

(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 I

C O 7 D 413/10 (2006.01)

C O 7 D 413/10

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14 C S P

C O 7 D 417/10 (2006.01)

C O 7 D 417/10

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 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) 国際出願番号 PCT/EP2016/052523  
 (87) 国際公開番号 W02016/124747  
 (87) 国際公開日 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  
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 515084258  
 エービー サイエンス  
 フランス国, エフ - 7 5 0 0 8 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, 7 5 0 0 6 パリ, 2 2 ビ  
 ス パサージュ ドフィヌ  
 最終頁に続く

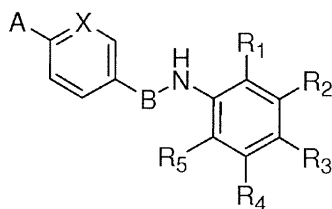
(54) 【発明の名称】 抗腫瘍活性を有する化合物

(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、

$R_1$  および  $R_5$  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；

$R_2$  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 <sub>2</sub> - N R R ' ； - N R - C O - R ' ；ならびに - N R - S O <sub>2</sub> 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；

$R_3$  は水素であり；

$R_4$  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；

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 $-SO_2NRR'$ 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、オキサトリアゾリル、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；

$B$  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員環のヘテロアリアル基であり；

20

$X$  は $N$ または $C-R_6$ であり、ここで $R_6$ は、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；

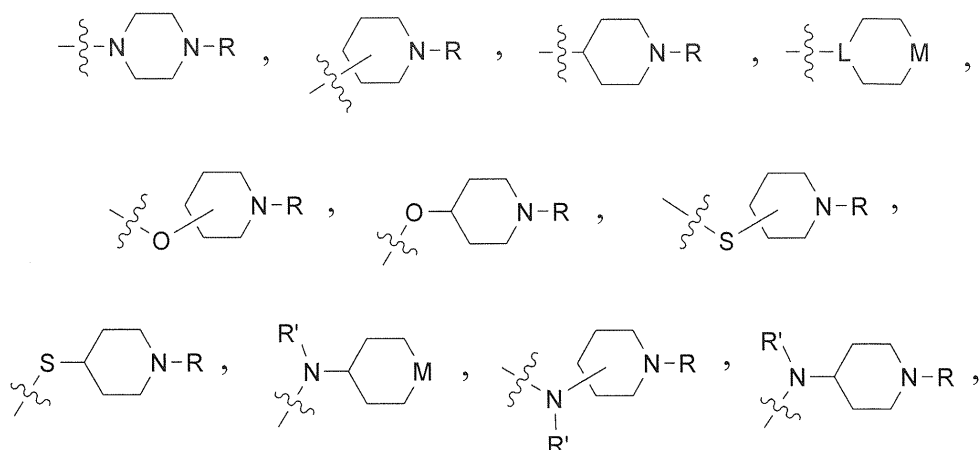
各水溶性基は独立して、

(a)  $-N-(CH_2)_zR$ 、 $-N-(CH_2)_z-C(O)R$ 、 $-N-(CH_2)_z-C(O)OR$ 、 $-N-(CH_2)_z-S(O)_2R$ 、 $-N-(CH_2)_z-S(O)_2OR$ 、 $-N-(CH_2)_z-C(O)NRR'$ （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 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル； $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ；アリアル；ならびにヘテロアリアルから選択される）、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、 $-CH(R)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-(CH_2)_zR)-$ 、 $-N(-(CH_2)_z-C(O)R)-$ 、 $-N(-(CH_2)_z-C(O)OR)-$ 、 $-N(-(CH_2)_z-S(O)_2R)-$ 、 $-N(-(CH_2)_z-S(O)_2OR)-$ および $-N(-(CH_2)_z-C(O)NRR')-$ から選択され；

50

$z$  は、 $0 \sim 6$  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  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル； $C_1 \sim C_{10}$  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  $C_1 \sim C_{10}$  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  $CH_2$  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。

10

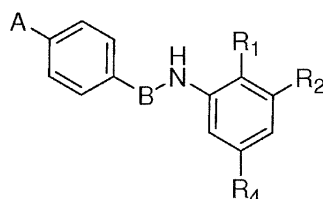
【請求項 2】

$X$  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】



20

の請求項 1 または 2 に記載の化合物であって、式中、

$R_1$  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；

$R_2$  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； $-CONRR'$ ； $-SO_2-NRR'$ ； $-NR-CO-R'$ ；ならびに  $-NR-SO_2R'$  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；

30

$R_4$  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；

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  $-SO_2NRR'$  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

;

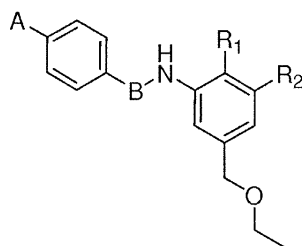
各水溶性基は独立して、請求項 1 に記載される通りであり；

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、

$R_1$  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；

$R_2$  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 <sub>2</sub> - N R R ' ； - N R - C O - R ' ；ならびに - N R - S O <sub>2</sub> 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；

20

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 員環のヘテロアリアル基であり、

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 O <sub>2</sub> 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、

30

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】

$R_1$  はメチルであり、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_5$  は水素であり、 $R_4$  は - C H <sub>2</sub> O C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 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】

40

( 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、

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  
 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 ) - [ 5 - ( 6 - ピラゾール - 1 - イル  
 - ピリジン - 3 - イル ) - オキサザール - 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 ] オキサジアザール - 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 ] オキサジアザール - 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 ] チアジアザール - 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 ) - チアザール - 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 ) - チアザール - 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 ) - チアザール - 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 ) - チアザール - 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  
 ザール - 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 )  
 - オキサザール - 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 ) - オキサザール - 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 ) - オキサザール - 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 ) - オキサザール - 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  
 ザール - 1 - イル - フェニル ) - オキサザール - 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  
 サザール - 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、  
 { 4 - メチル - 3 - [ 5 - ( 4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル ) - オキサザール -  
 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 ) - オキサザール - 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 ) - オキサザール - 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 ) - オキサザール - 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 - 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 } - 1 H - 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 } - 1 H - 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 - 3 H - 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  
 ザール - 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 ) オキサザール - 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 ) オキサザール - 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 )  
 ) オキサザール - 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 ) オキサザール - 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 ) オキサザール - 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 ) オキサザール - 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 ) チアザール - 2 - アミン、  
 1 - ( 4 - ( 2 - ( ( 3 - ( エトキシメチル ) フェニル ) アミノ ) オキサザール - 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 ) チアザール - 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】

別の活性医薬成分をさらに含む、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、急性骨髄性白血病 ( 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 ) または慢性骨髄性白血病 ( C M L ) などの白血病、  
 多発性骨髄腫 ( M M )、骨髄異形成症候群 ( M D S )、および骨髄線維症を伴う脊髄形成  
 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、膵臓癌、  
 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、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】

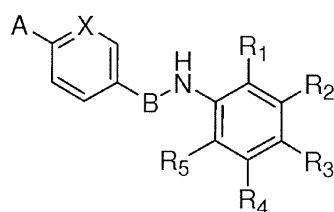
本発明は、様々なヒトおよび動物の疾患に関与する細胞、特に悪性細胞の周囲組織への増殖または拡散を破壊、阻害または防止する式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

## 【0002】

特に本発明は、細胞増殖に関連する疾患、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、膵臓癌、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形癌の

10

## 【化1】



(I)

20

## 【背景技術】

## 【0003】

癌は体のあらゆる部分に影響を与え得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。

30

## 【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抗するための戦略不足、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。

40

## 【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

50





## 【 0 0 1 8 】

－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 ) ) - [ 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 - 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 , 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 } - 3 - メチル - イミダゾリジン - 2 - オン、

ール - 5 - イル } - フェニル } - 1 H - 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 } - 1 H - 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 - 3 H - 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、  
 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、  
 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。

# 【 0 0 1 9 】

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。

# 【 0 0 2 0 】

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。

# 【 0 0 2 1 】

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。

# 【 0 0 2 2 】

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。

# 【 0 0 2 3 】

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。

# 【 0 0 2 4 】

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 ( 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 ) または慢性骨髄性白血病 ( C M L ) などの白血病、多発性骨髄腫 ( M M )、骨髄異形成症候群 ( M D S )、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、膵臓癌、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】

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、 $-NRR'$ 、 $-NR-CO-R'$ 、 $-CONRR'$ 、 $-SO_2NRR'$  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。

【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。

【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

10

20

30

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。

【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-ブトキシ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。

【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、インドゾリル、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(benzoxadiazolyl)、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、プリニル、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

10

20

30

40

50

【 0 0 3 6 】

10

「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、C<sub>3</sub>またはC<sub>4</sub>などのC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>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。

## 20

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。

具体的な実施形態では、可溶化基は以下の式：

$\text{---}\text{N} \text{---}$  ,  $\text{---}\text{N} \text{---}$  ,  $\text{---}\text{N} \text{---}$  ,  $\text{---}\text{L} \text{---}\text{M}$  ,  
 $\text{---}\text{O} \text{---}$  ,  $\text{---}\text{O} \text{---}$  ,  $\text{---}\text{S} \text{---}$  ,  
 $\text{---}\text{S} \text{---}$  ,  $\text{R}' \text{---}\text{N} \text{---}$  ,  $\text{---}\text{N} \text{---}$  ,  $\text{R}' \text{---}\text{N} \text{---}$  ,  $\text{R}' \text{---}\text{N} \text{---}$  ,

40

50

$O)_2R)-、-N(-(\underline{CH_2})_z-S(O)_2OR)-$  および  $-N(-(\underline{CH_2})_z-$   
 $-C(O)NRR')$  - (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、 $NRR'$   
 $'$  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 ~ 1  
 0 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、 $N-(4$ -ピペリジニル)ピペリジニル、 $4-(1$ -ピペリジニル)  
 ピペリジニル、 $1$ -ピロリジニルピペリジニル、 $4$ -モルホリノピペリジニル、 $4-(N$   
 $-メチル-1$ -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、 $N-(C$   
 $3 \sim C6)$  シクロアルキルピペラジニル、特に  $N$ -シクロヘキシルピペラジニル、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

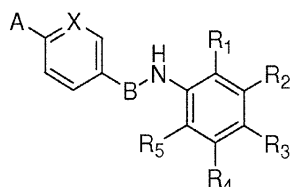
本発明は、単剤として、あるいは他の細胞毒性薬との組み合わせで腫瘍細胞株の大きな  
 パネルに対して抗増殖活性を示すことができる化合物に関する。

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、
- $\text{CF}_3$ 、
- $\text{NRR}'$ 、
- 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、 $\text{NRR}'$ 、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、

10

複素環、 $\text{NRR}'$ 、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、

- $\text{CO-NRR}'$ 、
- $\text{SO}_2\text{-NRR}'$ 、
- $\text{NR-CO-R}'$ 、および
- $\text{NR-SO}_2\text{-R}'$

(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 OR''、 $\text{NRR}''$ 、 $\text{NRR}'\text{COR}''$  (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、

20

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、 $\text{-NRR}'$ 、 $\text{-アルキル-NRR}'$ 、 $\text{-NRR-CO-R}'$ 、 $\text{-アルキル-NR-CO-R}'$ 、 $\text{-CONRR}'$  および  $\text{-SO}_2\text{NRR}'$  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、

30

X は N または C - R 6 (式中、R 6 は、水素、シアノ、 $\text{CF}_3$ 、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。

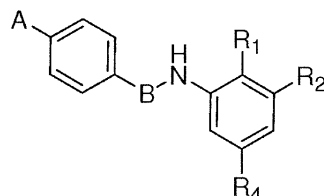
【0048】

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】

40



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、 $\text{-CF}_3$ 、 $\text{-NRR}'$ 、 $\text{-OH}$ 、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、N

50

$RR'$ 、 $OR$ 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 $-NR-SO_2-R'$

(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 $OR''$ 、 $NR''R''$ 、 $NR''COR''$ (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、好ましい $A$ 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、 $-NRR'$ 、 $-アルキル-NRR'$ 、 $-NR-CO-R'$ 、 $-アルキル-NR-CO-R'$ 、 $-CONRR'$ および $-SO_2NR$  $R'$ 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、

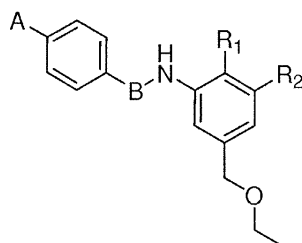
$B$ は5員環のヘテロアリール基である)

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 $-NR-SO_2-R'$

(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 $OR''$ 、 $NR''R''$ 、 $NR''COR''$ (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、 $-NRR'$ 、 $-アルキル-NRR'$ 、 $-NR-CO-R'$ 、 $-アルキル-NR-CO-R'$ 、 $-CONRR'$ および $-SO_2NR$  $R'$ 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5員環のヘテロアリール基である)

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、R<sub>1</sub>は水素またはアルキル基を表し、好ましくは、R<sub>1</sub>は水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルを表し、より好ましくは、R<sub>1</sub>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、R<sub>1</sub>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、R<sub>1</sub>はアルキル基を表し、好ましくは、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルを表し、より好ましくは、R<sub>1</sub>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、R<sub>1</sub>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、R<sub>2</sub>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、R<sub>2</sub>は水素、メチルまたは  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$  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、R<sub>2</sub>は水素を表す。

10

【0052】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R<sub>3</sub>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、R<sub>4</sub>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  $-\text{CO}-\text{NRR}'$  (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、R<sub>4</sub>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、R<sub>4</sub>はアルコキシ基を表し、好ましくは、R<sub>4</sub>は  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$  または  $-\text{O}-\text{CH}_3$  を表す)。

20

【0054】

具体的な実施形態によれば、本発明の化合物において、R<sub>5</sub>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、R<sub>1</sub>はアルキル基を表し、R<sub>2</sub>は水素を表し、R<sub>3</sub>は水素を表し、R<sub>4</sub>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、R<sub>4</sub>はアルコキシ基を表す)、かつR<sub>5</sub>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、R<sub>1</sub>はメチルを表し、R<sub>2</sub>は水素を表し、R<sub>3</sub>は水素を表し、R<sub>4</sub>は  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$  または  $-\text{O}-\text{CH}_3$  を表し、かつR<sub>5</sub>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、R<sub>1</sub>はメチルであり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>5</sub>は水素であり、かつR<sub>4</sub>は  $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$  である。

30

【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-R<sub>6</sub>(式中、R<sub>6</sub>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( $\text{OCH}_3$ )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。

40

【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はヘテロアリアル基を表す。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

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、 $-NRR'$ 、 $-アルキル-NRR'$ 、 $-NR-CO-R'$ 、 $-アルキル-NR-CO-R'$ 、 $-CONRR'$  および  $-SO_2NRR'$  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、 $-アルキル-NRR'$  または  $-アルキル-NR-CO-R'$  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、 $-CH_2-CH_2-NH_2$  または  $-CH_2-CH_2-NHCO-CH_3$  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】

一実施形態によれば、式(III)の化合物において、 $R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ独立して、水素またはアルキル基（好ましくは $C_1 \sim C_3$ 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。

30

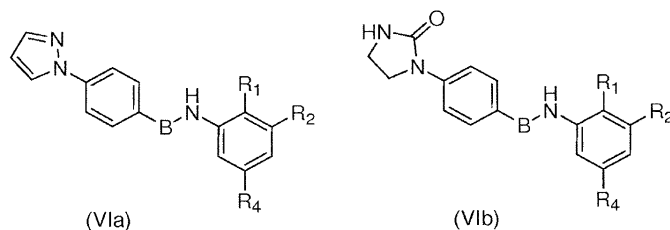
【0063】

具体的な実施形態によれば、式(III)の化合物において、 $R_1$  はメチルであり、 $R_2$  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(IVa)または(IVb)の化合物：

【化7】



40

（式中、 $B$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_4$  は上記のとおりである）に関する。

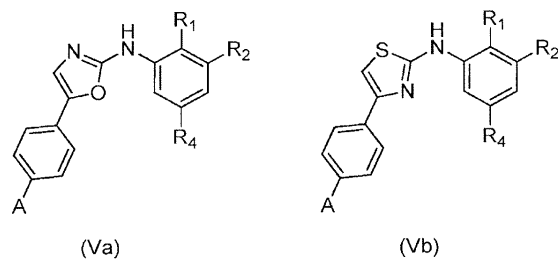
【0065】

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(Va)または(

50

V b ) の化合物 :

【化 8】



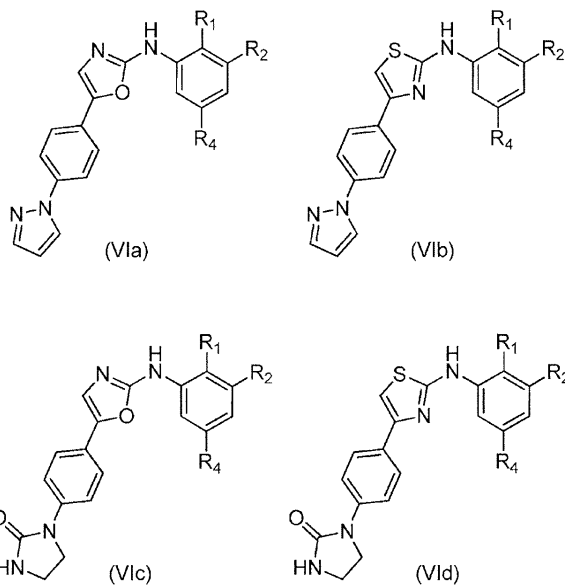
10

(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。

【 0 0 6 6】

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 I a )、( V I b )、( V I c ) または ( V I d ) の化合物 :

【化 9】



20

30

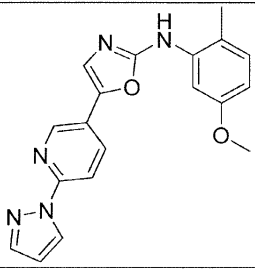
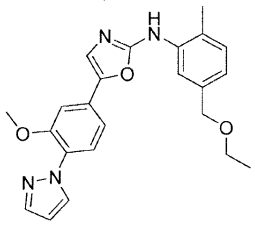
(式中、R 1、R 2 および R 4 は上記のとおりである )  
に関する。

【 0 0 6 7】

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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-アミン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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

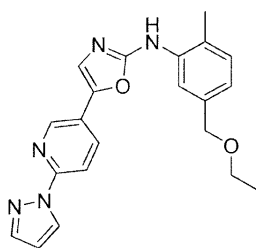
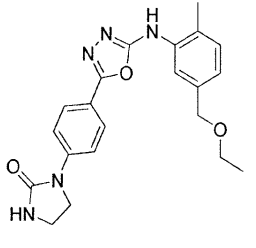
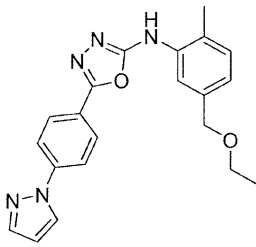
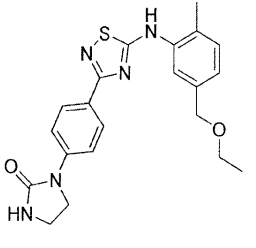
20

実施 例 番 号	化学構造	名称	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
003		1 - { 4 - [ 2 - ( 5 - エトキシメチル - ( 2 - メチルフエニルアミノ ) ) - チアゾール - 4 - イル ] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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).
004		( 5 - エトキシメチル - 2 - メチルフエニル ) - [ 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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).
005		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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 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).
006		1 - { 4 - [ 2 - ( 5 - エトキシメチル - ( 2 - メチルフエニルアミノ ) ) - オキサゾール - 5 - イル ] - フェニル } - イミダゾリジン - 2 - オン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 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	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
007		(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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.39 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
008		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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.92 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 3H).
009		(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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.67 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.20 - 1.12 (m, 3H).
010		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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.22 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 3H).

10

20

30



実施 例 番 号	化学構造	名称	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
011		(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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-ピラゾール-1-イルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
016		{ 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.35 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 5.16 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).
017		( 5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニル ) - [ 4 - ( 4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アミン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
018		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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.15 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
019		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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.16 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
020		( 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.33 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 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), 7.64 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

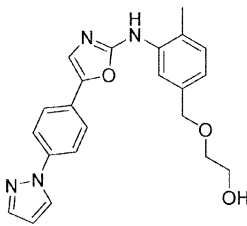
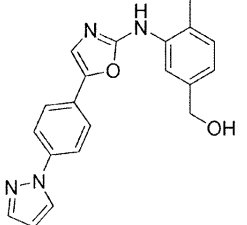
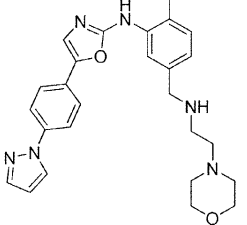
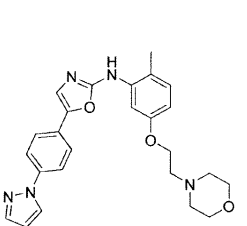
実施 例 番 号	化学構造	名称	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
021		(3-エトキシメ チル-5-メチル -フェニル)-[5 -(4-ピラゾ ール-1-イルフ ェニル)-オキサ ゾール-2-イ ル]-アミン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.25 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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

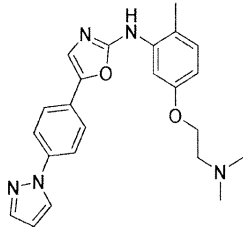
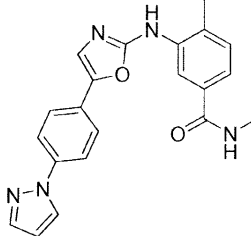
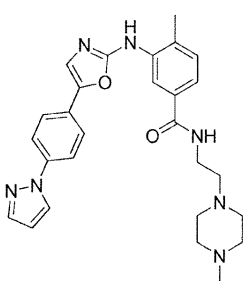
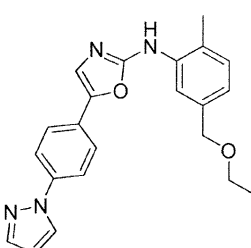
40

実施 例 番 号	化学構造	名称	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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

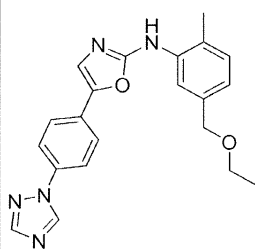
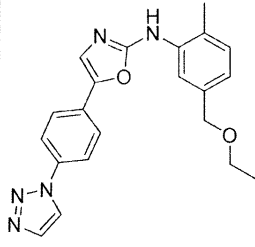
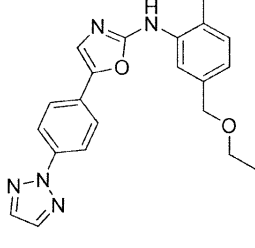
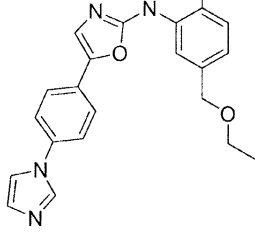
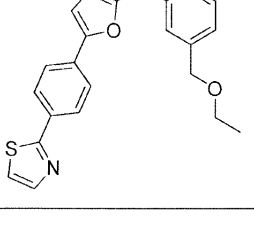
30

実施 例 番 号	化学構造	名称	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
030		[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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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, 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-2-イルアミノ]-ベンズアミド	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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]-アミン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> 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-イル-フェ ニル)-オキサゾ ール-2-イル] -アミン	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-イル-フェ ニル)-オキサゾ ール-2-イル] -アミン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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, 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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] 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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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, 3] チアゾ ール-2-イル- フェニル)-オキ サゾール-2-イ ル]-アミン	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
043		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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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-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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
047		1 - { 4 - [ 2 - ( 5 - エトキシメチル - ( 2 - メチルフエニルアミノ ) ) - オキサゾール - 5 - イル ] - フェニル } - ピロリジン - 2 - オン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 - メチルフエニル ) - [ 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 - メチルフエニルアミノ ) ) - オキサゾール - 5 - イル ] - フェニル } - 1 H - ピリジン - 2 - オン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 - メチルフエニルアミノ ) ) - オキサゾール - 5 - イル ] - フェニル } - 1 H - ピリジン - 2 - オン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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

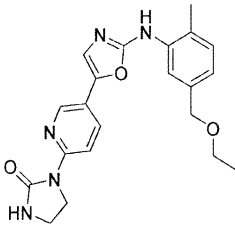
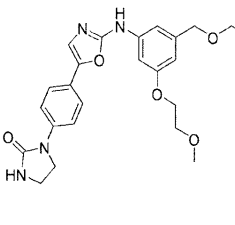
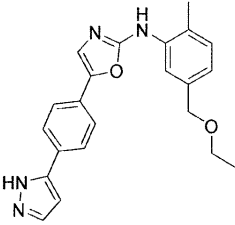
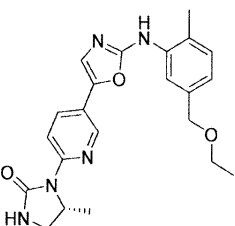
実施 例 番 号	化学構造	名称	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
051		(R) - 1 - (4 - (2 - ((5 - (エトキシメチル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 5 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 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 - (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 - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 - (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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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 - (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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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).

10

20

30

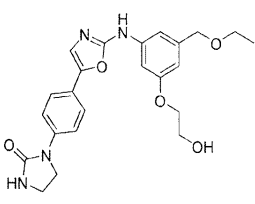
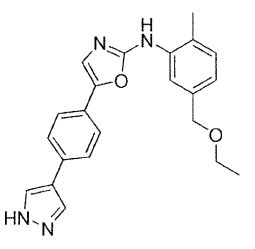
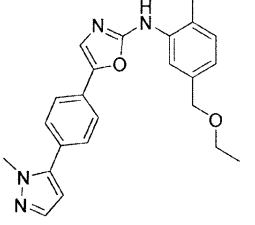
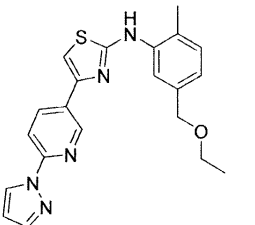
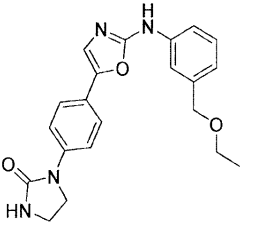
40

実施 例 番 号	化学構造	名称	<sup>1</sup> 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) ピリジン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン	<sup>1</sup> 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 - (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	<sup>1</sup> 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 - (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	<sup>1</sup> 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) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン	<sup>1</sup> 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 (dq, 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

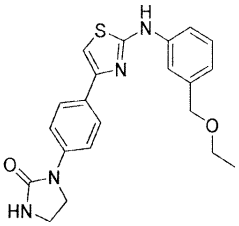
実施 例 番 号	化学構造	名称	<sup>1</sup> H NMR/LCMS
059		1 - ( 4 - ( 2 - (( 3 - ( エトキシ メチル ) - 5 - ( 2 - ヒドロキシエト キシ ) フェニル ) アミノ ) オキサゾ ール - 5 - イル ) フェニル ) イミダ ゾリジン - 2 - オ ン	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.55 (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	<sup>1</sup> 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 ) - 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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	<sup>1</sup> 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	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 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).

10

## 【 0 0 6 8 】

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。

## 【 0 0 6 9 】

20

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。

30

## 【 0 0 7 0 】

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包含される塩は、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

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 (パモ酸)、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)、シクロヘキシルアミノスルホン酸、-ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸、ガラクトツロン酸、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-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、チオシアン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ることができる。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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 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、チャン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

10

20

30

40

50

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。

【 0 0 7 2 】

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。

【 0 0 7 3 】

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。

【 0 0 7 4 】

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

【 0 0 7 5 】

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。

【 0 0 7 6 】

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

【 0 0 7 7 】

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

【 0 0 7 8 】

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ができる。

【 0 0 7 9 】

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ジョン、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

【 0 0 8 0 】

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。

【 0 0 8 1 】

本発明で 사용할 ことができる油としては、鉱油 ( 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)および蠟(パラフィン蠟、カルナウバ蠟、蜜蠟)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(bentonite)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。

10

【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。

20

【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、鉱油、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。

30

【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)、ラウリルアミノキシド(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)。

40

【0089】

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FCHC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pH 4.0～約pH 7.4またはpH 6.0～pH 7.0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。

【0098】

一般的な鼻腔内担体としては、例えば約 10 ~ 約 3000 cps または約 2500 ~ 6500 cps 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。

10

【0099】

公知の防腐剤、着色料、滑沢剤 (すなわち粘性の鉱油または植物油)、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、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。

20

【0100】

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。

【0101】

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。

30

【0102】

有利には、本発明に係る化合物を有効な量で 사용할 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。

【0103】

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。

【0104】

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。

40

【0105】

一実施形態では、前記対象は増殖性疾患を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を有するものとして診断されている。

【0106】

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。

50

## 【 0 1 0 7 】

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 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、B 細胞慢性リンパ性白血病 (B-CLL) / 小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (WM)、辺縁帯リンパ腫 (MZL)、パーキット・リンパ腫および末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) ならびに多発性骨髄腫 (MM)、骨髄異形成症候群 (MDS)、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 (UP)、恒存発疹性斑状血管拡張症 (TMEP)、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。

## 【 0 1 0 8 】

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 (II) もしくは (III) 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。

## 【 0 1 0 9 】

一実施形態では、式 (II) もしくは (III) 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。

## 【 0 1 1 0 】

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。

## 【 0 1 1 1 】

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。

## 【 0 1 1 2 】

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。

## 【 0 1 1 3 】

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 (II) もしくは (III) 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。

## 【 0 1 1 4 】

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 (II) もしくは (I

10

20

30

40

50

ⅠⅠ)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。

【0115】

上に開示されている方法および使用は、式(ⅠⅠ)もしくは(ⅠⅠⅠ)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。

【0116】

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。

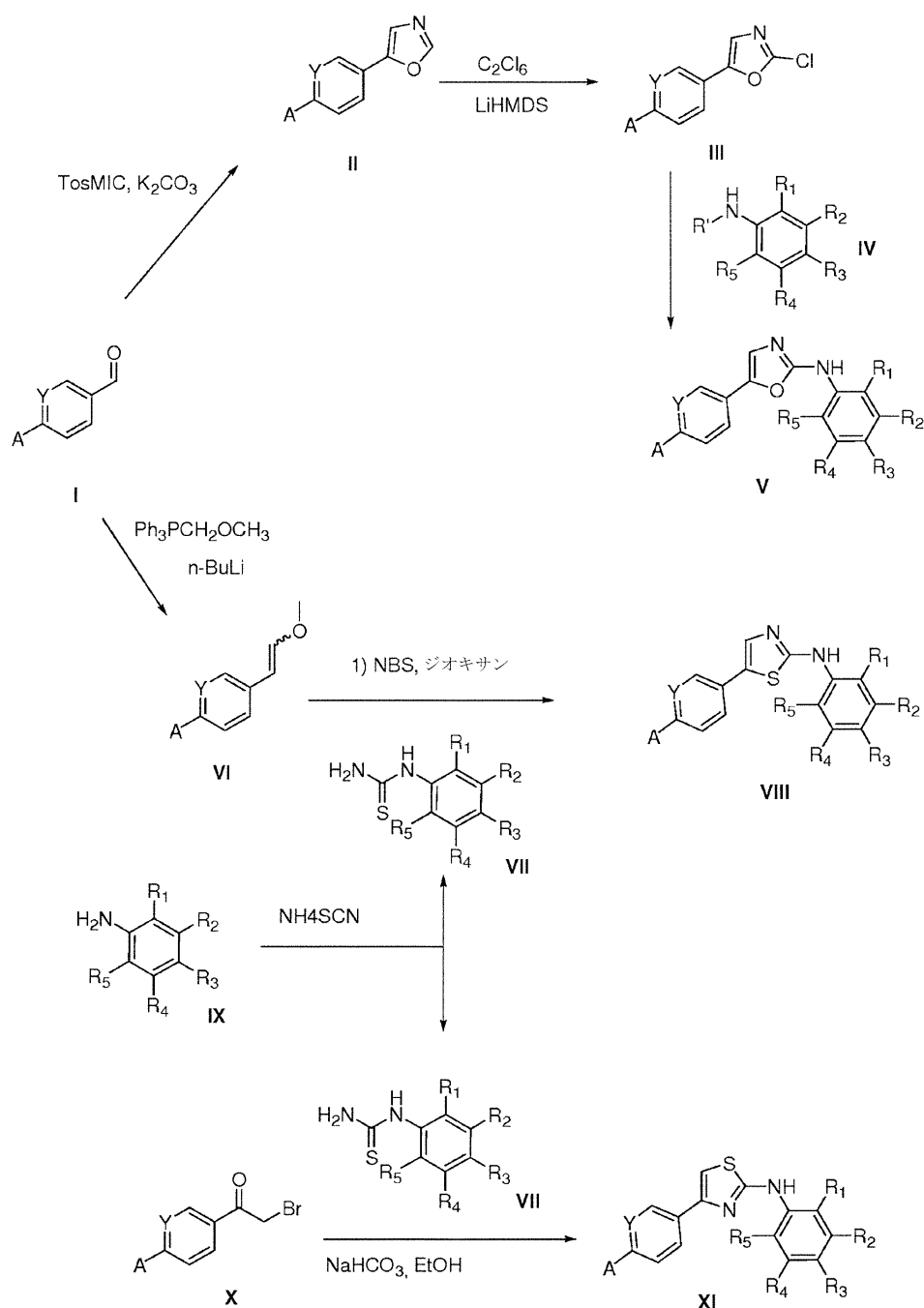
【0117】

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(TosMIC)と反応させて対応するオキサゾール誘導体ⅠⅠ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DMFを用いて対応する臭素化芳香族化合物から、Frey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Bombrun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ⅠⅠ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ⅠⅠⅠ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ⅠⅤ(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ⅠⅤ((式中、R'はアセチル基である)および化合物ⅠⅠⅠ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)。

【0118】

最初にIwa 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ⅤⅠを調製することにより、アミノチアゾール誘導体ⅤⅠⅠⅠの合成を行った。次に、Zhaoらの方法(Tetrahedron Lett., 2001, 42, 2101)を用い、エノールエーテルⅤⅠ、チオ尿素誘導体ⅤⅠⅠおよびN-プロモスクシンイミド(NBS)を用いて環化を行った。アニリンⅠⅩおよびチオシアン酸アンモニウムを反応させてチオ尿素誘導体ⅤⅠⅠを合成した。

## 【化 1 0】



スキーム 1

## 【 0 1 1 9】

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。

## 【 0 1 2 0】

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 (trialkyl stanyl) であってもよ

10

20

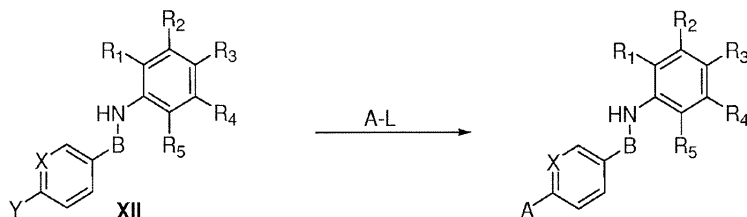
30

40

50

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って化合物 X I I を調製できることが分かる。

【化 1 1】



スキーム 2

10

【実施例】

【0121】

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。

【0122】

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。<sup>1</sup>H 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。

20

【0123】

略語

n-BuLi n-ブチルリチウム

t-BuOH tert-ブチルアルコール

CaCO<sub>3</sub> 炭酸カルシウム

CCl<sub>4</sub> 四塩化炭素

C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> ヘキサクロロエタン

CDCl<sub>3</sub> 重水素化クロロホルム

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 炭酸セシウム

CuI ヨウ化銅

DCC ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM ジクロロメタン

DMAPI 4-ジメチルアミノピリジン

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO-d<sub>6</sub> ヘキサジユウテロジメチルスルホキシド

EDCI 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

Et<sub>2</sub>O ジエチルエーテル

Et<sub>3</sub>N トリエチルアミン

h 時間 (s)

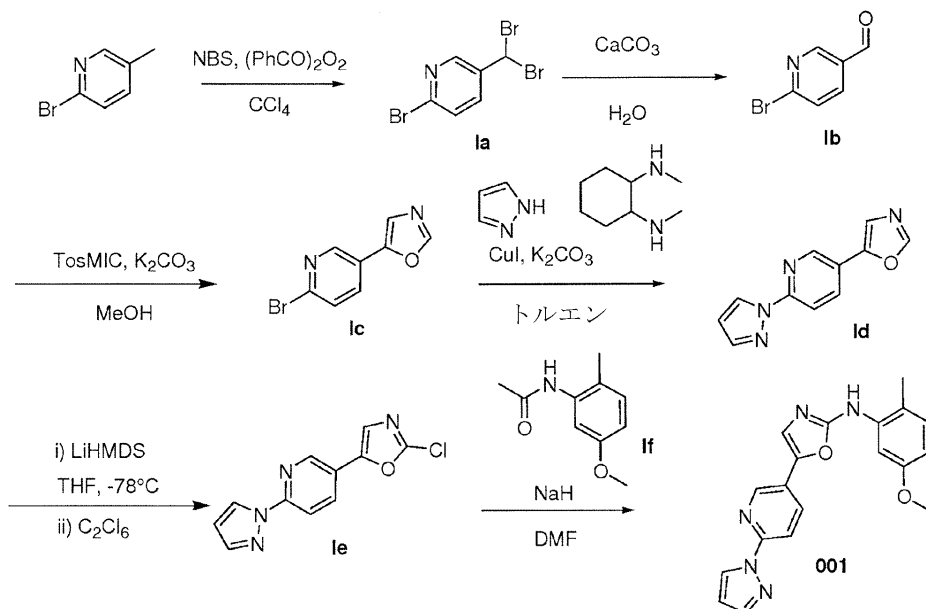
30

40

50

<u>H<sub>2</sub>O</u>	水	
<u>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub></u>	ヒドラジン－水和物	
HCl	塩酸	
Conc. HCl	濃塩酸 ( 37 % )	
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
iPrOH	2 - プロパノール	
<u>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></u>	炭酸カリウム	
<u>KHCO<sub>3</sub></u>	炭酸水素カリウム	
LiHMDS	リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミド	
MeOH	メタノール	10
<u>MgSO<sub>4</sub></u>	硫酸マグネシウム	
Mins	分	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
<u>NaHCO<sub>3</sub></u>	炭酸水素ナトリウム	
<u>NaNO<sub>2</sub></u>	亜硝酸ナトリウム	
NaOEt	ナトリウムエトキシド	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NBS	N - ブロモ - スクシンイミド	
<u>NH<sub>4</sub>Cl</u>	塩化アンモニウム	20
<u>NH<sub>4</sub>SCN</u>	チオシアン酸アンモニウム	
Pd / C	パラジウム炭素 10 重量 %	
<u>Pd<sub>2</sub> ( dba )<sub>3</sub></u>	トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 )	
PE	石油エーテル	
( PhCO ) <u><sub>2</sub>O<sub>2</sub></u>	過酸化ベンゾイル	
<u>SnCl<sub>2</sub></u> · <u>2H<sub>2</sub>O</u>	塩化スズ ( II ) 二水和物	
RT	室温	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TosMIC	p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド	30
Xantphos	( 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 1 2】



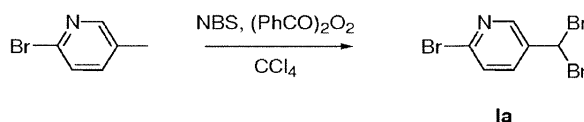
10

## 【0 1 2 5】

2 - ブロモ - 5 - (ジブロモメチル)ピリジン (I a) の調製

20

## 【化 1 3】



## 【0 1 2 6】

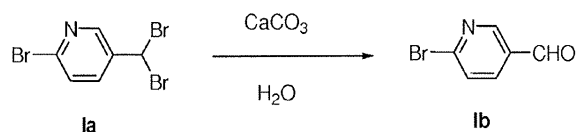
2 - ブロモ - 5 - メチル - ピリジン (3.000 g、17.44 mmol) の CCl<sub>4</sub> (30 ml) 溶液に N - ブロモスクシンイミド (6.829 g、38.36 mmol) およびベンゾイル過酸化 (506 mg、2.09 mmol) を添加した。反応混合物を暗所条件下 90 で 16 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、PE を添加した。得られた固体を濾別し、より多くの PE で洗浄した。冷却した混合物を蒸発乾固し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。1 つにまとめた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終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 I a (4.6 g、80%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H).

30

## 【0 1 2 7】

6 - ブロモニコチナルデヒド (I b) の調製

## 【化 1 4】



40

## 【0 1 2 8】

中間体 I a (3.650 g、11.07 mmol) および炭酸カルシウム (2.437 g、24.35 mmol) の水 (80 ml) 溶液を 105 で 16 時間撹拌した。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<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させて、中間体 I b (1.

50

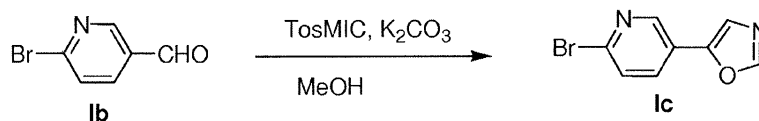


890 g、92%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.05 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

【0129】

5 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) オキサゾール (I c) の調製

【化15】



10

【0130】

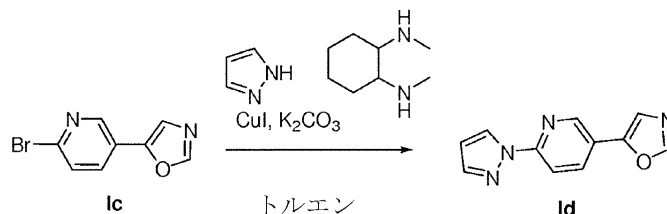
中間体 I b (1.600 g、8.60 mmol) の MeOH (35 ml) 溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.567 g、25.80 mmol) および TosMIC (2.015 g、10.32 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。冷却した混合物を蒸発乾固し、水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 30% EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 I c (1.371 g、71%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 (I d) の調製

【化16】



30

【0132】

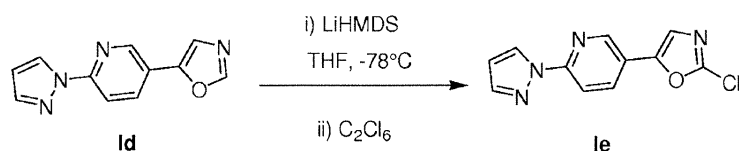
封管において、中間体 I c (1.000 g、4.44 mmol) の乾燥トルエン (6 mL) 溶液にピラゾール (454 mg、6.66 mmol)、炭酸カリウム (1.228 g、8.88 mmol)、rac - トランス - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (137 μL、0.89 mmol) およびヨウ化銅 (42 mg、0.22 mmol) を連続的に添加した。反応混合物を 110 °C で 3 日間攪拌した。冷却した混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 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 d (817 mg、87%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (I e) の調製

## 【化 17】



## 【0134】

中間体 I d ( 8 1 7 m g 、 3 . 8 5 m m o l ) の乾燥 T H F ( 2 6 m l ) 攪拌溶液に、  
 L i H M D S の乾燥 T H F ( 4 . 2 3 m l 、 4 . 2 3 m m o l ) 溶液を - 7 8 で 1 0 分  
 かけて滴下した。反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。次いで、C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> ( 1 .  
 0 9 4 g 、 4 . 6 2 m m o l ) を添加し、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物  
 を水で希釈し、E t O A c で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および N a C l 飽  
 和溶液で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0 ~ 3 0 % 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 I e ( 7 3 6 m g 、 7 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 8.0  
 2 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.55 (m, 1  
 H).

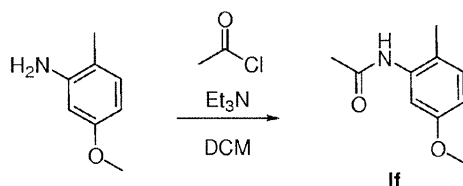
10

## 【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

20

## 【化 18】



## 【0136】

5 - メトキシ - 2 - メチル - フェニルアミン ( 4 . 0 0 0 g 、 2 9 . 1 6 m m o l ) の  
 乾燥 D C M ( 6 0 m l ) 溶液に乾燥 E t<sub>3</sub>N ( 1 2 . 2 m l 、 8 7 . 4 8 m m o l ) およ  
 び塩化アセチル ( 4 . 2 m l 、 5 8 . 3 2 m m o l ) を 0 で連続的に滴下した。反応混  
 合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、D C M で 2 回抽出した。1 つにまと  
 めた有機相を水および N a C l 飽和溶液で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発さ  
 せた。最終生成物を 4 0 ~ 6 0 % の 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 I f ( 4 . 9 5 2 g 、 9 5 % ) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

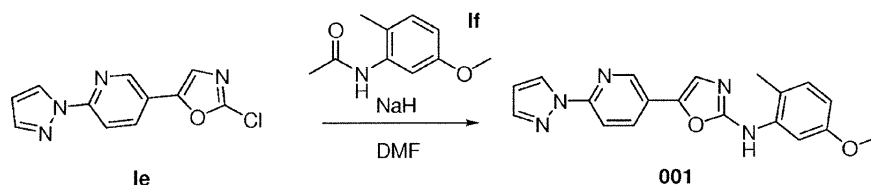
30

## 【0137】

5 - ( 6 - ( 1 H - 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 ( 0 0 1 ) の調製

40

## 【化 19】



## 【0138】

水素化ナトリウムの 6 0 % 鉱油分散物 ( 1 6 2 m g 、 4 . 0 6 m m o l ) の乾燥 D M F

50

(5 ml) 溶液に中間体 I f (363 mg、2.03 mmol) の乾燥 DMF (5 ml) 溶液を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、中間体 I e (500 mg、2.03 mmol) の乾燥 DMF (5 ml) 溶液を 0 で滴下した。反応混合物を 0 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  $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液 (3 回)、水および  $\text{NaCl}$  飽和溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  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 (480 mg、68 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 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).

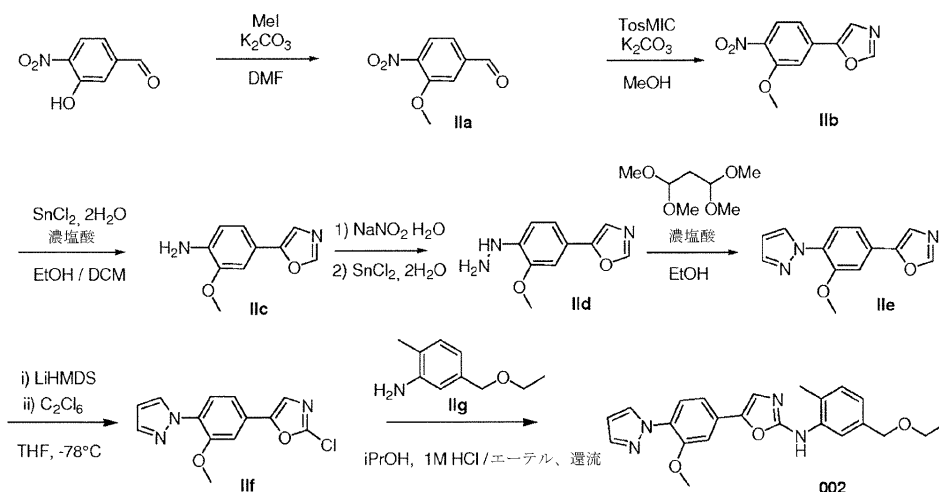
10

## 【0139】

A. 2. 化合物 002 :

化合物 002 の合成法

## 【化20】



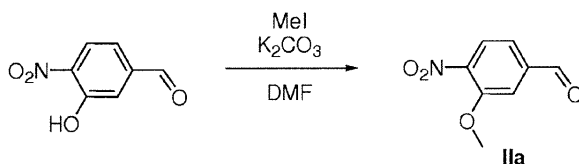
20

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】

3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロベンズアルデヒド (2.000 g、11.98 mmol) の DMF (24 ml) 溶液に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.687 g、12.22 mmol) およびヨードメタン (1.52 ml、24.44 mmol) 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  $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液 (3 回)、水および  $\text{NaCl}$  飽和溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、蒸発させて、中間体 IIa (2.137 g、98 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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).

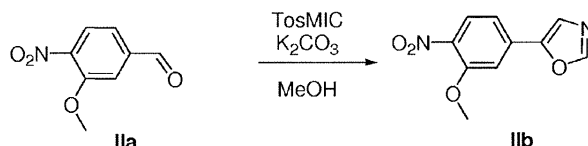
40

## 【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 2 2】



## 【0 1 4 3】

上記中間体 I c と同様の方法で中間体 I I a から調製して中間体 I I b (2.708 g、100%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

## 【0 1 4 4】

2 - メトキシ - 4 - ( オキサゾール - 5 - イル ) アニリン ( I I c ) の調製

## 【化 2 3】



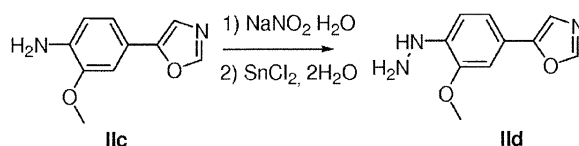
## 【0 1 4 5】

中間体 I I b (2.708 g、12.30 mmol) の EtOH / DCM (104 / 46 ml) 溶液に SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (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、MgSO<sub>4</sub> 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 I I c (1.972 g、84%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

## 【0 1 4 6】

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

## 【化 2 4】



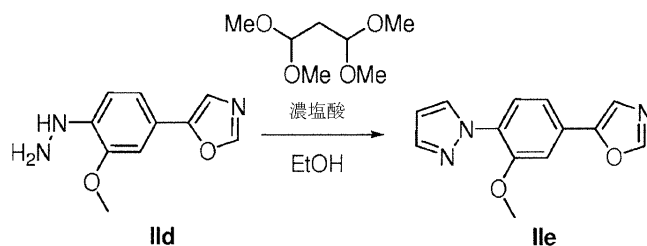
## 【0 1 4 7】

中間体 I I c (1.972 g、10.37 mmol) の HCl (6 N) (25 ml) 懸濁液に、NaNO<sub>2</sub> (787 mg、11.47 mmol) の H<sub>2</sub>O (10 ml) 溶液を 0 ° で滴下した。反応混合物を 0 ° で 15 分間攪拌した。次いで、SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (6.784 g、30.07 mmol) を添加し、反応混合物を 0 ° 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、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させて、中間体 I I d (1.834 g、86%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

## 【 0 1 4 8 】

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 ( I I e ) の調製

## 【 化 2 5 】



10

## 【 0 1 4 9 】

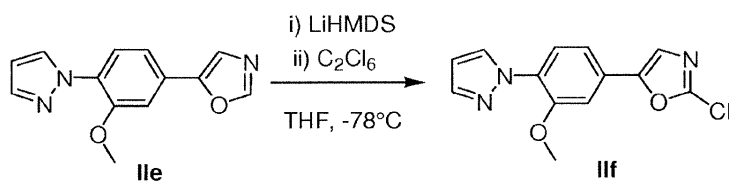
中間体 I I d ( 1 . 8 3 4 g 、 8 . 9 4 m m o l ) の E t O H ( 3 0 m l ) 懸濁液に、マロンアルデヒドビス (ジメチルアセタール) ( 1 . 6 3 m l 、 9 . 8 4 m m o l ) および濃塩酸 ( 1 m l ) を添加した。反応混合物を 7 0 で 2 時間攪拌した。冷却した混合物を蒸発乾固し、N a H C O <sub>3</sub> 飽和溶液で希釈し、E t O A c で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および N a C l 飽和溶液で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0 ~ 3 0 % 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 I I e ( 1 . 3 8 0 g 、 6 4 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 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 ).

20

## 【 0 1 5 0 】

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 ( I I f ) の調製

## 【 化 2 6 】



30

## 【 0 1 5 1 】

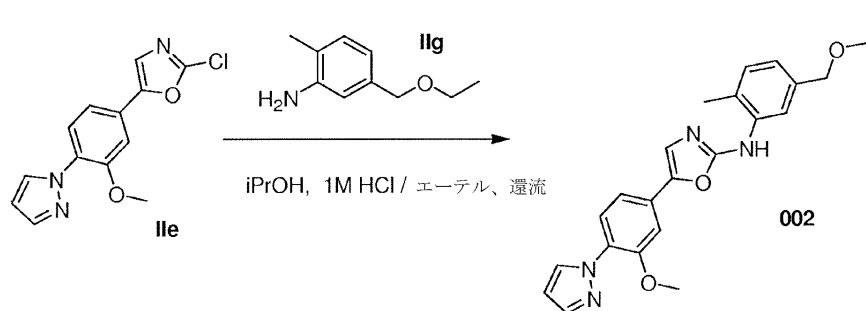
上記中間体 I I e と同様の方法で中間体 I I e から調製し、次いで溶離液として 0 ~ 2 0 % E t O A c / シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより中間体 I I f ( 1 . 3 8 0 g 、 8 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 8.13 ( d, J = 2.5 Hz, 1H ), 7.86 ( d, J = 8.3 Hz, 1H ), 7.72 ( d, J = 1.6 Hz, 1H ), 7.33 ( s, 1H ), 7.30 ( d, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H ), 7.24 ( d, J = 1.7 Hz, 1H ), 6.48 - 6.42 ( m, 1H ), 3.98 ( s, 3H ).

40

## 【 0 1 5 2 】

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 ( 0 0 2 ) の調製

## 【化 2 7】



10

## 【 0 1 5 3】

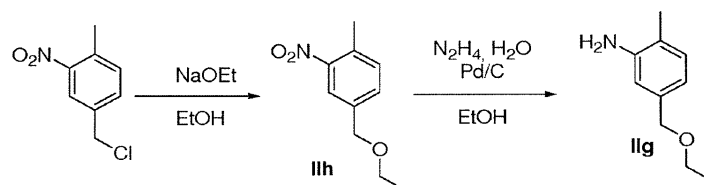
中間体 II e (300 mg、1.09 mmol) の乾燥 iPrOH (2 ml) 溶液に中間体 II g (171 mg、1.04 mmol) およびエーテル (220  $\mu$ l、0.22 mmol) の HCl 溶液を添加した。反応混合物を 90 で 16 時間撹拌した。冷却した混合物を蒸発乾固し、水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0 ~ 40 % の EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 002 (230 mg、55 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

20

## 【 0 1 5 4】

( II g ) の合成法

## 【化 2 8】

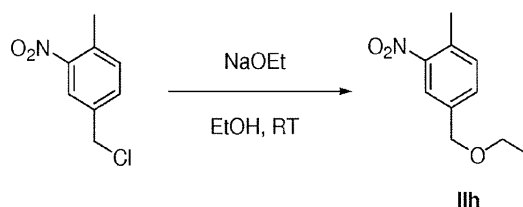


30

## 【 0 1 5 5】

4 - エトキシメチル - 1 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼン ( II h ) の調製

## 【化 2 9】



40

## 【 0 1 5 6】

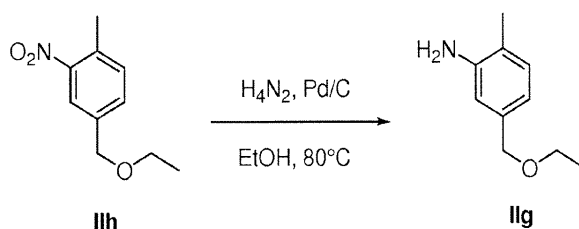
ナトリウムエトキシド (75 mL、246.42 mmol) の乾燥エタノール溶液に、4 - クロロメチル - 1 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼン (15.000 g、82.14 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。水を添加し、エタノールを減圧下で除去した。粗製生成物を DCM で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0 ~ 30 % EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフ

50

イーで精製して、中間体 I I h ( 15 . 364 g、96% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

【 0 1 5 7 】

5 - エトキシメチル - 2 - メチル - フェニルアミン ( I I g ) の調製  
【 化 3 0 】



10

【 0 1 5 8 】

中間体 I I 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 ) およびヒドラジーン水和物 ( 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

20

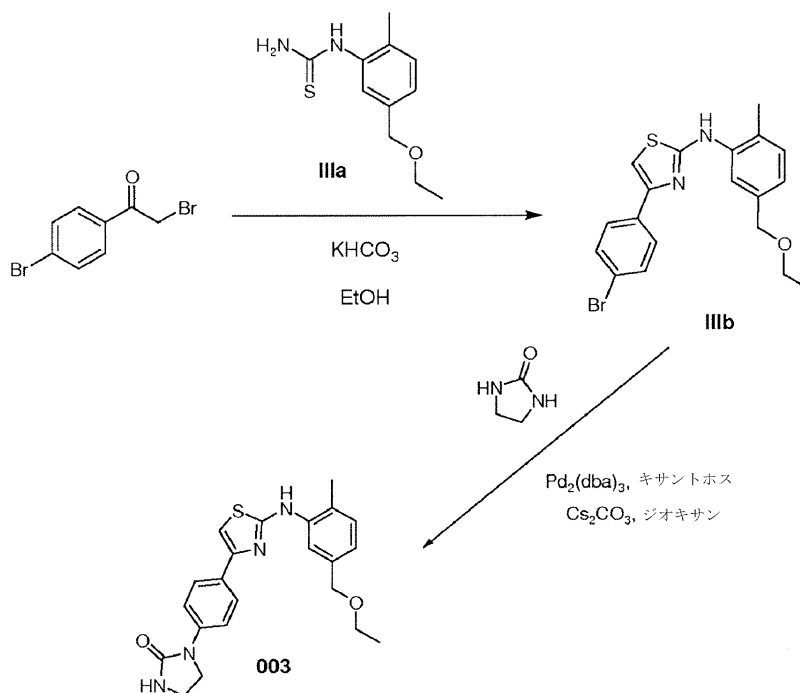
浄した。濾液を濃縮して、中間体 I I g ( 13 . 779 g、100% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【 0 1 5 9 】

A . 3 . 化合物 003 :

化合物 003 の合成法

【 化 3 1 】



30

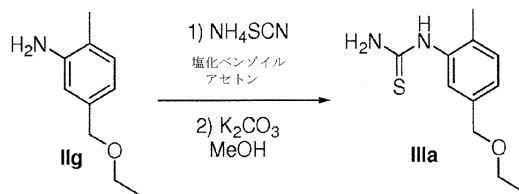
40

【 0 1 6 0 】

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

50

## 【化 3 2】



## 【0161】

10

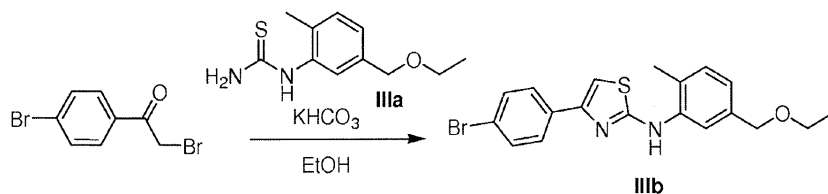
チオシアン酸カリウム (2.534 g、33.29 mmol) のアセトン (35 ml) 溶液に、塩化ベンゾイル (3.5 ml、30.26 mmol) 溶液を室温で滴下した。反応混合物を 50 で 15 分間攪拌した。次いで、中間体 IIg (5.000 g、30.26 mmol) のアセトン (15 ml) 溶液を添加し、反応混合物を 50 で 15 分間攪拌した。水を添加し、固体を濾過し、より多くの水およびエーテルで洗浄して白色の固体を得た。炭酸カリウムを含む後者 (7.946 g、57.49 mmol) の MeOH (27 ml) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、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。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 3 3】



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 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<sub>4</sub> 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。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

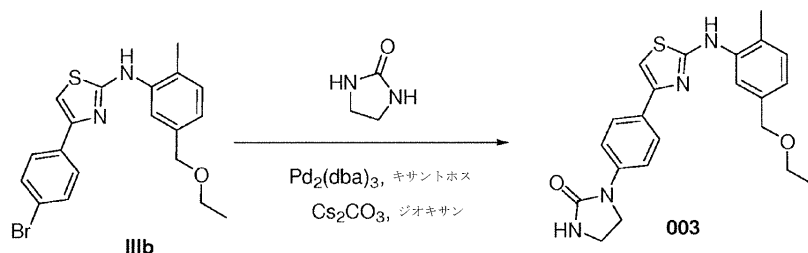
40

## 【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 3 4】



## 【 0 1 6 5 】

10

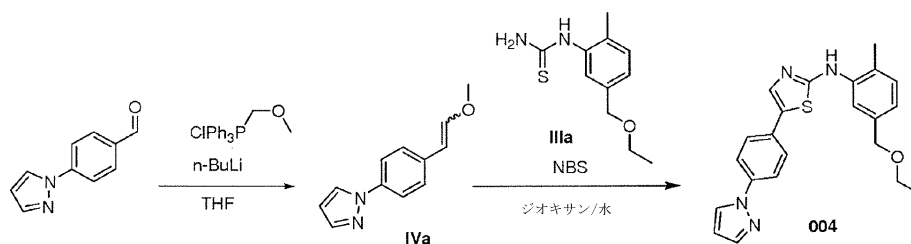
封管において、IIIb (500 mg、1.29 mmol) の乾燥ジオキサン (7 mL) 溶液に 2-イミダゾリジノン (556 mg、6.45 mmol)、炭酸セシウム (1.052 g、3.23 mmol)、キサントホス (75 mg、0.13 mmol) を連続的に添加した。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (35 mg、0.04 mmol) の添加前に反応混合物を窒素で 20 分間脱気した。次いで、反応混合物を 110 で 16 時間撹拌した。冷却した混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および NaCl 飽和溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  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。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 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).

20

## 【 0 1 6 6 】

A. 4. 化合物 004 :  
化合物 004 の合成法

## 【化 3 5】



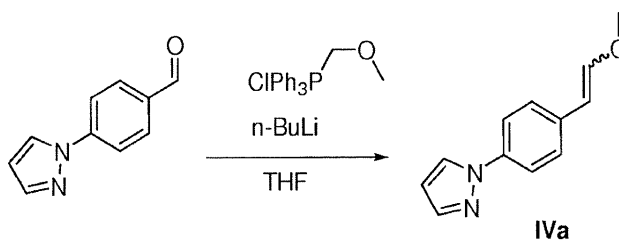
30

## 【 0 1 6 7 】

(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 3 6】

40



## 【 0 1 6 8 】

(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

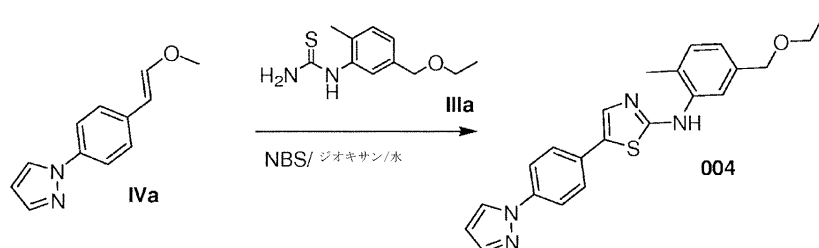
の乾燥THF(40 mL)溶液にn-BuLiの乾燥THF(4.7 mL、11.62 mmol)溶液を0 で滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(1.000 g、5.81 mmol)の乾燥THF(20 mL)溶液を0 で滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。冷却した混合物をNH<sub>4</sub>Clの飽和溶液で希釈し、EtOAcで2回抽出した。1つにまとめた有機相を水およびNaCl飽和溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を溶離液として0~20% EtOAc/シクロヘキ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。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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】



20

## 【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 で16時間攪拌した。冷却した混合物をNH<sub>4</sub>Cl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、MgSO<sub>4</sub>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004(270 mg、69%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

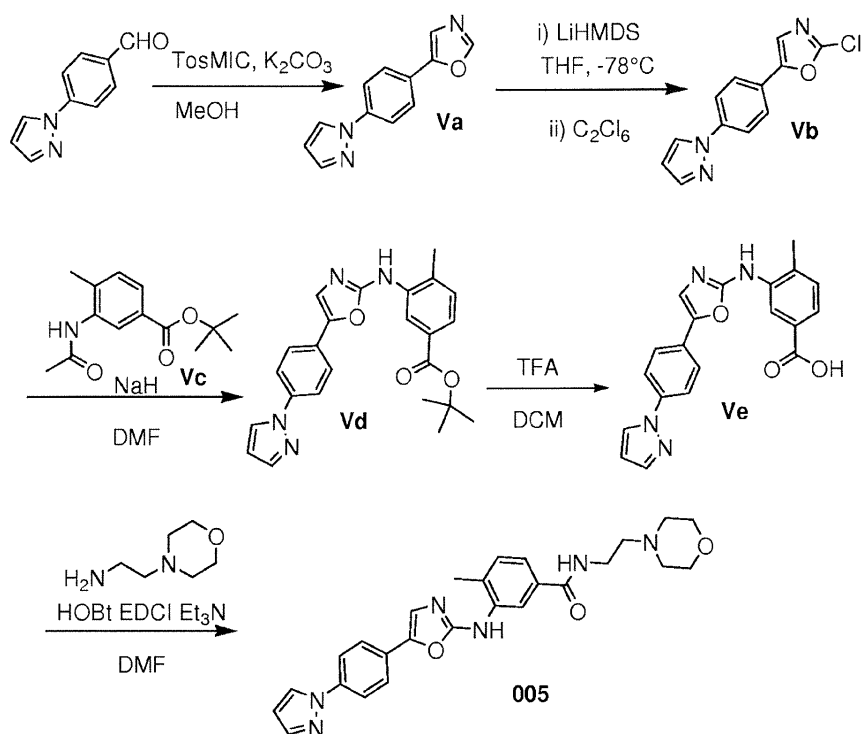
30

## 【0171】

A. 5. 化合物005 :  
化合物005の合成法

40

## 【化 3 8】



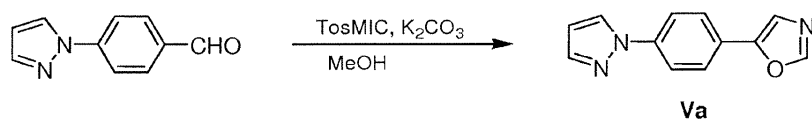
10

20

## 【 0 1 7 2】

5 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ) オキサゾール ( V a ) の調製

## 【化 3 9】



30

## 【 0 1 7 3】

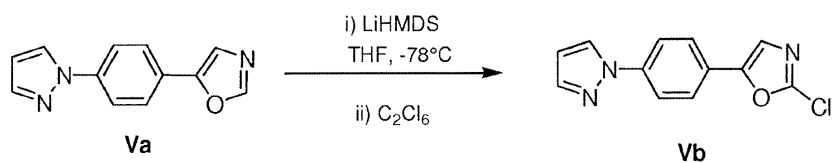
上記中間体 I c と同様の方法で 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒドから調製し、次いで 40 % E t O A c / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより中間体 V a ( 23.637 g, 96 % ) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.97 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H).

## 【 0 1 7 4】

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 ( V b ) の調製

40

## 【化 4 0】



## 【 0 1 7 5】

上記中間体 I e と同様の方法で中間体 V a 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 V b ( 7 g

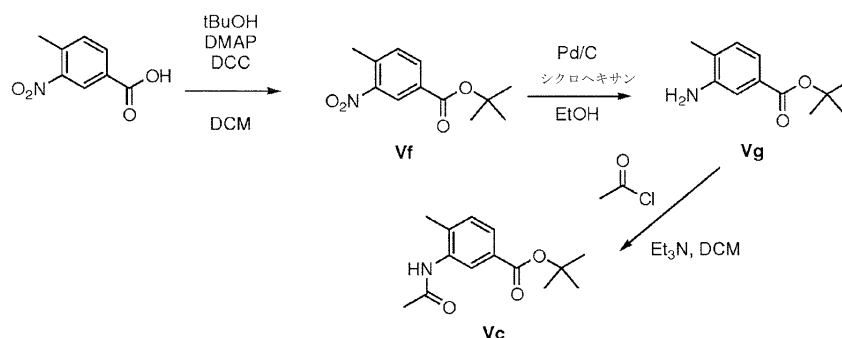
50

、100%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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】

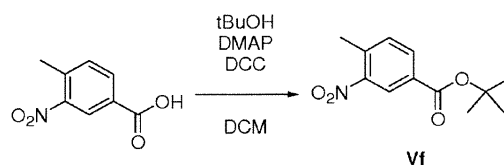


10

【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】

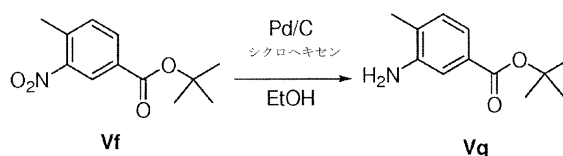
4-メチル-3-ニトロ安息香酸(6.000g、33.12mmol)の乾燥DCM溶液に、DMAP(404mg、3.312mmol)、t-BuOH(2.946g、27.602mmol)およびDCC(8.200g、27.602mmol)を0℃で連続的に添加した。反応混合物を室温で48時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、より多くのDCMで洗浄し、濾液を濃縮した。最終生成物を溶離液として0~20% EtOAc/シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体Vf(6.793g、86%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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(6.793g、28.64mmol)のEtOH(60ml)溶液に、Pd/C(1.200g)およびシクロヘキセン(60ml)を添加した。反応混合物を80℃で16時間撹拌した。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(6.200g、100%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H),

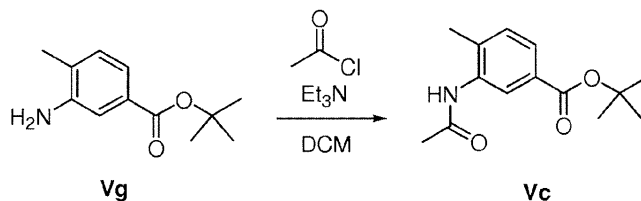
50

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

【0181】

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

【0182】

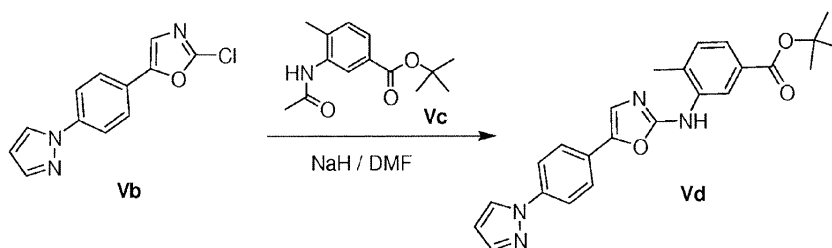
上記中間体 Vf と同様の方法で中間体 Vg から調製し、次いで 25 ~ 40 % EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 Vc (6.296 g、84 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.17 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

【0183】

3 - (5 - (4 - (1H - 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 *tert* - ブチル (Vd) の調製

20

【化45】



【0184】

30

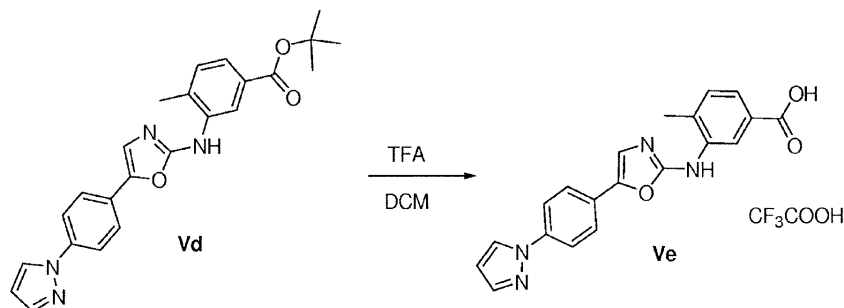
上記 001 と同様の方法で中間体 Vb および Vc から調製し、次いで 10 ~ 40 % EtOAc / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体 Vf (1.100 g、65 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.47 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 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).

【0185】

3 - (5 - (4 - (1H - 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

40

## 【化 4 6】



10

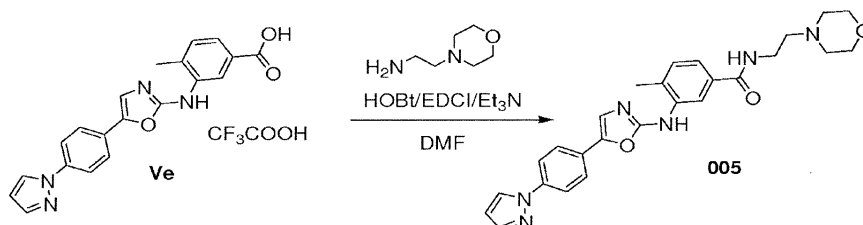
## 【 0 1 8 6】

中間体 V d ( 1 . 1 0 0 g、2 . 6 4 m m o l ) の D C M ( 1 3 m l ) 溶液に T F A ( 2 . 7 m l ) を滴下した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、固体を E t<sub>2</sub>O で粉碎し、濾過して中間体 V e ( 1 . 2 0 0 g、9 6 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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】

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 ( 0 0 5 ) の調製

## 【化 4 7】



30

## 【 0 1 8 8】

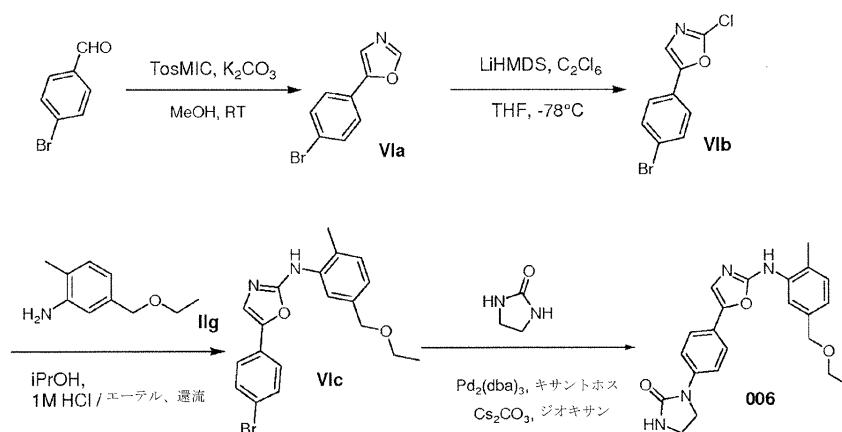
中間体 V e ( 2 0 0 m g、0 . 4 2 m m o l ) の乾燥 D M F ( 2 m l ) 溶液に H O B t ( 8 3 m g、0 . 6 1 m m o l )、E D C I ( 1 5 9 m g、0 . 8 3 m m o l )、E t<sub>3</sub>N ( 4 6 4 μ l、6 . 3 2 m m o l ) および 2 - モルホリノエタンアミン ( 7 2 μ l、0 . 5 5 m m o l ) を連続的に添加した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、E t O A c で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を N a H C O<sub>3</sub> 飽和溶液 ( 3 回 )、水および N a C l 飽和溶液で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 0 ~ 2 0 % M e O H / E t O A c 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、0 0 5 ( 1 6 5 m g、8 3 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

40

## 【 0 1 8 9】

A . 6 . 化合物 0 0 6 :  
化合物 0 0 6 の合成法

## 【化 4 8】

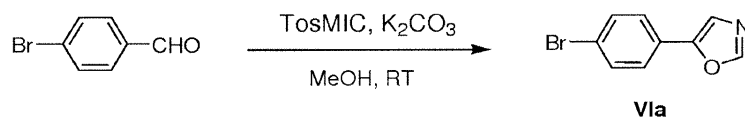


10

## 【 0 1 9 0 】

5 - ( 4 - ブロモフェニル ) オキサゾール ( V I a ) の調製

## 【化 4 9】



20

## 【 0 1 9 1 】

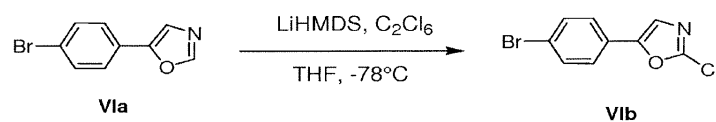
上記中間体 I c と同様の方法で 4 - ブロモベンズアルデヒドから調製して、中間体 V I a ( 1 5 . 0 0 0 g 、 9 5 % ) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.92 ( s, 1H ), 7.56 ( d, J = 8.8 Hz, 2H ), 7.51 ( d, J = 8.8 Hz, 2H ), 7.36 ( s, 1H ).

## 【 0 1 9 2 】

5 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - クロロオキサゾール ( V I b ) の調製

30

## 【化 5 0】



## 【 0 1 9 3 】

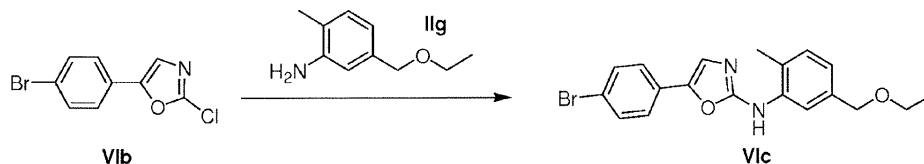
上記中間体 I e と同様の方法で中間体 V I a から調製し、次いで 5 % E t O A c / シクロヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより中間体 V I b ( 9 . 0 0 0 g , 9 8 % ) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.57 ( d, J = 8.6 Hz, 2H ), 7.46 ( d, J = 8.6 Hz, 2H ), 7.29 ( s, 1H ).

40

## 【 0 1 9 4 】

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 ( V I c ) の調製

## 【化 5 1】



## 【 0 1 9 5】

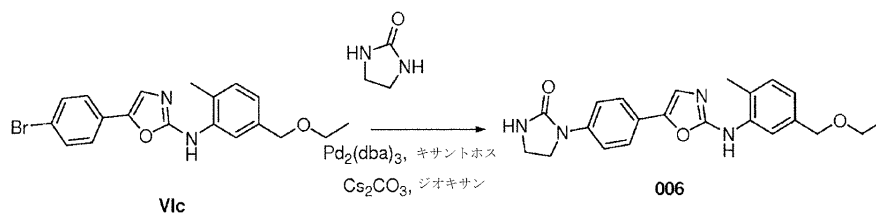
上記 0 0 2 と同様の方法で中間体 V I b および I I g から調製し、次いで溶離液として 0 ~ 2 0 % E t O A c / シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより中間体 V I c ( 4 . 2 3 4 g、6 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

## 【 0 1 9 6】

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 ( 0 0 6 ) の調製

## 【化 5 2】



20

## 【 0 1 9 7】

封管において、V I c ( 5 0 0 m g、1 . 2 9 m m o l ) の乾燥ジオキサン ( 7 m L ) 溶液に、2 - イミダゾリジノン ( 5 5 6 m g、6 . 4 5 m m o l )、炭酸セシウム ( 1 . 0 5 2 g、3 . 2 3 m m o l )、キサントホス ( 7 5 m g、0 . 1 3 m m o l ) を連続的に添加した。反応混合物を窒素で 2 0 分間脱気した後、P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ( 3 5 m g、0 . 0 4 m m o l ) を添加した。次いで、反応混合物を 1 1 0 °C で 1 6 時間撹拌した。冷却した混合物を水で希釈し、E t O A c で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機相を水および N a C l 飽和溶液で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させた。最終生成物を 1 0 ~ 5 0 % 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 0 0 6 ( 2 6 0 m g、5 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

30

## 【 0 1 9 8】

A . 7 . 化合物 0 0 7 ~ 0 6 4 :

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 0 0 7 ~ 0 5 0 を合成した。

## 【 0 1 9 9】

B . 薬理学的実施例 - 抗腫瘍活性

B . 1 . 導入 :

1 9 8 0 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。1 9 8 0 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 6 0 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 ) 」 ( N C I 6 0 ) が開発された。9 種の癌型を表す 6 0 種のヒト腫瘍細胞株

40

50



からなるNCI 60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、NCI 60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FDA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)、ユーイング肉腫(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Cell Titer - Blue細胞生存/増殖アッセイ(Promega社G8080)を行った。計 $1.10^4$ 個の細胞/ウェル/50 $\mu$ lを96ウェルプレートに播種した。0~10 $\mu$ Mの範囲の1/10連続希釈した2 $\times$ 薬物溶液の添加により治療を開始した。細胞を37 $^{\circ}$ Cで48時間増殖させ、次いで、10 $\mu$ l/ウェルのPromega社Cell Titer - Blue試薬と共に37 $^{\circ}$ C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blankウェルを使用した。

30

#### 【0204】

試験した細胞株の例

A375、A4513、A498、A549、ACHN、AGS、BT20、BXP3、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】

B. 3. 結果:

式(I)の化合物の抗腫瘍活性

40

【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（IC<sub>50</sub>を測定）

実施例	白血病	リンパ腫				骨髄腫
	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.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
013	+++	++	++	++	N. D.	+++
014	+	+	+++	+	N. D.	+
015	++++	++++	++++	++++	N. D.	+++
016	+	+	+	+	N. D.	+
017	+	+	+	+	N. D.	+
018	++++	++++	++++	++++	N. D.	++++
019	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	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.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	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.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
043	++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	++
044	+++	++	+++	+++	N. D.	++
045	+	+	+	+	N. D.	+
046	+	+	+	+	N. D.	+
047	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	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.	N. D.	N. D.	N. D.	+
055	++++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	++++
056	++++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	++++
057	+++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	+++
058	++++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	++++
059	++++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	++++
060	++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	++
061	+	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	+
062	+++	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	+++
063	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
064	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	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 100 nM

+++ : 100 < IC50 500 nM

++ : 500 < IC50 1000 nM

+ : IC50 > 1000 nM

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.	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	+	+	+	+	+	+	+	+
026	+	+	+	+	+	+	+	+

30

40

027	+	+	+	+	+	+	+	+
028	N. D.	N. D.	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.	N. D.	N. D.
043	+	+	+	+	+	+	+	+
044	+	+	+	+	+	++	+	+
045	+	+	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+	+	+
047	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
048	+	+	+	+	+	++	+	+
049	+	+	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+	+	+
051	+	+	+	+	+	++++	+++	+
052	+	+	+	+	+	+	+	+
053	+	+	+	+	+	++++	++++	+
054	+	+	+	+	+	+	+	+
055	++++	+	+	+	+	++++	++++	++++
056	+	+	+	+	+	++++	++++	++++
057	+	+	+	+	+	+++	++	+
058	+	+	+	+	+	++++	+++	+
059	+	+	+	+	+	++++	++++	++++
060	+	+	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+	+	+
062	+	+	+	+	+	++	++	+
063	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
064	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	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	膵臓		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.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
048	+	+	+	+	+	+
049	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+
051	+	+	+	+	+	+
052	+	+	+	+	+	+
053	+	+	+++	+++	+	+
054	+	+	+	+	+	+
055	+	+	+	++	+	+
056	+	+	+	+	+	+
057	+	+	+	+	+	+
058	+	+	+	+	+	+
059	++	+	+	+	+	+
060	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+
062	+	+	+	+	+	+
063	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
064	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	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.	N. D.	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.	N. D.	N. D.
043	+	+	+	+	+	+++	+	+
044	+	+	+	+	+	+	+	++
045	+	+	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+	+	+
047	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
048	+	+	+	+	+	+	+	+
049	+	+	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	+	+	+
051	+	+	+	+	+	++++	+	++++
052	+	+	+	+	+	+	+	+
053	+	++++	+	+	++++	+	+	++++
054	+	+	+	+	+	+	+	+
055	+	++++	+	+	+	++++	+	++++
056	+	+	+	+++	+	++++	+	++++
057	+	+	+	+	+	++++	+	++
058	+	+	+	+	+	++++	+	++++
059	+	++++	+	+	+	++++	+	++++
060	+	+	+	+	+	+	+	+
061	+	+	+	+	+	+	+	+
062	+	+	+	+	+	++++	+	+
063	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
064	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	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	黒色腫		神経膠芽腫		骨肉腫	ユーイング肉腫
	A375	MEL_W0	U118	U87_MG	U2OS	A4513
001	+	+	+	+	+	+
002	+	+	+	+	+	+
003	++++	++++	+	+	+	++++
004	+	+	+	+	+	+
005	+	+	+	+	+	+

40



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	+	+	+	+	+	+
046	+	+	+	+	+	+
047	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
048	+	+	+	+	+	++
049	+	+	+	+	+	+
050	+	+	+	+	+	++
051	+	+	+	+	+	+++
052	+	+	+	+	+	+
053	+	++++	+	+	+	++++

10

20

30

40

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

上記表 3 に示されている IC50 は以下として表されている

++++ :  $IC50 \leq 100 \text{ nM}$

+++ :  $100 < IC50 \leq 500 \text{ nM}$

++ :  $500 < IC50 \leq 1000 \text{ nM}$

+ :  $IC50 > 1000 \text{ nM}$

N. D. : 未決定

10

#### 【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。

20

#### 【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】

DiscoverX 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  $1 \mu\text{M}$  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。

30

#### 【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、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。 $S(10) = (\text{10 未満の \% Ctrl を有するキナーゼの数}) / (\text{試験したキナーゼの数})$ 、 $S(1) = (\text{1 未満の \% Ctrl を有するキナーゼの数}) / (\text{試験したキナーゼの数})$ 。

40

#### 【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
<b>003</b>	S1	1/456	0.002	PDGFRBキット、キットV 559D、キットL576P
	S10	4/456	0.009	
<b>006</b>	S1	0/456	0.000	なし
	S10	0/456	0.000	
<b>033</b>	S1	0/456	0.000	CDKL3
	S10	1/456	0.002	

10

## 【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なお示す（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。

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, 9 4 5 0 0 シャンピニー シュル マルヌ, 2 2 アベニュー レーヌ
- (72)発明者 ペズ, ディディエ  
フランス国, 0 1 1 2 0 ニエヴローズ, 1 3 2 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, 0 1 3 6 0 バラン, 1 ロティスメント 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, 9 4 2 4 0 ライ - レ - ロ - ズ, 1 2 5 ル デ シュヴィイ
- (72)発明者 ピコー, ウィリー  
フランス国, 6 9 0 0 4 リヨン, 1 6 ル バロデ
- (72)発明者 シェベニエール, エマニュエル  
フランス国, 9 1 3 4 0 レ ジュリス, 3 7 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, URL, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1218662>  
AHLAM MAROUF AL-AZZAWI; AHMED SA'ADI HASSAN, SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF N  
EW SUCCINIMIDES BEARING DIFFERENT HETEROCYCLES, INTERNATIONAL JOURNAL OF RESEARCH IN P  
HARMACY 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. J , 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)

C07D

CAPLUS / REGISTRY (STN)