

(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2006-503081

(P2006-503081A)

(43) 公表日 平成18年1月26日(2006.1.26)

(51) Int.C1.	F 1	特マークコード (参考)
C07D 263/48 (2006.01)	C O 7 D 263/48	4 C O 5 6
A 61 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	4 C O 6 3
A 61 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	4 C O 8 4
A 61 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	4 C O 8 6
A 61 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 157 頁)	最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2004-543799 (P2004-543799)	(71) 出願人 597173680
(86) (22) 出願日	平成15年10月10日 (2003.10.10)	スミスクライイン ビーチャム コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月3日 (2005.6.3)	アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19 101 フィラデルフィア市 フランクリン プラザ 1番
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/033317	(74) 代理人 100091096
(87) 國際公開番号	W02004/032882	弁理士 平木 苜輔
(87) 國際公開日	平成16年4月22日 (2004.4.22)	(74) 代理人 100096183
(31) 優先権主張番号	60/417,548	弁理士 石井 貞次
(32) 優先日	平成14年10月10日 (2002.10.10)	(74) 代理人 100118773
(33) 優先権主張国	米国(US)	弁理士 藤田 節
		(74) 代理人 100125508
		弁理士 藤井 愛
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学化合物

(57) 【要約】

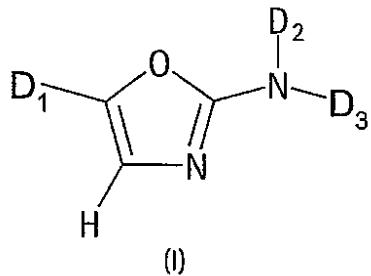
本明細書では、VEGFR2、CDK2およびCDK4の阻害物質として有用なオキサゾール誘導体が記載されている。また、記載の発明は、そのようなオキサゾール誘導体の製造方法、ならびに過増殖性疾患の治療におけるそれらの使用方法を包含する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)：

【化 1】



10

[式中、

D_1 は、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式の前記アリールであり、ヘテロアリールおよび複素環式の基は、場合により少なくとも1つの基Rで置換されており；

Rは、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 C_1-C_6 アルキルスルファニル、シアノ、 C_1-C_2 ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか、あるいは、この基は $-(Y)_o-(Y^1)_r-(Y^2)$ により定義され；

ここで、

20

Y は0であり、 o は0または1であり；

Y^1 は、 $C(H)(R')$ であり、 r は0、1、2、3または4であり；

Y^2 は、アリール、ヘテロアリール、複素環、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_2-C_6 アルケニルであり；

D_2 は、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

D_3 は、アリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリール基は、場合により少なくとも1つの基Qで置換されており；

Qは、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アラルコキシ、 C_1-C_6 アルケニル、アルキニル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、シアノ、アリールオキシ、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 $-NO_2$ または $-C(O)OR^1$ からなる群から独立して選択されるか、あるいは、

30

この基は、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ により定義され；

ここで、

30

Z はNHであり、 q は0または1であるか；あるいは

Z は CH_2 であり、 q は0、1、2または3であるか；あるいは

Z は $O(CH_2)_n$ (式中、 n は1、2、3または4である)であり、 q は0または1であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ または $C(O)$ であり； r は0または1であり；

Z^2 は、 C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、ハロ、アラルキル、 C_1-C_2 ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり、ここで、 n は1、2、3または4であり；

40

R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^2 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^3 は、ヘテロアリールまたは複素環であり；

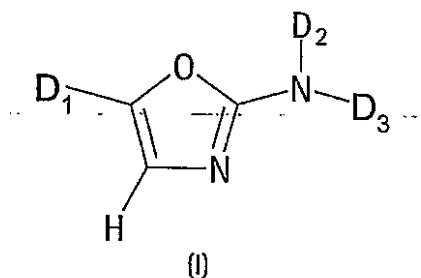
R' は、水素または C_1-C_3 アルキルである]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 2】

式(1)：

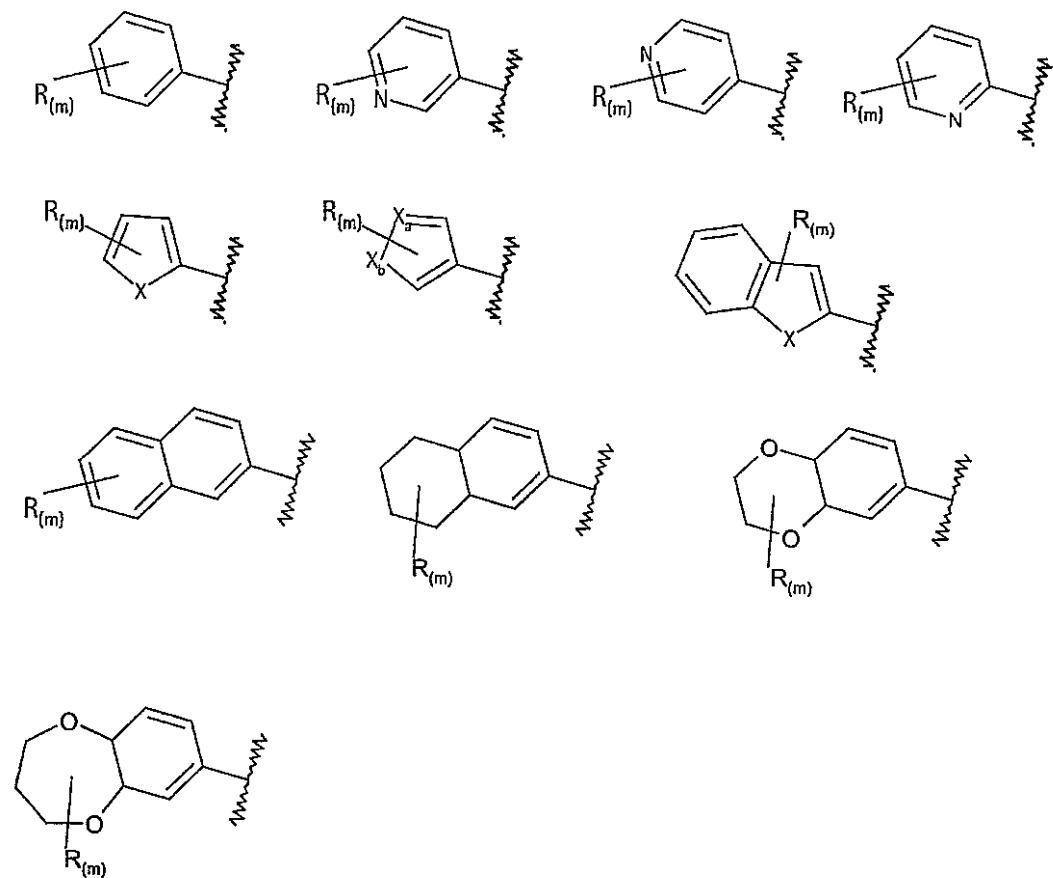
【化2】



[式中、

D₁は、

【化3】



であり、

ここで、

Xは、N、OまたはSから選択され；

X_aはNであり、X_bは、N、OまたはSであるか；あるいはX_aはOであり、X_bはNであるか；あるいはX_aはSであり、X_bはNであり；

mは、0、1、2、3または4であり；

Rは、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、-NR¹R²、C₁-C₄ハロアルキル、ヒドロキシ、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂R¹、C₁-C₆アルキルスルファンイル、シアノ、C₁-C₂ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は、-(Y)_o-(Y¹)_r-(Y²)により定義され；

ここで、

Yは0であり、oは0または1であり；

10

20

30

40

50

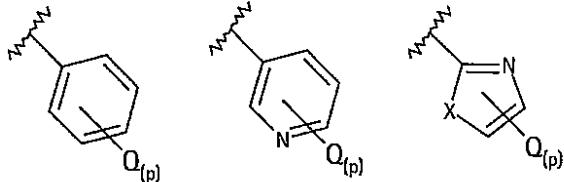
Y^1 は $C(H)(R')$ であり、 r は 0、1、2、3 または 4 であり；

Y^2 は、アリール、ヘテロアリール、複素環、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_2-C_6 アルケニルであり；

D_2 は、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

D_3 は、

【化4】



10

の群から選択され；

ここで、 X は、N、O または S から選択され、

p は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

Q は、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アラルコキシ、 C_1-C_6 アルケニル、アルキニル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、シアノ、アリールオキシ、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 $-NO_2$ または $-C(O)OR'$ からなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ により定義され、

20

ここで：

Z は NH であり、 q は 0 または 1 であるか；あるいは

Z は CH_2 であり、 q は 0、1、2 または 3 であるか；あるいは

Z は $O(CH_2)_n$ (式中、 n は 1、2、3 または 4 である) であり、 q は 0 または 1 であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ または $C(O)$ であり； r は 0 または 1 であり；

Z^2 は、 C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、ハロ、アラルキル、 C_1-C_2 ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり；ここで、 n は 1、2、3 または 4 であり；

R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

30

R^2 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^3 は、ヘテロアリールまたは複素環であり；

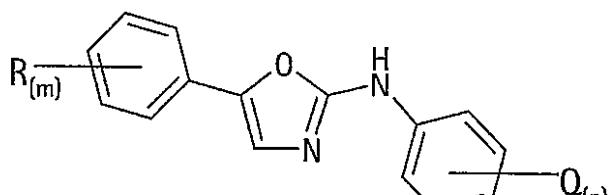
R' は、水素または C_1-C_3 アルキルである]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 3】

式(I)：

【化5】



(II)

40

[式中、

m は、0、1、2、3 または 4 であり；

p は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

R は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 C_1-C_4 ハロ

50

アルキル、ヒドロキシ、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 C_1-C_6 アルキルスルファニル、シアノ、 C_1-C_2 ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は、 $-(Y)_o-(Y^1)_r-(Y^2)$ により定義され；

ここで、

Y は0であり、 o は0または1であり；

Y^1 は、 $C(H)(R')$ であり、 r は0、1、2、3または4であり；

Y^2 は、アリール、ヘテロアリール、複素環、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_2-C_6 アルケニルであり；

Q は、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アラルコキシ、 C_1-C_6 アルケニル、アルキニル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、シアノ、アリールオキシ、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 $-NO_2$ または $-C(O)OR^1$ からなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ により定義され；

ここで、

Z はNHであり、 q は0または1であるか；あるいは

Z は CH_2 であり、 q は0、1、2または3であるか；あるいは

Z は $O(CH_2)_n$ （式中、 n は1、2、3または4である）であり、 q は0または1であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ または $C(O)$ であり； r は0または1であり；

Z^2 は、 C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、ハロ、アラルキル、 C_1-C_2 ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり、ここで、 n は1、2、3または4であり；

R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^2 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^3 は、ヘテロアリールまたは複素環であり；

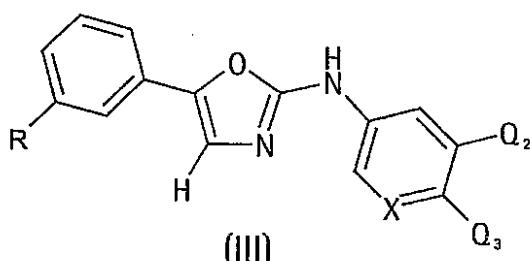
R' は、水素または C_1-C_3 アルキルである】

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項4】

式(III)：

【化6】



[式中、

R は、 C_1-C_6 アルコキシ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキルスルファニル、 C_1-C_2 ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は $-(Y)_o-(Y^1)_r-(Y^2)$ により定義され；

ここで、

Y は0であり、 o は0または1であり；

Y^1 は $C(H)(R')$ であり、 r は0、1、2、3または4であり；

Y^2 は、アリール、ヘテロアリール、複素環または C_3-C_7 シクロアルキルであり；

Q_2 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロ、シアノまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり；

10

20

30

40

50

Q_3 は水素であるか、あるいは、

この基は、 $-(Z)_q - (Z^1)_r - (Z^2)$ により定義され、

ここで、

Z は CH_2 であり、 q は0、1または2であるか；あるいは

Z は $0(CH_2)_n$ （式中、 n は1、2、3または4である）であり、 q は0または1であり；

Z^1 は $C(0)$ であり； r は0または1であり、

Z^2 は $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ または NR^1R^2 であり、ここで、 n は1、2、3または4であり；

R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^2 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^3 は、ヘテロアリールまたは複素環であり；

R' は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

X は、 CH または N である]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項5】

次のものからなる群から選択される請求項1に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体：

5-(3-メトキシフェニル)-N-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-(2-アニリノ-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール；

N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-エトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-イソプロポキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-イソブトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-{3-[(2-メチルプロパ-2-エニル)オキシ]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-プロポキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(シクロヘキシリオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル] 50

-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-[2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 3-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール；
 5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-(4-チオモルホリン-4-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン；
 6-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-3-アミン；
 N-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-アミン；
 N-{5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン；
 N²,N²-ジエチル-N⁵-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-2,5-ジアミン；
 N⁵-{5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-N²,N²-ジエチルピリジン-2,5-ジアミン；
 N-{5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-5-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-{4-[(ジメチルアミノ)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾー

10

20

30

40

50

ル-2-アミン；

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-4-{[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンズアミド；

5-(3-メトキシフェニル)-N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-({5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}アミノ)-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド；

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-メチル-1-{4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェニル}メタンスルホンアミド；

N-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N,N-ジエチル-4-メトキシ-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

N-ブチル-4-メトキシ-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-フェニル-N-[3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N,N-ジエチル-4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンズアミド；

4-(エチルスルホニル)-2-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェノール；

N-(2-メトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-ブチル-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

N,N-ジメチル-4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

2,5-ジメトキシ-4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

2-{4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェニル}エタノール；

1-{4-メトキシ-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェニル}エタノン；

{3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェニル}メタノール；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド；

N-{5-(エチルスルホニル)-2-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)フェニル]-5-フェニル-1,3-

10

20

30

40

50

オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-[2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-フェニル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(2,5-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-メチル-5-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼン-1,2-ジオール；

N-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(3-メチルフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{3-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-4-メトキシフェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(5-{[5-(3-ヨードフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-2-メチルフェニル)メタンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド；

N-[3-(エチルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{2-メトキシ-5-[(2-ピリジン-2-イルエチル)スルホニル]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

N-{5-[(1-エチルプロピル)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシ-5-{[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]スルホニル}フェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-{[5-(3-プロモフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-(イソブチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシ-5-{[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]スルホニル}フェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-プロモフェニル)-N-[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-(5-{[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]スルホニル}-2-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

10

20

30

40

50

5-(3-プロモフェニル)-N-(2-メトキシ-5-{[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]スルホニル}フェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(2-エトキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-クロロ-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド；

4-クロロ-N,N-ジエチル-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[2-クロロ-5-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[2-クロロ-5-(エチルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-プロモフェニル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-メトキシ-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-3-{(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(3-ビロリジン-1-イルプロピル)ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-イソプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

10

20

30

40

50

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(チオモルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(シクロプロピルメチル)-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(3-メトキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド；

N-(2-エトキシエチル)-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

N-[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[2-メトキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イルスルホニル)フェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(イソブチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-{2-メトキシ-5-[(1-ピリジン-4-イルエチル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{2-メトキシ-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホニル]フェニル}-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(2-メトキシ-5-{[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]スルホニル}フェニル)-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-クロロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル；

4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド；

5-(4-プロモフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-プロモフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-クロロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル；

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

10

20

30

40

50

5-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フリル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(5-クロロチエン-2-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

メチル3-{[5-(3-プロモフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゾエート；

3-{[5-(3-プロモフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホニルフルオリド；

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニルベンゾエート；

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メチルフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール；

5-[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-ブトキシフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-ベンジルオキシフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-{3-[(2,3-ジメトキシベンジル)オキシ]フェニル}-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1-ピリジン-4-イルエトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-{3-[(2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ]フェニル}-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-[3-(2-{{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノキシ]-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン；

10

20

30

40

50

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-フェノキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-チエン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-チエン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ビニルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-エチルフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-4-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-フリル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピラジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

4-メトキシ-3-({5-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド；

メチル4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゾエート；

3-{[5-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

N-{5-[(1-エチルプロピル)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

1-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エタノン；

1-[4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エタノン；

10

20

30

40

50

4-メトキシ-3- {[5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホニルフルオリド；

4-メトキシ-3- {[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホニルフルオリド；

3'-(2- {[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

3'-(2- {[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルボン酸；

3'-(2- {[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルボニトリル；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-キノリン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(5-メチルチエン-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1H-インドール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

メチル3'-(2- {[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート；

3- {[5-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド；

3- {[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホニルフルオリド；

3- {[5-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-メトキシ-N-メチル-3- {[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N-エチル-4-メトキシ-3- {[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

4-メトキシ-3- {[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N-イソプロピル-4-メトキシ-3- {[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N-(シクロプロピルメチル)-4-メトキシ-3- {[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N,N-ジエチル-4-メトキシ-3- {[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N-イソプロピル-4-メトキシ-3- {[5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

3- {[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-イソプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3- {[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド；

3- {[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-シクロプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

3-{{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-ブチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N,N-ジエチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

4-[3-(2-{{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン；

N-ベンジル-4-[3-(2-{{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-2-アミン；

N¹-{4-[3-(2-{{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-2-イル}-N³,N³-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-フェニルピリミジン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(2-tert-ブチルピリミジン-4-イル)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3'-(2-{{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸；

3'-(2-{{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド；および

3'-(2-{{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド。

【請求項 6】

治療上有効量の請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 7】

さらに、少なくとも1種の追加の抗癌剤を含む、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

さらに、血管新生を抑制する追加の薬剤を含む、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

哺乳動物における障害の治療方法であって、前記障害が不適切なVEGFR2、CDK2および/またはCDK4の活性により媒介されるものであり、治療上有効量の請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 10】

障害が癌である、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

哺乳動物における障害の治療方法であって、前記障害が不適切なVEGFR2活性により媒介されるものであり、治療上有効量の請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 12】

障害が癌である、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

哺乳動物における障害の治療方法であって、前記障害が不適切なCDK2および/またはCDK4の活性により媒介されるものであり、治療上有効量の請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を前記哺乳動物に

10

20

30

40

50

投与することを含む、前記方法。

【請求項 14】

障害が癌である、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

治療において使用するための、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 16】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の、不適切なVEGFR2活性ならびに／または不適切なCDK2および／もしくはCDK4の活性により媒介される障害の治療において使用するための医薬の調製における使用。 10

【請求項 17】

障害が癌である、請求項16に記載の使用。

【請求項 18】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の、不適切なVEGFR2活性により媒介される障害の治療において使用するための医薬の調製における使用。

【請求項 19】

障害が癌である、請求項18に記載の使用。

【請求項 20】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の、不適切なCDK2および／またはCDK4の活性により媒介される障害の治療において使用するための医薬の調製における使用。 20

【請求項 21】

障害が癌である、請求項20に記載の使用。

【請求項 22】

哺乳動物における癌の治療方法であって、治療上有効量の請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 23】

治療上有効量の少なくとも1種の追加の抗癌治療剤を投与することをさらに含む、請求項22に記載の方法。 30

【請求項 24】

追加の抗癌治療剤を、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、塩、溶媒和または生理学的に機能性の誘導体の投与と同時に投与する、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

追加の抗癌治療剤を、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、塩、溶媒和または生理学的に機能性の誘導体の投与の後で投与する、請求項23に記載の方法。

【請求項 26】

追加の抗癌治療剤を、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、塩、溶媒和または生理学的に機能性の誘導体の投与の前に投与する、請求項25に記載の方法。 40

【請求項 27】

哺乳動物における障害の治療方法であって、前記障害が不適切なVEGFR2活性により媒介されるものであり、治療上有効量の(i)請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と(ii)増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤とを前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 28】

増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤が血小板由来の増殖因子受容体の機能を阻害する、請求項27に記載の方法。

【請求項 29】

10

20

30

40

50

増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤が表皮増殖因子受容体の機能を阻害する、請求項27に記載の方法。

【請求項 3 0】

増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤がerbB2受容体の機能を阻害する、請求項27に記載の方法。

【請求項 3 1】

増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤がVEGF受容体の機能を阻害する、請求項27に記載の方法。

【請求項 3 2】

増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤がTIE-2受容体の機能を阻害する、請求項27に記載の方法。 10

【請求項 3 3】

増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤が表皮増殖因子受容体およびerbB2の機能を阻害する、請求項27に記載の方法。

【請求項 3 4】

増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤が、表皮増殖因子受容体、erbB2およびerbB4の少なくとも2つの機能を阻害する、請求項27に記載の方法。

【請求項 3 5】

増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤がVEGF受容体およびTIE-2受容体の機能を阻害する、請求項27に記載の方法。 20

【請求項 3 6】

障害が癌である、請求項27に記載の方法。

【請求項 3 7】

哺乳動物における障害の治療方法であって、前記障害が不適切な血管新生を特徴とするものであり、治療上有効量の請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 8】

不適切な血管新生が、不適切なVEGFR1、VEGFR2、VEGFR3またはTIE-2の活性の少なくとも1つにより起こるものである、請求項37に記載の方法。 30

【請求項 3 9】

不適切な血管新生が、不適切なVEGFR2およびTIE-2の活性により起こるものである、請求項37に記載の方法。

【請求項 4 0】

治療上有効量のTIE-2阻害物質を投与することをさらに含む、請求項37に記載の方法。

【請求項 4 1】

増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤を投与することをさらに含む、請求項37に記載の方法。

【請求項 4 2】

障害が癌である、請求項37に記載の方法。 40

【請求項 4 3】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の、不適切な血管新生を特徴とする障害の治療において使用するための医薬の調製における使用。

【請求項 4 4】

哺乳動物における障害の治療方法であって、前記障害が不適切なCDK2および/またはCDK4の活性により媒介されるものであり、治療上有効量の(i)請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と(ii)増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤とを前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。 50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オキサゾール誘導体、それを含む組成物および医薬、ならびにそのような化合物、組成物および医薬の調製方法および使用方法に関する。そのようなオキサゾール誘導体は、不適切なプロテインキナーゼ活性に関連する疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

1つの重要で大きな酵素のファミリーは、プロテインキナーゼ酵素ファミリーである。現在、約400種の異なる既知のプロテインキナーゼが存在する。ヒトゲノムの3~4%がプロテインキナーゼの形成をコードするが、人体には数千もの異なる別個のキナーゼが存在すると思われる。プロテインキナーゼは、ATP-Mg²⁺複合体の-Tリン酸をそのアミノ酸側鎖へと移動させることによって、種々のタンパク質中のアミノ酸側鎖のリン酸化の触媒を担っている。プロテインキナーゼ酵素が細胞内の幾つかのシグナル伝達プロセスを調節して、タンパク質中のセリン、トレオニンおよびチロシン残基のヒドロキシ基の可逆的リン酸化によって細胞の機能、増殖、分化および破壊（アポトーシス）を司っていることは十分に立証されている。このため、プロテインキナーゼは、シグナル伝達、転写調節、細胞運動および細胞分裂を含む多くの細胞の機能の重要な制御物質である。さらに、幾つかの癌遺伝子もまた、プロテインキナーゼをコードすることが示されており、キナーゼが発癌において一役を担っていることが示唆される。上記で述べた細胞プロセスは、多くの場合は互いに連動しあう複雑な経路（それぞれのキナーゼが1種以上のキナーゼにより調節される）により高度に調節されている。したがって、異常または不適切なプロテインキナーゼの活性は、こうした異常なキナーゼ活性に関連する疾患状態を引き起こす原因となり得る。したがって、プロテインキナーゼは、それらの生理学的関連性、多様性および広い関わりのために、生化学的および医学的研究において最も重要で広く研究されている酵素ファミリーの1つになっている。

【0003】

プロテインキナーゼファミリーの酵素は、典型的には、リン酸化されているアミノ酸残基に基づいて、2つの主要なサブファミリー（プロテインチロシンキナーゼ（PTK）とプロテインセリン/トレオニンキナーゼ（PSTK））に分類されている。PSTKは、セリンまたはトレオニン側鎖のヒドロキシ置換基のリン酸化を触媒する。PSTKとしては、環状AMPおよび環状GMP依存性プロテインキナーゼ、カルシウムおよびリン脂質依存性プロテインキナーゼ、カルシウムおよびカルモジュリン依存性プロテインキナーゼ、カゼインキナーゼ、細胞分裂周期（cell division cycle）プロテインキナーゼなどが含まれる。これらのキナーゼは、通常、細胞質に存在するか、あるいは、おそらくは結合性タンパク質（anchoring proteins）により細胞の特定の部分に結合している。異常なPSTK活性は、慢性関節リウマチ、乾癬、敗血症性ショック、骨喪失、多くの癌および他の増殖性疾患などの多くの病状に関与しているか、またはそうではないかと疑われている。したがって、PSTKおよびそれらが関与するシグナル伝達経路は、薬物設計の重要なターゲットである。PTKは、チロシン側鎖のヒドロキシ置換基をリン酸化する。PTKは、かなり少量でしか存在しないが、これもまた同様に細胞の調節において重要な役割を担っている。これらのキナーゼとしては、表皮増殖因子受容体（EGFR）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、インスリン受容体、血小板由来の増殖因子受容体（PDGFR）などの、増殖因子やホルモンなどの分子の幾つかの受容体が挙げられる。研究により、多くのチロシンキナーゼが、その受容体ドメインが細胞の外側に存在し、そのキナーゼドメインが内側に存在する、膜貫通タンパク質であることが示された。異常なPTK活性もまた、変形性関節症、慢性関節リウマチ、乾癬、種々の癌および他の増殖性疾患などの多くの病状に関与するか、またはそうではないかと疑われている。したがって、PTKおよびそれらのシグナル伝達経路もまた、薬物設計の重要なターゲットである。

【発明の開示】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

本発明は、PTKおよび／またはPSTKの阻害を示す一連の置換型オキサゾール化合物に関する。

【 0 0 0 5 】

特に、これらの化合物は、PTK:VEGFR2の阻害を示す。VEGFR2キナーゼは内皮細胞に見られ、血管新生（既存の毛血細管からの血管の成長および増殖）に関与する。血管新生は、発生、ホメオスタシス、創傷治癒、女性（雌）の生殖周期、ならびに慢性関節リウマチ、糖尿病性網膜症、筋肉変性、乾癬および癌などの病理学的状態において重要な役割を担っている。疾患状態における血管新生の役割は、例えば、Fanら、*Trends in Pharmacol Sci.* 16:54-66；Shawverら、*DDT* Vol. 2, No. 2 February 1997；Folkmann, 1995, *Nature Medicine* 1:27-31に述べられている。血管内皮増殖因子（VEGF）によるVEGFR2の活性化は、シグナル伝達経路における極めて重要な段階であり、腫瘍血管新生を開始させる。VEGFリガンドは、VEGFR2をその細胞外VEGF結合部位へ結合することによりVEGFR2を活性化させる。これにより、VEGFRの受容体二量体化と、VEGFR2の細胞内キナーゼドメインのチロシン残基を自己リン酸化が起こる。このキナーゼドメインは、リン酸をATPからチロシン残基へと移動させるように働き、こうして、シグナル伝達タンパク質に対する結合部位をVEGFR2の下流に作り、最終的には血管新生を引き起す。（FerraraおよびDavis-Smyth, *Endocrine Reviews*, 18(1):4-25, 1997；McMahon, G., *The Oncologist*, Vol. 5, No. 9000 1, 3-10, April 2000）。固体腫瘍は、さらなる血管新生による支援がなければ、1～2mmを超える大きさにはならない。（全てではないにしても）大部分の腫瘍のタイプは、VEGFを分泌して血管新生を刺激する。したがって、VEGFR2を阻害すれば、腫瘍の増殖および転移ならびに他の病理学的血管新生症状に関与する重要なプロセスが破壊されるであろう。

【 0 0 0 6 】

さらに、これらの化合物は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）と呼ばれるPSTKの1つのファミリーの阻害を示す。真核生物細胞サイクルの進行は、CDKおよびそれらとサイクリンと呼ばれるタンパク質のファミリーとの相互作用により調節される（Myersonら、*EMBO Journal* 1992, 11, 2909-17）。各種のサイクリン／CDK複合体の協調的な活性化／不活性化は、細胞周期の正常な進行に不可欠である（Pines, *Trends in Biochemical Sciences* 1993, 18, 195-7；Sherr, *Cell* 1993, 73, 1059-1065.）。重要なG1-SとG2-M両者の移行は、異なるサイクリン／CDK活性の活性化により調節される。G1では、サイクリンD／CDK4とサイクリンE／CDK2の両者が、S期の開始を媒介すると考えられる。S期を経ての進行にはサイクリンA／CDK2の活性が必要であり、一方、中期の開始にはサイクリンA／cdc2（CDK1）およびサイクリンB／cdc2の活性化が必要である。したがって、CDK制御が調節不能になることが過増殖性疾患や癌ではよく見られることである、ということは驚くことではない。（Pines, *Current Opinion in Cell Biology* 1992, 4, 144-8；Lees, *Current Opinion in Cell Biology* 1995, 7, 773-80；HunterおよびPines, *Cell* 1994, 79, 573-82）。したがって、CDKを阻害すれば、正常細胞において細胞周期の進行が阻止され、S期、G2または有糸分裂において作用する細胞傷害物質の毒性が制限される可能性がある。したがって、そうした正常な増殖中の細胞の細胞周期の破壊は、毛包や上皮粘膜などのそのような増殖中の細胞を細胞障害物質の作用から保護して、癌の化学療法および放射線療法に付随する副作用の有力な治療をもたらすはずである。

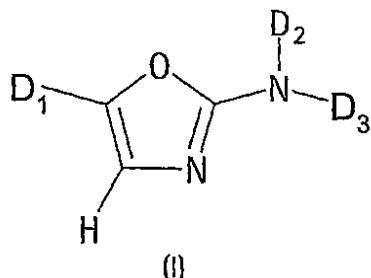
【 0 0 0 7 】

本発明者らは、VEGFR2および／またはCDKの活性、特にCDK2およびCDK4の活性を阻害する新規なオキサゾール誘導体を見出した。そのようなオキサゾール誘導体は、不適切なVEGFR2および／またはCDKの活性に関連する障害の治療に有用である。

【 0 0 0 8 】**発明の概要**

したがって、本発明の1つの態様において、式(1)：

【化1】



【0009】

10

[式中、

D_1 は、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式の前記アリールであり、ヘテロアリールおよび複素環式の基は、場合により少なくとも1つの基Rで置換されており；

Rは、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 C_1-C_6 アルキルスルファニル、シアノ、 C_1-C_2 ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか、あるいは、この基は $-(Y)_o-(Y^1)_r-(Y^2)$ により定義され；

ここで、

Y は0であり、 o は0または1であり；

Y^1 は、 $C(H)(R')$ であり、 r は0、1、2、3または4であり；

20

Y^2 は、アリール、ヘテロアリール、複素環、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_2-C_6 アルケニルであり；

D_2 は、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

D_3 は、アリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリール基は、場合により少なくとも1つの基Qで置換されており；

Qは、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アラルコキシ、 C_1-C_6 アルケニル、アルキニル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、シアノ、アリールオキシ、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 $-NO_2$ または $-C(O)OR^1$ からなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ により定義され；

30

ここで、

Z はNHであり、 q は0または1であるか；あるいは

Z は CH_2 であり、 q は0、1、2または3であるか；あるいは

Z は $O(CH_2)_n$ （式中、 n は1、2、3または4である）であり、 q は0または1であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ または $C(O)$ であり； r は0または1であり；

Z^2 は、 C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、ハロ、アラルキル、 C_1-C_2 ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり、ここで、 n は1、2、3または4であり；

R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

40

R^2 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^3 は、ヘテロアリールまたは複素環であり；

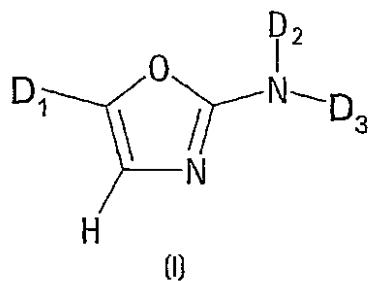
R' は、水素または C_1-C_3 アルキルである]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0010】

本発明の第2の態様において、式(I)：

【化2】

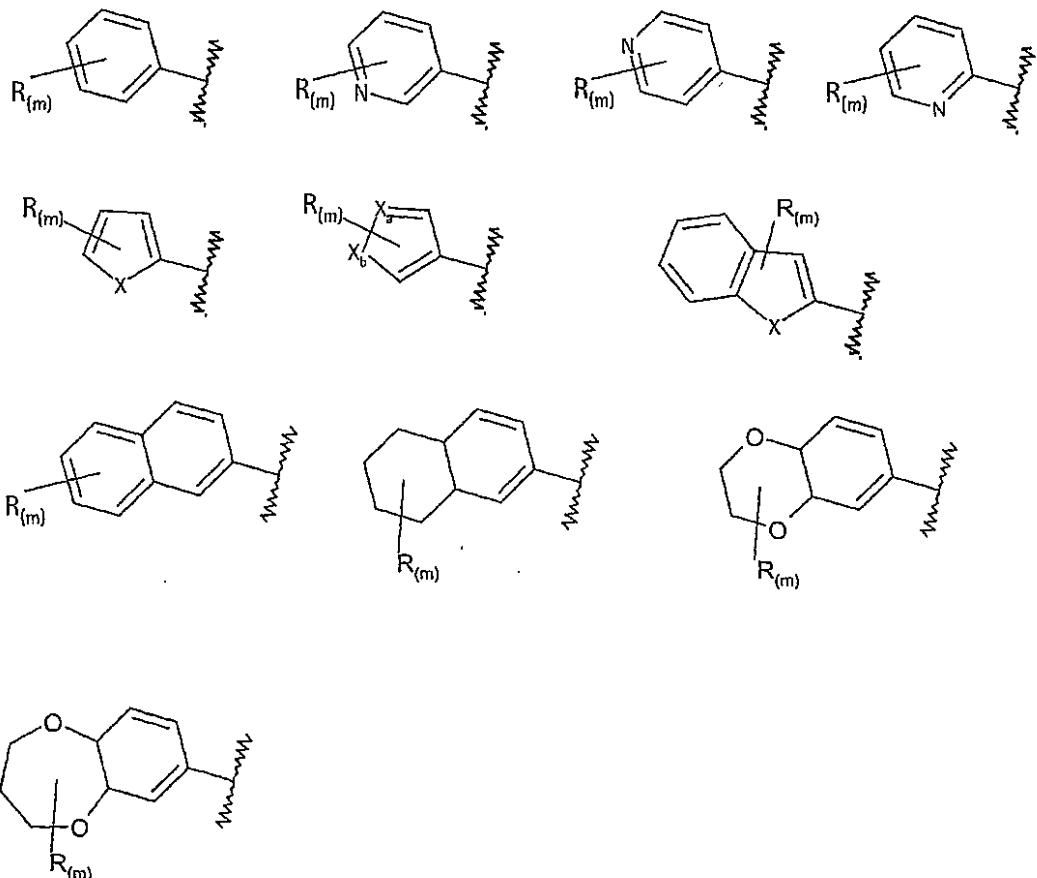


【0 0 1 1】

[式中、

D₁は、

【化3】



【0 0 1 2】

であり、

ここで、

Xは、N、OまたはSから選択され；

X_aはNであり、X_bは、N、OまたはSであるか；あるいはX_aはOであり、X_bはNであるか；あるいはX_aはSであり、X_bはNであり；

mは、0、1、2、3または4であり；

Rは、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、-NR¹R²、C₁-C₄ハロアルキル、ヒドロキシ、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂R¹、C₁-C₆アルキルスルファニル、シアノ、C₁-C₂ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は、-(Y)_o-(Y¹)_r-(Y²)により定義され；

10

20

30

40

50

ここで、

Y は0であり、 \circ は0または1であり；

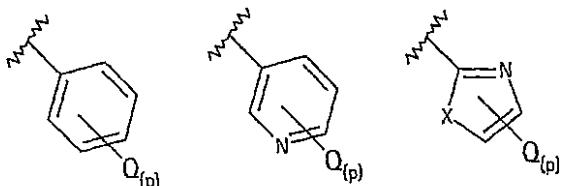
Y^1 は $C(H)(R')$ であり、 r は0、1、2、3または4であり；

Y^2 は、アリール、ヘテロアリール、複素環、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_2-C_6 アルケニルであり；

D_2 は、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

D_3 は、

【化4】



10

【0 0 1 3】

の群から選択され；

ここで、 X は、N、0またはSから選択され、

p は、0、1、2、3、4または5であり；

Q は、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アラルコキシ、 C_1-C_6 アルケニル、アルキニル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、シアノ、アリールオキシ、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 $-NO_2$ または $-C(O)OR'$ からなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ により定義され、

ここで：

Z はNHであり、 q は0または1であるか；あるいは

Z は CH_2 であり、 q は0、1、2または3であるか；あるいは

Z は $O(CH_2)_n$ （式中、 n は1、2、3または4である）であり、 q は0または1であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ または $C(O)$ であり； r は0または1であり；

Z^2 は、 C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、ハロ、アラルキル、 C_1-C_2 ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり；ここで、 n は1、2、3または4であり；

R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^2 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^3 は、ヘテロアリールまたは複素環であり；

R' は、水素または C_1-C_3 アルキルである】

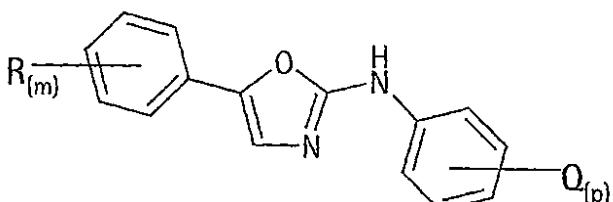
の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0 0 1 4】

40

本発明の第3の態様において、式(II)：

【化5】



(II)

50

【0015】

[式中、

m は、0、1、2、3または4であり；

n は、0、1、2、3、4または5であり；

Rは、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 C_1-C_6 アルキルスルファニル、シアノ、 C_1-C_2 ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は、 $-(Y)_o-(Y^1)_r-(Y^2)$ により定義され；

ここで、

10

Y は0であり、 o は0または1であり；

Y^1 は、 $C(H)(R')$ であり、 r は0、1、2、3または4であり；

Y^2 は、アリール、ヘテロアリール、複素環、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_2-C_6 アルケニルであり；

Qは、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アラルコキシ、 C_1-C_6 アルケニル、アルキニル、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、シアノ、アリールオキシ、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 $-NO_2$ または $-C(O)OR^1$ からなる群から独立して選択されるか、あるいは、

この基は、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ により定義され；

ここで、

20

Z はNHであり、 q は0または1であるか；あるいは

Z は CH_2 であり、 q は0、1、2または3であるか；あるいは

Z は $O(CH_2)_n$ （式中、 n は1、2、3または4である）であり、 q は0または1であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ または $C(O)$ であり； r は0または1であり；

Z^2 は、 C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、ハロ、アラルキル、 C_1-C_2 ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり、ここで、 n は1、2、3または4であり；

R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^2 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^3 は、ヘテロアリールまたは複素環であり；

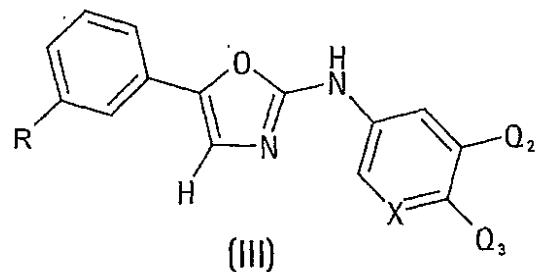
R' は、水素または C_1-C_3 アルキルである]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0016】

本発明の第4の態様において、式(III)：

【化6】



40

【0017】

[式中、

Rは、 C_1-C_6 アルコキシ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキルスルファニル、 C_1-C_2 ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか、あるいは、

50

この基は $-(Y)_o-(Y^1)_r-(Y^2)$ により定義され；

ここで、

Y は0であり、 o は0または1であり；

Y^1 は $C(H)(R')$ であり、 r は0、1、2、3または4であり；

Y^2 は、アリール、ヘテロアリール、複素環または C_3-C_7 シクロアルキルであり；

Q_2 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロ、シアノまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり；

Q_3 は水素であるか、あるいは、

この基は、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ により定義され、

ここで、

Z は CH_2 であり、 q は0、1または2であるか；あるいは

Z は $O(CH_2)_n$ （式中、 n は1、2、3または4である）であり、 q は0または1であり；

Z^1 は $C(O)$ であり； r は0または1であり、

Z^2 は $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ または NR^1R^2 であり、ここで、 n は1、2、3または4であり；

R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^2 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、複素環またはアラルキルであり；

R^3 は、ヘテロアリールまたは複素環であり；

R' は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

X は、 CH または N である】

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0018】

本発明の第5の態様において、治療上有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0019】

本発明の第6の態様において、哺乳動物における障害の治疗方法であって、前記障害が不適切なVEGFR2またはCDKの活性により媒介されるものであり、治療上有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を前記哺乳動物に投与することを含む前記方法が提供される。

【0020】

本発明の第7の態様において、治療において使用するための、式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0021】

本発明の第8の態様において、式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の、不適切なVEGFR2またはCDKの活性により媒介される障害の治療において使用するための医薬の調製における使用が提供される。

【0022】

本発明の第9の態様において、細胞障害治療を受けている被験体において上皮細胞障害を予防するかその重篤度を軽減するための、治療上有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0023】

本発明の第10の態様において、細胞障害治療を受けている患者において上皮細胞障害を予防するかその重篤度を軽減する方法であって、治療上有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体をその患者に投与することを含む前記方法が提供される。

【0024】

本発明の第11の態様において、哺乳動物における障害の治疗方法であって、前記障害が

10

20

30

40

50

不適切なVEGFR2活性により媒介されるものであり、治療上有効量の(i)式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と(ii)増殖因子受容体の機能を阻害するための薬剤とを前記哺乳動物に投与することを含む前記方法が提供される。

【0025】

本発明12の第の態様において、哺乳動物における障害の治疗方法であって、前記障害が不適切な血管新生を特徴とするものであり、治療上有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を前記哺乳動物に投与することを含む前記方法が提供される。

【0026】

本発明の第13の態様において、哺乳動物における癌の治疗方法であって、治療上有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体をその哺乳動物に投与することを含む前記方法が提供される。

【0027】

本発明の第14の態様において、哺乳動物における癌の治疗方法であって、治療上有効量の(i)式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と(ii)少なくとも1種の追加の抗癌治療剤とをその哺乳動物に投与することを含む前記方法が提供される。

【0028】

発明の詳細な説明

10

20

30

40

本明細書中で用いられる「有効量」という用語は、例えば研究者または臨床医によって想定される組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起する薬物または薬剤の量を意味する。さらに、「治療上有効量」という用語は、そのような量が投与されていない対応する被験体と比較した場合に、疾患、障害または副作用の治療、治癒、予防または改善が向上するか、あるいは疾患または障害の進行速度が低減する任意の量を意味する。また、この用語は、その範囲に、正常な生理学的機能を増強させるのに有効な量も包含する。

【0029】

本明細書中で用いられる「低級」という用語は、1～6個の炭素を有する基をいう。

【0030】

本明細書中で用いられる「アルキル」という用語は、1～12個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状の炭化水素をいい、これは、場合により、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、メルカブト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルボキサミド、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロまたは低級パーフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で場合により置換されており、多重置換度が可能である。本明細書中で用いられる「アルキル」の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピル、t-ブチルなどが挙げられる。

【0031】

本明細書中で用いられる「C₁-C₆アルキル」という用語は、少なくとも1個、多くても6個の炭素原子を含む、上記で定義したようなアルキル基をいう。本発明において有用な「C₁-C₆アルキル」基の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルおよびn-ブチルが挙げられる。

【0032】

同様に、「C₁-C₃アルキル」および「C₁-C₄アルキル」という用語は、少なくとも1個、多くてもそれぞれ3個または4個の炭素原子を含む、上記で定義したようなアルキル基をいう。本発明において有用な「C₁-C₃アルキル」および「C₁-C₄アルキル」基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルが挙げられる。

50

【0033】

本明細書中で用いられる「アルキレン」という用語は、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状の二価の炭化水素基をいい、これは、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルボキサミド、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび低級パーグルオロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。本明細書中で用いられる「アルキレン」の例としては、限定するものではないが、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレンなどが挙げられる。

10

【0034】

本明細書中で用いられる「C₁～C₃アルキレン」および「C₁～C₄アルキレン」という用語は、少なくとも1個、多くてもそれぞれ3個または4個の炭素原子を含む、上記で定義したようなアルキレン基をいう。本発明において有用な「C₁～C₃アルキレン」基の例としては、限定するものではないが、メチレン、エチレンおよびn-プロピレンが挙げられる。

【0035】

本明細書中で用いられる「アルケニル」という用語は、2～10個の炭素および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する炭化水素基をいい、これは、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルボキサミド、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび低級パーグルオロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。本明細書中で用いられる「アルケニル」の例としては、限定するものではないが、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルおよびイソブテニルが挙げられる。

20

【0036】

本明細書中で用いられる「C₂～C₆アルケニル」という用語は、少なくとも2個、多くても6個の炭素原子を含む、上記で定義したようなアルケニル基をいう。本発明において有用な「C₂～C₆アルケニル」基の例としては、限定するものではないが、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルおよびイソブテニルが挙げられる。

30

【0037】

本明細書中で用いられる「アルケニレン」という用語は、2～10個の炭素原子および1個以上の炭素-炭素二重結合を有する、直鎖状または分岐鎖状の二価の炭化水素基をいい、これは、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルボキサミド、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび低級パーグルオロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。本明細書中で用いられる「アルケニレン」の例としては、限定するものではないが、エテン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、メチレン-1,1-ジイルなどが挙げられる。

40

【0038】

本明細書中で用いられる「C₁～C₃アルケニレン」という用語は、少なくとも1個、多くても3個の炭素原子を含む、上記で定義したようなアルケニレン基をいう。本発明において有用な「C₁～C₃アルケニレン」基の例としては、限定するものではないが、エテン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、メチレン-1,1-ジイルなどが挙げられる。

【0039】

本明細書中で用いられる「アルキニル」という用語は、2～10個の炭素および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する炭化水素基をいい、これは、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級ア

50

ルキルスルホニル、オキソ、アリール、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルボキサミド、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび低級パーカルオロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。本明細書中で用いられる「アルキニル」の例としては、限定するものではないが、アセチレニル、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニルおよび1-ヘキシニルが挙げられる。

【0040】

本明細書中で用いられる「 C_2-C_6 アルキニル」という用語は、少なくとも2個、多くても6個の炭素原子を含む、上記で定義したようなアルキニル基をいう。本発明において有用な「 C_2-C_6 アルキニル」基の例としては、限定するものではないが、アセチレニル、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニルおよび1-ヘキシニルが挙げられる。10

【0041】

本明細書中で用いられる「アルキニレン」という用語は、2~10個の炭素原子および1個以上の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖状または分岐鎖状の二価の炭化水素基をいい、これは、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルボキサミド、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび低級パーカルオロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。本明細書中で用いられる「アルキニレン」の例としては、限定するものではないが、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイルなどが挙げられる。20

【0042】

本明細書中で用いられる「 C_2-C_3 アルキニレン」という用語は、少なくとも2個、多くても3個の炭素原子を含む、上記で定義したようなアルキニレン基をいう。本発明において有用な「 C_2-C_3 アルキニレン」基の例としては、限定するものではないが、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイルなどが挙げられる。

【0043】

本明細書中で用いられる「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、ブロモ(-Br)またはヨード(-I)をいう。30

【0044】

本明細書中で用いられる「 C_1-C_2 ハロアルキル」および「 C_1-C_4 ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個のハロゲンで置換されている少なくとも1個、多くても2個または4個の炭素原子を含む、直鎖状または分岐鎖状の炭化水素をいい、ハロゲンとは本明細書で定義されるようなものである。本発明において有用な直鎖状または分岐鎖状の「 C_1-C_2 ハロアルキル」および「 C_1-C_4 ハロアルキル」基の例としては、限定するものではないが、独立して1個または2個のハロゲン(例えばフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード)で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルおよびn-ブチルが挙げられる。40

【0045】

本明細書中で用いられる「 C_3-C_7 シクロアルキル」という用語は、3~7個の炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素環をいい、これは、場合により、これがそれを介して結合し得る C_1-C_4 アルキレンリンカーを含む。代表的な「 C_3-C_7 シクロアルキル」基としては、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。

【0046】

本明細書中で用いられる「 C_3-C_7 シクロアルキレン」という用語は、3~7個の炭素原子を有する非芳香族脂環式の二価の炭化水素基をいい、これは、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アル

10

20

30

40

50

キルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルボキサミド、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび低級パーカルオロアルキルを含む群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。本明細書中で用いられる「シクロアルキレン」の例としては、限定するものではないが、シクロプロピル-1,1-ジイル、シクロプロピル-1,2-ジイル、シクロブチル-1,2-ジイル、シクロペンチル-1,3-ジイル、シクロヘキシル-1,4-ジイル、シクロヘプチル-1,4-ジイルまたはシクロオクチル-1,5-ジイルなどが挙げられる。

【0047】

本明細書中で用いられる「C₃-C₇シクロアルケニル」という用語は、3～7個の炭素原子および1個以上の炭素-炭素二重結合を有する非芳香族環状炭化水素環をいい、これは、場合により、これがそれを介して結合し得るC₁-C₄アルキレンリンカーを含む。代表的な「C₃-C₇シクロアルケニル」基としては、限定するものではないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルが挙げられる。

【0048】

本明細書中で用いられる「複素環」という用語または「ヘテロシクリル」という用語は、飽和であるかまたは1以上の不飽和を有し、S、SO、SO₂、OもしくはNから選択される1個以上のヘテロ原子置換基を含む3～12員の非芳香族環をいい、これは、場合により、低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルキルスルファニル；低級アルキルスルフェニル；低級アルキルスルホニル；オキソ；ヒドロキシ；メルカプト；場合によりアルキル、アラルキルもしくはヘテロシクリルで置換されているアミノ；カルボキシ；場合によりアルキルで置換されているカルボキサミド；場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；ニトロ；シアノ；ハロ；または低級パーカルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されており、多重置換が許容される。そのような環は、場合により、これがそれを介して結合し得り、また場合によっては1つ以上の別の「複素環式」環、シクロアルキル環、アリール環もしくはヘテロアリール環と縮合可能なC₁-C₄アルキレンリンカーを含むことができる。「複素環」基の例としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン-2-イルを含むテトラヒドロフラニル；1,4-ジオキサン二ルおよび1,3-ジオキサン二ルを含むジオキサン二ル；4-ピペリジン-1-イル、6-ピペリジン-1-イルおよび1-プロピルピペリジン-4-イルを含むピペリジニル；4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イルおよび3,5-ジメチルピペラジン-1-イルを含むピペラジニル；4-ピロリジン-1-イルを含むピロリジニル；モルホリン-4-イルおよび4-チオモルホリン-4-イルを含むモルホリニル；テトラヒドロチオピラニル；テトラヒドロチオフェニル；2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルを含むベンゾフランニル；3,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イルを含むベンゾジオキセピンニル；2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルを含むベンゾジオキシンニルなどが挙げられる。

【0049】

本明細書中で用いられる「アリール」という用語は、場合により置換されているベンゼン環、または1つ以上の場合により置換されているベンゼン環と縮合して、例えばアントラセン、フェナントレンもしくはナフタレン環系を形成している場合により置換されているベンゼン環系をいう。また、そのような環は、場合により、1つ以上の別の「複素環式」環、ヘテロアリール環またはシクロアルキル環と縮合していてもよい。代表的なオプションの置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキルもしくは複素環で置換されているカルボキサミド、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロ、低級パーカルオロアルキル、ヘテロアリールまたはアリールが挙げられ、多重置換が許容される。「アリール」基の例としては、限定するものではないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナ

10

20

30

40

50

フチル、5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル、ビフェニル、ならびにそれらの置換誘導体が挙げられる。

【0050】

本明細書中で用いられる「アラルキル」という用語は、低級アルケンリンカー（ここで、低級アルケンは本明細書で定義されるものである）を介して結合している本明細書中で定義されるアリールまたはヘテロアリール基をいい、その非置換形態および置換形態の双方を含む。「アラルキル」の例としては、限定するものではないが、ベンジル、フェニルプロピル、2-ピリジニルメチル、4-ピリジニルメチル、3-イソキサゾリルメチル、5-メチル-3-イソキサゾリルメチルおよび2-イミダゾイルエチルが挙げられる。

【0051】

本明細書中で用いられる「ヘテロアリール」という用語は、単環式の5～7員の芳香族環、または別のヘテロアリールもしくはアリール環と縮合しているヘテロアリールを含む二環式の芳香族環系をいう。そのようなヘテロアリール環は、1個以上の窒素、イオウおよび／または酸素のヘテロ原子を含み、ここで、N-酸化物およびイオウ酸化物および二酸化物は許容されるヘテロ原子置換物であり、場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ（場合によりアルキル、アラルキル、アミノアルキレン、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルカルボキサミドで置換されているもの）、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキルで置換されているカルボキサミド、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロ、低級バーフルオロアルキル、ヘテロアリールまたはアリールからなる群から選択される3個以下のメンバーで置換されていてもよく、多重置換が許容される。本明細書で用いられる「ヘテロアリール」基の例としては、限定するものではないが、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、3-メチルイソキサゾール-3-イルを含むイソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、ならびにそれらの置換形態が挙げられる。

【0052】

本明細書中で用いられる「アミノ」という用語は、基-NH₂をいう。

【0053】

本明細書中で用いられる「アルキルアミノ」という用語は、基-NHR_a [式中、R_aは上記で定義したようなアルキルである]をいう。

【0054】

本明細書中で用いられる「アミノアルケン」という用語は、基-(CH²)_xNR_aR_b [式中、xは1、2、3または4であり、R_aは水素またはアルキルであり、R_bは水素またはアルキルである]をいう。

【0055】

本明細書中で用いられる「アリールアミノ」という用語は、基-NHR_a [式中、R_aは上記で定義したようなアリールである]をいう。

【0056】

本明細書中で用いられる「アラルキルアミノ」という用語は、基-NHR_a [式中、R_aは上記で定義したようなアラルキル基である]をいう。

【0057】

本明細書中で用いられる「アルコキシ」という用語は、基R_aO- [式中、R_aは上記で定義したようなアルキルである]をいう。

【0058】

本明細書中で用いられる「C₃-C₇シクロアルコキシ」という用語は、基R_aO- [式中、R_a

10

20

30

40

50

は上記で定義したような C_3-C_7 シクロアルキルである]をいう。

【0059】

本明細書中で用いられる「アルケニルオキシ」という用語は、基 R_aO- [式中、 R_a は上記で定義したようなアルケニルである]をいう。

【0060】

本明細書中で用いられる「アラルコキシ」という用語は、基 R_bR_aO- [式中、 R_a は上記で定義したようなアルキレンであり、 R_b は上記で定義したようなアリールもしくはヘテロアリールである]をいう。

【0061】

本明細書中で用いられる「ヘテロシクロアルコキシ」という用語は、基 R_bR_aO- [式中、 R_a は上記で定義したようなアルキレンであり、 R_b は上記で定義したような複素環である]をいう。 10

【0062】

本明細書中で用いられる「ハロアルコキシ」という用語は、基 R_aO- [式中、 R_a は上記で定義したような C_1-C_2 ハロアルキルである]をいう。

【0063】

本明細書中で用いられる「アルキルスルファニル」という用語は、基 R_aS- [式中、 R_a は上記で定義したようなアルキルである]をいう。

【0064】

本明細書中で用いられる「アルキルスルフェニル」という用語は、基 $R_aS(0)-$ [式中、 R_a は上記で定義したようなアルキルである]をいう。 20

【0065】

本明細書中で用いられる「アルキルスルホニル」という用語は、基 R_aSO_2- [式中、 R_a は上記で定義したようなアルキルである]をいう。

【0066】

本明細書中で用いられる「オキソ」という用語は、基=Oをいう。

【0067】

本明細書中で用いられる「ヒドロキシ」という用語は、基-OHをいう。

【0068】

本明細書中で用いられる「メルカプト」という用語は、基-SHをいう。 30

【0069】

本明細書中で用いられる「カルボキシ」という用語は、基-COO R_a [式中、 R_a は水素または C_1-C_4 アルキルである]をいう。

【0070】

本明細書中で用いられる「シアノ」という用語は、基-CNをいう。

【0071】

本明細書中で用いられる「ニトロ」という用語は、基-N₂O₂をいう。

【0072】

本明細書中で用いられる「シアノアルキル」という用語は、基-R_aCN[式中、 R_a は上記で定義したような C_1-C_3 アルキレンである]をいう。本発明において有用な代表的な「シアノアルキル」基としては、限定するものではないが、シアノメチル、シアノエチルおよびシアノプロピルが挙げられる。 40

【0073】

本明細書中で用いられる「アミノスルホニル」という用語は、基-SO₂NH₂をいう。

【0074】

本明細書中で用いられる「カルボキサミド」という用語は、基-C(=O)NH₂をいう。

【0075】

本明細書中で用いられる「ヘテロシクリルカルボキサミド」という用語は、基-C(=O)NHR_a[式中、 R_a は上記で定義したようなヘテロシクリルである]をいう。

【0076】

本明細書中で用いられる「スルファニル」という用語は、基-S-をいうものとする。

【0077】

本明細書中で用いられる「スルフェニル」という用語は、基-S(0)-をいうものとする。

【0078】

本明細書中で用いられる「スルホニル」という用語は、基-S(0)₂-または-SO₂-またはS(0)₂をいうものとする。

【0079】

本明細書中で用いられる「アシル」という用語は、基R_aC(0)-[式中、R_aは、本明細書中で定義されるアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである]をいう。

【0080】

本明細書中で用いられる「アロイル」という用語は、基R_aC(0)-[式中、R_aは、本明細書中で定義されるアリールである]をいう。

【0081】

本明細書中で用いられる「ヘテロアロイル」という用語は、基R_aC(0)-[式中、R_aは、本明細書中で定義されるヘテロアリールである]をいう。

【0082】

本明細書中で用いられる「アルコキシカルボニル」という用語は、基R_aOC(0)-[式中、R_aは、本明細書中で定義されるアルキルである]をいう。

【0083】

本明細書中で用いられる「アシルオキシ」という用語は、基R_aC(0)O-[式中、R_aは、本明細書中で定義されるアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである]をいう。

【0084】

本明細書中で用いられる「アロイルオキシ」という用語は、基R_aC(0)O-[式中、R_aは、本明細書中で定義されるアリールである]をいう。

【0085】

本明細書中で用いられる「ヘテロアロイルオキシ」という用語は、基R_aC(0)O-[式中、R_aは、本明細書中で定義されるヘテロアリールである]をいう。

【0086】

本明細書中で用いられる「場合により(よって)」という用語は、その後に記載されている事象が起こっていても起こっていないよく、起こっている事象と起こっていない事象の両者を含むことを意味する。

【0087】

本明細書中で用いられる「生理学的に機能性の誘導体」という用語は、哺乳動物に投与すると、(直接的または間接的に)本発明の化合物またはその活性な代謝産物を提供することができる、本発明の化合物の薬学的に許容される任意の誘導体(例えばエステルまたはアミド)をいう。こうした誘導体は、当業者であれば、過度な実験を行わずとも明らかであり、BurgerのMedicinal Chemistry And Drug Discovery, 第5版, 第1巻: Principles and Practice(生理学的に機能性の誘導体を教示する程度に、参照により本明細書に組み込まれる)の教示を参照されたい。

【0088】

本明細書中で用いられる「溶媒和物」という用語は、溶質(本発明では、式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩もしくは生理学的に機能性の誘導体)と溶媒とから形成される、さまざまな化学量論の複合体をいう。本発明の目的のためのそのような溶媒は、上記溶質の生物学的活性に干渉しないものとすることができます。好適な溶媒の例としては、限定するものではないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。好ましくは、用いられる溶媒は、薬学的に許容される溶媒である。好適な薬学的に許容される溶媒の例としては、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。

【0089】

式(I)、(II)または(III)の化合物は、2種以上の形態で結晶化する能力、すなわち、多

10

20

30

40

50

形として知られる特性を有し、そのような多形の形態（「多形体」）は式(I)および(II)の範囲に含まれると理解される。多形は、一般に、温度または圧力またはそれらの両者の変化に対する応答として起こり得、結晶化プロセスの変化によっても起こり得る。多形体は、X線回析パターン、溶解度および融点などの当業界で公知の種々の物理的特性により区別できる。

【0090】

本明細書中で用いられる「置換（されている）」という用語は、指定の置換基による置換をいい、特に指示がない限り、多重置換が許容される。

【0091】

本明細書で記載される化合物のうち特定のものは、1つ以上のキラル原子を含み得るか、あるいは2種のエナンチオマーとして存在し得る。したがって、本発明の化合物は、エナンチオマーの混合物、ならびに精製されたエナンチオマーまたはエナンチオマーを多く含む混合物を含み得る。また、本発明の範囲には、上記の式(I)、(II)または(III)で表わされる化合物の個々の異性体、ならびにそれらの完全もしくは部分均衡混合物も含まれる。また、本発明は、1つ以上のキラル中心が反転しているその異性体との混合物としての、上記の式で表わされる化合物の個々の異性体も包含する。

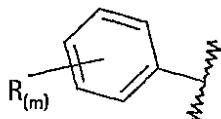
【0092】

以下の実施形態は、各式の定義によって特に限定されていない限り、または特にそうではないと限定されていない限り、上記で定義されるような式(I)、(II)または(III)の全ての範囲に含まれる化合物をいうことが理解されよう。また、本明細書に記載されている本発明の実施形態は、使用および組成物を含め、式(I)、(II)または(III)の全てに適用可能であることも理解されよう。

【0093】

1つの実施形態では、D₁は、

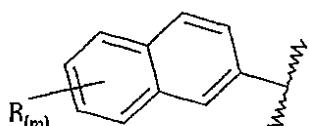
【化7】



【0094】

または

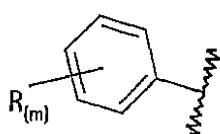
【化8】



【0095】

から選択され、好ましくは

【化9】



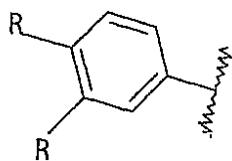
【0096】

[式中、Rは上記で定義したとおりであり、mは0、1、2、3または4である]
である。

【0097】

1つの実施形態では、D₁は

【化10】



【0098】

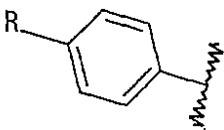
[式中、Rは上記で定義したとおりである]
である。

【0099】

別の実施形態では、D₁は

10

【化11】



【0100】

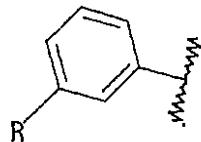
[式中、Rは上記で定義したとおりである]
である。

【0101】

別の実施形態では、D₁は

20

【化12】



【0102】

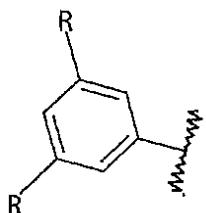
[式中、Rは上記で定義したとおりである]
である。

30

【0103】

別の実施形態では、D₁は

【化13】



40

【0104】

[式中、Rは上記で定義したとおりである]
である。

【0105】

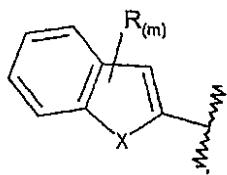
別の実施形態では、D₁は、場合により1個以上のR基で置換されているヘテロアリール環であり；好ましくは、D₁は、それぞれ場合により1個以上のR基で置換されているフラニル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピリジニル、イソキサゾリルまたはチアゾリルであり、ここで、Rは上記で定義したとおりである。

【0106】

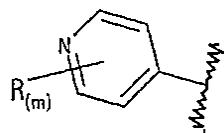
1つの実施形態では、D₁は

50

【化14】

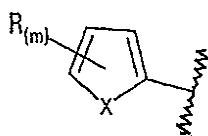


【化15】



10

【化16】

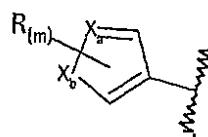


20

【0107】

または

【化17】



【0108】

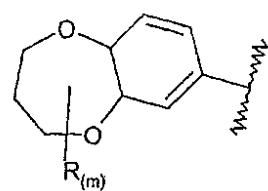
[式中、X、X_a、X_b、Rおよびmは上記で定義したとおりである]
から選択される。

【0109】

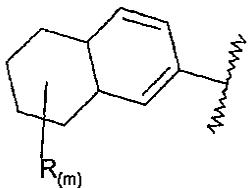
別の実施形態では、D₁は、

30

【化18】



【化19】

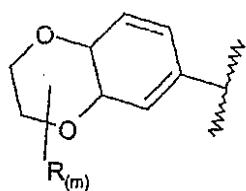


40

【0110】

または

【化20】



【0111】

[式中、Rおよびmは上記で定義したとおりである]
から選択される。

10

【0112】

1つの実施形態では、D₁は、R_(m) [式中、mは0または1であり、RはC₁-C₆アルコキシ、ハロまたは-(Y)_o-(Y¹)_r-(Y²)で定義される基であり；ここで、Yは0であり、oは0または1であり；Y¹はC(H)(R')であり、rは0、1、2、3または4であり、Y²はアリール、ヘテロアリール、複素環またはC₃-C₇シクロアルキルである]で置換されているフェニルである。

【0113】

1つの好ましい実施形態では、D₁は、R_(m) [式中、mは0または1であり、RはC₁-C₆アルコキシまたはハロである]で置換されているフェニルであり、さらに好ましくは、D₁は、R_(m) [式中、mは0または1であり、Rはメトキシ、-Fまたは-Brである]で置換されているフェニルであり、最も好ましくは、D₁は、R_(m) [式中、mは1であり、Rはメトキシまたは-Fである]で置換されているフェニルである。

20

【0114】

別の好ましい実施形態では、D₁は、R_(m) [式中、mは1であり、Rは-(Y)_o-(Y¹)_r-(Y²)で定義される基であり；ここで、Yは0であり、oは0または1であり；Y¹はC(H)(R')であり、rは0、1、2、3または4であり、Y²はアリール、ヘテロアリール、複素環またはC₃-C₇シクロアルキルである]で置換されているフェニルであり、さらに好ましくは、D₁は、R_(m) [式中、mは1であり、Rは-(Y)_o-(Y¹)_r-(Y²)で定義される基であり；ここで、Yは0であり、oは0または1であり；rは0であり、Y²はアリール、ヘテロアリールまたはC₃-C₇シクロアルキルである]で置換されているフェニルであり、最も好ましくは、D₁は、R_(m) [式中、mは1であり、Rは非置換または置換シクロベンチルオキシ、フェニル、ピリミジニルまたはピリジニル（好適な置換基は上記で述べたシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの定義において述べてある）]で置換されているフェニルである。

30

【0115】

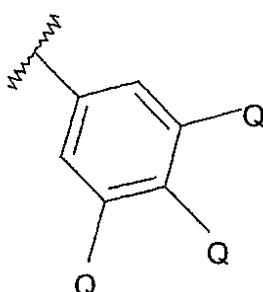
1つの実施形態では、D₂は、水素またはC₁-C₄アルキルである。1つの好ましい実施形態では、D₂は、水素またはメチルである。さらに好ましい1つの実施形態では、D₂は水素である。

40

【0116】

1つの実施形態では、D₃は、

【化21】



【0117】

[式中、Qは上記で定義したとおりである]

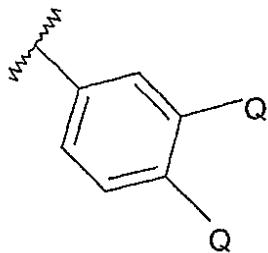
50

である。

【0 1 1 8】

別の実施形態では、D₃は、

【化22】

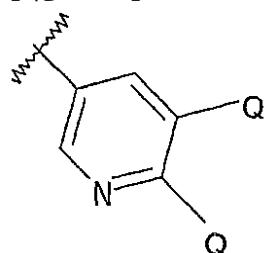


10

【0 1 1 9】

または

【化23】



20

【0 1 2 0】

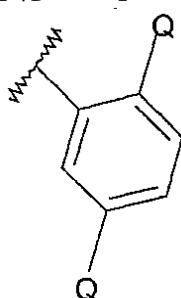
[式中、Qは上記で定義したとおりである]

である。

【0 1 2 1】

別の実施形態では、D₃は、

【化24】



30

【0 1 2 2】

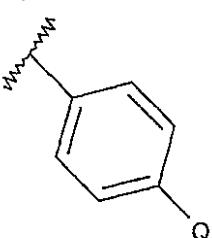
[式中、Qは上記で定義したとおりである]

である。

【0 1 2 3】

別の実施形態では、D₃は、

【化25】



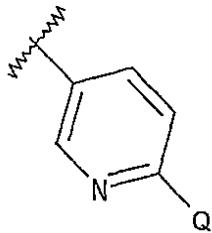
40

50

【0124】

または

【化26】



10

【0125】

[式中、Qは上記で定義したとおりである]

である。

【0126】

1つの実施形態では、 D_3 は、 $Q_{(p)}$ [式中、pは0、1、2または3であり、Qはハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ヒドロキシ、 $-C(O)OR^1$ または $-NR^1R^2$ からなる群から独立して選択されるか、あるいは $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、ZはN Hであり、qは0または1であるか；あるいは、Zは CH_2 であり、qは0、1、2または3であるか；あるいはZは $O(CH_2)_n$ (式中、nは1、2、3または4である)であり、qは0または1であり； Z^1 は $S(O)_2$ またはC(O)であり；rは0または1であり、 Z^2 は C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、ハロ、アラルキル、 C_1-C_2 ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 (式中、nは1、2、3または4である)である]で置換されているフェニルである。

20

【0127】

1つの好ましい実施形態では、 D_3 は、 $Q_{(p)}$ [式中、pは0または1であり、Qは、 C_1-C_6 アルコキシからなる群から独立して選択されるか、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、Z是 CH_2 であり、qは1、2または3であり； Z^1 は $S(O)_2$ またはC(O)であり；rは1であり、 Z^2 は C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロ、アラルキル、 C_1-C_2 ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり；ここで、nは1、2、3または4であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は本明細書中で定義されるとおりである]で置換されているフェニルであり、好ましくは、 D_3 は、 $Q_{(p)}$ [式中、pは1であり、Qは $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、qは0であり；rは0であり； Z^2 はアリール、ヘテロアリール、複素環である]で置換されているフェニルであり、最も好ましくは、 D_3 は、 $Q_{(p)}$ [式中、pは1であり、Qは4-メチルピペリジニル、ジメチルピペリジニル、4-エチルピペリジニル、モルホリニル、ピペリジニルおよびチオモルホリニルで定義される基である]で置換されているフェニルである。

30

【0128】

1つの好ましい実施形態では、 D_3 は、 $Q_{(p)}$ [式中、pは2であり、Qは、ハロ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ヒドロキシ、 $-C(O)OR^1$ または $-NR^1R^2$ からなる群から独立して選択されるか、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、Z是 CH_2 であり、qは0、1、2または3であるか；あるいは、Z是 $O(CH_2)_n$ (式中、nは1、2、3または4である)であり、qは0または1であり； Z^1 は $S(O)_2$ またはC(O)であり；rは0または1であり、 Z^2 は C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、ハロ、アラルキル、 C_1-C_2 ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり、ここで、nは1、2、3または4である]で置換されているフェニルであり；さらに好ましくは、 D_3 は、 $Q_{(p)}$ [式中、pは2であり、Qは、 C_1-C_6 アルコキシ、ヒドロキシからなる群から独立して選択されるか、 $-(Z)_q-(Z^1)_r-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、Z是 CH_2 であり、qは0、1、2または3であるか；あるいは、Z是 $O(CH_2)_n$ (式中、nは1、2、3または4である)であり、qは0または1であり； Z^1 は $S(O)_2$ であり；rは1であり、 Z^2 は C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロ、アラル

40

50

キル、 $C_{1\sim C_2}$ ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり；ここで、nは1、2、3または4である]で置換されているフェニルであり；最も好ましくは、D₃は、Q_(p) [式中、pは2であり、Qはメトキシおよび-(Z)_q-(Z¹)_r-(Z²)で定義される基であり、ここで、qは0であり；Z¹はS(0)₂であり；rは1であり、Z²は $C_{1\sim C_6}$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロ、アラルキル、 $C_{1\sim C_2}$ ハロアルキル、 $C(H)(R')R^3$ 、 $NH(CH_2)_nNR^1R^2$ 、 $NH(CH_2)_nR^3$ 、 $NH(CH_2)_nOR^1$ または NR^1R^2 であり；ここで、nは1、2、3または4である]で置換されているフェニルである。

【0129】

本発明の化合物の具体的な例は、次のものを含む。

【0130】

- 5-(3-メトキシフェニル)-N-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 3-(2-アニリノ-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール；
 N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-ピベリジン-1-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-エトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-イソプロポキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-イソブトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-{3-[(2-メチルプロパ-2-エニル)オキシ]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-プロポキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-メトキシフェニル)-N-[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-

10

20

30

40

50

オキサゾール-2-アミン；

N-[4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-メトキシフェニル)-N-[2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-(2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール；

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-(4-チオモルホリン-4-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン；

6-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-3-アミン；

N-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-アミン；

N-{5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン；

N²,N²-ジエチル-N⁵-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-2,5-ジアミン；

N⁵-{5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-N²,N²-ジエチルピリジン-2,5-ジアミン；

N-{5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-5-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン；

5-(3-メトキシフェニル)-N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-4-{[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンズアミド；

5-(3-メトキシフェニル)-N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1

50

,3-オキサゾール-2-アミン；

4-(5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ)-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド；

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-メチル-1-{4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェニル}メタンスルホンアミド；

N-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N,N-ジエチル-4-メトキシ-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

N-ブチル-4-メトキシ-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-フェニル-N-[3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N,N-ジエチル-4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンズアミド；

4-(エチルスルホニル)-2-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェノール；

N-(2-メトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-ブチル-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

N,N-ジメチル-4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

2,5-ジメトキシ-4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

2-{4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェニル}エタノール；

1-{4-メトキシ-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェニル}エタノン；

{3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェニル}メタノール；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド；

N-{5-(エチルスルホニル)-2-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{5-(エチルスルホニル)-2-[2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-フェニル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(2,5-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-メチル-5-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼン-1,2-ジオール；

N-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(3-メチルフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

10

20

30

40

50

N-[3-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-3-メトキシフェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(5-{[5-(3-ヨードフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-2-メチルフェニル)メタンスルホンアミド；

3-{{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド；

N-[3-(エチルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-{{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{2-メトキシ-5-[(2-ピリジン-2-イルエチル)スルホニル]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-{{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

N-{5-[(1-エチルプロピル)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシ-5-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]スルホニル)フェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-{{[5-(3-ブロモフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-(イソブチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシ-5-[(2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル)スルホニル]フェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-ブロモフェニル)-N-[5-(イソブチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-(5-{[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]スルホニル}-2-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-ブロモフェニル)-N-(2-メトキシ-5-{[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]スルホニル}フェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(2-エトキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

；

10

20

30

40

50

5-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-クロロ-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド；

4-クロロ-N,N-ジエチル-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[2-クロロ-5-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[2-クロロ-5-(エチルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-ブロモフェニル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-メトキシ-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-3-{(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(3-ビロリジン-1-イルプロピル)ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-イソプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(チオモルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(シクロプロピルメチル)-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(3-メトキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

N-(2-エトキシエチル)-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

N-[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[2-メトキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イルスルホニル)フェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(イソブチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-{2-メトキシ-5-[(1-ピリジン-4-イルエチル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-{2-メトキシ-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホニル]フェニル}-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-(2-メトキシ-5-{[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]スルホニル}フェニル)-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-クロロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル；

4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド；

5-(4-ブロモフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-ブロモフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-クロロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル；

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フリル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

10

20

30

40

50

5-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(5-クロロチエン-2-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 メチル3-{[5-(3-プロモフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゾエート；
 3-{[5-(3-プロモフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホニルフルオリド；
 3-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イルフェニルベンゾエート；
 3-{[5-(エチルスルホニル)-2-メチルフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イルフェノール；
 5-[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-ブトキシフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3-ベンジルオキシフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-{3-[(2,3-ジメトキシベンジル)オキシ]フェニル}-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1-ピリジン-4-イルエトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-{3-[(2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ]フェニル}-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 4-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノキシ]-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-フェノキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 5-(3',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-チエン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；
 N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-チエン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

10

20

30

40

50

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ビニルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(3-エチルフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-4-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-フリル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピラジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

4-メトキシ-3-{[5-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-*N*-メチルベンゼンスルホンアミド；

メチル4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゾエート；

3-{[5-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

N-{5-[(1-エチルプロピル)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

1-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エタノン；

1-[4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エタノン；

4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホニルフルオリド；

4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホニルフルオリド；

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル；

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルボン酸；

10

20

30

40

50

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルボニトリル；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-キノリン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(5-メチルチエン-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1H-インドール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

メチル3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート；

3-{[5-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホニルフルオリド；

3-{[5-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

4-メトキシ-N-メチル-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N-エチル-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N-イソプロピル-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N-(シクロプロピルメチル)-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N,N-ジエチル-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

N-イソプロピル-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-イソプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-シクロプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-ブチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N,N-ジエチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド；

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド；

4-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン；

10

20

30

40

50

N-ベンジル-4-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-2-アミン；

N¹-{4-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-2-イル}-N³,N³-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-フェニルピリミジン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

5-[3-(2-tert-ブチルピリミジン-4-イル)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン；

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸；

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド；

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド；

またはそれらの塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【0131】

典型的には、本発明の塩は、薬学的に許容される塩である。「薬学的に許容される塩」という用語に包含される塩とは、本発明の化合物の非毒性の塩をいう。本発明の化合物の塩は、式(I)、(II)または(III)の化合物中の置換基の窒素から誘導される酸付加塩を含み得る。代表的な塩としては、次の塩が挙げられる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化塩、エデト酸カルシウム、カルシン酸塩、炭酸塩、塩化塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩(edisylate)、エストル酸塩(estolate)、エシル酸塩(esylate)、フマル酸塩、グルセプト酸塩(gluceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン(hydramine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、ヨウ化塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸カリウム、ムチン酸塩(mucate)、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモエート(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム、サリチル酸塩、ナトリウム、ステアリン酸塩、スバセテート(subacetate)、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオレート(teoclinate)、トシリ酸塩、トリエチオダイド(triethiodide)、トリメチルアンモニウム、ならびに吉草酸塩。本発明の化合物の製造には、薬学的に許容されない他の塩も有用となる場合があり、これらは本発明のさらに別の態様を構成する。

【0132】

治療における使用の場合、治療上有効量の式(I)、(II)または(III)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は、そのままの化学物質として投与することが可能であるが、それらの活性成分を医薬組成物として提供することも可能である。したがって、本発明はさらに、治療上有効量の式(I)、(II)または(III)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体と、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。式(I)、(II)または(III)の化合物、ならびにそれらの塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は上記で記載したとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントには有害でない、という意味で許容されるものでなければならない。また、本発明の別の態様によれば、式(I)もしくは(II)の化合物またはその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体を、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤と混合することを含む、医薬製剤の調製方法も提供される。

【 0 1 3 3 】

医薬製剤は、単位投薬量あたり所定量の活性成分を含む単位剤形で提供することができる。そのような単位は、治療しようとする症状、投与経路、ならびに患者の年齢、体重および病態に応じて、例えば、0.5mg～1g、好ましくは1mg～700mgの式(I)、(II)または(III)の化合物を含み得る。好ましい単位投薬製剤は、本明細書において上記で述べたような活性成分の一日用量もしくは分割用量(sub-dose)、またはそれらの適切な一部を含むものである。さらに、そのような医薬製剤は、製薬業界で周知の方法のいずれかによっても調製することができる。

【 0 1 3 4 】

医薬製剤は、本発明の医薬組成物の成分は、例えば経口(口腔内もしくは舌下を含む)、直腸内、経鼻、局所(口腔内、舌下もしくは経皮を含む)、腔内または非経口(皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む)経路などのいずれの適当な経路による投与向けにも適合させることができる。そのような製剤は、例えば活性成分を担体または賦形剤と結合させる方法など、製薬業界において公知のいずれの方法によつても調製することができる。

【 0 1 3 5 】

経口投与に適合させる医薬製剤は、カプセル剤もしくは錠剤などのバラになっている単位；粉剤もしくは顆粒剤；水性もしくは非水性の液体中の溶液剤または懸濁液剤；食用のフォーム(泡)もしくはホイップ；または水中油型の液体エマルジョンもしくは油中水型の液体エマルジョンとして提供できる。

【 0 1 3 6 】

例えば、錠剤もしくはカプセル剤の形態で経口投与する場合、活性薬物成分は、エタノール、グリセロール、水などの、経口用で非毒性の薬学的に許容される不活性担体と組み合わせることができる。粉剤は、上記化合物を適切な細粒径に粉碎し、同様に粉碎した食用炭化水素(例えばデンプンまたはマンニトール)などの薬学的担体と混合することにより調製される。矯味矯臭剤、防腐剤、分散剤および着色剤も存在させることができること。

【 0 1 3 7 】

カプセル剤は、上記で記載されるような粉末混合物を調製し、成形したゼラチンシースに充填することにより製造される。充填操作の前に、コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を粉末混合物に添加することが可能である。アガーアガー、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を添加して、カプセル剤が摂取された時の薬のアベイラビリティを向上させることができる。

【 0 1 3 8 】

さらに、それが所望されるか必要である場合には、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に混ぜ込むことができる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖(ブドウ糖または-乳糖など)、コーン甘味料、天然および合成のガム(アラビアゴム、トラガカントゴムまたはアルギン酸ナトリウムなど)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、蠍などが挙げられる。これらの剤形に使用される滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定するものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒もしくはスラグ化し、滑沢剤および崩壊剤を混合し、圧縮して錠剤にすることにより製剤化される。粉末混合物は、適切に粉碎した化合物を上記で記載される希釈剤または基剤、そして場合により結合剤(カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなど)、液状遅延剤(パラフィンなど)、再吸収促進剤(第四級塩など)および/または吸収剤(ベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなど)と混合することにより調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプン糊、アカディア(acadia)粘

10

20

30

40

50

液、またはセルロース系もしくはポリマー系の物質の溶液)などの結合剤で湿潤させ、篩にかけることにより顆粒化できる。顆粒化の別の方法として、粉末混合物は錠剤機に通過させると、得られたものは完全に形成されていないスラグであり、これを顆粒へと粉碎する。その顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加により滑性化して、錠剤形成ダイにくつつかないようにしてもよい。次に、滑性化した混合物を圧縮して錠剤にする。本発明の化合物は、自由流動性の不活性担体と組み合わせ、造粒工程またはスラグ化工程を行わずに直接錠剤へと圧縮してもよい。シェラックの密封用コーティング、糖もしくは高分子性物質のコーティングおよび蠅の艶出コーティングからなる透明または不透明の保護コーティングを設けてもよい。これらのコーティングに色素を添加して、異なる単位剤形を区別することができる。

10

【0139】

溶液剤、シロップ剤およびエリキシリル剤などの経口用液体は、所与の量が所定量の化合物を含むような単位剤形に調製できる。シロップ剤は、化合物を適切に風味付けした水性溶液に溶解させることにより調製でき、エリキシリル剤は、非毒性のアルコール系媒体を使用することにより調製される。懸濁液剤は、化合物を非毒性の媒体に分散させることにより製剤化できる。また、エトキシリ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトルエーテルなどの安定化剤および乳化剤、防腐剤、ペパーミント油または天然甘味料もしくはサッカリンもしくは他の合成甘味料などの矯味矯臭添加剤も添加できる。

20

【0140】

それが適切である場合、経口投与向けの投与単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。製剤はまた、例えばコーティングにより、またはポリマーや蠅などへの粒状物質の包埋により、放出を延長または持続させるように調製することもできる。

【0141】

式(I)、(II)または(III)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は、小さな単層ベシクル、大きな単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態で投与することも可能である。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成できる。

【0142】

また、式(I)、(II)または(III)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は、その化合物分子が結合されているモノクローナル抗体をそれぞれの担体として使用することにより送達することも可能である。化合物はまた、ターゲッティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと結合させることも可能である。そのようなポリマーとしては、ポリビニルビロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタアクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイール残基で置換されているポリエチレンオキシドポリリシンが挙げられる。さらに、化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーの1つのクラスと結合させることができ、例えばポリ乳酸、ポレブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋型もしくは両親媒性のブロックコポリマーが挙げられる。

30

【0143】

経皮投与に適合させる医薬製剤は、長時間にわたってレシピエントの表皮とぴったり接触したままにするような個々のパッチとして提供することができる。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に概説的に記載されているようなイオン導入によりパッチから送達できる。

40

【0144】

局所投与に適合させる医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたは油剤として製剤化することができる。

【0145】

眼または他の外部組織(例えば口部や皮膚)の治療のためには、製剤は、好ましくは、

50

局所用軟膏またはクリームとして適用される。軟膏として製剤化する場合、活性成分は、パラフィン系または水混和性の軟膏基剤と共に使用できる。あるいはまた、活性成分は、水中油型のクリーム基剤または油中水型の基剤を用いてクリームとして製剤化できる。

【0146】

眼への局所投与に適合させる医薬製剤としては、活性成分が適切な担体（特に水性溶媒）中に溶解または懸濁されている点眼剤が挙げられる。

【0147】

口部における局所投与に適合させる医薬製剤としては、ロゼンジ剤、香剤およびうがい剤が挙げられる。

【0148】

直腸内投与に適合させる医薬製剤は、坐剤または浣腸として提供することができる。

【0149】

経鼻投与に適合させる担体が固体の医薬製剤としては、鼻呼吸を行うようにして、すなわち鼻の近くに保持した粉末の容器から鼻孔を通して素早く吸入することにより投与される、粒径が例えば20～500ミクロンの範囲の粗い粉剤が挙げられる。鼻スプレーまたは点鼻剤として投与するための、担体が液体である好適な製剤としては、活性成分の水性または油性の溶液が挙げられる。

【0150】

吸入による投与に適合させる医薬製剤としては、微細粒子のダストまたはミストが挙げられ、これらは種々のタイプの定量加圧式エアロゾル、ネブライザーまたは通気器によって生じさせることができる。

【0151】

膣内投与に適合させる医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム（泡）またはスプレー製剤として提供することができる。

【0152】

非経口投与に適合させる医薬製剤としては、抗酸化剤、緩衝化剤、静菌剤、および製剤を目的のレシピエントの血液と等張にする溶質を含んでいてもよい水性および非水性の無菌注射液；ならびに懸濁剤および増粘剤を含んでいてもよい水性および非水性の無菌懸濁液が挙げられる。この製剤は、単回投与用または多回投与用の容器、例えば密封したアンプルやバイアル内で提供してもよいし、使用直前に無菌の液状担体（例えば注射用の水）を添加するだけですむフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存することもできる。用時調合注射液および懸濁液は、無菌の粉剤、顆粒剤および錠剤から調製できる。

【0153】

上記の製剤は、上記で特に述べた成分に加えて、対象の製剤のタイプに関連する当業界で一般的な他の薬剤を含むことができると理解すべきであり、例えば、経口投与に適するものとしては矯味矯臭剤が挙げられる。

【0154】

本発明の化合物の治療上有効量は、例えば、動物の年齢や体重、治療を必要とする症状そのものおよびその重篤度、製剤の性質、ならびに投与経路などの多くの要因によって決まってくるものであり、最終的には担当の医師または獣医師の裁量に委ねられることが理解されよう。しかし、腫瘍（例えば結腸癌または乳癌）の増殖を治療するための式(I)または(II)の化合物の有効量は、一般に、0.1～100mg/kg（レシピエント（哺乳動物）の体重）/日の範囲であり、さらに一般には、1～10mg/kg（体重）/日の範囲である。したがって、70kgの哺乳動物成体の場合、1日あたりの実際の量は、通常70～700mgであり、この量は、1日あたり単回用量で投与してもよいし、さらに一般には、総一日用量が同じになるように1日当たり数回（例えば2回、3回、4回、5回または6回）の分割用量で投与してもよい。それらの塩または溶媒和物または生理学的に機能性の誘導体の有効量は、式(I)、(II)または(III)の化合物そのものの有効量の一部として決定することができる。上記で述べた他の症状の治療に、他の同様の投薬量が適当であることが想定される。

【0155】

10

20

30

40

50

本発明の化合物ならびにそれらの塩および溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は、単独で、または上記の症状の治療用の他の治療剤と組み合わせて用いることができる。特に、抗癌治療では、他の化学療法剤、ホルモン剤または抗体薬剤との組合せ、ならびに外科的療法および放射線療法との組合せが想定される。したがって、本発明による併用療法は、少なくとも1種の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物もしくはその生理学的に機能性の誘導体の投与と、少なくとも1種の他の癌治疗方法の使用を含む。好ましくは、本発明による併用療法は、少なくとも1種の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはその生理学的に機能性の誘導体と、少なくとも1種の他の薬学的に活性な薬剤（好ましくは抗癌剤）とを投与することを含む。式(I)、(II)または(III)の化合物および他の薬学的に活性な薬剤は、一緒に投与してもよいし、別々に投与してもよく、別々に投与する場合は、これは、同時に、またはいずれかの順序で逐次に行うことができる。式(I)、(II)または(III)の化合物および他の薬学的に活性な薬剤の量、ならびに相対的な投与タイミングは、目的とする併用療法の効果を達成するように選択される。

10

20

30

40

50

【0156】

式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体、ならびに少なくとも1種の追加の癌治疗方法は、組み合わせて同時に、あるいは、そのような抗癌療法と任意の治療上適切な組合せで逐次に用いることができる。1つの実施形態では、その他の抗癌療法は、少なくとも1種の抗癌剤の投与を含む少なくとも1種の追加の化学療法である。式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と他の抗癌剤との併用投与は、本発明に従って、(1)両者の化合物を含む单一の医薬組成物または(2)それがそれら化合物の一方を含む別々の医薬組成物を同時に投与することにより組み合わせることができる。あるいはまた、この組合せを、まず最初に一方の抗癌剤を投与し、次に第2のものを投与する（またはその逆も可）という逐次的な様式で、別々に投与することもできる。そのような逐次投与は時間間隔をあけずに行ってもよいし、時間間隔をあけて行ってもよい。

【0157】

抗癌剤は、細胞周期特異的な様式で（すなわち、細胞期特異的であり、細胞周期の特定の時期に作用する）、あるいは、DNAに結合して非細胞周期特異的な様式で（すなわち、非細胞周期特異的であり、他の機構で作用する）、抗癌作用を誘導できるものである。

【0158】

式Iの化合物およびその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体との組合せに有用な抗癌剤としては、次のものが挙げられる。

【0159】

(1)限定するものではないが、パクリタキセルおよびその類似であるドデタキセルを含むジテルペノイド；ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンなどのビンカアルカロイド；エトポシドおよびテニボシドなどのエピポドフィロトキシン；5-フルオロウラシルおよびフルオロデオキシウリジンなどのフルオロピリミジン；アロブリノール、フルデュラビン、メトレキセート、クラドラビン、シタラビン、メルカプトプリンおよびチオグアニンなどの抗代謝剤；ならびに9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、CPT-11および7-(4-メチルピペラジン-0-メチレン)-10,11-エチレンジオキシ-20-カンプトテシンの各種の光学形態などのカンプトテシンを含む細胞周期特異的な抗癌剤；

(2)限定するものではないが、メルファラン、クロラムブシリ、シクロホスファミド、メクロレタミン、ヘキサメチルメラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチンおよびデカルバジンなどのアルキル化剤；ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、デカチノマイシン(dactinomycin)およびミタマイシンなどの抗腫瘍性抗生物質；ならびに、シスプラチニン、カルボプラチニンおよびオキサリプラチニンなどの白金配位錯体を含む細胞障害性化学療法剤；

(3)限定するものではないが、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェンおよびイドキシフェンなどの抗エストロゲン剤；酢酸メgestrolなどの

プロゲストロゲン；アナストロゾール、レトラゾール、ボラゾールおよびエキセメスタンなどのアロマターゼ阻害剤；フルタミド、ニルタミド、ビカルタミドおよび酢酸シプロテロンなどの抗アンドロゲン剤；酢酸ゴセレリンおよびルプロリド(luprolide)などのLHHアゴニストおよびアンタゴニスト；フィナステロイドなどのテストステロン5'-ジヒドロレダクターゼ阻害剤；マリマstattなどメタロブティナーゼ阻害剤；抗プロゲストゲン剤；ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能阻害剤；セレコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ2型(COX-2)阻害剤；本明細書に記載されているもの以外のVEGFR阻害剤およびTIE-2阻害剤などの他の血管新生阻害剤；肝細胞増殖因子、erb-B2、erb-B4、表皮増殖因子受容体(EGFr)、血小板由来の増殖因子受容体(PDGFr)、本発明で記載されているもの以外の血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)およびTIE-2の機能の阻害剤などの増殖因子機能阻害剤；ならびにCDK2およびCDK4阻害剤などのサイクリン依存性阻害剤のような他のチロシンキナーゼ阻害剤を含む他の化学療法剤。

10

【0160】

本発明の1つの態様において、細胞障害治療を受けている患者における上皮細胞障害を予防するか、その重篤度を軽減する方法であって、その患者に、治療上有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を投与することを含む方法が提供される。

20

【0161】

本発明の1つの態様において、哺乳動物における癌の治療方法であって、その哺乳動物に、治療上有効量の(i)式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体と(ii)少なくとも1種の追加の抗癌治療剤とを投与することを含む方法が提供される。1つの実施形態では、抗癌治療剤は細胞障害性である。

20

【0162】

式(I)、(II)または(III)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体は、プロテインキナーゼCDK2、CDK4またはVEGFR2の阻害と、その増殖がCDK2、CDK4またはVEGFR2キナーゼ活性に依存する選択された細胞系に及ぼす作用とにより、抗癌活性を有すると考えられる。

【0163】

したがって、本発明はまた、医療目的の治療、特に不適切なVEGFR2またはCDK活性により媒介される障害の治療において使用するための、式(I)、(II)または(III)の化合物ならびにその塩または溶媒和物またはその生理学的に機能性の誘導体を提供する。

30

【0164】

本明細書中で言及する不適切なCDK活性とは、特定の哺乳動物被験体において予期される正常なCDK活性から逸脱している任意のCDK活性である。不適切なCDK活性は、例えば、活性の異常な増大またはCDK活性のタイミングもしくは制御の異常の形をとることがある。その場合、こうした不適切な活性は、例えば、プロテインキナーゼまたはリガンドの過剰発現または突然変異により起こる可能性があり、それにより、受容体の不適切または無制御な活性化が起こる。さらに、望ましくないCDK活性は、悪性腫瘍などの異常な供給源に起因し得ることも理解されよう。すなわち、CDK活性のレベルは、不適切と考えられるために異常である必要はなく、むしろ、その活性が異常な供給源に由来するときに不適切なのである。

40

【0165】

本明細書中で言及する不適切なVEGFR2活性とは、特定の哺乳動物被験体において予期される正常なVEGFR2活性から逸脱している任意のVEGFR2活性である。不適切なVEGFR2活性は、例えば、活性の異常な増大またはVEGFR2活性のタイミングもしくは制御の異常の形をとることがある。その場合、こうした不適切な活性は、例えば、プロテインキナーゼまたはリガンドの過剰発現または突然変異により起こる可能性があり、それにより、受容体の不適切または無制御な活性化が起こる。さらに、望ましくないVEGFR2活性は、悪性腫瘍などの異常な供給源に起因し得ることも理解されよう。すなわち、VEGFR2活性のレベルは、不適切と考えられるために異常である必要はなく、むしろ、その活性が異常な供給源に由来

50

するときに不適切なのである。同様に、本明細書中で言及する不適切な血管新生とは、特定の哺乳動物被験体において予期される正常な血管新生活性から逸脱している任意の血管新生活性をいう。不適切な血管新生は、例えば、活性の異常な増大または血管新生活性のタイミングもしくは制御の異常の形をとることがある。その場合、そうした不適切な活性は、例えば、プロテインキナーゼまたはリガンドの過剰発現または突然変異により起こる可能性があり、それにより、血管新生の不適切または無制御な活性化が引き起こされる。さらに、望ましくない血管新生活性は、悪性腫瘍などの異常な供給源に起因し得ることも理解されよう。すなわち、血管新生活性のレベルは、不適切と考えられるために異常である必要はなく、むしろ、その活性が異常な供給源に由来するときに不適切なのである。

【0166】

本発明は、無制御なCDK活性に関連する障害を予防および／もしくは治療するためにCDK2および／もしくはCDK4を調節、モジュレーションもしくは阻害する方法、ならびに／または無制御なVEGFR2活性に関連する障害を予防および／もしくは治療するためにVEGFR2を阻害する方法に関する。特に、本発明の化合物は、特定の形態の癌の治療にも使用できる。さらに、本発明の化合物は、特定の既存の癌用化学療法および放射線照射に対する付加的作用または相乗作用を提供するのに使用でき、かつ／または、特定の既存の癌用化学療法および放射線照射の上皮細胞障害作用の防護を提供するのに使用できる。

【0167】

本発明のさらなる態様は、罹患しやすい悪性腫瘍を含む不適切なCDK活性により媒介される障害に罹患している哺乳動物の治療方法であって、有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体をその被験体に投与することを含む方法を提供する。1つの好ましい実施形態では、その障害は癌である。1つの実施形態では、そのCDKはCDK2である。別の実施形態では、そのCDKはCDK4である。

【0168】

本発明のさらなる態様は、罹患しやすい悪性腫瘍を含む不適切なVEGFR2活性により媒介される障害に罹患している哺乳動物の治療方法であって、有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体をその被験体に投与することを含む方法を提供する。1つの好ましい実施形態では、その障害は癌である。

【0169】

また、本発明の化合物は、関節炎および再狭窄などの血管増殖性障害；肝硬変および硬化症などの纖維性障害；ならびに糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、増殖性網膜症、臓器移植拒絶反応および糸球体症などのメサンギウム細胞増殖性障害；ならびに乾癬、糖尿病、慢性創傷治癒、炎症および神経変性疾患などの代謝性障害を含む、新生血管形成および／または血管透過に関連する障害の領域における細胞増殖を特徴とする1種以上の疾患に罹患している哺乳動物の治療においても有用である。

【0170】

本発明のさらなる態様は、癌に罹患している哺乳動物の治療方法であって、有効量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物もしくはその生理学的に機能性の誘導体をその被験体に投与することを含む方法を提供する。

【0171】

本発明のさらなる態様は、式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物もしくはその生理学的に機能性の誘導体の、不適切なCDK活性またはVEGFR2活性を特徴とする障害を治療するための医薬の調製における使用を提供する。1つの好ましい実施形態では、その障害は癌である。1つの実施形態では、そのCDKはCDK2である。別の実施形態では、そのCDKはCDK4である。

【0172】

10

20

30

40

50

本発明のさらなる態様は、式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはその生理学的に機能性の誘導体の、癌および悪性腫瘍を治療するための医薬の調製における使用を提供する。

【 0 1 7 3 】

本発明の化合物による治療が必要な哺乳動物は、典型的にはヒトである。

【 0 1 7 4 】

本発明の化合物は、標準的な化学を含む種々の方法により製造できる。先に定義した変数はいずれも、特に指示がない限り、引き続き、先に定義した意味を持つものとする。例示的な一般的合成方法を下記で述べるが、そこでは、本発明の特定の化合物を実施例として調製する。

【 0 1 7 5 】

一般式(I)、(II)または(III)の化合物は、以下の合成スキームによりある程度述べるような有機合成の分野で公知の方法により調製できる。下記で記載するスキーム全てにおいて、化学の一般原理に従ってそれが必要である場合には、反応を受け易い基または反応性の基に対して保護基を用いることは十分に理解されよう。保護基は、有機合成の標準的方法に従って操作される(T. W. GreenおよびP. G. M. Wuts (1991) Protecting groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。これらの基は、当業者に容易に理解される化合物合成方法の適當な段階で除去する。プロセスならびに反応条件およびそれらの実施順序の選択は、式(I)、(II)または(III)の化合物の調製と整合性をとらねばならない。当業者であれば、式(I)、(II)または(III)の化合物中に立体中心が存在するか否かが判るであろう。したがって、本発明は、可能性のある立体異性体を両者とも含み、ラセミ化合物だけでなく、それぞれのエナンチオマーも含む。化合物が单一のエナンチオマーとして望まれる場合、それは、立体特異的な合成または最終生成物もしくは任意の慣用の中間体の分割により得ることができる。最終生成物、中間体または出発物質の分割は、当業界で公知のいずれの適切な方法によっても実施可能である。例えば、E. L. Eliel、S. H. WilenおよびL. N. Manderによる Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley-Interscience, 1994) を参照されたい。

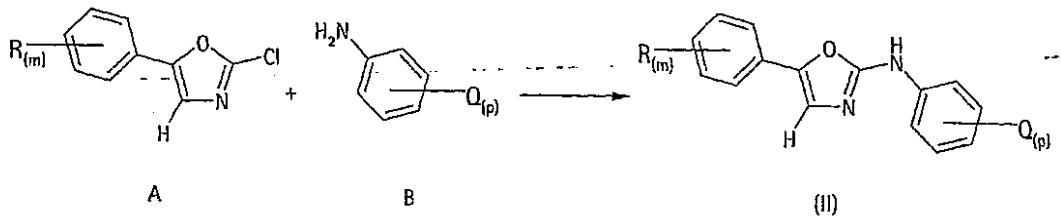
【 0 1 7 6 】

式(II) [式中、 $R_{(m)}$ および $Q_{(p)}$ は上記で定義したとおりである] の化合物は、スキーム 1 に示し、後記の実施例のセクションでさらに詳細に説明する縮合に従って調製できる。典型的には、一般式(II)の化合物の一般的な調製方法は、クロロ-オキサゾールAの適切なアニリンBによる処理を含む。この反応は、場合により、塩基で処理し、25 ~ 200 の温度まで加熱してもよい。 R 、 Q 、 m および p は、式(II)について上記で定義したとおりである。

[0 1 7 7]

スキーム1

【化 2 7】



【 0 1 7 8 】

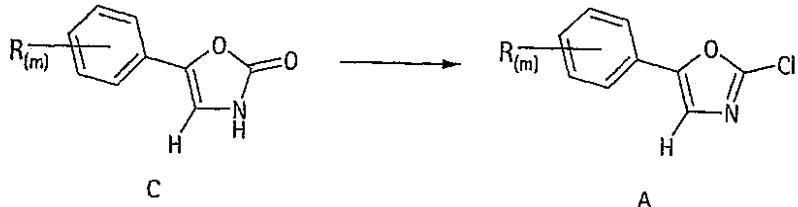
一般式Aの化合物は、文献で知られている種々の手順を用いて得ることができる。例えば、スキーム2では、一般式Aの化合物は、一般式Cのオキサゾリノンから、場合により塩基、相間移動触媒および熱の存在下で、典型的には約100℃で、そのオキサゾリノンを塩素化剤で処理することにより調製できる。好ましくは、塩素化剤は塩化チオニルまたはオキシ塩化リンなどである。塩基は、好ましくはジエチルアニリンなどのジアルキルアニリ

ンである。相間移動触媒は、好ましくはテトラ-エチルアンモニウムクロリドなどのテトラ-アルキルアンモニウムクロリドである。Rおよびmは、式(II)について上記で定義したとおりである。

【0179】

スキーム2

【化28】



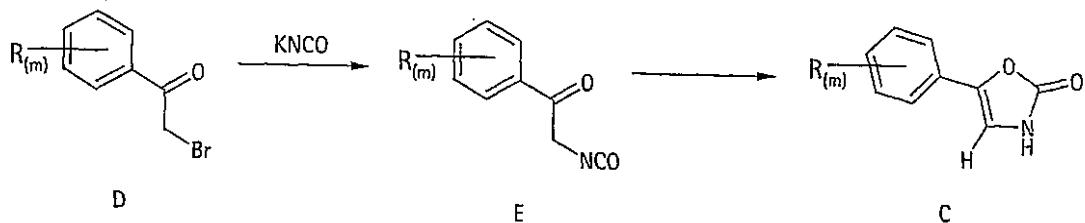
【0180】

一般式Cの化合物は、文献で知られている種々の手順を用いて得ることができる。スキーム3に示すように、一般式Dの-ブロモアセトフェノンのシアン化カリウムによる処理により、一般式Eのイソシアネートが得られ、これが環化して、一般式Cのオキサゾロンを得られる。Rおよびmは、式(II)について上記で定義したとおりである。

【0181】

スキーム3

【化29】



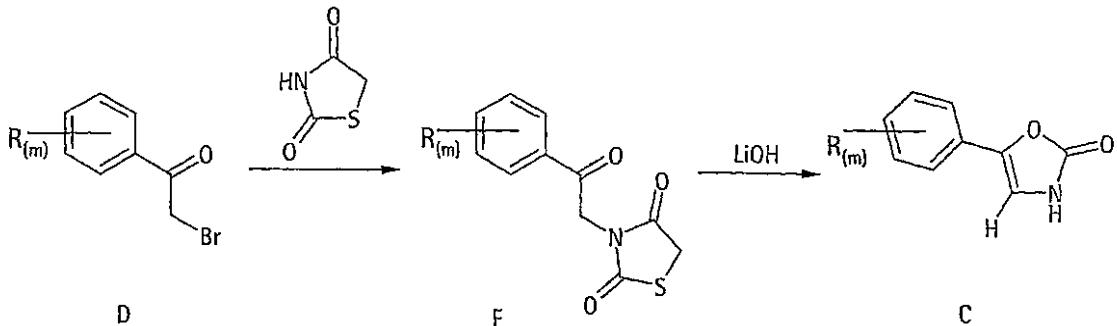
【0182】

あるいはまた、スキーム4に示すように、一般式Dの-ブロモアセトフェノンを、ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、チアゾリジンジオンで処理して、一般式Fの置換チアゾリジンジオンを得ることができる。この置換チアゾリジンジオンFは、水酸化リチウムで処理すると、再構成を受けて、一般式Cのオキサゾロンが生じる。Rおよびmは、式(II)について上記で定義したとおりである。

【0183】

スキーム4

【化30】



【0184】

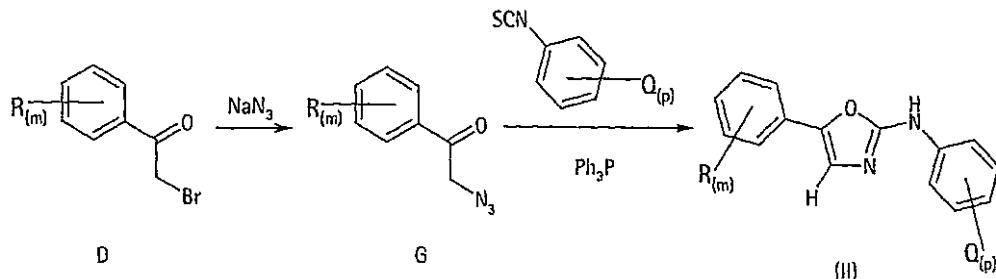
あるいはまた、スキーム5に示すように、一般式Dの-ブロモアセトフェノンを、低級アルコールなどの適当な溶媒中でアジ化ナトリウムで処理して、一般式Gの-アジドケト

ンを得ることができる。このアジドケトンを、トリフェニルホスフィンの存在下、適当なアリールイソチオシアネートで処理して、一般式(II)の化合物を直接得てもよい。R、Q_mおよびpは、式(II)について上記で定義したとおりである。

【0185】

スキーム5

【化31】



10

【0186】

式(II)のアニリン部分または構造Bに示すアニリンは、当業者に公知の多段階有機合成により得ることができる。次のスキームに、構造Bのアニリン(本発明の式(II)の化合物に包含される)を誘導するのに使用できる方法を示す。

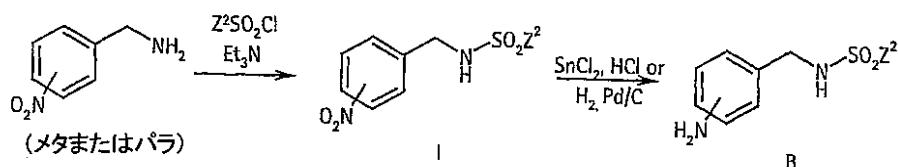
【0187】

スキーム6に示すように、適切に置換したメタ-またはパラ-ニトロベンジルアミンを、適切な条件下(例えはトリエチルアミン、ジクロロメタン)で、アルキル-またはアリール-スルホニルクロリドと縮合して、スルホニアミドIを得ることができる。Iのニトロ部分を、SnCl₂/濃HClまたはH₂ 10% Pd/Cのいずれかを用いて還元して、目的のアニリンBを得ることができる。本発明の他の実施形態は、スキーム6に示す方法によりアニリンから誘導できる。Z²は、式(I)および(II)について上記で記載したとおりである。

【0188】

スキーム6

【化32】



30

【0189】

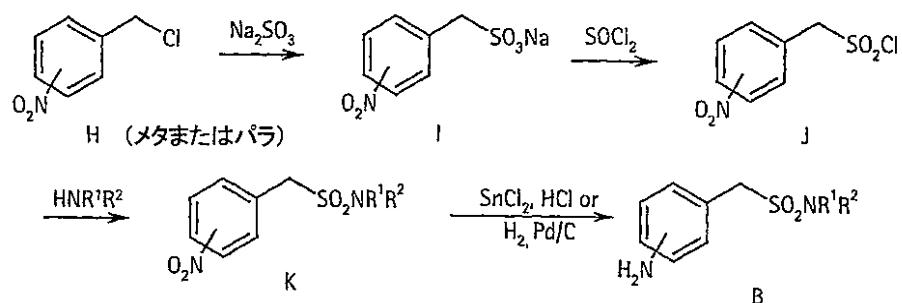
スキーム7に示すように、ニトロ置換ベンジルクロリドHは、高温で、H₂O/ジオキサン混合物中、Na₂SO₃との反応により、ベンジルスルホン酸ナトリウム塩Iへと変換できる。IをSOCl₂(触媒:DMF/CH₂Cl₂)で処理することにより、対応するスルホニルクロリドJが得られ、これをアミンで処理して、スルホニアミドKを得ることができる。K中のニトロ基の還元は、スキーム6で記載したのと同様にして行うことができる。R¹およびR²は、式(I)および(II)について上記で記載したとおりである。

【0190】

スキーム7

40

【化33】



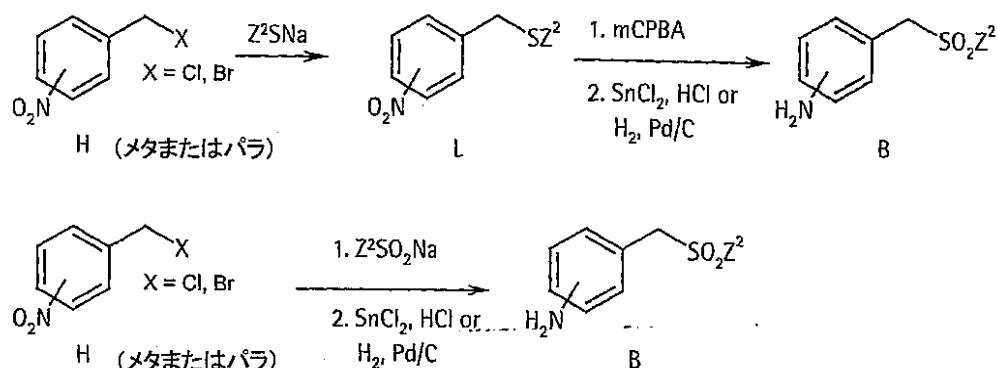
【0191】

スキーム8に、式(II)の化合物の調製に有用な他の構造Bのアニリンの合成を示す。適切なチオレートアニオンは、Hによる置換反応を受けて、硫化ベンジルLを与える。この硫化物を例えればmCPBAで酸化することにより、対応するスルホンを得、次にこれを還元して、目的のアニリンBを得ることができる。あるいはまた、アルキルハライドHを適当なスルフィン酸で処理して、対応するスルホンを得、次にこれを還元して、目的のアニリンBを得ることができる。Z²は、式(I)および(II)について上記で記載したとおりである。

【0192】

スキーム8

【化34】



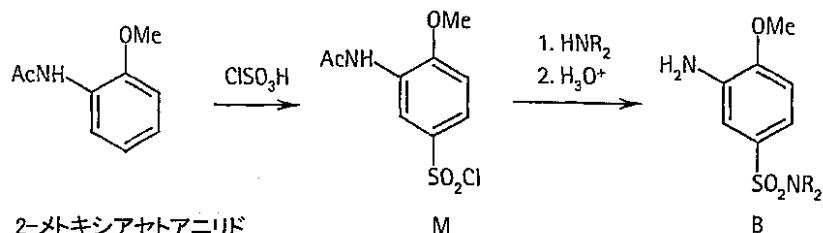
【0193】

スキーム9に、式(I)および(II)の化合物の調製に有用な他の構造Bのアニリンの合成を示す。2-メトキシアセトアニリドは、標準的な条件下でクロロスルホニル化を受けて、予想どおりのアリールスルホニルクロリドMを与える。Mをアミンでアミノ化してスルホンアミドを得、これを適切な条件下で加水分解して、目的のアニリンBを得ることができる。

【0194】

スキーム9

【化35】



【0195】

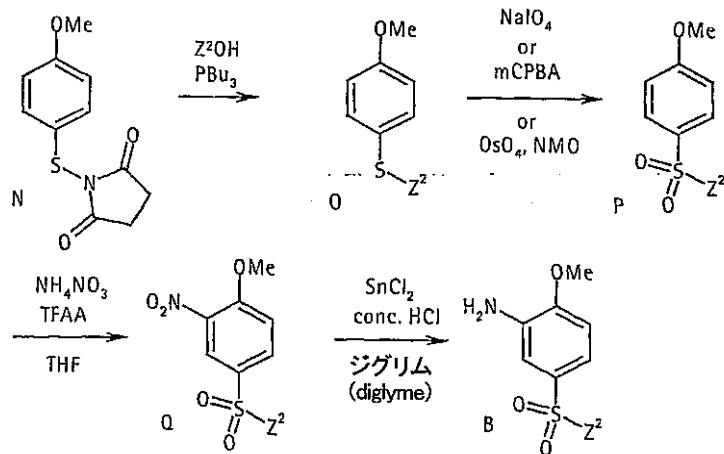
スキーム10に、式(I)および(II)の化合物の調製に有用な他の構造Bのアニリンの合成を示す。パラ-メトキシスルフェンイミドNは、従来技術に記載されているようにして調製で

きる。アルコールを用いたMitsunobu型置換により、フェニルスルフィドOを得る。（特定の場合、当業者であれば、同じフェニルスルフィドOがパラ-メトキシチオフェノキシドアニオンのアルキルハライドによるアルキル化により誘導できることが理解されよう。）スルフィドOを酸化して、スルホンPを得、これはニトロ化することにより、メトキシニトロスルホンQが得られる。上記で記載したように、QはアニリンBへと還元することができる。Z²は、式(I)および(II)について上記で記載したとおりである。

【0196】

スキーム10

【化36】



10

20

30

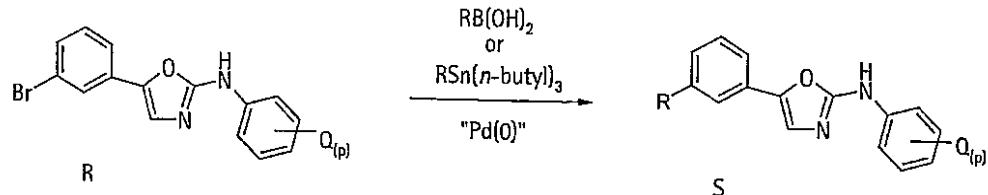
【0197】

スキーム11において、構造Sの化合物のR置換基は、構造Rの化合物とのSuzukiまたはStilleパラジウムカップリング反応により得ることができる。構造Rの化合物は、スキーム1～5の合成順序に従って調製でき、後記の実施例のセクションでさらに詳細に説明されている。R、Qおよびpは、式(III)について上記で定義したとおりである。

【0198】

スキーム11

【化37】



40

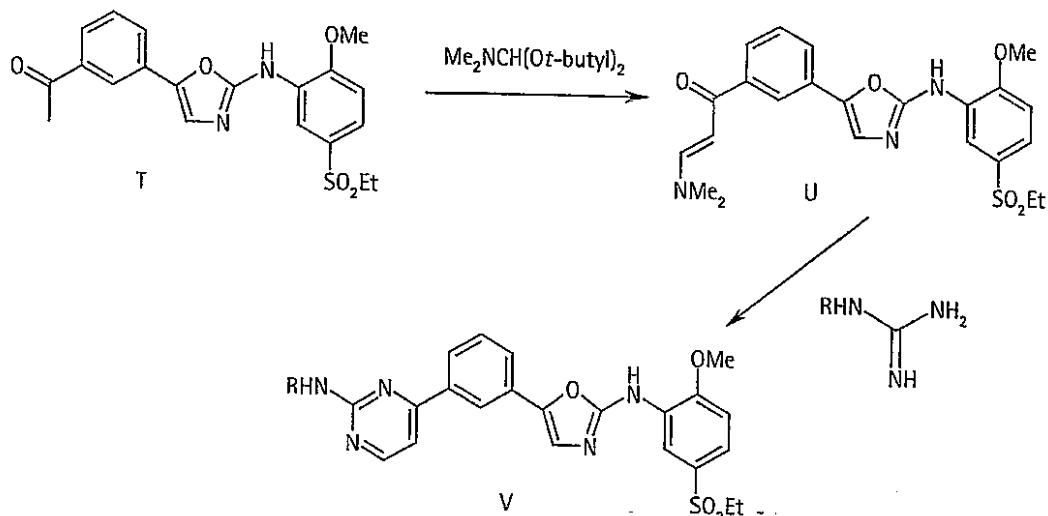
【0199】

スキーム12に、構造Vの置換ピリミジン誘導体の合成を示す。オキサゾール誘導体Tを、DMF中でジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタールと縮合させて、-ジメチルアミノエノンUを得た。これは、塩基性条件下で適切なアルキルグアニジンスルフェートで処理して、下記に示す置換ピリミジン誘導体Vを得ることができる。

【0200】

スキーム12

【化38】



10

【0201】

ここで、本発明の特定の実施形態を、単なる例示として説明する。例示の化合物について示す物理的データは、それらの化合物の割り当てられた構造と合致するものである。

【実施例】

【0202】

本明細書中で用いられる、これらのプロセス、スキームおよび実施例で用いる記号および規則は、例えばJournal of Biological ChemistryまたはJournal of the American Chemical Societyなどの現代の科学文献で用いられるものと一致するものとする。アミノ酸残基を示すのに、標準的な一文字または三文字の略語を一般に用いる。これらは、特に指示がない限り、L立体配置のものであるとみなす。特記されていない限り、全ての出発物質は、商業的供給元から入手し、さらなる精製を行わずに用いた。具体的には、実施例および明細書全体を通して、次の略語を用いることができる。

20

【0203】

g (グラム) ;	mg (ミリグラム) ;
L (リットル) ;	mL (ミリリットル) ;
μ L (マイクロリットル) ;	psi (平方インチあたりのポンド) ;
M (モル) ;	mM (ミリモル) ;
i. v. (静脈内) ;	Hz (ヘルツ) ;
MHz (メガヘルツ) ;	mol (モル) ;
mmol (ミリモル) ;	RT (周囲温度) ;
min (分) ;	h (時間) ;
mp (融点) ;	TLC (薄層クロマトグラフィー) ;
Tr (保持時間) ;	RP (逆相) ;
MeOH (メタノール) ;	i-PrOH (イソプロパノール) ;
TEA (トリエチルアミン) ;	TFA (トリフルオロ酢酸) ;
TFAA (トリフルオロ酢酸無水物) ;	THF (テトラヒドロフラン) ;
DMSO (ジメチルスルホキシド) ;	EtOAc (酢酸エチル) ;
DME (1,2-ジメトキシエタン) ;	DCM (ジクロロメタン) ;
DCE (ジクロロエタン) ;	DMF (N,N-ジメチルホルムアミド) ;
DMPU (N,N'-ジメチルプロピレン尿素) ;	CDI (1,1-カルボニルジイミダゾール) ;
IBCF (イソブチルクロロホルムート) ;	HOAc (酢酸) ;
HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド) ;	HOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ;
Et ₂ O (ジエチルエーテル) ;	EDC (エチルカルボジイミド塩酸塩) ;
BOC (tert-ブチルオキシカルボニル) ;	FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル) ;
DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) ;	CBZ (ベンジルオキシカルボニル) ;
Ac (アセチル) ;	atm (気圧) ;
TMSE (2-(トリメチルシリル)エチル) ;	TMS (トリメチルシリル) ;
TIPS (トリイソプロピルシリル) ;	TBS (t-ブチルジメチルシリル) ;
DMAP (4-ジメチルアミノピリジン) ;	Me (メチル) ;
OMe (メトキシ) ;	Et (エチル) ;
Et (エチル) ;	tBu (tert-ブチル) ;
HPLC (高圧液体クロマトグラフィー) ;	
BOP (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリンジニル)ホスフィン酸クロリド) ;	
TBAF (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド) ;	
mCPBA (メタ-クロロ過安息香酸) ;	

エーテルまたはEt₂Oについていう場合は全て、ジエチルエーテルのことであり；ブラインとは、NaClの飽和水溶液をいう。特に指示がない限り、全ての温度は（摂氏）で表わす。全ての反応は、特に明記されていない限り、不活性雰囲気下でRTにて行った。

【0204】

¹H NMR (後記のH NMRまたは⁺¹H NMR)スペクトルは、Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400装置またはGeneral Electric QE-300で記録した。化学シフトは百万分の1 (ppm、単位)で表わす。カップリング定数はヘルツ (Hz)の単位とする。分裂パターンは見かけの倍数で記載し、s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、m (多重項)、br (ブロード)として割り当てる。

【0205】

低分解能質量スペクトル (MS) は、JOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102またはSCIEX-APIii i スペクトロメーターで記録した。高分解能MSは、JOEL SX-102Aスペクトロメーターを用いて得た。全ての質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 下、化学イオノ化 (CI) 下、大気圧化学イオノ化 (APCI) 下、電子衝撃 (EI) 下で、または高速原子衝撃 (FAB) 法により得た。赤外 (IR) スペクトルは、1 mmのNaClセルを用いてNicolet 510 FT-IRスペクトロメーターで得た。全ての反応は、薄層クロマトグラフィーにより0.25 mm

10

20

30

40

50

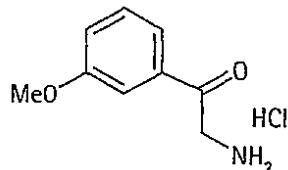
E Merckシリカゲルプレート(60F-254)でモニターし、UV光、リンモリブデンの5%エタノール溶液またはp-アニスアルデヒド溶液を用いて視覚化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(230~400メッシュ、Merck)で行った。旋光は、Perkin Elmer Model 241旋光計を用いて得た。融点は、Mel-Temp II装置を用いて測定し、補正は行わなかった。

【0206】

中間体1a

2-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン-HClの調製

【化39】



10

【0207】

2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン(5g、0.022mol)およびジホルミルアミドナトリウム(2.5g、0.026mol)の懸濁液を、アセトニトリル(12.5mL)中でRTにて18時間攪拌した。続いて、反応物を70まで温め、濾過し、温アセトニトリルで濯いだ。濾液を減圧下で濃縮して、5.28gのコハク色の油状物を得、これをRTで放置すると固化した。得られた固体を1M HCl(50mL)に懸濁し、RTで18時間攪拌した。混合物をジエチルエーテル(50mL)で希釈し、RTで1時間攪拌した。減圧濾過により固体を回収し、減圧オーブン内で70にて乾燥して、標題化合物(3.0g、68%)を白色粉末として得た。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 3.84(s, 3H), 4.59(s, 2H), 7.30(dd, J₁=8.15, J₂=2.65, 1H), 7.50(m, 2H), 7.60(d, J=8.06, 1H), 8.34(s, 3H)。MS(ES+, m/z)=166(m+H)⁺。

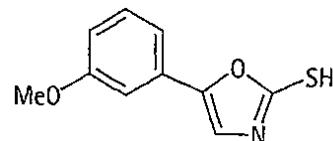
20

【0208】

中間体1b

5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-チオールの調製

【化40】



30

【0209】

水(5mL)中の炭酸ナトリウム(1.98g、0.016mol)の溶液を、エタノール(20mL)中の中間体1a(3.01g、0.015mol)と二硫化炭素(2.3g、0.030mol)の混合物にゆっくり添加した。80で18時間攪拌した後、反応物を冷却し、氷酢酸(5mL)で処理し、さらに15分間攪拌した。固体を減圧濾過により回収し、エタノールで濯ぎ、風乾して、標題化合物(1.75g、56%)を得た。¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO): 3.79(s, 3H), 6.92(dd, J₁=7.90, J₂=2.13, 1H), 7.16(m, 2H), 7.36(t, J=7.97, 1H), 7.90(s, 1H), 13.33(s, 1H)。MS(ES-, m/z)=206(m-H)⁻。

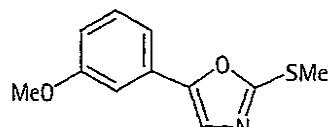
40

【0210】

中間体1c

5-(3-メトキシフェニル)-2-(メチルチオ)-1,3-オキサゾールの調製

【化41】



50

【0211】

ヨウ化メチル (0.82 g、5.8mmol) を、THF (5.0mL) およびDMF (2.5mL) 中の中間体1b (1.01 g、4.8mmol) と K_2CO_3 (0.66 g、4.8mmol) の混合物にゆっくり添加した。RTで1.5時間攪拌した後、反応物を H_2O (50mL) で希釈し、EtOAc (3回×25mL) で洗浄した。合わせた有機層を H_2O (2回×25mL) およびブライン (25mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (0.97 g、91%) を固体として得た。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 2.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.91 (dd, $J_1=7.87$, $J_2=2.93$, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.22 (d, $J=7.69$, 1H), 7.35 (t, $J=7.97$, 1H), 7.72 (s, 1H)。MS (ES+, m/z) = 222 (m+H)⁺。

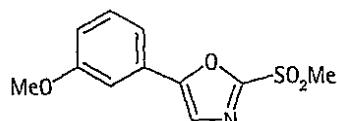
【0212】

中間体1d

10

5-(3-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化42】



【0213】

ジクロロメタン (15mL) 中の中間体1c (1.40 g、6.3mmol) の溶液を、固体mCPBA (75%) (3.35 g、14.6mmol) でゆっくり処理した。反応物をRTで1時間攪拌した後、それを濾過し、ジクロロメタンで濯いだ。濾液をEtOAc (100mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/EtOAc (1:1) を用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (1.21 g、76%) を白色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 3.58 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.06 (d, $J=8.06$, 1H), 7.41 (m, 3H), 8.09 (s, 1H)。MS (ES+, m/z) = 254 (m+H)⁺。

20

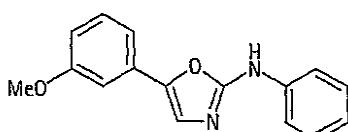
【0214】

実施例1

5-(3-メトキシフェニル)-N-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化43】

30



【0215】

中間体1d (0.82 g、3.23mmol) とアニリン (0.60 g、6.47mmol) の混合物を、100まで1.5時間加熱した。冷却した後、混合物をイソプロパノールで希釈した。標題化合物を減圧濾過により回収して、白色固体 (0.20 g、23%)を得た。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 3.79 (s, 3H), 6.84 (dd, $J_1=8.15$, $J_2=1.74$, 1H), 6.94 (t, $J=7.32$, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.06$, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.63 (dd, $J_1=8.61$, $J_2=1.10$, 2H), 10.30 (s, 1H)。MS (ES+, m/z) = 267 (m+H)⁺。

40

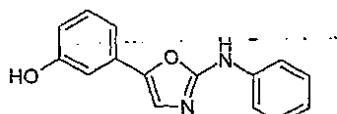
【0216】

実施例2

3-(2-アニリノ-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール

【化44】

40



【0217】

50

ジクロロメタン(5mL)中の実施例1の標題化合物(0.110g、0.41mmol)の溶液を、三臭化ホウ素(0.516g、2.06mmol)で慎重に処理した。1時間攪拌した後、反応物を氷上に慎重に注いだ。氷が溶けた後、混合物を酢酸エチル(2回×250mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題化合物をRTにて減圧下で乾燥して、明褐色固体(1.13g、47%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 6.74 (dd, J₁=8.1, J₂=2.2, 1H), 6.99 (d, J=2, 1H), 7.05 (d, J=7.9, 1H), 7.21 (t, J=7.9, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.48 (bs, 1H)。

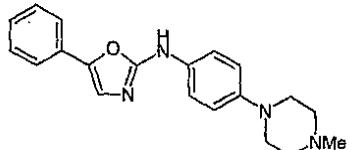
【0218】

実施例3

N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

10

【化45】



【0219】

水素化ナトリウム(鉱油中60%、0.51g、0.013mol)を、無水THF(8mL)中に窒素雰囲気下で懸濁した。懸濁液を4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-アニリン(0.23g、1.0mmol)および2-クロロ-5-フェニル-1,3-オキサゾール(0.19g、1.0mmol)で処理し、60まで加熱し、18時間攪拌した。反応物をRTまで冷却し、メタノール(10滴)で反応停止させた。シリカゲルを添加し、溶媒を減圧下で蒸発乾固し、ジクロロメタン中の10%メタノールを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(0.10g、31%)を溶出させた。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 2.21 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 6.91 (d, J=8.97, 2H), 7.24 (t, J=7.32, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.97, 2H), 7.55 (d, J=7.51, 2H), 9.99 (s, 1H)。MS (ES+, m/z) = 335 (m+H)⁺。

20

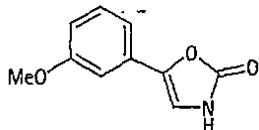
【0220】

中間体4a

5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール2(3H)-オンの調製

30

【化46】



【0221】

無水DMF(175mL)中の2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノン(40.0g、0.18mol)およびチアゾリジンジオン(24.5g、0.21mol)の溶液をK₂CO₃(36.2g、0.26mol)で処理し、RTで1.5時間攪拌した。反応混合物を氷水(1.7L)にゆっくり注いだ。得られた桃色の固体を濾過により回収し、水(200mL)で洗浄した。(過剰の水は吸引により除去した)。濾過ケーキを、水酸化リチウム水和物(29.3g、0.7mol)の水溶液(350mL)およびTHF(350mL)中で、RTにて30分間攪拌した。氷水(700mL)を添加した後、この懸濁液を、水(1.7L)中の酢酸(40mL、0.70mol)の攪拌溶液にゆっくり注いだ。得られた黄褐色の固体を濾過により回収し、水(500mL)で洗浄し、減圧乾燥して、標題化合物(23.8g、72%)を得た。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 3.80 (s, 3H), 6.86 (dd, 1H, J₁=8.1, J₂=2.4 Hz), 7.05 (bs, 1H), 7.09 (d, 1H, J=7.8), 7.33 (t, 1H, J=8.1), 7.54 (s, 1H)。

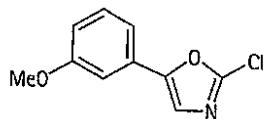
40

【0222】

中間体4b

2-クロロ-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化47】



【0223】

中間体4a(10.0 g、0.05 mol)と無水テトラエチルアンモニウムクロリド(20 g、0.12 mol)を合わせたものを、無水アセトニトリル(100 mL)にRTにて窒素下で溶解させた。この溶液をジエチルアニリン(8.4 mL、7.8 g、0.05 mol)で処理し、続いてオキシ塩化リン(29 mL、48.0 g、0.31 mol)を滴下した。混合物を4日間にわたり還流加熱した。反応混合物をRTまで冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣をCHCl₃(200 mL)に溶解し、氷(50 g)と共に15分間攪拌した。有機層を分離した後、水層を追加のCHCl₃(3回×30 mL)で洗浄した。合わせた有機層を水(3回×50 mL)、飽和重炭酸ナトリウムおよびブライインで逆洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルのパッドで濾過し、蒸発させたところ、橙色の油状物が残った。この油状物をバルブ間蒸留(bulb-to-bulb distillation)により精製して、標題化合物(9.77 g、90%)を透明な油状物として得た。これはRTで固化した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 3.76(s, 3H), 6.92(dd, J₁=8.3, J₂=2.5, 1H), 7.17(s, 1H), 7.19(d, J=6.8, 1H), 7.34(t, J=8.3), 7.76(s, 1H)。MS(APCI, m/z)=209(m+1)。

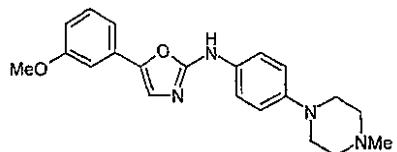
10

20

【0224】

実施例4
5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化48】



【0225】

30

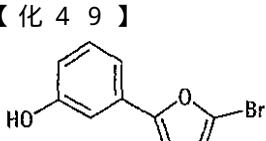
水素化ナトリウム(鉱油中60%、0.25 g、6.3 mmol)を無水THF(4 mL)に窒素下で懸濁した。懸濁液に、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-アニリン(0.096 g、0.5 mmol)および中間体4b(0.105 g、0.5 mmol)を添加した。得られた混合物を60°で18時間攪拌した。反応物をRTまで冷却した後、メタノール(10滴)を慎重に添加して、残存する水素化ナトリウムを破壊した。シリカゲルを添加し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をジクロロメタン中の10%メタノールを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(0.06 g、31%)を黄褐色の固体として溶出させた。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 9.96(s, 1H), 7.42(d, J=9.0, 2H), 7.38(s, 1H), 7.27(t, J=8.0, 1H), 7.09(d, J=7.9, 1H), 7.04(s, 1H), 6.86(d, J=8.9, 2H), 6.77(dd, J₁=8.2, J₂=2.3 Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 2.99(m, 4H), 2.40(m, 4H), 2.16(s, 3H)。MS(APCI, m/z)=365(m+1)。

40

【0226】

中間体5a
2-ブロモ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化49】



【0227】

50

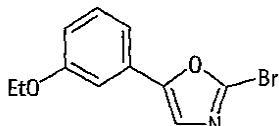
三臭化ボロン (5.0mL、13.25g、53mmol) を無水ジクロロメタン (50mL) 中の2-ブロモ-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール (2.1g、10mmol) の搅拌溶液に、RTにて窒素下で滴下した。反応混合物を約1時間搅拌し、次に氷上に慎重に注いだ。氷が溶けた後、混合物を酢酸エチル (2回×250mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体を濾過により回収し、減圧乾燥して、明褐色の固体 (1.13g、47%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 6.74 (d, J₁=8.1, J₂=2.2, 1H), 6.99 (d, J=2, 1H), 7.05 (d, J=7.9, 1H), 7.21 (t, J=7.9, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.48 (bs, 1H)。

【0228】

中間体5b

2-ブロモ-5-(3-エトキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化50】



【0229】

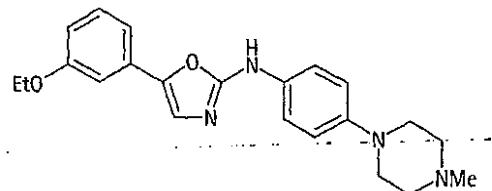
無水DMSO (2mL) 中の中間体5a (0.25g、1.0mmol)、ヨードエタン (0.2mL、0.39g、2.5mmol) およびK₂CO₃ (0.37g、2.7mmol) の混合物を、RTで約24時間搅拌した。水 (25mL) を添加した後、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させたところ、油状物が残った。ヘキサン中の5%酢酸エチルを溶離液として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (0.14g、52%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.28 (t, J=7, 3H), 4.02 (q, J=7, 2H), 6.90 (dd, J=8, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.33 (t, J=8, 1H), 7.73 (s, 1H)。MS (APCI, m/z) = 267, 269。

【0230】

実施例5

5-(3-エトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化51】



【0231】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.94 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.9, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (t, J=8.0, 1H), 7.06 (d, J=7.7, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (d, J=9.0, 2H), 6.75 (dd, J₁=8.1, J₂=2.2, 1H), 4.00 (q, J=7.0, 2H), 2.99 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.0, 3H)。MS (APCI, m/z) = 379 (m+1)。

【0232】

特に指示がない限り、実施例3～5の標題化合物の合成について述べた共通手順に従つて、実施例6～99の化合物を調製した。当業者であれば、これらの実施例の合成が上記のスキーム1～4に示されていることが容易に理解されよう。これらの実施例を特徴付けるNMRデータは、塩の形態または遊離塩基の形態のいずれかを示すものである。

【0233】

実施例6

N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

10

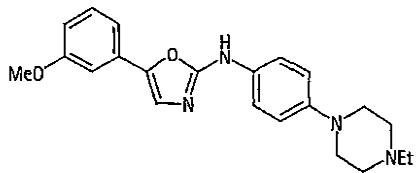
20

30

40

50

【化52】



【0234】

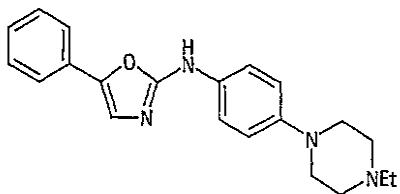
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.02 (t, J=7.05, 2H), 2.36 (d, J=7.5, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.97, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.27 (t, J=7.97, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.97, 2H), 9.95 (s, 1H). 10

【0235】

実施例7

N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化53】



20

【0236】

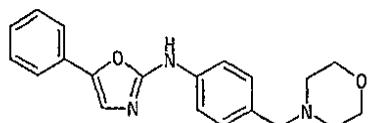
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.03 (t, J=7.05, 1H), 3.00 (s, 2H), 6.86 (d, J=8.97, 1H), 7.19 (t, J=7.14, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.97, 1H), 7.50 (d, J=7.51, 1H), 9.95 (s, 1H).

【0237】

実施例8

N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化54】



30

【0238】

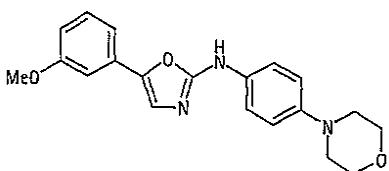
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.32 (s, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.42 (t, J=7.78, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.24, 3H), 10.28 (s, 1H).

【0239】

実施例9

5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化55】



40

【0240】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.97 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 6.77 (d, J=10.62, 1H), 6.87 (d, J=8.97, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.51, 1H), 7.27 (t, J=7.97, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.97, 1H), 9.98 (s, 1H).

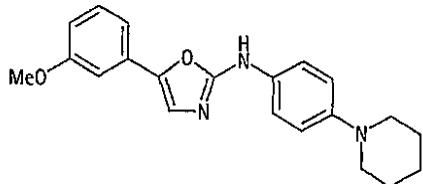
【0241】

50

実施例 10

5-(3-メトキシフェニル)-N-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化 5 6】



【0242】

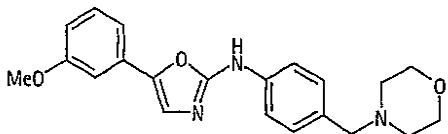
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.44 (s, 1H), 1.56 (s, 2H), 2.97 (d, J=5.31, 2H), 3.74 (s, 1H), 6.76 (dd, J₁=8.06, J₂=2.20, 1H), 6.85 (d, J=8.42, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.51, 1H), 7.27 (t, J=8.15, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.79, 1H), 9.93 (s, 1H)。

【0243】

実施例 11

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化 5 7】



【0244】

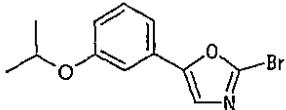
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.27 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 6.79 (d, J=8.79, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.87, 1H), 7.18 (d, J=7.87, 2H), 7.28 (t, J=7.87, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.87, 2H), 10.24 (s, 1H)。

【0245】

中間体 12a

2-ブロモ-5-(3-イソプロポキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化 5 8】



【0246】

中間体 5bに記載されているのと同様にして、中間体 5a (0.25 g、1mmol) および 2-ヨードプロパン (0.25 g、1.5mmol) から、標題化合物を油状物として得た (0.16 g、56%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.22 (d, J=5.8, 6H), 4.64 (hept, J=5.8, 1H), 6.90 (d, J₁=9.5, J₂=2.3, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.32 (t, J=7.9, 1H), 7.74 (s, 1H)。 MS (APCI, m/z) = 281, 283 (m+1)。

【0247】

実施例 12

5-(3-イソプロポキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

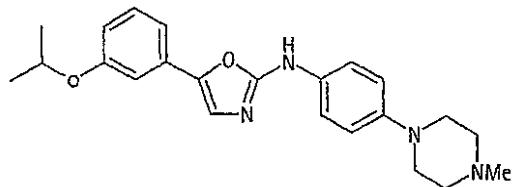
10

20

30

40

【化59】



【0248】

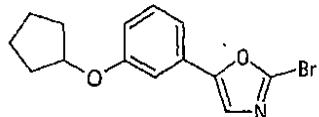
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.93 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.2, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.9, 1H), 7.04 (d, J=7.9, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (d, J=9.2, 2H), 6.74 (dd, J₁=8.2, J₂=2.2, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.99 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.0, 6H). MS (APCI, m/z) = 393 (m+1).

【0249】

中間体13a

2-ブロモ-5-(3-シクロペンチルオキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化60】



20

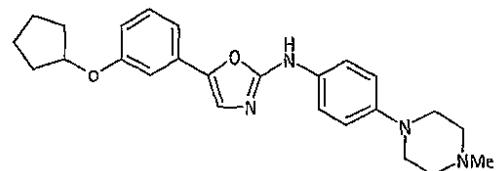
【0250】

中間体5bに記載されているのと同様にして、中間体5a(0.25 g、1mmol)およびヨードシクロペンタン(0.29 g、1.5mmol)から、標題化合物を油状物として得た(0.17 g、54%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.5-2.0 (m, 8H), 4.84 (m, 1H), 6.88 (dd, J₁=8.2, J₂=2.3, 1H), 7.13 (d, J=2, 1H), 7.16 (d, J=7.9, 1H), 7.32 (t, J=7.8, 1H), 7.74 (s, 1H). MS (APCI, m/z) = 307, 309 (m+1)。

実施例13

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化61】



30

【0251】

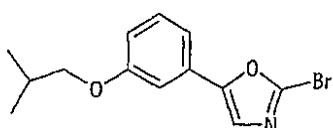
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.92 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.9, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (t, J=7.9, 1H), 7.04 (d, J=7.7, 1H), 7.00 (t, J=2.0, 1H), 6.86 (d, J=9.0, 2H), 6.73 (dd, J₁=8.3, J₂=2.4, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.99 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.48-1.74 (m, 6H). MS (APCI, m/z) = 419 (m+1).

【0252】

中間体14a

2-ブロモ-5-(3-イソブロキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化62】



40

【0253】

中間体5bに記載されているのと同様にして、中間体5a(0.25 g、1mmol)およびヨード

50

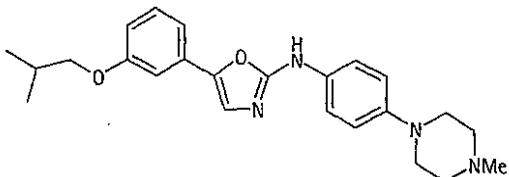
イソブタン (0.29 g、1.5mmol) から、標題化合物を固体として得た (65.0mg、19%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 0.94 (d, J=7.8, 6H), 1.97 (m, 1H), 3.75 (d, J=6.6, 1H), 6.92 (dd, J₁=8.1, J₂=2.2, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.9, 1H), 7.75 (s, 1H)。 MS (APCI, m/z) = 296, 298 (m+1)。

【0254】

実施例14

5-(3-イソブトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化63】



10

【0255】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.94 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.9, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (t, J=8.0, 1H), 7.07 (d, J=8.0, 1H), 7.03 (t, J=2.0, 1H), 6.86 (d, J=9.0, 2H), 6.76 (dd, J₁=8.1, J₂=2.0, 1H), 3.72 (d, J=6.6, 2H), 2.99 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.6, 6H)。 MS (APCI, m/z) = 407 (m+1)。

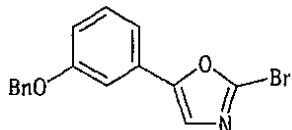
20

【0256】

中間体15a

2-ブロモ-5-(3-ベンジルオキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化64】



【0257】

中間体5bに記載されているのと同様にして、中間体5a (0.25 g、1mmol) およびベンジルブロミド (0.25 g、1.5mmol) から、標題化合物 (90.0mg、27%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 5.11 (s, 2H), 7.0 (dd, J₁=8.2, J₂=2.4, 1H), 7.22 (d, J=7.8, 1H), 7.3-7.5 (m, 7H), 7.77 (s, 1H)。 MS (APCI, m/z) = 330, 332 (m+1)。

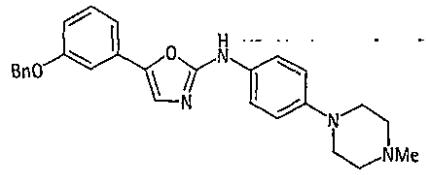
30

【0258】

実施例15

5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化65】



40

【0259】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.95 (s, 1H), 7.26-7.45 (m, 9H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.9, 1H), 6.82-6.88 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。 MS (APCI, m/z) = 441 (m+1)。

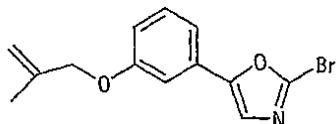
【0260】

中間体16a

2-ブロモ-5-(3-(2-メチルプロパ-2-エニル)オキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

50

【化66】



【0261】

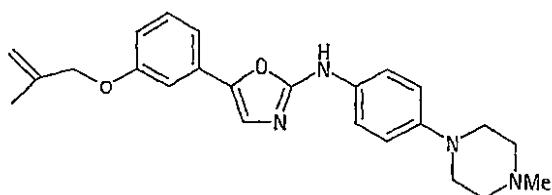
中間体5bに記載されているのと同様にして、中間体5a(0.2g、1mmol)および3-ブロモ-2-メチルプロペニ(0.2mL、2mmol)から、標題化合物(0.24g、95%)を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.73 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 6.94 (dd, J₁=8.1, J₂=2.2, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.34 (t, J=8.2, 1H), 7.76 (s, 1H)。MS (APCI, m/z) = 250, 252 (m+1)。

【0262】

実施例16

N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-{3-[(2-メチルプロパ-2-エニル)オキシ]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化67】



20

【0263】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.94 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.1, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.9, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.86 (d, J=9.1, 2H), 6.79 (d, J=7.6, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.99 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。MS (APCI, m/z) = 405 (m+1)。

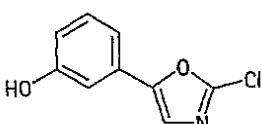
【0264】

中間体17a

2-クロロ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

30

【化68】



【0265】

窒素雰囲気下で、無水ジクロロメタン(180mL)中の中間体4b(7.7g、37mmol)の溶液を、三臭化ホウ素(18mL、47.7g、0.19mol)でシリングにより0°にて5分間かけて処理し、添加の間、その三臭化ホウ素をピペットティングによりフラスコの内側に接触させた。30分間攪拌した後、反応物をRTまで温め、さらに2時間攪拌した。混合物を氷水(約700mL)に注ぎ、攪拌した。氷が溶けた後、K₂CO₃(56g、0.400mol)をゆっくり添加し、続いて酢酸エチル(300mL)を添加した。RTで30分間攪拌した後、有機層を分離し、水層を追加の酢酸エチル(3回×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中の30%酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(5.45g、75%)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 6.75 (dd, J₁=8.1, J₂=2.2, 1H), 6.99 (d, J=2.1, 1H), 7.06 (d, J=7.7, 1H), 7.22 (t, J=8.1, 1H), 7.67 (s, 1H), 9.7 (s, 1H)。MS (APCI, m/z) = 196 (m+1)。

40

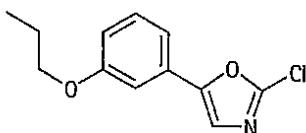
【0266】

中間体17b

50

2-クロロ-5-(3-プロポキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化69】



【0267】

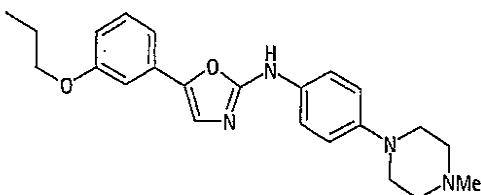
中間体5bに記載されているのと同様にして、中間体17b(0.2g、1mmol)および1-ヨードプロパン(0.2mL、2mmol)から、標題化合物(0.2g、86%)を油状物として得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 0.94(t, J=7.4, 3H), 1.7(hex, J=7.2, 2H), 3.93 t, J=6.5, 2H), 6.93(dd, J₁=9.9, J₂=2.4, 1H), 7.2(m, 2H), 7.33(t, J=7.9, 1H), 7.77(s, 1H)。MS(APCI, m/z)=238(m+1)。

【0268】

実施例17

N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-プロポキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化70】



20

【0269】

¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 0.94(t, J=7.32, 2H) 1.69(m, 1H), 2.17(s, 2H), 2.99(s, 2H), 3.91(t, J=6.41, 1H), 6.76(d, J=8.42, 1H), 6.86(d, J=8.97, 1H), 7.05(m, 1H), 7.25(t, J=7.96, 1H), 7.38(s, 1H), 7.42(d, J=8.97, 1H), 9.94(s, 1H)。

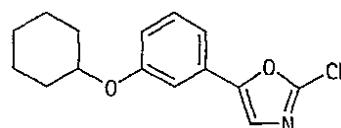
【0270】

中間体18a

30

2-クロロ-5-(3-シクロヘキシルオキシフェニル)-1,3-オキサゾールの調製

【化71】



【0271】

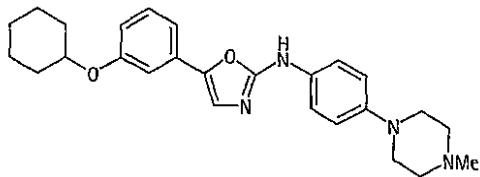
窒素下にある無水THF(2mL)中の中間体17a(0.2g、1mmol)の攪拌溶液を、シクロヘキサノール(0.15g、1.5mmol)、トリフェニルホスフィン(0.39g、1.5mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(0.24mL、0.26g、1.5mmol)で処理した。混合物をRTで30分間攪拌した後、追加量のシクロヘキサノール(0.15g、1.5mmol)、トリフェニルホスフィン(0.39g、1.5mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(0.24mL、0.26g、1.5mmol)を添加し、1時間攪拌した。反応物にシリカゲルを添加し、溶媒を減圧下で蒸発させた。ヘキサン中の5%酢酸エチルによるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(0.249g、90%)を無色の油状物として得た。

【0272】

実施例18

5-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化72】



【0273】

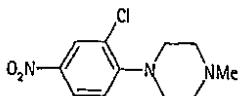
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.19 (m, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.44 (m, J₁=4.85, J₂=4.85, 4H), 3.03 (m, 4H), 4.37 (m, 1H), 6.82 (dd, J₁=8.33, J₂=2.65, 1H), 6.90 (d, J=9.16, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.29 (t, J=7.97, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.97, 2H), 9.96 (s, 1H)。MS (ES+, m/z) = 433 (m+H)⁺。

【0274】

中間体19a

1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジンの調製

【化73】



【0275】

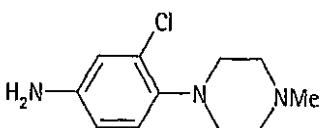
3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン (2.0 g、11.4mmol) を、無水DMSO (8 mL) 中の K₂CO₃ (1.6 g、11.4mmol) およびN-メチルピペラジン (1.3mL、1.17 g、11.4mmol) の攪拌懸濁液に添加し、100℃で1時間加熱した。反応物を約50℃まで冷却し、氷水 (300mL)に注いだ。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧乾燥して、標題化合物 (2.43 g、84%)を得た。

【0276】

中間体19b

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンの調製

【化74】



【0277】

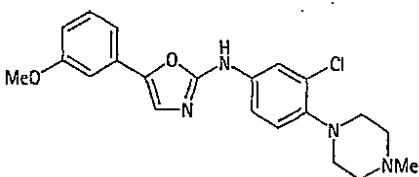
RTにある2N HCl (35mL) 中の1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (2.43 g、9.5mmol) の攪拌溶液に、塩化スズ(II) (7.2 g、38mmol)を添加した。1時間後、固体を濾過により回収し、1N NaOH水溶液 (300mL)に溶解した。水性溶液を酢酸エチルで抽出した (3回×50mL)。合わせた有機層をブライൻで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、標題化合物 (2.02 g、95%)を得た。

【0278】

実施例19

N-[3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化75】



10

20

30

40

50

【0279】

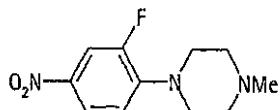
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.23 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.84 (dd, J₁=8.51, J₂=2.29, 1H), 7.10 (d, J=2.20, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.33 (t, J=7.97, 1H), 7.45 (dd, J₁=8.79, J₂=2.56, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.81 (d, J=2.56, 1H), 10.37 (s, 1H)。

【0280】

中間体20a

1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジンの調製

【化76】



10

【0281】

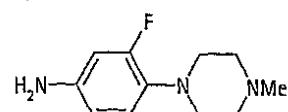
実施例19aに記載されているのと同様にして、3,4-ジフルオロニトロベンゼン (1.4mL、2.01 g、12.5mmol) から、標題化合物 (2.0 g、67%)を得た。

【0282】

中間体20b

3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンの調製

【化77】



20

【0283】

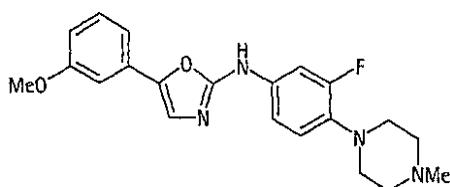
実施例19bに記載されているのと同様にして、中間体20a (2 g、8.4mmol) から、標題化合物 (1.48 g、84%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.14 (s, 3H), 2.40 (bs, 4H), 2.70 (bs, 4H), 4.90 (bs, 2H), 6.24 (m, 2H), 6.69 (t, J=8.6, 1H)。

【0284】

実施例20

N-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化78】



30

【0285】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.23 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.84 (d, J=8.06, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.10 (d, J=2.56, 1H), 7.15 (d, J=8.06, 1H), 7.25 (dd, J₁=8.51, J₂=1.74, 1H), 7.33 (t, J=7.97, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (dd, J₁=15.01, J₂=2.56, 1H), 10.34 (s, 1H)。

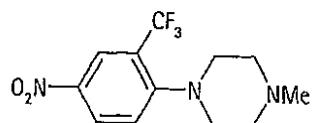
40

【0286】

中間体21a

1-メチル-4-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジンの調製

【化79】



【0287】

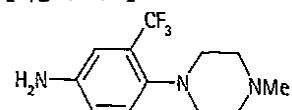
実施例19aに記載されているのと同様にして、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン(1.3mL、1.98g、9.6mmol)から、標題化合物(2.2g、90%)を得た。

【0288】

中間体21b

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミンの調製

【化80】



【0289】

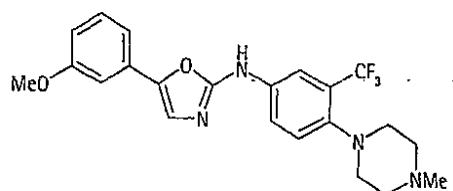
実施例19bに記載されているのと同様にして、中間体21a(2.22g、8.6mmol)から、標題化合物(1.82g、82%)を得た。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 2.13 (s, 3H), 2.4 (bs, 4H), 2.6 (bs, 4H), 5.27 (bs, 2H), 6.70 (dd, J₁=8.6, J₂=2.7, 1H), 6.74 (d, J=2.7, 1H), 7.16 (d, J=8.6, 1H)。 20

【0290】

実施例21

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化81】



【0291】

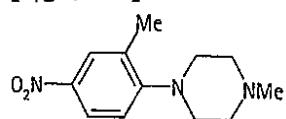
¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 2.22 (s, 2H), 2.80 (t, J=4.58, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.11 (dd, J₁=2.29, J₂=1.56, 1H), 7.16 (dd, J₁=7.78, J₂=1.19, 1H), 7.34 (t, J=8.06, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.79, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.06 (d, J=2.56, 1H), 10.59 (s, 1H)。 30

【0292】

中間体22a

1-メチル-4-[4-ニトロ-2-メチルフェニル]ピペラジンの調製

【化82】



【0293】

実施例19aに記載されているのと同様にして、2-フルオロ-5-ニトロトルエン(2.0g、12.9mmol)から、標題化合物1.44g(47%)を得た。

【0294】

中間体22b

10

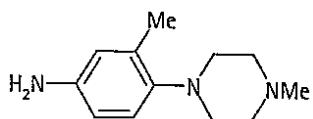
30

40

50

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-メチルフェニルアミンの調製

【化83】



【0295】

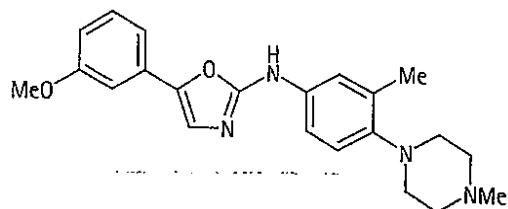
実施例19bに記載されているのと同様にして、1-メチル-4-[4-ニトロ-2-メチルフェニル]ピペラジン(1.44g、6.1mmol)から、標題化合物1.19g(95%)を得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 2.19(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.4(bs, 4H), 2.9(bs, 4H), 7.06(d, J=8.4, 1H), 7.95(m, 2H)。

【0296】

実施例22

5-(3-メトキシフェニル)-N-[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化84】



【0297】

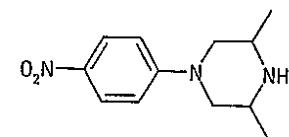
¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 2.22(d, J=1.65, 4H), 2.78(t, J=4.49, 3H), 3.79(s, 2H), 6.82(dd, J₁=7.87, J₂=2.38, 1H), 6.99(d, J=8.42, 1H), 7.09(d, J=3.85, 1H), 7.14(d, J=7.87, 1H), 7.32(t, J=7.96, 1H), 7.40(m, 2H), 7.44(s, 1H), 10.07(s, 1H)。

【0298】

中間体23a

3,5-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペラジンの調製

【化85】



【0299】

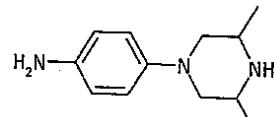
実施例19aに記載されているのと同様にして、4-フルオロニトロベンゼン(1.9mL、2.53g、18mmol)および2,6-ジメチルピペラジン(2.0g、17.5mmol)から、標題化合物3.4g(83%)を得た。

【0300】

中間体23b

4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)アニリンの調製

【化86】



【0301】

20

30

40

50

MeOH (20mL) およびTHF (20mL) 中の中間体23a (3.4g、14mmol) の溶液を、炭素担持パラジウム (10%、0.34g) で処理し、45psiで1時間にわたり水素化した。触媒をセライトのパッドによる濾過により除去した。濾液を減圧下で蒸発させて、標題化合物 (2.9g、99%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 0.92 (d, J=6.4, 6H), 1.91 (t, J=10.6, 2H), 2.78 (bs, 2H), 3.14 (d, J=10.2, 2H), 4.4 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8.6, 2H), 6.60 (d, J=8.7, 2H)。

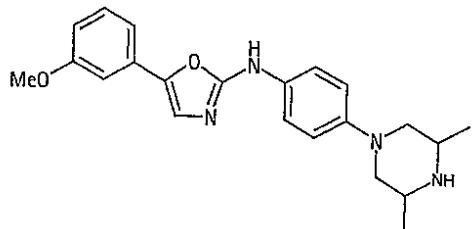
【0302】

実施例23

N-[4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

10

【化87】



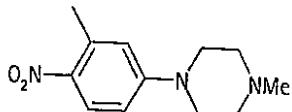
【0303】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.01 (d, J=6.23, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.16 (d, J=5.13, 1H), 3.40 (d, J=12.82, 1H), 3.79 (s, 2H), 6.81 (dd, J₁=8.24, J₂=2.38, 1H), 6.89 (d, J=8.97, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13 (d, J=7.51, 1H), 7.32 (t, J=7.87, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.97, 1H), 9.98 (s, 1H)

中間体24a

1-メチル-4-(3-メチル-4-ニトロフェニル)ピペラジンの調製

【化88】



30

【0304】

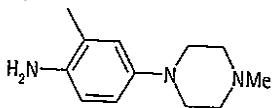
実施例19aに記載されているのと同様にして、3-フルオロ-5-ニトロトルエン (2.0g、13mmol) から、標題化合物 (2.44g、80%)を得た。

【0305】

中間体24b

2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンの調製

【化89】



40

【0306】

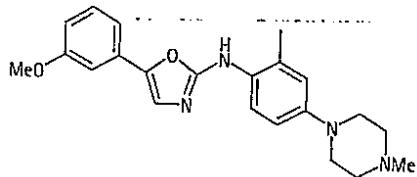
実施例19bに記載されているのと同様にして、中間体24a (2.44g、10.4mmol) から、標題化合物 (0.667g、31%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.00 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 4.30 (bs, 2H), 6.40-6.70 (m, 3H)。

【0307】

実施例24

5-(3-メトキシフェニル)-N-[2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化90】



【0308】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.21 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 6.77 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.51, 1H), 7.29 (t, J=7.97, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.79, 1H), 9.03 (s, 1H).

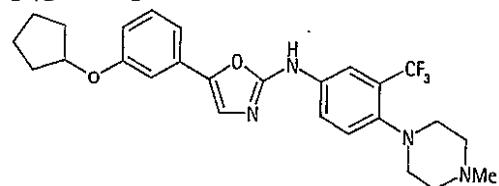
10

【0309】

実施例25

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化91】



20

【0310】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.59 (s, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 6.81 (d, J=10.07, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.31 (t, J=8.06, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.42, 1H), 7.78 (d, J=7.32, 1H), 8.05 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

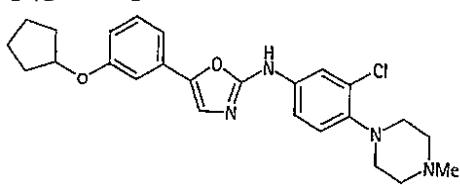
【0311】

実施例26

N-[3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

30

【化92】



【0312】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, J=3.11, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 2.90 (m, 4H), 4.85 (m, 1H), 6.80 (dd, J₁=8.33, J₂=2.11, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.10 (d, J=7.69, 1H), 7.14 (d, J=8.79, 1H), 7.30 (t, J=7.97, 1H), 7.45 (dd, J₁=8.61, J₂=2.56, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.81 (d, J=2.56, 1H), 10.33 (s, 1H). MS (APCI, m/z) = 453 (m+1).

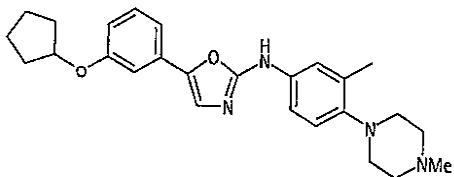
40

【0313】

実施例27

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化93】



【0314】

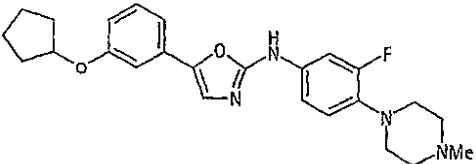
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.45 (m, 4H), 2.77 (m, J₁=4.49, J₂=4.49, 4H), 4.85 (m, 1H), 6.78 (dd, J₁=8.42, J₂=2.38, 1H), 6.98 (d, J=8.61, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.69, 1H), 7.30 (t, J=8.06, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 10.03 (s, 1H). MS (APCI, m/z) = 433 (m+1)。 10

【0315】

実施例28

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化94】



【0316】

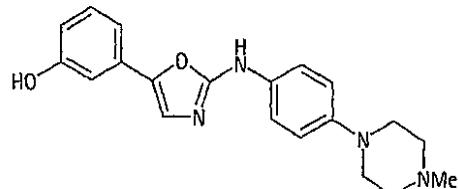
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.59 (s, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.93 (d, J=4.21, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 3.28 (d, J=10.25, 2H), 4.85 (s, 1H), 6.80 (dd, J₁=8.42, J₂=2.20, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.06 (d, J=2.01, 1H), 7.10 (d, J=8.24, 1H), 7.24 (dd, J₁=9.06, J₂=1.74, 1H), 7.30 (t, J=8.06, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (dd, J₁=14.83, J₂=2.56, 1H), 10.31 (s, 1H)。 30

【0317】

実施例29

3-(2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール

【化95】



【0318】

メタノール (50mL) 中の実施例4の標題化合物 (0.20g、0.45mmol) の攪拌溶液に炭素担持パラジウム (10% w/w、0.1g) を添加し、50psiで12時間にわたり水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液から溶媒を蒸発させたところ、黄褐色の固体が残った。ジエチルエーテルで粉碎して固体を得、これを濾過により回収し、減圧乾燥したところ、標題化合物 (0.16g、96%) が残った。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.20 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 6.62 (d, J=9.16, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.95 (d, J=7.69, 1H), 7.17 (t, J=7.87, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.61, 2H), 9.95 (s, 1H)。 MS (APCI, m/z) = 336 (m+1)。 40

【0319】

10

20

30

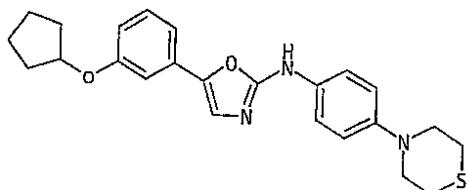
40

50

実施例30

5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-N-(4-チオモルホリン-4-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化96】



10

【0320】

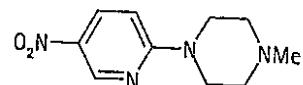
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 4.85 (m, 1H), 6.78 (dd, J₁=8.15, J₂=2.47, 1H), 6.91 (d, J=9.16, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.87, 1H), 7.29 (t, J=7.97, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.97, 2H), 10.00 (s, 1H). MS (APCI, m/z) = 422 (m+H)⁺.

【0321】

中間体31a

1-メチル-4-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピペラジンの調製

【化97】



20

【0322】

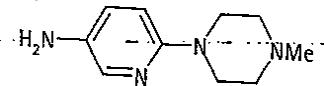
実施例19aに記載されているのと同様にして、2-クロロ-5-ニトロピリジン(2.0 g、12.6 mmol)およびN-メチルピペラジン(1.4 mL、1.26 g、12.6 mmol)から、標題化合物(1.66 g、60%)を得た。

【0323】

中間体31b

6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミンの調製

【化98】



30

【0324】

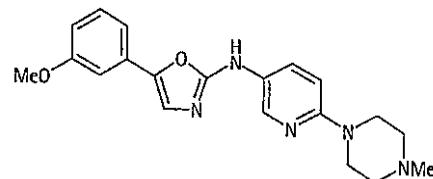
実施例19bに記載されているのと同様にして、中間体31a(1.66 g、7.5 mmol)から、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.14 (s, 3H), 2.32 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 4.5 (bs, 2H), 6.55 (d, J=8.8, 1H), 6.84 (dd, J₁=8.8, J₂=2.9, 1H), 8.90 (d, J=2.9, 1H)。

【0325】

実施例31

N-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン

【化99】



40

【0326】

50

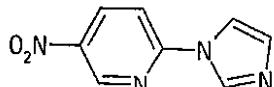
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.21 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.24, 1H), 7.32 (t, J=7.97, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.86 (dd, J₁=9.80, J₂=2.84, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.04 (s, 1H)。

【0327】

中間体32a

2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリジンの調製

【化100】



10

【0328】

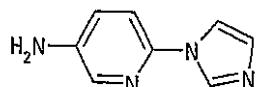
実施例19aに記載されているのと同様にして、2-クロロ-5-ニトロピリジン(2.0 g、12.6 mmol)およびイミダゾール(0.86 g、12.6 mmol)から、標題化合物(1.42 g、59%)を得た。

【0329】

中間体32b

6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-アミンの調製

【化101】



20

【0330】

実施例19bに記載されているのと同様にして、中間体32a(1.42 g、7.5 mmol)から、標題化合物(0.359 g、30%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 5.45 (bs, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (dd, J₁=8.8, J₂=2.9, 1H), 7.42 (d, J=8.6, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.8, 1H), 8.25 (s, 1H)。

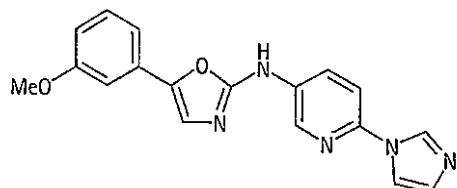
【0331】

実施例32

6-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-3-アミン

30

【化102】



【0332】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 3.80 (s, 2H), 6.86 (d, J=10.25, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06, 1H), 7.35 (t, J=7.87, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.97, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.29 (dd, J₁=8.97, J₂=2.56, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.56, 1H), 10.76 (s, 1H)。

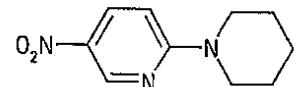
40

【0333】

中間体33a

5-ニトロ-2-ピペリジン-1-イルピリジンの調製

【化103】



50

【0334】

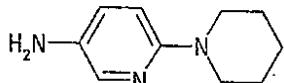
実施例19に記載されているのと同様にして、2-クロロ-5-ニトロピリジン(2.0g、12.6mmol)およびピペリジン(1.2mL、1.03g、12.6mmol)から、標題化合物(1.42g、62%)を得た。

【0335】

中間体33b

6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-アミンの調製

【化104】



10

【0336】

実施例19に記載されているのと同様にして、中間体33a(1.63g、7.9mmol)から、標題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 1.51 (bs, 6H), 3.21 (bs, 4H), 4.49 (bs, 2H), 6.58 (d, J=8.7, 1H), 6.87 (dd, J₁=8.7, J₂=2.9, 1H), 7.57 (d, J=2.7, 1H)。

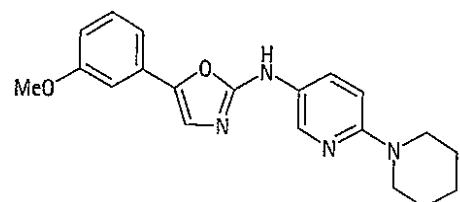
【0337】

実施例33

N-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-アミン

20

【化105】



【0338】

¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 1.55 (s, 5H), 3.40 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.82 (d, J=8.79, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.12 (d, J=7.69, 1H), 7.32 (t, J=7.97, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.82 (dd, J₁=9.16, J₂=2.75, 1H), 8.32 (d, J=2.75, 1H), 9.99 (s, 1H)。

30

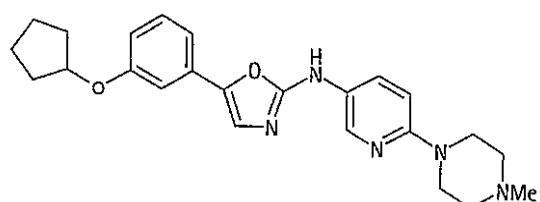
【0339】

実施例34

N-{5-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン

40

【化106】



【0340】

¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 1.58 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.39 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 4.84 (m, 1H), 6.78 (dd, J₁=8.06, J₂=1.83, 1H), 6.84 (d, J=9.15, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.69, 1H), 7.29 (t, J=7.97, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.85 (dd, J₁=9.16, J₂=2.75, 1H), 8.35 (d, J=2.75, 1H), 10.00 (s, 1H)。MS(APCI, m/z) = 420 (m+1)。

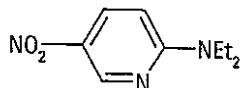
【0341】

中間体35a

50

N,N-ジエチル-5-ニトロピリジン-2-アミンの調製

【化107】



【0342】

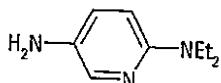
実施例19aに記載されているのと同様にして、2-クロロ-5-ニトロピリジン(2.0g、12.6mmol)およびジエチルアミン(1.3mL、0.92g、12.6mmol)から、標題化合物(1.86g、77%)を得た。

【0343】

中間体35b

N²,N²-ジエチルピリジン-2,5-ジアミンの調製

【化108】



【0344】

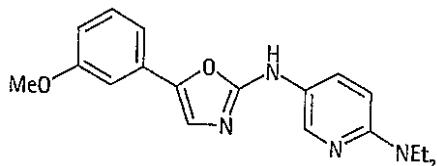
実施例19bに記載されているのと同様にして、中間体35a(1.86g、9.5mmol)から、標題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 0.95(t, J=7.0, 6H), 3.29(q, J=7.0, 4H), 4.25(bs, 2H), 6.33(d, J=8.8, 1H), 6.82(dd, J₁=8.8, J₂=2.9, 1H), 7.49(d, J=2.9, 1H)。

【0345】

実施例35

N²,N²-ジエチル-N⁵-[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-2,5-ジアミン

【化109】



【0346】

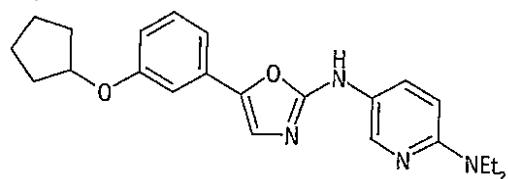
¹HNMR(400 MHz, d₆-DMSO): 1.08(t, J=6.87, 5H), 3.44(q, J=7.08, 3H), 3.78(s, 2H), 6.58(d, J=9.15, 1H), 6.81(dd, J₁=8.15, J₂=2.29, 1H), 7.07(s, 1H), 7.11(d, J=7.51, 1H), 7.31(t, J=8.06, 1H), 7.40(s, 1H), 7.75(dd, J₁=9.06, J₂=2.65, 1H), 8.26(d, J=2.75, 1H), 9.84(s, 1H)。

【0347】

実施例36

N⁵-{5-[3-(シクロヘンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-N²,N²-ジエチルピリジン-2,5-ジアミン

【化110】



【0348】

¹HNMR(400 MHz, d₆-DMSO): 1.08(t, J=6.87, 6H), 1.58(m, 2H), 1.70(m, 4H), 1.91(m, 2H), 3.44(q, J=6.59, 4H), 4.84(m, 1H), 6.58(d, J=9.52, 1H), 6.77(d, J=9.52, 1H), 7.03(s, 1H), 7.07(d, J=7.87, 1H), 7.28(t, J=7.69, 1H), 7.39(s,

10

30

40

50

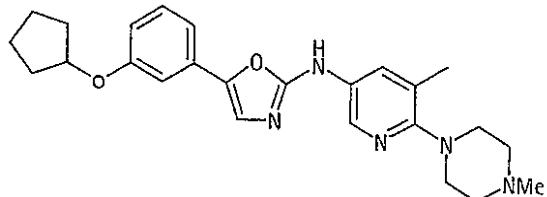
1H), 7.74 (d, J=11.90, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。MS (APCI, m/z) = 393 (m+1)。

【0349】

実施例37

N-{5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-5-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン

【化111】



10

【0350】

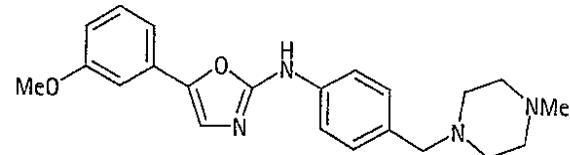
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 4.85 (m, 1H), 6.80 (dd, J₁=7.87, J₂=2.38, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.10 (d, J=7.51, 1H), 7.30 (t, J=7.87, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.20, 1H), 8.31 (d, J=2.56, 1H), 10.20 (s, 1H)。MS (APCI, m/z) = 434 (m+1)。

【0351】

実施例38

5-(3-メトキシフェニル)-N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化112】



20

【0352】

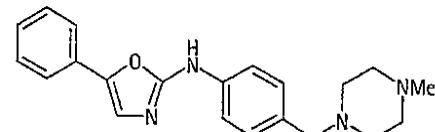
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.18 (s, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 6.79 (d, J=10.80, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.51, 1H), 7.16 (d, J=8.24, 1H), 7.28 (t, J=7.96, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.42, 1H), 10.23 (s, 1H)。

【0353】

実施例39

N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化113】



30

【0354】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.12 (s, 2H), 2.30 (s, 4H), 3.33 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.36 (d, J=7.69, 1H), 7.40 (d, J=2.38, 1H), 7.52 (dd, J₁=7.96, J₂=3.57, 3H), 10.23 (s, 1H)。

【0355】

実施例40

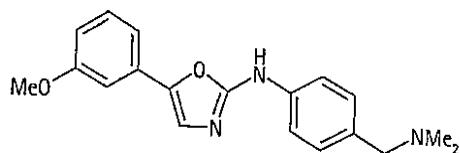
N-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-

40

JP 2006-503081 A 2006.1.26 50

-アミン

【化114】



【0356】

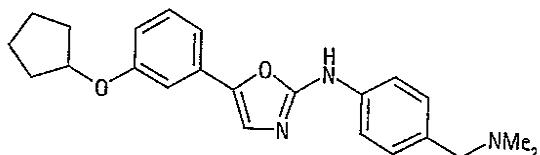
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.16 (s, 4H), 3.38 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 6.84 (d, J = 7.69, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.87, 1H), 7.22 (d, J = 8.61, 1H), 7.33 (t, J = 7.87, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.42, 1H), 10.30 (s, 1H). 10

【0357】

実施例41

5-[3-(シクロヘキソキシ)フェニル]-N-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化115】



20

【0358】

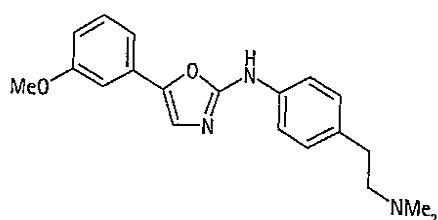
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.20 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0, 1H), 7.16 (d, J = 8.6, 2H), 7.06 (d, J = 7.9, 1H), 7.02 (t, J = 2.0, 1H), 6.75 (dd, J₁ = 8.2, J₂ = 2.4, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 6H). MS (APCI, m/z) = 333 (M-44).

実施例42

N-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

30

【化116】



【0359】

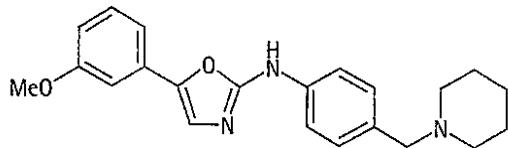
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.16 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 6.78 (d, J = 9.34, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.69, 1H), 7.28 (t, J = 8.33, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.06, 1H), 10.16 (s, 1H). 40

【0360】

実施例43

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化117】



【0361】

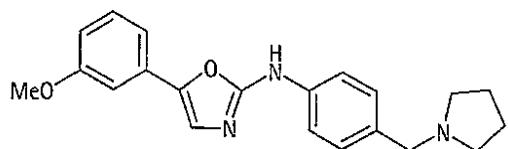
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.36 (s, 1H), 1.47 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 6.78 (d, J=8.24, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.28 (t, J=8.15, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.24, 1H), 10.22 (s, 1H). 10

【0362】

実施例44

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化118】



20

【0363】

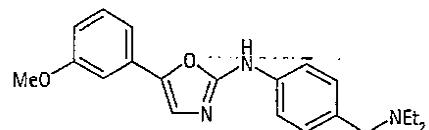
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.36 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 6.79 (dd, J₁=8.51, J₂=3.02, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.87, 1H), 7.18 (d, J=8.61, 1H), 7.28 (t, J=7.97, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.42, 1H), 10.22 (s, 1H).

【0364】

実施例45

N-{4-[ジエチルアミノ]メチル}フェニル}-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化119】



30

【0365】

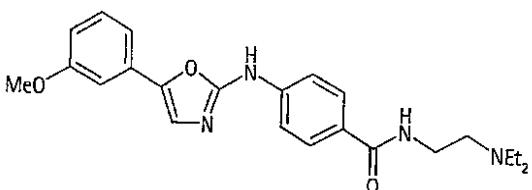
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 0.96 (t, J=6.87, 4H), 3.40 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 6.79 (d, J=8.06, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.24, 1H), 7.18 (d, J=8.61, 1H), 7.29 (t, J=7.87, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.24, 1H), 10.21 (s, 1H).

【0366】

実施例46

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-4-{[5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンズアミド 40

【化120】



【0367】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 0.96 (t, J=7.14, 6H), 2.50 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3. 50

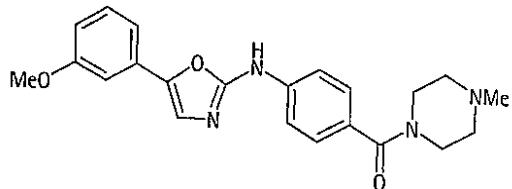
80 (s, 3H), 6.85 (d, J=7.87, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.42, 1H), 7.35 (t, J=7.97, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.42, 2H), 7.80 (d, J=8.24, 2H), 8.21 (s, 1H), 10.63 (s, 1H)。MS (APCI, m/z) = 409 (m+1)。

【0368】

実施例47

5-(3-メトキシフェニル)-N-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化121】



10

【0369】

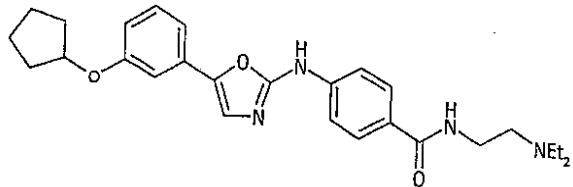
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 2.18 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.85 (dd, J₁=8.61, J₂=2.38, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.32, 1H), 7.33 (d, J=8.06, 1H), 7.37 (d, J=8.61, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.61, 2H), 10.58 (s, 1H)。MS (APCI, m/z) = 393 (m+1)。

【0370】

実施例48

4-({5-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル}アミノ)-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド

【化122】



20

30

【0371】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 1.00 (m, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.32 (s, 4H), 4.86 (m, 1H), 6.82 (dd, J₁=8.33, J₂=2.29, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.06, 1H), 7.32 (t, J=8.06, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.61, 2H), 7.81 (d, J=8.61, 2H), 8.28 (s, 1H), 10.62 (s, 1H)。MS (APCI, m/z) = 463 (m+H)⁺。

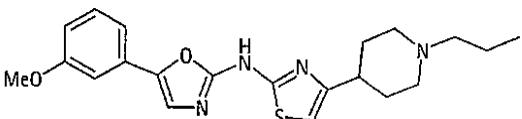
【0372】

実施例49

5-(3-メトキシフェニル)-N-[4-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

40

【化123】



【0373】

実施例4に記載されているのと同様にして、中間体4b (0.19 g、0.9mmol)および4-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-アミン (0.20 g、0.9mmol)から、標題化合物 (0.11 g、31%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 0.84 (t, J=7.42, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.58 (m, J=10.99, 1H), 1.91 (m, J=14.28, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.43 (s,

50

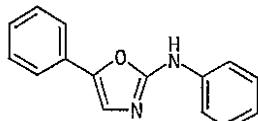
1H), 6.81 (dd, $J_1=7.87$, $J_2=2.20$, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.14 (d, $J=7.87$, 1H), 7.31 (t, $J=7.97$, 1H), 7.55 (s, 1H)。

【0374】

実施例50

N, 5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化124】



10

【0375】

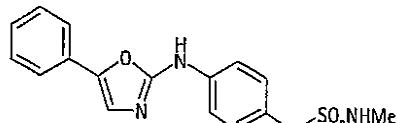
^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.28 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.9$, 2H), 7.55 (d, $J=7.5$, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.92 (t, $J=7.3$, 1H)。MS (ES+, m/z) = 237 ($m+\text{H}$)⁺。

【0376】

実施例51

N-メチル-1-{4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェニル}メタンスルホンアミド

【化125】



20

【0377】

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.39 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$, 2H), 7.56 (d, $J=7.5$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (t, $J=7.8$, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 6.83 (d, $J=4.9$, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.52 (d, $J=4.4$, 3H)。MS (ES+, m/z) = 344 ($m+\text{H}$)⁺。

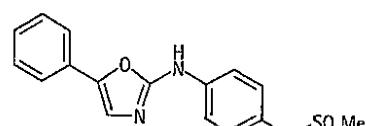
【0378】

実施例52

N-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

30

【化126】



【0379】

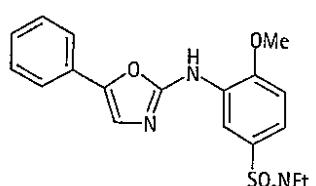
^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.46 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.6$, 2H), 7.56 (d, $J=7.5$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (t, $J=7.8$, 2H), 7.32 (d, $J=8.6$, 2H), 7.25 (t, $J=7.4$, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.84 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 329 ($m+\text{H}$)⁺。

実施例53

40

N,N-ジエチル-4-メトキシ-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【化127】



【0380】

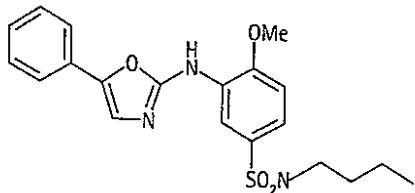
50

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.46 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.2, 1H), 7.58 (d, J=7.3, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.25 (t, J=7.4, 1H), 7.16 (d, J=8.6, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (q, J=7.1, 4H), 1.02 (t, J=7.1, 6H). MS (ES+, m/z) = 402 (m+H)⁺。

実施例 54

N-ブチル-4-メトキシ-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【化128】



10

【0381】

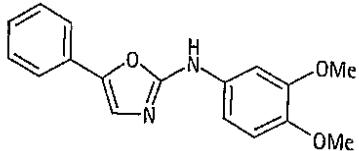
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.67 (bs, 1H), 8.65 (d, J=2.2, 1H), 7.59 (d, J=7.5, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.26 (t, J=7.4, 1H), 7.17 (d, J=8.6, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.2, 3H). MS (ES+, m/z) = 402 (m+H)⁺。

【0382】

実施例 55

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化129】



20

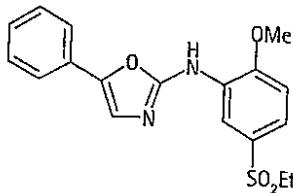
【0383】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.55 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.8, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.07 (dd, J₁=8.6, J₂=2.4, 1H), 6.91 (d, J=8.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 297 (m+H)⁺。

実施例 56

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化130】



30

【0384】

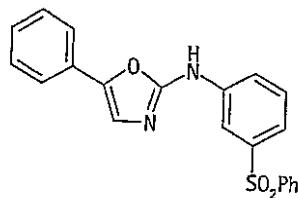
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.72 (s, 1H), 8.75 (d, J=2.2, 1H), 7.59 (d, J=7.5, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (dd, J₁=8.4, J₂=2.2, 1H), 7.41 (t, J=7.8, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.4, 2H), 1.08 (t, J=7.4, 3H). MS (ES+, m/z) = 359 (m+H)⁺。

実施例 57

5-フェニル-N-[3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

40

【化131】



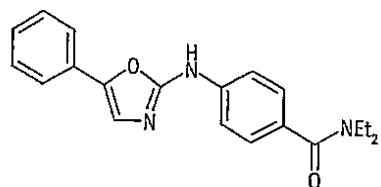
【0385】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.6, 2H), 7.77 (d, J=8.4, 1H), 7.70-7.46 (m, 8H), 7.42 (t, J=7.8, 2H), 7.26 (t, J=7.4, 1H)。 MS (ES+, m/z) = 377 (m+H)⁺。

実施例58

N,N-ジエチル-4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンズアミド

【化132】



20

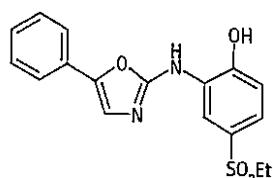
【0386】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.52 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.8, 2H), 7.34 (t, J=7.8, 1H), 7.42 (t, J=7.5, 1H), 6.88 (d, J=7.5, 1H), 3.39 (bs, 2H), 3.17 (bs, 2H), 1.11 (bs, 3H), 1.05 (bs, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 336 (m+H)⁺。

実施例59

4-(エチルスルホニル)-2-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]フェノール

【化133】



30

【0387】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.29 (bs, 1H), 9.84 (bs, 1H), 8.56 (d, J=2.2, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.27 (t, J=7.3, 1H), 7.08 (d, J=8.4, 1H), 3.14 (q, J=7.3, 2H), 1.08 (t, J=7.3, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 345 (m+H)⁺。

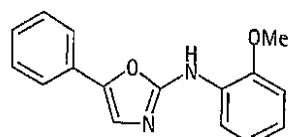
【0388】

実施例60

N-(2-メトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

40

【化134】



【0389】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.94 (bs, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.42 (t, J=7.7, 2H), 7.27 (t, J=7.4, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 267 (m+H)⁺。

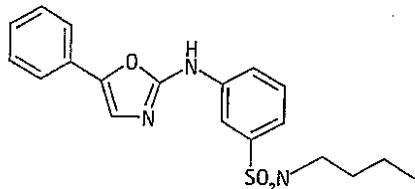
50

【0390】

実施例61

N-ブチル-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【化135】



10

【0391】

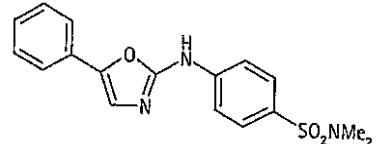
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.71 (s, 1H), 8.19 (t, J=1.8, 1H), 7.75 (dd, J₁=8.2, J₂=1.8, 1H), 7.60-7.47 (m, 4H), 7.41 (t, J=7.7, 2H), 7.32 (d, J=7.9, 1H), 7.26 (t, J=7.4, 2H), 2.73 (q, J=6.5, 2H), 1.36-1.27 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 372 (m+H)⁺。

【0392】

実施例62

N,N-ジメチル-4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【化136】



20

【0393】

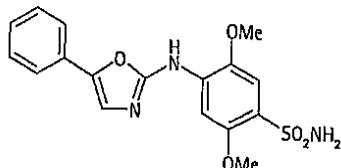
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.91 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.8, 2H), 7.67 (d, J=8.8, 2H), 7.67 (d, J=8.8, 2H), 7.59 (d, J=7.3, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.7, 2H), 7.27 (t, J=7.3, 1H), 2.54 (s, 6H)。MS (ES+, m/z) = 344 (m+H)⁺。

【0394】

実施例63

2,5-ジメトキシ-4-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【化137】



30

【0395】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.7, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.6, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 376 (m+H)⁺。

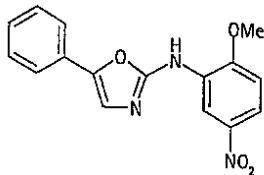
【0396】

実施例64

N-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

40

【化138】



【0397】

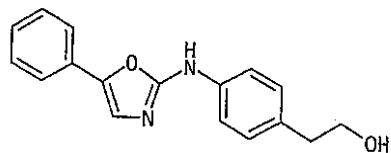
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.95 (bs, 1H), 9.21 (d, J=2.9, 1H), 7.92 (dd, J₁=9.0, J₂=2.9, 1H), 7.60 (d, J=7.5, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.8, 2H), 7.27 (t, J=7.4, 1H), 7.22 (d, J=9.0, 1H), 3.99 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 312 (m+H)⁺.

【0398】

実施例65

2-{4-[5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}フェニルエタノール

【化139】



20

【0399】

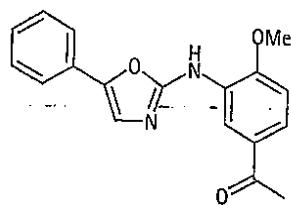
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.35 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.5, 2H), 7.49 (d, J=8.4, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.8, 2H), 7.24 (t, J=7.3, 1H), 7.13 (d, J=8.4, 2H), 3.53 (t, J=7.1, 2H), 2.64 (t, J=7.1, 2H). MS (ES+, m/z) = 281 (m+H)⁺.

【0400】

実施例66

1-{4-メトキシ-3-[5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}フェニルエタノン

【化140】



30

【0401】

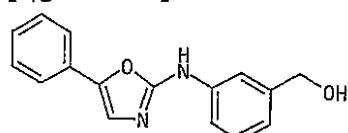
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.74 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.0, 1H), 7.69 (dd, J₁=8.4, J₂=2.0, 1H), 7.58 (d, J=7.5, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.7, 2H), 7.26 (t, J=7.5, 1H), 7.13 (d, J=8.4, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 309 (m+H)⁺.

【0402】

実施例67

{3-[5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}フェニルメタノール

【化141】



40

【0403】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.44 (s, 1H), 7.58 (d, J=6.6, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.40 (t, J=7.8, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.5, 1H), 4.

50

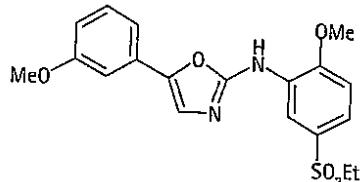
45 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 267 (m+H)⁺。

【0404】

実施例68

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化142】



10

【0405】

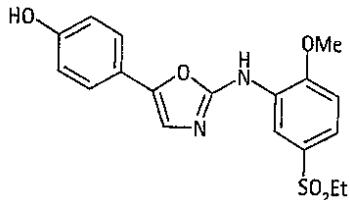
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.71 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.2, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.32 (t, J=8.0, 1H), 7.24 (d, J=8.6, 1H), 7.17 (d, J=7.7, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (dd, J₁=8.2, J₂=2.4, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.3, 2H), 1.08 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 389 (m+H)⁺。

【0406】

実施例69

4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール

【化143】



【0407】

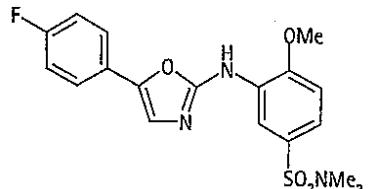
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.73 (s, 1H), 8.69 (d, J=1.8, 1H), 7.47 (dd, J₁=8.4, J₂=2.2, 1H), 7.40 (d, J=8.6, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.4, 1H), 6.80 (d, J=8.6, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.3, 2H), 1.08 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 375 (m+H)⁺。

【0408】

実施例70

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化144】



40

【0409】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.77 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.2, 1H), 7.70 (dd, J₁=8.8, J₂=5.3, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (dd, J₁=8.5, J₂=2.2, 1H), 7.37 (t, J=8.8, 2H), 7.31 (d, J=8.5, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.66 (s, 6H)。MS (ES+, m/z) = 392 (m+H)⁺。

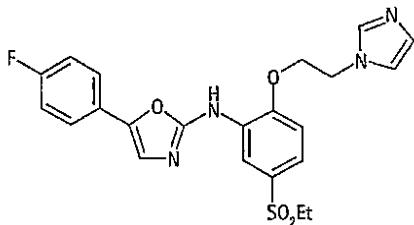
【0410】

実施例71

50

N-{5-(エチルスルホニル)-2-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化145】



10

【0411】

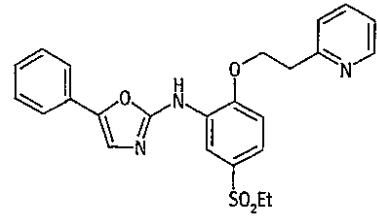
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.35 (s, 1H), 8.48 (t, J=1.8, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (dd, J₁=8.8, J₂=5.3, 2H), 7.39 (t, J=8.8, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.73 (t, J=4.5, 2H), 4.44 (t, J=4.5, 2H), 3.04 (q, J=7.3, 2H), 0.99 (t, J=7.3, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 457 (m+H)⁺。

【0412】

実施例72

N-[5-(エチルスルホニル)-2-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)フェニル]-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化146】



20

【0413】

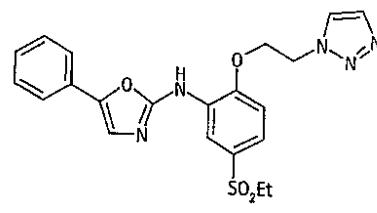
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.66 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.2, 1H), 8.53 (d, J=4.4, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.5, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.31-7.20 (m, 3H), 4.49 (t, J=6.6, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.15 (q, J=7.4, 2H), 1.06 (t, J=7.4, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 450 (m+H)⁺。

【0414】

実施例73

N-{5-(エチルスルホニル)-2-[2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化147】



40

【0415】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.59 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.2, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.3, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.91 (t, J=4.9, 2H), 4.52 (t, J=4.9, 2H), 3.14 (q, J=7.8, 2H), 1.05 (t, J=7.3, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 440 (m+H)⁺。

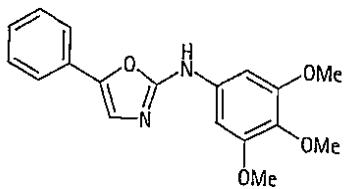
【0416】

実施例74

50

5-フェニル-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化148】



【0417】

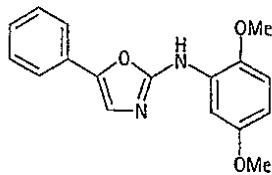
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.23 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.5, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (t, J=7.8, 2H), 7.22 (t, J=7.4, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.56 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 327 (m+H)⁺。

【0418】

実施例75

N-(2,5-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化149】



20

【0419】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.46 (bs, 1H), 7.75 (d, J=3.0, 1H), 7.55 (d, J=7.5, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (t, J=7.8, 2H), 7.23 (t, J=7.4, 1H), 6.91 (d, J=8.9, 1H), 6.51 (dd, J₁=8.9, J₂=3.0, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 297 (m+H)⁺。

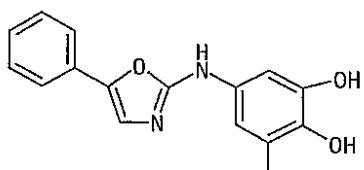
【0420】

実施例76

3-メチル-5-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼン-1,2-ジオール

【化150】

30



【0421】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.23 (s, 1H), 8.70 (bs, 1H), 7.55 (d, J=2.5, 2H), 7.51 (d, J=7.5, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (t, J=7.7, 2H), 7.22 (t, J=7.3, 1H), 7.18 (d, J=2.5, 1H), 2.15 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 301 (m+H)⁺。

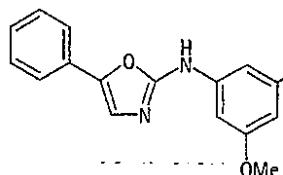
【0422】

40

実施例77

N-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化151】



【0423】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.27 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.5, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (t, J=7.8, 2H), 7.22 (t, J=7.4, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.56 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 327 (m+H)⁺。

50

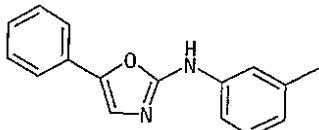
38 (t, J=7.7, 2H), 7.22 (t, J=7.4, 1H), 6.83 (d, J=2.0, 2H), 6.08 (t, J=2.0, 1H), 3.68 (s, 6H). MS (ES+, m/z) = 297 (m+H)⁺。

【0424】

実施例78

N-(3-メチルフェニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化152】



10

【0425】

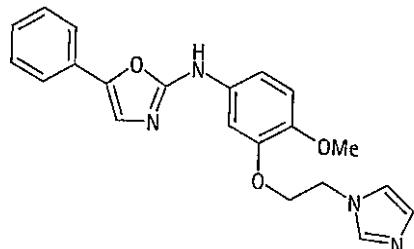
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.18 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.5, 2H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.21 (t, J=7.4, 1H), 7.13 (t, J=7.8, 1H), 6.92 (d, J=7.5, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 251 (m+H)⁺。

【0426】

実施例79

N-{3-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-4-メトキシフェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化153】



20

【0427】

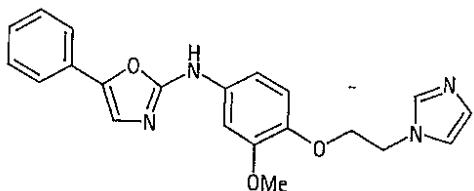
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.20 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.5, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.22 (t, J=7.4, 1H), 7.06 (dd, J₁=8.8, J₂=2.4, 1H), 6.90 (d, J=8.8, 1H), 4.58 (t, J=4.7, 2H), 4.30 (t, J=4.7, 2H), 3.63 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 377 (m+H)⁺。

【0428】

実施例80

N-{4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-3-メトキシフェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化154】



40

【0429】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.33 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.5, 2H), 7.51-7.41 (m, 4H), 7.30 (t, J=7.4, 1H), 7.12 (dd, J₁=8.7, J₂=2.3, 1H), 6.96 (d, J=8.7, 1H), 4.59 (t, J=4.8, 2H), 4.33 (t, J=4.8, 2H), 3.76 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 377 (m+H)⁺。

【0430】

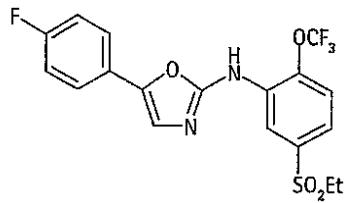
実施例81

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾ

50

-ル-2-アミン

【化155】



【0431】

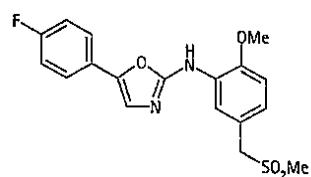
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.63 (s, 1H), 9.00 (d, J=1.8, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.50 (d, J=2.2, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (t, J=8.8, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 431 (m+H)⁺。

【0432】

実施例82

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[（メチルスルホニル）メチル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化156】



20

【0433】

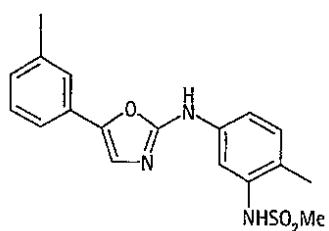
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.22 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.6, 1H), 7.58 (dd, J₁=8.8, J₂=5.4, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (t, J=8.8, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 377 (m+H)⁺。

【0434】

実施例83

N-{[5-(3-ヨードフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-2-メチルフェニル)メタンスルホンアミド

【化157】



40

【0435】

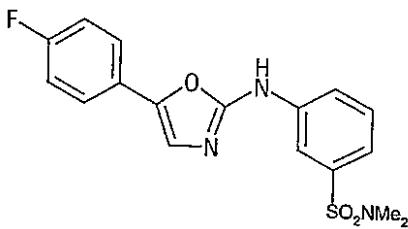
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.23 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.56 (d, J=8.8, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (dd, J₁=8.3, J₂=2.2, 1H), 7.40-7.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 470 (m+H)⁺。

【0436】

実施例84

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化158】



【0437】

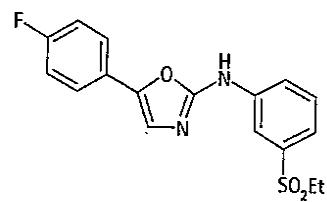
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (dd, J₁=8.1, J₂=2.0, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 2.58 (s, 6H). MS (ES+, m/z) = 362 (m+H)⁺.

【0438】

実施例85

N-[3-(エチルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化159】



20

【0439】

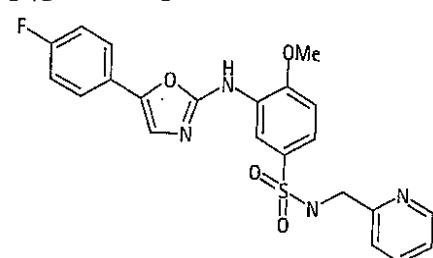
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 10.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.1, 1H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.8, 1H), 7.33 (t, J=8.8, 2H), 3.29 (q, J=7.3, 2H), 1.15 (t, J=7.3, 3H). MS (ES+, m/z) = 347 (m+H)⁺.

【0440】

実施例86

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

【化160】



40

【0441】

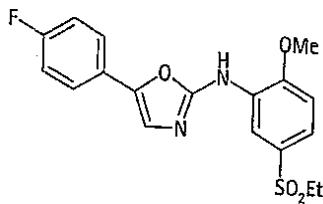
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.55 (s, 1H), 8.67 (d, J=2.0, 1H), 8.36 (d, J=4.4, 1H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.39-7.11 (m, 6H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 2H). MS (ES+, m/z) = 455 (m+H)⁺.

【0442】

実施例87

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化161】



【0443】

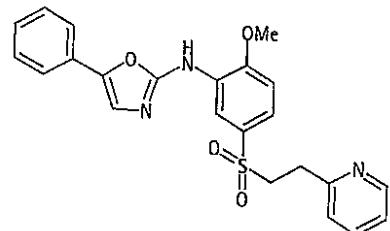
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.77 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.1, 1H), 7.63 (dd, J₁=8.6, J₂=5.4, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.32 (q, J=8.6, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.17 (s, 3H) 10. MS (ES+, m/z) = 363 (m+H)⁺。

【0444】

実施例88

N-{2-メトキシ-5-[(2-ピリジン-2-イルエチル)スルホニル]フェニル}-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化162】



20

【0445】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.69 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.3, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (dd, J₁=8.6, J₂=2.3, 1H), 7.39 (t, J=7.8, 2H), 7.25 -7.11 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.62 -3.58 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H). MS (ES+, m/z) = 436 (m+H)⁺。

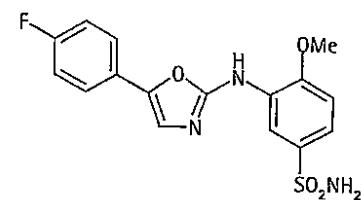
【0446】

実施例89

30

3-{{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化163】



40

【0447】

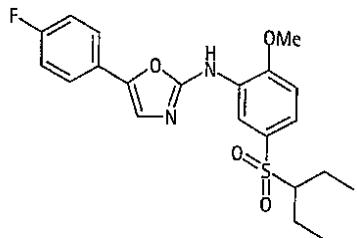
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.51 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 3.88 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 354 (m+H)⁺。

【0448】

実施例90

N-{5-[(1-エチルプロピル)スルホニル]-2-メトキシフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化164】



【0449】

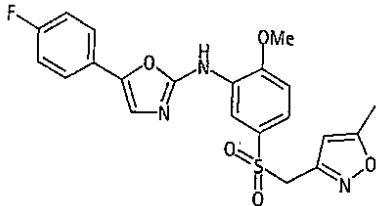
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.76 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.2, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H) 10, 7.54 (s, 1H), 7.50 (dd, J₁=8.5, J₂=2.2, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 4.00 (s, 3H) 2.98 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.4, 6H). MS (ES+, m/z) = 419 (m+H)⁺.

【0450】

実施例91

5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシ-5-{[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]スルホニル}フェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化165】



【0451】

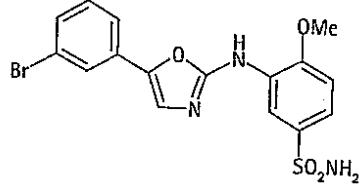
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.4, 1H), 6.16 (s, 1H) 4.65 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 444 (m+H)⁺.

【0452】

実施例92

3-{{[5-(3-ブロモフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化166】



【0453】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.80 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.3, 1H), 7.85 (t, J=1.8, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.6, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.22 (d, J=8.5, 2H), 3.96 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 426 (m+H)⁺, 424 (m+H)⁺.

【0454】

実施例93

5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-(イソブチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

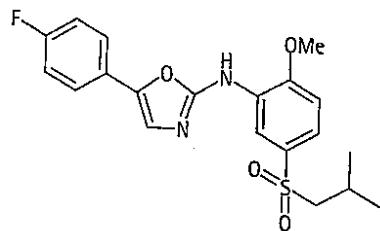
10

20

30

40

【化167】



【0455】

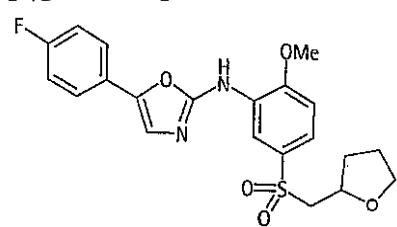
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.81 (d, J=2.2, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.32 (q, J=8.6, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.13 (d, J=6.3, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.7, 6H). MS (ES+, m/z) = 405 (m+H)⁺.

【0456】

実施例94

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化168】



20

【0457】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.66 (s, 1H), 8.72 (dd, J₁=8.6, J₂=5.3, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.38 (d, J=6.0, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 1H). MS (ES+, m/z) = 433 (m+H)⁺.

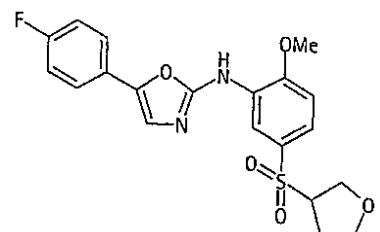
【0458】

実施例95

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

30

【化169】



40

【0459】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.72 (s, 1H), 8.75 (d, J=2.2, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 4H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 2H). MS (ES+, m/z) = 419 (m+H)⁺.

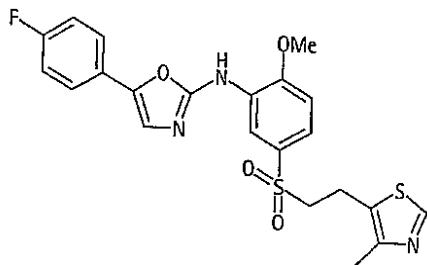
【0460】

実施例96

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[(2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン

50

【化170】



【0461】

10

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.77 (s, 1H), 8.83-8.80 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.25 (m, 3H). MS (ES+, m/z) = 474 (m+H)⁺.

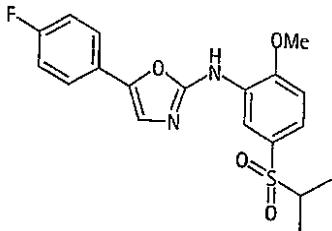
【0462】

実施例97

5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化171】

20



【0463】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.76 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.3, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (dd, J₁=8.5, J₂=2.3, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.44-3.27 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.9, 6H). MS (ES+, m/z) = 391 (m+H)⁺.

【0464】

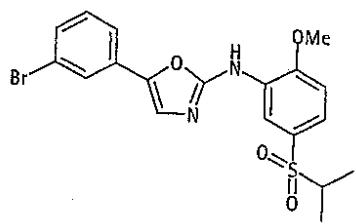
30

実施例98

5-(3-ブロモフェニル)-N-[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化172】

40



【0465】

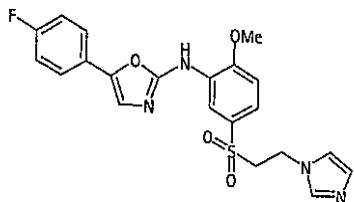
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.84 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.3, 1H), 7.84 (t, J=1.7, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.5, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.7, 6H). MS (ES+, m/z) = 453 (m+H)⁺.

【0466】

実施例99

5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-{[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]スルホニル}-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化173】



【0467】

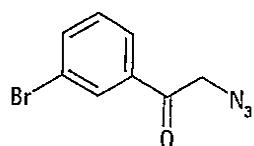
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.71 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 4.23 (t, J=7.0, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (t, J=7.0, 2H). MS (ES+, m/z) = 443 (m+H)⁺.

【0468】

中間体100a

3-ブロモフェナシルアジドの調製

【化174】



20

【0469】

20.2 g (73mmol) の3-ブロモフェナシルブロミドおよび5.42 g (83mmol) アジ化ナトリウムの溶液を、メタノール中でRTにて90分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を酢酸エチル (200mL) と水 (100mL) とで分配した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (17.4 g、99%) を明黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.10 (d, J=1.0, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.22 (t, J=7.9, 1H), 4.93 (s, 2H)。

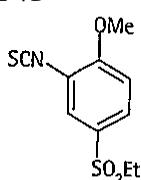
【0470】

中間体100b

4-(エチルスルホニル)-2-イソチオシアネート-1-メトキシベンゼンの調製

30

【化175】



【0471】

ジクロロメタン (100mL) 中の5-(エチルスルホニル)-2-メトキシアニリン (15.6 g、72.5mmol) の溶液を、ジクロロメタン (300mL) 中のチオホスゲン (9 g、78.0mmol) の攪拌溶液にRTで1時間かけて滴下した。添加が完了した後、反応物を2時間攪拌した。続いて、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (200mL) を添加し、反応物をさらに1時間攪拌した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2回×100mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (18.6 g、72.4mmol) を黄褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.78 (dd, J₁=2.2, J₂=8.8, 1H), 7.71 (d, J=2.2, 1H), 7.35 (d, J=8.8, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.22 (q, J=7.4, 2H), 1.02 (t, J=7.3, 3H)。

40

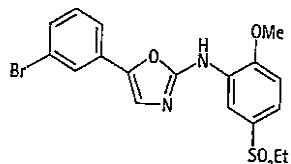
【0472】

実施例100

5-(3-ブロモフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

50

【化176】



【0473】

ジクロロメタン(50mL)中の中間体100a(17.4g、72.5mmol)の溶液を、ジクロロメタン(100mL)中の中間体100b(18.6g、72.4mmol)およびトリフェニルホスフィン(18.8g、73mmol)の攪拌溶液に2時間かけて滴下した。添加の間、フラスコを時々氷水浴に入れることにより、反応物を低温(約RT)に保った。添加が完了した後、反応物をRTでさらに2時間攪拌した。続いて、シュウ酸(6.5g、72.0mmol)を添加し、析出物の出現が形成されるまで、反応物をヒートガンで少し温めた。フラスコを氷水中で少し冷却した後、析出物を濾過し、ジクロロメタンおよびジエチルエーテルで洗浄し、ジクロロメタン(200mL)と1M水酸化ナトリウム水溶液(100mL)とで分配した。有機層を分離し、水層を追加のジクロロメタン(2回×100mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物(13.8g、31.6mmol)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.77(s, 1H), 8.72(d, J=2.2, 1H), 7.77(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.56(d, J=7.9, 1H), 7.47-7.33(m, 3H), 7.22(d, J=8.6, 1H), 3.93(s, 3H), 3.17(q, J=7.3, 2H), 1.06(t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z) = 439 (m+H)⁺。

【0474】

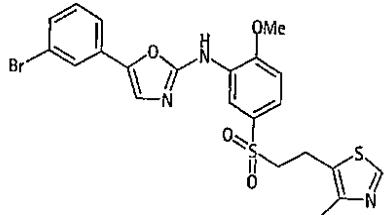
特に指示がない限り、実施例100の標題化合物の合成で述べた共通手順に従って、実施例101~157の化合物を調製した。当業者であれば、これらの実施例の合成が上記のスキーム5に示されていることが容易に理解されよう。これらの実施例を特徴付けるNMRのデータは、塩の形態または遊離塩基の形態のいずれかを示すものである。

【0475】

実施例101

5-(3-ブロモフェニル)-N-(2-メトキシ-5-{[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]スルホニル}フェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化177】



【0476】

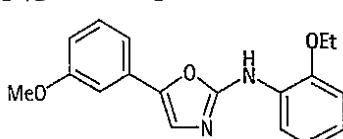
¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.78(s, 1H), 8.74-8.72(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.56(d, J=7.7, 1H), 7.49(dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.42-7.40(m, 1H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.21(d, J=8.6, 1H), 3.92(s, 3H), 3.49-3.45(m, 2H), 3.06-3.02(m, 2H), 2.17(s, 3H)。MS(ES+, m/z) = 534 (m+H)⁺。

【0477】

実施例102

N-(2-エトキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化178】



10

30

40

50

【0478】

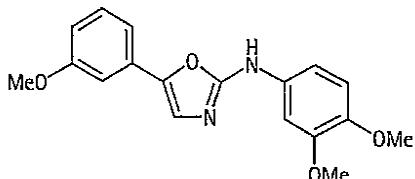
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.02 (s, 1H), 8.08 (dd, J₁=7.4, J₂=2.0, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (t, J=8.9, 1H), 7.15 (d, J=7.8, 1H), 7.15 (d, J=2.0, 1H), 7.00-6.83 (m, 3H), 6.80 (dd, J₁=8.3, J₂=2.4, 1H), 4.08 (q, J=7.0, 2H), 3.77 (s, 1H), 1.36 (t, J=7.0, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 311 (m+H)⁺。

【0479】

実施例103

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化179】



10

【0480】

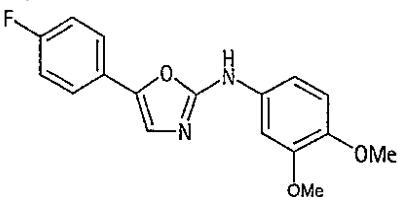
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.88 (d, J=8.8, 1H), 6.80 (dd, J₁=8.2, J₂=2.4, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 327 (m+H)⁺。

【0481】

実施例104

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化180】



20

【0482】

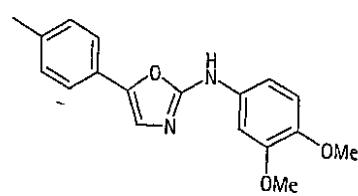
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.39 (s, 1H), 7.58 (dd, J₁=8.7, J₂=5.4, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.07 (dd, J₁=8.7, J₂=2.5, 1H), 6.90 (d, J=8.8, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 315 (m+H)⁺。

【0483】

実施例105

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化181】



30

【0484】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.01 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.2, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.20 (d, J=8.0, 2H), 7.07 (dd, J₁=8.7, J₂=2.5, 1H), 6.89 (d, J=8.8, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 311 (m+H)⁺。

【0485】

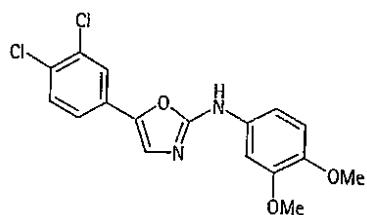
実施例106

5-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

40

50

【化182】



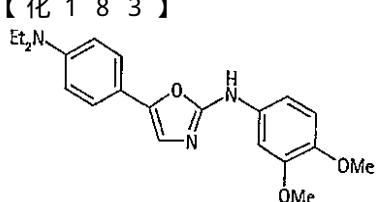
【0486】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.25 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.0, 1H), 7.66 (d, J=8.6, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (dd, J₁=8.4, J₂=2.0, 1H), 6.89 (d, J=8.8, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 365 (m+H)⁺.

【0487】

実施例107
5-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化183】



20

【0488】

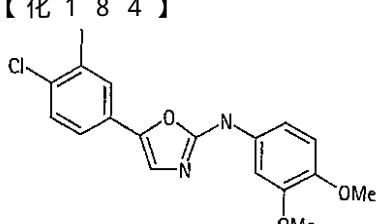
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 12.82 (bs, 1H), 10.37 (bs, 1H), 7.90-7.40 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.09 (dd, J₁=8.7, J₂=2.1, 1H), 6.90 (d, J=8.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.03 (t, J=7.0, 3H). MS (ES+, m/z) = 368 (m+H)⁺.

【0489】

実施例108
5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

30

【化184】



【0490】

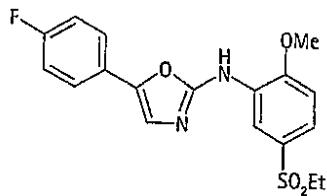
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.13 (dd, J₁=8.7, J₂=2.3, 1H), 6.93 (d, J=8.8, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 345 (m+H)⁺.

【0491】

実施例109
N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

40

【化185】



【0492】

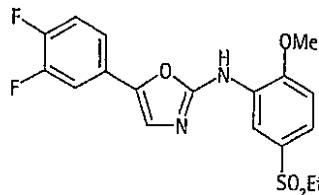
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.81 (bs, 1H), 8.71 (d, J=2.2, 1H), 7.62 (dd, J₁=8.7, J₂=5.4, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (dd, J₁=8.5, J₂=2.3, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.4, 2H), 1.08 (t, J=7.3, 3H). MS (ES+, m/z) = 377 (m+H)⁺.

【0493】

実施例110

5-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化186】



20

【0494】

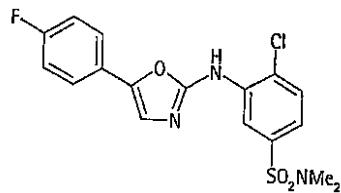
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.84 (bs, 1H), 8.77 (d, J=2.2, 1H), 7.75-7.40 (m, 5H), 7.30 (d, J=8.7, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.23 (q, J=7.3, 2H), 1.14 (t, J=7.3, 3H). MS (ES+, m/z) = 394 (m+H)⁺.

【0495】

実施例111

4-クロロ-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化187】



【0496】

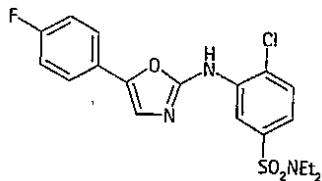
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.2, 1H), 7.61 (dd, J₁=8.7, J₂=5.4, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (dd, J₁=8.2, J₂=2.2, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 2.60 (s, 6H). MS (ES+, m/z) = 396 (m+H)⁺.

【0497】

実施例112

4-クロロ-N,N-ジエチル-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

【化188】



【0498】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.02 (bs, 1H), 8.79 (d, J=2.0, 1H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (dd, J₁=8.4, J₂=2.2, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 3.22 (q, J=7.1, 4H), 1.09 (t, J=7.1, 6H). MS (ES+, m/z) = 424 (m+H)⁺.

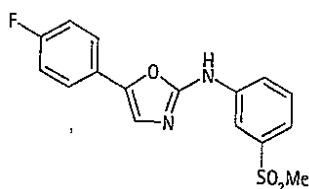
10

【0499】

実施例113

5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化189】



20

【0500】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.75 (s, 1H), 8.27 (t, J=1.9, 1H), 7.81 (dd, J₁=8.0, J₂=1.7, 1H), 7.59 (dd, J₁=8.8, J₂=5.3, 2H), 7.55 (t, J=8.0, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.25 (t, J=8.8, 2H), 3.15 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 333 (m+H)⁺.

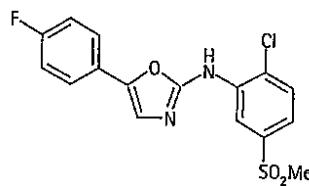
30

【0501】

実施例114

N-[2-クロロ-5-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化190】



30

【0502】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.00 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.4, 1H), 7.62 (dd, J₁=8.6, J₂=5.5, 2H), 7.52 (dd, J₁=8.4, J₂=2.0, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (t, J=8.9, 2H), 3.18 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 367 (m+H)⁺.

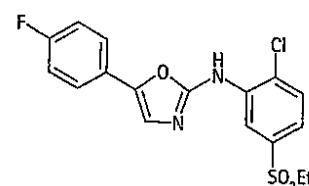
40

【0503】

実施例115

N-[2-クロロ-5-(エチルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化191】



50

【0504】

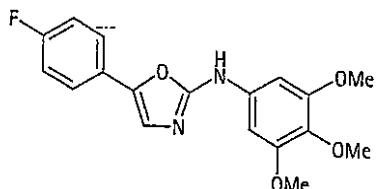
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.2, 1H), 7.62 (dd, J₁=8.7, J₂=5.4, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (dd, J₁=8.3, J₂=2.1, 1H), 7.26 (t, J=8.9, 2H), 3.25 (q, J=7.3, 2H), 1.08 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 381 (m+H)⁺。

【0505】

実施例116

5-(4-フルオロフェニル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化192】



10

【0506】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.19 (s, 1H), 7.59 (dd, J₁=8.8, J₂=5.3, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, J=8.9, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.60 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 345 (m+H)⁺。

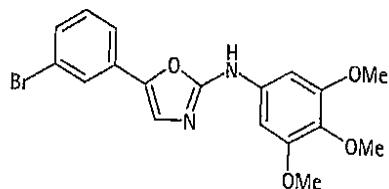
【0507】

20

実施例117

5-(3-ブロモフェニル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化193】



30

【0508】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.5, 1H), 7.39 (d, J=8.2, 1H), 7.34 (t, J=7.8, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.56 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 407 (m+H)⁺。

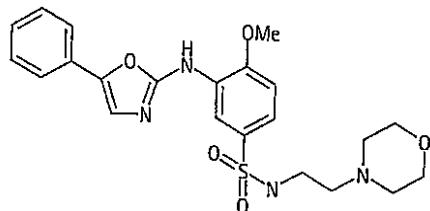
【0509】

40

実施例118

4-メトキシ-N-(2-メルホリン-4-イルエチル)-3-[(5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【化194】



40

【0510】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.62 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.2, 1H), 7.61 (d, J=7.4, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.35 (t, J=5.8, 1H), 7.28 (t, J=7.4, 1H), 7.19 (d, J=8.6, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 4H), 2.85 (q, J=6.5, 2H), 2.31-2.23 (m, 6H)。MS (ES+, m/z) = 459 (m+H)⁺。

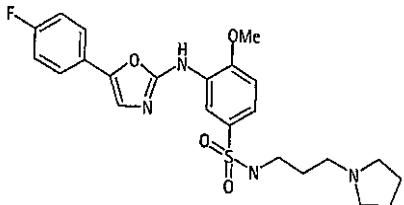
【0511】

50

実施例 119

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)ベンゼンスルホンアミド

【化195】



10

【0512】

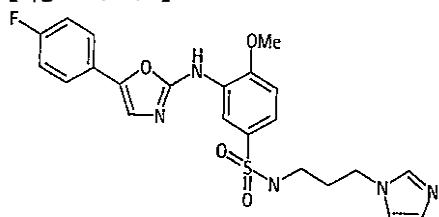
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.64 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.68 (dd, J₁=8.7, J₂=5.4, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.43 (dd, J₁=8.7, J₂=2.2, 1H), 7.32 (t, J=8.7, 2H), 7.23 (d, J=8.7, 2H), 7.23 (d, J=8.7, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 6H), 1.62-1.48 (m, 6H). MS (ES+, m/z) = 475 (m+H)⁺.

【0513】

実施例 120

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化196】



20

【0514】

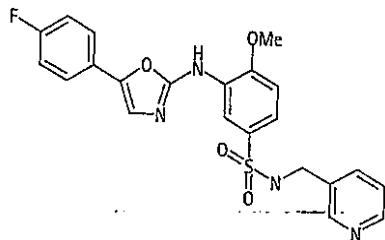
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.59 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.0, 1H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (dd, J₁=8.6, J₂=2.1, 1H), 7.25 (t, J=8.7, 2H), 7.14 (d, J=8.6, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.92-3.89 (m, 5H), 2.64 (q, J=6.3, 2H), 1.74 (m, 2H). MS (ES+, m/z) = 472 (m+H)⁺.

【0515】

実施例 121

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

【化197】



40

【0516】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.65 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.0, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.14 (t, J=5.9, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (dd, J₁=8.5, J₂=2.0, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.5, 1H), 4.04 (d, J=5.5, 2H), 3.97 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 455 (m+H)⁺.

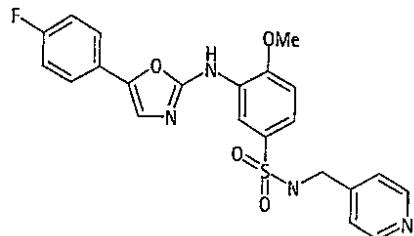
【0517】

実施例 122

50

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

【化198】



10

【0518】

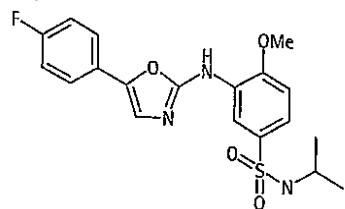
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.57 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.2, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 8.06 (t, J=6.1, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.6, 1H), 3.96 (d, J=6.1, 2H), 3.89 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 455 (m+H)⁺.

【0519】

実施例123

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-イソプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化199】



20

【0520】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.62 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.2, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.32 (t, J=8.9, 2H), 7.22 (d, J=8.7, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.31-3.18 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.5, 6H). MS (ES+, m/z) = 406 (m+H)⁺.

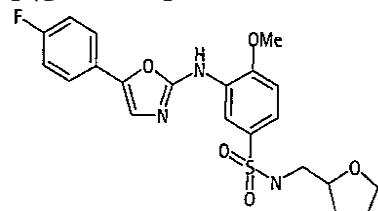
30

【0521】

実施例124

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

【化200】



40

【0522】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.4, 1H), 7.32 (t, J=8.8, 2H), 7.22 (d, J=8.4, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 1H). MS (ES+, m/z) = 448 (m+H)⁺.

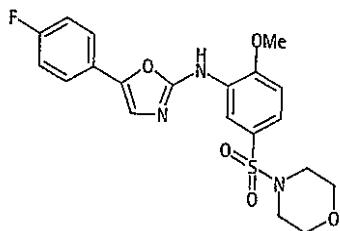
【0523】

実施例125

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

50

【化201】



【0524】

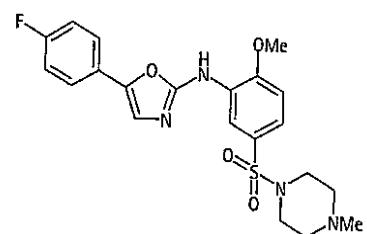
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.32-7.20 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (bs, 4H), 2.81 (bs, 4H). MS (ES+, m/z) = 434 (m+H)⁺. 10

【0525】

実施例126

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-メトキシ-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化202】



20

【0526】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.67 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.0, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.83 (bs, 4H), 2.31 (bs, 4H), 2.07 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 447 (m+H)⁺.

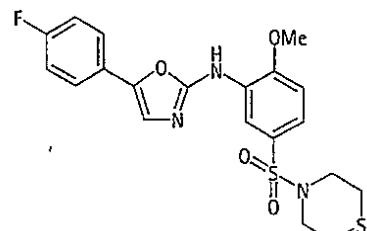
【0527】

実施例127

30

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(チオモルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化203】



40

【0528】

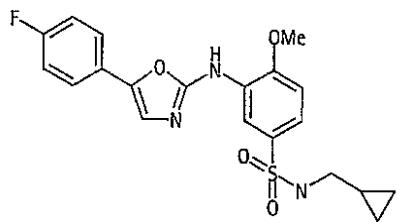
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.69 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.2, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.25 (t, J=8.9, 2H), 7.19 (d, J=8.6, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16-3.13 (m, 4H), 3.96-2.60 (m, 4H). MS (ES+, m/z) = 450 (m+H)⁺.

【0529】

実施例128

N-(シクロプロピルメチル)-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化204】



【0530】

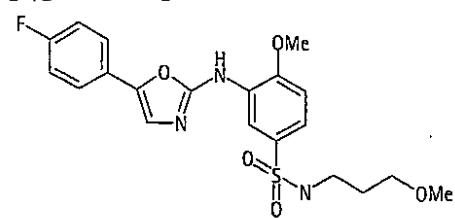
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.54 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.53 (t, J=5.7, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J=7.1, 1H), 7.24 (t, J=8.7, 2H), 7.13 (d, J=8.7, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.59 (t, J=7.0, 2H), 0.77-0.72 (m, 1H), 0.31-0.26 (m, 2H), 0.04-0.01 (m, 2H)。MS (ES+, m/z) = 418 (m+H)⁺。

【0531】

実施例129

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(3-メトキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド

【化205】



20

【0532】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.56 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.2, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.25 (t, J=9.0, 2H), 7.15 (d, J=8.6, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (t J=6.1, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H)。MS (ES+, m/z) = 436 (m+H)⁺。

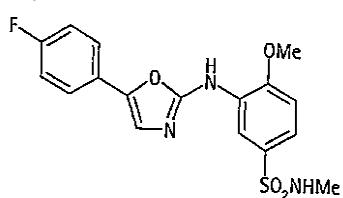
【0533】

実施例130

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

30

【化206】



40

【0534】

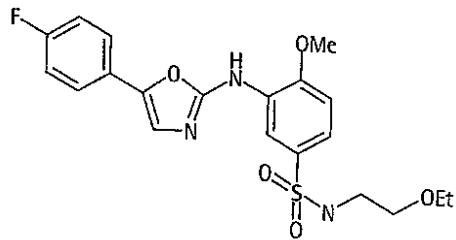
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.63 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.2, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (dd, J₁=8.5, J₂=2.2, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.5, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.43-2.41 (m, 3H)。MS (ES+, m/z) = 378 (m+H)⁺。

【0535】

実施例131

N-(2-エトキシエチル)-3-{[5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化207】



【0536】

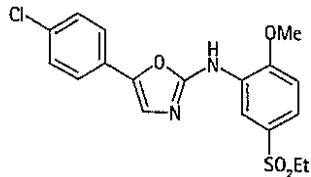
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.77 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.3, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H) 10, 7.55 (s, 1H), 7.47 (dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.33 (t, J=8.9, 2H), 7.23 (d, J=8.6, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 4H), 2.94-2.88 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.0, 3H)。MS (ES+, m/z) = 436 (m+H)⁺。

【0537】

実施例132

5-(4-クロロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化208】



20

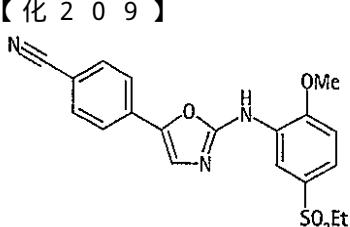
【0538】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.91 (bs, 1H), 8.69 (d, J=2.2, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.3, 2H), 7.47 (dd, J₁=8.7, J₂=2.2, 1H), 7.23 (d, J=8.7, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+ m/z) = 393 (m+H)⁺。

【0539】

4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル

【化209】



40

【0540】

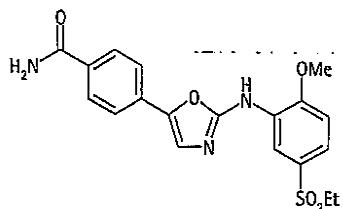
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.91 (bs, 1H), 8.69 (d, J=2.2, 1H), 7.85 (d, J=8.3, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.3, 2H), 7.47 (dd, J₁=8.7, J₂=2.2, 1H), 7.23 (d, J=8.7, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 384 (m+H)⁺。

【0541】

実施例134

4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド

【化210】



【0542】

実施例133からの標題化合物(84mg、0.22mmol)を濃HCl(4mL)で処理し、RTで一夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、5N NaOHで塩基性にした。水層を酢酸エチル(3回×10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、標題化合物(85mg、97%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.78 (bs, 1H), 8.72 (d, J=2.1, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.2, 2H), 7.63-7.61 (m, 3H), 7.46 (dd, J₁=8.6, J₂=2.1, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z) = 402 (m+H)⁺。

10

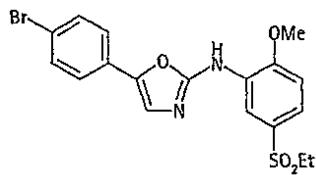
【0543】

実施例135

5-(4-ブロモフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

20

【化211】



【0544】

¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.76 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0, 1H), 7.61 (d, J=8.5, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.5, 2H), 7.47 (dd, J₁=8.5, J₂=2.0, 1H), 7.23 (d, J=8.5, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.08 (t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z) = 437 (m+H)⁺。

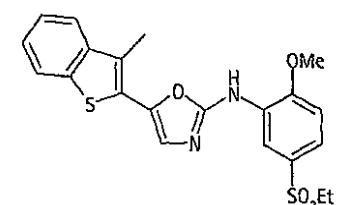
30

【0545】

実施例136

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化212】



40

【0546】

¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.90 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0, 1H), 7.91 (d, J=7.8, 1H), 7.77 (d, J=7.8, 1H), 7.47 (dd, J₁=8.5, J₂=2.0, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.5, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。MS(ES+) m/z 429 (m+H)⁺。

【0547】

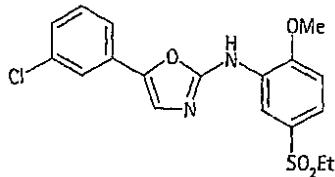
実施例137

5-(3-クロロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

50

ル-2-アミン

【化213】



【0548】

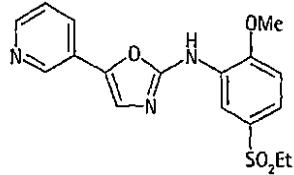
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.77 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.1, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, J=7.9, 1H), 7.45 (dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.41 (d, J=7.9, 1H), 7.28 (d, J=8.2, 1H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 393 (m+H)⁺。

【0549】

実施例138

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-ピリジン-3-イル-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化214】



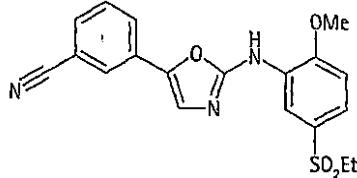
【0550】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.2, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.99 (d, J=7.9, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.6, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.22 (q, J=7.4, 2H), 1.14 (t, J=7.4, 3H)。MS (ES+, m/z) = 360 (m+H)⁺。

実施例139

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル

【化215】



【0551】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.80 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.2, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.9, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.61 (t, J=7.9, 1H), 7.46 (dd, J₁=8.5, J₂=2.2, 1H), 7.23 (d, J=8.5, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 384 (m+H)⁺。

【0552】

実施例140

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド

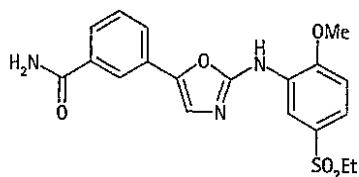
10

20

30

40

【化216】



【0553】

実施例139の標題化合物(20mg、0.05μmol)を濃HCl(4mL)で処理し、得られた混合物をRTで一夜攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、5N NaOHを慎重に添加して中性にした。水層を酢酸エチル(3回×10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、標題化合物(19mg、91%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.84(s, 1H), 8.82(d, J=2.1, 1H), 8.16(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.80-7.76(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.57-7.49(m, 3H), 7.30(d, J=8.5, 1H), 4.0(s, 3H), 3.24(q, J=7.3, 2H), 1.14(t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z)=402(m+H)⁺。

10

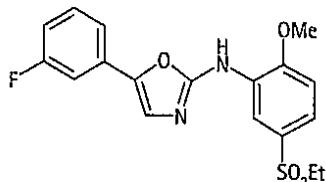
【0554】

実施例141

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

20

【化217】



【0555】

¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.75(bs, 1H), 8.71(d, J=2.2, 1H), 7.59(s, 1H), 7.47-7.36(m, 4H), 7.22(d, J=8.6, 1H), 7.08-7.04(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.15(q, J=7.3, 2H), 1.06(t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z)=377(m+H)⁺。

30

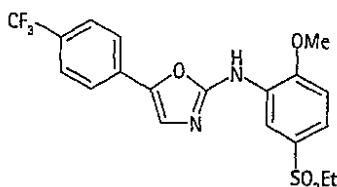
【0556】

実施例142

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

30

【化218】



40

【0557】

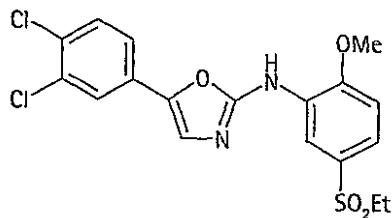
¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.88(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.77(s, 4H), 7.73(s, 1H), 7.48(d, J=8.5, 1H), 7.25(d, J=8.5, 1H), 3.94(s, 3H), 3.17(q, J=7.3, 2H), 1.08(t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z)=427(m+H)⁺。

【0558】

実施例143

5-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化219】



【0559】

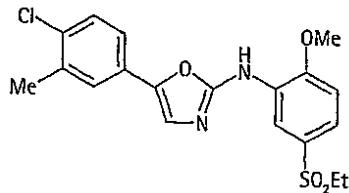
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.81 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.1, 1H), 7.82 (d, J=1.8, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.54 (dd, J₁=8.4, J₂=1.8, 1H), 7.47 (dd, J₁=8.4, J₂=2.1, 1H), 7.24 (d, J=8.4, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.23 (q, J=7.3, 2H), 1.14 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 429 (m+H)⁺, 427 (m+H)⁺。

【0560】

実施例144

5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化220】



【0561】

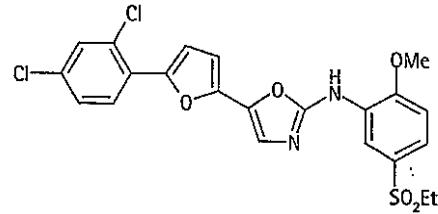
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.80 (s, 1H), 8.79 (d, J=1.8, 1H), 7.69-7.44 (m, 5H), 7.30 (d, J=8.6, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.23 (q, J=7.3, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 407, 409 (m+H)⁺。

【0562】

実施例145

5-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-フリル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化221】



【0563】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.96 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.9, 1H), 7.97 (d, J=8.5, 1H), 7.78 (d, J=1.9, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.35 (d, J=3.7, 1H), 7.30 (d, J=8.5, 1H), 6.82 (d, J=3.7, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.24 (q, J=7.3, 2H), 1.14 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 493, 495 (m+H)⁺。

【0564】

実施例146

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

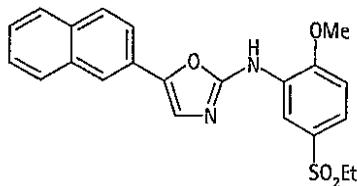
10

20

30

40

【化222】



【0565】

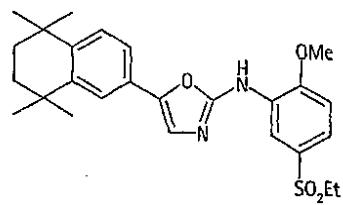
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.77 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.0, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.8, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.6, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52-43 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.6, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.3, 2H), 1.08 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 409 (m+H)⁺。

【0566】

実施例147

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化223】



20

【0567】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.71 (bs, 1H), 8.81 (d, J=2.0, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.40 (bs, 2H), 7.28 (d, J=8.7, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.23 (q, J=7.3, 2H), 1.68 (bs, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.14 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 469 (m+H)⁺。

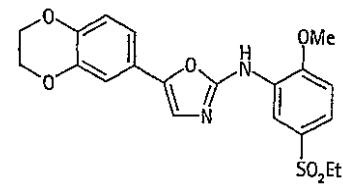
【0568】

実施例148

30

5-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化224】



40

【0569】

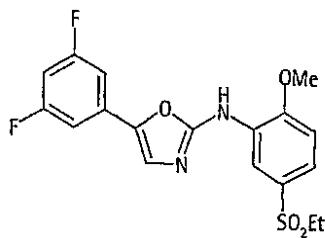
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.68 (bs, 1H), 8.80 (d, J=2.2, 1H), 7.50 (dd, J₁=8.5, J₂=2.2, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.7, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.5, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.22 (q, J=7.3, 2H), 1.14 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 417 (m+H)⁺。

【0570】

実施例149

5-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化225】



【0571】

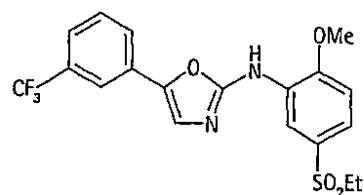
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.81 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.2, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (dd, J₁=8.5, J₂=2.2, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 395 (m+H)⁺。

【0572】

実施例150

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化226】



20

【0573】

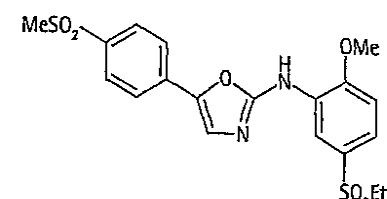
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.83 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.6, 1H), 7.23 (d, J=8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 427 (m+H)⁺。

【0574】

実施例151

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化227】



【0575】

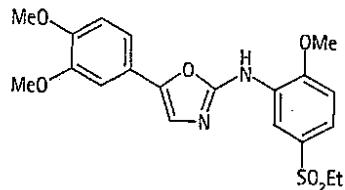
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 10.01 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.1, 1H), 8.02 (d, J=8.4, 2H), 7.87 (d, J=8.4, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (dd, J₁=8.5, J₂=2.1, 1H), 7.32 (d, J=8.5, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (q, J=7.3, 2H), 1.15 (t, J=7.3, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 437 (m+H)⁺。

【0576】

実施例152

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化228】



【0577】

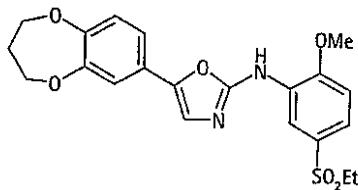
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.58 (bs, 1H), 8.72 (d, J=2.2, 1H), 7.43 (dd, J₁=8.5, J₂=2.2, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.7, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.5, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 419 (m+H)⁺。

【0578】

実施例153

5-(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化229】



20

【0579】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.62 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.0, 1H), 7.43 (dd, J₁=8.4, J₂=2.0, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.13 (dd, J₁=8.4, J₂=2.0, 1H), 6.98 (d, J=8.3, 1H), 4.12-4.08 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.14 (q, J=7.3, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 431 (m+H)⁺。

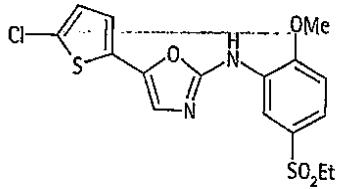
【0580】

実施例154

30

5-(5-クロロ-2-エニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化230】



40

【0581】

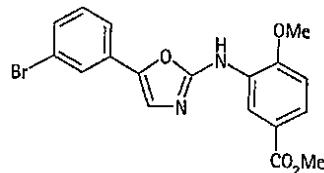
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.81 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.4, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4, 1H), 7.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.14 (q, J=7.3, 2H), 1.05 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 399, 401 (m+H)⁺。

【0582】

実施例155

メチル3-{[5-(3-ブロモフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゾート

【化231】



【0583】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.55 (s, 1H), 8.83 (d, J=2.0, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 403, 405 (m+H)⁺。

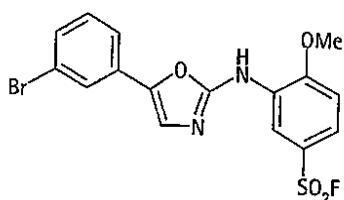
10

【0584】

実施例156

3-{[5-(3-ブロモフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホニルフルオリド

【化232】



20

【0585】

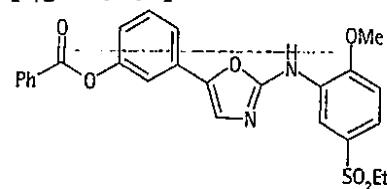
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.07 (bs, 1H), 9.00 (d, J=2.1, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (dd, J₁=8.7, J₂=2.1, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.7, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 3.98 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 427, 429 (m+H)⁺。

【0586】

実施例157

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニルベンゾエート

【化233】



30

【0587】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.73 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.2, 1H), 8.11 (d, J=7.5, 2H), 7.72 (t, J=7.5, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.51-7.50 (m, 3H), 7.45 (dd, J₁=8.4, J₂=2.2, 1H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.14 (q, J=7.3, 2H), 1.05 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 479 (m+H)⁺。

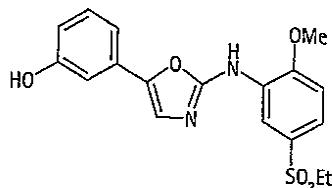
40

【0588】

実施例158

3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メチルフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノール

【化234】



【0589】

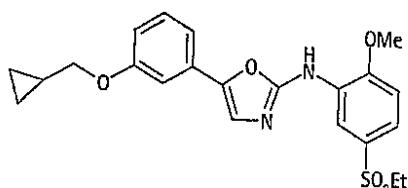
実施例157の標題化合物(1.9g、3.30mmol)をMeOH(20mL)および5N NaOH(20mL)で処理し、得られた混合物を3時間にわたり還流下(85℃)で搅拌した。RTまで冷却した後、反応物に6N HCl(20mL)を、続いてNaHCO₃の飽和水溶液をゆっくり添加した。得られた析出物を濾過により回収した。単離した固体を水、MeOHおよびジエチルエーテルで順次洗浄して、標題化合物(1.2g、97%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.67(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.73(d, J=2.2, 1H), 7.44(dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.41(s, 1H), 7.22-7.15(m, 2H), 7.00(d, J=7.8, 1H), 6.94(s, 1H), 6.64(d, J=7.8, 1H), 3.92(s, 3H), 3.14(q, J=7.3, 2H), 1.06(t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z)=375(m+H)⁺。

10

【0590】

実施例159
5-[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化235】



【0591】

ジクロロメタン(5mL)中の実施例158の標題化合物(100mg、0.27μmol、1当量)、シクロプロピルメタノール(2当量)およびトリフェニルホスフィン(2当量)の溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート(2当量)を窒素下で滴下した。混合物をRTで一夜搅拌し、続いて少量(約1mL)になるまで蒸発させた。生成物を分取薄層クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO): 9.75(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.52(d, J=8.6, 1H), 7.38-7.28(m, 2H), 7.22-7.19(m, 2H), 6.67(d, J=7.2, 1H), 4.00(s, 3H), 3.90(d, J=6.8, 2H), 3.23(q, J=7.3, 2H), 1.27(m, 1H), 1.14(t, J=7.3, 3H), 0.61(d, J=7.8, 2H), 0.37(d, J=4.7, 2H)。MS(ES+, m/z)=429(m+H)⁺。

30

【0592】

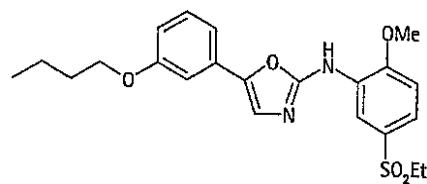
特に指示がない限り、実施例159の標題化合物の合成で述べた共通手順に従って、実施例160~167の化合物を調製した。これらの実施例を特徴付けるNMRのデータは、塩の形態または遊離塩基の形態のいずれかを示すものである。

40

【0593】

実施例160
5-(3-ブトキシフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化236】



【0594】

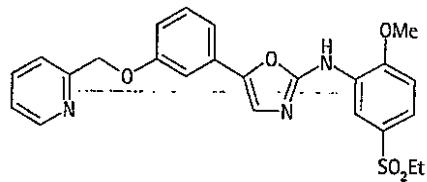
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.67 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.2, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.4, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.4, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.4, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.14 (q, J=7.3, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H), 0.90 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 431 (m+H)⁺。

【0595】

実施例161

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化237】



20

【0596】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.69 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.0, 1H), 8.54 (d, J=4.6, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.45 (dd, J₁=8.3, J₂=2.2, 1H), 7.33-7.16 (m, 5H), 6.91 (dd, J₁=8.3, J₂=2.2, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 466 (m+H)⁺。

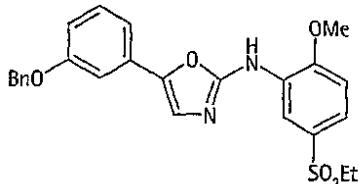
【0597】

30

実施例162

5-(3-ベンジルオキシフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化238】



40

【0598】

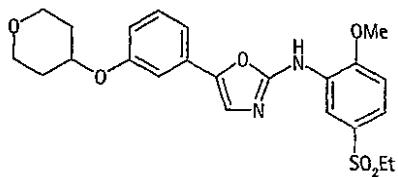
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.76 (s, 1H), 8.80 (d, J=1.9, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 3H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.97 (d, J=6.8, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.23 (q, J=7.3, 2H), 1.14 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 465 (m+H)⁺。

【0599】

実施例163

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化239】



【0600】

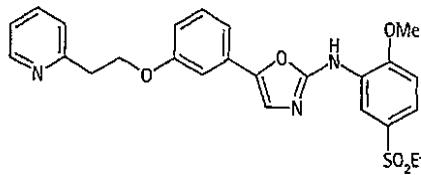
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.75 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.1, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.1, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.24 (q, J=7.3, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 459 (m+H)⁺。

【0601】

実施例164

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化240】



20

【0602】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.68 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.2, 1H), 8.47 (d, J=4.5, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.34 (d, J=7.7, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 6.80 (dd, J₁=8.3, J₂=2.2, 1H), 4.35 (t, J=6.5, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 4H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 480 (m+H)⁺。

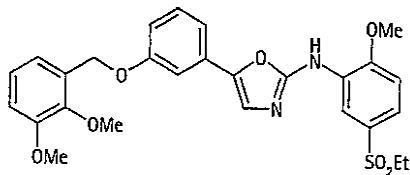
30

【0603】

実施例165

5-{3-[2,3-ジメトキシベンジル]オキシ}フェニル-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化241】



40

【0604】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.77 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.7, 1H), 7.02-6.99 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 525 (m+H)⁺。

【0605】

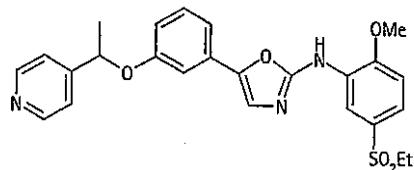
実施例166

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1-ピリジン-4-イルエトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

50

ニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化242】



【0606】

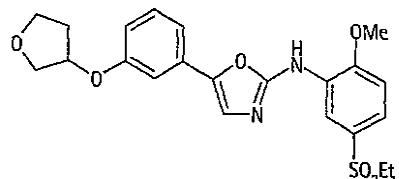
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.65 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.2, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.4, 1H), 7.38 (d, J=5.2, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.5, 1H), 6.75 (d, J=8.2, 1H), 5.56 (q, J=6.3, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.52 (d, J=6.3, 3H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 480 (m+H)⁺。

【0607】

実施例167

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化243】



【0608】

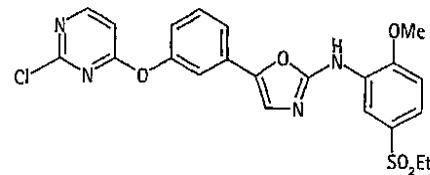
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.66 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.2, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (dd, J₁=8.4, J₂=2.2, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 7.15 (d, J=7.6, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.80 (dd, J₁=8.2, J₂=2.2, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89-3.70 (m, 4H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 445 (m+H)⁺。

【0609】

実施例168

5-{3-[(2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ]フェニル}-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化244】



【0610】

THF (3 mL) 中の実施例158の標題化合物 (100mg、0.27 μmol) の混合物に、THF中の1Mカリウムt-ブトキシドの溶液 (320mL、0.32 μmol 1.2当量)を、続いてDMF (1 mL)中の2,4-ジクロロピリミジン (40mg、0.27 μmol) の溶液を添加した。混合物を50 °Cで30分間攪拌した。RTまで冷却した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、6N HClで洗浄した。水層を5N NaOHで塩基性にし、酢酸エチル (3回 × 10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (55mg、42%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR

20

40

50

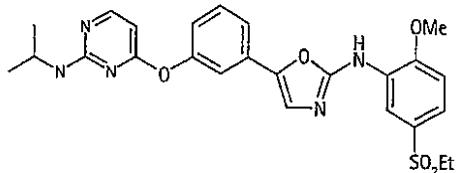
(300 MHz, d_6 -DMSO): 9.81 (s, 1H), 8.79 (d, $J=2.2$, 1H), 7.69 (d, $J=5.7$, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.60 (d, $J=4.9$, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.22 (q, $J=7.3$, 2H), 1.13 (t, $J=7.3$, 3H)。MS (ES+, m/z) = 487, 489 ($m+H$)⁺。

【0611】

実施例169

4-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェノキシ]-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン

【化245】



10

【0612】

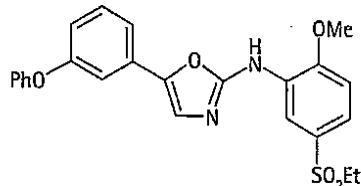
実施例168の標題化合物 (40mg) をイソプロピルアミン (2 mL) で処理し、密封チューブ内で100℃で一夜攪拌した。混合物を蒸発乾固し、薄層クロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (28mg、67%の収率) を黄色の固体として得た。これを、HCl塩として単離した。¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.77 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (d, $J=6.4$, 1H), 7.58-7.45 (m, 5H), 7.23 (d, $J=8.4$, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.15 (q, $J=7.3$, 2H), 1.05 (m, 9H)。MS (ES+, m/z) = 510 ($m+H$)⁺。

【0613】

実施例170

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-フェノキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化246】



30

【0614】

ピリジン (5当量) を、実施例158の標題化合物 (100mg、0.27mmol、1当量)、Cu(OAc)₂ (1当量)、フェニルボロン酸 (2当量)、粉末化4Aモレキュラーシーブおよびジクロロメタン (5 mL) の混合物に添加した。RTで一夜攪拌した後、反応物をジエチルエーテルで希釈し、6N HCl溶液で洗浄した。水層を分離し、5N NaOH溶液で塩基性にし、酢酸エチル (3回×20mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。薄層クロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (22mg、18%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.82 (s, 1H), 8.80 (d, $J=2.1$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 5H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$, 2H), 6.95 (d, $J=7.6$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.22 (q, $J=7.3$, 2H), 1.13 (t, $J=7.3$, 3H)。MS (ES+, m/z) = 451 ($m+H$)⁺。

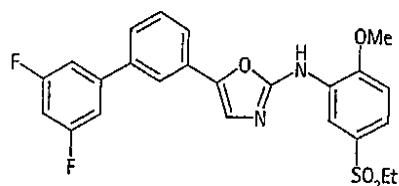
【0615】

実施例171

5-(3',5'-ジフルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

40

【化247】



【0616】

バイレックス密封チューブ内で、実施例100の標題化合物(123mg、0.28mmol)、3,5-ジフルオロ(トリブチルスタニル)ベンゼン(400mg、1mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(170mg、0.61mmol)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(20mg、0.017mmol)の混合物を無水アセトニトリル(10mL)に懸濁し、100℃で攪拌した。TLC分析により反応が完了したことを判定した後、反応物を冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、1Mフッ化カリウム水溶液(20mL)で反応停止させ、3時間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル(1:1)で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(83mg、63%)を固体白色粉末として得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.72(s, 1H), 8.74(d, J=2.2, 1H), 7.91(s, 1H), 7.60-7.64(m, 3H), 7.42-7.53(m, 4H), 7.23(d, J=8.6, 1H), 3.94(s, 3H), 3.16(q, J=7.3, 2H), 1.07(t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z) = 471 (m+H)⁺。

10

20

30

【0617】

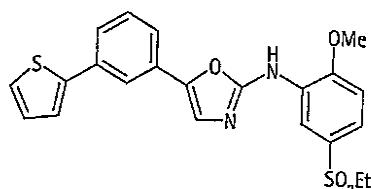
特に指示がない限り、実施例171の標題化合物の合成で述べた共通手順に従って、実施例172～203の化合物を調製した。当業者であれば、これらの実施例の合成がスキーム11に示されていることが容易に理解されよう。これらの実施例を特徴付けるNMRのデータは、塩の形態または遊離塩基の形態のいずれかを示すものである。

【0618】

実施例172

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-チエン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化248】



【0619】

¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.76(s, 1H), 8.74(d, J=2.2, 1H), 7.82(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.50-7.56(m, 4H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.22(d, J=8.5, 1H), 7.13(t, J=3.8, 1H), 3.94(s, 3H), 3.16(q, J=7.4, 2H), 1.07(t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z) = 441 (m+H)⁺。

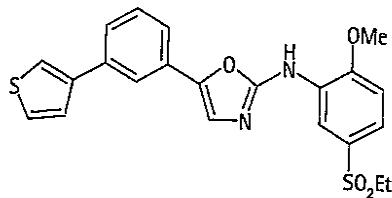
40

【0620】

実施例173

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-チエン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化249】



【0621】

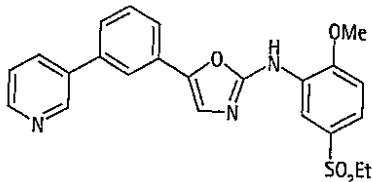
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.80 (bs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.6, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.24 (q, J=7.4, 2H), 1.15 (t, J=7.3, 3H). MS (ES+, m/z) = 441 (m+H)⁺.

【0622】

実施例174

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化250】



20

【0623】

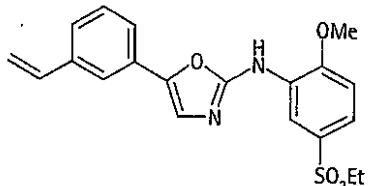
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.74 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.44-8.52 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70-7.84 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 3H), 7.58 (d, J=7.5, 1H), 7.46 (d, J=8.2, 1H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H). MS (ES+, m/z) = 436 (m+H)⁺.

【0624】

実施例175

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ビニルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン 30

【化251】



【0625】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.69 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.2, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36-7.55 (m, 5H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 6.72 (dd, J₁=11.2, J₂=17.5, 1H), 5.86 (d, J=17.6, 1H), 5.29 (d, J=11.2, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H). MS (ES+, m/z) = 385 (m+H)⁺.

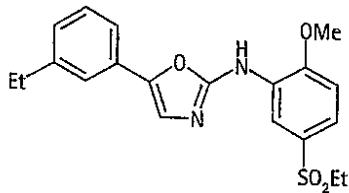
【0626】

実施例176

5-(3-エチルフェニル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

40

【化252】



【0627】

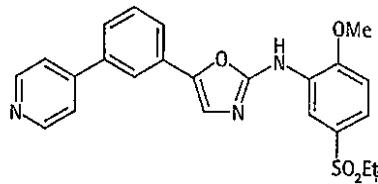
実施例175の標題化合物の還元により、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 9.68 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.40 (d, J=7.7, 1H), 7.32 (t, J=7.5, 1H), 7.23 (d, J=7.6, 1H), 7.10 (d, J=7.5, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.18 (q, J=7.3, 2H), 2.60 (q, J=7.6, 2H), 1.18 (t, J=7.6, 3H), 1.08 (t, J=7.3, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 387 (m+H)⁺。

【0628】

実施例177

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-4-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化253】



20

【0629】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 9.73 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.2, 1H), 8.63 (d, J=6.1, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J=6.1, 2H), 7.64-7.68 (m, 3H), 7.55 (t, J=7.7, 1H), 7.44 (dd, J₁=2.2, J₂=8.5, 1H), 7.23 (d, J=8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.3, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 436 (m+H)⁺。

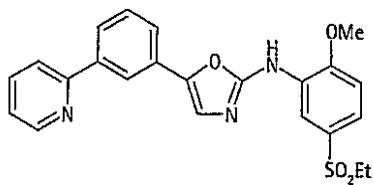
【0630】

実施例178

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

30

【化254】



40

【0631】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 9.79 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.2, 1H), 8.65 (d, J=4., 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.9, 1H), 7.94 (d, J=7.9, 1H), 7.88 (dt, J=1.6, 7.5, 1H), 7.65 (d, J=7.9, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, J=7.9, 1H), 7.45 (dd, J=2.2, 8.6, 1H), 7.36 (dd, J=2.0, 7.1, 1H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 436 (m+H)⁺。

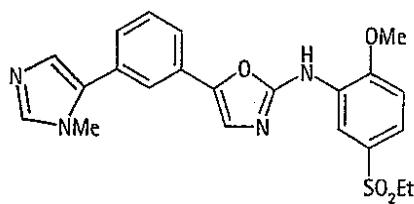
【0632】

実施例179

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

50

【化255】



【0633】

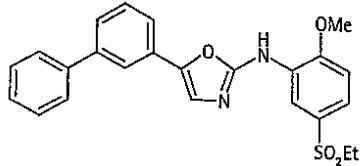
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.71 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0, 1H), 7.68 (d, J=9.7, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.5, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.7, 1H), 7.22 (d, J=7.4, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 439 (m+H)⁺。

【0634】

実施例180

5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化256】



20

【0635】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.72 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.4, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.3, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.58 (m, 6H), 7.37 (t, J=6.2, 1H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 435 (m+H)⁺。

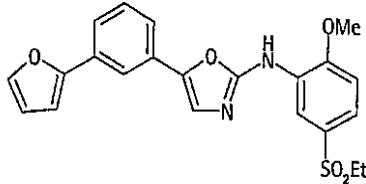
【0636】

実施例181

30

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-フリル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化257】



40

【0637】

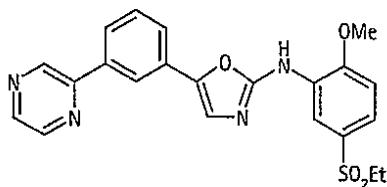
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.85 (s, 1H), 8.83 (d, J=2.2, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.7, 1H), 7.05 (d, J=3.3, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.25 (q, J=7.3, 2H), 1.15 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 425 (m+H)⁺。

【0638】

実施例182

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピラジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化258】



【0639】

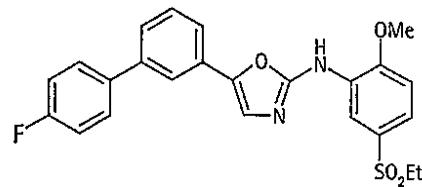
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.80 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.2, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 (d, J=7.7, 1H), 7.71 (d, J=7.7, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.8, 1H), 7.45 (d, J=8.4, 1H), 7.23 (d, J=8.6, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 437 (m+H)⁺。

【0640】

実施例183

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化259】



【0641】

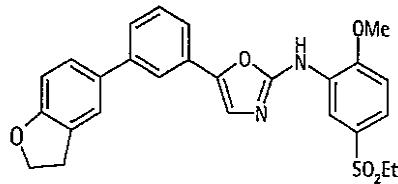
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.73 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.2, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (dd, J₁=5.5, J₂=8.8, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44-7.57 (m, 4H), 7.28 (t, J=8.8, 2H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 453 (m+H)⁺。

【0642】

実施例184

5-[3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化260】



【0643】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.72 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.1, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35-7.62 (m, 7H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 6.82 (d, J=8.3, 1H), 4.53 (t, J=8.8, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 4H), 1.04 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 477 (m+H)⁺。

【0644】

実施例185

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

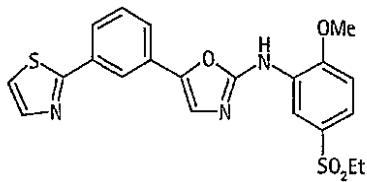
10

20

30

40

【化 2 6 1】



【 0 6 4 5 】

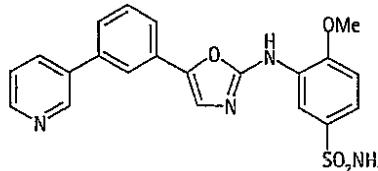
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.77 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41-7.65 (m, 5H), 7.23 (d, J=8.2, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (水のピークと重複, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 442 (m+H)⁺。

【 0 6 4 6 】

実施例 186

4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

【化 2 6 2】



【 0 6 4 7 】

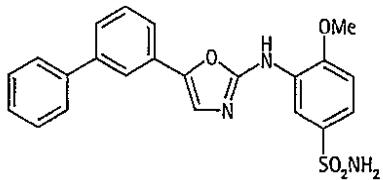
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.62 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0, 1H), 8.66 (d, J=4.1, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0, 1H), 7.93 (d, J=8.0, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.0, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.6, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.14 (d, J=8.6, 1H), 3.90 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 423 (m+H)⁺.

【 0 6 4 8 】

実施例 187

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化 2 6 3】



【 0 6 4 9 】

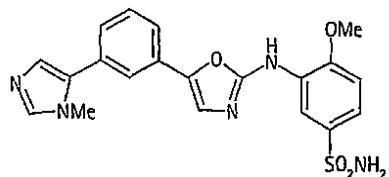
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.56 (bs, 1H), 8.71 (d, J=2.2, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.5, 2H), 7.60-7.34 (m, 9H), 7.19-7.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 422 (m+H)⁺.

【 0 6 5 0 】

実施例 188

4-メトキシ-3-(5-[3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【化264】



【0651】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.35 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.51 (m, 6H), 7.24 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 427 (m+H)⁺.

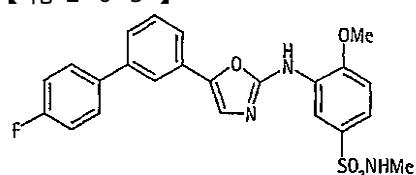
10

【0652】

実施例189

3-{[5-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【化265】



20

【0653】

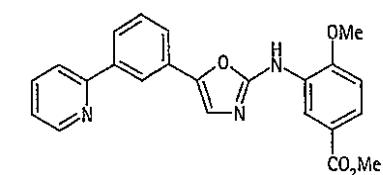
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.61 (bs, 1H), 8.67 (d, J=2.2, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.0, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J=8.6, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (d, J=4.5, 3H). MS (ES+, m/z) = 454 (m+H)⁺.

【0654】

実施例190

メチル4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゾエート

【化266】



30

【0655】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.62 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.6, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08-7.94 (m, 3H), 7.74-7.57 (m, 4H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.5, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 402, 403 (m+H)⁺.

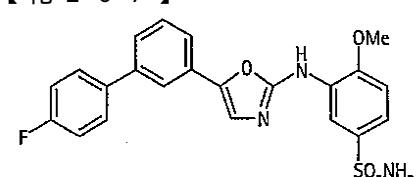
40

【0656】

実施例191

3-{[5-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化267】



【0657】

50

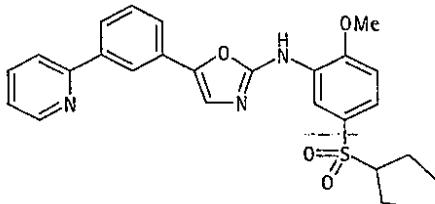
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.64 (bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.8, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 3.97 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 440 (m+H)⁺。

【0658】

実施例192

N-[5-{(1-エチルプロピル)スルホニル}-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化268】



10

【0659】

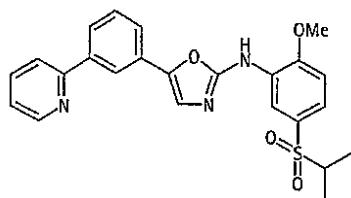
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.87 (s, 1H), 8.82 (d, J=2.2, 1H), 8.73 (d, J=4.5, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08-7.93 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.62-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.6, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.4, 6H). MS (ES+, m/z) = 478 (m+H)⁺.

【0660】

実施例193

N-[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化269】



20

【0661】

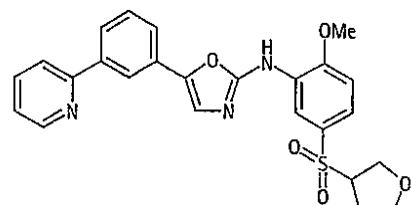
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.91 (s, 1H), 8.76-8.73 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.93 (d, J=7.7, 1H), 7.72-7.42 (m, 5H), 7.24 (d, J=8.6, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.7, 6H). MS (ES+, m/z) = 450 (m+H)⁺.

【0662】

実施例194

N-[2-メトキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イルスルホニル)フェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化270】



30

【0663】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.92 (s, 1H), 8.88 (d, J=2.3, 1H), 8.73 (d, J=3.9, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08-7.93 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.7, 1H), 4.12-3.42 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H). MS (ES+ 50

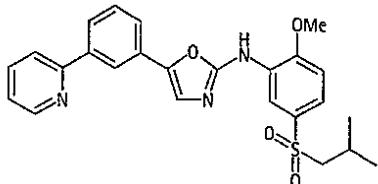
, m/z) = 478 ($m+H$)⁺。

【0664】

実施例195

N-[5-(イソブチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化271】



10

【0665】

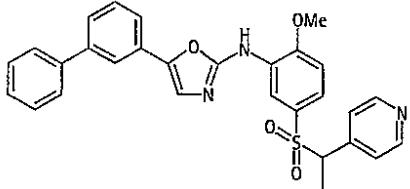
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.79 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.2, 1H), 8.65 (d, J=4.4, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99-7.85 (m, 3H), 7.65 (d, J=7.7, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.6, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (d, J=6.4, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.7, 6H). MS (ES+, m/z) = 464 ($m+H$)⁺。

【0666】

実施例196

5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-{2-メトキシ-5-[(1-ピリジン-4-イルエチル)スルホニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化272】



【0667】

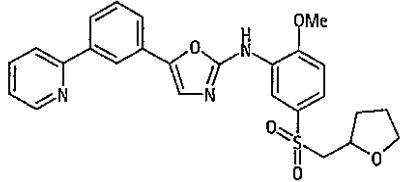
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.68 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.2, 1H), 8.43 (d, J=6.0, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.59-7.43 (m, 6H), 7.36 (t, J=7.3, 1H), 7.20-7.12 (m, 4H), 4.62 (q, J=7.1, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.53 (d, J=7.1, 3H). MS (ES+, m/z) = 512 ($m+H$)⁺。

【0668】

実施例197

N-{2-メトキシ-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホニル]フェニル}-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化273】



40

【0669】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.85 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.2, 1H), 8.73 (d, J=3.9, 1H), 8.40 (t, J=1.7, 1H), 8.08-7.93 (m, 3H), 7.73 (d, J=8.0, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.7, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.47 (d, J=6.1, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 1H). MS (ES+, m/z) = 492 ($m+H$)⁺.

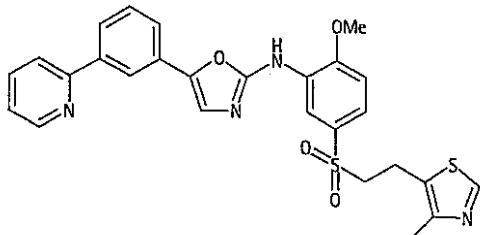
50

【0670】

実施例198

N-(2-メトキシ-5-{[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]スルホニル}フェニル)-5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化274】



10

【0671】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.80 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.2, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (d, J=4.2, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.9, 1H), 7.93 (d, J=7.7, 1H), 7.87 (dt, J₁=7.7, J₂=1.7, 1H), 7.65 (d, J=7.9, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.35 (dd, J₁=7.1, J₂=5.1, 1H), 7.21 (d, J=8.8, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.18 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 533 (m+H)⁺.

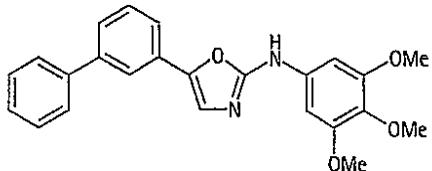
【0672】

実施例199

20

5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化275】



30

【0673】

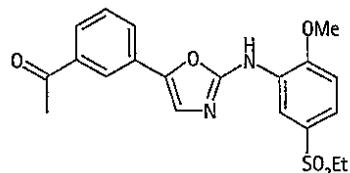
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.21 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.5, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 6H), 7.32 (t, J=7.3, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.56 (s, 3H). MS (ES+, m/z) = 403 (m+H)⁺.

【0674】

実施例200

1-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エタノン

【化276】



40

【0675】

1-エトキシビニルトリブチルスズをStille試薬として用いて、標題化合物を得た。得られたエチル-ビニルエーテルを、1N HClと共に30分間攪拌することにより水素化した。ジクロロメタン抽出により、標題化合物を単離した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.90 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.3, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, J=9.2, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (t, J=8.0, 1H), 7.52 (dd, J₁=2.3, J₂=6.3, 1H), 7.31 (d, J=8.5, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.24 (q, J=7.3, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.3, 3H). MS (ES+, m/z) = 450

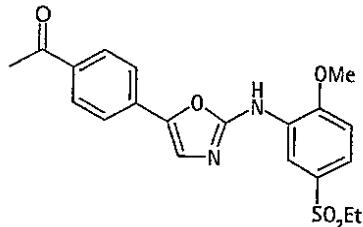
01 ($m+H$)⁺。

【0676】

実施例201

1-[4-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]エタノン

【化277】



10

【0677】

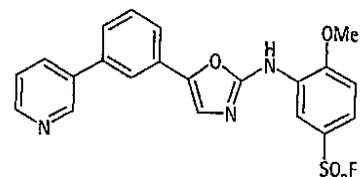
実施例135の標題化合物をStille試薬としての1-エトキシビニルトリプチルスズで処理して、標題化合物を得た。得られたエチル-ビニルエーテルを、1N HClと共に30分間攪拌することにより水素化した。ジクロロメタン抽出により、標題化合物を単離した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.87 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.2, 1H), 7.98 (d, J=8.5, 2H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.47 (dd, J₁=8.5, J₂=2.2, 1H), 7.23 (d, J=8.5, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 401 (m+H)⁺。

【0678】

実施例202

4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホニルフルオリド

【化278】



30

【0679】

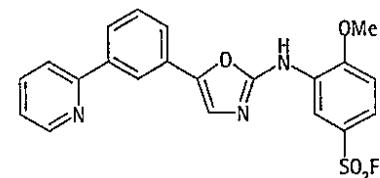
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.05 (s, 1H), 9.02 (d, J=2.4, 1H), 8.91 (d, J=2.4, 1H), 8.57 (d, J=4.5, 1H), 8.08 (d, J=8.1, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, J₁=8.8, J₂=2.4, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60-7.60 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.8, 1H), 3.99 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 426 (m+H)⁺。

【0680】

実施例203

4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホニルフルオリド

【化279】



【0681】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.20 (s, 1H), 9.12 (d, J=2.2, 1H), 8.74 (d, J=4.6,

50

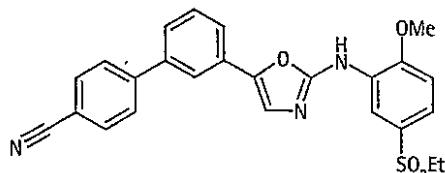
1H), 8.42 (s, 1H), 8.07-7.94 (m, 3H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.60 (t, J=7.7, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 4.07 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 426 (m+H)⁺。

【0682】

実施例204

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

【化280】



10

【0683】

実施例100の標題化合物 (250mg、0.57mmol)、4-シアノフェニルボロン酸 (108mg、0.74mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (0.5mL、1.0mmol) および (ビストリフェニルホスフィン) パラジウム(II)クロリド (50mg、0.071mmol) の混合物をDMF (2 mL) に懸濁し、100で攪拌した。20分後、TLC分析により、反応が完了したことを判定した。RTまで冷却した後、DMFを減圧下で蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン (50mL) と水 (50mL) とで分配した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (152mg、58%) を固体白色粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.82 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.2, 1H), 7.95-8.05 (m, 5H), 7.68-7.74 (m, 3H), 7.63 (d, J=7.8, 1H), 7.53 (dd, J₁=2.2, J₂=8.7, 1H), 7.31 (d, J=8.5, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.24 (q, J=7.3, 2H), 1.14 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 459 (m+H)⁺。

20

【0684】

特に指示がない限り、実施例204の標題化合物の合成において述べた共通手順に従って、実施例205~37の化合物を調製した。当業者であれば、これらの実施例の合成が、上記のスキーム11に示されていることが容易に理解されよう。これらの実施例を特徴付けるNMRのデータは、塩の形態または遊離塩基の形態のいずれかを示すものである。

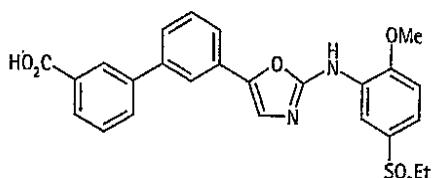
30

【0685】

実施例205

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルボン酸

【化281】



40

【0686】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.83 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.1, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90-7.98 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.52-7.65 (m, 4H), 7.49 (dd, J₁=2.3, J₂=8.5, 1H), 7.25 (d, J=8.7, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.19 (q, J=7.3, 2H), 1.10 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 478 (m+H)⁺。

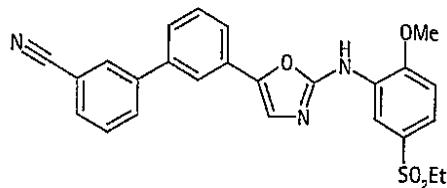
【0687】

実施例206

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルボニトリル

50

【化282】



【0688】

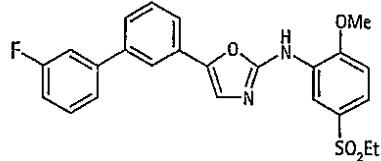
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.76 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.2, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0, 1H) 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.8, 1H), 7.71 (d, J=7.9, 1H), 7.62-7.68 (m, 3H), 7.57 (d, J=7.7, 1H), 7.49 (dd, J₁=2.3, J₂=8.5, 1H), 7.26 (d, J=8.6, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.20 (q, J=7.3, 2H), 1.10 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 459 (m+H)⁺。

【0689】

実施例207

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化283】



20

【0690】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.72 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.2, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36-7.60 (m, 7H), 7.16-7.26 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 453 (m+H)⁺。

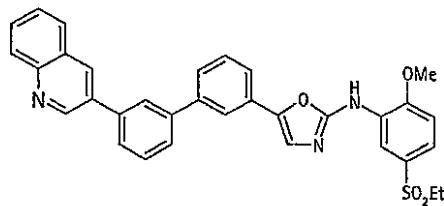
【0691】

実施例208

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(3-キノリン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

30

【化284】



40

【0692】

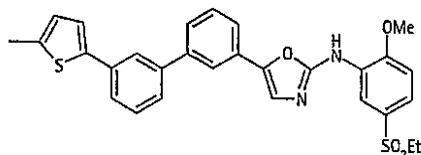
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.75 (s, 1H), 9.26 (d, J=2.2, 1H), 8.75 (d, J=2.2, 1H), 8.68 (d, J=2.2, 1H), 8.02-8.07 (m, 3H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 4H), 7.46 (dd, J₁=2.1, J₂=8.4, 1H), 7.23 (d, J=8.6, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 486 (m+H)⁺。

【0693】

実施例209

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(5-メチルチエン-2-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化285】



【0694】

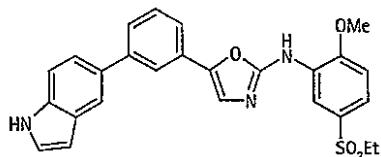
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.75 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.61 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.4, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.4, 2H), 1.07 (t, J=7.2, 3H) (注：メチルチアゾールの3Hは見られず - 溶媒である水のピークと重複)。MS (ES-, m/z) = 453 (m-H)⁺。

【0695】

実施例210

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(1H-インドール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化286】



20

【0696】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.13 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.76 (d, J=1.9, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39-7.59 (m, 7H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.4, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES-, m/z) = 472 (m-H)⁺。

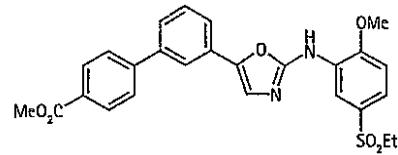
【0697】

実施例211

メチル3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキシレート

30

【化287】



【0698】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.77 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.1, 1H), 8.06 (d, J=8.3, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.3, 2H), 7.62-7.69 (m, 3H), 7.58 (d, J=7.6, 1H), 7.49 (dd, J₁=2.2, J₂=8.4, 1H), 7.26 (d, J=8.6, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (q, J=7.3, 2H), 1.10 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES-, m/z) = 491 (m-H)⁺。

【0699】

実施例212

3-{[5-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【化288】



【0700】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.62 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 7H), 7.36 (d, J=8.4, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 454 (m+H)⁺。

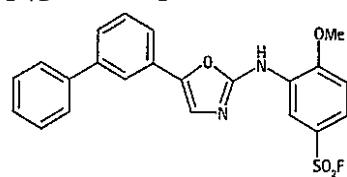
10

【0701】

実施例213

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホニルフルオリド

【化289】



20

【0702】

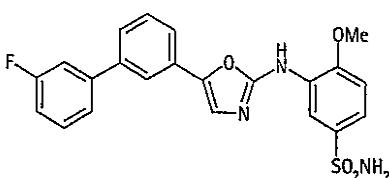
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 10.05 (s, 1H), 9.03 (d, J=2.3, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (dd, J₁=8.7, J₂=2.3, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.61-7.44 (m, 6H), 7.38-7.31 (m, 2H), 3.99 (s, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 425 (m+H)⁺。

【0703】

実施例214

3-{[5-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化290】



30

【0704】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.56 (bs, 1H), 8.71 (d, J=2.2, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 7H), 7.41 (dd, J₁=8.4, J₂=2.2, 1H), 7.21-7.13 (m, 4H), 3.89 (s, 3H)。 MS (ES+, m/z) = 440 (m+H)⁺。

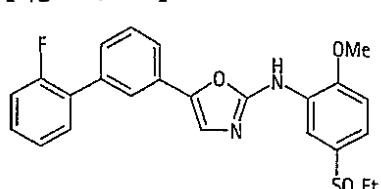
【0705】

実施例215

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-(2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-アミン

40

【化291】



50

【0706】

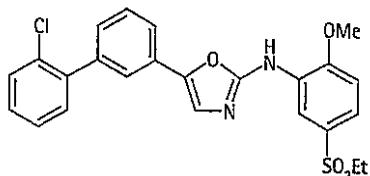
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.82 (s, 1H), 8.82 (d, J=2.1, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70-7.34 (m, 9H), 7.30 (d, J=8.6, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.23 (q, J=7.3, 2H), 1.14 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 453 (m+H)⁺。

【0707】

実施例216

5-(2'-クロロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化292】



10

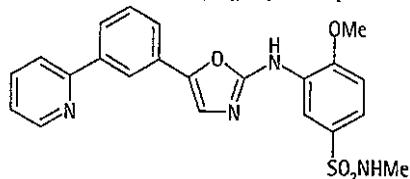
【0708】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.80 (bs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.69-7.49 (m, 9H), 7.37 (d, J=7.9, 1H), 7.30 (d, J=8.7, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.22 (q, J=7.2, 2H), 1.13 (t, J=7.2, 3H)。MS (ES+, m/z) = 469 (m+H)⁺, 471 (m+H)

実施例217

4-メトキシ-N-メチル-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

【化293】



20

【0709】

密封チューブ内で、実施例203の標題化合物 (100mg、0.24 μmol) をメチルアミン (2 mL、40% 水溶液) で処理した。100 ℃で一夜攪拌した後、混合物を蒸発乾固し、メタノール (1 mL) で処理した。濾過し、メタノール洗浄した後で、標題化合物を得た (38mg、37%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.67 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.0, 1H), 8.66 (d, J=4.4, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.9, 1H), 7.93 (d, J=7.9, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.7, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J=5.0, 1H), 7.17 (d, J=8.6, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (d, J=4.8, 3H)。MS (ES+, m/z) = 437 (m+H)⁺。

30

【0710】

特に指示がない限り、実施例217の標題化合物の合成において述べた共通手順に従って、実施例218~229の化合物を調製した。これらの実施例を特徴付けるNMRのデータは、塩の形態または遊離塩基の形態のいずれかを示すものである。

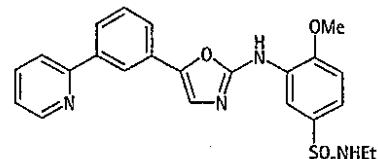
40

【0711】

実施例218

N-エチル-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

【化294】



50

【0712】

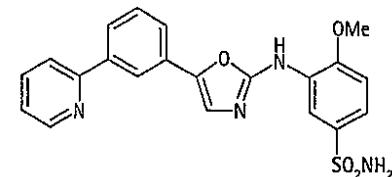
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.48 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.66 (d, J=3.8, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.9, 1H), 7.93 (d, J=7.7, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (t, J=7.7, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.6, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.2, 3H)。MS (ES+, m/z) = 451 (m+H)⁺。

【0713】

実施例219

4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

【化295】



10

【0714】

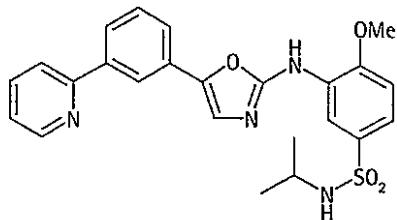
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.62 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0, 1H), 8.66 (d, J=4.1, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0, 1H), 7.93 (d, J=8.0, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.9, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.9, 1H), 7.41 (d, J=8.6, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.14 (d, J=8.6, 1H), 3.90 (s, 3H)。MS (ES+, m/z) = 423 (m+H)⁺。

【0715】

実施例220

N-イソプロピル-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

【化296】



30

【0716】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.80 (d, J=1.9, 1H), 8.74 (d, J=4.1, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09-7.93 (m, 3H), 7.73 (d, J=7.7, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.7, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.5, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.5, 6H)。MS (ES+, m/z) = 465 (m+H)⁺。

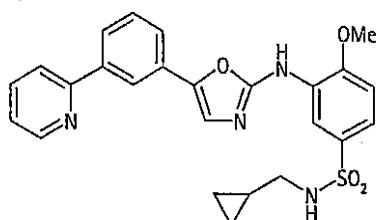
【0717】

実施例221

40

N-(シクロプロピルメチル)-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

【化297】



50

【0718】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.64 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (d, J=4.1, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.9, 1H), 7.93 (d, J=7.7, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.7, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.5, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.60 (t, J=6.0, 2H), 0.76 (m, 1H), 0.29 (d, J=7.5, 2H), 0.03 (d, J=4.6, 2H). MS (ES+, m/z) = 477 (m+H)⁺.

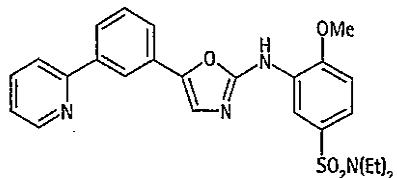
【0719】

実施例222

N,N-ジエチル-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

10

【化298】



【0720】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.76 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.2, 1H), 8.77 (d, J=4.4, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07-7.89 (m, 3H), 7.68 (d, J=7.8, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (t, J=7.8, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.6, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.14 (q, J=7.1, 4H), 1.04 (t, J=7.1, 6H). MS (ES+, m/z) = 478 (m+H)⁺.

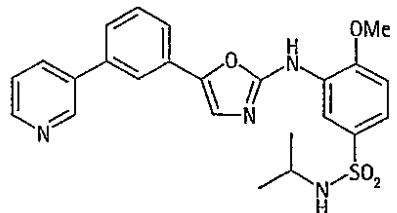
【0721】

実施例223

N-イソプロピル-4-メトキシ-3-{[5-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

20

【化299】



30

【0722】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.59 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.0, 1H), 8.57 (d, J=4.6, 1H), 8.09 (d, J=8.1, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.53 (d, J=7.7, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.6, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.6, 6H). MS (ES+, m/z) = 465 (m+H)⁺.

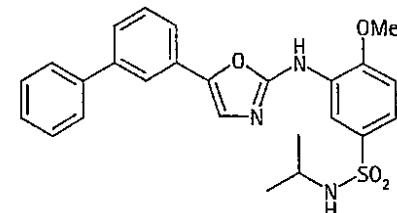
【0723】

実施例224

40

3-{{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-イソプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化300】



【0724】

50

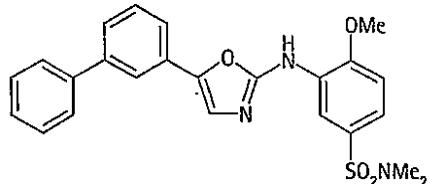
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.56 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.1, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.36 (m, 7H), 7.14 (d, J=8.6, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.4, 6H). MS (ES+, m/z) = 464 (m+H)⁺.

【0725】

実施例225

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化301】



10

【0726】

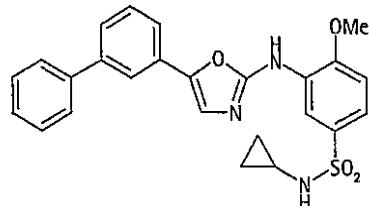
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.70 (bs, 1H), 8.66 (d, J=2.0, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.5, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.43 (m, 5H), 7.37 (d, J=7.3, 1H), 7.32 (d, J₁=8.6, J₂=2.2, 1H), 7.20 (d, J=8.4, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.55 (s, 6H). MS (ES+, m/z) = 450 (m+H)⁺.

【0727】

実施例226

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-シクロプロピル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化302】



30

【0728】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.61 (bs, 1H), 8.71 (d, J=2.2, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.3, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.34 (m, 7H), 7.17 (d, J=8.6, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.42-0.33 (m, 4H). MS (ES+, m/z) = 462 (m+H)⁺.

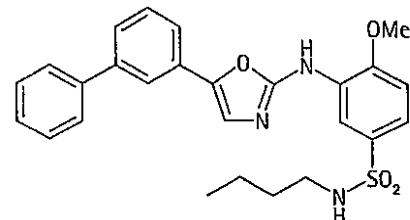
。

【0729】

実施例227

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N-ブチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化303】



40

【0730】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.76 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74-7.43 (m, 10H), 7.35 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.81 (m, 3H).

50

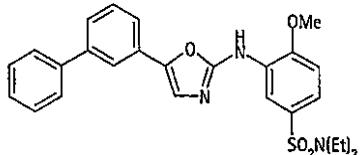
MS (ES+, m/z) = 428 (m+H)⁺。

【0731】

実施例228

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-N,N-ジエチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【化304】



10

【0732】

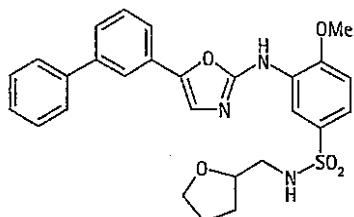
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.69 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.0, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.3, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.39 (m, 6H), 7.19 (d, J=8.4, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.14 (q, J=7.0, 4H), 1.03 (t, J=7.0, 6H). MS (ES+, m/z) = 478 (m+H)⁺.

【0733】

実施例229

3-{[5-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサゾール-2-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

【化305】



20

【0734】

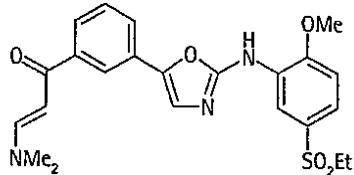
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.68 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.2, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.6, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 7H), 7.23 (d, J=8.5, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.58-1.52 (m, 1H). MS (ES+, m/z) = 506 (m+H)⁺.

【0735】

中間体230a

(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【化306】



40

【0736】

実施例200からの標題化合物 (3.0 g、7.5 mmol) を、DMF (約 4 mL) 中で、ジメチルホルムアミドジtertブチルアセタール (10.0 g、4.9 mmol) と合わせた。反応物を 130 °C で 2 時間攪拌した後、過剰な溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルに被覆し、溶離液としてジクロロメタン (98%) およびメタノール (2%) を用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (1.6 g、3.9 mmol) を黄色の固体として得た。

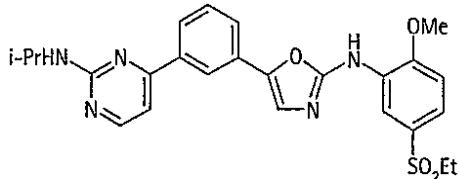
【0737】

50

実施例230

4-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン

【化307】



10

【0738】

中間体230a(100mg、0.22mmol)を、無水エタノール(35mL)中で、窒素雰囲気下で、n-イソプロピルグアニジンスルフェート(100mg、0.5mmol)およびナトリウムメトキシド(50mg、1mmol)と合わせた。18時間還流した後、追加量のグアニジン(44mg、0.2mmol)およびナトリウムメトキシド(20mg、0.4mmol)を添加し、さらに6時間還流した。反応物をRTまで冷却し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン(50mL)で希釈し、水(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルに被覆し、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル(1:1)を用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(38mg、35%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 9.75 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.0, 1H), 8.33 (d, J=5.0, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H), 7.69 (d, J=5.8, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.9, 1H), 7.46 (dd, J₁=2.1, J₂=8.4, 1H), 7.23 (d, J=8.5, 1H), 7.09 (d, J=5.2, 1H), 7.04 (d, J=7.8, 1H), 4.02-4.20 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.3, 2H), 1.15 (d, J=6.4, 6H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 494 (m+H)⁺。

20

【0739】

中間体230aを用いる実施例231～235の化合物を、実施例230の標題化合物の合成において述べた共通手順に従って調製した。当業者であれば、これらの実施例の合成が、上記のスキーム12に示されていることが容易に理解されよう。これらの実施例を特徴付けるNMRのデータは、塩の形態または遊離塩基の形態のいずれかを示すものである。

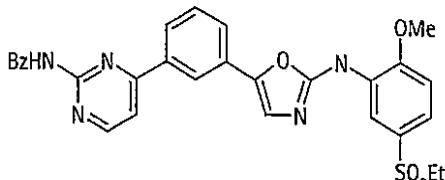
30

【0740】

実施例231

N-ベンジル-4-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-2-アミン

【化308】



40

【0741】

¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 9.71 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.0, 1H), 8.34 (d, J=5.1, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.9, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H), 7.69 (d, J=6.6, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (t, J=7.5, 1H), 7.45 (dd, J=2.3, 8.6, 1H), 7.12-7.38 (m, 7H), 4.55 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 542 (m+H)⁺。

【0742】

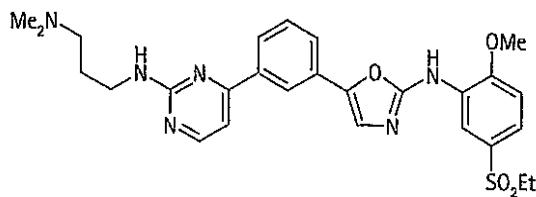
実施例232

N¹-{4-[3-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-

50

-イル)フェニル]ピリミジン-2-イル}-N³,N³-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン

【化309】



【0743】

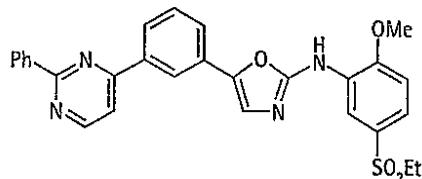
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.76 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.1, 1H), 8.37 (d, J=5.0, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92-8.02 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.0, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.7, 1H), 7.50 (dd, J₁=2.2, J₂=8.3, 1H), 7.26 (d, J=8.7, 2H), 7.14 (d, J=5.3, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.19 (q, J=7.3, 2H), 2.22-2.40 (m, 4H), 1.62-1.80 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.3, 3H). MS (ES+, m/z) = 537 (m+H)⁺.

【0744】

実施例233

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-フェニルピリミジン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化310】



【0745】

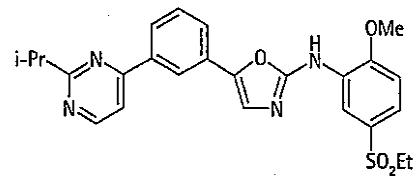
中間体230a (63mg、0.14mmol)を、無水エタノール(5mL)中でベンズアミジン(22mg、0.18mmol)と合わせた。3時間にわたり還流下で攪拌した後、さらに1当量のベンズアミジン(22mg)を添加し、一夜還流させ、その後、さらに1当量のベンズアミジン(22mg)を添加し、さらに4時間還流させた。RTまで冷却した後、白色の析出物を濾過し、エタノール(10mL)で洗浄して、標題化合物(48mg、67%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.80 (s, 1H), 8.98 (d, J=5.3, 1H), 8.76 (d, J=2.2, 1H), 7.46-8.54 (m, 3H), 8.20 (d, J=7.8, 1H), 8.03 (d, J=5.3, 1H), 7.78 (d, J=7.8, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (t, J=7.9, 1H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.46 (dd, J₁=2.2, J₂=8.7, 1H), 7.23 (d, J=8.5, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.3, 2H), 1.07 (t, J=7.3, 3H). MS (ES+, m/z) = 513 (m+H)⁺.

【0746】

実施例234

N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-5-[3-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化311】



【0747】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.79 (s, 1H), 8.80 (d, J=5.2, 1H), 8.74 (d, J=2.2, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.8, 1H), 7.88 (d, J=5.2, 1H), 7.74 (d, J=7.9, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8, 1H), 7.45 (dd, J=2.3, 8.6, 1H), 7.23 (d, J=8.6,

20

30

40

50

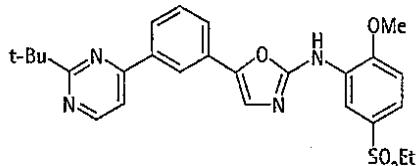
1H), 3.94 (s, 3H), 3.13-3.22 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.07 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 479 (m+H)⁺。

【0748】

実施例235

5-[3-(2-*tert*-ブチルピリミジン-4-イル)フェニル]-N-[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]-1,3-オキサゾール-2-アミン

【化312】



10

【0749】

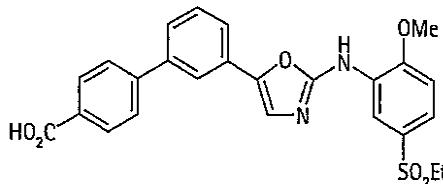
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.75 (s, 1H), 8.80 (d, J=5.3, 1H), 8.72 (d, J=2.2, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.8, 1H), 7.87 (d, J=5.3, 1H), 7.68 (d, J=7.8, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.30 (bs, 1H), 7.11 (d, J=8.6, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13 (q, J=7.3, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES+, m/z) = 493 (m+H)⁺。

【0750】

実施例236

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸

【化313】



【0751】

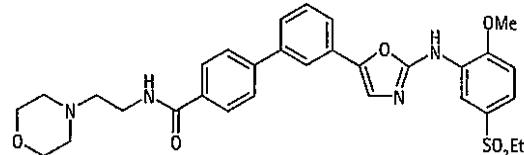
水酸化リチウム水和物 (0.25 g、6.0 mmol) を、メタノール (35 mL) および水 (12 mL) 中の実施例211の標題化合物 (0.67 g、1.4 mmol) の部分懸濁液に添加した。反応物を4時間にわたり還流下で攪拌した後、メタノールを減圧下で蒸発させた。得られた水性懸濁液を希HClで中和し、濾過した。濾過した固体を水およびジクロロメタンで順次洗浄して、標題化合物 (0.47 g、70%) を黄褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.2 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.75 (d, J=2.2, 1H), 7.97 (d, J=7.1, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.7, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.1, 2H), 7.50 (d, J=7.7, 1H), 7.44 (dd, J₁=2.2, J₂=8.6, 1H), 7.22 (d, J=8.6, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.3, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。MS (ES-, m/z) = 477 (M-H)⁺。

【0752】

実施例237

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

【化314】



【0753】

連続して、ジエチルシアノホスホネート (50.0 mg、0.27 mmol) およびトリエチルアミン

40

50

(65mg、0.65mmol)を、DMF(2mL)中の実施例236からの標題化合物(104.0mg、0.22mmol)および2-(4-モルホリノ)エチルアミン(54.0mg、0.42mmol)の溶液に添加した。反応物をRTで1時間攪拌した後、反応物を水(10mL)で反応停止させた。得られた析出物を濾過し、水(10mL)で洗浄し、乾燥して、標題化合物(85mg、66%)を黄褐色の固体として得た。(反応停止時にきれいな析出物が形成されなかった場合は、その水性溶液を3:1のクロロホルム/i-プロパノール(3回×20mL)で洗浄した。)合わせた有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン:メタノール(最大20%までのメタノール勾配)を用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.71(bs, 1H), 8.74(d, J=2.1, 1H), 8.45(t, J=5.5, 1H), 7.88-7.93(m, 3H), 7.78(d, J=8.2, 2H), 7.58-7.64(m, 3H), 7.52(t, J=7.7, 1H), 7.44(dd, J₁=2.1, J₂=8.5, 1H), 7.23(d, J=8.6, 1H), 3.93(s, 3H), 3.52(t, J=4.5, 4H), 3.36(q, J=6.4, 2H), 3.25(s, 2H), 3.15(q, J=7.3, 2H), 2.33-2.40(m, 4H), 1.10(t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z)=591(m+H)⁺。

10

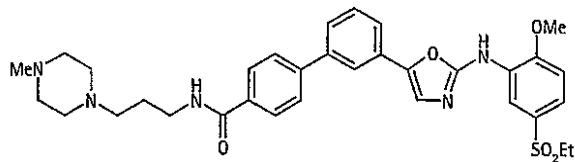
20

【0754】

実施例238

3'-(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-オキサゾール-5-イル)-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド

【化315】



20

【0755】

上記の実施例237において述べた共通手順に従って、標題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 9.74(bs, 1H), 8.74(d, J=2.2, 1H), 8.53(t, J=5.3, 1H), 7.88-7.92(m, 3H), 7.77(d, J=8.2, 2H), 7.58-7.64(m, 3H), 7.51(t, J=7.7, 1H), 7.45(dd, J₁=2.2, J₂=8.6, 1H), 7.23(d, J=8.6, 1H), 3.93(s, 3H), 3.79-3.89(m, 2H), 3.25(s, 2H), 3.16(q, J=7.3, 2H), 2.20-2.40(m, 3H), 2.11(s, 3H), 1.60-1.70(m, 2H), 1.38-1.50(m, 2H), 1.15(t, J=7.1, 3H), 1.06(t, J=7.3, 3H)。MS(ES+, m/z)=618(m+H)⁺。

30

30

【0756】

生物学的データ

本発明の化合物は、有用な薬理学的特性を有している。このクラスの各種の化合物は、0.0001~1μMの範囲の濃度においてCDK2および/またはCDK4酵素の阻害に特に有効であり、さらに、他のキナーゼに対するのと比較して特異性を示す。代表的なデータを以下の表1に示す。基質リン酸化アッセイは、次のようにして行った。

40

【0757】

CDK4

サイクリンD1およびサイクリン依存性キナーゼ4は、バキュロウイルス発現系を用いて発現させた。CDK4タンパク質の触媒活性は、Rbタンパク質のリン酸化を測定することによりアッセイした。ホスホリル受容体として、末端切断型Rbタンパク質(本来の網膜芽細胞腫タンパク質の残基773~928、精製を容易にするためにグルタチオンS-トランスフェラーゼに融合させたもの)を用いた。アッセイ条件は、100mMのHEPES(N-[2-ヒドロキシエチル]ピペリジン-N'-[2-エタンスルホン酸])、pH7.5、0.5μMのGST-Rbタンパク質、1μCi/mLの[³³P]-ATP(1nM~20μM)、5~20mMのMgCl₂、2.5mMのEDTA、1mMのジチオトレイトル、0.2mg/mLのウシ血清アルブミン、2%(v/v)のジメチルスルホキシド(DMSO)、CDK4酵素(5~50nM)を、50μLの最終容量とした。反応物を、30で10~60分間にわたりインキュベートし、50μLのクエンチ剤(1mMのATP/100mMのEDTA、pH7.0)の添加によ

50

り反応停止させた。タンパク質リン酸化の検出は、タンパク質をグルタチオン被覆96ウェルプレートで回収するか、あるいはタンパク質をホスホセルロースフィルターに捕捉させた後でシンチレーションカウンティングすることにより行った。これらの方針により検出された計測値から適切なバックグラウンドを差し引いたものは、反応初期速度と比例すると推定された。 IC_{50} 値は、各種の阻害物質濃度(0.1nM~50μM)の存在下で酵素活性を測定することにより求めた。 IC_{50} を方程式： $CPM = V_{max}^* (1 - ([I]/(K+[I]))) + nsb$ に当てはめた最小自乗法により求めるか、あるいは、 $pIC50$ を方程式：

$CPM = nsb + (V_{max} - nsb) / (1 + (x/10^x - pIC50))$ への当てはめにより求めた[式中、nsbはバックグラウンド計測値]。

【0758】

CDK2

サイクリン依存性プロテインキナーゼ2アッセイでは、ペプチド：ビオチン-アミノヘキシル-ARRPMSPKKA-NH₂をホスホリル基受容体として用いた。CDK2は、バキュロウイルス発現系を用いて発現させ、総タンパク質の20~80%になって、検出可能な競合反応が見られなくなるまで部分精製した。典型的には、アッセイは、酵素(0.2~10nM)を、阻害物質の存在したまたは非存在下、ペプチド基質(1~10nM)、[g-³²P]ATP(1~20nM)および10~20mMのMg²⁺と共に、通常は10~120分間の範囲内の時間にわたりインキュベートすることにより行った。反応は、20%の酢酸またはpH7に緩衝化した50~100mMのEDTA(基質消費<20%)のいずれかを0.2~2倍容量用いて停止させた。酵素アッセイで用いた緩衝液は、0.1mg/mLのBSAおよび5%のDMSOを含有する100mMのHEPES(pH7.5)とした。阻害物質は、アッセイに添加する前に、100%のDMSOで希釈した。ペプチドリン酸化の検出は、ペプチドをホスホセルロースフィルター上で回収する(反応は酢酸で停止させた)か、あるいはペプチドをストレプトアビジン(Pierce)被覆96ウェルプレートで回収する(反応はEDTAで停止させた)か、あるいはアビジン被覆シンチラント含浸ビーズを添加した(Amersham社製のシンチレーション近似アッセイ、反応はEDTAで停止させた)後でシンチレーションカウンティングすることにより行った。これらの方針のいずれかにより検出した計測値から適切なバックグラウンド(さらに40mMのEDTAを添加するかペプチド基質を用いずにアッセイしたもの)を差し引いたものは、反応初期速度に比例すると推定され、 $IC50$ を方程式： $CPM = V_{max}^* (1 - ([I]/(K+[I]))) + nsb$ に当てはめた最小自乗法により求めるか、あるいは、 $-pIC50$ を方程式： $CPM = nsb + (V_{max} - nsb) / (1 + (x/10^x - pIC50))$ への当てはめにより求めた[式中、nsbはバックグラウンド計測値]。フィルターは、75mMのリン酸で4回洗浄した。放射活性は、液体シンチレーションカウンティングにより測定した。

【0759】

本発明の化合物は、重要かつ測定可能な薬理学的応答を示す。このクラスの各種の化合物は、下記のVEGFR2 HTRFアッセイで説明するように、0.0001~1μMの範囲の濃度でVEGFR2酵素の阻害に特に有効である。本発明の幾つかの代表的な化合物もまた、内皮細胞(VEGFによる活性化によって増殖が刺激される)の増殖を測定可能かつ有意に抑制する。細胞増殖の抑制についてのデータを、後記の表2に示す。

【0760】

VEGFR2 HTRFアッセイ

このアッセイは、96ウェルブラックプレートで行った。10nMのhVEGFR2を用いて、75μMのATP、5mMのMgCl₂、0.3mMのDTT、0.1mg/mlのBSAおよび0.1MのHEPES(pH7.5)の存在下、0.36μMのペプチド(ビオチン-Ahx-EEEEYFELVAKKK)をリン酸化した。ネガティブ対照として、10μlの0.5M EDTAを反応物に添加した。5%のDMSO中に阻害物質を含むか含まない50μlのキナーゼの反応は、室温で45分間行い、次に、40μlの125mM EDTAで停止させた。0.1mg/mlのBSA、0.1MのHEPES(pH7.5)の存在下で、2.4μg/mlのストレプトアビジン-APCおよび0.15μg/mlのEu--pYを添加して、最終容量を140μlとした。プレートを室温(22℃)で10分間インキュベートし、340nmで励起させ、665nmでの発光を読み取ることにより、時間分解蛍光測定モードでVictorで読み取った。

【0761】

10

20

30

40

50

試薬の供給元

ペプチド： Synpep (Dublin, CA)

ATP、 MgCl₂、 DTT、 BSA、 HEPES、 EDTA、 DMSO : Sigma

ストレプトアビシン-APC : Molecular Probes (Eugene, Oregon)

Eu- α -pY : EG&G Wallac (Gaithersburg, MD)

略語：

ATP	アデノシン三リン酸
ストレプトアビ ジン-APC	ストレプトアビシン、アロフィコシアニン、架橋コンジュゲート
DMSO	ジメチルスルホキシド
DTT	ジチオトレイトイール
BSA	ウシ血清アルブミン
HTRF	均一時間分解蛍光
EDTA	エチレンジニトリロ四酢酸
HEPES	N-2-ヒドロキシエチルピペラジン N-エタンスルホン酸
Eu- α -pY	ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体

10

20

【 0 7 6 2 】

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 増殖アッセイ (BrdUの取り込み)

材料

HUVEC細胞およびEGM-MV(内皮細胞増殖培地 - 微小血管)はClonetics (San Diego, CA)から購入した。VEGFおよびbFGFはR&D Systems (Minneapolis, MN)から購入した。抗BrdU抗体はChemicon International (Temecula, CA)から入手した。

【 0 7 6 3 】

方法

HUVECはEGM-MV培地中で慣用の方法で維持し、7継代以内に用いた。HUVECを、I型コラーゲン被覆プレート (Becton Dickinson)内で、5%のFBS (Hyclone)を含有するM199培地中で、2500個/ウェルの密度でプレートした。このプレートを37°Cで一夜インキュベートした。吸引により培地を除去し、試験化合物を、無血清M199倍地中0.1mL/ウェルの容量で各ウェルに添加した。化合物の濃度は、1.5nM~30マイクロモルの範囲とした。プレートを37°Cで30分間インキュベートした。BSAおよびVEGF(もしくはbFGF)を含有するさらに0.1mLの無血清M199培地を添加して、最終濃度が0.1%のBSAおよび10ng/mLのVEGF(0.3ng/mLのbFGF)とした。プレートを37°Cで72時間インキュベートした。最初の48時間後にBrdUを各ウェルに添加して、10マイクロモルの濃度にした。製造元 (Roche Molecular Sciences)の指示書に従って、比色ELISAアッセイを行い、450nmで吸光度を読み取ることにより検出した。結果は、吸光度に対して試験化合物の濃度をプロットして、BrdUの取り込みの阻害についてのIC₅₀値を得た。

30

40

【表1】

表1. CDK4、CDK2およびVEGFR2の阻害 (++=<0.1 μM、++=<1 μM、+=<10 μM)

実施例	CDK4 IC ₅₀	CDK2 IC ₅₀	VEGFR2 IC ₅₀	実施例	CDK4 IC ₅₀	CDK2 IC ₅₀	VEGFR2 IC ₅₀
1	++	++	+	26	+++	+++	++
2	++	++	++	27	+++	+++	+++
3	++	+	++	28	+++	+++	+++
4	+++	++	++	29	+++	+	++
5	+++	++	++	30	++	+	++
6	+++	++	++	31	++	++	++
7	++	+	++	32	+		
8	++	+	++	33	+		
9	++	++	++	34	+++	+++	++
10	+		++	35	+	+	+
11	++	++	++	36	++	++	+
12	+++	+++	++	37	+++	++	++
13	+++	+++	+++	38	++	++	++
14	+++	++	++	39	++	++	++
15	+++	++	++	40	+++	++	++
16	+++	+++	++	41	+++	+++	++

10

20

30

17	+++	++	+++	42	+++	++	++
18	+++	+++	++	43	+++	++	++
19	+++	++	++	44	+++	++	+++
20	+++	++	++	45	+++	++	++
21	+++	++	++	46	++	++	++
22	+++	++	+++	47	++	++	++
23	++	+++	++	48	+++	++	++
24	++	+	++	49	++		
25	+++	+++	++				

40

【表2】

表2. HUVEC増殖の抑制 (++=<0.5 μM、+<1 μM)

実施例	IC ₅₀						
51	+	122	+	172	++	207	++
56	++	123	+	173	++	209	++
70	++	124	+	174	+	214	+
74	++	129	+	175	+	215	++
82	+	130	+	178	++	216	++
86	++	132	+	179	++	218	++
89	+	133	++	180	++	221	+
90	+	134	++	181	++	223	++
93	+	137	+	183	++	224	++
94	+	141	++	184	++	225	++
95	+	148	+	187	++	226	++
97	++	153	+	189	++	227	+
100	+	158	+	192	+	228	++
109	++	165	+	193	+	229	+
110	+	166	+	196	++		
116	+	167	+	199	++		

【0764】

本明細書および特許請求の範囲がその一部を構成する本出願は、これに後続する出願に関して優先権主張の基礎として用いることができる。こうした後続出願の特許請求の範囲は、本明細書に記載されているあらゆる特徴またはそれらの特徴の組合せを対象とし得る。これらは、生成物、組成物、プロセスまたは使用の請求の範囲の形態をとることができ、例として、しかしそれらに限定されるものではないが、次の特許請求の範囲の1つ以上を包含し得る。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. / 503/33317									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 263/30; A61K 31/421 US CL : 548/233, 234; 514/377 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) U.S. : 548/233, 234; 514/377											
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 practicable, search terms used) EAST, CAS ONLINE											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 6,399,773 B1 (LIU et al) 04 June 2002 (04.06.2002), entire document.</td> <td>1-44</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,197,975 B1 (GOULET et al) 06 March 2001 (06.03.2001), entire document.</td> <td>1-44</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 6,399,773 B1 (LIU et al) 04 June 2002 (04.06.2002), entire document.	1-44	A	US 6,197,975 B1 (GOULET et al) 06 March 2001 (06.03.2001), entire document.	1-44
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
A	US 6,399,773 B1 (LIU et al) 04 June 2002 (04.06.2002), entire document.	1-44									
A	US 6,197,975 B1 (GOULET et al) 06 March 2001 (06.03.2001), entire document.	1-44									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		See patent family annex.									
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published or after the international filing date "L" document which may throw doubt 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											
Date of the actual completion of the international search 12 April 2004 (12.04.2004)		Date of mailing of the international search report 27 MAY 2004									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Golam M M Shameem Telephone No. (571) 272-1600									

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
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	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,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,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,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

パイレックス

(72)発明者 ブラウン , マシュー , リー

アメリカ合衆国 9 4 1 1 4 カリフォルニア州 , サンフランシスコ , マーケット ストリート
3 0 5 5

(72)発明者 チェウン , ムイ

シー / オー アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 , リサーチ トライアングル パーク , ピーオー ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソsmithkline

(72)発明者 ディッカーソン , スコット , ハワード

シー / オー アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 , リサーチ トライアングル パーク , ピーオー ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソsmithkline

(72)発明者 ガウザイナー , カッサンドラ

アメリカ合衆国 8 0 5 0 1 コロラド州 , ロングモント , ガイ ストリート 9 3 5

(72)発明者 ハリス , フィリップ , アンソニー

シー / オー アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 , リサーチ トライアングル パーク , ピーオー ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソsmithkline

(72)発明者 ハンター , ロバート , ニール , ザ サード

シー / オー アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 , リサーチ トライアングル パーク , ピーオー ボックス 1 3 3 9 8 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソsmithkline

(72)発明者 バコフスキー , グレゴリー

アメリカ合衆国 2 7 6 0 4 ノースカロライナ州 , ローリー , ポーク ストリート 5 1 0

(72)発明者 ピール , マイケル , ロバート

シー / オー アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 , リサーチ トライアングル パー

ーク , ピーオー ボックス 13398 , ファイブ ムーア ドライブ , グラクソスミスクライン

(72)発明者 スタッフォード , ジェフリー , アラン

アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州 , サンディエゴ , クウォーター マイル ドライ
ブ 3882

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF05 BA03 BB11

4C063 AA01 AA03 BB01 BB07 BB09 CC52 CC62 CC73 CC75 CC82

CC92 CC94 DD10 DD12 DD14 DD25 DD29 DD34 DD42 DD51

DD52 EE01

4C084 AA17 MA02 NA05 ZB261 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC50 BC69 BC73 BC82 BC88 GA02

GA03 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA02 MA04 NA14 ZB26

ZC75