

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-503591

(P2008-503591A)

(43) 公表日 平成20年2月7日 (2008. 2. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 271/12 (2006. 01)	C O 7 D 271/12 C S P	4 C O 5 6
A 6 1 K 31/4245 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4245	4 C O 6 3
C O 7 D 413/12 (2006. 01)	C O 7 D 413/12	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/496 (2006. 01)	A 6 1 K 31/496	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 174 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-518253 (P2007-518253)	(71) 出願人	504294145
(86) (22) 出願日	平成17年6月22日 (2005. 6. 22)		ライジェル ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月6日 (2007. 2. 6)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/022157		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(87) 国際公開番号	W02006/002284		80, サウス サン フランシスコ,
(87) 国際公開日	平成18年1月5日 (2006. 1. 5)		ヴェテランズ ブールバード 1180
(31) 優先権主張番号	60/582, 261	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成16年6月22日 (2004. 6. 22)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/646, 102		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成17年1月21日 (2005. 1. 21)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ユビキチンリガーゼ阻害剤

(57) 【要約】

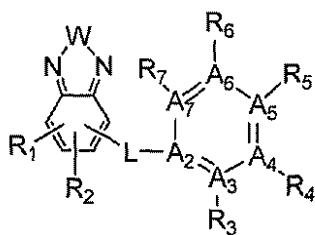
本発明は、ユビキチン因子阻害剤（特に、ユビキチンリガーゼ阻害剤）として有用な化合物および医薬組成物を記述する。本発明の化合物および医薬組成物は、ユビキチン結合が関与している生物体の生化学的経路（例えば、シグナル伝達系）の阻害剤として、有用である。本発明はまた、ユビキチン結合の阻害が必要な状態を治療するための本発明の化合物および医薬組成物の使用を包含する。さらに、本発明は、細胞におけるユビキチン結合を阻害する方法を包含し、該方法は、ユビキチン結合の阻害が望ましい細胞を、本発明の化合物または医薬組成物と接触させる工程を包含する。特に、これらの化合物および医薬組成物は、T R A F 6 のユビキチンリガーゼ活性を阻害するのに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ：

【化 1】



I

10

ここで、

(A)：

Lは、共有結合、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-SO_2N(H)-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-N(H)-C(O)-$ 、 $-N(H)-C(O)-N(H)-$ 、 $-N(H)SO_2-$ 、 $-N(H)(C_1\sim C_6$ アルキル) SO_2- である；

Wは、 $-O-$ または $-S(O)_{0\sim 2}$ である；

20

A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 は、別個に、炭素または窒素であるが、但し、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 のいずれか1個が窒素であり、それに結合するR基が存在しないとき、または A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 のいずれか1個が窒素であり、それに結合するR部分が存在するとき、該窒素は、正電荷を有し、そして四級アンモニウムである；

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_1\sim C_6$ アルキル-アリール、 $-S$ -アリール、 $-S$ -ヘテロアリール、 $S-C_1\sim C_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキル-アリール、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール- SO_2-OH 、 $-S(O)-H$ 、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、モノ-～過ハロゲン化 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1\sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、モノ-～過ハロゲン化 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1\sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-CN$ 、あるいはアリールまたはヘテロアリールから選択され、各々は、必要に応じて、モノ-～過ハロゲン化 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、または $-CN$ で置換されている；

30

R_8 は、 $-H$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $C_1\sim C_6$ アルコキシである；

40

R_9 は、 $-H$ または $C_1\sim C_6$ アルキルである；

Zは、アリール、ヘテロアリール、または $-C(O)-C_0\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-$ ヘテロアリール、 $-C(O)-$ アリール、 $-S(O)_2$ -アリール、 $S(O)_2$ -ヘテロシクリル、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル- $O-C(O)-C_1\sim C_6$ アルキル、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、別個に、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ハロ- $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1\sim C_6$ アルキル)アミノ、モノ-～過ハロゲン化 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、および $-C(O)-OR_9$ から選択される；

50

R_3 および R_4 は、別個に、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-R_9$ 、 $-C(O)-OR_9$ 、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはモノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；あるいは

R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-R_9$ 、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；

R_5 は、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヘテロシクリル- $S(O)_2$ -ヘテロアリール、アリール- $S-C_1 \sim C_6$ アルキル、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-R_9$ 、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $-O-(ハロC_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-Z$ である；あるいは

R_5 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；そして

R_6 および R_7 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールで必要に応じて置換した $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、アリール、またはヘテロアリールである；

(B)：

但し、該化合物は、以下の条件のものではない

(C)：

Wは、 $-O-$ であり、そして

a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_5 は、 $-C(O)-OCH_3$ または $-NH-C(O)CH_3$ ；あるいは $-OCF_3$ である；

b) R_1 、 R_2 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_3 、 R_4 および R_5 は、 $-F$ である；

c) R_2 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ であり、 R_1 は、 $-NO_2$ であり、そして R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ピリジニル基を形成する；

d) $R_2 \sim R_7$ は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ であり、そして R_1 は、 $-H$ または NO_2 である；

e) $R_2 \sim R_7$ は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ または $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_1 は、 $-NH_2$ である；

f) $R_2 \sim R_6$ は、 $-H$ であり、 R_7 は、 $-C(O)OH$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ であり、そして R_1 は、 $-NO_2$ である；

g) R_1 は、 $-NO_2$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置または6位置で結合した $-S-$ であり、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 は、炭素であり、そして R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ である；

h) $R_2 \sim R_7$ は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_1 は、 $-F$ または $-N(CH_3)_2$ である；あるいは

10

20

30

40

50

は

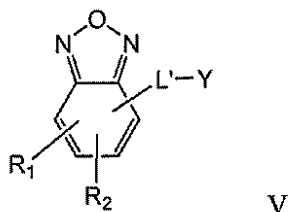
i) R_2 、 R_3 、 R_4 および R_7 は、 $-H$ であり、 R_1 は、 $-NO_2$ であり、 R_6 は、 $-Cl$ であり、 L は、該ベンゾキサジアゾリル環の 4 位置で結合した $-S-$ であり、そして R_5 は、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ または $-Br$ である、

化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、 N -オキシドまたはプロドラッグ。

【請求項 2】

次式の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、 N -オキシドまたはプロドラッグ：

【化 2】



ここで、

L' は、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -ヘテロシクリル、 $-N(H)$ -ヘテロシクリル、 $-N(H)$ -ヘテロアリール、 $-N(H)C(O)$ -ヘテロシクリル、 $-N(H)C(O)$ -ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $-S$ -ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-S$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、ヘテロアリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ 、あるいはヘテロシクリルまたはヘテロアリールで置換されたスピロから選択され、これらの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはオキソで置換されている；

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- O -アリール、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、またはヘテロアリール、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；あるいは

R_1 および R_2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、アリール基を形成し、該アリール基は、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、および $-NO_2$ から選択される；

Y は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または $-Z_1-S(O)_2-Z_2$ であり、ここで、 Z_1 および Z_2 は、別個に、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘ

10

20

30

40

50

テロアリーの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノ～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $-O-$ (ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、モノ～またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

R_8 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである；

R_9 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである；そして

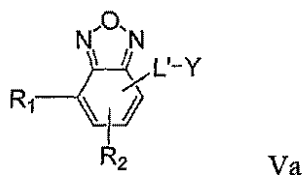
Z は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $O-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノ～またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている、

化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、 N -オキシドまたはプロドラッグ。

【請求項3】

次式を有する請求項2に記載の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、 N -オキシドおよびプロドラッグ：

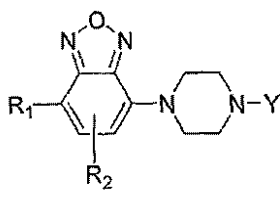
【化3】



【請求項4】

次式を有する請求項2に記載の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、 N -オキシドまたはプロドラッグ：

【化4】



ここで、

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノ～またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノ～またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

Y は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノ～またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ア

ルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $-O-$ (ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

R_8 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである；

R_9 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである；そして

Z は、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)-$ アリール、または $-C(O)-$ ヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている、

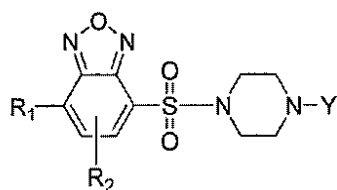
10

化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、 N -オキシドまたはプロドラッグ。

【請求項 5】

次式を有する請求項 3 に記載の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、 N -オキシドまたはプロドラッグ：

【化 5】



VII

20

ここで、

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

30

Y は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-$ アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-$ ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)-$ ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $-O-$ (ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

40

R_8 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである；

R_9 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである；そして

Z は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている、

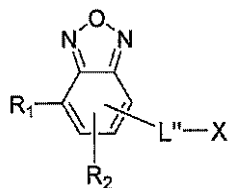
化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、 N -オキシドまたはプロドラッグ。

50

【請求項 6】

次式の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ：

【化 6】



VIII

10

ここで、

L'' は、 $-S-$ または $-SO_2N(R_9)-C_0 \sim C_6$ アルキルである；

X は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、アリール、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、オキシ、 $-O-C_0 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-O-SO_2$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、該ヘテロアリールは、必要に応じて、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ で置換されている；

20

R₁ および R₂ は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-S$ -ヘテロアリール、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

R₈ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである；

30

R₉ は、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである；そして

Z は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $O-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている、

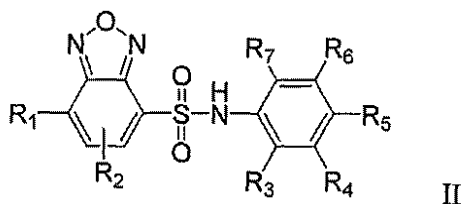
化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ。

【請求項 7】

次式を有する請求項 1 に記載の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ：

40

【化 7】



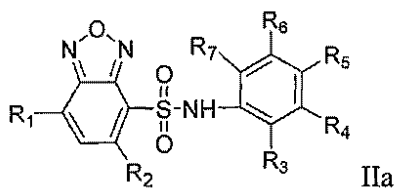
II

【請求項 8】

50

次式を有する請求項 7 に記載の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ：

【化 8】



ここで、

10

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

R_8 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである；

R_9 は、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである；

20

Z は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；

R_3 および R_4 は、別個に、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、またはモノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；あるいは

R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；

30

R_5 は、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $or-O-$ (ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル)；あるいは

R_5 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；そして

40

R_6 および R_7 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、アリール、またはヘテロアリールである、

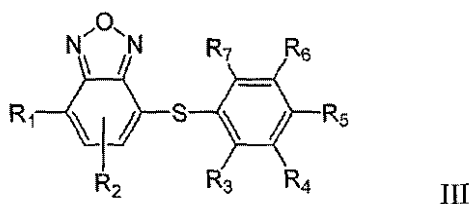
化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ。

【請求項 9】

50

次式を有する請求項 1 に記載の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ：

【化 9】

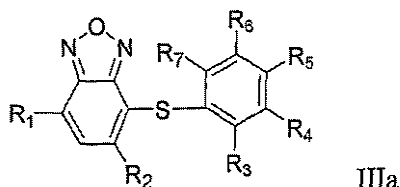


【請求項 10】

10

次式を有する請求項 9 に記載の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ：

【化 10】



ここで、

20

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

R_8 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである；

R_9 は、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである；

30

Z は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；

R_3 および R_4 は、別個に、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、またはモノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；あるいは

R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；

40

R_5 は、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、または $-O-$ (ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル) である；あるいは

R_5 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$

50

、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、モノーまたはジー ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノ、または $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$ で置換されている；そして

R_6 および R_7 は、別個に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、モノーまたはジー ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$ 、アリール、またはヘテロアリールである；

但し：

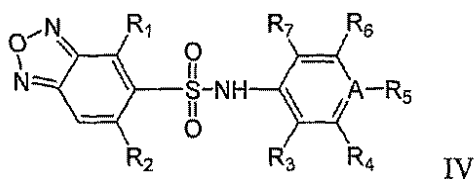
R_1 が $-\text{NO}_2$ であるとき、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、 $-\text{H}$ ではない、

化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ。

【請求項 11】

次式を有する請求項 1 に記載の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ：

【化 11】



ここで、

R_1 および R_2 は、別個に、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシである；

A は、炭素または窒素であるが、但し、A が窒素であるとき、 R_5 は、存在しない；

R_3 および R_4 は、別個に、 $-\text{H}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシである；あるいは

R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-\text{H}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシで置換されている；

R_5 は、 $-\text{H}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシである；

R_5 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-\text{H}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで置換されている；そして

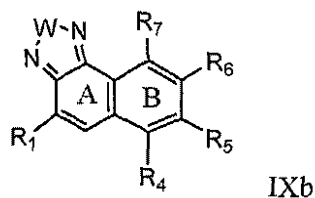
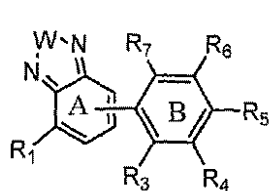
R_6 および R_7 は、別個に、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシである、

化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ。

【請求項 12】

式 IX a または IX b の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ：

【化 12】



10

20

30

40

50

ここで、

Wは、OまたはS(O)_{0~2}である；

R₁は、-H、-NO₂、-OH、-CN、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、モノー~過ハロゲン化C₁~C₆アルキル、-NH₂、モノーまたはジ- (C₁~C₆アルキル) アミノ、またはアリールであり、ここで、該アリールは、必要に応じて、1個~3個の基で置換されており、該基は、-H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、モノー~過ハロゲン化C₁~C₆アルキル、-NH₂、モノーまたはジ- (C₁~C₆アルキル) アミノ、-NO₂、ハロ、または-CNから選択される；

R₃およびR₄は、別個に、-H、ハロ、-NO₂、-CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、-NH₂、モノーまたはジ- (C₁~C₆アルキル) アミノ、-C(O)-OR₉、またはモノー~過ハロゲン化C₁~C₆アルキルである；あるいは

R₃およびR₄は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、C₃~C₆シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、C₃~C₆シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、-H、-NO₂、-CN、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、モノー~過ハロゲン化C₁~C₆アルキル、-NH₂、あるいはモノーまたはジ- (C₁~C₆アルキル) アミノで置換されている；

R₅は、-H、ハロ、-NO₂、-CN、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、-S-C₁~C₆アルキル、モノー~過ハロゲン化C₁~C₆アルキル、-NH₂、モノーまたはジ- (C₁~C₆アルキル) アミノである；

R₆およびR₇は、別個に、-H、-NO₂、-CN、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、モノー~過ハロゲン化C₁~C₆アルキル、-NH₂、あるいはモノーまたはジ- (C₁~C₆アルキル) アミノである、

化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ。

【請求項13】

以下からなる群から選択される化合物、およびそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドまたはプロドラッグ：

10

20

【化 1 3 - 1】

4- [[7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル] アミノ} 安息香酸メチル;
4- [[7- [[4- (メトキシカルボニル) フェニル] アミノ] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル] アミノ} 安息香酸メチル;
4- [[5- [[4- (メトキシカルボニル) フェニル] アミノ] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル] アミノ} 安息香酸メチル;
N- (2-メトキシフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-イソキノリン-5-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2, 6-ジフルオロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- [2-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (4-ヨード-3-メチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2, 3-ジフルオロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2, 5-ジメチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (3-フルオロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2-メチル-1H-インドール-5-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-メチル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-ピリジン-4-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-スルホンアミド;
N- (2, 5-ジフルオロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (3-クロロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-ベンジル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-スルホンアミド;
N- (ピリジン-2-イルメチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2-メトキシエチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (4-メトキシフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (3, 5-ジクロロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (シクロヘキシルメチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2-クロロ-4-メチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2-ピリジン-1-イルエチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (5-クロロ-2-メチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2-ヨードフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-ピリジン-2-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2-フルオロエチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2, 5-ジクロロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2-フルオロ-5-ニトロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (4- [[3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ] フェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
2- [(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルスルホニル) アミノ] テレフタル酸ジメチル;
N-キノリン-8-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (4-ニトロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (3-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;

10

20

30

【化 1 3 - 2】

N-ビリジーン-4-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-4-ヨードベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-3, 4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-3, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミド;
4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) ピペラジン-1-カルボン酸第三級ブチル;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-3, 5-ジクロロ-4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ) ベンゼンスルホンアミド;
3-[(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルスルホニル) アミノ] 安息香酸エチル;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-2-ブロモ-4, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-2-ブロモ-4-フルオロベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-4-[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ビリジーン-2-イル] オキシ] ベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-3-クロロ-4-(2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ) ベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-4-(ビリジーン-4-イルオキシ) ベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-4-[[5, 7-ビス(トリフルオロメチル)-1, 8-ナフチリジン-2-イル] オキシ] ベンゼンスルホンアミド;
4-ニトロ-7-(4-ビリジーン-2-イルピペラジン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド;
4-ニトロ-7-(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-[[4-(2-モルホリン-4-イルエチル) ピペラジン-1-イル]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール];
N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-4-(ビリジーン-3-イルオキシ) ベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-5-フェノキシビリジーン-2-スルホンアミド;
4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-4-フルオロベンゼンスルホンアミド;
4-ニトロ-7-(4-[[4-(トリフルオロメチル)ビリジーン-2-イル] ピペラジン-1-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール);
N-[[3-クロロ-4-(ビリミジン-2-イルオキシ) フェニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-[[3-ブロモ-4-(4-フルオロフェノキシ) フェニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド;
4-[[4-(ビリミジン-2-イルオキシ) ピペラジン-1-イル] スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-3-ブロモベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-4-(プロモメチル) ベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-2, 3, 4-トリフルオロベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-2-シアノベンゼンスルホンアミド;
N-[[4-(4-ニトロフェノキシ) フェニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド];
N-(4-フェノキシフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;

10

20

30

【化 1 3 - 3】

N-〔4-〔4-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-2-イル〕オキシ〕フェニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-〔4-〔4-クロロフェノキシ〕フェニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4-〔4-〔4-クロロ-3-〔トリフルオロメチル〕フェニル〕ピペラジン-1-イル〕-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7-〔4-〔3-〔トリフルオロメチル〕フェニル〕ピペラジン-1-イル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-〔4-〔2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル〕ピペラジン-1-イル〕-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7-〔4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7-〔1, 3-〔ピリミジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-〔4-メチルピペラジン-1-イル〕-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N-メチル-N-〔2-〔メチルアミノ〕エチル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4-ニトロ-7-ピペラジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-3-クロロ-4-〔4-ニトロ-2-〔トリフルオロメチル〕フェノキシ〕ベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-3-クロロ-4-〔4-ニトロ-2-〔トリフルオロメチル〕フェノキシ〕ベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-6-フェノキシピリジン-2-スルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-4-〔ピリジン-3-イルオキシ〕ベンゼンスルホンアミド;
N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-6-〔2-クロロ-4-〔トリフルオロメチル〕フェノキシ〕ピリジン-3-スルホンアミド;
2-〔4-〔7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル〕ピペラジン-1-イル〕ニコチノニトリル;
2-〔4-〔2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルスルホニル〕ピペラジン-1-イル〕ニコチノニトリル;
6-〔4-〔2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルスルホニル〕ピペラジン-1-イル〕ニコチノニトリル;
6-〔4-〔7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル〕ピペラジン-1-イル〕ニコチノニトリル;
7-〔4-〔4-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
4-〔〔4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-〔〔4-〔4-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-〔〔4-〔3-〔トリフルオロメチル〕フェニル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-〔〔4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-〔〔4-〔2-モルホリン-4-イルエチル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-〔〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-〔〔4-〔2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-〔〔4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;

10

20

30

【化 1 3 - 4】

4-[(4-ピラジン-2-イル)ピベラジン-1-イル]スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-[(4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピベラジン-1-イル)スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
酢酸3-[(7-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)チオ]-4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)アミノ]プロピル;
酢酸3-[(4-ニトロ-7-(プロピルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)アミノ]プロピル;
酢酸3-[(7-(シクロヘキシルチオ)-4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)アミノ]プロピル;
酢酸3-[(7-[(2-フリルメチル)チオ]-4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)アミノ]プロピル;
酢酸エチル[(6-[(3-(アセチルオキシ)プロピル)アミノ]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ];
2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホン酸4-[4-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)スルホニル]ピベラジン-1-イル]フェニル;
4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ピベラジン-1-イル]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
1-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-4-フェニルピベラジン-4-カルボニトリル;
(4-フルオロフェニル)[1-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ピベラジン-4-イル]メタン;
4-ニトロ-7-(4-フェニルピベラジン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-(3, 5-ジメチルピベラジン-1-イル)-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-[4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピベラジン-1-イル]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-[4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ピベラジン-1-イル]フェノール;
4-ニトロ-7-[4-(4-ニトロフェニル)ピベラジン-1-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7-(4-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピベラジン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-[(3-クロロフェニル)チオ]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
2-[(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ]エタノール;
4-[4-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ピベラジン-1-イル]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
2-メチル-4-[4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ピベラジン-1-イル]キノリン;
5-シアノ-6-メチル-2-[4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ピベラジン-1-イル]ニコチン酸エチル;
4-[4-(4-メチルピリジン-2-イル)ピベラジン-1-イル]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
2-[4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ピベラジン-1-イル]キノリン;
4-[4-(3-メチルピリジン-2-イル)ピベラジン-1-イル]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-[(4-メチルフェニル)チオ]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルチオ)-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-(4-クロロフェニル)-1-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ピベラジン-4-オール;
1-[1-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ピベラジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;

10

20

30

【化 1 3 - 5】

4 - (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - [4 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - ({4 - [3-クロロ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) -7-メトキシ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - ({4 - [3-クロロ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) -7-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-フルオロ-7 - ({4 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - {4 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} -7 - ({4 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - {[7-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} アミノ} 安息香酸メチル;
1 - {[7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} -4 - (4-クロロフェニル) ピペラジン-4-オール;
4-クロロ-7 - ({4 - [3-クロロ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
2 - {4 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} ニコチノニトリル;
7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4 -スルホン酸 4 - {4 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} フェニル;
4 - {4 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} フェノール;
4 - {4 - ({7 - [4 - (4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル} スルホニル) ピペラジン-1-イル} フェノール;
4 - {[7 - (キノリン-8-イルチオ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} アミノ} 安息香酸メチル;
4 - (4-クロロフェニル) -1 - {[7 - (キノリン-8-イルチオ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} ピペラジン-4-オール;
2 - (4 - {[7 - (キノリン-8-イルチオ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) ニコチノニトリル;
8 - {[7 - ({4 - [3-クロロ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] チオ} キノリン;
4 - {[5-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} アミノ} 安息香酸メチル;
5-クロロ-4 - ({4 - [3-クロロ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
2 - {4 - [(5-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} ベンゾニトリル;
5 - {4 - [4-クロロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル} -4 - ({4 - [4-クロロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
5-クロロ-4 - ({4 - [4-クロロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
2 - (4 - {[5 - (キノリン-8-イルチオ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) ニコチノニトリル;
4-クロロ-7 - [(4-ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
2 - (2 - {4 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} エトキシ) エタノール;
4-クロロ-7 - [(4-フェニル) ピペラジン-1-イル] スルホニル -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;

10

20

30

【化 1 3 - 6】

4 - (4-フェニルピペラジン-1-イル) - 7 - [(4-フェニルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
1 - {1 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;
4-クロロ-7 - [(4-メチルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
1 - (1 - {7 - (キノリン-8-イルチオ) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル} スルホニル) ピペラジン-4-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン;
8 - ({7 - [(4-メチルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル} チオ) キノリン;
4-クロロ-7 - [(3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - (3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) - 7 - [(3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-クロロ-7 - {[4 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
7-アミノ-N - (2-クロロピリジン-4-イル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
8 - [(7 - {4 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル} スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] チオ) キノリン;
8 - ({7 - [(3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル} チオ) キノリン;
7-クロロ-N - (6-エトキシ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
1 - [(7-ヒドロキシ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] - 4-フェニルピペラジン-4-カルボニトリル;
5-クロロ-4 - [(4-ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - [(4-アセチルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 5-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
5-クロロ-4 - {[4 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
5 - [4 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] - 4 - {[4 - (5-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール; 5-クロロ-4 - [(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
5 - (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 4 - [(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
8 - [(4 - {4 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル} スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル] チオ) キノリン;
8 - ({4 - [(4-ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] スルホニル} - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル) チオ) キノリン;
6 - {4 - [(5-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} ニコチノニトリル;
6 - [4 - ({5 - [4 - (5-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル} スルホニル) ピペラジン-1-イル] ニコチノニトリル;
4 - (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - 7 - [(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
6 - (4 - {[5 - (キノリン-8-イルチオ) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル) ピペラジン-1-イル) ニコチノニトリル;
8 - ({7 - [(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル} チオ) キノリン;
8 - ({4 - [(4-アセチルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル} チオ) キノリン;

10

20

30

【化 1 3 - 7】

4 - ([5 - (キノリン-8-イルチオ) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル) アミノ) 安息香酸メチル; 8 - ([4 - ([2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル] チオ) キノリン;
8 - ([7 - ([4-フェニルピペラジン-1-イル] スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] チオ) キノリン;
7-クロロ-N-1H-インダゾール-5-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
5-クロロ-N-1H-インダゾール-6-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-1H-インダゾール-6-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
1 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] -1H-インダゾール-6-アミン;
N-1H-インダゾール-5-イル-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
N-1H-インダゾール-6-イル-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
N-1H-インダゾール-5-イル-7- (キノリン-8-イルチオ) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4-クロロ-7- [(4 - (ピリミジン-2-イルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - [(7 - [(4 - (ピリミジン-2-イルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] チオ] フェノール;
1 - [1 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] - 4-フェニルピペリジン-4-イル] エタノン;
4 - (4-クロロフェニル) - 1 - [(7 - [(4-ヒドロキシフェニル) チオ] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル) ピペリジン-4-オール;
5-クロロ-4 - [(4 - [2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-イル] スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-クロロ-7 - [(4 - [2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-イル] スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
1 - [1 - (7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) - 4-フェニルピペリジン-4-イル] エタノン;
4-フルオロ-7 - [(4 - [2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-イル] スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7 - [4 - [2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-イル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
5-クロロ-4 - [(1, 3-ピリミジン-2-イルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル] ピペラジン-1-イル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - [4 - (1, 3-ピリミジン-2-イルオキシ) ピペラジン-1-イル] スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
5 - [4 - (1, 3-ピリミジン-2-イルオキシ) ピペリジン-1-イル] - 4 - [(4 - (1, 3-ピリミジン-2-イルオキシ) ピペリジン-1-イル] スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7-チオモルホリン-4-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
2 - [(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) チオ] キノリン;
4 - [(4 - [2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-イル] スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール;
4 - (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) - 7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - [(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) スルホニル] - 7-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
5-クロロ-4 - [(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) スルホニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4 - (4-クロロフェニル) - 1 - [(7 - (ピリジン-4-イルチオ) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル) ピペリジン-4-オール;

10

20

30

【化 1 3 - 8】

4-クロロ-7-[(4,4-ジメチルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール;
4-[(7-[(キノリン-2-イルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]スルホニル)アミノ]安息香酸メチル;
4-[(7-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ]フェノール;
4-[(7-チオモルホリン-4-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]スルホニル]アミノ]安息香酸メチル;
4-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]-7-(ピリジン-4-イルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール;
2-[(7-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ]キノリン;
4-(1-ナフチルチオ)-7-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール;
4-[(2-メトキシフェニル)チオ]-7-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール;
8-[(7-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)オキシ]キノリン;
4-[(7-[(ピリジン-4-イルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]スルホニル)アミノ]安息香酸メチル;
1'-[(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)スルホニル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,4'-ビペリジン];
1'-[(5-クロロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)スルホニル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,4'-ビペリジン];
1'-[(7-フルオロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)スルホニル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,4'-ビペリジン];
1'-[(7-クロロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)スルホニル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,4'-ビペリジン];
4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]-7-(2-ナフチルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール;
7-クロロ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
8-[(7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ]キノリン;
4-[(7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ]フェノール;
4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]-7-(1-ナフチルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール;
2-[(7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ]キノリン;
7-クロロ-N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4-[(2-メトキシフェニル)チオ]-7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール;
7-クロロ-N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-フルオロ-N-(3-フルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(3-フルオロフェニル)-7-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;

10

20

30

【化 1 3 - 9】

N- (2, 3-ジフルオロフェニル) -7-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -7- [(4-フルオロ-2-メチルフェニル) アミノ] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-フルオロ-N- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4- ([(7- (キノリン-8-イルオキシ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル) アミノ] 安息香酸メチル);
4- (7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) ビベラジン-1-カルボン酸ベンジル;
7- {4- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ビベラジン-1-イル} -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
4-ニトロ-7- [4- (ピリジン-2-イルオキシ) ビベラジン-1-イル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N- (7- {4- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ビベラジン-1-イル} -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) テオフェン-2-カルボキサミド;
4- {4- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ビベラジン-1-イル} -7-モルホリン-4-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7- (4-ビリジン-4-イルビベラジン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
1' - (7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) -3H-スピロ [2-ベンゾフラン-1, 4' -ビベラジン];
4- (3, 5-ジメチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (3, 5-ジメチルフェニル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7- [4- (ピリジン-2-イルオキシ) ビベラジン-1-イル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7- [4- (ピリジン-2-イルチオ) ビベラジン-1-イル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7- [4- (ピリジン-2-イルスルホニル) ビベラジン-1-イル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
8- [(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] キノリン;
8- [(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルフィニル] キノリン;
7- {4- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] ビベラジン-1-イル} -N, N-ジエチル-4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-アミン;
7- {4- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ビベラジン-1-イル} -N, N-ジエチル-4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-アミン;
2- {4- [6- (ジエチルアミノ) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] ビベラジン-1-イル} ニコチノニトリル;
7- {4- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] ビベラジン-1-イル} -4-ニトロ-5-ビベラジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
7- {4- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ビベラジン-1-イル} -4-ニトロ-5-ビベラジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
2- [4- (7-ニトロ-6-ビベラジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) ビベラジン-1-イル] ニコチノニトリル;
N, N-ジエチル-4-ニトロ-7- (1' H, 3H-スピロ [2-ベンゾフラン-1, 4' -ビベラジン] -1'-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-アミン;
1- [6- (ジエチルアミノ) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] -4-フェニルビベラジン-4-オール;
1' - (7-ニトロ-6-ビベラジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) -3H-スピロ [2-ベンゾフラン-1, 4' -ビベラジン];
1- (7-ニトロ-6-ビベラジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) -4-フェニルビベラジン-4-オール;

10

20

30

【化 1 3 - 1 0】

1' - (7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) - 3H-スビロ [2-ベンゾフラン-1, 4' - ビペリジン] - 3-オン ;
1' - [6- (ジエチルアミノ) - 7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] - 3H-スビロ [2-ベンゾフラン-1, 4' - ビペリジン] - 3-オン ;
1' - (7-ニトロ-6-ビペリジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) - 3H-スビロ [2-ベンゾフラン-1, 4' - ビペリジン] - 3-オン ;
4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4- (3-メチルフェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4- (4-第三級ブチルフェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-ニトロ-7- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4- (3-メチルフェニル) - 7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-ニトロ-7- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4- [2, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4- (4-第三級ブチルフェニル) - 7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4- (2-フルオロ-3-メトキシフェニル) - 7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4- {4- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} - 7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4- {[6- (キノリン-2-イルチオ) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} アミノ) 安息香酸メチル ;
8- {[7- (4-フェニル-ビペラジン-1-スルホンアミド) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] オキシ} キノリン ;
7- [4- (メチルチオ) フェニル] - 4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
7- (3-メトキシフェニル) - 4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
7- (3-フルオロフェニル) - 4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-ニトロ-7- (キノリン-8-イル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-クロロ-6- [3, 5- (ジメチル) フェニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4, 6- [3, 5- (ジメトキシ) フェニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-クロロ-6- [3, 5- (ジフルオロ) フェニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-クロロ-6- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-クロロ-6- (3-メチルフェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-クロロ-6- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-クロロ-6- (3-メトキシフェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-クロロ-6- (4- (第三級ブチル) フェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-クロロ-6- (2-メトキシフェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
4-クロロ-6- (3-ニトロフェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;
1' - {[7-クロロ- (2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)] スルホニル} - 3H-スビロ [2-ベンゾフラン-1, 4' - ビペリジン] - 3-オン ;
1' - {[7- [ナフタ-1-イルチオ] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)] スルホニル} - 3H-スビロ [2-ベンゾフラン-1, 4' - ビペリジン] ;
4- {[7- {[4-ヒドロキシフェニル] チオ} - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} アミノ) 安息香酸メチル ;
8- [(4-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-6-イル) チオ] キノリン ;
1' - {[5-クロロ- (2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)] スルホニル} - 3H-スビロ [2-ベンゾフラン-1, 4' - ビペリジン] - 3-オン ;
5- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) -N- (1H-インダゾール-6-イル) 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド ;
5-ヒドロキシ-N- (1H-インダゾール-6-イル) 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド ;
5- [4- (2- {トリフルオロメチル} フェノキシ) ビペリジン-1-イル] - 4- {[4- (2- {トリフルオロメチル} フェノキシ) ビペリジン-1-イル] スルホニル} - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール ;

10

20

30

【化 1 3 - 1 1】

7-クロロ-N-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル)-7-([4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
5-クロロ-N-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル)-5-([4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2-フルオロフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(2-フルオロフェニル)-7-(2-フルオロフェニルアミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2-イソプロピルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル)-7-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル)-7-([4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2-メチル-3-[トリフルオロメチル]フェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2, 6-ジメチルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-メチル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2-メトキシフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4-クロロ-2-{[(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸メチル;
4-クロロ-2-{7-[N-{5-クロロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル}スルファモイル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルアミノ}安息香酸メチル;
7-クロロ-N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(1H-インドール-5-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2, 5-ジクロロフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2-[トリフルオロメトキシ]フェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-7-([2-メトキシフェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;

10

20

30

【化 1 3 - 1 2】

N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2-メチル-1H-インドル-5-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-7-([2, 4-ジフルオロフェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(2-フルオロフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-ニトロ-N-(2-[トリフルオロメトキシ]フェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-1, 3-ピリミジン-4-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
N-(2, 3-ジフルオロフェニル)-7-(キノリン-8-イルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(2, 3-ジフルオロフェニル)-7-(ピリミジン-4-イルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(2, 3-ジフルオロフェニル)-7-([2-メトキシフェニル]チオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(2, 3-ジフルオロフェニル)-7-(ナフタレン-1-イルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(3-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(3-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(7-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-7-(キノリン-8-イルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(7-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(5-アミノナフタレン-1-イル)-7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(4-ニトロナフタレン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(5-アミノナフタレン-1-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N-(5-アミノナフタレン-1-イル)-7-(キノリン-8-イルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホン酸4-アミノナフタレン-1-イル;
7-クロロ-N-(ナフタレン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N-(4-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホン酸4-(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド)ナフタレン-1-イル;
N-(4-フルオロフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-([2, 3-ジフルオロフェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
N-(2, 3-ジフルオロフェニル)-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
N-(1H-インダゾール-5-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4, 7-ジアミン;

10

20

30

【化 1 3 - 1 3】

4- (7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド) 安息香酸;
2-メトキシ-N- (7- [(2-トリフルオロメチル) フェニル] アミノ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) ベンズアミド;
N- (2-フルオロフェニル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
N- (2, 3-ジフルオロフェニル) -7- [(4-ヒドロキシフェニル) チオ] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (7- [(2, 3-ジフルオロフェニル) アミノ] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) -2-メトキシベンズアミド;
N- (2-フルオロフェニル) -7- [(2-メトキシフェニル) アミノ] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
5, 6-ジフルオロ-4- (モルホリン-4-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4, 5-ジフルオロ-6- (モルホリン-4-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N- (ナフタレン-1-イル) -7- (キノリン-8-イルチオ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (2, 3-ジメトキシフェニル) -5- [(2, 3-ジメトキシフェニル) アミノ] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
5-クロロ-N- (2, 3-ジメトキシフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N- (2, 3-ジメトキシフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
5, 7-ジクロロ-4- [(モルホリン-4-イル) スルホニル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
7-クロロ-5- (モルホリン-4-イル) -4- [(モルホリン-4-イル) スルホニル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N- (2, 3-ジメトキシフェニル) -7- (ナフタレン-1-イルチオ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
5, 7-ジクロロ-N- (2, 6-ジフルオロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N- (ナフタレン-1-イル) -5- (ナフタレン-1-イルアミノ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
5, 7-ジクロロ-N- (ナフタレン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
5-クロロ-N- (ナフタレン-1-イル) -7- (ナフタレン-1-イルアミノ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4, 6-ビス (3- [トリフルオロメチル] フェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4, 6-ビス (3-メチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4, 6-ビス (4- [トリフルオロメチル] フェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4, 6-ビス (3-メトキシフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4, 6-ビス (4-tert-ブチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4, 6-ビス (2-メトキシフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N- (2-プロモフェニル) -7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4- (キノリン-8-イルチオ) ナフト [2, 1-c] [1, 2, 5] オキサジアゾール-7-オール;
7- (3, 5-ジメチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
2, 3-ジフルオロ-N- (7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) ベンズアミド;
7- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4-ニトロ-5- (ピペリジン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
7- (3- [トリフルオロメチル] フェニル) -4-ニトロ-5- (ピペリジン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-クロロナフト [2, 1-c] [1, 2, 5] オキサジアゾール-7-オール;
7- (4- [トリフルオロメチル] フェニル) -4-ニトロ-5- (ピペリジン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
7- (3-メチルフェニル) -4-ニトロ-5- (ピペリジン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;

10

20

30

【化 1 3 - 1 4】

7- (4- <i>t</i> -ブチルフェニル) -4-ニトロ-5- (ピペリジン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
7- (3-メトキシフェニル) -4-ニトロ-5- (ピペリジン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
7- (4- <i>t</i> -ブチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン;
N- (7- [3, 5-ジメチルフェニル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) アセトアミド;
7- (2-フルオロフェニル) -4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
7-クロロ-N- (2-メトキシエチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4-ニトロ-7- <i>o</i> -トリル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-ニトロ-7-フェニル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
1- (4- [7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] フェニル) エタノン;
4-ニトロ-7- (4-フルオロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
1- (3- [7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] フェニル) エタノン;
4-ニトロ-7- (3-ニトロフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
7-クロロ-N- (3-フェニルプロピル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N- (ピリジン-2-イルメチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N- (シクロヘキシルメチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N- (シクロヘキシル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N- (シクロプロピルメチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5-メトキシ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4-シクロヘキセニル-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
N- (2-フルオロフェニル) -5-メチル-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-スルホンアミド;
N- (7- (4- <i>t</i> -ブチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) アセトアミド;
4- (4- <i>t</i> -ブチルフェニル) ナフト [2, 1- <i>c</i>] [1, 2, 5] オキサジアゾール-7-オール;
7-クロロ-N- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
7-クロロ-N- (3- [2-オキシピロリジン-1-イル] プロピル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド;
5- (2, 3-ジメチルフェニル) -6-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール;
5-フルオロ-6-フェニル-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール;
5- (3, 4-ジメチルフェニル) -6-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール;
5- (ベンゾジオキソール-4-イル) -6-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール;
5- (3, 5-ジメチルフェニル) -6-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール;
5- (4-メトキシフェニル) -6-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール;
5- (3, 4-ジメトキシフェニル) -6-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール;
4-ニトロ-7- (4-フェノキシフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (4-メトキシフェニル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (ベンゾジオキソール-5-イル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (4-メチルフェニル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (ナフタレン-1-イル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (2, 3-ジメチルフェニル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (2, 5-ジメチルフェニル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (3, 4-ジメチルフェニル) -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (2, 3-ジメチルフェニル) -6- (トリフルオロメチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;

10

20

30

【化 1 3 - 1 5】

4-フェニル-6- (トリフルオロメチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (ベンゾジオキソール-5-イル) -6- (トリフルオロメチル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
6-ニトロ-4- <i>p</i> -トリル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (2, 4-ビス [トリフルオロメチル] フェニル) -6-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
6-ニトロ-4- <i>m</i> -トリル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (3, 5-ジフルオロフェニル) -6-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (3- [トリフルオロメチル] フェニル) -6-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (4- <i>t</i> -ブチルフェニル) -6-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (2-メトキシフェニル) -6-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
6-ニトロ-4- (キノリン-8-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (2, 5-ジメチルフェニル) -6-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール;
4- (4-クロロフェニル) -1- (7- (キノリン-2-イルチオ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル) ピペリジン-4-オール;
N- (2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) -1- (3-クロロピリジン-2-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド)

40

【請求項 1 4】

薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と一緒に、請求項 1 の (A) 部および (C) 部 (下位部分 (f) を除く)、2、6、12、および 13 のいずれか 1 項に記載の

50

化合物（あるいはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N－オキシドおよびプロドラッグの1つ）を含有する、組成物。

【請求項15】

細胞におけるユビキチン結合を阻害する方法であって、該細胞を、請求項1の（A）部および（C）部（下位部分（f）を除く）、2、6、12、および13のいずれか1項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項16】

細胞におけるユビキチン結合を阻害する方法であって、該細胞を、請求項1の（A）部および（C）部（下位部分（f）を除く）、2、6、12、および13のいずれか1項に記載の組成物と接触させる工程を包含する、方法。

10

【請求項17】

前記細胞が、動物細胞である、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

前記細胞が、動物細胞である、請求項16に記載の方法。

【請求項19】

前記動物細胞が、哺乳動物に由来している、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

前記動物細胞が、哺乳動物に由来している、請求項18に記載の方法。

【請求項21】

細胞増殖疾患または状態を治療する方法であって、薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と一緒に、請求項1の（A）部および（C）部、2、6、12、および13のいずれか1項に記載の化合物（あるいはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N－オキシドおよびプロドラッグの1つ）を含有する組成物の有効量を、患者に投与する工程を包含する、方法。

20

【請求項22】

前記細胞増殖疾患が、癌である、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

T R A F 6を阻害する方法であって、薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と一緒に、請求項1の（A）部および（C）部、2、6、12、および13のいずれか1項に記載の化合物（あるいはその薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N－オキシドおよびプロドラッグの1つ）を含有する組成物の有効量を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

30

【請求項24】

前記患者が、癌、炎症、適応免疫、先天免疫、骨代謝、L P S誘発型血管形成、骨粗鬆症、オステオペンニール病、リンパ節発生、乳腺発生、皮膚発生、および中枢神経系発生からなる群から選択されるプロセスが関与する状態または疾患に罹っている、請求項23に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

（発明の背景）

本願は、米国仮特許出願第60／582，261号（これは、2004年6月22日に
出願された）および60／646，102号（これは、2005年1月21日に
出願された）から優先権を主張している。

【背景技術】

【0002】

（発明の分野）

本発明は、ユビキチン結合の阻害に関する。さらに特定すると、本発明は、ユビキチン
リガーゼ活性を阻害する化合物および方法に関する。

【0003】

50

(関連技術の概要)

ユビキチンは、真核生物界全体に存在する、76個のアミノ酸のタンパク質である。ユビキチンは、非常に保存的なタンパク質であり、ヒトから酵母からショウジョウバエまでにおよぶ多様な生物において、本質的に同一のタンパク質である。真核生物において、ユビキチン結合は、タンパク質分解および細胞調節プロセスについてのATP依存的経路の主要な構成部分である。分解される予定のタンパク質または調節因子として寄与するタンパク質は、3つの別個の酵素によって触媒されるATP依存的プロセスを介して、ユビキチンに共有結合される。

【0004】

これらの標的タンパク質のユビキチン結合は、3種のユビキチン因子の酵素活性によって媒介されることが公知である。ユビキチンは、まず、ユビキチン活性化因子(ubiquitin activating agent; 例えばE1)によってATP依存的な様式で活性化される。ユビキチンのC末端は、ユビキチン活性化因子と、高エネルギーチオエステル結合を形成する。次いで、ユビキチンは、ユビキチン結合体化因子(ubiquitin conjugating agent: ユビキチン部分輸送タンパク質とも呼ばれる; 例えばE2)へと運ばれ、チオエステル結合を介してこの第二のユビキチン因子にもまた結合される。ユビキチンは、最後に、ユビキチン結合因子(ubiquitin ligating agent; 例えば、E3)の誘導の下で、ユビキチンの標的タンパク質(例えば、基質)に結合し、末端イソペプチド結合を形成する。このプロセスにおいて、ユビキチンのモノマーもしくはオリゴマーは、標的タンパク質に結合される。標的タンパク質上で、各ユビキチンは、ユビキチン結合因子の活性を介して隣のユビキチンと共有結合され、ユビキチンのポリマーを形成する。

【0005】

代表的に、細胞中でのE3による標的タンパク質のユビキチン結合は、ポリユビキチン鎖を生じる。イソペプチド結合は、ユビキチンのカルボキシル末端と標的タンパク質中のLysのεアミノ基との間に形成される。ユビキチン鎖の伸長もしくは形成は、前に結合体化したユビキチンのLys⁴⁸(時々Lys⁶³)と追加のユビキチンのカルボキシル末端のGlyとの、さらなるイソペプチド結合の形成から生じる。プロテオソームによる、ユビキチン結合された標的タンパク質の効率的な認識は、この構造で結合された少なくとも4つのユビキチンを必要とする。しかし、Mdm2によって媒介されるp53のユビキチン結合の場合、Lys⁴⁸もLys⁶³もポリユビキチン鎖の形成に関与しない。近年の研究は、ヒトMdm2は、酵素の異性化を必要とするメカニズムによって、多数の1ユビキチン結合を媒介することを示している(非特許文献1)。さらに、インビトロで、ユビキチンのp53への輸送は、ユビキチンと事前に結合体化されたE2を用いる場合、E1と独立して起こり得る。これらの結果は、事前に結合体化されたE2は、E1の非存在下で、Mdm2に結合し得、その後、ユビキチンをMdm2に輸送し得ることを示唆する。

【0006】

このユビキチン結合経路の酵素成分は、かなりの注目を集めてきた(概説については、非特許文献2、非特許文献3を参照されたい)。E1ユビキチン活性化因子およびE2ユビキチン結合体化因子のメンバーは、構造的に関連し、そしてよく性質決定されている酵素である。多くの種類のE2ユビキチン結合体化因子が存在し、そのうちの幾つかは、特定のE3ユビキチン結合因子と共に好ましい対として作用し、異なる標的タンパク質についての特異性を与える。

【0007】

ユビキチンおよびユビキチン様改変因子のファミリーは、ユビキチン、NEDD8、ISG15、SUMO1、SUMO2、SUMO3、APG12、およびAPG8を含む。さらに、ゲノム研究(genome mining)の尽力は、ユビキチンの結合体化および脱結合体化を担う、少なくとも530種のヒト遺伝子を同定している。これらの遺伝子の多くは、多数のスプライシング改変体をコードし、それによって、ユビキチンの結合体

化および脱結合体化を調節する酵素ファミリーの多様性を向上させる。多数の E 3 類が存在し、特異性決定因子としてのその役割を反映している。E 2 類の数は中程度であり、E 1 類の数は少ない（多数の経路で重複している）。従って、異なる E 3 に結合する同じ E 2 は、異なる基質を認識する。例えば、ユビキチンおよびユビキチン様の酵素は、少なくとも 11 の遺伝子によってコードされ、少なくとも 11 種のイソ型を含む。E 1 は、少なくとも 13 の遺伝子によってコードされ、少なくとも 15 種のイソ型を含む。U b c（ユビキチン輸送タンパク質）および U e v（ユビキチン酵素改変体）を含む E 2 は、少なくとも 49 の遺伝子によってコードされ、少なくとも 77 種のイソ型を含む。R I N G タンパク質、P H D タンパク質、H E C T タンパク質および U-ボックスドメイン含有タンパク質を含む E 3 は、少なくとも 391 の遺伝子によってコードされ、少なくとも 631 種のイソ型を含む。そして U S P プロテアーゼ、U L P プロテアーゼ、J A M M プロテアーゼおよび U C H プロテアーゼを含む D U B（脱ユビキチン結合酵素）は、少なくとも 86 の遺伝子によってコードされ、136 種のイソ型を含む。ユビキチン結合体化経路およびユビキチン脱結合体化経路は、多様な生物学的経路を調節する。例えば、ユビキチン結合体化経路およびユビキチン脱結合体化経路は、癌、炎症、代謝、ウイルス疾患および中枢神経系障害において重要な役割を果たす。従って、ユビキチン結合体化プロセスおよびユビキチン脱結合体化プロセスを調節し得る化合物は、重要な治療剤として作用し得る。ユビキチン調節経路のより詳細な概説については、非特許文献 2 を参照されたい。

【0008】

一般に、ユビキチン結合因子は、2つの別個の活性を有する：イソペプチド結合を介してユビキチンのモノマーもしくはオリゴマーを標的タンパク質に結合する、ユビキチンリガーゼ活性、ならびに、リガーゼおよび基質と一緒に物理的に運ぶ、標的化活性。異なるユビキチン結合因子の基質特異性は、ユビキチン媒介型タンパク質分解プロセスの選択性における主要な決定因子である。

【0009】

真核生物において、同じユビキチン結合因子は、多数のサブユニットを含み、これらのサブユニットは、ユビキチン結合活性を有する複合体を形成する。特によく性質決定されている例は、S C F であり、これらは、G 1 進行の調節において重要な役割を果たし、そして少なくとも 3 つのサブユニットから構成される：S K P 1、C u l l i n（少なくとも 7 つのファミリーメンバーを有する）および、基質に直接結合し基質を複合体に補充する F-ボックスタンパク質（何百種もの F ボックスタンパク質が公知である）。S C F と近年発見された R I N G フィンガータンパク質である R O C / A P C 1 1 タンパク質との間の組み合わせの相互作用は、リガーゼ活性をユビキチン結合因子に与える重要な要素であることが示されている。特に、R O C / C u l l i n の組み合わせは、A P C 1 1 - A P C 2（姉妹染色分体分離のタンパク質分解性制御に関与し、細胞分裂において分裂終期から G 1 期にかけて存在する；非特許文献 4、非特許文献 5 を参照）の機能、および R O C 1 - C u l l i n 1（N F - K B / I K B 媒介型転写調節において I K B のタンパク質分解性分解に関与する；非特許文献 6、非特許文献 7）の機能によって例示されるような特定の細胞性経路を調節し得る。

【0010】

最もよく性質決定されたユビキチン結合因子は、A P C（分裂後期促進複合体）であり、これは、分裂後期に入るためおよび細胞分裂から脱するための両方に必要である、多構成要素複合体である（概説として非特許文献 4 参照）。A P C は、多くのタンパク質のユビキチン媒介型タンパク質分解を促進することによって、分裂後期の細胞の進行の調節において決定的な役割を果たす。C D C キナーゼ活性の不活性化のための分裂 B 型サイクリンの分解に加えて、A P C はまた、姉妹染色分体分離および紡錘体分解のためにも、他のタンパク質の分解を必要とする。A P C によって分解されることが公知であるタンパク質のほとんどは、9 つの保存的アミノ酸モチーフを有する。このモチーフは、「破壊ボックス（*destruction box*）」として知られ、上記タンパク質をユビキチンのユビキチン結合およびその後の分解について標的化する。しかし、G 1 期の間に分解され

るタンパク質（G1サイクリン、CDK阻害剤、転写因子およびシグナル伝達中間体を含む）は、この保存的アミノ酸モチーフを含まない。そのかわり、基質リン酸化は、基質とユビキチン結合因子との相互作用をユビキチン結合について標的化するために、重要な役割を果たすと考えられる（非特許文献8）。

【0011】

E3ユビキチン結合剤の2つの主要なクラスが、公知である：HECT（E6-APカルボキシ末端に相同である（homologous to E6-AP carboxy terminus））ドメインE3結合因子；およびRINGフィンガードメインE3結合因子。E6APは、E3結合因子のHECTドメインサブクラスについてのプロトタイプであり、そして腫瘍抑制因子p53（子宮頸癌においてパピローマウイルスによって活性化される）についてのユビキチン結合因子として機能する、多サブユニット複合体である（非特許文献9）。このクラスのメンバーは、E6APのカルボキシ末端に相同であり、そしてCys活性部位を使用してユビキチンとチオエステル結合を形成する。このクラスのメンバーは、E1活性化因子およびE2結合体化因子に類似する。しかし、対照的に、

RINGフィンガードメインクラスのE3結合因子は、ユビキチン結合体化E2中間体と相互作用して、ユビキチンのアクセプターへの輸送のために複合体を活性化すると考えられている。RINGドメインクラスのE3結合因子の例は、IKK活性化に参与するTRAF6；インスリンおよびEGFを標的化するCbl；DCCを標的化するSina/Siah；造血（B細胞、T細胞および肥満細胞）に参与するItchy；アポトーシスの阻害剤に参与するIAP；およびp53の調節に参与するMdm2である。

【0012】

E3結合因子のRINGフィンガードメインサブクラスは、2つのサブクラスにさらに分類され得る。1つのサブクラスにおいて、RINGフィンガードメインおよび基質認識ドメインは、ユビキチン結合因子を形成する複合体の異なるサブユニット上に含まれる（例えば、RBx1およびSCF複合体のF-ボックスサブユニット）。第二のサブクラスのユビキチン結合因子において、結合因子は、RINGフィンガードメインおよび基質認識ドメインを、1つのサブユニット上に有する（例えば、Mdm2およびcbl）（非特許文献10、非特許文献11）。さらなるクラスの結合因子は、「PHD」ドメインを有する結合因子およびRINGフィンガードメイン結合因子のホモログである（非13：CoscoyらJ. Cell Biol., 2001年, 第155巻, 第7号, p. 1265-1273）（例えば、MEKK1）。PHDドメイン結合因子は、新規のクラスの膜結合型E3結合因子である。

【0013】

さらに、新規なクラスのユビキチンリガーゼが、性質決定されている。U-ボックス含有タンパク質が、存在する（非特許文献12）。このクラスは、現在、なお広く性質決定されている数少ないリガーゼを代表する。

【0014】

近年、E2-E3対は、Ubc様タンパク質Uev1Aに関連するUBC13-TRAF6から構成されることが同定されている。この新規に同定されたE2-E3対は、多くのシグナル伝達経路に参与する。TRAF6（腫瘍壊死因子（TNF）レセプター関連因子：tumor necrosis factor receptor associated factor）は、TNF-R2に関連する細胞内タンパク質として最初に同定された（非特許文献13によって概説される）。Dengら（非特許文献14）は、TRAF6のRINGドメインは、ユビキチン結合体化酵素UBC13およびUBC様タンパク質Uev1Aに関連して、ユビキチンリガーゼ活性を示し、ユビキチンのLys-48の代わりにLys-63によって結合されるポリユビキチン鎖形成を触媒することを実証した。後に、TRAF6のユビキチンリガーゼ活性は、ポリユビキチン鎖形成を促進し、ポリユビキチン鎖形成は、TAK1を活性化し、次いで、TAK1は多くの重要なキナーゼ（例えば、IκBキナーゼおよびMAPキナーゼ）を活性化することが示された（非特

許文献 13 によって概説される)。

【0015】

TRAF6 のユビキチン結合は、TAK1 の活性化をもたらし、次いで、TAK1 の活性化は、IKB キナーゼを活性化し、次に、IKB キナーゼは、NF-κB 経路を活性化し、かつ JNK-p38 キナーゼ経路における MKK6 をリン酸化する。NF-κB 経路は、多くの重要なプロセス (例えば、とりわけ、炎症、LPS 誘導型 (LPS-induced) 敗血症性ショック、HIV のようなウイルス感染、および細胞生存) に関する。従って、TRAF6 のユビキチンリガーゼ活性は、多くの細胞性プロセスにおいて、重要な調節の役割を果たす。

【0016】

ユビキチン因子 (例えば、ユビキチン活性化因子、ユビキチン結合体化因子およびユビキチン結合因子) は、標的化タンパク質の分解をもたらすユビキチン媒介性タンパク質分解経路における重要な決定因子であるのみでなく、細胞性プロセスの調節においても重要な決定因子である。従って、このようなユビキチン因子の活性を調節する因子は、細胞性シグナル伝達に参与する特定の分子をアップレギュレーションするためもしくはダウンレギュレーションするために、使用され得る。疾患プロセスは、特定の細胞性応答を増強するもしくは弱めるシグナル伝達因子のこのようなアップレギュレーションもしくはダウンレギュレーションによって、処置され得る。この原則は、多くの治療の設計において使用されており、気道疾患および血管機能不全のためのホスホジエステラーゼ阻害剤、悪性転換のためのキナーゼ阻害剤、ならびに関節炎のような炎症状態のためのプロテアソーム阻害剤が挙げられる。

【0017】

ユビキチン因子は、癌、炎症、適応免疫、先天免疫、骨代謝、LPS 誘導型新脈管形成、骨粗鬆症、オステオペニール病、原虫感染、ウイルス感染、リンパ節の発達、乳腺の発達、皮膚の発達、および中枢神経系の発達に参与する。ユビキチン結合に関するウイルス感染および原虫感染としては、smallpox ウイルスのような痘瘡ウイルス、HIV および関連の状態、ヒトパピローマウイルス、HSV、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、HCMV、KSHV、EBV、パラミクソウイルス、粘液腫症ウイルス、エボラウイルス、レトロウイルス、ラブドウイルスおよびマラリア寄生虫によって起こる感染が挙げられる。ユビキチンが参与する他の状態としては、異常な細胞増殖、癌、再狭窄、乾癬、および腫瘍性細胞増殖が挙げられる。ユビキチンはまた、骨代謝のような遺伝子調節、ならびに、IL-1、CD40、RANKL、LPS、IL-17、LMP1、NF-κB、AP-1 およびキナーゼ類 (例えば、MAP キナーゼ類、JNK/SAPK、ERK、p38、IKB キナーゼおよび Src ファミリーチロシンキナーゼ類) に関するシグナル伝達経路にも参与する。さらに、ユビキチンは、炎症 (例えば、慢性関節リウマチ (RA)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、炎症性腸疾患 (IBD)、および移植片拒絶のような自己免疫疾患、骨粗鬆症および RA のような骨破壊性疾患、細菌性敗血症のようなアレルギー性かつ感染性の疾患、ならびに関連の全身性炎症) の TNFR/IL-1R/TLR シグナル伝達経路において、決定的な役割を果たす。最後に、ユビキチンは、非分解性ユビキチン結合 (non-degradative ubiquitination) に関する疾患および状態において (例えば、K-63 結合した非分解性ユビキチン結合の活性化に関する疾患および状態において) 役割を果たす。

【0018】

ユビキチンはまた、他の生物化学プロセスにおいて主要な構成部分として関係している。ラウス肉腫ウイルスの Gag 構造タンパク質のユビキチン結合は、宿主細胞の細胞膜 (ここで、ラウス肉腫ウイルスは球形の粒子に集合し得、そして細胞表面から出芽し得る) に対する Gag の標的化に関連付けられている。HIV 粒子の産生もまた、ユビキチン結合に関連しており、感染性粒子の産生のための重要な細胞性経路を構成し得る。従って、ユビキチン経路は、HIV 陽性患者の処置のための重要な標的であり得る。

【非特許文献 1】Zhihong ら, J. Biol. Chem., 2001 年, 第 276

10

20

30

40

50

巻, 第 367 号, 31, p. 357-31

【非特許文献 2】Wong ら, DDT, 2003 年, 第 8 巻, 第 16 号, p. 746-754

【非特許文献 3】Weissman, Nature Reviews, 2001 年, 第 2 巻, p. 169-178

【非特許文献 4】King ら, Science, 1996 年, 第 274 巻, p. 1652-59

【非特許文献 5】Koeppe ら, Cell, 1999 年, 第 97 巻, p. 431-34

【非特許文献 6】Tan ら, Mol. Cell, 1999 年, 第 3 巻, 第 4 号, p. 527-533

【非特許文献 7】Laney ら, Cell, 1999 年, 第 97 巻, p. 427-30

【非特許文献 8】Hershko ら, Ann. Rev. Biochem., 1998 年, 第 67 巻, p. 429-75

【非特許文献 9】Huang ら, Science, 1999 年, 第 286 巻, p. 1321-1326

【非特許文献 10】Tyers ら, Science, 1999 年, 第 284 巻, 第 601 号, p. 603-604

【非特許文献 11】Joazeiro ら, Cell, 2000 年, 第 102 巻, p. 549-552

【非特許文献 12】Patterson, Sci STKE, 2002 年, 第 116 巻, 第 220 号, p. 4

【非特許文献 13】Wu ら, BioEssays, 第 25 巻, p. 1096-1105

【非特許文献 14】Deng ら, Cell, 2000 年, 第 103 巻, p. 351-361

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

ユビキチン媒介型タンパク質分解およびユビキチン媒介型細胞性プロセス（例えば、細胞周期の調節および発生プロセスの調節、ならびに結果的に疾患状態）の重要性に起因して、ユビキチンリガーゼを阻害する化合物についての需要が存在する。このような阻害剤は、このような疾患を阻害しそして処置するために使用され得、そして、種々の調節経路および疾患状態におけるユビキチンリガーゼの生理学的な役割を同定するための研究ツールとして使用され得る。

【課題を解決するための手段】

【0020】

（発明の要旨）

本発明は、ユビキチン因子を阻害する化合物および化合物を含有する組成物を包含する。これらの組成物は、さらに、薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤および／または賦形剤を含有でき、そしてユビキチン結合が関与している種々の状態を阻止し治療する際に使用できる。それらはまた、種々の自然および病理学的プロセスにおけるユビキチンの役割を研究する研究手段として、使用できる。

【0021】

第一局面では、本発明は、標的タンパク質のユビキチン結合を阻害する化合物を包含する。

【0022】

第二局面では、本発明は、本発明のユビキチン結合の阻害剤と、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤とを含有する医薬組成物を包含する。

【0023】

第三局面では、本発明は、細胞におけるユビキチン結合を阻害する方法を包含し、該方法は、ユビキチン結合の阻害が望ましい細胞を、本発明のユビキチン因子阻害剤を含有す

10

20

30

40

50

る医薬組成物と接触させる工程を包含する。

【0024】

第四局面では、本発明は、細胞増殖疾患または状態を治療する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、本発明のユビキチン因子阻害剤の有効量を含有する医薬組成物を投与する工程を包含する。

【0025】

第五局面では、本発明は、細胞におけるTRAF6を阻害する方法を提供し、該方法は、該細胞に、本発明の化合物または本発明の化合物の有効量を含有する医薬組成物を投与する工程を包含する。

【0026】

前述のことは、本発明の特定の局面を要約しているにすぎず、決して限定する意図はない。これらの局面および他の局面は、以下でさらに詳細に記述されている。本明細書中で引用されたいずれの種類の全ての特許出願および公報の内容は、その全体として、本明細書中で参考として援用されている。本明細書の明白な開示と、その内容が援用された特許出願または公報との間で矛盾がある場合、本明細書の明白な開示が優先する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

(好ましい実施態様の詳細な説明)

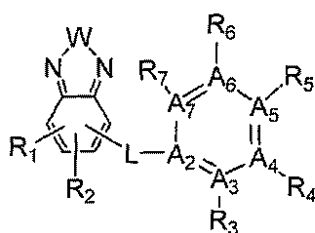
本発明は、ユビキチンリガーゼ活性を阻害する化合物、組成物および方法を提供する。特に、本発明は、TRAF6、APCだけでなく、E3様活性を示す他の酵素を阻害する化合物、組成物および方法を提供する。本発明はまた、TRAF6が関与している細胞増殖疾患および状態を治療する方法および組成物を提供する。

【0028】

第一局面では、本発明は、次式の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを提供する：

【0029】

【化14】



I

ここで、

(A)：

Lは、共有結合、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-SO_2N(H)-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-N(H)-C(O)-$ 、 $-N(H)-C(O)-N(H)-$ 、 $-N(H)SO_2-$ 、 $-N(H)(C_1\sim C_6$ アルキル) SO_2- である；

Wは、 $-O-$ または $-S(O)_{0\sim 2}$ である；

A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 は、別個に、炭素または窒素であるが、但し、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 のいずれか1個が窒素であり、それに結合するR部分が存在しないとき、または A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 のいずれか1個が窒素であり、それに結合するR部分が存在するとき、該窒素は、正電荷を有し、そして四級アンモニウムである；

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_1\sim C_6$ アルキル-アリール、 $-S$ -アリール、 $-S$ -ヘテロアリール、 $S-C_1\sim C_6$ -ア

10

20

30

40

50

ルキル-ヘテロアリール、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール- SO_2-OH 、 $-S(O)-H$ 、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個~3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-CN$ 、あるいはアリールまたはヘテロアリールから選択され、各々は、必要に応じて、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、または $-CN$ で置換されている；

R_8 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである；

R_9 は、 $-H$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである；

Z は、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)-C_0 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、または $-C(O)$ -アリール、 $-S(O)_2$ -アリール、 $S(O)_2$ -ヘテロシクリル、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $O-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、別個に、必要に応じて、1個~3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $-C(O)-OR_9$ から選択される；

R_3 および R_4 は、別個に、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-R_9$ 、 $-C(O)-OR_9$ 、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはモノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；あるいは

R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-R_9$ 、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；

R_5 は、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヘテロシクリル- $S(O)_2$ -ヘテロアリール、アリール- $S-C_1 \sim C_6$ アルキル、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-R_9$ 、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $-O$ -(ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-O-Z$ である；あるいは

R_5 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；そして

R_6 および R_7 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールで必要に応じて置換した $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、モノ-~過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、アリール、またはヘテロアリールである；

(B)：

10

20

30

40

50

但し、該化合物は、以下の条件のものではない

(C) :

Wは、 $-O-$ であり、そして

a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_5 は、 $-C(O)-OCH_3$ または $-NH-C(O)CH_3$;あるいは $-OCF_3$ である ;

b) R_1 、 R_2 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_3 、 R_4 および R_5 は、 $-F$ である ;

c) R_2 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ であり、 R_1 は、 $-NO_2$ であり、そして R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ピリジニル基を形成する ;

d) $R_2 \sim R_7$ は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ であり、そして R_1 は、 $-H$ または NO_2 である ;

e) $R_2 \sim R_7$ は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ または $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_1 は、 $-NH_2$ である ;

f) $R_2 \sim R_6$ は、 $-H$ であり、 R_7 は、 $-C(O)OH$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ であり、そして R_1 は、 $-NO_2$ である ;

g) R_1 は、 $-NO_2$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置または6位置で結合した $-S-$ であり、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 は、炭素であり、そして R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ である ;

h) $R_2 \sim R_7$ は、 $-H$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_1 は、 $-F$ または $-N(CH_3)_2$ である ;あるいは

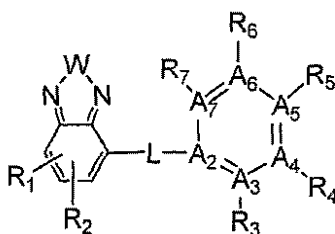
i) R_2 、 R_3 、 R_4 および R_7 は、 $-H$ であり、 R_1 は、 $-NO_2$ であり、 R_6 は、 $-Cl$ であり、Lは、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ であり、そして R_5 は、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ または $-Br$ である。

【0030】

本発明はまた、式Iaを有する上記式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを

【0031】

【化15】



本発明はまた、以下の構造を有する式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを提供する :

【0032】

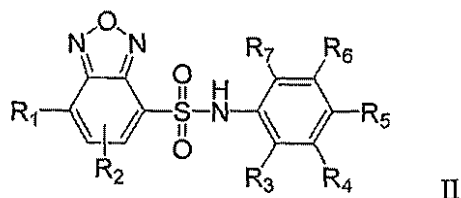
10

20

30

40

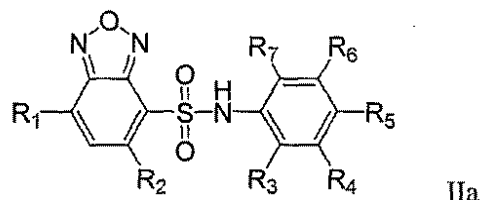
【化 16】



1 実施態様では、式 I I の化合物は、式 I I a の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグである：

【0033】

【化 17】



ここで、

R₁ および R₂ は、別個に、-H、-NO₂、-OH、-CN、ハロ、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、モノ～過ハロゲン化 C₁～C₆ アルキル、-NH₂、モノ～またはジ- (C₁～C₆ アルキル) アミノ、-C(O)-OR₉、-N(R₈)-Z、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、-H、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、モノ～過ハロゲン化 C₁～C₆ アルキル、-NH₂、モノ～またはジ- (C₁～C₆ アルキル) アミノ、-NO₂、ハロ、または-CN から選択される；

R₈ は、-H、C₁～C₆ アルキル、または C₁～C₆ アルコキシである；

R₉ は、-H または C₁～C₆ アルキルである；

Z は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、-H、-NO₂、-CN、ハロ、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、-NH₂、モノ～またはジ- (C₁～C₆ アルキル) アミノ、または -C(O)-OR₉ で置換されている；

R₃ および R₄ は、別個に、-H、ハロ、-NO₂、-CN、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、-NH₂、モノ～またはジ- (C₁～C₆ アルキル) アミノ、-C(O)-OR₉、またはモノ～過ハロゲン化 C₁～C₆ アルキルである；あるいは

R₃ および R₄ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール、アリール、C₃～C₆ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、C₃～C₆ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、-H、-NO₂、-CN、ハロ、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、モノ～過ハロゲン化 C₁～C₆ アルキル、-NH₂、モノ～またはジ- (C₁～C₆ アルキル) アミノ、または -C(O)-OR₉ で置換されている；

R₅ は、-H、ハロ、-NO₂、-CN、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、モノ～過ハロゲン化 C₁～C₆ アルキル、-NH₂、モノ～またはジ- (C₁～C₆ アルキル) アミノ、C(O)-OR₉、-N(R₉)-C(O)R₉、or -O- (ハロ C₁～C₆ アルキル)；あるいは

R₅ および R₄ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール、アリール、C₃～C₆ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、C₃～C₆ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、-H

、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、モノーまたはジー ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノ、または $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$ で置換されている；そして

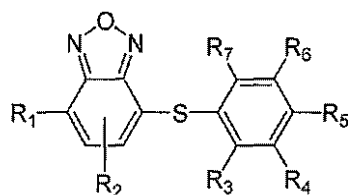
R_6 および R_7 は、別個に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、モノーまたはジー ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$ 、アリール、またはヘテロアリールである。

【0034】

本発明はまた、以下の構造を有する式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを提供する；

【0035】

【化18】

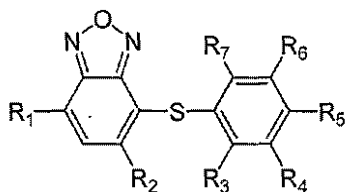


III

1 実施態様では、式 III の化合物は、式 IIIa の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグである；

【0036】

【化19】



IIIa

ここで、

R_1 および R_2 は、別個に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、モノーまたはジー ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Z}$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、モノーまたはジー ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノ、 $-\text{NO}_2$ 、ハロ、または $-\text{CN}$ から選択される；

R_8 は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシである；

R_9 は、 $-\text{H}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである；

Z は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリーの各々は、必要に応じて、 $-\text{H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、モノーまたはジー ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノ、または $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$ で置換されている；

R_3 および R_4 は、別個に、 $-\text{H}$ 、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、モノーまたはジー ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) アミノ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$ 、またはモノー～過ハロゲン化 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである；あるいは

R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール、アリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール

10

20

30

40

50

、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；

R_5 は、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミノ、 $C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、または $-O-$ （ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル）である；あるいは

R_5 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている；そして

R_6 および R_7 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、アリール、またはヘテロアリールである；

但し：

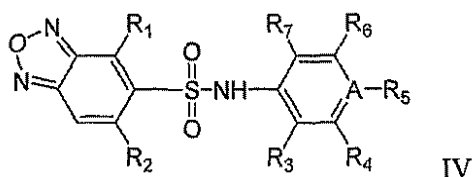
R_1 が $-NO_2$ であるとき、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ ではない。

【0037】

本発明はまた、以下の構造を有する式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを提供する：

【0038】

【化20】



ここで、

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルコキシである；

Aは、炭素または窒素であるが、但し、Aが窒素であるとき、 R_5 は、存在しない；

R_3 および R_4 は、別個に、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルコキシである；あるいは

R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルコキシで置換されている；

R_5 は、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルコキシである；

R_5 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されている；そして

R_6 および R_7 は、別個に、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルコキシである。

【0039】

1実施態様では、式I Iの化合物は、 R_3 、 R_4 、 R_6 および R_7 が、 $-H$ であり、 R_5 が、 $-C(O)-OCH_3$ であり、そして R_1 および R_2 が、別個に、 $-H$ または $N(R_8)-Z$ であり、ここで、 Z が、 $-C(O)-OR_9$ で置換されている化合物である。好ましくは、 R_1 は、 H であり、そして R_2 は、 $N(R_8)-Z$ であり、ここで、 Z は、 $-C(O)-OR_9$ で置換されている。 R_2 が、 H であり、そして R_1 が、 $-C(O)-OR_9$ で置換された $N(R_8)-Z$ である化合物もまた、好ましい。さらに好ましくは、これらの化合物は、 Z が、アリールであり、 R_8 が、 $-H$ であり、そして R_9 が、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである化合物である。

【0040】

別の実施態様では、式I Iの化合物は、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 および R_7 が、 $-H$ であり、 R_3 および R_4 が、別個に、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシであるか、あるいは R_3 および R_4 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール基を形成する化合物である。好ましくは、 R_4 は、 $-H$ であり、そして R_3 は、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシである。 R_3 および R_4 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール基を形成する化合物もまた、好ましい。

【0041】

さらに別の実施態様では、式I Iの化合物は、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 および R_7 が、 $-H$ であり、 R_3 が、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、そして R_6 が、ハロである化合物である。

【0042】

別の実施態様では、式I Vの化合物は、 $R_1 \sim R_4$ 、 R_6 および R_7 が、 $-H$ であり、 R_5 が、存在せず、そして A が、窒素である化合物である。

【0043】

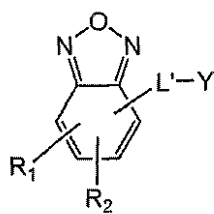
別の実施態様では、式IおよびI Iの化合物は、 R_1 が、 $-N(R_9)Z$ である化合物である。

【0044】

本発明はまた、式Vの化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを提供する：

【0045】

【化21】



V

ここで、

L' は、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -ヘテロシクリル、 $-N(H)$ -ヘテロシクリル、 $-N(H)$ -ヘテロアリール、 $-N(H)C(O)$ -ヘテロシクリル、 $-N(H)C(O)$ -ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $-S$ -ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-S$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、ヘテロアリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、モノ-またはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ 、あるいはヘテロシクリルまたはヘテロアリールで置換されたスピロから選択され、これらの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 OH 、ハロ

10

20

30

40

50

、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはオキソで置換されている；

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- O -アリール、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、またはヘテロアリール、ここで、該アリールおよびヘテロアリの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；あるいは

R_1 および R_2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、アリール基を形成し、該アリール基は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-NH_2$ 、および $-NO_2$ から選択される；

Y は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または $-Z_1-S(O)_2-Z_2$ であり、ここで、 Z_1 および Z_2 は、別個に、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $-O$ - (ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

R_8 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである；

R_9 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである；そして

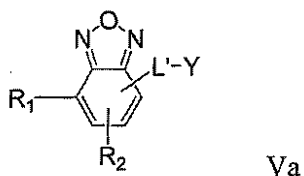
Z は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- O - $C(O)$ - $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている。

【0046】

式 V に従った 1 実施態様では、本発明は、構造式 Va の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを提供する：

【0047】

【化 2 2】



式 V に従った 1 実施態様では、本発明は、式 VI の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを提供する：

【0048】

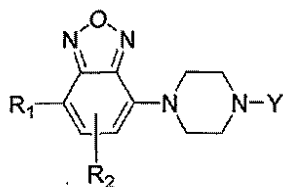
10

20

30

40

【化 2 3】



VI

ここで、

R_1 および R_2 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

Y は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-N(R_8)-Z$ 、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-N(R_9)-C(O)R_9$ 、 $-O-$ (ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される；

R_8 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである；

R_9 は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである；そして

Z は、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)$ -アリール、または $-C(O)$ -ヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている。

【0049】

式 VI に従った 1 実施態様では、本発明は、 R_1 および R_2 が、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-NH_2$ であり、そして Y が、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロアリールであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々が、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基が、ハロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロおよび $-CN$ から選択される化合物を提供する。

【0050】

式 VI に従った他の 1 実施態様では、本発明は、 R_2 が、 H であり、 R_1 が、 $-H$ または $-NO_2$ であり、そして Y が、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-OR_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリルであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々が、必要に応じ

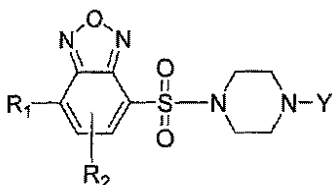
て、1個～3個の基で置換されており、該基が、ハロ、ハロ-C₁～C₆アルキルおよび-CNから選択される化合物を提供する。1局面では、R₁は、NO₂であり、そしてYは、H、-C(O)-OR₉、C₀～C₆アルキル-ヘテロアリール、C₀～C₆アルキル-ヘテロシクリル、C₀～C₆アルキル-アリールまたはC₁～C₆アルキルであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、ハロ、ハロ-C₁～C₆アルキルおよび-CNから選択される。別の局面では、Yは、-C(O)-OR₉であり、ここで、R₉は、C₁～C₆アルキルである。さらに別の局面では、Yは、C₀～C₆アルキル-ヘテロアリールであり、これは、必要に応じて、-CNまたは-CF₃で置換されている。好ましくは、Yは、ピラジン、ピリミジン、またはピリジンであり、ここで、該ピリジンは、必要に応じて、-CNまたは-CF₃で置換されている。さらに別の局面では、Yは、C₀～C₆アルキル-アリールであり、これは、必要に応じて、1個または2個の基で置換されており、該基は、ハロおよびハロ-C₁～C₆アルキルから選択される。好ましくは、Yは、フェニルであり、これは、必要に応じて、1個または2個の基で置換されており、該基は、クロロおよびトリフルオロメチルから選択される。さらに別の局面では、Yは、C₁～C₄アルキルまたはHである。他の1局面では、Yは、C₀～C₆アルキル-ヘテロシクリルである。

【0051】

式Vに従った他の1実施態様では、本発明は、式VIIの化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを提供する：

【0052】

【化24】



VII

ここで、

R₁ および R₂ は、別個に、-H、-NO₂、-OH、-CN、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、-NH₂、モノ-またはジ- (C₁～C₆アルキル) アミノ、-C(O)-OR₉、-N(R₈)-Z、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、-H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、-NH₂、モノ-またはジ- (C₁～C₆アルキル) アミノ、-NO₂、ハロ、または-CNから選択される；

Yは、-H、-NO₂、-OH、-CN、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、-NH₂、モノ-またはジ- (C₁～C₆アルキル) アミノ、-C(O)-OR₉、-C(O)R₉、-N(R₈)-Z、C₁～C₆アルキル-アリール、C₁～C₆アルキル-ヘテロシクリル、C₁～C₆アルキル-ヘテロアリール、C₀～C₆アルキル-C(O)-アリール、C₀～C₆アルキル-C(O)-ヘテロシクリル、C₀～C₆アルキル-C(O)-ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、-H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ-C₁～C₆アルキル、-C(O)-OR₉、-N(R₉)-C(O)R₉、-O-(ハロC₁～C₆アルキル)、-NH₂、モノ-またはジ- (C₁～C₆アルキル) アミノ、-NO₂、ハロ、または-CNから選択される；

R₈ は、-H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシである；

R₉ は、-H、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキルである；そして

Zは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリー

ルの各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、または $-C(O)-OR_9$ で置換されている。

【0053】

式 V I I に従った他の 1 実施態様、本発明は、 R_1 および R_2 が、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $or -NH_2$ であり、そして Y が、 $-H$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -アリール、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々が、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基が、ハロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロおよび $-CN$ から選択される化合物家を提供する。

【0054】

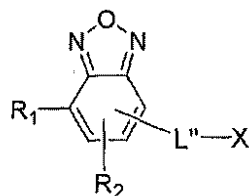
式 V I I に従った別の実施態様では、本発明は、 R_1 および R_2 が、 H であり、 Y が、 $-C(O)R_9$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々が、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基が、ハロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロおよび $-CN$ から選択される化合物を提供する。1 局面では、 Y は、ヘテロアリールであり、これは、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、ハロ- $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $-CN$ から選択される。好ましくは、 Y は、ピリジン、ピリミジンまたはピラジンであり、これは、必要に応じて、1 個または 2 個の基で置換されており、該基は、 $-CN$ および $-CF_3$ から選択される。別の局面では、 Y は、アリールである。好ましくは、 Y は、フェニルであり、これは、必要に応じて、1 個または 2 個の基で置換されており、該基は、 $-CF_3$ およびクロロから選択される。さらに別の局面では、 Y は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリルである。さらに別の局面では、 Y は、 $-C(O)R_9$ であり、ここで、 R_9 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。さらにもう 1 つの局面では、 Y は、 $C_0 \sim C_6$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリルである。好ましくは、 Y は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル- $C(O)$ -ヘテロシクリルである。

【0055】

本発明はまた、式 V I I I の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、 N -オキシドおよびプロドラッグを提供する：

【0056】

【化 2 5】



VIII

ここで、

L'' は、 $-S-$ または $-SO_2N(R_9)-C_0 \sim C_6$ アルキルである；

X は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、アリール、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1 個～3 個の基で置換されており、該基は、 $-H$ 、オキソ、 $-O-C_0 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-O-SO_2$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、該ヘテロアリールは、必要に応じて、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、ハロ、

または-CNで置換されている；

R₁ および R₂ は、別個に、-H、-NO₂、-OH、-CN、ハロ、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、-NH₂、-S-ヘテロアリール、モノ-またはジ-（C₁～C₆ アルキル）アミノ、-C（O）-OR₉、-N（R₈）-Z、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、-H、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、-NH₂、モノ-またはジ-（C₁～C₆ アルキル）アミノ、-NO₂、ハロ、または-CNから選択される；

R₈ は、-H、C₁～C₆ アルキル、またはC₁～C₆ アルコキシである；

R₉ は、-HまたはC₁～C₆ アルキルである；そして

10

Zは、-C₁～C₆ アルキル-O-C（O）-C₁～C₆ アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、必要に応じて、-H、-NO₂、-CN、ハロ、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、-NH₂、モノ-またはジ-（C₁～C₆ アルキル）アミノ、または-C（O）-OR₉で置換されている。

【0057】

式V I I Iに従った1実施態様では、本発明は、R₁ および R₂ が、別個に、-H、-NO₂、-OH、-CN、ハロ、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシまたは-NH₂であり、L”が、-SO₂N（R₉）-C₀～C₆ アルキルであり、そしてXが、C₁～C₆ アルコキシ、C₃～C₆ シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはハロである化合物を提供する。1局面では、R₁ および R₂ は、Hであり、L”は、-SO₂N（H）-C₁～C₂ アルキルであり、そしてXは、C₁～C₄ アルコキシ、C₃～C₆ シクロアルキル、ヘテロシクリルである。別の局面では、R₁ および R₂ は、-Hであり、L”は、-SO₂N（R₉）-C₀～C₆ アルキルであり、そしてXは、モノ-またはジ-（C₁～C₆ アルキル）アミノである。好ましくは、L”は、-SO₂N（R₉）-C₁～C₄ アルキルであり、そしてXは、モノ-（C₁～C₄ アルキル）アミノであり、ここで、R₉ は、-C₁～C₄ アルキルである。

20

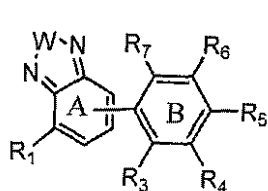
【0058】

本発明はまた、式I X aおよびI X bの化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグを提供する；

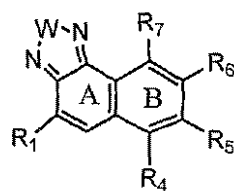
30

【0059】

【化26】



IXa



IXb

ここで、

40

Wは、-O-または-S（O）_{0～2}である；

R₁ は、-H、-NO₂、-OH、-CN、ハロ、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、モノ-～過ハロゲン化C₁～C₆ アルキル、-NH₂、モノ-またはジ-（C₁～C₆ アルキル）アミノ、またはアリールであり、ここで、該アリールは、必要に応じて、1個～3個の基で置換されており、該基は、-H、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、モノ-～過ハロゲン化C₁～C₆ アルキル、-NH₂、モノ-またはジ-（C₁～C₆ アルキル）アミノ、-NO₂、ハロ、または-CNから選択される；

R₃ および R₄ は、別個に、-H、ハロ、-NO₂、-CN、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、-NH₂、モノ-またはジ-（C₁～C₆ アルキル）アミノ、-C（O）-OR₉、またはモノ-～過ハロゲン化C₁～C₆ アルキルである；あるいは

50

R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または複素環基を形成し、ここで、該ヘテロアリール、アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および複素環基の各々は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、あるいはモノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノで置換されている；

R_5 は、 $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、モノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノである；そして

R_6 および R_7 は、別個に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノー～過ハロゲン化 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、あるいはモノーまたはジー ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノである。

10

【0060】

第二局面では、本発明は、薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と一緒に、上記式 I ～ I X b のいずれか 1 つの化合物を含有する医薬組成物を提供する。

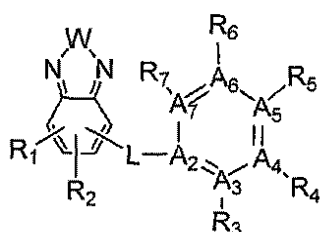
【0061】

この第二局面の別の実施態様では、本発明は、薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と一緒に、段落番号 0029 における式 I の (C) 部 (下位部分 (f) を除く) で記述した化合物を含有する医薬組成物を提供する。1 実施態様では、本発明の第二局面の化合物は、式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、多形物、アトロプ異性体、N-オキシドおよびプロドラッグである；

20

【0062】

【化 27】



30

ここで、

W は、 $-O-$ である；

A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 は、別個に、炭素または窒素であるが、但し、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 のいずれか 1 個が窒素であるとき、それに結合する R 基は、存在せず、あるいは A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 のいずれか 1 個が窒素であり、それに結合する R 部分が存在するとき、該窒素は、正電荷を有し、そして四級アンモニウムである；

ここで、 $R_1 \sim R_7$ および L は、次の定義から選択される：

a) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ であり、 L は、該ベンゾキサジアゾリル環の 4 位置で結合した $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_5 は、 $-C(O)-OCH_3$ または $-NH-C(O)CH_3$ ；あるいは $-OCF_3$ である；

40

b) R_1 、 R_2 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ であり、 L は、該ベンゾキサジアゾリル環の 4 位置で結合した $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_3 、 R_4 および R_5 は、 $-F$ である；

c) R_2 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ であり、 L は、該ベンゾキサジアゾリル環の 4 位置で結合した $-S-$ であり、 R_1 は、 $-NO_2$ であり、そして R_3 および R_4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ピリジニル基を形成する；

d) $R_2 \sim R_7$ は、 $-H$ であり、 L は、該ベンゾキサジアゾリル環の 4 位置で結合した $-S-$ であり、そして R_1 は、 $-H$ または NO_2 である；

50

e) $R_2 \sim R_7$ は、 $-H$ であり、 L は、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ または $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_1 は、 $-NH_2$ である；

f) R_1 は、 $-NO_2$ であり、 L は、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置または6位置で結合した $-S-$ であり、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 および A_7 は、炭素であり、そして R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、 $-H$ である；

g) $R_2 \sim R_7$ は、 $-H$ であり、 L は、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-SO_2N(H)-$ であり、そして R_1 は、 $-F$ または $-N(CH_3)_2$ である；あるいは

h) R_2 、 R_3 、 R_4 および R_7 は、 $-H$ であり、 R_1 は、 $-NO_2$ であり、 R_6 は、 $-Cl$ であり、 L は、該ベンゾキサジアゾリル環の4位置で結合した $-S-$ であり、そして R_5 は、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ または $-Br$ である。

10

【0063】

本発明の第一の局面に従う化合物はまた、一般的なユビキチンリガーゼ阻害剤としても有用である。例えば、本発明の化合物は、リガーゼ活性を示す酵素（TRAF6酵素、APC酵素およびE3酵素が挙げられるが、これらに限定されない）の阻害剤として使用され得る。本発明の化合物はまた、ユビキチン結合体化および脱結合体化に関する疾患および状態（例えば、癌、炎症、代謝、ウイルス性疾患および中枢神経系障害）における経路を調節するかまたは阻害するために有用である。例えば、本発明の化合物は、ユビキチンまたはユビキチン様酵素（本明細書中で全体が参考として援用されるWongら（DDT 8（16），746-754（2003））によって記載される）をコードする遺伝子の産物を調節するかまたは阻害するために使用され得る。

20

【0064】

第三の局面において、本発明は、細胞においてユビキチン結合を阻害する方法を提供する。この方法は、ユビキチン結合を阻害することが所望される細胞と、式I～IXbに従う化合物または本発明の第二の局面に従う医薬組成物とを接触させる工程を、包含する。本発明の化合物および処方物は、動物由来細胞（特に哺乳動物細胞）におけるユビキチン結合を阻害し得る。本発明の化合物および処方物はまた、TRAF6のユビキチンリガーゼ活性を阻害するために使用され得る。

【0065】

第四の局面において、本発明は、細胞増殖性疾患または細胞増殖性状態を処置する方法を提供する。この方法は、有効量の本発明に従う化合物または医薬組成物を患者に投与する工程を、包含する。細胞増殖性疾患または細胞増殖性状態としては、乾癬、ケロイド瘢痕および癌（例えば、乳房、免疫系、骨、神経系、脳、血液、リンパ系および皮膚の癌）が挙げられるが、これらに限定されない。特に、本発明の化合物および医薬組成物は、TRAF6に関する細胞増殖性疾患または細胞増殖性状態を処置するために有用である。

30

【0066】

第五の局面において、本発明は、TRAF6を阻害する方法を提供する。この方法は、有効量の本発明に従う化合物または医薬組成物を患者に投与する工程を、包含する。特に、この化合物および医薬組成物は、TRAF6に関する状態もしくは疾患（例えば、癌、炎症、適応免疫、先天免疫、骨代謝、LPST誘導型血管形成、骨粗鬆症、オステオペニール病（osteopenial disease）、リンパ節の発達、乳腺の発達、皮膚の発達および中枢神経系の発達）を処置するために有用である。

40

【0067】

本発明の第五の局面に従う化合物はまた、一般的なユビキチンリガーゼ阻害剤としても有用である。例えば、本発明の化合物は、HECTドメインおよびRINGフィンガードメインを含むE3酵素、RINGフィンガーを有するMdm2および改変体、ならびにU-ボックス含有タンパク質の阻害剤として使用され得る。従って、本発明の化合物は、タンパク質調節因子、免疫原性因子、抗炎症性因子、抗骨粗鬆症因子、抗ウイルス因子（例えば、smallpoxウイルスのような痘瘡ウイルス、HIVおよび関連の状態、ヒトパピローマウイルス、HSV、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、HCMV、KS

50

H V、E B V、パラミクソウイルス、粘液腫症ウイルス、エボラウイルス、レトロウイルスおよびラブドウイルスの阻害剤）および抗原虫因子（例えば、マラリア寄生虫の阻害剤）として有用である。本発明の化合物はまた、異常な細胞増殖、癌、最狭窄、乾癬および腫瘍性細胞増殖を阻害する、腫瘍学的因子および抗増殖性因子としても有用である。

【0068】

本発明の化合物および医薬組成物によるT R A F 6活性の阻害は、多くの生物学的プロセスに関する遺伝子の発現を調節する方法を提供する。このようなプロセスとしては、骨代謝、ならびにI L - 1、C D 4 0、R A N K L、L P S、I L - 1 7、およびL M P 1に関するシグナル伝達経路が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物および医薬組成物は、N F - k BおよびA P - 1のような遺伝子の発現を活性化する転写因子の活性化を調節するために使用され得る。この化合物および医薬組成物はまた、M A P キナーゼ類、J N K / S A P K、E R K、p 3 8、I k BキナーゼおよびS r cファミリーチロシンキナーゼ類のようなキナーゼ類の活性を調節するために使用され得る。

10

【0069】

T R A F 6の阻害は、炎症性疾患および自己免疫疾患についての治療標的として寄与する。例えば、T R A F 6は、T N F R / I L - 1 R / T L Rシグナル伝達経路の決定的な調節因子の役割を果たし、そして炎症性疾患（例えば、R A、C O P D、I B D）のための広範な抗炎症標的として寄与し得る。さらに、T R A F 6はまた、C D 4 0シグナル伝達カスケードにおけるその調節因子の役割に起因して、自己免疫疾患（例えば、移植片拒絶）を処置するための治療標的としても有用であり得る。T R A F 6はまた、骨破壊性疾患（例えば、骨粗鬆症および慢性関節リウマチ）を処置するための標的でもある。なぜなら、T R A F 6は、破骨細胞の活性および機能を媒介するR A N Kシグナル伝達の決定的な調節因子の役割を果たすからである。同様に、T R A F 6はまた、細菌性敗血症および関連する全身性炎症を処置するための、新規なアレルギー性かつ感染性の疾患の標的として寄与し得る。何故なら、T R A F 6は、樹状細胞とT細胞と肥満細胞との間の相互作用に参与するT L Rシグナル伝達において決定的なメディエータの役割を果たすからである。

20

【0070】

T R A F 6の阻害はまた、非分解性ユビキチン結合に関する疾患および状態における治療標的として寄与し得る。例えば、T R A F 6は、K - 6 3結合した非分解性ユビキチン結合によるキナーゼ活性化を媒介するE 3ユビキチンリガーゼとして作用する。T R A F 6によるE 3活性の阻害は、新規な抗炎症治療薬を提供し得る。

30

【0071】

本発明の1局面に従ったいくつかの有用な化合物は、次の表で示されており、そして医薬組成物で使用できる。

【0072】

（表1）

【0073】

【表 1 - 1】

化合物 番号	名称	構造
8	4- {[(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] アミノ} 安息香酸メチル	
9	4- {[(7- {4- (メトキシカルボニル) フェニル} アミノ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] アミノ} 安息香酸メチル	
10	4- {[(5- {4- (メトキシカルボニル) フェニル} アミノ) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] アミノ} 安息香酸メチル	
11	N-(2-メトキシフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
12	N-イソキノリン-5-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
13	N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0074】

【表 1 - 2】

化合物 番号	名称	構造
14	N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
15	N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
16	N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
17	N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
18	N-(4-ヨード-3-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

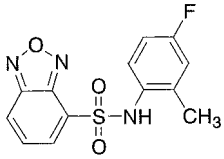
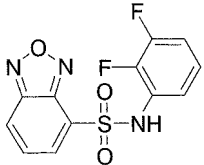
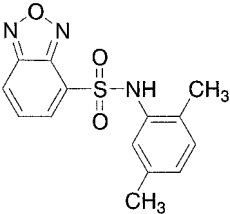
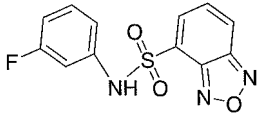
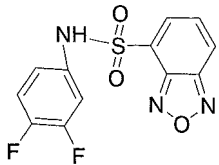
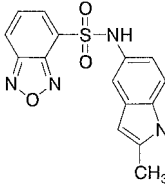
10

20

30

【0075】

【表 1 - 3】

化合物 番号	名称	構造
19	N - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
20	N - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
21	N - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
22	N - (3 - フルオロフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
23	N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
24	N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	

10

20

30

【 0 0 7 6 】

【表 1 - 4】

化合物 番号	名称	構造
25	N-メシチル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
26	N-ピリジン-4-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-スルホンアミド	
27	N-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
43	N-(3-クロロフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
46	N-ベンジル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-スルホンアミド	
49	N-(ピリジン-2-イルメチル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
50	N-(2-メトキシエチル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0077】

【表 1 - 5】

化合物 番号	名称	構造
51	N-(4-メトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
52	N-(3,5-ジクロロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
53	N-(シクロヘキシルメチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
54	N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
55	N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
56	N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

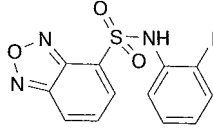
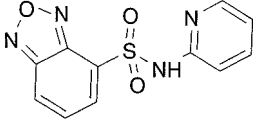
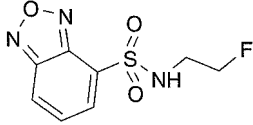
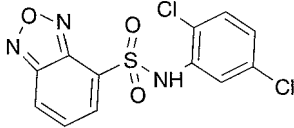
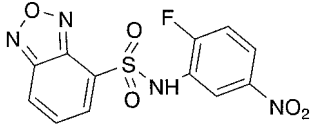
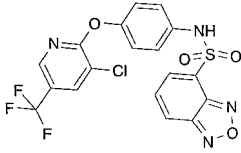
10

20

30

【0078】

【表 1 - 6】

化合物 番号	名称	構造
57	N-(2-ヨードフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
58	N-ピリジン-2-イル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
59	N-(2-フルオロエチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
60	N-(2,5-ジクロロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
61	N-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
62	N-(4-{[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}フェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

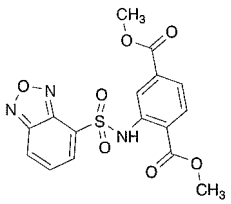
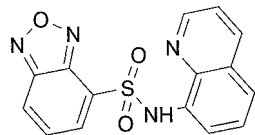
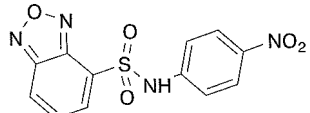
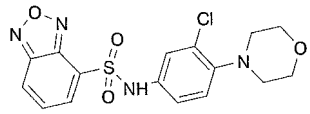
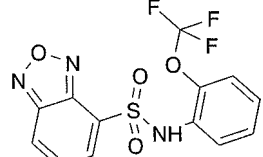
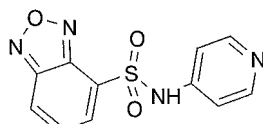
10

20

30

【0079】

【表 1 - 7】

化合物 番号	名称	構造
63	2-[(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルスルホニル) アミノ] テレフタル酸ジメチル	
64	N-キノリン-8-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
65	N-(4-ニトロフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
66	N-(3-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
67	N-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
68	N-ピリジン-4-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0080】

【表 1 - 8】

化合物 番号	名称	構造
69	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-4-ヨードベンゼンスルホンアミ ド	
70	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-3, 4-ジフルオロベンゼンスルホ ンアミド	
71	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-3, 4, 5-トリフルオロベンゼン スルホンアミド	
72	4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキ サジアゾール-4-イル) ピペラジン-1- カルボン酸第三級ブチル	
73	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-3, 5-ジクロロ-4-(2-クロ ロ-4-ニトロフェノキシ) ベンゼンスルホ ンアミド	
74	3-[(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾー ル-4-イルスルホニル) アミノ] 安息香酸 エチル	

10

20

30

【 0 0 8 1 】

【表 1 - 9】

化合物 番号	名称	構造
75	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-2-ブロモ-4, 6-ジフルオロベン ゼンスルホンアミド	
76	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-3-クロロ-4-フルオロベンゼ ンスルホンアミド	
77	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-2-ブロモ-4-フルオロベンゼ ンスルホンアミド	
78	N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール- 4-イル-4- { [3-クロロ-5- (トリ フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } ベンゼンスルホンアミド	
79	N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール- 4-イル-3-クロロ-4- (2, 6-ジク ロロ-4-ニトロフェノキシ) ベンゼンスル ホンアミド	
80	N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール- 4-イル-4- (ピリジン-4-イルオキシ) ベンゼンスルホンアミド	

10

20

30

【 0 0 8 2 】

【表 1 - 1 0】

化合物 番号	名称	構造
81	N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-4- { [5, 7-ビス (トリフルオロメチル) -1, 8-ナフチリジン-2-イル] オキシ } ベンゼンスルホンアミド	
82	4-ニトロ-7- (4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
83	N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	
84	4-ニトロ-7- (4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
85	4- [4- (2-モルホリン-4-イルエチル) ピペラジン-1-イル] -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
86	N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-4- (ピリジン-3-イルオキシ) ベンゼンスルホンアミド	

10

20

30

【 0 0 8 3 】

【表 1 - 1 1】

化合物 番号	名称	構造
87	N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-5-フェノキシピリジン-2-スルホンアミド	
88	4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
89	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-4-フルオロベンゼンスルホンアミド	
90	4-ニトロ-7-{4-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
91	N-[3-クロロ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
92	N-[3-ブromo-4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0084】

【表 1 - 1 2】

化合物 番号	名称	構造
93	N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド	
94	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド	
95	4-{[4-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
96	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	
97	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-3-ブロモベンゼンスルホンアミド	
98	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル-4-(プロモメチル)ベンゼンスルホンアミド	

10

20

30

【0085】

【表 1 - 1 3】

化合物 番号	名称	構造
99	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-2, 3, 4-トリフルオロベンゼン スルホンアミド	
100	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-2-シアノベンゼンスルホンアミ ド	
101	N-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニ ル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール -4-スルホンアミド	
102	N-(4-フェノキシフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホ ンアミド	
103	N-(4-{[4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]オキシ}フェニル)- 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4- スルホンアミド	
104	N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニ ル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール -4-スルホンアミド	
105	4-{4-[4-クロロ-3-(トリフルオ ロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル} -7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジ アゾール	

10

20

30

【0086】

【表 1 - 1 4】

化合物 番号	名称	構造
106	4-ニトロ-7-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
107	4-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
108	4-ニトロ-7-(4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
109	4-ニトロ-7-(1, 3-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
110	4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
111	N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
112	4-ニトロ-7-ピペラジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0087】

【表 1 - 1 5】

化合物 番号	名称	構造
113	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-3-クロロ-4-[4-ニトロ-2- -(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベン ゼンスルホンアミド	
114	N-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール- 4-イル-3-クロロ-4-[4-ニトロ-2- -(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベン ゼンスルホンアミド	
115	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-5-フェノキシピリジン-2-ス ルホンアミド	
116	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-4-(ピリジン-3-イルオキシ) ベンゼンスルホンアミド	
117	N-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4- -イル-6-[2-クロロ-4-(トリフル オロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-ス ルホンアミド	
118	2-[4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベン ゾオキサジアゾール-4-イル)ピペラジ ン-1-イル]ニコチンニトリル	

10

20

30

【 0 0 8 8 】

【表 1 - 1 6】

化合物 番号	名称	構造
119	2-[4-(2, 1, 3-ベンゾオキサジア ゾール-4-イルスルホニル) ピペラジン- 1-イル] ニコチノニトリル	
120	6-[4-(2, 1, 3-ベンゾオキサジア ゾール-4-イルスルホニル) ピペラジン- 1-イル] ニコチノニトリル	
121	6-[4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベン ゾオキサジアゾール-4-イル) ピペラジン -1-イル] ニコチノニトリル	
122	7-{4-[4-(トリフルオロメチル) ピ リジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4 -アミン	
123	4-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン -1-イル) スルホニル] -2, 1, 3-ベン ゾオキサジアゾール	
124	4-({4-[4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イ ル} スルホニル) -2, 1, 3-ベンゾオキ サジアゾール	

10

20

30

【0089】

【表 1 - 1 7】

化合物 番号	名称	構造
125	4 - ({ 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
126	4 - [(4 - ピリジン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
127	4 - { [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
128	4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
129	4 - { [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
130	4 - [(4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
131	4 - [(4 - ピラジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
132	4 - ({ 4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【 0 0 9 0 】

【表 1 - 1 8】

化合物 番号	名称	構造
133	酢酸 3 - ({ 7 - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) チオ] - 4 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル } アミノ) プロピル	
134	酢酸 3 - { [4 - ニトロ - 7 - (プロピルチオ) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル] アミノ } プロピル	
135	酢酸 3 - { [7 - (シクロヘキシルチオ) - 4 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル] アミノ } プロピル	
136	酢酸 3 - ({ 7 - [(2 - フリルメチル) チオ] - 4 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル } アミノ) プロピル	

10

20

30

【 0 0 9 1 】

【表 1 - 1 9】

化合物 番号	名称	構造
137	酢酸エチル [(6 - { [3 - (アセチルオキシ)プロピル] アミノ} - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) チオ]	
139	2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホン酸 4 - [4 - (2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル	
140	4 - [4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
141	1 - (7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボニトリル	
142	(4 - フルオロフェニル) [1 - (7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] メタノン	
143	4 - ニトロ - 7 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【 0 0 9 2 】

【表 1 - 2 0】

化合物 番号	名称	構造
144	4 - (3 , 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 7 - ニトロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
145	4 - [4 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - ニトロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
146	4 - [4 - (7 - ニトロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェノール	
147	4 - ニトロ - 7 - [4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
148	4 - ニトロ - 7 - { 4 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
149	4 - [(3 - クロロフェニル) チオ] - 7 - ニトロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【 0 0 9 3 】

【表 1 - 2 1】

化合物 番号	名称	構造
150	2-[(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) チオ] エタノール	
151	4-[4-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
152	2-メチル-4-[4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] キノリン	
153	5-シアノ-6-メチル-2-[4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] ニコチン酸エチル	
154	4-[4-(4-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
155	2-[4-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] キノリン	

10

20

30

【0094】

【表 1 - 2 2】

化合物 番号	名称	構造
156	4 - [4 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - ニトロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
157	4 - [(4 - メチルフェニル) チオ] - 7 - ニトロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾー ル	
158	4 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル チオ) - 7 - ニトロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾ キサジアゾール	
159	4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (7 - ニ トロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) ピペリジン - 4 - オール	
160	1 - [1 - (7 - ニトロ - 2 , 1 , 3 - ベン ゾオキサジアゾール - 4 - イル) ピペリジ ン - 4 - イル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベ ンゾイミダゾール - 2 - オン	
161	4 - (2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イ ル) - 7 - ニトロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキ サジアゾール	

10

20

30

【 0 0 9 5 】

【表 1 - 2 3】

化合物 番号	名称	構造
162	4-〔4-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル〕-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
163	4-〔4-〔3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-7-メトキシ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
164	4-〔4-〔3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-7-フルオロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
165	4-フルオロ-7-〔4-〔3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
166	4-〔4-〔3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕-7-〔4-〔3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕スルホニル〕-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
167	4-〔〔7-フルオロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル〕スルホニル〕アミノ〕安息香酸メチル	

10

20

30

【0096】

【表 1 - 2 4】

化合物 番号	名称	構造
168	1 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] - 4 - (4-クロロフェニル) ピペラジン-4-オール	
169	4-クロロ-7-({4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル} スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
170	2 - {4 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} ニコチノニトリル	
171	7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホン酸4 - {4 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} フェニル	
172	4 - {4 - [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル} フェノール	
173	4 - [4 - ({7 - [4 - (4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル} スルホニル) ピペラジン-1-イル] フェノール	

10

20

30

【0097】

【表 1 - 2 5】

化合物 番号	名称	構造
174	4 - {[7 - (キノリン-8-イルチオ) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} アミノ) 安息香酸メチル	
175	4 - (4-クロロフェニル) - 1 - {[7 - (キノリン-8-イルチオ) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} ピペリジン-4-オール	
176	2 - (4 - {[7 - (キノリン-8-イルチオ) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} ピペラジン-1-イル) ニコチノニトリル	
177	8 - {[7 - ({4 - [3-クロロ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] チオ} キノリン	
178	4 - {[5-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} アミノ) 安息香酸メチル	
179	5-クロロ-4 - ({4 - [3-クロロ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} スルホニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0098】

【表 1 - 2 6】

化合物 番号	名称	構造
180	2 - { 4 - [(5 - クロロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル } ベンゾニトリル	
181	5 - { 4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } - 4 - { { 4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル } - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
182	5 - クロロ - 4 - { { 4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル } - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
183	2 - (4 - { [5 - (キノリン - 8 - イルチオ) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル] スルホニル } ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル	
184	4 - クロロ - 7 - [(4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【 0 0 9 9 】

【表 1 - 2 7】

化合物 番号	名称	構造
185	2 - (2 - {4 - [(7 - クロロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル} エトキシ) エタノール	
186	4 - クロロ - 7 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
187	4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 7 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
188	1 - {1 - [(7 - クロロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン	
189	4 - クロロ - 7 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
190	1 - (1 - {7 - (キノリン - 8 - イルチオ) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル} スルホニル) ピペリジン - 4 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン	

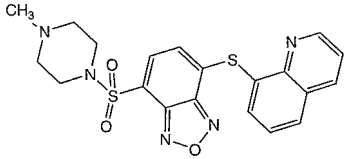
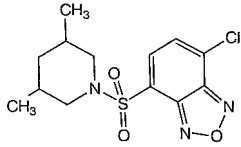
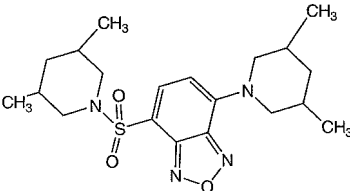
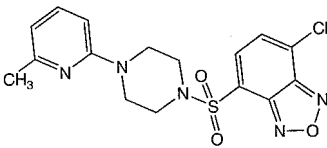
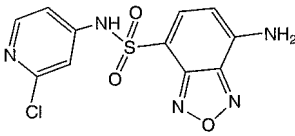
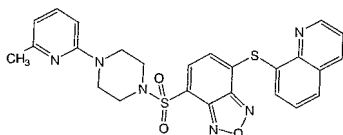
10

20

30

【 0 1 0 0 】

【表 1 - 2 8】

化合物 番号	名称	構造
191	8 - ({ 7 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル } チオ) キノリン	
192	4 - クロロ - 7 - [(3 , 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
193	4 - (3 , 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 7 - [(3 , 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
194	4 - クロロ - 7 - [{ 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル } スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
195	7 - アミノ - N - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
196	8 - [(7 - [{ 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル } スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) チオ] キノリン	

10

20

30

【 0 1 0 1 】

【表 1 - 2 9】

化合物 番号	名称	構造
197	8 - ({ 7 - [(3 , 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベ ンゾオキサジアゾール - 4 - イル } チオ) キ ノリン	
198	7 - クロロ - N - (6 - エトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホン アミド	
199	1 - [(7 - ヒドロキシ - 2 , 1 , 3 - ベン ゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニ ル] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボ ニトリル	
200	5 - クロロ - 4 - [(4 - ピラジン - 2 - イ ルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
201	4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 5 - クロロ - 2 , 1 , 3 - ベ ンゾオキサジアゾール	
202	5 - クロロ - 4 - { [4 - (6 - メチルピリ ジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ス ルホニル } - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジア ゾール	

10

20

30

【 0 1 0 2 】

【表 1 - 3 0】

化合物 番号	名称	構造
203	5-[4-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-4-{[4-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
204	5-クロロ-4-[(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
205	5-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-[(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
206	8-[(4-{[4-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)チオ]キノリン	
207	8-({4-[(4-ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)チオ)キノリン	

10

20

30

【0103】

【表 1 - 3 1】

化合物 番号	名称	構造
209	6 - { 4 - [(5 - クロロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル } ニコチノニトリル	
210	6 - [4 - ({ 5 - [4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル] ニコチノニトリル	
211	4 - (2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 7 - [(2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
212	6 - (4 - { [5 - (キノリン - 8 - イルチオ) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル] スルホニル } ピペラジン - 1 - イル) ニコチノニトリル	
213	8 - ({ 7 - [(2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル } チオ) キノリン	

10

20

30

【 0 1 0 4 】

【表 1 - 3 2】

化合物 番号	名称	構造
214	8 - ({ 4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル } チオ) キノリン	
215	4 - ({ [5 - (キノリン - 8 - イルチオ) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル] スルホニル } アミノ) 安息香酸メチル	
216	8 - ({ 4 - [(2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル } チオ) キノリン	
217	8 - ({ 7 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル } チオ) キノリン	
218	7 - クロロ - N - 1 H - インダゾール - 5 - イル - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	

10

20

30

【 0 1 0 5 】

【表 1 - 3 3】

化合物 番号	名称	構造
219	5-クロロ-N-1H-インダゾール-6-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
220	7-クロロ-N-1H-インダゾール-6-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
221	1-[(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)スルホニル]-1H-インダゾール-6-アミン	
222	N-1H-インダゾール-5-イル-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン	
223	N-1H-インダゾール-6-イル-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン	
224	N-1H-インダゾール-5-イル-7-(キノリン-8-イルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0106】

【表 1 - 3 4】

化合物 番号	名称	構造
225	4-クロロ-7-[[4-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
226	4-[[7-[[4-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]チオ]フェノール	
227	1-{1-[[7-クロロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-イル}エタノン	
228	4-(4-クロロフェニル)-1-({7-[[4-ヒドロキシフェニル]チオ]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]スルホニル)ピペリジン-4-オール	
229	5-クロロ-4-({4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル]スルホニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
230	4-クロロ-7-({4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル]スルホニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0107】

【表 1 - 3 5】

化合物 番号	名称	構造
231	1-[1-(7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-イル]エタノン	
232	4-フルオロ-7-({4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
233	4-ニトロ-7-({4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
234	5-クロロ-4-[[{(1,3-ピリミジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル}スルホニル]ピペラジン-1-イル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
235	4-[4-(1,3-ピリミジン-2-イルオキシ)ピペラジン-1-イルスルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
236	5-[4-(1,3-ピリミジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]-4-{{4-(1,3-ピリミジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル}スルホニル}-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0108】

【表 1 - 3 6】

化合物 番号	名称	構造
237	4-ニトロ-7-チオモルホリン-4-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
238	2-[(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ]キノリン	
240	4-({4-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール	
242	4-(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
243	4-[(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-7-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
245	5-クロロ-4-[(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
246	4-(4-クロロフェニル)-1-{{[7-(ピペリジン-4-イルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]スルホニル}ピペリジン-4-オール}	
247	4-クロロ-7-[(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0109】

【表 1 - 3 7】

化合物 番号	名称	構造
248	4 - ({ 7 - (キノリン - 2 - イルチオ) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル } スルホニル) アミノ) 安息香酸メチル	
249	4 - ({ 7 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル } チオ) フェノール	
250	4 - ({ [(7 - チオモルホリン - 4 - イル - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニル] アミノ } 安息香酸メチル	
251	4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 7 - (ピリジン - 4 - イルチオ) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
252	2 - ({ 7 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル } チオ) キノリン	
253	4 - (1 - ナフチルチオ) - 7 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
254	4 - [(2 - メトキシフェニル) チオ] - 7 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール	
255	8 - ({ 7 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル } オキシ) キノリン	

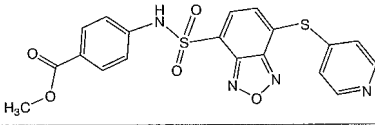
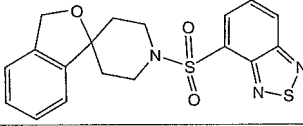
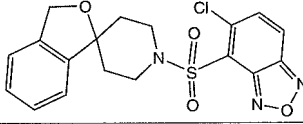
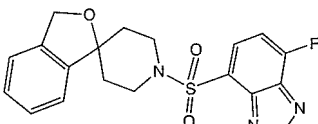
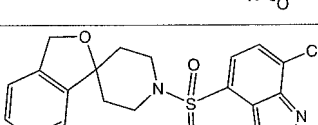
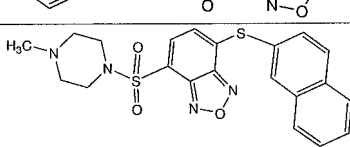
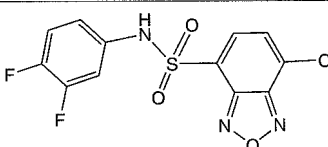
10

20

30

【 0 1 1 0 】

【表 1 - 3 8】

化合物 番号	名称	構造
256	4 - (〔7 - (ピリジン - 4 - イルチオ) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル〕スルホニル) アミノ) 安息香酸メチル	
257	1' - (2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - イルスルホニル) - 3 H - スピロ [2 - ベンゾフラン - 1, 4' - ピペリジン]	
258	1' - [(5 - クロロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニル] - 3 H - スピロ [2 - ベンゾフラン - 1, 4' - ピペリジン]	
259	1' - [(7 - フルオロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニル] - 3 H - スピロ [2 - ベンゾフラン - 1, 4' - ピペリジン]	
260	1' - [(7 - クロロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) スルホニル] - 3 H - スピロ [2 - ベンゾフラン - 1, 4' - ピペリジン]	
261	4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 7 - (2 - ナフチルチオ) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
262	7 - クロロ - N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	

10

20

30

【 0 1 1 1 】

【表 1 - 3 9】

化合物 番号	名称	構造
263	7-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)- -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4 -スルホンアミド	
264	N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-7- [(3, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4 -スルホンアミド	
265	8-({7-[(4-メチルピペラジン-1- イル) スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾ キサジアゾール-4-イル} チオ) キノリン	
266	4-({7-[(4-メチルピペラジン-1- イル) スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾ キサジアゾール-4-イル} チオ) フェノ ール	
267	4-[(4-メチルピペラジン-1-イル) スルホニル]-7-(1-ナフチルチオ)- 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
268	2-({7-[(4-メチルピペラジン-1- イル) スルホニル]-2, 1, 3-ベンゾ キサジアゾール-4-イル} チオ) キノリン	
269	7-クロロ-N-(5-クロロ-2-メトキ シフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジ アゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0 1 1 2】

【表 1 - 4 0】

化合物 番号	名称	構造
270	4 - [(2 - メトキシフェニル) チオ] - 7 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
271	7 - クロロ - N - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
272	7 - フルオロ - N - (3 - フルオロフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
273	N - (3 - フルオロフェニル) - 7 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
274	N - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
275	N - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - [(4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	

10

20

30

【 0 1 1 3 】

【表 1 - 4 1】

化合物 番号	名称	構造
276	7-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
277	4-({[7-(キノリン-8-イルオキシ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸メチル	
278	4-(7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル	
279	7-{4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン	
280	4-ニトロ-7-[4-(ピリミジン-2-イルオキシ)ピペラジン-1-イル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
281	N-(7-{4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド	
282	4-{4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-7-モルホリン-4-イル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0114】

【表 1 - 4 2】

化合物 番号	名称	構造
283	4-ニトロ-7-(4-ピリジン-4-イル ピペリジン-1-イル)-2, 1, 3-ベン ゾオキサジアゾール	
284	1'-(7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾ オキサジアゾール-4-イル)-3H-スピロ [2-ベンゾフラン-1, 4'-ピペリジン]	
285	4-(3, 5-ジメチルフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
286	4-(3, 5-ジメチルフェニル)-7-ニ トロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
287	4-ニトロ-7-[4-(ピリジン-2-イ ルオキシ)ピペリジン-1-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
288	4-ニトロ-7-[4-(ピリジン-2-イ ルチオ)ピペリジン-1-イル]-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0115】

【表 1 - 4 3】

化合物 番号	名称	構造
289	4-ニトロ-7-[4-(ピリジン-2-イルスルホニル)ピペリジン-1-イル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
290	8-[(7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)スルホニル]キノリン	
291	8-[(7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)スルフィニル]キノリン	
292	7-{4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N,N-ジエチル-4-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-アミン	
293	7-{4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-N,N-ジエチル-4-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-アミン	
294	2-{4-[6-(ジエチルアミノ)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]ピペラジン-1-イル}ニコチノニトリル	

10

20

30

【0116】

【表 1 - 4 4】

化合物 番号	名称	構造
295	7 - { 4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } - 4 - ニトロ - 5 - ビペリジン - 1 - イル - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
296	7 - { 4 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } - 4 - ニトロ - 5 - ビペリジン - 1 - イル - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
297	2 - [4 - (7 - ニトロ - 6 - ビペリジン - 1 - イル - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ニコチノニトリル	
298	N, N - ジエチル - 4 - ニトロ - 7 - (1' H, 3 H - スピロ [2 - ベンゾフラン - 1, 4' - ビペリジン] - 1' - イル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - アミン	
299	1 - [6 - (ジエチルアミノ) - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - オール	

10

20

30

【 0 1 1 7 】

【表 1 - 4 5】

化合物 番号	名称	構造
300	1' - (7-ニトロ-6-ピペリジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) - 3H-スピロ [2-ベンゾフラン-1, 4' -ピペリジン]	
301	1 - (7-ニトロ-6-ピペリジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) - 4-フェニルピペリジン-4-オール	
302	1' - (7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) - 3H-スピロ [2-ベンゾフラン-1, 4' -ピペリジン] - 3-オン	
303	1' - [6 - (ジエチルアミノ) - 7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] - 3H-スピロ [2-ベンゾフラン-1, 4' -ピペリジン] - 3-オン	
304	1' - (7-ニトロ-6-ピペリジン-1-イル-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) - 3H-スピロ [2-ベンゾフラン-1, 4' -ピペリジン] - 3-オン	
305	4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【 0 1 1 8 】

【表 1 - 4 6】

化合物 番号	名称	構造
306	4 - (3 - メチルフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
307	4 - (4 - 第三級ブチルフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
308	4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
309	4 - ニトロ - 7 - [3 - (トリフルオロメチ ル) フェニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサ ジアゾール	
310	4 - (3 - メチルフェニル) - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
311	4 - ニトロ - 7 - [4 - (トリフルオロメチ ル) フェニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサ ジアゾール	

10

20

30

【 0 1 1 9 】

【表 1 - 4 7】

化合物 番号	名称	構造
312	4 - [2, 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
313	4 - (4 - 第三級ブチルフェニル) - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
314	4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
315	4 - {4 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル} - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
316	4 - {[6 - (キノリン - 2 - イルチオ) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル] スルホニル} アミノ) 安息香酸メチル	
317	8 - {[7 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - スルホンアミド) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル] オキシ} キノリン	

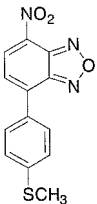
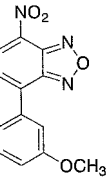
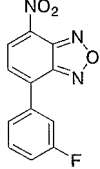
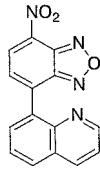
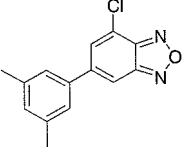
10

20

30

【0120】

【表 1 - 4 8】

化合物 番号	名称	構造
318	7 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 4 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
319	7 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
320	7 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
321	4 - ニトロ - 7 - (キノリン - 8 - イル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
322	4 - クロロ - 6 - [3, 5 - (ジメチル) フ ェニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾ ール	

10

20

30

【 0 1 2 1 】

【表 1 - 4 9】

化合物 番号	名称	構造
323	4, 6 - [3, 5 - (ジメトキシ) フェニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
324	4 - クロロ - 6 - [3, 5 - (ジフルオロ) フェニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジア ゾール	
325	4 - クロロ - 6 - [3 - (トリフルオロメチ ル) フェニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサ ジアゾール	
326	4 - クロロ - 6 - (3 - メチルフェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
327	4 - クロロ - 6 - [4 - (トリフルオロメチ ル) フェニル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサ ジアゾール	

10

20

30

【 0 1 2 2 】

【表 1 - 5 0】

化合物 番号	名称	構造
328	4-クロロ-6-(3-メトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
329	4-クロロ-6-(4-(第三級ブチル)フェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
330	4-クロロ-6-(2-メトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
331	4-クロロ-6-(3-ニトロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
332	1'-{[7-クロロ-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)]スルホニル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-3-オン	
334	1'-{(7-[ナフター-1-イルチオ]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)}スルホニル-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]	

10

20

30

【 0 1 2 3 】

【表 1 - 5 1】

化合物 番号	名称	構造
335	4 - {[(7 - {4 - ヒドロキシフェニル} チオ) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル] スルホニル] アミノ} 安息香酸メチル	
336	8 - [(4 - クロロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 6 - イル) チオ] キノリン	
337	1' - {[5 - クロロ - (2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル)] スルホニル} - 3 H - スピロ [2 - ベンゾフラン - 1, 4' - ピペリジン] - 3 - オン	
338	5 - (1 H - インダゾール - 6 - イル アミノ) - N - (1 H - インダゾール - 6 - イル) 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
339	5 - ヒドロキシ - N - (1 H - インダゾール - 6 - イル) 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド	
340	5 - [4 - (2 - {トリフルオロメチル} フェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - {[4 - (2 - {トリフルオロメチル} フェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル} - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	

【 0 1 2 4 】

10

20

30

【表 1 - 5 2】

化合物 番号	名称	構造
341	7-クロロ-N-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
342	N-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-7-([4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル]アミノ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
343	5-クロロ-N-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
344	N-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-5-([4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル]アミノ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
345	7-クロロ-N-(2-フルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
346	N-(2-フルオロフェニル)-7-(2-フルオロフェニルアミノ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【 0 1 2 5 】

【表 1 - 5 3】

化合物 番号	名称	構造
347	7-クロロ-N-(2-イソプロピルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
348	N-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-7-フルオロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
349	N-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-7-([4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル]アミノ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
350	7-クロロ-N-(2-メチル-3-[トリフルオロメチル]フェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
351	7-クロロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
352	7-クロロ-N-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
353	7-クロロ-N-(2,6-ジメチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0126】

【表 1 - 5 4】

化合物 番号	名称	構造
354	7-クロロ-N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
355	7-クロロ-N-メシチル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
356	7-クロロ-N-(2-メトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
357	7-クロロ-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
358	7-クロロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
359	7-クロロ-N-(2,5-ジメトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
360	4-クロロ-2-[(7-クロロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)スルホニル]アミノ} 安息香酸メチル	

10

20

30

【0127】

【表 1 - 5 5】

化合物 番号	名称	構造
361	4-クロロ-2-(7-[N-{5-クロロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル}スルファモイル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルアミノ)安息香酸メチル	
362	7-クロロ-N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
363	7-クロロ-N-(1H-インドール-5-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
364	7-クロロ-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
365	7-クロロ-N-(2,5-ジクロロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
366	7-クロロ-N-(2-[トリフルオロメトキシ]フェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0128】

【表 1 - 5 6】

化合物 番号	名称	構造
367	N-(2,5-ジメトキシフェニル)-7-([2-メトキシフェニル]アミノ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
368	7-クロロ-N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
369	N-(2,5-ジメトキシフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
370	7-クロロ-N-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
371	N-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-([2,4-ジフルオロフェニル]アミノ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
372	N-(2-フルオロフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0129】

【表 1 - 5 7】

化合物 番号	名称	構造
373	7-ニトロ-N-(2-[トリフルオロメトキシ]フェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
374	7-クロロ-N-1,3-ピリミジン-4-イル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
375	7-(モルホリン-4-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン	
376	N-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-(キノリン-8-イルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
377	N-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-(ピリミジン-4-イルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
378	N-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-([2-メトキシフェニル]チオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
379	N-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-(ナフタレン-1-イルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0130】

【表 1 - 5 8】

化合物 番号	名称	構造
380	N-(3-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-7-クロロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
381	7-クロロ-N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
382	N-(3-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
383	7-クロロ-N-(7-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
384	N-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-7-(キノリン-8-イルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
385	N-(7-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【0131】

【表 1 - 5 9】

化合物 番号	名称	構造
386	N-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
387	N-(5-アミノナフタレン-1-イル)-7-クロロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
388	7-クロロ-N-(4-ニトロナフタレン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
389	N-(5-アミノナフタレン-1-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
390	N-(5-アミノナフタレン-1-イル)-7-(キノリン-8-イルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
391	7-クロロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホン酸4-アミノナフタレン-1-イル	
392	7-クロロ-N-(ナフタレン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【 0 1 3 2 】

【表 1 - 6 0】

化合物 番号	名称	構造
393	7-クロロ-N-(4-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
394	7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホン酸4-(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド)ナフタレン-1-イル	
395	N-(4-フルオロフェニル)-7-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
396	7-((2, 3-ジフルオロフェニル)アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン	
397	N-(2, 3-ジフルオロフェニル)-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン	
398	N-(1H-インダゾール-5-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4, 7-ジアミン	

10

20

30

【 0 1 3 3 】

【表 1 - 6 1】

化合物 番号	名称	構造
399	4-(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド)安息香酸	
400	2-メトキシ-N-(7-[(2-トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ベンズアミド	
401	N-(2-フルオロフェニル)-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン	
402	N-(2, 3-ジフルオロフェニル)-7-([4-ヒドロキシフェニル]チオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
403	N-(7-[(2, 3-ジフルオロフェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-2-メトキシベンズアミド	
404	N-(2-フルオロフェニル)-7-([2-メトキシフェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
405	5, 6-ジフルオロ-4-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	

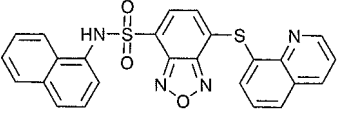
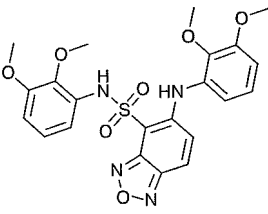
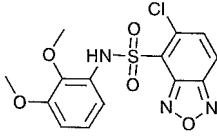
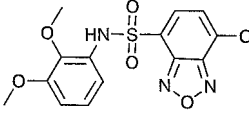
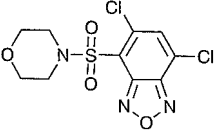
10

20

30

【0134】

【表 1 - 6 2】

化合物 番号	名称	構造
406	4, 5-ジフルオロ-6-(モルホリン-4-イル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	
407	N-(ナフタレン-1-イル)-7-(キノリン-8-イルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
408	N-(2, 3-ジメトキシフェニル)-5-([2, 3-ジメトキシフェニル]アミノ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
409	5-クロロ-N-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
410	7-クロロ-N-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
411	5, 7-ジクロロ-4-{(モルホリン-4-イル)スルホニル}-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0135】

【表 1 - 6 3】

化合物 番号	名称	構造
412	7-クロロ-5-(モルホリン-4-イル)-4-{{(モルホリン-4-イル)スルホニル}-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
413	N-(2,3-ジメトキシフェニル)-7-(ナフタレン-1-イルチオ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
414	5,7-ジクロロ-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
415	7-クロロ-N-(ナフタレン-1-イル)-5-(ナフタレン-1-イルアミノ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
416	5,7-ジクロロ-N-(ナフタレン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
417	5-クロロ-N-(ナフタレン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イルアミノ)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	

10

20

30

【 0 1 3 6 】

【表 1 - 6 4】

化合物 番号	名称	構造
418	4, 6-ビス (3- [トリフルオロメ チル] フェニル) - 2, 1, 3-ベン ゾオキサジアゾール	
419	4, 6-ビス (3-メチルフェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾー ル	
420	4, 6-ビス (4- [トリフルオロメ チル] フェニル) - 2, 1, 3-ベン ゾオキサジアゾール	
421	4, 6-ビス (3-メトキシフェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾー ル	
422	4, 6-ビス (4-tert-ブチルフェニ ル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジア ゾール	
423	4, 6-ビス (2-メトキシフェニル) - 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾー ル	

10

20

30

【 0 1 3 7 】

【表 1 - 6 5】

化合物 番号	名称	構造
424	N-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
425	4-(キノリン-8-イルチオ)ナフト[2,1-c][1,2,5]オキサジアゾール-7-オール	
426	7-(3,5-ジメチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン	
427	2,3-ジフルオロ-N-(7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ベンズアミド	
428	7-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-ニトロ-5-(ピペリジン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
429	7-(3-[トリフルオロメチル]フェニル)-4-ニトロ-5-(ピペリジン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0138】

【表 1 - 6 6】

化合物 番号	名称	構造
430	4-クロロナフト[2,1-c][1,2,5]オキサジアゾール-7-オール	
431	7-(4-[トリフルオロメチル]フェニル)-4-ニトロ-5-(ピペリジン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
432	7-(3-メチルフェニル)-4-ニトロ-5-(ピペリジン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
433	7-(4-tert-ブチルフェニル)-4-ニトロ-5-(ピペリジン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
434	7-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロ-5-(ピペリジン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
435	7-(4-tert-ブチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-アミン	

10

20

30

【0139】

【表 1 - 6 7】

化合物 番号	名称	構造
436	N-(7-[3,5-ジメチルフェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)アセトアミド	
437	7-(2-フルオロフェニル)-4-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
438	7-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
439	4-ニトロ-7-オトリル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
440	4-ニトロ-7-フェニル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
441	1-(4-[7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]フェニル)エタノン	
442	4-ニトロ-7-(4-フルオロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
443	1-(3-[7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル]フェニル)エタノン	

10

20

30

【0140】

【表 1 - 6 8】

化合物 番号	名称	構造
444	4-ニトロ-7-(3-ニトロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
445	7-クロロ-N-(3-フェニルプロピル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
446	7-クロロ-N-(ピリジン-2-イルメチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
447	7-クロロ-N-(シクロヘキシルメチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
448	7-クロロ-N-(シクロヘキシル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
449	7-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド	
450	4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-メトキシ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
451	4-シクロヘキセニル-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0141】

【表 1 - 6 9】

化合物 番号	名称	構造
452	N-(2-フルオロフェニル)-5- メチル-2, 1, 3-ベンゾチアジア ゾール-4-スルホンアミド	
453	N-(7-(4-tert-ブチルフェニル)- 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) アセトアミド	
454	4-(4-tert-ブチルフェニル) ナフ ト [2, 1-c] [1, 2, 5] オキサ ジアゾール-7-オール	
455	7-クロロ-N-(ピリジン-4-イル メチル)-2, 1, 3-ベンゾオキ サジアゾール-4-スルホンアミド	
456	7-クロロ-N-(3-[2-オキソ ピロリジン-1-イル] プロピル)- 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール -4-スルホンアミド	
457	5-(2, 3-ジメチルフェニル)- 6-フルオロ-2, 1, 3-ベンゾチ アジアゾール	
458	5-フルオロ-6-フェニル-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール	

10

20

30

【 0 1 4 2 】

【表 1 - 7 0】

化合物 番号	名称	構造
459	5 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 6 - フルオロ - 2, 1, 3 - ベンゾ チアジアゾール	
460	5 - (ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 2, 1, 3 - ベンゾ チアジアゾール	
461	5 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 6 - フルオロ - 2, 1, 3 - ベンゾ チアジアゾール	
462	5 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - フルオロ - 2, 1, 3 - ベンゾチアジ アゾール	
463	5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - フルオロ - 2, 1, 3 - ベンゾ チアジアゾール	
464	4 - ニトロ - 7 - (4 - フェノキシ フェニル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサ ジアゾール	
465	4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオ キサジアゾール	

10

20

30

【 0 1 4 3 】

【表 1 - 7 1】

化合物 番号	名称	構造
466	4-(4-メトキシフェニル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
467	4-(ベンゾジオキソール-5-イル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
468	4-(4-メチルフェニル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
469	4-(ナフタレン-1-イル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
470	4-(2,3-ジメチルフェニル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
471	4-(2,5-ジメチルフェニル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
472	4-(3,4-ジメチルフェニル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
473	4-(2,3-ジメチルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0144】

【表 1 - 7 2】

化合物 番号	名称	構造
474	4-フェニル-6-(トリフルオロメチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
475	4-(ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
476	6-ニトロ-4-p-トリル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
477	4-(2,4-ビス[トリフルオロメチル]フェニル)-6-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
478	6-ニトロ-4-m-トリル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	
479	4-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	

10

20

30

【0145】

【表 1 - 7 3】

化合物 番号	名称	構造
480	4 - (3 - [トリフルオロメチル] フェニル) - 6 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
481	4 - (4 - t - ブチルフェニル) - 6 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
482	4 - (2 - メトキシフェニル) - 6 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
483	6 - ニトロ - 4 - (キノリン - 8 - イル) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
484	4 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 6 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール	
485	4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ({7 - (キノリン - 2 - イルチオ) - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル} スルホニル) ピペリジン - 4 - オール	

10

20

30

【 0 1 4 6 】

【表 1 - 7 4】

化合物 番号	名称	構造
486	N - (2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - カルボキサミド	

40

上記表にある化合物は、当該技術分野で一般に認められた方法を使用して、調製できる。本願における化合物の全ては、ChemDraw Ultra version 8.0 (これは、Cambridgesoft. com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140から入手できる)、Name pro version 6.0 (これは、ACD Labs, 90 Adelaide

50

Street West, Toronto, Ontario, M5H, 3V9, Canadaから入手できる)を使用して命名したか、あるいはそれから誘導した。

【0147】

簡単にするために、化学部分は、主に、一価化学部分(例えば、アルキル、アリールなど)として、定義され、そして本明細書全体にわたって呼ばれている。それにもかかわらず、このような用語はまた、当業者に明らかな適当な構造的状況に基づいて、対応する多価部分に変換するのに使用される。例えば、「アルキル」部分は、一般に、一価基(例えば、 CH_3-CH_2-)を意味するのに対して、特定の状況では、二価結合部分は、「アルキル」であり得、この場合、当業者は、そのアルキルが二価基(例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)でありことを理解し、これは、「アルキレン」との用語に相当する。(同様に、二価部分が必要であって「アリール」として述べられる状況では、当業者は、「アリール」との用語が、対応する二価部分、すなわち、アリーレンを意味することを理解する)。全ての原子は、結合形成のための正しい原子価数を有することが理解される(すなわち、炭素については4、Nについては3、Oについては2、そしてSについては、Sの酸化状態に依存して、2、4または6)。時には、ある部分は、例えば、 $(\text{A})_a-\text{B}-$ として定義され得、ここで、aは、0または1である。このような場合、aが0であるとき、その部分は、 $\text{B}-$ であり、そしてaが1であるとき、その部分は、 $\text{A}-\text{B}-$ である。

10

【0148】

本明細書中で使用する「アルキル」との用語は、1個~12個の炭素原子、好ましくは、1個~8個の炭素原子、さらに好ましくは、1個~6個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖脂肪族基を意味し、これは、必要に応じて、1個、2個または3個の置換基で置換されている。好ましいアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、第三級ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。「 C_0 」アルキル(「 $\text{C}_0\sim\text{C}_3$ アルキル」中のような)は、共有結合である。

20

【0149】

本明細書中で使用する「アルケニル」との用語は、1個またはそれ以上の炭素-炭素二重結合を持ち、2個~12個の炭素原子、好ましくは、2個~8個の炭素原子、さらに好ましくは、2個~6個の炭素原子を有する不飽和直鎖または分枝脂肪族基を意味し、これは、必要に応じて、1個、2個または3個の置換基で置換されている。好ましいアルケニル基には、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0150】

本明細書中で使用する「アルキニル」との用語は、1個またはそれ以上の炭素-炭素三重結合を持ち、2個~12個の炭素原子、好ましくは、2個~8個の炭素原子、さらに好ましくは、2個~6個の炭素原子を有する不飽和直鎖または分枝脂肪族基を意味し、これは、必要に応じて、1個、2個または3個の置換基で置換されている。好ましいアルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0151】

「アルキレン」、「アルケニレン」または「アルキニレン」基は、2個の他の化学基の間に位置してそれらを結合する役目を果たすアルキル、アルケニルまたはアルキニル基(これは、この上で定義した)である。好ましいアルキレン基には、メチレン、エチレン、プロピレン、およびブチレンが挙げられるが、これらに限定されない。好ましいアルケニレン基には、エテニレン、プロベニレン、およびブテニレンが挙げられるが、これらに限定されない。好ましいアルキニレン基には、エチニレン、プロピニレン、およびブチニレンが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0152】

本明細書中で使用する「シクロアルキル」との用語は、3個~12個の炭素、好ましくは、3個~8個の炭素、さらに好ましくは、3個~6個の炭素を有する飽和および部分不

50

飽和の環状炭化水素基を意味、ここで、シクロアルキル基は、さらに、必要に応じて、置換されている。好ましいシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0153】

「ヘテロアルキル」との用語は、鎖内の1個またはそれ以上の炭素原子をヘテロ原子（これは、O、SおよびNからなる群から選択される）で置き換えたアルキル基（これは、この上で定義した）を意味する。

【0154】

「アリール」基は、1個～3個の芳香環を含む $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族部分であり、これは、必要に応じて、置換されている。好ましくは、アリール基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。好ましいアリール基には、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフルオレニルが挙げられるが、これらに限定されない。「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合されたアリール基を含み、それらのいずれかは、別個に、必要に応じて置換され得るか、または非置換であり得る。好ましくは、アラルキル基は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、これらには、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、「ビスアリール」基との用語は、アリールまたはヘテロアリール基に共有結合されたアリール基を含み、それらのいずれか1個は、別個に、必要に応じて置換され得るか、または非置換であり得る。好ましくは、ビスアリール基は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_6 \sim C_{10})$ アリールまたは $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_6 \sim C_{10})$ ヘテロアリールであり、これには、そのベンゾ部分がフェニルまたはキノリニルで置換された2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0155】

「複素環」基（または「ヘテロシクリル」）は、約3個～約14個の原子を有する必要に応じて置換した非芳香族の単環式、二環式または三環式構造であり、ここで、1個またはそれ以上の原子は、N、OおよびSからなる群から選択される。二環式複素環の1個の環または三環式複素環の2個の環は、インダンおよび9, 10-ジヒドロアントラセンのように、芳香族であり得る。複素環基は、必要に応じて、炭素上にて、オキソ、または上で列挙した置換基の1個で置換されている。複素環基はまた、必要に応じて、別個に、窒素上にて、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルで置換されており、あるいはイオウ上にて、エキソまたは低級アルキルで置換されている。好ましい複素環基には、エポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフランニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル(oxazolidinonyl)、およびモルホリノが挙げられるが、これらに限定されない。特定の好ましい実施態様では、複素環基は、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル基と縮合される。このような縮合複素環の例には、テトラヒドロキノリンおよびジヒドロベンゾフランが挙げられるが、これらに限定されない。具体的には、環状OまたはS原子が別のOまたはS原子に隣接した化合物は、この用語の範囲から除外される。

【0156】

本明細書中で使用する「ヘテロアリール」との用語は、5個～14個の環原子（好ましくは、5個、6個、9個または10個の環原子）を有し、環アレイ内で、6個、10個または14個の π 電子を共有し、そして炭素原子に加えて、1個またはそれ以上のヘテロ原子（これは、N、OおよびSからなる群から選択される）を有する必要に応じて置換した置換基を意味する。例えば、ヘテロアリール基は、ピリミジニル、ピリジニル、ベンゾイミダゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニルおよびインドリニルであり得る。好ましいヘテロアリール基には、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリ

ミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、およびイソキサゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0157】

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合されたヘテロアリール基を含み、それらのいずれかは、別個に、必要に応じて置換されているか、または非置換である。好ましいヘテロアルキル基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基と、5個、6個、9個または10個の環原子を有するヘテロアリール基とを含む。具体的には、隣接した環状Oおよび/またはS原子を有する化合物は、この用語の範囲から除外される。好ましいヘテロアラルキル基の例には、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チアゾリルメチル、およびチアゾリルエチルが挙げられる。

10

【0158】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」または「ヘテロシクリレン」基は、2個の他の化学基の間に位置してそれらを結合する役目を果たすアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基（これは、この上で定義した）である。

【0159】

好ましいヘテロシクリルおよびヘテロアリールの例には、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピロドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジニル、1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0160】

本明細書中で使用する場合、ある部分（例えば、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、尿素など）が「必要に応じて置換した」として記述されるとき、この基は、必要に応じて、1個～4個、好ましくは、1個～3個、さらに好ましくは、1個または2個の非水素置換基を有することを意味する。適当な置換基には、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（例えば、オキソで置換された環状-CH-は、-C(O)-である）ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハ

50

ロアルキニル、ハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アミノアルキル、アシル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルカンスルホニル、アレーンスルホニル、アルカンスルホンアミド、アレーンスルホンアミド、アラルキルスルホンアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノおよびウレイド基が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい置換基（これらは、（特に明記しない限り）、それ自体、さらに置換されていない）には、以下がある：

（a）ハロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、

（b） $C_1 \sim C_5$ アルキルあるいはアルケニルまたはアリールアルキルイミノ、カルバモイル、アジド、カルボキサミド、メルカプト、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 $C_2 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_0 \sim C_6$ N-アルキルカルバモイル、 $C_2 \sim C_{15}$ N, N-ジアルキルカルバモイル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキルまたは複素環あるいは他のアリール環に縮合されたアリール、 $C_3 \sim C_7$ 複素環、あるいはシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールに縮合またはスピロ縮合されたこれらの環のいずれかであって、ここで、前述のものの各々は、さらに、必要に応じて、上記（a）で列挙したもう1個の部分で置換されている；および

（c） $-(CH_2)_s-N(R^{30})(R^{31})$ であって、ここで、sは、0（この場合、その窒素は、置換された部分に直接結合されている）～6であり、そして R^{30} および R^{31} は、それぞれ別個に、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルアリール、アリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_8$ アシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、アロイル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、前述のものの各々は、さらに、必要に応じて、上記（a）で列挙したもう1個の部分で置換されている；あるいは

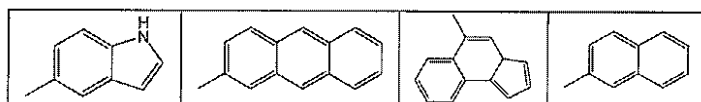
R^{30} および R^{31} は、それらが結合するNと一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、それらの各々は、必要に応じて、上記（a）に由来の1個～3個の置換基で置換されている。

【0161】

それに加えて、環状部分上の置換基（すなわち、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール）には、親環状部分に縮合して二環式または三環式の環系を形成する5～6員の単環式部分および9員～14員の二環式部分が挙げられる。例えば、必要に応じて置換したフェニルには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【0162】

【化28】



「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」または「ハロシクロアルキル」は、1個から全ての水素を1個またはそれ以上のハロで置き換えたアルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキル部分である。

【0163】

本明細書中で使用する「ハロゲン」または「ハロ」との用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を意味する。本明細書中で使用する「アシル」との用語は、アルキルカルボニルまたはアリールカルボニル置換基を意味する。「アシルアミノ」との用語は、窒素原子で結合されたアミド基（すなわち、 $\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ）を意味する。「カルバモイル」との用語は、カルボニル炭素原子に結合されたアミド基（すなわち、 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ）を意味する。アシルアミノまたはカルバモイル置換基の窒素原子は、さらに、置換されている。「スルホンアミド」との用語は、イオウ原子または窒素原子のいずれかにより結合されたスルホンアミド置換基を意味する。「アミノ」との用語は、 NH_2 基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、およびアミノ基を含むように意味する。本明細書中で使用する「ウレイド」との用語は、置換または非置換尿素部分を意味する。

10

【0164】

置換された部分とは、1個またはそれ以上の水素を別の化学置換基で別個に置き換えたものである。非限定的な例として、置換フェニルには、2-フルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-3-プロピルフェニルが挙げられる。別の非限定的な例として、置換N-オクチルには、2, 4-ジメチル-5-エチル-オクチルおよび3-シクロペンチル-オクチルが挙げられる。この定義には、酸素で置換されてカルボニル ($-\text{C}(\text{O})-$) を形成するメチレン ($-\text{CH}_2-$) が含まれる。

20

【0165】

上で定義したもの（例えば、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロアリールなど）の「非置換」部分とは、上記部分の定義が提供する任意の置換基のいずれかを有しない上で定義した部分を意味する。それゆえ、例えば、「アリール」は、フェニルおよびハロ置換フェニルを含むのに対して、「非置換アリール」は、ハロ置換フェニルを含まない。

【0166】

本明細書全体を通じて、1種またはそれ以上の化学置換基の好ましい実施態様が確認されている。好ましい実施態様の組み合わせもまた、好ましい。（例えば、「但し、... のとき」で始まる語句によって）本発明の化合物の特定の種属から除外される任意の化合物は、他の全ての種属から除外されると解釈される。

30

【0167】

本発明のいくつかの化合物は、キラル中心および／または幾何異性中心（E-およびZ-異性体）を有し得、本発明は、このような光学異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体の全てを包含する。本発明はまた、本明細書中で開示された化合物の全ての互変異性形状を含む。

【0168】

「アトロプ異性体」とは、単結合の周りで妨害された回転から得られる立体異性体であり、この場合、回転障壁は、それらの配座異性体の単離を可能にするのに十分に高い（Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: New York, 1994; 14章, 1150~1153ページ、および1193ページの簡単な定義を含めて）。「アトロプ異性」は、ステレオジェニック原子の不在下にて、鏡像異性元素を導入するので、重要である。本発明は、例えば、コア2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールまたは2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール構造から発する単結合の周りでの限定された回転の場合、アトロプ異性体を包含することを意味する。アトロプ異性体はまた、可能であり、また、具体的には、本発明の化合物および／またはプロドラッグに含まれる。

40

【0169】

化学物質における多形性とは、単一の化合物が2相またはそれ以上の相で存在する性能であり、各々は、固体形状にて、個々の分子の異なる配列および／または配座を有する（D. J. W. Grant, *Theory and Origin of Polymorphism*. In H. G. Brittain (ed.) *Polymorphism i*

50

n Pharmaceutical Solids. Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, pp. 1-34)。一般に、多形固体形状は、結晶性または非晶質であり得る。分子またはそれらの溶媒和物（例えば、水和物）の多形が存在し得る。別個の多形形状は、一般に、異なる化学的および物理的特性（例えば、融点、化学反応性、見かけ溶解度、解離速度、光学および電気特性、蒸気圧、ならびに密度）を有する。本発明は、その範囲において、本発明の化合物の異なる多形形状を包含することを意味する。

【0170】

本発明の化合物は、インビボ加水分解可能エステルまたはインビボ加水分解可能アミドの形状で、投与され得る。カルボキシまたはヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のインビボ加水分解可能エステルは、例えば、薬学的に受容可能なエステルであり、これは、ヒトまたは動物の体内で加水分解されて、その親酸またはアルコールを生成する。カルボキシに適当な薬学的に受容可能なエステルには、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシメチルエステル（例えば、メトキシメチル）、 $C_1 \sim 6$ -アルカノイルオキシメチルエステル（例えば、例えば、ピバロイルオキシメチル）、フタリジルエステル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルコキシカルボニルオキシ $C_1 \sim 6$ -アルキルエステル（例えば、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル）；1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル（例えば、5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチル；および $C_1 \sim 6$ -アルコキシカルボニルオキシエチルエステル（例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル）が挙げられる、これらは、本発明の化合物中の任意のカルボキシ基にて、形成され得る。

【0171】

ヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のインビボ加水分解可能エステルには、無機エステル（例えば、リン酸エステルおよび α -アシルオキシアルキルエーテルおよび関連化合物が挙げられ、これらは、そのエステルのインビボ加水分解の結果として、分解して、親ヒドロキシ基を生じる。 α -アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシおよび2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ-メトキシが挙げられる。ヒドロキシに対するインビボ加水分解可能エステル形成基の選択には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよび置換フェニルアセチル、アルコキシカルボニル（これは、アルキル炭酸エステルを生じる）、ジアルキルカルバモイルおよびN-（N, N-ジアルキルアミノエチル）-N-アルキルカルバモイル（これは、カーバメートを生じる）、N, N-ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが挙げられる。ベンゾイル上の置換基の例には、環窒素原子からメチレン基を介してベンゾイル環の3位置または4位置に連結されたモルホリノおよびピペラジノが挙げられる。カルボキシ基を含有する本発明の化合物のインビボ加水分解可能アミドに適当な値には、例えば、N- $C_1 \sim 6$ -アルキルまたはN, N-ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルアミド（例えば、N-メチル、N-エチル、N-プロピル、N, N-ジメチル、N-エチル-N-メチルまたはN, N-ジエチルアミド）が挙げられる。

【0172】

（医薬組成物）

第二局面では、本発明は、本発明に従ったヒストンデアセチラーゼの阻害剤と、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈液とを含有する医薬組成物を提供する。本発明の化合物は、当該技術分野で周知の任意の方法で処方され得、そして任意の経路（これには、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内または直腸内）が挙げられるが、これらに限定されない）による投与用の調製され得る。特定の好ましい実施態様では、本発明の化合物は、病院環境において、静脈内投与される。他の特定の好ましい実施態様では、投与は、経口経路により得る。

【0173】

このキャリアの特性は、その投与経路に依存している。本明細書中で使用する「薬学的に受容可能な」との用語は、生体系（例えば、細胞、細胞培養物、組織、または生物体）と適合性であってかつ活性成分の生物学的活性の有効性を妨害しない非毒性物質を意味す

る。それゆえ、本発明に従った組成物は、この阻害剤に加えて、希釈剤、塩、緩衝液、分
邸剤、可溶化剤、および当該技術分野で周知の他の物質を含有し得る薬学的に受容可能な
処方調製の調製は、例えば、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000で記載
されている。。

【0174】

本明細書中で使用する薬学的に受容可能な塩との用語は、上で確認した化合物の所望の
生物学的活性を保持しかつ最小限の望ましくない毒性効果を示すかそのような効果を示さ
ない塩を意味する。このような塩の例には、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、
リン酸、硝酸など）と共に形成される酸付加塩、および有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸
、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アル
ギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、およびポ
リガラクトン酸）と共に形成される塩が挙げられるが、これらに限定されない。これらの
化合物はまた、当業者に公知の薬学的に受容可能な四級塩として、投与でき、これには、
具体的には、式-NR⁺Wの四級アンモニウム塩（ここで、Rは、R₃～R₇であり、そ
してWは、対イオンである）が挙げられ、これらには、塩化物、臭化物、臭化物、ヨウ化
物、-O-アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、スルホン酸塩、リン
酸塩、またはカルボン酸塩（例えば、安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩
、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、
ケイ皮酸塩、マンデル酸塩、ベンジル酸塩、およびジフェニル酢酸塩）が挙げられる。本
明細書中で使用する「塩」との用語はまた、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金
属との錯体を包含することを意味する。

【0175】

この活性化合物は、治療する患者において重大な毒性効果を引き起こすことなく、患者
に治療有効量を送達するのに十分な量で、この薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤
に含有される。上で述べた状態の全てに好ましい活性化合物の用量は、約0.01～30
0mg/kg、好ましくは、0.1～100mg/kg/日、さらに好ましくは、0.1
～約50mg/レシピエントの体重1キログラム/日、いくつかの用途では、約0.1～
約25mg/レシピエントの体重1キログラム/日の範囲である。典型的な局所投薬量は
、適当なキャリア中にて、0.01～3重量%/重量の範囲である。この薬学的に受容可
能な誘導体の有効投薬量範囲は、送達される親化合物の重量に基づいて、計算できる。もし、
この誘導体がそれ自体活性を示すなら、その有効投薬量は、この誘導体の重量を使用
して、または当業者に公知の他の手段により、上記のように概算できる。

【0176】

（合成スキームおよび実験手順）

本発明の化合物は、当業者に公知の方法により、合成され得る。例えば、本発明の化合
物を製造するのに使用され得る方法は、Mallory, F. B. (Organic Syntheses, Coll. Vol. IV: pp 74-75 (John Wiley
& Sons, 1963)); Smith, P. A. S. and Boyer, J. H.
(Organic Syntheses, Coll. Vol. IV: pp 75-78
(John Wiley & Sons, 1963))、およびCan. J. Chem., pp 2482-2484 (1969)で記載されている。これらの参考文献の内容は
、それらの全体として、本明細書中で参考として援用されている。

【0177】

スキームIは、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール足場を合成するのに行われる一般
的なアプローチを概説する。また、本発明の化合物の出発物質として使用できる市販の2,
1, 3-ベンゾオキサジアゾールおよび2, 1, 3-ベンゾチアジアゾールが存在する。
スキームII～Vは、本発明の特定の化合物を製造するいくつかのさらに特定の合成方
法を概説する。

【0178】

10

20

30

40

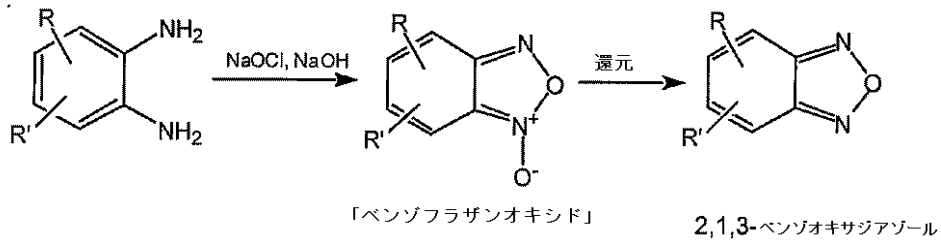
50

(スキーム I)

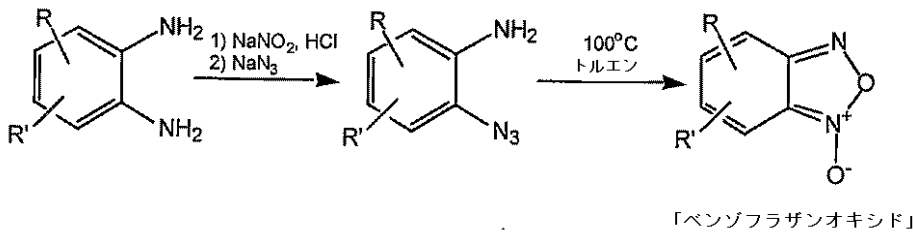
(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールの合成)

【0179】

【化29】



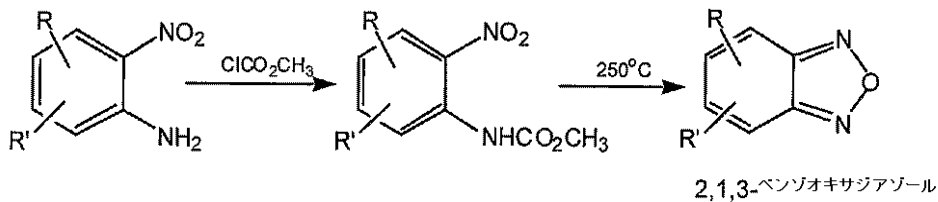
10



20

【0180】

【化30】



スキーム I を参照すると、この 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール足場は、1, 2-二窒素置換アリール系で出発して、調製される。スキーム I における最初の 2 つの反応経路では、例えば、1, 2-ビスアニリンが使用される。最初の反応経路では、この 1, 2-ビスアニリンは、閉環反応において、NaOCl および NaOH で処理されて、対応するベンゾフラザンオキシドが得られ、これは、順に、対応する 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールに還元される。あるいは、この 1, 2-ビスアニリンは、NaNO₂/HCl で処理でき (Sandmeyer 反応の化学作用)、中間体ジアゾニウム塩が製造され、これは、アジ化ナトリウム (NaN₃) で処理するとき、対応するオルト-アミノフェニルアジドが得られる。このアリールアジドをトルエン中にて加熱すると、対応するベンゾフラザンオキシドが得られ、これは、上で概説したように、対応する 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールに還元される。スキーム I における最終反応経路は、オルト-アミノニトロベンゼンが、まず最初に、そのアミノ基をカーバメートに変換することにより、次いで、高温まで加熱することにより、対応する 2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールに変換できる示している。

30

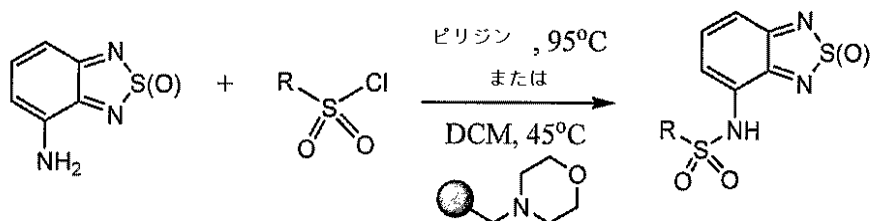
40

【0181】

(スキーム II)

【0182】

【化 3 1】



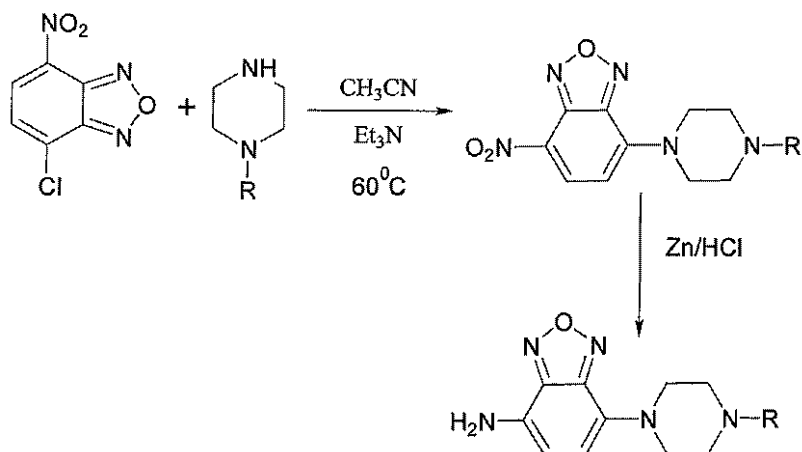
スキーム I I は、4-スルホンアミド基を有する本発明の化合物がいかにして一般的に製造されるかを概説している。4-アミノ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールは、酸スカベンジャー（好ましくは、アミン塩基）の存在下にて、所望の塩化スルホニルで処理される。スキーム I I は、2つの好ましい方法を示しており、一方は、塩基としてピリジンを使用し、そして95℃まで加熱して、反応を引き起こし、また、他方は、塩基として樹脂結合モルホリンを使用して、45℃まで加熱して、反応を引き起こす。特定の例は、以下で記述され、そして所望の合成手順を提供する。

【0183】

（スキーム I I I）

【0184】

【化 3 2】



スキーム I I I は、4, 7-ジ窒素置換を有する本発明の化合物がいかにして一般的に製造されるかを概説している。適当な4-クロロ-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールは、第一級アミン、またはこのスキームのように、第二級アミンと反応されて、付加物が得られ、これは、それ自体、本発明の化合物である。7-位置でさらに誘導体化することは、例えば、塩酸中にて亜鉛を使うニトロ基に還元によって、可能である。得られた第一級アミノ基は、当業者に理解されるように、例えば、アルキル化、アシル化、スルホニル化（例えば、スキーム I I を参照）によって、さらに誘導体化できる。

【0185】

（スキーム I V）

【0186】

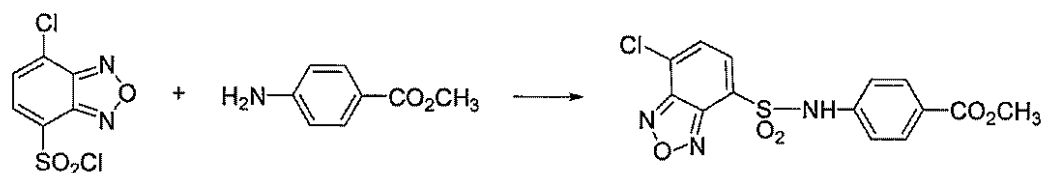
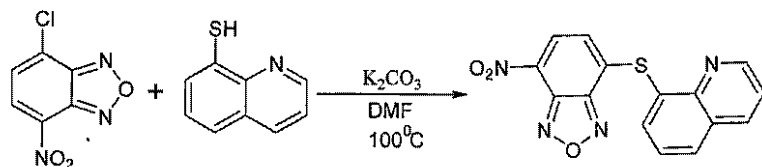
10

20

30

40

【化 3 3】



10

20

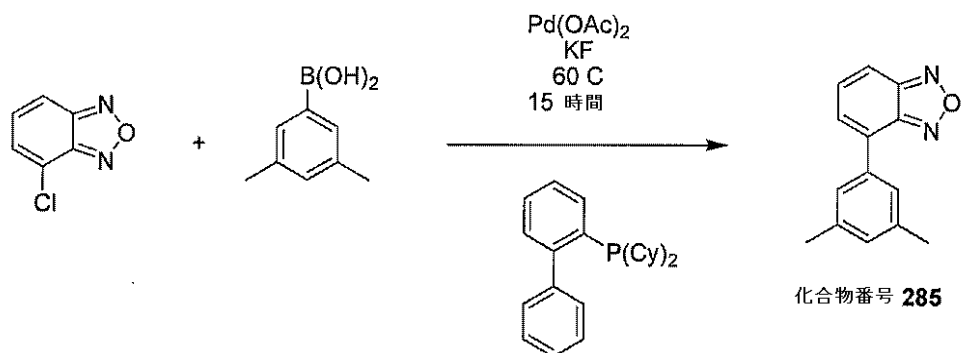
スキーム I V は、7-窒素-4-イオウ置換を有する本発明の化合物がいかにして一般的に製造されるかを概説している。第一反応経路で描写されているように、適当な 4-クロロ-7-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールは、例えば、スルフィドと反応されて、対応する 7-窒素-4-イオウ含有類似物が得られる。そのイオウ基は、対応するスルホキシドまたはスルホンにさらに酸化でき、本発明の追加化合物が製造される。あるいは、第二反応経路で描写されているように、置換 7-クロロ-4-イオウ置換を有する本発明の化合物は、例えば、アミンパートナーを使う適当な塩化ベンゾオキサジアゾールスルホニルの反応によって製造され、スルホンアミドなどが形成される。図示した例では、(スルホンアミドを導入した) 生成物上の 7-クロロ基は、さらに、置換反応によって、(特定の実施例で示すように)、例えば、チオールおよびアミンと交換でき、それぞれ、対応する 4-イオウ-7-イオウ-含有-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールおよび 4-イオウ-7-窒素-含有-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールが製造される。

【0187】

(スキーム V)

【0188】

【化 3 4】



30

スキーム V は、例えば、ビス-アリールを有する本発明の化合物がいかにして一般的に製造されるかを概説している。描写されているように、適当なクロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾールは、例えば、パラジウム触媒条件下にて、アリールボロン酸と反応されて、対応するビス-アリール類似物が得られる。

40

【0189】

スキーム I ~ V は、以下の実施例と関連して、本発明の化合物をいかにして性治い字するかを当業者に十分に明らかにする。本明細書中で記述した技術を使用して、表 1 の化合物を製造し、そして $^1\text{H-NMR}$ 、 LC/MS のいずれかまたは両方により、性質決定した。殆どの場合、本発明の化合物を製造するために記述された化学反応と共に、市販の出発物質 (例えば、アミン、チオール、ハロゲン化アリール、塩化スルホニル、ボロン酸) を使用した。

50

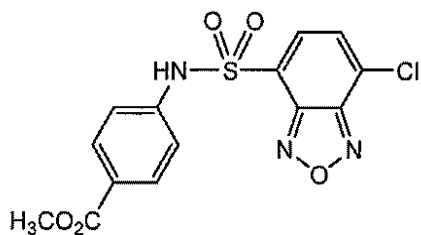
【実施例】

【0190】

(実施例1)

【0191】

【化35】



10

(4- { [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] アミノ } 安息香酸メチル (化合物番号8))

7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール 4-スルホニルクロライド 25.2 mg (0.1 mmol) に、ジクロロメタン 2 ml およびホルホルノメチルポリスチレン樹脂 50 mg を加えた。その混合物を、p-アミノ安息香酸メチル 30.2 mg で処理した。この混合物を、室温で、5時間振盪し、その時点で、その反応混合物を TLC で調べると、この塩化スルホニルの全てが消費されたことが明らかとなった。その反応物を濾過し、そして放射シリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶媒として、1:4の酢酸エチル:ヘキサンを使用する) で精製して、淡黄色固形物として、34.8 mg (94.8% yield) の所望生成物を得た。

20

【0192】

^1H NMR (CDCl_3) : d 3.853 (s, 3H), 7.13 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.48 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.87 (d, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 8.0 (d, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$) ; LC/MS 純度 100%。MS : $M+1$ および $M-1$ が観察された。

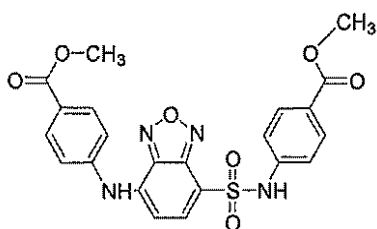
【0193】

(実施例2)

【0194】

【化36】

30



(4- { [(7- { [4- (メトキシカルボニル) フェニル] アミノ } -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] アミノ } 安息香酸メチル (化合物番号9))

40

4- { [(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] アミノ } 安息香酸メチル 22 mg (0.877 mmol) に、エタノール 1 ml および p-アミノ安息香酸メチル 30 mg ならびにトリエチルアミン 1 滴を加えた。その混合物を、マイクロ波反応器にて、160°C で、2時間加熱した。反応は、この時点で、約 75% 完結していた。この加熱をさらに 1 時間継続し、その時点で、出発物質の痕跡はなかった。次いで、溶媒を蒸発させ、そして残渣を、放射シリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶媒として、1:4の EtOAc:ヘキサンを使用する) を使用して精製した。この反応により、32.5 mg (収率 77%) の所望生成物が得られた。

【0195】

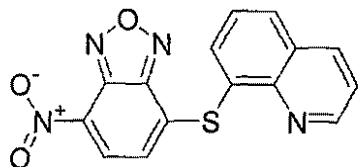
50

^1H NMR (CDCl_3) : δ 3.84 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); 6.88 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$); 7.13 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$); 7.35 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$); 7.42 (s, 1H); 7.85 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$); 7.98 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$); 8.1 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$); LC/MS 純度 100%. MS 481 ($M-1$) が観察された。

(実施例 3)

【0196】

【化 37】



10

(8-[(7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ]キノリン (化合物番号 5))

4-クロロ-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール 40 mg (0.2 mmol) に、DMF (2 ml) および炭酸カリウム 60 mg を加えた。この反応混合物に、8-メルカプトキノリン 128 mg (4 当量) を加えた。その反応物は、真っ赤に変わった。この反応混合物を、60℃で、4 時間加熱した。その反応を TLC で調べると、出発物質がないことが明らかとなった。この反応混合物を水 100 ml に注ぎ、そして酢酸エチルおよび塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を乾燥し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、1:2 の EtOAc:ヘキサンを使用する) で精製した。赤色固形物 48.9 mg (収率 75.4%) として、この 8-[(7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)チオ]キノリンを得た。

20

【0197】

^1H NMR (CDCl_3) : δ 6.45 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$); 7.55 (m, 1H); 7.7 (dd, 1H, $J=7.8$ および 1.5 Hz); 8.1 (dd, 2H, $J=1.5$ および 7.8 Hz); 8.2 (dd, 1H, $J=1.5$ および 7.8 Hz); 8.3 (dd, 1H, $J=1.5$ および 7.8 Hz); 8.95 (dd, $J=1.5$ および 7.8 Hz); LC/MS 純度 100%. MS 325 ($M+1$) が観察された。

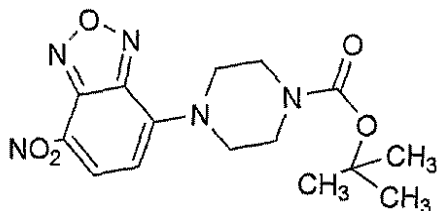
30

【0198】

(実施例 4)

【0199】

【化 38】



40

(4-(7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)ピペラジーン-1-カルボン酸第三級ブチル (化合物番号 72))

4-クロロ-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール 20 mg (0.1 mmol) に、アセトニトリル 2 ml およびトリエチルアミン 1 滴を加えた。次いで、その混合物を、1-Boc ピペラジン 45 mg で処理した。この反応物を、振盪しつつ、60℃で、4 時間加熱した。この時点で、反応は完結した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を放射シリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶媒として、1:4 の EtOAc:ヘキサンを使用する) で精製した。収率 79% (27.5 mg) で、生成物を得た。

50

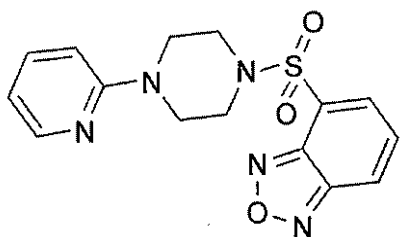
【0200】

^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.510 (s, 9H) ; 3.7 (m, 4H) ; 4.1 (brs, 4H) ; 6.27 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$) ; 8.4 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$) ; LC/MS 純度 95%。MS 350.25 ($M+1$) が観察された。

(実施例5)

【0201】

【化39】



10

(4-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) -スルホニル] -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号123))

4-クロロベンゾフラザン 30.8 mg (0.2 mmol) に、エタノール 1.5 ml およびトリエチルアミン 2 滴を加えた。その反応物を 1-(2-ピリジル)-ピペラジン 50 mg で処理し、この反応物を、マイクロ波反応器にて、180℃で、2 時間加熱した。反応は、約 30% 完結していた。この反応物を、180℃で、さらに 4 時間加熱し、その時点で、それは、ほぼ完結していた。その反応混合物をシリカプラグに通し、次いで、放射シリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶媒として、1:4 の EtOAc : ヘキサンを使用する) で精製した。生成物の収量は、34.2 mg (60%) であった。

20

【0202】

^1H NMR (CDCl_3) : δ 3.9 (m, 4H) ; 4.3 (m, 4H) ; 6.32 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$) ; 6.65 (dd, 1H, $J=0.3$ および 8.7 Hz) ; 6.72 (dd, 1H, $J=1.8$ および 5.1 Hz) ; 7.55 (dt, 2H, $J=0.3$ および 8.7 Hz) ; 8.21 (dd, $J=1.8$ および 5.1 Hz) ; 8.44 (d, $J=8.7\text{ Hz}$) ; LC/MS 純度 97%。MS 327 ($M+1$) が観察された。

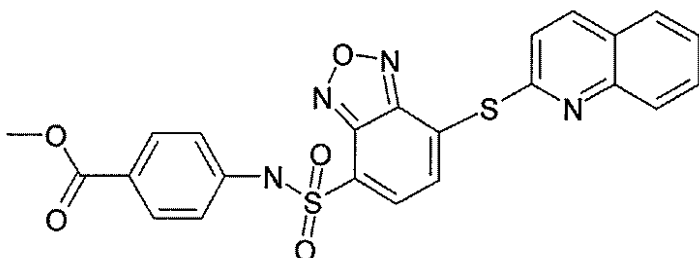
30

【0203】

(実施例6)

【0204】

【化40】



40

(4-({[7-(キノリン-2-イルチオ)-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] スルホニル} アミノ) 安息香酸メチル (化合物番号316))

4-{[(7-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル) スルホニル] アミノ} 安息香酸メチル 10 mg (0.027 mmol) に、アセトニトリル 1.5 ml および 2-チオキノリン 30 mg ならびにトリエチルアミン 1 滴を加えた。その反応混合物を、60℃で、一晩加熱した。この反応混合物を濃縮し、そして放射シリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶媒として、1:4~100% の酢酸エチルを使用する) で精製した。収率 40% (5.3 mg) で、純粋な生成物を得た。

50

【0205】

^1H NMR (CDCl_3) : d 3.856 (s, 3H) ; 7.15 (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$) ; 7.45 (d, 1H, $J = 8.7\text{ Hz}$) ; 7.5 (m, 2H) ; 7.7 (m, 1H) ; 7.79 (m, 3H) ; 7.88 (d, 2H, $J = 8.7\text{ Hz}$) ; 7.99 (d, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$) ; 8.12 (d, 1H, $J = 8.7\text{ Hz}$) ; LC/MS 純度 95%。MS 493.19 ($M+1$) および 491.19 ($M-1$) が観察された。

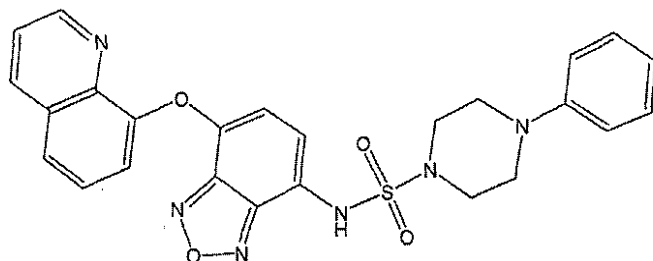
【0206】

(実施例7)

【0207】

【化41】

10



(8- { [7- (4-フェニル-ピペラジン-1-スルホンアミド) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル] オキシ} キノリン (化合物番号317))

20

7-クロロ- {1-フェニル- (4-スルホンアミド) -ピペラジニル} -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール 10 mg (0.026 mmol) に、エタノール 2 ml およびトリエチルアミン 1 滴を加えた。この反応混合物に、8-ヒドロキシ キノリン 50 mg を加えた。その反応物を、マイクロ波反応器にて、160℃で、2時間加熱した。この反応は、完結していた。生成物を放射シリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶媒として、1:1~100%のEtOAc:ヘキサンを使用する) で精製した。収率65% (8.2 mg) で、生成物を得た。

【0208】

^1H NMR (CDCl_3) : δ 6.32 (d, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$) ; 6.88 (dd, 2H, $J = 0.3$ および 8.1 Hz) ; 7.48 (dd, 1H, $J = 4.5\text{ Hz}$ および 8.4 Hz) ; 7.6 (d, 2H, $J = 4.5\text{ Hz}$) ; 7.8 (dd, 2H, $J = 0.3$ および 8.1 Hz) ; 8.26 (dd, 1H, $J = 1.5$ および 8.1 Hz) ; 8.80 (dd, 1H, $J = 0.3$ および 4.2 Hz) ; LC/MS 純度 92%。S 488.79 ($M+1$) が観察された。

30

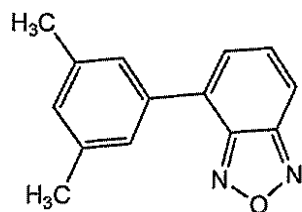
【0209】

(実施例8)

【0210】

【化42】

40



(4- (3, 5-ジメチルフェニル) -2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号) ¹)

4-クロロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール (77 mg、0.5 mmol)、3, 5-ジメチルフェニル硼酸 (105 mg、0.7 mmol)、フッ化カリウム (87 mg、1.5 mmol)、酢酸パラジウム (II) (3 mg、0.005 mmol) お

50

よび 2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル（3.5 mg、0.01 mmol）のトルエン（3 mL）懸濁液を含むバイアルを 2 回脱気し、そしてアルゴンを充填し直し、そして蓋を付けた。その反応混合物を、60℃で、15 時間加熱し、冷却し、酢酸エチルで希釈し、1 N NaOH およびブラインで連続的に洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥した。有機層をセライトおよびシリカゲルのプラグで濾過し、そして酢酸エチルで抽出した。濾液を濃縮し、そして残渣を放射シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物番号 285（54 mg、48%）を得た。

【0211】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 7.55–7.42 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 2.43 (s, 6H); LCMS 純度: 100%. MS (陽イオン): 実測値 225 (MH⁺)。 10

【0212】

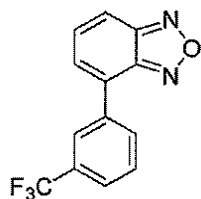
¹ 手順の参考文献: J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 9550。

【0213】

(実施例 9)

【0214】

【化 43】



20

(4-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 305))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0215】

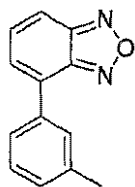
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.24 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.87 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.74–7.65 (m, 2H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56–7.51 (m, 1H); MS (陰イオン): 実測値 263 (M-H⁺)。 30

【0216】

(実施例 10)

【0217】

【化 44】



40

(4-(3-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 306))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0218】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.80–7.76 (m, 3H), 7.57–7.46 (m, 2H), 7.41 (app t, J = 14.4 Hz, 1H), 7. 50

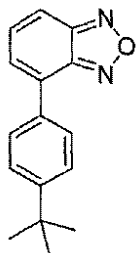
2.97.25 (m, 1H), 2.48 (s, 3H); MS (陰イオン): 実測値 209 (M-H⁺)。

【0219】

(実施例 11)

【0220】

【化 45】



10

(4-(4-第三級ブチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 307))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0221】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 4H), 1.40 (s, 9H); MS (陰イオン): 実測値 251 (M-H⁺)。

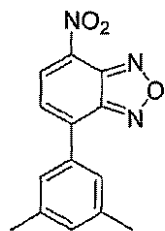
20

【0222】

(実施例 12)

【0223】

【化 46】



30

(4-(3,5-ジメチルフェニル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 286))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0224】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 2.46 (s, 6H); MS (陰イオン): 実測値 269 (M)。

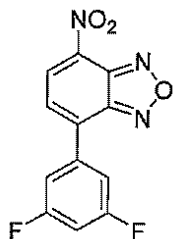
40

【0225】

(実施例 13)

【0226】

【化 4 7】



(4-[(3,5-ジフルオロ)フェニル]-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール(化合物番号308))

10

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0227】

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) d 8.58 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.04 (tt, $J=2.1$ 8.7 Hz, 1H); MS (陰イオン): 実測値277 (M)。

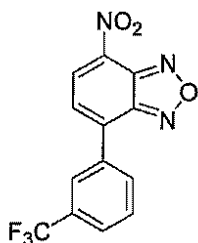
【0228】

(実施例14)

【0229】

【化 4 8】

20



(4-ニトロ-7-[(3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール(化合物番号309))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

30

【0230】

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) d 8.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.86-7.72 (m, 3H); MS (陰イオン): 実測値309 (M)。

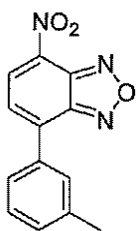
【0231】

(実施例15)

【0232】

【化 4 9】

40



(4-(3-メチルフェニル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール(化合物番号310))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

50

【0233】

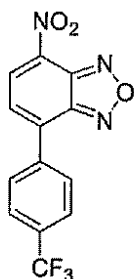
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.85–7.83 (m, 2H), 7.73 (, d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48 (app t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40–7.38 (m, 1H), 2.51 (s, 3H); MS (陰イオン): 実測値 255 (M)。

【0234】

(実施例 16)

【0235】

【化50】



10

(4-ニトロ-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 311))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

20

【0236】

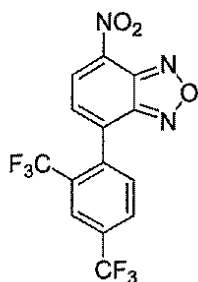
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.61 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.87–7.80 (m, 3H); MS (陰イオン): 実測値 309 (M)。

【0237】

(実施例 17)

【0238】

【化51】



30

(4-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 312))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

40

【0239】

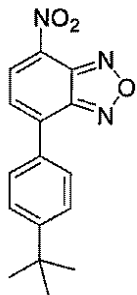
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.58 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H); MS (陰イオン): 実測値 377 (M)。

【0240】

(実施例 18)

【0241】

【化 5 2】



10

(4-(4-第三級ブチルフェニル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール(化合物番号313))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0242】

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (陰イオン): 実測値297 (M)。

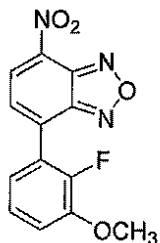
【0243】

20

(実施例19)

【0244】

【化 5 3】



30

(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール(化合物番号314))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0245】

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 1H), 3.98 (s, 3H)。

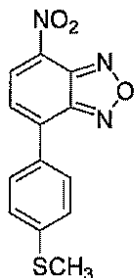
【0246】

(実施例20)

40

【0247】

【化 5 4】



50

(7- [4-(メチルチオ)フェニル]-4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号318))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0248】

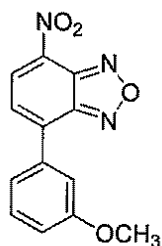
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.57 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H); MS (陽イオン): 実測値288 (MH⁺)。 10

【0249】

(実施例21)

【0250】

【化55】



20

(7-(3-メトキシフェニル)-4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号319))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0251】

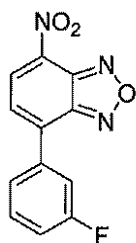
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.57 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.50 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (陽イオン): 実測値272 (MH⁺)。 30

【0252】

(実施例22)

【0253】

【化56】



40

(7-(3-フルオロフェニル)-4-ニトロ-2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号320))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0254】

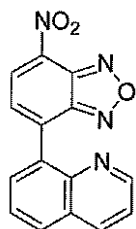
^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.88 (dt, $J=2.4, 9.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.29 (app ddt, $J=0.6, 2.4, 7.5$ Hz, 1H); MS (陽イオン): 実測値260 (MH⁺)。 50

【0255】

(実施例23)

【0256】

【化57】



10

(4-ニトロ-7-(キノリン-8-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号321))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0257】

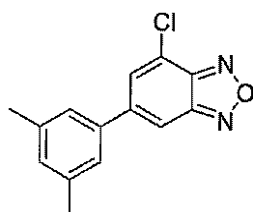
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.88 (app. dd, $J=1.2$, 5.1 Hz, 1H), 8.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), app. dd, $J=1.2$, 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=4.2$, 8.7 Hz, 1H); MS (陽イオン): 実測値 293 (MH^+)。 20

【0258】

(実施例24)

【0259】

【化58】



30

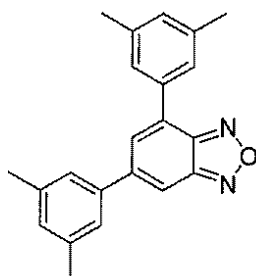
(4-クロロ-6-[3,5-(ジメチル)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号322))

および

(実施例25)

【0260】

【化59】



40

(4,6-[3,5-(ジメトキシ)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号323))

化合物番号285の調製についての手順に従って、これらの化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0261】

50

4-クロロ-6-[3,5-(ジメチル)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H), 2.43 (s, 6H)；MS (陽イオン)：実測値 259 (MH⁺)。

【0262】

4,6-ビス[3,5-(ジメチル)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.85 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.61 (brs, 2H), 7.30 (brs, 2H), 7.11 (brs, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.44 (s, 6H)；MS (陽イオン)：実測値 329 (MH⁺)。

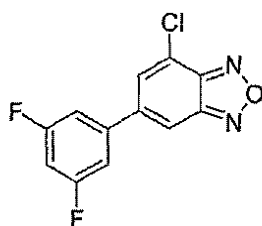
10

【0263】

(実施例 26)

【0264】

【化60】



20

(4-クロロ-6-[3,5-(ジフルオロ)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 324))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0265】

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.39 (t, J=1.5 Hz, 1H), 8.05 (t, J=1.2 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.45 (dtt, J=0.9, 2.1, 8.4 Hz, 1H)；MS (陽イオン)：実測値 267 (MH⁺)。

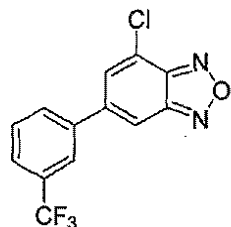
30

【0266】

(実施例 27)

【0267】

【化61】



40

(4-クロロ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 325))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0268】

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.40 (brs, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 8.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H)；MS (陽イオン)：実測値 299

50

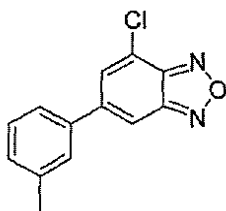
(MH⁺)。

【0269】

(実施例28)

【0270】

【化62】



10

(4-クロロ-6-(3-メチルフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号326))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0271】

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.27 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); MS (陽イオン): 実測値 245 (MH⁺)。

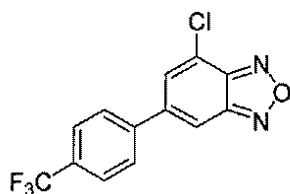
20

【0272】

(実施例29)

【0273】

【化63】



30

(4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号327))

化合物番号285の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0274】

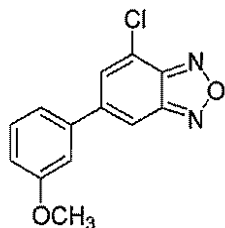
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.39-8.38 (m, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H); MS (陽イオン): 実測値 299 (MH⁺)。

【0275】

(実施例30)

【0276】

【化64】



40

(4-クロロ-6-(3-メトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール

50

(化合物番号 328))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0277】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.29 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.59 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=2.7, 8.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); MS (陽イオン): 実測値 261 (MH^+)。

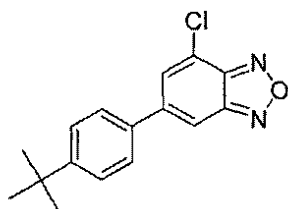
【0278】

(実施例 31)

10

【0279】

【化 65】



(4-クロロ-6-(4-(第三級ブチル)フェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 329))

20

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0280】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.24 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 1.33 (s, 9H); MS (陽イオン): 実測値 287 (MH^+)。

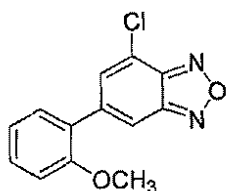
【0281】

(実施例 32)

【0282】

30

【化 66】



(4-クロロ-6-(2-メトキシフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 330))

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

40

【0283】

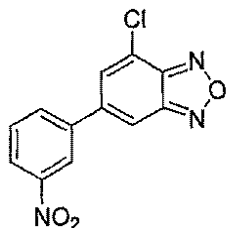
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.28–8.27 (m, 1H), 7.60–7.59 (m, 1H), 7.57–7.55 (m, 1H), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.21 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); MS (陰イオン): 実測値 259 (M-H^+)。

【0284】

(実施例 33)

【0285】

【化 6 7】



(4-クロロ-6-(3-ニトロフェニル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (化合物番号 331))

10

化合物番号 285 の調製についての手順に従って、この化合物を調製し、そして逆相液体クロマトグラフィーで精製した。

【0286】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.92 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.53–8.50 (m, 1H), 8.41–8.40 (m, 1H), 8.38–8.35 (m, 1H), 8.12–8.11 (m, 1H), 7.87 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H); MS 陽イオン) : 実測値 276 (MH^+)。

【0287】

(実施例 34)

(LC/MS による化合物の分析)

20

種々の条件を使う方法を使用して、LC/MS により、本発明の化合物を性質決定した。全ての方法は、移動相 (これは、勾配を作るために、水中の 0.05% ギ酸 (成分 A) およびアセトニトリル中の 0.05% ギ酸 (成分 B) を含有する) を含んでいた。以下の表 1b は、これらの方法の種々の条件を列挙する。

【0288】

(表 1b)

【0289】

【表 1 - 7 5】

方法の名称	カラムの型	勾配	温度	流速
7 分間	Agilent SB-C18 2.1mm x 50 mm, 5 μ m	5 分間 5-95% B, 95% B で 1 分間保持した。	周囲温度	0.8 mL/分間.
20 分間 _std	Agilent Zorbax SB-C18 Narrow-Bore 2.1mm x 150 mm, 5 μ m	15 分間 5-100% B, 100% B で 3 分間保持した。	周囲温度	0.3 mL/分間.
NE_059510 _13	Peeke Scientific Ultro 120 C18Q 4.6mm x 100 mm, 5 μ m	10 分間 5-95% B	周囲温度	1.5 mL/分間.
NE_051001 0_13	Peeke Scientific Ultro 120 C18Q 4.6mm x 100 mm, 5 μ m	10 分間 5-100% B, 100% B で 2 分間保持した。	周囲温度	1.5 mL/分間.
NE_509010 _15	Peeke Scientific Ultro 120 C18Q 4.6mm x 100 mm, 5 μ m	10 分間 50-90% B, 95% B で 2 分間保持した。	周囲温度	1.5 mL/分間.
NE_010010 hold_15	Peeke Scientific Ultro 120 C18Q 4.6mm x 100 mm, 5 μ m	8 分間 5-100% B, 100% B で 4 分間保持した。	周囲温度	1.5 mL/分間.
507515_20	Peeke Scientific Ultro 120 C18Q 4.6mm x 100 mm, 5 μ m	15 分間 50-75% B, 95% B で 2 分間保持した。	周囲温度	1.5 mL/分間.
059515_20	Peeke Scientific Ultro 120 C18Q 4.6mm x 100 mm, 5 μ m	15 分間 5-95% B, 95% B で 2 分間保持した。	周囲温度	1.5 mL/分間.
9 分間	Agilent SB-C18 2.1mm x 50 mm, 5 μ m	6 分間 5-95% B, 95% B で 2 分間保持した。	周囲温度	0.8 mL/分間.
20 分間	Agilent Zorbax SB-C18 Narrow-Bore 2.1mm x 150 mm, 5 μ m	15 分間 5-100% B, 100% B で 3 分間保持した。	周囲温度	0.3 mL/分間.
20 分間 _fast	Agilent Zorbax SB-C18 Narrow-Bore 2.1mm x 150 mm, 5 μ m	10 分間 5-100% B, 100% B で 8 分間保持した。	周囲温度	0.3 mL/分間.

【 0 2 9 0 】

【表 1 - 7 6】

方法の名称	カラムの型	勾配	温度	流速
509515_20	Peeke Scientific Ultro 120 C18Q 4.6mm x 100 mm, 5 μ m	10 分間 50-95% B, 95% B で 2 分間保 持した。	周囲温度	1.5 mL/分 間。
NE_051001 0_15	Peeke Scientific Ultro 120 C18Q 4.6mm x 100 mm, 5 μ m	10 分間 5-100% B , 100% B で 2 分間保 持した。	周囲温度	1.5 mL/分 間。
5010015_0 5	Peeke Scientific Ultro 120 C18Q 4.6mm x 100 mm, 5 μ m	10 分間 50-100% B , 95% B で 2 分間保 持した。	周囲温度	1.5 mL/分 間。

10

以下の表 1 c は、本発明の代表例の LC / MS 性質決定の結果を示す。

【 0 2 9 1 】

【表 1 - 7 7】

表 1c				
化合物番号	分子量 (Tot)	質量	方法の名称	RT
332	419.8451	MH ⁺	7 分間	4.16
334	529.6404	MH ⁺	7 分間	4.8
335	457.4877	MH ⁺	7 分間	4.05
336	313.7668	MH ⁺	7 分間	4.52
337	419.8451	MH ⁺	7 分間	3.89
338	446.4493	MH ⁺	7 分間	3.13
340	670.6327	MH ⁺	7 分間	5.43
341	404.23	MH ⁺	7 分間	4.13
345	327.7231	MH ⁺	7 分間	3.72
346	402.3812	MH ⁺	7 分間	3.89
347	351.8133	MH ⁺	7 分間	4.26
348	387.7757	MH ⁺	7 分間	4.37
350	391.7578	M ⁻	7 分間	4.26
351	341.75	MH ⁺	7 分間	3.97
352	365.8402	MH ⁺	7 分間	4.39
353	337.7864	MH ⁺	7 分間	4.13
354	358.2043	MH ⁺	7 分間	4.28
355	351.8133	MH ⁺	7 分間	4.24
356	339.7589	MH ⁺	7 分間	3.86
357	363.704	MH ⁺	7 分間	3.8
358	341.75	MH ⁺	7 分間	3.95
359	369.7852	MH ⁺	7 分間	3.92
359	369.7852	MH ⁺	7 分間	3.92
360	402.2141	M ⁻	20m_std	16.02
361	551.3632	MH ⁺	20m_std	18.3
362	388.2306	M ⁻	7 分間	4.37
363	348.7693	MH ⁺	7 分間	3.64
363	348.7693	MH ⁺	7 分間	3.59
364	345.7136	MH ⁺	7 分間	3.83
364	345.7136	MH ⁺	7 分間	3.83
365	378.6222	M ⁻	7 分間	4.22
366	393.7303	MH ⁺	7 分間	4.16
367	456.4792	MH ⁺	7 分間	4.24
368	314.7088	MH ⁺	7 分間	3.29
369	420.4462	MH ⁺	7 分間	3.8
370	362.7962	MH ⁺	7 分間	3.77
371	438.3622	M ⁻	7 分間	4.1
372	378.3841	MH ⁺	7 分間	3.57
373	340.2183	MH ⁺	7 分間	4.09
374	311.7082	MH ⁺	7 分間	2.222
375	220.231	MH ⁺	7 分間	2.49

【 0 2 9 2 】

【表 1 - 7 8】

表 1c				
化合物番号	分子量 (Tot)	質量	方法の名称	RT
376	470.4802	MH ⁺	7 分間	4.2
377	421.4082	MH ⁺	7 分間	3.31
378	449.4588	MH ⁺	7 分間	4.49
379	469.4924	M ⁻	7 分間	4.91
380	416.8445	MH ⁺	7 分間	3.86
381	353.7858	MH ⁺	7 分間	4.12
382	467.5054	MH ⁺	7 分間	3.74
383	375.7919	MH ⁺	7 分間	3.91
384	478.5525	MH ⁺	7 分間	15.12
385	426.4529	MH ⁺	7 分間	3.6
386	404.4468	MH ⁺	7 分間	3.89
387	374.8072	MH ⁺	7 分間	2.99
388	404.7901	MH ⁺	7 分間	3.11
389	425.4682	MH ⁺	7 分間	10.49
390	499.5739	MH ⁺	7 分間	3.81
391	375.7919	MH ⁺	7 分間	3.83
392	359.7925	MH ⁺	7 分間	4.06
393	375.7919	MH ⁺	7 分間	4.05
394	592.3962	MH ⁺	7 分間	4.58
395	378.3841	MH ⁺	7 分間	3.65
396	262.2187	MH ⁺	7 分間	3.75
397	292.2016	MH ⁺	7 分間	3.82
398	266.2622	MH ⁺	7 分間	2.59
399	353.7424	M ⁻	7 分間	3.2
400	444.3699	MH ⁺	7 分間	5.09
401	274.2111	MH ⁺	7 分間	3.63
402	435.432	MH ⁺	NE_509010_15	3.76
403	396.3531	MH ⁺	NE_0510010_15	9.19
404	414.4171	MH ⁺	NE_059510_13	8.11
405	241.1973	MH ⁺	NE_059510_13	7.53
406	241.1973	MH ⁺	NE_059510_13	7.31
407	484.5592	MH ⁺	7 分間	4.39
408	486.5054	MH ⁺	7 分間	4.28
409	369.7852	MH ⁺	7 分間	4.17
410	369.7852	MH ⁺	7 分間	14.13
411	338.1707	MH ⁺	7 分間	3.5
412	388.8316	MH ⁺	7 分間	3.22
413	493.5641	MH ⁺	7 分間	4.93
414	380.1583	MH ⁺	7 分間	4.97
415	500.9648	MH ⁺	7 分間	4.91
416	394.2373	MH ⁺	7 分間	4.11
417	500.9648	MH ⁺	7 分間	4.55

【表 1 - 7 9】

表 1c				
化合物番号	分子量 (Tot)	質量	方法の名称	RT
418	408.3027	M ⁻¹	5010015_05	15.48
419	300.3599	MH ⁺	509515_20	14.02
420	408.3027	MH ⁺	509515_20	13.88
421	332.3587	MH ⁺	509515_20	11.25
422	384.5212	MH ⁺	20m_fast	17.17
423	332.3587	MH ⁺	20 分間	16.71
424	388.6287	M ⁻¹	20m_std	14.03
426	239.2768	MH ⁺	7 分間	4.43
427	320.212	M ⁻¹	9 分間	4.35
428	360.3201	MH ⁺	509515_20	7.75
429	392.3375	MH ⁺	509515_20	8.45
430	220.6147	MH ⁺	7 分間	3.68
431	392.3375	MH ⁺	7 分間	4.67
432	338.3661	MH ⁺	059515_20	13.37
433	380.4467	MH ⁺	059515_20	15.17
434	354.3655	MH ⁺	059515_20	12.75
435	267.3306	MH ⁺	7 分間	4.87
436	281.3141	MH ⁺	507515_20	8.22
437	259.1965	MH ⁺	7 分間	3.98
439	255.2329	MH ⁺	7 分間	4.15
440	241.206	MH ⁺	7 分間	4.03
441	283.2433	MH ⁺	7 分間	3.74
442	259.1965	MH ⁺	7 分間	4.08
443	283.2433	MH ⁺	7 分間	3.74
444	286.2036	M ⁻¹	7 分間	4.07
445	351.8133	MH ⁺	7 分間	4.26
446	324.7473	MH ⁺	7 分間	2.38
447	329.8072	MH ⁺	7 分間	4.39
450	254.2884	MH ⁺	NE_059510_15	9.01
451	245.2378	M ⁻¹	7 分間	4.49
452	323.3718	MH ⁺	7 分間	3.71
453	309.3679	MH ⁺	NE_059510_13	9.47
454	318.3752	MH ⁺	7 分間	5
455	324.7473	MH ⁺	7 分間	2.13
456	358.8054	MH ⁺	7 分間	2.88
457	258.3192	MH ⁺	7 分間	4.84
458	230.2655	MH ⁺	7 分間	4.35
459	258.3192	MH ⁺	7 分間	4.97
460	274.2753	MH ⁺	7 分間	4.28
461	258.3192	MH ⁺	7 分間	5.03
462	260.2917	MH ⁺	7 分間	4.37
463	290.318	MH ⁺	7 分間	4.02

【 0 2 9 4 】

【表 1 - 8 0】

表 1c				
化合物番号	分子量 (Tot)	質量	方法の名称	RT
464	333.3032	MH ⁺	7 分間	4.8
465	301.2586	MH ⁺	7 分間	3.82
467	285.2158	MH ⁺	7 分間	3.98
468	255.2329	MH ⁺	7 分間	4.32
469	291.2659	MH ⁺	7 分間	4.31
470	269.2598	MH ⁺	7 分間	4.34
471	269.2598	MH ⁺	7 分間	4.39
472	269.2598	MH ⁺	7 分間	4.53
473	292.2604	MH ⁺	NE_059510_13	9.93
474	264.2067	MH ⁺	NE_059510_13	9.49
475	308.2165	MH ⁺	NE_059510_13	9.34
476	255.2329	M ⁻	NE_010010_15	8.93
479	277.1869	MH ⁺	NE_010010_15	8.48
482	271.2323	MH ⁺	NE_010010_15	8.26
483	292.2537	MH ⁺	NE_010010_15	7.62

R T は、保持時間（分間）である。

【0295】

（生物学的実施例）

以下で記載するアッセイについて、T R A F 6 / U e v 1 A / U B C 1 3 アッセイは、U b c 1 3 を E 2 酵素として用いる、T R A F 6 リガーゼ活性の生化学的なプレートベースのアッセイである。ゲルベースのアッセイは、（S D S - P A G E およびウエスタンブロットによる）生化学的な溶液ベースの T R A F 6 リガーゼアッセイであって、プレートベースの E L I S A アッセイからの結果を確認する。A P C アッセイは、別の E 3 リガーゼ（A P C 2 / A P C 1 1）生化学的アッセイである、アッセイである。

【0296】

（生物学的実施例 1）

（T R A F 6 / U e v 1 A / U b c 1 3 アッセイ）

96 ウェル N i プレートを、100 μ l の P B S 中 1 % カゼインで 1 時間室温でブロックした。次いで、このプレートを、200 μ l の 1 × P B S で 3 回洗浄し、そして 1 ウェルあたり 80 μ l の反応緩衝液（50 ng の F l a g - ユビキチン、50 ng の H i s - ユビキチン、62.5 mM T r i s (pH 7.5)、6.25 mM M g C l ₂、1.0 mM D T T および 2 μ M A T P を含有する）を加えた。各ウェルに、10 μ l の D M S O 中の上記化合物の溶液を加えた。反応を、10 μ l の以下からなる溶液を加えることによって開始した：反応緩衝液中、10 ng ヒト E 1、25 ng U e v 1 a、25 ng U b c 1 3 および 100 ng T R A F 6。このプレートを、10 分間振とうし、そして室温で 1 時間インキュベーションした。インキュベーション後、このプレートを、200 μ l の 0.05 % T w e e n 中 1 × P B S で 3 回洗浄し、そして 100 μ l の抗体混合液（0.25 % B S A 含有 1 × P B S 中、抗 F l a g (1:30, 000 希釈; S i g m a F - 3 1 6 5) および光マウス I g G - H R P (1/150, 000 希釈; J a c k s o n I m m u n o r e s e a r c h, 番号 115-035-146) からなる）を加えた。次いで、このプレートを、室温でさらに 1 時間インキュベーションし、インキュベーション後、このプレートを、200 μ l の 0.05 % T w e e n 含有 1 × P B S で 3 回洗浄した。ユビキチンの量を、100 μ l の L u m i n o 基質（1:5 希釈）の添加およびフルオリメーター（f l u o r i m e t e r）で発光を読み取ることによって測定した。表 2 は、本発明の化合物例を試験したときのこのアッセイについてのデータを含む。

【0297】

(生物学的実施例2)

(ICAMアッセイ)

内皮細胞における細胞間接着分子(ICAM)-1の発現は、血管内皮を横切るリンパ球移動を支える上で極めて重要である。TNF/IL-1は、NF-κB経路を誘導し、NF-κB経路において、NF-κBは、ICAM発現を誘導する。IκBは、NF-κBに結合しそしてNF-κBを細胞質中に留めることによってNF-κBを阻害する。サイトカイン刺激の際、TRAF6、IKK類およびTAK1を含む幾つかのシグナル伝達分子が活性化され、これらは、IκBのリン酸化をもたらす。次いで、リン酸化IκBは、SCF複合体によってユビキチン結合され、そしてプロテオソームによって分解されて、NF-κBを放出し、核内にトランスロケーションさせる。核において、NF-κBは、DNAに結合して、炎症、細胞生存およびアポトーシスに関与する、種々の遺伝子の転写を活性化する。ICAMアッセイは、HTSについての一次アッセイであり、そしてTRAF6阻害剤についての細胞ベースのアッセイである。

10

【0298】

以下の材料を、使用する：96ウェルプレート；10% FBSおよび1% P/S（ペニシリン/ストレプトマイシン）を含むF12K完全培地；1×PBS；5μg/ml IL-1、ヒトCD54（CALTAG Laboratory, カタログ番号MHC D5400-4）；抗マウスIgG（Jackson Lab, カタログ番号115-035 146）；およびA549細胞。

20

【0299】

手順。1ウェルあたり10,000個のA549細胞を、96ウェル白色プレート中の100μl F12K完全培地中に播種した。播種したプレートを、37℃の5% CO₂インキュベーターにおいて一晚インキュベーションした。一晚のインキュベーション後、4μlの希釈試験化合物を添加し、そして37℃で1時間インキュベーションした。1時間のインキュベーション後、4μlの25ng/ml IL-1を各ウェルに添加し、そして細胞を、37℃で4時間刺激した。

【0300】

刺激の後、細胞を、CD54（培地により1:1000に希釈）および抗マウスIgG（培地により1:1100に希釈）で1時間染色した。その後、この培地を除去し、そして各ウェルを、200μlのPBSで3回洗浄した。活性の検出を、1ウェルあたり100μlのluminol基質の添加によって実施した。

30

【0301】

表2は、本発明の化合物例を試験したときのこのアッセイについてのデータを含む。

【0302】

(生物学的実施例)

(ゲルベースのE3リガーゼアッセイ)

E3 (TRAF6) 自己ユビキチン結合を、以下のように測定した。上記化合物の存在下での活性を、DMSOのみを添加した平行コントロールと比較して決定した。IC₅₀値を、代表的に、IC₅₀値を概算するために6種または8種の異なる濃度の化合物を用いて決定したが、2種類の濃度しか使用しなくてもよい。E&K 96ウェルプレート（E&K-20201）を、溶液ベースの生化学アッセイのために使用した。1ウェルあたり100ngのFlagユビキチンを含む80μlの反応緩衝液を、各ウェルに添加した。これに、10μlの（DMSO中に希釈した）試験化合物を、添加した。試験化合物を添加した後、タンパク質緩衝液中の10μlのE1（ヒト）、E2（Ubc13/Uev1A）およびTRAF6を添加し、1ウェルあたり10ngのE1、1ウェルあたり25ngのE2、および1ウェルあたり100ngのTRAF6の終濃度を得た。このプレートを、10分間振とうし、そして室温で1時間インキュベーションした。インキュベーション後、反応を、1ウェルあたり33μlの4×ローディング緩衝液（非還元）を添加することによって停止し、そしてこのプレートを、95℃で5分間加熱した。各ウェル

40

50

のアリコート、4～12% Bis-Tris NuPage Gel上で泳動させ、そして抗Flagを一次抗体として用い、HRP結合体化抗マウスIgGを二次抗体として用いるウェスタンブロットによって、分析した。

【0303】

ブロッキング緩衝液は、PBS中1% カゼインを含んでいた。これを、使用するまで4℃で保存した。

【0304】

反応緩衝液は、62.5mM Tris (pH7.6) (Trizma Base: Sigma T-8524)、3mM MgCl₂ (塩化マグネシウム: Sigma M-2393)、1mM DTT (Sigma D-9779)、2.5mM ATP (Roche Boehringer Mann Corp. 635-316)、1ウェルあたり100ngのFlag-ユビキチン、0.1% BSA (Sigma A-7906)、および0.05% Tween-20 (Sigma P-7949)から構成されていた。

10

【0305】

タンパク質緩衝液は、20mM Tris (pH7.6)、10% グリセロール (Sigma G-5516) および1mM DTTから構成されていた。

【0306】

抗体混合液は、1×PBS中0.25% BSA (Sigma A-7906)、1/50,000 抗Flag (Sigma F-3165)、1/100,000の抗マウスIgG-HRP (Jackson ImmunoResearch, 番号115-035-146)から構成されていた。

20

【0307】

基質混合液は、PierceのSuperSignal Substrate (カタログ番号37070ZZ)から構成されており、そして100mlの過酸化水素溶液と100mlの増強因子溶液と100mlのMilli-Q水との混合によって調製した。

【0308】

これらのゲル実験からのデータは、確証的データであり、そして、TRAF6/UB13プレートベースのデータと一致した。

【0309】

30

(生物学的実施例4)

(APC-11/APC-2リガーゼアッセイ)

E3 (His APC11/APC2:「APC」)自己ユビキチン結合を、米国特許第09/826,312号(公開番号US 2002 0042083 A1)(本明細書中で全体が参考として援用される)に記載されるように測定した。プロトコルの詳細を、いかに記載する。上記化合物の存在下での活性を、DMSOのみしか添加していない平行コントロールと比較して決定した。IC₅₀値を、代表的に、IC₅₀値を概算するために6種または8種の異なる濃度の化合物を用いて決定したが、2種類の濃度しか使用しなくてもよい。

【0310】

40

ニッケルコーティングした96ウェルプレート(Pierce 15242)を、100μlのブロッキング緩衝液で1時間室温でブロッキングした。このプレートを、225μlの1×PBSで4回洗浄し、そして1ウェルあたり100ngのFlagユビキチンを含む80μlの反応緩衝液を添加した。これに、10μlの試験化合物(DMSO中で希釈した)を添加した。試験化合物を添加した後、タンパク質緩衝液中の10μlのE1(ヒト)、E2(Ubch5c)、およびAPCを添加し、1ウェルあたり5ngのE1、1ウェルあたり20ngのE2、および1ウェルあたり100ngのAPCの終濃度を得た。このプレートを、10分間振とうし、そして室温で1時間インキュベーションした。インキュベーション後、このプレートを、225μlの1×PBSで4回洗浄し、そして1ウェルあたり100μlの抗体混合物を、各ウェルに添加した。このプレートを、室

50

温でさらに1時間インキュベーションし、その後、これらを、225 μ lの1×PBSで4回洗浄し、そして1ウェルあたり100 μ lのLumino基質を各ウェルに加えた。発光を、BMG発光マイクロプレートリーダーを用いて測定した。ブロッキング緩衝液（1×PBS中1% カゼイン）を、使用まで4℃で保存した。

【0311】

反応緩衝液は、62.5mM Tris (pH7.6) (Trizma Base: Sigma T 8524)、3mM MgCl₂ (塩化マグネシウム: Sigma M 2393)、1mM DTT (Sigma D 9779)、2.5mM ATP (Roche Boehringer Mann Corp. 635 316)、1ウェルあたり100ngのFlagユビキチン、0.1% BSA (Sigma A 7906)、および0.05% Tween 20 (Sigma P 7949) から構成されていた。

10

【0312】

タンパク質緩衝液は、20mM Tris (pH7.6)、10% グリセロール (Sigma G 5516) および1mM DTTから構成されていた。

【0313】

抗体混合液は、1×PBS中0.25% BSA (Sigma A 7906)、1/50,000抗Flag (Sigma F 3165)、1/100,000の抗マウスIgG HRP (Jackson Immunoresearch, 番号115 035 146) から構成されていた。

20

【0314】

基質混合液は、PierceのSuperSignal Substrate (カタログ番号37070ZZ) から構成されており、そして100mlの過酸化水素溶液と100mlの増強因子溶液と100mlのMilli-Q (登録商標) 水との混合によって調製した。

【0315】

(生物学的実施例5)

(ROC1/CUL1ユビキチンリガーゼアッセイ (SCFアッセイ))

E1+E2+E3ユビキチンリガーゼ活性の阻害を、E3としてROC1/CUL1複合体、ROC1/CUL2複合体またはROC2/CUL5複合体を用いるWO 01/75145に記載されるプロトコルを用いて測定した。

30

【0316】

(材料および方法)

ニッケル-基質96ウェルプレート (Pierce Chemical) のウェルを、100 μ lの1% カゼイン/リン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) によって1時間室温でブロッキングし、次いで、200 μ lのPBST (PBS中0.1% Tween-20) で3回洗浄する。各ウェルに、以下のFlag-ユビキチン (上記参照) 反応溶液を添加する: 62.5mM Tris (pH7.5)、6.25mM MgCl₂、0.75mM DTT、2.5mM ATP、2.5mM NaF1、2.5nM オカダ酸 (Okadaic acid)、100ng Flag-ユビキチン (上述のように作製)。

40

【0317】

この緩衝溶液を、Millipore濾過水で終濃度80 μ lにし、その後、10 μ lのDMSOを添加する。

【0318】

次いで、上記溶液に、20mM Tris緩衝液 (pH7.5) および5%グリセロール中の10 μ lのユビキチン結合酵素を加える。E2-UbcH5cおよびE3-His ROC1/Cul1、ROC1/CUL2、およびROC2/CUL5を、WO 01/75145に記載されるように作製した。E1を、購入する (Affinity Research Products, Exeter, U.K.)。以下の量の各酵素を、これらのアッセイのために使用する: 1ウェルあたり5ngのE1; 1ウェルあたり25n

50

1 の E 2 ; および 1 ウェルあたり 1 0 0 n g の H i s - E 3 。 種々の量の本発明に従う化合物を添加し、そして反応を、室温で 1 時間進める。

【0319】

ユビキチン結合反応の後、ウェルを、200 μ l の P B S T で 3 回洗浄する。酵素が結合したユビキチンの測定のために、100 μ l の P B S T 中のマウス抗 F l a g (1 : 1 0 , 0 0 0) および抗マウス I g - H R P (1 : 1 5 , 0 0 0) を各ウェルに加え、そして室温で 1 時間インキュベーションする。次いで、ウェルを、200 μ l の P B S T で 3 回洗浄し、その後、100 μ l の発光基質 (1 / 5 希釈) を添加する。次いで、各ウェルの発光を、フルオリメーターを使用して測定する。

【0320】

以下の表 2 は、T R A F 6 / U e v 1 A / U b c 1 3 アッセイならびに I C A M アッセイ、A P C アッセイおよび R O C 1 / C U L 1 ユビキチンリガーゼアッセイ (S C F アッセイ) によって決定された、本発明の化合物の阻害活性を示す。種々の濃度の化合物を用いて、I C ₅₀ 値を決定した。

【0321】

【表 2 - 1】

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
1	+			
5	++		++	
6	+			
8	+			
9	+			
10	+			
11	++			
12	+			
13	+			
62	+			
72	+			
73	++		++	
78	++		++	
79	++			
80	+			
81	+			

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
82	+			
84	++		++	
85	+			
86	+			
87	+			
88	+			
90	++		++	
91	+			
92	+			
93	++			
94	++		++	
101	+			
102	+			
103	+			
104	+			
105	+			

【0322】

【表 2 - 2】

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
106	+			
107	+			
108	+			
109	++		++	
110	+			
112	+			
113	++		++	
114	++		++	
115	+			
116	+			
117	+			
118	++			
121	++		++	
122	++		++	
133	+			+
134	+			+
135	+			+
136	+			+
137	+			+
139	++			
140	++		++	
141	++		++	
142	++		++	
143	+			
144	++		++	
145	++		++	
146	++		++	
147	++			
148	++		++	
149	++	+	++	
150	+	+		
151	++			
152	+			
153	++		++	
154	+			
155	++			
156	+			
157	++	+	++	
158	++	+	++	
159	++		++	
160	+			

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
161	+			
162	+			
163	++			
164	+++			
165	+			
166	++			
167	+	+		
168	+			
169	++			
170	++	+		
171	++		++	
172	+			
173	+			
174	+			
175	+++			
176	++			
177	++		++	
178	+	+		
179	++	+	++	
180	+	+		
181	++		++	
182	+	+		
183	++		++	
184	+	+		
185	+	+		
186	+	+		
187	++			
188	+	+		
189	+	+		
190	++		++	
191	+			
192	+	+		+
193	++		++	++
194	+			
195	+			
196	++			+
197	++			+
198	+			
199	+			+
200	+	+		
201	+	+		

10

20

30

40

【 0 3 2 3 】

【表 2 - 3】

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
202	+	+		
203	++	+		+
204	+			
205	+			
206	++			+
207	+	+		
209	++	+		+
210	+			+
211	+			
212	++			+
213	+			
214	++	+		+
215	++	+		+
216	++			+
217	++	+		
218	+			
219	++			
220	+	+		
221	+			
222	++			+
223	++			+
224	+			
225	+	+		
226	++	+		+
227	+			
228	+++			+
229	++	+		
230	++			
231	++			
232	++			
233	+++			
234	+	+		
235	+			
236	+	+		
237	+			
238	++	+		+
240	+			
242	+			
243	+			
245	++			+
246	++			

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
247	+			
248	+			
249	++			
250	+			
251	+			
252	+			
253	++			
254	++			
255	++			+
256	+			+
257	+			+
258	++	+		+
259	++			+
260	++	+		+
261	++			+
262	+	+		+
263	+	+		+
264	+			+
265	+			
266	+			+
267	+			+
268	+	+		+
269	++	+		+
270	+			+
271	++	+		
272	+			
273	+			
274	++	+		
275	++			
276	++			
277	+			
278	+			
279	+			
280	+			
281	++			++
282	+			
283	+			
284	++			+
285	+			+
286	+		++	
287	+			+

10

20

30

40

【 0 3 2 4 】

【表 2 - 4】

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
288	+			+
289	+			
290	+			
291	++	+		
292	+			
293	+			
294	+			
295	+			
296	++			
297	+			
298	+			
299	+			
300	+			
301	+			
302	++			
303	+			
304	+			
305	+			
306	+			
307	+			
308	+	++	++	
309	++	++	++	
310	+	++	++	
311	++	++	++	
312	++	+	++	
313	++	++	++	
314	++		++	
315	+++		+++	
332	+	+	++	
334	+	++	+	
335	+	+	+	
336	+	+	+	
337	+	+++	+	
339	+	+	+	
340	+	+	+	
341	+	++	+	
342	++	++	++	
343	+	++	+	
344	+	+	+	
345	+	++	+	
346	+	+	++	

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
347	+	++	+	
348	+	++	+	
349	+	+	++	
350	+	++	+	
351	+	++	+	
352	+	++	+	
353	+	++	+	
354	+	++	+	
355	+	+	+	
356	+	++	+	
357	+	+	+	
358	+	+	+	
359	+	++	+	
360	+	++	+	
361	++	+	+	
362	+	++	+	
363	+	++	+	
364	+	+	+	
365	+	+	+	
366	+	++	+	
367	+	+	+	
368	+	+	+	
369	+	+	+	
370	+	++	+	
371	+	+	+	
372	+	+	+	
373	+	++	++	
374	+	+	+	
375	+	+	+	
376	+	+	++	
377	+	+	+	
378	+	+	++	
379	++	+	++	
380	+	++	+	
381	+	++	+	
382	+	+	+	
383	++	++	++	
384	++	+	+	
385	+	+	+	
386	+	+	+	
387	+	++	+	

10

20

30

40

【 0 3 2 5 】

【表 2 - 5】

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
388	+	+	+	
389	+	+	+	
390	++	+	++	
391	++	++	++	
392	+	++	+	
393	++	++	++	
394	++	++	++	
395	+	+	+	
396	+	+	+	
397	+	+	+	
398	+	++	+	
399	+	+	+	
401	+	+	+	
402	+	+	++	
403	+	+	+	
404	+	+	+	
405	+	+	+	
406	+	+	+	
407	++	++	++	
408	+	++	+	
409	+	++	+	
410	+	++	+	
411	++	++	+	
412	+	++	+	
413	++	++	++	
414	++	++	++	
415	++	++	++	
416	++	++	++	
417	++	++	++	
418	+	+	+	
419	+	+	+	
420	+	+	+	
421	+	+	+	
422	+	+	+	
423	+	+	+	
424	+	+	+	
425	+	+	+	
426	+	+	+	
427	+	++	+	
428	+	+	+	
429	+	+	+	

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
430	+	+	+	
431	+	+	+	
432	+	+	+	
433	+	+	+	
434	+	+	+	
435	+	+	+	
436	+	+	+	
437	+	++	++	
438	+	+	+	
439	+	++	+	
440	+	+	++	
441	++	++	++	
442	++	++	+	
443	++	++	++	
444	++	++	++	
445	+	+	+	
446	+	++	+	
447	+	++	+	
448	+	++	+	
449	+	+	+	
450	+	+	+	
451	+	++	+	
452	+	+	+	
453	+	+	++	
454	+	+	++	
455	+	++	+	
456	+	+	+	
457	+	+	+	
458	+	+	+	
459	+	+	+	
460	+	+	+	
461	+	+	+	
462	+	+	+	
463	+	+	+	
464	++	++	++	
465	+	++	+	
466	++	++	+	
467	++	++	++	
468	+	++	++	
469	+	++	++	
470	+	++	++	

10

20

30

40

【 0 3 2 6 】

【表 2 - 6】

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
471	+	++	++	
472	++	++	++	
473	+	+	+	
474	+	+	+	
475	+	+	+	
476	+	+	+	
477	+	++	++	
478	+	++	++	
479	+	+	+	
480	+	++	++	

表 2				
化合物 番号	TRAF6/ Ubc13 IC ₅₀	ICAM	APC IC ₅₀	SCF
481	++	++	++	
482	+	+	+	
483	+	+	+	
484	+	+	+	
485	+			+
486	++		++	++

+++ 平均 1 μ M 未満++ 平均 1 μ M と 20 μ M との間+ 平均 20 μ M 以上

10

表 3 は、上述の P A D アッセイによって決定された、多くの細胞型における本発明の化合物の阻害活性を示す。アポトーシスは、観察されなかった。

【 0 3 2 7 】

(生物学的実施例 6)

(細胞増殖アッセイ)

20

細胞培養物調製

細胞株は、American Type Culture Collection (ATCC) から入手可能である。例えば、A 5 4 9 細胞 (ATCC# CCL-185)、HeLa 細胞 (ATCC# CCL-2)、HCT116 細胞 (ATCC# CCL-247) および H1299 細胞 (ATCC# CRL-5803) を含む細胞株を、ATCC 推奨培地および操作手順に従い、T175 フラスコ中で維持した。約 70% のコンフルエンスに達したフラスコを、トリプシン処理し、そして 5% FBS、100 μ g/ml ペニシリン/ストレプトマイシン (Cell-Gro カタログ番号 30-002-CL) および 0.3 mg/ml L-グルタミン (Cell-Gro カタログ番号 25-003-CL) を含むように改変した RPMI 培地 (Cell-Gro カタログ番号 10-040-CM) 中に再浮遊させた。細胞 20,000 個/ml の溶液を、播種のために作製した。細胞を、黒色 Packard 96 ウェルプレート中に、1 ウェルあたり 100 μ l で播種することによってプレート培養した (1 ウェルあたり 2,000 個の細胞)。以下の表 3 は、これらの細胞株およびさらなる細胞株のデータを示す。使用した細胞型の定義は、以下である：A 5 4 9 は、肺癌腫である；H 1 2 9 9 は、非小細胞肺癌腫である；H 1 1 5 5 は、非小細胞肺癌腫である；A s P C - 1 は、膵臓腺癌である；C a o v - 3 は、卵巣腺癌である；C O L O 2 0 5 は、結腸直腸腺癌である；D L D - 1 は、結腸直腸腺癌である；H C T 1 1 6 は、結腸直腸癌腫である；D U 1 4 5 は、前立腺癌腫である；E S - 2 は、卵巣明細胞癌腫である；H 4 6 0 は、大細胞肺癌腫である；H E L A は、子宮頸腺癌である；M I A P a C a - 2 は、膵臓 (pancreatic) 癌腫である；O V C A R - 3 は、卵巣腺癌である；O V C A R 8 は、卵巣癌腫である；P C 3 は、前立腺腺癌である；S K - O V - 3 は、卵巣腺癌である；S U 8 6 . 8 6 は、膵臓癌腫である；T O V - 2 1 G は、卵巣 (ovarian) 明細胞癌腫である；U 2 O S は、骨の骨肉腫である；A S P C - 1 は、膵臓腺癌である；B X P C - 3 は、膵臓 (pancreatic) 腺癌である；H L 6 0 は、前骨髄芽球前骨髄球性白血病である；K 5 6 2 は、骨髄慢性骨髄性白血病である；L 1 2 1 0 は、マウスリンパ性白血病である；M O L T 3 は、T リンパ芽球急性リンパ芽球性白血病である；M O L T 4 は、T リンパ芽球球性リンパ芽球性白血病である；S W 6 2 0 は、結腸直腸腺癌である；T H P - 1 は、単球球性単球性白血病である；U 9 3 7 は、細網肉腫である；そして U A C C - 2 5 7 は、メラノーマである。

30

40

50

【0328】

化合物での細胞処理

化合物およびさらなる培地を、細胞播種24時間後に加えた。化合物マスタープレート
を、500回を超える濃縮により、細胞に添加される終濃度を超える濃度に作製した。試
験した全ての化合物は、10mMで開始して6.3倍希釈を用い、2連で行った。全ての
外部ウェル（および4つの内部ウェル）は、DMSOコントロールであった。タキソール
および少なくとも1種のさらなるコントロールを、全てのプレート上で実施した。3つの
上記化合物のマイクロタイターマスタープレートを、750μlのRPMI培地を含むデ
ィープウェルブロック（deep well block）に加えた。100個のマイク
ロタイターを、化合物／培地ディープウェルブロックからプレート培養した細胞に移し、
500倍希釈の上記化合物を得た。細胞を、37℃、5% CO₂で48時間増殖させた
。

10

【0329】

増殖、アポトーシスおよび死の写真画像分析（PADアッセイ）

細胞を、写真によって分析しするために、固定し、そして染色した。100個のマイク
ロタイターの培地を除去し、そして100μlの9.3%ホルムアミドを、各ウェルに添
加した。プレートを、ベンチトップ（bench top）上に45分間置いた。18.7
5ml PBSに添加した1.55μlの1mg/ml DAPIを含む染色溶液を、1
5分間37℃で加温した。細胞をアスピレーションし、その後、100μlのPBSで洗
浄した。PBSの70個のマイクロタイターを、アスピレーションし、そして170μl
のDAPI溶液を、各ウェルの固定した細胞に添加した。プレートを、室温で1時間放置
し、次いで、アスピレーションし、そして100μlのPBSで2回洗浄した。染色した
細胞を、4℃で16時間放置し、その後、Array Scan II（Cellomics）によって写真分析した。生細胞（増殖）、アポトーシス性細胞および死んだ細胞の
数を決定するための写真画像の分析は、米国Utility特許出願第10/652,4
40号（本明細書中でその全体が参考として援用される）に記載される方法に従った。

20

【0330】

写真によらない増殖分析

細胞プレートの幾つかを、Promega Cell titer Aqueous
1キット（promega；VWRカタログ番号G3580）で処理した。この場合、試
験化合物添加の48時間後、100μlの培地を除去し、そして20μlの細胞滴定試薬
を、全てのウェルに添加した。プレートを、37℃で45分間インキュベーションし、そ
の後、吸光度を、Wallacプレートリーダー上で490nmで1ウェルにつき0.1
秒間読み取った。結果は、写真分析によって得られたデータと同様であった（上述）。

30

【0331】

【表 3 - 1】

表 3													
化合物 番号	A549 3pt	A549 6pt	DLD1 6pt	H1299 3pt	H1299 6pt	HCT116 6pt	HELA 6pt	OVCAR8 6pt	U2OS 6pt	UACC257 6pt	Colo205 9pt	HCT116 9pt	Miapaca2 9pt
5		+++			+++			+++		+++			
8	+												
9	+	++		+	+			+		+			
10		+			+								
11	+			+				+		+			
12	+			+									
13	+			+									
14	+			+									
15	+			++									
16	+			+									
18	+			+									
19	+			+									
21	+			++									
22	+			+									
23	+			+									
24	++			++									
26	+			+				+		+			
27	+			+									
43	++			+									
46	+			+									
49	+			+									
50	+			+									
51	+			+									
52	+			+									
53	+			+									
54	+			+									
55	+			+									
56	+			+									
57	+			+									

【 0 3 3 2 】

【表 3 - 2】

表 3													
化合物 番号	A549 3pt	A549 6pt	DLD1 6pt	H1299 3pt	H1299 6pt	HCT116 6pt	HELA 6pt	OVCAR8 6pt	U2OS 6pt	UACC257 6pt	Colo205 9pt	HCT116 9pt	Miapaca2 9pt
58	+			+									
59	+			+									
60	+			+									
62	+			+									
63	+			+									
64	++	+++	+++	++	+++	++	++		+++				
65	+			+									
66	+			+									
67	+			+									
68	+			+									
71	++			+									
72	+			+									
73	+	++		+	++			+		+			
74	+			+									
76	+			+									
77	+			+									
78								++		++			
79	++	++		++	++			++		+			
80	+			+									
82	+			+									
85	+			+									
86	+			+									
87	+			+									
88	+			+									
90	+	++		+	++			+		+			
91	+			+									
92	+	+		+	+			+		+			
93		+			+								
94								++		++			
95	+			+									
96	+			+									
97	+			+									
98	+			+									
100	+			+									
101	+			+									
102	+			+									
103	+			+									
104	+			+									
105	+			+									

【 0 3 3 3 】

【表 3 - 3】

表 3													
化合物 番号	A549 3pt	A549 6pt	DLD1 6pt	H1299 3pt	H1299 6pt	HCT116 6pt	HELA 6pt	OVCAR8 6pt	U2OS 6pt	UACC257 6pt	Colo205 9pt	HCT116 9pt	Miapaca2 9pt
106	+			+									
107	+	+		+	+			+		+			
108	++			+									
109	+			+									
110	+			+									
112	+			+									
113	++			++				++		+			
114								++		++			
115	+			+									
116	++			+									
118	+			+									
119	+			+									
120	+			+									
121	+			+									
123	+			+									
124	+			+									
125	+			+									
126	+			+									
127	+			+									
128	+			+									
129	+			+									
130	+			+									
131	+			+									
132	+			+									
139	+			+									
140	+			+				++		++			
141	+			+				+		+			
142	+			+				++		++			
143	+			+									
144				+				+		+			
145				+				+		+			
146	++			++				++		++			
148	+			+				++		++			
149		++			+++			++		++			
150	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++		+++				
151	+			+									
152	++			++									
153	+			+				+		+			
154	+			+									

【 0 3 3 4】

【表 3 - 4】

表3													
化合物 番号	A549 3pt	A549 6pt	DLDI 6pt	H1299 3pt	H1299 6pt	HCT116 6pt	HELA 6pt	OVCAR8 6pt	U2OS 6pt	UACC257 6pt	Colo205 9pt	HCT116 9pt	MIapaca2 9pt
155	+			+									
156	+			+									
157		++			+++			++		++			
158								++		++			
159								++		+			
160	+			+									
161	+			+									
162	+			+									
163	+			+									
164	++	++		++	++				+				
165	++	+		+	+								
166		++			+								
167	++	+		++	+				+++				
168	++	+		++	+								
169	+	++		+	+++				+++				
170	++	+		++	+								
171	+	+		++	+				+++				
172	++	+		++	+								
173		++			++								
174	++	++		++	++								
175	+	++		+	++								
176	+	+		+	+								
177	+	+		+	+								
178	++	+	+++	++	+++	+++	+++		+++				
179	++	++	++	++	+++	++	++		+++				
180	++	+		++	+								
181	+	++		+	+								
182		++			++								
184	++	+		++	+								
185		++			++								
186	++	++		++	+++								
187	+			+									
188	++	+		++	+++				+++				
189	++			++									
191	++			++									
192	++	+		++	+								
194	+	+		++	+				+++				
195	+			+									
196	+			+									

【 0 3 3 5 】

【表 3 - 5】

表 3													
化合物 番号	A549 3pt	A549 6pt	DLD1 6pt	H1299 3pt	H1299 6pt	HCT116 6pt	HELA 6pt	OVCAR8 6pt	U2OS 6pt	UACC257 6pt	Colo205 9pt	HCT116 9pt	Miapaca2 9pt
197	++			++									
199	++	+		++	+								
200	++	+		++	+++								
201	++	+		++	+++				+++				
202	++	+++	+++	++	+++	+++	++		+++				
204	++	+	+++	+++	+++	++	++		+++				
205	+			++									
206	++			+									
207	++			++									
208	++			++									
209	++	+++		++	+++								
210	+			++									
211	+			+									
212	++			++									
213	++			+									
214	++			++									
217		++			++								
218	+	+	++	++	++	++	++		++				
219	++	+	+++	++	+++	+++	+		+++		++	+++	+++
220	++	++	++	++	++	++	++		++				
221	+			+									
222	+			++									
224	++			+									
225	++			++									
226		++			++								
227	++	+++		+++	+++								
228	+			+									
229		++			+++								
230	++			++									
231	+			++									
232	++			++									
233	+			+									
234	++			++									
235	+			+									
236	++			++									
242		+			+								
243		+++			+								
245		+			+++		+				+++	+++	+++
246		+			++								

【 0 3 3 6 】

【表 3 - 6】

表 3													
化合物 番号	A549 3pt	A549 6pt	DLD1 6pt	H1299 3pt	H1299 6pt	HCT116 6pt	HELA 6pt	OVCAR8 6pt	U2OS 6pt	UACC257 6pt	Colo205 9pt	HCT116 9pt	Miapaca2 9pt
257	+			+									
258	+++			++									
259	++			++									
260	++			++									
261	++			++									
262	++			++									
263	++			++									
278	++			++									
279	++			++									
280	+			+									
283	+			+									
284	+			+									
285	+	+		+									
286	++	+	++	++	+++	+++	++		+++				
291		+++			+++								
306		+											
307		+			+								
309		++			++								
310		+++			+++								
313		+++			+++								
314		++			++								
315								++		+			
318		+++			+++								
319		+++			+++								
320		++			+++								
322		+			+								
323		+			+								
324		+			+								
325		+			+								
326		+			+								
327		+			+								
328		+			+								
329		+			+								
330		+											
331		+											
339		+			+								
340		++			++								
341		++			++								
342		++			+++								

【 0 3 3 7 】

【表 3 - 7】

表 3													
化合物番号	A549 3pt	A549 6pt	DLD1 6pt	H1299 3pt	H1299 6pt	HCT116 6pt	HELA 6pt	OVCAR8 6pt	U2OS 6pt	UACC257 6pt	Colo205 9pt	HCT116 9pt	MIapaca2 9pt
343		++			++								
344		+			+								

+++ 平均 $< 1 \mu\text{M}$ ++ 平均 $\geq 1 \mu\text{M}$ および $< 20 \mu\text{M}$ + 平均 $\geq 20 \mu\text{M}$

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No
PCT/US2005/022157

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D271/12 C07D285/14 C07D413/12 C07D417/12 A61K31/433
A61K31/4245 A61K31/4439

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	US 2004/167128 A1 (COMESS KENNETH M ET AL) 26 August 2004 (2004-08-26) compound RN 681242-81-9, and see formula I and page 16, '0127!	1,7,8, 14,21, 22,24
X	WO 02/30358 A (TULARIK INC; CHEMOCENTRYX, INC; COLLINS, TASSIE; DAIRAGHI, DANIEL, J;) 18 April 2002 (2002-04-18) see general formula and claim 34, first compound	1,7,8,14
X	WO 02/22094 A (WELLA AKTIENGESSELLSCHAFT; PASQUIER, CECILE; CHARRIERE, VERONIQUE; BRAU) 21 March 2002 (2002-03-21) see general formula I and claim 4 named compounds	1,9,10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

30 September 2005

Date of mailing of the International search report

12/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/US2005/022157

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	UCHIYAMA, SEIICHI ET AL: "Semi-empirical PM3 calculations predict the fluorescence quantum yields (.PHI.) of 4-monosubstituted benzofurazan compounds" PERKIN 2 , (6), 1199-1207 CODEN: PRKTFO, 2000, XP009054666 see compound 10, page 1201	1
X	UCHIYAMA, SEIICHI ET AL: "A fluorogenic reagent, 7-phenylsulfonyl-4-(2,1,3-benzoxadiazolyl) isocyanate for alcohols, with development based on the empirical method for prediction" ANALYTICAL CHEMISTRY , 71(23), 5367-5371 CODEN: ANCHAM; ISSN: 0003-2700, 1999, XP002347152 see compound page 5369, column 1, line 2	1
X	UCHIYAMA, SEIICHI ET AL: "Effects of the substituent groups at the 4- and 7-positions on the fluorescence characteristics of benzofurazan compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 2: PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY , (10), 2165-2174 CODEN: JCPKBH; ISSN: 0300-9580, 1998, XP002347153 see Table 1, compounds 19,20,44,45,61,62	1,7,8
X	BELTON, JAMES G. ET AL: "Nucleophilic attack on 4,7-disubstituted benzofurazans and their N-oxides: synthesis of tetrazolo[1,5-a]azepines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999) , (2), 145-50 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1988, XP009054668 see formulae 1-4 and compounds 3c,4c,3g	1
X	DOMENICO DEL ROSSO, MAURO ET AL: "Reactivity of 7-halo-4-nitrobenzofurazans towards thiophenols. A kinetic investigation" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 2: PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999) , (2), 239-42 CODEN: JCPKBH; ISSN: 0300-9580, 1980, XP009054667 see compounds Scheme 1, definitions of X	1,9,10

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/US2005/022157

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KESSEL, DAVID ET AL: "Effects of 4-nitrobenzofurazans and their N-oxides on synthesis of protein and nucleic acid by murine leukemia cells" CANCER RESEARCH , 35(12), 3735-40 CODEN: CNREA8; ISSN: 0008-5472, 1975, XP009035879 see compounds a and e, page 3738	1
X	BELTON, J. G.: "Novel N.far.S oxygen migration in 2,1,3-benzoxadiazole systems" PROCEEDINGS OF THE ROYAL IRISH ACADEMY, SECTION B: BIOLOGICAL, GEOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCE , 74(14), 185-92 CODEN: PRIBAN; ISSN: 0035-8983, 1974, XP009049764 see compounds 1-6, definitions of R	1,9,10
X	WO 03/042208 A (MERCK PATENT GMBH; BOETTCHER, HENNING; SEYFRIED, CHRISTOPH; VAN AMSTER) 22 May 2003 (2003-05-22) see general formula, examples and example 3	4,14
X	R POULAIN ET AL: "From hit to lead" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, 2001, pages 3378-3390, XP002347154 see compound 10	4
X	WO 01/51469 A (MERCK PATENT GMBH; ACKERMANN, KARL-AUGUST; BOETTCHER, HENNING; PRUECHE) 19 July 2001 (2001-07-19) see page 22, lines 29-30 and general formula	5
X	BELTON, J. G. ET AL: "Anticancer agents. XI. Antitumor activity of 4-amino-7-nitrobenzofuroxans and related compounds" PROCEEDINGS OF THE ROYAL IRISH ACADEMY, SECTION B: BIOLOGICAL, GEOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCE , 76(9), 133-49 CODEN: PRIBAN; ISSN: 0035-8983, 1976, XP009054636 see formulae I,II and IV and examples	4,14
P,A	WO 2005/037845 A (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC; PARLATI, FRANCESCO; RAMESH, USHA, V; SINGH) 28 April 2005 (2005-04-28) the whole document	1-24
P,A	WO 2005/007621 A (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC; RAMESH, USHA, V; LOOK, GARY, CHARLES; SING) 27 January 2005 (2005-01-27) the whole document	1-24
----- -/--		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/US2005/022157

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MACPHEE, D. G. ET AL: "Mutagenesis by 4-nitrobenzofurazans and furoxans" CHEMICO-BIOLOGICAL INTERACTIONS , 19(1), 77-90 CODEN: CBINA8; ISSN: 0009-2797, 1977, XP009054569 see Tables I and II -----	4,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/022157

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 15-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Inter
 nal Application No
 PCT/US2005/022157

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004167128 A1	26-08-2004	NONE	
WO 0230358 A	18-04-2002	AU 1346702 A CA 2425259 A1 EP 1578341 A2	22-04-2002 18-04-2002 28-09-2005
WO 0222094 A	21-03-2002	AU 6911201 A BR 0107208 A DE 10045599 A1 EP 1317242 A1 JP 2004508390 T US 2002189032 A1	26-03-2002 09-07-2002 04-04-2002 11-06-2003 18-03-2004 19-12-2002
WO 03042208 A	22-05-2003	BR 0214046 A CA 2467081 A1 CN 1585768 A HU 0402124 A2 JP 2005511625 T US 2005026927 A1	13-10-2004 22-05-2003 23-02-2005 28-02-2005 28-04-2005 03-02-2005
WO 0151469 A	19-07-2001	AU 3368501 A BR 0107578 A CA 2396007 A1 CN 1394203 A CZ 20022309 A3 DE 10000739 A1 EP 1246803 A1 HU 0300052 A2 JP 2004500373 T MX PA02006809 A NO 20023293 A PL 355654 A1 SK 9712002 A3 US 2003130287 A1 ZA 200206361 A	24-07-2001 01-10-2002 19-07-2001 29-01-2003 16-10-2002 12-07-2001 09-10-2002 28-05-2003 08-01-2004 23-10-2002 08-07-2002 04-05-2004 03-12-2002 10-07-2003 10-11-2003
WO 2005037845 A	28-04-2005	NONE	
WO 2005007621 A	27-01-2005	NONE	

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 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/06		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/08		
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/10		
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00		
		A 6 1 P 7/00		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ラメッシュ, ウシャ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4, クパチーノ, エルムズフォード ドライブ 1 1 4 8

(72)発明者 ルック, ガリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 5 1, サンタ クララ, アメシスト ドライブ 2 5 7 6

(72)発明者 ファン, チャニン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティー, コンスティチューション ドライブ 9 0 0

(72)発明者 シン, ラジンダー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, ヒルマン アベニュー 1 8 3 2

(72)発明者 マティス, リチャード プレント ジュニア
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 0 9, バークリー, リッジ ロード 2 4 2 2

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC06 AD03 AE03 FA01 FB01 FC01
4C063 AA01 BB08 BB09 CC58 DD12 DD14 EE01
4C086 AA01 AA03 BC71 GA06 GA08 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA02
ZA51 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB26 ZC20