

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-167111

(P2012-167111A)

(43) 公開日 平成24年9月6日 (2012. 9. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 403/12 (2006. 01)	C O 7 D 403/12	4 C O 8 4
C O 7 D 409/14 (2006. 01)	C O 7 D 409/14	4 C O 8 6
C O 7 D 413/14 (2006. 01)	C O 7 D 413/14	
C O 7 D 413/12 (2006. 01)	C O 7 D 413/12	
審査請求 有 請求項の数 15 O L (全 168 頁) 最終頁に続く		

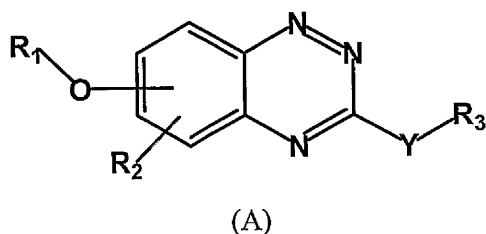
(21) 出願番号	特願2012-104357 (P2012-104357)	(71) 出願人	507062439
(22) 出願日	平成24年5月1日 (2012. 5. 1)		ターゲジェン インコーポレーティッド
(62) 分割の表示	特願2007-530214 (P2007-530214) の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン ディエゴ ジューデシャル ドライブ 9 3 8 0
原出願日	平成17年8月24日 (2005. 8. 24)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	60/604, 298		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成16年8月25日 (2004. 8. 25)	(74) 代理人	100128048
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 新見 浩一
(31) 優先権主張番号	60/696, 168	(72) 発明者	ウラシドロ ウォルフガング
(32) 優先日	平成17年7月1日 (2005. 7. 1)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ラ ホーヤ プロスペクト ストリート 3 0 7
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 複素環式化合物および使用方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 癌、眼疾患、炎症、乾癬、およびウイルス感染からなる群より選択される障害を治療するために有用な複素環化合物の提供。

【解決手段】 下記式 (A) の構造を有する化合物。



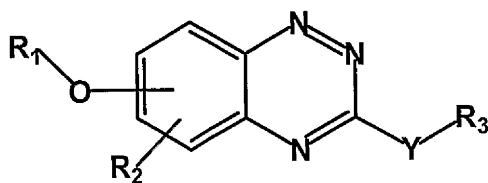
(式 (A) において、R1は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される置換基であり；R2は、水素、ヒドロキシル、C1-C6アルキル、C1-C6アルキルアミノ、ハロゲン、C1-C6アルコキシ、-NO2、-NH2、および-C≡Nからなる群より選択される置換基であり；かつR3は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される置換基である)。式 (A) の化合物の他に、トリアジン、トリアゾールおよびオキサジアゾールから誘導される複素環式化合物も開示される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造 (A) :



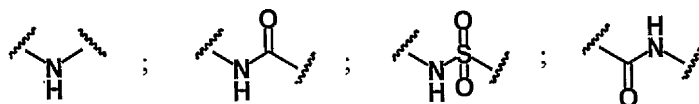
(A)

10

を有する化合物もしくはそのN-オキシド、N,N'-ジオキシド、N,N',N''-トリオキシド、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

Yは存在しないか、または



からなる群より選択される部分であり；

R₁は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される置換基であり；

20

R₂は、水素、ヒドロキシル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、-NO₂、-NH₂、および-C≡Nからなる群より選択される置換基であり；かつ

R₃は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される置換基である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R₁が、C₆-C₁₂アリール；N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有するC₃-C₁₂ヘテロアリール、N、SおよびOから選択される0~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₀シクロアルキル、置換C₆-C₁₂アリール、N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₂ヘテロアリール、C₇-C₂₄アラルキル；C₇-C₂₄アルキルアリール；置換C₇-C₂₄アラルキル；および置換C₇-C₂₄アルカリルからなる群より選択され、

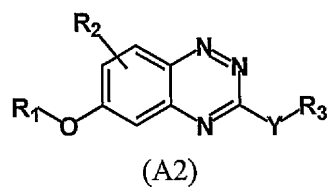
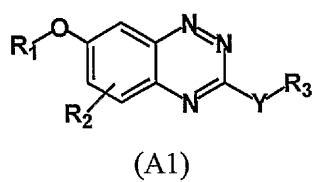
30

R₃が、C₆-C₁₂アリール；N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有するC₃-C₁₂ヘテロアリール、N、SおよびOから選択される0~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₀シクロアルキル、置換C₆-C₁₂アリール、N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₂ヘテロアリール、C₇-C₂₄アラルキル；C₇-C₂₄アルキルアリール；置換C₇-C₂₄アラルキル；および置換C₇-C₂₄アルカリルからなる群より選択される、

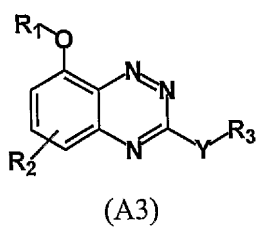
請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

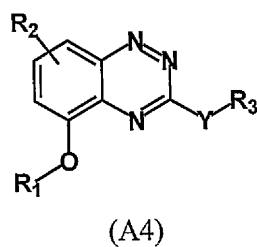
構造 (A) を有する化合物が、構造 (A1)、(A2)、(A3)、および (A4) :



10



20



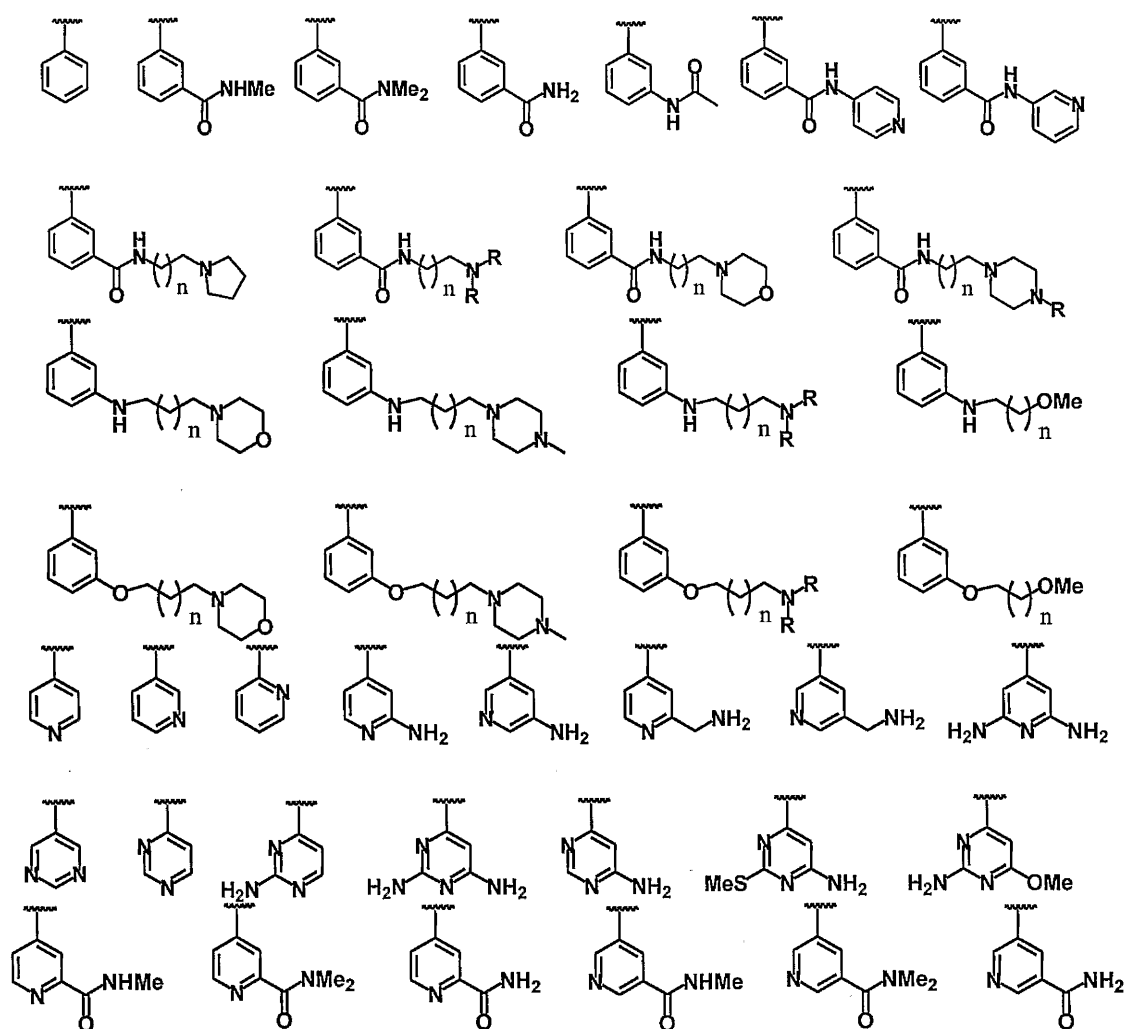
を有する化合物の群より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

構造(A1)を有する、請求項3記載の化合物であって、
式中、

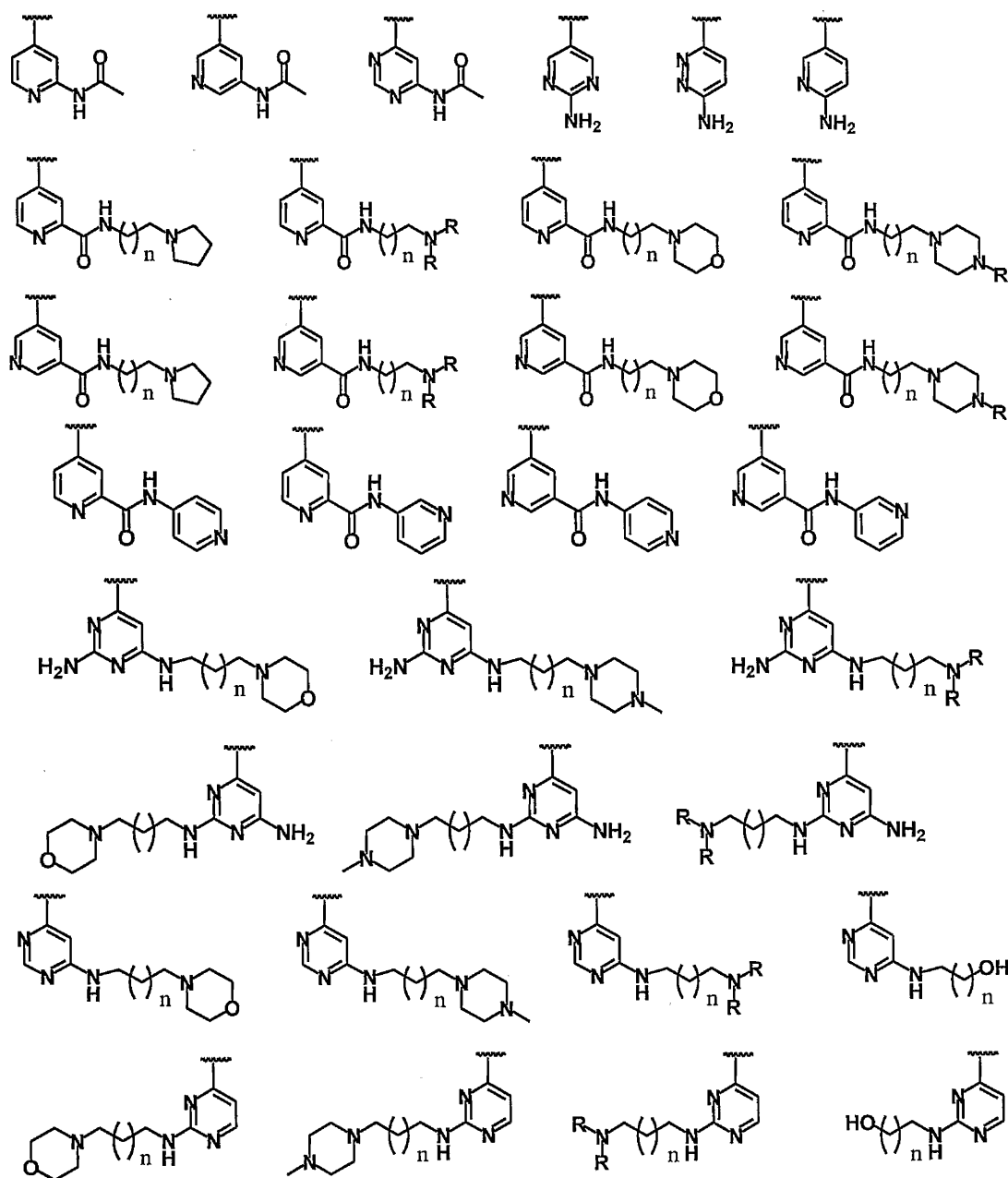
30

R₁は



10

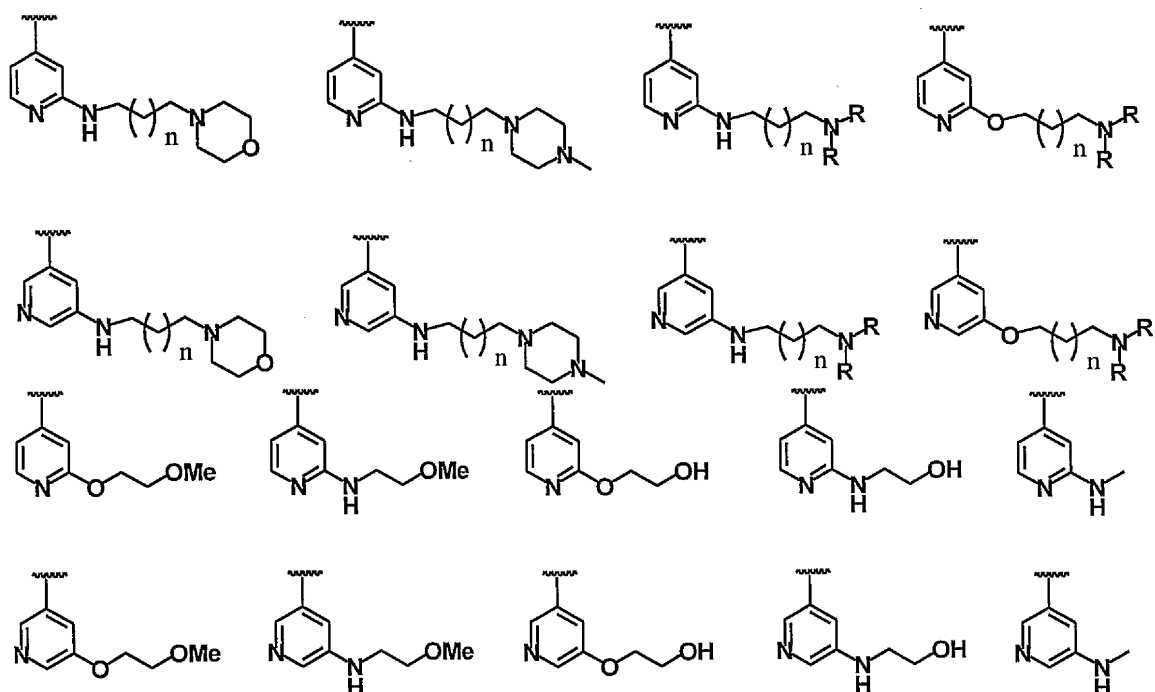
20



10

20

30

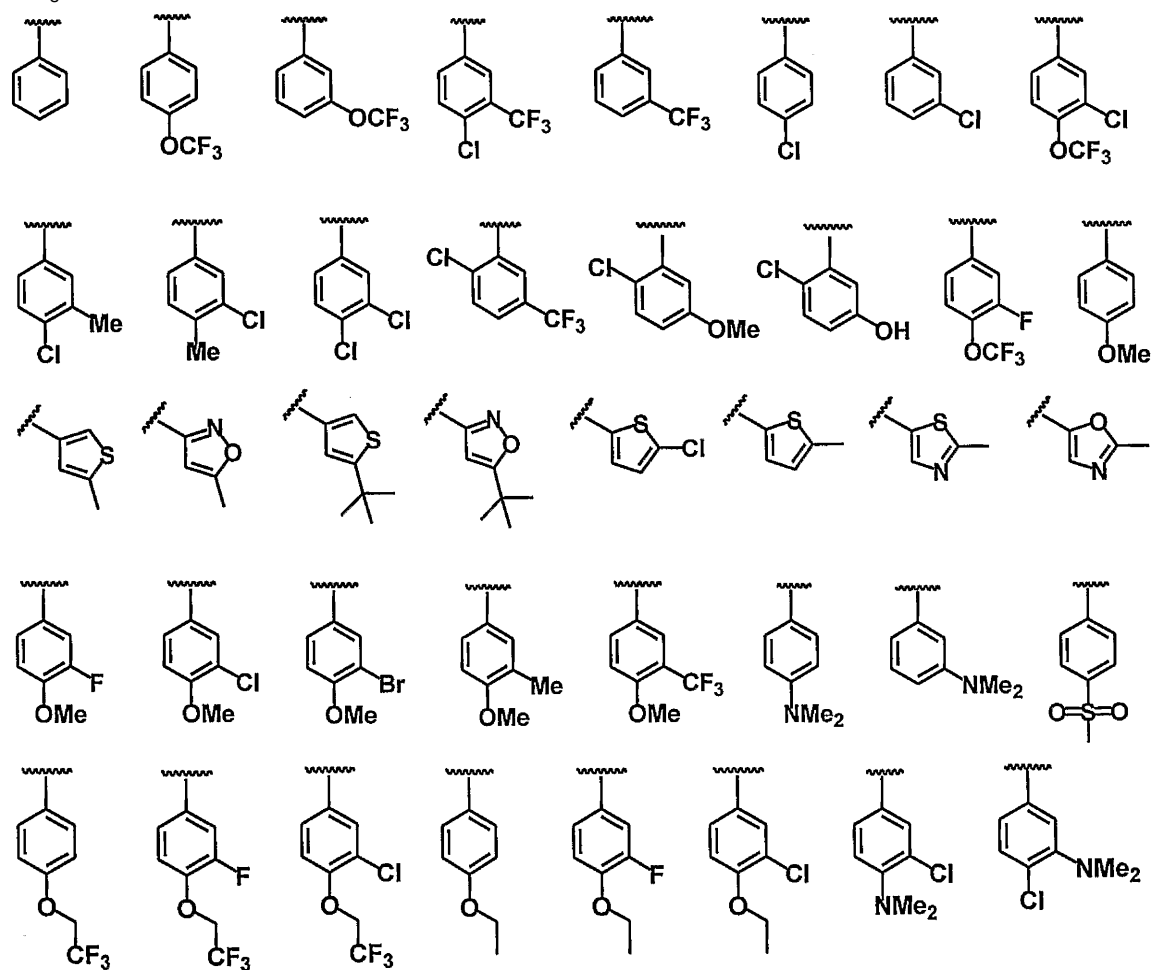


10

からなる群より選択され；

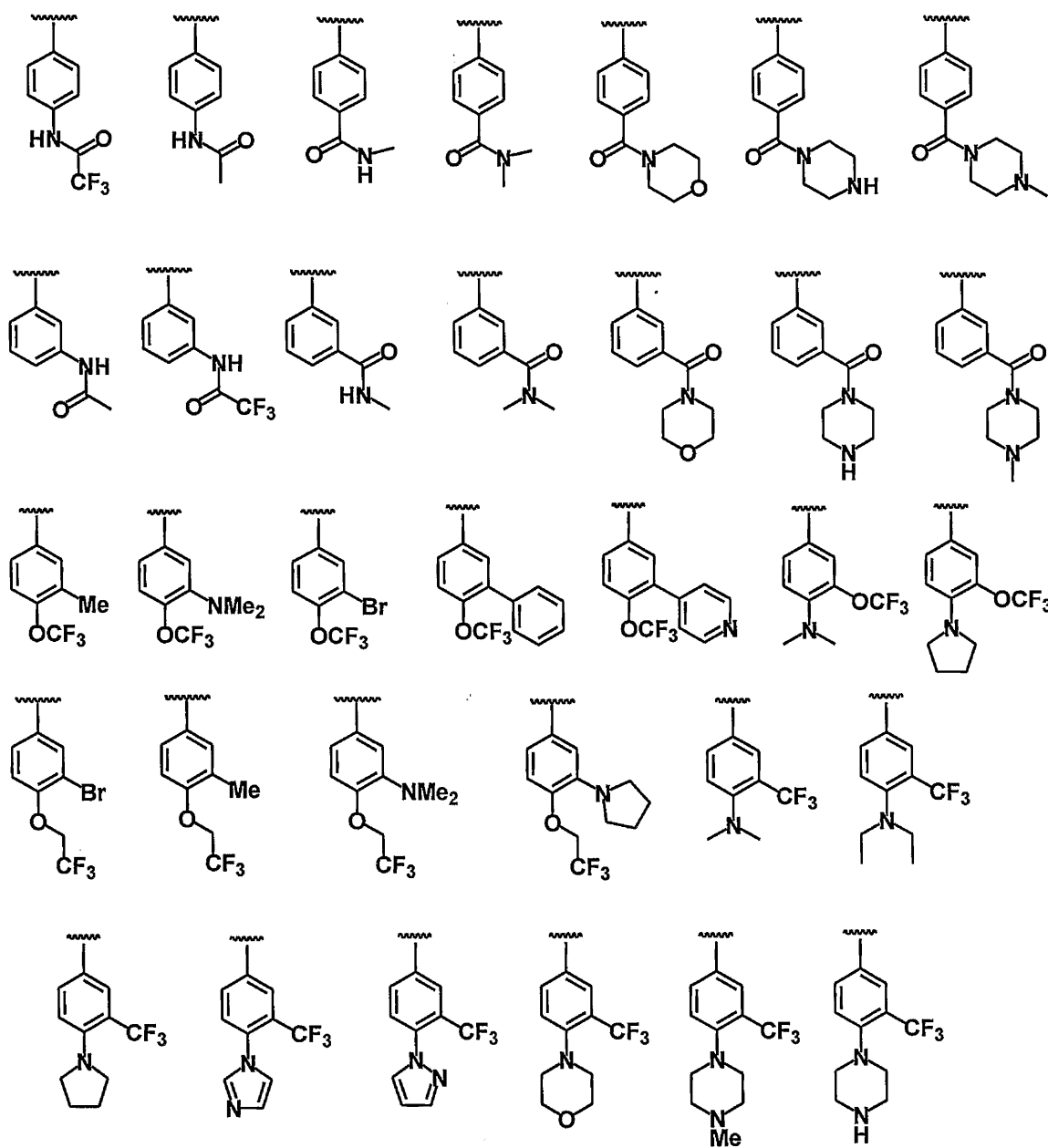
R₃は

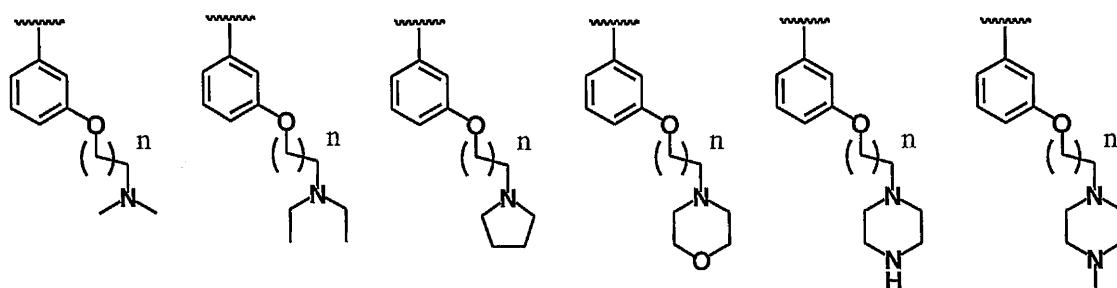
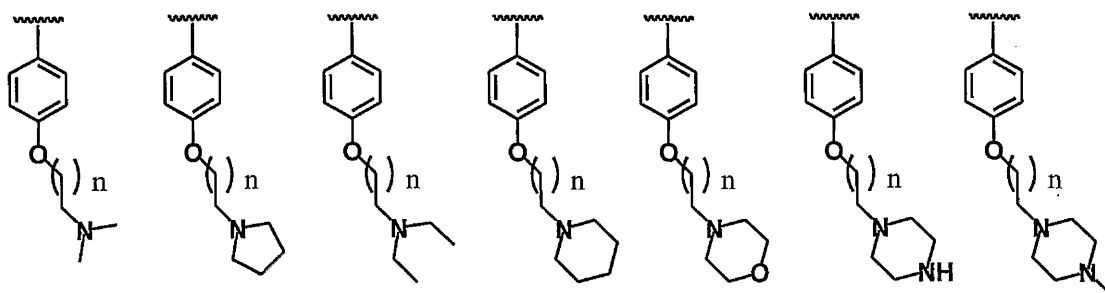
20



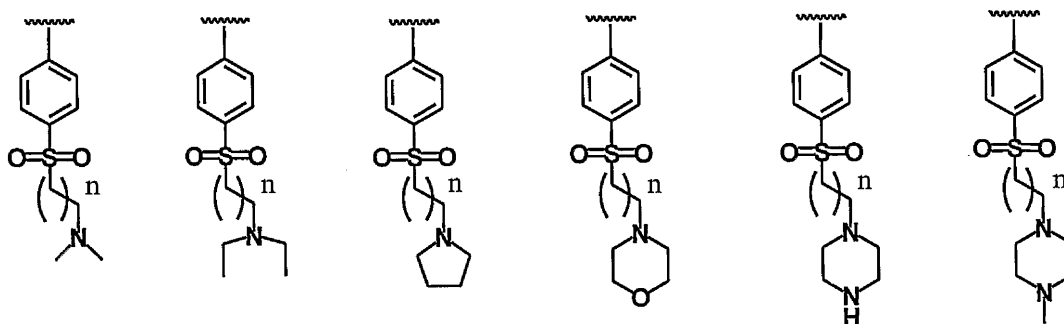
30

40

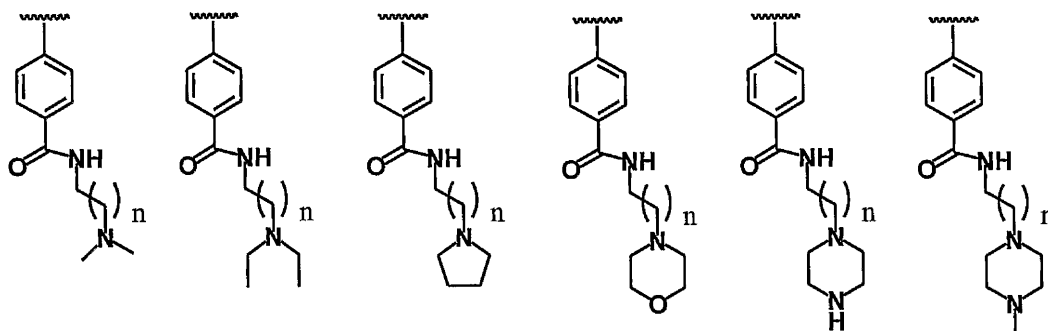




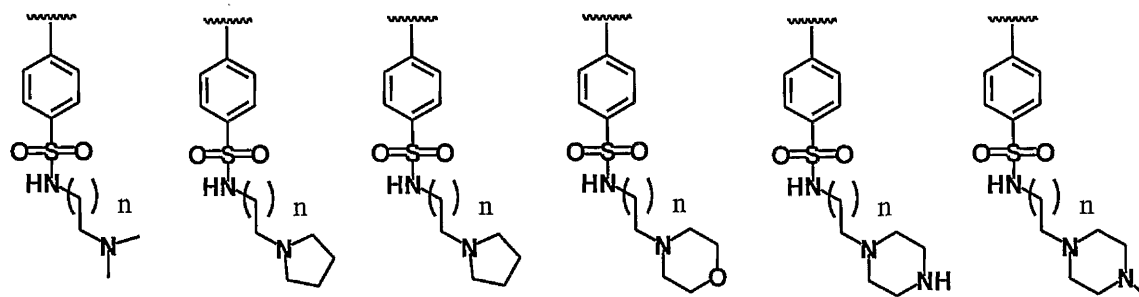
10



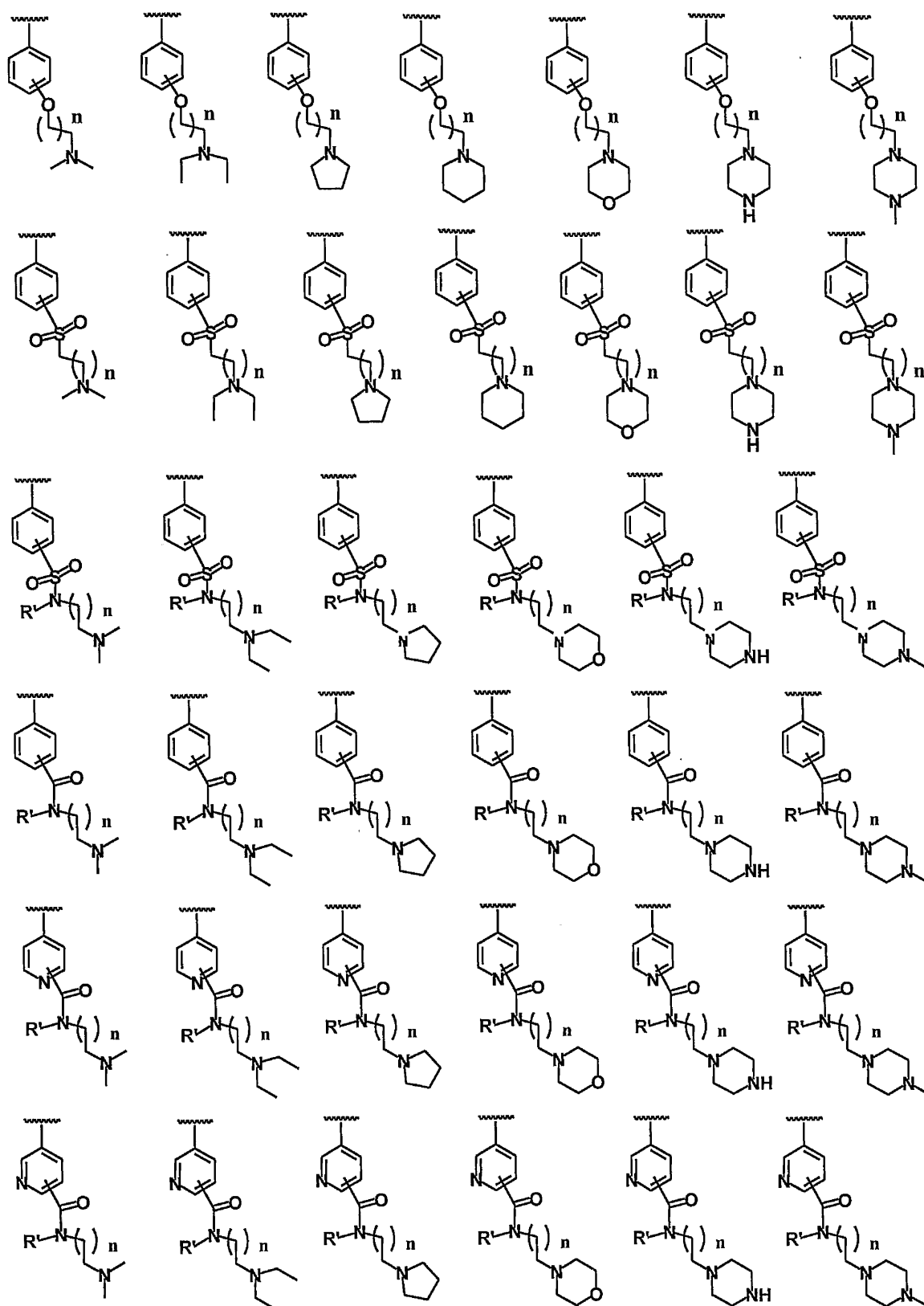
20

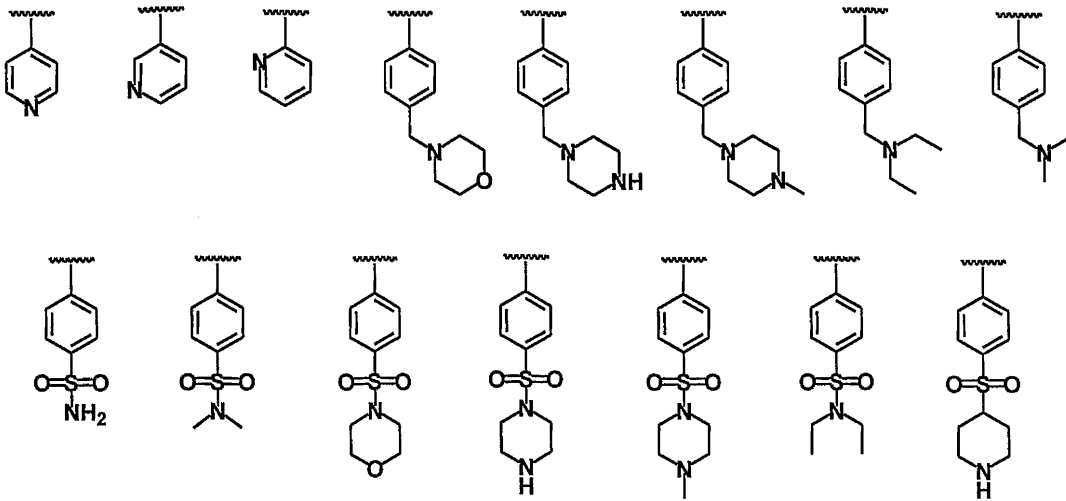


30



40





10

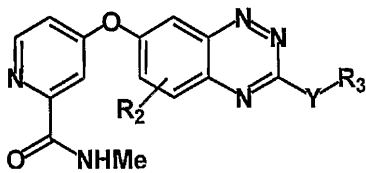
からなる群より選択され；かつ

n は0、1、2、および3からなる群より選択される整数である、
化合物。

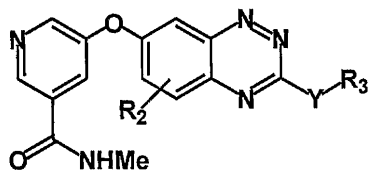
【請求項5】

構造(A1)を有する化合物が構造(1)および(2)：

20



(1)



(2)

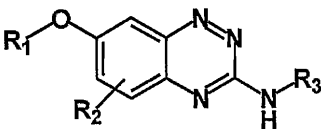
30

を有する化合物からなる群より選択される、請求項3記載の化合物。

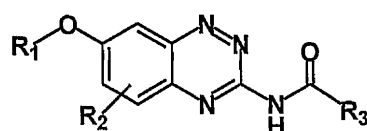
【請求項6】

構造(A1)を有する化合物が構造(3)、(4)、(5)および(6)：

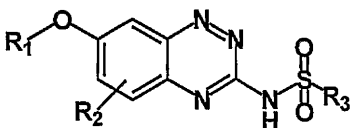
40



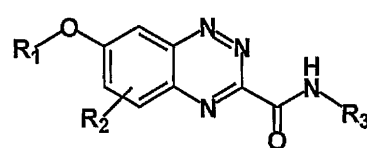
(3)



(4)



(5)



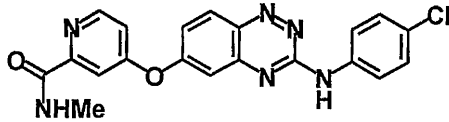
(6)

を有する化合物からなる群より選択される、請求項3記載の化合物。

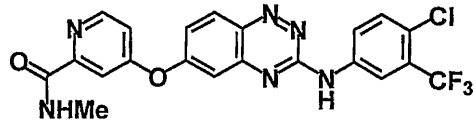
【請求項7】

50

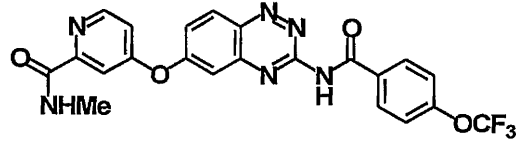
構造(A1)を有する化合物が構造(7)～(16)：



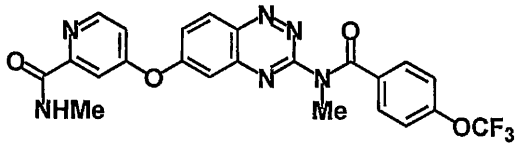
(7)



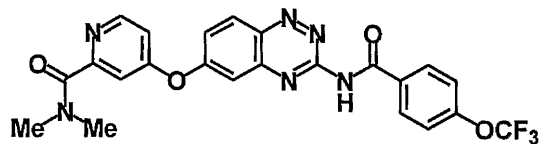
(8)



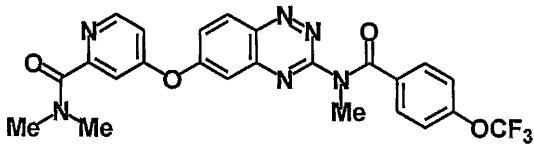
(9)



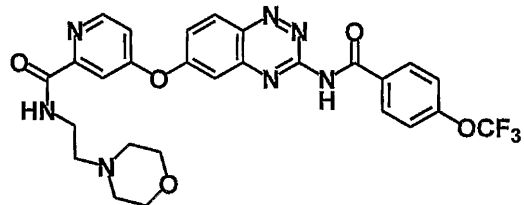
(10)



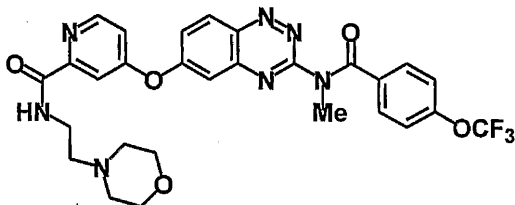
(11)



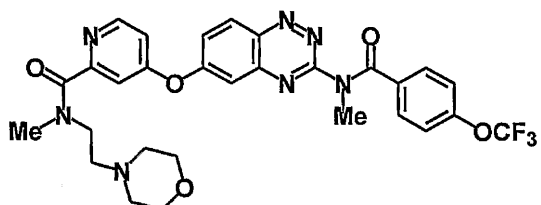
(12)



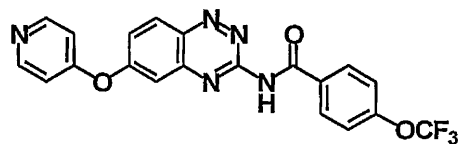
(13)



(14)



(15)

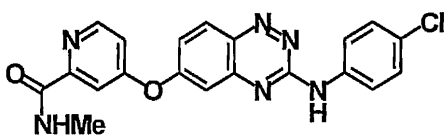


(16)

を有する化合物からなる群より選択される、請求項3記載の化合物。

【請求項8】

下記式：



を有する、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

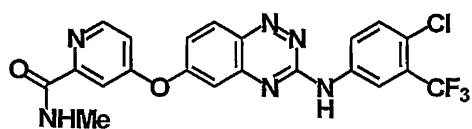
下記式：

10

20

30

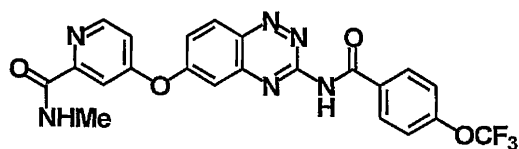
40



を有する、請求項7記載の化合物。

【請求項 10】

下記式：

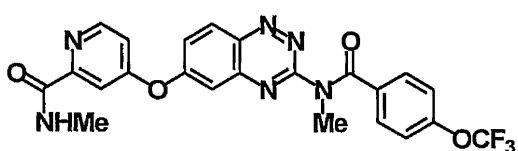


10

を有する、請求項7記載の化合物。

【請求項 11】

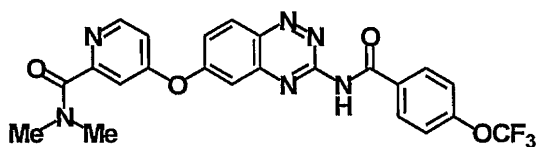
下記式：



を有する、請求項7記載の化合物。

【請求項 12】

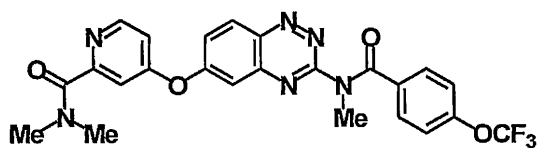
下記式：



を有する、請求項7記載の化合物。

【請求項 13】

下記式：

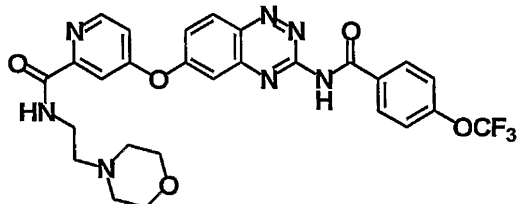


30

を有する、請求項7記載の化合物。

【請求項 14】

下記式：

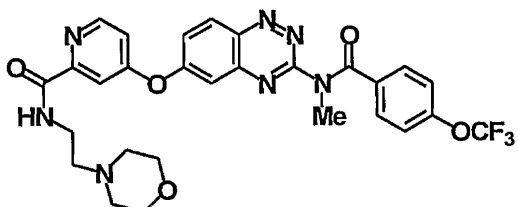


40

を有する、請求項7記載の化合物。

【請求項 15】

下記式：

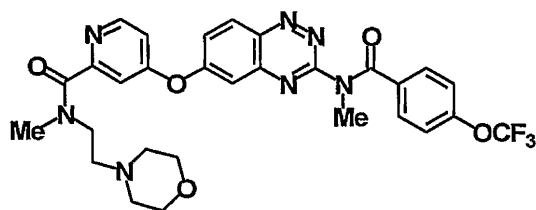


50

を有する、請求項7記載の化合物。

【請求項16】

下記式：

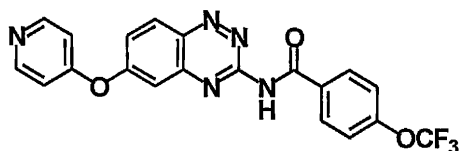


を有する、請求項7記載の化合物。

10

【請求項17】

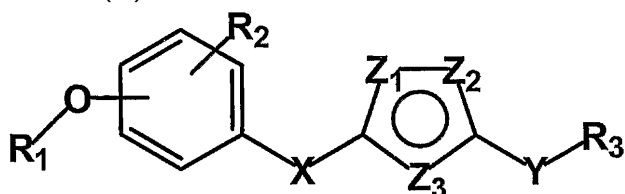
下記式：



を有する、請求項7記載の化合物。

【請求項18】

構造(B)：



(B)

20

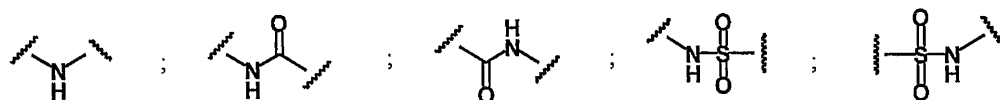
を有する化合物もしくはそのN-オキシド、N,N'-ジオキシド、N,N',N''-トリオキシド、またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

30

Z₁、Z₂およびZ₃の各々は、N、CH、N=CH、O、SおよびN-R⁴からなる群より独立して選択され、R⁴は、Z₁、Z₂およびZ₃の少なくとも1つがCHではないというさらなる条件下で、水素または低級アルキルであり；

Xは存在しないか、またはNHであり；かつ

Yは存在しないか、または下記部分：



からなる群より選択され；

R₁は、1～3個のヘテロ原子を有する非置換または置換C₃-C₁₂ヘテロアリールであり；

40

R₂は、水素、ハロゲン、C₁-C₁₈アルキル、-OH、-NO₂、-CN、C₁-C₁₈アルコキシ、-NHSO₂R⁵、-SO₂NHR⁵、-NHCOR⁵、-NH₂、-NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶からなる群より選択され、ここで、R⁵およびR⁶は、水素、C₁-C₁₈アルキル、および置換C₁-C₁₂アルキルからなる群より独立して選択され；かつ

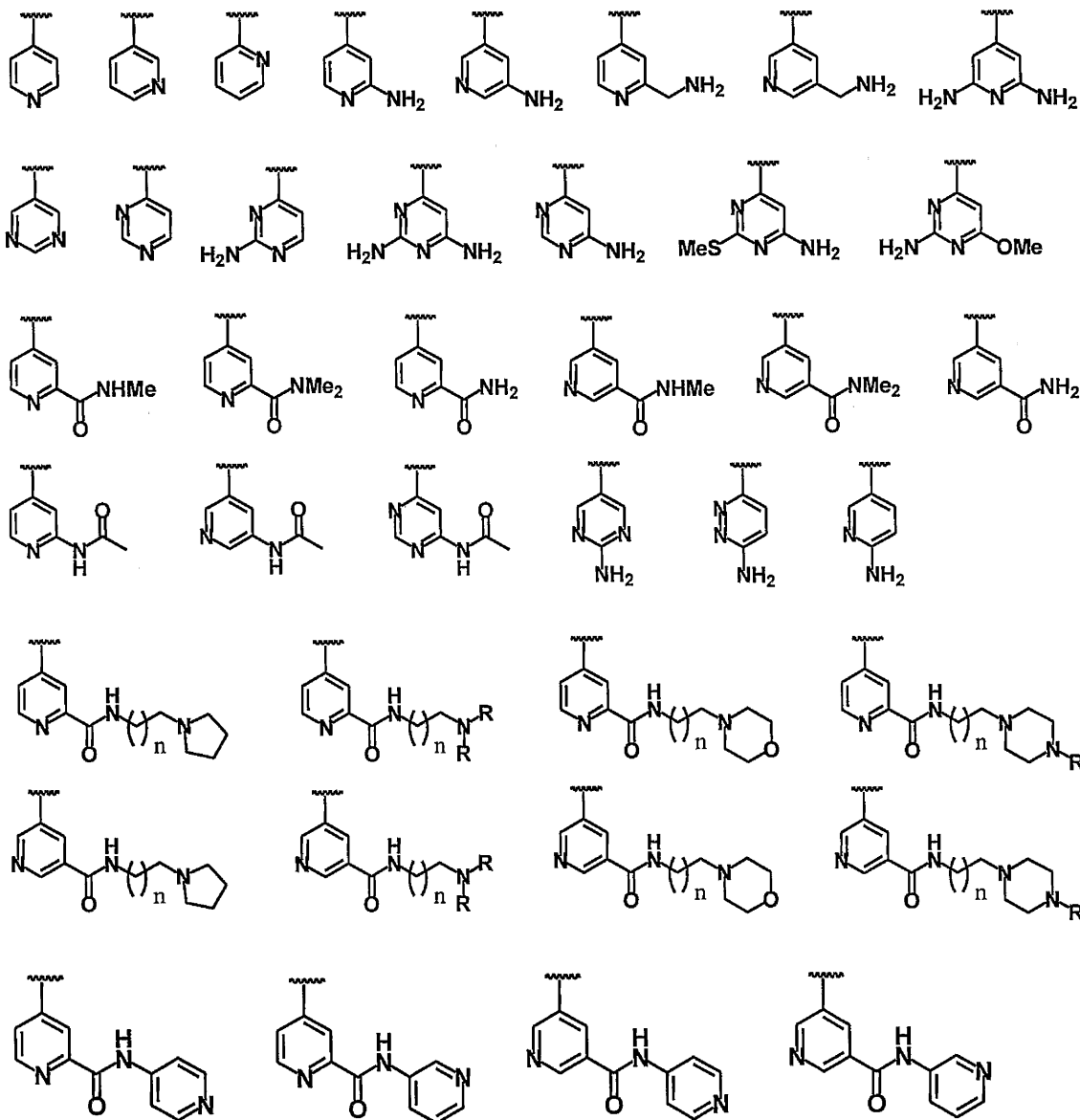
R₃は、水素、C₁-C₁₈アルキル、置換C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂シクロアルキル、置換C₁-C₁₂シクロアルキル、0～3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₂アリール、置換C₆-C₁₂アリール、複素環、置換複素環、1～3個のヘテロ原子を有するC₃-C₁₂ヘテロアリール、1～3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₂ヘテロアリール、C₇-C₂₄アラルキル、置換C₇-C₂₄アラルキル、C₇-C₂₄アルキルアリール、および置換C₇-C₂₄アルカリルからなる群より選択される、

50

化合物またはその薬学的に許容される塩。。

【請求項 19】

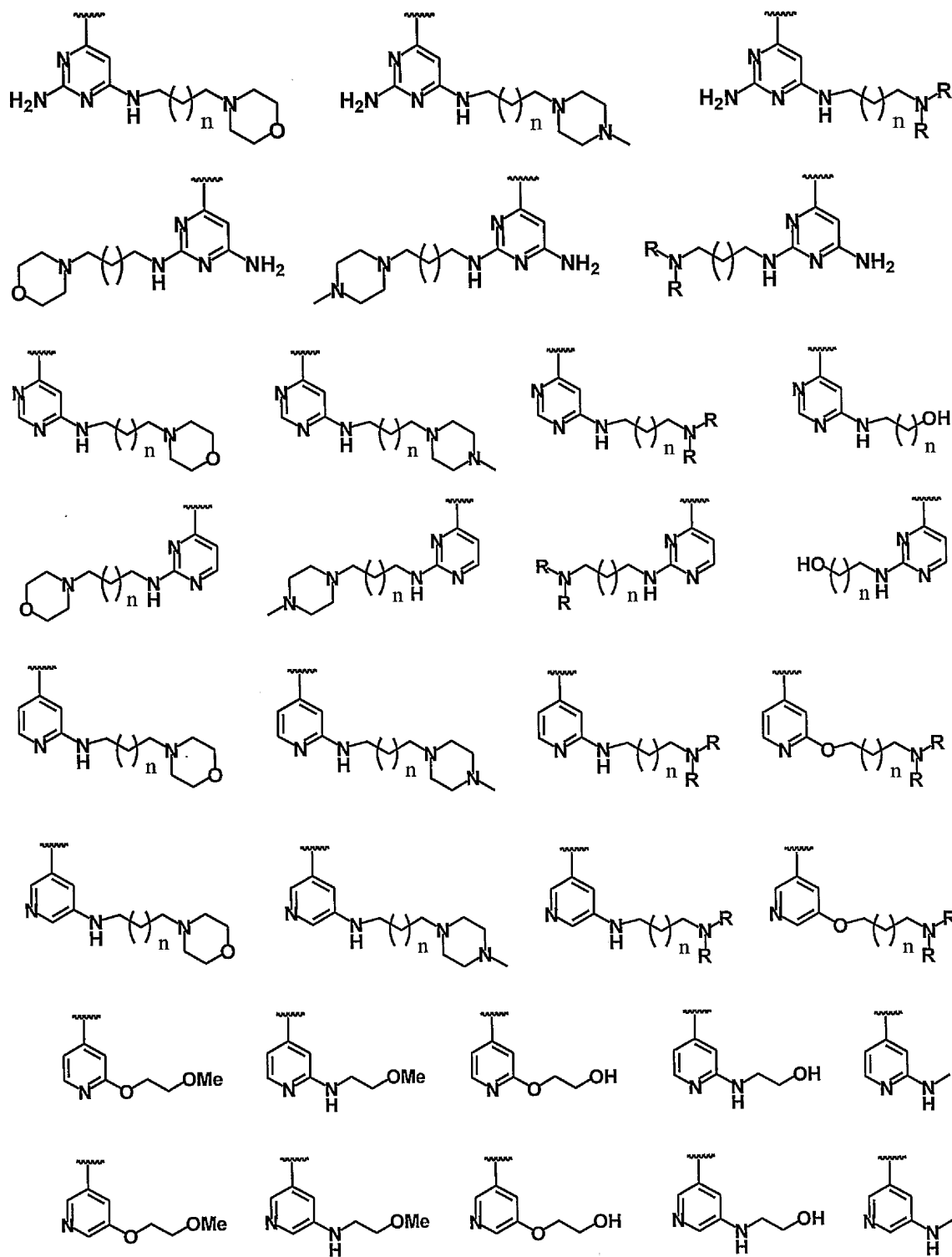
R₁ は



10

20

30



10

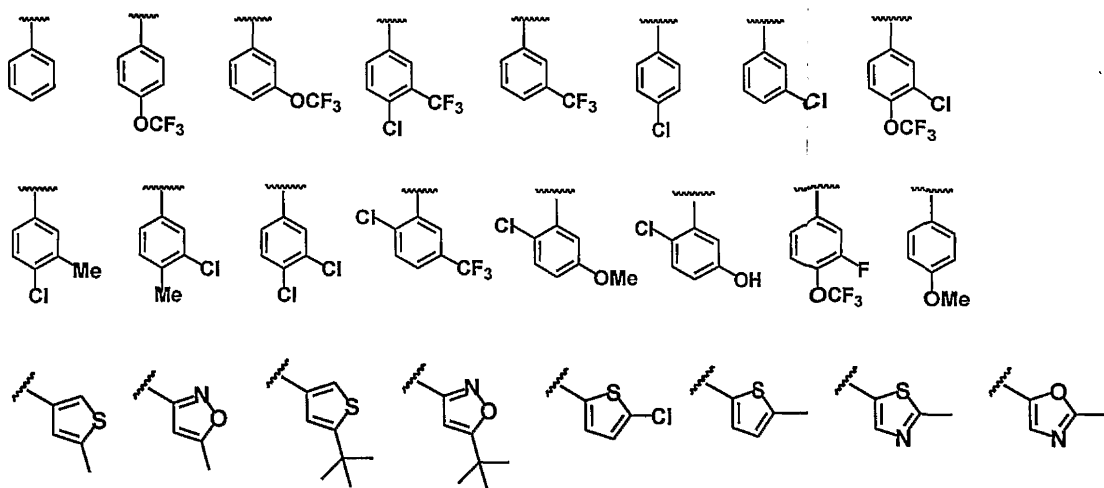
20

30

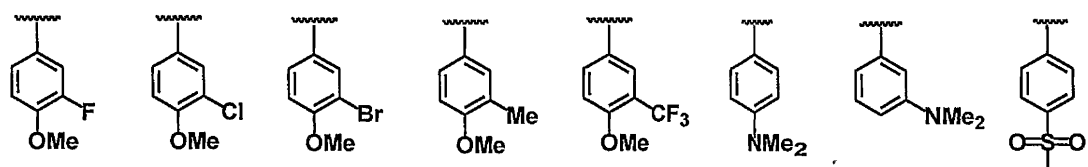
40

からなる群より選択され；

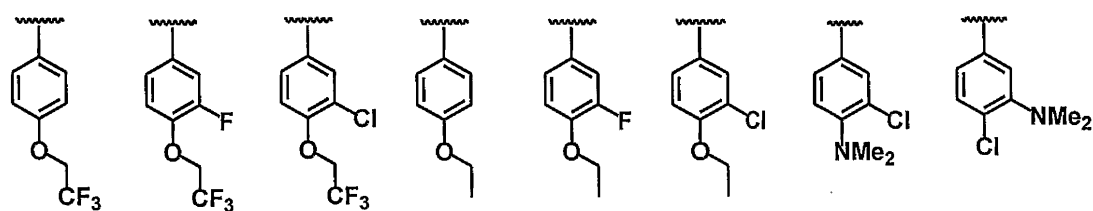
R₃は



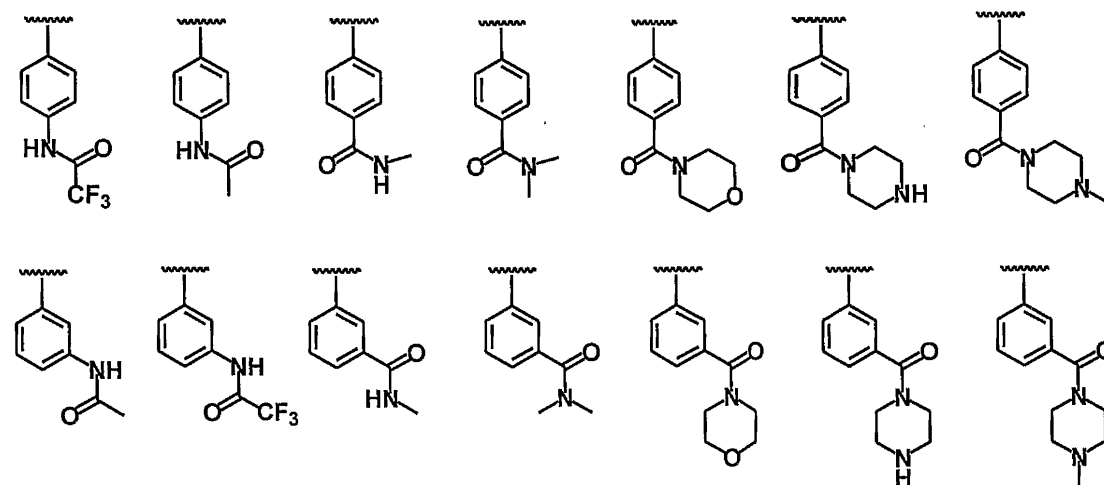
10



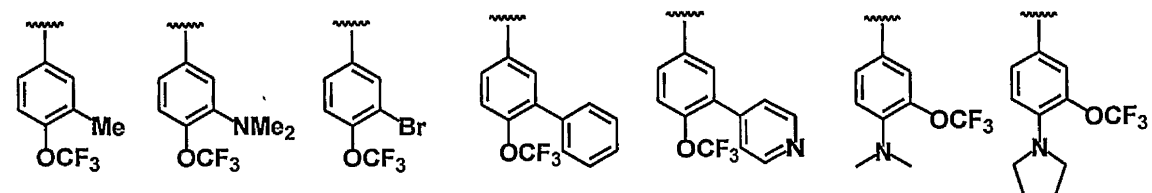
20

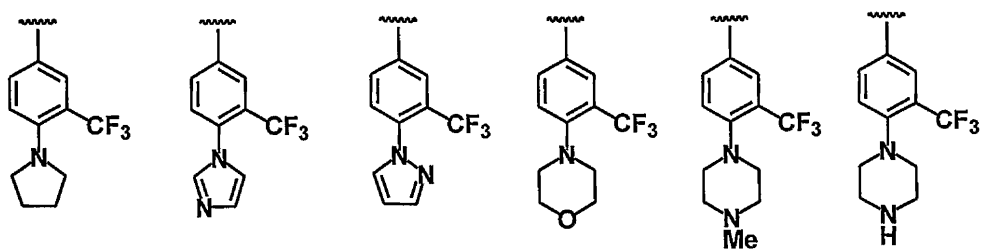
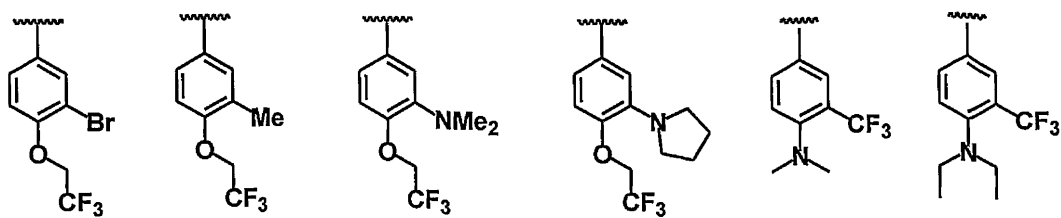


30

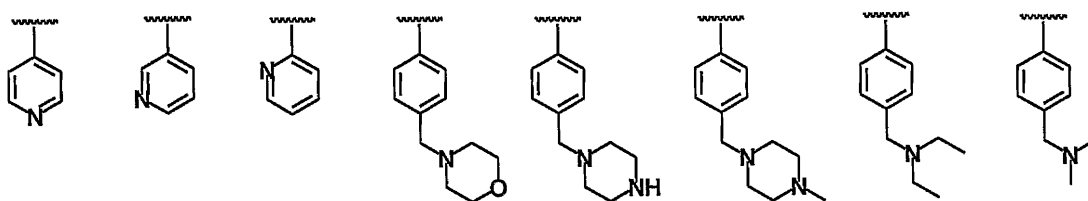


40

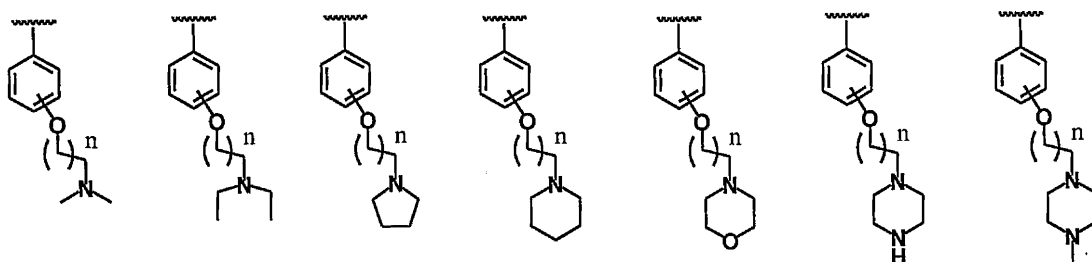
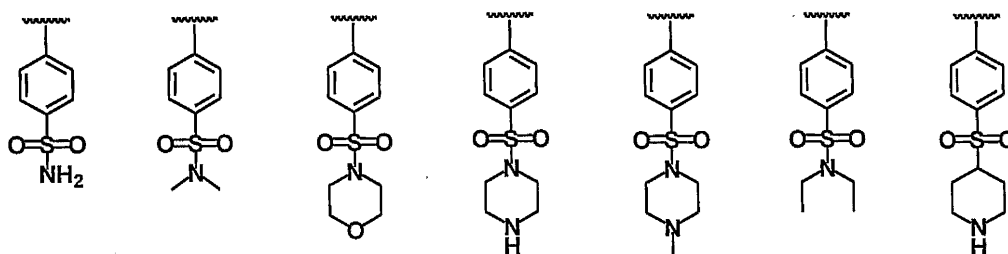




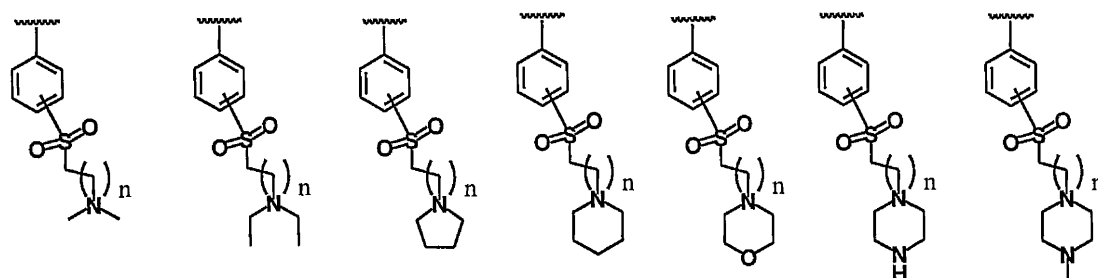
10



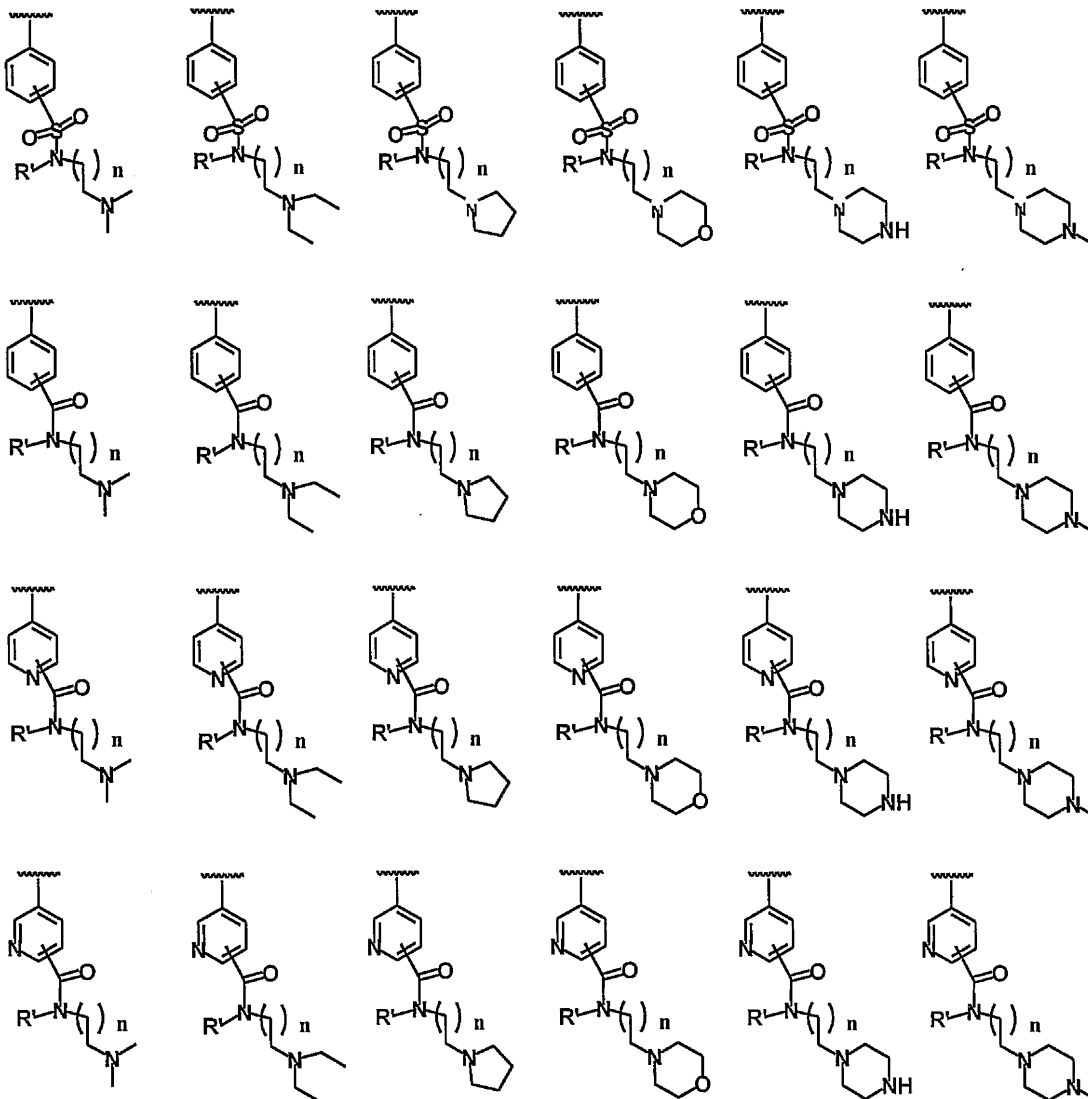
20



30



40



10

20

30

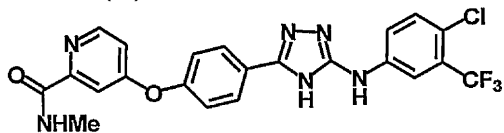
からなる群より選択され；

n は0、1、2、および3からなる群より選択される整数であり；かつ

R' は、水素、 C_1 - C_{18} アルキル、および置換 C_1 - C_{18} アルキルからなる群より選択される、請求項18記載の化合物。

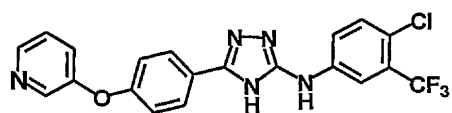
【請求項20】

構造(B)を有する化合物が、下記式(17)～(35)：

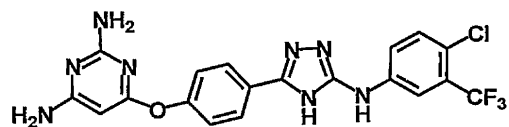


(17)

40

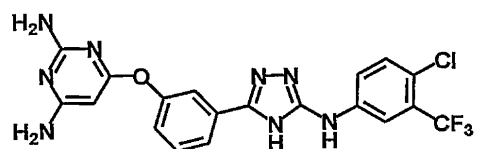


(18)



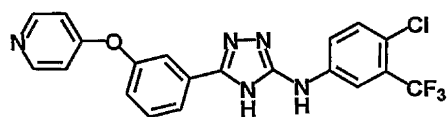
(19)

10

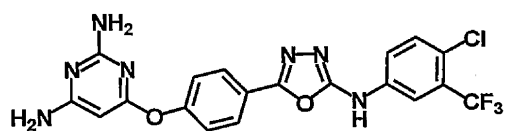


(20)

20

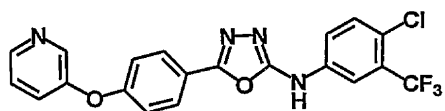


(21)



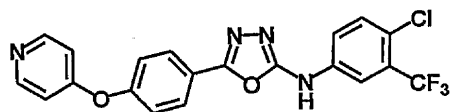
(22)

30

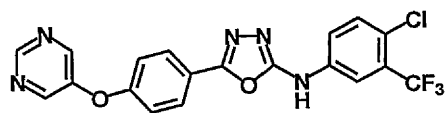


(23)

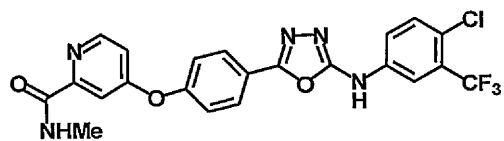
40



(24)

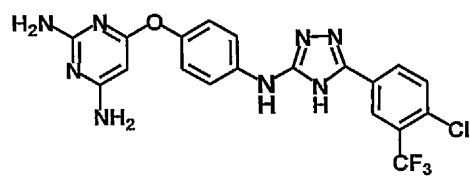


(25)



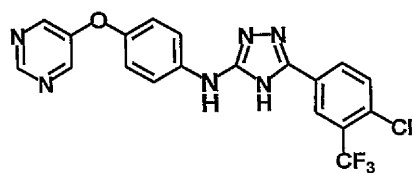
(26)

10

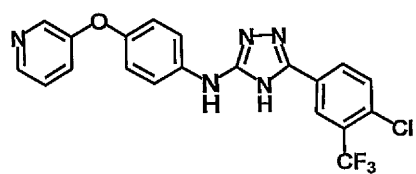


(27)

20

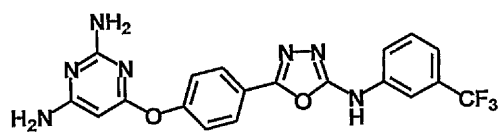


(28)



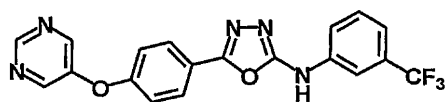
(29)

30

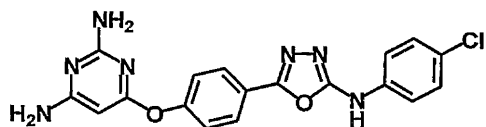


(30)

40

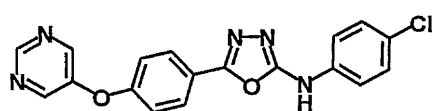


(31)



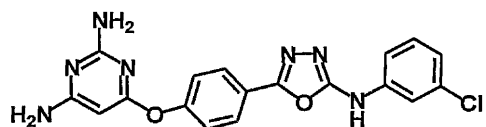
(32)

10

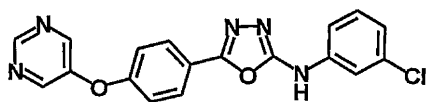


(33)

20



(34)



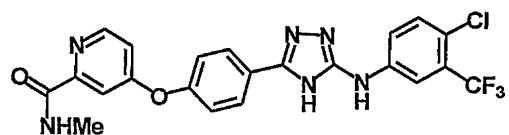
(35)

30

を有する化合物からなる群より選択される、
請求項18記載の化合物。

【請求項 2 1】

下記式：

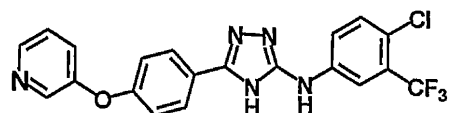


40

を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 2】

下記式：

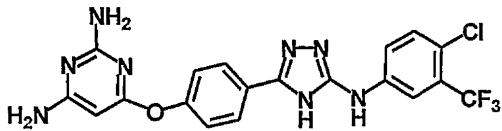


を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 3】

50

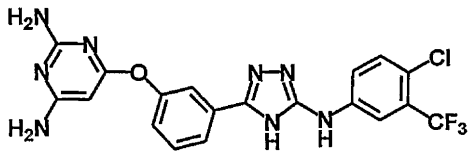
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 4】

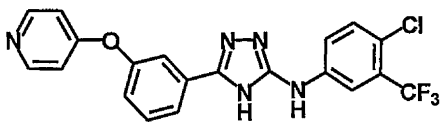
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 5】

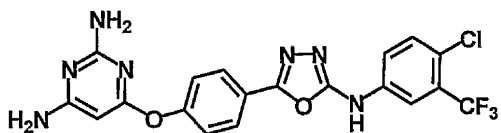
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 6】

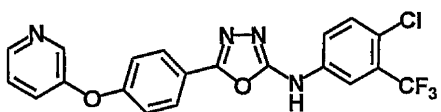
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 7】

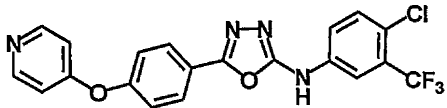
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 8】

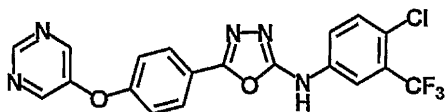
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 9】

下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 0】

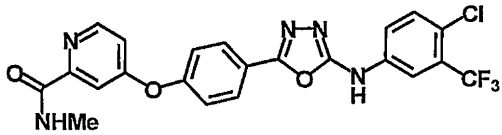
下記式：

10

20

30

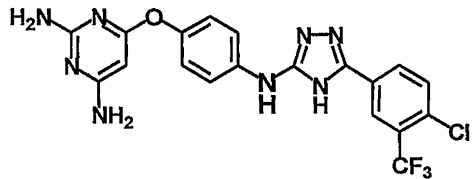
40



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 1】

下記式：

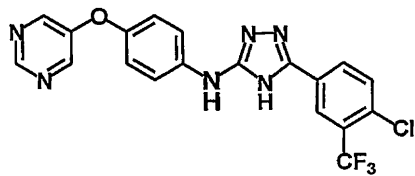


10

を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 2】

下記式：

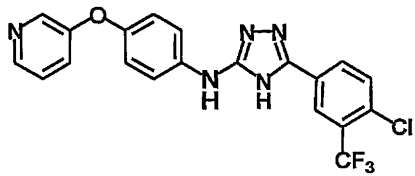


20

を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 3】

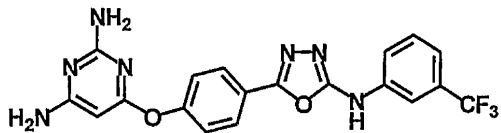
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 4】

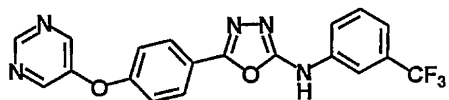
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 5】

下記式：

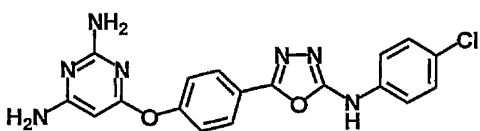


40

を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 6】

下記式：

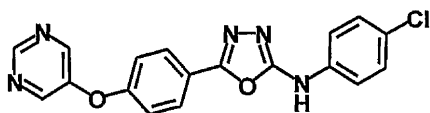


を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 7】

50

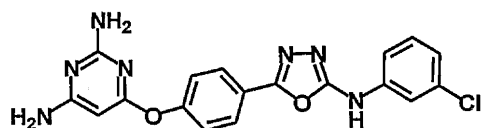
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 8】

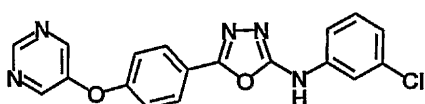
下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 3 9】

下記式：



を有する、請求項20記載の化合物。

【請求項 4 0】

ベンゾトリアジンのベンゼン環に結合された第1の置換基、およびベンゾトリアジンのトリアジン環に結合された第2の置換基を少なくとも有するベンゾトリアジン部分を含み、ここで、

(a) 該第1の置換基は、置換フェニル基、置換ピリジル基、または置換ピリミジル基を含み；かつ

(b) 該第2の置換基は、二級アミノ基、置換アミド基、および置換スルホアミノ基から選択される、
ベンゾトリアジンの誘導体を含む化合物。

【請求項 4 1】

置換ピリジル基における置換基が、アミド部分、アミノアルキル基、カルボキシル基またはカルボキシレート基を含む、請求項40記載の化合物。

【請求項 4 2】

アミド部分中の窒素が、アルキル基、アルキルアミノアルキル基、ピリジル基、アルキルピロリジン基、アルキルモルホリン基、およびアルキルピペラジン基から選択される第3の置換基をさらに有する、請求項41記載の化合物。

【請求項 4 3】

第2の置換基が、ベンゼン、ピリジン、チオフェン、およびイソオキサゾールから選択される化合物から誘導される基を含む、請求項40記載の化合物。

【請求項 4 4】

ベンゼンから誘導される基が、tert-ブチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メトキシフェニル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノフェニル、アミノフェニル、トリフルオロエトキシフェニル、トリフルオロメトキシクロロフェニル、トリフルオロメトキシプロモフェニル、トリフルオロエトキシクロロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルクロロフェニル、クロロトルイル、N-フェニルアセトアミド、N,N-アルキル-ベンズアミド、イソプロポキシフェニル、アルコキシフェニル、ジアルコキシフェニル、アセチルフェニルから選択される、請求項43記載の化合物。

【請求項 4 5】

複素環部分に架橋されているベンゼンから誘導される部分を含む化合物であって、

(a) 該ベンゼンから誘導される部分が、酸素結合を介してベンゼン分子に連結されたピリジル基、およびスルホニル基から選択される置換基を有するベンゼンの分子を含み；か

10

20

30

40

50

つ

(b)該複素環部分が、トリアジン、トリアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピリジン、オキサゾール、ピラゾール、ピロール、イミダゾール、チアジアゾールから選択される、化合物。

【請求項 4 6】

ピリジル基が、アミド部分、アルキルアミノ基、またはカルボキシル基を含む第1の置換基を含む、請求項45記載の化合物。

【請求項 4 7】

アミド部分中の窒素が、アルキル基、アルキルアミノアルキル基、ピリジル基、アルキルピロリジン基、アルキルモルホリン基、およびアルキルピペラジン基から選択される第2の置換基をさらに有する、請求項46記載の化合物。

10

【請求項 4 8】

複素環部分が、該複素環部分に連結された第3の置換基を含み、ここで、該第3の置換基が、二級アミノ基、置換アミド基、および置換スルホアミノ基から選択される、請求項45記載の化合物。

【請求項 4 9】

第3の置換基が、ベンゼン、チオフェン、およびイソオキサゾールから選択される化合物から誘導される基を含む、請求項48記載の化合物。

【請求項 5 0】

20

ベンゼンから誘導される基が、tert-ブチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メトキシフェニル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノフェニル、アミノフェニル、トリフルオロエトキシフェニル、トリフルオロメトキシクロロフェニル、トリフルオロメトキシプロモフェニル、トリフルオロエトキシクロロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルクロロフェニル、クロロトルイル、N-フェニルアセトアミド、N,N-アルキル-ベンズアミド、イソプロポキシフェニル、アルコキシフェニル、ジアルコキシフェニル、アセチルフェニルから選択される、請求項49記載の化合物。

【請求項 5 1】

ベンゼン誘導部分と複素環部分との間の架橋が単結合または窒素原子を含む、請求項45記載の化合物。

30

【請求項 5 2】

有効量の化合物をその必要がある被験体に投与する工程を含み、ここで該化合物が構造(A)、(B)またはその組み合わせにおいて示される、障害を治療するための方法。

【請求項 5 3】

障害が、癌、眼疾患、炎症、乾癬、およびウイルス感染からなる群より選択される、請求項52記載の方法。

【請求項 5 4】

癌が、消化管/胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、腎臓癌、肺癌、筋肉腫、骨肉腫、膀胱癌または脳腫瘍である、請求項53記載の方法。

40

【請求項 5 5】

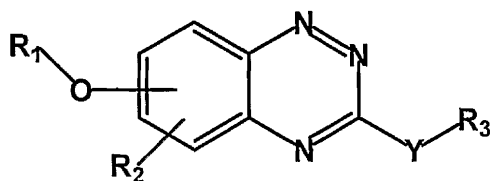
障害がキナーゼと関連している、請求項52記載の方法。

【請求項 5 6】

障害がMAPKキナーゼ経路と関連している、請求項55記載の方法。

【請求項 5 7】

構造(A)：

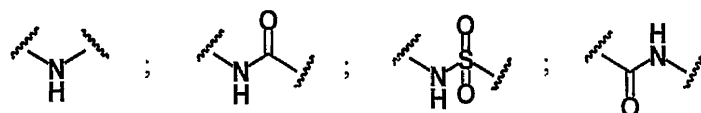


(A)

を有する化合物の有効量をその必要がある被験体に投与する工程を含む、障害を治療するための方法であって、
式中、

10

Yは存在しないか、または



からなる群より選択される部分であり；

R₁は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される置換基であり；

R₂は、水素、ヒドロキシル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、-NO₂、-NH₂、および-C≡Nからなる群より選択される置換基であり；かつ

20

R₃は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される置換基である、
方法。

【請求項58】

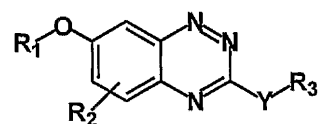
R₁が、C₆-C₁₂アリール；N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有するC₃-C₁₂ヘテロアリール、N、SおよびOから選択される0~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₀シクロアルキル、置換C₆-C₁₂アリール、N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₂ヘテロアリール、C₇-C₂₄アラルキル；C₇-C₂₄アルキルアリール；置換C₇-C₂₄アラルキル；および置換C₇-C₂₄アルカリルからなる群より選択され；

R₃が、C₆-C₁₂アリール；N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有するC₃-C₁₂ヘテロアリール、N、SおよびOから選択される0~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₀シクロアルキル、置換C₆-C₁₂アリール、N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₂ヘテロアリール、C₇-C₂₄アラルキル；C₇-C₂₄アルキルアリール；置換C₇-C₂₄アラルキル；および置換C₇-C₂₄アルカリルからなる群より選択される、
請求項57記載の方法。

30

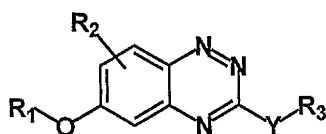
【請求項59】

構造(A)を有する化合物が、構造(A1)、(A2)、(A3)、および(A4)：

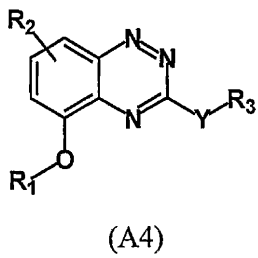
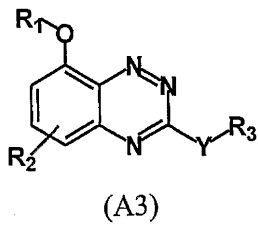


(A1)

40



(A2)

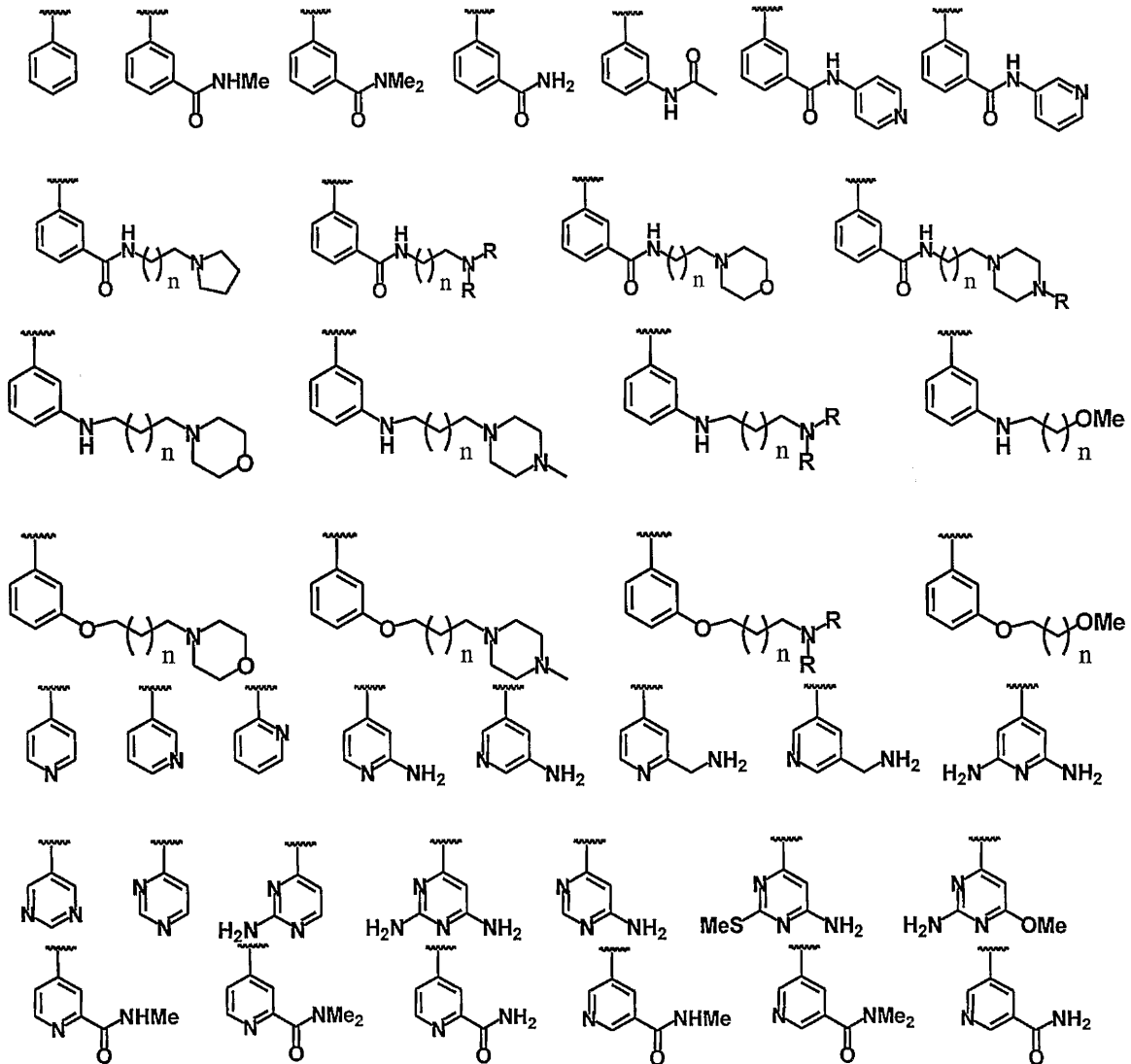


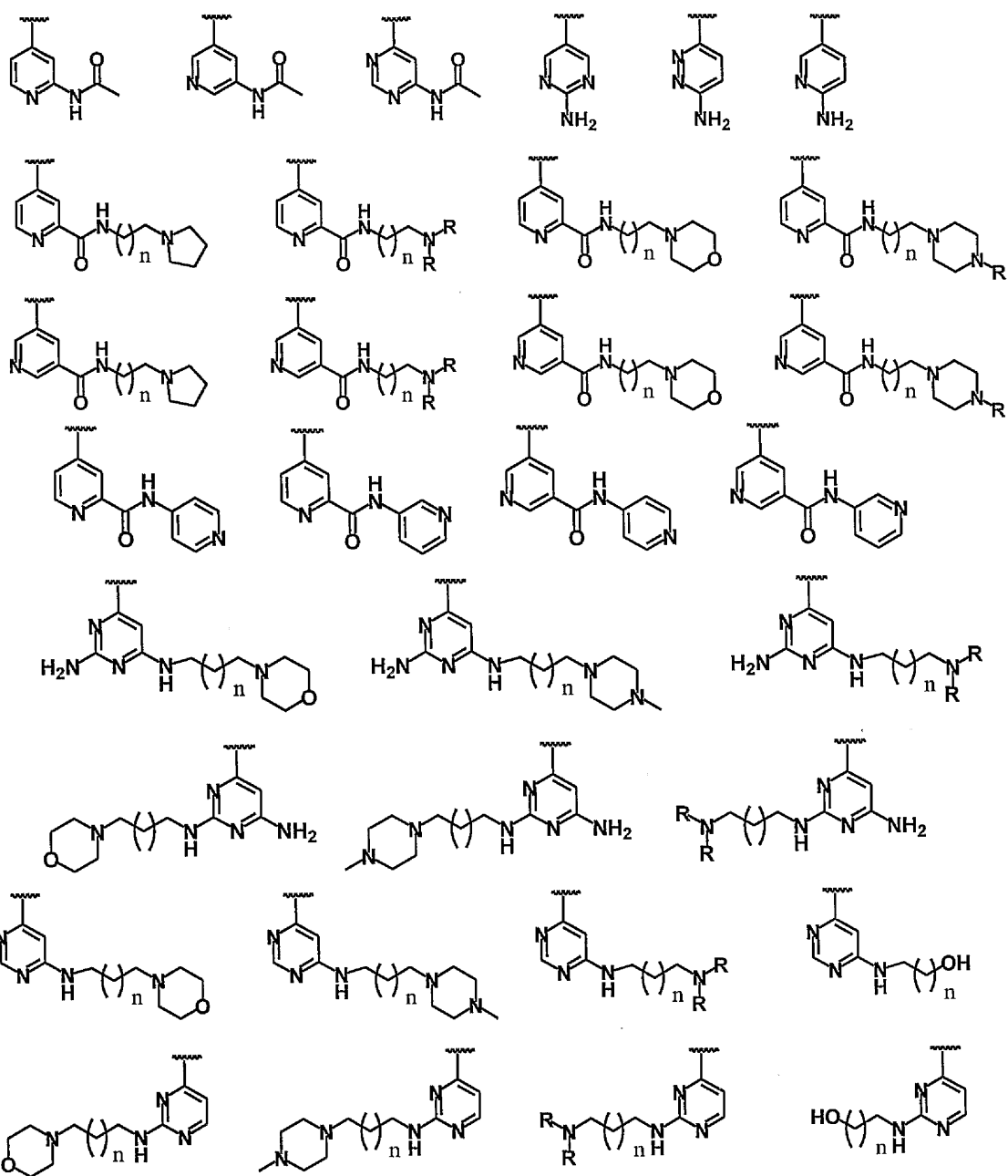
10

を有する化合物の群より選択される、請求項57記載の方法。

【請求項 60】

R₁ は

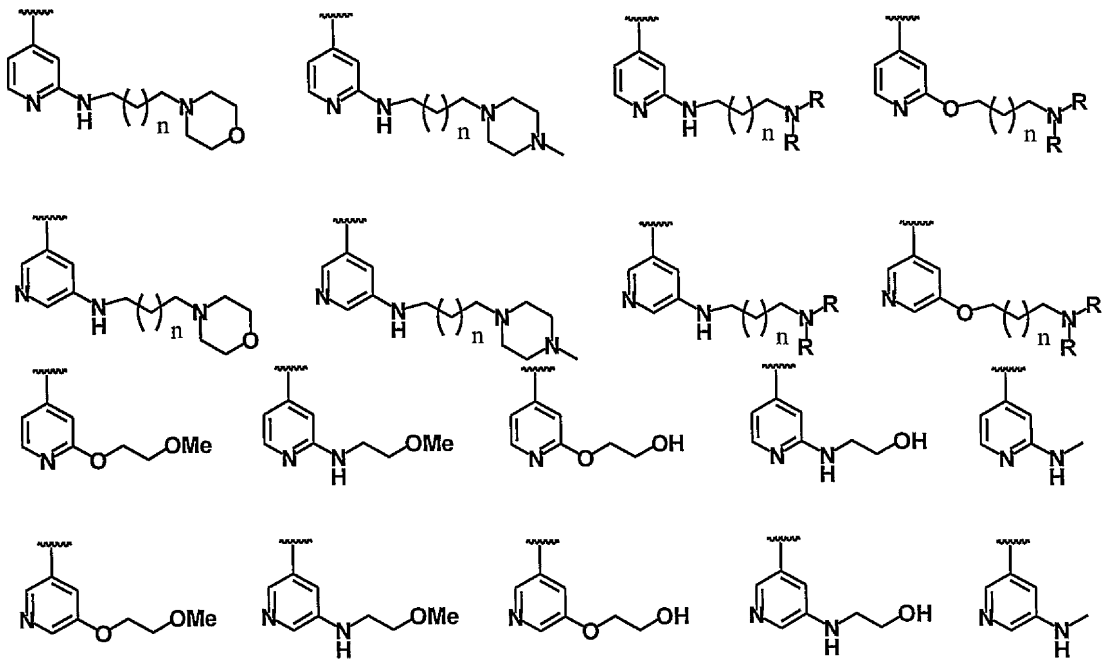




10

20

30

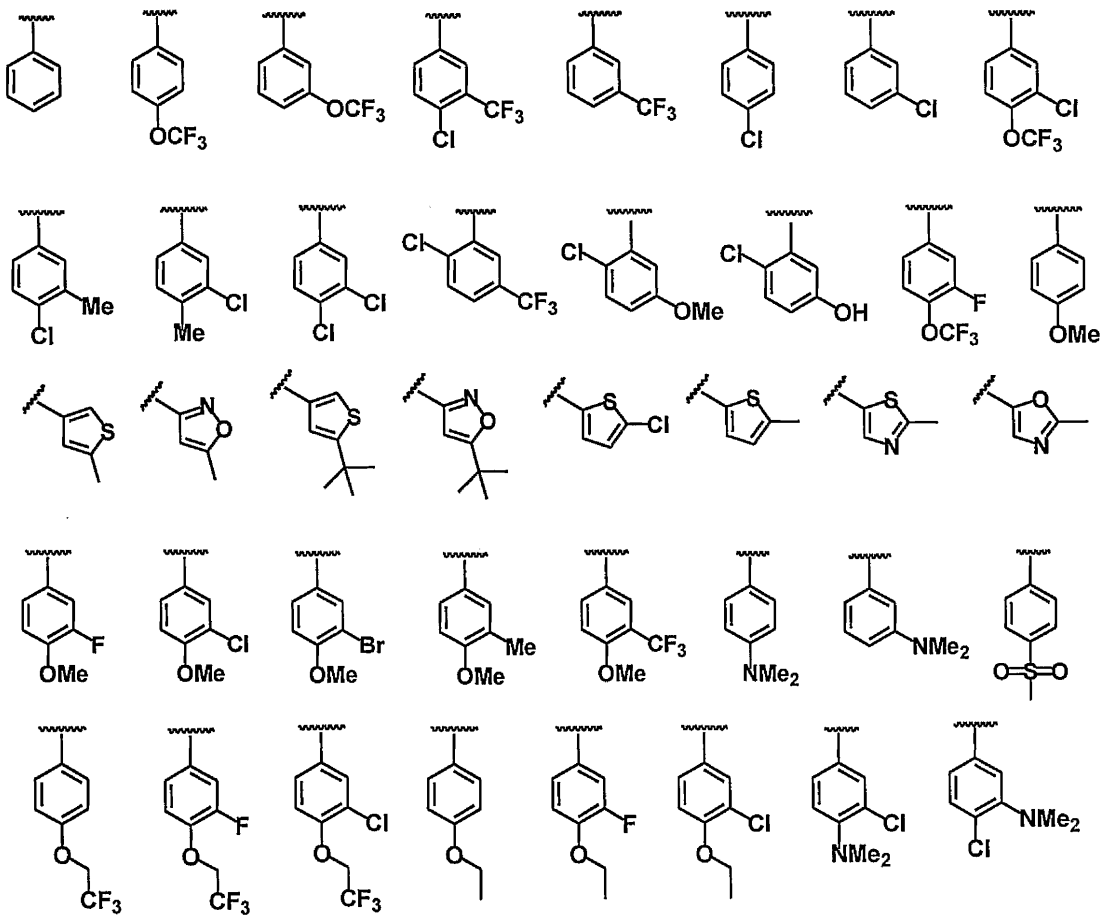


10

からなる群より選択され；

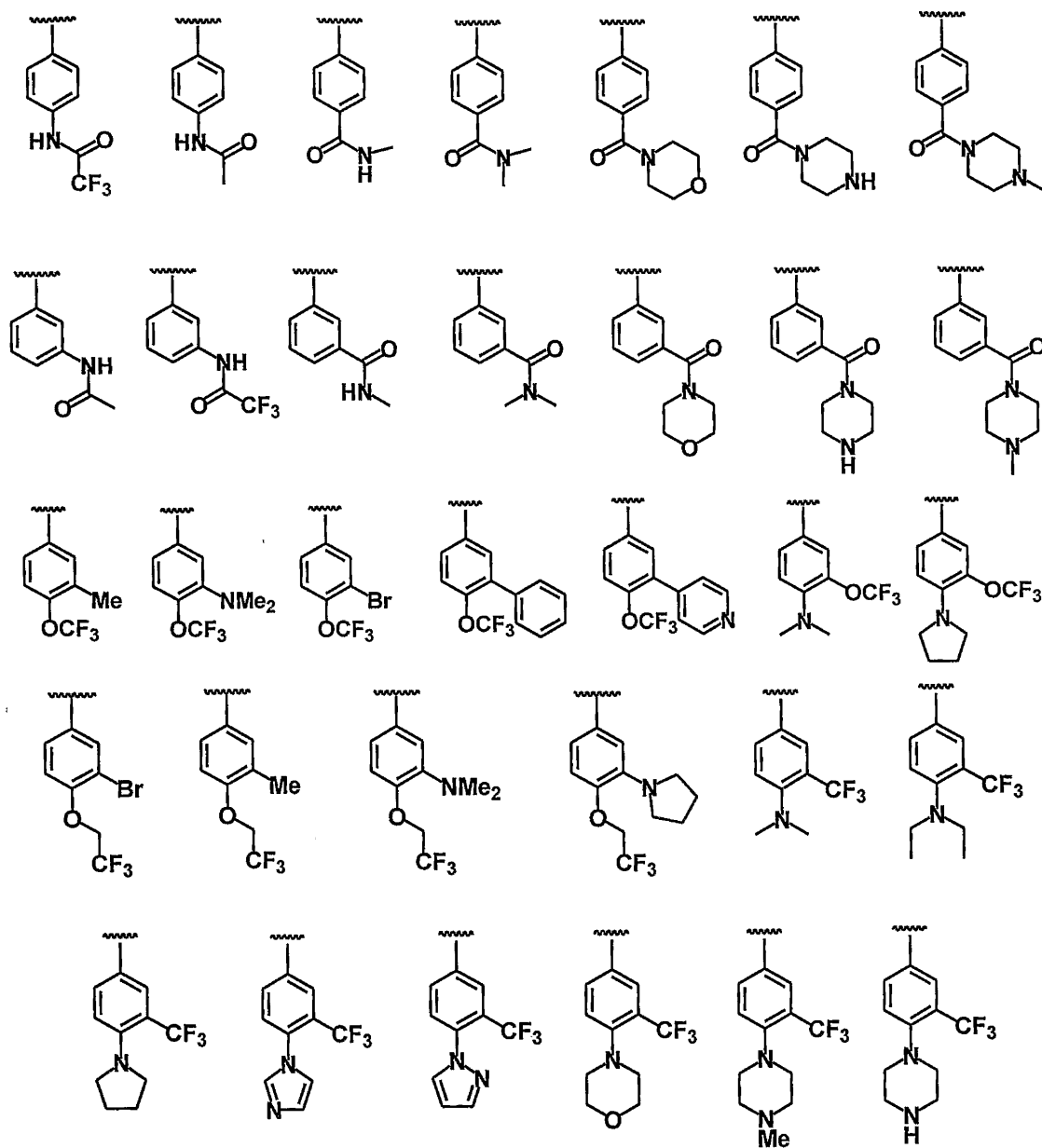
R_3 は

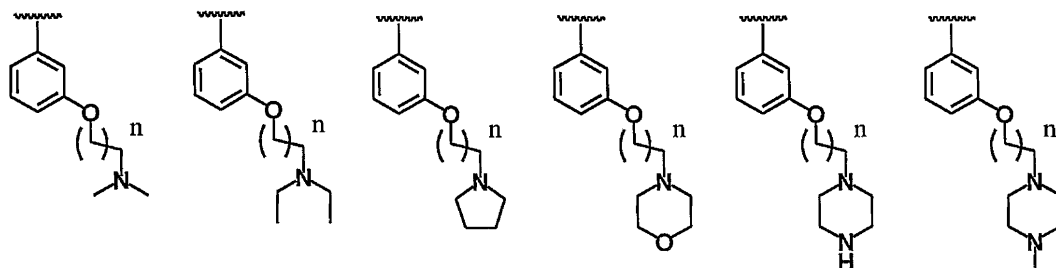
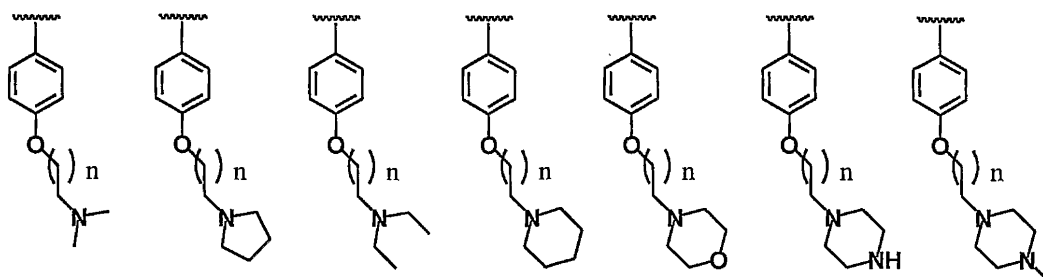
20



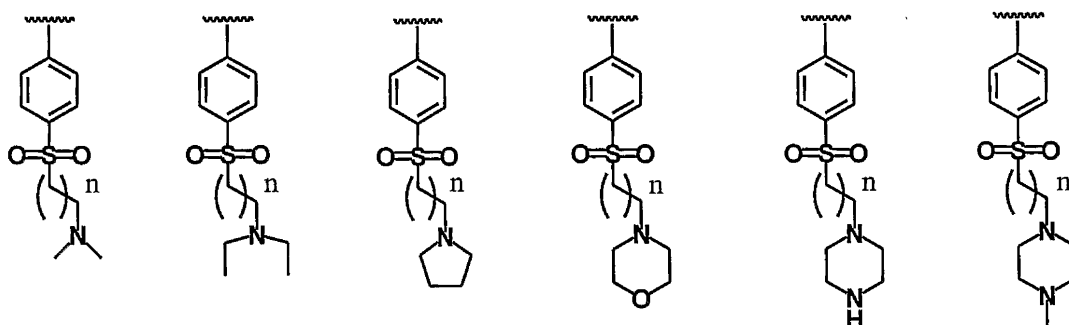
30

40

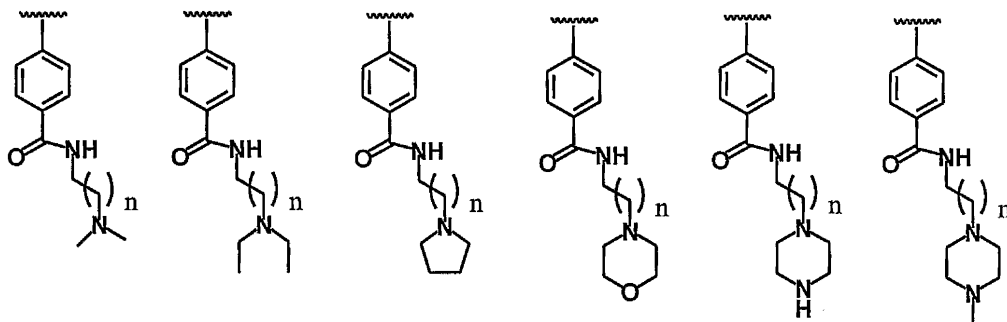




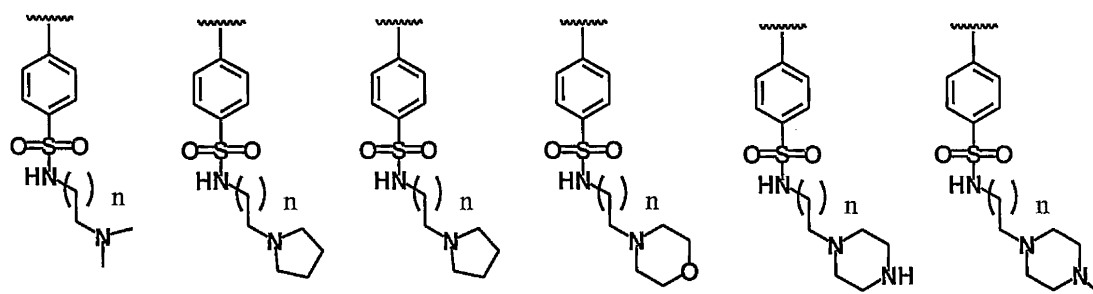
10



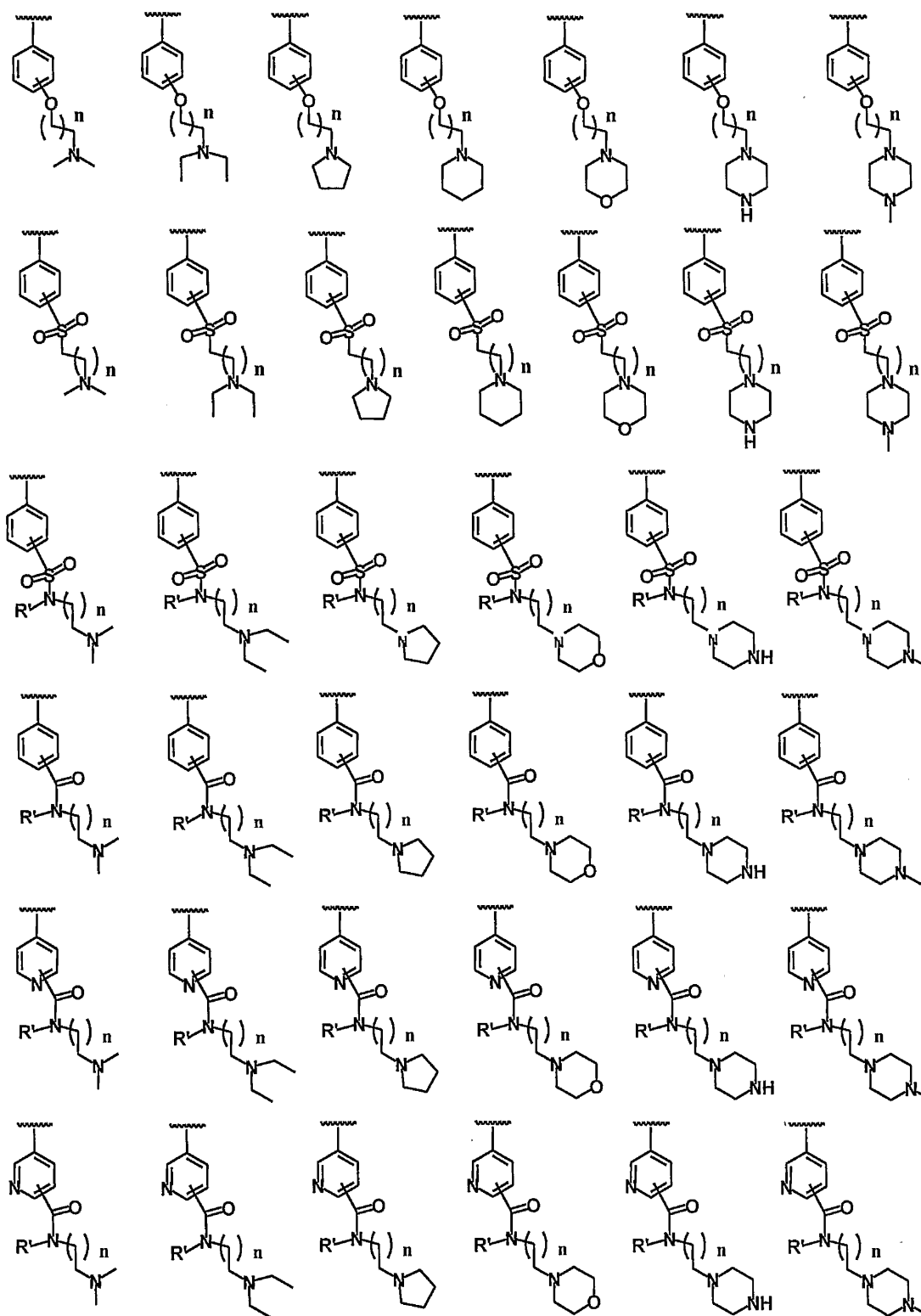
20



30



40

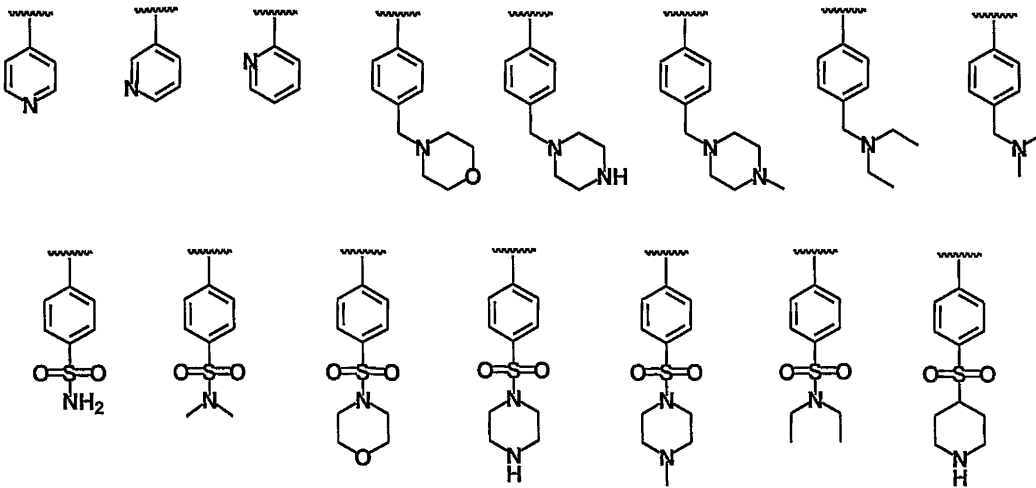


10

20

30

40



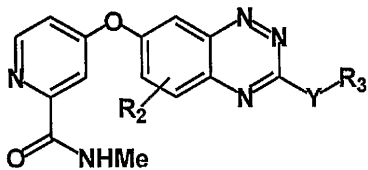
10

からなる群より選択され；かつ

nは0、1、2、および3からなる群より選択される整数である、
請求項57記載の方法。

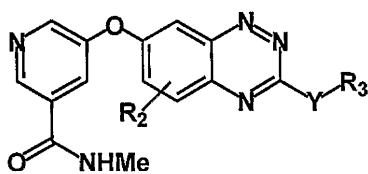
【請求項 6 1】

構造(A1)を有する化合物が構造(1)および(2)：



20

(1)



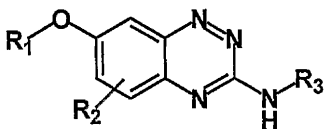
30

(2)

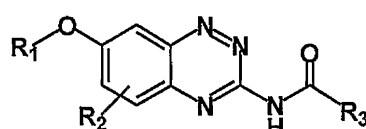
を有する化合物からなる群より選択される、請求項59記載の方法。

【請求項 6 2】

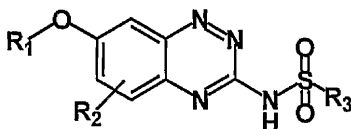
構造(A1)を有する化合物が構造(3)、(4)、(5)および(6)：



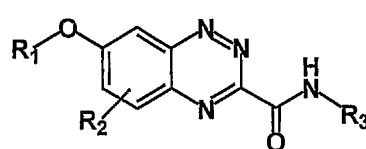
(3)



(4)



(5)



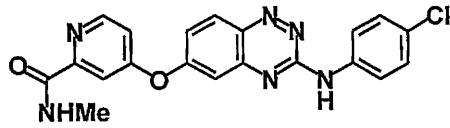
(6)

40

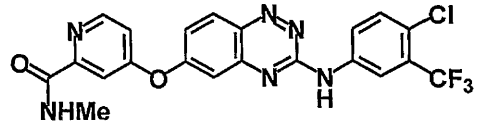
を有する化合物からなる群より選択される、請求項59記載の方法。

【請求項 6 3】

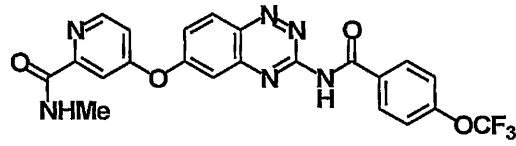
構造(A1)を有する化合物が構造(7)～(16)：



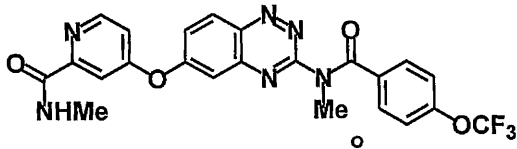
(7)



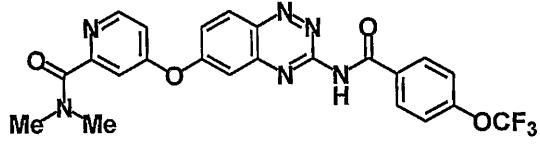
(8)



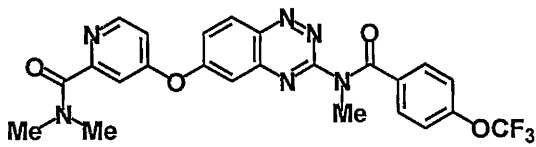
(9)



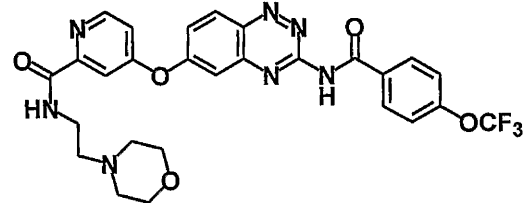
(10)



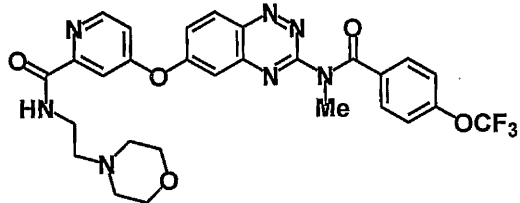
(11)



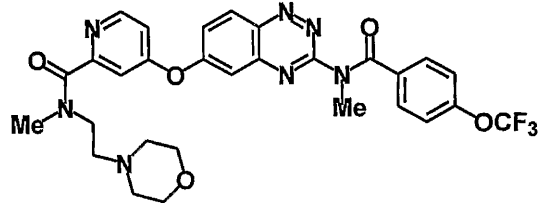
(12)



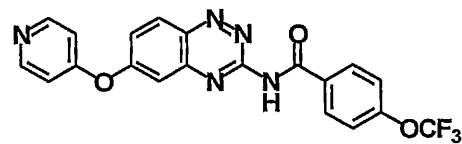
(13)



(14)



(15)

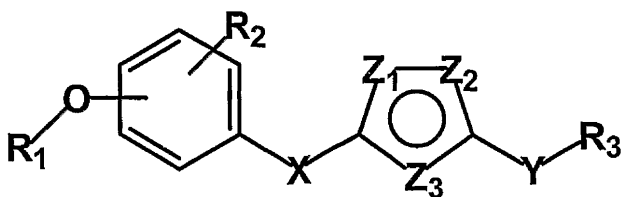


(16)

を有する化合物からなる群より選択される、請求項62記載の方法。

【請求項64】

構造(B)：



(B)

を有する化合物の有効量をその必要がある被験体に投与する工程を含む、障害を治療する

10

20

30

40

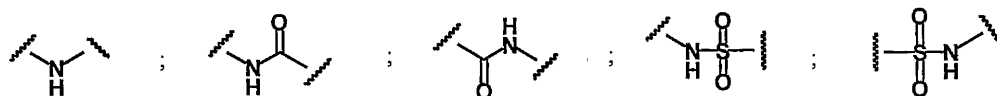
50

ための方法であって、
式中、

Z_1 、 Z_2 および Z_3 の各々は、N、CH、N=CH、O、SおよびN- R^4 からなる群より独立して選択され、 R^4 は、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 の少なくとも1つがCHではないというさらなる条件下で、水素または低級アルキルであり；

Xは存在しないか、またはNHであり；ならびに

Yは存在しないか、または下記部分：



10

からなる群より選択され；

R_1 は、1～3個のヘテロ原子を有する非置換または置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリールであり；

R_2 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_{18} アルキル、-OH、-NO₂、-CN、 C_1 - C_{18} アルコキシ、-NHSO₂ R^5 、-SO₂NHR⁵、-NHCOR⁵、-NH₂、-NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶からなる群より選択され、ここで、 R^5 および R^6 は、水素、 C_1 - C_{18} アルキル、および置換 C_1 - C_{12} アルキルからなる群より独立して選択され；ならびに

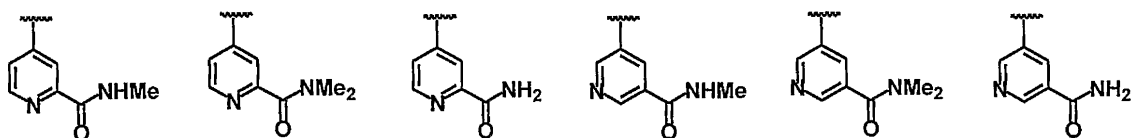
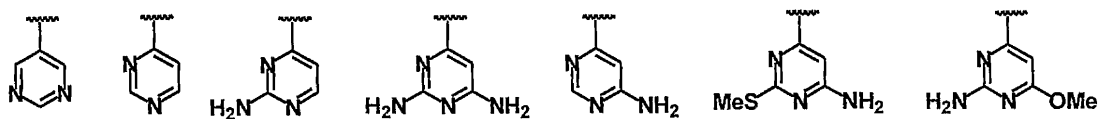
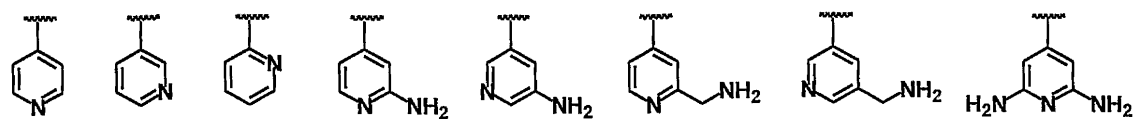
R_3 は、水素、 C_1 - C_{18} アルキル、置換 C_1 - C_{12} アルキル、 C_1 - C_{12} シクロアルキル、置換 C_1 - C_{12} シクロアルキル、0～3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_6 - C_{12} アリール、置換 C_6 - C_{12} アリール、複素環、置換複素環、1～3個のヘテロ原子を有する C_3 - C_{12} ヘテロアリール、1～3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリール、 C_7 - C_{24} アラルキル、置換 C_7 - C_{24} アラルキル、 C_7 - C_{24} アルキルアリール、および置換 C_7 - C_{24} アルカリルからなる群より選択される、

20

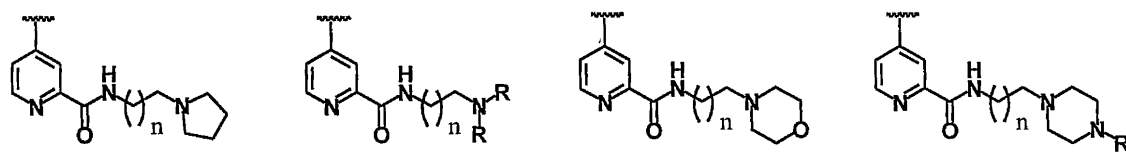
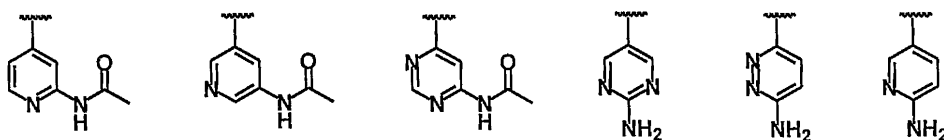
方法。

【請求項 6 5】

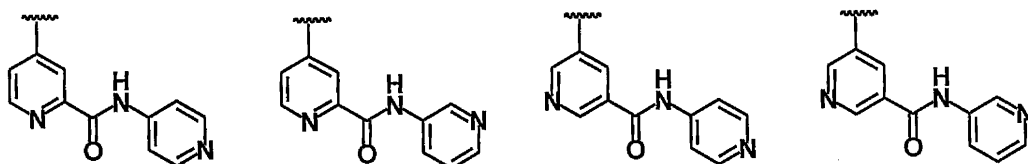
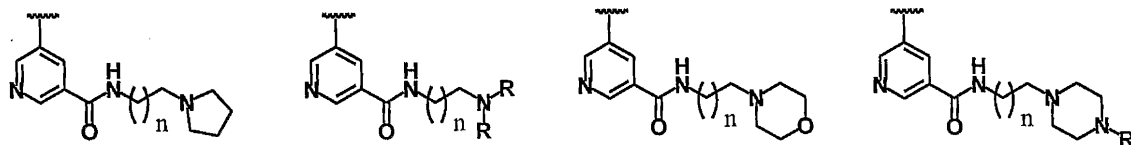
R_1 は



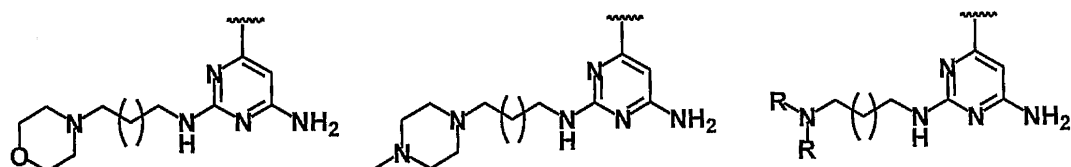
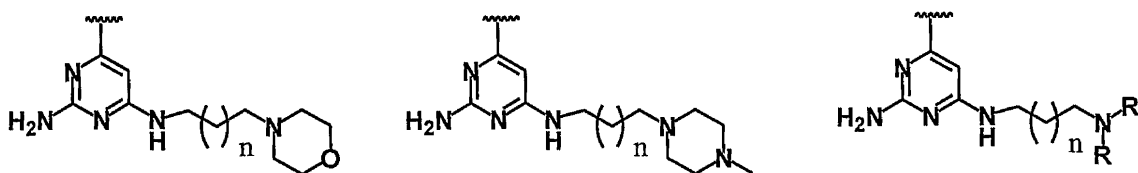
10



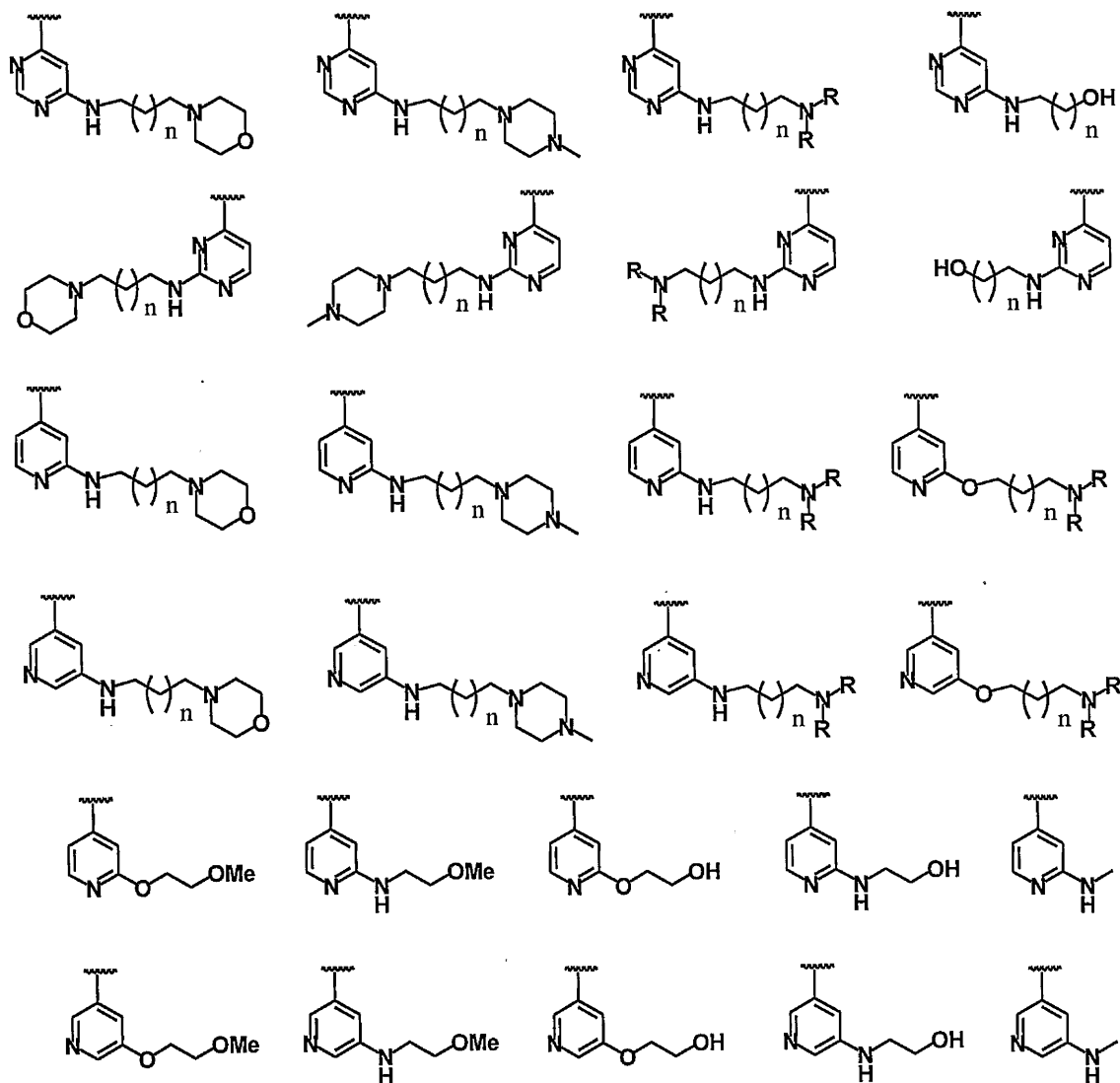
20



30



40



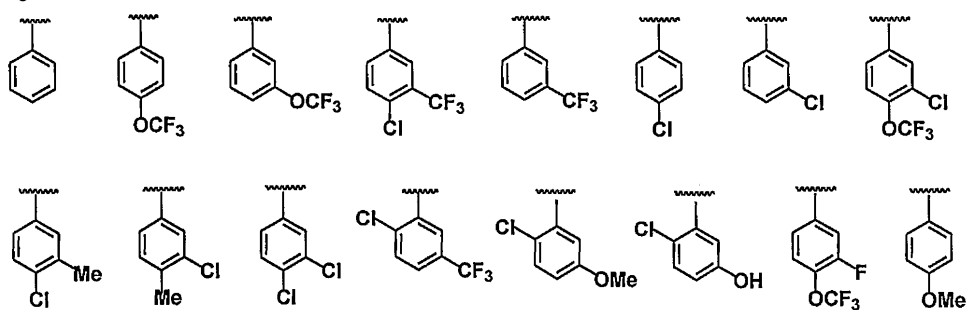
10

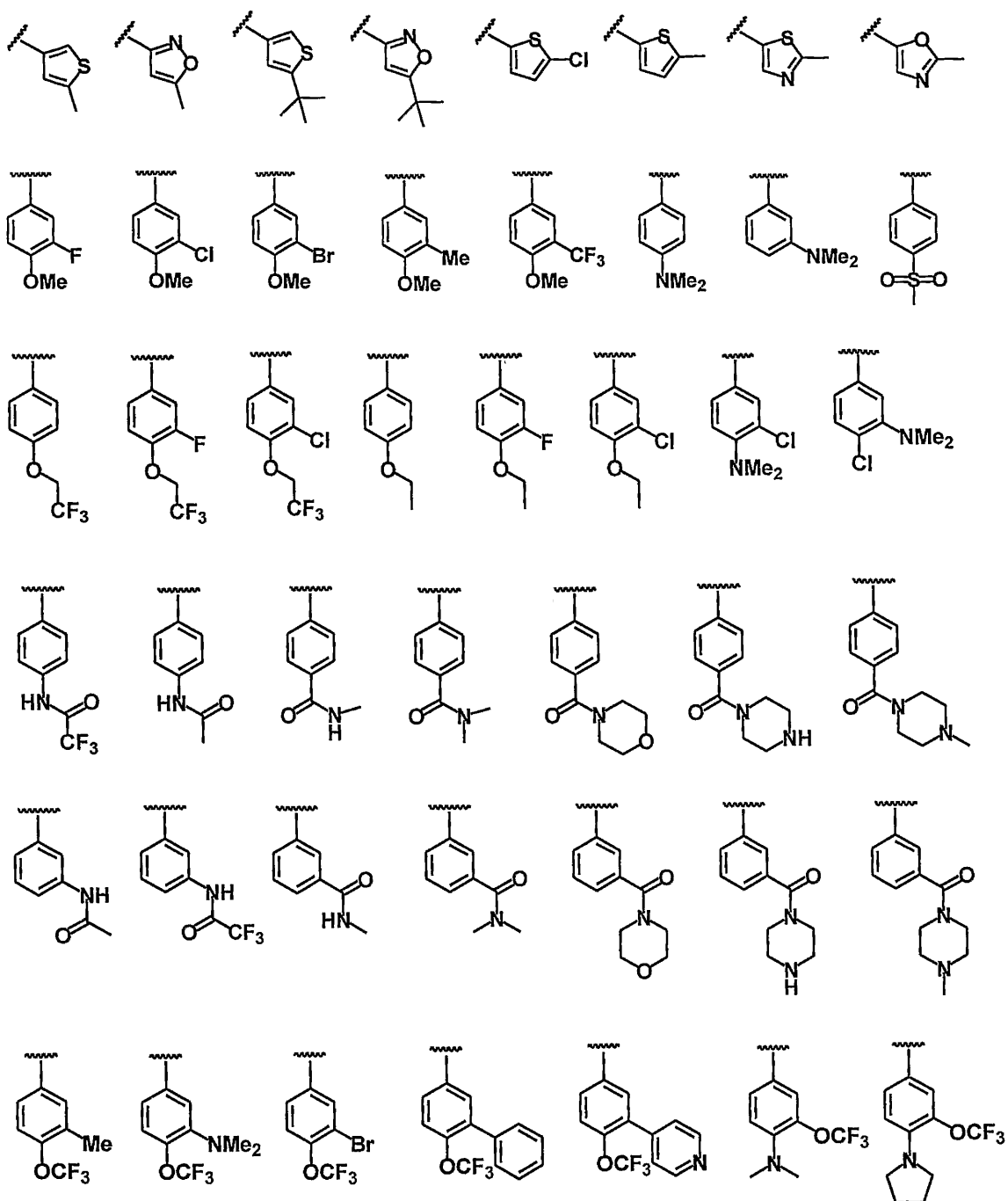
20

30

からなる群より選択され；

R₃は

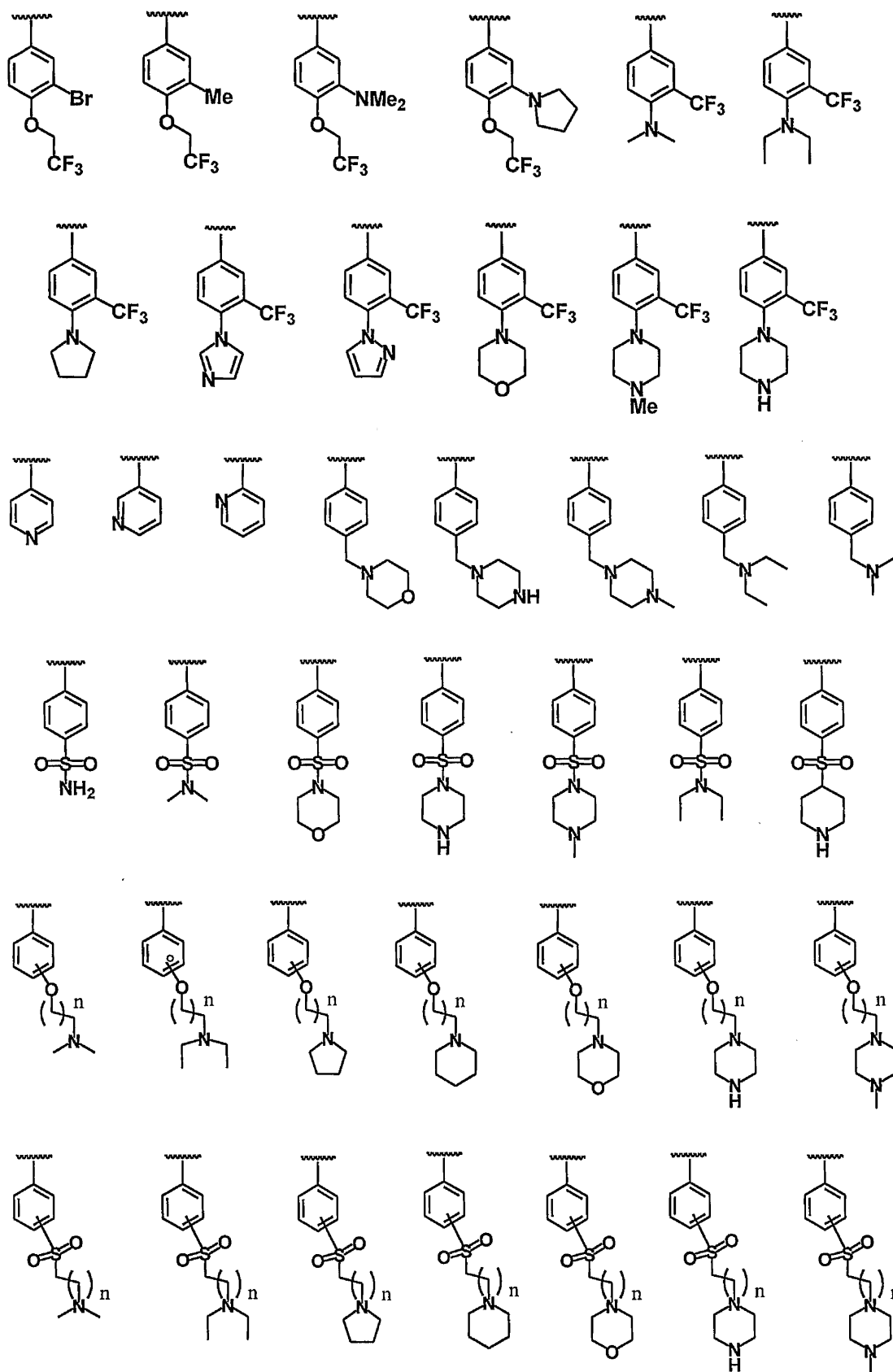


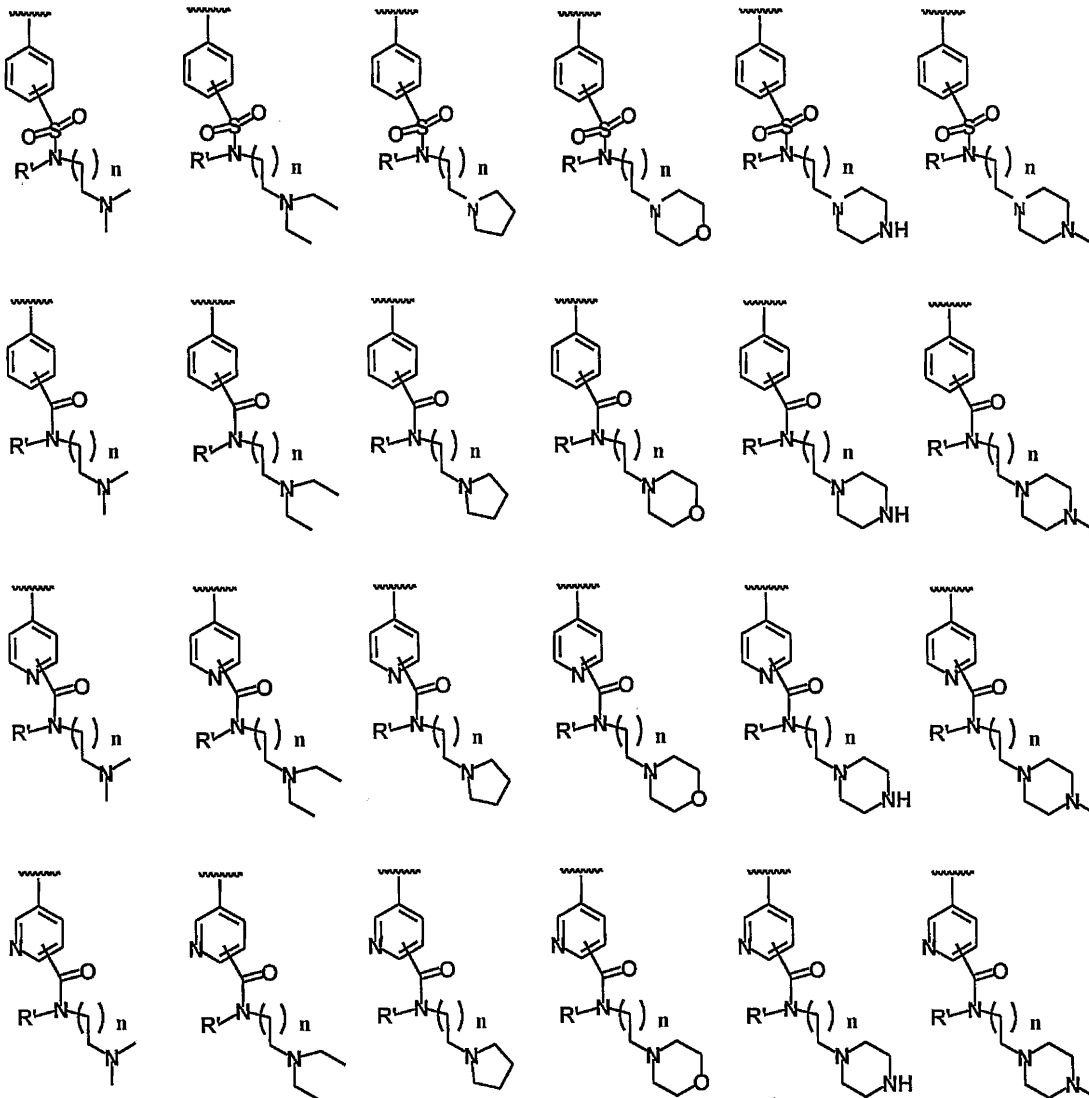


10

20

30





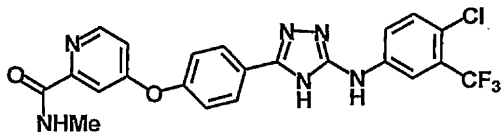
からなる群より選択され；

n は0、1、2、および3からなる群より選択される整数であり；かつ

R' は、水素、 C_1 - C_{18} アルキル、および置換 C_1 - C_{18} アルキルからなる群より選択される、請求項64記載の方法。

【請求項 6 6】

構造(B)を有する化合物が、下記式(17)～(35)：



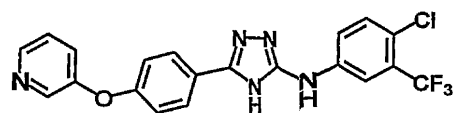
(17)

10

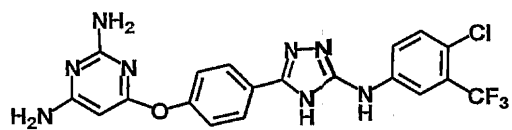
20

30

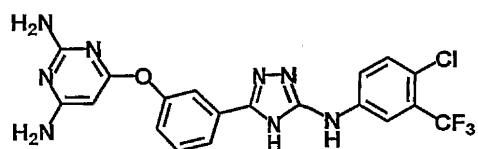
40



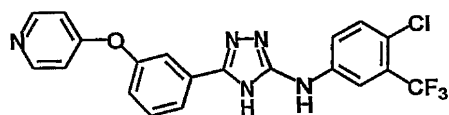
(18)



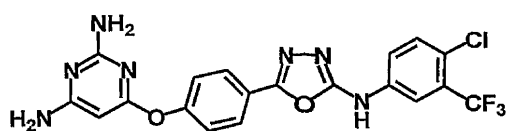
(19)



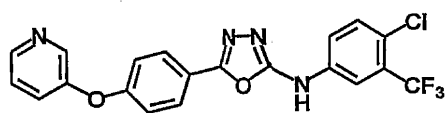
(20)



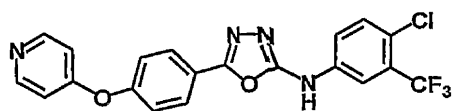
(21)



(22)



(23)



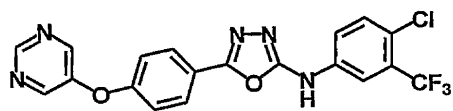
(24)

10

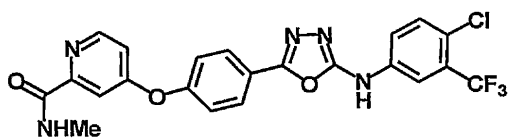
20

30

40

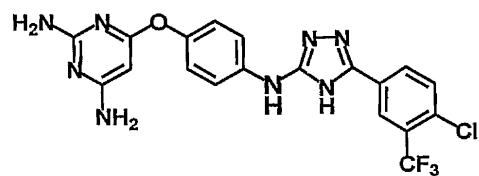


(25)



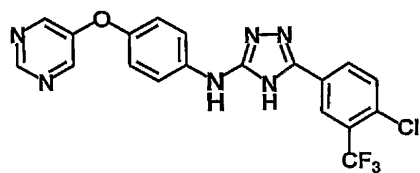
(26)

10



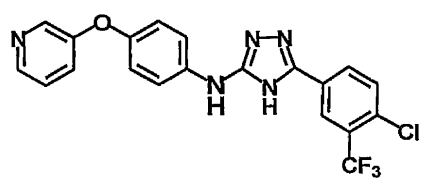
(27)

20

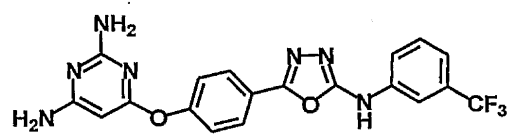


(28)

30

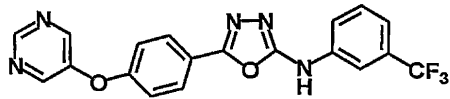


(29)

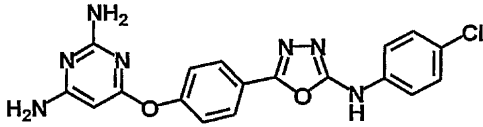


(30)

40

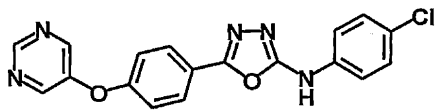


(31)



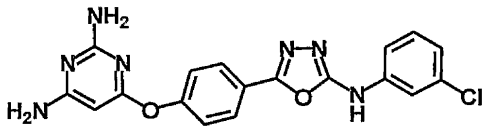
(32)

10



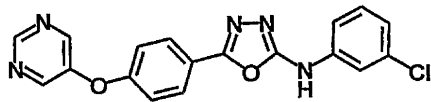
(33)

20



(34)

30



(35)

を有する化合物からなる群より選択される、
請求項64記載の化合物。

40

【請求項 6 7】

障害が、癌、眼疾患、炎症、乾癬、およびウイルス感染からなる群より選択される、請求項57または64に記載の方法。

【請求項 6 8】

癌が、消化管/胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、腎臓癌、肺癌、筋肉腫、骨肉腫、膀胱癌または脳腫瘍である、請求項67記載の方法。

【請求項 6 9】

薬学的に許容されるキャリア中に構造(A)、(B)またはその任意の組み合わせにおいて示される化合物を含む、薬学的組成物。

50

【請求項 70】

パッケージング材料および該パッケージング材料中に含まれる薬学的組成物を含む製造品であって、ここで、該パッケージング材料は、該薬学的組成物を障害の治療のために使用することができることを示すラベルを含み、該薬学的組成物が、構造(A)、(B)またはその任意の組み合わせにおいて示される化合物を含む、製造品。

【請求項 71】

パッケージング材料および該パッケージング材料中に含まれる薬学的組成物を含む製造品であって、ここで、該パッケージング材料は、該薬学的組成物を癌の治療のために使用することができることを示すラベルを含み、該薬学的組成物が、構造(A)、(B)またはその任意の組み合わせにおいて示される化合物を含む、製造品。

10

【請求項 72】

構造(A)、(B)もしくはその任意の組み合わせにおいて示される少なくとも1種の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、結晶型および個々のジアステレオマーの治療有効量を、そのような治療が必要な被験体へ投与する工程を含む、障害を治療する方法。

【請求項 73】

障害が、癌、眼疾患、炎症、乾癬、およびウイルス感染からなる群より選択される、請求項72記載の方法。

【請求項 74】

癌が、消化管/胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、腎臓癌、肺癌、筋肉腫、骨肉腫、膀胱癌または脳腫瘍である、請求項73記載の方法。

20

【請求項 75】

化学療法剤、免疫調節剤、治療抗体またはプロテインキナーゼ阻害剤と組み合わせた、構造(A)、(B)もしくはその任意の組み合わせにおいて示される少なくとも1種の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、結晶型および個々のジアステレオマーの治療有効量を、そのような治療が必要な被験体へ投与する工程を含む、障害を治療する方法。

【請求項 76】

構造(A)、(B)またはその任意の組み合わせにおいて示される化合物の治療有効量を被験体に投与し、それによって被験体を治療する工程を含む、癌を有する被験体を治療する方法。

30

【請求項 77】

構造(A)、(B)もしくはその任意の組み合わせにおいて示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、結晶型および個々のジアステレオマー、ならびに薬学的に許容されるキャリアの組み合わせを合わせる工程を含む、薬学的組成物を作製するためのプロセス。

【請求項 78】

薬学的に許容されるキャリア中に構造(A1)において示される化合物を含む、薬学的組成物。

40

【請求項 79】

薬学的に許容されるキャリア中に構造(A2)において示される化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 80】

薬学的に許容されるキャリア中に構造(A3)において示される化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 81】

薬学的に許容されるキャリア中に構造(A4)において示される化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 82】

50

薬学的に許容されるキャリア中に構造(B)において示される化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 8 3】

構造(A)、(B)またはその任意の組み合わせにおいて示される化合物と組み合わせて、有効量の治療抗体、化学療法剤または免疫毒性剤をその必要がある被験体に投与し、それによって被験体における癌または腫瘍を治療する工程を含む、被験体における癌または腫瘍を治療するための方法。

【請求項 8 4】

治療剤および構造(A1)、(A2)、(A3)、(A4)、またはその任意の組み合わせにおいて示される少なくとも1種の化合物を、被験体中の癌を治療するための有効濃度で含む薬学的組成物。

10

【請求項 8 5】

癌が、消化管/胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、腎臓癌、肺癌、筋肉腫、骨肉腫、膀胱癌または脳腫瘍である、請求項84記載の組成物。

【請求項 8 6】

癌が結腸癌または肺癌である、請求項85記載の組成物。

【請求項 8 7】

治療剤が、代謝拮抗物質、DNA架橋剤、アルキル化剤；トポイソメラーゼI阻害剤、微小管阻害剤、ピンカアルカロイド、マイトマイシン型抗生物質、およびブレオマイシン型抗生物質である、請求項84記載の方法。

20

【請求項 8 8】

治療剤が、メトトレキサート、シスプラチン/カルボプラチン；カンブシル(canbusil)；ダクチノマイシン；タキソール(パクリタキセル)、葉酸代謝拮抗物質、コルヒチン、デメコリン、エトポシド、タキサン/タキソール、ドセタキセル、ドキソルビシン、アントラサイクリン系抗生物質、ドキソルビシン、ダウノルビシン、カルミノマイシン(carminomycin)、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン(mithoxanthrone)、4-ジメトキシ-ダウノマイシン、11-デオキシダウノルビシン、13-デオキシダウノルビシン、アドリアマイシン-14-ベンゾアート、アドリアマイシン-14-オクタノアートまたはアドリアマイシン-14-ナフタレンアセタート、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、5-フルオロ

30

ウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、テザシタビン(tezacitabine)、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、イマチニブ、アントラサイクリン、リツキシマブ、トラスツズマブである、請求項84記載の方法。

【請求項 8 9】

治療剤がドキソルビシン、ドセタキソール、またはタキソールである、請求項88記載の方法。

【請求項 9 0】

治療剤が、トラスツズマブ、ペバシズマブ、OSI-774、またはビタキシン(Vitaxin)である、請求項84記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、一般的には、種々の障害、疾患および病理学的状態を治療するための化合物の使用、およびより詳細には、治療目的のための種々の複素環化合物の使用に関する。

【0002】

関連出願の相互参照

本願は、米国特許法第119条(e)の下で、その全体の内容が参照により本明細書に組み入れられる、親出願である2004年8月25日に出願された米国シリアル番号60/604,298、および2005年7月1日に出願された60/696,168の優先権の恩典を主張する。

50

【背景技術】

【0003】

背景

キナーゼは、細胞の増殖および死、生存、移動、分化、遺伝子発現、代謝、タンパク質合成、ならびに細胞周期調節を制御する、シグナル伝達のカスケードに關与する細胞タンパク質の大きなファミリーである。これらのシグナルがそれによって伝達される共通のメカニズムは可逆的リン酸化であり、これは、これらの酵素のコンホメーションの変化を誘導し、それらの構造および機能を変化させる。これまでに発見された全体のキナーゼゲノムは、500個を超える個々のタンパク質およびそれらのアイソフォームを組み入れている。このゲノムツリーの異なる枝は、セリン/スレオニン残基またはチロシンのいずれかをリン酸化するための特異的な基に特徴付けられてきた。あるキナーゼは、セリン/スレオニンと同様に、チロシンの基質リン酸化が可能である二重特異性を示す。さらなる区別は、細胞中におけるそれらの局在によって行うことができる。膜貫通受容体型プロテインキナーゼは、リガンド結合が可能である細胞外ドメインを示す。これらのリガンド結合メカニズムは、細胞内機能を制御するシグナルのカスケードを開始するキナーゼ触媒ドメインの活性化を引き起こす。受容体型プロテインキナーゼの例は、EGF、FGF、PDGFおよびIGFのような増殖因子である。非受容体型プロテインキナーゼは、内部細胞表面膜から細胞核までの細胞の多くの区画中で見い出すことができる。非受容体型プロテインキナーゼの1つの例は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)であり、これは、増殖因子、例えば、VEGFまたはホルモンを介して外部細胞表面上で開始される細胞シグナル伝達において、および転写因子を活性化することによって細胞核まで伸長することにおいて重要である経路を調節する。これらの核因子は、次には、細胞周期の進行、ならびに最終的には、細胞の増殖、および分化の調節において遺伝子発現を制御する。

10

20

30

【0004】

MAPK細胞シグナル伝達経路は、この経路が、不死化、増殖因子非依存性増殖、成長阻害シグナルに対する非感受性、転移、血管誘引、アポトーシスの回避、および他の機能的特質のような癌細胞のほぼすべての機能的特質に対して影響を与えるので、薬物標的化のために重要である。変異を通してのこの分子の不適切な活性化は、すべてのヒトの癌のほぼ30%と関連する。一般的に、Ras、PI3KおよびRafのような調節されないキナーゼの阻害は、癌および他の疾患の新規な治療を発見するための重要なアプローチである。1つのアプローチは、プロテインキナーゼの機能を調節するために、キナーゼ触媒ドメインまたは調節ドメインのいずれかに結合可能である低分子の発見である。この点に関して重要なことは、高度の選択性および実用的な治療濃度域の中での効力で、特定のシグナル伝達経路を阻害する分子を発見することである。癌および炎症性疾患の治療のために種々の化合物を開発する際に顕著な進歩がなされてきたが、その調節されない機能がこれらの疾患において関連付けられてきたプロテインキナーゼを調節することが可能である特定の化学構造についての必要性が残っている。

【発明の概要】

【0005】

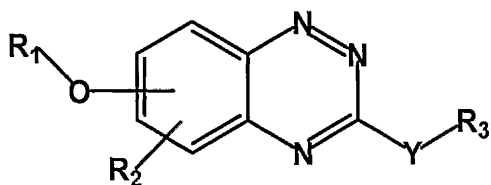
発明の要旨

本発明は、MAPK経路に影響を与える化合物を提供する。本発明の化合物は、例えば、MAPK経路の調節が、癌などの種々のヒト疾患の治療のために示される場合に、薬学的組成物として有用である。

40

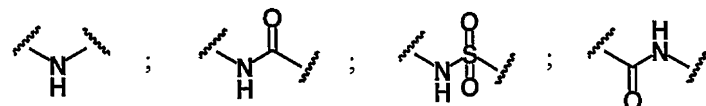
【0006】

本発明の1つの態様において、構造(A)：



(A)

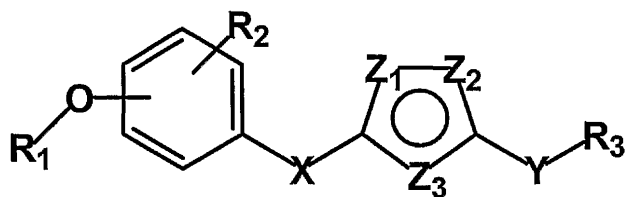
を有する化合物もしくはそのN-オキシド、N,N'-ジオキシド、N,N',N''-トリオキシド、またはその薬学的に許容される塩が提供され、
式中、Yは存在しないことが可能であり、または下記の部分：



の1つであることが可能である。

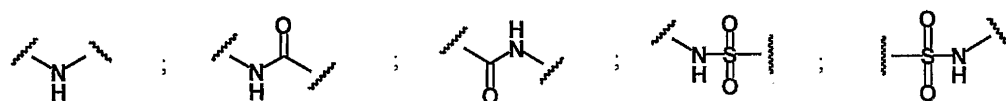
【0007】

本発明の別の態様に従って、構造(B)：



(B)

を有する化合物もしくはそのN-オキシド、N,N'-ジオキシド、N,N',N''-トリオキシド、またはその薬学的に許容される塩が提供され、
式中、Xは存在しないことが可能であるかまたはNHであることが可能であり、およびYは存在しないことが可能であるかまたは下記の部分：



の1つであることが可能である。

【0008】

構造(B)を有する化合物において、Z₁、Z₂およびZ₃の各々は、独立して、N、N=CH、CH、O、SおよびN-R⁴であり得、ここでR⁴は、Z₁、Z₂およびZ₃の少なくとも1つがCHではないというさらなる条件下で、水素または低級アルキルである。

【0009】

構造(A)を有する化合物において、置換基R₁は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールであり得る。例えば、R₁は、C₆-C₁₂アリール；N、SおよびOのような1~3個のヘテロ原子を有するC₃-C₁₂ヘテロアリール；N、SおよびOのような0~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₀シクロアルキル；置換C₆-C₁₂アリール；N、SおよびOのような1~3個のヘテロ原子を有する置換C₃-C₁₂ヘテロアリール；C₇-C₂₄アルキル；C₇-C₂₄アルキルアリール；置換C₇-C₂₄アルキル；および置換C₇-C₂₄アルカルの1つであり得る。

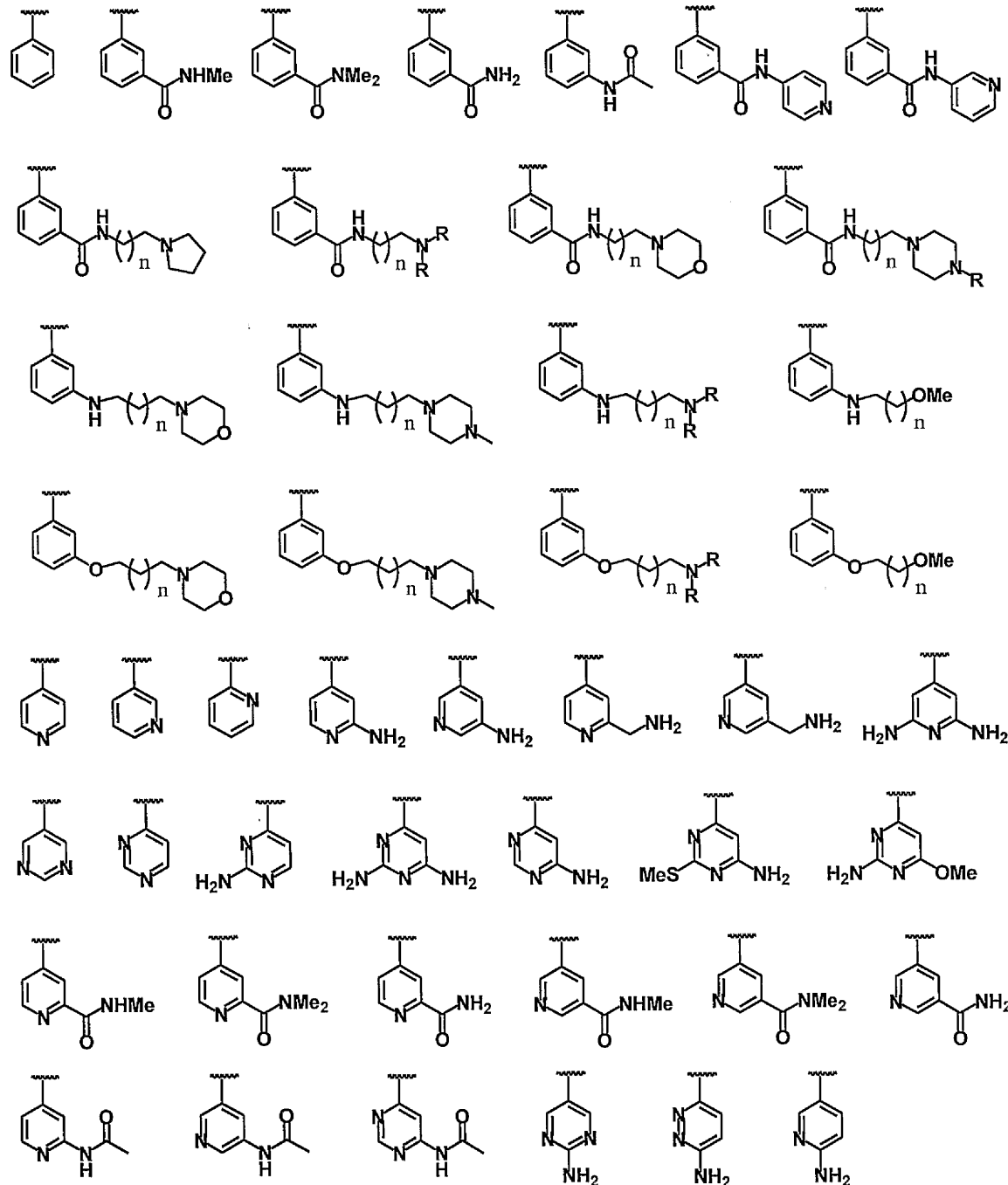
【0010】

構造(B)を有する化合物において、置換基R₁は、構造(A)において存在する置換基R₁とは独立して、N、SおよびOのような1~3個のヘテロ原子を有する非置換または置換C₃-C₁₂ヘテロアリールであり得る。構造(B)を有する化合物において存在し得る置換基R₁は、置換ピリジル基を含むことができる。置換ピリジル基における置換基は、アミド部分、アミノ

アルキル基(例えば、アミノメチル)、またはカルボキシ基、またはカルボキシレート基を含むことができる。ピリジル基に結合したアミド部分はまた、次には、アルキル基(例えば、メチル基)、アルキルアミノアルキル基(例えば、ジエチルアミノアルキル基)、ピリジル基、アルキルピロリジン基、アルキルモルホリン基、およびアルキルピペラジン基から選択される置換基を、アミド部分中の窒素に結合させることによって置換させることができる。

【0011】

構造(A)または構造(B)のいずれかを有する化合物において存在することが可能である置換基 R_1 のいくつかの例は、下記の部分の1つから選択することができる：

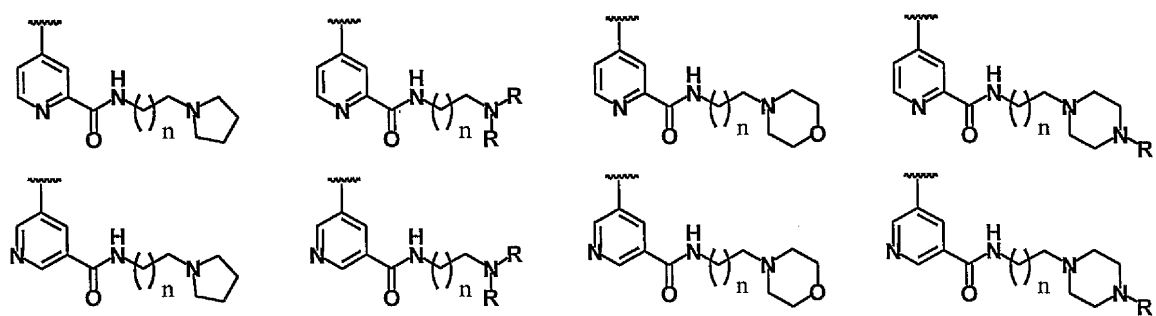


10

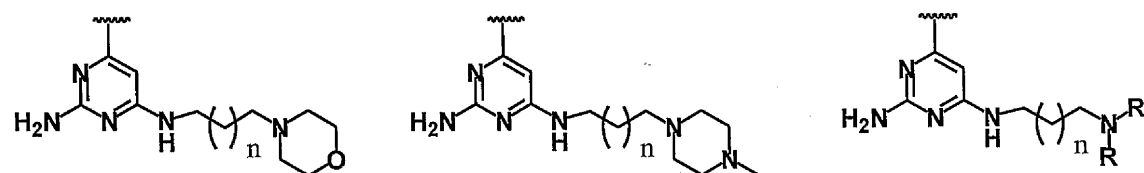
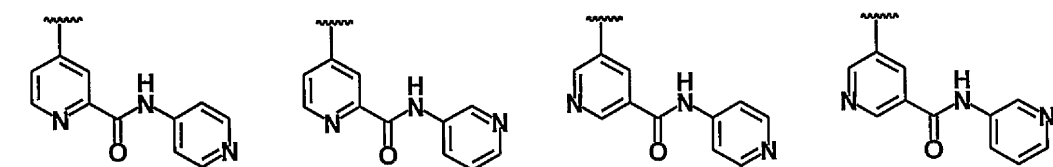
20

30

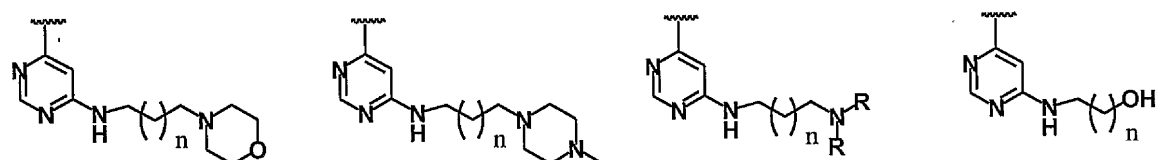
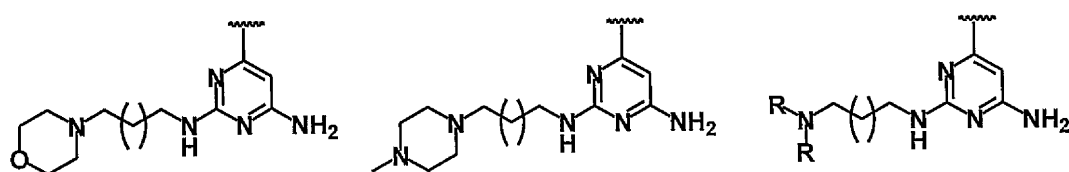
40



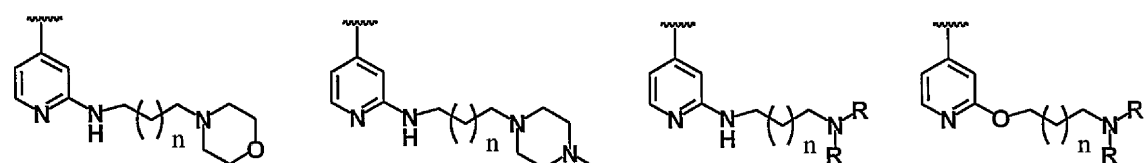
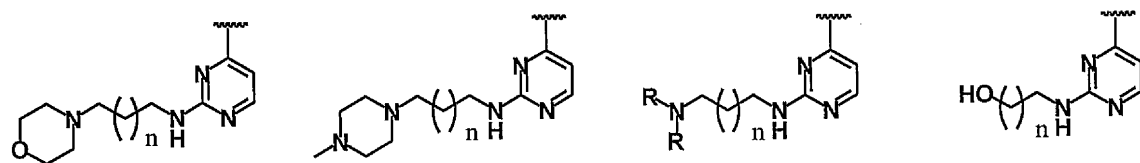
10



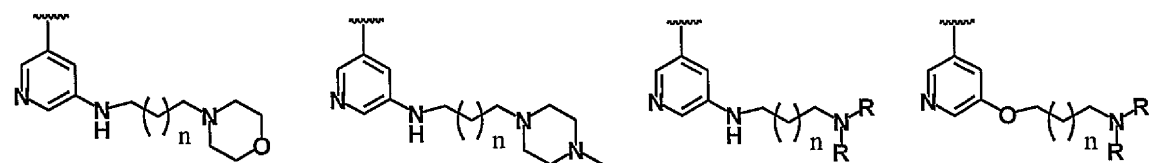
20

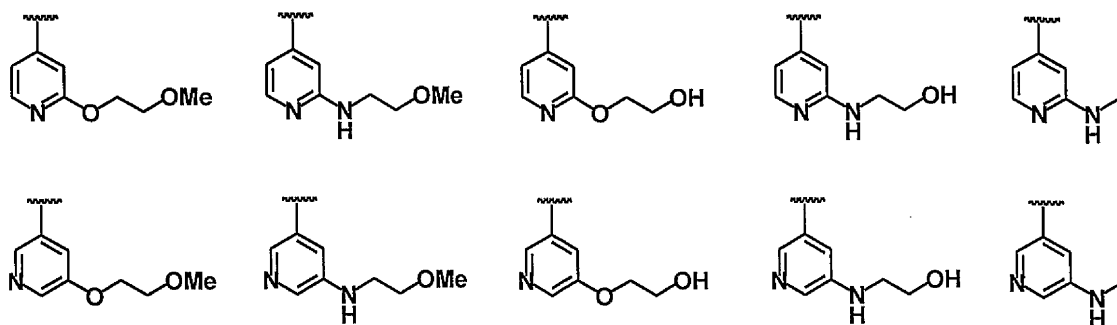


30



40





式中、 n は0、1、2、および3からなる群より選択される整数であり得る。

10

【0012】

構造(A)または構造(B)を有する化合物において、 R_2 は、独立して、水素、ハロゲン、 C_1 - C_{18} アルキル(例えば、メチル)、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_1 - C_{18} アルコキシ(例えば、メトキシ)、 $-NHSO_2R^5$ 、 $-SO_2NHR^5$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ のいずれか1つであり得、ここで、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、 C_1 - C_{12} アルキル、および置換 C_1 - C_{12} アルキルから独立して選択される。

【0013】

構造(A)を有する化合物において、置換基 R_3 は、アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールであり得る。例えば、 R_3 は、 C_6 - C_{12} アリール； N 、 S および O のような1~3個のヘテロ原子を有する C_3 - C_{12} ヘテロアリール； N 、 S および O のような0~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{10} シクロアルキル；置換 C_6 - C_{12} アリール； N 、 S および O のような1~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリール； C_7 - C_{24} アラルキル； C_7 - C_{24} アルキルアリール；置換 C_7 - C_{24} アラルキル；および置換 C_7 - C_{24} アルカリルの1つであり得る。

20

【0014】

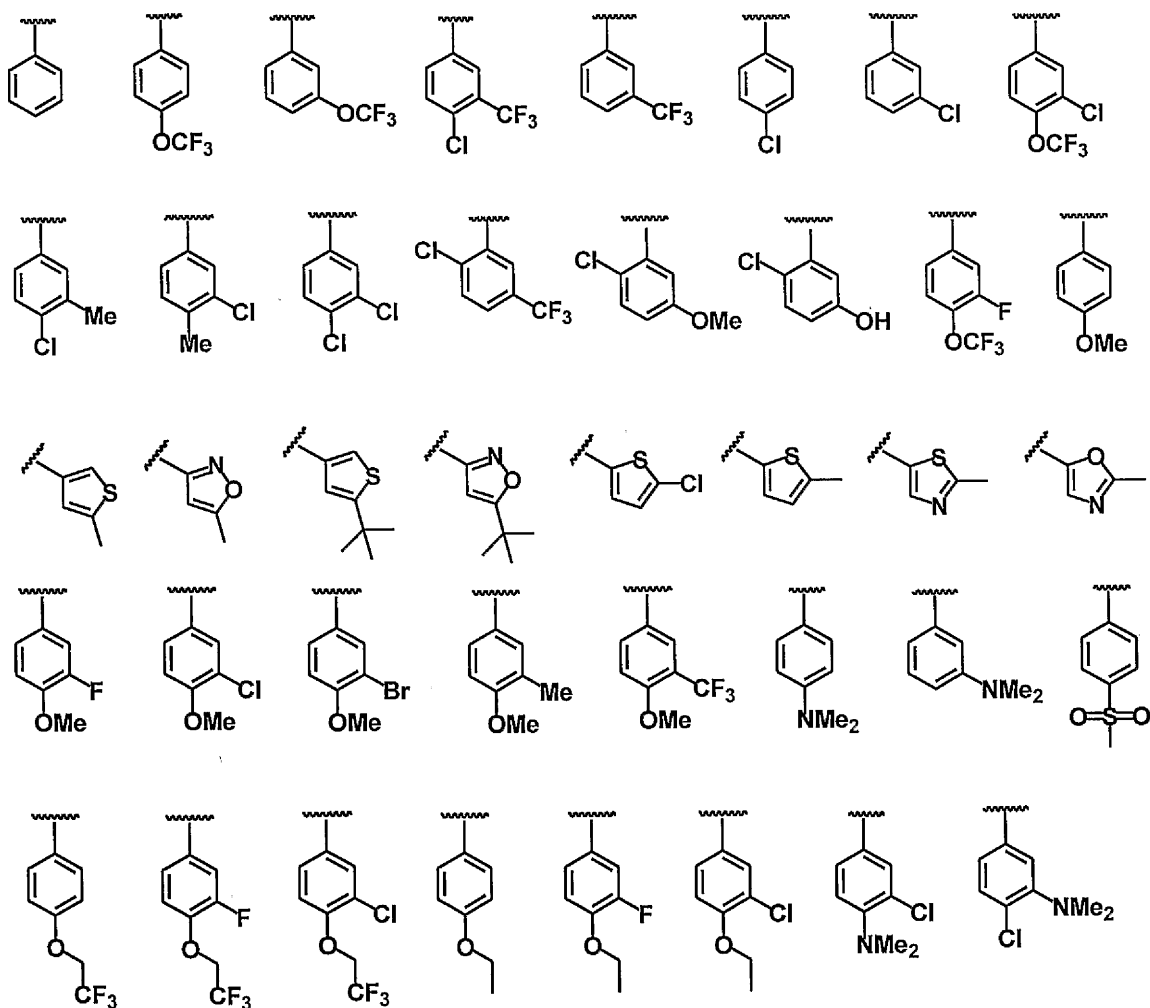
構造(B)を有する化合物において、置換基 R_3 は、構造(A)において存在する置換基 R_3 とは独立して、水素、 C_1 - C_{18} アルキル、置換 C_1 - C_{18} アルキル、 C_1 - C_{12} シクロアルキル、置換 C_1 - C_{12} シクロアルキル、 N 、 S および O のような0~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_6 - C_{12} アリールのようなアリール、置換 C_6 - C_{12} アリールのような置換アリール、複素環、置換複素環、 N 、 S および O のような1~3個のヘテロ原子を有する C_3 - C_{12} ヘテロアリールのようなヘテロアリール、 N 、 S および O のような1~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリールのような置換ヘテロアリール、 C_7 - C_{24} アラルキル、置換 C_7 - C_{24} アラルキル、 C_7 - C_{24} アルキルアリール、および置換 C_7 - C_{24} アルカリルであり得る。使用することができる置換基 R_3 のいくつかの特定の例には、*tert*-ブチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メトキシフェニル、ジメチルアミノフェニル、アミノフェニル、トリフルオロエトキシフェニル、トリフルオロメトキシクロロフェニル、トリフルオロメトキシプロモフェニル、トリフルオロエトキシクロロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルクロロフェニル、クロロトルイル、*N*-フェニルアセトアミド、*N,N*-アルキル-ベンズアミド、イソプロポキシフェニル、アルコキシフェニル、ジアルコキシフェニル、またはアセチルフェニルが含まれる。

30

40

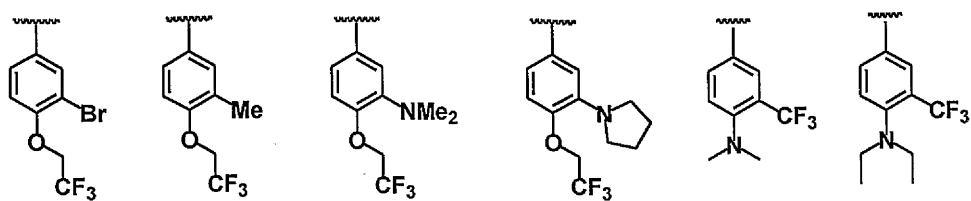
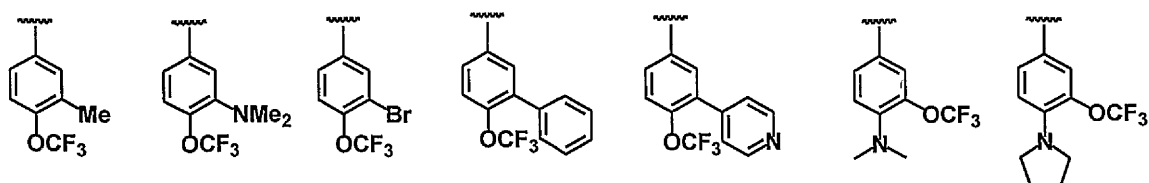
【0015】

要約すると、構造(A)または構造(B)のいずれかを有する化合物において存在することができる置換基 R_3 のいくつかの例は、下記の部分の1つから選択することができる。

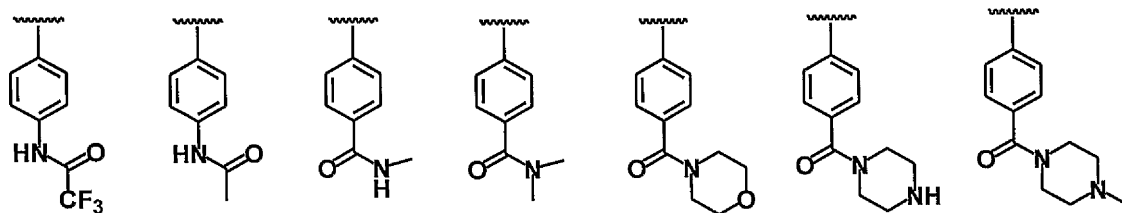
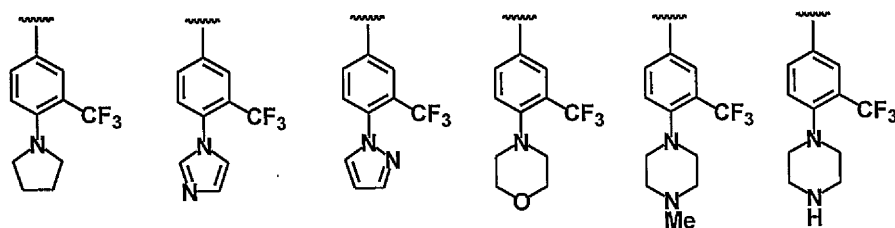


10

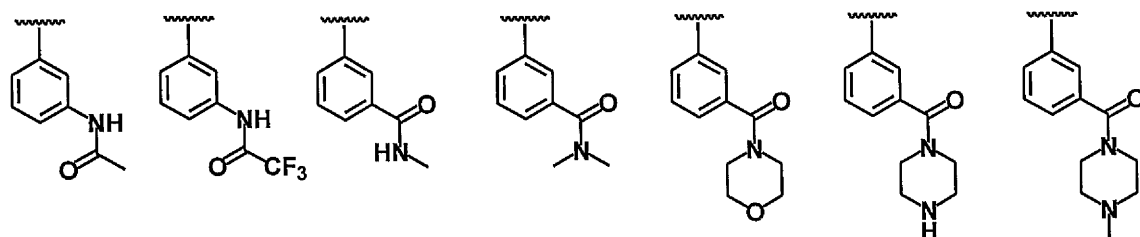
20



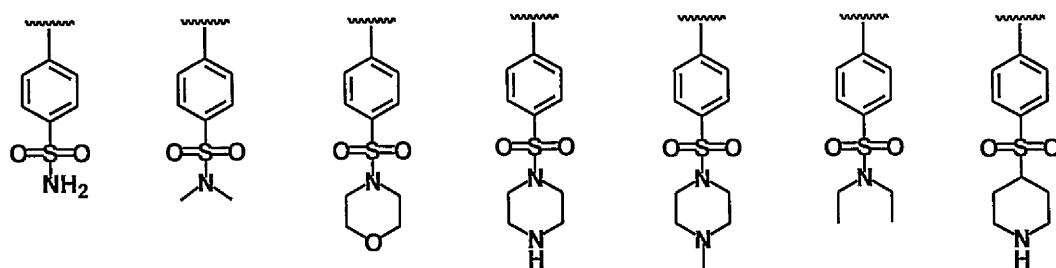
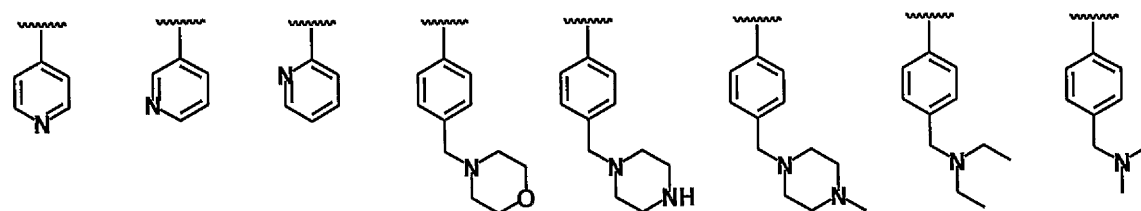
10



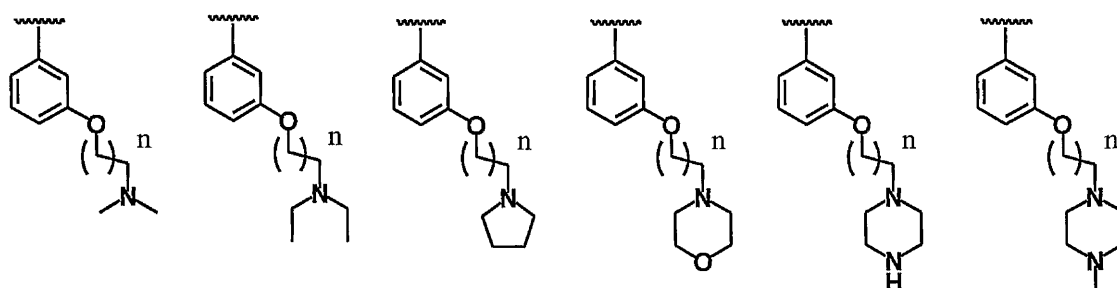
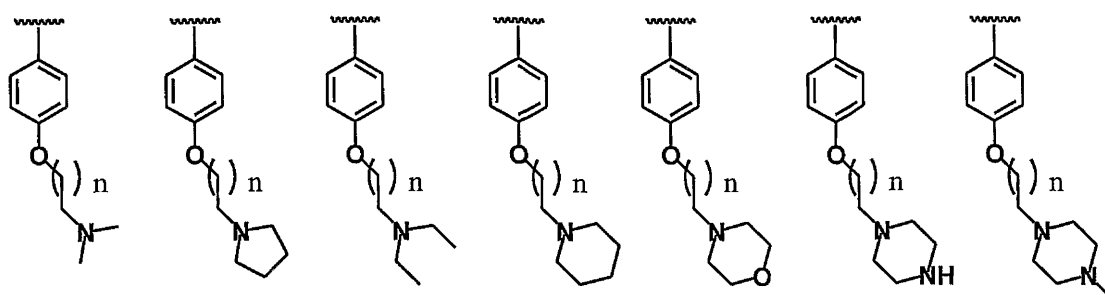
20



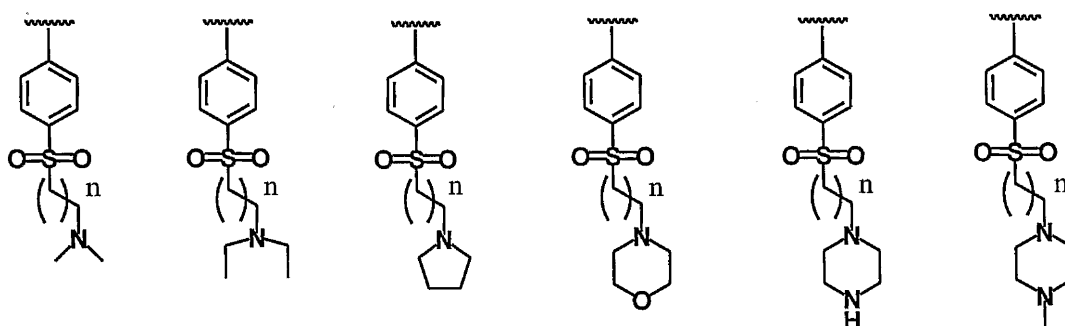
30



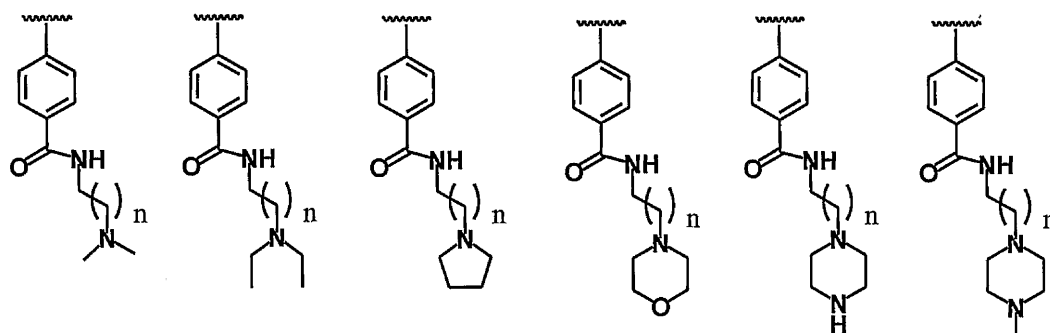
40



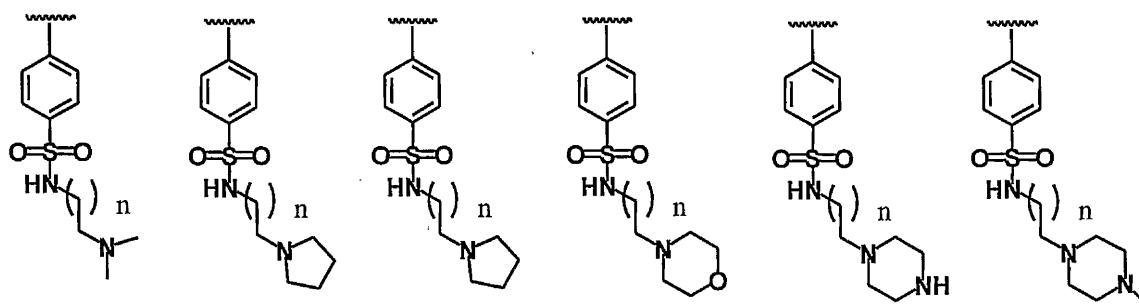
10



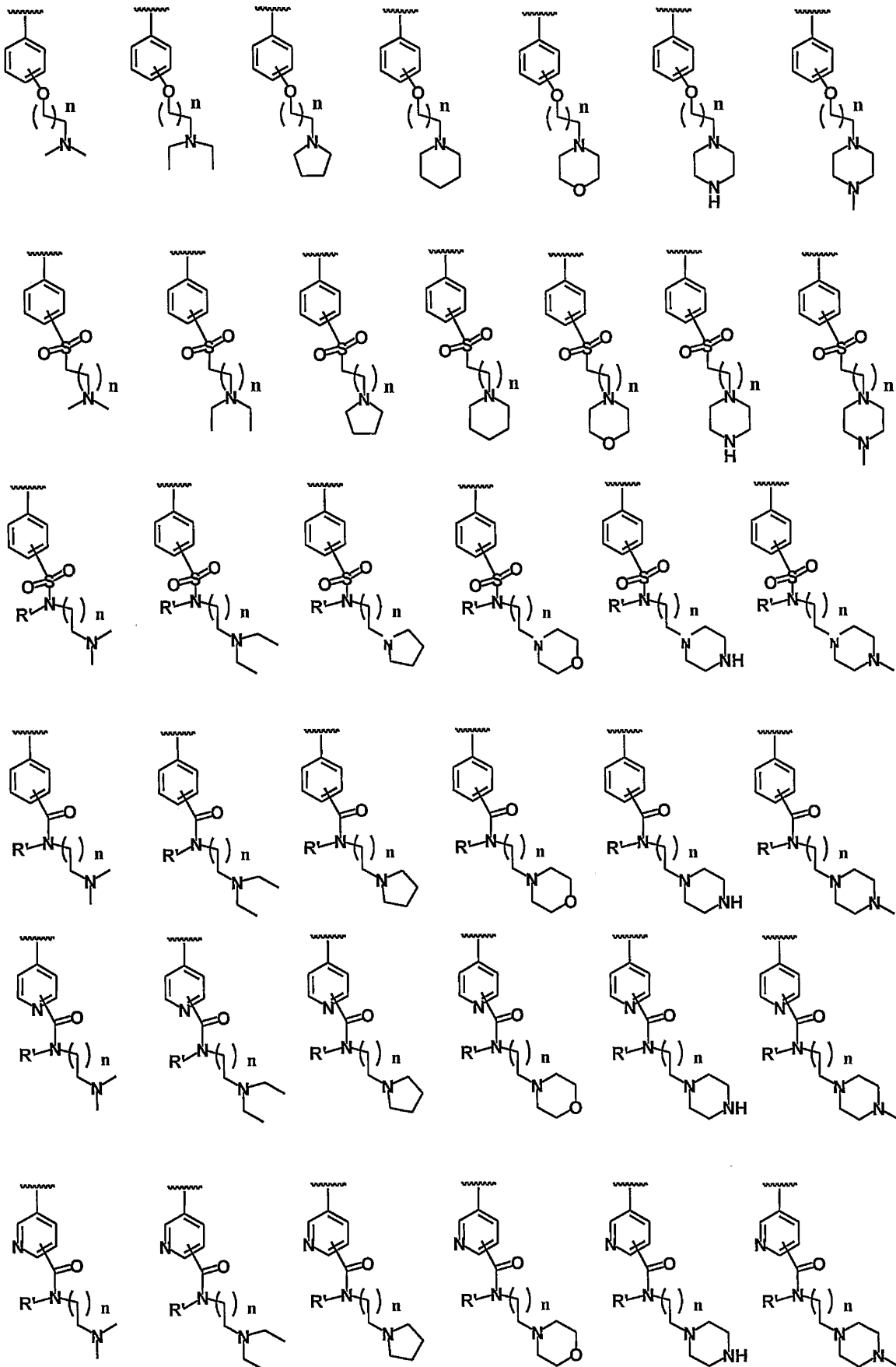
20



30



40



【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様に従って、ベンゾトリアジンの誘導体である化合物が提供され、この化合物は、ベンゾトリアジンのベンゼン環に結合された第1の置換基、およびベンゾトリアジンのトリアジン環に結合された第2の置換基を少なくとも有するベンゾトリアジン部

分を含み、ここで、この第1の置換基は置換ピリジル基を含み、およびこの第2の置換基は二級アミノ基、置換アミド基、または置換スルホアミノ基を含む。

【0017】

本発明のなお別の態様に従って、複素環部分に架橋されているベンゼンから誘導される部分を含む化合物を含む化合物が提供され、ここで、このベンゼンから誘導される部分は、酸素結合を介してベンゼン分子に連結されたスルホニル基またはピリジル基のいずれかで置換されたベンゼンの分子を含み、ならびにこの複素環部分は、トリアゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、チアジアゾール、およびトリアジンを含む。

【0018】

なお別の態様に従って、パッケージング材料およびこのパッケージング材料中に含まれる薬学的組成物を含む製造品が提供され、ここで、このパッケージング材料は、この薬学的組成物を癌と関連する障害の治療のために使用することができることを示すラベルを含む。この薬学的組成物は、構造(A)、(B)またはその任意の組み合わせにおいて示される少なくとも1つの化合物を含むことができる。

【0019】

別の態様に従って、障害を治療するための方法は、構造(A)、(B)またはその任意の組み合わせにおいて示される、化合物の有効量を、その必要がある被験体に投与する工程を含む。

【0020】

1つの局面において、障害は、例えば、癌、眼疾患、炎症、乾癬、およびウイルス感染である。より詳細には、癌は、消化管/胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、腎臓癌、肺癌、筋肉腫、骨肉腫、膀胱癌または脳腫瘍である。

【0021】

なお別の態様に従って、薬学的に許容されるキャリア中に構造(A)および(B)またはその任意の組み合わせにおいて示される少なくとも1種の化合物を含む、薬学的組成物が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】本発明の化合物のRaf1直接アッセイの結果を示す。

【図2】本発明の化合物のXTT細胞生存度アッセイの結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

発明の詳細な説明

本発明は、ベンゾトリアジン、トリアジン、トリアゾール、オキサジアゾール、イミダゾールおよびチアジアゾールから誘導された複素環式化合物のような複素環式化合物、ならびに治療目的のためのこれらの複素環式化合物の使用に向けられる。

【0024】

以下の専門用語および定義は、一般的には、International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)によって推奨される専門用語に準拠して、本願において使用されるように適用される。

【0025】

「複素環式」という用語は、芳香族環を説明するために使用される場合、芳香族環が少なくとも1つのヘテロ原子を含むことを意味する。略号「Het」が、複素環式構造を意味するために使用されることもある。

【0026】

「ヘテロ原子」という用語は、炭素以外の任意の原子、例えば、N、O、またはSを含むと定義される。

【0027】

10

20

30

40

50

「芳香族」または「アリール」という用語は、ケクレ構造のような、仮定の局在化構造のそれよりも有意に大きな非局在化に起因する、安定性を有する環状の結合体分子の实体を含むと定義される。

【0028】

「複素環式」という用語は、芳香族環を説明するために使用されるのではない場合、芳香族基以外の環状(すなわち、環含有)基、3個から約14個の間の炭素原子および少なくとも1つの上記のヘテロ原子によって形成される環状基を含むと定義される。

【0029】

「置換複素環式」という用語は、複素環式基に1つまたは複数の上記の置換基をさらに有する、芳香族構造と非芳香族構造の両方を含むと定義される。

10

【0030】

「アルキル」という用語は、1個から12個までの炭素原子を有する一価の直鎖状または分枝鎖状の炭化水素基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル(n-アミルとしてもまた公知)、n-ヘキシルなどを含むと定義される。略号「Me」および「Et」は、それぞれ、メチル基およびエチル基を意味する。

【0031】

「アラルキル」という用語は、C1-C6アルキルリンカーを通して結合された、本明細書で定義されるようなアリール基またはヘテロアリール基をいう。「アラルキル」の例には、ベンジル、フェニルプロピル、2-ピリジルメチル、3-イソキサゾリルメチル、2-イミダゾリルエチルが含まれるがこれらに限定されない。

20

【0032】

「メトキシ」という用語は、 $-OCH_3$ 基として定義される。

【0033】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の原子を含むと定義される。

【0034】

「カルボキシル」または「カルボキシル基」という用語は、構造 $-COOH$ を有する酸部分として定義される。

【0035】

「アミノ」または「アミノ基」という用語は、 $-NRR^1$ 部分を含むと定義され、ここで、RおよびR'の各々は水素(「一級アミノ」)であり、またはこれらの1つが有機基(「二級アミノ」)であり、または各々が有機基(「三級アミノ」)である。

30

【0036】

「アミノアルキル」または「アミノアルキル基」という用語は、 $-R-N(R'R'')$ 部分を含むと定義され、ここでRは有機基であり、R'およびR''の各々は水素または有機ラジカルである。R'およびR''の少なくとも1つが有機基である場合、この部分は、「アルキルアミノアルキル」または「アルキルアミノアルキル基」と定義される。

【0037】

「スルホニル」または「スルホニル基」は、Rが有機基である構造(S)：

40

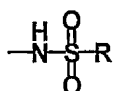


(S)

を含む部分を含むと定義される。

【0038】

「スルホニルアミノ」または「スルホニルアミノ基」は、Rが有機基である構造(Sa)：



(Sa)

を含む部分を含むと定義される。

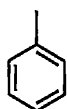
【 0 0 3 9 】

「アミド (amide)」または「アミド (amido)」または「アミド (amide) 基」または「アミド (amido) 基」という用語は、窒素に結合された少なくとも1つのアシル基 $>C=O$ を含む部分を含むと定義される。「置換アミド」という用語は、Rが有機基である構造 $RNH-CO-$ を含む部分を含むと定義される。

10

【 0 0 4 0 】

「フェニル」という用語は、構造 (Ph) :



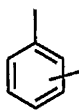
(Ph)

を有する部分を含むと定義される。

20

【 0 0 4 1 】

「トルリル」という用語は、構造 (Tl) :



(Tl)

を有する部分を含むと定義される。

30

【 0 0 4 2 】

「ヘテロアリアル」という用語は、環構造が3個から約14個の間の炭素原子によって、および上記の少なくとも1つのヘテロ原子によって形成される芳香族環を含むと定義され、「置換ヘテロアリアル」という用語は、上記の1つまたは複数の置換基をさらに有するヘテロアリアル基をいう。

【 0 0 4 3 】

トリアジンという用語は、環の中に3個の窒素を有する芳香族性6員複素環を含む部分を含むと定義される。このような複素環の2つの例が以下の構造 (Tr) として示される。

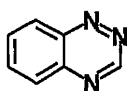


40

(Tr)

【 0 0 4 4 】

「ベンゾトリアジン」という用語は、構造 (BTr) :



(BTr)

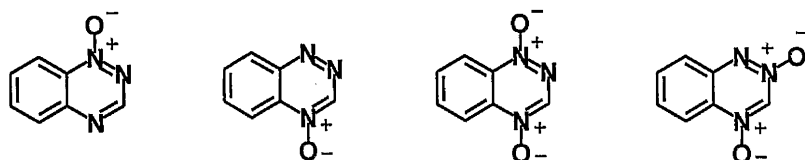
によって示されるような、トリアジン環がベンゼン環と融合している複素環構造を含む部

50

分を含むと定義される。

【 0 0 4 5 】

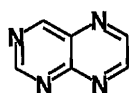
「N-オキシド」、「N,N'-ジオキシド」、および「N,N',N''-トリオキシド」という用語は、少なくとも1個の窒素原子が酸素と結合して構造N→Oを形成する、窒素含有複素環部分を含むと定義される。複素環部分は、任意の窒素含有複素環、例えば、ベンゾトリアジン、トリアジン、ピリジン、ピリミジンなどであり得る。複素環構造がベンゾトリアジンである場合、例えば、いくつかのN-オキシドまたはジオキシドは、以下の構造として記載することができる。



10

【 0 0 4 6 】

「プテリジン」という用語は、構造 (PTr) :



(PTr)

20

によって示されるように、各環が2つの窒素の原子を含む、2つの融合した6員環を有する複素環構造を含む部分を含むと定義される。

【 0 0 4 7 】

「ピリダジン」という用語は、構造 (PAz) :



(PAz)

によって示されるように、オルト位で環の中に2つの窒素の原子を有する芳香族6員複素環を含む部分を含むと定義される。

30

【 0 0 4 8 】

「ピリミジン」という用語は、構造 (PRm) :



(PRm)

によって示されるように、メタ位で環の中に2つの窒素の原子を有する芳香族6員複素環を含む部分を含むと定義される。

40

【 0 0 4 9 】

「チアジアゾール」という用語は、構造 (TDa) :



(TDa)

によって示されるように、2個の窒素の原子および1個の硫黄の原子を有する、芳香族5員チオフェンベースの複素環を含む部分を含むと定義される。

【 0 0 5 0 】

50

「ピリジル」という用語は、ピリジンから誘導される基を含む部分を含むと定義される。ピリジルの1つの構造は、構造(Py)として示される。

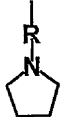


(Py)

【 0 0 5 1 】

「アルキルピロリジン」という用語は、アルキレン基Rがピロリジン環の窒素原子に結合される、ピロリジン(1個の窒素原子を有する5員飽和複素環)から誘導される基を含む部分を含むと定義される。アルキルピロリジンの1つの構造は、構造(APy)として示される。

10

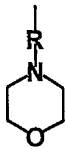


(APy)

【 0 0 5 2 】

「アルキルモルホリン」という用語は、アルキレン基Rがモルホリン環の窒素原子に結合される、モルホリン(1個の窒素原子および1個の酸素原子を有する6員飽和複素環)から誘導される基を含む部分を含むと定義される。アルキルモルホリンの1つの構造は、構造(AMr)として示される。

20

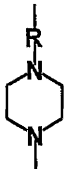


(AMr)

【 0 0 5 3 】

「アルキルピペラジン」という用語は、アルキレン基Rがピペラジン環の1個の窒素原子に結合される、ピペラジン(2個の窒素原子を有する6員飽和複素環)から誘導される基を含む部分を含むと定義される。アルキルピペラジンの1つの構造は、構造(APi)として示される。

30



(APi)

【 0 0 5 4 】

「イソオキサゾール」という用語は、構造(Iso)：



(Iso)

によって示されるように、1個の窒素の原子および1個の酸素の原子を有する、芳香族5員環複素環を含む部分を含むと定義される。

40

50

【 0 0 5 5 】

「疎水性」という用語は、-OH、-COOH、-NH₂、-NH-CO-、ハロゲンなどのような強い極性基を含まない基または構造として定義される。

【 0 0 5 6 】

「キナーゼ」という用語は、タンパク質残基へのリン酸基の付加を触媒する任意の酵素を含むと定義され、例えば、セリンおよびスレオニンキナーゼは、セリンおよびスレオニン残基へのリン酸基の付加を触媒する。

【 0 0 5 7 】

「治療有効量」という用語は、研究者、獣医学者、医師または他の臨床家によって探求される、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答、例えば、血管の鬱血の回復もしくは維持、または血管の鬱血を損なうこともしくはその損失の予防；腫瘍負荷の減少；罹患率および/または死亡率の減少を誘発する化合物または薬学的組成物の量として定義される。

10

【 0 0 5 8 】

「薬学的に許容される」という用語は、希釈剤であるか、または賦形剤であるかに関わらず、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに有害ではないキャリアとして定義される。

【 0 0 5 9 】

「化合物の投与」または「化合物を投与すること」という用語は、治療の必要がある被験体に本発明の化合物または薬学的組成物を提供する行為を含むと定義される。

20

【 0 0 6 0 】

本発明の態様に従って、2つの型の複素環式化合物が、癌を含む種々の疾患、障害、および病理の治療のために提供される。本発明の複素環式化合物は、キナーゼ、例えば、MAPKシグナル伝達経路における任意のキナーゼの活性を阻害することができる。

【 0 0 6 1 】

本発明の態様に従って、第1の型の化合物は、癌を含む種々の疾患、障害、および病理の治療のために提供される。この第1の型の化合物は、ベンゾトリアジンの誘導体を含むことができる。使用することができるベンゾトリアジンの誘導体は、ベンゾトリアジンのベンゼン環に結合された少なくとも1個の置換基、およびベンゾトリアジンのトリアジン環に結合された少なくとも1個の置換基、およびN-オキシド、N,N'-ジオキシド、N,N',N''-トリオキシドを有するベンゾトリアジン部分を含む化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むことができる。

30

【 0 0 6 2 】

ベンゾトリアジンのベンゼン環に結合される置換基は、置換ピリジル基を含むことができる。置換ピリジル基中の置換基は、アミド部分、アミノアルキル基(例えば、アミノメチル)、またはカルボキシル基、またはカルボキシラート基を含むことができる。ピリジル基に結合したアミド部分はまた、次には、アルキル(例えば、メチル)基、アルキルアミノアルキル(例えば、ジエチルアミノアルキル)基、ピリジル基、アルキルピロリジン基、アルキルモルホリン基、およびアルキルピペラジン基から選択される置換基を、アミド部分中の窒素に結合することによって置換することができる。

40

【 0 0 6 3 】

任意に、第1の型の化合物のベンゼン環は、環の任意の利用可能な位置に配置された第2の置換基、例えば、メチル、ハロゲン、またはメトキシを含むことができる。使用することができるベンゼン環含有部分のいくつかの特定の例には、tert-ブチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メトキシフェニル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノフェニル、アミノフェニル、トリフルオロエトキシフェニル、トリフルオロメトキシクロロフェニル、トリフルオロメトキシプロモフェニル、トリフルオロエトキシクロロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルクロロフェニル、クロロトルイル、N-フェニルアセトアミド、N,N-アルキル-ベンズアミド、イソプロポキシフェニル、アルコキシフェニル、ジアルコキシフェニル、アセチルフェ

50

ニルが含まれる。

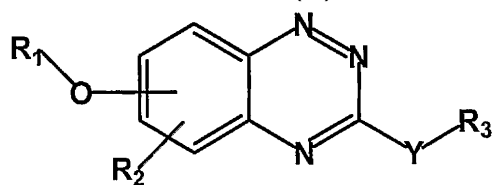
【 0 0 6 4 】

第1の型の化合物におけるベンゾトリアジンのトリアジン環に結合した置換基は、二級アミノ基、置換アミド基、または置換スルホニルアミノ基を含むことができ、これらの基の各々は、ベンゼン、チオフェン、またはイソオキサゾールから誘導される部分をさらに含むことができる。第1の型の化合物中のベンゾトリアジンのトリアジン環に結合された置換基が二級アミノ基である場合、ベンゼン、チオフェン、またはイソオキサゾールから誘導された部分は、二級アミノ基の窒素に結合させることができる。トリアジン環における置換基が置換アミド基または置換スルホニルアミノ基である場合、ベンゼン、チオフェン、またはイソオキサゾールから誘導される部分は、それぞれ、アシル基またはスルホニル基を介して結合させることができる。ベンゼン、チオフェン、またはイソオキサゾールから誘導される部分は、アルキル、例えば、*t*-ブチルフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルクロロフェニル、およびクロロトルイルをさらに含むことができる。

10

【 0 0 6 5 】

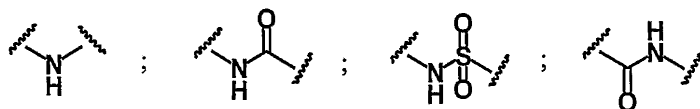
第1の型の化合物は、一般構造(A)を有する化合物、およびそのN-オキシド、N,N'-ジオキシド、N,N',N''-トリオキシド、またはその薬学的に許容される塩として説明することができる。一般構造(A)は以下の通りである：



(A)

20

式中、Yは存在しないことが可能であり、または以下の部分：

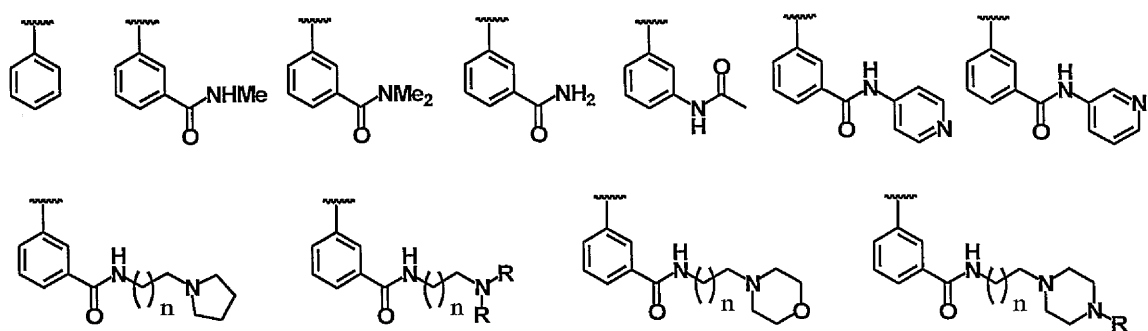


30

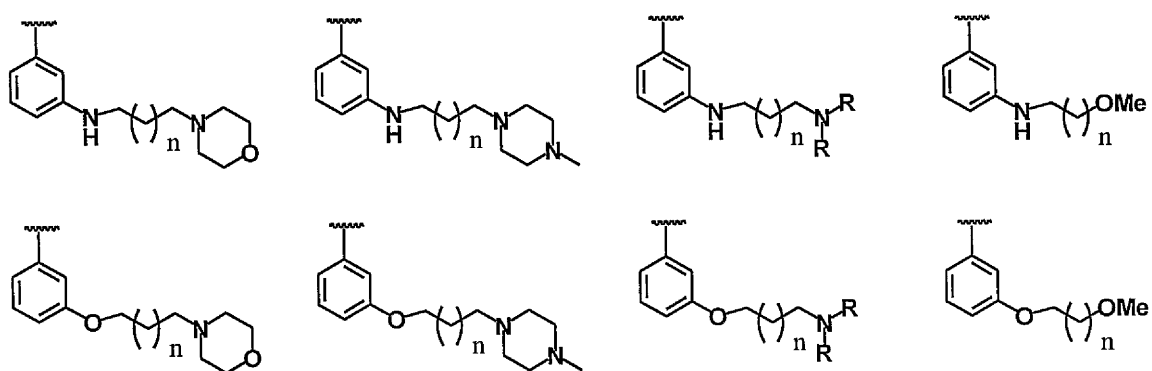
の1つであることが可能である。

【 0 0 6 6 】

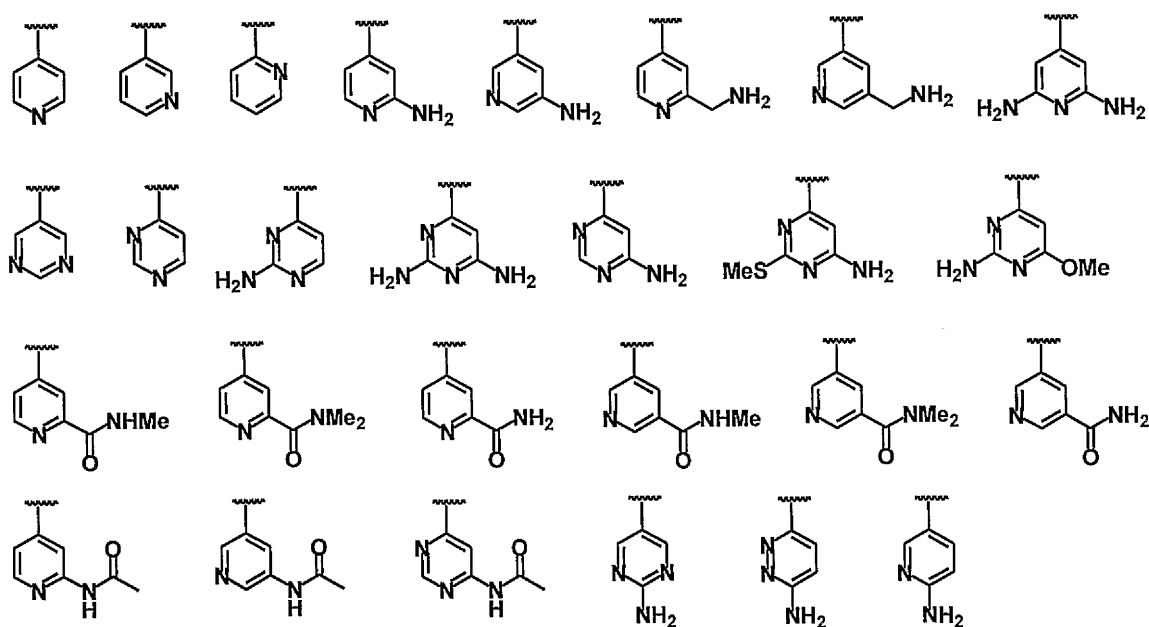
構造(A)において、 R_1 は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリール、例えば、 C_6 - C_{12} アリール；N、Sおよび0のような1~3個のヘテロ原子を有する C_3 - C_{12} ヘテロアリール；N、Sおよび0のような0~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{10} シクロアルキル；置換 C_6 - C_{12} アリール；N、Sおよび0のような1~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリール； C_7 - C_{24} アラルキル； C_7 - C_{24} アルキルアリール；置換 C_7 - C_{24} アラルキル；および置換 C_7 - C_{24} アルカリルであり得る。特に、 R_1 は、下記部分：



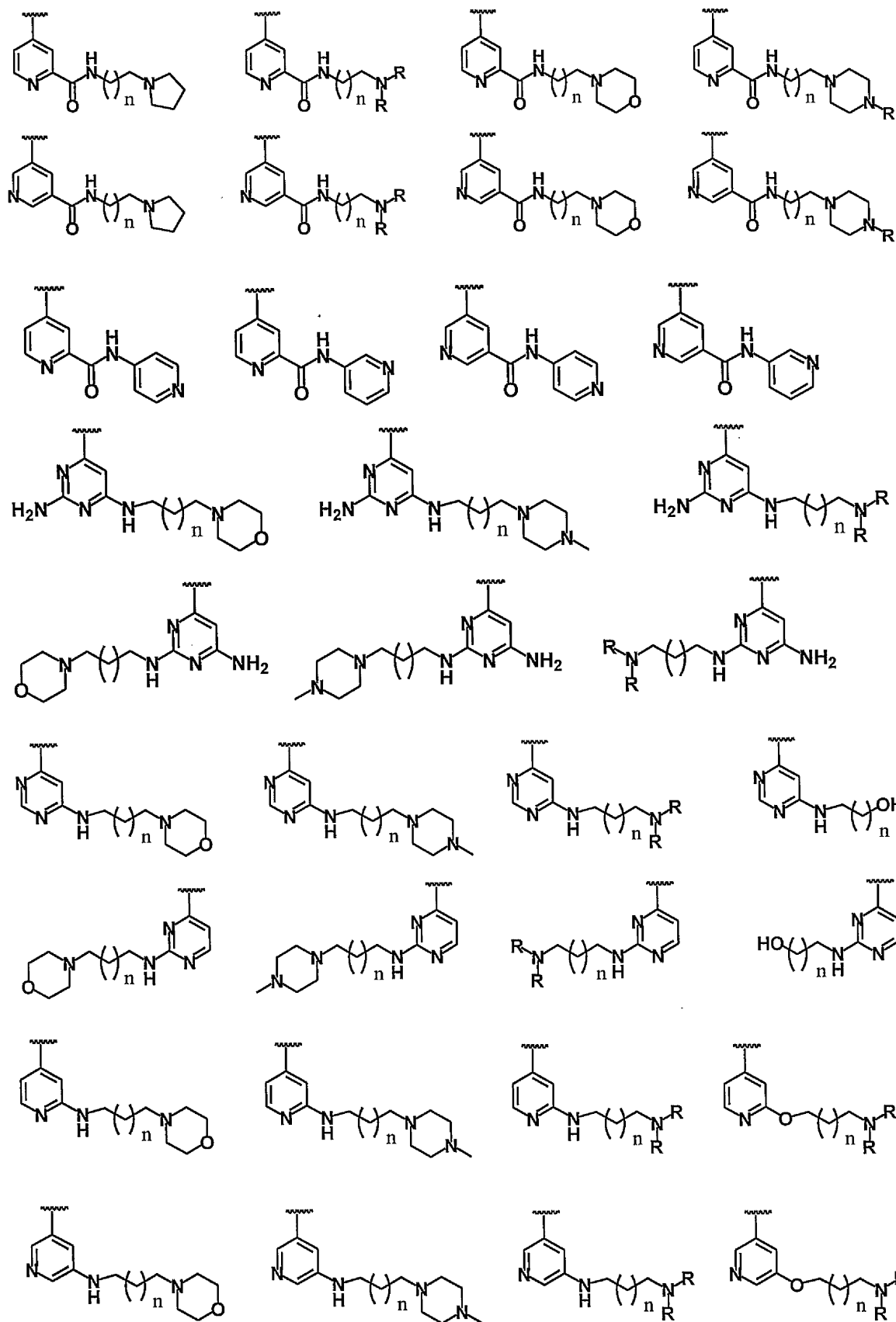
10



20



30

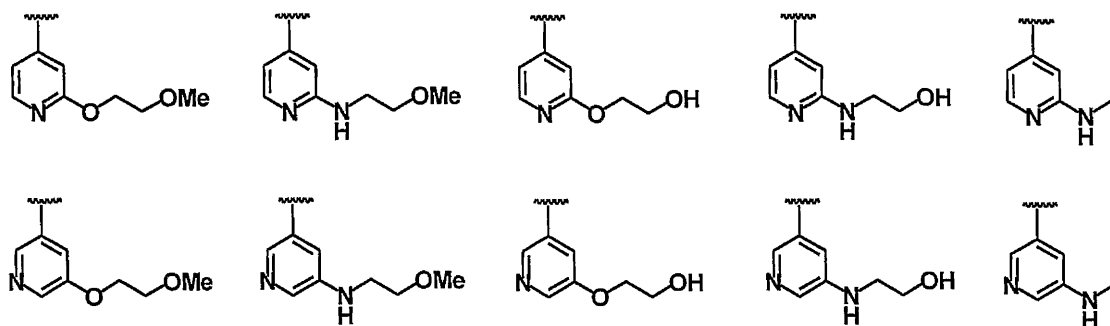


10

20

30

40



のいずれか1つであり得、

式中、 n は0、1、2、および3からなる群より選択される整数であり得る。

10

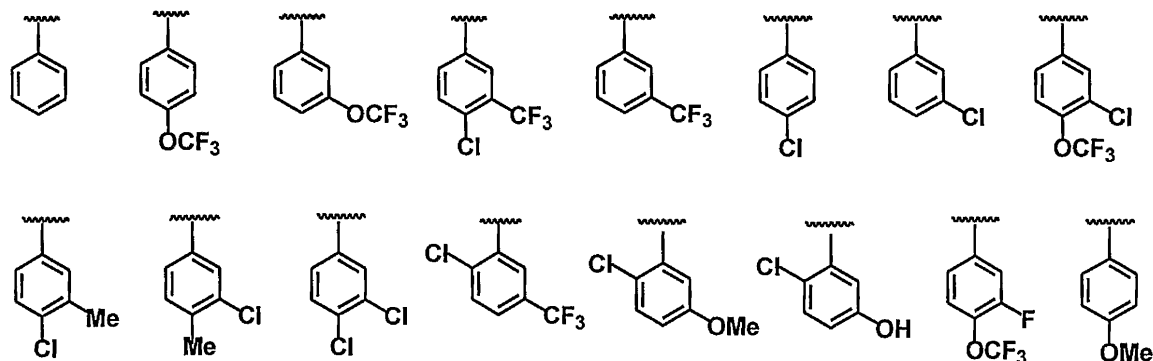
【0067】

構造(A)において、置換基 R_2 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_{18} アルキル(例えば、メチル)、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_1 - C_{18} アルコキシ(例えば、メトキシ)、 $-NHSO_2R^5$ 、 $-SO_2NHR^5$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ のいずれか1つであり得、ここで、 R^5 および R^6 は、水素、 C_1 - C_{12} アルキル、および置換 C_1 - C_{12} アルキルから独立して選択される。

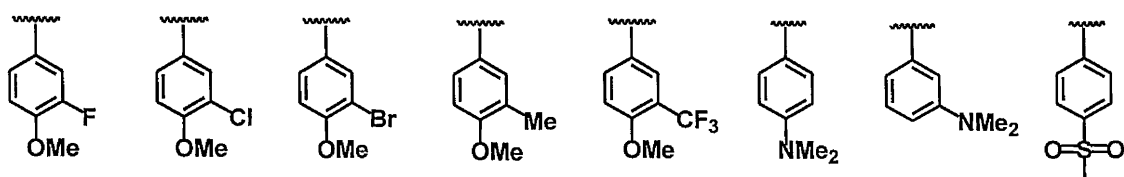
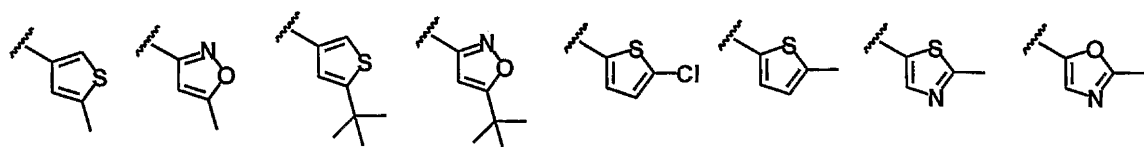
【0068】

構造(A)において、置換基 R_3 は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールであり得る。例えば、 R_3 は、 C_6 - C_{12} アリール；N、SおよびOのような1~3個のヘテロ原子を有する C_3 - C_{12} ヘテロアリール；N、SおよびOのような0~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{10} シクロアルキル；置換 C_6 - C_{12} アリール；N、SおよびOのような1~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリール； C_7 - C_{24} アラルキル； C_7 - C_{24} アルキルアリール；置換 C_7 - C_{24} アラルキル；および置換 C_7 - C_{24} アルカリルの1つであり得る。特に、置換基 R_3 は、下記の1つであり得る。

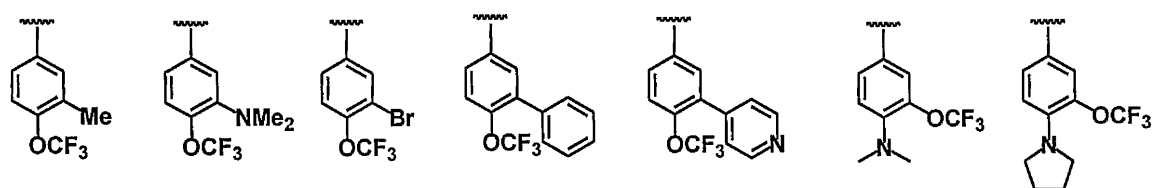
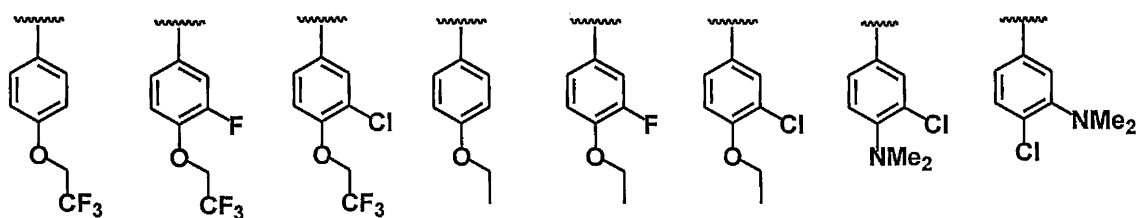
20



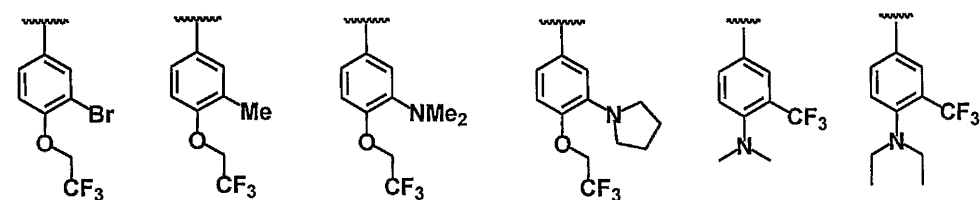
30



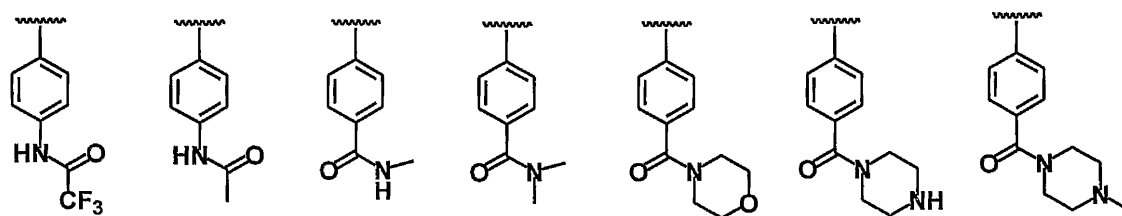
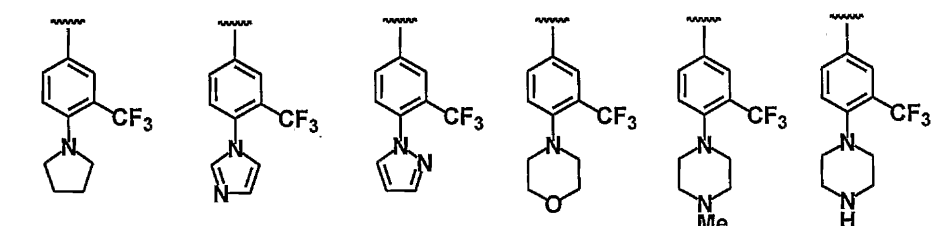
10



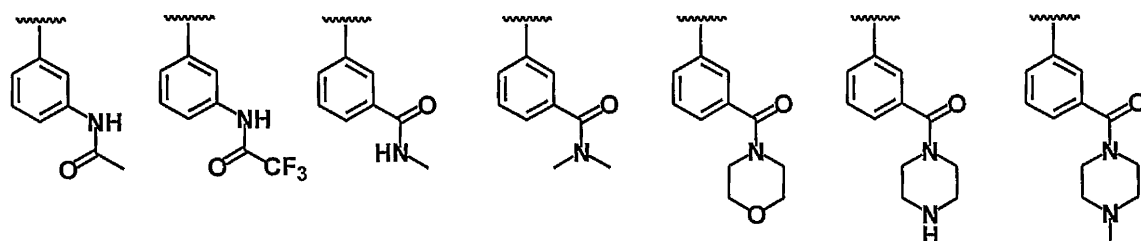
20

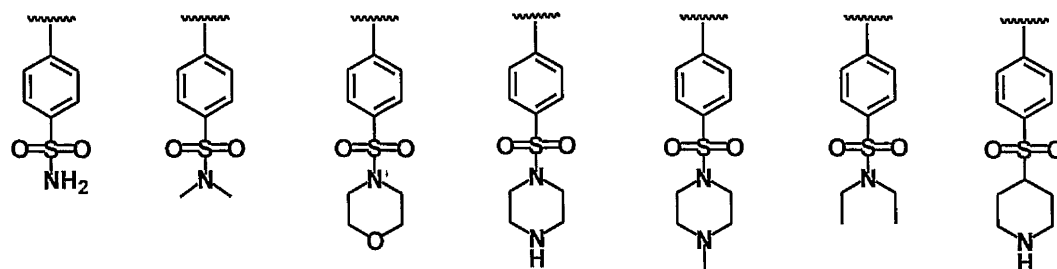
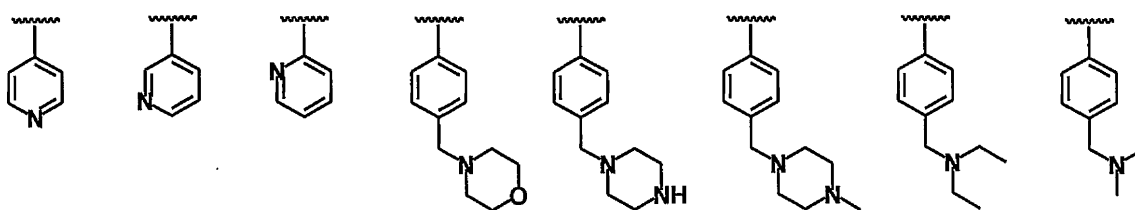


30

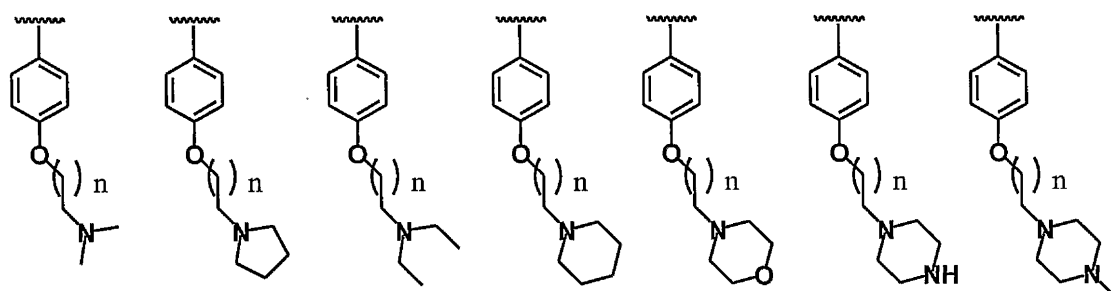


40

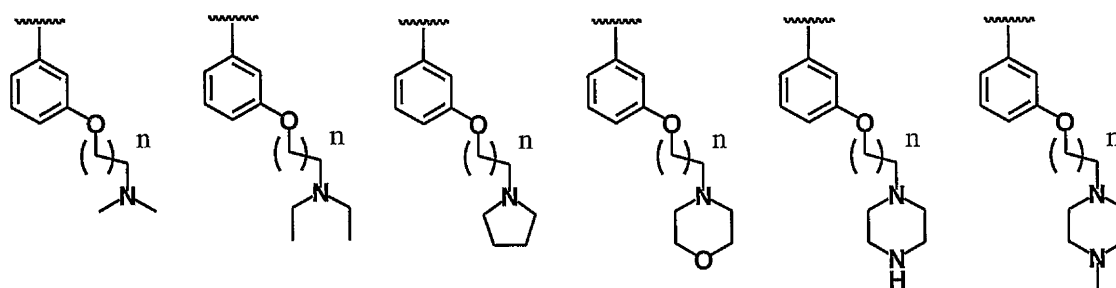




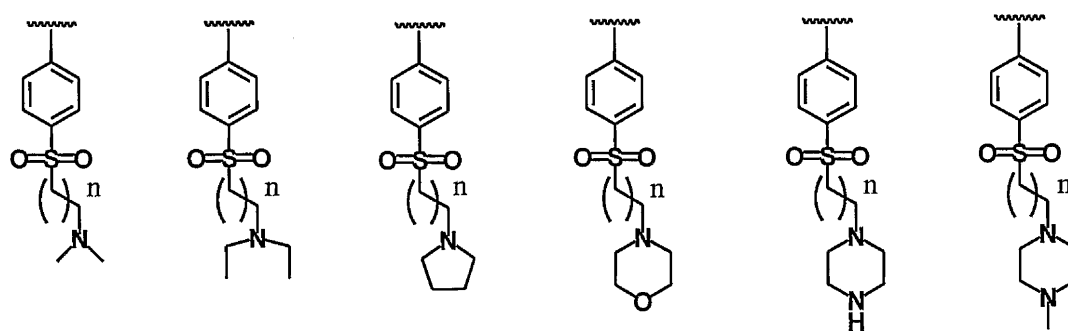
10



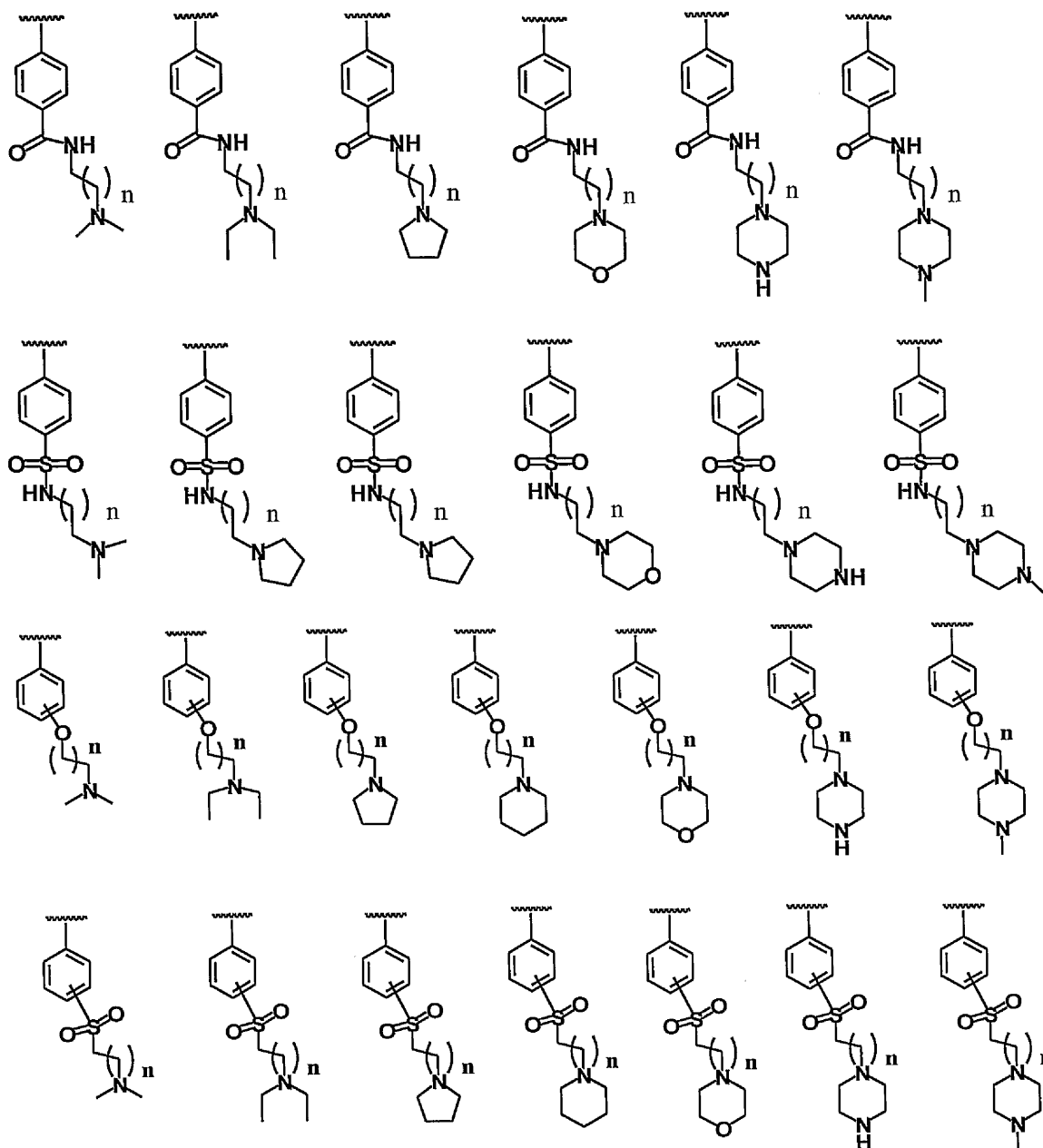
20

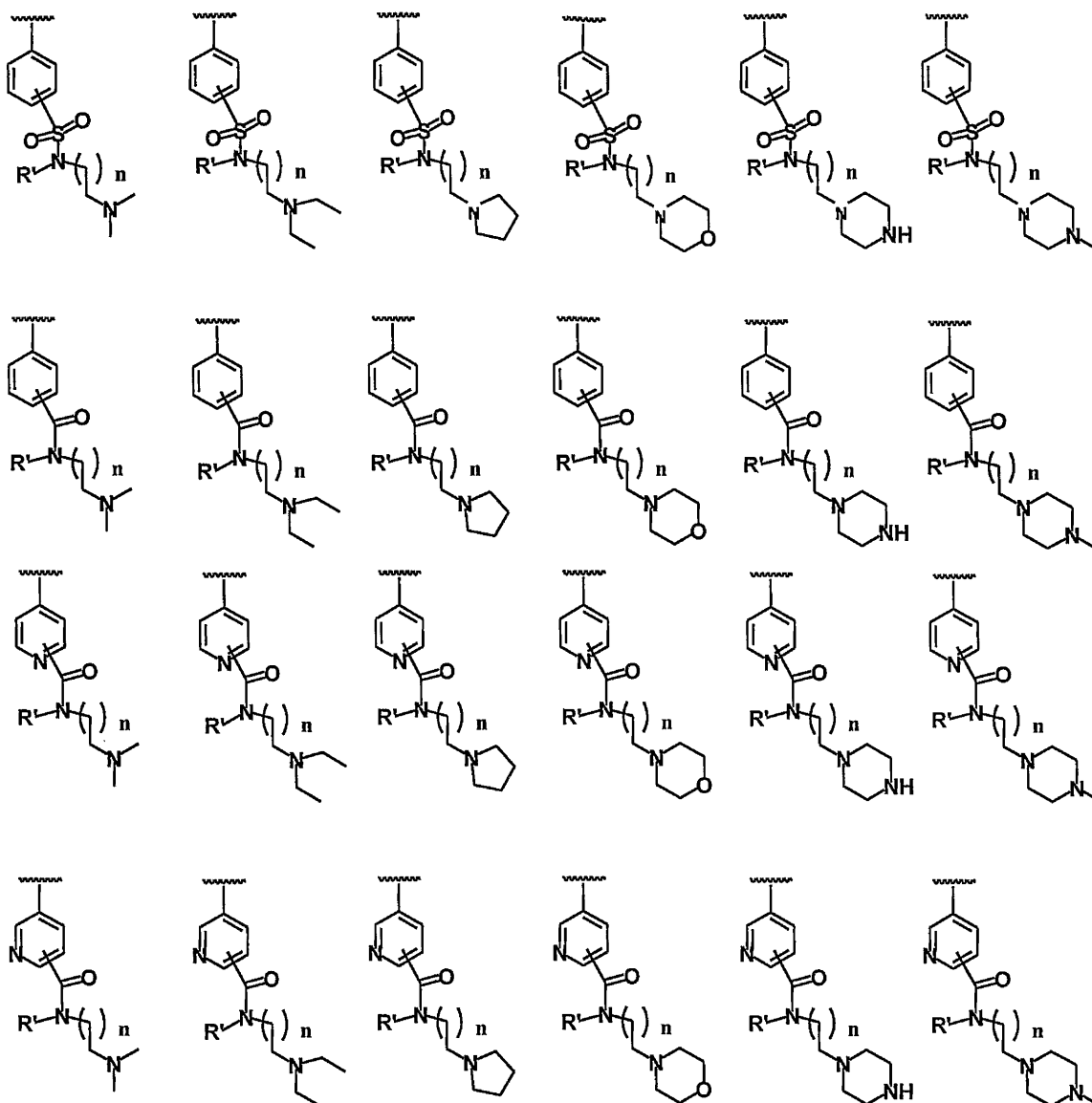


30



40





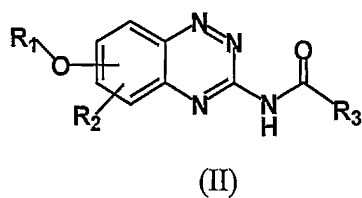
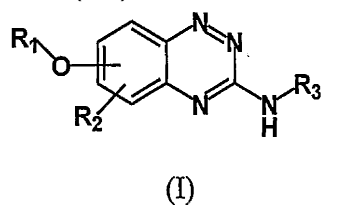
10

20

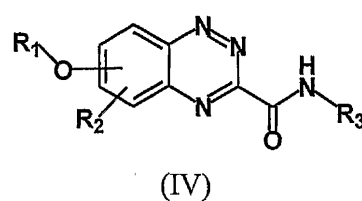
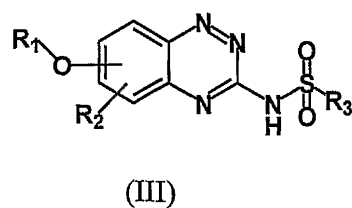
30

【 0 0 6 9 】

一般構造(A)によって説明される化合物のいくつかの一般的な例には、一般構造(I)を有する化合物、一般構造(II)を有する化合物、一般構造(III)を有する化合物、または一般構造(IV)を有する化合物が含まれる。



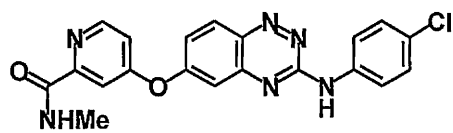
40



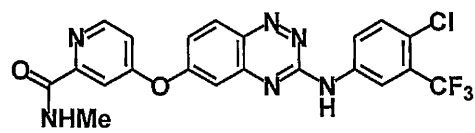
【 0 0 7 0 】

使用することができる、一般構造(A)によって説明される特定の化合物のいくつかの非限定的な例には、式(1)～(33)を有する化合物が含まれる。

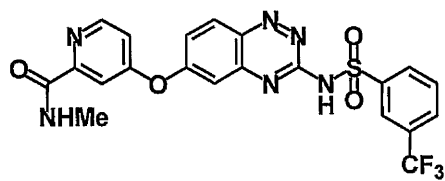
50



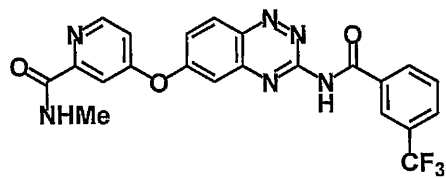
(1)



(2)

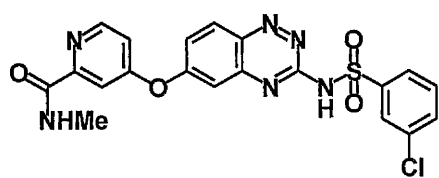


(3)

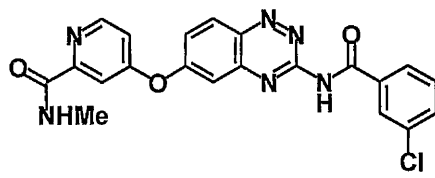


(4)

10

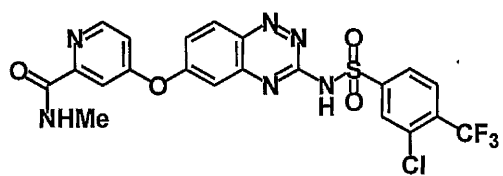


(5)

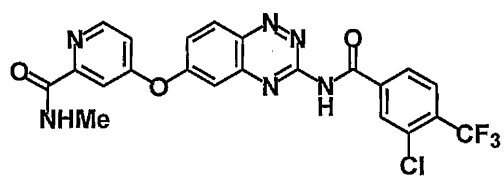


(6)

20

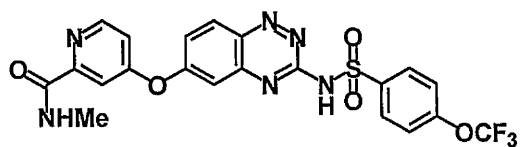


(7)

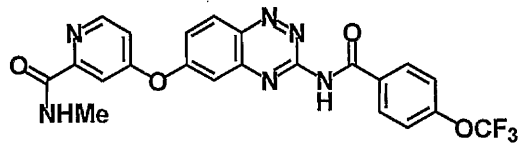


(8)

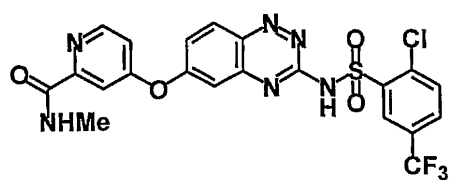
30



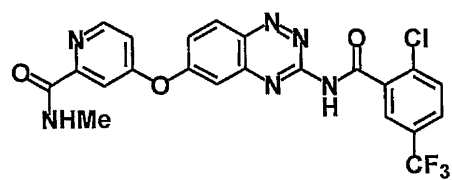
(9)



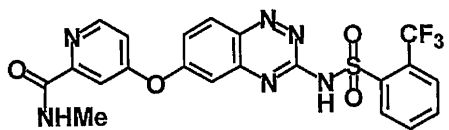
(10)



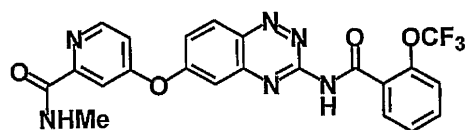
(11)



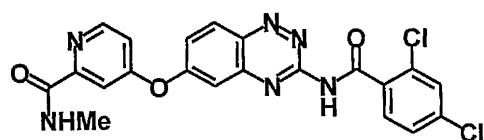
(12)



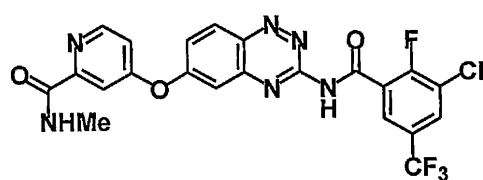
(13)



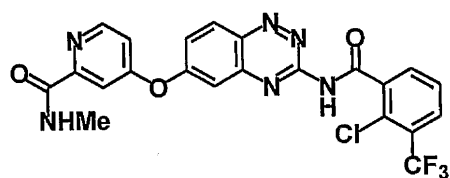
(14)



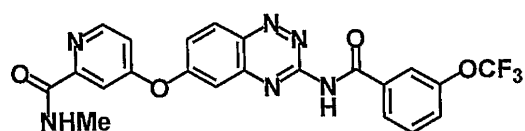
(15)



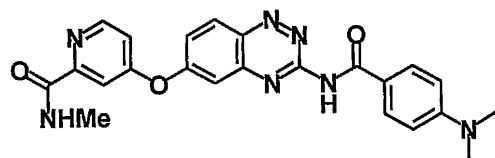
(16)



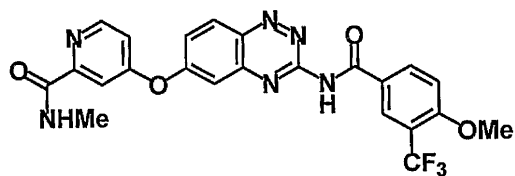
(17)



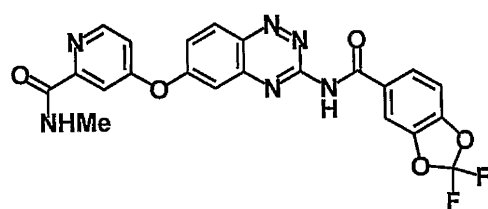
(18)



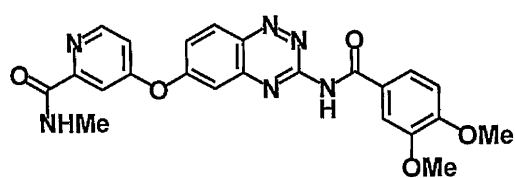
(19)



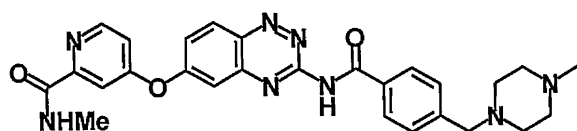
(20)



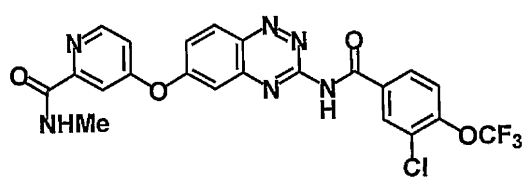
(21)



(22)



(23)



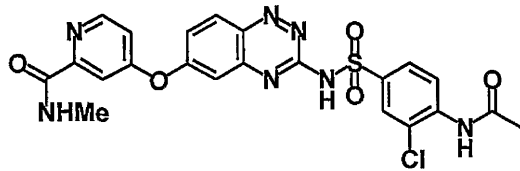
(24)

10

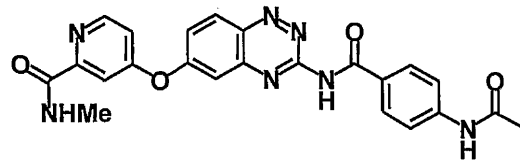
20

30

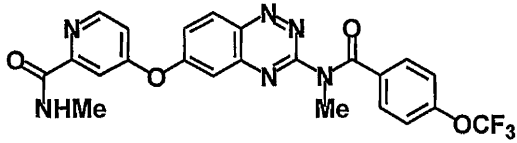
40



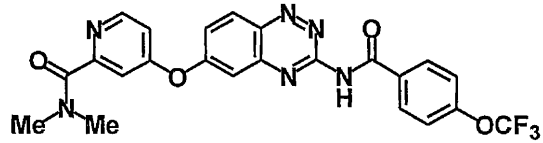
(25)



(26)

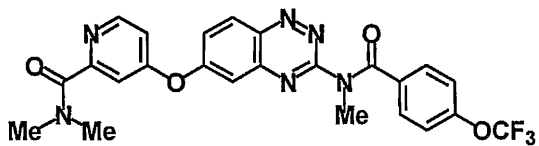


(27)

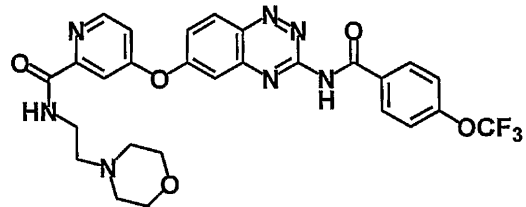


(28)

10

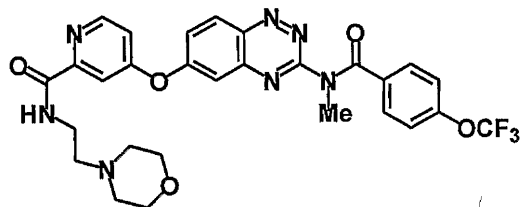


(29)

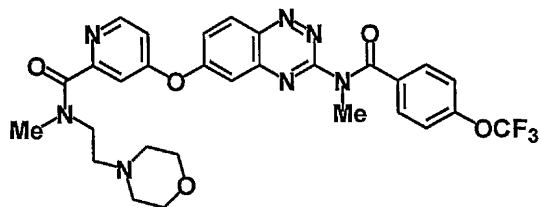


(30)

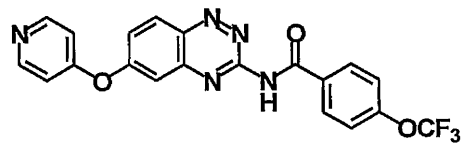
20



(31)



(32)

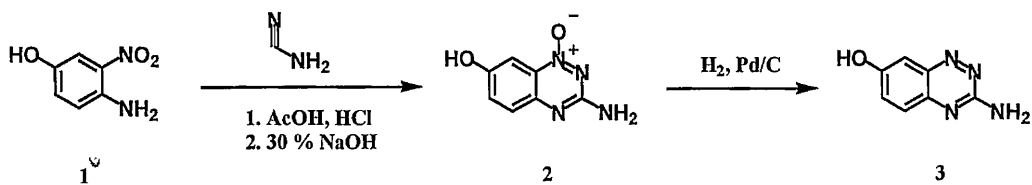


(33)

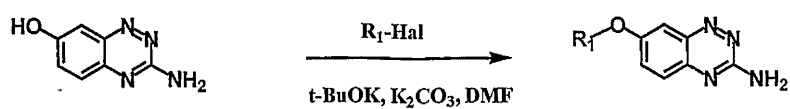
30

【 0 0 7 1 】

上記に記載されかつ一般構造(A)によって図示されるベンゾトリアジン誘導体はスキームIによって示されるように調製することができる。

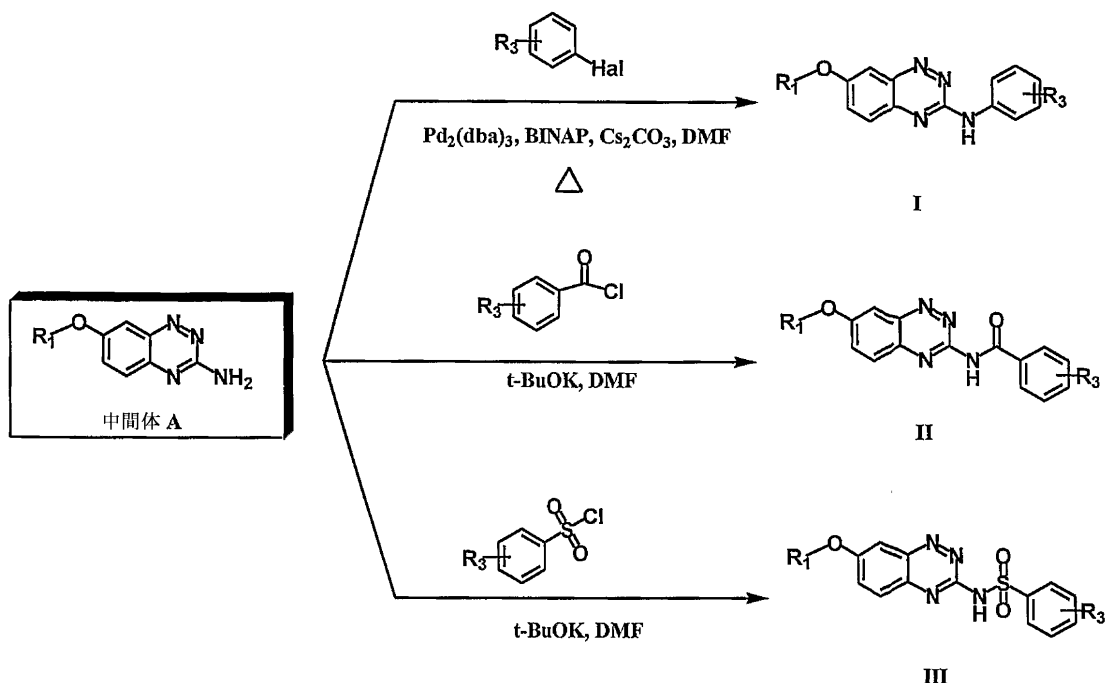


40



3

中間体 A

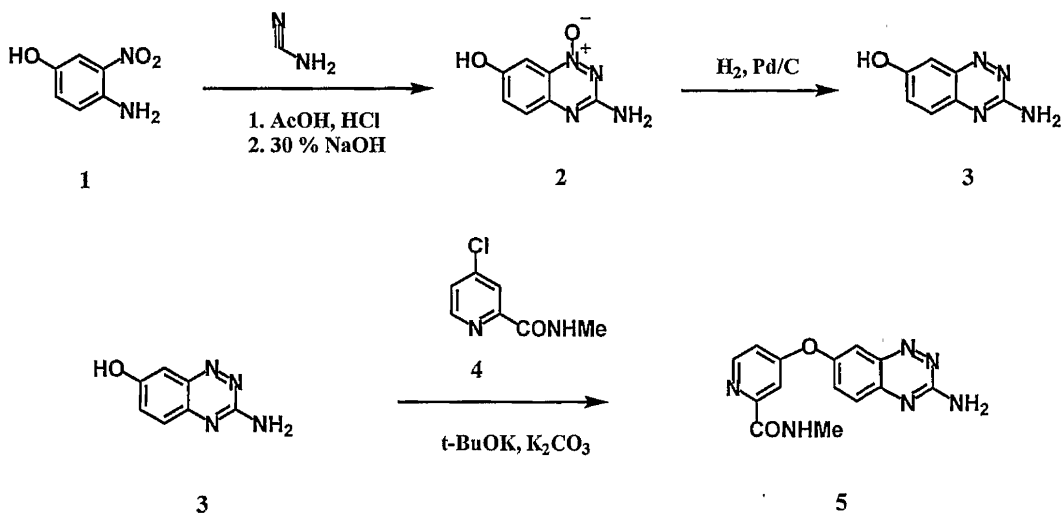


10

20

【 0 0 7 2 】

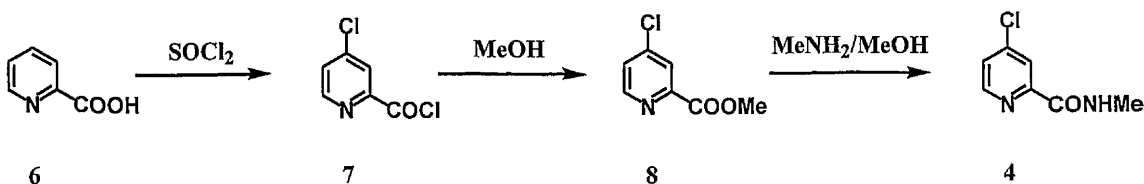
中間体Aを調製するために、例えば、 R_1 が2-ピリジンカルボキサミドである、スキームIによって示される合成経路を使用することができる。



30

【 0 0 7 3 】

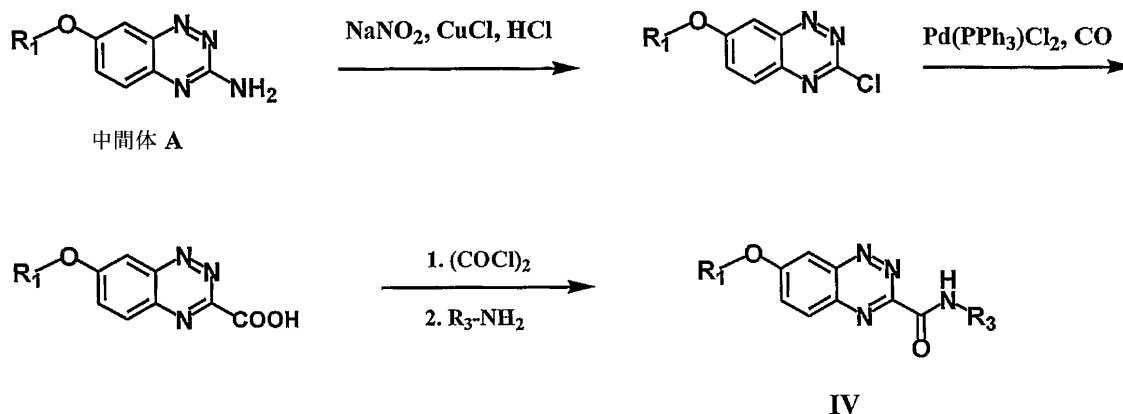
スキームIIから見られるように、中間体Aの合成は、スキームIIIによって示されるように事前に別々に合成することができる、4-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド4を使用することを必要とする。



40

式(IV)において説明され、かつ一般構造(A)によって図示されるベンゾトリアジン誘導体は、スキームIVによって示されるように調製することができる。

50



10

スキーム IV.

【 0 0 7 4 】

本発明の態様に従って、第2の型の化合物は、癌を含む種々の疾患、障害、および病理の治療のために提供される。第2の型の化合物は、複素環部分に架橋されているベンゼンから誘導される部分、またはその薬学的に許容される塩を含むことができる。ベンゼンから誘導される部分と複素環部分の間の架橋は、単結合または窒素原子を含むことができる。複素環部分が少なくとも1個の窒素を含む場合、第2の型の化合物は、N-オキシド、またはN,N'-ジオキシド、またはN,N',N''-トリオキシドであり得る。

20

【 0 0 7 5 】

化合物が、N-オキシド、またはN,N'-ジオキシド、またはN,N',N''-トリオキシドであり得るかは、複素環部分中に含まれる窒素原子の数に依存する。例えば、複素環部分が1個のみの窒素を有する場合、第2の型の化合物は、N-オキシドであり得る。複素環部分が2個の窒素を有する場合、第2の型の化合物は、N-オキシドまたはN,N'-ジオキシドであり得る。複素環部分が3個の窒素を有する場合、第2の型の化合物は、N-オキシド、N,N'-ジオキシド、またはN,N',N''-トリオキシドのいずれかであり得る。

【 0 0 7 6 】

ベンゼンから誘導される部分は、酸素結合を介してベンゼン分子に連結されたピリジル基、またはスルホニル基のような置換基を含むことができる。ベンゼン分子に連結されたピリジル基は、さらに置換することができる。ピリジル基における置換基は、本発明の第1の型の化合物についてと同じ上記のような部分を含むことができる。ベンゼン分子に連結されたスルホニル基はまた、さらに置換することができる。スルホニル基中の置換基は、本発明の第1の型の化合物について上記の置換ピリジル基を含むことができる。

30

【 0 0 7 7 】

第2の型の化合物のベンゼンから誘導される部分は、ベンゼン環の任意の位置に配置することができる、第2の置換基、例えば、メチル、ハロゲンまたはメトキシを任意で含むことができる。第2の型の化合物において含めることができるいくつかの例示的なベンゼンから誘導される部分は、tert-ブチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メトキシフェニル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノフェニル、アミノフェニル、トリフルオロエトキシフェニル、トリフルオロメトキシクロロフェニル、トリフルオロメトキシプロモフェニル、トリフルオロエトキシクロロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルクロロフェニル、クロロトルイル、N-フェニルアセトアミド、N,N-アルキル-ベンズアミド、イソプロポキシフェニル、アルコキシフェニル、ジアルコキシフェニル、アセチルフェニルを含むことができる。

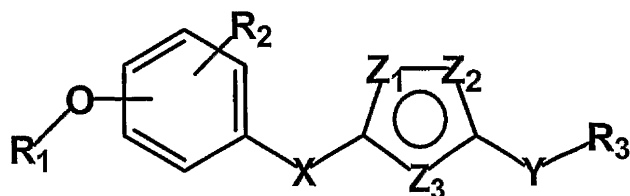
40

【 0 0 7 8 】

第2の型の化合物は、一般構造(B)、またはそのN-オキシド、またはN,N'-ジオキシド、N,N',N''-トリオキシドを有する複素環式化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、キナーゼ、例えば、MAPKシグナル伝達回路における任意のキナーゼの活性を阻害すること

50

ができる。一般構造(B)は、下記のように表すことができる。

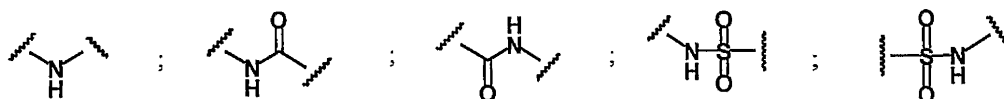


(B)

【0079】

10

構造(B)において、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 の各々は、独立して、N、CH、N=CH、O、SまたはN- R^4 であり得、ここで R^4 は、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 の少なくとも1つがCHではないというさらなる条件下で、水素または低級アルキルであり；Xは存在しないことが可能であり、またはNHであることが可能であり；Yは存在しないことが可能であり、または下記部分：



の1つである可能性がある。

【0080】

20

さらに、構造(B)において、置換基 R_1 、 R_2 、および R_3 は以下の通りであり得る：

R_1 は、N、SまたはOのような1～3個のヘテロ原子を有する非置換または置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリールであり得；

R_2 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_{18} アルキル(例えば、メチル)、-OH、-NO₂、-CN、 C_1 - C_{18} アルコキシ(例えば、メトキシ)、-NHSO₂ R^5 、-SO₂NHR⁵、-NHCOR⁵、-NH₂、-NR⁵ R^6 、-S(O) R^5 、-S(O)₂ R^5 、-CO₂ R^5 、-CONR⁵ R^6 のいずれか1つであり得、ここで、 R^5 および R^6 は、水素、 C_1 - C_{18} アルキルおよび置換 C_1 - C_{12} アルキルから独立して選択され；かつ

R_3 は、水素、 C_1 - C_{18} アルキル、置換 C_1 - C_{12} アルキル、 C_1 - C_{12} シクロアルキル、置換 C_1 - C_{12} シクロアルキル、N、SまたはOのような0～3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_6 - C_{12} アリールのようなアリール、置換 C_6 - C_{12} アリールのような置換アリール、複素環、置換複素環、N、SまたはOのような1～3個のヘテロ原子を有する C_3 - C_{12} ヘテロアリールのようなヘテロアリール、N、SまたはOのような1～3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリールのような置換ヘテロアリール、 C_7 - C_{24} アラルキル、置換 C_7 - C_{24} アラルキル、 C_7 - C_{24} アルキルアリール、および置換 C_7 - C_{24} アルカリルであり得る。

30

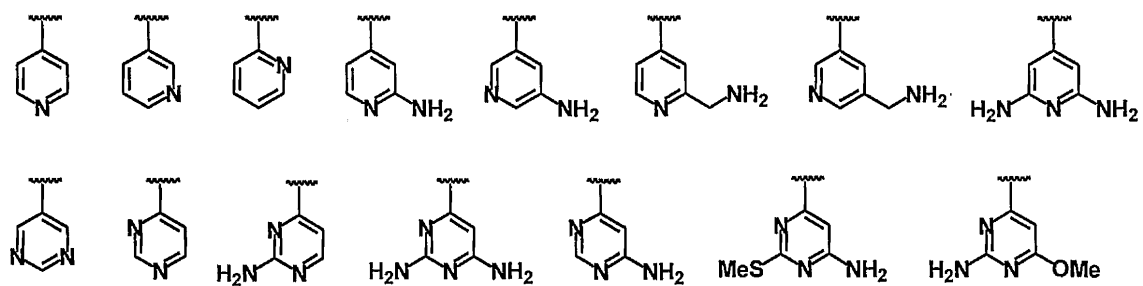
【0081】

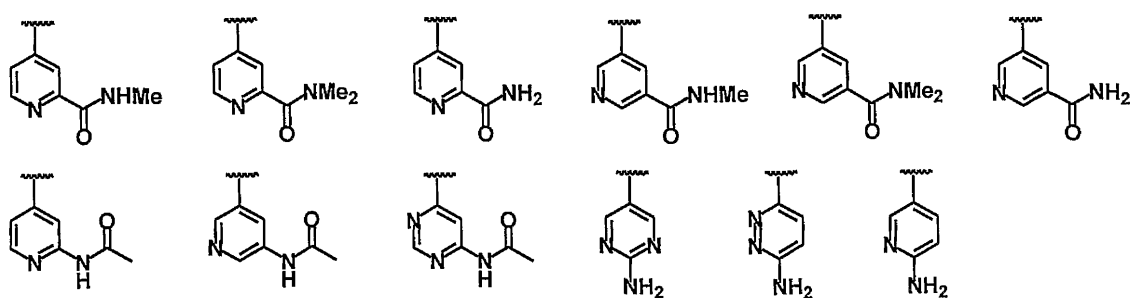
置換基 R_1 は、置換ピリジル基または置換ピリジニル基を含むことができる。置換ピリジル基または置換ピリジニル基における置換基は、アミド部分、アミノアルキル基(例えば、アミノメチル)、またはカルボキシル基、またはカルキシレート基を含むことができる。ピリジル基/ピリミジル基に結合したアミド部分はまた、次には、アルキル基(例えば、メチル基)、アルキルアミノアルキル基(例えば、ジエチルアミノアルキル基)、ピリジル基、アルキルピロリジン基、アルキルモルホリン基、およびアルキルピペラジン基から選択される置換基を、アミド部分中の窒素に結合させることによって置換させることができる。

40

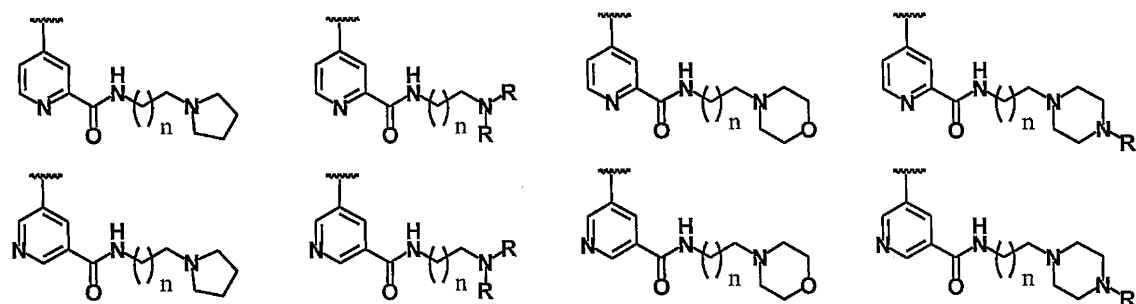
【0082】

特に、構造(B)を有する化合物において使用することができる R_1 の非限定的な例には、下記の部分のいずれかが含まれる：

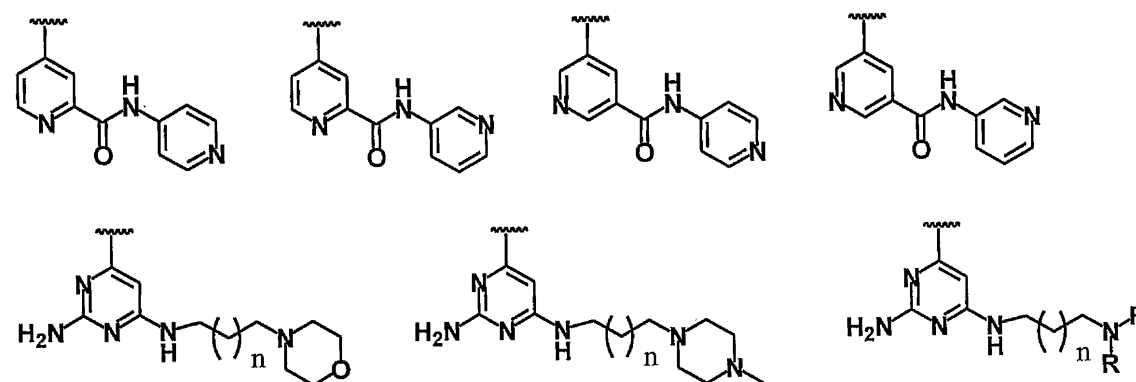




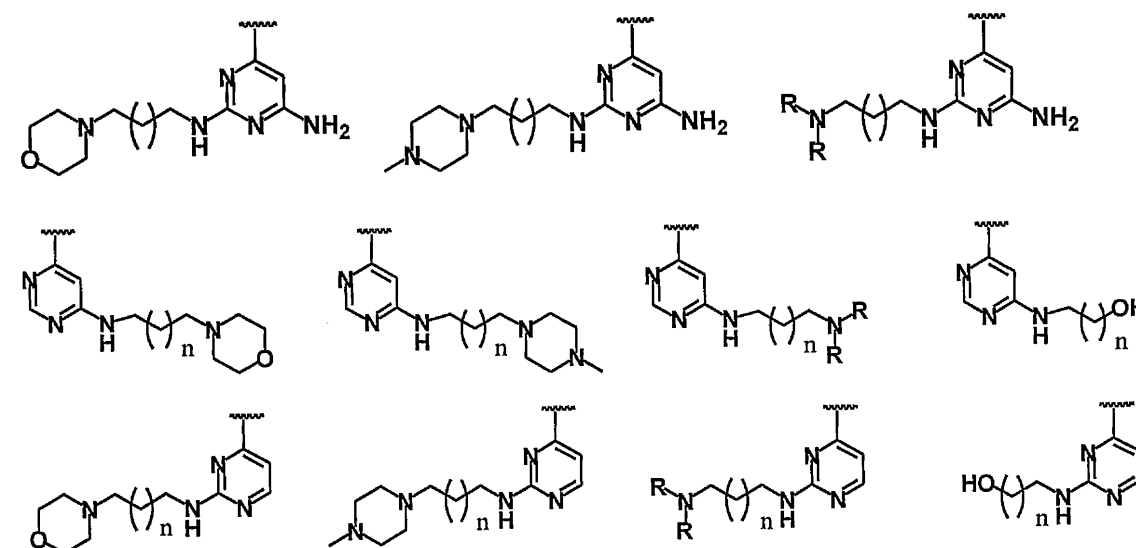
10



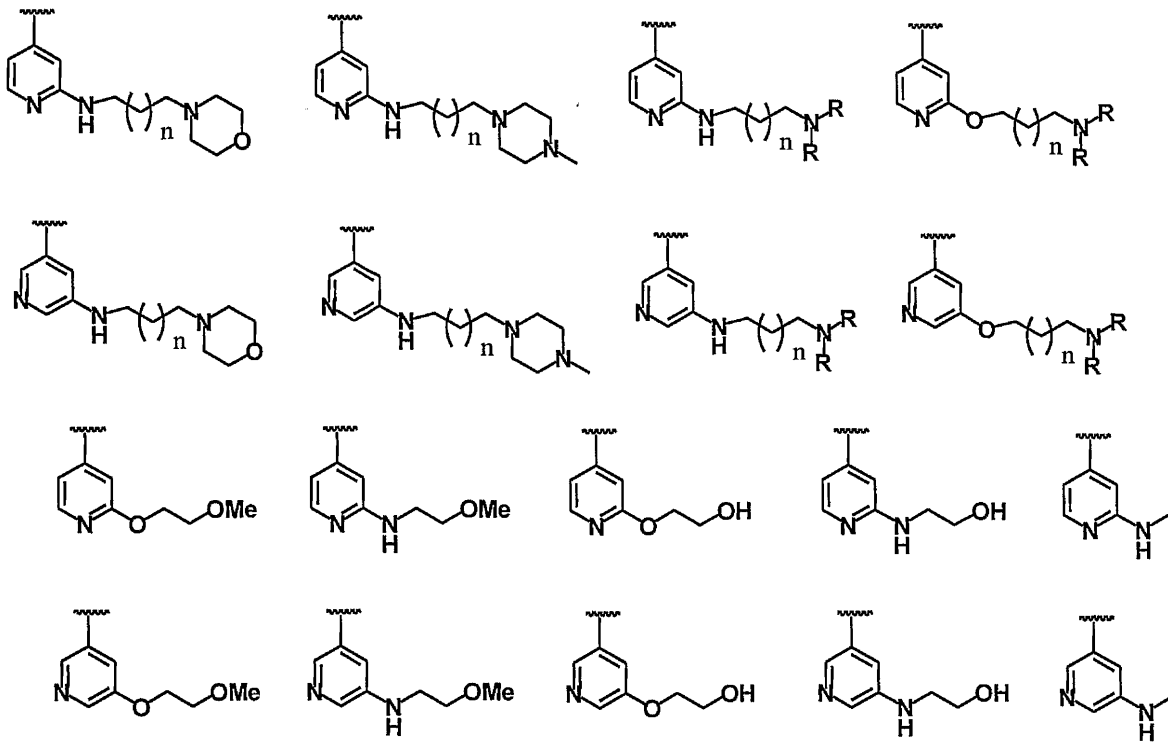
20



30



40



10

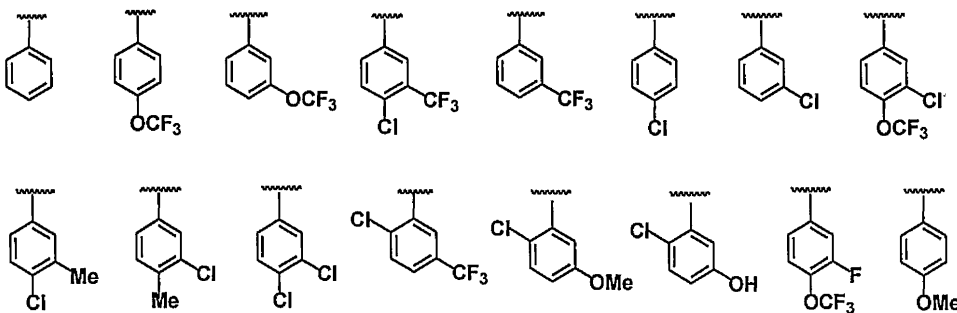
20

式中、 n は0、1、2、および3からなる群より選択される整数であり得る。

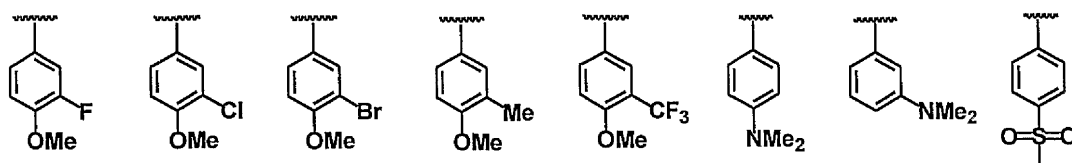
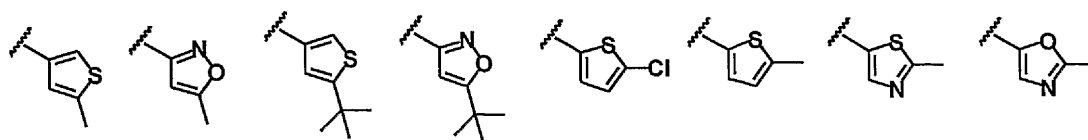
【0083】

構造(B)を有する化合物において使用することができる置換基 R_3 のいくつかの特定の非限定的な例には、*tert*-ブチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メトキシフェニル、ジメチルアミノフェニル、アミノフェニル、トリフルオロエトキシフェニル、トリフルオロメトキシクロロフェニル、トリフルオロメトキシプロモフェニル、トリフルオロエトキシクロロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルクロロフェニル、クロロトルイル、*N*-フェニルアセトアミド、*N,N*-アルキル-ベンズアミド、イソプロポキシフェニル、アルコキシフェニル、ジアルコキシフェニル、およびアセチルフェニルが含まれる。置換基 R_3 として使用することができるこれらおよびさらに他の部分は、下記のように図示することができる：

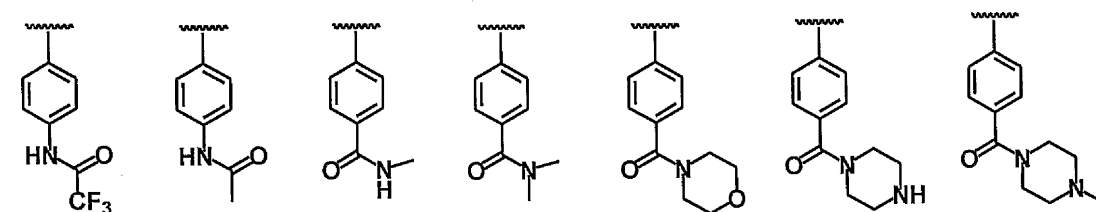
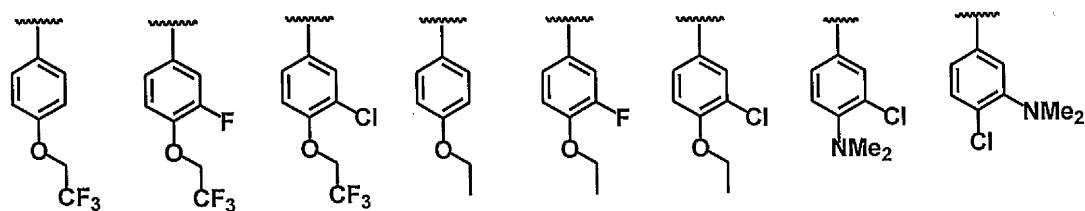
30



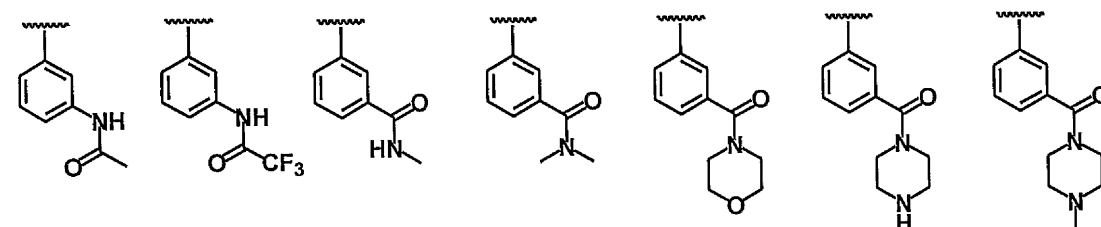
40



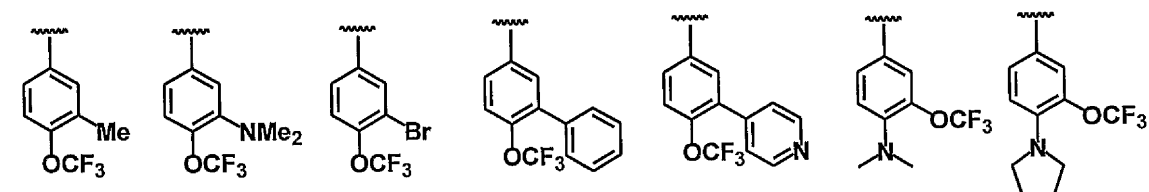
10

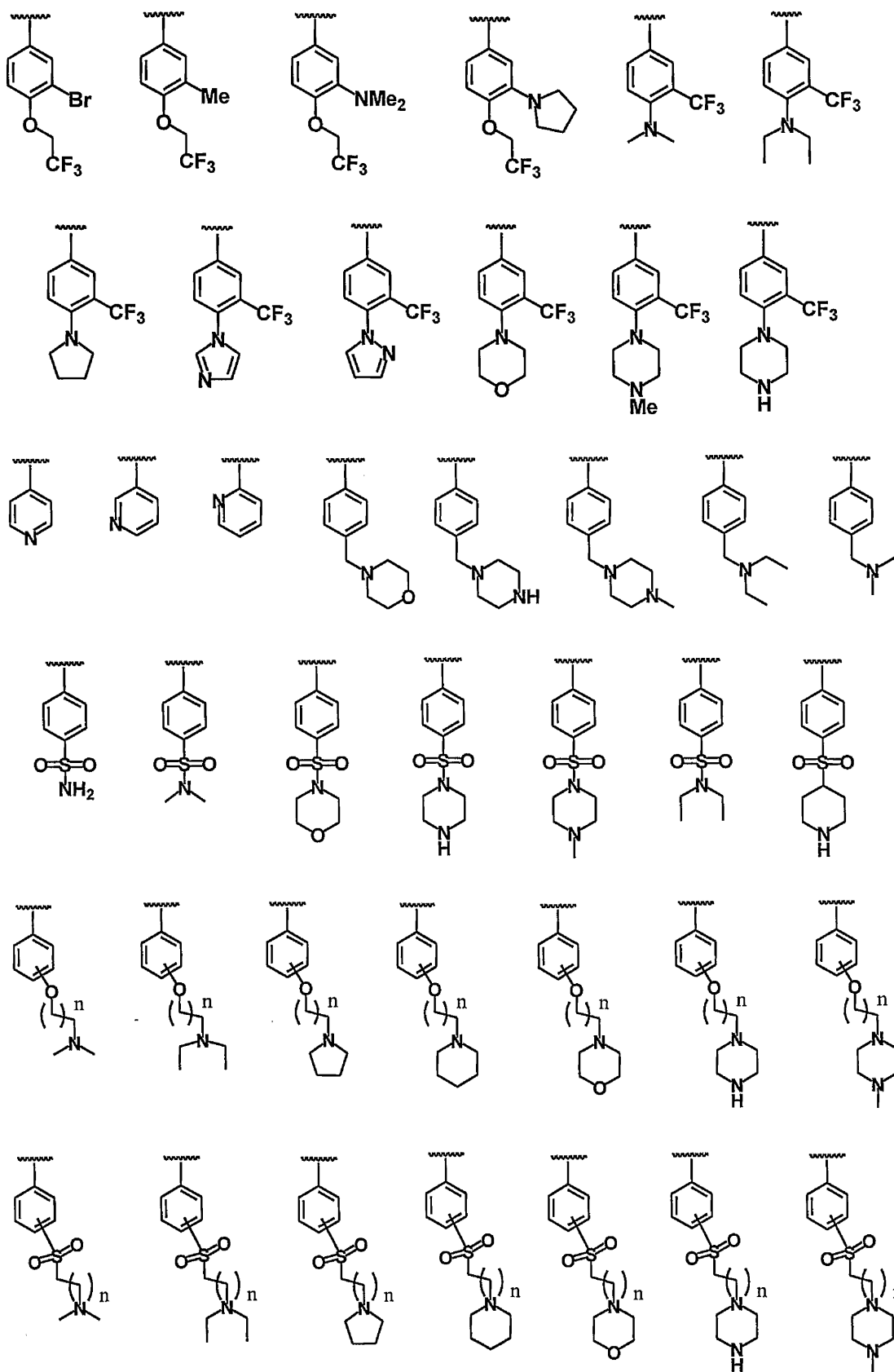


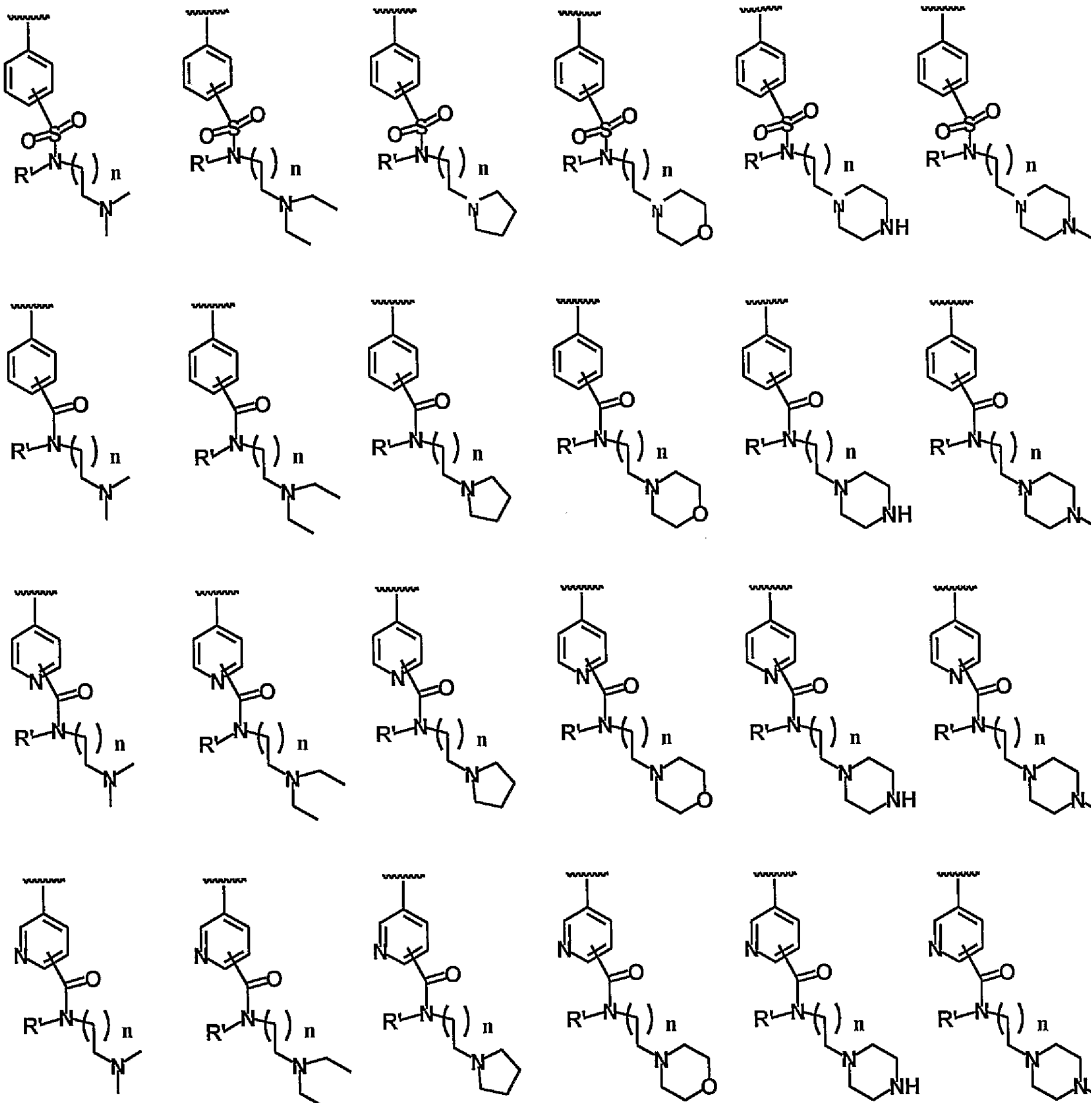
20



30







10

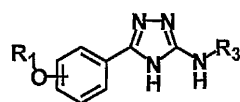
20

30

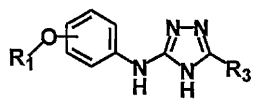
式中、 n は0、1、2、および3からなる群より選択される整数であり得、かつ R' は水素、 C_1 - C_{18} アルキル、または置換 C_1 - C_{18} アルキルである。

【0084】

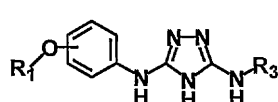
一般構造(B)によって説明される化合物のいくつかの一般的な例には、一般構造(V)~(XVIII)を有する化合物が含まれる。



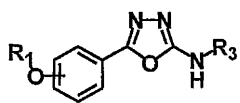
V



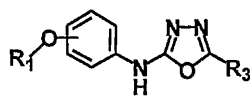
VI



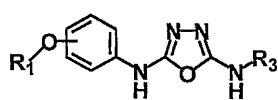
VII



VIII

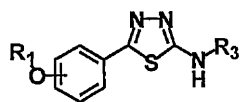


IX

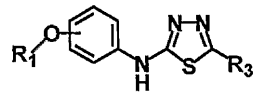


X

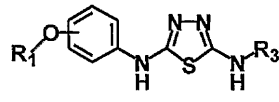
10



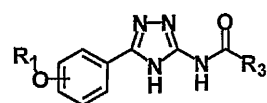
XI



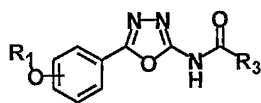
XII



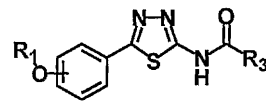
XIII



XIV

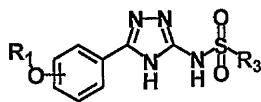


XV

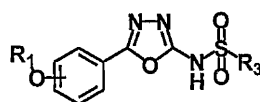


XVI

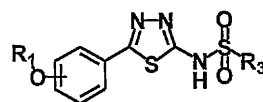
20



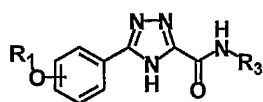
XVII



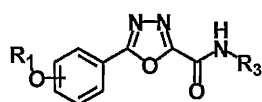
XVIII



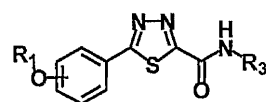
XIX



XX

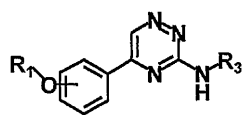


XXI

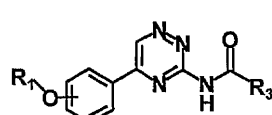


XXII

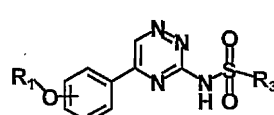
30



XXIII

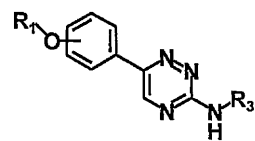


XXIV

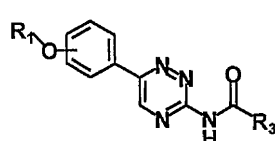


XXV

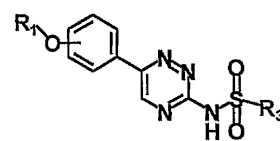
40



XXVI



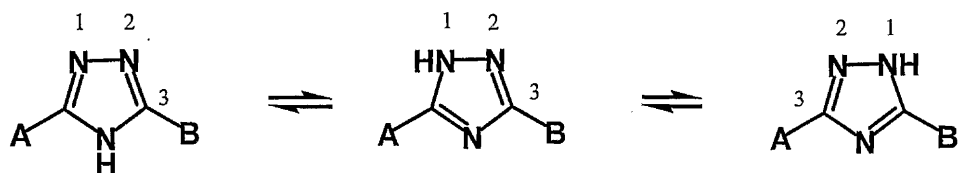
XXVII



XXVIII

【 0 0 8 5 】

1,2,4-トリアゾールの場合において、下記に示すように3つの互変異性体構造が存在する。

**4H-1,2,4-トリアゾール****1H-1,2,4-トリアゾール****1H-1,2,4-トリアゾール****【 0 0 8 6 】**

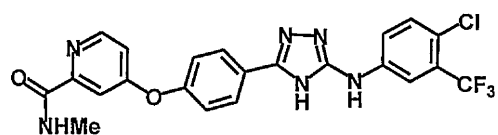
どの互変異性体構造が優勢かは、トリアゾール部分上の置換基および反応条件に依存する。当業者に公知であるように、典型的には、1H-1,2,4-トリアゾールは、とりわけアミノ置換基が環に結合される場合に、最も一般的な互変異性体である。たとえ3つすべての互変異性体構造が存在することができるとしても、1,2,4-トリアゾールを有するすべての一般構造およびすべての例は、単純化のため、およびその直接のアナログ、例えば、1,3,4-オキサジアゾール部分を含む例との比較のために、本明細書では、1つの互変異性体型、例えば、4H-1,2,4-トリアゾールで示される。単純化のために4H-互変異性体型のみを使用して構造を描くことは、下記に示す例(30)～(74)の化合物が特定の互変異性体型で存在することを意味するわけではない。

10

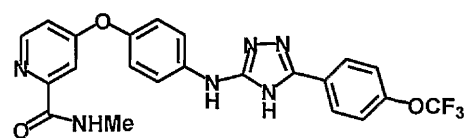
【 0 0 8 7 】

一般構造(B)によって説明される特定の化合物のいくつかの例には、式(34)～(83)を有する化合物が含まれる。

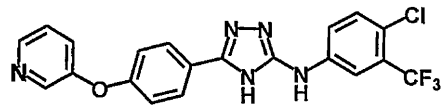
20



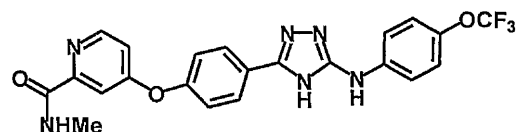
(34)



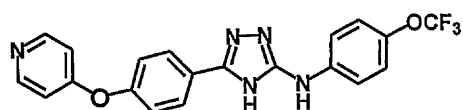
(35)



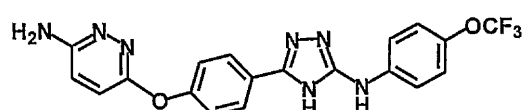
(36)



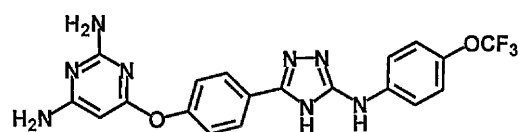
(37)



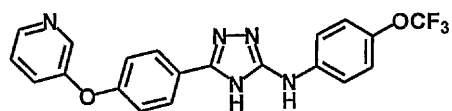
(38)



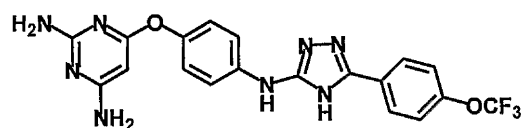
(39)



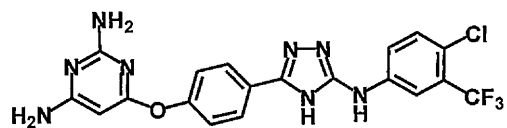
(40)



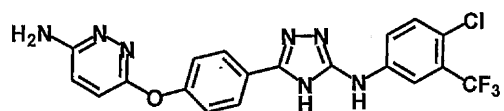
(41)



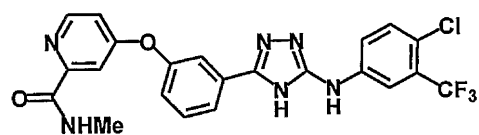
(42)



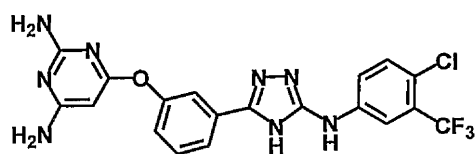
(43)



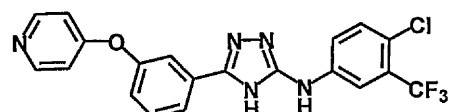
(44)



(45)



(46)



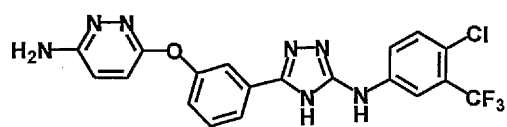
(47)

10

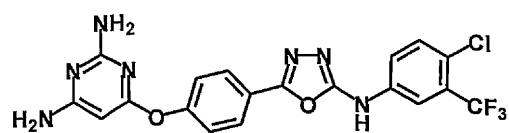
20

30

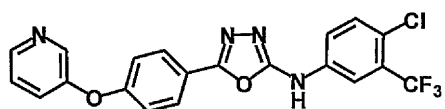
40



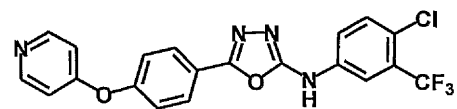
(48)



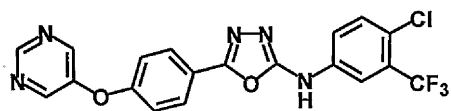
(49)



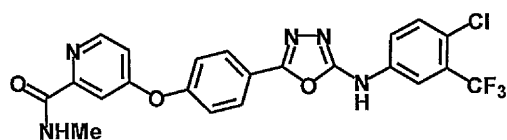
(50)



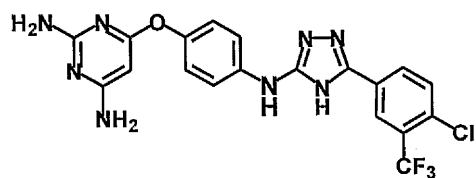
(51)



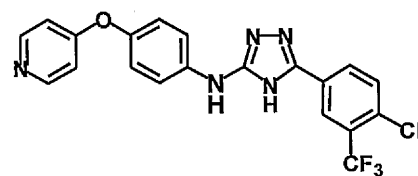
(52)



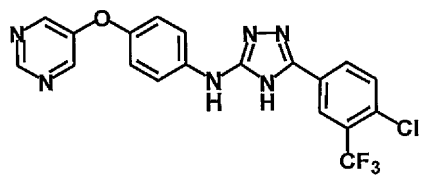
(53)



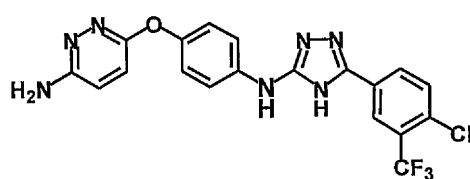
(54)



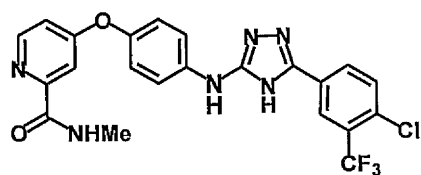
(55)



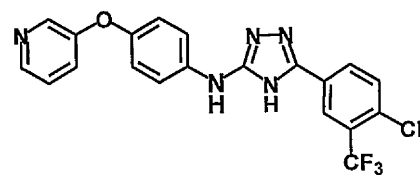
(56)



(57)



(58)



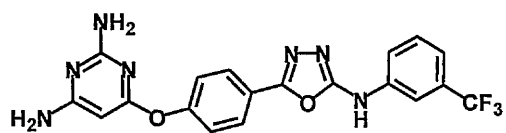
(59)

10

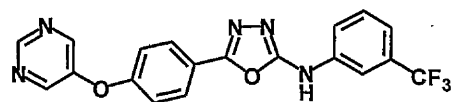
20

30

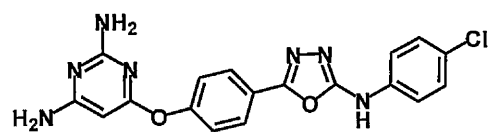
40



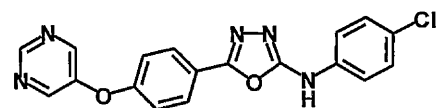
(60)



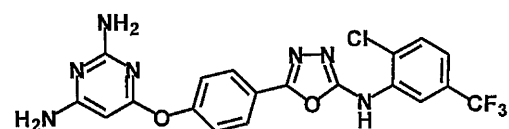
(61)



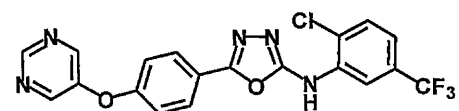
(62)



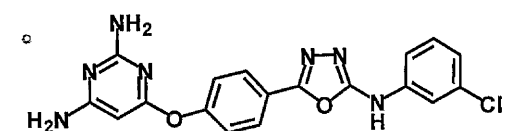
(63)



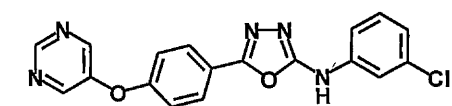
(64)



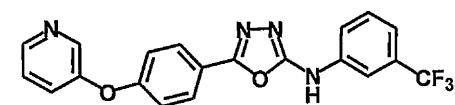
(65)



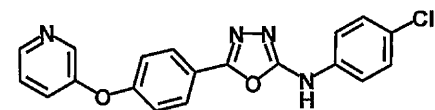
(66)



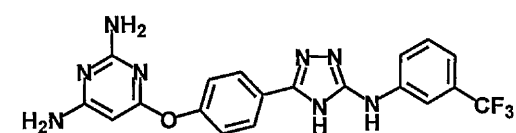
(67)



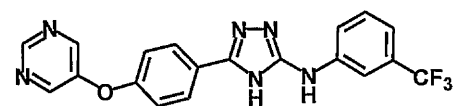
(68)



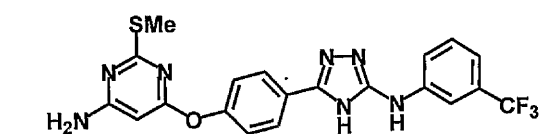
(69)



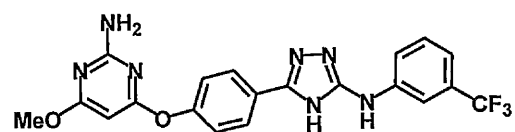
(70)



(71)



(72)



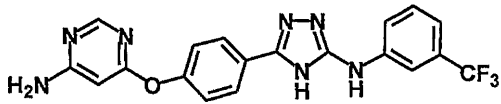
(73)

10

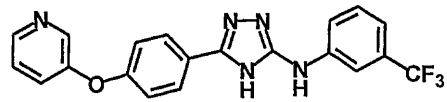
20

30

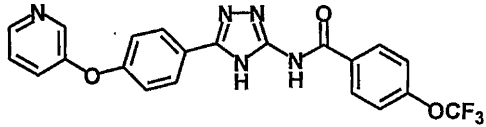
40



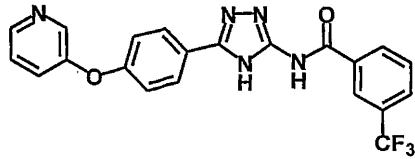
(74)



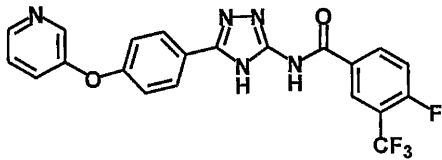
(75)



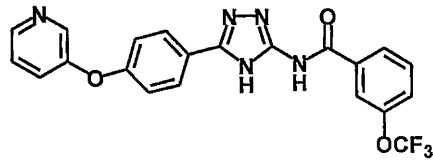
(76)



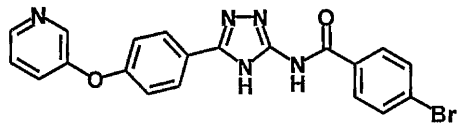
(77)



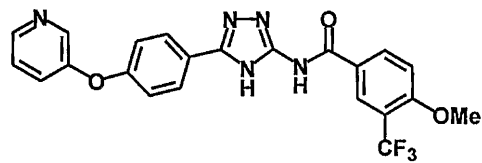
(78)



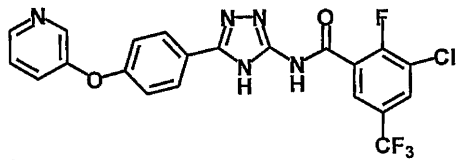
(79)



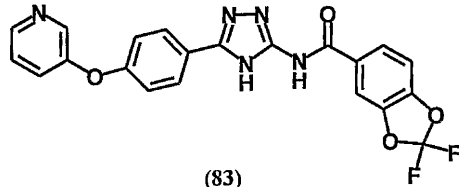
(80)



(81)



(82)



(83)

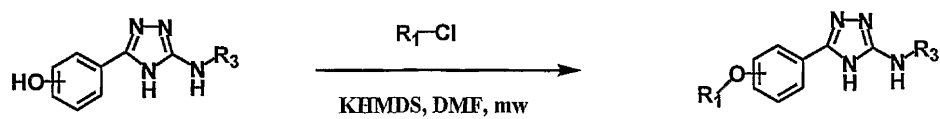
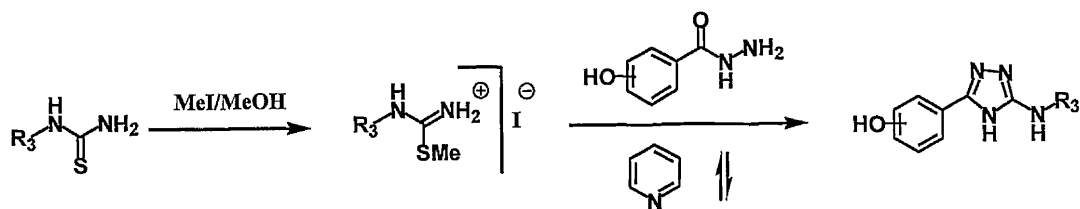
【 0 0 8 8 】

上記に記載されかつ一般構造(B)によって図示される(V)型の適切に置換された1,2,4-トリアゾールは、例えば、下記のスキームV、VIおよびVIIにおいて示されるようないくつかの反応スキームの1つを使用して合成することができる。適切な方法は、必要な置換、出発物質の利用可能性、および合成の容易さに基づいて選択することができる。

10

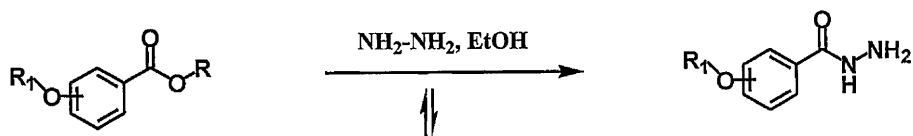
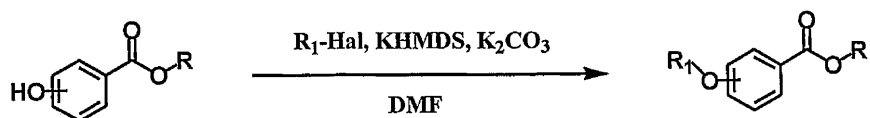
20

30

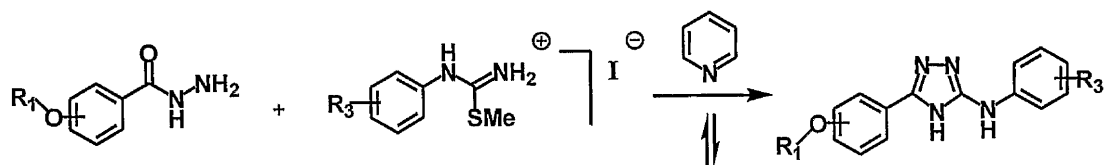


10

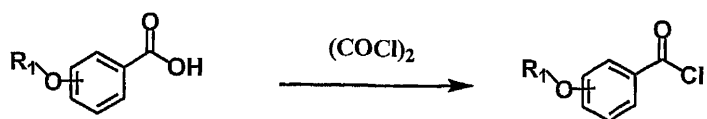
スキーム V



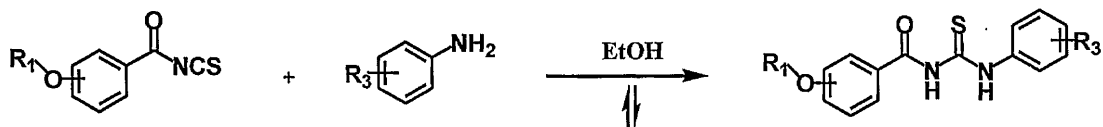
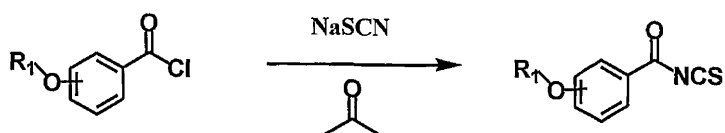
20



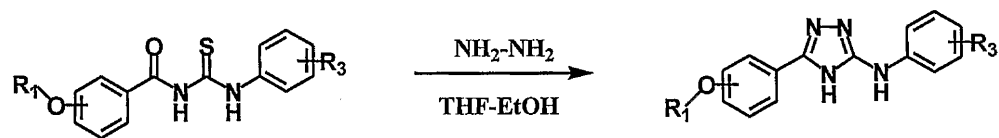
スキーム VI



30

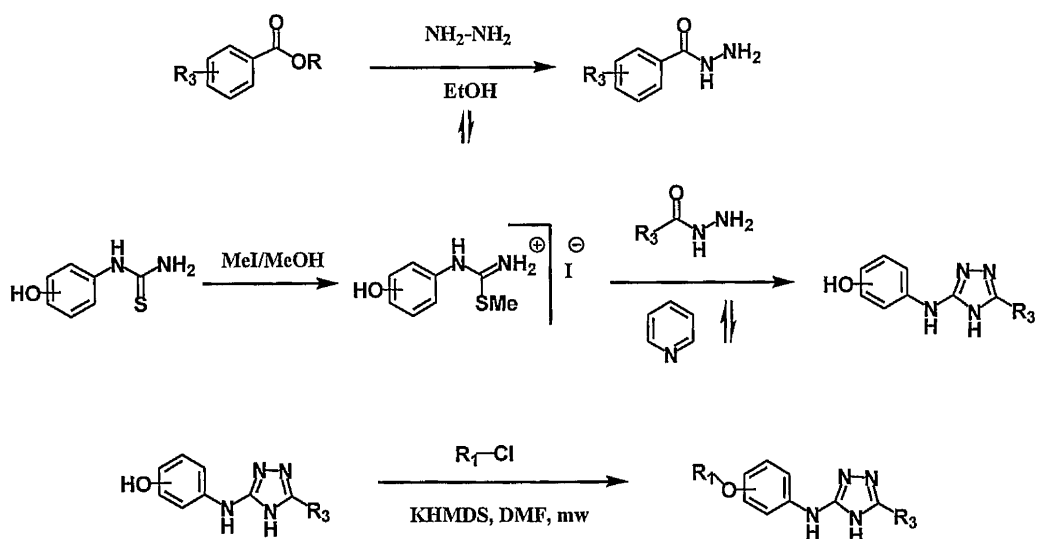


40

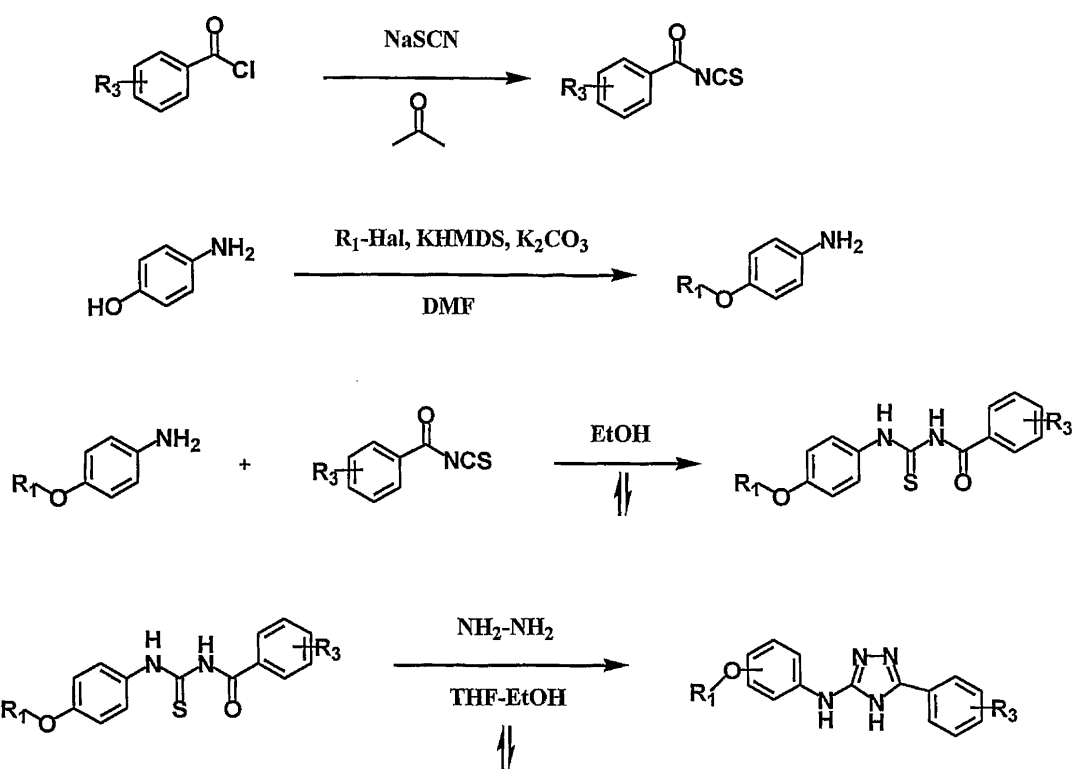


スキーム VII

上記の(VI)型の1,2,4-トリアゾールは、スキームVIIIにおいて示されるように、またはスキームIXにおいて概説される代替的な経路によって作ることができる。



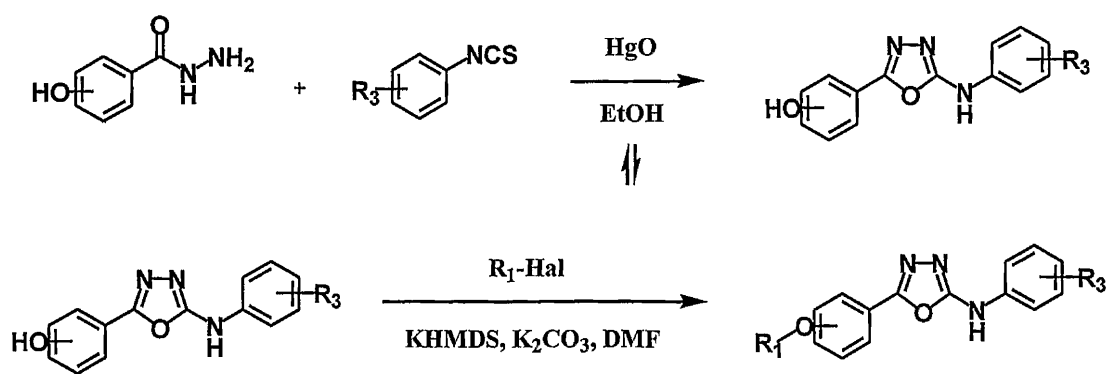
スキーム VIII



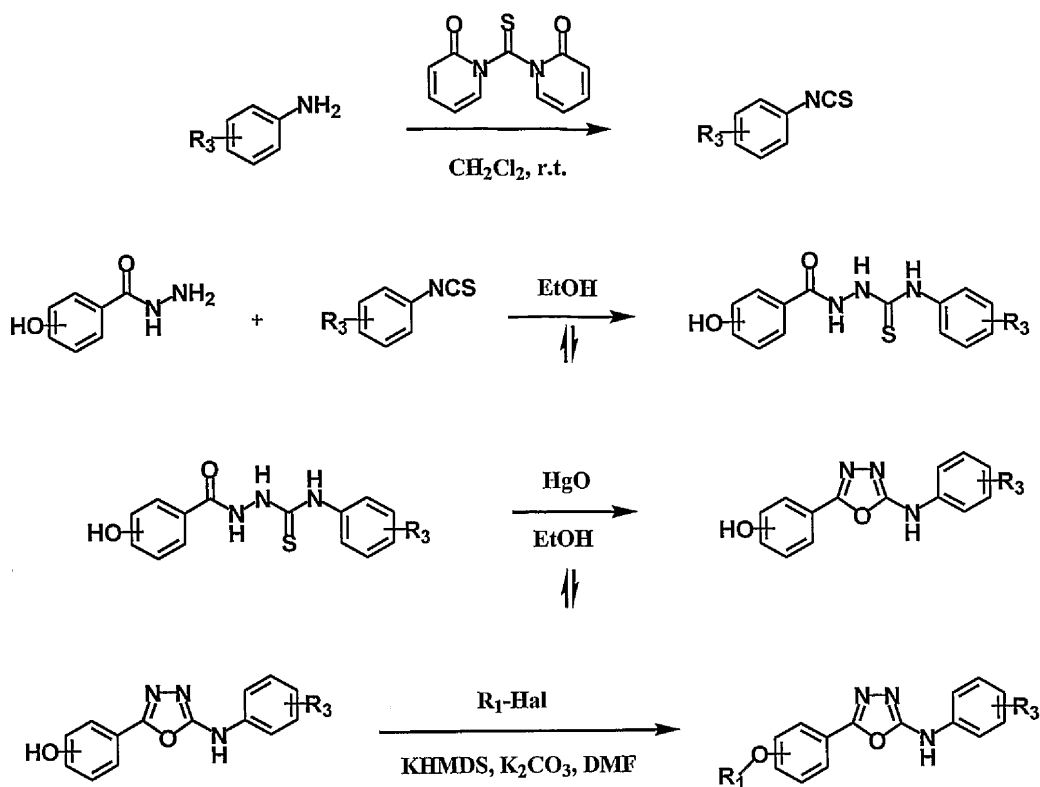
スキーム IX

【0090】

適切に置換された(VIII)型の2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾールは、例えば、スキームX、XIおよびXIIによって示されるように、いくつかの反応スキームの1つを使用して合成することができる。



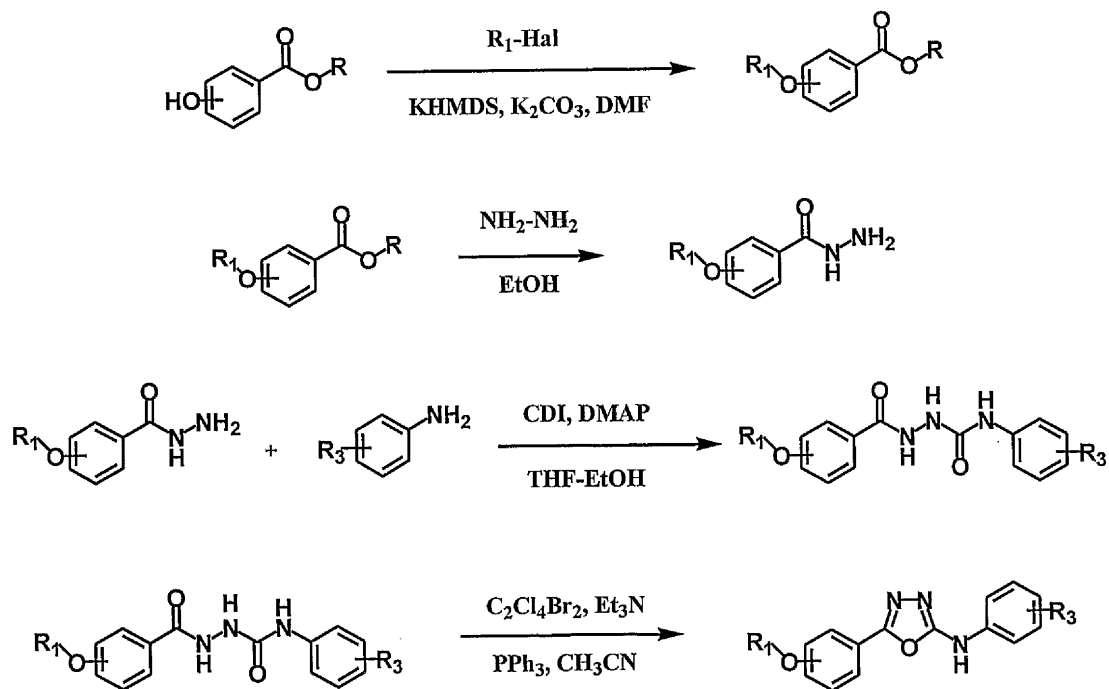
スキーム X



10

20

スキーム XI



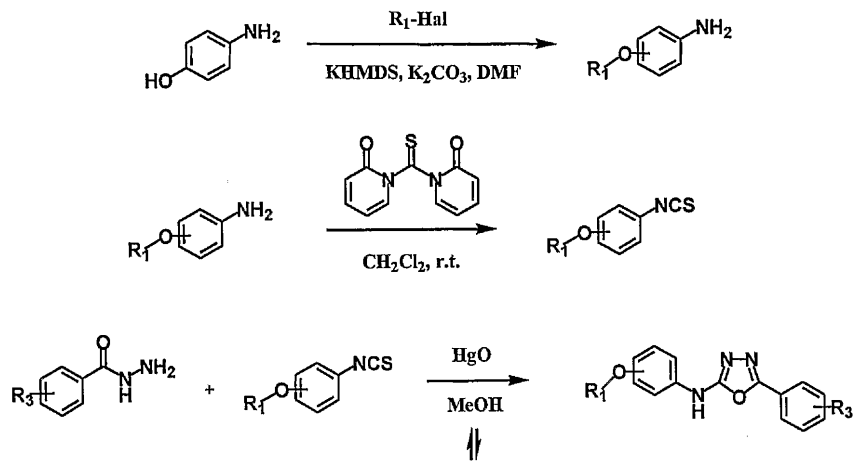
30

40

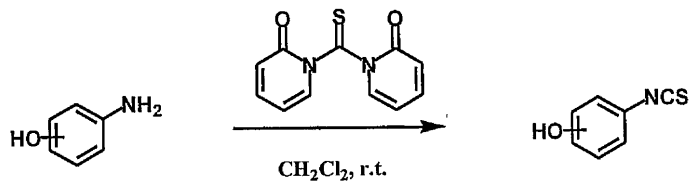
スキーム XII

【 0 0 9 1 】

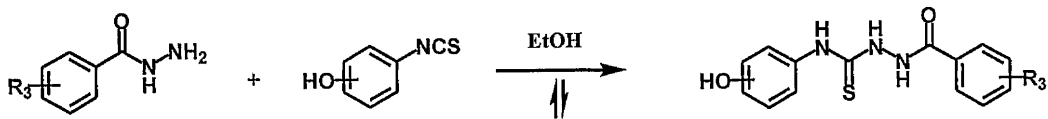
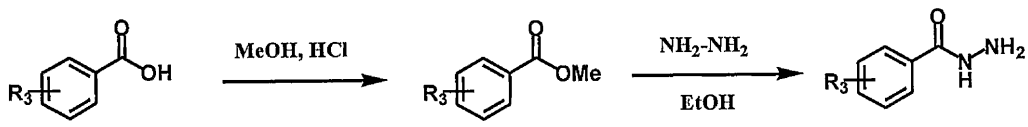
適切に置換された(IX)型の2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾールは、例えば、スキームXIIIおよびXIVによって示されるように、いくつかの反応スキームの1つを使用して合成することができる。



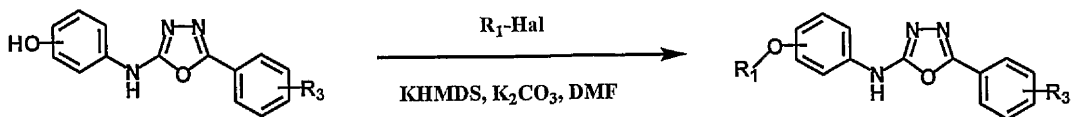
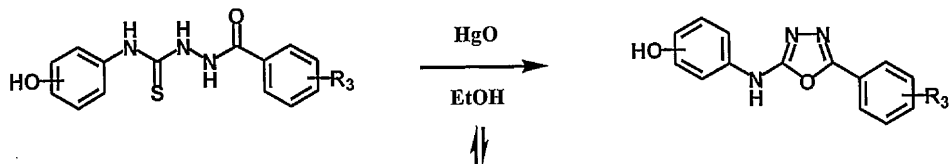
10



20



30

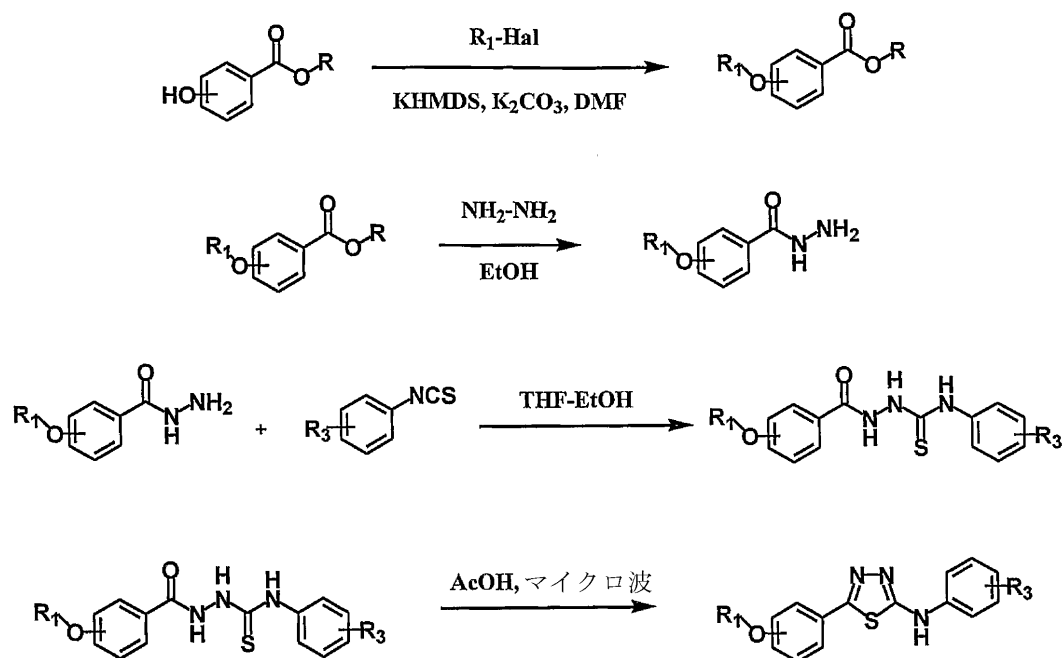


40

スキーム XIV

【 0 0 9 2 】

適切に置換された(XI)型の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールは、スキームXVにおいて概説される方法によって調製することができる。



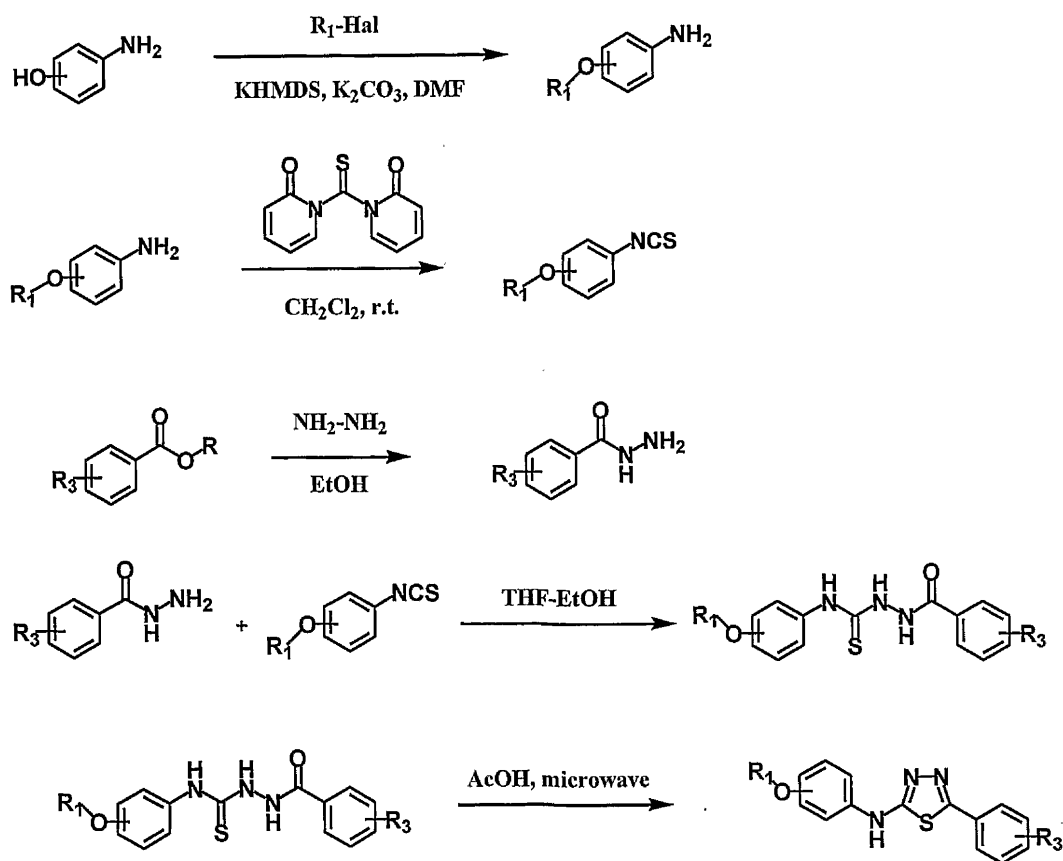
スキーム XV

10

20

【 0 0 9 3 】

適切に置換された(XII)型の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールは、スキームXVIにおいて概説される方法によって調製することができる。



スキーム XVI

30

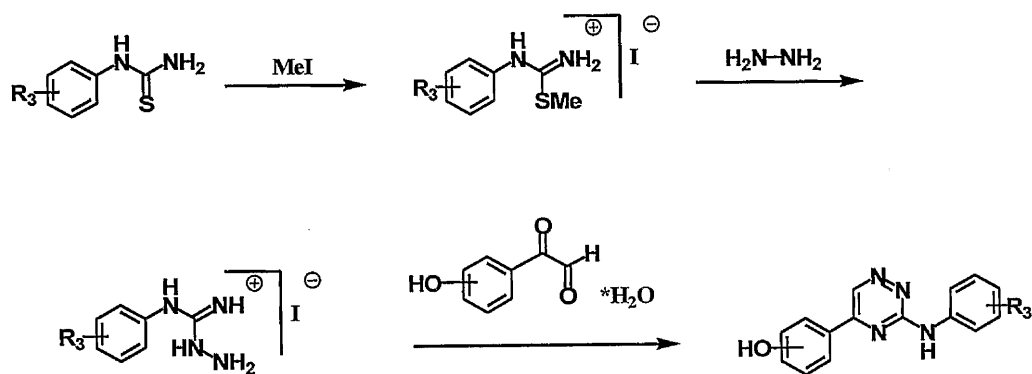
40

【 0 0 9 4 】

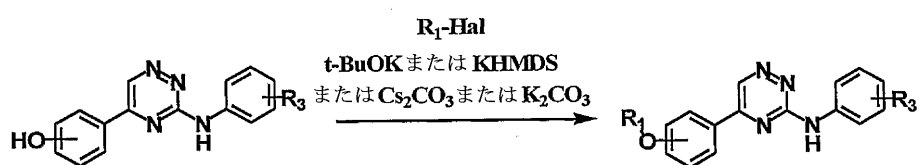
適切に置換された(XXIII)~(XXV)型の3-アミノ-1,2,4-トリアジン は、スキームXVIIに

50

において概説される方法によって調製することができる。

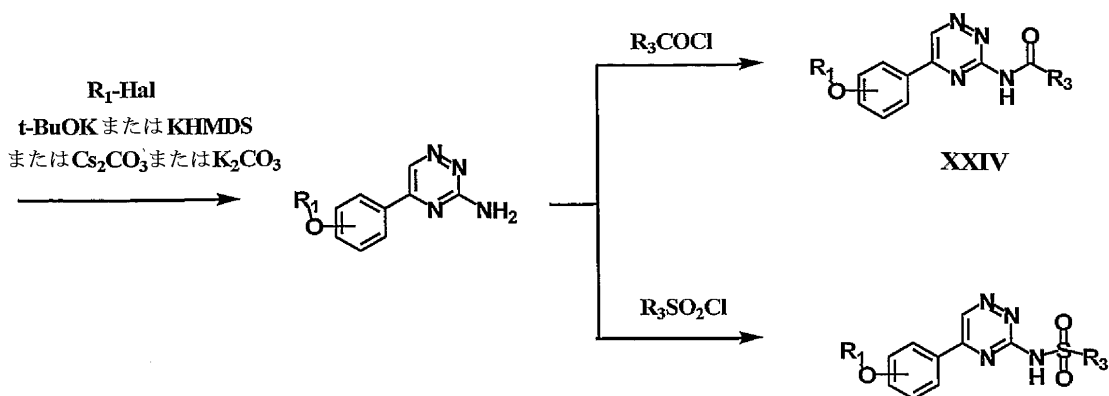
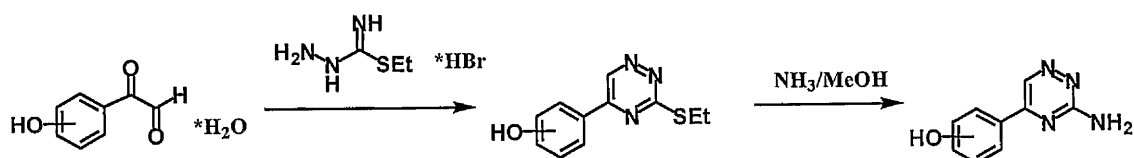


10



XXIII

20



XXIV

30

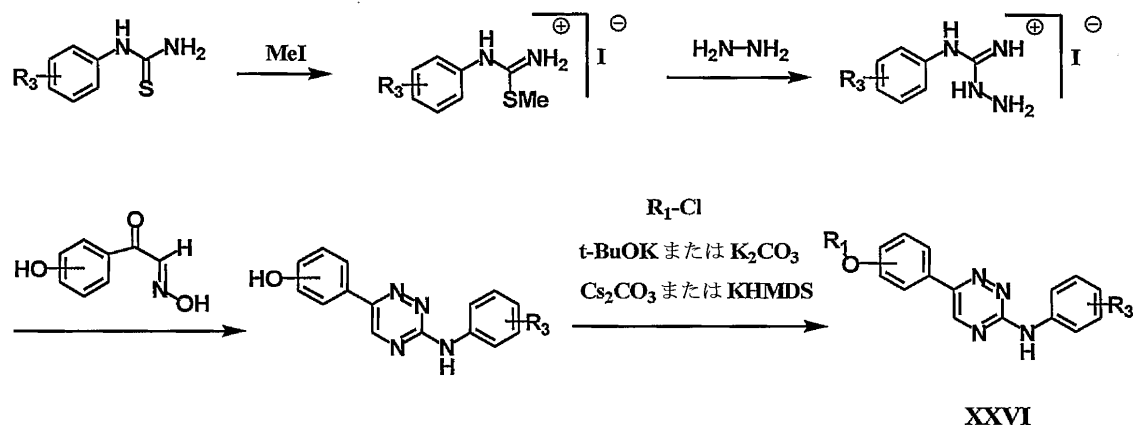
XXV

スキーム XVII

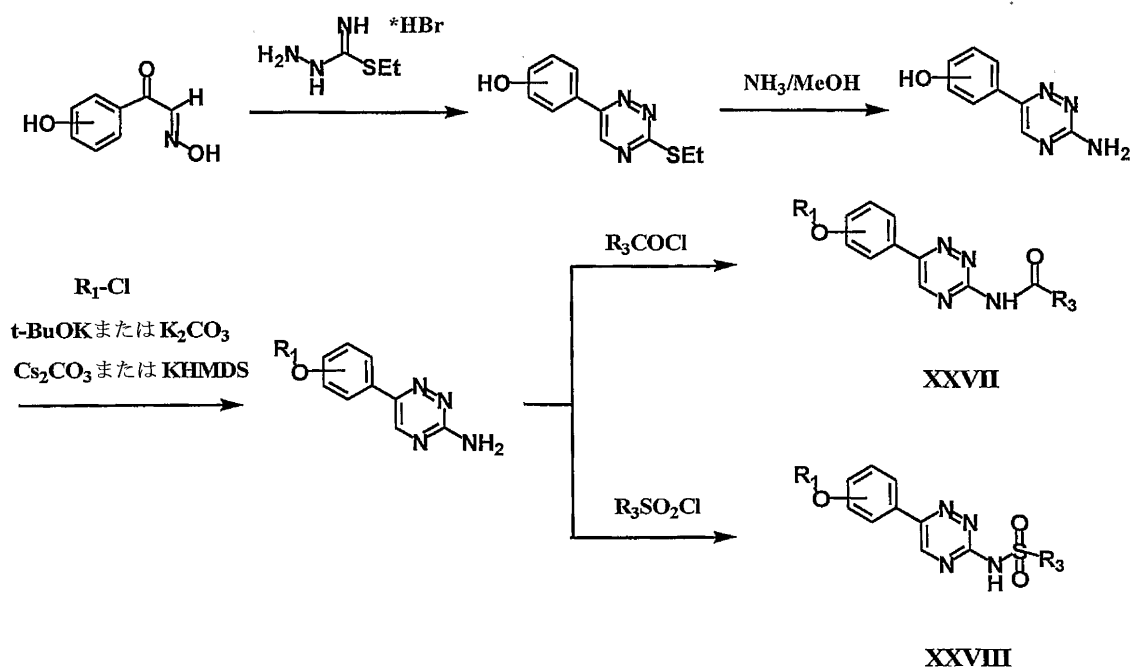
40

【 0 0 9 5 】

適切に置換された (XXVI) ~ (XXVIII) 型の 3-アミノ-1,2,4-トリアジンは、スキーム XVIII において概説される方法によって調製することができる。



10



20

30

スキーム XVIII

【0096】

本発明の化合物および方法は、単独でまたは他の薬剤（以下に記載される化学療法剤またはタンパク質治療剤）との組み合わせで投与された場合のいずれかで、例えば、癌、眼疾患、炎症、乾癬、およびウイルス感染を含むがこれらに限定されない種々の障害を治療する際に有用である。治療することができる癌の種類には、消化管/胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、腎臓癌、肺癌、筋肉腫、骨肉腫、膀胱癌または脳腫瘍が含まれるがこれらに限定されない。

【0097】

本発明の態様はまた、パッケージング材料およびこのパッケージング材料中に含まれる薬学的組成物を含むことができる製造品を提供する。このパッケージング材料は、この薬学的組成物を上記に同定される1種または複数の障害の治療のために使用することができることを示すラベルを含むことができる。

40

【0098】

この薬学的組成物は、本発明に従う化合物を含むことができる。本発明の化合物に加えて、この医薬はまた、他の治療剤を含んでもよく、薬学的製剤の技術分野において公知である技術に従って、例えば、従来の固体または液体の媒体または希釈剤、ならびに所望の投与の様式に対して適切な型の薬学的添加物（例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、香料など）を利用することによって製剤化されてもよい。

50

【0099】

従って、1つの態様において、本発明は、治療剤および本発明の化合物を含む薬学的組成物を提供する。この化合物は、癌を治療するための有効な濃度で存在する。

【0100】

本発明の化合物は、天然の型および塩の型として治療組成物に製剤化されてもよい。薬学的に許容される非毒性塩は、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、または水酸化第2鉄のような無機塩基、およびイソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノ-エタノール、ヒスチジン、プロカインなどのような有機塩基から誘導されてもよい、塩基付加塩(カルボキシル基または他のアニオン性基とともに形成される)を含む。このような塩はまた、任意の遊離のカチオン基との酸付加塩として形成されてもよく、および一般的に、例えば、塩酸、硫酸、もしくはリン酸のような無機酸、または酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などのような有機酸とともに形成される。

10

【0101】

本発明の塩は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などのような無機酸を用いるアミノ基のプロトン化によって形成されるアミン塩を含むことができる。本発明の塩はまた、p-トルエンスルホン酸、酢酸、メタンスルホン酸などのような適切な有機酸を用いるアミノ基のプロトン化によって形成されるアミン塩を含むことができる。本発明の実施における使用のために意図される付加的な賦形剤は、当業者に利用可能であるもの、例えば、the United States Pharmacopeia Vol. XXIIおよびNational Formulary Vol. XV II, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, MD (1989)において見い出されるものであり、その関連する内容は参照により本明細書に組み入れられる。加えて、本発明の化合物の多形体は、本発明に含まれる。

20

【0102】

本発明の薬学的組成物は、任意の適切な手段によって、例えば、錠剤、カプセル、顆粒剤または散剤の型などで、経口的に；舌下のに；口腔的に；皮下、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内、または槽内の注射または注入の技術(例えば、滅菌した注射可能水溶液もしくは非水性溶液または懸濁液として)によってなど、非経口的に；吸入噴霧によってなど、経鼻的に；クリームまたは軟膏の型においてなど、局所的に；あるいは坐剤の型などで直腸に；非毒性の薬学的に許容される媒体または希釈剤を含む投薬単位製剤中で、投与されてもよい。本発明の化合物は、例えば、即時放出または持続放出のために適切である型で投与されてもよい。即時放出または持続放出は、本発明の化合物を含む適切な薬学的組成物の使用によって、または特に持続放出の場合においては、皮下移植体もしくは浸透圧ポンプのようなデバイスの使用によって達成されてもよい。本発明の化合物はまた、リポソームによって投与されてもよい。

30

【0103】

ヒトのような霊長類に加えて、種々の他の哺乳動物は、本発明の方法に従って治療することができる。例えば、ウシ、ヒツジ(sheep)、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたは他のウシ亜科、ヒツジ(ovine)、ウマ科、イヌ科、ネコ科、齧歯類またはネズミ科の種を含むがこれらに限定されない哺乳動物を治療することができる。しかし、本発明の方法はまた、他の種、例えば、鳥類種(例えば、ニワトリ)において実施することができる。

40

【0104】

この態様の化合物の投与のための薬学的組成物は、単独で、または他の治療剤との組み合わせでのいずれかで、単位剤形中に便利に存在してもよく、薬学の技術分野において周知である方法のいずれかによって調製されてもよい。すべての方法は、活性成分を、1種または複数の補助成分を構成するキャリアと連合させることを含む。一般的に、薬学的組成物は、活性成分を、液体キャリアまたは微細に分割した固体キャリアまたはその両方と、均一かつ密接に連合させること、および次いで、必要な場合、所望の製剤に生成物を成型することによって調製される。薬学的組成物において、活性な目的の化合物は、疾患の

50

プロセスまたは状態に対して所望の効果を生じるために十分な量で含まれる。活性成分を含む薬学的組成物は、経口使用のために適切な型で、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散可能な粉末または顆粒、エマルジョン、ハードもしくはソフトカプセル、またはシロップもしくはエリキシルとしてであってもよい。

【0105】

経口使用のために意図される組成物は、薬学的組成物の製造のために当技術分野において公知である任意の方法に従って調製されてもよく、このような組成物は、薬学的に優れておりかつ口当たりがよい調製物を提供するために、甘味料、香料、着色料、および保存料からなる群より選択される1種または複数の剤を含んでもよい。錠剤は、錠剤の製造のために適切である非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合した活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；顆粒化剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア、および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクであってもよい。錠剤は、コーティングされなくてもよく、または胃腸管における分解および吸収を遅延させ、それによってより長期間にわたる持続性作用を提供するために、公知の技術によってコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延材料が利用されてもよい。これらはまた、制御放出のための浸透圧性治療錠剤を形成するためにコーティングされてもよい。

10

【0106】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されているハードゼラチンカプセルとして、または活性成分が水もしくは油性媒体、例えば、ピーナッツオイル、流動パラフィン、またはオリーブオイルと混合されるソフトゼラチンカプセルとして提示されてもよい。

20

【0107】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造のために適切である賦形剤と混合した活性材料を含む。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムであり；分散剤または湿潤剤は、天然に存在するホスファチド、例えば、レシチン、または脂肪酸とのアルキレンオキサイドの縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、または長鎖脂肪酸アルコールとエチレンオキサイドの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、または脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとのエチレンオキサイドの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、または脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとのエチレンオキサイドの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。可溶化剤として、例えば、ポリエチレングリコールもまた有用である。水性懸濁液はまた、1種または複数の保存剤、例えば、エチル、またはn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾアート、1種または複数の着色剤、1種または複数の香料、および1種または複数の甘味料、例えば、スクロースまたはサッカリンを含んでもよい。

30

40

【0108】

油性懸濁液は、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはココナッツ油中、または鉱油、例えば、流動パラフィン中の活性成分を懸濁することによって製剤化されてもよい。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含んでもよい。上記に示すようなもののような甘味料、および香料が、口当たりのよい調製物を提供するために加えられてもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存されてもよい。

【0109】

水の添加による水性懸濁液の調製のために適切な分散可能な粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1種または複数の保存剤と混合された活性成分を提供する。

50

適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上記にすでに言及したものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味料、香料および着色料もまた、存在してもよい。

【0110】

シロップおよびエリキシルは、甘味料、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを用いて製剤化されてもよい。このような製剤はまた、緩和剤、保存剤および香料および着色料を含んでもよい。

【0111】

薬学的組成物は、滅菌した注射可能な水性または油脂性懸濁液の型であってもよい。この懸濁液は、公知の技術に従って、上記で言及されたこれらの適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、製剤化されてもよい。滅菌注射可能調製物はまた、非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒もしくは共溶媒もしくは錯化剤もしくは分散剤もしくは賦形剤またはこれらの組み合わせ、例えば、1,3-ブタンジオール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、エタノールまたは他のアルコール、ポビドン、種々のブランドのTWEEN界面活性剤、ドデシル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ジメチルアセトアミド、ポリソルベート、ポロキサマー、シクロデキストリン、脂質、ならびに無機塩(例えば、塩化ナトリウム)、緩衝剤(例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム)、および糖質(例えば、サッカロースおよびデキストロース)のような賦形剤の中の、滅菌注射可能溶液または懸濁液であってもよい。利用され得る許容される媒体および溶媒の中には、水、デキストロース溶液、リンガー液、および塩化ナトリウム等張液がある。加えて、滅菌した固定油は、溶媒または懸濁媒体として便利に利用される。この目的のために、合成のモノ-またはジグリセリドを含む任意の無菌の固定油が利用されてもよい。加えて、オレイン酸のような脂肪酸が、注射液の調製における用途を見い出す。

【0112】

治療される状態に依存して、これらの薬学的組成物は、製剤化され、および全身的にまたは局所的に投与されてもよい。製剤化および投与のための技術は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Mack Publishing Co, Easton Pa.)の最新版において見い出されてもよい。適切な経路は、例えば、経口的または経粘膜的な投与；ならびに筋肉内、皮下、脊髄内、くも膜下腔内、脳室内、静脈内、腹腔内、または鼻内の投与を含む非経口的送達を含んでもよい。注射のために、本発明の薬学的組成物は、水溶液中で、好ましくは、ハンクス溶液、リンガー液、または生理学的緩衝生理食塩水のような生理学的に適合性の緩衝液中で製剤化されてもよい。組織または細胞投与のために、特定の障壁に浸透するために適切な浸透液が製剤中で使用される。このような浸透液は当技術分野において一般的に公知である。非経口投与のための薬学的製剤には、水溶性型の活性化合物の水溶液が含まれる。加えて、活性化合物の懸濁液は、適切な油状の注射懸濁液として調製されてもよい。適切な親油性溶液または媒体は、ゴマ油のような脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドのような合成脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランのような、懸濁液の粘度を増加させる物質を含んでもよい。懸濁液はまた、高度に濃縮された溶液の調製を可能にするために、適切な安定剤、すなわち化合物の安定性を増加させる薬剤を任意で含んでもよい。

【0113】

本発明の化合物はまた、薬物の直腸投与のための坐剤の型で投与されてもよい。これらの組成物は、薬物を、通常の方法では固体であるが、直腸の温度では液体であり、それゆえに、直腸中では溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤とともに混合することによって調製することが可能である。このような材料は、ココアバターおよびポリエチレングリコールである。

【0114】

局所的使用のために、本発明の化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁液などが利用される(この適用のために、局所的適用は、口内洗浄剤およびうがい薬を含むべきである)。

10

20

30

40

50

【0115】

1つの態様において、本発明の化合物は、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、化学療法剤、免疫調節剤、治療抗体、またはプロテインキナーゼ阻害剤、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせて、このような治療の必要がある被験体に投与される。限定することを望むものではないが、化学療法剤には、メトトレキサートのような代謝拮抗物質、シスプラチン/カルボプラチンのようなDNA架橋剤；カンブシル(canbusil)のようなアルキル化剤；ダクチノマイシンのようなトポイソメラーゼI阻害剤；タキソール(パクリタキソール)のような微小管阻害剤などが含まれる。他の化学療法剤には、例えば、以下が含まれる：ピンカアルカロイド、マイトマイシン型抗生物質、プレオマイシン型抗生物質、葉酸代謝拮抗物質、コルヒチン、デメコリン、エトポシド、タキサン、アントラサイクリン系抗生物質、ドキソルビシン、ダウノルビシン、カルミノマイシン(carminomycin)、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン(mithoxanthrone)、4-ジメトキシ-ダウノマイシン、11-デオキシダウノルビシン、13-デオキシダウノルビシン、アドリアマイシン-14-ベンゾアート、アドリアマイシン-14-オクタノアート、アドリアマイシン-14-ナフタレンアセテート、アムサクリン、カルムスチン、シクロホスファミド、シタラビン、エトポシド、ロバスタチン、メルファラン、トポテカン、オキサプラチン、クロラムブシル、メトトレキサート、ロムスチン、チオグアニン、アスパラギナーゼ、ビンブラスチン、ビンデシン、タモキシフェン、またはメクロレタミン。限定することを望むものではないが、治療抗体には以下が含まれる：トラスツズマブのような、HER2タンパク質に対して指向される抗体；血管内皮増殖因子を標的とするベバシズマブ、および上皮増殖因子を標的とするOSI-774のような、増殖因子または増殖因子受容体に対して指向される抗体；ビタキシン(Vitaxin)(MEDI-522としても公知)のような、インテグリン受容体を標的とする抗体など。本発明の組成物および方法における使用のために適切な抗癌剤のクラスには以下が含まれるがこれらに限定されない：1)微小管阻害剤を含むアルカロイド(例えば、ピンクリスチン、ビンブラスチンなど)、微小管安定剤(例えば、パクリタキセル[Taxol]、およびドセタキセル、タキソテレなど)、ならびにエピボドフィロトキシン(例えば、エトポシド[VP-16]、およびテニポシド[VM-26]など)のようなトポイソメラーゼ阻害剤、およびトポイソメラーゼIを標的とする薬剤(例えば、カンプトテシンおよびイリノテカン[CPT-11]など)を含むクロマチン機能阻害剤；2)ナイトロジェンマスタード(例えば、メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、およびブスルファン[Myleran]など)、ニトロソウレア(例えば、カルムスチン、ロムスチン、およびセムスチンなど)、および他のアルキル化剤(例えば、ダカルバジン、ヒドロキシメチルメラミン、チオテパ、およびマイトマイシンなど)を含む、共有結合的DNA結合剤[アルキル化剤]；3)核酸阻害剤(例えば、ダクチノマイシン[アクチノマイシンD]など)、アントラサイクリン(例えば、ダウノルビシン[ダウノマイシン、およびセルビジン]、ドキソルビシン[アドリアマイシン]、およびイダルビシン[イダマイシン]など)、アントラセンジオン(例えば、[ミトキサントロン]など)のようなアントラサイクリンアナログ)、プレオマイシン(プレノキサシ)など、およびプリカマイシン(ミトラマイシン)などを含む、非共有結合的DNA結合剤[抗腫瘍抗生物質]；4)葉酸代謝拮抗物質(メトトレキサート、フォレックス、およびメキサートなど)、プリン代謝拮抗物質(例えば、6-メルカプトプリン[6-MP、プリネトール]、6-チオグアニン[6-TG]、アザチオプリン、アシクロビル、ガンシクロビル、クロロデオキシアデノシン、2-クロロデオキシアデノシン[CdA]、および2'-デオキシコフォルマイシン[ペントスタチン]など)、ピリミジンアンタゴニスト(例えば、フルオロピリミジン[例えば、5-フルオロウラシル(Adrucil)、5-フルオロデオキシウリジン(FdUrd)(フロクスウリジン)]など)、およびシトシンアラビノシド(例えば、Cytosar [ara-C]およびフルダラビンなど)を含む代謝拮抗物質；5)L-アスパラギナーゼを含む酵素；6)抗エストロゲン(例えば、タモキシフェンなど)、非ステロイド性抗アンドロゲン(例えば、フルタミドなど)、およびアロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール[Arimidex]など)のような、糖質コルチコイドを含むホルモン；7)白金化合物(例えば、シスプラチンおよびカルボプラチンなど)；8)抗癌薬物、毒素、および/または放射性核種などと結合体化されたモノクローナル抗体；9)

生物学的応答修飾因子(例えば、インターフェロン[例えば、IFN- α など])およびインターロイキン[例えば、IL-2など]など); 10) 養子免疫療法; 11) 造血増殖因子; 12) 腫瘍細胞分化を誘導する薬剤(例えば、すべてのトランス-レチノイン酸など); 13) 遺伝子治療技術; 14) アンチセンス治療技術; 15) 腫瘍ワクチン; 16) 腫瘍転移に対して向けられる治療(例えば、パチミスタット(Batimistat)など); ならびに17) 血管形成の阻害剤。

【0116】

本発明の薬学的組成物および方法は、上記に言及した病理学的条件の治療において通常適用される、本明細書に記述されるような他の治療活性化合物をさらに含んでもよい。他の治療剤の例には以下が含まれる: シクロスポリン(例えば、シクロスポリンA)、CTLA4-Ig、抗体、例えば、ICAM-3、抗IL-2受容体(抗Tac)、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3(OKT-3)、抗CD4、抗CD80、抗CD86、CD40とgp39との間の相互作用を遮断する薬剤、例えば、CD40および/またはgp39に特異的な抗体(すなわち、CD154)、CD40およびgp39から構築された融合タンパク質(CD40IgおよびCD8gp39)、NF- κ B機能の阻害剤、例えば、核移行阻害剤、例えば、デオキシスベルグアリン(DSG)、HMG CoA還元酵素阻害剤(ロバスタチンおよびシンバスタチン)のようなコレステロール生合成阻害剤、イブプロフェンのような非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、およびロフェコキシブのようなシクロオキシゲナーゼ阻害剤、プレドニゾンまたはデキサメタゾンのようなステロイド、金化合物、抗増殖性薬剤、例えば、メトトレキサート、FK506(タクロリムス、Prograf)、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンおよびシクロホスファミドのような細胞傷害性薬物、TNF- α 阻害剤、例えば、テニダップ、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体、およびラパマイシン(シロリムスまたはRapamune)、またはこれらの誘導体。

【0117】

本発明の化合物と組み合わせて投与されてもよい他の薬剤には、サイトカイン、免疫調節因子、および抗体のようなタンパク質治療剤が含まれる。本明細書で使用される場合、「サイトカイン」という用語は、ケモカイン、インターロイキン、リンホカイン、モノカイン、コロニー刺激因子、および受容体結合タンパク質、およびそれらの機能的なフラグメントを包含する。本明細書で使用される場合、「機能的フラグメント」という用語は、規定された機能的アッセイを通して同定される生物学的機能または活性を有する、ポリペプチドまたはペプチドをいう。

【0118】

サイトカインは、内皮単球活性化ポリペプチドII(EMAP-II)、顆粒球マクロファージ-CSF(GM-CSF)、顆粒球-CSF(G-CSF)、マクロファージ-CSF(M-CSF)、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-12、およびIL-13、インターフェロンなどを含み、これらは、細胞または細胞メカニズムにおける特定の生物学的、形態学的、または表現型の変化と関連する。

【0119】

他の治療剤が本発明の化合物と組み合わせて利用される場合、これらは、例えば、医師机上便覧(Physician Desk Reference)(PDR)に記述されている量で使用されてもよく、または当業者によって別のやり方で決定されてもよい。

【0120】

細胞増殖に關与する状態の治療または予防において、適切な投薬レベルは、一般的に、1日あたり患者の体重1kgあたり約0.01から約1000mgの間であり得、これは、単回または複数回の用量で投与することができる。例えば、この投薬レベルは、1日あたり約0.01から約250mg/kgの間; より狭めれば、1日あたり約0.5から約100mg/kgの間であり得る。適切な投薬レベルは、1日あたり約0.01から約250mg/kgの間、1日あたり約0.05から約100mg/kgの間、または1日あたり約0.1から約50mg/kgの間、または1日あたり約1.0mg/kgであり得る。例えば、この範囲内で、投薬量は、1日あたり約0.05から約0.5mg/kgの間、または1日あたり約0.5から約5mg/kgの間、または1日あたり約5から約50mg/kgの間であり得る。経口投与のために、この組成物は、治療される患者の投薬量の症候性の調整のために、約1.0から約1,000mgの間の活性成分、例えば、約1.0、約5.0、約10.0、約15.0、約20.0、約25.0、

約50.0、約75.0、約100.0、約150.0、約200.0、約250.0、約300.0、約400.0、約500.0、約600.0、約750.0、約800.0、約900.0、および約1,000.0mgの活性成分を含む錠剤の形で提供されることができる。この化合物は、1日あたり1~4回、例えば、1日あたり1回または2回のレジメンで投与することができる。その後、別の投与のレジメンが続く、投与なしの期間が存在してもよい。

【0121】

しかし、任意の特定の患者のために、特定の用量レベルおよび投薬の頻度の変更されてもよく、これらは、利用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝的安定性および作用の長さ、年齢、体重、一般的健康、性別、食事、投与の様式および時間、排出の速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重篤度、ならびに宿主が受けている治療を含む種々の要因に依存することが理解される。

10

【0122】

本発明の化合物は、単独で、または有効量の治療抗体と組み合わせて、または腫瘍の治療のための腫瘍組織標的化抗体(またはその治療フラグメント)、化学療法剤、もしくは免疫傷害性薬剤に化学結合させて使用することができる。この目的のために使用することができる化学療法剤の具体的な例には、ドキソルビシン、ドセタキセル、またはタキソールが含まれる。本発明は、チロシン、セリンまたはスレオニンキナーゼ阻害剤、例えば、Src-ファミリー阻害剤のような血管鬱血剤(vasculostatic agent)、および任意の化学療法剤または治療抗体を含むがこれらに限定されない、本発明の化合物を含む組み合わせ治療を含むことがさらに理解されるべきである。

20

【0123】

本発明はまた、MAPK経路中の任意のキナーゼを発現する適切な細胞を使用するスクリーニングアッセイを提供する。このような細胞は、哺乳動物、酵母、ショウジョウバエ(*Drosophila*)または大腸菌(*E. coli*)からの細胞を含む。例えば、RafポリペプチドまたはMEKもしくはERK1/2のようなRafの下流の任意のキナーゼを発現するか、あるいはRafポリペプチドまたはMAPK経路のポリペプチドに応答する細胞は、結合、または機能的応答の刺激もしくは阻害を観察するために試験化合物と接触される。候補化合物と接触される細胞は、RafポリペプチドまたはMAPK経路ポリペプチド活性について、接触されていない同じ細胞と比較される。

【0124】

30

本発明は、MAPK経路ポリペプチドを阻害する量の化合物を投与することによる、このような疾患の治療および/または改善を意図する。MAPK経路のポリペプチドの機能の任意の特定の理論によって束縛されることは望まないが、MAPK経路ポリペプチドの機能の有用な阻害剤の中には、MAPK経路のポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する化合物があると考えられている。他の阻害の部位は、当然、シグナル伝達カスケードにおけるその位置のために可能である。例えば、RafポリペプチドまたはMAPK経路のポリペプチドと他の因子との間のタンパク質-タンパク質相互作用の阻害剤は、RafポリペプチドまたはMAPK経路のポリペプチド活性の調節のための医用薬剤の開発をもたらす得る。

【0125】

40

タンパク質のアロステリック部位を標的化することは、薬学的介入のための非常に有望なアプローチである。さらに、種々のプロテインキナーゼを阻害することの伝統的なアプローチは、ATP結合部位を標的化することを含む。本発明は、阻害の任意の特定のメカニズムによって制限されることを意味しない。本発明のアッセイは、RafポリペプチドまたはMAPK経路のポリペプチドを有する細胞への付着が、候補化合物と直接的もしくは間接的に結合した標識によって、または標識されたコンペティターとの競合を含むアッセイにおいて検出される、候補化合物の結合を試験してもよい。さらに、これらのアッセイは、RafポリペプチドまたはMAPK経路ポリペプチドを有する細胞に対して適切な検出系を使用して、候補化合物が、MAPK経路ポリペプチドの活性化によって生成されるシグナルを生じるか否かを試験してもよい。活性化の阻害剤は、公知のアゴニストの存在下で一般的にアッセイされ、候補化合物の存在によるアゴニストによる活性化に対する効果が観察される。

50

このようなスクリーニングアッセイを実施するための標準的方法は、当技術分野において十分に理解されており、以下の実施例においてもまた例証される(例えば、直接的アッセイおよびraf1-MEK1アッセイまたはMAPK経路細胞アッセイ)。

【0126】

以下の実施例は、本発明の利点および特徴をさらに例証するために提供されるが、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

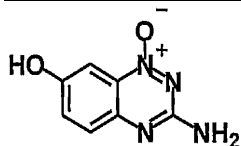
【0127】

実施例1-一般的方法

実施例1は、引き続き実施例において記載される化合物を作製するために使用した一般的な合成手法を説明する。すべての溶媒は、さらなる精製なしで使用した。反応は、他に特定されない限りは、不活性ガス雰囲気なしで実施することができる。報告する収率は、最適化していない条件および単回の試験の実行に基づく。収率は、溶媒、塩基または酸の使用、温度、触媒の使用、および反応時間のような反応条件を変化させることによって最適化することができる。マイクロ波反応は、Emrys(商標) Processバイアル(2~5mL)中で、Initiatorモジュール(Biotage/Personal chemistry)を使用して実行した。すべての¹H NMRは、500 MHz Bruker NMRまたはBruker Avance 400 MHz NMR上で実行した。化学シフトは、デルタ(δ)単位、テトラメチルシランから下流領域の100万分の1(ppm)で報告する。カップリング定数は、ヘルツ(Hz)で報告する。Waters LC/MSシステムを、同定および純度分析において使用する。このシステムは、2795分離モジュール、996フォトダイオードアレイ検出器およびZQ2000質量分析装置を備える。Zorbax SBカラム(150×4.6 mm 3.5 μ、Agilent Technologies)をLCカラムのために使用した。カラム温度は40 °であった。化合物は、水(0.05% TFA (A))およびアセトニトリル(0.05% TFA (B))の移動相を用いる勾配溶出を使用して分離した。流速は1mL/分であった。分離において使用した勾配プログラムは、0~15分: 5-60% B; 15~15.5分: 60~100% B; 15.5~17分: 100% Bであった。

【0128】

実施例2. 3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-オール-1-オキシドの合成

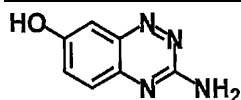


7.7g(0.05mol)の4-アミノ-3-ニトロフェノールを、20mLの氷酢酸中に溶解し、得られる茶色-赤色溶液を、長い冷却器を備えた500mL丸底フラスコ中で約100 °まで加熱した。この溶液に、20mLの濃塩酸中の16.81g(8.0当量、0.4 mol)のシアナミドの溶液を加えた。ほぼ5~10分間以内に反応混合物は激しく沸騰し始め、そこで加熱装置を取り外し、これを沸騰が収まるまで加熱なしで攪拌する。次いで、加熱を再び適用し、反応混合物を48時間還流した。次いで、150mLの30% NaOHを加え、得られる暗赤色の溶液をさらに3時間還流した。次いで、これを室温まで冷却し、暗赤色スラリーが形成した。この赤色沈殿を濾過し、200mLの水に再溶解し、攪拌しながら、pHが5~4に達するまで、1N HClを少しずつ加えた。溶液は、暗赤色から明黄色に色が変わり、明黄色の微細な沈殿が形成した。この沈殿を濾過し、50mLの水で2回、50mLのアセトニトリルで2回、および最後に50mLのジエチルエーテルで2回洗浄し、真空中で乾燥させて、4.6gの茶色-黄色固体を得た。収率: 51.7%。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.96 (s, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 10.36 (s, 1H)

【0129】

実施例3. 3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-オールの合成



4.6g(25.82mmol)の3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-オール-1-オキシドを、ジメ

チルホルムアミドおよびメタノールの1:1混合液200mLに溶解した。0.5gの10% Pd/Cをこの溶液に加え、H₂ガスを溶液を通して3時間バブリングした。反応の進行を、溶離液としてジクロロメタン/メタノールの9:1混合液およびUVランプを使用してTLCによってモニターした。出発物質は、UV下で高度に蛍光性であるが、生成物はそうではない。反応が完了したときに、得られる暗い溶液をシリカゲルの短いパッドを通して濾過し、溶媒を真空中で除去して、黒ずんだ茶色固形物を生じた。40mLの酢酸エチルおよび40mLのメタノールをこの固形物に加え、得られる懸濁液を加熱して、約10分間還流した。次いで、この懸濁液を大気温度まで冷却させた。固形物を濾過によって収集し、40mLの酢酸エチル、40mLのジエチルエーテルで洗浄し、および真空中で乾燥させて、3.2gの生成物を緑色がかった固体で得た。収率：76%。

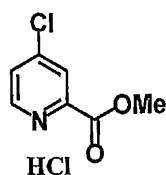
10

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.18 (s, 1 H), 7.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.40-7.42 (dd, *J*₁ =

9.1 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1 H), 7.45-7.46 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H)

【 0 1 3 0 】

実施例4. 4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩の合成



20

2.4mL (0.031mol、0.16当量)の無水N,N-ジメチルホルムアミドを、40～50 の温度範囲で、アルゴン雰囲気下で、72mL (1.23mol、5.0当量)の塩化チオニルに滴下して加えた。この溶液を、この温度で10分間攪拌し、次いで、24.0g (0.195mol、1.0当量)のピコリン酸を少しずつゆっくりと加えた。この反応混合物を、還流冷却器を用いて、アルゴン下で30時間、70～75 で加熱した。SO₂ガスの発生を観察した。反応混合物は、緑色からオレンジ色に変化し、次いで、2時間にわたって紫色に変化し、次いで、黄色の沈殿を有するオレンジ色溶液を生じた。これを大気温度まで冷却させ、150mLの無水トルエンを加えた。この懸濁液を、回転濃縮器(rotovap)上で約50mLまで濃縮した。このプロセスを3回反復した。

【 0 1 3 1 】

30

得られるオレンジ色の懸濁液を-20 まで冷却し、200mLのメタノールを加えた。この反応混合物を、大気温度で、18時間、攪拌して放置した。次いで、清澄な黄色溶液を円形フラスコに移し、溶媒を真空中で除去した。得られる黄色固形物を、50mLのメタノール中で、50 まで加熱しながら溶解し、冷却の際に、300mLのジエチルエーテルを加えた。この溶液を、0 で18時間放置した。形成した白色沈殿を濾過によって収集し、ジエチルエーテルを用いて広範に洗浄し、および真空中で乾燥させ、白色の綿状固体として29.05gの生成物を得た。収率：71.5%。

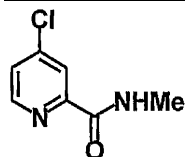
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.88 (s, 3H), 7.81-7.83 (dd, *J*₁ = 1.9 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, 1H),

8.06-8.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.68-8.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H)

40

【 0 1 3 2 】

実施例5. 4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの合成



15mLのメタノール中の4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩の17.8g (0.103mol、1当量)の懸濁液を、0 まで冷却し、5 より下の内部温度を保つ速度で、テトラヒドロフラン中のメチルアミンの2.0M溶液でゆっくりと処理した。この反応混合物を0

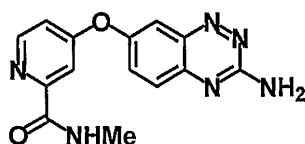
50

で2時間攪拌し、次いで、大気温度までゆっくりとあたためさせ、18時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、約200mLの酢酸エチルを加え、得られる懸濁液を濾過した。沈殿を100mLの酢酸エチルで洗浄した。合わせた酢酸エチル溶液を、100mLのブラインで3回洗浄し、および硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、14.16gの生成物をオレンジ色オイルとして得た。収率：80.5%。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.81-2.82 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.73-7.75 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, 1H), 8.00-8.01 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.60-8.61 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.84 (q, $J=4.8$ Hz, 1H)

【 0 1 3 3 】

実施例6. 4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの合成

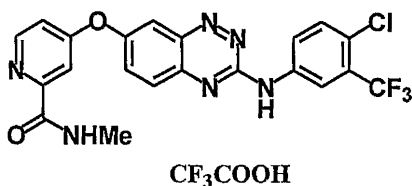


3.2g(19.73mmol)の3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-オールを、アルゴン雰囲気下で80mLの無水ジメチルホルムアミドに溶解した。2.44g(21.71mmol、1.1当量)のtert-ブトキシドカリウムをこの溶液に加えた。得られる暗赤色混合物を約100℃まで加熱し、この温度で15分間攪拌した。10mLの無水ジメチルホルムアミド中の3.7g(21.71mmol、1.1当量)の4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの溶液を加え、次に、3.28g(23.68mmol、1.2当量)の無水 K_2CO_3 を加えた。この反応混合物を140℃で30時間加熱した。反応の進行を、LC/MSによってモニターした。次いで、これを、大気温度まで冷却させた。得られる暗茶色スラリーに、500mLの水および100mLの酢酸エチルを注いだ。形成した沈殿を濾過によって収集し、50mLの水、50mLのメタノール、50mLのジエチルエーテルで洗浄し、および真空中で乾燥させて、3.22gの生成物を黒ずんだ黄色固体として生じた。濾液を100mLの酢酸エチルで4回抽出した。合わせた抽出物を100mLの水で3回洗浄し、次いでブラインで洗浄し、および無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、さらなる1.2gの生成物を黄色固体の型で得た。収率：合わせて75%。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.78-2.79 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.25-7.27 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.50-7.51 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.66-7.68 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.71-7.73 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 8.03-8.05 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.54-8.55 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.78-8.80 (q, $J=4.8$ Hz, 1H)

【 0 1 3 4 】

実施例7. 4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



アルゴン雰囲気下で、2mLの無水ジメチルホルムアミドを有するバイアルに、15.4mg(0.0168mmol、0.05当量)のトリス(ジベンジリデンアトニ)ジパラジウム(0)、21.0mg(0.033mmol、0.1当量)のBINAP、220.0mg(0.675mmol、2.0当量)の無水カルボン酸セシウム、175.1mg(0.675mmol、2.0当量)の5-ブromo-2-クロロベンゾトリフルオリド、および100mg(0.337mmol、1.0当量)の4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピペリジン-カルボン酸メチルアミドを、その特定の順番で加えた。アルゴンを5分間、この混合物にバブリングした。次いで、バイアルにふたをして、反応混合物を、攪拌しながらアルゴン雰囲気

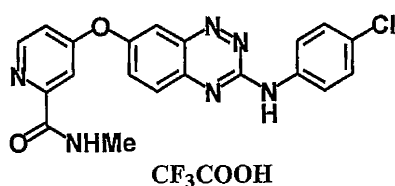
気下で、18時間、120℃まで加熱した。この時点で、LC/MSは、生成物への約40%の転換を示した。以前の実施例において指摘されたように、より長い反応時間は、副産物の形成および部分的分解を生じる。そこで、反応混合物を、大気温度まで冷却させ、0.3μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

ESI-MS: $[M+H]^+$, 475, 477. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.79-2.90 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.31-7.33 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, 1H), 7.55-7.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.73-7.75 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.89-7.91 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 7.94-7.95 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 8.25-8.27 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=8.9$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.81-8.82 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 11.36 (s, 1H)

10

【0135】

実施例8. 4-[3-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



20

アルゴン雰囲気下で、2mLの無水ジメチルホルムアミドを有するバイアルに、15.4mg(0.0168mmol、0.05当量)のトリス(ジベンジリデンアトニ)ジパラジウム(0)、21.0mg(0.033mmol、0.1当量)のBINAP、220.0mg(0.675mmol、2.0当量)の無水カルボン酸セシウム、161.1mg(0.675mmol、2.0当量)の1-クロロ-4-ヨードベンゼン、および100mg(0.337mmol、1.0当量)の4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-カルボン酸メチルアミドを、その特定の順番で加えた。アルゴンを5分間、この混合物にバブリングした。次いで、バイアルにふたをして、反応混合物を、攪拌しながらアルゴン雰囲気下で、18時間、120℃まで加熱した。この時点で、LC/MSは、生成物への約30%の転換を示した。以前の実施例において観察されたように、より長い反応時間は、副産物の形成および部分的分解を生じる。そこで、反応混合物を、大気温度まで冷却させ、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

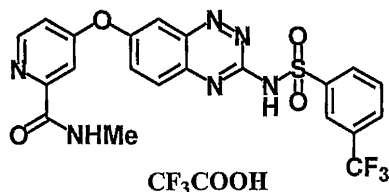
30

ESI-MS: $[M+H]^+$, 407, 409. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.79-2.80 (d, $J=4.88$ Hz, 3H), 7.30-7.32 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.44-7.46 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.54-7.55 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.84-7.87 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=9.05$ Hz, 1H), 7.92-7.94 (d, $J=9.05$ Hz, 1H), 8.00-8.01 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 8.19-8.20 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.58-8.59 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.81-8.82 (q, $J=4.88$ Hz, 1H), 11.08 (s, 1H)

40

【0136】

実施例9. 4-[3-(3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



100mg(0.337mmol、1.0当量)の4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-カルボン酸メチルアミドを、約100℃まで加熱しながら、2mLの無水ジメチルホルムアミドを有するバイアルに、15.4mg(0.0168mmol、0.05当量)のトリス(ジベンジリデンアトニ)ジパラジウム(0)、21.0mg(0.033mmol、0.1当量)のBINAP、220.0mg(0.675mmol、2.0当量)の無水カルボン酸セシウム、161.1mg(0.675mmol、2.0当量)の1-クロロ-4-ヨードベンゼン、および100mg(0.337mmol、1.0当量)の4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-カルボン酸メチルアミドを、その特定の順番で加えた。アルゴンを5分間、この混合物にバブリングした。次いで、バイアルにふたをして、反応混合物を、攪拌しながらアルゴン雰囲気下で、18時間、120℃まで加熱した。この時点で、LC/MSは、生成物への約30%の転換を示した。以前の実施例において観察されたように、より長い反応時間は、副産物の形成および部分的分解を生じる。そこで、反応混合物を、大気温度まで冷却させ、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

50

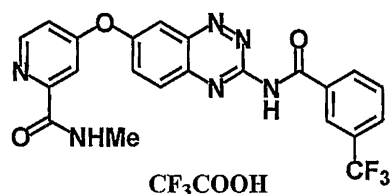
ルムアミド中に溶解した。45.4mg(0.405mmol、1.2当量)の固体tert-BuOKをこの溶液に加えた。得られる暗赤色溶液を100 で30分間攪拌し、次いで、これを大気温度まで冷却させた。100mg(0.405mmol、1.2当量)の3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルクロライドを、シリンジを介してこの混合物に加えた。これを、大気温度で2時間攪拌した。この反応混合物を0.22μシリンジフィルターを通して濾過し、および0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

ESI-MS: $[M+H]^+$, 505, 506, 507. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.78-2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.29-7.31 (dd, J_1 = 2.6 Hz, J_2 = 5.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87-7.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93-7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97-7.99 (dd, J_1 = 2.6 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1H), 8.06-8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43-8.46 (m, 2H), 8.57-8.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.80-8.81 (q, J = 4.8 Hz, 1H)

10

【 0 1 3 7 】

実施例10. 4-[3-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



20

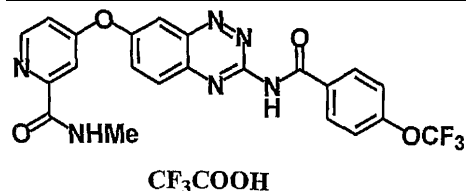
100mg(0.337mmol、1.0当量)の4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-カルボン酸メチルアミドを、約100 まで加熱しながら、2mLの無水ジメチルホルムアミド中に溶解した。45.4mg(0.405mmol、1.2当量)の固体tert-BuOKをこの溶液に加えた。得られる暗赤色溶液を100 で30分間攪拌し、次いで、これを大気温度まで冷却させた。84.5mg(0.405mmol、1.2当量)の3-トリフルオロメチル-ベンゾイルクロライドを、シリンジを介してこの混合物に加えた。これを、大気温度で2時間攪拌した。この反応混合物を0.22μシリンジフィルターを通して濾過し、および0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

30

ESI-MS: $[M+H]^+$, 469, 470. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.80-2.81 (d, J = 4.88 Hz, 3H), 7.37-7.39 (dd, J_1 = 2.6 Hz, J_2 = 5.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81-7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.15-8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.33-8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.36-8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62-8.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.84-8.85 (q, J = 4.88 Hz, 1H), 12.29 (s, 1H)

【 0 1 3 8 】

実施例11. 4-[4-(トリフルオロメトキシ-ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



40

100mg(0.337mmol、1.0当量)の4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-カルボン酸メチルアミドを、約100 まで加熱しながら、2mLの無水DMF中に溶解した。45.4mg(0.405mmol、1.2当量)の固体t-BuOKをこの溶液に加えた。得られる暗赤色溶液を100 で30分間攪拌し、次いで、これを大気温度まで冷却させた。64μL(91.0mg、0.4

50

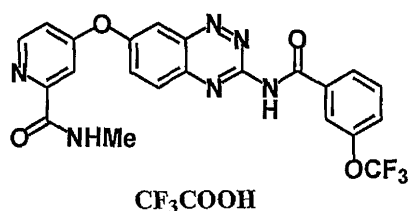
05mmol、1.2当量)の4-トリフルオロメトキシ-ベンゾイルクロライドを、シリンジを介してこの混合物に加えた。これを、大気温度で2時間攪拌した。この反応混合物を0.22μシリンジフィルターを通して濾過し、および0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水混合物を溶媒系として使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

ESI-MS: $[M+H]^+$, 485, 486. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.80-2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.37-7.38 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.55-7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63-7.64 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.03-8.05 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=9.1$ Hz, 1H), 8.14-8.15 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.20-8.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.32-8.33 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 12.12 (s, 1H)

10

【0139】

実施例12. 4-[3-(トリフルオロメトキシ-ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



20

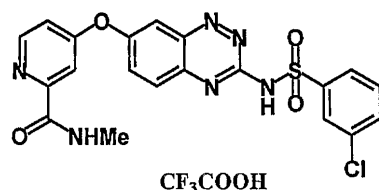
100mg (0.337mmol、1.0当量)の4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-カルボン酸メチルアミドを、約100℃まで加熱しながら、2mLの無水DMF中に溶解した。45.4mg (0.405mmol、1.2当量)の固体t-BuOKをこの溶液に加えた。得られる暗赤色溶液を100℃で30分間攪拌し、次いで、これを大気温度まで冷却させた。64μL (91.0mg、0.405mmol、1.2当量)の3-トリフルオロメトキシ-ベンゾイルクロライドを、シリンジを介してこの混合物に加えた。これを、大気温度で2時間攪拌した。この反応混合物を0.22μシリンジフィルターを通して濾過し、および0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水混合物を溶媒系として使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

ESI-MS: $[M+H]^+$, 485, 486. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.80-2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.37-7.39 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.63-7.64 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 8.03-8.05 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=9.36$ Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.14-8.16 (d, $J=9.36$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.62-8.63 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 12.21 (s, 1H)

30

【0140】

実施例13. 4-[3-(クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



40

100mg (0.337mmol、1.0当量)の4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-カルボン酸メチルアミドを、約100℃まで加熱しながら、2mLの無水DMF中に溶解した。45.4mg (0.405mmol、1.2当量)の固体t-BuOKをこの溶液に加えた。得られる暗赤色溶液を100℃で30分間攪拌し、次いで、これを大気温度まで冷却させた。85.8mg (0.405mmol、1.2当量)の3-クロロ-ベンゼンスルホニルクロライドを、シリンジを介してこの混合物に加えた。これを、大気温度で2時間攪拌した。この反応混合物を0.22μシリンジフィル

50

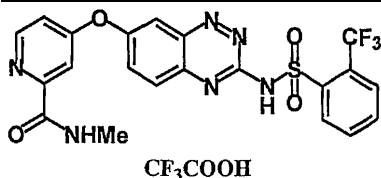
ターを通して濾過し、および0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

ESI-MS: $[M+H]^+$, 471, 473, 474. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.78-2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 7.30-7.32 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.65-7.68 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.98-7.99 (m, 2H), 8.10-8.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.57-8.58 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.80-8.83 (q, $J=4.9$ Hz, 1H)

【 0 1 4 1 】

10

実施例14. 4-[2-(トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



100mg (0.337mmol、1.0当量)の4-(3-アミノ-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-カルボン酸メチルアミドを、約100℃まで加熱しながら、2mLの無水DMF中に溶解した。45.4mg (0.405mmol、1.2当量)の固体t-BuOKをこの溶液に加えた。得られる暗赤色溶液を100℃で30分間攪拌し、次いで、これを大気温度まで冷却させた。100mg (0.405mmol、1.2当量)の2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルクロライドを、シリンジを介してこの混合物に加えた。これを、大気温度で2時間攪拌した。この反応混合物を0.22 μ シリンジフィルターを通して濾過し、および0.1%のTFAを有するアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

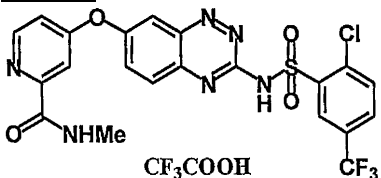
20

ESI-MS: $[M+H]^+$, 505, 506, 507. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.78-2.79 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.29-7.31 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.87-7.99 (m, 5H), 8.21 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.56-8.58 (d, 1H), 8.59-8.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.80-8.81 (q, $J=4.8$ Hz, 1H)

30

【 0 1 4 2 】

実施例15. 4-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



40

使用した実験手順は実施例9に記載されたものと同じであった。

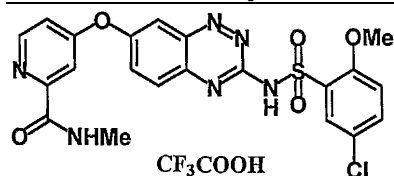
ESI-MS: $[M+H]^+$, 539, 541, 542. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 2.78-2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 7.27-7.29 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.63-7.65 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.86-7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.91-7.94 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=9.1$ Hz, 1H), 8.04-8.06 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 8.17-8.18 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.56-8.57 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.60-8.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.80-8.81 (q, $J=4.9$ Hz, 1H)

【 0 1 4 3 】

実施例16. 4-[3-クロロ-6-メトキシ-ベンゼンスルホニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジ

50

ン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



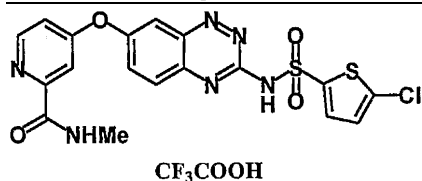
使用した実験手順は実施例9に記載されたものと同じであった。

ESI-MS: [M+H]⁺, 501, 503, 504. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 2.78-2.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.20-7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29-7.31 (dd, *J*₁ = 2.6 Hz, *J*₂ = 5.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.67-7.70 (dd, *J*₁ = 2.8 Hz, *J*₂ = 8.9 Hz, 1H), 7.80-7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.92-7.95 (dd, *J*₁ = 2.8 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 8.05-8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.19-8.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.57-8.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.80-8.81 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 13.00 (br.s, 1H)

10

【 0 1 4 4 】

実施例17. 4-[3-(5-クロロ-チオフェン-2-スルホニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



20

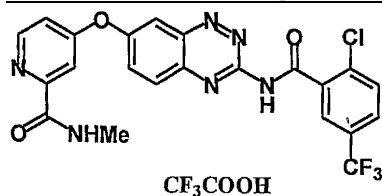
使用した実験手順は実施例9に記載されたものと同じであった。

ESI-MS: [M+H]⁺, 477, 479. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 2.79-2.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 7.26-7.27 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.32-7.34 (dd, *J*₁ = 2.6 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.88-7.89 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.99-8.02 (dd, *J*₁ = 2.7 Hz, *J*₂ = 9.1 Hz, 1H), 8.12-8.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.82-8.83 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 13.00 (br.s, 1H)

30

【 0 1 4 5 】

実施例18. 4-[2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



40

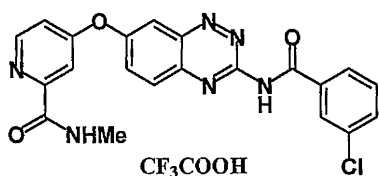
使用した実験手順は実施例10に記載されたものと同じであった。

ESI-MS: [M+H]⁺, 503, 505, 506. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 2.80-2.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 7.36-7.37 (dd, *J*₁ = 2.6 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.82-7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.92 (dd, *J*₁ = 2.1 Hz, *J*₂ = 8.4 Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.61-8.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 12.41 (s, 1H)

【 0 1 4 6 】

実施例19. 4-[2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

50



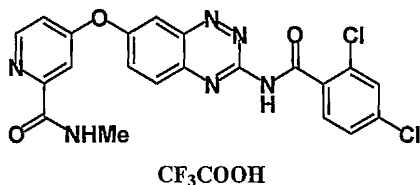
使用した実験手順は実施例10に記載されるものと同じであった。

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 435, 437. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 2.80-2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.37-7.39 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.59-7.62 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.63-7.64 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.15 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.62-8.63 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 12.12 (s, 1H)

10

【 0 1 4 7 】

実施例20. 4-[2,4-ジクロロ-ベンゾイルアミノ]-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



20

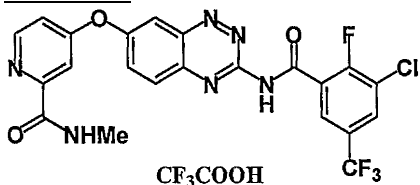
使用した実験手順は実施例10に記載されるものと同じであった。

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 469, 471, 472. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 2.80-2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.35-7.37 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.55-7.57 (dd, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.68-7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.76-7.77 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.28-8.29 (m, 1H), 8.61 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 12.28 (s, 1H)

30

【 0 1 4 8 】

実施例21. 4-[2-フルオロ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ]-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



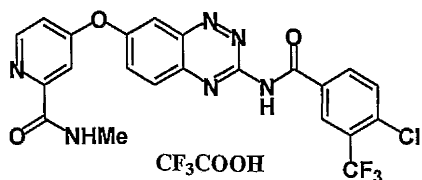
使用した実験手順は実施例10に記載されるものと同じであった。

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 521, 523, 524. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 2.80-2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.36-7.38 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.02-8.05 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 8.07-8.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.14-8.15 (dd, 1H), 8.31-8.32 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.33-8.34 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 12.45 (s, 1H)

40

【 0 1 4 9 】

実施例22. 4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



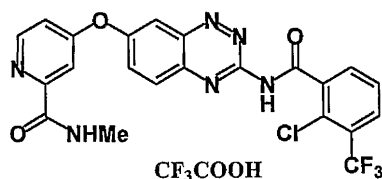
使用した実験手順は実施例10に記載されるものと同じであった。

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 503, 505, 506. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.80-2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.37-7.39 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.63-7.64 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.95-7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.04-8.06 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=9.3$ Hz, 1H), 8.15-8.17 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.33-8.34 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.34-8.36 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 8.54-8.56 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.62-8.63 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 12.35 (s, 1H)

10

【 0 1 5 0 】

実施例23. 4-[3-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



20

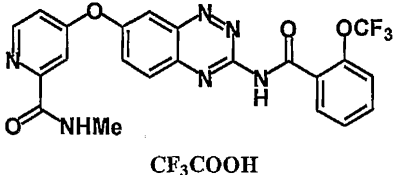
使用した実験手順は実施例10に記載されるものと同じであった。

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 503, 505, 506. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.80-2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.35-7.36 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 1H), 7.60-7.61 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.66-7.69 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.92-7.94 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.29 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.61-8.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 12.43 (s, 1H)

30

【 0 1 5 1 】

実施例24. 4-[3-(3-トリフルオロメトキシ-ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



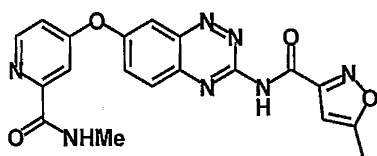
使用した実験手順は実施例10に記載されるものと同じであった。

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 485, 486, 487. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.80-2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.35-7.37 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 7.48-7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.53-7.56 (dt, $J_1=0.9$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.66-7.68 (dt, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H), 7.78-7.79 (dt, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, 1H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.29 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 12.22 (s, 1H)

40

【 0 1 5 2 】

実施例25. 4-[3-[(5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボニル)-アミノ]-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



CF₃COOH

使用した実験手順は実施例10に記載されるものと同じであった。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 2.53 (s, 3H), 2.80-2.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.37-7.38 (dd, *J*₁ = 2.5 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 1H), 7.63-7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04-8.06 (dd, *J*₁ = 2.5 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 8.15-8.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.32-8.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.61-8.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.83-8.84 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 12.04 (s, 1H)

10

【 0 1 5 3 】

実施例26 インビトロでのRafキナーゼの阻害の試験

本発明の一般構造(A)の化合物がRaf1のキナーゼ活性を阻害する能力を2つの方法、直接アッセイおよびRaf1-MEK1アッセイを使用して評価した。直接アッセイにおいて、キナーゼ反応は、キナーゼ反応緩衝液の存在下で、組換えヒトraf1(29.4U/ウェル、Upstate, Lake Placid, NY)、ATP(3 μM)、ミエリン塩基性タンパク質基質(MBP、1mg/ml、Upstate, Lake Placid, NY)、および試験薬剤(約1nMから約10 μMまでの範囲の濃度)を合わせることに

によって、96ウェルプレート中で実施した。Raf1-MEK1アッセイは、2.9U/ウェル raf1および0.25 μg/ウェル 不活性MEK1(MEK1不活性、Upstate, Lake Placid, NY)および3 μM ATPを利用した。30 で60分間の反応後、残渣のATPを、キナーゼ活性の尺度として、ルシフェラーゼアッセイ(KinaseGlo, Promega Corp.)を使用して測定した。次いで、4つのウェルからのデータを平均し、試験化合物についてのIC₅₀値を決定するために使用した(Prism software package, GraphPad Software, San Diego CA)。

20

【 0 1 5 4 】

試験結果は以下の通りであった：公知のRaf阻害剤、化合物Aは、16nMのIC₅₀を示した；公知のRaf阻害剤、化合物Bは、43nMのIC₅₀を示した；そして本発明の化合物Cは、76nMのIC₅₀を示した。図1に例証する他の本発明の化合物は、100 μMより下のIC₅₀を示した。

30

【 0 1 5 5 】

実施例27 細胞アッセイにおけるMAPK経路の阻害の試験

ウェスタンブロット：初期継代初代ヒト臍静脈内皮細胞(HUVEC)を、SingleQuots (Cambrex, East Rutherford, NJ)、10% FBS、10mM HEPES、および50 μg/ml ゲンタマイシンを含むEGM-2中で維持した。阻害剤との細胞の処理の前に、HUVECを、血清含有完全培地を、無血清およびSingleQuotを含まない培地で置き換えることによって、18時間、飢餓状態にした。飢餓状態の細胞を、種々の濃度(0 ~ 20 μM)の阻害剤で60分間前処理した。次に、HUVECを50ng/ml VEGFまたはFGF(Peprotech, Rocky Hill, NJ)で6分間処理し、細胞をすぐに氷冷PBSで洗浄した。細胞を、100mM Tris pH 7.5、150mM NaCl、1mM EDTA、1% デオキシコール酸、1% Triton X-100、0.1% SDS、2 mM PMSF、1つのComplete-Miniプロテアーゼ阻

害剤タブレット(Roche, Indianapolis, IN；1タブレット/7 mlの溶解緩衝液)およびホスファターゼ阻害剤NaF(500mM)およびオルトバナジウム酸(1mM)を含む氷冷RIPA緩衝液で溶解した。細胞をかき取り、溶解物を移し、15,000gで10分間遠心分離した。上清を新たなチューブに移し、タンパク質濃度を、BCAタンパク質試薬(Pierce, Rockford, IL)を使用して定量した。20 μgの総タンパク質を含む細胞溶解物を、10%SDS-PAGEによって分離し、ニトロセルロースに転写し、およびTBST中の5%ミルク中でブロックした。一次抗体として使用した、抗ホスホ-ERK Thr 202/Tyr 204(Cell Signaling, Beverly, MA)、抗ホスホ-MEK Ser217/221 (Cell Signaling)、およびc-Raf (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA)を、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合体化ヤギ抗マウスまたはウサギ二次抗体で検出し、バンドを、SuperSignal West Pico化学発光試薬システム(Pierce)およびKodak X線

40

50

フィルム (Rochester, NY) を使用して可視化した。

【 0 1 5 6 】

Bay 43-9006(Raf/FGF阻害剤)は、このアッセイで試験したときに、200から300nMの間のIC₅₀を有するp-MEKおよびp-ERKの発現の減少を示した。U0126(MEK阻害剤)は、200から300nMの間のIC₅₀を有するp-Erkレベルの減少を示したのに対して、p-MEKレベルは影響されなかった。結果を表1に示す。示されるように、本発明の化合物は、400nMから20μMの間のIC₅₀を有するp-MEKおよびp-ERKのレベルの減少を示した。

【 0 1 5 7 】

実施例28. 細胞生存度アッセイ

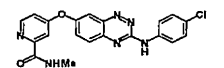
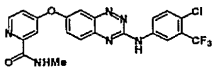
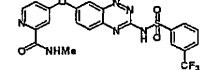
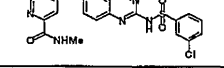
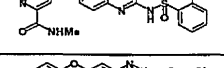
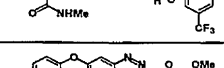
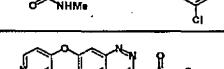
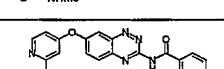
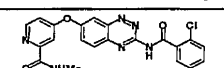
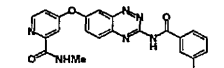
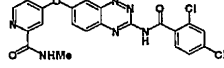
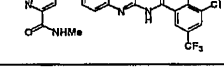
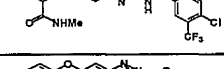
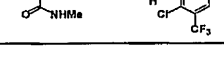
XTTアッセイ：HUVECは、I型コラーゲンで処理された組織培養処理された96ウェルプレート
のウェルあたり10,000細胞で播種し、上記のように完全EGM-2培地中で一晚増殖させた。
翌朝、阻害剤を、DMSOを用いて段階希釈し、1%の最終DMSO濃度で細胞に加えた。24～
48時間後、XTTアッセイ(Sigma, St. Louis, MO)を用いて細胞生存度を測定した。細胞は
また、観察されたXTTの傾向に対して形態学的な違いを比較するために、写真撮影した。I
C₅₀値の決定は、定量用ソフトウェア(Prism software package, GraphPad Software, San
Diego CA)を用いて実施した。いくつかの阻害剤は、細胞増殖をブロックし、1μMよりも
低い濃度でアポトーシスを誘導し、この観察を確認するために実験は3回反復した。本発
明の化合物は、このアッセイにおいて、100nMから40μMの間のIC₅₀を示した(表1)。

10

【 0 1 5 8 】

(表1) 実施例26、27および28についての試験結果

20

構造	例	RAF-MEKアッセイ (生化学的アッセイ)	ウェスタンブロット	HUVEC細胞増殖の 阻害 (IC50)
	4-[3-(4-クロロフェニルアミノ)- ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7- イルオキシ]-ピリジン-2- カルボン酸メチルアミド	Raf-Mekにおいて10~50uM; 直接アッセイにおいて 77nM;100%ウィンドウ	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(4-クロロ-3- トリフルオロメチル- フェニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4] トリアジン-7-イルオキシ]- ピリジン-2-カルボン酸 メチルアミド	11.6nM;~20%ウィンドウ	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(3-トリフルオロメチル- ベンゼンスルホニルアミノ)- ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7- イルオキシ]-ピリジン-2- カルボン酸メチルアミド	フラット	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(3-クロロ-ベンゼンスルホニ ルアミノ)-ベンゾ[1,2,4] トリアジン-7-イルオキシ]- ピリジン-2-カルボン酸 メチルアミド	フラット	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(2-トリフルオロメチル- ベンゼンスルホニルアミノ)- ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7- イルオキシ]-ピリジン-2- カルボン酸メチルアミド	フラット	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(2-クロロ-5-トリフルオロ メチル-ベンゼンスルホニル アミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジ ン-7-イルオキシ]-ピリジン-2- カルボン酸メチルアミド	50 uM	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(5-クロロ-2-メトキシ- ベンゼンスルホニルアミノ)- ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7- イルオキシ]-ピリジン-2- カルボン酸メチルアミド	> 50 uM	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(5-クロロ-チオフェン-2- スルホニルアミノ)-ベンゾ[1,2,4] トリアジン-7-イルオキシ]- ピリジン-2-カルボン酸 メチルアミド	> 50 uM	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(3-トリフルオロメチル- ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4] トリアジン-7-イルオキシ]- ピリジン-2-カルボン酸 メチルアミド	655nM;~70%ウィンドウ	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(2-クロロ-5-トリフルオロメ チル-ベンゾイルアミノ)- ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7- イルオキシ]-ピリジン-2- カルボン酸メチルアミド		5uMでは活性ではない	
	4-[3-(3-クロロ- ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4] トリアジン-7-イルオキシ]- ピリジン-2-カルボン酸 メチルアミド	フラット	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(2,4-ジクロロ- ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4] トリアジン-7-イルオキシ]- ピリジン-2-カルボン酸 メチルアミド	フラット	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-5- トリフルオロメチル-ベンゾイ ルアミノ)-ベンゾ[1,2,4] トリアジン-7-イルオキシ]- ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	723nM;~30%ウィンドウ	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(4-クロロ-5-トリフルオロ メチル-ベンゾイルアミノ)-ベン ゾ[1,2,4]トリアジン-7- イルオキシ]-ピリジン-2- カルボン酸メチルアミド	10-50 uM	5uMでは活性ではない	
	4-[3-(2-クロロ-3-トリフルオロ メチル-ベンゾイルアミノ)-ベン ゾ[1,2,4]トリアジン-7- イルオキシ]-ピリジン-2- カルボン酸メチルアミド	フラット	5uMでは活性ではない	

10

20

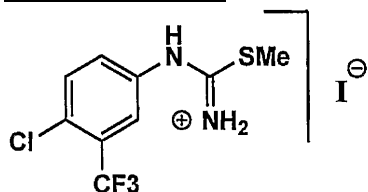
30

	4-[3-(メチル-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゾイル)-アミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸ジメチルアミド		5μMで部分的に活性	
	4-[3-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゾイルアミノ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ]-ピリジン-2-カルボン酸(2モルホリン-4-イル-エチル)-アミド		5μMで活性	1.48 μM
	4-(3-[メチル-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゾイル)-アミノ]-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2モルホリン-4-イル-エチル)-アミド		5μMで部分的に活性	1.084 μM
	4-(3-[メチル-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゾイル)-アミノ]-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2モルホリン-4-イル-エチル)-アミド		5μMで部分的に活性	
	4-(3-[3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウロイド]-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-7-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2モルホリン-4-イル-エチル)-アミド		5μMで活性でない	
	N-[7-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゾ[1,2,4]トリアジン-3-イル]-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド		5μMで活性でない	7.38 μM

10

【0159】

実施例29. S-メチルN-[4-クロロ-3(トリフルオロメチル)フェニル]イソチオウレアヨウ化水素酸塩の合成



20

4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルチオウレア(5.0g、19.63mmol)を、約80mLの無水MeOHに溶解し、ヨウ化メチル(2.93g、20.61mmol)をシリンジを介して加えた。この反応混合物を12時間還流した。次いで、これを大気温度まで冷却し、溶媒を真空下で除去して、無色オイル(7.85g)を得て、これをさらなる精製なしに次の段階のために取った。

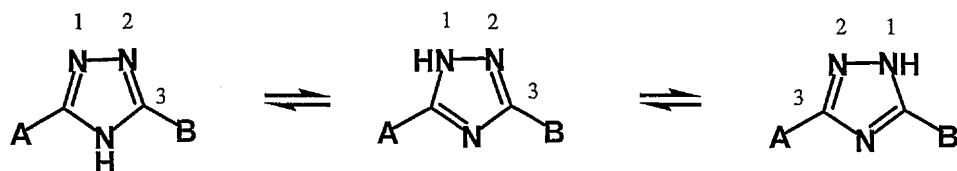
【0160】

S-メチルN-[4-トリフルオロメトキシフェニル]イソチオウレア塩酸塩、S-メチルN-[4-ヒドロキシ-フェニル]イソチオウレア塩酸塩、S-メチルN-[3-ヒドロキシ-フェニル]イソチオウレア塩酸塩およびS-メチルN-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチオウレア塩酸塩を、本実施例の方法に従って調製した。

30

【0161】

1,2,4-トリアゾールの場合において、下記に示すように3つの互変異性体構造が存在する。



40

4H-1,2,4-トリアゾール

1H-1,2,4-トリアゾール

1H-1,2,4-トリアゾール

【0162】

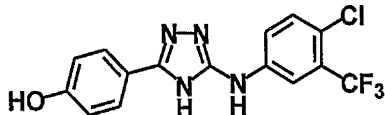
たとえ3つすべての互変異性体構造が存在することができるとしても、1,2,4-トリアゾールを有するすべての一般構造およびすべての例は、単純化のため、およびその直接のアナログ、例えば、1,3,4-オキサジアゾール部分を含む例との比較のために、1つの互変異性体型、例えば、4H-1,2,4-トリアゾールのみで示される。優勢な互変異性体構造は、トリアゾール部分上の置換基および反応条件に依存する。文献において示されているように

50

、1H-1,2,4-トリアゾールは、通常、りわけアミノ置換基が環に結合される場合に、最も一般的な互変異性体である。単純化のために4H-互変異性体型のみを使用して構造を描くことは、以下の実施例の化合物が特定の互変異性体型で存在する必要があることを意味するわけではない。このアプローチを使用して、以下の実施例についてのIUPAC名は、4H-互変異性体型のみで提供され、しかし、正確な互変異性体構造の説明の際に、置換基の番号付けは、提供されるものとは異なる可能性があることが理解されるべきである。

【0163】

実施例30. 4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノールの合成

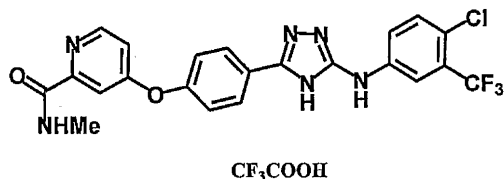


4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(3.0g、19.66mmol)およびS-メチルN-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチオウレア塩酸塩(7.8g、19.66mmol)を、100mLの無水ピリジン中に懸濁した。この反応混合物を、Ar雰囲気下で18時間還流した。次いで、これを、大気温度まで冷却し、ピリジンを真空中で除去した。得られる黄色オイルを少量の酢酸エチル中に再溶解し、シリカゲルの小さなパッド上に負荷し、および5:1ヘキサン/酢酸エチルで溶解し、次いで、100%酢酸エチルで溶解し、生成物を収集した。生成物を、ISCOシステム(80gプレバックカラム、25分間実行、ヘキサン中20%~50%EtOAc勾配)を使用して、第2のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって再精製した。溶媒を真空中で除去し、白色固体として表題の生成物を得た(2.83g)。収率：40.4%。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 355.1, 356.8. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.89-6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53-7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70-7.72 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1H), 7.77-7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.24-8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 13.62 (s, 1H)

【0164】

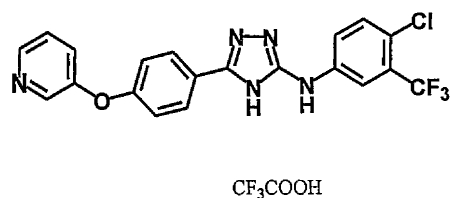
実施例31. 4-{4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



ESI-MS: $[M+H]^+$ 490, 491. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.78-2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.24-7.25 (m, 1H), 7.40-7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.56-7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.82 (dd, J_1 = 2.6 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1H), 8.07-8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.24-8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H), 9.95 (s, 1H)

【0165】

実施例32. (4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-アミントリフルオロ酢酸塩の合成



10

20

30

40

50

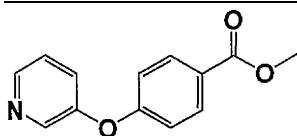
4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(127.8mg、0.36mmol)を、5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(144.0mg、0.72mmol)を加え、反応混合物を、80℃で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、3-プロモピリジン(68.3mg、0.432mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(50.0mg、0.36mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、250℃で30分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物をTFA塩として単離した(15.1mg)。

10

ESI-MS: [M+H]⁺, 432, 433. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.19-7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49-7.51 (dd, *J*₁ = 4.5 Hz, *J*₂ = 8.6 Hz, 1H), 7.53-7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.95-7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.21-8.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 9.88 (s, 1H)

【 0 1 6 6 】

実施例33. メチル4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾアートの合成



20

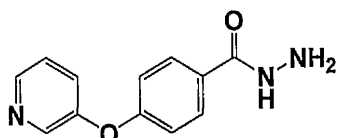
3-ヒドロキシピリジン(6.17g、64.87mmol)を、アルゴン雰囲気下で、100mLの無水DMF中に溶解した。固体K₂CO₃(8.96g、64.87mmol)を加え、続いて、純粋なメチル4-フルオロベンゾアート(10.0g、64.87mmol)を加えた。この反応混合物を、10時間135℃で加熱した。出発物質の非存在をLC/MSによって確認した。この反応混合物を大気温度まで冷却し、約500mLのH₂Oを注いだ。得られる溶液を、約150mLのEtOAcで3回抽出した(抽出の間、分離を容易にするために、少量のMeOH、Et₂O、およびブラインを加えた)。合わせたEtOAcを飽和NaHCO₃で2回、ブラインで2回洗浄し、および無水NaSO₄上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、暗赤色オイルを得て、これを、溶離液としてEtOAc/ヘキサン(1:1混合物)を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体として表題の生成物を得た(4.8g、32.3%収率)。

30

ESI-MS: [M+H]⁺, 230, 231. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.83 (s, 3H), 7.09-7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48-7.51 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 4.9 Hz, 1H), 7.58-7.61 (dq, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.46-8.47 (m, 2H)

【 0 1 6 7 】

実施例34. 4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾヒドラジドの合成



40

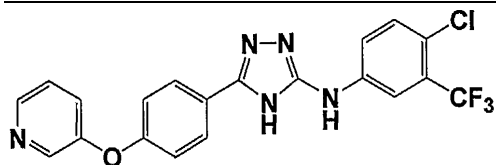
メチル4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾアート(4.8g、20.94mmol)を、約150mLのEtOHに溶解し、無水ヒドラジン(4.08g、4.0mL)をシリンジを介して加えた。得られる黄色溶液を24時間還流した。次いで、溶媒を真空中で除去して、表題の生成物を黄色粘性オイルとして得(4.8g、100%収率)、これは放置するとゆっくりと固化した。

ESI-MS: [M+H]⁺, 230, 231. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.13 (br s., 2H), 7.06-7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.47 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 4.9 Hz, 1H), 7.51-7.54 (dq, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 1H), 7.85-7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.42-8.43 (m, 2H), 9.74 (s, 1H)

【 0 1 6 8 】

50

実施例35. (4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-アミンの合成



4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾヒドラジド(2.33g、10.2mmol)を、約70mLの無水ピリジンに溶解し、S-メチルN-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチオウレア塩酸塩(4.04g、10.2mmol)を加えた。この反応混合物を、Ar下で18時間還流した。ピリジンを真空中で除去し、得られる残渣を、溶離液としてEtOAcを使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として表題の生成物を得た(0.56g)。

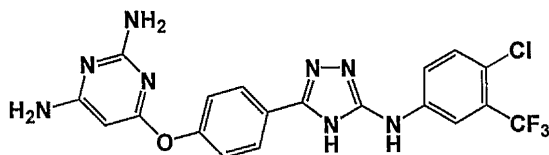
10

ESI-MS: $[M+H]^+$, 432, 433. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.20-7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46-7.49 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=4.5$ Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.75-7.77 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 7.97-7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.23-8.24 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.46 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 9.88 (s, 1H), 13.91 (s, 1H)

【 0 1 6 9 】

実施例36. 6-{4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

20



4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(1.3g、3.66mmol)を、10~20mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の18mLの無水ジオキサンに溶解した。固体 Cs_2CO_3 (1.19g、3.66mmol、1.0当量)を加え、反応混合物を、80 で加熱しながら10分間攪拌し、次いで、4-クロロ-2,4-ジアミノピリミジン(0.530mg、3.66mmol)を加え、この反応混合物を80 で加熱しながら10分間攪拌し、次いで4-クロロ-2,4-ジアミノピリミジン(0.530g、3.66mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200 で25分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約10mLのMeOHで希釈し、丸底フラスコに移し、および約20mLまで真空中で濃縮した。得られる赤みがかった溶液をシリカゲルの短いパッド上に負荷し、100%酢酸エチルで最初に溶出して出発物質を除去し、次いで、EtOAc中の20% MeOHを用いて生成物を溶出した。この生成物を、ISCOシステム(80gプレパックカラム、40分間方法、酢酸エチル中0%~10% MeOH勾配)によってさらに精製した。溶媒を真空中で除去し、灰色がかった白色の固体として表題の生成物を得た(0.785g)。収率：46.3%。

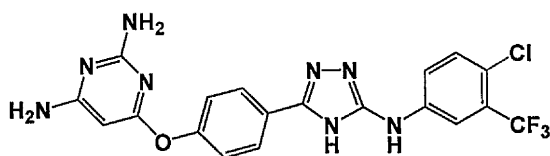
30

ESI-MS: $[M+H]^+$, 463, 464, 465. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.15 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.25-7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.96-7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.25-8.26 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 9.91 (s, 1H), 13.91 (s, 1H). Anal. Calcd for $(C_{19}H_{14}ClF_3N_8O \times 0.4 EtOAc)$: C, 49.68; H, 3.48; N, 22.50, Found: C, 49.61; H, 3.55; N, 22.90

40

【 0 1 7 0 】

実施例37. 6-{4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリミジン-2,4-ジアミンメタンスルホン酸塩の合成



MeSO₃H

6-{4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリミジン-2,4-ジアミン × 0.4 EtOAc複合体(470.0mg、0.943mmol)を、約50mLの無水メタノールに溶解し、メタンスルホン酸(0.0612mL、0.943mmol、1.0当量)を加えた。得られる溶液を30分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、得られる明黄色フォームを、高真空中で、70℃、3時間乾燥させ、灰色がかった白色の固体として表題の生成物を得た(527.3mg)。収率：100%。

10

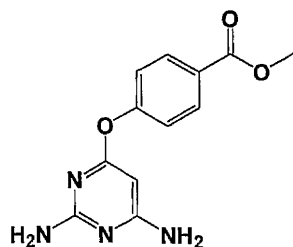
ESI-MS: [M+H]⁺, 463, 464. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.36 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 7.39-7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57-7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.80 (br.s., 4H), 8.02-8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.25-8.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 9.94 (s, 1H), 13.98 (br..s. 1H).

Anal. Calcd for (C₁₉H₁₄ClF₃N₈O × 1 CH₃SO₃H): C, 42.98; H, 3.25; N, 20.05, Found: C, 42.93; H, 3.62; N, 20.12

20

【 0 1 7 1 】

実施例38. メチル4-[(2,6-ジアミノピリミジン-4-イル)オキシ]ベンゾアートの合成



メチル4-ヒドロキシベンゾアート(1.52g、10.0mmol)を、10~20mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の18mLの無水ジオキサンの溶液に溶解し、固体Cs₂CO₃をこの溶液に加えた。この懸濁液を10分間、大気温度で攪拌し、次いで、4-クロロ-2,6-ジアミノピリミジン(1.45g、10.0mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200℃で40分間、マイクロ波処理を行った。次いで、形成した懸濁液をMeOHを加えて溶解して、清澄な琥珀色溶液を生じた。この溶液を丸底フラスコに移し、および約20mLまで濃縮した。この溶液を、10%酢酸エチルを溶離液として使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。さらに、この生成物を、約50mLのEtOAc/MeOHの4:1混合物から再結晶した。生成物を濾過し、40mLのEtOAc、40mLの無水Et₂Oで洗浄し、および真空中で乾燥させ、白色固体として表題の生成物を得た(0.812g)。収率：31.2%。

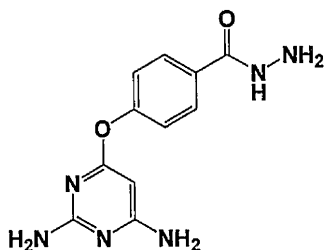
30

ESI-MS: [M+H]⁺, 261.01. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.84 (s, 3H), 5.19 (s, 1H), 6.06 (br. s, 2H), 6.37 (br.s, 2H), 7.19-7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.95-7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) 52.1, 78.3, 121.0, 125.3, 130.9, 157.8, 163.2, 165.7, 166.6, 169.2

40

【 0 1 7 2 】

実施例39. 4-[(2,6-ジアミノピリミジン-4-イル)オキシ]ベンゾヒドラジドの合成



メチル4-[(2,6-ジアミノピリミジン-4-イル)オキシ]ベンゾアート(2.74g、10.52mmol)を、約180mLの無水メタノールに懸濁し、無水ヒドラジン(1.021g、1.0mL、31.85mmol、3.03当量)をこの懸濁液に加えた。この反応混合物を3時間還流し、次いで、全体の体積が約30mLに達するまで、MeOHをゆっくりと蒸留した。この溶液を、大気温度で48時間放置した。白色沈殿がゆっくりと結晶化した。これを収集し、40mLのEtOAc、40mLの無水Et₂Oで洗浄し、および真空中で乾燥させ、微細な白色粉末として表題の生成物を得た(2.02g)。収率：73.7%。

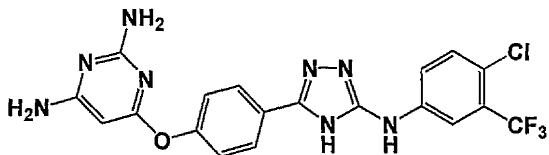
10

ESI-MS: $[M+H]^+$, 261.12. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.54 (br.s., 2H), 5.13 (s, 1H), 6.01 (br. s, 2H), 6.30 (br.s, 2H), 7.13-7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.83-7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 9.75 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) 77.9, 120.9, 128.5, 129.3, 155.8, 163.3, 165.4, 166.6, 169.7

20

【 0 1 7 3 】

実施例40. 6-{4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリミジン-2,4-ジアミンの合成



4-[(2,6-ジアミノピリミジン-4-イル)オキシ]ベンゾヒドラジド(1.48g、5.68mmol)およびS-メチルN-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチオウレアヨウ化水素酸塩(2.33g、5.89mmol)を、30mLの無水ピリジンに懸濁した。この反応混合物を、Ar雰囲気下で18時間還流した。形成した黄色溶液を大気温度まで冷却し、ピリジンを真空中で除去した。得られる泡状固形物を50mLの5:1 EtOAc/MeOHに溶解し；約15gのシリカゲルを加え、溶媒を真空中で除去した。浸透させたシリカゲルををISCOカラムに充填し、生成物をISCOシステム(80gプレバックカラム、50分間実行、溶媒A中0%~10%溶媒Bの勾配[溶媒A-4LのCH₂Cl₂中4mLのMeOH、4mLのEt₃N；溶媒B-4LのMeOH中4mLのEt₃N])を使用して精製した。溶媒を真空中で除去し、表題の生成物を白色固体として得た(1.33g)。収率：50.5%。

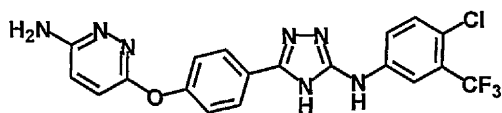
30

ESI-MS: $[M+H]^+$, 463, 464. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 5.15 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.25-7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.96-7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.25-8.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H), 13.91 (s, 1H).
Anal. Calcd for (C₁₉H₁₄ClF₃N₈O x 0.4 EtOAc): C, 49.68; H, 3.48; N, 22.50, Found: C, 49.61; H, 3.55; N, 22.90

40

【 0 1 7 4 】

実施例41. 6-{4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリダジン-3-イルアミントリフルオロ酢酸塩の合成

CF₃COOH

4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(120.0mg、0.338mmol)を、5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(81.0mg、0.406mmol)を加え、反応混合物を、80℃で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン(48.2mg、0.372mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(46.7mg、0.338mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200℃で30分間、マイクロ波処理を行った。反応が完了した後、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物をTFA塩として単離した(18.2mg)。

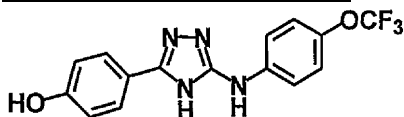
10

20

ESI-MS: [M+H]⁺, 448, 449. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.42-7.43 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.54-7.56 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.56-7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.78-7.80 (d, J=9.7 Hz, 1H), 8.01-8.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.25-8.26 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.49 (br.s., 2H), 9.94 (s, 1H)

【0175】

実施例42. 4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノールの合成



4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(0.643g、4.23mmol)およびS-メチルN-[4-トリフルオロメトキシ]フェニル]イソチオウレアヨウ化水素塩(1.6g、4.23mmol)を、10mLの無水ピリジンに懸濁した。この反応混合物を24時間還流し、この時間の間に、これは黄色からオレンジ色-赤色に変化した。次いで、これを大気温度に冷却し、攪拌しながら150mLの氷水に注いだ。形成した白色固形物を収集し、水で徹底的に洗浄し、および風乾した。得られる残渣を、ヘキサン中10%~100%の酢酸エチルの勾配を用いて、Iscoカラムを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を真空中で除去し、表題の生成物をピンク色がかった固体として得た(575.2mg)。収率：40.4%。

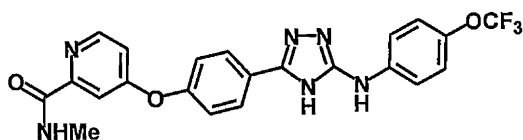
30

40

ESI-MS: [M+H]⁺ 337, 338. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.85-6.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19-7.20 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61-7.63 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.75-7.77 (d, J=8.7 Hz, 2H), 9.39 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 13.42 (s, 1H)

【0176】

実施例43. 4-{4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(66.4mg、0.197mmol)を、5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(39.4mg、0.197mmol)

50

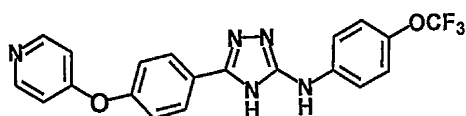
を加え、反応混合物を、80 で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、4-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド(33.7mg、0.197mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(27.3mg、0.197mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200 で15分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物をTFA塩として単離した(46.6mg)。

ESI-MS: [M+H]⁺ 471, 472. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.78-2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 7.23-7.25 (dd, *J*₁ = 5.6 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 7.25-7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38-7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47-7.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.66-7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.08-8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.55-8.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.79-8.82 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H)

10

【 0 1 7 7 】

実施例44. {5-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミントリフルオロ酢酸塩の合成

CF₃COOH

20

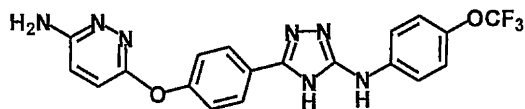
4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(106.0mg、0.315mmol)を、5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(157.2mg、0.788mmol)を加え、反応混合物を、80 で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、4-クロロピリジン塩酸塩(56.7mg、0.378mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(44.0mg、0.315mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、250 で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物をTFA塩として単離した(66.5mgの灰色がかった白色固体)。

30

ESI-MS: [M+H]⁺, 415, 416. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.26-7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.46-7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.67-7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.13-8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.77-8.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 9.64 (s, 1H)

【 0 1 7 8 】

実施例45. 6-{4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリダジン-3-イルアミントリフルオロ酢酸塩の合成

CF₃COOH

40

4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(112.0mg、0.33mmol)を、5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(132.8mg、0.66mmol)を加え、反応混合物を、80 で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、3-アミノ-6-クロロピリダジン(47.4mg、0.366mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(46.0mg、0.33mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、250 で15分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反

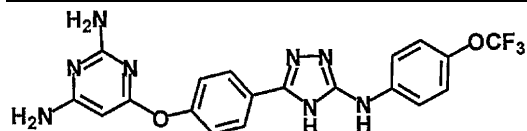
50

応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ mシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物をTFA塩として単離した(52.1mgの茶色結晶固体)。

ESI-MS: $[M+H]^+$, 431. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.25-7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39-7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52-7.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.67-7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76-7.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.03-8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.58 (s, 1H)

【 0 1 7 9 】

実施例46. 6-{4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリミジン-2,4-ジアミントリフルオロ酢酸塩の合成



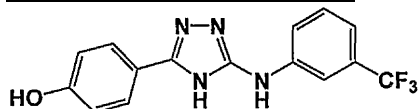
CF₃COOH

4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(112.0mg、0.33mmol)を、5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(132.8mg、0.66mmol)を加え、反応混合物を、80 で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、4-クロロ-2,6-ジアミノ-ピリミジン(53.0mg、0.366mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(46.0mg、0.33mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、250 で15分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ mシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物をTFA塩として単離した(51.1mgのベージュ色固体)。

ESI-MS: $[M+H]^+$, 445, 446. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.36 (s, 1H), 7.25-7.27 (br. d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35-7.36 (br. d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67-7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (br.s., 4H), 8.02-8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.57 (br. s, 1H)

【 0 1 8 0 】

実施例47. 4-(5-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェノールの合成



S-メチルN-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチオウレアヨウ化水素塩(9.09g、25.11mmol)および4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(3.82g、25.11mmol)を、Ar下で約50mLの無水ピリジン中で懸濁した。この混合物を還流に供し、Ar下で12時間還流した。次いで、暗黄色溶液を大気温度まで冷却し、ピリジンを真空中で除去した。得られる赤みがかった黄色固体を、約50mLのEtOAc/MeOHの4:1混合物に再溶解し、約20gのシリカゲルを加え、溶媒を真空中で除去した。浸透させたシリカゲルを25g ISCOカートリッジに負荷し、生成物をISCOシステム(固相法、80gカラム、45分間、ヘキサン中0%~50%EtOAc勾配)を使用して精製した。溶媒を真空中で除去し、表題の生成物を白色固体として得た(3.83g)。収率: 47.6%。

ESI-MS: $[M+H]^+$, 321.09. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.89-6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09-7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42-7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73-7.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.77-7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.97 (br. s., 1H)

10

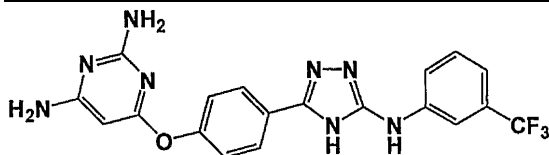
20

30

40

50

【 0 1 8 1 】

実施例48. 6-[4-(5-{[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェノキシ]-ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

4-(5-{[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェノール(160.0mg、0.5mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水ジオキサンに溶解した。固体Cs₂CO₃(163.0mg、0.5mmol)を加え、次に4-クロロ-2,6-ジアミノピリミジン(79.5mg、0.55mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、約3mLのMeOHを加えて、形成した懸濁液を溶解し、この溶液を丸底フラスコに移し、溶媒を真空中で除去した。残渣を3mLのDMFに再溶解し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。

10

【 0 1 8 2 】

生成物を含む画分を収集し、EtOAcと飽和水性NaHCO₃の間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を灰色がかった白色固体として得た(92.2mg)。

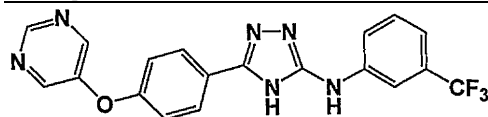
20

ESI-MS: [M+H]⁺, 429.08. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 5.15 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.30

(s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.25-7.27 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.75-7.76 (m, 1H),

7.95-7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 13.84 (s, 1H)

【 0 1 8 3 】

実施例49. 5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミンの合成

30

4-(5-{[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェノール(100mg、0.31mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水ジオキサンに溶解した。固体Cs₂CO₃(203.4mg、0.62mmol)を加え、次に5-ブロモ-ピリミジン(100mg、0.62mmol)を加えた。次いで、1mLの無水DMFを加え、バイアルにふたをして、250℃で30分間、マイクロ波処理を行った。次いで、約3mLのMeOHを加えて、形成した懸濁液を溶解し、この溶液を丸底フラスコに移し、溶媒を真空中で除去した。残渣を3mLのDMFに再溶解し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を収集し、EtOAcと飽和水性NaHCO₃の間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を明茶色固体として得た(34.7mg)。

40

ESI-MS: [M+H]⁺, 399.06. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.12 (m, 1H), 7.30-7.32 (d, J =

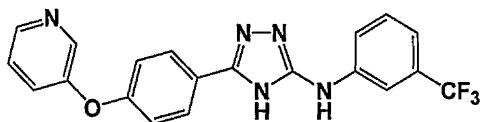
7.4 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.00-8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.73 (s,

2H), 9.06 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 13.95 (s, 1H)

【 0 1 8 4 】

実施例50. 5-[4-(ピリミジン-3-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミンの合成

50



4-(5-([3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェノール(100mg、0.31mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の2mLの無水DMFに溶解した。固体Cs₂CO₃(203.4mg、0.62mmol)を加え、次に3-プロモ-ピリジン(74.0mg、0.468mmol)を加えた。バイアルにふたをして、250℃で30分間、マイクロ波処理を行った。次いで、約1mLのMeOHを加えて、形成した懸濁液を溶解した。得られる赤みがあった茶色溶液を0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を収集し、EtOAcと飽和水性NaHCO₃の間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た(22.4mg)。

10

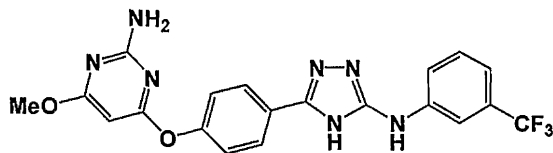
20

ESI-MS: [M+H]⁺, 398.11. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.09 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.20-

7.22 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.75-7.76 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.99-8.02 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.42-8.43 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.45-8.46 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 9.73 (s, 1H), 13.85 (s, 1H)

【0185】

実施例51. 4-メトキシ-6-[4-(5-([3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェノキシ]ピリミジン-2-アミンの合成



4-(5-([3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェノール(100mg、0.31mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水ジオキサランに溶解した。固体Cs₂CO₃(101.7mg、0.31mmol)を加え、次に2-アミノ-4-クロロ-6-メトキシピリミジン(55.0mg、0.34mmol)を加えた。バイアルにふたをして、200℃で15分間、マイクロ波処理を行った。次いで、約3mLのMeOHを加えて、形成した懸濁液を溶解した。得られる赤みがあった茶色溶液を丸底フラスコに移し、溶媒を真空中で除去した。残渣を3mLのDMFに再溶解し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を収集し、EtOAcと飽和水性NaHCO₃の間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を灰色がかった白色固体として得た(55.6mg)。

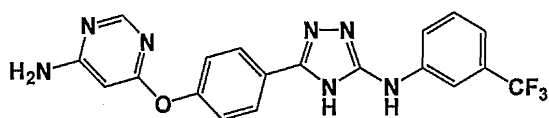
30

40

ESI-MS: [M+H]⁺, 443.87. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.80 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.11-7.12 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.30-7.32 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.44-7.47 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.74-7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.97-7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 13.88 (s, 1H)

【0186】

実施例52. 6-[4-(5-([3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェノキシ]-ピリミジン-4-アミンの合成



4-(5-([3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェノール(100mg、0.31mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水ジオキサンに溶解した。固体Cs₂CO₃(101.7mg、0.31mmol)を加え、次に4-アミノ-6-クロロ-ピリミジン(48.5mg、0.37mmol)を加えた。バイアルにふたをして、200℃で5分間、マイクロ波処理を行った。次いで、約3mLのMeOHを加えて、形成した懸濁液を溶解した。得られる赤みがかった茶色溶液を丸底フラスコに移し、溶媒を真空中で除去した。残渣を3mLのDMFに再溶解し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を収集し、EtOAcと飽和水性NaHCO₃の間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を白色固体として得た(76.6mg)。

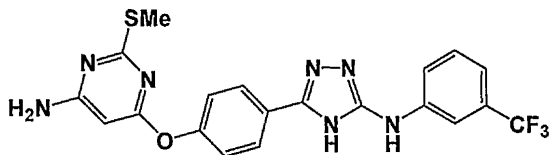
10

ESI-MS: [M+H]⁺, 461.0. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.31 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.33-7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.45-7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.00-8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 13.88 (s, 1H)

20

【0187】

実施例53. 2-(メチルチオ)-6-[4-(5-([3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェノキシ]-ピリミジン-4-アミンの合成



4-(5-([3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェノール(100mg、0.31mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水ジオキサンに溶解した。固体Cs₂CO₃(101.7mg、0.31mmol)を加え、次に4-アミノ-6-クロロ-2-(メチルチオ)-ピリミジン(60.3mg、0.34mmol)を加えた。バイアルにふたをして、200℃で10分間、マイクロ波処理を行った。次いで、約3mLのMeOHを加えて、形成した懸濁液を溶解した。得られる赤みがかった茶色溶液を丸底フラスコに移し、溶媒を真空中で除去した。残渣を3mLのDMFに再溶解し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を収集し、EtOAcと飽和水性NaHCO₃の間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を白色固体として得た(39.5mg)。

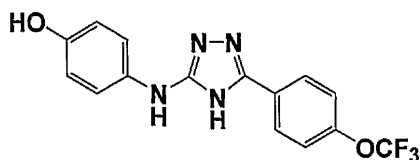
30

ESI-MS: [M+H]⁺, 461.0. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.80 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), (d, *J* = 8.6 Hz, 2H)

40

【0188】

実施例54. 4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イルアミノ]-フェノールの合成



50

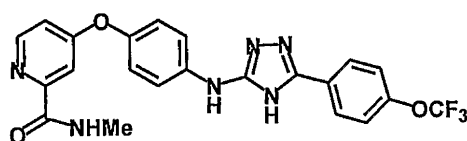
4-トリフルオロメトキシ安息香酸ヒドラジド(1.1g、5.0mmol)およびS-メチルN-[4-ヒドロキシ-フェニル]イソチオウレアヨウ化水素塩(1.55g、5.0mmol)を、10mLの無水ピリジン中で懸濁した。この混合物を24時間還流し、その時間の間にこれは黄色からオレンジ色-赤色に色が変化した。次いで、これを大気温度まで冷却し、攪拌しながら150mLの氷水に注いだ。水層をデカントし、得られる残渣を、酢酸エチル/ヘキサンの1:1混合物を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を真空中で除去し、表題の生成物をピンク色がかった灰色固体として得た(684.0mg)。収率：40.6%。

ESI-MS: $[M+H]^+$, 337, 338. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.68-6.71 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.32-7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.47-7.49 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.04-8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 9.05 (br. s, 1H)

10

【 0 1 8 9 】

実施例55. 4-{4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-フェノキシ}-ピリミジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成



CF₃COOH

20

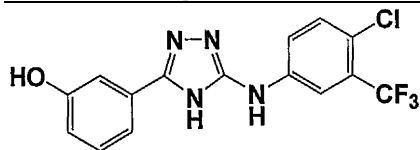
4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-フェノール(134.5mg、0.4mmol)を、5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(120.0mg、0.6mmol)を加え、反応混合物を80℃で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、4-クロロ-2-ピリジン-カルボキサミド(68.2mg、0.4mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(62.0mg、0.44mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、150℃で30分間、マイクロ波処理を行った。次いで、この反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ mシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を、TFA塩として単離した(31.7mgの白色固体)。

30

ESI-MS: $[M+H]^+$ 471, 472. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.77-2.78 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 7.13-7.15 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.40 (br. s, 1H), 7.51-7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.70-7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.09-8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.48-8.49 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.77-8.78 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 9.56 (s, 1H)

【 0 1 9 0 】

実施例56. 3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]-トリアゾール-3-イル]-フェノールの合成



40

3-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(2.98g、19.58mmol)およびS-メチルN-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]イソチオウレアヨウ化水素塩(7.78g、19.63mmol)を、40mLの無水ピリジン中で懸濁した。この混合物を18時間還流し、その時間の間にこれは黄色から暗赤色に色が変化した。次いで、これを大気温度まで冷却し、攪拌しながら250mLの氷水に注いだ。水溶液をデカントし、得られる残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの0=>50%勾配を使用するIscoカラム上でのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を真空中で除去し、表題の生成物を白色固体として得た(2.176g)。収率：31.3%。

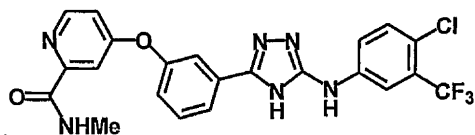
50

ESI-MS: $[M+H]^+$ 355.1, 356.8, $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.88-6.90 (dq, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H), 7.31-7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.54-7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74-7.76 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 8.23-8.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 13.86 (s, 1H)

【 0 1 9 1 】

実施例57. 4-{3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

10



CF_3COOH

3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(100mg、0.282mmol)を、5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.6mg、0.705mmol)を加え、反応混合物を80℃で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、4-クロロ-2-ピリジン-カルボキサミド(52.9mg、0.31mmol)を加え、続いて無水 K_2CO_3 (19.5mg、0.141mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、250℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、この反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を、TFA塩として単離した(25.0mgの白色固体)。

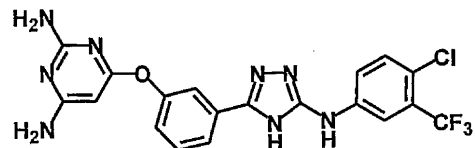
20

ESI-MS: $[M+H]^+$ 489, 490, 491. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.78-2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 7.25-7.26 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.48-7.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.55-7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67-7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.91-7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.20-8.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.56-8.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.80-8.81 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 9.93 (s, 1H)

30

【 0 1 9 2 】

実施例58. 6-{3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリジン-2,4-ジアミントリフルオロ酢酸塩の合成



CF_3COOH

3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(100mg、0.282mmol)を、5mLマイクロ波バイアル中の2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.6mg、0.705mmol)を加え、反応混合物を80℃で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、4-クロロ-2,6-ジアミノ-ピリミジン(44.8mg、0.31mmol)を加え、続いて無水 K_2CO_3 (19.5mg、0.141mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、250℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、この反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を、TFA塩と

40

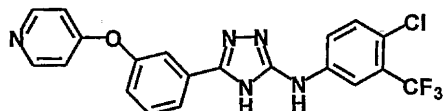
50

して単離した(37.8mgのベージュ色固体)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 464, 465. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.40 (s, 1H), 7.33-7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57-7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.62-7.65 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.80 (br. m., 1H), 7.88-7.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.21-8.22 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 9.96 (s, 1H)

【 0 1 9 3 】

実施例59. (4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-{5-[3-(ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-アミントリフルオロ酢酸塩の合成



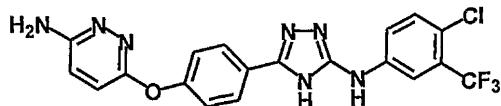
CF_3COOH

3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(100mg、0.282mmol)を、5mLマイクロ波バイアル中の2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.6mg、0.705mmol)を加え、反応混合物を80℃で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、4-クロロ-ピリジン塩酸塩(46.5mg、0.31mmol)を加え、続いて無水 K_2CO_3 (19.5mg、0.141mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、250℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、この反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を、TFA塩として単離した(34.6mgのベージュ色固体)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 432, 433. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.43-7.45 (br. s. 1H), 7.46-7.47 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.56-7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.72-7.75 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.98-8.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.21-8.22 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.76-8.78 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 9.98 (s, 1H)

【 0 1 9 4 】

実施例60. 6-{3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}-ピリダジン-3-イルアミントリフルオロ酢酸塩の合成



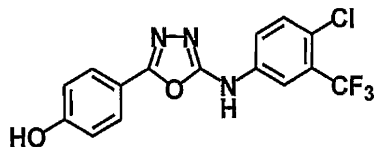
CF_3COOH

3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-4H[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノール(100mg、0.282mmol)を、5mLマイクロ波バイアル中の2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.6mg、0.705mmol)を加え、反応混合物を80℃で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン(40.2mg、0.31mmol)を加え、続いて無水 K_2CO_3 (19.5mg、0.141mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、250℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、この反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を、TFA塩として単離した(35.5mgの明茶色固体)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 448, 449. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.38-7.39 (br. s, 1H), 7.55-7.57 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.57-7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.62-7.65 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.82-7.84 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.86-7.88 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.22-8.23 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.52 (br.s., 2H), 9.94 (s, 1H)

【 0 1 9 5 】

実施例61. 4-(5-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルアミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル})フェノールの合成

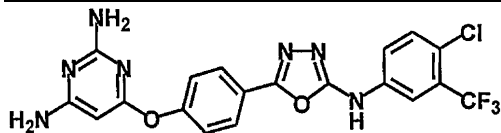


酸化水銀(II)(黄色)(4.55g、21.0mmol)を、Ar下で60mLの無水MeOH中に懸濁した。明るいオレンジ色懸濁液が形成した。この懸濁液に、4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(3.20g、21.0mmol)および4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルイソチオシアネート(5.0g、21.0mmol)を加えた。この反応混合物を2時間還流した。溶媒を真空中で除去した。黒色残渣を100mLのEtOAcに再溶解し、得られる黒色懸濁液をシリカゲルの短いパッドを通して濾過した。濾液を、10gの乾燥シリカゲルと混合し、溶媒を真空中で除去する。浸透させたシリカゲルをシリカゲルカラムに負荷し、生成物を、50:50の比率から開始し、最終的に0:100になる、ヘキサン:酢酸エチル混合物の勾配を使用して分離した。生成物を含むすべての画分を合わせ、溶媒を真空中で除去して、灰色固体を得た。この固形物を50mLのEtOAc/MeOHの4:1混合物中で加熱した。形成した懸濁液を大気温度まで冷却し、濾過して、表題の生成物を白色結晶として得た(4.54g、60.7%収率)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 356.0. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.92-6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.69-7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71-7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.82-7.84 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 8.16-8.17 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 10.21 (br s., 1H), 11.11 (br s., 1H)

【 0 1 9 6 】

実施例62. 6-[4-(5-{[4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-フェノキシ]-ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

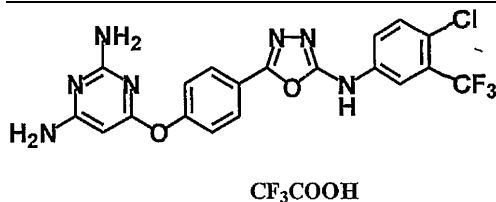


4-(5-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール(1.067g、3.0mmol)を、アルゴン下で約70mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(0.718g、3.6mmol)を加え、得られる黄色溶液を70℃で1.5時間加熱する。次いで、無水 K_2CO_3 (0.414g、3.0mmol)を加え、続いて2,6-ジアミノ-4-クロロピリミジン(0.520g、3.6mmol)を加えた。この反応混合物を、アルゴン下で30分間、還流して放置した。次いでこれを、大気温度まで冷却し、約500mLの水に注いだ。水性混合物を100mLのEtOAcで5回抽出した。合わせたEtOAc抽出物を、100mLのブラインで3回洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して赤みがかった黄色の残渣を得て、これを、溶離液としてEtOAcを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分を収集し、溶媒を真空中で除去して、生成物を赤みがかった黄色の固体として得た。この固形物を10mLのEtOAcから再結晶化させ、収集し、ジエチルエーテルで徹底的に洗浄し、および真空中で乾燥させて、表題の化合物をベージュ色の固体として得た(0.527g、38%収率)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 464, 465. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.20 (s, 1H), 6.05 (br s., 2H), 6.34 (br.s., 2H), 7.27-7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71-7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84-7.88 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1H), 7.89-7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.18-8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 11.26 (s, 1H). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_2$: C, 49.20; H, 2.83; N, 21.14, Found: C, 49.08; H, 3.21; N, 20.95

【 0 1 9 7 】

実施例63. 6-[4-(5-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニルアミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-フェノキシ]-ピリミジン-2,4-ジアミントリフルオロ酢酸塩の合成

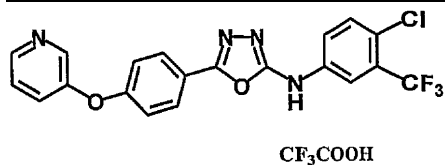


4-(5-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-フェノール(100mg、0.281mmol)を、5mLマイクロ波バイアル中の2.5mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.6mg、0.703mmol)を加え、反応混合物を80℃で加熱しながら15分間攪拌し、次いで、6-クロロ-2,4-ジアミノ-ピリミジン(81.3mg、0.562mmol)を加え、続いて無水 K_2CO_3 (19.5mg、0.141mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200℃で15分間、マイクロ波処理を行った。次いで、この反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を、TFA塩として単離した(75.8mgのベージュ色固体)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 464, 465. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.41 (s, 1H), 7.39-7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (br s., 4H), 7.72-7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.87 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 1H), 7.95-7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 11.29 (s, 1H)

【 0 1 9 8 】

実施例64. N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミントリフルオロ酢酸塩の合成

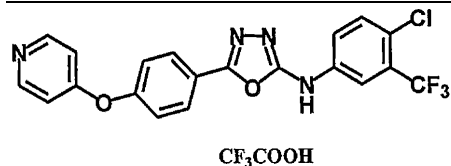


4-(5-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール(100mg、0.0281mmol)を、アルゴン下で約2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.2mg、0.702mmol)を加え、得られる黄色溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体 K_2CO_3 (19.4mg、0.140mmol)を加え、続いて3-プロモピリジン(89.0mg、0.562mmol)を加えた。この反応混合物を、250℃で10分間、マイクロ波処理を行った。次いで、この反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し、溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を茶色オイルとして得た(20.6mg)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 433.5, 434.3. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.24-7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57-7.59 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 7.68-7.71 (dq, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 7.71-7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, ^1H), 7.84-7.86 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 7.92-7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.17-8.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.50 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 11.24 (s, 1H)

【 0 1 9 9 】

実施例65. N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミントリフルオロ酢酸塩の合成

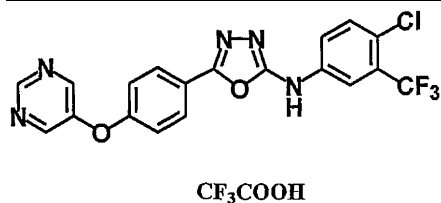


4-(5-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール(100mg、0.281mmol)を、アルゴン下で約2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(225mg、1.12mmol)を加え、得られる黄色溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体 K_2CO_3 (38.8mg、0.281mmol)を加え、続いて4-クロロピリジン塩酸塩(84.3mg、0.562mmol)を加えた。この反応混合物を、200℃で25分間、マイクロ波処理を行った(Initiator, Biotage)。次いで、これを1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し、溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を白色綿状固体として得た(85.6mg)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 435.3. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.37-7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.48-7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.72-7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85-7.88 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 8.03-8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.19-8.20 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.74 (br s., 2H), 11.31 (s, 1H)

【 0 2 0 0 】

実施例66. N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミントリフルオロ酢酸塩の合成

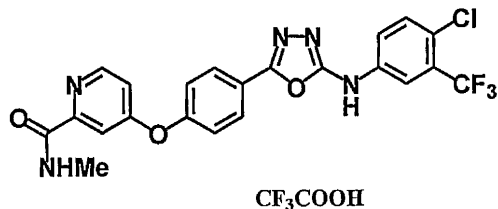


4-(5-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール(100mg、0.281mmol)を、アルゴン下で約2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.2mg、0.702mmol)を加え、得られる黄色溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体 K_2CO_3 (19.4mg、0.140mmol)を加え、続いて3-プロモピリミジン(89.4mg、0.562mmol)を加えた。この反応混合物を、200℃で15分間、マイクロ波処理を行った。次いで、これを1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し、溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を白色綿状固体として得た(73.0mgの白色結晶固体)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 434.3, 435.3. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.31-7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.71-7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84-7.86 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 7.93-7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.17-8.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 11.25 (s, 1H)

【 0 2 0 1 】

実施例67. 4-[4-(5-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の合成

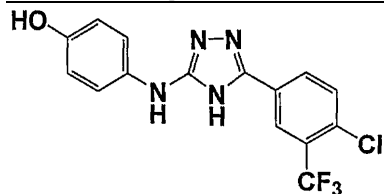


4-(5-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール(100mg、0.281mmol)を、アルゴン下で約2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.2mg、0.702mmol)を加え、得られる黄色溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体 K_2CO_3 (19.4mg、0.140mmol)を加え、続いて4-クロロ-2-ピリジン-カルボキサミド(52.7mg、0.309mmol)を加えた。この反応混合物を、200℃で15分間、マイクロ波処理を行った。次いで、これを1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し；溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を白色固体として得た(67.5mg)。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 490.4, 491.3. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.79-2.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 7.26-7.28 (dd, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.43-7.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.72-7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85-7.86 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 8.01-8.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.57-8.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.79-8.81 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 11.28 (s, 1H)

【 0 2 0 2 】

実施例68. 4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ]フェノールの合成

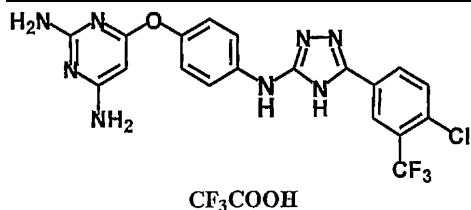


4-クロロ-3-トリフルオロメチル安息香酸ヒドラジド(2.89g、12.1mmol)およびS-メチルN-(4-ヒドロキシフェニル)イソチオウレアヨウ化水素塩(3.75g、12.1mmol)を、40mLの無水ピリジン中で懸濁した。この混合物を18時間還流し、その時間の間に、これは黄色から暗赤色に色が変わった。次いで、これを大気温度まで冷却し、攪拌しながら250mLの氷水に注いだ。水溶液をデカントし、油状残渣を、酢酸エチル/ヘキサンの1:1混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を真空中で除去し、表題の生成物を白色固体として得た(1.95g)。収率：45.5%。

【 0 2 0 3 】

実施例69. 6-[4-(5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール

ル-3-イル}アミノフェノキシ]ピリミジン-2,4-ジアミントリフルオロ酢酸塩の合成

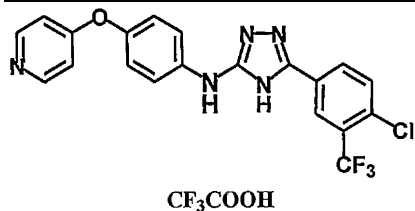


4-[5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ]フェノール(100mg、0.282mmol)を、2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.6mg、0.705mmol)を加え、得られる溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体 K_2CO_3 (20mg、0.141mmol)を加え、続いて4-クロロ-2,6-ジアミノ-ピリジン(61.1mg、0.422mmol)を加えた。この反応混合物を、200℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、これを1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し、溶媒を真空中で除去して、生成物のトリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た(28.6mg)。

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.4, 464.4. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.24 (s, 1H), 7.14-7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65-7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.81 (br s., 4H), 7.88-7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.23-8.25 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.66 (br s., 1H)

【0204】

実施例70. 5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミントリフルオロ酢酸塩の合成

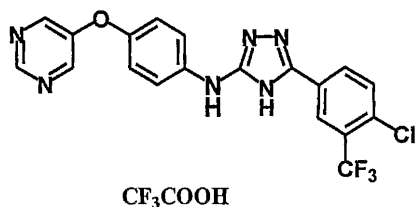


4-[5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ]フェノール(100mg、0.282mmol)を、2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(196.2mg、0.983mmol)を加え、得られる溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体 K_2CO_3 (20mg、0.141mmol)を加え、続いて4-クロロピリジン塩酸塩(63.2mg、0.421mmol)を加えた。この反応混合物を、220℃で30分間、マイクロ波処理を行った。次いで、これを1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し、溶媒を真空中で除去して、生成物のトリフルオロ酢酸塩を明茶色固体として得た(23.5mg)。

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432, 433. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.23-7.25 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.39-7.40 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.74-7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.89-7.90 (m, 1H), 8.24-8.26 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.73-8.74 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 9.75 (br s., 1H)

【0205】

実施例71. 5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミントリフルオロ酢酸塩の合成



4-[5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ]フェノール(100mg、0.282mmol)を、2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(84.1mg、0.421mmol)を加え、得られる溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体 K_2CO_3 (20mg、0.141mmol)を加え、続いて5-プロモピリミジン塩酸塩(67.0mg、0.421mmol)を加えた。この反応混合物を、220℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、これを1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し；溶媒を真空中で除去して、生成物のトリフルオロ酢酸塩を明茶色固体として得た(25.0mg)。

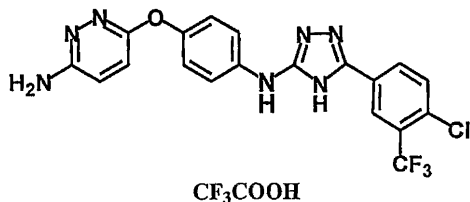
10

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.9, 435. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.14-7.16 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.63-7.67 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.87-7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.22-8.24 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.57 (br s., 1H)

20

【 0 2 0 6 】

実施例72. 6-[4-((5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)フェノキシ]ピリダジン-3-アミントリフルオロ酢酸塩の合成



30

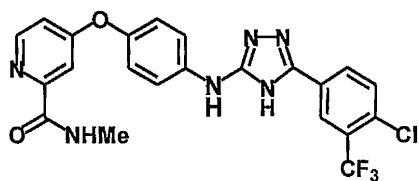
4-[5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ]フェノール(100mg、0.282mmol)を、2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.6mg、0.705mmol)を加え、得られる溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体 K_2CO_3 (20mg、0.141mmol)を加え、続いて3-アミノ-6-クロロピリダジン(54.6mg、0.421mmol)を加えた。この反応混合物を、220℃で40分間、マイクロ波処理を行った。次いで、これを1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し；溶媒を真空中で除去して、生成物のトリフルオロ酢酸塩を明茶色固体として得た(23.1mg)。

40

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448, 449. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.16-7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.51-7.53 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.62-7.66 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.73-7.75 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.23-8.25 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.48 (br s., 2H), 9.62 (br s., 1H)

【 0 2 0 7 】

実施例73. 4-[4-((5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の合成



CF₃COOH

4-[5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ]フェノール(100mg、0.282mmol)を、2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(140.6mg、0.705mmol)を加え、得られる溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体K₂CO₃(20mg、0.141mmol)を加え、続いて4-クロロ-2-ピリジン-カルボキサミド(71.9mg、0.421mmol)を加えた。この反応混合物を、220℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、これを1mLのMeOHで希釈し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し；溶媒を真空中で除去して、生成物のトリフルオロ酢酸塩を明茶色固体として得た(25.4mg)。

10

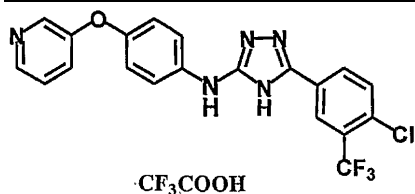
ESI-MS: [M+H]⁺ 489, 490. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.77-2.78 (d, J=4.8 Hz, 3H),

7.14-7.15 (dd, J₁=5.6 Hz, J₂=2.5 Hz, 1H), 7.15-7.17 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.68-7.71 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.87-7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.23-8.25 (dd, J₁=8.4 Hz, J₂=2.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.49-8.50 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.75-8.78 (q, J=4.8 Hz, 1H), 9.65 (br s., 1H)

20

【0208】

実施例74. 5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミントリフルオロ酢酸塩の合成



CF₃COOH

30

4-[5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ]フェノール(200mg、0.562mmol)を、2mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(280.3mg、1.405mmol)を加え、得られる溶液を80℃で15分間加熱した。次いで、固体K₂CO₃(40mg、0.282mmol)を加え、続いて3-プロモピリジン(177.6mg、1.12mmol)を加えた。この反応混合物を、250℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、これを1mLのMeOHで希釈し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.1% TFAを有するアセトニトリル/水勾配を使用して、調製用逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物の分子量を有する主要なピークを収集し；溶媒を真空中で除去して、生成物のトリフルオロ酢酸塩を黄色固体として得た(17.0mg)。

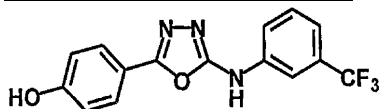
40

ESI-MS: [M+H]⁺ 432, 433. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.09-7.11 (d, J=9.0 Hz, 2H),

7.50-7.52 (m, 2H), 7.63-7.66 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.87-7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.22-8.25 (dd, J₁=8.4 Hz, J₂=2.0 Hz, 1H), 8.37-8.38 (m, 2H), 8.43 (m, 1H), 9.56 (br s., 1H)

【0209】

実施例75. 4-(5-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノールの合成



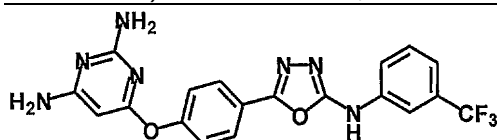
50

酸化水銀(II)(黄色)(5.33g、24.60mmol)を、約70mLの無水メタノール中に懸濁した。明るいオレンジ色懸濁液が形成した。この明るいオレンジ色の懸濁液に、4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(3.74g、24.60mmol)、次に3-トリフルオロメチル-フェニルイソチオシアネート(5.0g、24.60mmol)を加えた。この反応混合物を還流に供し、2時間還流した。この反応混合物は色が真っ黒に変わり、黒色の沈殿が形成した。次いで、これを大気温度まで冷却し、セライトの短いパッドを通して、次いで、シリカゲルの短いパッドを通して濾過した。次いで、メタノールを真空中で除去し、得られる灰色沈殿を、約100mLのEtOAcから再結晶させた。形成した白色結晶固体を濾過し、少量のEtOAcで洗浄し、および真空中で乾燥させて表題の化合物を白色結晶として得た(7.182g)。収率：71.3%。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 322.0. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.92-6.95 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.33-7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.57-7.60 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72-7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.80-7.82 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 10.99 (br s., 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 112.9, 114.5, 116.1, 117.9, 120.6, 127.6, 129.7, 130.0, 130.3, 139.6, 158.3, 158.9, 160.1

【 0 2 1 0 】

実施例 76. 6-[4-(5-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

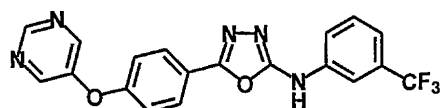


4-(5-{[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール(160.6mg、0.5mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(119.7mg、0.6mmol)を加え、反応混合物を、80℃で加熱しながら10分間攪拌し、次いで、6-クロロ-2,4-ジアミノ-ピリミジン(86.7mg、0.6mmol)を加え、続いて無水 K_2CO_3 (69.1mg、0.5mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200℃で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ mシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性 $NaHCO_3$ の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物をベージュ色固体として得た(81.0mg)。収率：37.7%。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 430.29. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.19 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.27-7.30 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.36-7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59-7.63 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82-7.83 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 7.89-7.92 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 11.11 (s, 1H)

【 0 2 1 1 】

実施例 77. 5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミンの合成



4-(5-{[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール(160.6mg、0.5mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(149.6mg、0.75mmol)を加え、反応混合物を、80℃で加熱しながら10分間攪拌し、次いで、5-プロモピリミ

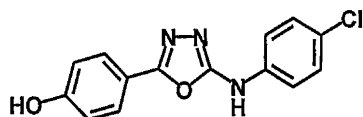
ジン(119.2mg、0.75mmol)を加え、続いて無水 K_2CO_3 (69.1mg、0.5mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200 で20分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ mシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性 $NaHCO_3$ の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物をベージュ色固体として得た(87.0mg)。収率：43.5%。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 400.16. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.31-7.33 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.35-7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59-7.62 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81-7.83 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 7.93-7.95 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 11.11 (s, 1H)

10

【 0 2 1 2 】

実施例78. 4-{5-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}フェノールの合成



20

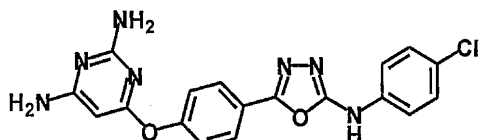
酸化水銀(II)(黄色)(6.38g、29.47mmol)を、約70mLの無水MeOH中に懸濁した。この明るいオレンジ色の懸濁液に、4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(4.48g、29.47mmol)、次に4-クロロフェニルイソチオシアネート(5.0g、29.47mmol)を加えた。この反応混合物を還流に供し、2時間還流した。この反応混合物は色が真っ黒に変わり、黒色の沈殿が形成した。次いで、これを大気温度まで冷却し、セライトの短いパッドを通して、次いで、シリカゲルの短いパッドを通して濾過した。次いで、メタノールを真空中で除去し、得られる灰色沈殿を、約40mLのEtOAcから再結晶させた。形成した白色沈殿を濾過し、少量のEtOAcで洗浄し、および真空中で乾燥させて表題の化合物を白色粉末として得た。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 287.94. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.91-6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.39-7.41 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.61-7.63 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.71-7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 10.19 (s, 1H), 10.73 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 114.6, 116.1, 118.5, 125.3, 127.5, 128.9, 137.8, 158.1, 159.1, 160.0

30

【 0 2 1 3 】

実施例79. 6-(4-{5-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}フェノキシ)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成



40

4-{5-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}フェノール(144.0mg、0.5mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(100.0mg、0.5mmol)を加え、反応混合物を、80 で加熱しながら10分間攪拌し、次いで、6-クロロ-2,4-ジアミノ-ピリミジン(72.3mg、0.5mmol)を加え、続いて無水 K_2CO_3 (34.5mg、0.25mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200 で15分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ mシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性 $NaHCO_3$ の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無

50

水Na₂SO₄上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物をベージュ色固体として得た(24.5mg)。

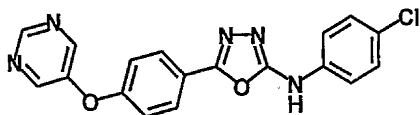
ESI-MS: [M+H]⁺ 396.25. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 5.19 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.33

(s, 2H), 7.26-7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.41-7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.63-7.65 (d, *J* = 8.9 Hz,

2H), 7.88-7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 10.85 (s, 1H)

【 0 2 1 4 】

実施例80. 5-[4-(ピリジン-5-イルオキシ)フェニル]-N-[4-クロロ-フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミンの合成



10

4-{5-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}フェノール(144.0 mg、0.5mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(100.0mg、0.5mmol)を加え、反応混合物を、80 °で加熱しながら10分間攪拌し、次いで、5-プロモピリミジン(79.5mg、0.5mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(34.5mg、0.25mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、200 °で15分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物をベージュ色固体として得た(61.6mg)。

20

ESI-MS: [M+H]⁺ 366.24. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.30-7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H),

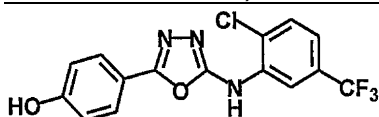
7.41-7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.63-7.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92-7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H),

8.76 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 10.85 (s, 1H)

【 0 2 1 5 】

30

実施例81. 4-(5-{[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノールの合成



酸化水銀(II)(黄色)(1.82g、8.41mmol)を、約50mLの無水メタノール中に懸濁した。この明るいオレンジ色の懸濁液に、4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(1.28g、8.41mmol)、次に2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニルイソチオシアネート(2.0g、8.41mmol)を加えた。この反応混合物を還流に供し、2時間還流した。この反応混合物は色が真っ黒に変わり、黒色の沈殿が形成した。次いで、これを大気温度まで冷却し、セライトの短いパッドを通して、次いで、シリカゲルの短いパッドを通して濾過した。次いで、メタノールを真空中で除去し、得られる灰色沈殿を、約20mlのEtOAcから再結晶させた。形成した白色沈殿を濾過し、無水Et₂Oで洗浄し、および真空中で乾燥させて表題の化合物を白色固体として得た(2.638g)。収率：88.1%。

40

ESI-MS: [M+H]⁺ 356.22. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.93-6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H),

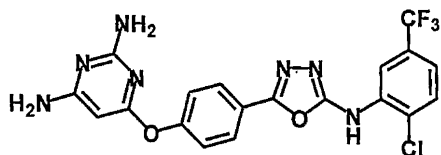
7.41-7.43 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 3H), 8.61 (s, 1H), 10.23 (s, 1H),

10.30 (s, 1H)

【 0 2 1 6 】

50

実施例82. 6-(4-{5-[(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}フェノキシ)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

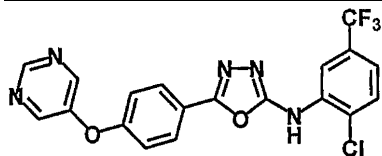


4-(5-{[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール(177.85mg、0.5mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(200.0mg、1.0mmol)を加え、反応混合物を、80℃で加熱しながら10分間攪拌し、次いで、6-クロロ-2,4-ジアミノ-ピリミジン(86.7mg、0.6mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(69.1mg、0.5mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、180℃で30分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を、約50mLのEtOAcと約50mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を灰色がかった白色固体として得た(131.1mg)。収率：56.5%。

ESI-MS: [M+H]⁺ 464.21. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 5.20 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.28-7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46-7.48 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.76-7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90-7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)

【 0 2 1 7 】

実施例83. 5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミンの合成



4-(5-{[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール(177.85mg、0.5mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(200.0mg、1.0mmol)を加え、反応混合物を、80℃で加熱しながら10分間攪拌し、次いで、5-ブロモピリミジン(95.4mg、0.6mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(69.1mg、0.5mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、180℃で40分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を、約50mLのEtOAcと約50mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物をベージュ色固体として得た(129.1mg)。収率：59.5%。

ESI-MS: [M+H]⁺ 434.20. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.32-7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46-7.48 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.76-7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94-7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)

【 0 2 1 8 】

実施例84. 4-{5-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}フェノールの合成

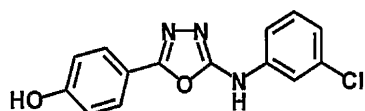
10

20

30

40

50



酸化水銀(II)(黄色)(6.38g、29.47mmol)を、約100mLの無水メタノール中に懸濁した。この明るいオレンジ色の懸濁液に、4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド(4.48g、29.47mmol)、次に3-クロロフェニルイソチオシアネート(5.0g、29.47mmol)を加えた。この反応混合物を還流に供し、2時間還流した。この反応混合物は色が真っ黒に変わり、黒色の沈殿が形成した。次いで、これを大気温度まで冷却し、セライトの短いパッドを通して濾過した。次いで、これを、EtOAc中の0%~20%メタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を真空中で除去し、得られる灰色沈殿を、約50mLのEtOAcから再結晶させた。形成した白色結晶固体を濾過し、少量の無水EtOAc、無水Et₂Oで洗浄し、および真空中で乾燥させて表題の化合物を白色粉末として得た(7.606g)。収率：89.7%。

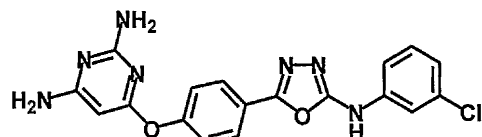
10

20

ESI-MS: $[M+H]^+$ 288.26. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.92-6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00-7.02 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47-7.49 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.72-7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76-7.78 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.81 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) 114.6, 115.5, 116.1, 116.4, 121.3, 127.6, 130.6, 133.5, 140.3, 158.3, 159.0, 160.1

【 0 2 1 9 】

実施例85. 6-(4-{5-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}フェノキシ)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成



4-{5-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}フェノール(143.8 mg、0.5mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(200.0mg、1.0mmol)を加え、反応混合物を、80℃で加熱しながら10分間攪拌し、次いで、6-クロロ-2,4-ジアミノ-ピリミジン(86.7mg、0.6mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(69.1mg、0.5mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、180℃で40分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を、約50mLのEtOAcと約50mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を明黄色固体として得た(62.0mg)。収率：31.3%。

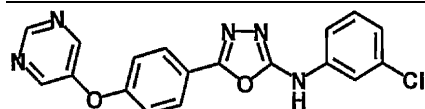
30

40

ESI-MS: $[M+H]^+$ 396.22. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 5.19 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.27-7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50-7.52 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 7.78-7.79 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89-7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 10.95 (s, 1H)

【 0 2 2 0 】

実施例86. 5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-N-[3-クロロ-フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミンの合成



50

4-{5-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}フェノール(143.8 mg、0.5mmol)を、2~5mLマイクロ波バイアル(Personal Chemistry)中の3mLの無水DMFに溶解した。固体ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(200.0mg、1.0mmol)を加え、反応混合物を、80 °で加熱しながら10分間攪拌し、次いで、5-プロモピリミジン(95.4mg、0.6mmol)を加え、続いて無水K₂CO₃(69.1mg、0.5mmol)を加えた。次いで、バイアルにふたをして、180 °で30分間、マイクロ波処理を行った。次いで、反応混合物を約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを有するアセトニトリル/水系で、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を、約50mLのEtOAcと約50mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を明黄色固体として得た(74.7mg)。収率：40.8%。

10

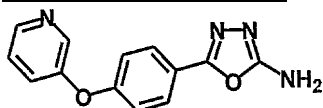
ESI-MS: [M+H]⁺ 366.23. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.06-7.08 (m, 1H), 7.31-7.33

(d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50-7.52 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.79 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.93-7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.77 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 10.96 (s, 1H)

【 0 2 2 1 】

実施例87. 5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩の合成

20



HBr

4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾヒドラジン(3.7g、16.14mmol)を、100mLの無水THFに溶解し、臭化シアンの3.0M溶液(5.38mL、16.14mmol)をシリンジを介して加えた。攪拌の5~10分以内に、オレンジ色の沈殿が形成し始める。反応混合物を還流に供し、1時間還流した。次いで、これを大気温度まで冷却し、および濾過した。収集したオレンジ色の沈殿物は、約100mLのTHF、約100mLのEtOAc、無水Et₂Oで洗浄し、真空中で乾燥させて、表題の生成物をオレンジ色固体として得た(4.40g)。収率：81.4%。

30

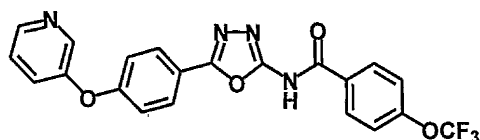
ESI-MS: [M+H]⁺ 255.05. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.27-7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H),

7.75-7.78 (dd, *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ = 5.0 Hz, 1H), 7.85-7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H), 8.59-8.60 (dd, *J*₁ = 5.0 Hz, *J*₂ = 1.0 Hz, 1H), 8.69-8.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H)

【 0 2 2 2 】

実施例88. N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドの合成

40



5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩(167.5mg、0.5mmol)を、2mLの無水ピリジン中に懸濁した。4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド(167.2mg、117 μL、0.75mmol)を溶液に直接的に加えた。この反応混合物は、少量の沈殿を伴う、オレンジ色-赤色の溶液を形成した。これを攪拌して6時間放置した。次いでこれを、約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μmシリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを含むアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た(89.0mg)。収率：

50

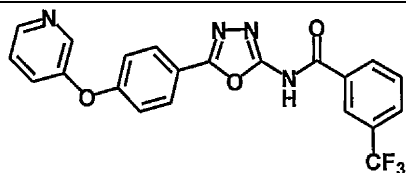
40.2%。

ESI-MS: $[M+H]^+$ 442.82. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.20-7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44-7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48-7.51 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 7.59-7.62 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz, 1H), 7.94-7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.17-8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.45-8.46 (dd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 8.48-8.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)

【 0 2 2 3 】

実施例89. N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドの合成

10



5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (167.5mg、0.5mmol) を、2mLの無水ピリジン中に懸濁した。3-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド (156.4mg、0.75mmol) を溶液に加えた。この反応混合物は、少量の白色沈殿を伴う、オレンジ色-赤色の溶液を形成した。これを攪拌して3時間放置した。次いでこれを、約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを含むアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た (50.0mg)。収率：23.4%。

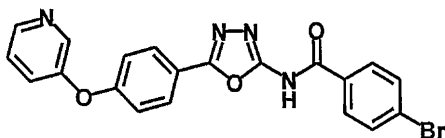
20

ESI-MS: $[M+H]^+$ 426.94. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.21-7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.49-7.51 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 7.60-7.62 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz, 1H), 7.75-7.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 3H), 8.33-8.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46-8.47 (dd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 8.48-8.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)

30

【 0 2 2 4 】

実施例90. 4-ブロモ-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-ベンズアミドの合成



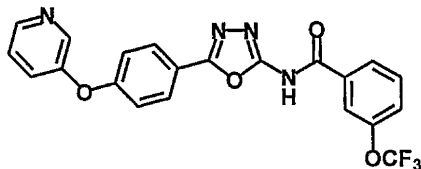
5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (167.5mg、0.5mmol) を、2mLの無水ピリジン中に懸濁した。4-ブロモベンゾイルクロリド (164.6mg、0.75mmol) を溶液に加えた。この反応混合物は、少量の白色沈殿を伴う、オレンジ色-赤色の溶液を形成した。これを攪拌して3時間放置した。次いでこれを、約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを含むアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た (46.5mg)。収率：21.2%。

40

ESI-MS: $[M+H]^+$ 438.84. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.20-7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.49-7.51 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=4.6$ Hz, 1H), 7.60-7.62 (ddd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, $J_3=1.2$ Hz, 1H), 7.68-7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.95-7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.00-8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.45-8.46 (dd, $J_1=4.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 8.48-8.49 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)

【 0 2 2 5 】

実施例91. N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-3-(トリフルオロメトキシ)-ベンズアミドの合成



10

5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (167.5mg、0.5mmol) を、2mLの無水ピリジン中に懸濁した。純粋な3-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド (117 μL) を直接的に溶液に加えた。この反応混合物は、少量の白色沈殿を伴う、オレンジ色-赤色の溶液を形成した。これを攪拌して3時間放置した。次いでこれを、約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを含むアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た (38.8mg)。収率：17.5%。

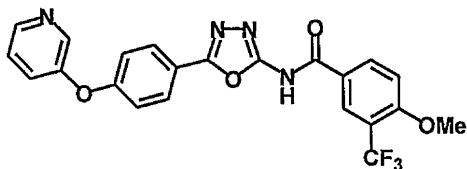
20

ESI-MS: $[M+H]^+$ 442.85. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.22-7.24 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.49-7.51 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=4.6$ Hz, 1H), 7.60-7.62 (ddd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, $J_3=1.2$ Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.68-7.71 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.97-7.98 (m, 3H), 8.08-8.10 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.46-8.47 (dd, $J_1=4.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 8.48-8.49 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)

30

【 0 2 2 6 】

実施例92. 4-メトキシ-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-3-(トリフルオロメトキシ)-ベンズアミドの合成



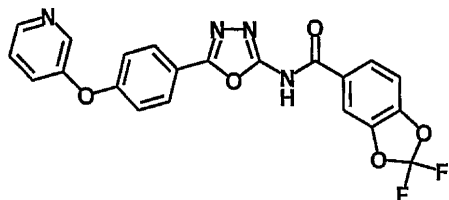
5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (167.5mg、0.5mmol) を、2mLの無水ピリジン中に懸濁した。純粋な4-メトキシ-3-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド (179.0mg、0.75mmol) を直接的に溶液に加えた。この反応混合物は、少量の白色沈殿を伴う、オレンジ色-赤色の溶液を形成した。これを攪拌して3時間放置した。次いでこれを、約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μm シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを含むアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た (37.0mg)。収率：16.2%。

40

ESI-MS: $[M+H]^+$ 456.85. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.97 (s, 3H), 7.21-7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38-7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.49-7.51 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1H), 7.60-7.62 (ddd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.8 Hz, J_3 = 1.2 Hz, 1H), 7.95-7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.34-8.35 (m, 2H), 8.46-8.47 (dd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 8.48-8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H)

【 0 2 2 7 】

実施例93. 2,2-ジフルオロ-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミドの合成



10

5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩(167.5mg、0.5mmol)を、2mLの無水ピリジン中に懸濁した。純粋な2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボニルクロリド(165.4mg、0.75mmol)を直接的に溶液に加えた。この反応混合物は、少量の白色沈殿を伴う、オレンジ色-赤色の溶液を形成した。これを攪拌して3時間放置した。次いでこれを、約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを含むアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た(27.0mg)。収率：12.3%。

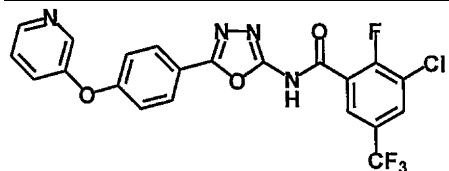
20

ESI-MS: $[M+H]^+$ 456.85. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.19-7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.58-7.60 (ddd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.8 Hz, J_3 = 1.2 Hz, 1H), 7.93-7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99-8.01 (m, 2H), 8.45-8.46 (dd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 8.48-8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H)

30

【 0 2 2 8 】

実施例94. 3-クロロ-2-フルオロ-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-ベンズアミドの合成



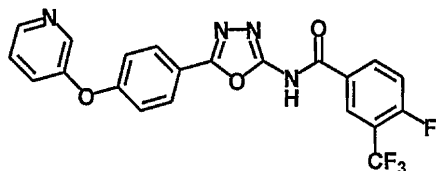
5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩(167.5mg、0.5mmol)を、2mLの無水ピリジン中に懸濁した。純粋な3-クロロ-2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド(250 μ L)を直接的に溶液に加えた。この反応混合物は、少量の白色沈殿を伴う、オレンジ色-赤色の溶液を形成した。これを攪拌して18時間放置した。次いでこれを、約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを含むアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た(83.4mg)。収率：34.8%。

40

ESI-MS: $[M+H]^+$ 480.71. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.18-7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47-7.50 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 7.58-7.60 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz, 1H), 7.92-7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.44-8.45 (dd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 8.47-8.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)

【 0 2 2 9 】

実施例95. 4-フルオロ-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミドの合成



10

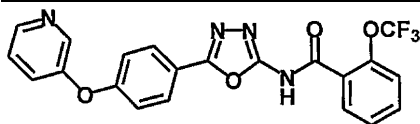
5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (167.5mg、0.5mmol) を、2mLの無水ピリジン中に懸濁した。純粋な4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (200 μ L) を直接的に溶液に加えた。これを攪拌して18時間放置した。この反応混合物は、黄色沈殿を伴う、赤色の溶液を形成した。次いでこれを、約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを含むアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た (105.1mg)。収率：47.3%。

20

ESI-MS: $[M+H]^+$ 444.79. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.18-7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47-7.50 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.93-7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.40-8.43 (m, 1H), 8.43-8.45 (dd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 8.47-8.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)

【 0 2 3 0 】

実施例96. N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-2-(トリフルオロメトキシ)-ベンズアミドの合成



30

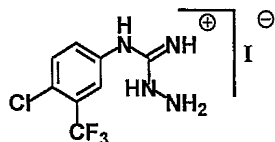
5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (167.5mg、0.5mmol) を、2mLの無水ピリジン中に懸濁した。純粋な2-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド (100 μ L) を直接的に溶液に加えた。これを攪拌して18時間放置した。この反応混合物は、黄色沈殿を伴う、オレンジ色の溶液を形成した。次いでこれを、約1mLのMeOHで希釈し、0.22 μ シリンジフィルターを通して濾過し、および0.01% TFAを含むアセトニトリル/水混合物を使用して、逆相調製用HPLCによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、約40mLのEtOAcと約40mLの飽和水性NaHCO₃の間で分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、および濾過した。溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を黄色固体として得た (20.2mg)。収率：9.1%。

40

ESI-MS: $[M+H]^+$ 443.04. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.22-7.24 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 4H), 7.60-7.63 (ddd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, $J_3=1.2$ Hz, 1H), 7.69-7.71 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.80-7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.94-7.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.47-8.49 (m, 2H)

【 0 2 3 1 】

実施例97. N-アミノ-N'-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-グアニジンヨウ化水素酸塩の合成

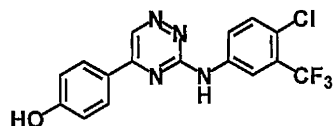


10

50mLの無水EtOH中の2.54g 4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルチオウレア、0.62 ml ヨードメタンの混合物を1時間還流して、1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-S-メチルイソチオウレアヨウ化水素酸塩を得た。次いで、これを大気温度まで冷却し、0.35gの98%ヒドラジンを処理し、初期のMeSHの激しい発生が収まるまで、攪拌しながら穏やかに加熱し、次いで、さらに1時間還流した。

【 0 2 3 2 】

実施例98. 4-(3-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-5-イル)フェノールの合成



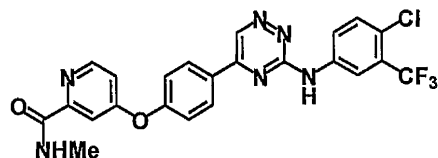
20

N-アミノ-N'-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-グアニジンヨウ化水素酸塩は、メタノール/水の1:1混合物中で、約1.0~1.5当量の4-ヒドロキシ-フェニルグリオキサールとともに反応させることができ、表題の生成物を産生する。この生成物は、沈殿によって、または酢酸エチル、塩化メチレンもしくはジエチルエーテルのような多数の溶媒を用いる抽出によって、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離することができる。

30

【 0 2 3 3 】

実施例99. 4-[4-(3-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ]-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの合成



40

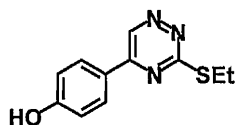
7.23g(19.73mmol)の4-(3-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-5-イル)フェノールは、アルゴン雰囲気下で、80mLの無水DMF中で溶解することができる。2.44g(21.71mmol、1.1当量)の固体tert-ブトキシドカリウムは、溶液に加えることができる。得られる混合物は、約100℃まで加熱し、その温度で15分間攪拌することができる。次いで、10mLの無水DMF中の3.7g(21.71mmol、1.1当量)の4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの溶液、続いて3.28g(23.68mmol、1.2当量)の無水 K_2CO_3 を加えることができる。この反応混合物は、140℃で30時間、加熱することができる。反応の進行は、LC/MSによってモニターすることができる。次いで、これは、大気温度まで冷却することができる。得られる混合物は、500mLの水および100mLの酢酸エチルに注ぐことができる。この水層は、酢酸エチル、塩化メチレンまたはエーテルのような多数の溶媒を用いて抽出することができる。合わせた抽出物は、100mLの水で3回、次いでブラインで洗浄

50

し、および無水硫酸ナトリウム上で乾燥させることができる。溶媒は、真空中で除去され、粗4-[4-(3-フェニルアミノ-[1,2,4]トリアジン-6-イル)-フェノキシ]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミンを生じることができる。生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製することができる。当業者は、どの溶媒がクロマトグラフィー精製における溶離液として使用することができるかを決定することができる。

【0234】

実施例100. 4-(3-エチルスルファニル-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノールの合成

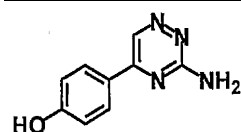


10

1.0~1.5当量の4-ヒドロキシフェニルグリオキサールは、1.0~2.0当量の K_2CO_3 を有する、メタノール/水の1:1混合物中の1-アミノ-S-エチルイソチオウレア臭化水素酸塩と反応させ、4-(3-エチルスルファニル-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノールを生じることができる。この生成物は、当業者に公知である多数の方法、例えば、沈殿、または酢酸エチル、塩化メチレン、もしくはジエチルエーテルのような多数の溶媒を用いる抽出、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離することができる。

【0235】

実施例101. 4-(3-アミノ-[1,2,4]トリアジン-5-イル)フェノールの合成

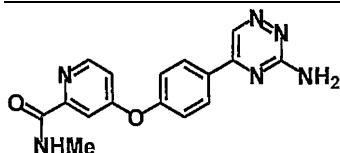


20

1.0当量の4-(3-エチルスルファニル-[1,2,4]トリアジン-6-イル)-フェノールは、ジオキササン中の1~5当量のアンモニアと反応して、4-(3-アミノ-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノールを与えることができる。この生成物は、当業者に公知である多数の方法、例えば、沈殿、または酢酸エチル、塩化メチレン、もしくはジエチルエーテルのような多数の溶媒を用いる抽出、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離することができる。

【0236】

実施例102. 4-[4-(3-アミノ-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの合成



30

3.71g(19.73mmol)の4-(3-アミノ-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノールは、アルゴン雰囲気下で、80mLの無水DMFに溶解することができる。2.44g(21.71mmol、1.1当量)の固体tert-ブトキシドカリウムは、溶液に加えることができる。得られる混合物は、約100℃まで加熱し、その温度で15分間攪拌することができる。次いで、10mLの無水DMF中の3.7g(21.71mmol、1.1当量)の4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミドの溶液、続いて3.28g(23.68mmol、1.2当量)の無水 K_2CO_3 を加えることができる。この反応混合物は、140℃で30時間、加熱することができる。反応の進行は、LC/MSによってモニターすることができる。次いで、これは、大気温度まで冷却することができる。得られる混合物は、500mLの水および100mLの酢酸エチルに注ぐことができる。この水層は、酢酸エチル、塩化メチレンまたはエーテルのような多数の溶媒を用いて抽出することができる。合わせた抽出物は、100mLの水で3回、次いでブラインで洗浄し、および無水硫酸ナトリウム上で乾燥させることができる。溶媒は、真空中で除去され、4-[4-(3-アミノ-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドを生じることができる。生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製することができる。当業者は、どの溶

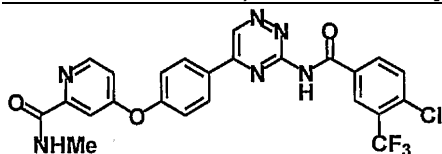
40

50

媒がクロマトグラフィー精製における溶離液として使用することができるかを決定することができる。

【0237】

実施例103. 4-[4-(3-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの合成



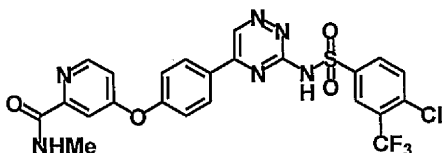
10

108.6mg(0.337mmol、1.0当量)の4-[4-(3-アミノ-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドは、約100℃まで加熱しながら、2mLの無水DMFに溶解することができる。45.4mg(0.405mmol、1.2当量)の固体t-BuOK、続いて0.405mmol(1.2当量)の4-クロロ-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリドは、この溶液に加えることができる。これは、大気温度で1~2時間攪拌することができる。生成物は、当業者に公知である多数の方法、例えば、沈殿、または酢酸エチル、塩化メチレン、もしくはジエチルエーテルのような多数の溶媒を用いる抽出、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー、または逆相調製用HPLCクロマトグラフィーによって単離することができる。

【0238】

実施例104. 4-{4-[3-({[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アミド)-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノキシ}-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの合成

20



108.6mg(0.337mmol、1.0当量)の4-[4-(3-アミノ-[1,2,4]トリアジン-5-イル)-フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドは、約100℃まで加熱しながら、2mLの無水ピリジンに溶解することができる。0.405mmol(1.2当量)の4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルクロリドを加えることができる。この反応混合物は、大気温度で1~2時間攪拌することができる。生成物は、当業者に公知である多数の方法、例えば、沈殿、または酢酸エチル、塩化メチレン、もしくはジエチルエーテルのような多数の溶媒を用いる抽出、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー、または逆相調製用HPLCクロマトグラフィーによって単離することができる。

30

【0239】

実施例105. 細胞アッセイにおけるMAPK経路の阻害の試験

一般構造(B)によって説明されるいくつかの化合物は、細胞アッセイにおけるMAPK経路の阻害について試験した。ウェスタンブロット：初期継代初代ヒト臍静脈内皮細胞(HUVEC)を、SingleQuots (Cambrex, East Rutherford, NJ)、10% FBS、10mM HEPES、および50 μg/ml ゲンタマイシンを含むEGM-2中で維持した。阻害剤との細胞の処理の前に、血清含有完全培地を無血清およびSingleQuotを含まない培地で置き換えることによって、HUVECを18時間飢餓状態にした。飢餓状態の細胞を、種々の濃度(0~20 μM)の阻害剤で60分間前処理した。次に、HUVECを50ng/ml VEGFまたはFGF(Peprotech, Rocky Hill, NJ)で6分間処理し、細胞をすぐに氷冷PBSで洗浄した。細胞を、100mM Tris pH 7.5、150mM NaCl、1mM EDTA、1% デオキシコール酸、1% Triton X-100、0.1% SDS、2 mM PMSF、1つのComplete-Miniプロテアーゼ阻害剤タブレット(Roche, Indianapolis, IN; 1タブレット/7 mlの溶解緩衝液)およびホスファターゼ阻害剤NaF(500mM)およびオルトバナジウム酸(1mM)を含む氷冷RIPA緩衝液で溶解した。細胞をかき取り、溶解物を移し、15,000gで10分間遠心分離した。上清を新たなチューブに移し、タンパク質濃度を、BCAタンパク質試薬(Pierce, Rockford, IL)を使用して定量した。20 μgの総タンパク質を含む細胞溶解物を、10%SDS-PAGEに

40

50

よって分離し、ニトロセルロースに転写し、およびTBST中の5%ミルク中でブロックした。一次抗体として使用した、抗ホスホ-ERK Thr 202/Tyr 204(Cell Signaling, Beverly, MA)、抗ホスホ-MEK Ser217/221 (Cell Signaling)、およびc-Raf (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA)を、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合体化ヤギ抗マウスまたはウサギ二次抗体で検出し、バンドを、SuperSignal West Pico化学発光試薬システム(Pierce)およびKodak X線フィルム(Rochester, NY)を使用して可視化した。

【0240】

Bay 43-9006(Raf/FGF阻害剤)は、このアッセイで試験したときに、200から300nMの間のIC₅₀を有するp-MEKおよびp-ERKの発現の減少を示した。U0126(MEK阻害剤)は、200から300nMの間のIC₅₀を有するp-Erkレベルの減少を示したのに対して、p-MEKレベルは影響されなかった。結果を表1に示す。見ることにできるように、本発明の化合物は、400nMから20μMの間のIC₅₀を有するp-MEKおよびp-ERKのレベルの減少を示した。

10

【0241】

実施例106. 細胞生存度アッセイ

一般構造(B)によって説明されるいくつかの化合物は、細胞生存度について試験した。XTTアッセイ: HUVECは、I型コラーゲンで処理された組織培養処理された96ウェルプレートのウェルあたり10,000細胞で播種し、上記のように完全EGM-2培地中で一晩増殖させた。翌朝、阻害剤を、DMSOを用いて段階希釈し、1%の最終DMSO濃度で細胞に加えた。72時間後、XTTアッセイ(Sigma, St. Louis, MO)を用いて細胞生存度を測定した。細胞はまた、観察されたXTTの傾向に対して形態学的な違いを比較するために、写真撮影した。IC₅₀値の決定は、定量用ソフトウェア(Prism software package, GraphPad Software, San Diego CA)を用いて実施した。いくつかの阻害剤は、細胞増殖をブロックし、1μMよりも低い濃度でアポトーシスを誘導し、この観察を確認するために実験は3回反復した。本発明の化合物は、このアッセイにおいて、100nMから40μMの間のIC₅₀を示した(表2)。

20

【0242】

(表2) 実施例105および106についての結果

例	ウェスタンブロット	HUVEC細胞増殖の 阻害 (IC50)
4-{4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル] フェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	10uMで活性	2.85 uM
4-{4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-4H- [1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ]-フェノキシ}- ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	活性なし	2.2 uM
(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-{5-[4- (ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4] トリアゾール-3-イル]-アミン	5uMで活性	1.81 uM
4-{4-[5-(4-トリフルオロメトキシ- フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル] フェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	活性なし	> 40 uM
{5-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-4H-[1,2,4] トリアゾール-3-イル}-(4-トリフルオロメトキシ- フェニル)-アミン	活性なし	> 40 uM
6-{4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)- 4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}- ピリダジン-3-イルアミン	活性なし	> 20 uM
6-{4-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)- 4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ}- ピリミジン-2,4-ジアミン	活性なし	6.0 uM
6-[4-((5-[4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル-4H- 1,2,4-トリアゾール-3-イル]アミノ)フェノキシ] ピリミジン-2,4-ジアミン	活性なし	6.58 uM
6-{4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル] フェノキシ}ピリミジン-2,4-ジアミン	5uMで活性	0.089 uM
6-{4-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル] フェノキシ}ピリダジン-3-イルアミン	活性なし	1.79 uM
4-{3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル] フェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド	活性なし	> 20 uM
6-{3-[5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル- フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル] フェノキシ}ピリミジン-2,4-ジアミン	5uMで活性	0.404 uM

10

20

30

40

(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[5-[3-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アミン	5uMで活性	1.79 uM
6-[3-[5-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェノキシ]-ピリダジン-3-イルアミン	活性なし	> 10 uM
6-[4-(5-([4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-フェノキシ]-ピリミジン-2,4-ジアミン	5uMで活性	1.57 uM
N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	5uMで活性	1.72 uM
N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	5uMで活性	8.6 uM
N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	5uMで活性	9.65 uM
4-[4-(5-([4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド	5uMで活性	5.6 uM
6-[4-([5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アミノ)フェノキシ]-ピリミジン-2,4-ジアミン	5uMで活性	9.57 uM
5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン	活性なし	> 40 uM
5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン	5uMで活性	> 10 uM
6-[4-([5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アミノ)フェノキシ]-ピリダジン-3-アミン	5uMで活性	> 40 uM
4-[4-([5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]アミノ)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド	活性なし	> 40 uM
5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン	5uMで活性	> 40 uM

10

20

30

40

6-[4-(5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]ピリミジン-2,4-ジアミン	5uMで活性	> 10 uM
5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	5uMで活性	> 10 uM
6-[4-(5-((4-クロロフェニル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]ピリミジン-2,4-ジアミン	5uMで活性	2.6 uM
5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-N-[4-クロロフェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	5uMで活性	> 20 uM
6-(4-(5-[(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ)ピリミジン-2,4-ジアミン	活性なし	~ 20 uM
5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	活性なし	~ 20 uM
6-(4-(5-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ)ピリミジン-2,4-ジアミン	5uMで活性	~ 20 uM
5-[4-(ピリミジン-5-イルオキシ)フェニル]-N-[2-クロロフェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	5uMで活性	~ 20 uM
5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-N-[4-クロロフェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	10uMで活性	9.6 uM
5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-N-[3-トリフルオロメチル-フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	10uMで活性	> 20 uM
5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	10uMで活性ではない	> 40 uM
N-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド	10uMで活性ではない	> 40 uM
N-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド	10uMで活性	> 40 uM

10

20

30

40

4-ブromo-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-ベンズアミド	10 μ Mで活性ではない	> 40 μ M
N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-3-(トリフルオロメトキシ)-ベンズアミド	10 μ Mで活性ではない	> 40 μ M
4-メトキシ-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド	10 μ Mで活性	> 40 μ M
2,2-ジフルオロ-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド	10 μ Mで活性ではない	> 40 μ M
3-クロロ-2-フルオロ-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド	10 μ Mで活性ではない	> 40 μ M
4-フルオロ-N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-3-(トリフルオロメトキシ)-ベンズアミド	10 μ Mで活性	~ 20 μ M
N-{5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-2-(トリフルオロメトキシ)-ベンズアミド	10 μ Mで活性ではない	~ 20 μ M

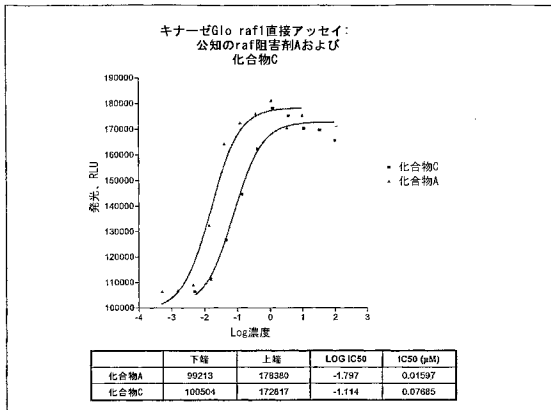
10

20

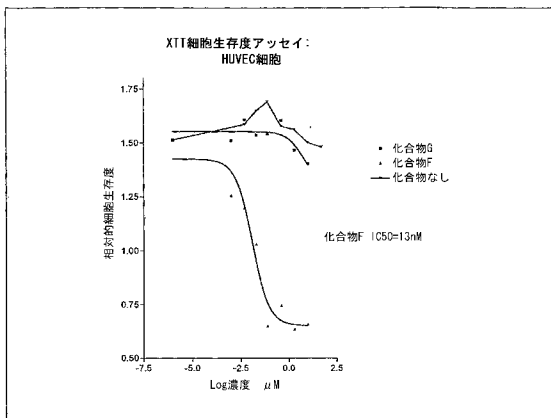
【 0 2 4 3 】

本発明は上記の実施例を参照して説明されてきたが、改変およびバリエーションが本発明の精神および範囲の中に含まれることが理解される。従って、本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【図 1】



【図 2】



【手続補正書】

【提出日】平成24年5月30日(2012.5.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

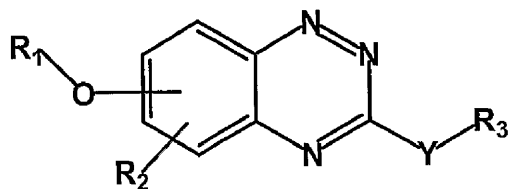
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

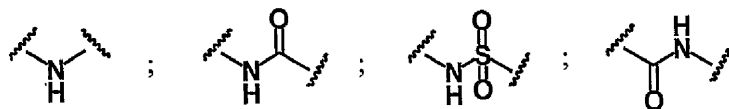
構造(A):



(A)

を有する化合物もしくはそのN-オキシド、N,N'-ジオキシド、N,N',N''-トリオキシド、またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

Yは存在しないか、または



からなる群より選択される部分であり；

R_1 は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される置換基であり；

R_2 は、水素、ヒドロキシル、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、および $-C\equiv N$ からなる群より選択される置換基であり；かつ

R_3 は、アリール、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換複素環、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される置換基である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

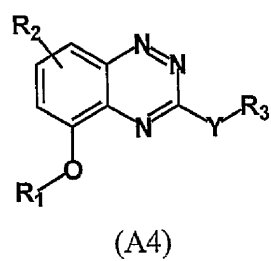
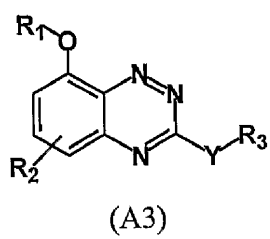
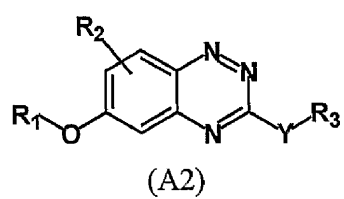
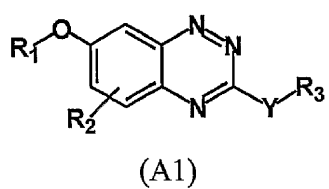
R_1 が、 C_6 - C_{12} アリール；N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する C_3 - C_{12} ヘテロアリール、N、SおよびOから選択される0~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{10} シクロアルキル、置換 C_6 - C_{12} アリール、N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリール、 C_7 - C_{24} アラルキル； C_7 - C_{24} アルキルアリール；置換 C_7 - C_{24} アラルキル；および置換 C_7 - C_{24} アルカリルからなる群より選択され、

R_3 が、 C_6 - C_{12} アリール；N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する C_3 - C_{12} ヘテロアリール、N、SおよびOから選択される0~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{10} シクロアルキル、置換 C_6 - C_{12} アリール、N、SおよびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する置換 C_3 - C_{12} ヘテロアリール、 C_7 - C_{24} アラルキル； C_7 - C_{24} アルキルアリール；置換 C_7 - C_{24} アラルキル；および置換 C_7 - C_{24} アルカリルからなる群より選択される、

請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

構造(A)を有する化合物が、構造(A1)、(A2)、(A3)、および(A4)：

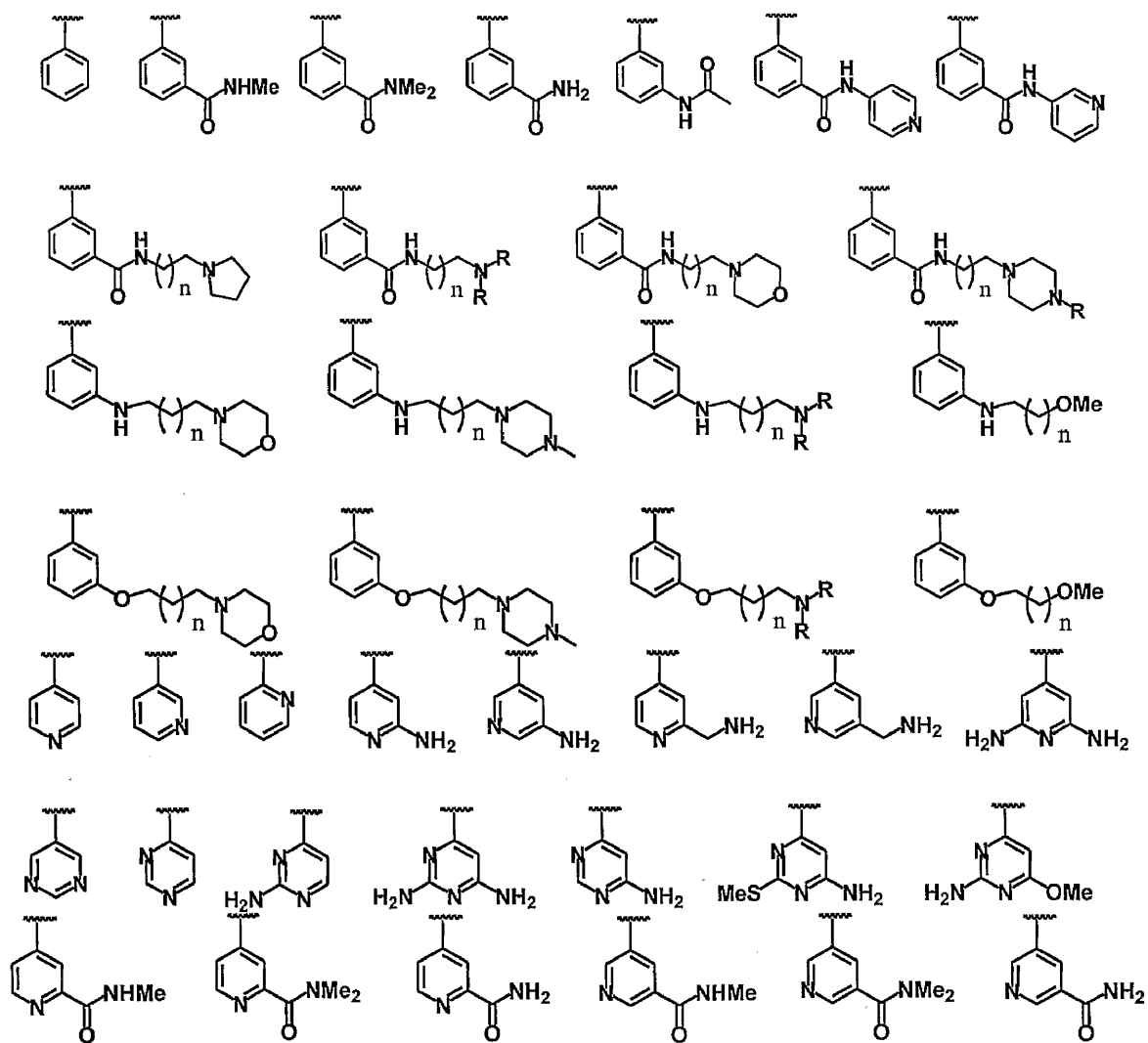


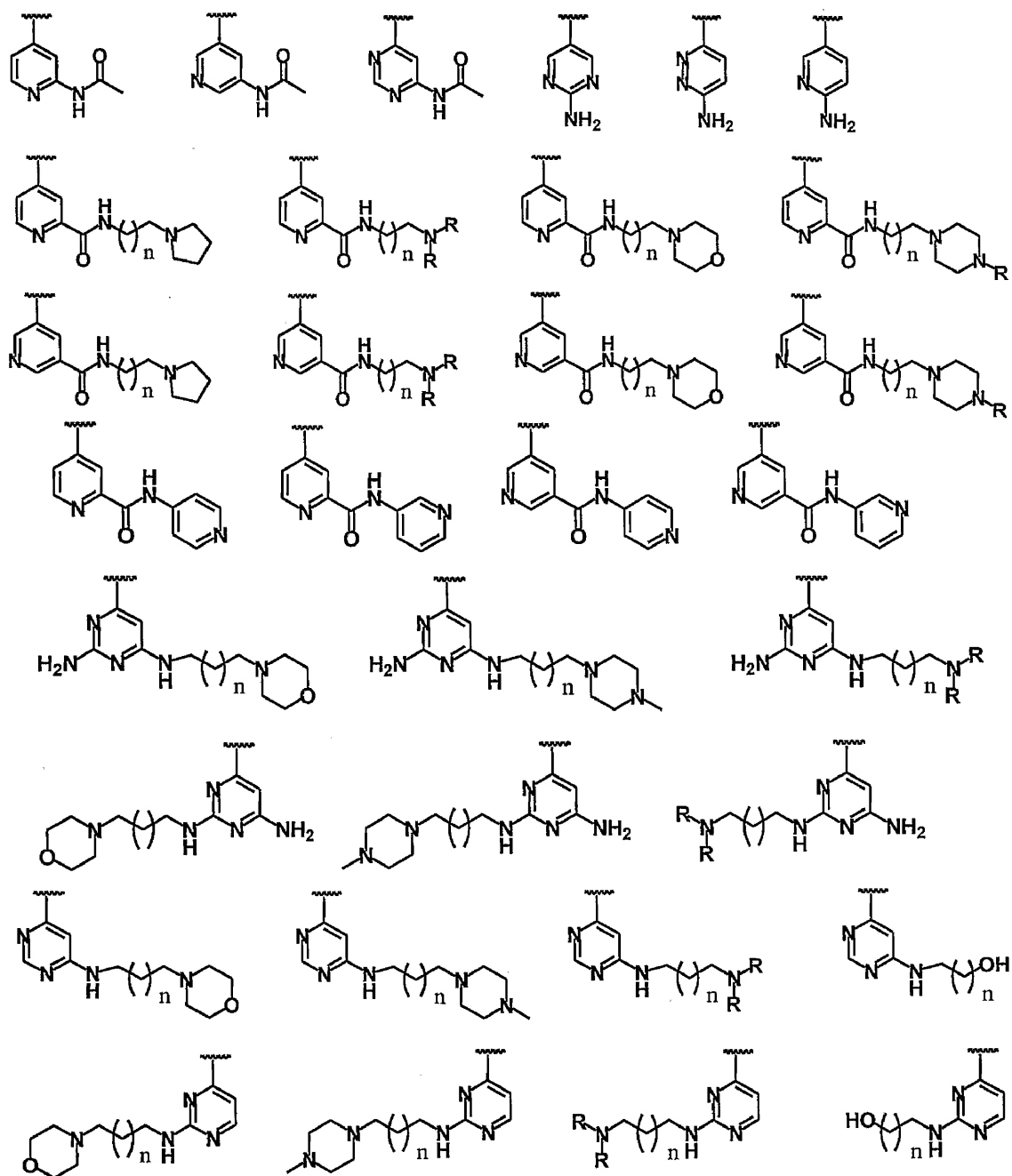
を有する化合物の群より選択される、請求項1記載の化合物。

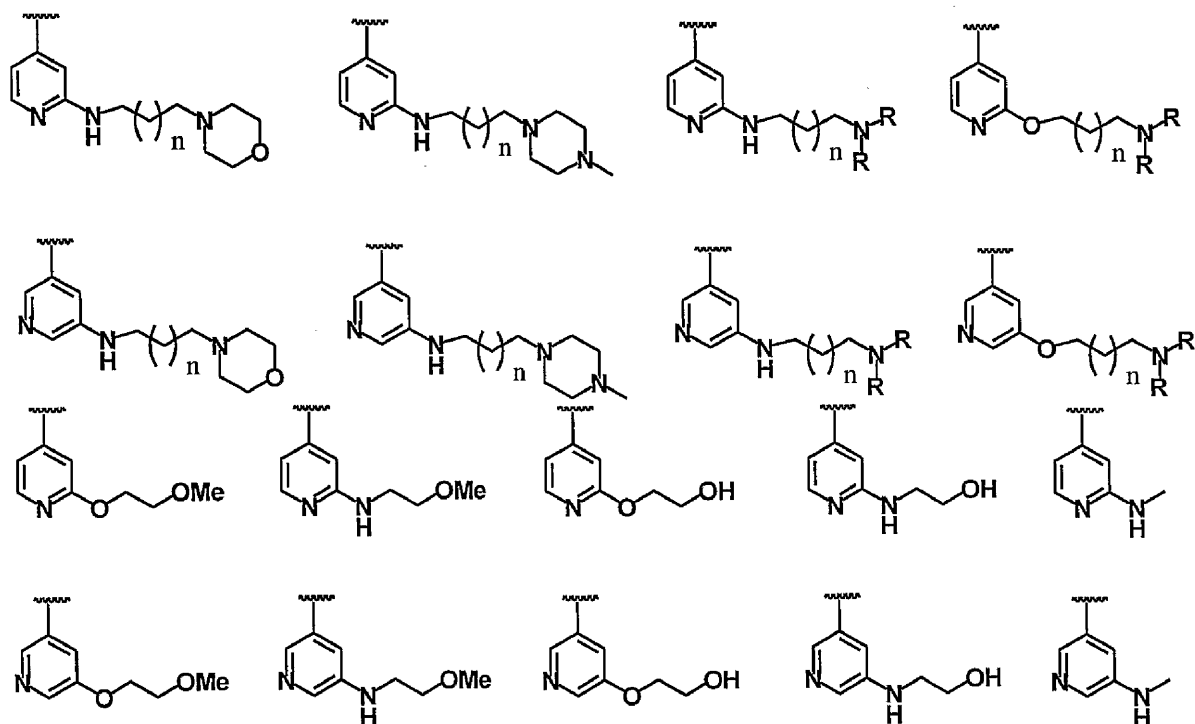
【請求項4】

構造(A1)を有する、請求項3記載の化合物であって、
式中、

R₁は

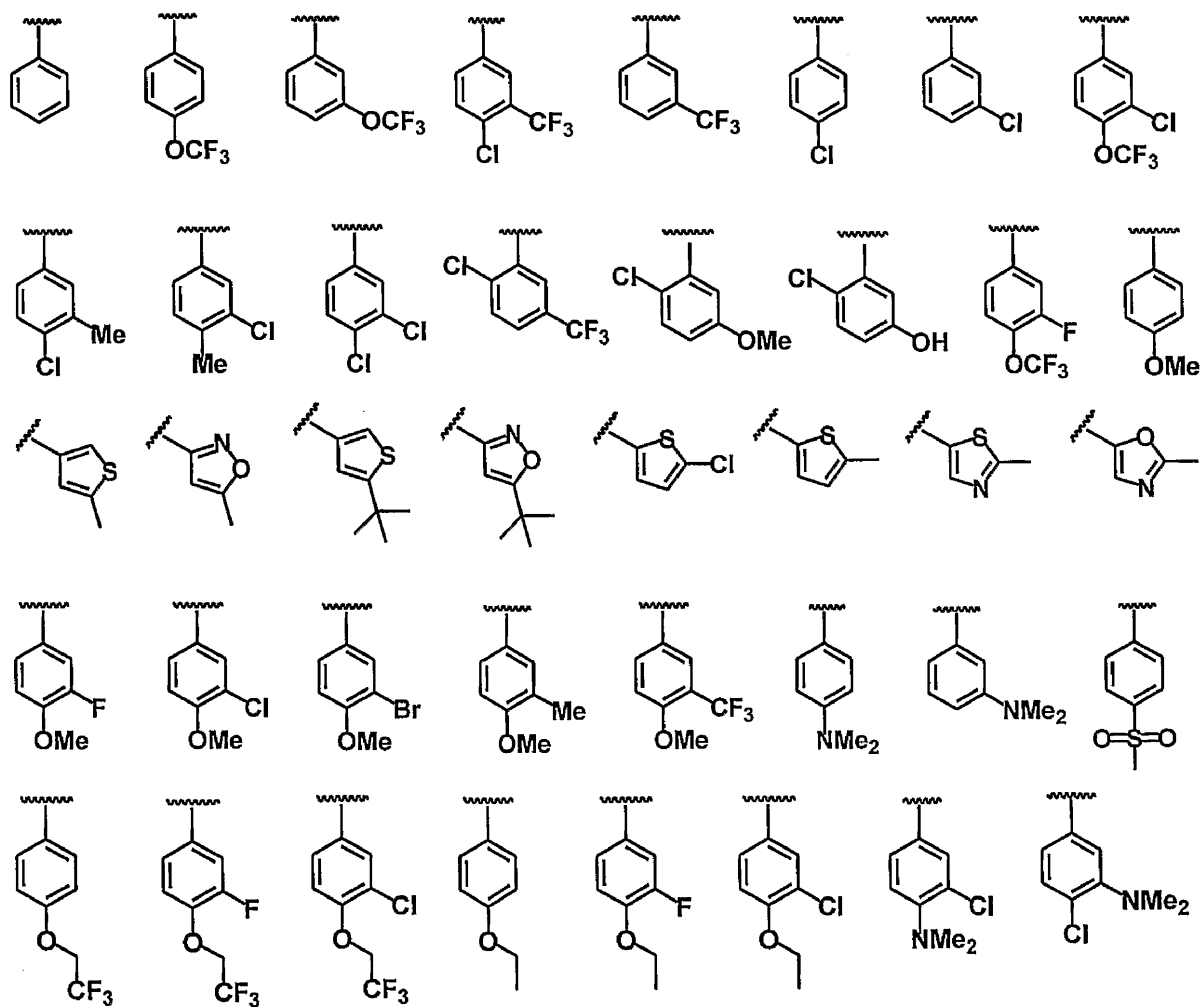


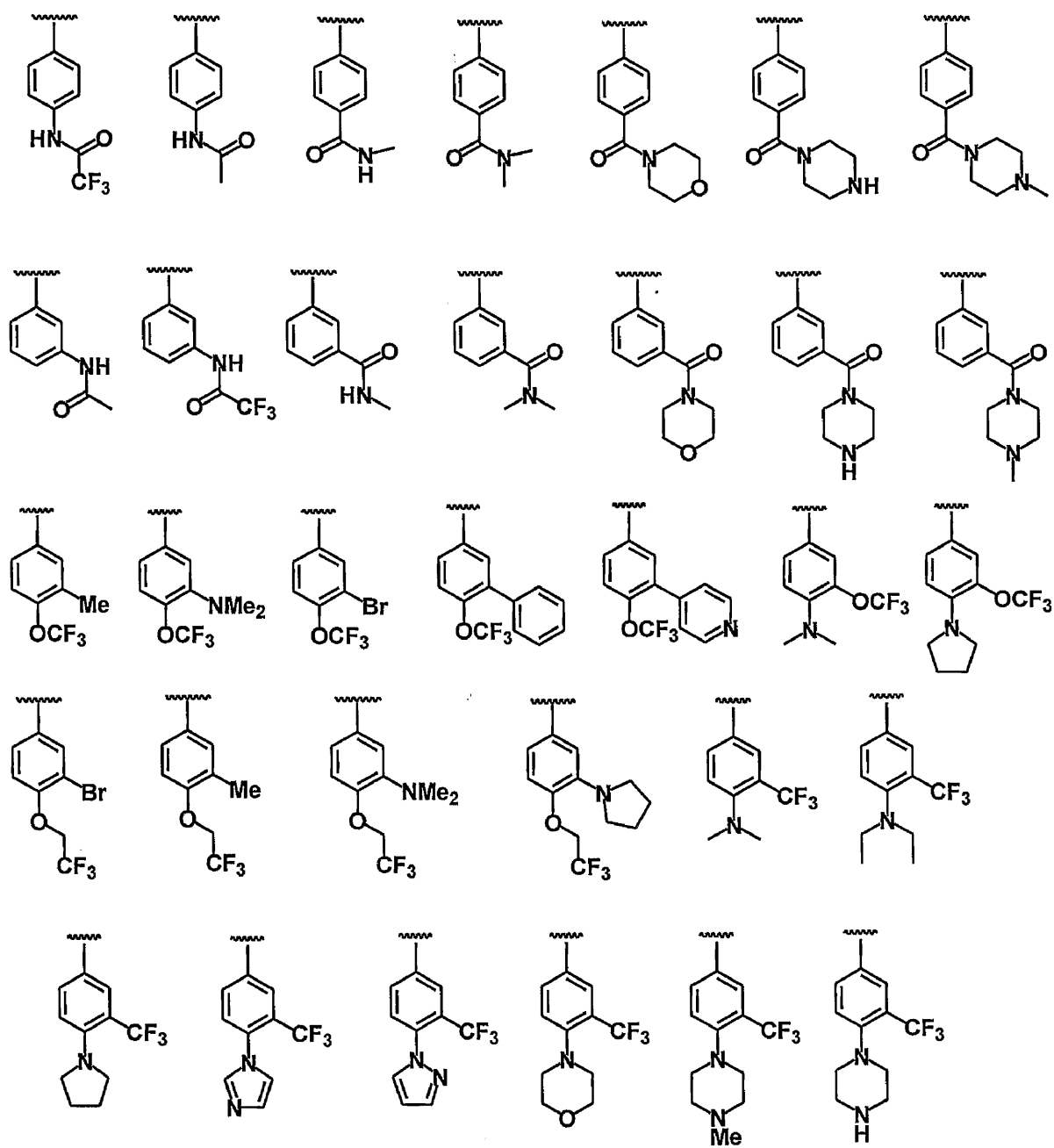


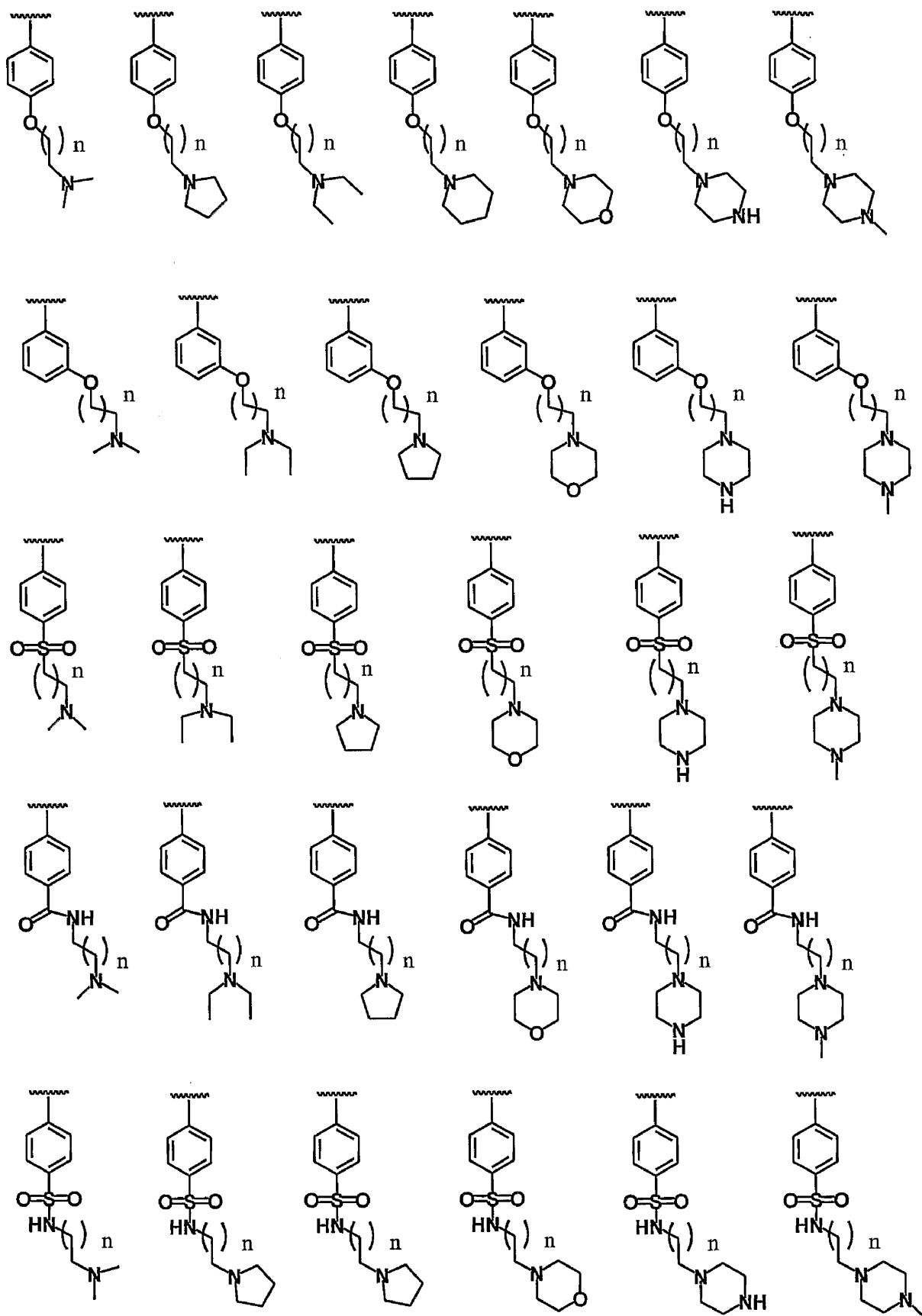


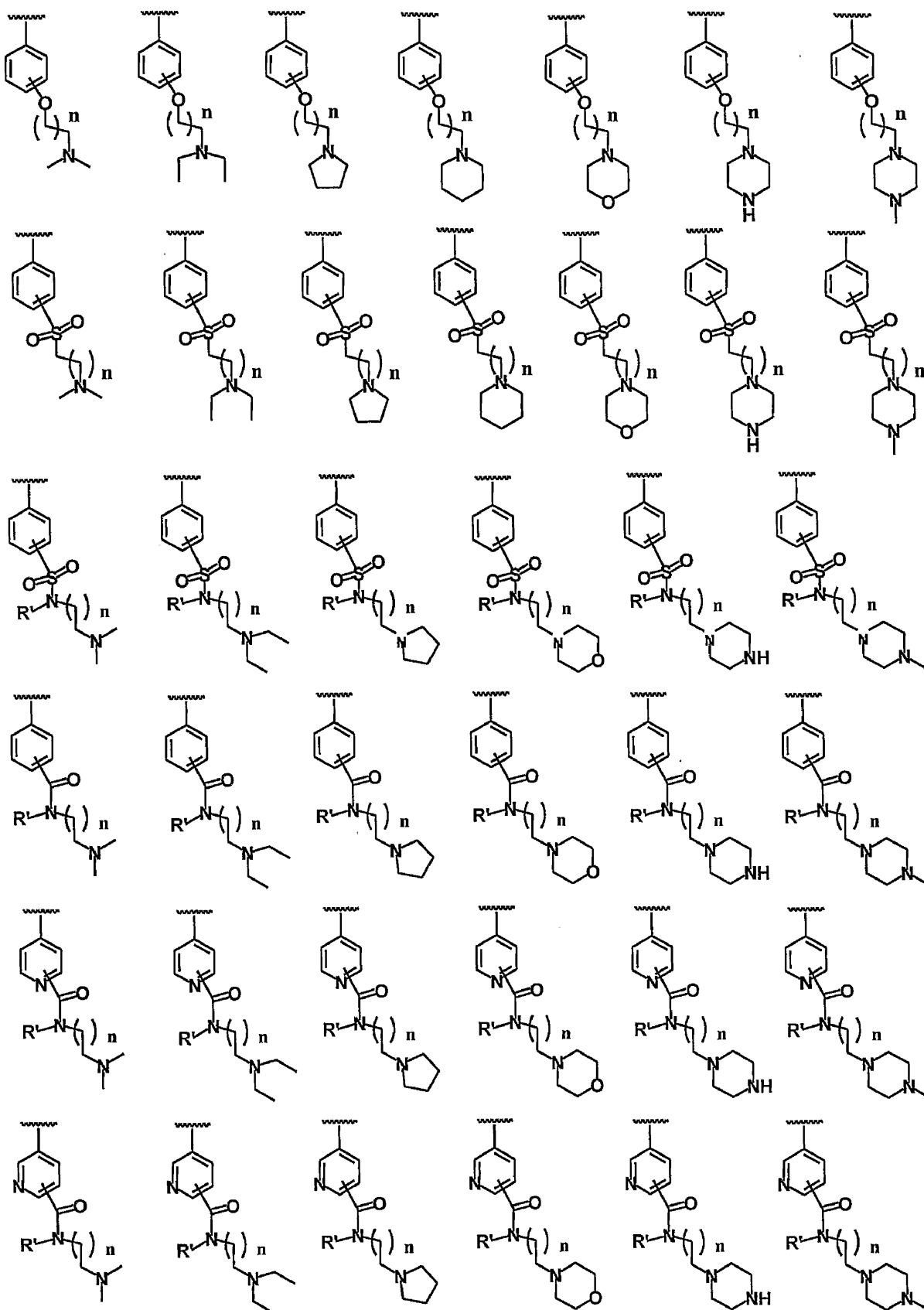
からなる群より選択され；

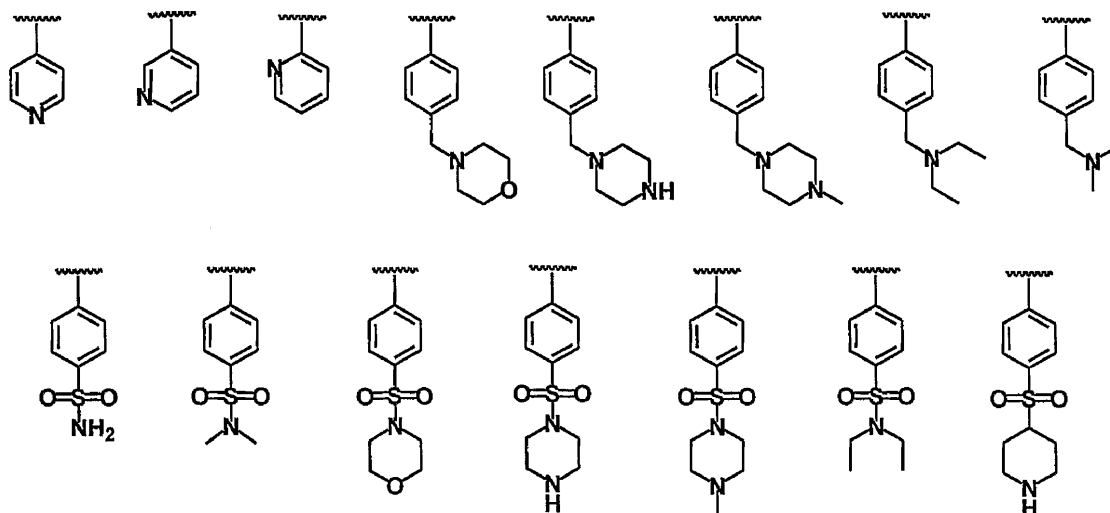
R₃は









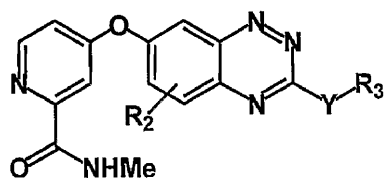


からなる群より選択され；かつ

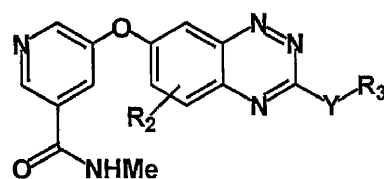
nは0、1、2、および3からなる群より選択される整数である、化合物。

【請求項5】

構造(A1)を有する化合物が構造(1)および(2)：



(1)

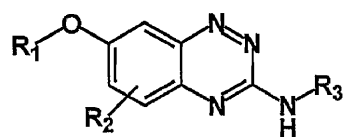


(2)

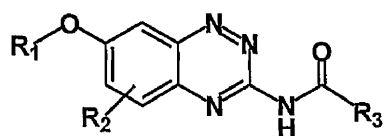
を有する化合物からなる群より選択される、請求項3記載の化合物。

【請求項6】

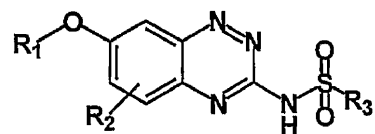
構造(A1)を有する化合物が構造(3)、(4)、(5)および(6)：



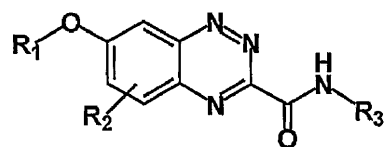
(3)



(4)



(5)

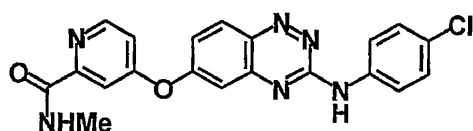


(6)

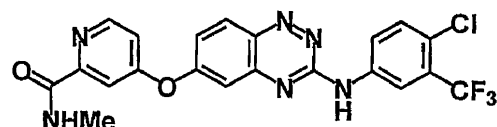
を有する化合物からなる群より選択される、請求項3記載の化合物。

【請求項7】

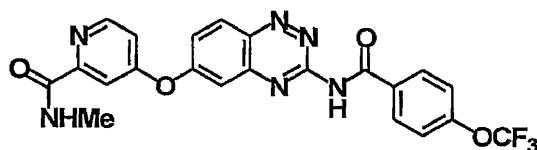
構造(A1)を有する化合物が構造(7)～(16)：



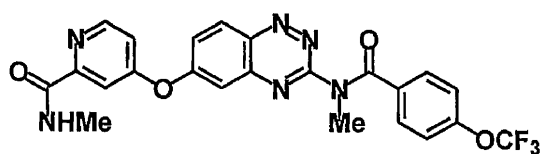
(7)



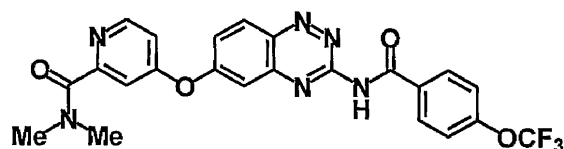
(8)



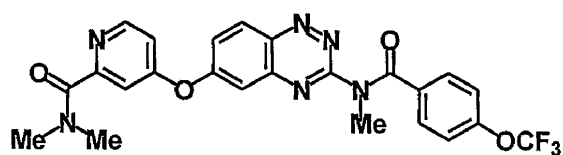
(9)



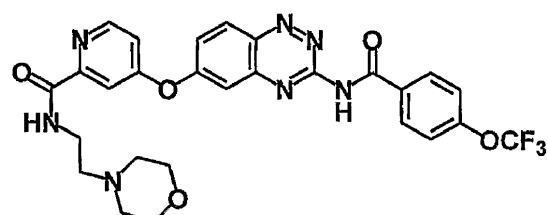
(10)



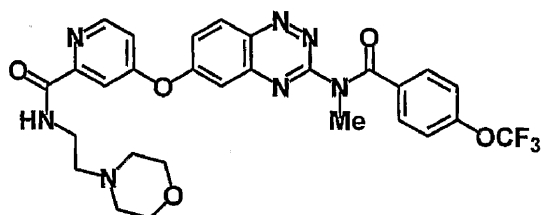
(11)



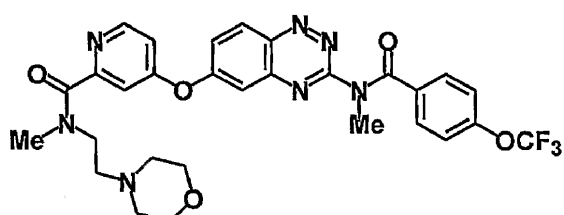
(12)



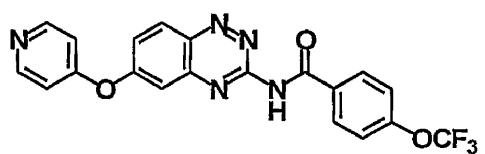
(13)



(14)



(15)



(16)

を有する化合物からなる群より選択される、請求項3記載の化合物。

【請求項 8】

障害を治療するための組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物もしくはその組合せ、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、結晶型塩および個々のジアステレオマーを含む組成物。

【請求項 9】

障害が、癌、眼疾患、炎症、乾癬、およびウイルス感染からなる群より選択される、請求項 8 記載の組成物。

【請求項 10】

癌が、消化管/胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ

腫、白血病、腎臓癌、肺癌、筋肉腫、骨肉腫、膀胱癌または脳腫瘍である、請求項9記載の組成物。

【請求項 1 1】

障害がキナーゼと関連している、請求項8記載の組成物。

【請求項 1 2】

障害がMAPKキナーゼ経路と関連している、請求項1 1記載の組成物。

【請求項 1 3】

薬学的に許容されるキャリア中に請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物またはその任意の組み合わせにおいて示される化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物もしくはその任意の組み合わせにおいて示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、結晶型塩および個々のジアステレオマー、ならびに薬学的に許容されるキャリアの組み合わせを合わせる工程を含む、薬学的組成物を作製するための方法。

【請求項 1 5】

被験体における癌または腫瘍を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物またはその任意の組み合わせにおいて示される化合物と組み合わせて、有効量の治療抗体、化学療法剤または免疫毒性剤を含む組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(72)発明者 ドネプロブスカイア エレーナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン ディエゴ ウェルファーノ アベニュー 4 0 7 0

2 0 5

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB07 BB08 BB09 CC41 CC44 CC51 CC58 CC92
DD12 DD29 DD44 EE01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA331 ZA332 ZA891 ZA892 ZB072 ZB111 ZB112
ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB331 ZB332 ZC202
4C086 AA01 AA02 AA03 BC60 BC64 BC67 BC71 BC73 GA02 GA04
GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA89 ZB11
ZB26 ZB27 ZB33