－C₁－C₇－アルキル、ハロ－C₁－C₇－アルキルもしくはC₃－C₁₀－シクロアルキル)－ピペラジン－1－イル－C₁－C₇－アルキル、4－(アミノ－C₁－C₇－アルキル)－ピペラジン－1－イル－C₁－C₇－アルキル、4－[N－モノーもしくはN，N－ジ－(C₁－C₇－アルキルアミノ)－C₁－C₇－アルキル]－ピペラジン－1－イル－C₁－C₇－アルキル、モルホリノ－C₁－C₇－アルキル、チオモルホリノ－C₁－C₇－アルキル、S－モノーもしくはS，S－ジオキソチオモルホリノ－C₁－C₇－アルキル、カルバモイル－C₁－C₇－アルキル、[N－モノーもしくはN，N－ジ－(C₁－C₇－アルキル)－カルバモイル]－C₁－C₇－アルキル、C₁－C₇－アルカンスルフィニル－C₁－C₇－アルキル、C₁－C₇－アルカンスルホニル－C₁－C₇－アルキル、ハロ、ヒドロキシル、C₁－C₇－アルコキシ、アミノ、N－モノーもしくはN，N－ジ－(C₁－C₇－アルキル)－アミノ、C₁－C₇－アルカノイルアミノ、ピロリジノ、オキソ－ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジン－1－イル、4－(C₁－C₇－アルキル、C₁－C₇－アルコキシ－C₁－C₇－アルキル、ハロ－C₁－C₇－アルキルもしくはC₃－C₁₀－シクロアルキル)－ピペラジン－1－イル、4－(アミノ－C₁－C₇－アルキル)－ピペラジン－1－イル、4－[N－モノーもしくはN，N－ジ－(C₁－C₇－アルキルアミノ)－C₁－C₇－アルキル]－ピペラジン－1－イル、モルホリノ、チオモルホリノ、S－オキソチオモルホリノ、C₁－C₇－アルカンスルホニルアミノ、カルバモイル、N－モノーもしくはN，N－ジ－(C₁－C₇－アルキル、C₁－C₇－アルコキシ－C₁－C₇－アルキル、アミノ－C₁－C₇－アルキルおよび/または(N'－モノーもしくはN'，N'－ジ－(C₁－C₇－アルキル)－アミノ－C₁－C₇－アルキル)－カルバモイル、ピロリジン－1－カルボニル、ピペリジン－1－カルボニル、ピペラジン－1－カルボニル、4－(C₁－C₇－アルキル)ピペラジン－1－カルボニル、モルホリン－1－カルボニル、チオモルホリン－1－カルボニル、S－オキソチオモルホリン－1－カルボニル、スルホ、C₁－C₇－アルカンスルホニル、C₁－C₇－アルカンスルフィニル、スルファモイル、N－モノーもしくはN，N－ジ－(C₁－C₇－アルキル)－スルファモイル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、シアノおよびニトロ；

【0021】

例えば、これは好ましくは、C₁－C₇－アルコキシ、カルバモイル、N－モノーもしくはN，N－ジ－(C₁－C₇－アルキルおよび/またはC₁－C₇－アルキルオキシ－C₁－C₇－アルキル)－カルバモイル、N－モノーもしくはN，N－ジ－{[非置換N'－モノーもしくはN'，N'－ジ－(C₁－C₇－アルキル)－置換]－カルバモイル、スルファモイル、N－モノーもしくはN，N－ジ－(C₁－C₇－アルキル)－スルファモイル、ピペリジノ、ピペラジノ、N－C₁－C₇－アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、S－オキソチオモルホリノおよびS，S－ジオキソチオモルホリノから成る群から独立して選択される1個以上、とりわけ1～4個の置換基で置換されたフェニルまたはナフチルであってよく、R²の場合、置換もしくは非置換アリールは非置換であるか、または1個以上、とりわけ3個まで、よりとりわけ2個までの置換基で、好ましくはオルト位以外で、より好ましくはメタ位で1個以下の置換基で、最も好ましくはメタ位で1個の置換基および/またはパラ位で1個の置換基で、最も好ましくはメタ位で1個の置換基で、またはとりわけパラ位で1個の置換基で置換されているフェニルまたはナフチ

ルであり、ここで当該置換基は C_1-C_7 -アルキル、アミノ- C_1-C_7 -アルキル、 $N-C_1-C_7$ -アルカノイルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、 $N-C_1-C_7$ -アルカンスルホニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル、カルバモイル- C_1-C_7 -アルキル、 $[N$ -モノ-もしくは N , N -ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-カルバモイル]- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンスルフィニル- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンスルホニル- C_1-C_7 -アルキル、ハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_7 -アルコキシ、アミノ、 N -モノ-もしくは N , N -ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-アミノ、 C_1-C_7 -アルカノイルアミノ、 C_1-C_7 -アルカンスルホニルアミノ、カルバモイル、 N -モノ-もしくは N , N -ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-カルバモイル、 C_1-C_7 -アルカンスルホニル、スルファモイル、 N -モノ-もしくは N , N -ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-スルファモイル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、シアノおよびニトロから成る群から独立して選択される。

【0022】

置換もしくは非置換アリール R^2 の場合、 R^2 は好ましくはフェニルであり、これは非置換であるか、または好ましくはメタ位で、(より好ましくは1回)メタ位(好ましくは1回まで)およびパラ位で、またはパラ位で、下記群から独立して選択される1~3個の基で置換されている： C_1-C_7 -アルキル、ヒドロキシル- C_1-C_7 -アルキル、アミノ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキル、 $N-C_1-C_7$ -アルカノイルアミノ- C_1-C_7 -アルキル、 $N-C_1-C_7$ -アルカンスルホニル-アミノ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンスルホニル- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンスルフィニル- C_1-C_7 -アルキル、ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、オキソ-ピロリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ピペリジノ- C_1-C_7 -アルキル、ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-(C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキルもしくは C_3-C_{10} -シクロアルキル)-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-(アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-[N -モノ-もしくは N , N -ジ- (C_1-C_7 -アルキルアミノ)- C_1-C_7 -アルキル]-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、4-(C_1-C_7 -アルカノイル)-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、オキソ-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、ピロリジン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、ピペリジン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、4-(C_1-C_7 -アルキル)ピペラジン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、モルホリン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、チオモルホリン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、 S -オキソ-もしくは S , S -ジオキソチオモルホリン-1-カルボニル- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカノイルもしくは C_3-C_{10} -シクロアルキル)-オキソ-ピペラジン-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、モルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、チオモルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、 S -モノ-もしくは S , S -ジオキソ-チオモルホリノ- C_1-C_7 -アルキル、イミダゾール-1-イル- C_1-C_7 -アルキル、カルバモイル- C_1-C_7 -アルキル、 $[N$ -モノ-もしくは N , N -ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-カルバモイル]- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンスルフィニル- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカンスルホニル- C_1-C_7 -アルキル、ハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_7 -アルコキシ、アミノ、 N -モノ-もしくは N , N -ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-アミノ、 C_1-C_7 -アルカノイルアミノ、ピロリジノ、オキソ-ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、4-(C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキルもしくは C_3-C_{10} -シクロアルキル)-ピペラジン-1-イル、4-(アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-ピペラジン-1-イル、4-[N -モノ-もしくは N , N -ジ- (C_1-C_7 -アルキルアミノ)- C_1-C_7 -アルキル]-ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、 S -オキソ-もしくは S , S -ジオキソチオ

10

20

30

40

50

モルホリノ、 C_1-C_7 -アルカンスルホニルアミノ、カルバモイル、 N -モノーもしくは
 N 、 N -ジ- (C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルキ
 ル、アミノ- C_1-C_7 -アルキルおよび/または (N' -モノーもしくは N' 、 N' -
 ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-アミノ- C_1-C_7 -アルキル)-カルバモイル、ピロ
 リジン-1-カルボニル、ピペリジン-1-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、
 4-(C_1-C_7 -アルキル)ピペラジン-1-カルボニル、モルホリン-1-カルボニ
 ル、チオモルホリン-1-カルボニル、 S -オキソーもしくは S 、 S -ジオキソチオモル
 ホリン-1-カルボニル、スルホ、 C_1-C_7 -アルカンスルホニル、 C_1-C_7 -アル
 カンスルフィニル、スルファモイル、 N -モノーもしくは N 、 N -ジ- (C_1-C_7 -アル
 キル)-スルファモイル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、 S -オ
 キソ-チオモルホリノスルホニル、 S 、 S -ジオキソチオモルホリノスルホニル、シアノ
 およびニトロ。

10

【0023】

置換もしくは非置換ヘテロシクリルにおいて、ヘテロシクリルは好ましくはヘテロ環式
 基であり、これは不飽和(=環内に可能な最高数の共役二重結合を担持する)、飽和または
 部分飽和であり、かつ好ましくは単環式、またはより広い本発明の局面において二環式
 もしくは三環式環である；そして3~24、より好ましくは4~16、最も好ましくは4
 ~10、最も好ましくは6個の環原子を有しており；ここで1個以上、好ましくは1~4
 、とりわけ1または2個の炭素環原子が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される
 ヘテロ原子で置換されており、結合環は好ましくは4~12個、とりわけ5~7個の環原子
 を有し；当該ヘテロ環式基(ヘテロシクリル)は非置換であるか、または1個以上、とり
 わけ1~3個の置換アルキルについて上記定義の置換基から成る群から独立して選択さ
 れる置換基で置換されており；そしてここで、ヘテロシクリルはとりわけオキシラニル、
 アジリニル、アジリジニル、1, 2-オキサチオラニル、チエニル(=チオフェニル)、
 フラニル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル、チアントレニル、イソベンゾ
 フラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H-ピロリル、ピロリル、ピロリニル、ピロ
 リジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジ
 ニル、ピラゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イ
 ソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、
 ピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、(S -オキソまたは S 、 S -ジオキソ
)-チオモルホリニル、インドリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、とりわけ1, 4-
 ジアゼパニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、
 クマリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、4H-キノリジニル
 、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒ
 ドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾ
 チオフェニル、ジベンゾチオフェニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、
 キナゾリニル、キナゾリニル、シノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、ベーターカル
 ボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フ
 ラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロ
 マニル、クロマニル、ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルおよび2, 3-ジヒドロ
 -ベンゾ[1, 4]ジオキシ-6-イルから成る群から選択されるヘテロシクリル基で
 あり、これらの基は各々非置換であるか、または置換アリールについて上記のものおよび
 /またはオキソから選択される、1個以上、好ましくは3個までの置換基で置換されてい
 る。

20

30

40

【0024】

R^1 の場合、置換もしくは非置換ヘテロシクリルは好ましくはピロリル、オキソ-ピロ
 リル、2, 3-ジヒドロインドリル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロインドリルまたは1
 H-ピリジン-2-オニルであり、これらは各々非置換であるか、または置換もしくは非
 置換アリール R^1 について上記のものから独立して選択される1~3個の置換基で置換さ
 れている。

50

【0025】

R²の場合、置換もしくは非置換ヘテロシクリルは好ましくはピリジル、ピラゾリル、チオフェニル、キノリニル、イソキノリニルまたは1H-ベンゾイミダゾリルであり、これらは各々非置換であるか、またはアリールR²についての置換基として上記のものまたはとりわけC₁-C₇-アルキル、アミノ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルカノイルアミノ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルカンスルホニル-アミノ-C₁-C₇-アルキル、カルバモイル-C₁-C₇-アルキル、[N-モノ-もしくはN, N-ジ- (C₁-C₇-アルキル)-カルバモイル]-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルフィニル-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカンスルホニル-C₁-C₇-アルキル、ハロ、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルコキシ、アミノ、N-モノ-もしくはN, N-ジ- (C₁-C₇-アルキル)-アミノ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ、C₁-C₇-アルカンスルホニルアミノ、カルバモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ- (C₁-C₇-アルキル)-カルバモイル、C₁-C₇-アルカンスルホニル、スルファモイル、N-モノ-もしくはN, N-ジ- (C₁-C₇-アルキル)-スルファモイル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、シアノおよびニトロから成る群から独立して選択される1~3個の基で置換されている。

10

【0026】

Xは好ましくはCH(とりわけ式(I)のJAK2阻害剤について)または好ましくはN(とりわけ式(I)のJAK3阻害剤について)である。

【0027】

20

R²において、好ましくは1個以下の置換基が(もし置換基が存在するならば)オルト位およびメタ位に存在する。すなわち、当該置換基または複数の置換基が好ましくはパラ位に存在し、1個以下のものがオルトおよびメタ位に存在する。

【0028】

R³およびR⁴について、それぞれ水素がとりわけ好ましい。

【0029】

「処置」は予防的および治療的処置のいずれも含む。

【0030】

プロテインチロシンキナーゼ(とりわけJAK2および/またはJAK3キナーゼ)介在性疾患は、プロテインチロシンキナーゼの阻害、とりわけJAK(好ましくはJAK2および/またはJAK3)キナーゼまたはTYK2の阻害、よりとりわけJAK2キナーゼの阻害(処置する疾患について、とりわけ増殖性疾患、例えば腫瘍疾患、白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症および骨髄化生を伴う骨髄線維症が記載され得る)および/またはJAK3キナーゼ(好ましくは臓器移植拒絶、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、リウマチ性関節炎、乾癬、皮膚炎、クローン病、1型糖尿病および1型糖尿病の合併症のような疾患の(例えば免疫抑制による)処置が好ましいとして記載される)の阻害に有利な方法で(例えば1個以上の症状の改善、疾患発症の遅延、一時的または完全な疾患の治癒まで)応答するような障害である。

30

【0031】

塩(「またはその複数の塩」もしくは「またはその塩」により意味されるそれは、単独でまたは遊離形の式(I)の化合物との混合物で存在していてもよい)は、好ましくは薬学的に許容される塩である。

40

【0032】

かかる塩を、例えば酸付加塩、とりわけ薬学的に許容される塩として、好ましくは有機酸もしくは無機酸で、塩基性窒素原子を有する式(I)の化合物から形成する。好適な無機酸は例えば、ハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸、またはリン酸である。好適な有機酸は、例えばカルボン酸またはスルホン酸、例えばフマル酸またはメタンスルホン酸である。

【0033】

単離または精製目的で、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を用いることも可能である。治療的使用のためには、薬学的に許容される塩または遊離

50

化合物のみが使用され（医薬製剤の形態で適用可能であるとき）、したがってこれらが好ましい。

【0034】

遊離形の新規化合物と、例えば新規化合物の精製または同定における中間体として使用可能な塩を含むその塩形の密接な関係から、本明細書の遊離化合物に関するあらゆる記載は、適当かつ便宜であるとき、対応する塩についても記載されているものと理解される。

【0035】

式（I）の化合物は、本明細書に記載のとおり、有用な薬理学的特徴を有する。

それらは様々なプロテインチロシンキナーゼ、とりわけとりわけJAK2および／またはJAK3受容体チロシンキナーゼを阻害する。

10

【0036】

本発明の化合物のJAK2受容体チロシンキナーゼ活性阻害剤としての効果を、下記の通りに示すことができる（“実施例に記載されているものの別法”）：

JAK2タンパク質のアミノ酸ドメインASP751-VAL1129を含むバキュロウイルスをProQinase, Freiburg, Germanyから得ることができる。このウイルスを下記の通りスケールアップする：ウイルス含有培地をトランスフェクト細胞培地から回収し、力価を増加させるための感染に用いる。感染の2ラウンド後に得られたウイルス含有培地を、大スケールタンパク質発現に用いる。大スケールタンパク質発現のために、100cm²丸底組織培養プレートに5×10⁷細胞／プレートで播種し、ウイルス含有培地1mLで感染させる（約5MOI）。3日後、細胞をプレートから掻き出し、500rpmで5分間遠心分離する。10-20、100cm²プレート由来の細胞ペレットを氷冷溶解バッファー（25mM Tris-HCl、pH7.5、2mM EDTA、1%NP-40、1mM DTT、1mM MPMSF）50mLに再懸濁する。細胞を氷上で15分間攪拌し、次に5000rpmで20分間遠心分離する。遠心分離した細胞溶解物を2mLグルタチオンセファロースカラムにロードし、タンパク質を25mM Tris-HCl、pH7.5、2mM EDTA、1mM DTT、200mM NaClの10mLで3回洗浄する。GSTタグ化タンパク質を25mM Tris-HCl、pH7.5、10mM還元グルタチオン、100mM NaCl、1mM DTT、10%グリセロールの10回適用（各1mL）で溶出させて、-70℃で貯蔵する。

20

【0037】

JAK2の活性を、阻害剤の存在下または非存在下で[γ-33P]ATP由来の33Pの適切な基質への導入を測定してアッセイする[Garcia-Echeverria C, Pearson MA, Marti A, et al (2004) In vivo antitumor activity of NVP-AEW541 - A novel, potent, and selective inhibitor of the IGF-IR kinase. Cancer Cell; 5: 231-239]。試験化合物をDMSO（10mM）に溶解させ、-20℃で貯蔵する。連続希釈をDMSOで新たに調製し、これは試験溶液の1000倍濃縮されている（希釈前プレート）。これをさらに純水で希釈して、3%DMSO中3倍濃縮試験溶液を含む「マスタープレート」を得る。該アッセイの最終体積は、試験溶液10μL（1%DMSO）、Garcia-Echeverria (2004)および下記セクションに記載のアッセイ成分を含むアッセイ混合物10μLおよび酵素10μLを含む30μLである。ピペティング工程をプログラムし、MultiPROBE Iix, MultiPROBE IILx またはHamiltonSTAR ロボットで、96ウェルフォーマットで行うことができる。

30

40

【0038】

プロテインキナーゼアッセイをGarcia-Echeverria（上記参照）に詳細に記載されている通りに行う。JAK2のアッセイは、96ウェルプレート中、周囲温度で10分間（フィルター結合法）または30分間（フラッシュプレート）、最終体積30μL（300ng GST-JAK2、20mM Tris-HCl、pH7.5、1.0mM MnCl₂、10mM MgCl₂、1mM DTT、3μg/mL ポリ（Glu, Tyr）4:1、1%DMSOおよび1.0μM ATP（γ-[³³P]-ATP 0.1μCi）を含む）で行う；該アッセイを125mM EDTA 20μLを加えて終了する。

50

フィルター結合法によるリン酸化ペプチドの捕捉を下記の通りに行う：反応混合物 40 μ L を、予めメタノールで 5 分間浸漬し、水で濯ぎ、0.5% H_3PO_4 で 5 分間浸漬し、そして真空源を取り外した真空マニフォールドにマウントした Immobilon-PVDF 膜に移す。全サンプルをスポットした後、真空を取り付け、各ウェルを 0.5% H_3PO_4 200 μ L で濯ぐ。自由膜を除去し、シェーカー上で、1.0% H_3PO_4 で 4 回、エタノールで 1 回洗浄する。周囲温度で乾燥させ、Packard TopCount 96 ウェルフレームにマウントし、そして Microscint 10 μ L / ウェルを加えた後、膜を計測する。最終的にプレートを密封し、そしてマイクロプレートシンチレーションカウンター (TopCount NXT, TopCount NXT HTS, PerkinElmer, Brussels, Belgium) で計測する。

【0039】

10

フラッシュプレート法によるアッセイを、全体積 30 μ L、RT で、常套の 96 ウェルフラッシュプレート中で行う。30 分後に、125 mM EDTA 20 μ L を加えて反応を停止する。該アッセイプレートを PBS で 3 回洗浄し、室温で乾燥させる。プレートを密封し、マイクロプレートシンチレーションカウンター (TopCount NXT, TopCount NXT HTS) で計測する。4 つの濃度 (通常 0.01、0.1、1 および 10 μ M) での各化合物の阻害率の直線回帰分析 (2 連) によって、または 10 μ M で開始し、その後 1:3 希釈する 8 つの点の IC_{50} として、 IC_{50} 値を計算する。本発明の化合物について、5 nM ~ 5 μ M の範囲の IC_{50} 値が式 (I) の化合物で見出すことができる。

【0040】

20

あるいは、下記アッセイを行う：

1. JAK キナーゼアッセイ (ランスアッセイ)

JAK-2 または JAK-3 酵素活性を、時間分解蛍光エネルギー移動技術を用いて測定する。合成的にビオチニル化したペプチド基質 (GGEEEFYFELVKKKK、配列番号 3) の、ATP 存在下、JAK-2 または JAK-3 によるリン酸化を、ユーロピウム標識化抗ホスホチロシン抗体およびストレプトアビジン-アロフィコシアニンを用いて定量する。これらのアッセイに用いる JAK-2 および JAK-3 酵素のいずれもが、全長タンパク質のキナーゼドメイン (JH-1 ドメイン) を含み、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 融合タンパク質として用いる。

【0041】

阻害剤をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させる。希釈物を 90% DMSO 中で製造し、その後 8 点濃度応答を行うのに必要なさらなる希釈工程を行う。

30

【0042】

反応混合物は希釈化合物 5 μ L、アッセイバッファー 10 μ L および酵素希釈物 5 μ L から成る。60 分間室温でインキュベーションした後、該反応を EDTA の添加によって停止する。生成物の検出のために、抗ホスホチロシン抗体およびストレプトアビジン-APC を加え、60 分後に当該サンプルを EnVision 2102 Multilabel Reader (Perkin Elmer, Inc., Wellesley, MA, USA、以後、「PerkinElmer」と称する) で、励起波長 320 nm、放出波長 665 nm で測定する。

【0043】

あるいは、該キナーゼアッセイを Garcia-Echeverria et al [(2004), Cancer Cell; 5: 231-239] に詳細に記載のとおり、96 ウェルプレート中、周囲温度で 10 分間 (フィルター結合法) または 30 分間 (フラッシュプレート)、最終体積 30 μ L (GST-JAK-2 または GST-JAK-3、20 mM Tris-HCl、pH 7.5、0-1.0 mM MnCl_2 、1-10 mM MgCl_2 、1 mM ジチオスレイトール (DTT)、3 μ g/mL ポリ (Glu, Tyr) 4:1、1% DMSO および 1.0 μ M ATP (γ -[^3P]-ATP 0.1 μ Ci) を含む) で行う；該アッセイを 125 mM エチレンジアミンテトラアセテート (EDTA) 20 μ L を加えて終了する。フィルター結合法によるリン酸化ペプチドの捕捉を下記の通りに行う：反応混合物 40 μ L を、予めメタノールで 5 分間浸漬し、水で濯ぎ、0.5% H_3PO_4 で 5 分間浸漬し、そして真空源を取り外した真空マニフォールドにマウントした Immobilon-PVDF 膜に移す。全

40

50

サンプルをスポットした後、真空を取り付け、各ウェルを0.5% H_3PO_4 200 μl で濯ぐ。自由膜を除去し、シェーカー上で、1.0% H_3PO_4 で4回、エタノールで1回洗浄する。周囲温度で乾燥させ、Packard TopCount 96 ウェルフレーム（現在のPerkinElmer）にマウントし、そしてMicroscint（PerkinElmer）10 μl /ウェルを加えた後、膜を計測する。最終的にプレートを密封し、そしてマイクロプレートシンチレーションカウンター（TopCount NXT, TopCount NXT HTS, PerkinElmer, Brussels, Belgium）で計測する。

【0044】

これらのアッセイにおいて、本発明の化合物は約0.1–1000 nMの IC_{50} 値を有する。

【0045】

2. JAK-2およびJAK-3アッセイ（フィルター結合/フラッシュプレートキナーゼアッセイ）：

酵素活性：3倍濃縮化合物溶液10 μL と対応する基質混合物（ペプチド基質、ATPおよび $[\gamma\text{-}^3\text{P}]\text{ATP}$ ）10 μL を混合して酵素活性を測定し、そしてアッセイバッファー中GST-JAK-2およびGST-JAK-3の3倍濃縮溶液10 μL をそれぞれ加えて反応を開始する。125 mM EDTA 20 μL を加えて酵素反応を停止する。基質への ^3P の取り込みを、フィルター結合（FB）またはフラッシュプレート（FP）法によって定量する：

キナーゼ反応：該アッセイを、96ウェルプレート中、室温で10分間（FB）、最終体積30 μL （JAK-2：200 ng GST-JAK-2、20 mM Tris-HCl、pH 7.5、10 mM MgCl_2 、1.0 mM MnCl_2 、1 mM DTT、3 $\mu\text{g/mL}$ ポリ-EY、1% DMSOおよび1.0 μM ATP（ $\gamma\text{-}[^3\text{P}]\text{ATP}$ 0.1 μCi ）；

JAK-3：15 ng GST-JAK-3、20 mM Tris-HCl、pH 7.5、10 mM MgCl_2 、1 mM DTT、1% DMSO、3 $\mu\text{g/mL}$ ポリ-EYおよび3.0 μM ATP（ $\gamma\text{-}[^3\text{P}]\text{ATP}$ 0.1 μCi ）を含む）で行う：

【0046】

フィルター結合法：FB法によるリン酸化ペプチドの捕捉を下記の通りに行う：停止した反応混合物40 μL を予めメタノールで5分間浸漬し、水で濯ぎ、0.5% H_3PO_4 で5分間浸漬し、そして真空源を取り外した真空マニフォールドにマウントしたImmobilon-PVDF（Millipore, Eschborn, Germany）膜に移した。スポットした後、真空を取り付け、各ウェルを0.5% H_3PO_4 200 μl で濯ぐ。自由膜を除去し、シェーカー上で、1.0% H_3PO_4 で4回、エタノールで1回洗浄する。周囲温度で乾燥させ、Packard TopCount 96 ウェルフレームにマウントし、そしてMicroscint（商標）10 μl /ウェルを加えた後、膜を計測する。最終的にプレートを密封し、そしてマイクロプレートシンチレーションカウンター（TopCount NXT, TopCount NXT HTS）で計測する。

【0047】

フラッシュプレート法：リン酸化基質の捕捉のために（60分、RT）、96ウェル標準FP（すなわち、各ウェルの内部が恒久的にポリスチレンベースシンチラントで被覆されているポリスチレンマイクロプレート）を用いる。該アッセイプレートをPBSで3回洗浄し、室温で乾燥させる。プレートを密封し、マイクロプレートシンチレーションカウンター（TopCount NXT, TopCount NXT HTS）で計測する。

【0048】

IC_{50} の計算：4パラメーターロジスティック方程式を用いて、各化合物の8濃度（通常10、3.0、1.0、0.3、0.1、0.030、0.010および0.003 μM ）での阻害率の IC_{50} 値（IDBS XLfit）を計算する。

好ましくは、実施例186に記載の試験系を用いる。

好ましくは、0.1 nM–10 μM 、例えば3 nM未満–5 μM 、最も好ましくは0.1 nM–1000 nMの IC_{50} 値が、上記試験系において見出される。

10

20

30

40

50

【0049】

式（I）の化合物の活性をインビボで測定することもできる：

J A K－2 インビボ

該アッセイを、2006年2月14日にオンラインで公開されたG. Wernig, T. Mercher, R. Okabe, R.L. Levine, B. H. Lee, D.G. Gilliland, Blood First Edition paper ; DOI 10, 1182/blood-2005-12-4824に記載の通りに行うことができる。

【0050】

これらの試験に基づいて、本発明の式（I）の化合物は、とりわけプロテインキナーゼに依存する障害、とりわけJ A K 2 キナーゼ活性によって介在される増殖性疾患に対する治療効果を示す。

10

【0051】

さらに、さらなるプロテインキナーゼ、例えばT y k 2、c－s r c、F l t－3、K D Rおよび他のもの（これらの各々についての試験系は当該技術分野において既知である）は、本発明の化合物によって阻害され得る。

【0052】

温血動物に適用する有効成分の用量は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的状态；処置する状態の重症度；投与経路；患者の腎および肝機能；および使用する具体的な化合物を含む様々な因子に基づく。通常の技術を有する医師、臨床医または獣医は、状態の予防、反転または進行の停止に必要な薬剤の有効量を容易に決定および予測することができる。毒性なしに効果を得る薬剤の濃度範囲を達成する最適な予測には、標的部

位に対する薬剤の利用能の動態に基づくレジメンが必要である。これは薬剤の分散、平衡および排出の検討を含む。温血動物、例えば体重約70kgのヒトに投与するための式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩の用量は、好ましくは約3mg～約5g、より好ましくは約10mg～約1.5g／ヒト／日であり、好ましくは同じサイズであり得る1～3回の単用量に分割する。通常、小児には成人の用量の半分を投与する。

20

【0053】

式（I）の化合物を、単独で、または1種以上の他の治療剤との組合せで投与することができ、可能な組合せ療法は固定された組合せ剤の形態、または本発明の化合物と1種以上の他の治療剤を交互にまたは互いに独立して投与する形態、または固定された組合せ剤と1種以上の他の治療剤の組合せ投与の形態を取り得る。とりわけ腫瘍治療のために、化学療法、放射線療法、免疫療法、外科的介入またはこれらの組合せとの組合せにおいて、さらにまたはそれらの加えて、式（I）の化合物を投与することができる。上記のとおり他の処置戦略の流れにおけるアジュバント治療としての長期治療が等しく可能である。他の可能性のある処置は、例えばリスクのある患者における腫瘍退縮後の患者の状態の維持療法、または、化学予防治療でさえある。

30

【0054】

したがって、式（I）の化合物を他の抗増殖性化合物との組合せにおいて有利に使用することができる。かかる抗増殖性化合物には下記のものが含まれるが、これらに限定されない：アロマトラーゼインヒビター；抗エストロゲン剤；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化化合物；アルキル化化合物；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化プロセスを誘導する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗新生物性代謝拮抗剤；プラチナ化合物；プロテインまたは脂質キナーゼ活性を標的とする／減少させる化合物およびさらなる抗血管形成化合物；プロテインまたは脂質ホスファターゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン剤；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的応答修飾剤；抗増殖性抗体；ヘパラーゼ阻害剤；Ras発がん遺伝子アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液学的悪性腫瘍の処置に用いる化合物；F l t－3の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物；H s p 9 0阻害剤、例えば17-AAG（17-アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507）、17-DMA G（17-ジメチルアミノエチ

40

50

ルアミノー１７ーデメトキシゲルダナマイシン、NSC707545）、IPI-504、Conforma TherapeuticsのCNF1010、CNF2024、CNF1010；テモゾロミド（TEMODAL（登録商標））；キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、例えばGlaxoSmithKlineのSB715992またはSB743921、またはCombinatoRxのペンタミジン／クロルプロマジン；MEK阻害剤、例えばArray PtoPharmaのARRY142886、AstraZenecaのAZD6244、PfizerのPD181461、ロイコボリン、EDG結合剤、抗白血病化合物、リボスクレオチドレダクターゼ阻害剤、S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤、抗増殖性抗体または他の化学療法化合物。さらに、あるいはもしくは加えて、それらを他の腫瘍処置アプローチ、例えば手術、電離放射線、光線力学療法、例えばコルチコステロイドを含むインプラント、ホルモンとの組合せで使用することができ、またはそれらを放射線増感剤として使用することができる。また、抗炎症性および／または抗増殖性処置において、抗炎症剤との組合せが含まれる。組合せはまた、抗ヒスタミン剤物質、気管支拡張剤、NSAIDまたはケモカイン受容体のアンタゴニストとも可能である。

10

【0055】

「アロマターゼインヒビター」なる用語は、本明細書において使用するとき、エストロゲン生産を阻害し、すなわち基質のアンドロステンジオンおよびテストステロンのエストロンおよびエストラジオールへのそれぞれの変換を阻害する化合物に関する。かかる用語には、ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびホルメスタン、およびとりわけ非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールが含まれるが、これらに限定されない。エキセメスタンは例えば、AROMASINの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ホルメスタンは例えば、LENTARONの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ファドロゾールは例えば、AFEMAの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。アナストロゾールは例えば、ARIMIDEXの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。レトロゾールは例えば、FEMARAまたはFEMARの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。アミノグルテチミドは例えば、ORIMETENの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。アロマターゼインヒビターである化学療法剤を含む本発明の組合せ剤が、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳がんの処置にとりわけ有用である。

20

30

【0056】

「抗エストロゲン剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの効果と拮抗する化合物に関する。かかる用語には、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩が含まれるが、これらに限定されない。タモキシフェンは例えば、NOLVADEXの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ラロキシフェン塩酸塩は例えば、EVISTAの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。フルベストラントは、US 4,659,516に記載の通りに製剤することができるか、または例えば、FASLODEXの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。抗エストロゲン剤である化学療法剤を含む本発明の組合せ剤が、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳がんの処置にとりわけ有用である。

40

【0057】

「抗アンドロゲン剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、アンドロゲンホルモンの生物学的効果を阻害することができるあらゆる物質に関し、例えばUS 4,636,505に記載のとおり製剤することができるピカルタミド（CASODEX）を含むが、これに限定されない。

【0058】

「ゴナドレリンアゴニスト」なる用語は、本明細書において使用するとき、アバレリク

50

ス、ゴセレリンおよびゴセレリン酢酸塩を含むが、これらに限定されない。ゴセレリンはUS 4,100,274に記載されており、例えばZOLADEXの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。アバレリクスは例えば、US 5,843,901に記載のとおりに製剤することができる。

【0059】

「トポイソメラーゼⅠ阻害剤」なる用語には、本明細書において使用するとき、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシおよびそのアナログ、9-ニトロカンプトテシおよび巨大分子カンプトテシ結合PNU-166148 (WO 99/17804の化合物A1)が含まれるが、これらに限定されない。イリノテカンは例えば、CAMPTOSARの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。トポテカンは例えば、HYCAMTIN (商標)の商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。

10

【0060】

「トポイソメラーゼⅡ阻害剤」なる用語には、本明細書において使用するとき、アントラサイクリン、例えばドキソルビシン (リポソーム製剤を含む、例えばCAELYX)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン、アントラキノントキサントロンおよびロソキサントロン、およびポドフィロトキシン、エトポシド、およびテニポシドが含まれるが、これらに限定されない。エトポシドは例えば、ETOPOPHOSの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。テニポシドは例えば、VM-26-BRISTOLの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ドキソルビシンは例えば、ADRIBLASTINまたはADRIAMYCINの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。エピルビシンは例えば、FARMORUBICINの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。イダルビシンは例えば、ZAVEDOSの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ミトキサントロンは例えば、NOVANTRONの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。

20

【0061】

「微小管活性化化合物」なる用語は、微小管安定化化合物、微小管脱安定化化合物および微小管重合阻害剤に関し、タキサン、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、とりわけビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン、とりわけビンクリスチン硫酸塩およびビノレルビン、ディスコデルモリド、コヒチンおよびエポチロンおよびその誘導体、例えばエポチロンBおよびDまたはその誘導体を含むが、これらに限定されない。パクリタキセルは例えば、TAXOLの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ドセタキセルは例えば、TAXOTEREの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ビンブラスチン硫酸塩は例えば、VINBLASTIN R. P.の商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ビンクリスチン硫酸塩は例えば、FARMISTINの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ディスコデルモリドは例えば、US 5,010,099に記載のとおりに得ることができる。また、WO 98/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461 および WO 00/31247に記載のエポチロン誘導体が含まれる。エポチロンAおよび/またはBが特に好ましい。

30

40

【0062】

「アルキル化化合物」なる用語は、本明細書において使用するとき、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファランまたはニトロソウレア (BCNUまたはGliadel)が含まれるが、これらに限定されない。シクロホスファミドは例えば、CYCLOSTINの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。イフォスファミドは例えば、HOLOXANの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。

【0063】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「HDAC阻害剤」なる用語は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、抗増殖性活性を有する化合物に関する。これは、WO 02/22577に

50

記載の化合物、とりわけN-ヒドロキシ-3-[4-[[(2-ヒドロキシエチル) [2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドおよびその薬学的に許容される塩を含む。これはさらに、とりわけスベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)を含む。

【0064】

「抗新生物代謝拮抗剤」なる用語には、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA脱メチル化化合物、例えば5-アザシチジンおよび葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキシドを含むが、これらに限定されない。カペシタビンを例えば、XELODAの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。ゲムシタビンを例えば、GEMZARの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。

10

【0065】

「プラチナ化合物」なる用語は、本明細書において使用するとき、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナムおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは例えば、CARBOPLATの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。オキサリプラチンは例えば、ELOXATINの商品名で、例えば市販されている形態で投与することができる。

【0066】

20

「プロテインまたは脂質キナーゼ活性を標的とする／減少させる化合物」；または「プロテインまたは脂質ホスファターゼ活性」；または「さらなる抗血管形成化合物」なる用語は、本明細書において使用するとき、プロテインチロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば下記のものを含むが、これらに限定されない：

a) 血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えばPDGFRの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、とりわけPDGF受容体を阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111；

30

b) 繊維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物；

c) インシュリン様増殖因子受容体I(IGF-IR)の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えばIGF-IRの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、とりわけIGF-I受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、例えばWO 02/092599に記載の化合物、またはIGF-I受容体の細胞外ドメインまたはその増殖因子を標的とする抗体；

d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、またはエフリンB4阻害剤；

e) Axl受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物；

40

f) Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物；

【0067】

g) Kit/SCFR受容体チロシンキナーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えばイマチニブ；

h) C-kit受容体チロシンキナーゼ(PDGFRファミリーの一部)の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えばc-kit受容体チロシンキナーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、とりわけc-kit受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；

50

i) c-Abl ファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合生成物（例えば BCR-Abl キナーゼ）および変異体の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えば c-Abl ファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合生成物の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えば N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えば イマチニブまたは ニロチニブ (AMN107) ; PD180970 ; AG957 ; NSC680410 ; ParkeDavis の PD173955 ; または ダサチニブ (BMS-354825)

j) プロテインキナーゼ C (PKC) のメンバーおよびセリン/スレオニンキナーゼの Raf ファミリー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt および Ras/MAK ファミリーのメンバー、および/またはサイクリン依存性キナーゼファミリー (CDK) のメンバーの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、とりわけ US 5,093,330 に記載のスタウロスポリン誘導体、例えば ミドスタウリン ; さらなる化合物の例には、例えば UCN-01、サフィンゴール、BAY43-9006、ブリオスタチン1、ペリフォシン ; イルモフォシン ; RO318220 および RO320432 ; GO6976 ; Isis3521 ; LY333531 / LY379196 ; イソキノリン化合物、例えば WO 00/09495 に記載のもの ; FTI ; PD184352 または QAN697 (P13K 阻害剤) または AT7519 (CDK 阻害剤) が含まれる ;

【0068】

k) プロテインチロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えば プロテインチロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物は、イマチニブメシレート (GLEEVEC) または チルホスチンを含む。チルホスチンは好ましくは低分子量 ($M_r < 1500$) 化合物またはその薬学的に許容される塩、とりわけ化合物のベンジリデンマロニトリルクラスまたは S-アリアルベンゼンマロニトリル、もしくは 2 基質キノリンクラスから選択される化合物、よりとりわけチルホスチン A23 / RG-50810 ; AG99 ; チルホスチン AG213 ; チルホスチン AG1748 ; チルホスチン AG490 ; チルホスチン B44 ; チルホスチン B44 (+) エナンチオマー ; チルホスチン AG555 ; AG494 ; チルホスチン AG556、AG957 および アダホスチン (4- { [(2, 5-ジヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} -安息香酸アダマンチルエステル ; NSC 680410、アダホスチン) からなる群から選択される任意の化合物である ;

【0069】

l) 受容体チロシンキナーゼ (ホモ-またはヘテロダイマーとしての EGF-R、ErbB2、ErbB3、ErbB4) の上皮細胞増殖因子ファミリーまたはそれらの変異体の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えば上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物は、とりわけ EGF 受容体チロシンキナーゼファミリー、例えば EGF 受容体、ErbB2、ErbB3 および ErbB4 のメンバーを阻害するか、または EGF もしくは EGF 関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体であり、とりわけ WO97/02266 の例えば実施例 39 に、または EP0 564 409、WO99/03854、EP0520722、EP0 566 226、EP0 787 722、EP0 837 063、US5,747,498、WO98/10767、WO97/30034、WO97/49688、WO97/38983 およびとりわけ WO96/30347 (例えば CP358774 として知られている化合物)、WO96/33980 (例えば化合物 ZD1839) および WO95/03283 (例えば化合物 ZM105180) に一般的かつ具体的に記載されている化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体 ; WO 03 / 013541 に記載されている、例えば トラスツツマブ (HERCEPTIN (商標))、セツキシマブ (Erbix (商標))、イレッサ、Tarceva、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 または E7.6.3、および WO 03/013541 に記載の 7H-ピロロー [2, 3-d] ピリミジン誘導体である ; および

m) c-Met 受容体の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えば c-Met の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、とりわけ c

10

20

30

40

50

－M e t 受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、または c－M e t の細胞外ドメインを標的とするか、または H G F と結合する抗体。

【0070】

さらなる抗血管形成化合物には、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害と無関係ある、それらの活性について他の機構を有する化合物、例えばサリドマイド (T H A L O M I D) および T N P－470 が含まれる。

【0071】

プロテインまたは脂質ホスファターゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物は、例えばホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、またはC D C 25の阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体である。

10

【0072】

細胞分化プロセスを誘導する化合物は、例えばレチン酸、 α － γ －もしくは δ －トコフェロール α － γ －もしくは δ －トコトリエノールである。

【0073】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤なる用語は、本明細書において使用するとき、例えばC o x－2阻害剤、5－アルキル置換2－アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ (C E L E B R E X)、ロフェコキシブ (V I O X X)、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5－アルキル－2－アリールアミノフェニル酢酸、例えば5－メチル－2－(2’－クロロ－6’－フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを含むが、これらに限定されない。

20

【0074】

「ビスホスホネート」なる用語は、本明細書において使用するとき、エトリドン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸およびゾレドロロン酸を含むが、これらに限定されない。「エトリドン酸」は、例えばD I D R O N E Lの商標名の下に例えば市販されている形態で投与することができる。「クロドロロン酸」は、例えばB O N E F O Sの商標名の下に例えば市販されている形態で投与することができる。「チルドロン酸」は、例えばS K E L I Dの商標名の下に例えば市販されている形態で投与することができる。「パミドロロン酸」は、例えばA R E D I A (商標)の商標名の下に例えば市販されている形態で投与することができる。「アレンドロン酸」は、例えばF O S A M A Xの商標名の下に例えば市販されている形態で投与することができる。「イバンドロン酸」は、例えばB O N D R A N A Tの商標名の下に例えば市販されている形態で投与することができる。「リセドロロン酸」は、例えばA C T O N E Lの商標名の下に例えば市販されている形態で投与することができる。「ゾレドロロン酸」は、例えばZ O M E T Aの商標名の下に例えば市販されている形態で投与することができる

30

【0075】

「m T O R阻害剤」なる用語は、ラパマイシンの哺乳類標的 (m T O R) を阻害し、抗増殖性活性を有する化合物、例えばシロリムス (R a p a m u n e (登録商標))、エベロリムス (C e r t i c a n (商標))、C C I－779およびA B T 578に関する。

【0076】

「ヘパラーゼ阻害剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、ヘパリン硫酸塩分解を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物を意味する。当該用語には、限定されないが、P I 88が含まれる。

40

【0077】

「生物応答修飾」なる用語は、本明細書において使用するとき、リンホカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロン γ を意味する。

【0078】

H－R a s、K－R a s、またはN－R a sのような「R a s発がん遺伝子アイソフォーム阻害剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、R a sの発がん遺伝子活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えば「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」、例えばL－744832、D K 8 G 557またはR 115777 (Z a

50

nestra)を意味する。

【0079】

「テロメラーゼ阻害剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、テロメラーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物を意味する。テロメラーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物は、とりわけテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

【0080】

「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物を意味する。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物は、例えばベンガミドまたはその誘導体である。

10

【0081】

「プロテアソーム阻害剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、プロテアソームの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物を意味する。プロテアソームの活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物には、例えばボルテゾミド (Velcade (商標)) およびMLN341が含まれる。

【0082】

「マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または(「MMP阻害剤」)なる用語は、本明細書において使用するとき、コラーゲンペプチド模倣性および非模倣性阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣性阻害剤、バチマスタット およびその経口的に生物学的に利用可能なアナログ、マリマスタット (BB-2516)、プリノマスタット (AG3340)、メタスタット (NSC683551) BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を含むが、これらに限定されない。

20

【0083】

「血液学的悪性腫瘍の処置に用いる薬剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えばFMS様チロシンキナーゼ受容体 (Flt-3R) の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフランシルシトシン (arac) およびビスルファン；およびALK阻害剤、例えば未分化リンパ腫キナーゼを標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。

30

「FMS様チロシンキナーゼ受容体 (Flt-3R) の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物」なる用語は、とりわけFlt-3R受容体キナーゼファミリーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えばPKC412、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248およびMLN518である。

【0084】

「HSP90阻害剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物；ユビキチンプロテアーゼ経路を介してHSP90クライアントタンパク質を分解するか、標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物は、とりわけHSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン (17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラジシコールおよびHDAC阻害剤である。

40

【0085】

「抗増殖性抗体」なる用語は、本明細書において使用するとき、トラスツツマブ (Herceptin (商標))、トラスツツマブ-DM1、エルビタックス、ベバシツマブ (Avastin (商標))、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、PRO64553 (抗CD40) および2C4抗体を含むが、これらに限定されない。抗体は、そのままのポリクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2種のそのままの抗体から

50

形成した複数種の抗体、および所望の生物学的活性を示す長さの抗体フラグメントを意味する。

【0086】

急性骨髄性白血病（AML）の処置のために、式（I）の化合物を標準的な白血病治療との組合せで、とりわけAMLの処置に使用する治療との組合せで、使用することができる。とりわけ、式（I）の化合物を例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および／またはAMLの処置に有用な他の薬剤、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナムおよびPKC412との組合せで使用することができる。

【0087】

「抗白血病化合物」なる用語は、例えばAra-C、デオキシシチジンの2'-アルファ-ヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体であるピリミジンアナログを含む。また、ヒポキサンチン、6-メルカプトプリン（6-MP）およびフルダラビンホスフェートのプリンアナログも含まれる。

【0088】

ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤の活性を標的とするか、減少させるかまたは阻害する化合物、例えばナトリウムブチレートおよびスベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）は、ヒストンデアセチラーゼとして知られている酵素の活性を阻害する。HDAC特異的阻害剤には、MS275、SAHA、FK228（以前のFR901228）、トリコスタチンAおよびUS 6,552,065に記載の化合物、特にN-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドまたはその薬学的に許容される塩、およびN-ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドまたはその薬学的に許容される塩、特に乳酸塩が含まれる。

【0089】

ソマトスタチン受容体アンタゴニストは、本明細書において使用するとき、ソマトスタチン受容体を標的とするか、処置するかまたは阻害する化合物、例えばオクトレオチドおよびSOM230を意味する。

【0090】

腫瘍細胞損傷アプローチは、例えば電離放射線アプローチを意味する。「電離放射線」なる用語は、本明細書において使用するとき、電磁波（例えばX線およびガンマ線）または粒子（例えばアルファ粒子およびベータ粒子）として生じる電離放射線を意味する。電離放射線は放射線療法において提供されるが、これに限定されず、そして当該技術分野において既知である。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)参照。

【0091】

「EDG結合剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、リンパ球再循環を調節する免疫抑制剤のクラス、例えばFTY720を意味する。

【0092】

「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」なる用語は、フルダラビンおよび／またはシトシンアラビノシド（ara-C）、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリビン、6-メルカプトプリン（とりわけALLに対するara-Cとの組合せにおいて）および／またはペントスタチンを含むピリミジンまたはプリンヌクレオシドアナログを意味するが、これらに限定されない。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤はとりわけ、ヒドロキシウレアまたは2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、例えばNandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)に記載のPL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7またはPL-8である。

10

20

30

40

50

【0093】

「S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤」なる用語は、本明細書において使用するとき、US 5,461,076に記載の化合物を含むが、これらに限定されない。

【0094】

また特に、WO 98/35958に記載のVEGFの化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例えば1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩、例えばコハク酸塩、またはWO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819 および EP 0 769 947に記載のもの；Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999)；Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996)；Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998)；および Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)に記載のもの；WO 00/37502 および WO 94/10202に記載のもの；O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)に記載のANGIOSTATIN；O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)に記載のENDOSTATIN；アントラニル酸アミド；ZD 4190；ZD 6474；SU 5416；SU 6668；ベバシツマブ；または抗VEGF抗体または抗VEGF受容体抗体、例えばrhMAbおよびRHUFab、VEGFアプタマー、例えばMacugon；FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG1抗体、Angiozyme (RPI 4610) およびベバシツマブ (Avasitin (商標)) が含まれる。

【0095】

光線力学療法は、本明細書において使用するとき、がんを処置または予防するための光感作化合物として知られている化学物質を用いる治療を意味する。光線力学療法の例には、化合物、例えばVISUDYNEおよびポルフィマーナトリウムでの処置が含まれる。

【0096】

血管形成阻害ステロイドは、本明細書において使用するとき血管新生を阻止または阻害する化合物、例えばアネコルタブ、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11- α -エピヒドロコチゾール、コルテキソロン、17 α -ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンを含む。

【0097】

コルチコステロイドを含むインプラントは、化合物、例えばフルオシノロン、デキサメタゾンを含む。

【0098】

「他の化学療法化合物」は、植物アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト；生物学的応答修飾剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAまたはsiRNA；または他のもしくは未知の作用機構を有するその他の化合物を含むが、これらに限定されない。

【0099】

本発明の化合物は、他の薬剤物質、例えば抗炎症剤、気管支拡張剤または抗ヒスタミン剤との組合せにおいて、とりわけ炎症性疾患、例えば本明細書に記載のものの処置における、例えば当該薬剤の治療活性の増強剤として、または当該薬剤の必要な投与量もしくは潜在的な副作用を減少させるための手段として使用するための共治療化合物としても、有用である。本発明の化合物を固定された医薬組成物において他の薬剤物質と混合することができ、あるいは他の薬剤と別個に、前に、同時にまたは後に投与することができる。したがって、本発明は上記本発明の化合物と抗炎症剤または抗ヒスタミン剤との組合せ剤を含み、当該本発明の化合物と当該薬剤物質は同一または異なる医薬組成物中に存在する。

【0100】

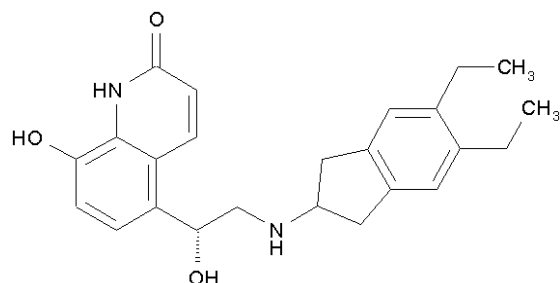
好適な抗炎症剤には、下記のものが含まれる：ステロイド、特にグルココルチコステロイド、例えばブデソニド、ベクラメタゾンジプロピオネート、フルチカゾンプロピオネート

ト、シクレソニドまたはモメタゾンフロエート、またはWO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679（とりわけ実施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99および101に記載のもの）、WO 03/035668、WO 03/048181、WO 03/062259、WO 03/064445、WO 03/072592に記載のステロイド、非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、例えばWO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195、WO 04/005229に記載のもの；LTB4アンタゴニスト、例えばLY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BII284、ONO4057、SB209247およびUS 5451700に記載のもの；LTD4アンタゴニスト、例えばモンテルカストおよびザフィルルカスト；PDE4阻害剤、例えばシロミラスト（A r i f l o（登録商標）、GlaxoSmithKline）、R o f l u m i l a s t（Byk Gulden）、V-11294A（Napp）、BAY19-8004（Bayer）、SCH-351591（Schering-Plough）、A r o f y l l i n e（Almirall Prodesfarma）、PD189659/PD168787（Parke-Davis）、AWD-12-281（Asta Medica）、CDC-801（Celgene）、S e l C I D（商標）CC-10004（Celgene）、VM554/UM565（Vernalis）、T-440（Tanabe）、KW-4490（Kyowa Hakko Kogyo）、およびWO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607 および WO 04/037805に記載のもの；A2aアゴニスト、例えばEP 409595A2、EP 1052264、EP 1241176、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462、WO 03/086408、WO 04/039762、WO 04/039766、WO 04/045618 および WO 04/046083に記載のもの；A2bアンタゴニスト、例えばWO 02/42298に記載のもの；

【0101】

およびベーター2アドレノセプターアゴニスト、例えばアルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、および特にフォルモテロールおよびその薬学的に許容される塩、ならびにWO 0075114（当該文献を出典明示により本明細書の一部とする）の式Iの化合物（遊離形または溶媒和物形）、好ましくはその実施例の化合物、とりわけ式

【化2】



の化合物およびその薬学的に許容される塩、ならびにWO 04/16601の式Iの化合物（遊離形または塩形または溶媒和物形）、ならびにWO 04/033412の化合物。

【0102】

好適な気管支拡張剤は、抗コリン化合物または抗ムスカリン化合物、特にイプラトロピウムブロマイド、オキシトロピウムブロマイド、チオトロピウム塩およびCHF4226（Chiesi）、およびグリコピロレート、またはWO 01/04118、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/87094、WO 04/05285、WO 02/00652、WO 03/53966、EP 424021、US

5171744、US 3714357、WO 03/33495 および WO 04/018422に記載のものを含む。

【0103】

好適な抗ヒスタミン剤は、セチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、クレマスタチンフマル酸塩、プロメタジン、ロラチジン、デスロラチジン、ジフェンヒドラミンおよびフェキソフェナジン塩酸塩、アクチバスチン、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテフェナジンならびにWO 03/099807、WO 04/026841 および JP 2004107299に記載のものを含む。

【0104】

他の有用な本発明の化合物と抗炎症剤の組合せは、ケモカイン受容体のアンタゴニスト、例えばCCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特にCCR-5アンタゴニスト、例えばSchering-PloughアンタゴニストSC-351125、SCH-55700およびSCH-D、Takedaアンタゴニスト、例えばN-[4-[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾ-シクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]ーメチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミン-イウムクロライド (TAK-770)、およびUS 6166037 (特に請求項18および19)、WO 00/66558 (特に請求項8)、WO 00/66559 (特に請求項9)、WO 04/018425 および WO 04/026873に記載のCCR-5アンタゴニストとのものである。

【0105】

組合せる可能性のある治療剤は、とりわけ1種以上の抗増殖性化合物、細胞増殖抑制化合物または細胞毒性化合物、例えばポリアミン生合成阻害剤、プロテインキナーゼ、とりわけセリン/スレオニンプロテインキナーゼ、例えばプロテインキナーゼC、またはチロシンプロテインキナーゼ、例えばEGF受容体チロシンキナーゼの阻害剤、例えばイレッサ (登録商標)、VEGF受容体チロシンキナーゼ、例えばPTK787またはAvastin (登録商標)、またはPDGF受容体チロシンキナーゼ、例えばSTI571 (Glivec (登録商標))、サイトカイン、ネガティブな増殖レギュレーター、例えばTGF-βもしくはIFN-β、アロマターゼインヒビター、例えばレトロゾール (Femara (登録商標)) またはアナストロゾール、SH2ドメインとリン酸化タンパク質の相互作用の阻害剤、抗エストロゲン剤、トポイソメラーゼI阻害剤、例えばイリノテカン、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性化剤、例えばパクリタキセルまたはエポチロン、アルキル化剤、抗増殖性代謝拮抗剤、例えばゲムシタビンまたはカペシタビン、プラチナ化合物、例えばカルボプラチンまたはシスプラチン、ビスホスホネート、例えばAREDIA (登録商標) またはZOMETA (登録商標)、および例えばHER2に対するモノクローナル抗体、例えばトラスツズマブを含むが、これらに限定されない群から選択される1種または数種の薬剤である。

【0106】

コード番号、一般名または商品名によって同定される化合物の構造は、標準的な概説書 "The Merck Index" の現行版から、またはデータベース、例えばPatents International (例えばIMS World Publications) から入手することができる。その対応する内容を参照により本明細書の一部とする。

【0107】

式(I)の化合物との組み合わせで使用することができる上記化合物を、文献、例えば上記文献に記載のとおり製造および投与することができる。

【0108】

「組合せ」は、1個の単位用量形態の固定された組合せか、または組合せ投与のための、式(I)の化合物と組合せ成分を独立して同時に、または別個に、とりわけ組合せ成分が協同の、例えば相乗効果を示すことができる時間間隔で、あるいはそのいずれかの組合せで投与することができるパーツのキットを意味する。

【0109】

10

20

30

40

50

本発明はまた、本明細書に定義の式（I）の化合物または当該化合物の薬学的に許容される塩、またはその水和物もしくは溶媒和物と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む医薬製剤を提供する。

【0110】

本発明の化合物を、あらゆる常套の経路で、とりわけ非経腸的に、例えば注射液または懸濁液の形態で、経腸的に、例えば錠剤またはカプセル剤の形態で、局所的に、例えばローション、ゲル、軟膏またはクリーム の形態で、または経鼻もしくは座薬形態で、投与することができる。局所投与は例えば、皮膚に対してである。局所投与のさらなる形態は、目に対してである。本発明の式（I）の化合物を少なくとも1種の担体または希釈剤と共に含む医薬組成物を、常套の方法で、薬学的に許容される担体または希釈剤と混合して製造することができる。

10

【0111】

本発明はまた、医薬組成物であって、有効量、とりわけ上記疾患（＝障害）の1個の処置に有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩と、局所、経腸、例えば経口もしくは直腸、または非経腸投与に適した1種以上の薬学的に許容される、無機もしくは有機、固体もしくは液体担体を含む医薬組成物に関する。経口投与のために、有効成分と、希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、マンニトールおよび／またはグリセロール、および／または滑沢剤および／またはポリエチレングリコールを含む錠剤またはゼラチンカプセルを用いることができる。錠剤はまた、結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン、例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプンもしくはコメデンプン、ゼラチン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン、および所望により、崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウム、および／または発泡性混合物、またはアドソルベント、染料、風味剤および甘味剤を含んでもよい。非経腸投与組成物の形態または輸液の形態で本発明の薬理学的に活性化化合物を用いることも可能である。医薬組成物は滅菌することができ、そして／または賦形剤、例えば保存剤、安定化剤、湿潤化合物および／または乳化剤、可溶化剤、浸透圧を制御するための塩および／またはバッファーを含んでもよい。所望により他の薬理学的活性な物質を含んでもよい。本発明の医薬組成物は、自体公知の方法で、例えば常套の混合、造粒、コンフュクション、溶解または凍結乾燥プロセスによって製造し、そしてこれは有効成分約1％～99％、とりわけ約1％～約20％を含む。

20

30

【0112】

さらに、本発明は、ヒトまたは動物の体を処置する方法に使用するための、とりわけ本明細書に記載の疾患の処置のための、最もとりわけかかる処置を必要とする患者における、式（I）の化合物またはそのN-オキシドもしくは互変異性体、または当該化合物の薬学的に許容される塩を提供する。

【0113】

さらにまた、本発明は、JAK-2および／またはJak-3キナーゼの阻害に応答する疾患を処置する方法であって、かかる処置を必要とする温血動物に、とりわけ当該疾患に対して有効な量で、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩（ここで、基および記号は上記定義の意味を有する）を投与することを含む方法に関する。

40

【0114】

さらにまた、本発明は、ヒトを含む温血動物における疾患、例えば固形または液性腫瘍の処置用医薬組成物であって、当該疾患の処置に有効量の上記式（I）の化合物または当該化合物の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体（＝担体物質）を含む医薬組成物に関する。

【0115】

製造方法

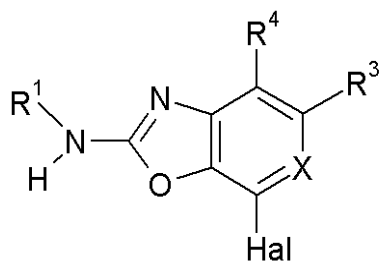
式（I）の化合物は、これまでは本発明の新規化合物には適用されておらず、したがって新規な方法を形成するが、自体公知である方法によって製造することができる：好まし

50

くは、式 (I) の化合物の製造方法は、

a) 式 (I I)

【化 3】



(II)

10

〔式中、X、R¹、R³およびR⁴は式 (I) の化合物について定義のとおりであり、そしてHalはハロ、とりわけブromoである〕

の化合物を鈴木カップリング条件下で式 (I I I)

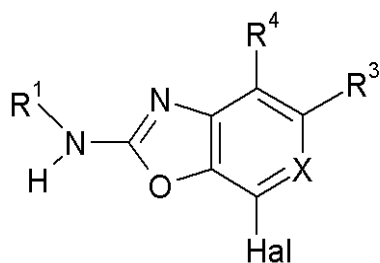
R² - B(OH)₂ (I I I)

〔式中、R²は式 (I) の化合物について定義のとおりである〕

のボロン酸またはその反応性誘導体と反応させること、または

b) 式 (I I)

【化 4】



(II)

20

〔式中、X、R¹、R³およびR⁴は式 (I) の化合物について定義のとおりであり、そしてHalはハロ、とりわけブromoである〕

の化合物をStilleカップリング条件下で式 (I I I*)

R² - Sn(alk)₃ (I I I*)

〔式中、R²は式 (I) の化合物について定義のとおりであり、alkはアルキル、好ましくはC₁ - C₇-アルキルである〕

の有機スズ化合物と反応させること、

および所望により、得られた式 (I) の化合物を異なる式 (I) の化合物に変換すること

、得られた式 (I) の化合物の塩を異なるその塩に変換すること、得られた遊離形の式 (I)

の化合物をその塩に変換すること、および／または得られた式 (I) の化合物の1個の異性体を1個以上の異なる得られた式 I の異性体から分離すること；

を含む。

【0116】

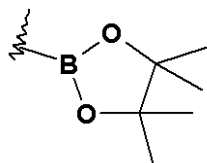
40

反応a)は好ましくは、鈴木（一宮浦）条件下で、すなわちハロを担持する式 (I I) の化合物を式 (I I I) のボロン酸またはその反応性誘導体と反応させて、有機ボランのパラジウム触媒クロスカップリングによって行う。

【0117】

式 (I I I) のボロン酸の反応性誘導体は、好ましくはホウ素原子のヒドロキシル基に代えてアリール、アルケニルまたはとりわけアルキル基が存在するか、または該OH基が架橋形態で、例えばホウ素原子と一体となって式 (A)

【化 5】



(A).

の基を形成するものである。

【0118】

この反応は好ましくは、極性非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド（DMF）またはテトラヒドロフランと水の混合物中、クロスカップリングのための触媒、とりわけ貴金属触媒、好ましくはパラジウム触媒、例えばパラジウム（II）複合体、例えばビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロライドの存在下、塩基、例えば炭酸カリウム、水酸化ナトリウムまたは炭酸ナトリウムの存在下、60℃～130℃、例えば約80℃の好ましい温度で行うか；または他の好ましい方法に従って、エーテル溶媒、例えばテトラヒドロフランまたは1,2-ジメトキシエタン中、クロスカップリングのための触媒、とりわけ貴金属触媒、好ましくはパラジウム（0）複合体、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）-ジパラジウム（0）またはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）の存在下、塩基、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムの存在下、所望により適切なリガンド、例えば2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル（SPHOS）の存在下、60～150℃、好ましくは70～110℃の好ましい温度で行い；所望により、反応混合物の沸点を超えるとき、およびとりわけ加熱をマイクロウェーブ励起により達成するとき、該反応を密封容器（例えば密封反応器）中で行う。好ましくは、酸素を不活性ガス、例えば窒素または特にアルゴンの存在によって除去する。

【0119】

上記反応b）（式中、式（III*）においてalkがアルキル、好ましくはC₁-C₇-アルキル、より好ましくはメチルである）は、好ましくはStilleカップリング条件下またはそれと同様に、好ましくは適切な極性溶媒、例えばN,N-ジメチルアセトアミドまたはN,N-ジメチルホルムアミド、エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはジメトキシエタン、および／または当該溶媒の2種以上の混合物中、パラジウム触媒、とりわけパラジウム（0）複合体、例えばテトラキストリフェニルパラジウムの存在下、例えば80～160℃の温度で行い、所望により、反応混合物の沸点を超えるとき、およびとりわけ（好ましい態様として）加熱をマイクロウェーブ励起により達成するとき、該反応を密封容器（例えば密封反応器またはマイクロウェーブ容器）中で行う。

【0120】

本明細書に温度が記載されているとき、記載の数値からのわずかな変化、例えば±10%の変化が可能であるために、「約」を付すべきである。

【0121】

保護基

反応に参加するべきではないか、または反応を妨害するため、式（II）もしくは（III）の出発物質または他の前駆体において、1個以上の他の官能基、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、スルホヒドリル等を保護するかまたは保護する必要があるとき、これらはペプチド化合物、あるいは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有用であるそのような基のとおりである。保護基は一旦除去されると最終化合物には存在しない基であるが、置換基として残る基は、出発物質または中間体段階で加えられ、最終化合物を得るために除去される基である本明細書で用いる意味においての保護基ではない。また、式（I）の化合物を異なる式（I）の化合物に変換する場合、有用または必要であれば、保護基を導入および除去することができる。

【0122】

保護基は前駆体に既に存在していてもよく、望ましくない2次的反応、例えばアシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解および同様の反応に関連する官能基を保護すべきである。保護基はそれ自体容易に、すなわち望ましくない2次的反応なしに、典型的にはアセトリシス、プロトノリシス、加溶媒分解、還元、光分解または酵素活性によって、例えば生理的条件に類似した条件下で、除去することができ、そして最終生成物には存在しないという特徴を有する。本明細書に記載の反応にどの置換基が好適であるかを、当業者は知っているか、または容易に確立することができる。

【0123】

保護基によるかかる官能基の保護、保護基それ自体、およびその除去反応は、例えば標準的な文献、例えばJ. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999、"The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981、"Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974、H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982、およびJochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: Monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974に記載されている。

【0124】

所望の反応および変換

式(I)の化合物を別の式(I)の化合物に変換することができる。

【0125】

例えば、 R^1 またはとりわけ R^2 がアミノまたはアミノ- C_1-C_7 -アルキル置換基を担持している式(I)の化合物において、該アミノを、対応する C_1-C_7 -アルカノイルハロゲニドまたは C_1-C_7 -アルカンスルホニルハロゲニド、例えば対応するクロライドと、3級窒素塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下、適切な溶媒、例えば塩化メチレンの存在または非存在下、例えば $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ 、例えばおよそ室温で反応させて、アシルアミノ、例えば C_1-C_7 -アルカノイルアミノまたは C_1-C_7 -アルカンスルホニルアミノに変換することができる。

【0126】

R^1 またはとりわけ R^2 がシアノ置換基を担持する式(I)の化合物において、該シアノを、例えば適切な金属触媒、例えばラネーニッケルまたはラネーコバルトの存在下、適切な溶媒、例えば低級アルカノール、例えばメタノールおよび/またはエタノール中、例えば $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ 、例えばおよそ室温で水素化して、アミノメチル基に変換することができる。

【0127】

R^1 またはとりわけ R^2 がカルボキシル(COOH)置換基を担持する式(I)の化合物において、後者を対応するアミンと、例えばインサイチュでカルボキシル基の好ましい反応性誘導体を形成するカップリング剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(DCC/HOBT)；ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホン酸クロライド(BOPCl)； $\text{O}-(1, 2\text{-ジヒドロ-}2\text{-オキソ-}1\text{-ピリジル})-N, N, N', N'$ -テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TPTU)； $\text{O}-\text{ベンゾトリアゾール-}1\text{-イル})-N, N, N', N'$ -テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)；(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリピロリジノホスホニウム-ヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、 $\text{O}-(1\text{H-}6\text{-クロロベンゾトリアゾール-}1\text{-イル})-1, 1, 3, 3\text{-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート}$ 、 $1-(3\text{-ジメチルアミノプロピル})-3-$

エチルカルボジイミドヒドロクロライド／ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは／1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（EDC／HOBTまたはEDC／HOAt）またはHOAt単独の存在下で反応させて、または（1-クロロ-2-メチル-プロペニル）-ジメチルアミンと反応させて、アミド基、例えばN-C₁-C₇-アルキル-カルバモイル基に変換することができる。他の可能なカップリング剤の概説については、例えばKlauser; Bodansky, Synthesis (1972), 453-463を参照のこと。反応混合物を好ましくは、約-20～50℃、とりわけ0℃～30℃、例えば室温で攪拌する。

【0128】

R¹またはとりわけR²が2個の隣接アミノ基を担持する式（I）の化合物において、該2個のアミノ基の2個の窒素原子を-CH=基によって架橋することができる（したがって、元のアミノ基が結合している2個の炭素原子およびそれらの間の結合と共に、R¹またはR²と縮合した1H-イミダゾロ環を形成する）；例えば、（隣接ジアミノ）-フェニルをこの方法によってベンゾイミダゾールに変換することができる。当該方法は好ましくは、第1に、2個の隣接アミノ基を担持する式（I）の化合物をギ酸と、例えば前の段落に記載のカップリング剤、例えばEDCヒドロクロライド、塩基、例えばN,N-ジメチルアミノピリジン（DMAp）と、好ましくは適切な溶媒、例えば塩化メチレンの存在下、例えば-20～50℃で反応させて、これによって隣接アミノ基の一方（とりわけパラ位のものを）ホルミルアミノ基に変換することによって行う。第2の工程において、該アミノおよびホルミル基を、酸、とりわけ酢酸の存在下、例えば50～110℃、例えば約100℃で加熱して-N=C-N-に反応させる。

【0129】

前の段落の第1の反応によって得られるホルミルアミノ基を有する中間体も式（I）の化合物であり、この第1の反応も本発明の変換反応であることに注意する。

【0130】

塩形成基を有する式（I）の過誤部鬱の塩を、自体公知の方法で製造することができる。式（I）の化合物の酸付加塩を、酸または好適なアニオン交換剤での処理によって得ることができる。2個の酸分子を有する塩（例えば式（I）の化合物のジハロゲニド）はまた、化合物あたり1個の酸分子を有する塩（例えばモノハロゲニド）に変換することができる；これは加熱融解によって、または例えば固体として高真空下、高温、例えば130～170℃で加熱して、式（I）の化合物1分子あたり酸分子1個を除去することによって行うことができる。

【0131】

例えば好適な塩基性化合物で、例えばアルカリ金属カルボネート、アルカリ金属炭化水素、またはアルカリ金属ヒドロキシド、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、塩を遊離化合物に変換することが通常可能である。

【0132】

立体異性体混合物、例えばジアステレオマーの混合物は、自体公知の方法で、好適な分離方法によって、それらの対応する異性体に分割することができる。ジアステレオマー混合物は例えば、分画結晶化、クロマトグラフィー、溶媒分配および同様の方法によって個々のジアステレオマーに分離することができる。この分離は、出発化合物のレベルで、または式（I）の化合物それ自体において行うことができる。エナンチオマーは、ジアステレオマー塩の形成によって、例えばエナンチオマー純粋なキラル酸での塩形成によって、またはクロマトグラフィーによって、例えばキラルリガンドを有するクロマトグラフ基質を用いたHPLCによって分離することができる。

【0133】

この章に記載の変換と類似の反応を、適切な中間体のレベルで行うこともできる（そしてしたがって、対応する出発物質の製造に有用である）ことを強調すべきである。

【0134】

出発物質：

下記式（II）および（III）の出発物質、ならびに本明細書に記載の、例えば下記

出発物質は、当該技術分野において既知の方法によって、またはそれと同様に製造することができ、当該技術分野において既知であり、そして／または商業的に入手可能である。新規出発物質およびその製造方法は、同様に本発明の態様である。好ましい態様において、好ましい化合物が得られるように当該出発物質を用い、そして選択的反応を選択する。

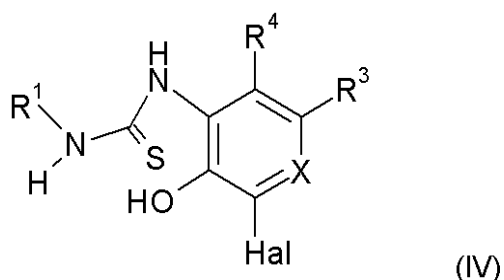
【0135】

適当かつ便宜であるとき、塩として使用および／または入手することができる出発物質（中間体を含む）において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は好ましくは、式（I）の化合物について定義の通りである。 Hal はハロゲン、とりわけクロロまたはブロモである。

【0136】

式（II）の化合物は例えば、式（IV）

【化6】

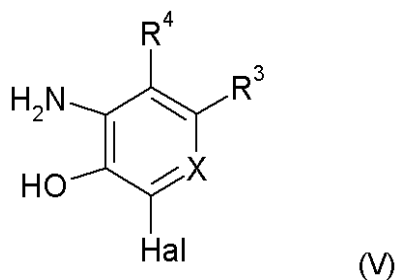


のチオウレアを環化下、有機スルホニルクロライド、例えばトルエン-4-スルホニルクロライドの存在下、適切な溶媒、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフラン中、水および塩基、例えば水酸化ナトリウムの存在下、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ 、例えばおよそ室温で、反応させて得ることができる。

【0137】

式（IV）のチオウレア化合物を、例えば式（V）

【化7】



のアミノフェノールから、式（VI）



のイソチオシアネートと、例えば適当な溶媒、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフラン中、例えば $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ 、例えばおよそ室温で、反応させて製造することができる。

【0138】

式（V）の化合物を例えば、式（VII）

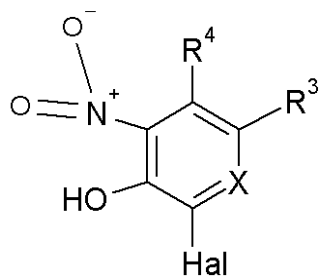
10

20

30

40

【化 8】



(VII)

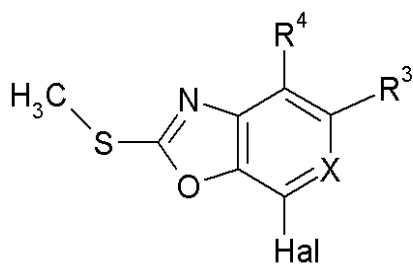
10

のニトロ化合物を例えば水素で、触媒、例えばラネーニッケル (R a - N i) またはラネーコバルト等の存在下、適切な溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール、および／または環状エーテル、例えばテトロヒドロフラン中、例えば - 20 ~ 50 °C、例えばおよそ室温で還元して製造することができる。

【0139】

あるいは、式 (I I) の化合物を式 (V I I I)

【化 9】



(VIII)

20

のメチルスルファニル化合物を式 (I X)

R¹ NH - - (I X)

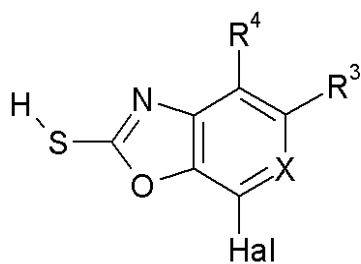
のアミンと、例えば溶媒の非存在下 (例えば融解物において、または式 (V I I I) の化合物を式 (I X) のアミンに溶解させて)、高温、例えば 50 ~ 150 °C、例えば約 100 °C で反応させて製造することができる。この反応は好ましくは、メタンスルファニルをオキサゾール環でメタンスルフィニルに酸化することができる薬剤の存在下、例えばペルオキシド、例えば m - クロロ過安息香酸と、適切な溶媒、例えばジクロロメタンの存在下、好ましくは 0 ~ 50 °C、例えばおよそ室温で行うことができる。

30

【0140】

式 (V I I I) の化合物は、例えば式 (X)

【化 10】



(X)

40

のチオール化合物を適切な溶媒、例えばジアルキルカルボン酸アミド、例えばジメチルホルムアミドの存在下、塩基、例えばアルカリ金属 (例えばカリウム) カルボネートの存在下、例えば - 20 ~ 50 °C、例えばおよそ室温で、ハロゲン化メチル、例えばヨウ化メチルと反応させて製造することができる。

【0141】

式 (X) の化合物を例えば、上記式 (V) の化合物 (上記の通り得ることができる) を

50

アルカリ金属エチルキサントゲネート、例えばカリウムエチルキサントゲネートと、適切な溶媒、例えばアルコール、例えばエタノール中、好ましくは高温、例えば50～反応混合物の還流温度、例えば還流下で反応させて製造することができる。

【0142】

式(I I I*)の化合物は例えば、式(X I)



〔式中、Halはハロ、とりわけブロモである〕

の化合物から、ヘキサールキルスズ、とりわけヘキサ-C₁-C₇-アルキルスズ、例えばヘキサメチルスズと、適切な溶媒、例えばトルエン中で、常套の貴金属触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムと、好ましくは高温、例えば50～150℃で反応させて製造することができる。

10

【0143】

他の出発物質、例えば式(V I)、(V I I)、(I X)、(X)および(X I)のものは当該技術分野において既知であるか、当該技術分野において既知の方法に従ってもしくはそれと同様に、または実施例に記載の方法と同様に製造することができ、そして／または商業的に入手可能である。

【0144】

下記実施例を、本発明の説明のために、その範囲を限定することなく供する。

【実施例1】

【0145】

反応は、特に断らない限り、室温で行う。使用する略語は下記のとおりである：

20

【表 1】

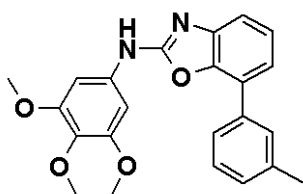
A c	アセテート	
A h x	アミノヘキサン酸	
B r i j 35	ポリオキシエチレン (23) -ラウリルエーテル (ICI Americas, Inc. の商標)	
B S A	ウシ血清アルブミン	
D M A P	N, N-ジメチルアミノピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	10
D T T	ジチオスレイトール	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド	
E D T A	エチレンジアミンテトラアセテート	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t O A c	酢酸エチル	
F I T C	フルオレセイン基由来フルオレセイン-イソチオシアネート	
h	時間	20
H e p e s	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	
H O B T	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
M S	質量分析	
R a -N i	ラネーニッケル	
R _t	保持時間	
R T	室温	30
s a t.	飽和 (R Tで)	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
ツイーン20	ポリオキシエチレン (20) -ソルビタン-モノラウレート (ICI Americas, Inc.)	

【0146】

実施例 1: (7-m-トリル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン.

40

【化 11】



(7-ブロモ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン 0.12 g (0.316 mmol) および 3-トリルボロン酸 0.048 g (0.353 mmol) を 1, 2-ジメトキシエタン 4 ml に溶解させ、Na

50

Na_2CO_3 (水 0.5 ml 中) 0.1 g (0.95 mmol) を加え、アルゴン気流で混合物をバブリングして、酸素を反応混合物から除去する。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (76 mg, 0.064 mmol) を加え、該反応混合物を 100℃ で 3 時間攪拌する。その後反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出する。合併した有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して(シリカゲル、ヘキサン: EtOAc = 3:1 => 1:1)、表題化合物をオフホワイト固体として得る (m.p. 153–155℃)。 R_t = 2.54 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で 2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min)。MS: 391 (M+1)⁺; m.p. 155-158℃.

【0147】

出発物質を下記の通り製造する:

a) (7-ブロモ-ベンゾオキサゾール-2-イル)- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン.

1- (3-ブロモ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-チオウレア 0.798 g (1.93 mmol) の THF 8 ml 懸濁液に、NaOH (水 5 ml 中) 0.197 g (4.8 mmol) およびトルエン-4-スルホンクロライド 0.419 g (2.12 mmol) を加える。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮する。残渣に EtOAc および飽和 NaCl 溶液を加え、層を分離する。水層を EtOAc で 3 回抽出する。合併した有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をジエチルエーテル中で攪拌し、濾過し、乾燥させて表題化合物を得る。

【0148】

b) 1- (3-ブロモ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-チオウレア.

2-アミノ-6-ブロモ-フェノール 0.376 g (2.0 mmol) および 3, 4, 5-トリメトキシ-イソチオシアネート 0.46 g (2.0 mmol) の THF 10 ml 混合物を、室温でおよそ 20 時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、トルエンを加え、濃縮する。トルエンの添加および蒸発を 1 回以上反復して、表題化合物を褐色固体として得る。

【0149】

c) 2-アミノ-6-ブロモ-フェノール.

2-ニトロ-6-ブロモ-フェノール (Fluka 67211) 5 g (22.9 mmol) を Ra-Ni (B113W EtOH, Degussa) 0.1 g の存在下、THF: MeOH = 1:1 100 ml 中で 4 時間水素化する。反応混合物を濾過し (2 個のガラスファイバーフィルターを用いる)、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して(シリカゲル、ヘキサン: EtOAc = 2:1)、表題化合物を赤色油状物として得て、これをゆっくりと固化する。

【0150】

実施例 1 と同じ合成方法を用いて、(7-ブロモ-ベンゾオキサゾール-2-イル)- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミンと適切なボロン酸誘導体の反応によって、下記実施例を導く:

実施例 2: (7-フェニル-ベンゾオキサゾール-2-イル)- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン.

R_t = 2.47 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で 2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS: 377 (M+1)⁺; m.p. 182-185℃.

【0151】

実施例 3: (7-ピリジン-3-イル-ベンゾオキサゾール-2-イル)- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミン.

R_t = 1.80 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で 2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS: 378 (M+1)⁺; m.p. 165-170℃.

【0152】

実施例4：〔7-（3-メトキシフェニル）-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 2.45$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :407 (M+1)⁺; m.p. 167-170°C.

【0153】

実施例5：〔7-（2-メトキシフェニル）-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 2.40$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :407 (M+1)⁺; m.p. 185-187°C.

10

【0154】

実施例6：〔7-（3-ヒドロキシフェニル）-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 2.22$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :393 (M+1)⁺.

【0155】

実施例7：〔7-（4-メトキシフェニル）-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 2.44$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :407 (M+1)⁺; m.p. 179-182°C.

20

【0156】

実施例8：〔7-イソキノリン-4-イル-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 1.90$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :428 (M+1)⁺; m.p. 201-203°C.

【0157】

実施例9：〔7-（3-クロロフェニル）-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 2.60$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :411 (M+1, ^{35}Cl)⁺; m.p. 199-201°C.

30

【0158】

実施例10：〔7-（3-アミノフェニル）-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 1.88$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :392 (M+1)⁺; m.p. 145-170°C.

【0159】

実施例11：〔7-（4-アミノフェニル）-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 1.86$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :392 (M+1)⁺; m.p. 192-196°C.

40

【0160】

実施例12：〔7-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 2.31$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :408 (M+1)⁺; m.p. 192-193°C.

【0161】

実施例13：〔7-（3-アミノ-4-メチルフェニル）-ベンゾオキサゾール-2-イル〕-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-アミン。

$R_t = 1.94$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :406 (M+1)⁺; m.p. 188-190°C.

50

【0162】

実施例14：[7-(2-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-アミン.

$R_t = 2.06$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :392 (M+1)⁺

【0163】

実施例15：(7-キノリン-6-イル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-アミン.

$R_t = 1.91$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :428 (M+1)⁺; m.p. 187-190°C.

10

【0164】

実施例16：4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンズアミド.

$R_t = 2.08$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :420 (M+1)⁺; m.p. >280°C.

【0165】

実施例17：[7-(4-メタンスルホニルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-アミン.

$R_t = 2.26$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :455 (M+1)⁺; m.p. 205-207°C.

20

【0166】

実施例18：4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンゼンスルホンアミド.

$R_t = 2.16$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :456 (M+1)⁺; m.p. 247-252°C.

【0167】

実施例19：4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンズニトリル.

$R_t = 2.42$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :402 (M+1)⁺; m.p. 222-223°C.

30

【0168】

実施例20：[7-(2H-ピラゾール-3-イル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-アミン.

$R_t = 2.00$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :367 (M+1)⁺; m.p. 185-189°C.

【0169】

実施例21：N-メチル-4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンゼンスルホンアミド.

$R_t = 2.26$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :470 (M+1)⁺; m.p. 260-262°C.

40

【0170】

実施例22：N, N-ジメチル-4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンゼンスルホンアミド.

$R_t = 2.39x$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :484 (M+1)⁺; m.p. 230-233°C.

【0171】

実施例23：{7-[4-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イル}-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-アミン.

$R_t = 2.36$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :526 (M+1)⁺; m.p. 201-203°C.

50

【0172】

実施例24：N-メチル-4-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンズアミド.

$R_t = 2.13$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :434 (M+1)⁺; m.p. 258-259°C.

【0173】

実施例25：N,N-ジメチル-4-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンズアミド.

$R_t = 2.19$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :448 (M+1)⁺; m.p. >280°C.

10

【0174】

実施例26：N-{4-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル}-メタンスルホンアミド.

[7-(4-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]- (3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミン (実施例11) 0.12g (0.307mmol) とメタンスルホンクロライド 0.041g (0.36mmol) のピリジン 6ml 混合物を1.5時間室温で攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。合併した有機層を0.1N NaOH溶液および水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をジクロロメタン/ジエチルエーテルから結晶化して精製して、表題化合物をオフホワイト結晶として得る。 $R_t = 2.22$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :470 (M+1)⁺; m.p. 222-225°C.

20

【0175】

実施例27：N-{4-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル}-アセトアミド.

[7-(4-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]- (3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミン (実施例11) 0.075g (0.1927mmol)、トリエチルアミン 0.027ml およびアセチルクロライド 0.016g (0.199mmol) のジクロロメタン 4ml 混合物を1時間室温で攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。合併した有機層を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して(シリカゲル、EtOAc)、表題化合物を橙色結晶として得る。 $R_t = 2.16$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :434 (M+1)⁺; m.p. 265-270°C.

30

【0176】

同じ反応条件を用いて、下記実施例を[7-(3-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]- (3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミン (実施例10) から製造する:

実施例28：N-{3-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル}-アセトアミド.

40

$R_t = 2.21$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :434 (M+1)⁺; m.p. 170-172°C.

【0177】

実施例29：[7-(4-アミノメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]- (3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミン.

4-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンズニトリル (実施例19) 0.117g (0.291mmol) のMeOH (5% NH_3 含有MeOH) 5ml 溶液に、THF 5ml およびRaNi (B113 W EtOH, Degussa) 30mgを加える。この混合物を、標準圧下で20時間、室温で水素化する。該反応混合物を濾過し(2個のガラスファイバーフィルターを用いる)、濾液を

50

真空下で濃縮する。残渣をジクロロメタン／ジエチルエーテルから結晶化して精製して、表題化合物を明灰色固体として得る。 $R_t = 1.85$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :406 ($M+1$)⁺; m.p. 208-211°C.

【0178】

実施例30： $N - \{4 - [2 - (3, 4, 5\text{-トリメトキシフェニルアミノ}) - \text{ベンゾオキサゾール-7-イル}] - \text{ベンジル}\} - \text{アセトアミド}$.

[7-(4-アミノメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-アミン(実施例29) 0.070 g (0.173 mmol)、ピリジン 1 ml およびアセチルクロライド 0.016 g (0.199 mmol) の混合物を1.5時間室温で攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回抽出する。合併した有機層を水および0.1N NaOH溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮し、トルエンと2回共沸させる。残渣をジクロロメタン／ジエチルエーテルから結晶化して精製して、表題化合物を明褐色固体として得る。 $R_t = 2.12$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :448 ($M+1$)⁺; m.p. 237-239°C.

【0179】

実施例31： $N - \{4 - [2 - (3, 4, 5\text{-トリメトキシフェニルアミノ}) - \text{ベンゾオキサゾール-7-イル}] - \text{ベンジル}\} - \text{メタンスルホンアミド}$.

[7-(4-アミノメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-アミン(実施例29) 0.10 g (0.247 mmol) およびメタンスルホンクロライド 0.037 g (0.32 mmol) のピリジン 4 ml 混合物を1.5時間室温で攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。合併した有機層を0.1N NaOH溶液および水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮し、トルエンと2回共沸させる。残渣をジクロロメタンから結晶化して精製して、表題化合物をオフホワイト結晶として得る。 $R_t = 2.20$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :474 ($M+1$)⁺.

【0180】

実施例29および30に記載の合成方法を用いて、下記実施例を製造する：

実施例32：[7-(3-アミノメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-アミン.

$R_t = 1.86$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :406 ($M+1$)⁺; m.p. 145-150°C.

【0181】

実施例33： $N - \{3 - [2 - (3, 4, 5\text{-トリメトキシフェニルアミノ}) - \text{ベンゾオキサゾール-7-イル}] - \text{ベンジル}\} - \text{アセトアミド}$.

$R_t = 2.16$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :448 ($M+1$)⁺; m.p. 203-204°C.

【0182】

実施例34： $4 - [2 - (3, 4, 5\text{-トリメトキシフェニルアミノ}) - \text{ベンゾオキサゾール-7-イル}] - \text{チオフエン-2-カルボン酸メチルアミド}$.

4-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-チオフエン-2-カルボン酸 0.04 g (0.083 mmol)、EDC-HCl 0.025 g (0.127 mmol)、DMAP 0.016 g (0.128 mmol)、メチルアミン 0.83 ml (1.7 mmol) のTHF溶液(2M)、HOBt 0.012 g (0.088 mmol) およびジクロロメタン 4 ml の混合物を、室温で72時間攪拌する。EtOAcを反応混合物に加え、有機層を水で洗浄し(2x)、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製し(シリカゲル、ヘキサン：EtOAc=1：2)、次にジクロロメタン／ジエチ

10

20

30

40

50

ルエーテルから結晶化して表題化合物をオフホワイト結晶として得る。 $R_t = 2.15$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :440 (M+1)⁺ ; m.p. 260-262°C.

【0183】

出発物質 4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -チオフェン-2-カルボン酸を、実施例1に記載のとおり2-カルボキシチオフェン-4-ボロン酸ピナコールエステルから製造する。

【0184】

実施例35: [7- (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -ベンゾオキサゾール-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -アミン.

10

N- {2-アミノ-4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -フェニル} -ホルムアミド 0.182 g (0.243 mmol) の酢酸 3 ml 溶液を、100°Cで1時間攪拌する。EtOAcを該反応混合物に加え、有機層を4N NaOH溶液 (2x) および水 (2x) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して (シリカゲル、EtOAc => EtOAc : MeOH = 95 : 5)、表題化合物を橙色固体として得る。 $R_t = 1.86$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :417 (M+1)⁺ ; m.p. 150-156°C.

【0185】

出発物質 N- {2-アミノ-4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -フェニル} -ホルムアミドを下記の通りに製造する:

20

4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -ベンゼン-1, 2-ジアミン 0.16 g (0.228 mmol)、EDC-HCl 0.068 g (0.346 mmol)、DMAP 0.043 g (0.345 mmol)、ギ酸 0.012 g (0.27 mmol)、およびジクロロメタン 7 ml の混合物を室温で20時間攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して (シリカゲル、EtOAc : MeOH = 9 : 1)、略表題化合物を得る。

【0186】

30

4- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -ベンゼン-1, 2-ジアミンを実施例1に記載のとおり、4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -ベンゼン-1, 2-ジアミンから製造する。

【0187】

4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -ベンゼン-1, 2-ジアミンを実施例1 (工程c) に記載のとおり、商業的に入手可能な2-ニトロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -フェニルアミンから、Raney触媒ニトロ還元法を用いて製造する。

【0188】

40

実施例36: [4- (4-アミノフェニル) -オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -アミン.

(4-プロモオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -アミン 0.082 g (0.209 mmol) と (4-アミノフェニル) ボロン酸 0.04 g (0.22 mmol) を、1, 2-ジメトキシエタン 3 ml に溶解させ、 Na_2CO_3 (水0.6 ml 中) 0.044 g (0.425 mmol) を加え、アルゴン気流で混合物をバブリングして、酸素を反応混合物から除去する。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.0259 g、0.021 mmol) を加え、反応混合物を100°Cで83時間攪拌する。その後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。合併した有機層を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、Mg

50

SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して（シリカゲル、ヘキサン=>EtOAc）、ジクロロメタン/ジエチルエーテルから再結晶化して、表題化合物を得る。R_t = 1.70 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :393 (M+1)⁺; m.p. 148-151°C.

【0189】

出発物質を下記の通りに製造することができる：

a) (4-ブロモ-オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン.

4-ブロモ-2-メチルスルファニル-オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン 0.6 g (2.61 mmol) を液化するまで100°Cに加熱し、3, 4, 5-トリメトキシアニリン 0.977 g (5.23 mmol) を少量ずつ、攪拌下加える。攪拌を2時間続ける。反応混合物を室温に冷却し、クロマトグラフィーで精製して（シリカゲル、ヘキサン=>EtOAc）、表題化合物を得る。

【0190】

b) 4-ブロモ-2-メチルスルファニル-オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン

4-ブロモ-オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-チオール 1.21 g (5.24 mmol)、K₂CO₃ 0.8 g (5.76 mmol)、MeI 0.9 g (6.28 mmol) のDMF 12 ml 混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回抽出する。合併した有機層を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮して表題化合物を定量的収率で得る。

【0191】

c) 4-ブロモ-オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-チオール

4-アミノ-2-ブロモ-ピリジン-3-オール 1.34 g (7.09 mmol) をEtOH 13 ml に溶解させ、カリウムエチルキサントゲネート 1.86 g (11.3 mmol) を加える。この混合物を18時間、還流温度で攪拌する。室温に冷却後、反応混合物を真空下で濃縮し、水5 ml を加える。酢酸を加えて、pH 5に調節する。生成物が結晶化を開始し、これを濾取し、水で2回洗浄し、乾燥させて表題化合物を得る。

【0192】

d) 4-アミノ-2-ブロモ-ピリジン-3-オール

2-ブロモ-4-ニトロ-ピリジン-3-オール 5.3 g (22.7 mmol) のMeOH:THF = 1:2 100 ml 溶液を、Pt/C (5%, Engelhard 4709) 0.5 g の存在下で水素化する。反応混合物を濾過し（2個のガラスファイバーフィルターを用いる）、濾液を真空下で濃縮して、粗表題化合物を褐色固体として得る。

【0193】

e) 2-ブロモ-4-ニトロ-ピリジン-3-オール

2-ブロモ-3-ピリジノール (Fluka 18292) 13 g (73.2 mmol) の濃硫酸 40 ml 溶液に、硝酸 (65%) 5.1 ml (74 mmol) を0°Cで加える。反応混合物を0°Cで12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAcで2回抽出する。合併した有機層を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して（シリカゲル、EtOAc）、2-ブロモ-4-ニトロ-ピリジン-3-オール 5.3 g および2-ブロモ-6-ニトロ-ピリジン-3-オール 2 g を得る。

【0194】

実施例36に記載のものと同じ合成方法を用いて、(4-ブロモ-オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミンと適切なボロン酸誘導体の反応によって、下記実施例を導く：

実施例37: [4-(3-アミノ-フェニル)-オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -アミン.

R_t = 1.63 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CN

で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :393 (M+1)⁺ ; m.p. 120-126°C.

【0195】

実施例38: 4-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-オキサゾール-5,4-c]ピリジン-4-イル]-ベンゼンスルホンアミド.

R_t = 1.71 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :457 (M+1)⁺ ; m.p. >280°C.

【0196】

実施例1 (工程b)に記載の合成方法において、適切な置換イソチオシアネート誘導体を用いて、下記誘導体を得る:

実施例39: [7-(3-メトキシフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミン. (4-モルホリノフェニルイソチオシアネートから)

R_t = 2.14 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :402 (M+1)⁺ ; m.p. 180-182°C.

【0197】

実施例40: [7-(4-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミン. (4-モルホリノフェニルイソチオシアネートから)

R_t = 1.65 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :387 (M+1)⁺ ; m.p. 241-243°C.

【0198】

実施例41: N-{4-[2-(4-モルホリン-4-イルフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]フェニル}-メタン-スルホンアミド. (4-モルホリノフェニルイソチオシアネートから)

R_t = 1.94 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :387 (M+1)⁺ ; m.p. 258-265°C.

【0199】

実施例42: [7-(3-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)アミン. (4-(5-イソチオシアナート-ピリジン-2-イル)-モルホリンから)

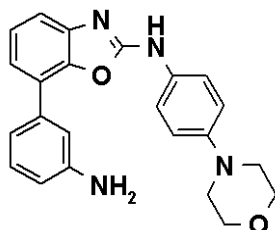
R_t = 1.576 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :388 (M+1)⁺ ; m.p. 235-237°C.

【0200】

下記化合物を本明細書に記載の方法と同様に製造する:

実施例43: [7-(3-アミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミン:

【化12】



R_t = 1.66 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :387 (M+1)⁺.

【0201】

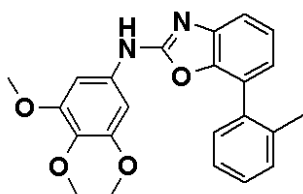
実施例44: (7-オトリル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミン:

10

20

30

40



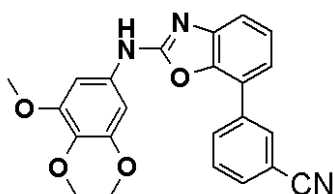
$R_t = 2.53$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :391 (M+1)⁺.

【0202】

実施例45：3-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンゾニトリル：

10

【化13】



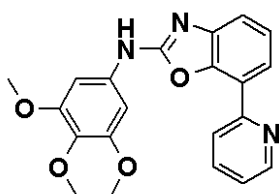
$R_t = 2.43$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :402 (M+1)⁺.

20

【0203】

実施例46：(7-ピリジン-2-イル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミン：

【化14】



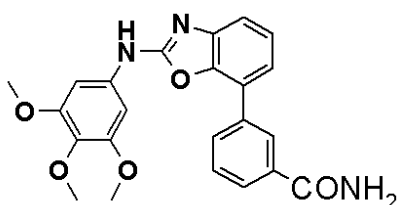
30

$R_t = 1.87$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :378 (M+1)⁺.

【0204】

実施例47：3-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-ベンズアミド：

【化15】



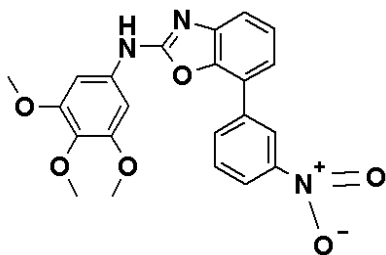
40

$R_t = 2.12$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :420 (M+1)⁺.

【0205】

実施例48：[7-(3-ニトロフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミン：

【化 1 6】

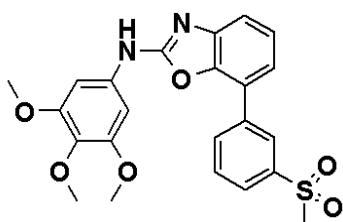


$R_t = 2.49$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :422 (M+1)⁺. 10

【 0 2 0 6】

実施例 4 9 : [7 - (3 - メ タ ン ス ル ホ ニ ル - フ ェ ニ ル) - ベ ン ズ オ キ サ ゾ ール - 2 - イ ル] - (3 , 4 , 5 - ト リ メ ト キ シ ー フ ェ ニ ル) - ア ミ ン :

【化 1 7】

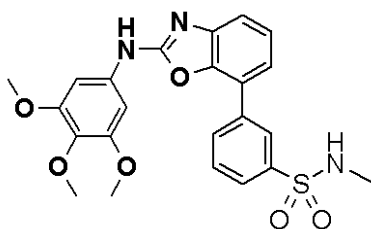


$R_t = 2.28$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :455 (M+1)⁺. 20

【 0 2 0 7】

実施例 5 0 : N - メ チ ル - 3 - [2 - (3 , 4 , 5 - ト リ メ ト キ シ ー フ ェ ニ ル ア ミ ノ) - ベ ン ズ オ キ サ ゾ ール - 7 - イ ル] - ベ ン ゼ ン ス ル ホ ン ア ミ ド :

【化 1 8】

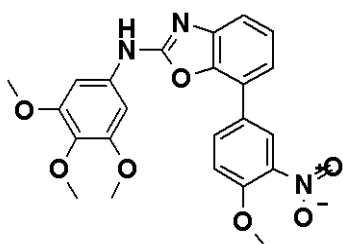


$R_t = 2.29$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :470 (M+1)⁺. 30

【 0 2 0 8】

実施例 5 1 : [7 - (4 - メ ト キ シ ー 3 - ニ ト ロ - フ ェ ニ ル) - ベ ン ズ オ キ サ ゾ ール - 2 - イ ル] - (3 , 4 , 5 - ト リ メ ト キ シ ー フ ェ ニ ル) - ア ミ ン :

【化 1 9】

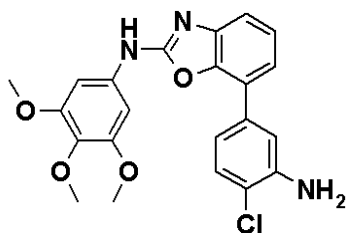


$R_t = 2.45$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :452 (M+1)⁺. 50

【0209】

実施例52：[7-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミン：

【化20】



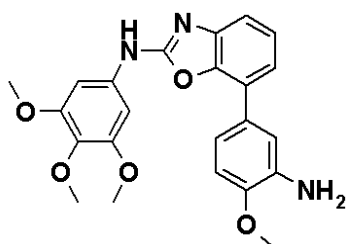
10

$R_t = 2.4$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :426 (M+1)⁺.

【0210】

実施例53：[7-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミン：

【化21】



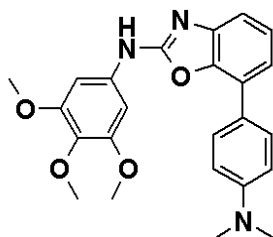
20

$R_t = 1.91$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :422 (M+1)⁺.

【0211】

実施例54：[7-(4-ジメチルアミノフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミン：

【化22】



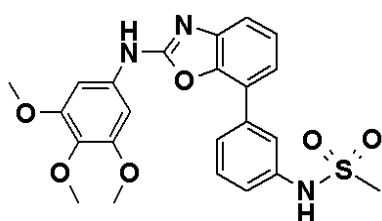
30

$R_t = 1.98$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :420 (M+1)⁺.

【0212】

実施例55：N-{3-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]フェニル}-メタンスルホンアミド：

【化23】



40

50

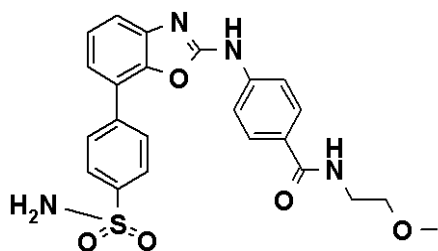
$R_t = 2.24$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :470 (M+1)⁺.

【0213】

下記実施例を、上記方法と同様に製造する：

実施例56：N-(2-メトキシエチル)-4-[7-(4-スルファモイルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-ベンズアミド：

【化24】



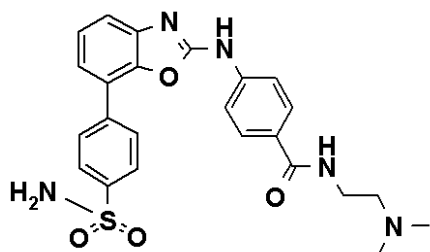
10

$R_t = 2.00$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :467 (M+1)⁺.

【0214】

実施例57：N-(2-ジメチルアミノエチル)-4-[7-(4-スルファモイルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-ベンズアミド：

【化25】



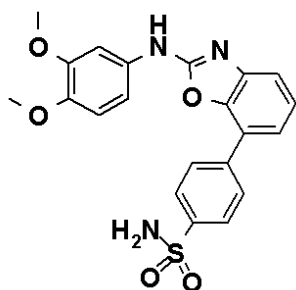
20

$R_t = 1.77$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :480 (M+1)⁺.

【0215】

実施例58：4-[2-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-N-メチル-N-ベンゼンスルホンアミド：

【化26】



30

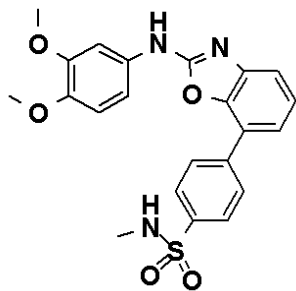
40

$R_t = 2.07$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :426 (M+1)⁺.

【0216】

実施例59：4-[2-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-N-メチル-N-ベンゼンスルホンアミド：

【化 27】

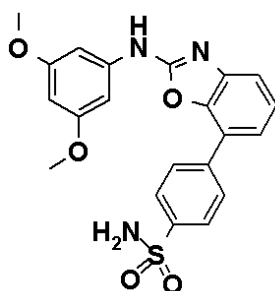


$R_t = 2.19$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :440 (M+1)⁺. 10

【0217】

実施例60：4-〔2-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）-ベンゾオキサゾール-7-イル〕-ベンゼンスルホンアミド：

【化 28】

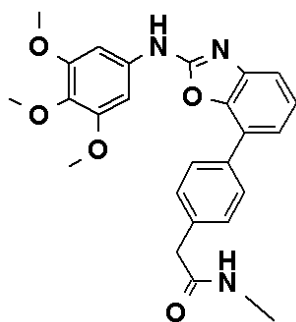


$R_t = 2.26$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :426 (M+1)⁺. 20

【0218】

実施例61：N-メチル-2-〔4-〔2-（3，4，5-トリメトキシフェニルアミノ）-ベンゾオキサゾール-7-イル〕-フェニル〕-アセトアミド：

【化 29】

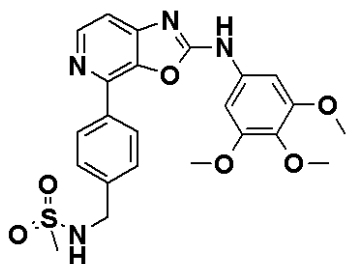


$R_t = 2.11$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :448 (M+1)⁺. 30 40

【0219】

実施例62：N-〔4-〔2-（3，4，5-トリメトキシフェニルアミノ）-オキサゾロ〔5，4-c〕ピリジン-4-イル〕-ベンジル〕-メタンスルホンアミド：

【化 3 0】

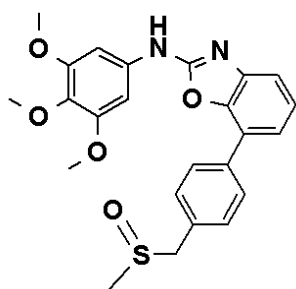


$R_t = 1.73$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :485332 ($M+1$)⁺. 10

【0 2 2 0】

実施例 6 3 : [7 - (4 - メタンсульフィニルメチルフェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - アミン :

【化 3 1】

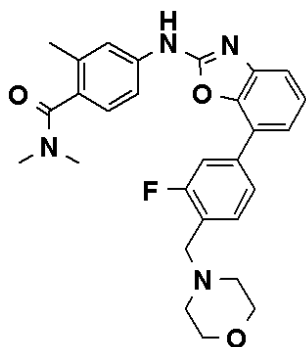


$R_t = 2.08$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :453 ($M+1$)⁺. 20

【0 2 2 1】

実施例 6 4 : 4 - [7 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ] - 2 , N , N - トリメチルベンズアミド :

【化 3 2】



4 - (7 - ブロモ - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ) - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド 0 . 1 g (0 . 2 6 7 m m o l) および 4 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルスタナニル - ベンジル) - モルホリン 0 . 1 7 g (0 . 3 0 5 m m o l) を 1 , 2 - ジメトキシエタン 2 m l に溶解させ、アルゴン気流で混合物をバブリングして、酸素を反応混合物から除去する。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 0 2 0 g , 0 . 0 1 6 m m o l) を加え、該反応混合物を 1 5 0 ° C で 1 時間攪拌する。その後、反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で 3 回抽出する。合併した有機層を水および飽和 N a C l 溶液で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して (シリカゲル、E t O A c : M e O H = 9 5 : 5 ; カラムクロマトグラフィー、次に薄層クロマトグラフィー) 、表題化合物を得る。 $R_t = 1 . 67$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+ 40 50

0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :375 (M+1)⁺.

【0222】

出発物質の製造:

a) 4-(7-ブロモ-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ)-2, N, N-トリメチル-ベンズアミド:

7-ブロモ-2-メチルスルファニル-ベンゾオキサゾール 0.49 g (2.01 mmol) のジクロロメタン 30 ml 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (0.494 g, 2.01 mmol) を加える。この混合物を1時間室温で攪拌する。次に4-アミノ-2, N, N-トリメチル-ベンズアミド 0.325 g (1.82 mmol) を加え、反応混合物を40℃で、攪拌を続けながら、20時間加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をクロマトグラフィーで精製して(シリカゲル、ヘキサン: EtOAc = 1:1 => 1:4)、表題化合物をオフホワイト結晶固体として得る。

10

【0223】

b) 7-ブロモ-2-メチルスルファニル-ベンゾオキサゾール:

7-ブロモ-ベンゾオキサゾール-2-チオール 6 g (26.1 mmol)、K₂CO₃ 7.28 g (52.2 mmol)、MeI 4.1 g (28.7 mmol) のDMF 80 ml 混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回抽出する。合併した有機層を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮して表題化合物を得る。

20

【0224】

c) 7-ブロモ-ベンゾオキサゾール-2-チオール:

2-アミノ-6-ブロモ-フェノール 5 g (26.6 mmol) をEtOH 20 ml に溶解させ、カリウムエチルキサントゲネート 6.52 g (39.9 mmol) を加える。この混合物を6時間、還流温度で攪拌する。室温に冷却後、反応混合物を真空下で濃縮し、水50 ml を加える。酢酸を加えて、pHを5に調節する。該生成物が結晶化を開始し、これを濾取し、水で2回洗浄し、乾燥させて表題化合物を得る。

【0225】

d) 2-アミノ-6-ブロモ-フェノール:

2-ブロモ-6-ニトロ-フェノール 5.3 g (22.7 mmol) のMeOH:THF=1:1 100 ml 溶液を、RaNi (EtOH中、Degussa B113W) 0.2 g の存在下で水素化する。反応混合物を濾過し(2個のガラスファイバーフィルターを用いる)、濾液を真空下で濃縮して、粗表題化合物を得る。

30

【0226】

f) 4-アミノ-2, N, N-トリメチル-ベンズアミド:

2, N, N-トリメチル-4-ニトロ-ベンズアミド 1.7 g (8.16 mmol) のMeOH:THF=1:1 45 ml 溶液を、10% Pd/C (Fluka 75990) 0.2 g の存在下で水素化する。反応混合物を濾過し(2個のガラスファイバーフィルターを用いる)、濾液を真空下で濃縮して、粗表題化合物を得る。

【0227】

g) 2, N, N-トリメチル-4-ニトロ-ベンズアミド:

2-メチル-4-ニトロ-安息香酸 2 g (10.7 mmol)、N-メチル-モルホリン 1.32 ml (11.8 mmol)、EDC-HCl 2.36 g (12 mmol) およびHOBt 2.36 g (12 mmol) のジクロロメタン 50 ml 溶液を、RTで45分間攪拌し、次にジメチルアミン溶液(5.9 ml、EtOH中33%)を加え、反応混合物を40℃に加熱し、この温度で20時間攪拌する。さらにN-メチル-モルホリン 1.32 ml (11.8 mmol)、EDC-HCl 2.36 g (12 mmol) およびHOBt (ヒドロキシル-ベンゾトリアゾール) 2.36 g (12 mmol) を加え、45分間攪拌し、再度ジメチルアミン溶液(5.9 ml、EtOH中33%)を加え、反応混合物を40℃で35時間攪拌する。その後反応混合物をRTに冷却し、EtOAc/水に注ぐ。有機層を飽和NaHCO₃溶液と水で洗浄し、MgSO₄で乾燥さ

40

50

せ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して（シリカゲル、ヘキサン：EtOAc = 1 : 1 => EtOAc）、表題化合物を黄色油状物として得る。

【0228】

h) 4-（2-フルオロ-4-トリメチルスタナニル-ベンジル）-モルホリン：

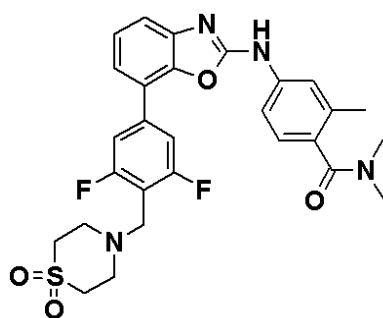
4-（4-ブromo-2-フルオロ-ベンジル）-モルホリン 1 g（3.65 mmol）およびヘキサメチルジスズ 0.95 ml（4.56 mmol）のトルエン 15 ml 溶液を製造し、アルゴン気流で混合物をバブリングして、酸素を反応混合物から除去する。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.221 g、0.185 mmol）を加え、反応混合物を110℃で5時間攪拌する。反応混合物をRTに冷却させ、Hyfloの層で濾過する。濾液を真空下で濃縮し、さらに高真空下で20時間乾燥させて、表題化合物を黄色油状物として得る。

10

【0229】

実施例65：4- {7- [4-（1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチル）-3, 5-ジフルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -2, N, N-トリメチル-ベンズアミド：

【化33】



20

4-（7-ブromo-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ）-2, N, N-トリメチル-ベンズアミド 0.1 g（0.267 mmol）、4- [2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル）-ベンジル] -チオモルホリン 1, 1-ジオキシド 0.114 g（0.294 mmol）および K_3PO_4 174 mg を1, 2-ジメトキシエタン 5 ml に溶解させ、水（0.1 ml）を加え、アルゴン気流で混合物をバブリングして、酸素を反応混合物から除去する。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.0095 g、0.0082 mmol）を加え、反応混合物を100℃で8時間攪拌する。その後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で3回抽出する。合併した有機層を水と飽和NaCl溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製し（シリカゲル、EtOAc）、次にジエチルエーテル/メタノールから再結晶化して、表題化合物を白色結晶として得る。R_t = 2.13 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :555 (M+1)⁺ .

30

40

【0230】

出発物質の製造：

a) 4- [2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル）-ベンジル] -チオモルホリン 1, 1-ジオキシド：

4-（4-ブromo-2, 6-ジフルオロ-ベンジル）-チオモルホリン 1, 1-ジオキシド 1.02 g（3.0 mmol）のジメチルアセトアミド 4 ml 溶液（アルゴンで脱気した）を、ビス（ピナコレート）-ジボロン 0.855 g（3.3 mmol）および無水KOAc 0.594 g（6.0 mmol）のジメチルアセトアミド 4 ml 溶液（アルゴンで脱気した）に加える。その後、Pd（dppf）Cl₂ -CH₂Cl₂ 0.076 g（0.092 mmol）を加える。反応混合物を80℃に加熱し、この温度

50

で4時間攪拌する。次に、反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。合併した有機層を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、表題化合物を暗褐色油状物として得る。

注記：いくつかの場合、遊離ボロン酸誘導体への（部分的）加水分解が起こるが、遊離ボロン酸とテトラメチル〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン誘導体が鈴木カップリング反応において等しく良好に働くため、これは問題ではない。

【0231】

b) 4-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンジル)-チオモルホリン1, 1-ジオキシド:

5-ブロモ-2-ブロモメチル-1, 3-ジフルオロベンゼン 3.8 g (11.3 mmol)、チオモルホリンジオキシド 1.83 g (13.6 mmol) およびトリエチルアミン 1.88 ml (13.6 mmol) のジクロロメタン 40 ml 溶液を、室温で20時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。合併した有機層を水と飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をジエチルエーテル中に取り、激しく攪拌し、濾過した後に表題化合物を白色結晶固体として得る。

【0232】

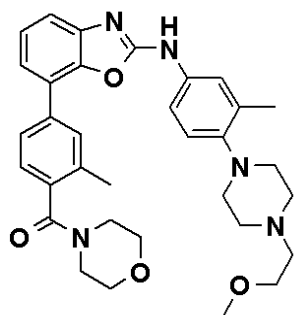
c) 5-ブロモ-2-ブロモメチル-1, 3-ジフルオロベンゼン:

4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンジルアルコール 4 g (17.6 mmol) のTHF 50 ml 溶液に、冷温(0℃)で、トリフェニルホスフィン 7 g (26.4 mmol) および四臭化炭素 8.83 g (26.4 mmol) を攪拌下に加える。10分間0℃で、そして1時間室温で攪拌を続ける。その後、反応混合物を濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して(シリカゲル、ヘキサン)、表題化合物を黄色油状物として得る。

【0233】

実施例66：〔4-(2-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-3-メチルフェニルアミノ}-ベンゾオキサゾール-7-イル)-2-メチルフェニル]-モルホリン-4-イルメタノン:

【化34】



表題化合物を実施例65の製造に記載の方法論を用いて、(7-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル)-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-3-メチルフェニル}-アミンと〔2-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-モルホリン-4-イルメタノンから製造する。表題化合物はオフホワイト泡状物として得る R_t = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :570 (M+1)⁺.

【0234】

出発物質の製造:

a) (7-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル)-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-3-メチルフェニル}-アミン:

表題化合物を、実施例64の製造に記載の方法論を用いて、4-[4-(2-メトキシ

ーエチル)ーピペラジンー1ーイル]ー3ーメチルーフェニルアミンと7ーブロモー2ーメチルスルファニルーベンゾオキサゾールから製造する。

【0235】

b) 4ー[4ー(2ーメトキシーエチル)ーピペラジンー1ーイル]ー3ーメチルーフェニルアミン:

1ー(2ーメトキシーエチル)ー4ー(2ーメチルー4ーニトロフェニル)ーピペラジン 0.85 g (3.04 mmol) の MeOH:THF = 1:1 20 ml 溶液を、10% Pd/C (Engelhard 4505) 0.2 g の存在下で水素化する。反応混合物を濾過し(2個のガラスファイバーフィルターを用いる)、濾液を真空下で濃縮して表題化合物を油状物として得る。

10

【0236】

c) 1ー(2ーメトキシーエチル)ー4ー(2ーメチルー4ーニトロフェニル)ーピペラジン:

2ーフルオロー5ーニトロトルエン 0.95 g (6.06 mmol) および 1ー(2ーメトキシエチル)ピペラジン 0.99 g (6.67 mmol) のジメチルアセトアミド 10 ml 溶液を 120 °C で 20 時間攪拌する。その後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出する。合併した有機層を水および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して(シリカゲル、EtOAc)、表題化合物を油状物として得る。

20

【0237】

d) (4ーブロモー2ーメチルーフェニル)ーモルホリンー4ーイルーメタノン

塩化オキサリル 10.6 ml (47 mmol) のジクロロメタン 30 ml 溶液を、4ーブロモー2ーメチルー安息香酸 5.21 g (23.5 mmol) および DMF 0.0087 ml の CH₂Cl₂ 100 ml 氷冷溶液に滴下する。添加の完了後、冷却浴を取り外し、攪拌を 2 時間 RT で続ける。溶媒を蒸発乾固させ、残渣を真空下で乾燥させ、ジクロロメタン 100 ml に溶解させ、そして Nーエチルジイソプロピルアミン 8.21 ml を加える。この溶液にモルホリン 2.5 ml (28 mmol) をゆっくりと加える。攪拌を 0.5 時間続け、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出する。合併した有機層を水および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮して表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用する。

30

【0238】

e) [2ーメチルー4ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー[1, 3, 2]ジオキサボロランー2ーイル)ーフェニル]ーモルホリンー4ーイルーメタノン:

(4ーブロモー2ーメチルーフェニル)ーモルホリンー4ーイルーメタノン 3.0 g (10.6 mmol) のジメチルアセトアミド 15 ml 溶液(アルゴンで脱気した)を、ビスー(ピナコレート)ージボロン 3.01 g (11.6 mmol) および無水 KOAc 2.09 g (21.1 mmol) のジメチルアセトアミド 15 ml 溶液(アルゴンで脱気した)に加える。その後、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ 0.261 g (0.317 mmol) を加える。反応混合物を 80 °C に加熱し、この温度で 4 時間攪拌する。その後、反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出する。合併した有機層を水および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮し、さらに高真空下で乾燥させて、表題化合物を暗褐色油状物として得る。

40

【0239】

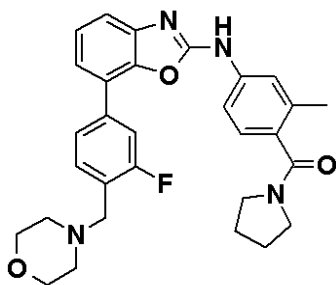
上に列挙した実施例、とりわけ実施例 64、65 および 66 に記載の反応条件を用いて、下記実施例を製造することができる。出発物質は商業的に入手可能であるか、または商業的に入手可能な薬剤から実施例 64、65 および 66 の「出発物質の製造」に記載の合成方法論を用いて製造することができる:

実施例 67: {4ー[7ー(3ーフルオロー4ーモルホリンー4ーイルメチルーフェニル

50

）－ベンゾオキサゾール－２－イルアミノ］－２－メチル－フェニル}－ピロリジン－１－イル－メタノン：

【化３５】



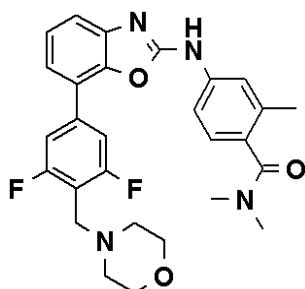
10

$R_t = 1.96$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :515 (M+1)⁺.

【０２４０】

実施例６８：４－〔７－（３，５－ジフルオロ－４－モルホリン－４－イルメチル－フェニル）－ベンゾオキサゾール－２－イルアミノ］－２，Ｎ，Ｎ－トリメチル－ベンズアミド：

【化３６】



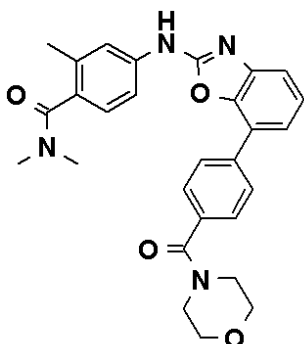
20

$R_t = 1.90$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :507 (M+1)⁺.

【０２４１】

実施例６９：２，Ｎ，Ｎ－トリメチル－４－〔７－〔４－（モルホリン－４－カルボニル）－フェニル］－ベンゾオキサゾール－２－イルアミノ}－ベンズアミド：

【化３７】



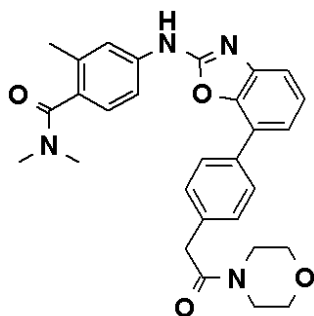
40

$R_t = 1.87$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :485 (M+1)⁺.

【０２４２】

実施例７０：２，Ｎ，Ｎ－トリメチル－４－〔７－〔４－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソ－エチル）－フェニル］－ベンゾオキサゾール－２－イルアミノ}－ベンズアミド：

【化 3 8】



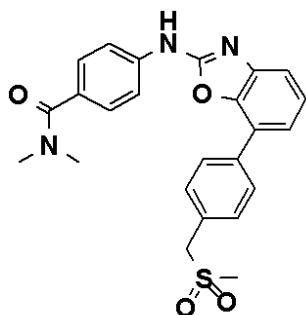
10

$R_t = 1.896$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :499 (M+1)⁺.

【 0 2 4 3】

実施例 7 1 : 4 - [7 - (4 - メタンシルホニルメチルフェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ] - N , N - ジメチルベンズアミド :

【化 3 9】



20

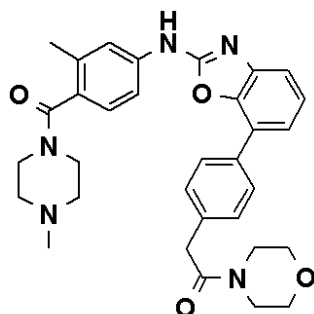
$R_t = 1.89$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :450 (M+1)⁺.

【 0 2 4 4】

実施例 7 2 : 2 - (4 - { 2 - [3 - メチル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - フェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - エタノン :

30

【化 4 0】



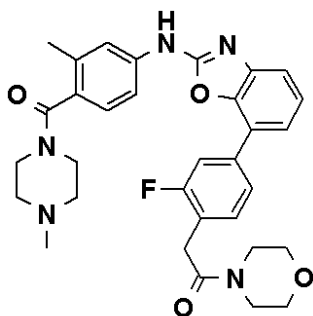
40

$R_t = 1.855$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :554 (M+1)⁺.

【 0 2 4 5】

実施例 7 3 : 2 - (2 - フルオロ - 4 - { 2 - [3 - メチル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - フェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - エタノン :

【化 4 1】



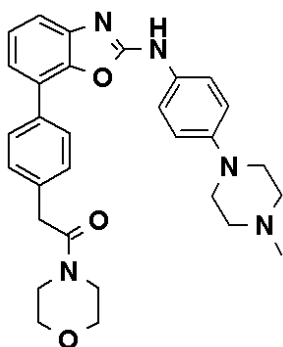
10

$R_t = 1.697$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :572 (M+1)⁺.

【 0 2 4 6】

実施例 7 4 : 2 - (4 - { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル
アミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - フェニル) - 1 - モルホリン - 4 - イル -
エタノール :

【化 4 2】



20

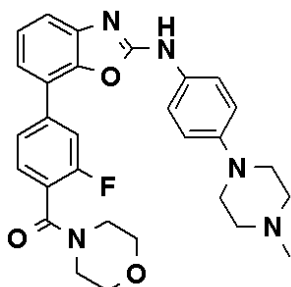
$R_t = 1.65$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :512 (M+1)⁺.

【 0 2 4 7】

実施例 7 5 : (2 - フルオロ - 4 - { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル)
- フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - フェニル) - モルホリン - 4 -
イル - メタノール :

30

【化 4 3】



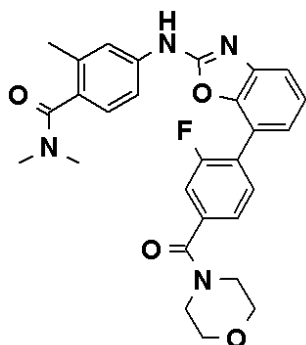
40

$R_t = 1.90$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :516 (M+1)⁺.

【 0 2 4 8】

実施例 7 6 : 4 - { 7 - [2 - フルオロ - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル
- ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ] - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド
:

【化 4 4】



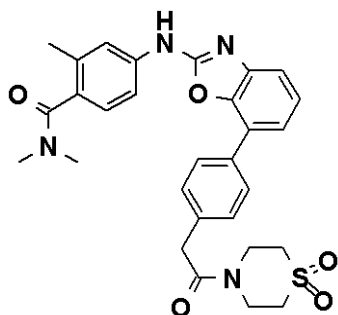
10

$R_t = 1.892$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :503 ($M+1$)⁺.

【 0 2 4 9】

実施例 77 : 4 - (7 - { 4 - [2 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - フェニル } - ベンゾオキサゾール - 2 - イル アミノ) - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

【化 4 5】



20

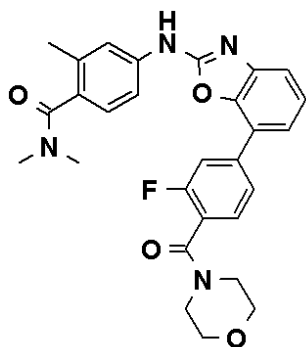
$R_t = 1.88$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :547 ($M+1$)⁺.

【 0 2 5 0】

実施例 78 : 4 - { 7 - [3 - フルオロ - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル アミノ } - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

30

【化 4 6】



40

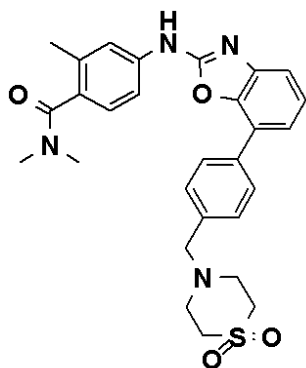
$R_t = 1.935$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :503 ($M+1$)⁺.

【 0 2 5 1】

実施例 79 : 4 - { 7 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル アミノ } - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

50

【化 4 7】



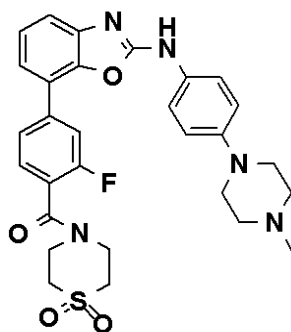
10

$R_t = 1.71$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :519 (M+1)⁺.

【 0 2 5 2】

実施例 80 : (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イル) - (2 - フルオロ - 4 - { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - フェニル) - メタノン :

【化 4 8】



20

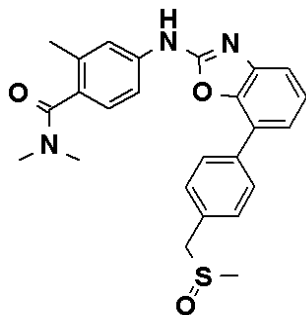
$R_t = 1.64$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :564 (M+1)⁺.

【 0 2 5 3】

実施例 81 : 4 - [7 - (4 - メタンスルフィニルメチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ] - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

30

【化 4 9】



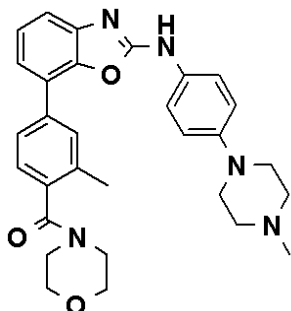
40

$R_t = 1.79$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :448 (M+1)⁺.

【 0 2 5 4】

実施例 82 : (2 - メチル - 4 - { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

【化 5 0】



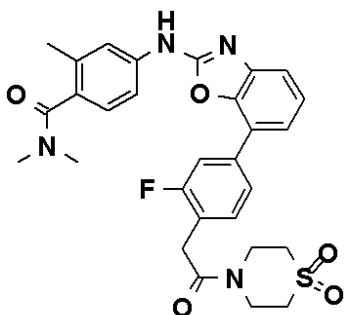
10

$R_t = 1.88$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :512 (M+1)⁺.

【 0 2 5 5】

実施例 8 3 : 4 - (7 - { 4 - [2 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 3 - フルオロ - フェニル } - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ) - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

【化 5 1】



20

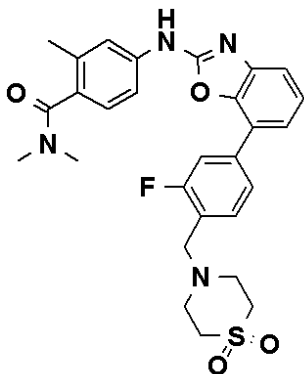
$R_t = 1.924$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :565 (M+1)⁺.

【 0 2 5 6】

実施例 8 4 : 4 - { 7 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3 - フルオロ - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ } - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

30

【化 5 2】



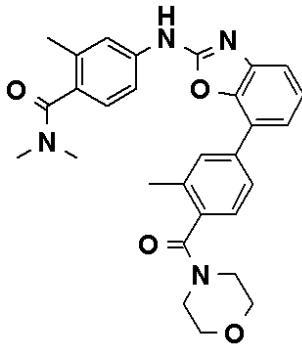
40

$R_t = 1.786$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :537 (M+1)⁺.

【 0 2 5 7】

実施例 8 5 : 2 , N , N - トリメチル - 4 - { 7 - [3 - メチル - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ } - ベンズアミド :

【化 5 3】



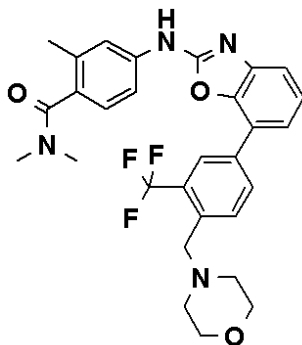
10

$R_t = 1.914$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :499 (M+1)⁺.

【 0 2 5 8】

実施例 8 6 : 2, N, N-トリメチル-4-[7-(4-モルホリン-4-イルメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-ベンズアミド:

【化 5 4】



20

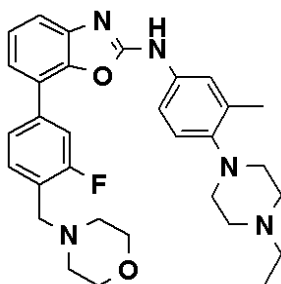
$R_t = 1.75$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :539 (M+1)⁺.

30

【 0 2 5 9】

実施例 8 7 : [4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-3-メチル-フェニル]-[7-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-アミン:

【化 5 5】



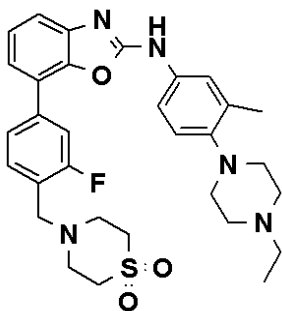
40

$R_t = 1.57$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :530 (M+1)⁺.

【 0 2 6 0】

実施例 8 8 : {7-[4-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-チオモルホリン-4-イルメチル)-3-フルオロ-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イル}-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-3-メチル-フェニル]-アミン:

【化 5 6】



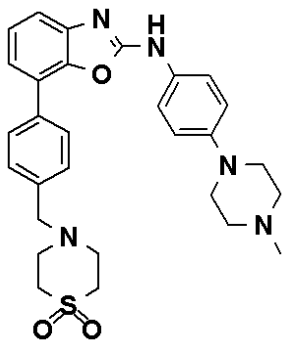
10

$R_t = 1.64$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :578 (M+1)⁺.

【 0 2 6 1】

実施例 89 : { 7 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル } - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミン :

【化 5 7】



20

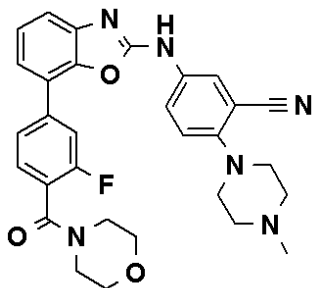
$R_t = 1.52$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :532 (M+1)⁺.

【 0 2 6 2】

実施例 90 : 5 - { 7 - [3 - フルオロ - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ } - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル :

30

【化 5 8】



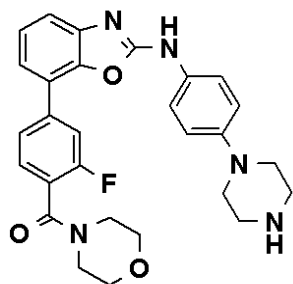
40

$R_t = 1.76$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :1.76 (M+1)⁺.

【 0 2 6 3】

実施例 91 : { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニルアミノ) - ベンゾオキサゾール - 7 - イル] - フェニル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

【化 5 9】

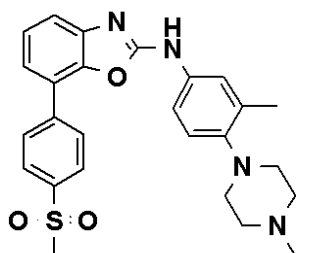


$R_t = 1.89$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :502 (M+1)⁺. 10

【 0 2 6 4】

実施例 9 2 : [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニル] -
[7 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - アミン
 :

【化 6 0】

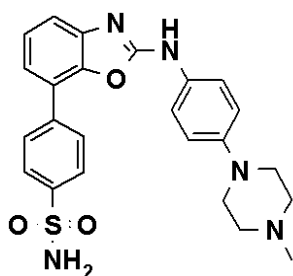


$R_t = 2.00$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :491 (M+1)⁺. 20

【 0 2 6 5】

実施例 9 3 : 4 - { 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ]
- ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - ベンゼンスルホンアミド :

【化 6 1】



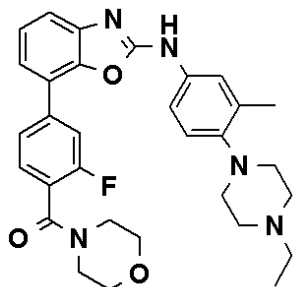
$R_t = 1.81$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :464 (M+1)⁺. 30

【 0 2 6 6】

実施例 9 4 : (4 - { 2 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル -
フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - 2 - フルオロ - フェニル) - モル
ホリン - 4 - イル - メタノン :

40

【化 6 2】

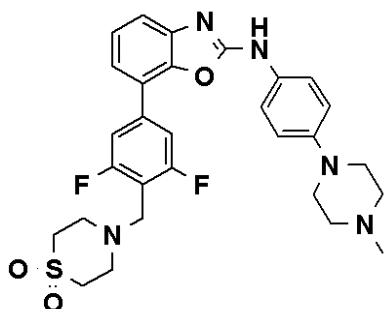


R_t = 2.00 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :544 (M+1)⁺. 10

【 0 2 6 7 】

実施例 95: {7-[4-(1, 1-ジオキソ-1ラムダ*6*チオモルホリン-4-イルメチル)-3, 5-ジフルオロフェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イル}-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン:

【化 6 3】

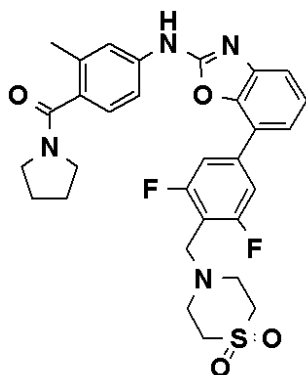


$R_t = 1.50$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :568 ($M+1$)⁺.

【 0 2 6 8 】

実施例 96: (4- {7- [4- (1, 1-ジオキソ-1ラムダ*6*チオモルホリン-4-イルメチル) -3, 5-ジフルオロ-フェニル] -ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ} -2-メチル-フェニル) -ピロリジン-1-イル-メタノン:

【化 6 4】

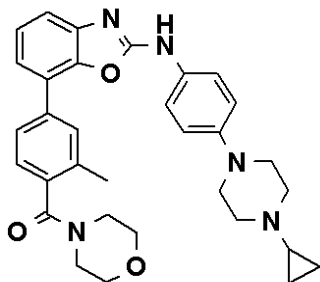


R_t = 2.20 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :581 (M+1)⁺.

【 0 2 6 9 】

実施例 97：(4- {2- [4- (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -2-メチル-フェニル) -モルホリン-4-イル-メタノン：

【化 6 5】

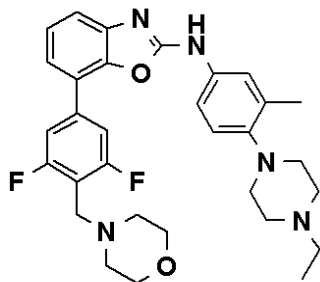


$R_t = 2.00$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :538 (M+1)⁺. 10

【 0 2 7 0】

実施例 9 8 : [7 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニル] - アミン :

【化 6 6】

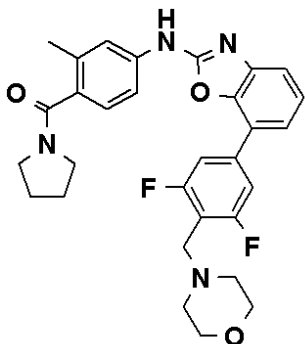


$R_t = 1.58$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :548 (M+1)⁺. 20

【 0 2 7 1】

実施例 9 9 : { 4 - [7 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - メチル - フェニル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン :

【化 6 7】

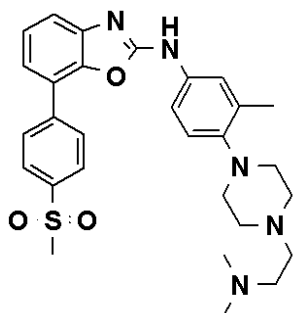


$R_t = 1.96$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :533 (M+1)⁺. 40

【 0 2 7 2】

実施例 1 0 0 : { 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - メチル - フェニル } - [7 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - アミン :

【化 6 8】



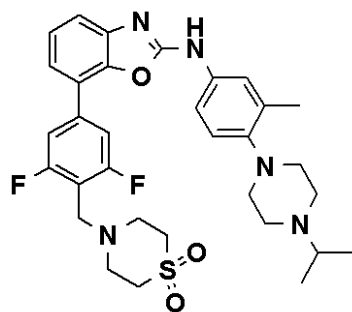
10

$R_t = 1.86$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :534 (M+1)⁺.

【 0 2 7 3】

実施例 101 : { 7 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル } - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニル] - アミン :

【化 6 9】



20

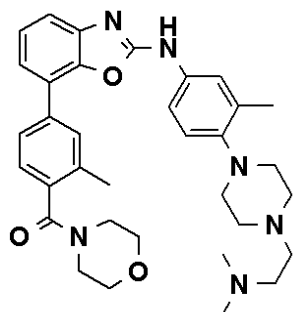
$R_t = 2.02$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :610 (M+1)⁺.

【 0 2 7 4】

実施例 102 : [4 - (2 - { 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - メチル - フェニルアミノ } - ベンゾオキサゾール - 7 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

30

【化 7 0】



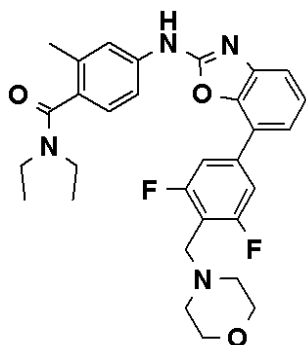
40

$R_t = 1.86$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :583 (M+1)⁺.

【 0 2 7 5】

実施例 103 : 4 - [7 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ] - N , N - ジエチル - 2 - メチル - ベンズアミド :

【化 7 1】



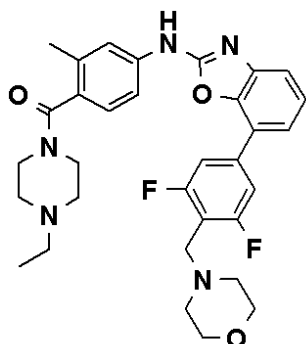
10

$R_t = 2.04$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :535 ($M+1$)⁺.

【0 2 7 6】

実施例 104 : { 4 - [7 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ] - 2 - メチル - フェニル } - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン :

【化 7 2】



20

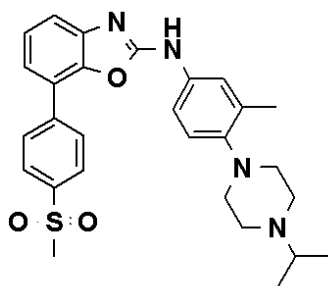
$R_t = 1.71$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :576 ($M+1$)⁺.

30

【0 2 7 7】

実施例 105 : [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニル] - [7 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - アミン :

【化 7 3】



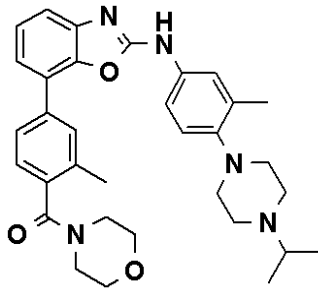
40

$R_t = 2.04$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :505 ($M+1$)⁺.

【0 2 7 8】

実施例 106 : (4 - { 2 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - 2 - メチル - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

【化 7 4】

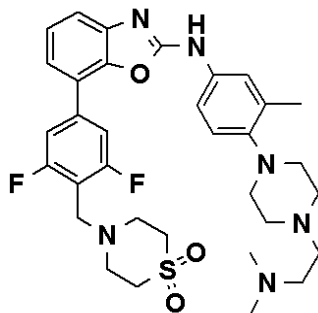


$R_t = 2.01$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :554 (M+1)⁺. 10

【0 2 7 9】

実施例 107 : { 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - メチル - フェニル } - { 7 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル } - アミン :

【化 7 5】

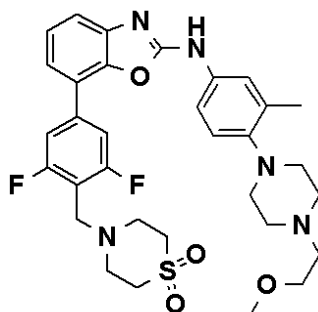


$R_t = 1.87$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :639 (M+1)⁺. 20

【0 2 8 0】

実施例 108 : { 7 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル } - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - メチル - フェニル } - アミン : 30

【化 7 6】

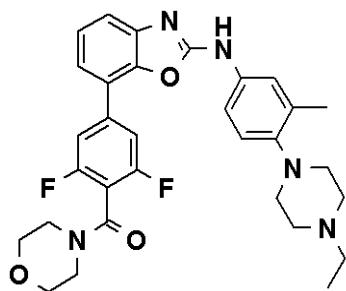


$R_t = 2.01$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :626 (M+1)⁺. 40

【0 2 8 1】

実施例 109 : (4 - { 2 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

【化 77】

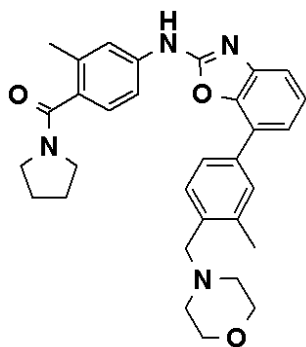


$R_t = 2.04$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :562 (M+1)⁺. 10

【0282】

実施例 110 : { 2-メチル-4-[7-(3-メチル-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-フェニル }-ピロリジン-1-イル-メタノン :

【化 78】



20

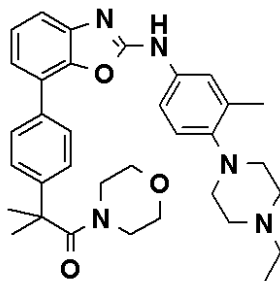
$R_t = 1.98$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :511 (M+1)⁺.

【0283】

実施例 111 : 2-(4-{2-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-3-メチル-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-7-イル}-フェニル)-2-メチル-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン :

30

【化 79】



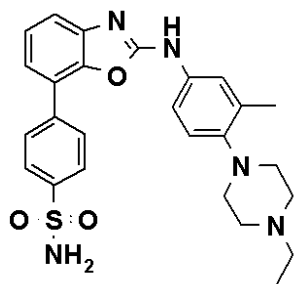
40

$R_t = 2.08$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :568 (M+1)⁺.

【0284】

実施例 112 : 4-{2-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-3-メチル-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-7-イル}-ベンゼンスルホンアミド :

【化 8 0】

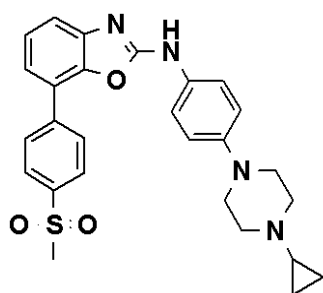


$R_t = 1.92$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :492 (M+1)⁺. 10

【 0 2 8 5】

実施例 1 1 3 : [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - [7 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - アミン :

【化 8 1】

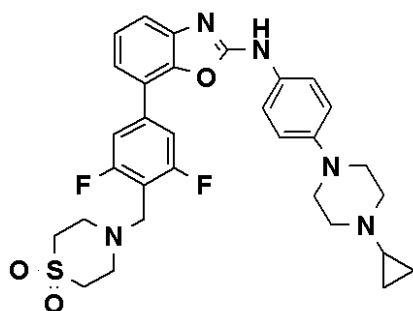


$R_t = 1.95$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :489 (M+1)⁺. 20

【 0 2 8 6】

実施例 1 1 4 : [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - { 7 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3, 5 - ジフルオロ - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル } - アミン :

【化 8 2】

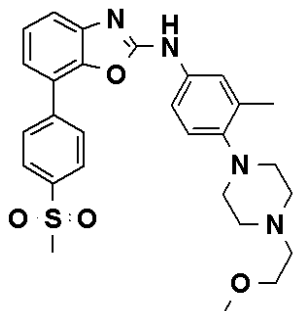


$R_t = 1.95$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :594 (M+1)⁺. 40

【 0 2 8 7】

実施例 1 1 5 : [7 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - メチル - フェニル } - アミン :

【化 8 3】



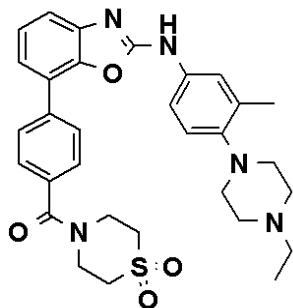
10

$R_t = 2.02$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :521 (M+1)⁺.

【 0 2 8 8】

実施例 1 1 6 : (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - (4 - { 2 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - フェニル) - メタノン :

【化 8 4】



20

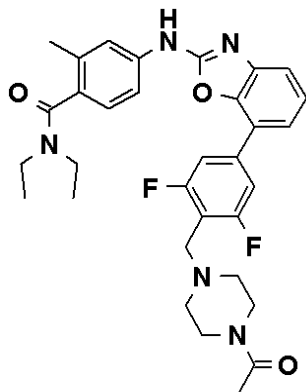
$R_t = 1.94$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :574 (M+1)⁺.

【 0 2 8 9】

実施例 1 1 7 : 4 - { 7 - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ } - N , N - ジエチル - 2 - メチル - ベンズアミド :

30

【化 8 5】



40

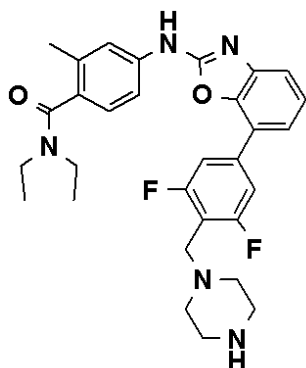
$R_t = 2.014$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :576 (M+1)⁺.

【 0 2 9 0】

実施例 1 1 8 : 4 - [7 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ] - N , N - ジエチル - 2 - メチル - ベンズアミド :

50

【化 8 6】



10

$R_t = 1.96$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :534 (M+1)⁺.

実施例 118 を 4- { 4- [2- (4-ジエチルカルバモイル-3-メチル-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -2, 6-ジフルオロ-ベンジル} -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから、下記の通りに製造する：

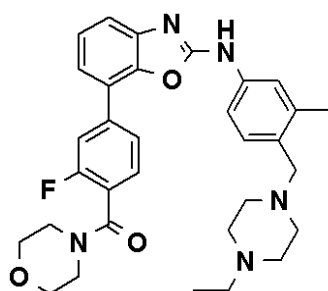
4- { 4- [2- (4-ジエチルカルバモイル-3-メチル-フェニルアミノ) -ベンゾオキサゾール-7-イル] -2, 6-ジフルオロ-ベンジル} -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 0.146 g (0.224 mmol)、トリフルoro酢酸 2 ml およびジクロロメタン 10 ml を室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出する。合併した有機層を水および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して (シリカゲル、100% EtOAc => EtOAc : MeOH = 1 : 1 + 1% トリエチルアミン)、表題化合物 0.04 g を白色固体として得る。

20

【0291】

実施例 119 : (4- { 2- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) -3-メチル-フェニルアミノ] -ベンゾオキサゾール-7-イル} -2-フルオロ-フェニル) -モルホリン-4-イル-メタノール :

【化 8 7】



30

$R_t = 1.85$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :558 (M+1)⁺.

【0292】

40

実施例 119 の製造に用いる 1-エチル-4- (2-メチル-4-ニトロ-ベンジル) -ピペラジンを下記の通りに製造する：

a) (2-メチル-4-ニトロ-フェニル) -メタノール :

2-メチル-4-ニトロ安息香酸 5.08 g (27.2 mmol) の無水 THF 50 ml 溶液に、ボラン-THF 複合体 (THF 中 1 M 溶液) 41 ml (41 mmol) を 0℃ で滴下する。ボラン添加の完了後、反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。その後、 K_2CO_3 溶液 (水 49 ml 中 1.33 g) をゆっくりと、攪拌下で加える。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出する。合併した有機層を水および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をジエチルエーテル中に取り、激しく攪拌し、濾過して表題化合物を黄色結晶固体として得る。

50

【0293】

b) 1-ブロモメチル-2-メチル-4-ニトロベンゼン:

(2-メチル-4-ニトロフェニル)-メタノール 4.55 g (27.2 mmol)、トリフェニルホスフィン 10.8 g (40.8 mmol) および四臭化炭素 13.7 g (40.8 mmol) を 0℃ で加える。反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。その後、反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して(シリカゲル、100% ヘキサン=>100% EtOAc)、表題化合物を油状物として得る。

【0294】

c) 1-エチル-4-(2-メチル-4-ニトロベンジル)-ピペラジン:

10

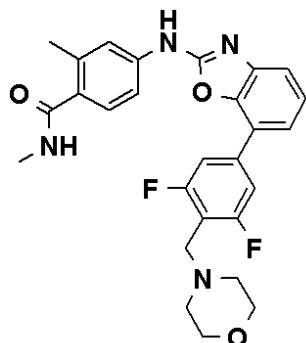
1-ブロモメチル-2-メチル-4-ニトロベンゼン 1 g (3.78 mmol)、1-エチルピペラジン 0.539 ml (4.16 mmol) およびトリエチルアミン 0.63 ml (4.54 mmol) のジクロロメタン 15 ml 溶液を、室温で 0.5 時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出する。合併した有機層を水および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製して(シリカゲル、100% EtOAc=>EtOAc:MeOH=7:3)、表題化合物を固体として得る。

【0295】

実施例 120: 4-[7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-2,N-ジメチルベンズアミド:

20

【化88】



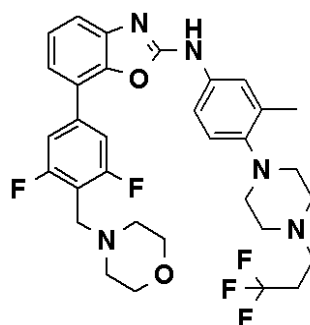
30

R_t = 1.83 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :493 (M+1)⁺.

【0296】

実施例 121: [7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-{3-メチル-4-[4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-ピペラジン-1-イル]フェニル}-アミン:

【化89】



40

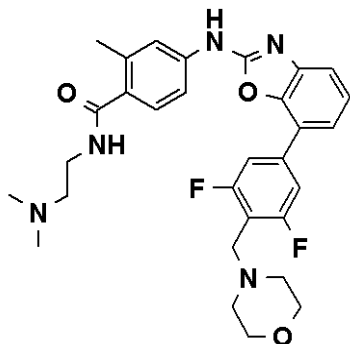
R_t = 1.90 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :616 (M+1)⁺.

【0297】

50

実施例 122 : 4- [7- (3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-メチルベンズアミド:

【化90】



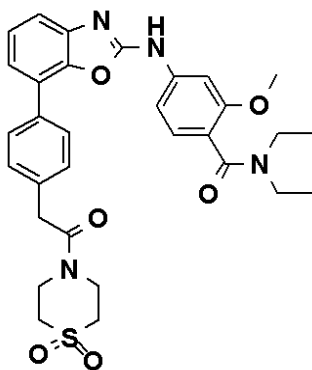
10

$R_t = 1.71$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :550 (M+1)⁺.

【0298】

実施例 123 : 4- (7- {4- [2- (1, 1-ジオキソ-1ラムダ*6*チオモルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]-フェニル}-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ)-N, N-ジエチル-2-メトキシベンズアミド:

【化91】



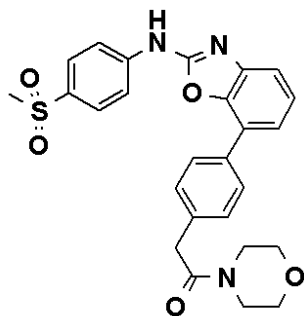
30

$R_t = 2.02$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :591 (M+1)⁺.

【0299】

実施例 124 : 2- {4- [2- (4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-ベンゾオキサゾール-7-イル]-フェニル}-1-モルホリン-4-イルエタノン:

【化92】



40

$R_t = 1.97$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :492 (M+1)⁺.

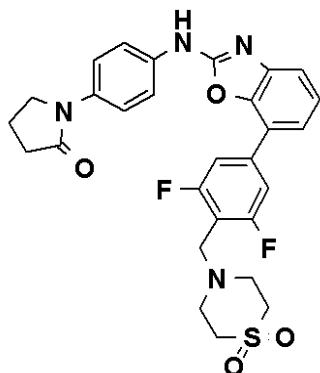
【0300】

実施例 125 : 1- (4- {7- [4- (1, 1-ジオキソ-1ラムダ*6*チオモル

50

ホルリン-4-イルメチル)-3,5-ジフルオロフェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-フェニル)-ピロリジン-2-オン:

【化93】



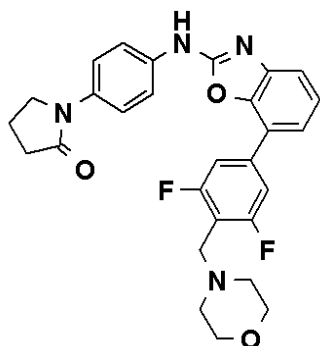
10

$R_t = 2.144$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :553 (M+1)⁺.

【0301】

実施例126: 1-{4-[7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホルリン-4-イルメチル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-フェニル}-ピロリジン-2-オン:

【化94】



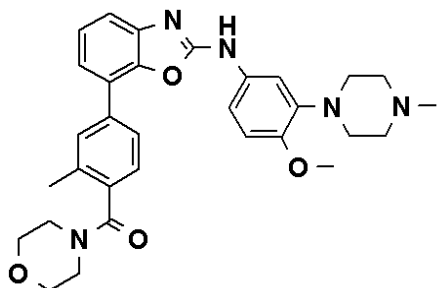
20

$R_t = 1.93$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :505 (M+1)⁺.

【0302】

実施例127: (4-{2-[4-メトキシ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-7-イル}-2-メチル-フェニル)-モルホルリン-4-イル-メタノン:

【化95】



40

$R_t = 1.92$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :542 (M+1)⁺.

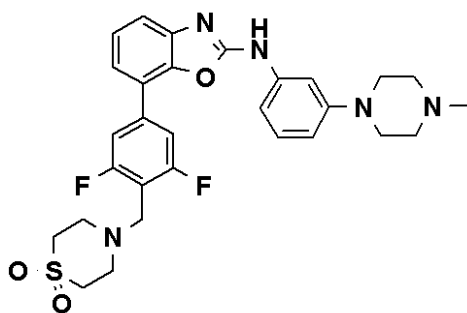
【0303】

実施例128: {7-[4-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-チオモルホルリン-4-イルメチル)-3,5-ジフルオロフェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イル}-

50

[3 - (4 - メチルーピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミン :

【化 9 6】



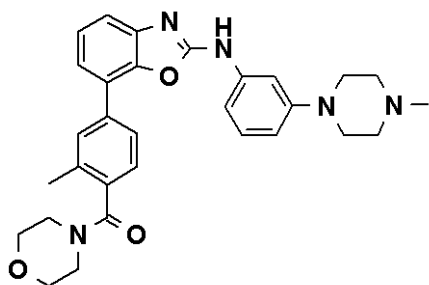
10

$R_t = 1.94$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :568 (M+1)⁺.

【 0 3 0 4 】

実施例 1 2 9 : (2 - メチルー 4 - { 2 - [3 - (4 - メチルーピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

【化 9 7】



20

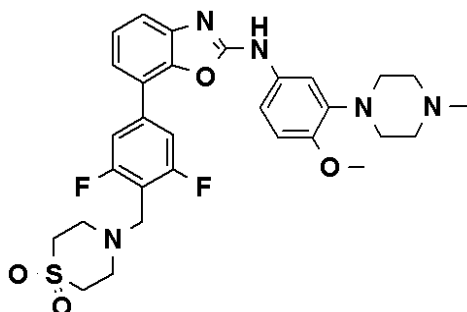
$R_t = 1.94$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :512 (M+1)⁺.

【 0 3 0 5 】

実施例 1 3 0 : { 7 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル } - [4 - メトキシ - 3 - (4 - メチルーピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミン :

30

【化 9 8】



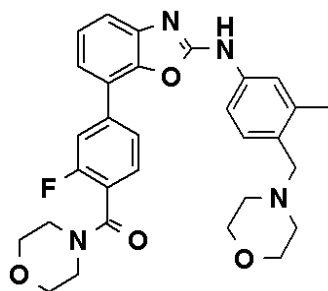
40

$R_t = 1.92$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :598 (M+1)⁺.

【 0 3 0 6 】

実施例 1 3 1 : { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - メチルー 4 - モルホリン - 4 - イルメチルーフェニルアミノ) - ベンゾオキサゾール - 7 - イル] - フェニル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

【化 9 9】



$R_t = 1.95$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :531 (M+1)⁺. 10

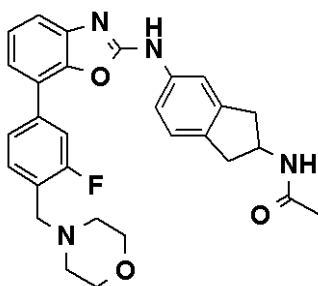
【0307】

実施例131の製造に用いる4-(2-メチル-4-ニトロ-ベンジル)-モルホリンは、実施例119に記載のとおり、1-エチル-ピペラジンに代えてモルホリンを使用して製造する。

【0308】

実施例132：N-{5-[7-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]}-インダン-2-イル}-アセトアミド：

【化100】

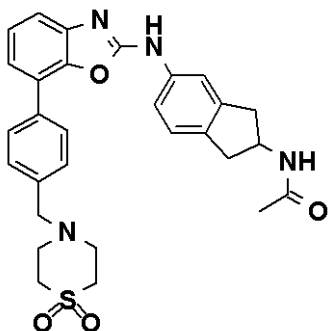


$R_t = 1.64$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :501 (M+1)⁺. 20 30

【0309】

実施例133：N-(5-{7-[4-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ})-インダン-2-イル)-アセトアミド：

【化101】

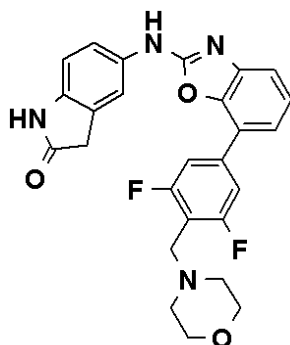


$R_t = 1.67$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :530 (M+1)⁺. 40

【0310】

実施例134：5-[7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-1,3-ジヒドロインドール-2-オン：

【化 1 0 2】



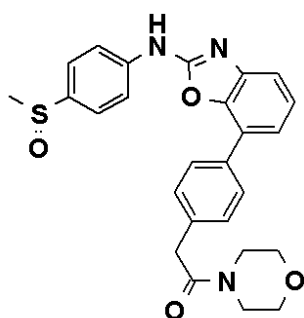
10

$R_t = 1.78$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :477 (M+1)⁺.

【 0 3 1 1】

実施例 1 3 5 : 2 - { 4 - [2 - (4 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - ベンゾ
オキサゾール - 7 - イル] - フェニル } - 1 - モルホリン - 4 - イル - エタノン :

【化 1 0 3】



20

$R_t = 1.82$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :476 (M+1)⁺.

【 0 3 1 2】

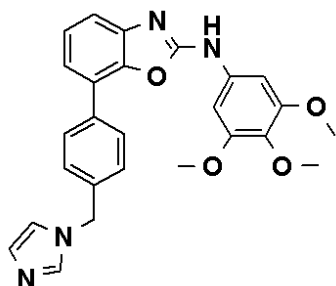
実施例 1 3 5 の製造に必要な 4 - メタンスルフィニル - フェニルアミンを、C. Almansa et al.のJournal of Medicinal Chemistry (2003), 46(16), 3463-3475に記載のとおり
に製造することができる。

30

【 0 3 1 3】

実施例 1 3 6 : [7 - (4 - イミダゾール - 1 - イルメチル - フェニル) - ベンゾオキサ
ゾール - 2 - イル] - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミン :

【化 1 0 4】



40

$R_t = 1.93$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :457 (M+1)⁺.

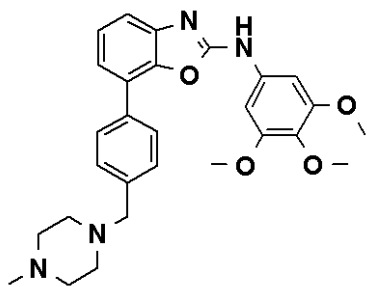
【 0 3 1 4】

実施例 1 3 7 : { 7 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル]
- ベンゾオキサゾール - 2 - イル } - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミン

:

50

【化 1 0 5】

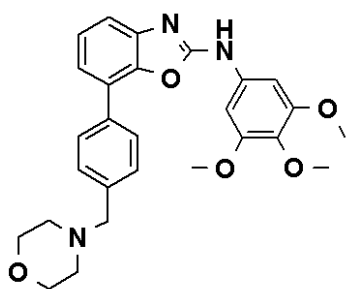


$R_t = 1.80$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :489 (M+1)⁺. 10

【 0 3 1 5】

実施例 1 3 8 : [7 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミン :

【化 1 0 6】

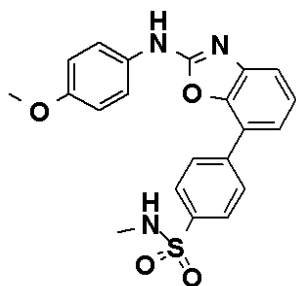


$R_t = 1.904$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :476 (M+1)⁺. 20

【 0 3 1 6】

実施例 1 3 9 : 4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニルアミノ) - ベンゾオキサゾール - 7 - イル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド :

【化 1 0 7】

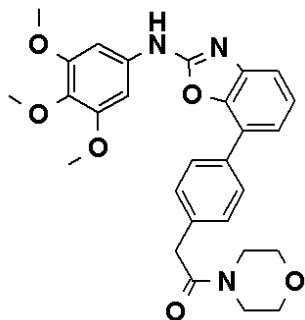


$R_t = 2.28$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :410 (M+1)⁺. 30

【 0 3 1 7】

実施例 1 4 0 : 1 - モルホリン - 4 - イル - 2 - { 4 - [2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルアミノ) - ベンゾオキサゾール - 7 - イル] - フェニル } - エタノン : 40

【化 1 0 8】



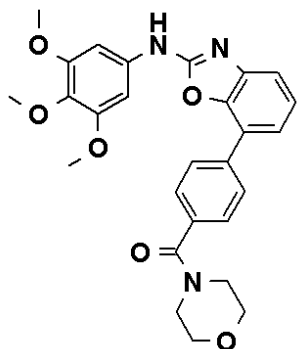
10

$R_t = 2.186$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :504 (M+1)⁺.

【 0 3 1 8】

実施例 1 4 1 : モルホリン-4-イル- { 4 - [2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ) - ベンゾオキサゾール-7-イル] - フェニル } - メタノン :

【化 1 0 9】



20

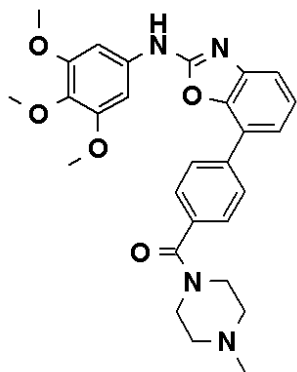
$R_t = 2.176$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :490 (M+1)⁺.

【 0 3 1 9】

実施例 1 4 2 : (4 - メチル-ピペラジン-1-イル) - { 4 - [2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ) - ベンゾオキサゾール-7-イル] - フェニル } - メタノン :

30

【化 1 1 0】



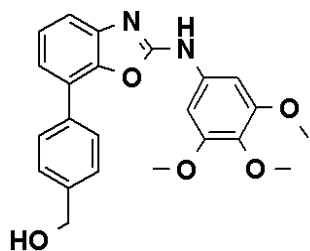
40

$R_t = 1.87$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :503 (M+1)⁺.

【 0 3 2 0】

実施例 1 4 3 : { 4 - [2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ) - ベンゾオキサゾール-7-イル] - フェニル } - メタノール :

【化 1 1 1】



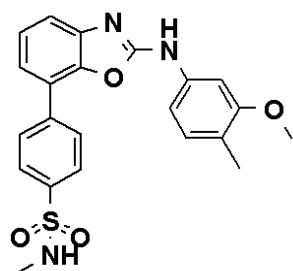
$R_t = 2.16$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :407 (M+1)⁺.

10

【 0 3 2 1】

実施例 1 4 4 : 4 - [2 - (3 - メ ト キ シ - 4 - メ チ ル - フェ ニ ル ア ミ ノ) - ベ ン ゾ オ キ サ ザ ー ル - 7 - イ ル] - N - メ チ ル - ベ ン ゼ ン ス ル ホ ン ア ミ ド :

【化 1 1 2】



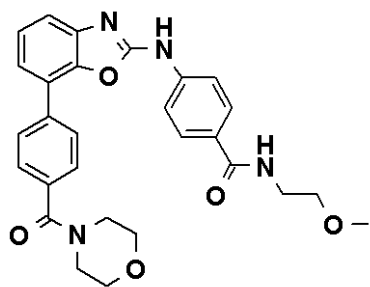
20

$R_t = 2.44$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :424 (M+1)⁺.

【 0 3 2 2】

実施例 1 4 5 : N - (2 - メ ト キ シ - エ チ ル) - 4 - { 7 - [4 - (モ ル ホ リ ン - 4 - カ ル ボ ニ ル) - フェ ニ ル] - ベ ン ゾ オ キ サ ザ ー ル - 2 - イ ル ア ミ ノ } - ベ ン ズ ア ミ ド :

【化 1 1 3】



30

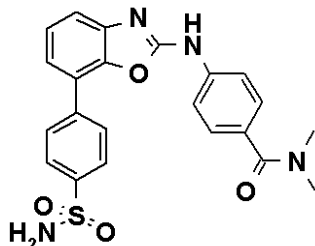
$R_t = 2.035$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :501 (M+1)⁺.

【 0 3 2 3】

実施例 1 4 6 : N, N - ジ メ チ ル - 4 - [7 - (4 - ス ル フ ァ モ イ ル - フェ ニ ル) - ベ ン ゾ オ キ サ ザ ー ル - 2 - イ ル ア ミ ノ] - ベ ン ズ ア ミ ド :

40

【化 1 1 4】



$R_t = 2.02$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN

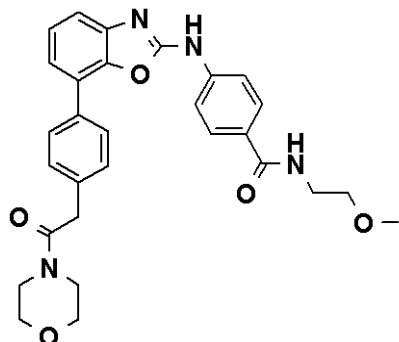
50

で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :437 (M+1)⁺.

【0324】

実施例147: N-(2-メトキシエチル)-4-{7-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-ベンズアミド:

【化115】



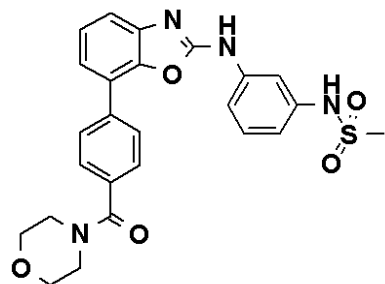
10

R_t = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :515 (M+1)⁺.

【0325】

実施例148: N-(3-{7-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-フェニル)-メタンスルホンアミド:

【化116】



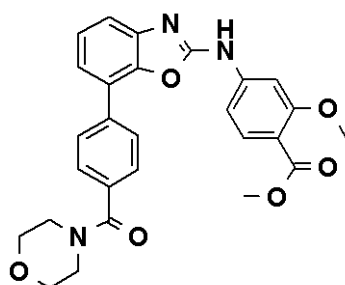
30

R_t = 2.07 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :493 (M+1)⁺.

【0326】

実施例149: 2-メトキシ-4-{7-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-安息香酸メチルエステル:

【化117】



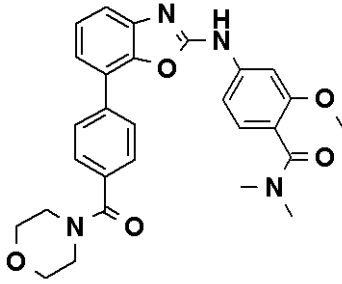
40

R_t = 2.04 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :488 (M+1)⁺.

【0327】

実施例150: 2-メトキシ-N,N-ジメチル-4-{7-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ}-ベンズアミド:

【化 1 1 8】

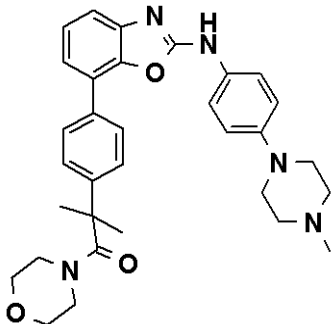


$R_t = 1.87$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :501 (M+1)⁺. 10

【 0 3 2 8】

実施例 1 5 1 : 2-メチル-2-(4-{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-7-イル}-フェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン :

【化 1 1 9】

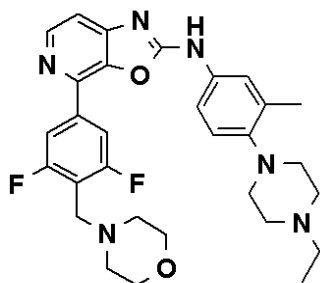


$R_t = 2.06$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :540 (M+1)⁺. 20

【 0 3 2 9】

実施例 1 5 2 : [4-(3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] - [4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニル] - アミン : 30

【化 1 2 0】

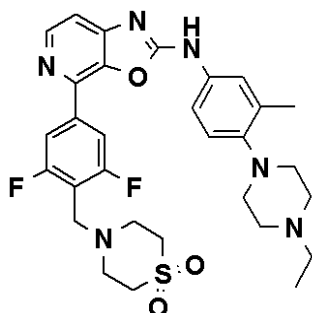


$R_t = 1.58$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :549 (M+1)⁺. 40

【 0 3 3 0】

実施例 1 5 3 : {4-[4-(1, 1-ジオキソ-1ラムダ*6*-チオモルホリン-4-イルメチル)-3, 5-ジフルオロ-フェニル]-オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル} - [4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル) - 3-メチル-フェニル] - アミン :

【化 1 2 1】



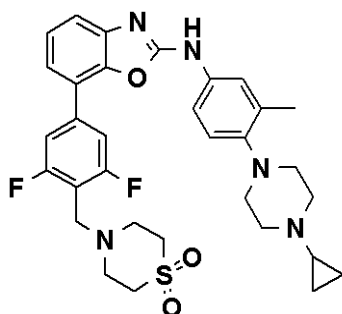
10

$R_t = 1.71$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :597 (M+1)⁺.

【 0 3 3 1】

実施例 1 5 4 : [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチルフェニル] - { 7 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル } - アミン :

【化 1 2 2】



20

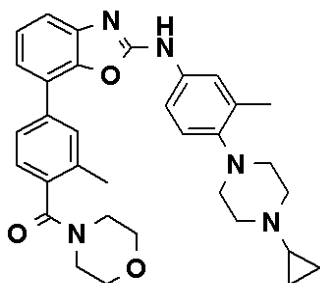
$R_t = 2.02$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :608 (M+1)⁺.

【 0 3 3 2】

実施例 1 5 5 : (4 - { 2 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチルフェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - 2 - メチルフェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

30

【化 1 2 3】



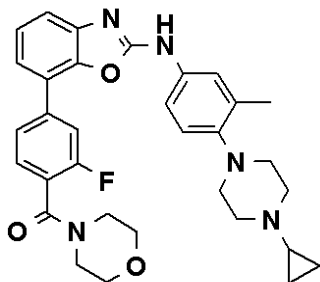
40

$R_t = 2.01$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :552 (M+1)⁺.

【 0 3 3 3】

実施例 1 5 6 : (4 - { 2 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチルフェニルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - 2 - フルオロフェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

【化 1 2 4】

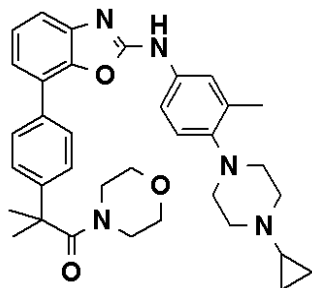


$R_t = 2.01$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :556 ($M+1$)⁺. 10

【 0 3 3 4】

実施例 1 5 7 : 2 - (4 - { 2 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニル アミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - フェニル) - 2 - メチル - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロパン - 1 - オン :

【化 1 2 5】

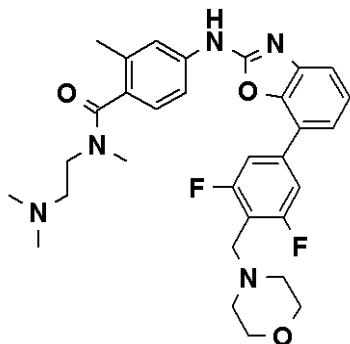


$R_t = 2.11$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :580 ($M+1$)⁺. 20

【 0 3 3 5】

実施例 1 5 8 : 4 - [7 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - メチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル アミノ] - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 2 , N - ジメチル - ベンズアミド :

【化 1 2 6】

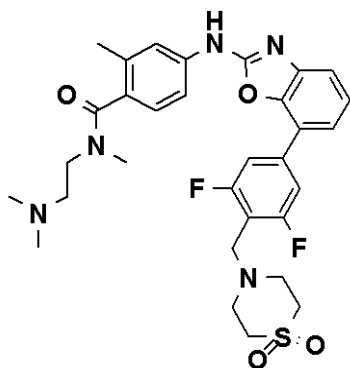


$R_t = 1.72$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :564 ($M+1$)⁺. 40

【 0 3 3 6】

実施例 1 5 9 : N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - { 7 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イル - メチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル アミノ } - 2 , N - ジメチル - ベンズアミド :

【化 1 2 7】



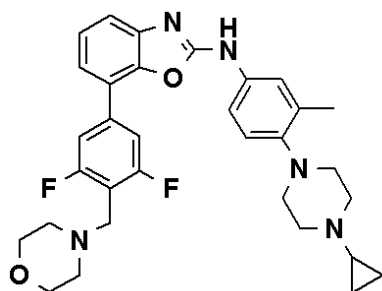
10

$R_t = 1.91$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :612 (M+1)⁺.

【 0 3 3 7】

実施例 1 6 0 : [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチルフェニル] - [7 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - アミン :

【化 1 2 8】



20

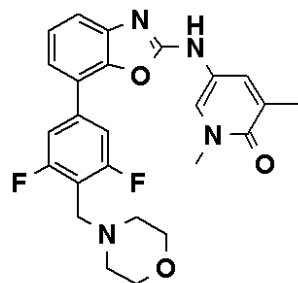
$R_t = 1.82$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :560 (M+1)⁺.

【 0 3 3 8】

実施例 1 6 1 : 5 - [7 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン :

30

【化 1 2 9】



40

$R_t = 1.72$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :467 (M+1)⁺.

【 0 3 3 9】

表題化合物の製造に必要な 5 - アミノ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン は下記のとおりである :

a) 5 - アミノ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン :

1 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン 1 . 0 g (5 . 7 7 mmol) の Me OH : THF = 1 : 1 4 0 ml 溶液を、1 0 % Pd / C (Engelhard 4505) 0 . 1 8 g の存在下で水素化する。反応混合物を濾過し (2 個のガラスファイバーフ

50

ィルターを用いる)、濾液を真空下で濃縮して、粗表題化合物を油状物として得る。

【0340】

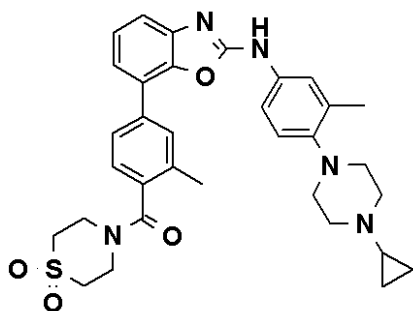
b) 1, 3-ジメチル-5-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン:

1-ヒドロキシ-3-メチル-5-ニトロピリジン 1g (6.49mmol)、NaH 0.197g (7.8mmol) および MeI 0.61ml (9.73mmol) の DMF 20ml 混合物を室温で20時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。合併した有機層を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮して表題化合物をオフホワイト結晶として得る。

【0341】

実施例162: (4-{2-[4-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-3-メチル-フェニルアミノ]-ベンゾオキサゾール-7-イル}-2-メチル-フェニル)-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-チオモルホリン-4-イル)-メタノン:

【化130】

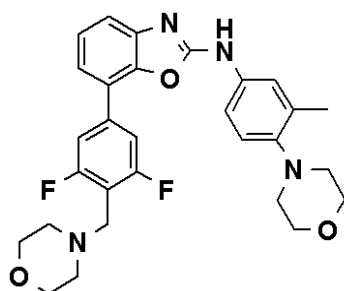


R_t = 2.03 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :600 (M+1)⁺.

【0342】

実施例163: [7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン:

【化131】

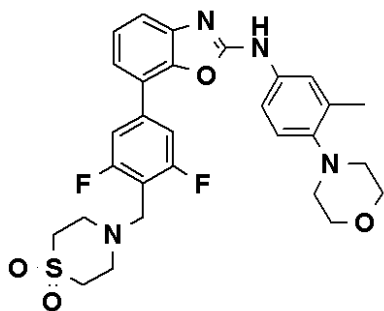


R_t = 1.92 min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H₂O中CH₃CNで2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :521 (M+1)⁺.

【0343】

実施例164: {7-[4-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-チオモルホリン-4-イルメチル)-3,5-ジフルオロフェニル]-ベンゾオキサゾール-2-イル}-(3-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミン:

【化 1 3 2】



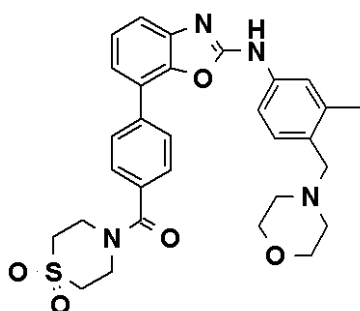
10

$R_t = 2.02$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :569 (M+1)⁺.

【 0 3 4 4】

実施例 1 6 5 : (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イル) - { 4 - [2 - (3 - メチル - 4 - 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 - 7 - イル] - フェニル } - メタノン :

【化 1 3 3】



20

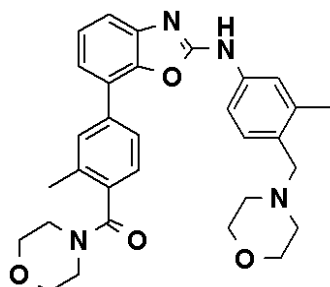
$R_t = 1.89$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :561 (M+1)⁺.

【 0 3 4 5】

実施例 1 6 6 : { 2 - メチル - 4 - [2 - (3 - メチル - 4 - 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 - 7 - イル] - フェニル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン :

30

【化 1 3 4】



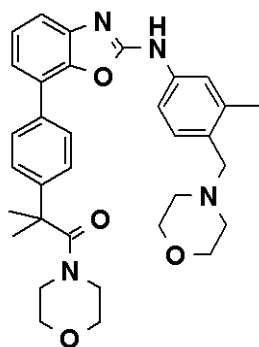
40

$R_t = 1.92$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :527 (M+1)⁺.

【 0 3 4 6】

実施例 1 6 7 : 2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (3 - メチル - 4 - 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 - 7 - イル] - フェニル } - 1 - モルホリン - 4 - イル - プロパン - 1 - オン :

【化 1 3 5】



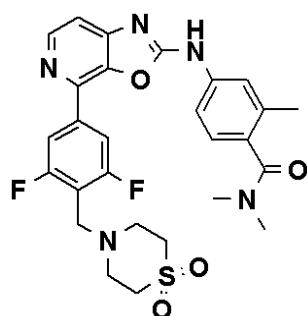
10

$R_t = 2.06$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :555 (M+1)⁺.

【 0 3 4 7】

実施例 1 6 8 : 4 - { 4 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - オキサゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イルアミノ } - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

【化 1 3 6】



20

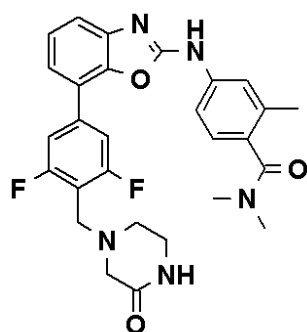
$R_t = 1.80$ min (Waters Symmetry C8, 2.1x50mm, 検出 210-250nm, 5%~100% H_2O 中 CH_3CN で2分+0.05%TFA, 流速 1.0ml/min); MS :556 (M+1)⁺.

【 0 3 4 8】

実施例 1 6 9 : 4 - { 7 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミノ } - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

30

【化 1 3 7】

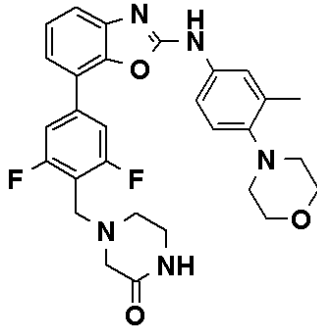


40

【 0 3 4 9】

実施例 1 7 0 : 4 - { 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (3 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ベンゾオキサゾール - 7 - イル] - ベンジル } - ピペラジン - 2 - オン :

【化 1 3 8】

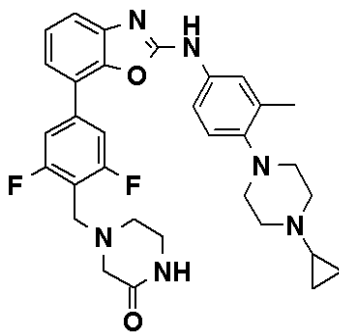


10

【 0 3 5 0】

実施例 1 7 1 : 4 - (4 - { 2 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニル アミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 2 - オン :

【化 1 3 9】

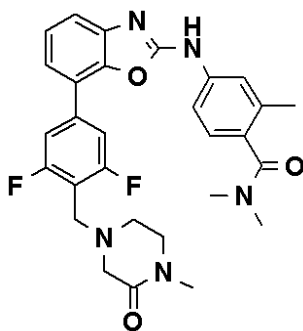


20

【 0 3 5 1】

実施例 1 7 2 : 4 - { 7 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (4 - メチル - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル メチル) - フェニル] - ベンゾオキサゾール - 2 - イル アミノ } - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

【化 1 4 0】



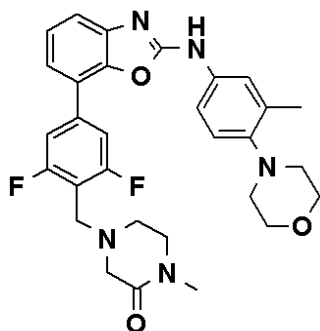
30

【 0 3 5 2】

実施例 1 7 3 : 4 - { 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (3 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル アミノ) - ベンゾオキサゾール - 7 - イル] - ベンジル } - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - オン :

40

【化 1 4 1】

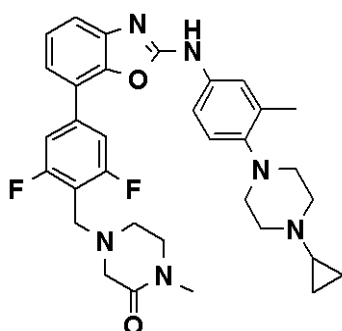


10

【 0 3 5 3】

実施例 1 7 4 : 4 - (4 - { 2 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニル アミノ] - ベンゾオキサゾール - 7 - イル } - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - オン :

【化 1 4 2】

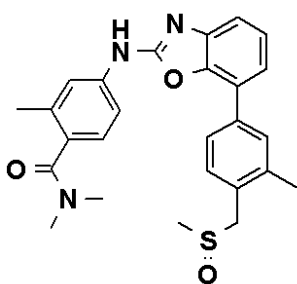


20

【 0 3 5 4】

実施例 1 7 5 : 4 - [7 - (4 - メタンスルフィニルメチル - 3 - メチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル アミノ] - 2 , N , N - トリメチル - ベンズアミド :

【化 1 4 3】



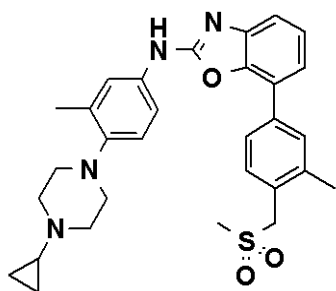
30

【 0 3 5 5】

実施例 1 7 6 : [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - フェニル] - [7 - (4 - メタンスルホニルメチル - 3 - メチル - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - アミン :

40

【化 1 4 4】

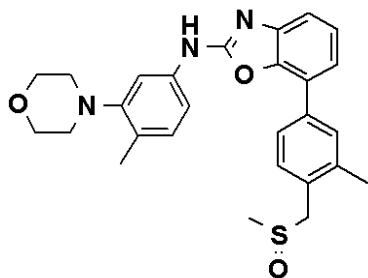


【 0 3 5 6】

50

実施例 177: [7-(4-メタンスルフィニルメチル-3-メチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(4-メチル-3-モルホリン-4-イルフェニル)-アミン:

【化 145】

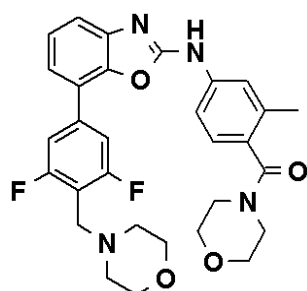


10

【0357】

実施例 178: {4-[7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]}-2-メチルフェニル}-モルホリン-4-イルメタノン:

【化 146】

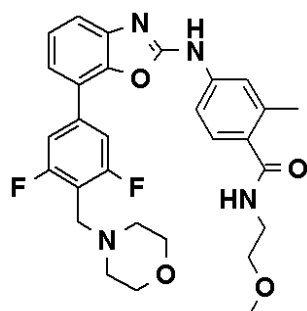


20

【0358】

実施例 179: 4-[7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシエチル)-2-メチルベンズアミド:

【化 147】



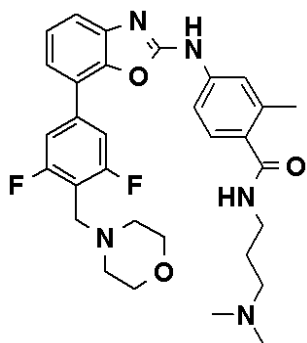
30

【0359】

実施例 180: 4-[7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-メチルベンズアミド:

40

【化 1 4 8】

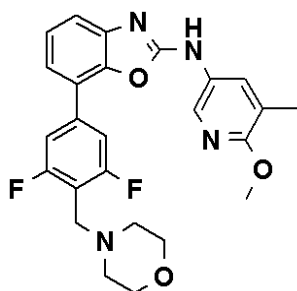


10

【 0 3 6 0】

実施例 1 8 1：[7-(3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イル]-(6-メトキシ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン：

【化 1 4 9】

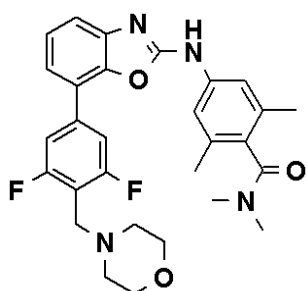


20

【 0 3 6 1】

実施例 1 8 2：4-[7-(3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-2, 6, N, N-テトラメチル-ベンズアミド：

【化 1 5 0】

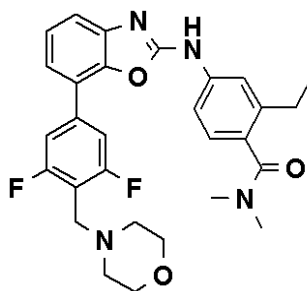


30

【 0 3 6 2】

実施例 1 8 3：4-[7-(3, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-2-エチル-N, N-ジメチル-ベンズアミド：

【化 1 5 1】

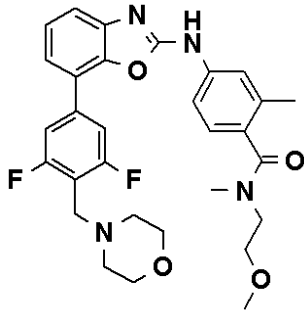


50

【0363】

実施例184：4-[7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-N-(2-メトキシエチル)-2, N-ジメチルベンズアミド：

【化152】

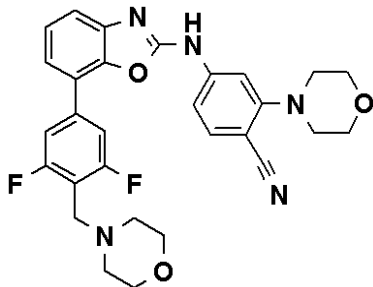


10

【0364】

実施例185：4-[7-(3,5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ]-2-モルホリン-4-イルベンズニトリル：

【化153】



20

【0365】

実施例186：軟カプセル剤

各々上記実施例に記載の式(I)の化合物の1個 0.05gを有効成分として含む、5000個の軟ゼラチンカプセル剤を下記の通りに製造する：

30

組成

有効成分	250g
Lauroglycol	2リットル

【0366】

製造方法：微粉化した有効成分をLauroglycol（登録商標）（プロピレングリコールラウレート、Gattefosse S.A., Saint Priest, France）中に懸濁し、湿潤粉碎機で粒子サイズ約1~3μmに摩砕する。混合物0.419gを軟ゼラチンカプセルに、カプセル充填機を用いて導入する。

【0367】

実施例187：EPK/JAK/TYKキナーゼファミリープロファイリングアッセイ

40

本発明の化合物のJAK/TYKキナーゼ活性阻害剤としての効果を、下記の通りに示すことができる：

JAK/TYKキナーゼファミリーの全部で4つのキナーゼを、活性キナーゼドメインを含む精製組換えGST-融合タンパク質として用いる。GST-JAK1（866-1154）、GST-JAK3（811-1124）、およびGST-TYK2（888-1187）を発現させ、そしてアフィニティークロマトグラフィーによって精製する。GST-JAK2（808-1132）はInvitrogen（Carlsbad, USA, #4288）から購入する。

【0368】

50

キナーゼアッセイはLabChip 3000システムを用いたキャピラリー移動度シフトアッセイに基づく。この技術はキャピラリー電気泳動に類似であり、マイクロ流体チップ中の基質および生成物の電荷誘導性分離を用いる。

【0369】

全てのキナーゼ反応を384ウェルマイクロタイタープレート中で、総反応体積18 μ lで行う。アッセイプレートを、下記「化合物希釈物の製造」に記載のとおり、適切な試験濃度の試験化合物0.1 μ l / ウェルで製造する。基質混合物（ペプチドとATPから成る）9 μ l とキナーゼ希釈物9 μ l を混合して、該反応を開始する。反応を60分間、30℃でインキュベートし、停止バッファー（100 mM Hepes、5% DMSO、0.1% コーティング剤、10 mM EDTA、0.015% Brij 35）70 μ l を加えて停止する。

【0370】

蛍光によって標識化された合成ペプチドを全ての反応において基質として用いる。IRS-1の配列（IRS-1ペプチド、FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂（配列番号1）；J. Biol. Chem. 268(33), 25146-51 (1993)参照）由来のペプチドをJAK1およびTYK2について用い、JAK3tide（FITC-GGEEEYFELVKKKK-NH₂（配列番号2）；Upstate (Millipore)、Temecula, California, USA)) と称するペプチドをJAK2およびJAK3について用いる。具体的なアッセイ条件は表1に記載されている：

GGEEEYFELVKKKK

【表2】

表1：各キナーゼアッセイのアッセイ条件

キナーゼ	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
バッファー	50mM Hepes pH 7.5, 0.02% ツーオン 20, 1mM DTT, 0.02% BSA, 12mM MgCl ₂	50mM Hepes pH 7.5, 0.02% ツーオン 20, 1mM DTT, 0.02% BSA, 9mM MgCl ₂	50mM Hepes pH 7.5, 0.02% ツーオン 20, 1mM DTT, 0.02% BSA, 1.5mM MgCl ₂	50mM Hepes pH 7.5, 0.02% ツーオン 20, 1mM DTT, 0.02% BSA, 9mM MgCl ₂
DMSO	0.6 %	0.6 %	0.6 %	0.6 %
キナーゼ濃度	50 nM	1.8 nM	6 nM	40 nM
基質ペプチド濃度	5 μ M	2 μ M	2 μ M	5 μ M
ATP濃度	40 μ M	20 μ M	80 μ M	30 μ M

【0371】

終了した反応物を、Caliper LabChip 3000リーダー（Caliper Life Sciences, Mountain View, California, USA）に移し、各反応のターンオーバーを基質／生成物比を測定することによって測定する。

【0372】

化合物希釈物の製造

試験化合物をDMSO（10 mM）に溶解させ、1.4 mL平底または各化合物ハブによって固有の2Dマトリックスチップを担持するV型マトリックスチューブに移す。これらのチップの数は、それぞれの化合物同定数と示差的にリンクする。すぐに使用しないとき、原液を-20℃で保存する。試験進行のために、該バイアルを解凍しスキャナーによって同定して、続く作業工程を支配するワーキングシートを作成する。

【0373】

化合物希釈物を96ウェルプレート中で製造する。このフォーマットによって、最大4つのレファレンス化合物を含む40種類の試験化合物、8濃度（1点）のアッセイが可能である。希釈プロトコルは、希釈前プレート、マスタープレートおよびアッセイプレートの製造を含む：

【0374】

希釈前プレート：96ポリプロピレンウェルプレートを希釈前プレートとして用いる。10種の試験化合物を各A1-A10プレート位置に、1種の標準化合物をA11で、そして1種のDMSO対照をA12で含む合計4つの希釈前プレートを製造する。全ての希釈工程をHamilton STAR ロボット（Hamilton, Co., Reno, NV, USA）で行う。

【0375】

マスタープレート：4つの「希釈前プレート」の標準化合物および対照を含む各化合物希釈物100 μ lを、90% DMSO中、下記濃度：1820、564、182、54.6、18.2、5.46、1.82および0.546 μ Mをそれぞれ含む384「マスタープレート」に移す。

【0376】

アッセイプレート：同一のアッセイプレートを、マスタープレートの化合物希釈物各100 μ lを384-ウェル「アッセイプレート」にピペッティングして、製造する。その後、化合物をアッセイ成分9 μ lと1:181希釈工程に対応する酵素9 μ lとを混合し、最終濃度をそれぞれ10、3.0、1.0、0.3、0.1、0.03、0.01および0.003 μ Mとする。マスタープレートの製造をMatrix PlateMate Plus ロボット（Thermo Fisher Scientific, Handforth, Cheshire, United Kingdom）によって、アッセイプレートの複製をHummingBirdロボット（Genomic Solutions, Inc., Ann Arbor, Michigan, USA）によって操作する。

【0377】

これらの試験に基づいて、本発明の化合物は、特にプロテインキナーゼに依存する障害、とりわけJAK/TYKキナーゼ活性によって介在される増殖性疾患に対する治療効果を示す。

【0378】

実施例の化合物は、下記表に示すとおり、0.1～1000 nMのIC50値でJAK2酵素阻害活性を示す：

10

20

30

【表 3】

実施例	本実施例 でのIC50 (マイクロモル/1)	一般的に記載の試験でのIC50 (「実施例に記載されているものの別法」と称する) (マイクロモル/1) (「フラッシュプレート」)
1		0.3366667
2		0.29625
3		0.5833333
4		0.099
5		0.15
6		0.1782
7		0.21
8		0.368
9		0.59
10		0.1316667
11		0.1474
12		0.67
13		0.174
14		0.61
15		0.57
16	0.035	0.093
17	0.012	0.04
18	0.01	0.01
19		0.17
20		1
21	0.019	0.016
22		0.14
23		0.19
24	0.019	0.079
25		0.14

10

20

30

【表 4】

26		0.052
27		0.2
28		0.31
29	0.066	0.25
30	0.021	0.041
31	0.0162333	0.0605
32		0.27
33		0.29
34		0.54
35		0.12
36		0.12
37		0.24
38	0.31	0.45
39		1.2
40		1.1
41		0.41
42		1.2
43		1.9
44		0.93
45		0.95
46		0.35
47		0.5933333
48		0.7
49		0.52
50		0.61
51		0.45
52		0.15
53		0.5566667
54		0.35
55		0.42

10

20

30

40

【表 5】

56	0.051	0.11
57	0.037	0.15
58	0.037	0.0415
59		0.041
60	0.17	0.16
61		0.087
62	0.016	0.23
63		
64	0.0042	
65	0.00825	
66	0.00645	
67	0.014	
68	0.019	
69	0.0079	
70	0.0062	
71	0.015	
72	0.017	
73	0.00515	
74	0.005	
75	0.0065	
76	0.013	
77	0.0033	
78	0.0045	
79	<0.003	
80	0.0062	
81	0.017	
82	0.0048	
83	<0.003	
84	<0.003	
85	0.0093	

10

20

30

40

【表 6】

86	0.079	
87	0.0048	
88	<0.003	
89	0.06	
90	0.0565	
91	0.064	
92	0.0101	
93	0.052	
94	0.0069	
95	0.00685	
96	0.00435	
97	0.0215	
98	0.0052	
99	0.0192	
100	0.0165	
101	0.0036	
102	0.00565	
103	0.014	
104	0.015	
105	0.02	
106	0.00615	
107	0.0043	
108	0.0103	
109	0.011	
110	0.088	
111	0.0165	
112	0.0175	
113	0.27	
114	0.01415	
115	0.039	

10

20

30

40

【表 7】

116	0.015	
117	0.0295	
118	0.043	
119	0.0195	
120	0.039	
121	0.21	
122	0.01115	
123	0.0054	
124	0.0052	
125	0.0705	
126	0.165	
127	0.03	
128	0.019	
129	0.045	
130	0.00655	
131	0.0195	
132	0.021	
133	0.014	
134	0.098	
135	0.018	
136	0.018	
137	0.16	
138	0.014	
139	0.12	0.4
140	0.0037	0.14
141	0.0081	0.22
142	0.0585	0.7
143	0.0165	
144	0.725	
145	0.055	
146	0.0195	

10

20

30

40

【表 8】

147	0.028	
148	0.05	
149	0.062	
150	0.025	
151	0.0275	
152	0.18	
153	0.026	
154	0.0033	
155	0.0135	
156	0.0205	
157	0.01175	
158	0.021	
159	0.0062	
160	0.018	
161	0.08	
162	0.0089	
163	0.01155	
164	0.00725	
165	0.011	
166	0.01115	
167	0.014	
168	0.13	

10

20

30

【配列表】

0005325105000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 0 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 マルク・ゲルスパッヒャー
スイス、ツェーハー 4 6 1 6 カッペル、グロスマッ 8 番
- (72)発明者 パスカール・フュレ
フランス、エフー 6 8 8 0 0 タン、リュ・ドゥ・ラ・フォレ 1 9 番
- (72)発明者 エリク・ヴァングレヴァング
フランス、エフー 6 8 3 3 0 ウナング、リュ・ドゥ・サンールイ 4 1 番

審査官 春日 淳一

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 7 8 2 9 (WO, A 1)
特表 2 0 0 9 - 5 0 6 9 9 6 (JP, A)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 9 2 0 4 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 6 7 9 5 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 9 4 5 8 (WO, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D, A 6 1 K, A 6 1 P
C A p l u s, R E G I S T R Y (STN)