

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6713000号
(P6713000)

(45) 発行日 令和2年6月24日(2020.6.24)

(24) 登録日 令和2年6月4日(2020.6.4)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 413/10	(2006.01) C07D 413/10
C07D 413/14	(2006.01) C07D 413/14 C S P
C07D 417/10	(2006.01) C07D 417/10
C07D 417/14	(2006.01) C07D 417/14
A61K 31/4439	(2006.01) A61K 31/4439

請求項の数 14 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-539023 (P2017-539023)
(86) (22) 出願日	平成28年2月5日(2016.2.5)
(65) 公表番号	特表2018-504415 (P2018-504415A)
(43) 公表日	平成30年2月15日(2018.2.15)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2016/052523
(87) 國際公開番号	W02016/124747
(87) 國際公開日	平成28年8月11日(2016.8.11)
審査請求日	平成31年1月18日(2019.1.18)
(31) 優先権主張番号	15154028.3
(32) 優先日	平成27年2月5日(2015.2.5)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁(EP)

(73) 特許権者	515084258 エービー サイエンス フランス国, エフ-75008 パリ, ア ベニュー ジョージス ブイ, 3
(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(74) 代理人	100202751 弁理士 岩堀 明代
(74) 代理人	100191086 弁理士 高橋 香元
(72) 発明者	マウジー, アラン フランス国, 75006 パリ, 22 ビ ス パサージュ ドフィーヌ

最終頁に続く

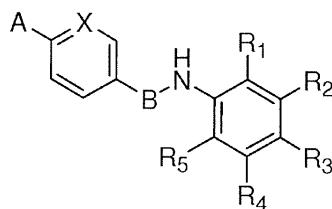
(54) 【発明の名称】抗腫瘍活性を有する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



(I)

10

の化合物であって、式中、

R₁ および R₅ はそれぞれ独立して、水素；ならびに -N R R' および -O R 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基から選択され、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素およびアルキル基から選択され；

R₂ は、水素； -N R R' ； -O H ； -N R R' および -O R 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基； -N R R' および -O R 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルコキシ基； -C(=O)N R R' ； -S(=O)₂ -N R R' ； -N R -C(=O)-R' ；ならびに -N R -S(=O)₂ R' から選択され、ここで R および R'

20

はそれぞれ独立して、水素およびアルキル基から選択され；

R₃ は水素であり；

R₄ は、-OH；複素環、-NRR'、-OR および水溶性基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基；複素環、-NRR'、-OR および水溶性基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルコキシ基；ならびに-CO-NRR' から選択され、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素、シクロアルキル、複素環、水溶性基；ならびに OR''、NR'''R''''、NR'''COR'''' および水溶性基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基から選択され、R''' および R'''' はそれぞれ独立して、水素、アルキルおよびシクロアルキルから選択され；

10

A は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、チオール、シアノ、シクロアルキル、水溶性基、-NRR'、-アルキル-NRR'、-NR-CO-R'、-アルキル-NR-CO-R'、-CONRR' および -SO₂NRR' 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい、トリアゾリル、オキソトリアゾリル、イミダゾリル、オキソイミダゾリジニル、ピラゾリル、ピリジル、オキソピリジル、チアゾリルおよびオキソピロリジニルから選択される複素環基であり、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され；

B は、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリルおよびチアゾリルから選択される 5 員環のヘテロアリール基であり；

20

X は N または C-R₆ であり、ここで R₆ は、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；

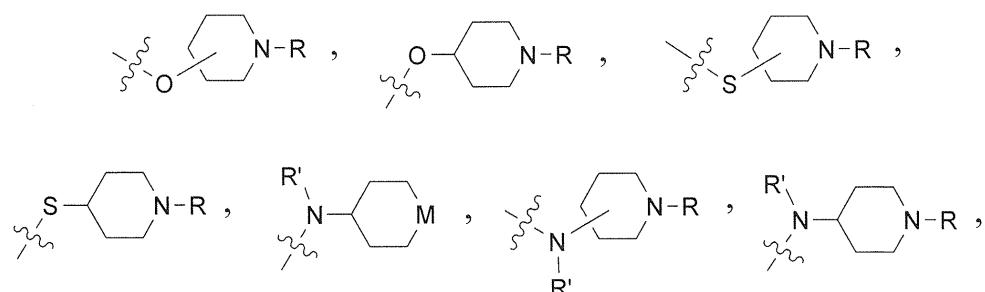
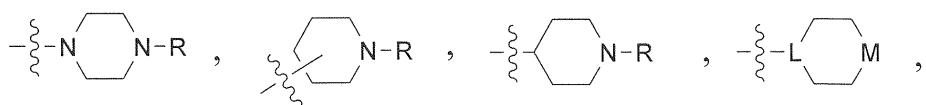
各水溶性基は独立して、

(a) -N-(CH₂)_zR、-N-(CH₂)_z-C(O)R、-N-(CH₂)_z-C(O)OR、-N-(CH₂)_z-S(O)R、-N-(CH₂)_z-S(O)OR、-N-(CH₂)_z-C(O)NRR' (ここで、z は、0~6 の整数であり、R および R' はそれぞれ独立して、水素；F、Cl、Br、I、O および N から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子で置換されていてもよい C₁~C₁₀ アルキル；C₁~C₁₀ アルコキシ；アリール；ならびにヘテロアリールから選択される)、および

(b) 式：

30

【化 2】



40

のうちのいずれか 1 つ(式中、

L は CH および N から選択され；

M は、-CH(R)-、-CH₂-、-O-、-S-、-NH-、-N(-CH₂)_z-R) -、-N(-CH₂)_z-C(O)R) -、-N(-CH₂)_z-C(O)OR) -、-N(-CH₂)_z-S(O)R) -、-N(-CH₂)_z-S(O)OR) - および -N(-CH₂)_z-C(O)NRR') - から選択され；

50

z は、0 ~ 6 の整数であり；

R および R' はそれぞれ独立して、水素；F、Cl、Br、I、O または N から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₁₀ アルキル；C₁ ~ C₁₀ アルコキシ；NRR' 基（ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素；または F、Cl、Br、I、O もしくは N から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子で置換されていてもよい C₁ ~ C₁₀ アルキルから選択される）；アリール；またはヘテロアリールから選択され、

但し、L と M が両方同時にそれぞれ CH および CH₂ であることはない）、
から選択され；

但し、B がチアゾリルである場合、A はイミダゾリルでもトリアゾリルでもない、
化合物またはその薬学的に許容される塩。

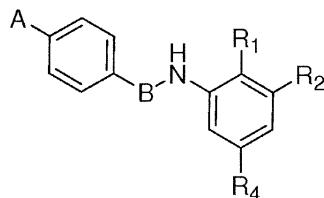
【請求項 2】

X は CH であり、A は 2 - オキソイミダゾリジニルまたはピラゾリル基である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (II) :

【化 3】



10

20

の請求項 1 または 2 に記載の化合物であって、式中、

R₁ は、水素；ならびに - NRR' および - OR 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基から選択され、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素およびアルキル基から選択され；

R₂ は、水素； - NRR'； - OH； - NRR' および - OR 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基； - NRR' および - OR 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルコキシ基； - CONRR'； - SO₂ - NRR'； - NR - CO - R'；ならびに - NR - SO₂ R' から選択され、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素およびアルキル基から選択され；

R₄ は、- OH；複素環、- NRR'、- OR および水溶性基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基；複素環、- NRR'、- OR および水溶性基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルコキシ基；ならびに - CONRR' から選択され、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素、シクロアルキル、複素環、水溶性基；ならびに OR'、NR'、R'、NR'、COR' および水溶性基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基から選択され、R' および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキルおよびシクロアルキルから選択され；

30

40

B は、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリルおよびチアゾリルから選択される 5 員環のヘテロアリール基であり；

A は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、チオール、シアノ、シクロアルキル、水溶性基、- NRR'、- アルキル - NRR'、- NR - CO - R'、- アルキル - NR - CO - R'、- CONRR' および - SO₂ NRR' 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい、トリアゾリル、オキソトリアゾリル、イミダゾリル、オキソイミダゾリジニル、ピラゾリル、ピリジル、オキソピリジル、チアゾリルおよびオキソピロリジニルから選択される複素環基であり、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基から選択され

50

;

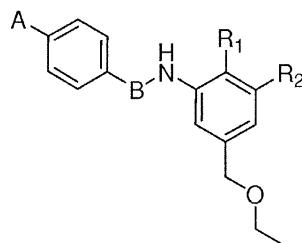
各水溶性基は独立して、請求項 1 に記載される通りであり；

但し、B がチアゾリルである場合、A はイミダゾリルでもトリアゾリルでもない、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

式 (I I I) :

【化 4】



10

の請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中、

R₁ は、水素；ならびに - N R R' および - O R 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基から選択され、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素およびアルキル基から選択され；

R₂ は、水素； - N R R' ； - O H ； - N R R' および - O R 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルキル基； - N R R' および - O R 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルコキシ基； - C O N R R' ； - S O₂ - N R R' ； - N R - C O - R' ；ならびに - N R - S O₂ R' から選択され、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素およびアルキル基から選択され；

B は、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリルおよびチアゾリルから選択される 5 員環のヘテロアリール基であり、

A は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、チオール、シアノ、シクロアルキル、水溶性基、 - N R R' 、 - アルキル - N R R' 、 - N R - C O - R' 、 - アルキル - N R - C O - R' 、 - C O N R R' および - S O₂ N R R' 基から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい、トリアゾリル、オキソトリアゾリル、イミダゾリル、オキソイミダゾリジニル、ピラゾリル、ピリジル、オキソピリジル、チアゾリルおよびオキソピロリジニルから選択される複素環基であり、ここで R および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

各水溶性基は独立して、請求項 1 に記載される通りであり；

但し、B がチアゾリルである場合、A は、イミダゾリルでもトリアゾリルでもない、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R₁ はメチルであり、R₂、R₃ および R₅ は水素であり、R₄ は - C H₂ O C₂ H₅ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

(5 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (6 - ピラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (3 - メトキシ - 4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、

1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - チアゾール - 4 - イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - アミン、

4 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 3 - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド、

30

40

40

50

1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサ
 ゾール - 5 - イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (6 - ピラゾール - 1 - イル
 - ピリジン - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 1 - { 4 - [5 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - [1 ,
 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル
 - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - アミン、
 1 - { 4 - [5 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - [1 ,
 2 , 4] チアジアゾール - 3 - イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、
 (5 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェ
 ニル) - チアゾール - 2 - イル] - アミン、
 1 - { 4 - [2 - (5 - メトキシ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - チアゾール - 5 -
 イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、
 1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - チアゾ
 ザール - 5 - イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [4 - (4 - ピラゾール - 1 - イル
 - フェニル) - チアゾール - 2 - イル] - アミン、
 { 4 - メチル - 3 - [4 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - チアゾール - 2
 - イルアミノ] - フェニル } - メタノール、
 1 - { 4 - [2 - (3 - エトキシメチル - (5 - メチル - フェニルアミノ)) - チアゾ
 ザール - 4 - イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、
 1 - { 4 - [2 - (3 - エトキシメチル - (5 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサ
 ゾール - 5 - イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、
 (3 - エトキシメチル - フェニル) - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル)
 - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 (3 - エトキシメチル - 5 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル
 - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 (3 , 5 - ビス - (エトキシメチル) - フェニル) - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イ
 ル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 (5 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェ
 ニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 [5 - (2 - アミノ - エトキシメチル) - 2 - メチル - フェニル] - [5 - (4 - ピラ
 ゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 N - (2 - { 4 - メチル - 3 - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキ
 サゾール - 2 - イルアミノ] - ベンジルオキシ } - エチル) - アセトアミド、
 2 - { 4 - メチル - 3 - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾ
 ザール - 2 - イルアミノ] - ベンジルオキシ } - エタノール、
 { 4 - メチル - 3 - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール -
 2 - イルアミノ] - フェニル } - メタノール、
 { 2 - メチル - 5 - [(2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - メチル] - フェ
 ニル } - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] -
 アミン、
 [2 - メチル - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - [5 - (
 4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 [5 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 2 - メチル - フェニル] - [5 - (4 - ピ
 ラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 4 , N - ジメチル - 3 - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾ
 ザール - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド、
 4 - メチル - N - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - 3 - [5

10

20

30

40

50

- (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - チアゾール - 2 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - { 5 - [4 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 2 - イル } - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - { 5 - [4 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 2 - イル } - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - { 5 - [4 - (5 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 2 - イル } - アミン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - { 5 - [4 - (3 - メトキシ - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 2 - イル } - アミン、

2 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 2 , 4 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - オン、

1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 3 - メチル - イミダゾリジン - 2 - オン、

1 - (2 - アミノ - エチル) - 3 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、

N - [2 - (3 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - アセトアミド、

1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - ピロリジン - 2 - オン、

(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、

1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 1H - ピリジン - 2 - オン、

3 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 1H - ピリジン - 2 - オン、

(R) - 1 - (4 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 5 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン、

4 - (4 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン、

1 - (4 - (2 - ((3 , 5 - ビス (エトキシメチル) フェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン、

1 - (4 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 3 - (2 - メトキシエチル) イミダゾリジン - 2 - オン

10

20

30

40

50

、
1 - (5 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン、

1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン、

5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - アミン、

(R) - 1 - (5 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン、

1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン、

5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - アミン、

N - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) オキサゾール - 2 - アミン、

4 - (6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - アミン、

1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) フェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン、および

1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) フェニル) アミノ) チアゾール - 4 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物と少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤および / または担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 8】

唯一の活性医薬成分として請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

別の活性医薬品をさらに含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬。

【請求項 11】

血液疾患および / または増殖性疾患の治療における使用のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

前記血液疾患は、リンパ腫、急性骨髓性白血病 (A M L) 、急性リンパ性白血病 (A L L) 、慢性リンパ性白血病 (C L L) または慢性骨髓性白血病 (C M L) などの白血病、多発性骨髓腫 (M M) 、骨髓異形成症候群 (M D S) 、および骨髓線維症を伴う脊髓形成異常症から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記増殖性疾患は、頭頸部癌、黒色腫、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、結腸直腸癌、肺臓癌、肺癌、神経癌、多形性膠芽腫、骨肉腫、ユーリング肉腫、乳癌、卵巣癌または前立腺癌などの癌である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

血液疾患および増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療において連続的、同時または別個に使用するための組み合わせ製剤として、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項以上に記載の化合物および別の活性医薬成分を含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

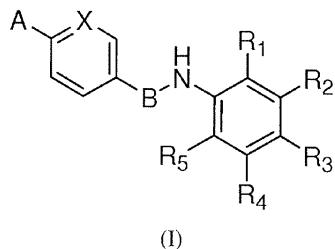
【0001】

本発明は、様々なヒトおよび動物の疾患に関する細胞、特に悪性細胞の周囲組織への増殖または拡散を破壊、阻害または防止する式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0002】

特に本発明は、細胞増殖に関する疾患、例えば、リンパ腫、白血病および多発性骨髄腫などの血液癌、頭頸部癌、黒色腫、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、結腸直腸癌、肺臓癌、肺癌、神経癌(neuronal carcinoma)、骨肉腫、乳癌、卵巣癌および前立腺癌などの固体癌の治療において有用な化合物に関する。

【化1】



10

20

【背景技術】

【0003】

癌は体のあらゆる部分に影響を与える大きな疾患群の一般名称である。癌の決定的な特徴の1つは、それらの通常の境界を越えて増殖し、次いで体の隣接する部分に浸潤して他の臓器に拡散する(後者のプロセスを転移と呼ぶ)ことができる異常細胞の急速な形成である。転移は癌による死亡の主な原因である。

【0004】

癌は世界的に罹患率および死亡率の主な原因の中で際立っており、2012年には約1400万件の新しい症例および820万人の癌関連死が発生した。癌死亡の最も一般的な原因は、肺癌(159万人の死亡)、肝臓癌(745,000人の死亡)、胃癌(723,000人の死亡)、結腸直腸癌(694,000人の死亡)、乳癌(521,000人の死亡)、食道癌(400,000人の死亡)である。男性のうち、2012年に診断された癌の5つの最も一般的な部位は、肺、前立腺、結腸直腸、胃および肝臓であった。女性のうち、診断された5つの最も一般的な部位は、乳房、結腸直腸、肺、子宮頸部および胃であった。

【0005】

新しい症例数は今後20年にわたって約70%上昇すると見込まれている(2014年世界がん報告、WHO)。

【0006】

癌の発生および進行の基礎をなす生物学ならびにその治療のための分子標的候補の理解における驚くべき進歩にも関わらず、臨床開発を開始した全ての新しい腫瘍薬の90%超が販売承認を得ていない。多くの薬物が、不十分な活性、これらの薬物に対する耐性に対する戦略不足、予期せぬ安全性問題または臨床試験の残念な結果を含む理由により有効性の決定が難しいため、開発の後期(多くの場合、第3相治験)において失敗している。さらに、癌生物学の理解の高まりにより癌が異質な疾患であることが分かっており、これは、有効な癌治療薬は患者特有の分子欠損および腫瘍微小環境の側面に対処するものでなければならないという可能性の高さを示唆している。

【0007】

癌の広範な発生およびこの疾患の高度な異質性は、悪性腫瘍の治療のための改良された抗癌治療計画が必要であることを強調している。薬剤における癌細胞株の大きなパネルの

30

40

50

最近の使用は、新しい抗癌剤候補の発見および評価のための重要なツールになりつつある。実際には、腫瘍由来の細胞株の大きなパネルは、新しい治療薬について遺伝子型と応答との関係を繰り返すことができ、最大の関心事となり得る。

【0008】

本発明は、血液癌または固形癌などの細胞増殖に関連する疾患の治療のための式(I)の新しい化合物を提供する。本発明の化合物は、癌細胞株の非常に大きなパネルに対して抗腫瘍活性を有する。

【0009】

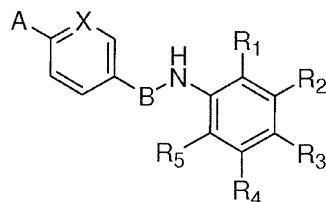
式(I)の化合物は、A部分およびB部分によってパラ置換された6員環のアリールまたはヘテロアリール部分を含む。ヘテロアリールおよび複素環基によってメタ置換された6員環のアリールまたはヘテロアリール部分を含む化合物は国際公開第2013/014170号に開示されている。国際公開第2013/014170号の化合物はチロシンキナーゼ阻害剤であり、増殖性疾患の治療のために使用することができる。驚くべきことに、本発明の式(I)の化合物はチロシンキナーゼ阻害剤ではないが抗増殖性を有する。従って、本発明の化合物は細胞増殖に関連する疾患の新しい治療経路を提供する。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、式(I)の化合物：

【化2】



(式中、A、B、X、R1、R2、R3、R4およびR5は以下に定義されているとおりである)に関する。

【0011】

一実施形態によれば、式(I)の化合物において、Bは5員環のヘテロアリール基である。

【0012】

一実施形態によれば、Bは、1,2-ジアジニル、トリアゾロピリジニルまたはトリアゾリルから選択されない。一実施形態によれば、Bがオキサゾリルであれば、Aはテトラゾリルまたはテトラヒドロピリジニルではない。一実施形態によれば、Bがチアゾリルであれば、Aはイミダゾリル、トリアゾリル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたは1,4-オキサジニルではない。

【0013】

一実施形態によれば、式(I)の化合物において、XはCHであり、かつAは2-オキソイミダゾリジニルまたはピラゾリル基である。

【0014】

一実施形態によれば、本発明の化合物において、R3は水素である。

【0015】

一実施形態によれば、式(I)の化合物は、以下に定義する式(II)の化合物である。

【0016】

一実施形態によれば、式(I)の化合物は、以下に定義する式(III)の化合物である。

【0017】

一実施形態によれば、本発明の化合物において、R1はメチルであり、R2、R3およびR5は水素であり、かつR4は-CH₂OC₂H₅である。

10

20

30

40

50

【0018】

一実施形態によれば、本発明の化合物は以下から選択される：

- (5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-[5-(6-ピラゾール-1-イル-ピリジン-3-イル)-オキサゾール-2-イル]-アミン、
 (5-エトキシメチル-2-メチル-フェニル)-[5-(3-メトキシ-4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン、
 1-{4-[2-(5-エトキシメチル-(2-メチル-フェニルアミノ))-チアゾール-4-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン、
 (5-エトキシメチル-2-メチル-フェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン、
 4-メチル-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イルアミノ]-ベンズアミド、
 1-{4-[2-(5-エトキシメチル-(2-メチル-フェニルアミノ))-オキサゾール-5-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン、
 (5-エトキシメチル-2-メチル-フェニル)-[5-(6-ピラゾール-1-イル-ピリジン-3-イル)-オキサゾール-2-イル]-アミン、
 1-{4-[5-(5-エトキシメチル-(2-メチル-フェニルアミノ))-オキサジアゾール-2-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン、
 (5-エトキシメチル-2-メチル-フェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-アミン、
 1-{4-[5-(5-エトキシメチル-(2-メチル-フェニルアミノ))-チアジアゾール-3-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン、
 (5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン、
 1-{4-[2-(5-メトキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン、
 1-{4-[2-(5-エトキシメチル-(2-メチル-フェニルアミノ))-チアゾール-5-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン、
 (5-エトキシメチル-2-メチル-フェニル)-[4-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン、
 {4-メチル-3-[4-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノール、
 1-{4-[2-(3-エトキシメチル-(5-メチル-フェニルアミノ))-チアゾール-4-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン、
 1-{4-[2-(3-エトキシメチル-(5-メチル-フェニルアミノ))-オキサゾール-5-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン、
 (3-エトキシメチル-フェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン、
 (3-エトキシメチル-5-メチル-フェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン、
 (3,5-ビス-(エトキシメチル)-フェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン、
 (5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン、
 [5-(2-アミノ-エトキシメチル)-2-メチル-フェニル]-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン、
 N-(2-{4-メチル-3-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イルアミノ]-ベンジルオキシ}-エチル)-アセトアミド、
 2-{4-メチル-3-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イルアミノ]-ベンジルオキシ}-エタノール、

10

20

30

40

50

{ 4 - メチル - 3 - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イルアミノ] - フェニル } - メタノール、
 { 2 - メチル - 5 - [(2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - メチル] - フェニル } - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 [2 - メチル - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 [5 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 2 - メチル - フェニル] - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 4 , N - ジメチル - 3 - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール 10 - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド、
 4 - メチル - N - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - 3 - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イルアミノ] - ベンズアミド、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 2 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - チアゾール - 2 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - { 5 - [4 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 2 - イル } - アミン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - { 5 - [4 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 2 - イル } - アミン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - { 5 - [4 - (5 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 2 - イル } - アミン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - { 5 - [4 - (3 - メトキシ - ピラゾール - 1 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 2 - イル } - アミン、
 2 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 2 , 4 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - オン、
 1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 3 - メチル - イミダゾリジン - 2 - オン、
 1 - (2 - アミノ - エチル) - 3 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン、
 N - [2 - (3 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - アセトアミド、
 1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - ピロリジン - 2 - オン、
 (5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン、
 1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾ 50

-ル - 5 - イル] - フェニル } - 1H - ピリジン - 2 - オン、
 3 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチル - フェニルアミノ)) - オキサゾ
 ル - 5 - イル] - フェニル } - 1H - ピリジン - 2 - オン、
 (R) - 1 - (4 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ)
 オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 5 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン、
 4 - (4 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) オキサゾ
 ル - 5 - イル) フェニル) - 5 - メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3H - 1 , 2 , 4 - トリ
 アゾール - 3 - オン、
 1 - (4 - (2 - ((3 , 5 - ビス (エトキシメチル) フェニル) アミノ) オキサゾール
 - 5 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン、
 1 - (4 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) オキサゾ
 ル - 5 - イル) フェニル) - 3 - (2 - メトキシエチル) イミダゾリジン - 2 - オン、
 1 - (5 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) オキサゾ
 ル - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン、
 1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) - 5 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル
) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン、
 5 - (4 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - (5 - (エトキシメチル)
 - 2 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - アミン、
 (R) - 1 - (5 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ)
 オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン
 、
 1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニ
 ル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン、
 5 - (4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - (5 - (エトキシメチル)
 - 2 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - アミン、
 N - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (1 - メチル - 1H
 - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) オキサゾール - 2 - アミン、
 4 - (6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (エトキ
 シメチル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - アミン、
 1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) フェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イ
 ル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン、
 1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) フェニル) アミノ) チアゾール - 4 - イル
) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン。

【0019】

本発明はさらに、本発明に係る化合物またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤および/または担体を含む医薬組成物に関する。

【0020】

一実施形態によれば、本医薬組成物は、唯一の活性医薬成分として本発明に係る化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0021】

一実施形態によれば、本発明の医薬組成物は別の活性医薬品をさらに含む。

【0022】

本発明は、本発明に係る化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬にも関する。

【0023】

本発明はさらに、血液疾患および/または増殖性疾患の治療で使用される本発明に係る化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0024】

一実施形態によれば、血液疾患は、リンパ腫、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)または慢性骨髄性白血病(CML)などの白血病、多発性骨髄腫(MM)、骨髄異形成症候群(MDS)、および骨髄線維

10

20

30

40

50

症を伴う脊髄形成異常症から選択される。

【0025】

一実施形態によれば、増殖性疾患は、頭頸部癌、黒色腫、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、結腸直腸癌、胰臓癌、肺癌、神経癌、多形性膠芽腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、乳癌、卵巣癌または前立腺癌などの癌である。

【0026】

本発明は、血液疾患および増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療において連続的、同時または別個に使用される組み合わせ製剤としての、本発明に係る化合物またはその薬学的に許容される塩および別の活性医薬成分を含む医薬組成物にも関する。

【0027】

10

定義

別段の定めがない限り、本明細書で使用される以下の用語を以下のように定義する。

【0028】

別段の指示がない限り、本明細書において明示的に定義されていない置換基の命名は、官能基の末端部の後に結合点に向かって隣接する官能基を命名することにより達せられる。例えば、「アリールアルキル」という置換基は、(アリール)- (アルキル)- 基を指す。

【0029】

本明細書で使用される「置換基」または「置換された」という用語は、化合物または基にある水素ラジカルが、保護されていない形態で、あるいは保護基を用いて保護されている場合に反応条件に対して実質的に安定である任意の所望の基で置換されていることを意味する。好ましい置換基の例は、本明細書に開示されている例示的な化合物および実施形態に存在する置換基、ならびに、ハロゲン、上に定義したアルキルまたはアリール基、ヒドロキシル、上に定義したアルコキシ基、ニトロ、チオール、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロアリール基、シアノ、上に定義したシクロアルキル基、可溶化基、-NRR'、-NR-CO-R'、-CONRR'、-SO₂NRR'基(式中、RおよびR'はそれぞれ独立して、水素、上に定義したアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基から選択される)である。

20

【0030】

本明細書で使用される「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

30

【0031】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1～10個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子、より好ましくは1～4個の炭素原子を有する飽和の直鎖状もしくは分岐鎖状非環式炭化水素を意味する。代表的な飽和の直鎖状アルキルとしては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニルおよびn-デシルが挙げられ、飽和の分岐鎖状アルキルとしては、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、3,3-ジエチルヘキシルなどが挙げられる。本発明の化合物に含まれるアルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。本発明の化

40

50

合物に含まれるアルキル基は、可溶化基で任意に置換されていてもよい。

【0032】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子によって別の部分に結合される上に定義したアルキル基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、イソプロポキシ、エトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。アルコキシ基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。本発明の化合物に含まれるアルコキシ基は、可溶化基で任意に置換されていてもよい。

【0033】

本明細書で使用される「複素環」という用語は、ヘテロシクロアルキル基およびヘテロアリール基をまとめて指す。

10

【0034】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、O、NまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有し、かつ2~11個の炭素原子を有し、飽和もしくは不飽和であってもよいが芳香族ではない単環式または多環式の基を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例としては、(限定されるものではないが)ピペリジニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、4-ピペリドニル(4-piperidonyl)、ピロリジニル、ヒダントイニル(hydantoinyl)、バレロラクタミル(valerolactamyl)、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、2-オキソイミダゾリジニル、テトラヒドロ-ピリミジニル-2-オン、2-オキソピロリジニル、テトラヒドロピリンジニル(tetrahydropyridinyl)、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニルスルホン(tetrahydrothiopyranyl sulfoxide)、テトラヒドロチオピラニルスルホキシド(tetrahydrothiopyranyl sulfoxide)、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル-2-オン、テトラヒドロチエニル、およびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルが挙げられる。典型的には、単環式のヘテロシクロアルキル基は3~7員環を有する。好ましい3~7員環の単環式ヘテロシクロアルキル基は、5または6個の環原子を有するものである。ヘテロ原子は当業者に知られている保護基で置換されていてもよく、例えば窒素上の水素はtert-ブトキカルボニル基で置換されていてもよい。さらに、ヘテロシクロアルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。また、複素環の別の基への結合点は、複素環の炭素原子またはヘテロ原子のいずれかであってもよい。そのような置換された複素環基の安定な異性体のみがこの定義において想定される。

20

【0035】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語または同様の用語は、炭素原子環員および1つ以上のヘテロ原子環員(例えば、酸素、硫黄または窒素など)を含む単環式または多環式のヘテロ芳香族環を意味する。典型的には、ヘテロアリール基は、1~約5個のヘテロ原子環員および1~約14個の炭素原子環員を有する。代表的なヘテロアリール基としては、ピリジル、1-オキソ-ピリジル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾ[1,4]ジオキシニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル(benzoxadiazole)、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、ブリニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジルおよびベンゾ(b)チエニルが挙げられる。ヘテロ原子は当業者に知られている保護基で置換されていてもよく、例えば、窒

30

40

50

素上の水素は *t e r t* - プトキシカルボニル基で置換されていてもよい。また、窒素もしくは硫黄ヘテロ原子環員は酸化されていてもよい。一実施形態では、ヘテロ芳香族環は 5 ~ 8 員環の単環式ヘテロアリール環から選択される。具体的な実施形態によれば、ヘテロアリール基は 5 員環のヘテロアリール基である。ヘテロ芳香族環またはヘテロアリール環の別の基への結合点は、ヘテロ芳香族環またはヘテロアリール環の炭素原子またはヘテロ原子のいずれかであってもよい。

【0036】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、炭素および水素原子を含む単環式または多環式の芳香族ラジカルを意味する。好適なアリール基の例としては、限定されるものではないが、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレンニルおよびナフチル、ならびに 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環式部分が挙げられる。

【0037】

「シクロアルキル基」という用語は、指示された環原子数を含む飽和もしくは部分不飽和の単環式、縮合二環式または架橋多環式の環集合を意味する。これは、置換もしくは非置換のシクロアルキル基を含む。例えば、シクロアルキル基は、C3 または C4 などの C3 ~ C10 アルキル基、特に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル基などであってもよい。

【0038】

本明細書で使用される「可溶化基」という用語は、可溶化基を含まない類似体化合物と比較した場合に化合物の水または水溶液への溶解度を高める基を意味する。そのような可溶化基の非限定的な例は、荷電部分を形成するための使用条件下でイオン化する基（例えば、カルボン酸、スルホン酸、リン酸、アミンなど）、永久荷電を含む基（例えば、第四級アンモニウム基）、および / または O、S、N、NH、N - (CH₂)_z R、N - (CH₂)_z - C(O)R、N - (CH₂)_z - C(O)OR、N - (CH₂)_z - S(O)R、N - (CH₂)_z - S(O)OR、N - (CH₂)_z - C(O)NR'R'（式中、z は 0 ~ 6 の範囲の整数であり、R および R' はそれぞれ独立して、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を含み、かつハロゲン (F、Cl、Br または I から選択される)、酸素および窒素などの 1 つ以上のヘテロ原子で任意に置換されたアルキル基、1 ~ 10 個の炭素原子を含むアルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される）などのヘテロ原子またはヘテロ原子基である。

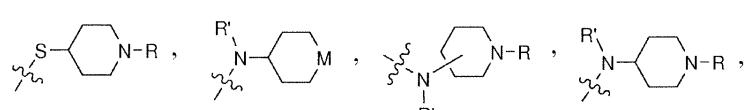
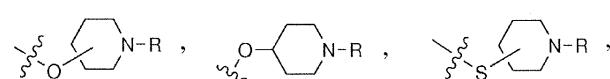
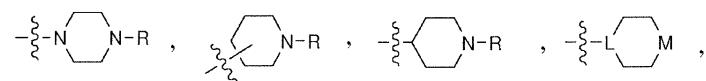
【0039】

いくつかの実施形態では、可溶化基は、それ自体が可溶化基であってもよい 1 ~ 5 個の置換基を任意に含むヘテロシクロアルキルである。

【0040】

具体的な実施形態では、可溶化基は以下の式：

【化3】



（式中、L は CH および N からなる群から選択され、M は、CH(R) - 、 -CH₂ - 、 -O - 、 -S - 、 -NH - 、 -N(-CH₂)_z - R - 、 -N(-CH₂)_z - C(O)R - 、 -N(-CH₂)_z - C(O)OR - 、 -N(-CH₂)_z - S (

10

20

30

40

50

$O)_{2}R$) - 、 - $N(-(\underline{C}H_2)_z-S(O)_{2}OR$) - および - $N(-(\underline{C}H_2)_z-C(O)NRR'$) - (式中、 z は 0 ~ 6 の範囲の整数であり、 R および R' はそれぞれ独立して、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を含み、かつハロゲン (F、Cl、Br または I から選択される)、酸素および窒素などの 1 つ以上のヘテロ原子で任意に置換されたアルキル基から選択される)、ならびに 1 ~ 10 個の炭素原子を含むアルコキシ基、 $NR'R'$ 基 (式中、 R および R' はそれぞれ独立して、水素、少なくとも 1 つのヘテロ原子、特に酸素または窒素で任意に置換された上に定義したアルキル基、任意に置換された 1 ~ 10 個の炭素を含むアルキル基で任意に置換されたものから選択される)、ならびにアリールおよびヘテロアリール基からなる群から選択されるが、但し、 L および M がどちらも同時にそれぞれ CH および \underline{CH}_2 でない) の基である。

10

【0041】

別の具体的な実施形態では、可溶化基は、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、 $N-(C1 \sim C6)$ アルキルピペリジニル、特に N - メチルピペリジニルおよび N - エチルピペリジニル、 $N-(4\text{-} \text{ピペリジニル})$ ピペリジニル、 $4-(1\text{-} \text{ピペリジニル})$ ピペリジニル、 $1\text{-} \text{ピロリジニル}$ ピペリジニル、 $4\text{-} \text{モルホリノ}$ ピペリジニル、 $4-(N\text{-} \text{メチル}-1\text{-} \text{ピペラジニル})$ ピペリジニル、ピペラジニル、 $N-(C1 \sim C6)$ アルキルピペラジニル、特に N - メチルピペラジニルおよび N - エチルピペラジニル、 $N-(C3 \sim C6)$ シクロアルキルピペラジニル、特に N - シクロヘキシリピペラジニル、ピロリジニル、 $N-(C1 \sim C6)$ アルキルピロリジニル、特に N - メチルピロリジニルおよび N - エチルピロリジニル、ジアゼピニル、 $N-(C1 \sim C6)$ アルキルアゼピニル、特に N - メチルアゼピニルおよび N - エチルアゼピニル、ホモピペラジニル、 N - メチルホモピペラジニル、 N - エチルホモピペラジニル、イミダゾリルなどからなる群から選択される。

20

【0042】

「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物および 1 種以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えばエタノールを含む分子複合体を記述するために本明細書で使用する。「水和物」という用語は前記溶媒が水である場合に用いる。

【0043】

「溶媒和物異性体」という用語は、本発明の化合物および 1 種以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えばエタノールを含む、2 種以上の分子複合体を記述するために本明細書で使用し、ここでは、前記複合体は本発明の化合物の 1 分子当たりのそれらの溶媒分子数によって異なる。「水和物」という用語は前記溶媒が水である場合に用いる。

30

【0044】

「代謝産物」という用語は、代謝による親化合物の生化学的変換から生じる化合物を記述するために本明細書で使用する。

【発明を実施するための形態】

【0045】

化合物

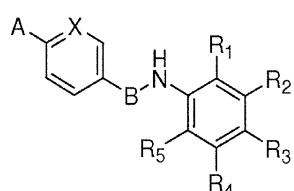
本発明は、単剤として、あるいは他の細胞毒性薬との組み合わせで腫瘍細胞株の大きなパネルに対して抗増殖活性を示すことができる化合物に関する。

40

【0046】

第 1 の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物 (当該物質の遊離塩基型またはそれらの薬学的に許容される塩のいずれを表してもよい) :

【化 4】



50

(式中、

R 1、R 2、R 3、R 4 および R 5 はそれぞれ独立して、

- 水素、
- 複素環、
- シアノ、
- C F₃、
- N R R'、
- O H、

- 好ましくは F、C l、B r および I から選択されるハロゲン、

- 複素環、N R R'、O R および可溶化基から選択される 1 つ以上の基で任意に置換されたアルキル基、

- 複素環、N R R'、O R および可溶化基から選択される 1 つ以上の基で任意に置換されたアルコキシ基、

- C O - N R R'、
- S O₂ - N R R'、
- N R - C O - R'、および
- N R - S O₂ R'

(式中、R および R' はそれぞれ独立して、水素、シクロアルキル、複素環、可溶化基、および O R'、N R' R'、N R' C O R' (式中、R' および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキルまたはシクロアルキルから選択される) および可溶化基から選択される 1 つ以上の基で任意に置換されたアルキル基から選択される) から選択され、

A は任意に置換された複素環基であり、好ましくは、A は、ハロゲン、アルキル、アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、チオール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、シアノ、シクロアルキル、可溶化基、- N R R'、- アルキル - N R R'、- N R - C O - R'、- アルキル - N R - C O - R'、- C O N R R' および - S O₂ N R R' 基 (式中、R および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基から選択される) から選択される 1 つ以上の基で任意に置換された複素環基であり、

B はアリールまたはヘテロアリール基であり、

X は N または C - R 6 (式中、R 6 は、水素、シアノ、C F₃、アルキルおよびアルコキシから選択される) である)

を目的とする。

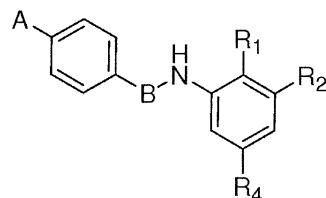
【0047】

一実施形態によれば、式 (I) の化合物のうち、本発明は、R 3 が水素ではない化合物に関する。

【0048】

別の実施形態によれば、式 (I) の化合物のうち、本発明は以下の式 (II) の化合物：

【化5】



またはその薬学的に許容される塩 (式中、

R 1、R 2 および R 4 はそれぞれ独立して、水素、複素環、シアノ、- C F₃、- N R R'、- O H、好ましくは F、C l、B r および I から選択されるハロゲン、複素環、N

10

20

30

40

50

$R R'$ 、 OR および可溶化基から選択される1つ以上の基で任意に置換されたアルキル基、複素環、 NRR' 、 OR および可溶化基から選択される1つ以上の基で任意に置換されたアルコキシ基、 $-CO-NRR'$ 、 $-SO_2-NRR'$ 、 $-NR-CO-R'$ および $-NR-SO_2R'$

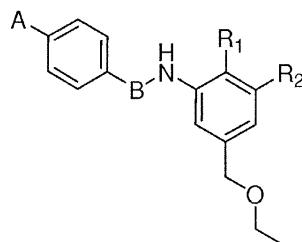
(式中、 R および R' はそれぞれ独立して、水素、シクロアルキル、複素環、可溶化基、および OR'' 、 $NR''R'''$ 、 $NR''COR'''$ （式中、 R'' および R''' はそれぞれ独立して、水素、アルキルまたはシクロアルキルから選択される）および可溶化基から選択される1つ以上の基で任意に置換されたアルキル基から選択される）から選択され、 A は任意に置換された複素環基から選択され、好ましくは、ハロゲン、アルキル、アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、チオール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、シアノ、シクロアルキル、可溶化基、 $-NRR'$ 、 $-alkyl-NRR'$ 、 $-NR-CO-R'$ 、 $-alkyl-NR-CO-R'$ 、 $-CONRR'$ および $-SO_2NR$ 基（式中、 R および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基から選択される）から選択される1つ以上の基で任意に置換された複素環基であり、 B は5員環のヘテロアリール基である）

に関する。

【0049】

別の実施形態によれば、式（I）の化合物のうち、本発明は、以下の式（III）の化合物：

【化6】



またはその薬学的に許容される塩（式中、

R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、水素、複素環、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-NRR'$ 、 $-OH$ 、好ましくはF、Cl、BrおよびIから選択されるハロゲン、複素環、 NRR' 、 OR および可溶化基から選択される1つ以上の基で任意に置換されたアルキル基、複素環、 NRR' 、 OR および可溶化基から選択される1つ以上の基で任意に置換されたアルコキシ基、 $-CO-NRR'$ 、 $-SO_2-NRR'$ 、 $-NR-CO-R'$ および $-NR-SO_2R'$

(式中、 R および R' はそれぞれ独立して、水素、シクロアルキル、複素環、可溶化基、および OR'' 、 $NR''R'''$ 、 $NR''COR'''$ （式中、 R'' および R''' はそれぞれ独立して、水素、アルキルまたはシクロアルキルから選択される）および可溶化基から選択される1つ以上の基で任意に置換されたアルキル基から選択される）から選択され、 A は任意に置換された複素環基から選択され、好ましくは、 A は、ハロゲン、アルキル、アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、チオール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、シアノ、シクロアルキル、可溶化基、 $-NRR'$ 、 $-alkyl-NRR'$ 、 $-NR-CO-R'$ 、 $-alkyl-NR-CO-R'$ 、 $-CONRR'$ および $-SO_2NR$ 基（式中、 R および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基から選択される）から選択される1つ以上の基で任意に置換された複素環基であり、 B は5員環のヘテロアリール基である）

A は任意に置換された複素環基から選択され、好ましくは、 A は、ハロゲン、アルキル、アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、チオール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、シアノ、シクロアルキル、可溶化基、 $-NRR'$ 、 $-alkyl-NRR'$ 、 $-NR-CO-R'$ 、 $-alkyl-NR-CO-R'$ 、 $-CONRR'$ および $-SO_2NR$ 基（式中、 R および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基から選択される）から選択される1つ以上の基で任意に置換された複素環基であり、 B は5員環のヘテロアリール基である）

10

20

30

40

50

に関する。

【0050】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R1は水素またはアルキル基を表し、好ましくは、R1は水素またはC1～C3アルキルを表し、より好ましくは、R1は水素、メチル、エチルまたはプロピルを表し、さらにより好ましくは、R1は水素またはメチルを表す。別の具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R1はアルキル基を表し、好ましくは、R1はC1～C3アルキルを表し、より好ましくは、R1はメチル、エチルまたはプロピルを表し、さらにより好ましくは、R1はメチルを表す。

【0051】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R2は水素またはアルコキシで任意に置換されたアルキル基を表し、好ましくは、R2は水素、メチルまたは-CH₂-O-C₂H₅を表す。別の具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R2は水素を表す。

【0052】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R3は水素を表す。

【0053】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R4は、NRR'およびORから選択される1つ以上の基で任意に置換されたアルキル基、NRR'および可溶化基から選択される1つ以上の基で任意に置換されたアルコキシ基または-CO-NRR'（式中、RおよびR'はそれぞれ独立して、水素および、OR'、NR'、R'、NR'、COR'（式中、R'、およびR'はそれぞれ独立して水素またはアルキルから選択される）および可溶化基から選択される1つ以上の基で任意に置換されたアルキル基から選択される）を表す。具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R4はORで置換されたアルキル基を表す（式中、Rはアルキル基を表すか、R4はアルコキシ基を表し、好ましくは、R4は-CH₂-O-C₂H₅または-O-CH₃を表す）。

【0054】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R5は水素を表す。

【0055】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R1はアルキル基を表し、R2は水素を表し、R3は水素を表し、R4はORで置換されたアルキル基を表し（式中、Rはアルキル基を表すか、R4はアルコキシ基を表す）、かつR5は水素を表す。具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R1はメチルを表し、R2は水素を表し、R3は水素を表し、R4は-CH₂-O-C₂H₅または-O-CH₃を表し、かつR5は水素を表す。具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R1はメチルであり、R2、R3およびR5は水素であり、かつR4は-CH₂OC₂H₅である。

【0056】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、XはNまたはC-R6（式中、R6は水素およびアルコキシ基から選択される）を表す。具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、XはN、CHまたはC(OCH₃)を表す。好ましい実施形態によれば、本発明の化合物において、XはCHを表す。

【0057】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、Aはヘテロシクロアルキル基を表す。あるいは、本発明の化合物において、Aはヘテロアリール基を表す。具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、Aはトリアゾリル、オキソトリアゾリル、イミダゾリル、オキソイミダゾリジニル、ピラゾリル、ピリジル、オキソピリジル、チアゾリルまたはオキソピロリジニルを表す。具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、Aは2-オキソイミダゾリジニルまたはピラゾリルを表し、より好ましくは、Aは2-オキソイミダゾリジニルを表す。

【0058】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、Aは、ハロゲン、アルキル、ア

10

20

30

40

50

リール、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、チオール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、シアノ、シクロアルキル、可溶化基、-N R R'、-アルキル-N R R'、-N R-C O-R'、-アルキル-N R-C O-R'、-CON R R'および-SO₂NR R'基(式中、RおよびR'はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基から選択される)から選択される1つ以上の基で置換された複素環基である。具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、Aはアルキル、アルコキシ、-アルキル-N R R'または-アルキル-N R-C O-R'で置換された複素環基であり、より好ましくは、Aはメチル、メトキシ、-CH₂-CH₂-NH₂または-CH₂-CH₂-NHCO-CH₃で置換されている。

【0059】

10

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、Bはアリール基を表す。あるいは、Bはヘテロアリール基を表す。具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、Bは5員環のヘテロアリールを表す。具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、Bはオキサジアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリルまたはチアゾリルを表し、好ましくは、Bはオキサジアゾリル、オキサゾリルまたはチアゾリルを表す。具体的な実施形態によれば、Bは、1,2-ジアジニル、トリアゾロピリジニルまたはトリアゾリルから選択されない。

【0060】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、Bはオキサゾリルまたはチアゾリルを表す。具体的な実施形態によれば、Bがオキサゾリルであれば、Aはテトラゾリルまたはテトラヒドロピリジニルではない。具体的な実施形態によれば、Bがチアゾリルであれば、Aはイミダゾリル、トリアゾリル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたは1,4-オキサジニルではない。

20

【0061】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、XはCHであり、かつAは2-オキソイミダゾリジニルまたはピラゾリル基である。

【0062】

30

一実施形態によれば、式(I II)の化合物において、R1およびR2はそれぞれ独立して、水素またはアルキル基(好ましくはC1~C3アルキル、より好ましくはメチル、エチルまたはプロピル)であり、Aは2-オキソイミダゾリジニルであり、Bはヘテロアリール基である。

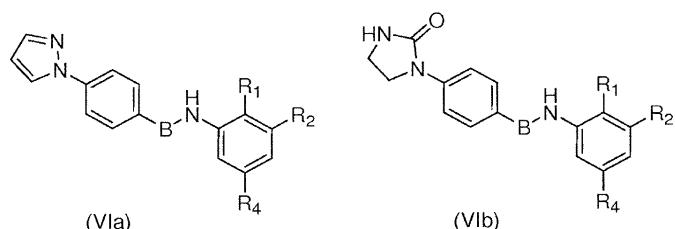
【0063】

具体的な実施形態によれば、式(I II)の化合物において、R1はメチルであり、R2は水素であり、Aは2-オキソイミダゾリジニルまたはピラゾリルであり、Bはオキサゾール、チアゾールまたはオキサジアゾール環である。

【0064】

一実施形態によれば、式(I)の化合物のうち、本発明は、以下の式(IV a)または(IV b)の化合物:

【化7】



(式中、B、R1、R2およびR4は上記のとおりである)
に関する。

【0065】

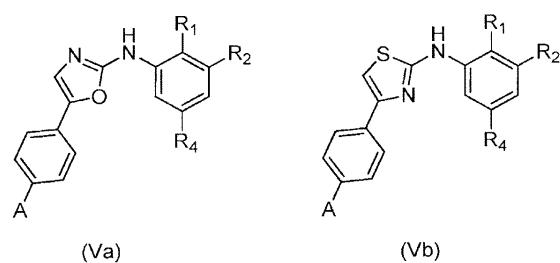
一実施形態によれば、式(I)の化合物のうち、本発明は、以下の式(V a)または(

40

50

V b) の化合物 :

【化 8】



(V)a

(V)b)

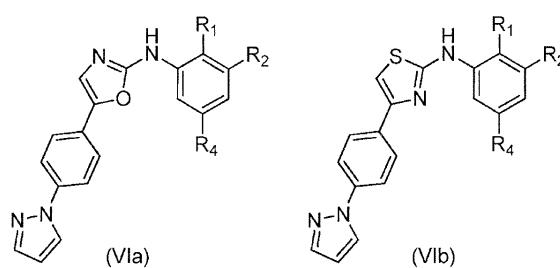
10

(式中、*A*、*R* 1、*R* 2 および *R* 4 は上記のとおりである)
に関する。

【0066】

—実施形態によれば、式(I)の化合物のうち、本発明は、以下の式(VIa)、(VIb)、(VIc)または(VId)の化合物：

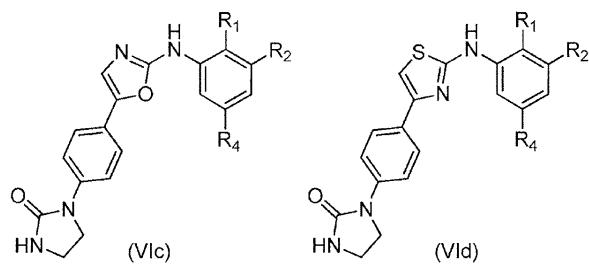
【化 9】



(VIa)

(VIb)

20



(VIc)

(VId)

30

(式中、*R* 1、*R* 2 および *R* 4 は上記のとおりである)
に関する。

【0067】

上記式の好ましい化合物の例を以下の表1に示す：

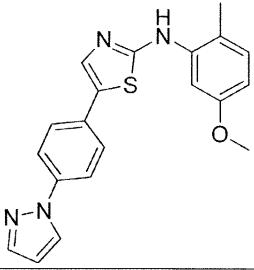
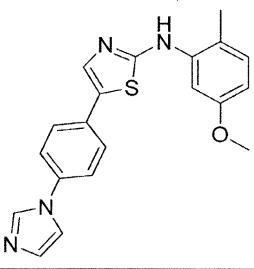
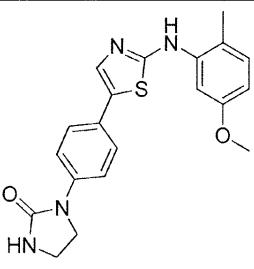
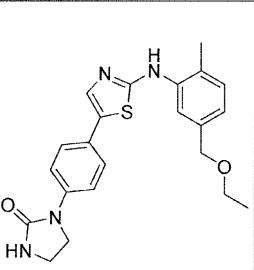
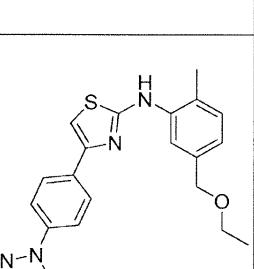
【表1】

表 1 :

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
001		(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-[5-(6-ピラゾール-1-イル-ピリジン-3-イル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.38 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 - 6.51 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
002		(5-エトキシメチル-2-メチルフェニル)-[5-(3-メトキシ-4-ピラゾール-1-イル-1-オキサゾール-2-イル-2-イル)-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.33 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

20

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
011		(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-[5-(4-ビラゾール-1-イル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.54 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
012		[5-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 4H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
013		1-{4-[2-(5-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)-チアゾール-5-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.27 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 8.9, 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).
014		1-{4-[2-(5-エトキシメチル-(2-メチルフェニルアミノ))-チアゾール-5-イル]-フェニル}-イミダゾリジン-2-オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
015		(5-エトキシメチル-2-メチルフェニル)-[4-(4-ビラゾール-1-イル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.36 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

20

30

40

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
021		(3-エトキシメチル-5-メチル-フェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.25 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
022		(3, 5-ビス-(エトキシメチル)-フェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 4.44 (s, 4H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
023		(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.24 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
024		[5-(2-アミノエトキシメチル)-2-メチル-フェニル]-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).
025		N-(2-(4-メチル-3-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル-アミノ]-ベンジルオキシ)-エチル)-アセトアミド	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.30 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.23 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

10

20

30

40

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
026		2-{4-メチル-3-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イルアミノ]-ベンジルオキシ}-エタノール	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.30 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 4.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).
027		{4-メチル-3-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノール	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.26 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.15 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).
028		{2-メチル-5-[(2-モルホリシン-4-イル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).
029		[2-メチル-5-(2-モルホリシン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-[5-(4-ピラゾール-1-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.54 (m, 2H), 4.05 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

10

20

30

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
030		[5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メチルフェニル)-2-(5-(2-(4-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メチルフェニル)テトラヒドロフルオラン-2-アミノ]アミド	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.26 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 – 6.49 (m, 2H), 4.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 9H).
031		4-(2-(5-(2-(4-(dimethylamino)ethyl)phenylamino)-2-methylphenyl)tetrahydrofuran-2-yl)-N-(2-(5-(2-(4-(dimethylamino)ethyl)phenylamino)-2-methylphenyl)tetrahydrofuran-2-yl)benzamide	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.40 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60 – 6.53 (m, 1H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H).
032		4-(2-(5-(2-(4-(dimethylamino)ethyl)phenylamino)-2-methylphenyl)tetrahydrofuran-2-yl)-N-(2-(5-(2-(4-(dimethylamino)ethyl)phenylamino)-2-methylphenyl)tetrahydrofuran-2-yl)benzamide	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.31 – 2.23 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).
033		(5-(エトキシメチル)-2-(メチルフェニル)-[5-(4-(ピラゾール-1-イル)フェニル)-オキサゾール-2-イル]アミノ)アミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.27 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.57 – 6.53 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

20

30

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
034		(5-エトキシメチル-2-メチルフェニル)-[5-(4-[(1,2,4-トリアゾール-1-アミノ)メチル]フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.34 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
035		(5-エトキシメチル-2-メチルフェニル)-[5-(4-[(1,2,3-トリアゾール-1-アミノ)メチル]フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.35 (s, 1H), 8.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 3H), 7.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
036		(5-エトキシメチル-2-メチルフェニル)-[5-(4-[(1,2,4-トリアゾール-1-アミノ)メチル]フェニル)-オキサゾール-2-イル]-2-トリアゾール-1-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.34 (s, J = 20.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
037		(5-エトキシメチル-2-メチルフェニル)-[5-(4-[(1,2,4-トリアゾール-1-アミノ)メチル]フェニル)-オキサゾール-2-イル]-1-イミダゾール-1-アミン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
038		(5-エトキシメチル-2-メチルフェニル)-[5-(4-[(1,2,4-トリアゾール-1-アミノ)メチル]フェニル)-オキサゾール-2-イル]-1-チアゾール-2-アミン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.40 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.16 (q, J = 6.6 Hz, 3H).

10

20

30

40

実施 例番 号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
039		(5-エトキシメチル-2-メチル-フェニル)-{5-[4-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-オキサゾール-2-イル}-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
040		(5-エトキシメチル-2-メチル-フェニル)-{5-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-オキサゾール-2-イル}-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
041		(5-エトキシメチル-2-メチル-フェニル)-{5-[4-(5-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-オキサゾール-2-イル}-アミン	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.57 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
042		(5-エトキシメチル-2-メチル-フェニル)-{5-[4-(3-メトキシ-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-オキサゾール-2-イル}-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

20

30

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
043		2-[{4-[{2-[{5-[(2-methylphenyl)ethoxy]methyl}amino]methyl}amino]methyl}amino]benzylideneimidazolidine-2-one	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
044		1-[{4-[{2-[{5-[(2-methylphenyl)ethoxy]methyl}amino]methyl}amino]methyl}amino]benzylideneimidazolidine-2-one	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.52 – 3.41 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
045		1-(2-aminobutyl)-3-[{4-[{2-[{5-[(2-methylphenyl)ethoxy]methyl}amino]methyl}amino]methyl}amino]benzylideneimidazolidine-2-one	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.17 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (s, J = 4.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.81 (dd, J = 9.3, 6.7 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 10.1, 6.1 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.56 (s, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
046		N-[{2-[{3-[{4-[{2-[{5-[(2-methylphenyl)ethoxy]methyl}amino]methyl}amino]methyl}amino]methyl}amino]methyl}amino]benzylideneimidazolidine-2-one	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.54 – 3.49 (m, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

20

30

40

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
047		1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチルフェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - ピロリジン - 2 - オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.21 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
048		(5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル) - [5 - (4 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - オキサゾール - 2 - イル] - アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.31 (s, 1H), 8.67 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
049		1 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチルフェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 1 H - ピロリジン - 2 - オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.32 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (td, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
050		3 - { 4 - [2 - (5 - エトキシメチル - (2 - メチルフェニルアミノ)) - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル } - 1 H - ピロリジン - 2 - オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.80 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

20

30

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
051		(R)-1-(4-((2-((5-(エトキシメチル)-2-メチルフェニル)アミノ)オキサゾール-5-イル)フェニル)-5-メチルイミダゾリジン-2-オン	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.54 - 4.46 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.59 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (dd, J = 6.2, 4.1 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
052		4-((4-((5-(エトキシメチル)-2-メチルフェニル)アミノ)オキサゾール-5-イル)フェニル)-5-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.62 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.53 - 3.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
053		1-((4-((3,5-ビス(エトキシメチル)フェニル)アミノ)オキサゾール-5-イル)フェニル)イミダゾリジン-2-オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 5.2, 3.7 Hz, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.44 (s, 4H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.43 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
054		1-((4-((5-(エトキシメチル)-2-メチルフェニル)アミノ)オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-((2-メトキシエチル)イミダゾリジン-2-オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.83 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 5H), 3.37 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
055		1-(5-((2-((5-(エトキシメチル)-2-メチルフェニル)アミノ)オキサゾール-5-イル)ビリジン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.49 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.20 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
056		1-(4-((3-((エトキシメチル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)アミノ)オキサゾール-5-イル)フェニル)イミダゾリジン-2-オン	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 5.6, 3.9 Hz, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.28 (td, J = 7.1, 1.6 Hz, 3H).
057		5-(4-((1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-N-(5-(エトキシメチル)-2-メチルフェニル)オキサゾール-2-アミン	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.97 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dq, J = 6.3, 2.5, 1.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.60 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
058		(R)-1-(5-((2-((5-(エトキシメチル)-2-メチルフェニル)アミノ)オキサゾール-5-イル)ビリジン-2-イル)-5-メチルイミダゾリジン-2-オン	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.82 (dqd, J = 9.7, 6.2, 3.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.66 (td, J = 8.5, 1.1 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

20

30

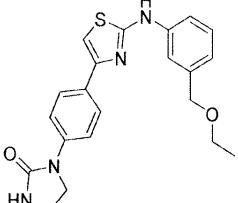
実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
059		1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 4H), 3.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 1.23 - 1.16 (m, 3H).
060		5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - アミン	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.26 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
061		N - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) オキサゾール - 2 - アミン	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
062		4 - (6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.97 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
063		1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) フェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.51 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

実施例番号	化学構造	名称	¹ H NMR/LCMS
064		1 - (4 - (2 - ((3 - (エトキシメチル) フェニル) アミノ) チアゾール - 4 - イル) フェニル) イミダゾリジン - 2 - オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.54 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 3H).

【0068】

化合物中に1つ以上のキラル中心が存在する場合、鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物が存在し得る。そのような化合物は、ラセミ混合物または1つ以上の立体異性体が濃縮された混合物として鏡像異性的またはジアステレオマー的に純粋な形態で医薬品として使用することができる。特許請求されている本発明の範囲は、そのような化合物のラセミ体ならびに個々の鏡像異性体、ジアステレオマーおよび立体異性体が濃縮された混合物について記載している。

【0069】

キラル化合物の単一の立体異性体は一般に光学的に純粋な前駆体から調製されるか、クロマトグラフィー、例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) による鏡像異性体の分離によって調製される。また、ラセミ混合物をクロマトグラフィーによる単離に適した反応性キラル化合物と反応させることにより分離可能なジアステレオマーに変換してもよい。あるいは、キラル塩に変換することにより分離を達成してもよい。例えば、塩基性基を含むラセミキラル化合物はリンゴ酸などのキラル酸とジアステレオマー塩を形成することができる。次いで、そのように生成されたジアステレオマー塩の混合物を分別結晶によって分離してもよい。次いで、これらの方法によって生成された純粋な合成のジアステレオマーを当業者に知られている古典的な化学的手段によって所望の立体異性体に変換してもよい。本発明では、好適なキラル固定相を用い、ヘプタン / エタノールの混合物あるいは純粋なアルコール (メタノールまたはエタノール) で溶離するキラルHPLCによってキラルラセミ化合物を分離してもよい。立体異性体の集合体を当業者に知られている従来の技術によって分離してもよい。例えば "Stereochemistry of Organic Compounds (有機化合物の立体化学)" by Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994) を参照されたい。

【0070】

式(I)の化合物を薬学的に許容される無機酸または有機酸から得られる塩の形態で使用してもよい。別段の指示がない限り、「薬学的に許容される塩」とは、式(I)の化合物を一般にヒトの摂取に適しているとみなされるそのアニオンである酸またはそのカチオンである塩基と組み合わせることにより調製される塩を指す。薬学的に許容される塩は、その親化合物に対するそれらのより大きな水溶解度により、本発明の方法の生成物として特に有用である。医薬品における使用のために、本発明の化合物の塩は非毒性の「薬学的に許容される塩」である。「薬学的に許容される塩」という用語の範囲に含まれる塩は、一般に遊離塩基を好適な有機酸または無機酸と反応させることにより調製される本発明の化合物の非毒性塩を指す。本発明の化合物の好適な薬学的に許容される酸付加塩としては可能であれば、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ホウ酸、フルオロホウ酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、炭酸、スルホン酸および硫酸などの無機酸ならびに酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオン酸 (isothionic)、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、コハク酸、トルエンスルホン

10

20

30

40

50

酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸などの有機酸から得られるものが挙げられる。好適な有機酸としては一般に、例えば、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸およびスルホン酸のクラスの有機酸が挙げられる。好適な有機酸の具体例としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、ジグルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(バモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸(sulfanilate)、シクロヘキシリアミノスルホン酸、-ヒドロキシ酪酸、ガラクタル酸、ガラクツロン酸、アジピン酸、アルギン酸、酪酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシル硫酸、グルコヘプタン酸(glycoheptanoate)、グリセロリン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸(2-naphthalenesulfonate)、シュウ酸、パルモ酸(palmoate)、ペクチン酸、3-フェニルブロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、チオシアノ酸およびウンデカン酸が挙げられる。さらに、本発明の化合物が酸性部分を保有する場合、それらの好適な薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、すなわちナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩、および好適な有機リガンドと形成された塩、例えば第四級アンモニウム塩を挙げができる。別の実施形態では、塩基性塩は、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、メグルミン、オラミン、トロメタミンおよび亜鉛塩などの非毒性塩を形成する塩基から形成される。有機塩は、トロメタミン、ジエチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)およびプロカインなどの第二級、第三級もしくは第四級アミン塩から形成されてもよい。塩基性窒素含有基は、低級アルキル(CrCe)ハロゲン化物(例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル)、硫酸ジアルキル(すなわち、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル)、ハロゲン化アリールアルキル(例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル)などの薬剤により四級化されていてもよい。酸および塩基のヘミ塩、例えばヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩が形成されてもよい。

【0071】

「式(I)の化合物」という言葉は、本明細書に開示されている全ての部分式および具体的な実施形態を含む。さらに、別段の指示がない限り、「式(I)の化合物」という言葉は、その水和物、溶媒和物、異性体、結晶形および非結晶形、同形体、多形および代謝産物を含む全ての形態の式(I)の化合物を含む。例えば、式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、非溶媒和および溶媒和形態で存在していてもよい。溶媒または水が強く結合している場合、その複合体は湿度とは無関係な明確に定められた化学量論量を有する。しかし、チャネル溶媒和物および吸湿性化合物のように溶媒または水が弱く結合している場合、水/溶媒含有量は湿度および乾燥条件に依存する。そのような場合、非化学量論量が標準となる。式(I)の化合物の立体異性体は、本発明の化合物のシスおよびトランス異性体、RおよびS鏡像異性体などの光学異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、回転異性体、立体配座異性体および互変異性体を含み、2種以上の異性を示す化合物およびそれらの混合物(ラセミ体およびジアステレオマー対など)を含む。別段の指示がない限り、「式(I)の化合物」という言葉は互変異性型の化合物を含む。構造異性体が低いエネルギー障壁により相互変換可能な場合、互変異性体の異性(「互変異性」)が生じ得る。これは本発明の化合物において、例えばイミノ、ケトもしくはオキシム基を含むプロトン互変異性または、いわゆる芳香族部分を含む化合物における原子価互変異性の形態をとり得る。要するに、単一の化合物は2種以上の異性を示し得る。固体および

液体形態における互変異性体の各種比は、分子上の各種置換基ならびに化合物を単離するために使用される特定の結晶化技術に依存する。

【0072】

医薬組成物、薬および使用

本発明は、上記化合物を含む医薬組成物にも関する。

【0073】

従って、本発明は、少なくとも1種の本発明の化合物および許容される医薬品賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0074】

一実施形態によれば、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1種の薬学的に許容される担体および/または賦形剤を含む医薬組成物に関する。

10

【0075】

当業者に知られているように、投与様式に適する各種形態の賦形剤を使用することができ、それらのいくつかは、例えばこの活性分子全体を所望の治療のためにより有効にする放出プロファイルを促進することによって、活性分子の有効性を促進することができる。

【0076】

従って、本発明の医薬組成物は、例えば、筋肉内、静脈内、皮下、皮内、経口、局所、直腸内、腔内、経眼、経鼻、経皮または非経口経路によって各種形態、例えば、注射可能、微粉碎可能または摂取可能な形態で投与することができる。本発明は特に組成物、特に医薬組成物の製造のための本発明に係る化合物の使用を包含する。

20

【0077】

そのような薬は、好適な投与量で当該技術分野でよく知られている薬学的に許容される担体を用いて製剤化することができる経口投与に適した医薬組成物の形態をとることができる。そのような担体により、本医薬組成物を患者による摂取のために錠剤、丸剤、糖衣丸、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することができる。活性成分に加えて、これらの医薬組成物は、活性化合物を処理して薬学的に使用することができる製剤にするのを容易にする賦形剤および助剤を含む好適な薬学的に許容される担体を含有していてもよい。製剤および投与のための技術に関するさらなる詳細は、レミントンの製薬科学(Maack Publishing Co., Easton, Pa.)の最新版に記載されている。

30

【0078】

本発明の組成物は、局所投与のための医薬用または化粧品用組成物の形態をとることもできる。

【0079】

そのような組成物を、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、液体懸濁液、水性アルコールもしくは油性溶液、ローションもしくはセラム型の分散液、無水もしくは親油性ゲル、油相(fatty phase)を水相中に(またはその逆で)分散させることにより得られるミルク型の液体もしくは半固体状の乳濁液、クリームもしくはゲル型の軟らかい半固体状の懸濁液または乳濁液、あるいはマイクロエマルション、マイクロカプセル、微小粒子またはイオン性および/または非イオン性型の小胞分散液の形態で提供してもよい。これらの組成物は標準的な方法に従って調製される。

40

【0080】

本発明に係る組成物は、皮膚科学および化粧品でよく使用されるあらゆる成分を含んでもよい。これは、親水性もしくは親油性ゲル化剤、親水性もしくは親油性活性剤、防腐剤、皮膚軟化剤、増粘ポリマー、湿潤剤、界面活性剤、防腐剤、抗酸化剤、溶媒、香料、充填剤、遮断剤、殺菌剤、臭気吸収剤および着色料から選択される少なくとも1種の成分を含んでもよい。

【0081】

本発明で使用することができる油としては、鉛油(液体パラフィン)、植物油(シアバ

50

ターの液体画分、ヒマワリ油)、動物油、合成油、シリコーン油(シクロメチコン)およびフッ素化油を挙げることができる。また、脂肪性物質として、脂肪アルコール、脂肪酸(ステアリン酸)および蠅(パラフィン蠅、カルナウバ蠅、蜜蠅)を使用してもよい。

【0082】

本発明で使用することができる乳化剤としては、例えば、ステアリン酸グリセリン、ポリソルベート60およびPEG-6/PEG-32/ステアリン酸グリコール混合物が挙げられる。

【0083】

本発明で使用することができる親水性ゲル化剤としては、例えば、カルボキシビニルポリマー(カルボマー)、アクリル酸/アルキルアクリル酸コポリマーなどのアクリルコポリマー、ポリアクリルアミド、ヒドロキシプロピルセルロースなどの多糖類、粘土および天然ゴムが挙げられる。本発明で使用することができる親油性ゲル化剤としては、例えば、ベントン(bentone)などの変性粘土、ステアリン酸アルミニウムなどの脂肪酸金属塩および疎水性ケイ素、あるいはエチルセルロースおよびポリエチレンが挙げられる。

【0084】

親水性活性剤として、タンパク質またはタンパク質加水分解物、アミノ酸、ポリオール、尿素、アラントイン、糖類および糖誘導体、ビタミン類、澱粉および植物抽出物、特にアロエベラの抽出物を使用してもよい。

【0085】

親油性活性剤として、レチノール(ビタミンA)およびその誘導体、トコフェロール(ビタミンE)およびその誘導体、必須脂肪酸、セラミドおよび精油を使用してもよい。これらの薬剤を利用すると、追加の保湿または皮膚軟化特徴が加わる。

【0086】

また、単剤として、あるいは他の細胞毒性薬との組み合わせで腫瘍細胞株の大きなパネルに対して抗増殖活性を示すことができる化合物のより深い浸透を与えるために、本組成物に界面活性剤を含めることができる。

【0087】

想定される成分のうち、本発明は、例えば、鉛油、水、エタノール、トリアセチン、グリセリンおよびプロピレングリコールからなる群から選択される浸透促進剤と、例えばポリイソブチレン、ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルアルコールからなる群から選択される凝集剤(cohesion agent)と、増粘剤とを包含する。

【0088】

薬物の局所吸収を促進する化学的方法が当該技術分野でよく知られている。例えば、浸透促進性を有する化合物としては、ラウリル硫酸ナトリウム(Dugard, P. H. and Sheuplein, R. J., "Effects of Ionic Surfactants on the Permeability of Human Epidermis: An Electrometric Study(ヒト表皮の浸透性に対するイオン性界面活性剤の影響: 電気滴定研究)," J. Invest. Dermatol., V.60, pp. 263-69, 1973)、ラウリルアミンオキシド(Johnsonらの米国特許第4,411,893号)、アゾン(Rajadhyaksha、米国特許第4,405,616号および第3,989,816号)、およびデシルメチルスルホキシド(Sekura, D. L. and Scala, J., "The Percutaneous Absorption of Alkylmethyl Sulfides(アルキルメチルスルフィド(alkylmethyl sulfide)の経皮吸収)," Pharmacology of the Skin, Advances In Biology of Skin, (Appleton-Century Craft) V. 12, pp. 257-69, 1972)が挙げられる。両性分子中の頭部基の極性を高めるとそれらの浸透促進性が高まるが、その代償としてそれらの皮膚刺激性が強まることが観察された(Cooper, E. R. and Berner, B., "Interaction of Surfactants with Epidermal Tissues: Physicochemical Aspects(界面活性剤の表皮組織との相互作用: 生理化学的側面)," Surfactant Science Series, V. 16, Reiger, M. M. ed. (Marcel Dekker, Inc.) pp. 195-210, 1987)。

【0089】

10

20

30

40

50

第2のクラスの化学的促進剤は一般に共溶媒と呼ばれる。これらの材料は局所的に比較的容易に吸収され、いくつかの薬物では様々な機序によって浸透促進を達成する。エタノール (Galeらの米国特許第4,615,699号およびCampbellらの米国特許第4,460,372号および第4,379,454号)、ジメチルスルホキシド (米国特許第3,740,420号および米国特許第3,743,727号および米国特許第4,575,515号)、およびグリセリン誘導体 (米国特許第4,322,433号) は、各種化合物の吸収を促進するための能力を示した化合物の数少ない例である。

【0090】

本発明の医薬組成物は、患者の気道の領域を標的にするためにエアロゾル化製剤により投与することを目的とすることもできる。

10

【0091】

エアロゾル化噴射薬物製剤を送達するための装置および方法論は、米国特許第5,906,202号に開示されている。製剤は、好ましくは溶液、例えば水溶液、エタノール溶液、水性/エタノール溶液、生理食塩水、コロイド状懸濁液および微結晶性懸濁液である。例えばエアロゾル化粒子は、好ましくは柔軟な多孔性膜の形態であるノズルを通して製剤を押し出すと形成される上記活性成分および担体 (例えば、薬学的に活性な呼吸器薬および担体) を含む。その粒子は粒子が形成された場合に、患者が粒子を患者の肺の中に吸入することができるような十分な時間にわたって空中に懸濁されたままであるような十分に小さいサイズを有する。

【0092】

20

本発明は、米国特許第5,556,611号に記載されているシステム、すなわち
- 液体ガスシステム (噴射剤ガスとして液化ガス、例えば圧力容器に入れた低沸点FC₃またはプロパン、ブタンが使用される)、
- 懸濁液エアロゾル (活性物質粒子が固体形態で液体噴射剤相中に懸濁されている)、
- 加圧ガスシステム (-窒素、二酸化炭素、一酸化二窒素または空気などの圧縮ガスが使用される)
を包含する。

【0093】

従って、本発明に係る医薬品は、活性物質が好適な非毒性媒体に溶解または分散されて前記溶液または分散液がエアロゾルに微粒子化される、すなわち担体ガス中に極めて細かく分散された状態で調製される。これは、例えばエアロゾル噴射剤ガスパック、液体霧化および特に追加の個々の投与量を可能にする固体微粒子化のためのそれ自体が公知のポンプエアロゾルまたは他の装置の形態で技術的に可能である。

30

【0094】

従って、本発明は、好ましくは定量弁を備えた上に定義した化合物およびそのような製剤を含むエアロゾル装置にも関する。

【0095】

本発明の医薬組成物は鼻腔内投与を目的とすることもできる。

【0096】

この点に関して、本化合物を鼻粘膜面に投与するための薬学的に許容される担体は、当業者によって容易に理解されるであろう。これらの担体は "Remington's Pharmaceutical Sciences (レミントンの製薬科学)" 16th edition, 1980, Ed. by Arthur Osolに記載されている。

40

【0097】

適当な担体の選択は、想定される特定の投与型によって決まる。上気道を介した投与では、本組成物を溶液、例えば水または(緩衝化/非緩衝化)等張性生理食塩水または懸濁液に製剤化し、鼻腔内投与では点鼻薬またはスプレーとして製剤化することができる。好ましくは、そのような溶液または懸濁液は鼻汁に対して等張性であり、かつ例えば約pH4.0~約pH7.4またはpH6.0~pH7.0の範囲でほぼ同じpHである。緩衝液は生理学的に適合可能なものでなければならず、単に例としてリン酸緩衝液が挙げられ

50

る。例えば、代表的な鼻充血除去薬は約 6 . 2 の pH に緩衝されているものとして記載されている (Remington's. (同上)、1445 頁)。当然ながら、当業者であれば、好適な生理食塩水含有量ならびに経鼻および / または上気道投与のための無害な水性担体の pH を容易に決定することができる。

【 0 0 9 8 】

一般的な鼻腔内担体としては、例えば約 10 ~ 約 3000 c p s または約 2500 ~ 6500 c p s 以上の粘度を有する鼻用ゲル、クリーム、ペーストまたは軟膏が挙げられ、これらを使用して鼻粘膜面とのより持続した接触を提供してもよい。そのような担体粘性製剤は、単なる例としてアルキルセルロースおよび / または当業界でよく知られている高粘度の他の生体適合性担体 (例えば、上で引用した Remington's を参照) に基づいていてもよい。好ましいアルキルセルロースは、例えば、100 mL の担体当たり約 5 ~ 約 1000 mg 以上の範囲の濃度のメチルセルロースである。メチルセルロースのより好ましい濃度は、単なる例として 100 mL の担体当たり約 25 ~ 約 150 mg である。

【 0 0 9 9 】

公知の防腐剤、着色料、滑沢剤 (すなわち粘性の鉛油または植物油)、香料、天然もしくは合成の植物抽出物 (芳香族油など)、湿潤剤および粘度促進剤 (例えばグリセリンなど) などの他の成分を含めて、製剤にさらなる粘度、水分保持および心地よい触感および匂いを与えることもできる。本発明に係る溶液または懸濁液の経鼻投与のために、液滴、20 小滴およびスプレーの生成のための各種装置が当該技術分野において入手可能である。

【 0 1 0 0 】

液滴またはスプレーとして送達するための溶液または懸濁液を含む点滴器またはスプレー装置などの事前測定単位用量ディスペンサーを、投与される薬物の 1 回以上の用量を入れて準備する (これは本発明の別の目的である)。本発明は、好適な量の水の添加による溶液または懸濁液の調製のために準備されるあらゆる必要な塩および / または緩衝剤、防腐剤、着色料などと共に本化合物の 1 回以上の単位脱水用量を含むキットも含む。

【 0 1 0 1 】

本発明の別の態様は、薬を製造するための前記化合物の使用に関する。特に、本発明は、本発明に係る化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬に関する。言い換えると、本発明は、そのような治療を必要とする対象に有効量の少なくとも 1 種の上に定義した化合物を投与することを含む腫瘍細胞の増殖を阻害することによる疾患の治療方法を包含する。

【 0 1 0 2 】

有利には、本発明に係る化合物を有効な量で使用することができる。これらの量は一般に、1 日当たり 0 . 1 mg ~ 2 g / 体重 1 kg の本発明の化合物からなる。

【 0 1 0 3 】

別の態様では、本発明は、細胞増殖を調節、制御および / または阻害する方法に関する。前記方法は、細胞に式 (II) もしくは (III) の化合物などの上に定義した少なくとも 1 種の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【 0 1 0 4 】

本開示の方法は、対象における血液疾患および / または増殖性疾患を治療するためのものであってもよい。具体的な実施形態では、疾患は増殖性疾患である。具体的な実施形態では、疾患は血液疾患である。具体的な実施形態では、疾患は増殖性血液疾患である。具体的な実施形態では、疾患は癌である。

【 0 1 0 5 】

一実施形態では、前記対象は増殖性疾患有するものとして診断されている。一実施形態では、前記対象は血液疾患有するものとして診断されている。

【 0 1 0 6 】

一実施形態では、本開示の方法は、プロテインキナーゼの阻害を誘発したり引き起こしたりしない。

10

20

30

40

50

【0107】

これらの血液疾患および増殖性疾患に関連していることが知られている疾患としては、例えば

- 非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、濾胞性リンパ腫（F L）、マントル細胞リンパ腫（M C L）、B細胞慢性リンパ性白血病（B - C L L）／小リンパ球性リンパ腫（S L L）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（W M）、辺縁帯リンパ腫（M Z L）、バーキット・リンパ腫および末梢性T細胞リンパ腫（P T C L）ならびに多発性骨髄腫（M M）、骨髄異形成症候群（M D S）、骨髄線維症を伴う脊髄形成異常症を含むリンパ腫および白血病などの血液疾患、

- 色素性蕁麻疹（U P）、恒存発疹性斑状血管拡張症（T M E P）、無痛性全身性肥満細胞症、侵襲性全身性肥満細胞症および白血病性全身性肥満細胞症（Leukemic systemic mastocytosis）を含む肥満細胞症などの増殖性疾患、

- 頭頸部癌、黒色腫、腎臓癌、胃癌、肝臓癌、結腸直腸癌、膵臓癌、肺癌、神経癌、多形性膠芽腫、骨癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、乳癌、卵巣癌、前立腺癌を含む固形腫瘍などの増殖性疾患

が挙げられる。

【0108】

血液疾患および／または増殖性疾患などの上に開示されている疾患を治療するために、式（I I）もしくは（I I I）の化合物などの式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を使用してもよい。増殖性疾患は癌であってもよい。

10

20

【0109】

一実施形態では、式（I I）もしくは（I I I）の化合物などの式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩は、血液疾患および／または増殖性疾患などの上に開示されている疾患の治療で使用されるものである。具体的な実施形態では、疾患は増殖性疾患である。具体的な実施形態では、疾患は血液疾患である。具体的な実施形態では、疾患は増殖性血液疾患である。具体的な実施形態では、疾患は癌である。

【0110】

具体的な実施形態では、式（I）の化合物は、造血性腫瘍細胞株増殖を調節、制御および／または阻害する際に使用されるものである。具体的な実施形態では、式（I）の化合物は、固形腫瘍細胞株増殖を調節、制御および／または阻害する際に使用されるものである。

30

【0111】

本開示の方法では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を唯一の活性医薬成分として、あるいは別の活性医薬成分と組み合わせて使用してもよい。一実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を唯一の活性医薬成分として使用する。一実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を別の活性医薬成分と組み合わせて使用する。

【0112】

本発明は、血液疾患および増殖性疾患から選択される疾患の予防または治療方法であって、それを必要とするヒトまたは動物対象に治療効果を与えるのに十分な量で少なくとも1種の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を別の活性医薬成分と組み合わせて同時または連続的に投与することを含む方法に関する。

40

【0113】

本発明は、血液疾患および増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療で連続的、同時または別個に使用される組み合わせ製剤として、式（I I）もしくは（I I I）の化合物などの式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩および別の活性医薬品を含む医薬組成物に関する。

【0114】

本発明は、血液疾患および増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療のための薬の製造のための、別の薬学的に活性な薬剤と任意に組み合わせた式（I I）もしくは（I

50

I I) の化合物などの式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【 0 1 1 5 】

上に開示されている方法および使用は、式 (I I) もしくは (I I I) の化合物などの式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を指すが、技術的に適合可能な場合には常に、それらは同化合物を含む医薬組成物を等しく指すものと理解されるべきである。

【 0 1 1 6 】

一般的な合成手順

スキーム 1 ~ 2 (式中、置換基はさらなる記述がある場合を除いて上で式 (I) において定義されているとおりである) に概略が記載されている方法を含むいくつかの方法によって、本発明の化合物を調製することができる。以下に記載されている合成法は単なる例示であり、当業者によって理解されるような他の経路により本発明の化合物を合成してもよい。

【 0 1 1 7 】

従って、最初に Van Leusen らの方法 (Tetrahedron Lett., 1972, 23, 2369) を用いて、芳香族アルデヒド I を p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (T o s M I C) と反応させて対応するオキサゾール誘導体 I I を調製することにより、アミノオキサゾール誘導体 V の合成を行った (スキーム 1)。有機金属試薬および D M F を用いて対応する臭素化芳香族化合物から、F r e y らの方法 (Tetrahedron Lett., 2001, 39, 6815) に従う対応するトルエンの酸化から、あるいはプロモ - ピコリンの二臭素化および B o m b r u n らの方法 (Tetrahedron Lett., 2005, 36, 6033) で使用される炭酸カルシウム水溶液を用いたその後の加水分解を用いる反応からのいずれかにより、アルデヒド基を導入するための文献方法を用いて市販されていないアルデヒドを調製した。次に、好適な有機塩基によるオキサゾール部分の脱プロトン化によりそれらの化合物 I I をさらに官能化させ、かつその後の求電子性塩素化を使用して、2 - クロロオキサゾール化合物 I I I を調製した。アルコールなどの好適な溶媒の存在下および高温加熱下でのアニリン化合物 I V (式中、R' は水素である) による直接的な求核置換反応は一般に、最終標的化合物 V が得られるものでなければならない。水素化ナトリウムの存在下およびテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中で化合物 I V ((式中、R' はアセチル基である) および化合物 I I I を反応させることにより化合物 V を得ることもできる (国際公開第 2007/131953 号)。

【 0 1 1 8 】

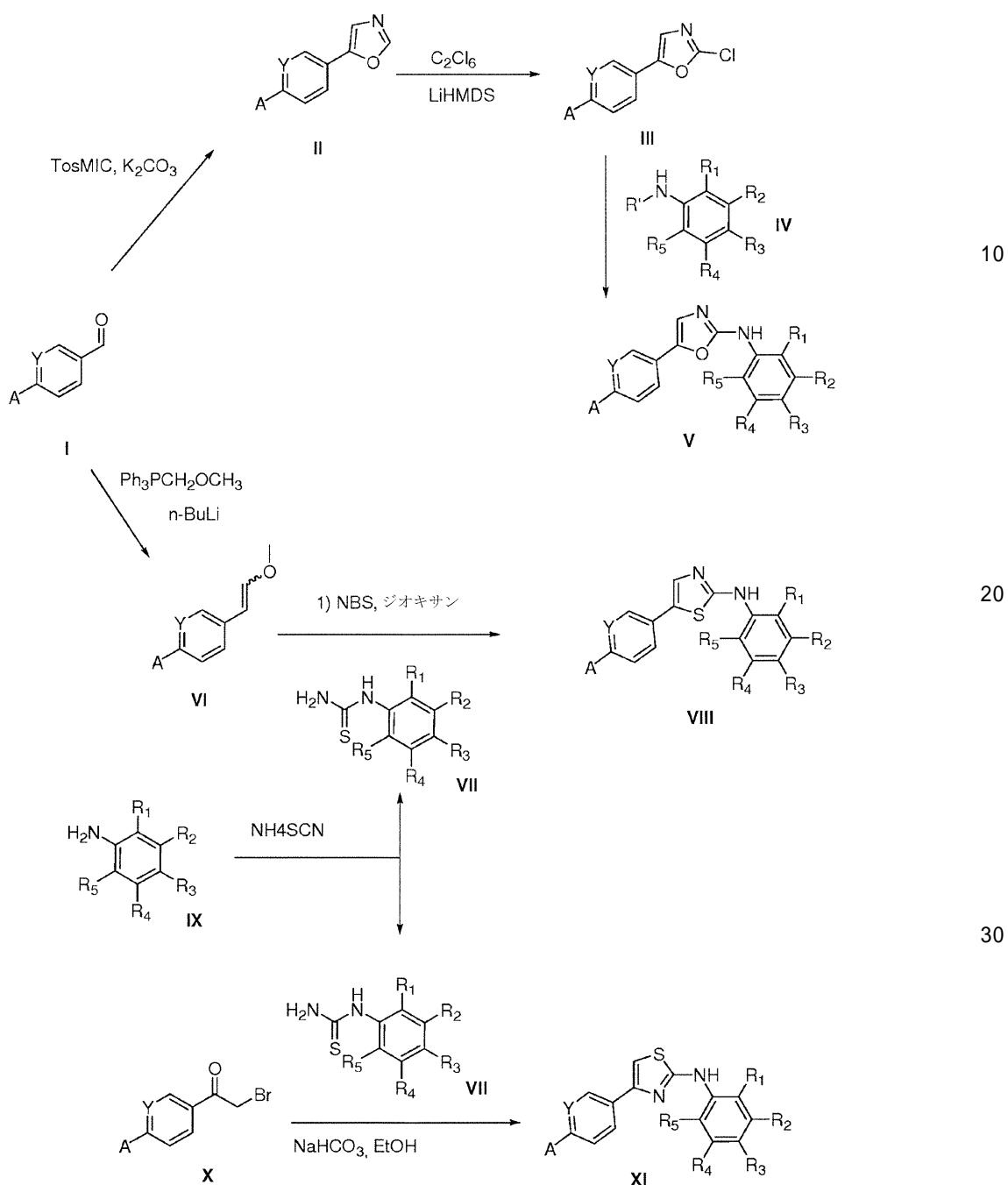
最初に I w a o らによって記載されているウィッティヒ反応 (J. Org. Chem. 2009, 74, 8143) を用いて芳香族アルデヒド I を (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリドと反応させて対応するエノールエーテル誘導体 V I を調製することにより、アミノチアゾール誘導体 V I I I の合成を行った。次に、Z h a o らの方法 (Tetrahedron Lett., 2001, 42, 2101) を用い、エノールエーテル V I 、チオ尿素誘導体 V I I および N - プロモスクシンイミド (N B S) を用いて環化を行った。アニリン I X およびチオシアノ酸アンモニウムを反応させてチオ尿素誘導体 V I I を合成した。

10

20

30

【化10】



スキーム 1

【0119】

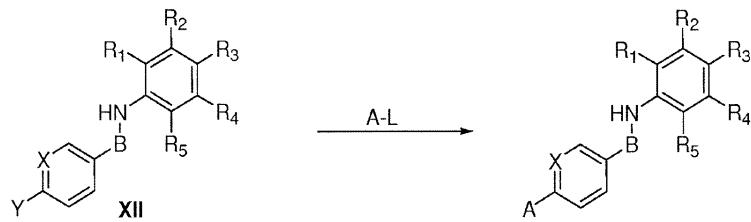
塩基性条件下、アルコールなどの好適な溶媒の存在下および高温加熱下での2-プロモケトンXおよびチオ尿素誘導体VIIを用いた環化によるハンチ反応を用いて、アミノチアゾール誘導体XIの合成を行った。

【0120】

あるいは、化合物XIおよび任意に置換された複素環A-Lを反応させることにより、以下のスキーム2に従う銅またはパラジウムカップリング反応によって、式(I)の化合物を調製してもよい(式中、YはI、BrまたはClであってもよく、Lは水素、ボロン酸、ボロン酸エステルまたはトリアルキルスタニル(triethyl stanyl)であってもよ

い）。当業者であれば、代わりとして上記スキーム 1 に概要が記載されている手順に従つて化合物 X II を調製できることが分かる。

【化 1 1】



10

スキーム 2

【実施例】

【0 1 2 1】

以下、現在の好ましい実施形態（これらは本発明の一部を構成するが、決して本発明の範囲を制限するために使用されるものではない）を表す実施例により、本発明を例示する。

【0 1 2 2】

A. 化合物の合成

以下の調製用実施例を参照することにより本発明はより完全に理解されると思われるが、それらは本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。全体として、使用した全ての化学物質は市販の試薬グレード製品であった。溶媒は市販グレードの無水物であり、さらに精製することなく使用した。予めコーティングしたシリカゲル 60 F 254 (Merck 社製 TLC プレート) (これを紫外線で可視化した) を用いる薄層クロマトグラフィーで反応の進行を監視した。¹H NMRスペクトルにおける多様性は、一重線 (s)、幅広い一重線 (br s)、二重線 (d)、三重線 (t)、四重線 (q) および多重線 (m) として示されており、Bruker 300 または 500 MHz 分光計のいずれかを用いて NMRスペクトル分析を行った。

【0 1 2 3】

20

略語

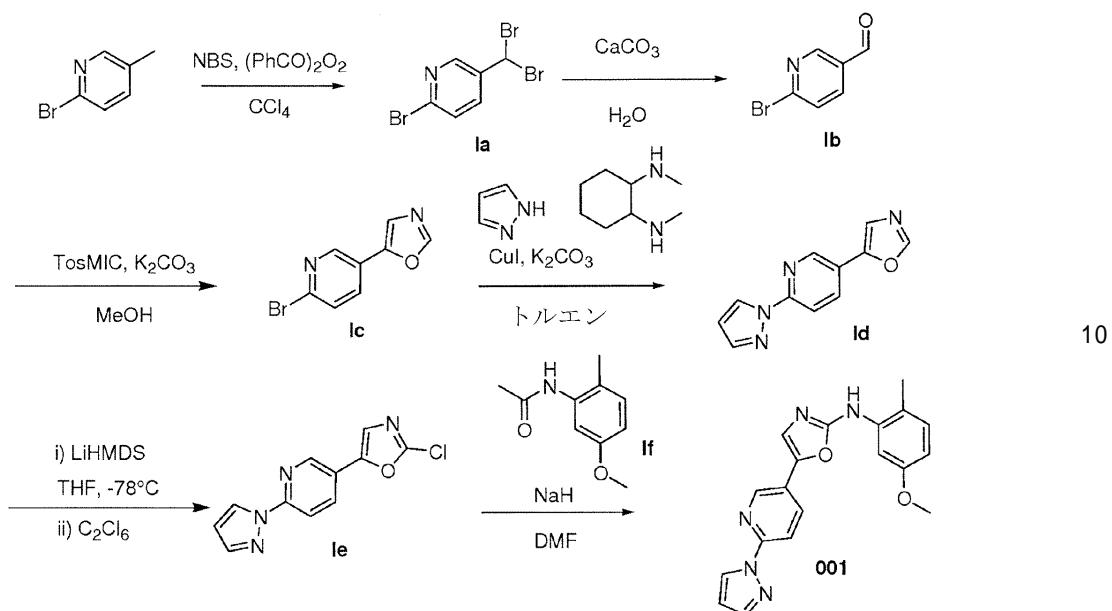
n - Bu li n - ブチルリチウム
 t - Bu OH t e r t - ブチルアルコール
C a C O₃ 炭酸カルシウム
C C l₄ 四塩化炭素
C₂ C l₆ ヘキサクロロエタン
C D C l₃ 重水素化クロロホルム
C s₂ C O₃ 炭酸セシウム
 Cu I ヨウ化銅
 D C C ジシクロヘキシルカルボジイミド
 D C M ジクロロメタン
 D M A P 4 - ジメチルアミノピリジン
 D M F ジメチルホルムアミド
D M S O - d₆ ヘキサジュウテロジメチルスルホキシド
 E D C I 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
 E t O A c 酢酸エチル
 E t O H エタノール
E t₂ O ジエチルエーテル
E t₃ N トリエチルアミン
 h 時間 (s)

40

50

<u>H₂O</u>	水	
<u>H₄N₂</u>	ヒドラジンー水和物	
<u>HCl</u>	塩酸	
<u>Conc. HCl</u>	濃塩酸(37%)	
<u>HOBt</u>	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
<u>iPrOH</u>	2-プロパノール	
<u>K₂CO₃</u>	炭酸カリウム	
<u>KHCO₃</u>	炭酸水素カリウム	
<u>LiHMDS</u>	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
<u>MeOH</u>	メタノール	10
<u>MgSO₄</u>	硫酸マグネシウム	
<u>Mins</u>	分	
<u>NaCl</u>	塩化ナトリウム	
<u>NaH</u>	水素化ナトリウム	
<u>NaHCO₃</u>	炭酸水素ナトリウム	
<u>NaNO₂</u>	亜硝酸ナトリウム	
<u>NaOEt</u>	ナトリウムエトキシド	
<u>NaOH</u>	水酸化ナトリウム	
<u>NBS</u>	N-ブロモ-スクシンイミド	
<u>NH₄Cl</u>	塩化アンモニウム	20
<u>NH₄SCN</u>	チオシアノ酸アンモニウム	
<u>Pd/C</u>	パラジウム炭素10重量%	
<u>Pd₂(d_ba)₃</u>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
<u>PE</u>	石油エーテル	
<u>(PhCO)₂O₂</u>	過酸化ベンゾイル	
<u>SnCl₂.2H₂O</u>	塩化スズ(II)二水和物	
<u>RT</u>	室温	
<u>TFA</u>	トリフルオロ酢酸	
<u>THF</u>	テトラヒドロフラン	
<u>TosMIC</u>	p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド	30
<u>Xantphos</u> (キサントホス)	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン	
【0124】		
A.1. 化合物001:		
化合物001の合成法		

【化12】



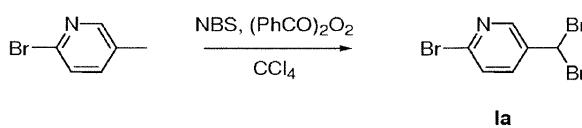
10

【0125】

2-ブロモ-5-(ジブロモメチル)ピリジン(Ia)の調製

20

【化13】



Ia

【0126】

2-ブロモ-5-メチル-ピリジン(3.000g、17.44mmol)のCCl₄(30m1)溶液にN-ブロモスクシンイミド(6.829g、38.36mmol)およびベンゾイル過酸化物(506mg、2.09mmol)を添加した。反応混合物を暗所条件下90で16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、PEを添加した。得られた固体を濾別し、より多くのPEで洗浄した。冷却した混合物を蒸発乾固し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を溶離液として10%EtOAc/シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体Ia(4.6g、80%)を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 8.46(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.61(s, 1H).

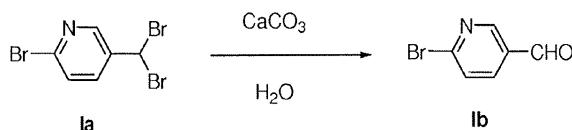
30

【0127】

6-ブロモニコチンアルデヒド(Ib)の調製

【化14】

40



【0128】

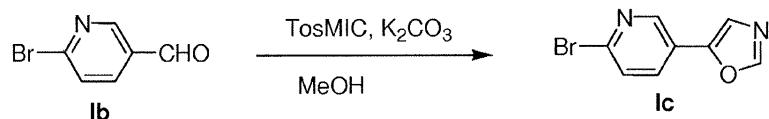
中間体Ia(3.650g、11.07mmol)および炭酸カルシウム(2.437g、24.35mmol)の水(80m1)溶液を105で16時間攪拌した。冷却した混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。1つにまとめた有機相を水およびNaCl飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて、中間体Ib(1.

50

8.90 g、92%を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 10.05 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

【0129】

5-(6-ブロモピリジン-3-イル)オキサゾール (Ic) の調製
【化15】



10

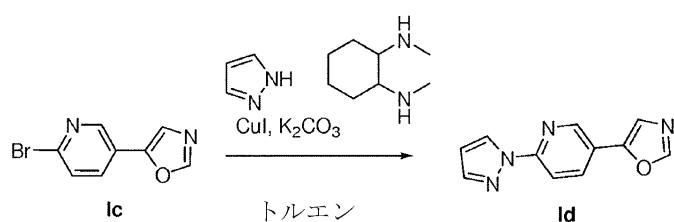
【0130】

中間体Ib (1.600 g、8.60 mmol) のMeOH (35 ml) 溶液に K_2CO_3 (3.567 g、25.80 mmol) および TosMIC (2.015 g、10.32 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。冷却した混合物を蒸発乾固し、水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。1つにまとめた有機相を水およびNaCl飽和溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を30% EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体Ic (1.371 g、71%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H).

20

【0131】

5-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)オキサゾール (Id) の調製
【化16】



30

【0132】

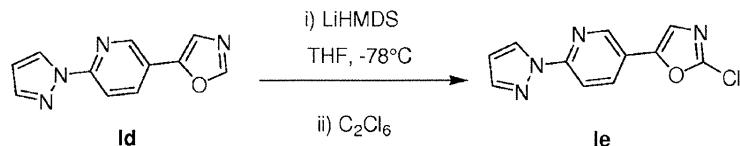
封管において、中間体Ic (1.000 g、4.44 mmol) の乾燥トルエン (6 mL) 溶液にピラゾール (454 mg、6.66 mmol)、炭酸カリウム (1.228 g、8.88 mmol)、rac-トランス- N,N' -ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (137 μ L、0.89 mmol) およびヨウ化銅 (42 mg、0.22 mmol) を連続的に添加した。反応混合物を110°Cで3日間攪拌した。冷却した混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。1つにまとめた有機相を水およびNaCl飽和溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を0~30% EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体Id (817 mg、87%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H).

40

【0133】

5-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-クロロオキサゾール (Ie) の調製

【化17】



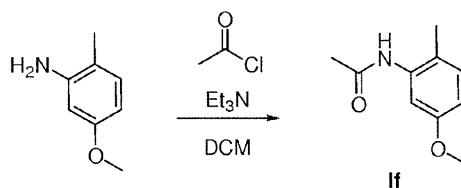
【0134】

中間体 I d (817 mg, 3.85 mmol) の乾燥 THF (26 ml) 搅拌溶液に、LiHMDS の乾燥 THF (4.23 ml, 4.23 mmol) 溶液を -78° で 10 分かけて滴下した。反応混合物を -78° で 30 分間搅拌した。次いで、C₂Cl₆ (1.094 g, 4.62 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間搅拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0~30% EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 I e (736 mg, 78%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.55 (m, 1H).

【0135】

N - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) アセトアミド (I f) の調製

【化18】



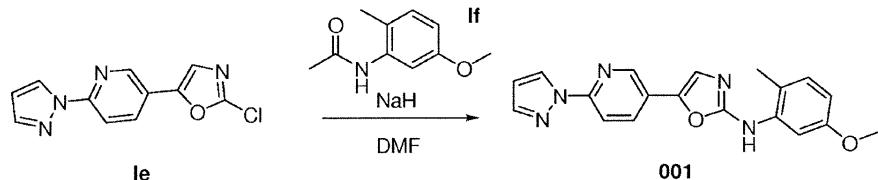
【0136】

5 - メトキシ - 2 - メチル - フェニルアミン (4.000 g, 29.16 mmol) の乾燥 DCM (60 ml) 溶液に乾燥 Et₃N (12.2 ml, 87.48 mmol) および塩化アセチル (4.2 ml, 58.32 mmol) を 0° で連続的に滴下した。反応混合物を室温で 2 時間搅拌した。混合物を水で希釈し、DCM で 2 回抽出した。1つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 40~60% の EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 I f (4.952 g, 95%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

【0137】

5 - (6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - アミン (001) の調製

【化19】



【0138】

水素化ナトリウムの 60% 鉱油分散物 (162 mg, 4.06 mmol) の乾燥 DMF

50

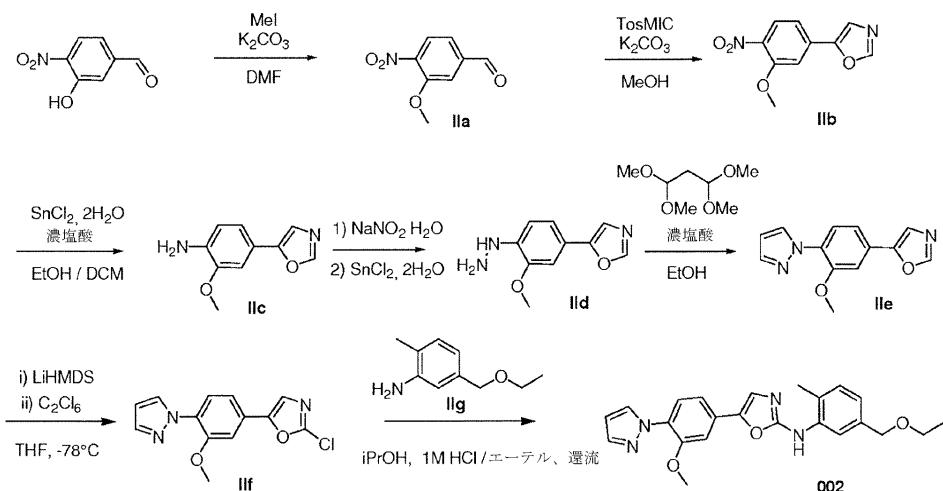
(5ml) 溶液に中間体 I f (363mg、2.03mmol) の乾燥 DMF (5ml) 溶液を 0 度滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、中間体 I e (500mg、2.03mmol) の乾燥 DMF (5ml) 溶液を 0 度滴下した。反応混合物を 0 度で 3 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を NaHCO₃ 飽和溶液 (3回)、水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 10~30% の EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、001 (480mg、68%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.66 - 6.51 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). 10

【0139】

A.2. 化合物 002 :

化合物 002 の合成法

【化20】



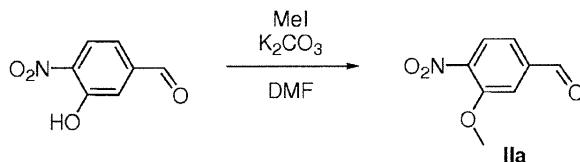
20

30

【0140】

3-メトキシ-4-ニトロベンズアルデヒド (IIa) の調製

【化21】



【0141】

40

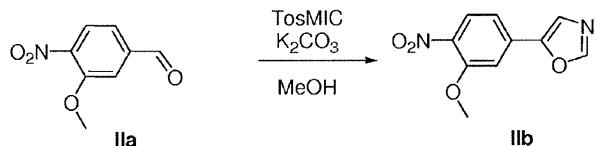
3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒド (2.000g、11.98mmol) の DMF (24ml) 溶液に K₂CO₃ (1.687g、12.22mmol) およびヨードメタン (1.52ml、24.44mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を NaHCO₃ 飽和溶液 (3回)、水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、中間体 IIa (2.137g、98%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).

【0142】

5-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール (IIb) の調製

50

【化22】



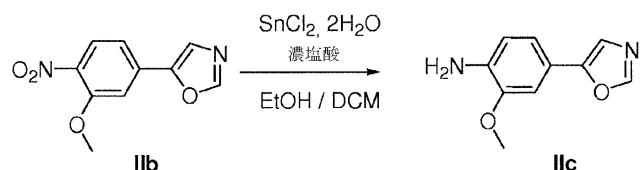
【0143】

上記中間体 Ic と同様の方法で中間体 IIa から調製して中間体 IIb (2.708 g、100%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

【0144】

2-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (IIc) の調製

【化23】



20

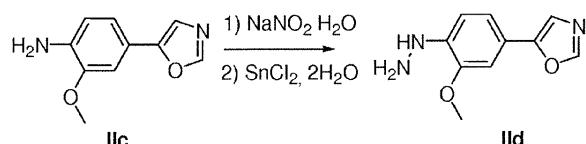
【0145】

中間体 IIb (2.708 g、12.30 mmol) の EtOH/DCM (104/46 mL) 溶液に SnCl₂·2H₂O (13.875 g、61.50 mmol) および濃塩酸 (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水を添加し、塩基性の pH を得るまで NaOH (2.5 M) の水溶液を添加した。粗製生成物を DCM で 2 回抽出した。1つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0~40% の EtOAc/シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 IIc (1.972 g、84%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

【0146】

5-(4-ヒドラジニル-3-メトキシフェニル)オキサゾール (IId) の調製

【化24】



40

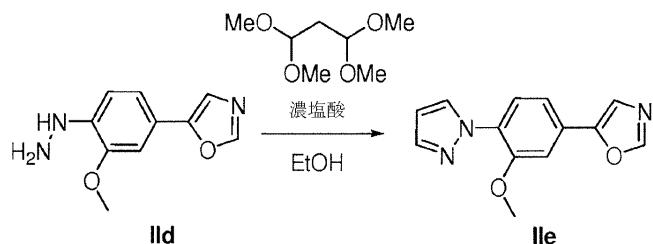
【0147】

中間体 IIc (1.972 g、10.37 mmol) の HCl (6 N) (25 mL) 混液に、NaNO₂ (787 mg、11.47 mmol) の H₂O (10 mL) 溶液を 0 度滴下した。反応混合物を 0 度で 15 分間攪拌した。次いで、SnCl₂·2H₂O (6.784 g、30.07 mmol) を添加し、反応混合物を 0 度で 2 時間攪拌した。塩基性の pH を得るまで NaOH (2.5 N) 溶液を添加し、粗製生成物を EtOAc で 2 回抽出した。1つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、中間体 IId (1.834 g、86%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).

50

【0148】

5 - (3 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) オキサゾール (IIe) の調製
【化25】



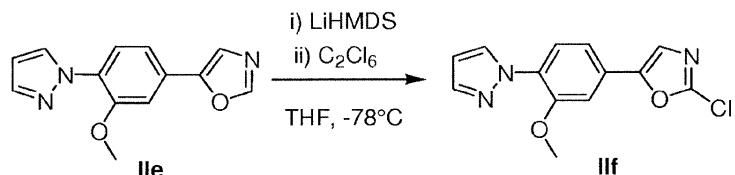
【0149】

中間体 IIId (1.834 g, 8.94 mmol) の EtOH (30 ml) 懸濁液に、マロンアルデヒドビス(ジメチルアセタール) (1.63 ml, 9.84 mmol) および濃塩酸 (1 ml) を添加した。反応混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。冷却した混合物を蒸発乾固し、NaHCO₃ 飽和溶液で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0 ~ 30 % EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 IIe (1.380 g, 64 %) を得た。
20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.46 - 6.43 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

【0150】

2 - クロロ - 5 - (3 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) オキサゾール (IIIf) の調製

【化26】



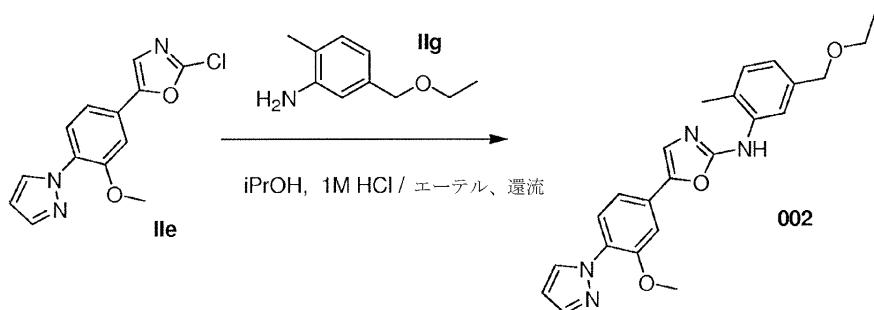
【0151】

上記中間体 IIe と同様の方法で中間体 IIIf から調製し、次いで溶離液として 0 ~ 20 % EtOAc / シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより中間体 IIIf (1.380 g, 88 %) を得た。
21 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

【0152】

N - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (3 - メトキシ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 2 - アミン (002) の調製

【化27】



10

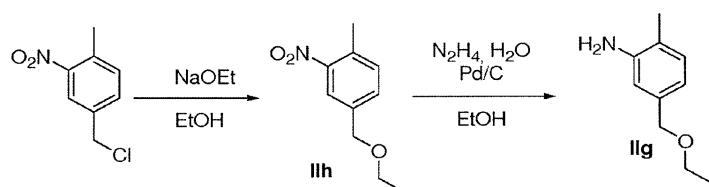
【0153】

中間体IIe (300mg, 1.09mmol) の乾燥*i*PrOH (2ml) 溶液に中間体I Ig (171mg, 1.04mmol) およびエーテル (220μl, 0.22mmol) のHCl溶液を添加した。反応混合物を90℃で16時間攪拌した。冷却した混合物を蒸発乾固し、水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。1つにまとめた有機相を*MgSO₄*で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を0~40%のEtOAc/シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体002 (230mg, 55%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

【0154】

(I Ig) の合成法

【化28】

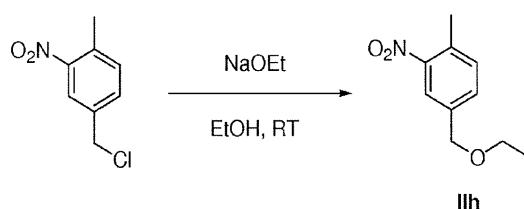


30

【0155】

4-エトキシメチル-1-メチル-2-ニトロ-ベンゼン (I Ig) の調製

【化29】



40

【0156】

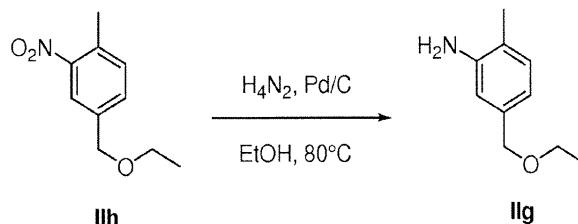
ナトリウムエトキシド (75mL, 246.42mmol) の乾燥エタノール溶液に、4-クロロメチル-1-メチル-2-ニトロ-ベンゼン (15.000g, 82.14mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。水を添加し、エタノールを減圧下で除去した。粗製生成物をDCMで2回抽出した。1つにまとめた有機相を水およびNaCl飽和溶液で洗浄し、*MgSO₄*で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を0~30% EtOAc/シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフ

50

イーで精製して、中間体 II h (15.364 g、96%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.56 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0157】

5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニルアミン (II g) の調製
【化30】



10

【0158】

中間体 II h (15.364 g、78.70 mmol) のエタノール (500 ml) 溶液に Pd/C (5.405 g、0.33% wt) およびヒドラジン - 水和物 (10.7 mL、212.49 mmol) を 0°で連続的に滴下した。反応混合物を 80°で 2 時間攪拌した。次いで、高温の混合物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、中間体 II g (13.779 g、100%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

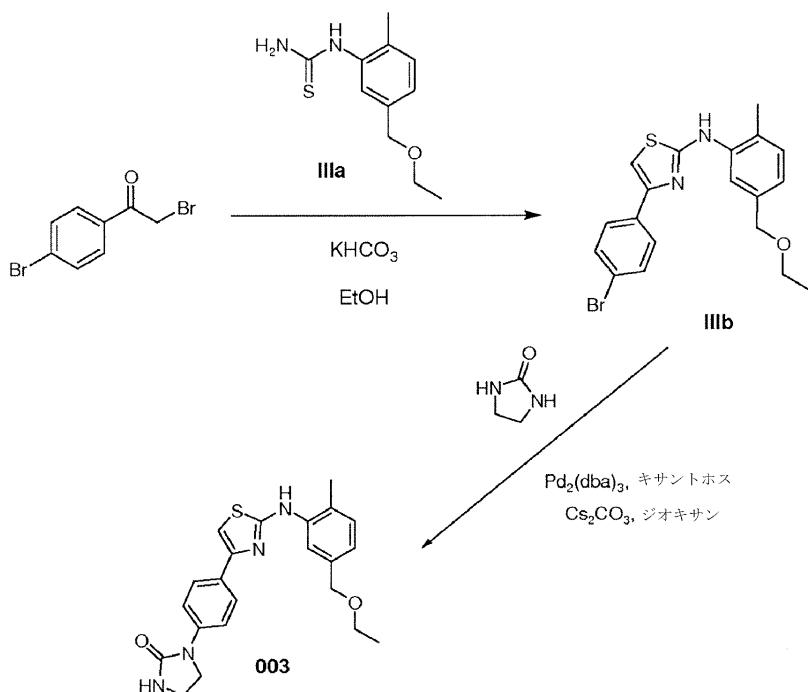
20

【0159】

A. 3. 化合物 003 :

化合物 003 の合成法

【化31】



30

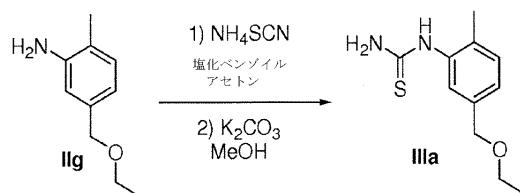
40

【0160】

1 - (5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) チオ尿素 (III a) の調製

50

【化32】



【0161】

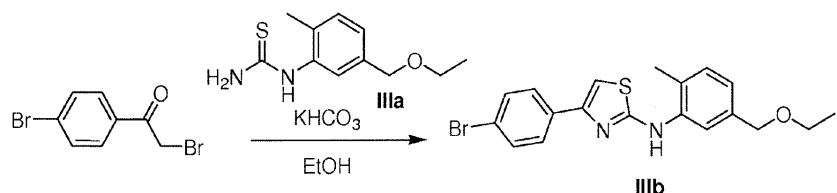
10

チオシアノ酸カリウム (2.534 g, 33.29 mmol) のアセトン (35 ml) 溶液に、塩化ベンゾイル (3.5 ml, 30.26 mmol) 溶液を室温で滴下した。反応混合物を 50 度で 15 分間攪拌した。次いで、中間体 IIg (5.000 g, 30.26 mmol) のアセトン (15 ml) 溶液を添加し、反応混合物を 50 度で 15 分間攪拌した。水を添加し、固体を濾過し、より多くの水およびエーテルで洗浄して白色の固体を得た。炭酸カリウムを含む後者 (7.946 g, 57.49 mmol) の MeOH (27 ml) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、固体を水およびエーテルで洗浄して、中間体 IIIa (5.800 g, 78%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 9.20 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.47 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). 20

【0162】

4-(4-ブロモフェニル)-N-(5-(エトキシメチル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-アミン (IIIb) の調製

【化33】



30

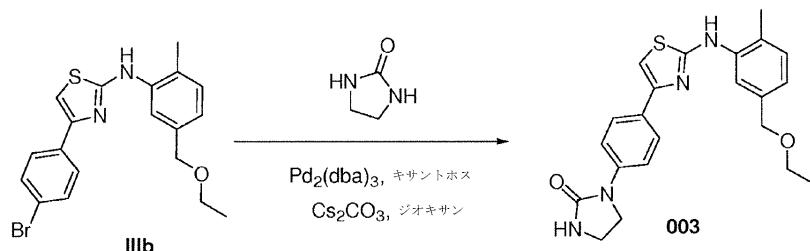
【0163】

2,4'-ジブロモアセトフェノン (1.500 g, 5.39 mmol) の EtOH (54 ml) 溶液に中間体 IIIa (1.211 g, 5.39 mmol) および炭酸水素カリウム (1.621 g, 16.02 mmol) を添加した。反応混合物を 80 度で 16 時間攪拌した。冷却した混合物を蒸発乾固し、水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0 ~ 30 % EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 IIIb (2.000 g, 92%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 9.37 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). 40

【0164】

1-[4-[2-(5-エトキシメチル-2-メチル-フェニルアミノ)-チアゾール-4-イル]-フェニル]-イミダゾリジン-2-オン (003) の調製

【化34】



【0165】

封管において、IIIb (500 mg, 1.29 mmol) の乾燥ジオキサン (7 mL) 溶液に 2-イミダゾリジノン (556 mg, 6.45 mmol)、炭酸セシウム (1.052 g, 3.23 mmol)、キサントホス (75 mg, 0.13 mmol) を連続的に添加した。Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0.04 mmol) の添加前に反応混合物を窒素で 20 分間脱気した。次いで、反応混合物を 110 °C で 16 時間攪拌した。冷却した混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 60 ~ 90% EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 003 (260 mg, 52%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

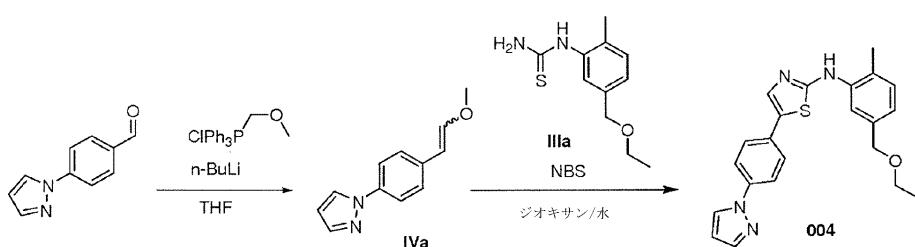
10

【0166】

A. 4. 化合物 004 :

化合物 004 の合成法

【化35】



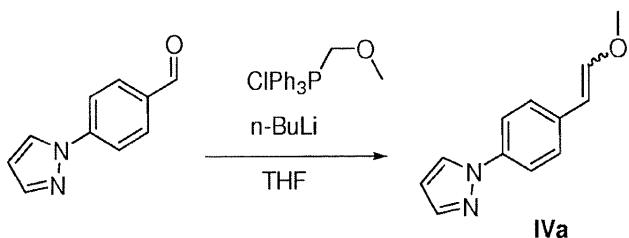
20

【0167】

(E / Z) - 1 - (4 - (2 - メトキシビニル) フェニル) - 1H - ピラゾール (IVa) の調製

【化36】

30



40

【0168】

(メトキシメチル) トリホスホニウムクロリド (5.973 g, 17.43 mmol)

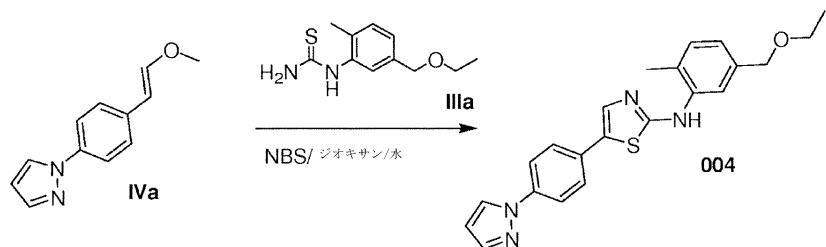
50

の乾燥 THF (40 mL) 溶液に n-BuLi の乾燥 THF (4.7 mL, 11.62 mol) 溶液を 0 度で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド (1.000 g, 5.81 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 溶液を 0 度で滴下した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。冷却した混合物を NH₄C₁ の飽和溶液で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を溶離液として 0~20% EtOAc / シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 (E/Z) 50/50 IVa (758 mg, 65%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.47 - 6.43 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). 10

【0169】

5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N-(5-(エトキシメチル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-アミン (004) の調製

【化37】



【0170】

中間体 IVa (200 mg, 1.00 mmol) のジオキサン / 水 (1/1 mL) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (196 mg, 1.10 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、中間体 IIIa (224 mg, 1.00 mmol) を添加し、反応混合物を 80 度で 16 時間攪拌した。冷却した混合物を NH₄C₁ の飽和溶液で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0~30% EtOAc / シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 004 (270 mg, 69%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H). 30

【0171】

A.5. 化合物 005 :

化合物 005 の合成法

10

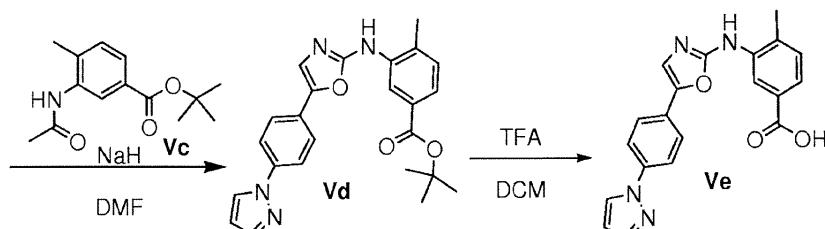
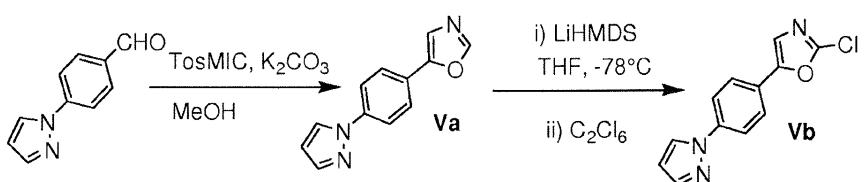
20

30

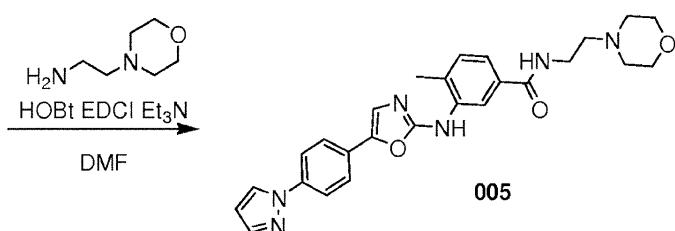
30

40

【化38】



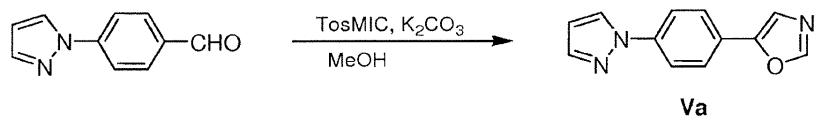
10



20

【0172】

5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) オキサゾール (Va) の調製
【化39】



30

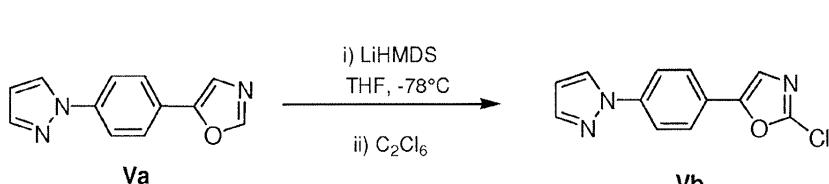
【0173】

上記中間体 Ic と同様の方法で 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドから調製し、次いで 40 % E t O A c / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより中間体 Va (23.637 g, 96 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H).

【0174】

5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 2 - クロロオキサゾール (Vb) の調製
【化40】

40



【0175】

上記中間体 Ie と同様の方法で中間体 Va から調製し、次いで 30 % E t O A c / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより中間体 Vb (7 g)

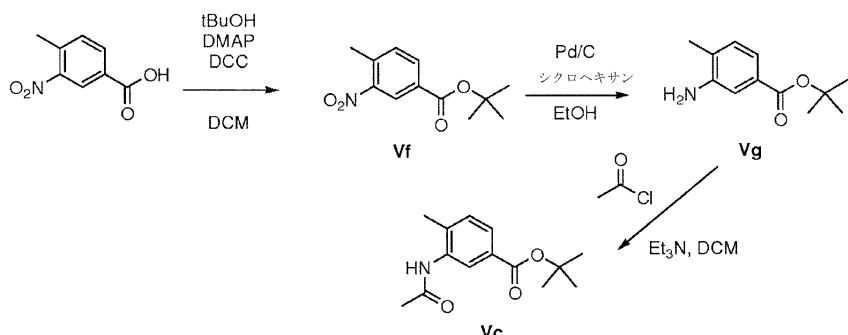
50

、100%を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.53 - 6.46 (m, 1H).

【0176】

(Vc)の合成法

【化41】

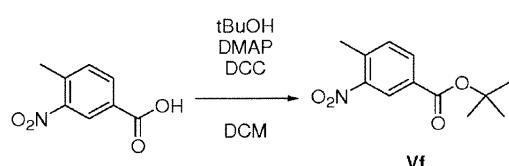


10

【0177】

4-メチル-3-ニトロ安息香酸tert-ブチル (Vf) の調製

【化42】



20

【0178】

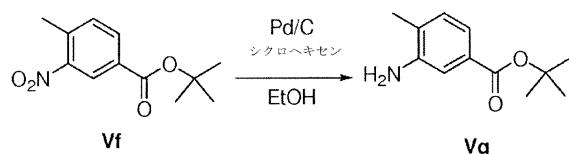
4-メチル-3-ニトロ安息香酸 (6.000 g, 33.12 mmol) の乾燥 DCM 溶液に、DMAP (404 mg, 3.312 mmol) および DCC (8.200 g, 27.602 mmol) を 0°で連続的に添加した。反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、より多くの DCM で洗浄し、濾液を濃縮した。最終生成物を溶離液として 0~20% EtOAc / シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 Vf (6.793 g, 86%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

30

【0179】

3-アミノ-4-メチル安息香酸tert-ブチル (Vg) の調製

【化43】



40

【0180】

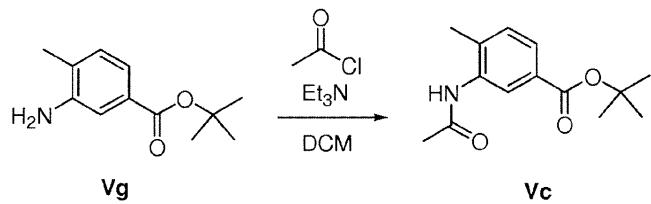
窒素で脱気した中間体 Vf (6.793 g, 28.64 mmol) の EtOH (60 ml) 溶液に、Pd/C (1.200 g) およびシクロヘキセン (60 ml) を添加した。反応混合物を 80°で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、より多くの EtOH で洗浄し、濾液を濃縮して、中間体 Vg (6.200 g, 100%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H),

50

7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

〔 0 1 8 1 〕

3 - アセトアミド - 4 - メチル安息香酸 *tert* - ブチル (Vc) の調製 【化44】



10

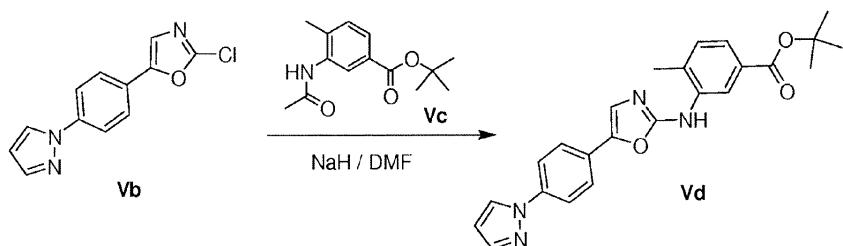
[0 1 8 2]

上記中間体 I f と同様の方法で中間体 V g から調製し、次いで 25~40% E t O A c /シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 V c (6.296 g, 84%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

【 0 1 8 3 】

3 - (5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - メチル安息香酸 *t e r t* - ブチル (*V d*) の調製

【化 4 5 】



20

〔 0 1 8 4 〕

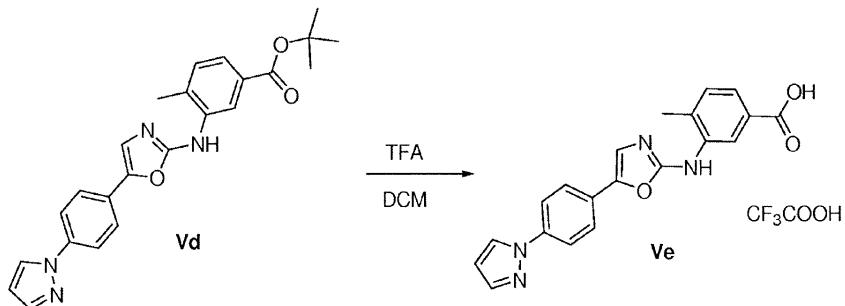
上記 001 と同様の方法で中間体 Vb および Vc から調製し、次いで 10 ~ 40% EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 Vf (1.100 g, 65%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 - 6.52 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

〔 0 1 8 5 〕

3 - (5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - メチル安息香酸 (Ve) の調製

48

【化 4 6】



10

〔 0 1 8 6 〕

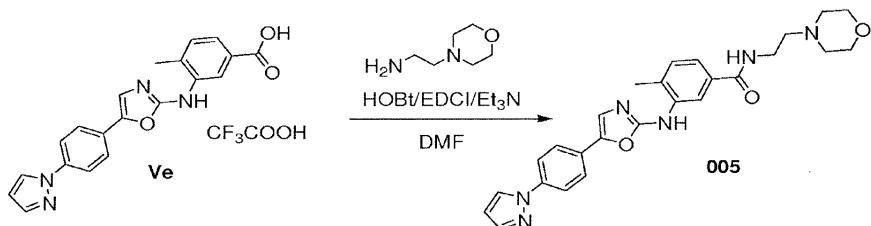
中間体 V d (1.100 g, 2.64 mmol) の DCM (13 ml) 溶液に TFA (2.7 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、固体を Et_2O で粉碎し、濾過して中間体 V e (1.200 g, 96 %) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 9.55 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

〔 0 1 8 7 〕

20

3 - (5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - メチル - N - (2 - モルホリノエチル) ベンズアミド (005) の調製

【化 4 7】



30

[0 1 8 8]

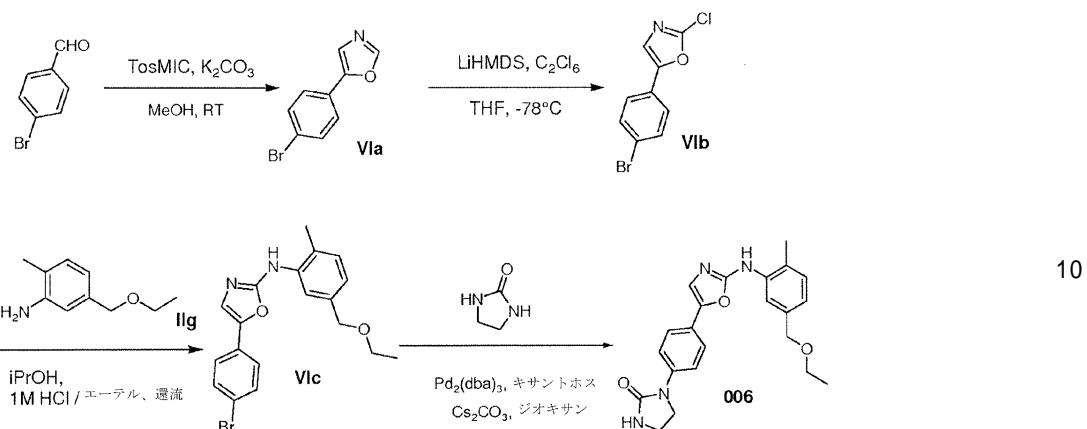
中間体 V e (200 mg, 0.42 mmol) の乾燥 DMF (2 ml) 溶液に HOBt (83 mg, 0.61 mmol)、EDCI (159 mg, 0.83 mmol)、Et₃N (464 μ l, 6.32 mmol) および 2-モルホリノエタンアミン (72 μ l, 0.55 mmol) を連続的に添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1つにまとめた有機相を NaHCO₃ 飽和溶液 (3 回)、水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0~20% MeOH / EtOAc を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、005 (165 mg, 83%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDMSO-d₆) 9.41 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 4H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

【 0 1 8 9 】

A. 6. 化合物 006:

40

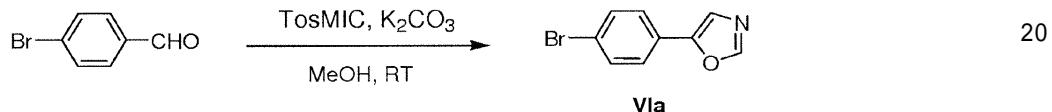
【化48】



【0190】

5-(4-ブロモフェニル)オキサゾール (VIa) の調製

【化49】



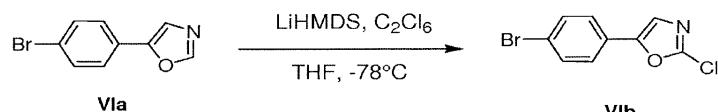
【0191】

上記中間体 Ic と同様の方法で 4-ブロモベンズアルデヒドから調製して、中間体 VIa (15.000 g, 95%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H).

【0192】

5-(4-ブロモフェニル)-2-クロロオキサゾール (VIb) の調製

【化50】



【0193】

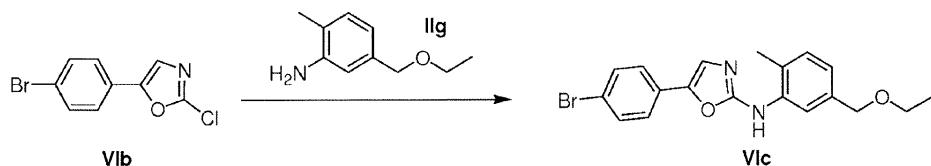
上記中間体 Ie と同様の方法で中間体 VIa から調製し、次いで 5% EtoAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより中間体 VIb (9.000 g, 98%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H).

【0194】

5-(4-ブロモフェニル)-N-(5-(エトキシメチル)-2-メチルフェニル)オキサゾール-2-アミン (VIc) の調製

40

【化51】



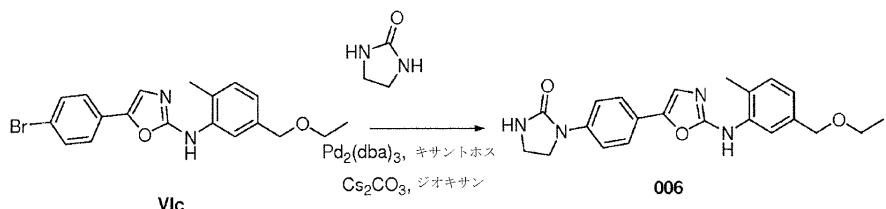
【0195】

上記002と同様の方法で中間体VIbおよびIIgから調製し、次いで溶離液として0~20%EtOAc/シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより中間体VIc(4.234g、68%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.32(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.61(d, J=8.6Hz, 2H), 7.50(d, J=9.9Hz, 3H), 7.16(d, J=7.7Hz, 1H), 6.93(d, J=7.6Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 3.47(q, J=7.0Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 1.14(t, J=7.0Hz, 3H). 10

【0196】

1-[4-[2-(5-エトキシメチル-2-メチル-フェニルアミノ)-オキサゾール-5-イル]-フェニル]-イミダゾリジン-2-オン(006)の調製

【化52】



【0197】

封管において、VIc(500mg、1.29mmol)の乾燥ジオキサン(7mL)溶液に、2-イミダゾリジノン(556mg、6.45mmol)、炭酸セシウム(1.052g、3.23mmol)、キサントホス(75mg、0.13mmol)を連続的に添加した。反応混合物を窒素で20分間脱気した後、Pd₂(dba)₃(35mg、0.04mmol)を添加した。次いで、反応混合物を110℃で16時間攪拌した。冷却した混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。1つにまとめた有機相を水およびNaCl飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を10~50%EtOAc/シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体006(260mg、52%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.16(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.63(d, J=8.9Hz, 2H), 7.52(d, J=8.8Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 7.16(d, J=7.7Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.93(d, J=7.6Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 3.91~3.85(m, 2H), 3.48(q, J=7.0Hz, 2H), 3.45~3.38(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.15(t, J=7.0Hz, 3H). 30

【0198】

A.7. 化合物007~064:

上記方法および一般的な合成手順に従って、表1の化合物007~050を合成した。

【0199】

B.薬理学的実施例 - 抗腫瘍活性

B.1.導入:

1980年代半ばまでに多くの腫瘍細胞株が世界中で確立され、多くがアメリカ培養細胞系統保存機関などの貯蔵所から入手可能である。1980代後半には、増殖阻害活性のための化合物スクリーニング手段として「米国国立癌研究所60ヒト腫瘍細胞株抗癌剤スクリーニング(US National Cancer Institute 60 human tumor cell line anticancer drug screen)」(NCI 60)が開発された。9種の癌型を表す60種のヒト腫瘍細胞株 50

からなるN C I 6 0 は、研究団体のための化合物評価リソースとなっている(Sharma et al., Nature Reviews, 2010, 10, 241; Shoemaker, Nature Reviews, 2006, 6, 813)。

【0200】

このハイスループット細胞プロファイリング手法は、その後に治療活性を示すことが分かったいくつかの薬剤の発見にとって非常に重要であった。恐らく、N C I 6 0 の現在の化学療法に対する最も注目すべき寄与は、2003年にF D A によって認可されたプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブの開発であろう。

【0201】

薬物の有効性を評価するためのこの手法の生理学的関連性および有用性には議論の余地が残っているが、大部分の調査者は、依然としてこれが癌患者において臨床的利点を潜在的にもたらすことができる薬物の識別および特性評価のための最良の手段であるということに賛同している。

10

【0202】

式(I)の化合物を、17種の癌型、すなわち白血病(1種の細胞株によって表される)、リンパ腫(4種の細胞株によって表される)、骨髄腫(1種の細胞株)、結腸直腸癌(2種の細胞株)、頭頸部癌(3種の細胞株)、肺癌(3種の細胞株)、黒色腫(2種の細胞株)、膵臓癌(2種の細胞株)、前立腺癌(2種の細胞株)、卵巣癌(2種の細胞株)、乳癌(2種の細胞株)、腎臓癌(2種の細胞株)、胃癌(2種の細胞株)、肝臓癌(2種の細胞株)、神経膠芽腫(2種の細胞株)、骨肉腫(1種の細胞株)、ユーリング肉腫(1種の細胞株)を表す約34種のヒト腫瘍細胞株のパネルに対して試験した。

20

【0203】

B.2.方法:

化合物の細胞増殖スクリーニング

腫瘍細胞株に対してCellTiter-Blue細胞生存/増殖アッセイ(Promegma社G8080)を行った。計 $1 \cdot 10^4$ 個の細胞/ウェル/50μlを96ウェルプレートに播種した。0~10μMの範囲の1/10連続希釈した2×薬物溶液の添加により治療を開始した。細胞を37℃で48時間増殖させ、次いで、10μl/ウェルのPromegma社CellTiter-Blue試薬と共に37℃で4時間インキュベートした。走査用マルチウェル分光光度計(OPTIMA、BMG Labtech社、フランス)を用いて590nmにおけるその蛍光放射によって、形成されたレゾルフィン色素の量を定量化した。分光光度計のためのバックグラウンド対照として、細胞を含まないブランクウェルを使用した。

30

【0204】

試験した細胞株の例

A375、A4513、A498、A549、A CHN、AGS、BT20、BXPC3、CALU6、CLS354、DLD1、DU145、H1299、HCT116、HEP2、HEPG2、HGC27、HL60、HUT78、KARPAS299、MDAMB231、MELWO、MESSA、OPM2、PANC1、PC3、PLCPRF5、REC1、RL、SW579、TOV112D、U118、U2OS、U87MG。

【0205】

40

B.3.結果:

式(I)の化合物の抗腫瘍活性

【表2】

表2：造血性腫瘍細胞株に対する式(I)の化合物の抗腫瘍活性 (IC50を測定)

実施例	白血病	リンパ腫	骨髓腫			
	HL60	HUT78	KARPAS299	REC1	RL	OPM2
001	+	+	++	++	N. D.	+
002	+	+	+	+	N. D.	+
003	++++	++++	++++	++++	N. D.	++++
004	+	+	+	+	N. D.	+
005	+	+	+	+	N. D.	+

006	++++	++++	++++	++++	N. D.	++++
007	+++	+++	+++	+++	N. D.	+++
008	++++	+++	+++	+++	N. D.	+++
009	+	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	+
010	+++	+++	+++	+++	N. D.	+++
011	+	+	+	+	N. D.	+
012	N. D.					
013	+++	++	++	++	N. D.	+++
014	+	+	+++	+	N. D.	+
015	+++	+++	+++	+++	N. D.	+++
016	+	+	+	+	N. D.	+
017	+	+	+	+	N. D.	+
018	+++	+++	+++	+++	N. D.	+++
019	N. D.					
020	+++	+++	+++	+++	N. D.	+++
021	+++	++	+++	+++	N. D.	+++
022	+	+	+++	++	N. D.	++
023	+++	+++	+++	+++	N. D.	+++
024	+	+	+	+	N. D.	+
025	+	+	+	+	N. D.	+
026	+	+	+	+	N. D.	+
027	+	+	+	+	N. D.	+
028	N. D.					
029	+	+	+	+	N. D.	+
030	+	+	+	+	N. D.	+
031	+	+	+++	+	N. D.	+
032	+	+	+	+	N. D.	+
033	+++	+++	+++	+++	N. D.	+++
034	+	+++	+++	+++	N. D.	+
035	+	++	++	++	N. D.	+
036	+++	+++	+++	+++	N. D.	+++
037	+	+	+	N. D.	+	+
038	+++	+	+	+++	N. D.	+++
039	++	++	++	++	N. D.	+
040	+	+	+	+	N. D.	+
041	++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	++
042	N. D.					
043	++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	++
044	+++	++	+++	+++	N. D.	++
045	+	+	+	+	N. D.	+
046	+	+	+	+	N. D.	+
047	N. D.					
048	+++	++	++	++	N. D.	++
049	+	+	+	+	N. D.	+
050	++	+	+++	++	N. D.	++
051	+++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	+++
052	+	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	+
053	+++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	+++

10

20

30

40

054	+	N. D.	+				
055	++++	N. D.	++++				
056	++++	N. D.	++++				
057	+++	N. D.	+++				
058	++++	N. D.	++++				
059	++++	N. D.	++++				
060	++	N. D.	++				
061	+	N. D.	+				
062	+++	N. D.	+++				
063	N. D.						
064	N. D.						

10

上記表2に示されているIC50は以下として表されている

++++ : IC50 100nM

++ : 100 < IC50 500nM

++ : 500 < IC50 1000nM

+: IC50 > 1000nM

N. D. : 未決定

【表3】

20

表3： 固形腫瘍細胞株に対する式(I)の化合物の抗腫瘍活性 (IC50を測定)

実施例	肺癌			乳癌		頭頸部癌		
	A549	CALU6	H1299	BT20	MDAMB231	CLS354_4	HEP2	SW579
001	+	+	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+	+	+
003	+	+	+	+	++++	++++	+	+
004	+	+	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+	+	+
006	+	+	+	+++	++++	++++	+	+
007	+	+	+	+	+	++++	+++	+
008	N. D.	+	+	+	+	+++	++++	++
009	+	+	+	+	+	+	+	+
010	+	++	+++	+	+	++++	++++	++++
011	+	+	+	+	+	+	+	+
012	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.				
013	+	+	+	+	+	+	+	+
014	+	+	+	+	+	+	+	+
015	+	+	+	+	+	++++	+	+
016	+	+	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+	+	+
018	++++	+	+	+	+	++++	++++	+
019	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.				
020	+	+	+	+	+++	++++	+	+
021	+	+	+	+	+	+++	+	+
022	+	+	+	+	+	+	+	+
023	+	+	+	+	+	+++	+	+
024	+	+	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+	+	+

30

40

027	+	+	+	+	+	+	+	+
028	N. D.							
029	+	+	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+	+	+
031	+	+	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+	+	+
033	+	++++	+	+++	+	++++	++++	+
034	+	+	+	+	+	++	++	+
035	+	+	+	+	+	+	+	+
036	+	++	++	++	+	++++	+++	+
037	+	+	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	+	++	+
039	+	+	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+	+	+
041	+	+	+	+	+	+	+	+
042	N. D.							
043	+	+	+	+	+	+	+	+
044	+	+	+	+	+	++	+	+
045	+	+	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+	+	+
047	N. D.							
048	+	+	+	+	+	++	+	+
049	+	+	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+	+	+
051	+	+	+	+	+	++++	+++	+
052	+	+	+	+	+	+	+	+
053	+	+	+	+	+	++++	++++	+
054	+	+	+	+	+	+	+	+
055	++++	+	+	+	+	++++	++++	++++
056	+	+	+	+	+	++++	++++	++++
057	+	+	+	+	+	+++	++	+
058	+	+	+	+	+	++++	+++	+
059	+	+	+	+	+	++++	++++	++++
060	+	+	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+	+	+
062	+	+	+	+	+	++	++	+
063	N. D.							
064	N. D.							

10

20

30

表3(続き)： 固形腫瘍細胞株に対する式(I)の化合物の抗腫瘍活性 (IC50を測定)

実施例	脾臓		胃		肝臓	
	BXPC3	PANC_1	AGS	HGC27	HEPG2	PLC_PRF5
001	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+
003	++++	+	+	+	+	+
004	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+
006	++++	+	+	+	+	+
007	+	+	++++	+++	+	+
008	+	+	+	++	+	+
009	+	+	+	+	+	+
010	+	+	+	++++	+	+
011	+	+	+	+	+	+
012	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
013	+	+	+	+	+	+
014	+	+	+	+	+	+
015	+	+	+	+	+	+
016	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+
018	+	+	+	++	+	+
019	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
020	++	+	+	+	+	+
021	+	+	+	+	+	+
022	+	+	+	+	+	+
023	+	+	+	+	+	+
024	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+
028	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
029	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+
031	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+
033	+++	+	++++	++++	++	++
034	+	+	+	+	+	+
035	+	+	+	+	+	+
036	+	+	++++	++++	+++	+
037	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	+
039	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+
041	+	+	+	+	+	+
042	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
043	+	+	+	+	+	+
044	+	+	+	+	+	+
045	+	+	+	+	+	+

10

20

30

40

046	+	+	+	+	+	+	+
047	N. D.						
048	+	+	+	+	+	+	+
049	+	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+	+
051	+	+	+	+	+	+	+
052	+	+	+	+	+	+	+
053	+	+	+++	+++	+	+	+
054	+	+	+	+	+	+	+
055	+	+	+	++	+	+	+
056	+	+	+	+	+	+	+
057	+	+	+	+	+	+	+
058	+	+	+	+	+	+	+
059	++	+	+	+	+	+	+
060	+	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+	+
062	+	+	+	+	+	+	+
063	N. D.						
064	N. D.						

10

20

表3 (続き) : 固形腫瘍細胞株に対する式 (I) の化合物の抗腫瘍活性 (IC50を測定)

実施例	結腸直腸癌		腎臓癌		卵巣癌		前立腺癌	
	DLD_1	HCT116	A498	ACHN	MESSA	TOV112D	DU145	PC3
001	+	+	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+	+	+
003	++++	++	++++	++++	+++	++++	+	++++
004	+	+	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+	+	+
006	++++	+	+++	++++	+	++++	+	++++
007	++	+	+	+++	+	++++	+	+++
008	+	++++	+	++++	+	++++	+	++++
009	+	+	+	+	+	+	+	+
010	+	++++	+	++++	+	++++	+	++++
011	+	+	+	+	+	+	+	+
012	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
013	+	+	+	+	+	+	+	++
014	+	+	+	+	+	+	+	+
015	+	+	++	+	+	++	+	++++
016	+	+	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+	+	+
018	+	+++	++	++	+	++++	+	+
019	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
020	+++	+	+	+	+	+	+	++++
021	++	+	+	+	+	+	+	++
022	+	+	+	+	+	+	+	+
023	+	+	+	+	+	+	+	+
024	+	+	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+	+	+

30

40

026	+	+	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+	+	+
028	N. D.							
029	+	+	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+	+	+
031	+	+	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+	+	+
033	++++	+++	+++	++++	+++	++++	+	++++
034	+	+	+	+	+	++	+	+
035	+	+	+	+	+	++	+	+
036	+	+	+	+++	+	++++	+	+++
037	+	+	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	+	+	+
039	+	+	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+	+	+
041	+	+	+	+	+	+++	+	+
042	N. D.							
043	+	+	+	+	+	+++	+	+
044	+	+	+	+	+	+	+	++
045	+	+	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+	+	+
047	N. D.							
048	+	+	+	+	+	+	+	+
049	+	+	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+	+	+
051	+	+	+	+	+	++++	+	++++
052	+	+	+	+	+	+	+	+
053	+	++++	+	+	++++	+	+	++++
054	+	+	+	+	+	+	+	+
055	+	++++	+	+	+	++++	+	++++
056	+	+	+	+++	+	++++	+	++++
057	+	+	+	+	+	++++	+	++
058	+	+	+	+	+	++++	+	++++
059	+	++++	+	+	+	++++	+	++++
060	+	+	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+	+	+
062	+	+	+	+	+	++++	+	+
063	N. D.							
064	N. D.							

表3 (続き) : 固形腫瘍細胞株に対する式 (I) の化合物の抗腫瘍活性 (IC50を測定)

実施例	黒色腫		神経膠芽腫		骨肉腫	ユーリング肉腫
	A375	MEL_WO	U118	U87_MG	U20S	A4513
001	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+
003	++++	+++	+	+	+	++++
004	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+

10

20

30

40

006	++++	++++	+	+	+++	++++
007	++++	+	+	+	+	+++
008	++++	++	+	+	+	+
009	+	+	+	+	+	+
010	++++	++++	+	+	+	+
011	+	+	+	+	+	+
012	N. D.					
013	+	+	+	+	+	+++
014	+	+	+	+	+	++
015	+	+	+	+	+	+++
016	+	+	+	+	+	+
017	+	+	+	+	+	+
018	++++	+	+	+	+++	++++
019	N. D.					
020	+	+	+	+	+	++++
021	+	+	+	+	+	+++
022	+	+	+	+	+	++
023	+	+	+	+	+	+++
024	+	+	+	+	+	+
025	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+
027	+	+	+	+	+	+
028	N. D.					
029	+	+	+	+	+	+
030	+	+	+	+	+	+
031	+	+	+	+	+	+
032	+	+	+	+	+	+
033	++++	++++	+++	+++	+++	++++
034	+	+	+	+	+	+
035	+	+	+	+	+	+
036	++++	++	+	+	+	+++
037	+	+	+	+	+	+
038	+	+	+	+	+	++
039	+	+	+	+	+	+
040	+	+	+	+	+	+
041	+	+	+	+	+	+++
042	N. D.					
043	+	+	+	+	+	+++
044	+	+	+	+	+	+++
045	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+
047	N. D.					
048	+	+	+	+	+	++
049	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	++
051	+	+	+	+	+	+++
052	+	+	+	+	+	+
053	+	++++	+	+	+	++++

10

20

30

40

054	+	+	+	+	+	+
055	++++	+++	+	+	++++	++++
056	++++	+	+	+	+	++++
057	+++	+	+	+	+	++
058	++++	+	+	+	+	+++
059	++++	+++	+	+	+	++++
060	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+
062	++++	+	+	+	+	+++
063	N. D.					
064	N. D.					

10

上記表3に示されているIC50は以下として表されている

++++ : IC50 \leq 100 nM

++ : 100 < IC50 \leq 500 nM

+: 500 < IC50 \leq 1000 nM

+: IC50 > 1000 nM

N. D. : 未決定

【0206】

本発明者らは、本発明の式(I)の化合物のクラスによる上に列挙されている細胞株に20
対する非常に有効な抗増殖効果を観察した。表2および表3に列挙されている化合物は、式(I)の化合物のクラスを十分に代表している。

【0207】

C. プロテインキナーゼ阻害の欠如

本発明の化合物によるプロテインキナーゼ阻害の欠如を証明するために、生体外キナーゼプロファイリングを行った。

【0208】

DiscovRx社(Ambit Biosciences社)は、多数のヒトのキナーゼ(456種のキナーゼ)に対する化合物のスクリーニングのためのハイスループットシステム(KINOMEscan(商標))を開発した。

【0209】

本発明の化合物を1 μMの濃度でスクリーニングし、結合相互作用の主要なスクリーニングの結果を対照の割合(%Ctrl)として報告した(ここでは、より低い数はより強力な的中を示す)。陰性対照(100%Ctrl)としてDMSOを使用し、陽性対照(0%Ctrl)として高親和性化合物を使用する。%Ctrlを以下のように計算する。

【数1】

$$\left(\frac{\text{試験化合物シグナル} - \text{陽性対照シグナル}}{\text{陰性対照シグナル} - \text{陽性対照シグナル}} \right) \times 100$$

【0210】

選択性スコアすなわちS-スコアは、化合物選択性の定量的尺度である。このスコアは40
、突然変異体を排除して化合物が結合するキナーゼの数を、試験した異なるキナーゼの総計で割ることにより計算する。S(10) = (10未満の%Ctrlを有するキナーゼの数) / (試験したキナーゼの数)、S(1) = (1未満の%Ctrlを有するキナーゼの数) / (試験したキナーゼの数)。

【0211】

例として、化合物003、006および033のS-スコアを以下の表に示す。

【表4】

表: $1 \mu M$ で試験した例えば003、006および033のS-スコア表

化合物	S-スコア型	的中数／キナーゼ数	S-スコア	キナーゼ標的
003	S1	1/456	0.002	P D G F R B キット、キットV 5 5 9 D、キットL 5 7 6 P
	S10	4/456	0.009	
006	S1	0/456	0.000	なし
	S10	0/456	0.000	
033	S1	0/456	0.000	CDKL3
	S10	1/456	0.002	

【0212】

本発明の化合物、特に上に示されている化合物003、006および033は、試験した456種のキナーゼと効率的に相互作用しない。化合物は一般的なキナーゼ標的酵素を有しておらず（化合物003および033）、かつキナーゼ阻害なしに抗増殖活性を示す（化合物006）ため、残りの少しのキナーゼ阻害活性は観察された抗増殖作用を説明することができない。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
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 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496

(72)発明者 ベンジャハッド, アブデラ

フランス国, 94500 シャンピニー シュル マルヌ, 22 アベニュー レーヌ

(72)発明者 ペズ, ディディエ

フランス国, 01120 ニエヴローズ, 132 ルート モンリュエル

(72)発明者 サンドリネリ, フランク

フランス国, 01360 バラン, 1 口ティスマント レ ヴェル プレ

(72)発明者 マーティン, ジェイソン

フランス国, 94240 ライ-レ-ロ-ズ, 125 ル デ シュヴィイ

(72)発明者 ピロー, ウィリー

フランス国, 69004 リヨン, 16 ル バロデ

(72)発明者 シエベニエール, エマニュエル

フランス国, 91340 レ ジュリス, 37 レジデンス ヴォクラール

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特開2012-180281 (JP, A)

特表2009-532355 (JP, A)

特表2010-526800 (JP, A)

特表2007-504282 (JP, A)

特表2010-519258 (JP, A)

国際公開第2012/166463 (WO, A1)

国際公開第2012/162461 (WO, A1)

国際公開第2012/068210 (WO, A1)

特表2002-531503 (JP, A)

特表2001-503047 (JP, A)

特開2006-347980 (JP, A)

特表2013-531055 (JP, A)

国際公開第2006/010637 (WO, A1)

特表2014-521624 (JP, A)

MANE,R.A. , INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY , 1983年 , Vol.22B, January , pp.81-82

KAMAL DAWOOD; MOTEAA EL-DEFTAR , MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED 4-BIARYL YL-1,3-THIAZOLES BY CARBON-CARBON 以下備考 , SYNTHESIS , 2010年 3月 , VOL:2010, NR: 6 , PAGE(S):1030 - 1038 , CROSS-COUPLING IN WATER , U R L , <http://dx.doi.org/10.1055/s-029-1218662>

AHLAM MAROUF AL-AZZAWI; AHMED SA'ADI HASSAN , SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW SUCCINIMIDES BEARING DIFFERENT HETEROCYCLES , INTERNATIONAL JOURNAL OF RESEARCH IN PHARMACY AND CHEMISTRY , 2014年 , VOL:4, NR:4 , PAGE(S):755 - 762

DEOHATE, P.P. , Synthesis, characterization and antimicrobial study of substituted bis-

[1,3,4]-oxadiazole, bis-[1,3,4]-thiadiazole and bis-[1,2,4]-triazole derivatives. , JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY , 2008年 , 85(11) , 1153-1158
JOSHI,N.N. , Synthesis of some substituted pyrazoles as possible antibacterial agents. , JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY , 1977年 , 54(11) , 1081-3
RISHIKESAN,R. , 18-Crown-6 Catalyzed Microwave-mediated Synthesis of Symmetric Bis-Heterocyclic Compounds under Solvent-free condition. , JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY , 2015年 , Vol.52 , pp.1321-1330

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)