

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5378362号
(P5378362)

(45) 発行日 平成25年12月25日(2013.12.25)

(24) 登録日 平成25年10月4日(2013.10.4)

(51) Int. Cl.	F I
C07D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12 C S P
C07D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14
A61K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A61K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A61K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496

請求項の数 26 (全 135 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-509367 (P2010-509367)
 (86) (22) 出願日 平成20年5月20日 (2008. 5. 20)
 (65) 公表番号 特表2010-528009 (P2010-528009A)
 (43) 公表日 平成22年8月19日 (2010. 8. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/006475
 (87) 国際公開番号 W02008/144062
 (87) 国際公開日 平成20年11月27日 (2008. 11. 27)
 審査請求日 平成23年5月17日 (2011. 5. 17)
 (31) 優先権主張番号 60/939, 303
 (32) 優先日 平成19年5月21日 (2007. 5. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 35
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜
 (74) 代理人 100144923
 弁理士 中川 将之

最終頁に続く

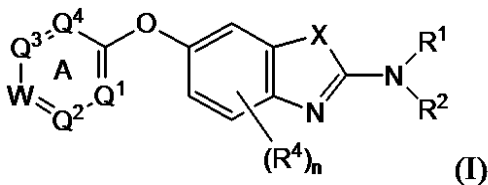
(54) 【発明の名称】 C S F - 1 R阻害剤、組成物および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



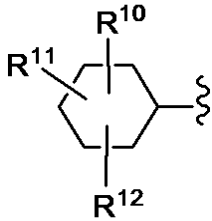
〔式中：

XはSであり；

Aは、WがC - R³またはNであり、Q¹、Q²、Q³およびQ⁴はそれぞれ独立してC - R³またはNであり、Q¹、Q²、Q³およびQ⁴の少なくとも1個がNであり、Q¹、Q²、Q³、Q⁴およびWの3個以下がNである6員環であり；

R¹はL - R^{1b}であり、ここでLが共有結合であり、R^{1b}が

【化2】

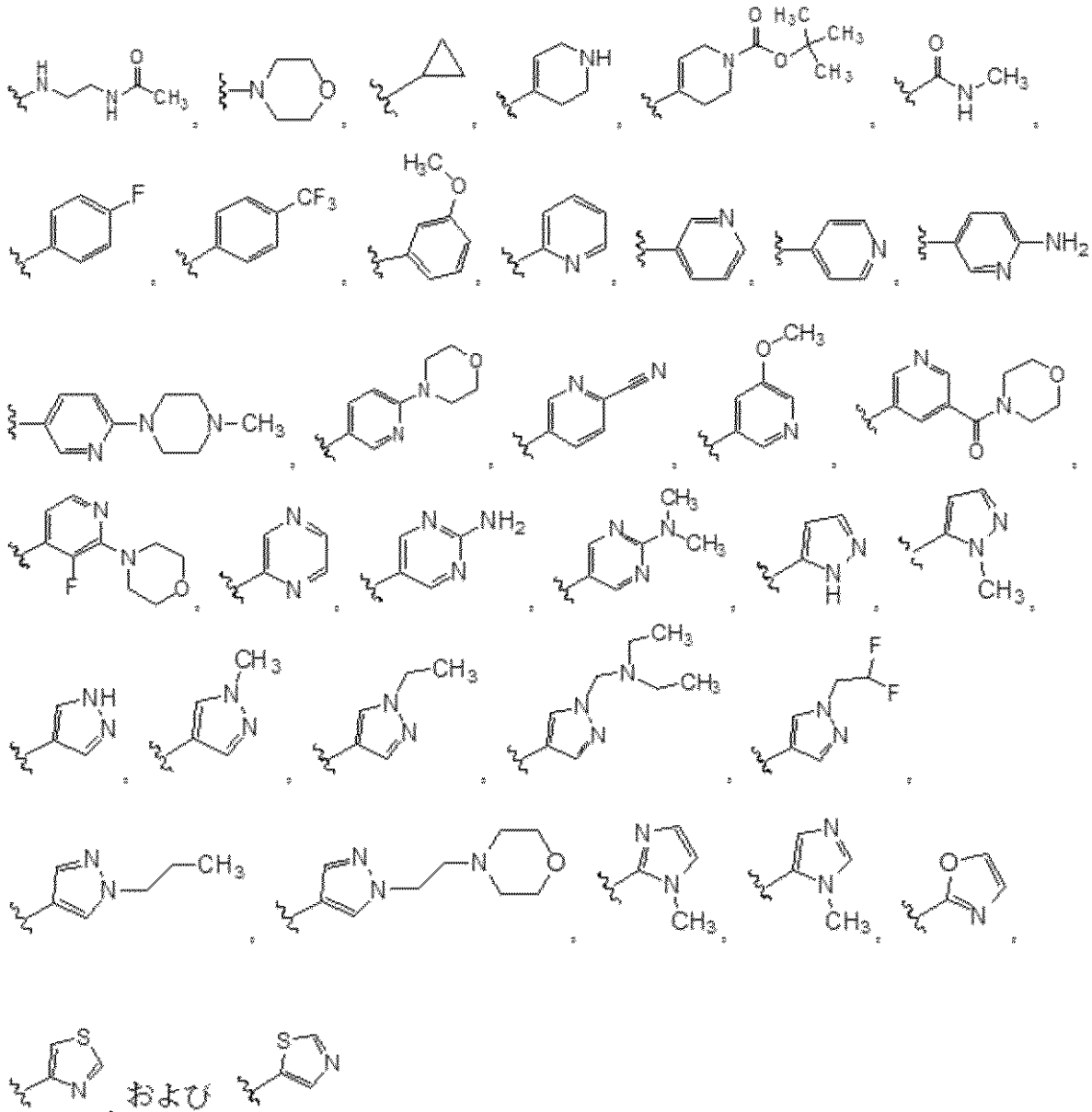


であり、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキルおよびアルコキシから成る群から選択され；

R^2 は水素またはメチルであり；

各 R^3 はそれぞれ独立して水素または R^{3a} であり、ここで R^{3a} はそれぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 $-NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、

【化3】



から成る群から独立して選択され；

R^4 はそれぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、アミノまたはハロであり；

ここで、アルキルは1～6個の炭素原子を有する1価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味し、アルコキシは基-O-アルキルを意味し；そして

n は0、1または2である]

10

20

30

40

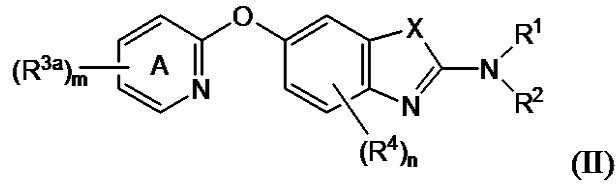
50

の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

式 (II) :

【化 4】



10

〔式中：

X が S であり；

R^1 、 R^2 、 R^{3a} および R^4 が請求項 1 に定義したとおりであり；

m が 0、1、2 または 3 であり、そして

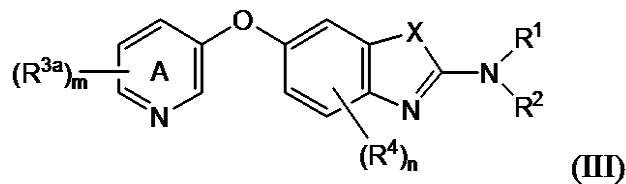
n が 0、1 または 2 である〕

である請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

式 (III) :

【化 5】



20

〔式中：

X が S であり；

R^1 、 R^2 、 R^{3a} および R^4 が請求項 1 に定義したとおりであり；

m が 0、1、2 または 3 であり、そして

n が 0、1 または 2 である〕

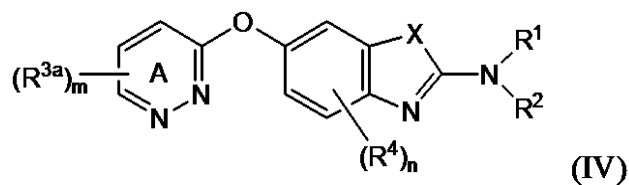
である請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 4】

式 (IV) :

【化 6】



40

〔式中：

X が S であり；

R^1 、 R^2 、 R^{3a} および R^4 が請求項 1 に定義したとおりであり；

m が 0、1、2 または 3 であり、そして

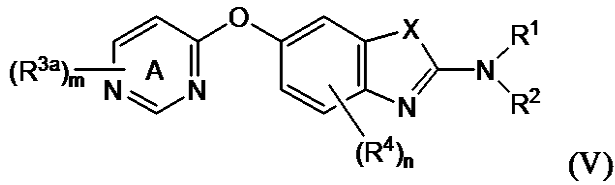
n が 0、1 または 2 である〕

である請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

式 (V) :

【化7】



〔式中：

XがSであり；

R¹、R²、R^{3a}およびR⁴が請求項1に定義したとおりであり；

mが0、1、2または3であり、そして

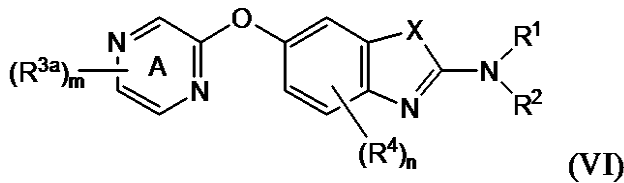
nは0、1または2である〕

である請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

式(VI)：

【化8】



〔式中：

XがSであり；

R¹、R²、R^{3a}およびR⁴が請求項1に定義したとおりであり；

mが0、1、2または3であり、そして

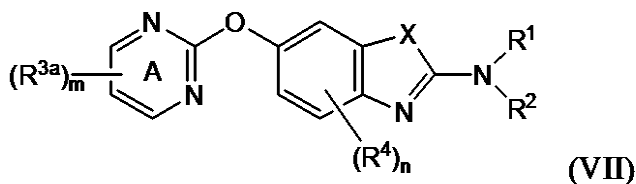
nは0、1または2である〕

である請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

式(VII)：

【化9】



〔式中：

XがSであり；

R¹、R²、R^{3a}およびR⁴が請求項1に定義したとおりであり；

mが0、1、2または3であり、そして

nが0、1または2である〕

である請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

R¹⁰、R¹¹およびR¹²の少なくとも1個がヒドロキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R^{1b}が

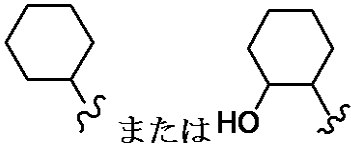
10

20

30

40

【化 1 0】



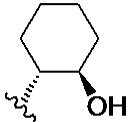
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

R^{1b} が

10

【化 1 1】

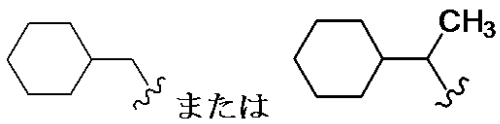


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R¹ が

【化 1 2】



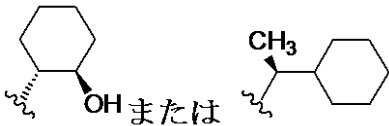
20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R¹ が

【化 1 3】



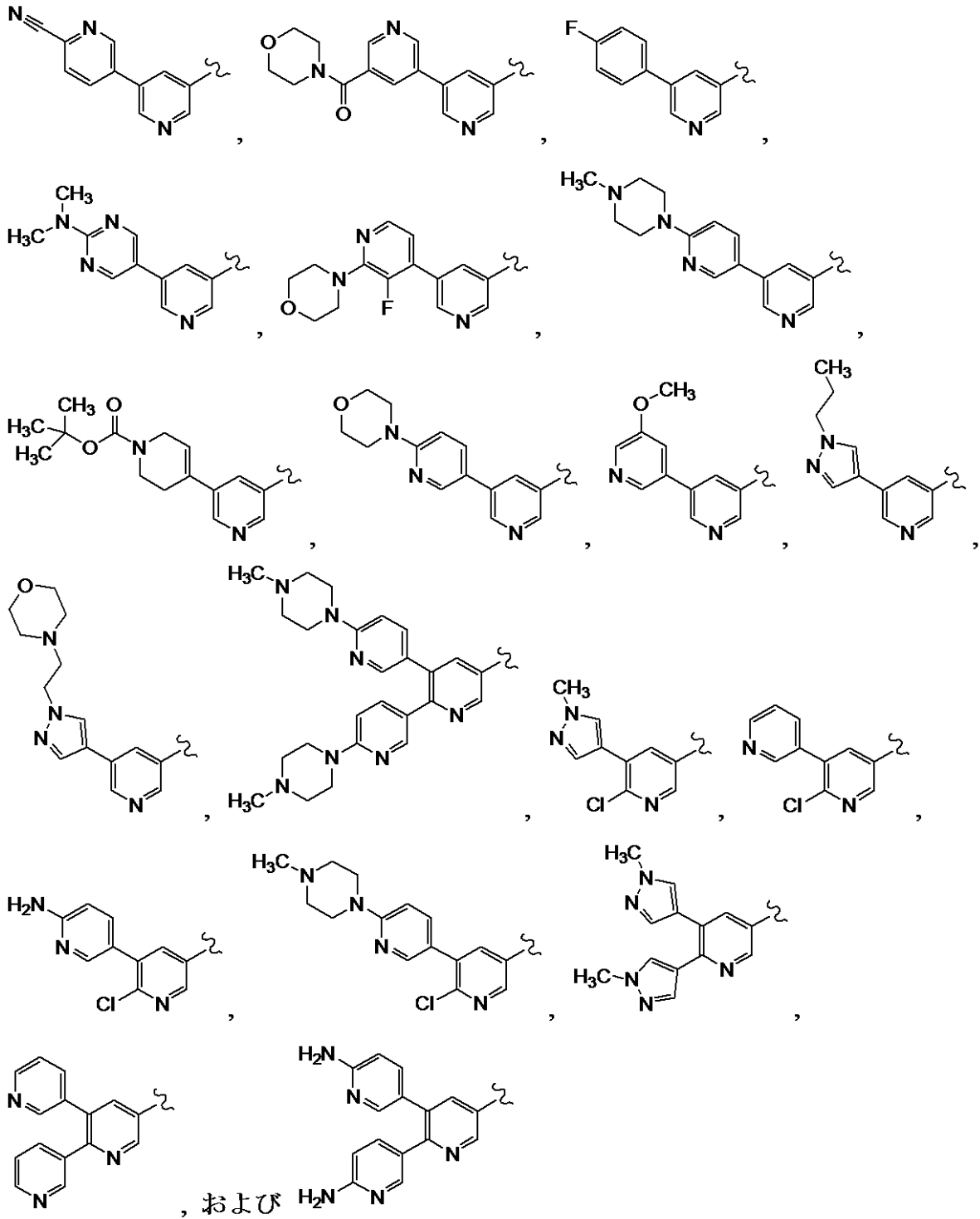
30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

A が

【化15】



10

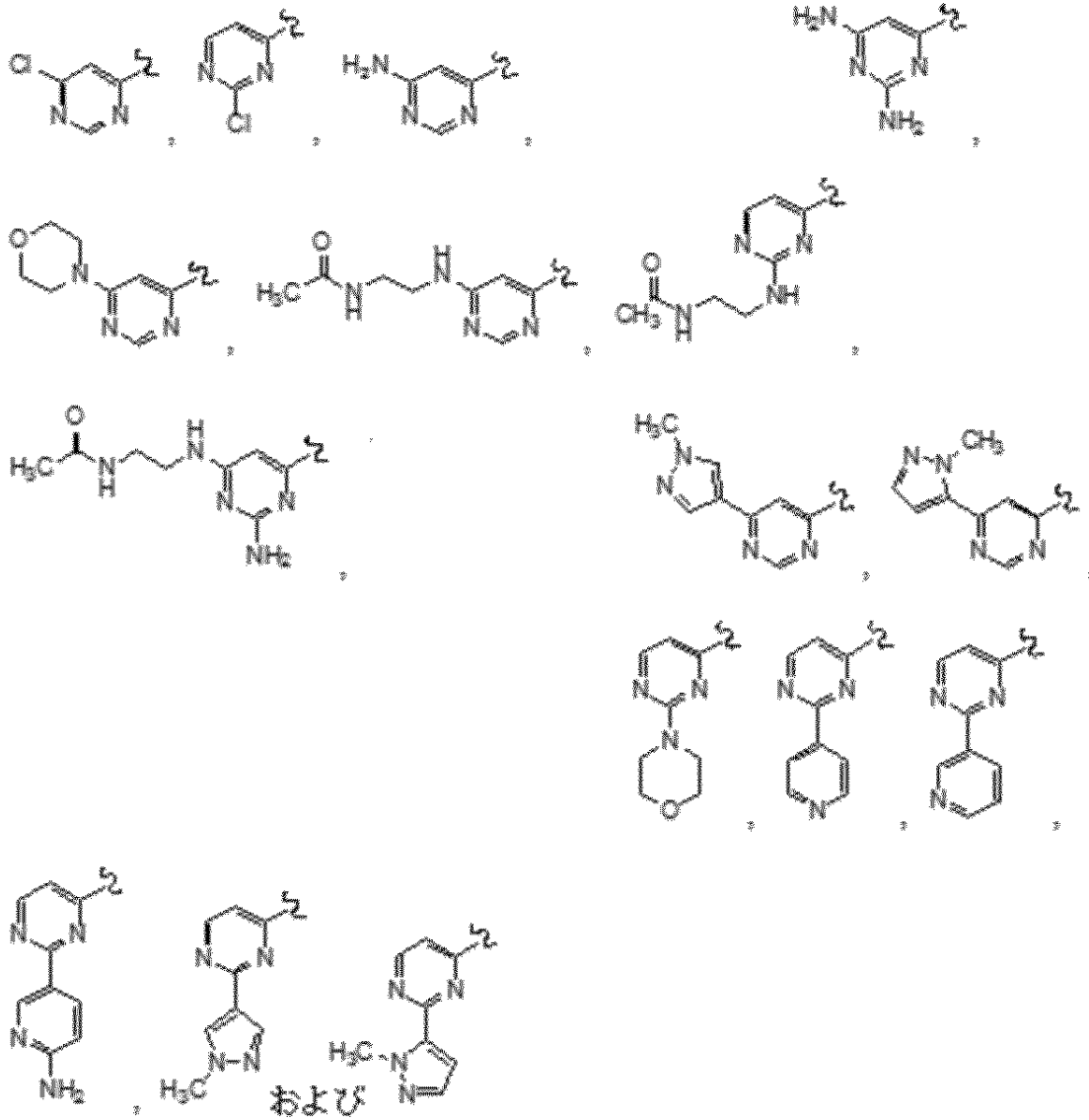
20

30

40

50

【化 17】

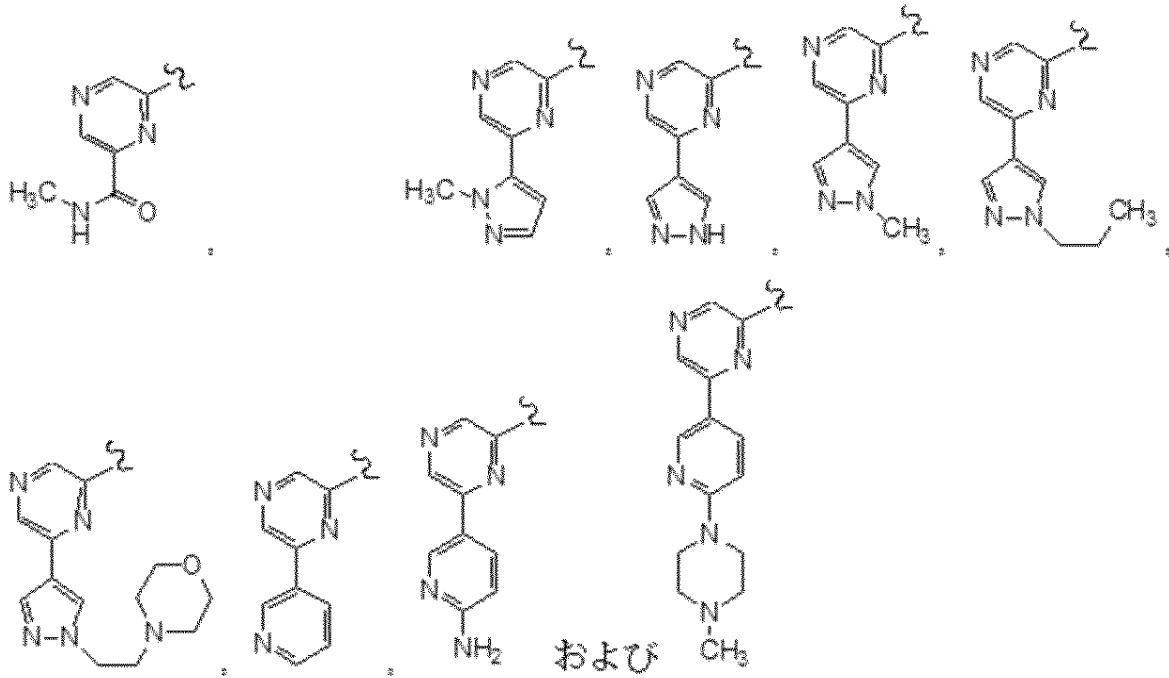


から成る群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 16】

A が

【化 1 8】



10

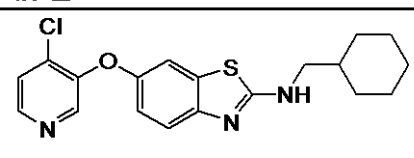
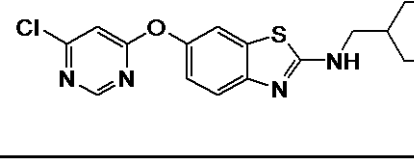
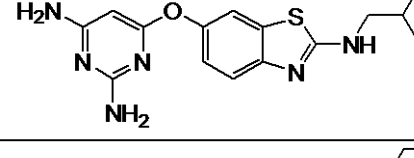
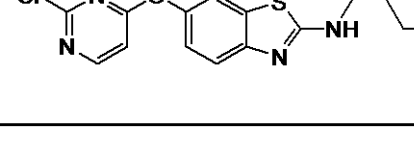
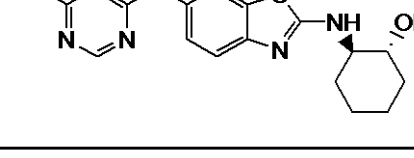
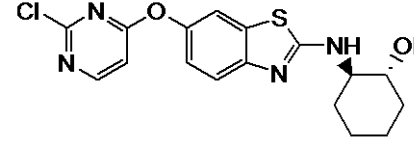
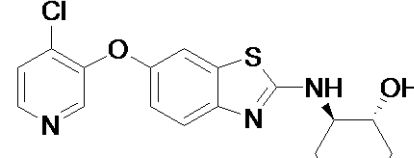
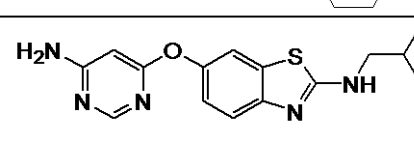
から成る群から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

次の表：

【表 1】

化合物	構造	名称
1		6-(4-クロロピリジン-3-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
2		6-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
3		6-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピリミジン-2,4-ジアミン
4		6-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
5		(1R, 2R)-2-(6-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール
6		(1R, 2R)-2-(6-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール
7		(1R, 2R)-2-(6-(4-クロロピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール
8		6-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

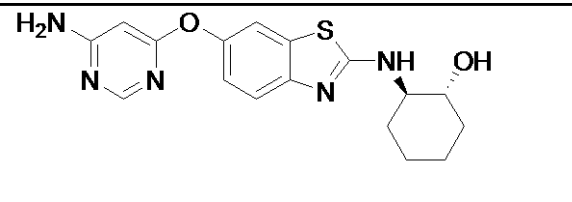
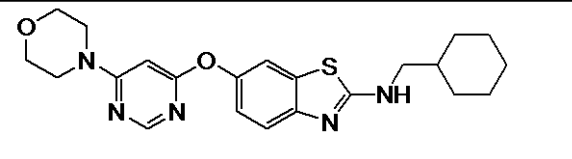
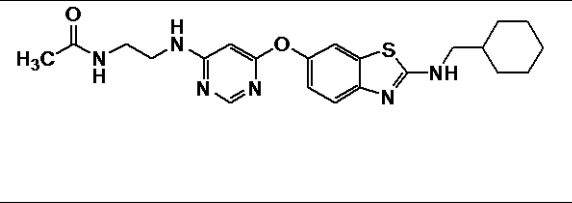
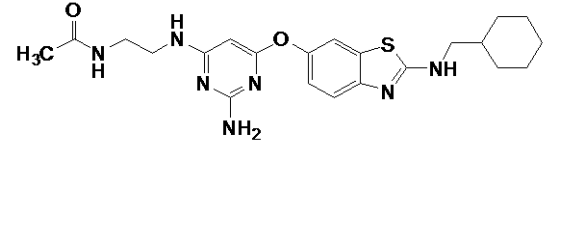
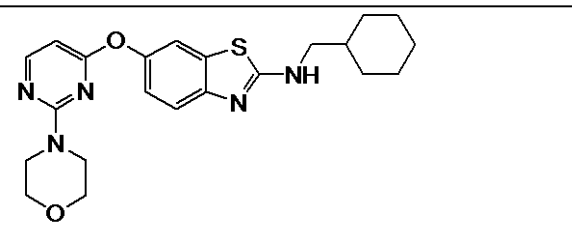
10

20

30

40

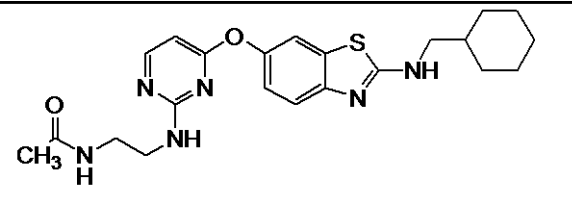
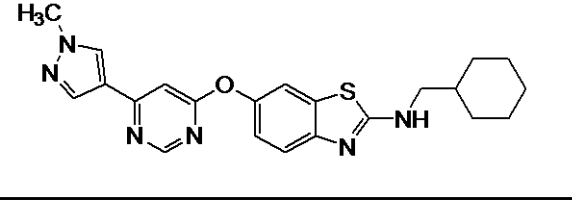
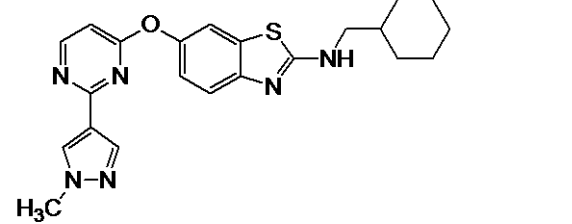
【表 2】

9		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
11		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (6 - モルホリノピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
12		N - (2 - (6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エチル) アセトアミド
14		N - (2 - (2 - アミノ - 6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エチル) アセトアミド
15		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

10

20

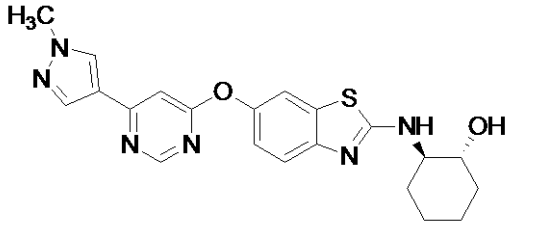
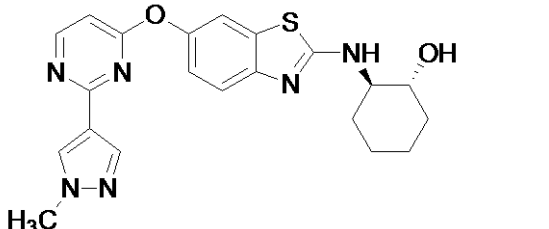
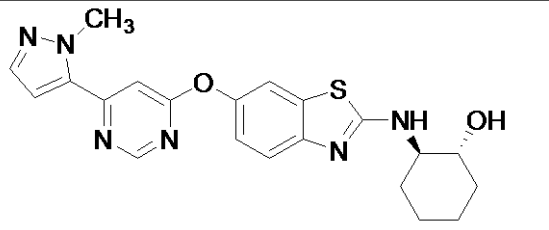
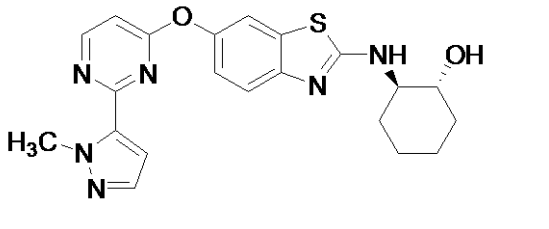
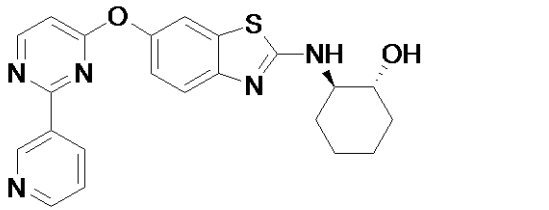
【表 3】

16		N - (2 - (4 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) アセトアミド
20		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
21		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

30

40

【表 4】

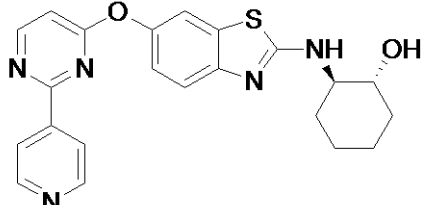
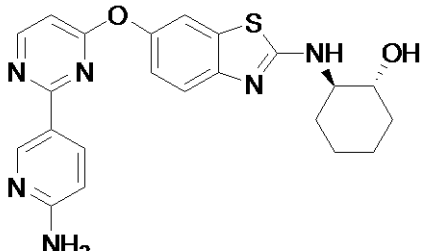
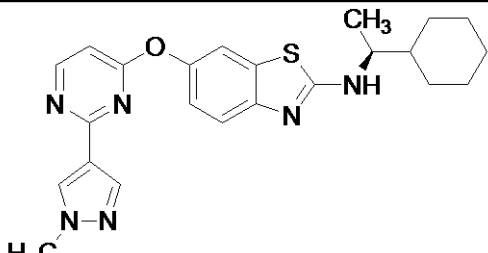
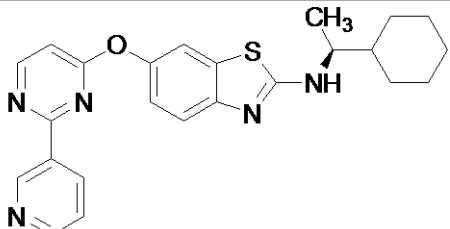
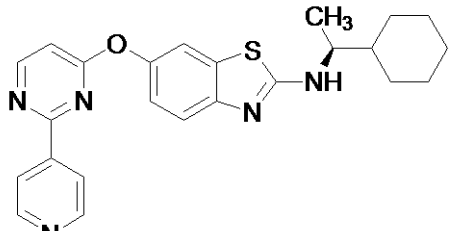
22		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
23		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
25		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
26		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
27		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

10

20

30

【表 5】

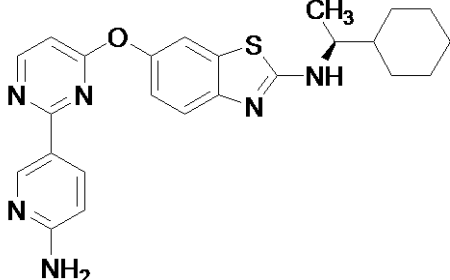
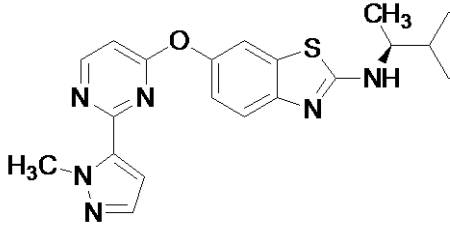
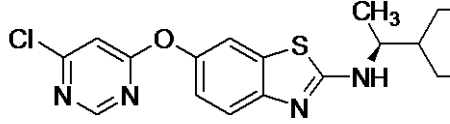
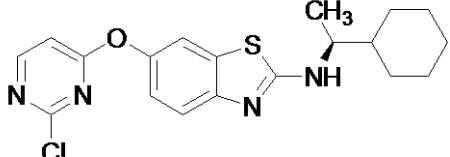
28		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
29		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
30		(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
31		(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
32		(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

10

20

30

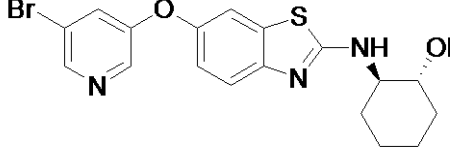
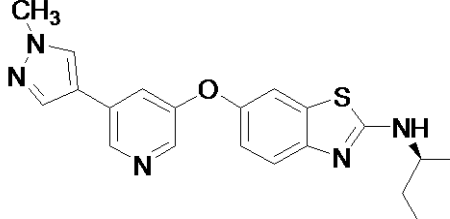
【表 6】

33		(S) - 6 - (2 - (6 - アミノ ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
34		(S) - N - (1 - シクロヘキシ ルエチル) - 6 - (2 - (1 - メ チル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
35		(S) - 6 - (6 - クロロピリミ ジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベン ゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
36		(S) - 6 - (2 - クロロピリミ ジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベン ゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

10

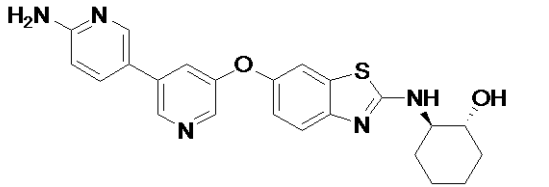
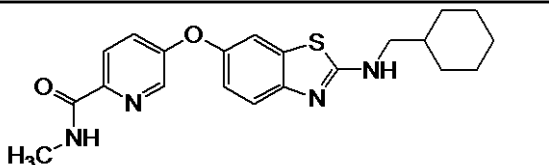
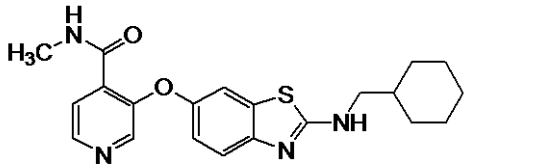
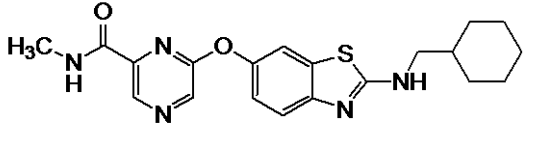
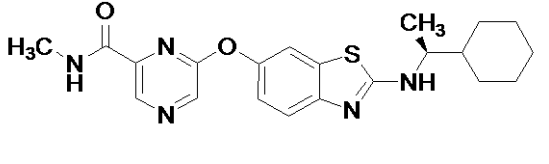
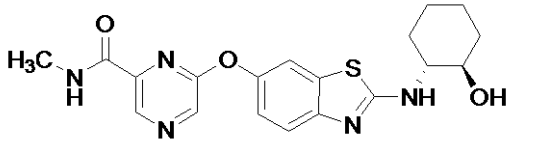
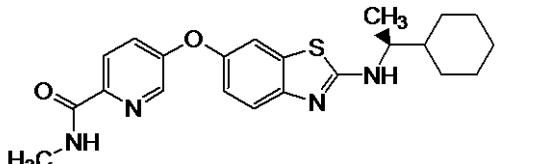
20

【表 7】

45		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イルオ キシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノ ール
46		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イ ルオキシ) ベンゾ [d] チアゾ ール - 2 - イルアミノ) シクロヘキ サノール

30

【表 8】

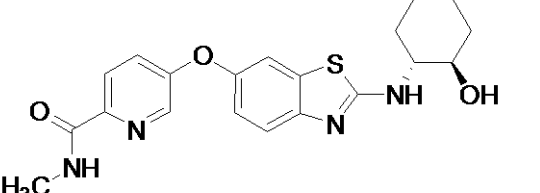
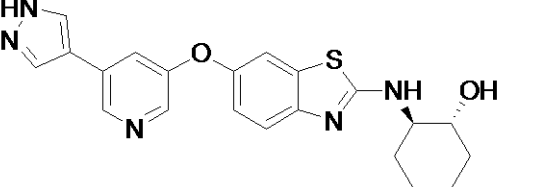
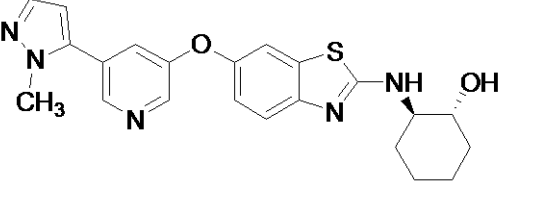
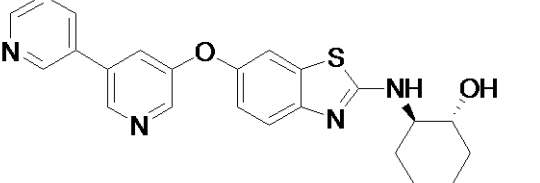
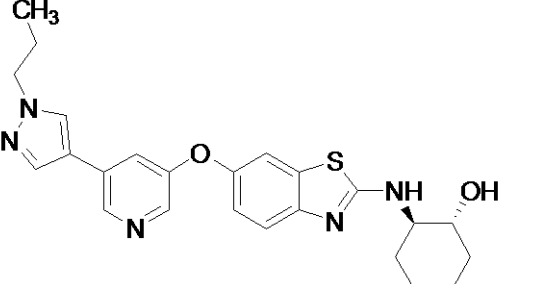
47		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6' - アミノ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
48		5 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピコリンアミド
49		3 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルイソニコチンアミド
50		6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド
51		(S) - 6 - (2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド
52		6 - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド
53		(S) - 5 - (2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピコリンアミド

10

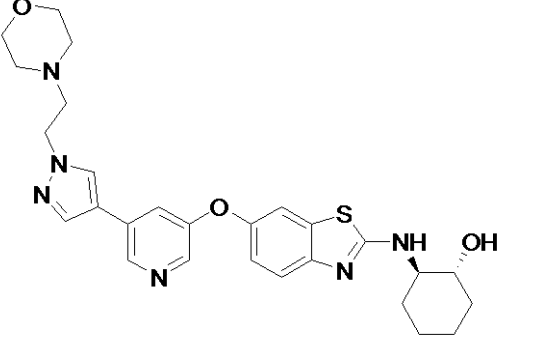
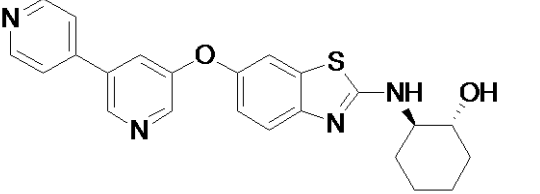
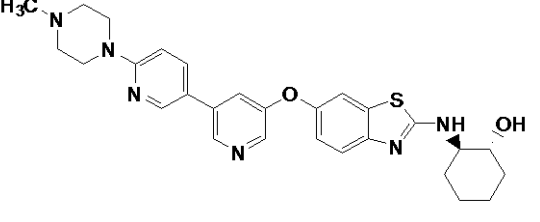
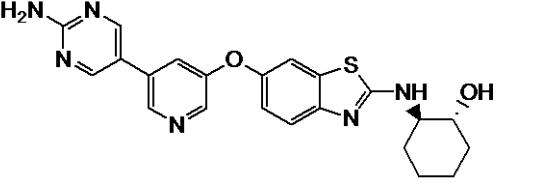
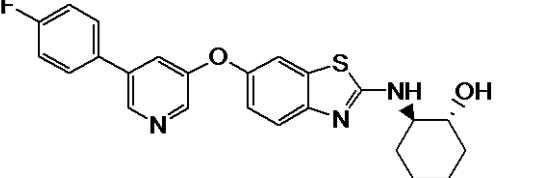
20

30

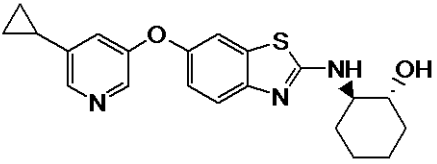
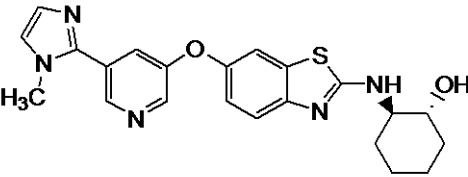
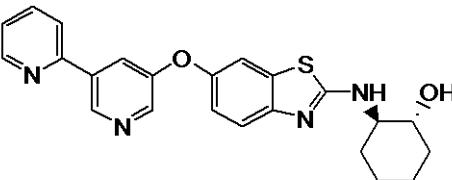
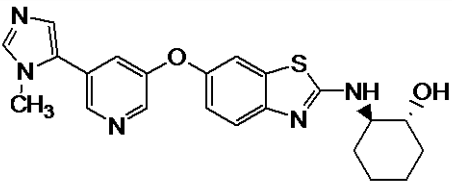
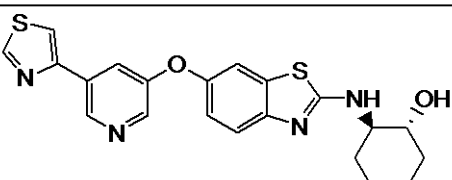
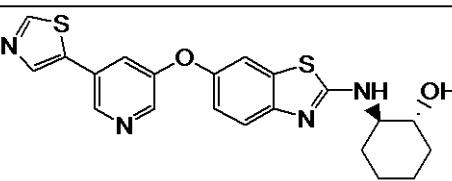
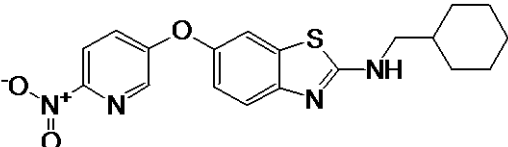
【表 9】

54		5-(2-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-N-メチルピコリンアミド	
55		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	10
56		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	20
57		(1R, 2R)-2-(6-(3, 3'-ビピリジン-5-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	30
58		(1R, 2R)-2-(6-(5-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	30

【表 10】

59		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾール-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	10
60		(1R, 2R) - 2 - (6 - (3, 4'-ビピリジン-5-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	
62		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6' - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 3, 3'-ビピリジン-5-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	30
63		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (2-アミノピリミジン-5-イル) - 1H-ピラゾール-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	
64		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (4-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	30

【表 1 1】

65		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
66		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
67		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2, 3' - ビピリジン - 5' - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
68		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
69		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
70		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
71		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

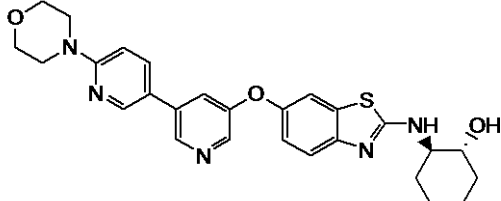
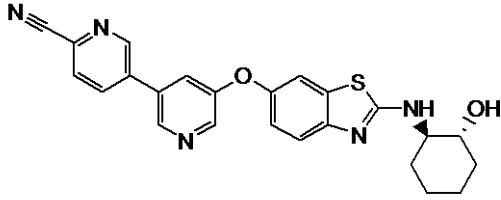
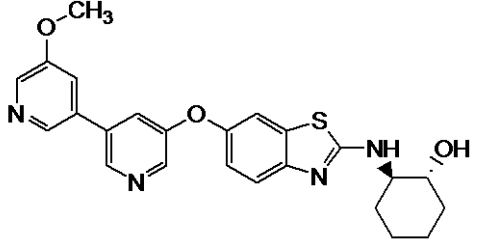
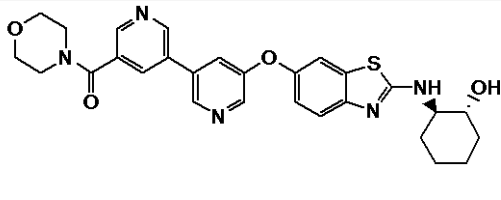
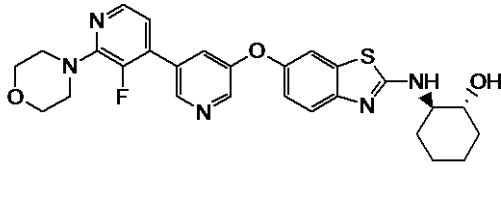
10

20

30

40

【表 1 2】

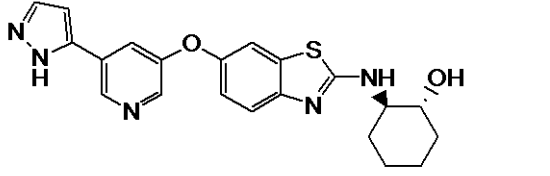
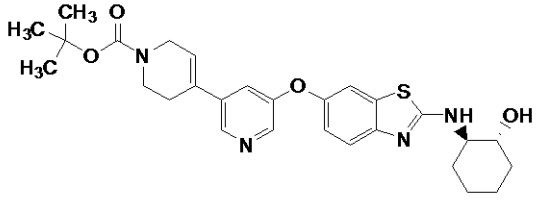
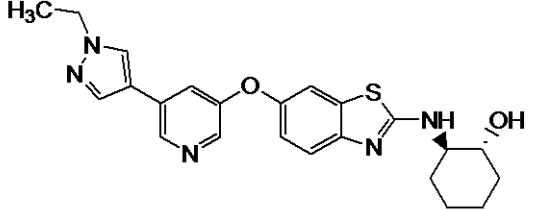
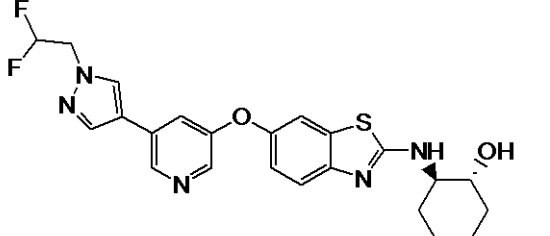
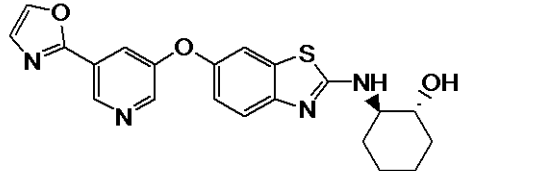
72		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6' - モルホリノ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
73		5' - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - 3, 3' - ビピリジン - 6 - カルボニトリル
74		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5' - メトキシ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
75		(5' - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イル) (モルホリノ) メタノン
77		(1R, 2R) - 2 - (6 - (3' - フルオロ - 2' - モルホリノ - 3, 4' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

10

20

30

【表 13】

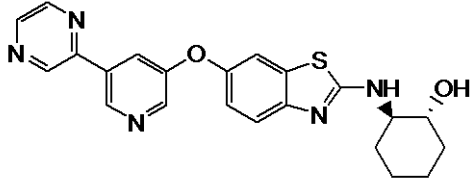
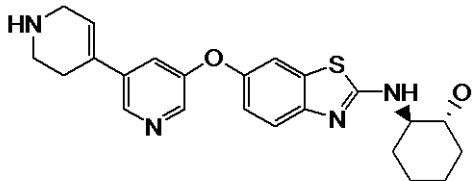
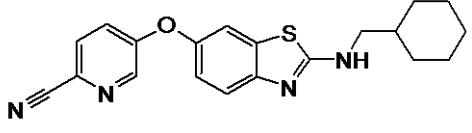
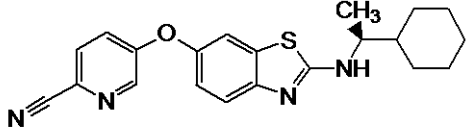
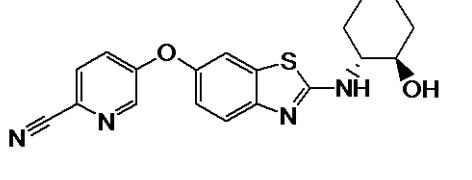
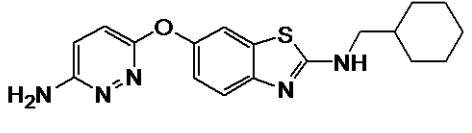
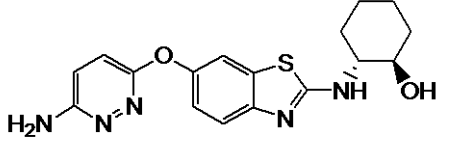
78		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル アミノ) シクロヘキサノール
79		tert - ブチル - 4 - (5 - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート
80		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
82		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
83		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

10

20

30

【表 14】

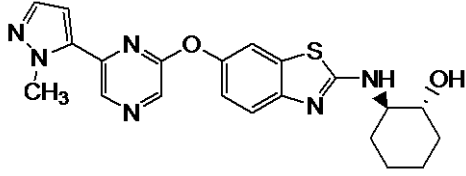
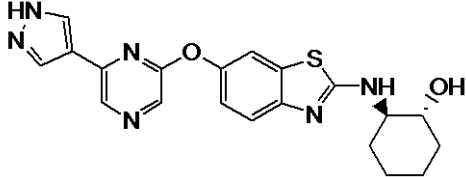
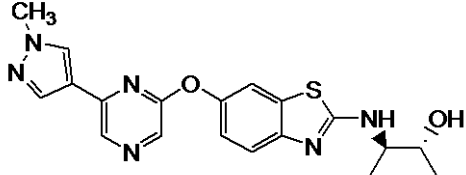
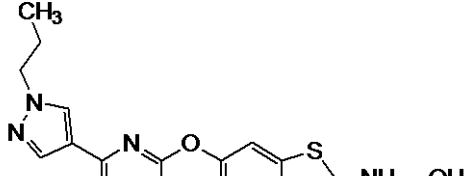
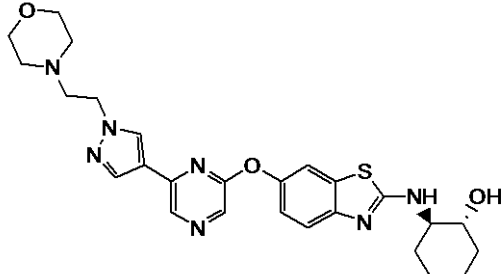
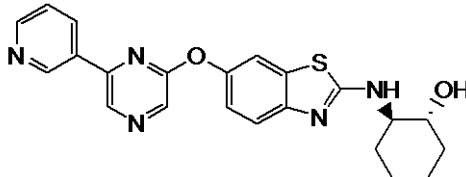
84		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
85		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
86		5 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピコリノニトリル
87		(S) - 5 - (2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピコリノニトリル
88		5 - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピコリノニトリル
89		6 - (6 - アミノピリダジン - 3 - イルオキシ) - N - (シクロヘキシルメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
90		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - アミノピリダジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

10

20

30

【表 15】

91		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピラジン-2-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール
92		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1H-ピラゾール-4-イル) ピラジン-2-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール
93		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラジン-2-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール
94		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラジン-2-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール
95		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 - (2-モルホリノエチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピラジン-2-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール
96		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (ピリジン-3-イル) ピラジン-2-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール

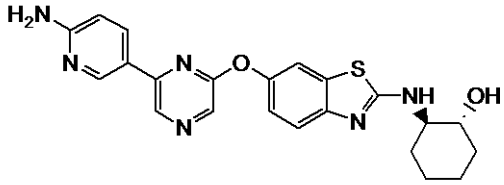
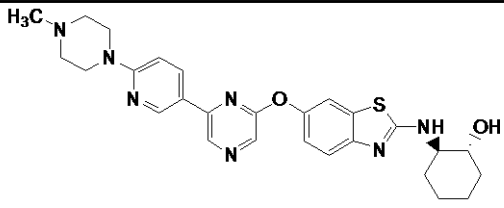
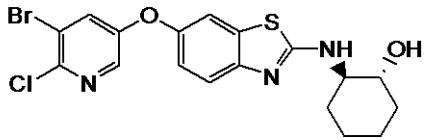
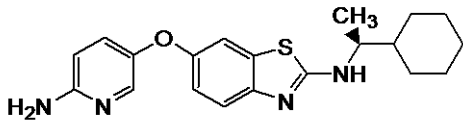
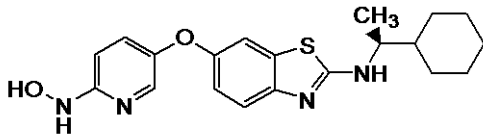
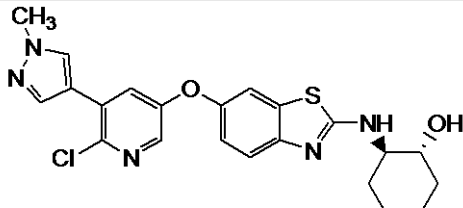
10

20

30

40

【表 16】

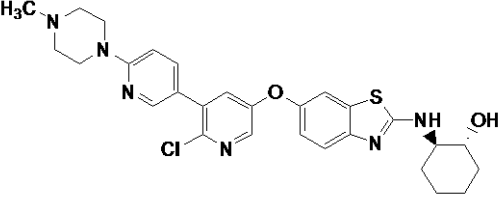
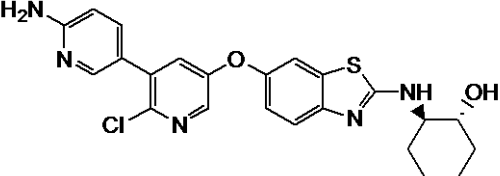
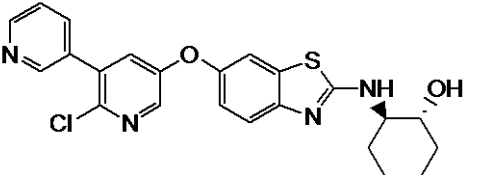
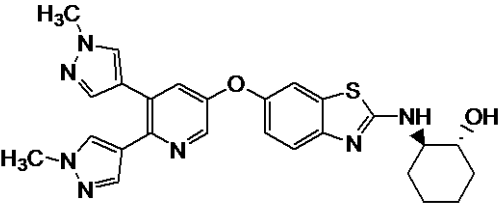
97		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
98		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
99		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
100		(S) - 6 - (6 - アミノピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
101		(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (6 - (ヒドロキシアミノ) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
102		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

10

20

30

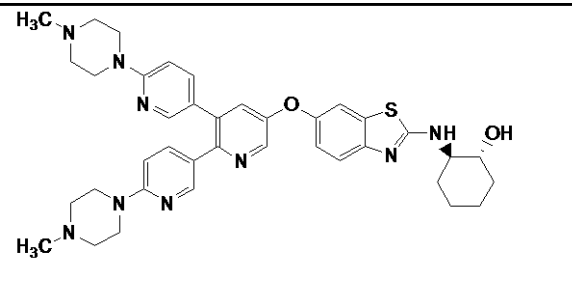
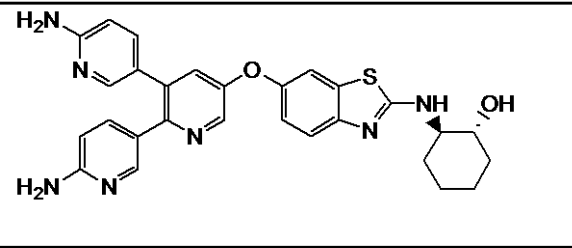
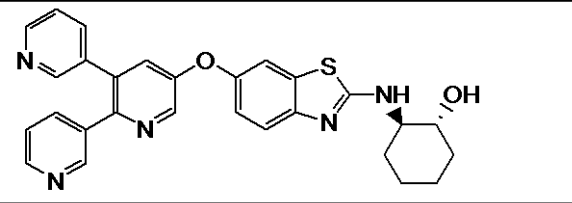
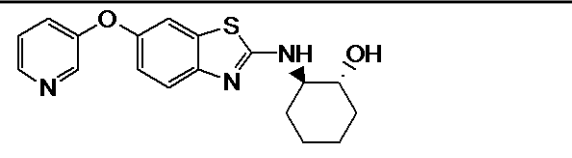
【表 17】

103		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - クロロ - 6' - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
104		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6' - アミノ - 2 - クロロ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
105		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - クロロ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
106		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5, 6 - ビス (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

10

20

【表 18】

107		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5, 6 - ビス (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
108		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5, 6 - ビス (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
109		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5, 6 - ビス (ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
110		(1R, 2R) - 2 - (6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

有効成分として請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物を含む、ヒトまたは動物対象の CSF - 1 R 活性の阻害に有効な医薬。

【請求項 19】

有効成分が CSF - 1 R 阻害について 1 μM 未満の IC₅₀ 値を示す、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 20】

さらなる薬剤をさらに含む、請求項 18 または 19 に記載の医薬。

【請求項 21】

さらなる薬剤がビスホスホネートである、請求項 20 に記載の医薬。

【請求項 22】

有効成分が Raf キナーゼよりも CSF - 1 R を選択的に阻害する、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 23】

有効成分が Raf キナーゼよりも、IC₅₀ 値において 10 倍以上の活性で CSF - 1 R を阻害する、請求項 22 に記載の医薬。

【請求項 24】

CSF - 1 R 介在性障害ががん、骨粗鬆症、関節炎、アテローム性動脈硬化症、慢性糸球体腎炎および組織球増殖症から成る群から選択される、請求項 18 から 23 の何れかに記載の医薬。

【請求項 25】

CSF - 1 R 介在性障害がリウマチ様関節炎である、請求項 18 から 23 の何れかに記載の医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 26】

C S F - 1 R をインビトロで阻害する方法であって、細胞と請求項 1 ~ 7 の何れかの化合物を接触させることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

発明の分野

本発明は、6 - O - 置換ベンゾオキサゾールおよびベンゾチアゾール C S F - 1 R 阻害化合物、それらのオキシド、エステル、プロドラッグ、溶媒和物または薬学的に許容される塩に関する。本発明はまた、当該化合物と薬学的に許容される担体を含む組成物に関する。別の局面において、本発明は、がんの予防または処置における当該化合物の単独でまたは少なくとも 1 種のさらなる治療剤との組合せでの使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

背景技術

C S F - 1 R は、M - C S F (マクロファージコロニー刺激因子、C S F - 1 とも称する) の受容体であり、このサイトカインの生物学的効果を仲介する (Sherr 1985)。コロニー刺激因子 - 1 受容体 (c - f m s とも称する) のクローニングは、Roussel et al., Nature 325:549 552 (1987) に初めて記載された。この文献において、C S F - 1 R が、C b 1 と結合して受容体を下方制御する阻害チロシン 9 6 9 リン酸化の喪失を含む、該タンパク質の C 末端尾部の変化に依存した形質転換能を有することが示された (Lee 1999)。

20

【0003】

C S F - 1 R は、一本鎖の膜貫通受容体チロシンキナーゼ (R T K) であり、受容体の細胞外部分における反復 I g ドメインによって特徴付けられる R T K を含む免疫グロブリン (I g) モチーフファミリーのメンバーである。細胞内プロテインチロシンキナーゼドメインは、血小板由来増殖因子受容体 (P D G F R)、幹細胞増殖因子受容体 (c - K i t) および f m s 様サイトカイン受容体 (F L T 3) を含む他の関連 R T K クラス I I I ファミリーメンバーにも存在する、固有の挿入ドメインによって中断されている。増殖因子受容体のこのファミリーでの構造的相同性にも拘わらず、それらは異なる組織特異的機能を有する。C S F - 1 R は、単球系統の細胞ならびに女性生殖管および胎盤で主として発現する。さらに、C S F - 1 R の発現は、皮膚のランゲルハンス細胞、平滑筋細胞のサブセット (Inaba 1992)、B 細胞 (Baker 1993) およびミクログリア (Sawada 1990) において報告されている。

30

【0004】

C S F - 1 R シグナル伝達の主な生物学的効果は、単球系統由来のマクロファージ前駆体および破骨細胞の分化、増殖、移動および生存である。C S F - 1 R の活性化はそのリガンドである M - C S F によってのみ介在される。M - C S F と C S F - 1 R の結合はホモダイマーの形成およびチロシンリン酸化による該キナーゼの活性化を誘導する (Stanley 1997)。さらなるシグナル伝達は、P I 3 K / A K T 経路および R a s / M A P K 経路とそれぞれ関連した P I 3 K の p 8 5 サブユニットおよび G r b 2 によって仲介される。これら 2 種の重要なシグナル伝達経路は、増殖、生存およびアポトーシスを制御し得る。C S F - 1 R のリン酸化細胞内ドメインと結合する他のシグナル伝達分子は、S T A T 1、S T A T 3、P L C および C b 1 を含む (Bourette 2000)。

40

【0005】

C S F - 1 R シグナル伝達は、免疫応答、骨リモデリングおよび生殖器系において生理学的な役割を有する。M - C S F - 1 (o p / o p マウス; Pollard 1996) または C S F - 1 R (Dai 2002) の何れかのノックアウト動物は、それぞれの細胞タイプにおける C S F - 1 R の役割と一致した、骨硬化、造血、組織マクロファージおよび生殖表現型を有

50

することが示されている。

【 0 0 0 6 】

近年の Herceptin (登録商標) および Avastin (登録商標) の成功は、特異的生物学的標的を標的とした治療薬の開発の重要性を強調する。これらの薬剤は有害事象を低減し、より大きな予測可能性を有し、処置において医師による柔軟性がより大きくなり、そして特定の標的のよりよい理解を研究者らに与えることができる。さらに、標的治療は、同一のシグナル伝達経路によって影響される複数の適応症を、より少なく、潜在的により容易に毒性を管理して、処置することが可能となる (BioCentury, V. 14(10) Feb, 2006)。がんまたは他の疾患に関連した経路において組み込まれる CSF - 1 R のような個々のキナーゼの阻害は、下流キナーゼを効果的に調節することができ、それによ

10

【 発明の概要 】

【 0 0 0 7 】

発明の概要

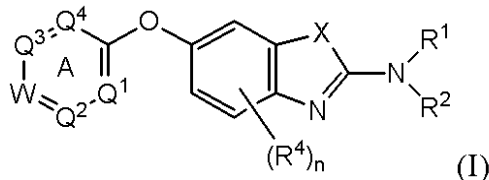
細胞増殖を阻害し、腫瘍の増殖を阻害し、がんを処置し、細胞サイクルの停止を調節し、および/または CSF - 1 R のような分子を選択的に阻害する化合物ならびにかかる化合物を含む医薬組成物および医薬が今もなお必要とされている。選択的 CSF - 1 R 阻害化合物も必要とされている。それを必要とする患者または対象にかかる化合物、医薬組成物および医薬を投与する方法も必要とされている。

20

【 0 0 0 8 】

ある態様において、本発明は、式 (I)

【 化 1 】



30

〔 式中 〕

X は O、S または S (O) であり；

A は、W が C - R³ または N であり、Q¹、Q²、Q³ および Q⁴ はそれぞれ独立して C - R³ または N であり、Q¹、Q²、Q³ および Q⁴ の少なくとも 1 個が N であり、Q¹、Q²、Q³、Q⁴ および W の 3 個以下が N である 6 員環であり；

R¹ および R² は独立して水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、または R¹ と R² は一体となって、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成する；ただし、R¹ および R² は両方が H ではなく；

40

X が O であるとき、R¹ または R² の 1 個は所望により C (O) R^{1 a} であり、ここで、R^{1 a} がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシから成る群から選択され；

R³ はそれぞれ独立して水素または R^{3 a} であり、ここで R^{3 a} がそれぞれ独立して、ハロ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニ

50

ル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルから成る群から選択されるか；または2個の隣接した炭素原子上の2個のR^{3 a}基がそれらと結合している炭素原子と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される基を形成し；

R⁴はそれぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノまたはハ口であり；そして

nは0、1または2である]

を有する化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびそれに関する組成物およびその使用方法に関する。

【0009】

本発明のこれらおよび他の態様は、下記詳細な説明にさらに説明されている。

【発明を実施するための形態】

【0010】

詳細な説明

本明細書を通じて、化合物、組成物および方法に関する多様な態様について記載する。記載された多様な態様は、多様な説明的例示を提供することを意味しており、択一的な種類の説明として構成されるべきではない。むしろ、本明細書によって提供される多様な態様の記載は、重複範囲のものであり得ることに注意されたい。本明細書に記載された態様は、単なる説明であり、発明の範囲を限定することを意味しない。

【0011】

定義

特に具体的な定めのない限り、本明細書で使用される用語は次のとおり定義される。

【0012】

「アルキル」は、1~10個の炭素原子、好ましくは1~6個の炭素原子を有する、1価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。「C_{x-y}アルキル」は、x~y個の炭素を有するアルキル基を意味する。この用語は、例えば直鎖および分枝鎖ヒドロカルビル基、例えばメチル(CH₃-)、エチル(CH₃CH₂-)、n-プロピル(CH₃CH₂CH₂-)、イソプロピル((CH₃)₂CH-)、n-ブチル(CH₃CH₂CH₂CH₂-)、イソブチル((CH₃)₂CHCH₂-)、sec-ブチル((CH₃)(CH₃CH₂)CH-)、t-ブチル((CH₃)₃C-)、n-ペンチル(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-)およびネオペンチル((CH₃)₃CCH₂-)を意味する。

【0013】

「置換アルキル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハ口、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、

10

20

30

40

50

置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、スピロシクロアルキリデン、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ（ここで、上記置換基は本明細書に定義されている）から成る群から選択される1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基を有するアルキル基を意味する。

【0014】

「アルキリデン」または「アルキレン」は、1～10個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有する、2価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。「 C_{x-y} アルキレン」はx～y個の炭素を有するアルキレンを意味する。アルキリデン基およびアルキレン基は、分枝鎖および直鎖ヒドロカルビル基を含む。

10

【0015】

「置換アルキリデン」または「置換アルキレン」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、オキソ、チオン、スピロシクロアルキリデン、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ（ここで、上記置換基は本明細書に定義されている）から成る群から選択される1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基を有するアルキリデン基を意味する。

20

30

【0016】

「アルコキシ」は、-O-アルキル（ここで、アルキルは本明細書に定義されている）の基を意味する。アルコキシは、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、sec-ブトキシおよびn-ペントキシを含む。

【0017】

「置換アルコキシ」は、-O-（置換アルキル）（ここで、置換アルキルは本明細書に定義されている）の基を意味する。

【0018】

「アシル」は、H-C(O)-、アルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、シクロアルキル-C(O)-、置換シクロアルキル-C(O)-、シクロアルケニル-C(O)-、置換シクロアルケニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、置換ヒドラジノ-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロ環式-C(O)-および置換ヘテロ環式-C(O)-（ここで、該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている）の基を意味する。アシルは「アセチル」基 $CH_3C(O)-$ を意味する。

40

【0019】

50

「アシルアミノ」は、 $-NR^{20}C(O)$ アルキル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキル、 $-NR^{20}C(O)$ シクロアルキル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルキル、 $-NR^{20}C(O)$ シクロアルケニル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルケニル、 $-NR^{20}C(O)$ アルケニル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルケニル、 $-NR^{20}C(O)$ アルキニル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキニル、 $-NR^{20}C(O)$ アリール、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アリール、 $-NR^{20}C(O)$ ヘテロアリール、 $-NR^{20}C(O)$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{20}C(O)$ ヘテロ環式および $-NR^{20}C(O)$ 置換ヘテロ環式(ここで、 R^{20} は水素またはアルキルであり、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)の基を意味する。

10

【0020】

「アシルオキシ」は、アルキル- $C(O)O-$ 、置換アルキル- $C(O)O-$ 、アルケニル- $C(O)O-$ 、置換アルケニル- $C(O)O-$ 、アルキニル- $C(O)O-$ 、置換アルキニル- $C(O)O-$ 、アリール- $C(O)O-$ 、置換アリール- $C(O)O-$ 、シクロアルキル- $C(O)O-$ 、置換シクロアルキル- $C(O)O-$ 、シクロアルケニル- $C(O)O-$ 、置換シクロアルケニル- $C(O)O-$ 、ヘテロアリール- $C(O)O-$ 、置換ヘテロアリール- $C(O)O-$ 、ヘテロ環式- $C(O)O-$ および置換ヘテロ環式- $C(O)O-$ (ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義されている)の基を意味する。

20

【0021】

「アミノ」は $-NH_2$ の基を意味する。

【0022】

「置換アミノ」 $-NR^{21}R^{22}$ (ここで、 R^{21} および R^{22} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -シクロアルケニル、 $-SO_2$ -置換シクロアルケニル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -ヘテロ環式および $-SO_2$ -置換ヘテロ環式から成る群から独立して選択されるか、または R^{21} および R^{22} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよい。ただし、 R^{21} と R^{22} の両方が水素ではない。そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義されている)の基を意味する。 R^{21} が水素であり、 R^{22} がアルキルであるとき、その置換アミノ基は本明細書において、アルキルアミノと称することもある。 R^{21} および R^{22} がアルキルであるとき、その置換アミノ基は本明細書において、ジアルキルアミノと称することもある。モノ置換アミノと記述したとき、これは R^{21} または R^{22} の何れかが水素であるが、両方がそうではないことを意味する。ジ置換アミノと記述したとき、これは R^{21} と R^{22} の両方が水素ではないことを意味する。

30

40

【0023】

「ヒドロキシアミノ」は、 $-NHOH$ の基を意味する。

「アルコキシアミノ」は、 $-NHO-$ アルキル(ここで、アルキルは本明細書に定義さ

50

れている)の基を意味する。

【0024】

「アミノカルボニル」は、 $-C(O)NR^{23}R^{24}$ (ここで、 R^{23} および R^{24} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアシルアミノから成る群から独立して選択されるか、または R^{23} と R^{24} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよく、そして該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)の基を意味する。

10

【0025】

「アミノチオカルボニル」は、 $-C(S)NR^{23}R^{24}$ (ここで、 R^{23} および R^{24} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアシルアミノから成る群から独立して選択されるか、または R^{23} と R^{24} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよく、そして該、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)の基を意味する。

20

【0026】

「アミノカルボニルアミノ」は、 $-NR^{20}C(O)NR^{23}R^{24}$ (ここで、 R^{20} は水素またはアルキルであり、 R^{23} および R^{24} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から独立して選択されるか、または R^{23} と R^{24} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよく、そして該、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)の基を意味する。

30

【0027】

「アミノチオカルボニルアミノ」は、 $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$ (ここで、 R^{20} は水素またはアルキルであり、 R^{23} および R^{24} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から独立して選択されるか、または R^{23} と R^{24} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよく、そして該、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)の基を意味する。

40

【0028】

50

「アミノカルボニルオキシ」は、 $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$ （ここで、 R^{23} および R^{24} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアシルアミノから成る群から独立して選択されるか、または R^{23} と R^{24} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよく、そして該、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている）の基を意味する。

10

【0029】

「アミノスルホニル」は、 $-SO_2NR^{23}R^{24}$ （ここで、 R^{23} および R^{24} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアシルアミノから成る群から独立して選択されるか、または R^{23} と R^{24} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよく、そして該、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている）の基を意味する。

20

【0030】

「アミノスルホニルオキシ」は、 $-O-SO_2NR^{23}R^{24}$ （ここで、 R^{23} および R^{24} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアシルアミノから成る群から独立して選択されるか、または R^{23} と R^{24} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよく、そして該、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている）の基を意味する。

30

【0031】

「アミノスルホニルアミノ」は、 $-NR^{20}-SO_2NR^{23}R^{24}$ （ここで、 R^{20} は水素またはアルキルであり、 R^{23} および R^{24} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から独立して選択されるか、または R^{23} と R^{24} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよく、そして該、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている）の基を意味する。

40

【0032】

「アミジノ」は、 $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$ （ここで、 R^{25} 、 R^{23} および R^{24} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換

50

アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から独立して選択されるか、または $R^{2,3}$ と $R^{2,4}$ は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成してもよく、そして該、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)の基を意味する。

【0033】

「アリール」または「Ar」は1個の環(例えばフェニル)または複数の縮合環(例えばナフチルまたはアントリル)(ここで、縮合した環は芳香族性であってもなくてもよい。例えば2-ベンズオキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン-7-イル等)を有し、結合点が芳香族性炭素原子である6~14個の炭素原子の1価芳香族性炭素環式基を意味する。アリール基はフェニルおよびナフチルを含む。

【0034】

「置換アリール」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで、上記置換基は本明細書に定義されている)から成る群から選択される1~5個、好ましくは1~3個、より好ましくは1~2個の置換基で置換されているアリール基を意味する。

【0035】

「アリールオキシ」は、-O-アリール(ここで、アリールは本明細書に定義されている)の基を意味し、例えばフェノキシおよびナフトキシを含む。

「置換アリールオキシ」は、-O-(置換アリール)(ここで、置換アリールは本明細書に定義されている)の基を意味する。

「アリールチオ」は、-S-アリール(ここで、アリールは本明細書に定義されている)の基を意味する。

「置換アリールチオ」は、-S-(置換アリール)(ここで、置換アリールは本明細書に定義されている)の基を意味する。

「アルケニル」は、2~6個の炭素原子、好ましくは2~4個の炭素原子を有し、少なくとも1個、好ましくは1~2個のビニル不飽和($>C=C<$)を有するアルケニル基を意味する。当該基は、例えばビニル、アリルおよびブト-3-エン-イルによって例示される。

【0036】

「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボ

10

20

30

40

50

ニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで、上記置換基は本明細書に定義されており、何れかのヒドロキシまたはチオール置換はビニル状(不飽和)炭素原子と結合しない)から成る群から選択される1~3個の置換基、好ましくは1~2個の置換基を有するアルケニル基を意味する。

10

【0037】

「アルキニル」は、2~6個の炭素原子、好ましくは2~3個の炭素原子を有し、少なくとも1個、好ましくは1~2個のアセチレン不飽和($-\text{C}\equiv\text{C}-$)を有するヒドロカルビル基を意味する。

20

【0038】

「置換アルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで、上記置換基は本明細書に定義されており、何れかのヒドロキシまたはチオール置換はアセチレン状(不飽和)炭素原子と結合しない)から成る群から選択される1~3個の置換基、好ましくは1~2個の置換基を有するアルキニル基を意味する。

30

【0039】

「アジド」は、 $-\text{N}_3$ の基を意味する。

「ヒドラジノ」は、 $-\text{NHNH}_2$ の基を意味する。

40

【0040】

「置換ヒドラジノ」は、 $-\text{NR}^{26}\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ (ここで、 R^{26} 、 R^{27} および R^{28} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 置換アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アルケニル、 $-\text{SO}_2-$ 置換アルケニル、 $-\text{SO}_2-$ シクロアルキル、 $-\text{SO}_2-$ 置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2-$ シクロアルケニル、 $-\text{SO}_2-$ 置換シクロアルケ

50

ニル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -ヘテロ環式および $-SO_2$ -置換ヘテロ環式から成る群から独立して選択されるか、または R^{27} と R^{28} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を意味してもよく、 R^{27} と R^{28} の両方が水素ではなく、ここで該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義されている)の基を意味する。

【0041】

「シアノ」または「カルボニトリル」は、 $-CN$ の基を意味する。

「シアネート」は、 $-OCN$ の基を意味する。

「カルボニル」は、2価基 $-C(O)-$ を意味し、これは $-C(=O)-$ と等しい。

「カルボキシル」または「カルボキシ」は $-COOH$ またはその塩を意味する。

【0042】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-C(O)O-$ アルケニル、 $-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-C(O)O-$ アルキニル、 $-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-C(O)O-$ アリール、 $-C(O)O-$ 置換アリール、 $-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-C(O)O-$ シクロアルケニル、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ ヘテロ環式および $-C(O)O-$ 置換ヘテロ環式(ここで、該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義されている)の基を意味する。

【0043】

「(カルボキシルエステル)アミノ」は、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アルキニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ アリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換アリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ シクロアルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル、 $-NR^{20}-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{20}-C(O)O-$ ヘテロ環式および $-NR^{20}-C(O)O-$ 置換ヘテロ環式(ここで、 R^{20} はアルキルまたは水素であり、該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義されている)の基を意味する。

【0044】

「(カルボキシルエステル)オキシ」は、 $-O-C(O)O-$ アルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-O-C(O)O-$ アルケニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-O-C(O)O-$ アルキニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-O-C(O)O-$ アリール、 $-O-C(O)O-$ 置換アリール、 $-O-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ シクロアルケニル、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル、 $-O-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ ヘテロ環式および $-O-C(O)O-$ 置換ヘテロ環式(ここで、該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、

10

20

30

40

50

置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書に定義されている)の基を意味する。

【0045】

「シクロアルキル」は、単環または縮合、架橋およびスピロ環系を含む複数環式環を有する、3~10この炭素原子の環状アルキル基を意味する。縮合環系において、1個以上の環がシクロアルキル、ヘテロ環式、アリールまたはヘテロアリールであり得る。ただし、結合点はシクロアルキル環を介する。シクロアルキル基の好適な例は、例えばアダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロオクチルを含む。「 C_{x-y} シクロアルキル」は、 $x \sim y$ 個の炭素を有するシクロアルキル基を意味する。

10

【0046】

「シクロアルケニル」は、単環または複数環式環を有し、少なくとも1個の $>C=C<$ 環不飽和、好ましくは1~2個の $>C=C<$ 環不飽和を有する、4~10個の炭素原子の非芳香族性環状アルキル基を意味する。「 C_{x-y} シクロアルケニル」は、 $x \sim y$ 個の炭素を有するシクロアルケニル基を意味する。

【0047】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」は、オキソ、チオン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで、上記置換基は本明細書に定義されている)から成る群から選択される1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有する、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基を意味する。

20

30

【0048】

「シクロアルキルオキシ」は-O-シクロアルキルを意味する。

「置換シクロアルキルオキシ」は-O-(置換シクロアルキル)を意味する。

「シクロアルキルチオ」は-S-シクロアルキルを意味する。

「置換シクロアルキルチオ」は-S-(置換シクロアルキル)を意味する。

「シクロアルケニルオキシ」は-O-シクロアルケニルを意味する。

「置換シクロアルケニルオキシ」は-O-(置換シクロアルケニル)を意味する。

「シクロアルケニルチオ」は-S-シクロアルケニルを意味する。

「置換シクロアルケニルチオ」は-S-(置換シクロアルケニル)を意味する。

「グアニジノ」は-NHC(=NH)NH₂の基を意味する。

40

【0049】

「置換グアニジノ」は-NR²⁹C(=NR²⁹)N(R²⁹)₂(ここで、R²⁹は水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から独立して選択される

50

か、または共通のグアニジノ窒素原子と結合した2個の $R^{2,9}$ は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式基または置換ヘテロ環式基を形成する。ただし、少なくとも1個の $R^{2,9}$ は水素ではない。そしてここで、前記置換基は本明細書に定義されている)を意味する。

【0050】

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

「ハロアルキル」は、1～5個、好ましくは1～3個のハロ基で置換されたアルキル基を意味する。

「ハロアルコキシ」は、1～5個、好ましくは1～3個のハロ基で置換されたアルコキシ基を意味する。

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は-OHの基を意味する。

【0051】

「ヘテロアリアル」は、環内に1～10個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する芳香族性基を意味する。かかるヘテロアリアル基は、1個の環(例えばピリジニルまたはフリル)または複数の縮合環(例えばインドリジニルまたはベンゾチエニル)を有していてもよく、該縮合した環は芳香族性であってもなくてもよく、そして/またはヘテロ原子を含んでいてもいなくてもよい。ただし、結合点は芳香族性ヘテロアリアル基の原子を介する。1つの態様において、ヘテロアリアル基の窒素および/または硫黄環原子を、所望により酸化して、N-オキシド(N-O)、スルフィニルまたはスルホニル基を得ることができる。ヘテロアリアルは、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニルおよびフラニルを含む。

【0052】

「置換ヘテロアリアル」は、置換アリアルについて定義の置換基と同じ基からなる群から選択される1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基で置換されたヘテロアリアル基を意味する。

【0053】

「ヘテロアリアルオキシ」は-O-ヘテロアリアルを意味する。

「置換ヘテロアリアルオキシ」は-O-(置換ヘテロアリアル)の基を意味する。

「ヘテロアリアルチオ」は-S-ヘテロアリアルを意味する。

「置換ヘテロアリアルチオ」は-S-(置換ヘテロアリアル)の基を意味する。

【0054】

「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、1個の環または縮合架橋およびスピロ環式環系を含む複数縮合環を有し、環内に窒素、硫黄または酸素から選択される1～4個のヘテロ原子を有し、縮合環系において、1個以上の環がシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり得る、飽和、部分飽和または不飽和基(芳香族性ではない)を意味する。ただし、結合点は非芳香環を介する。1つの態様において、ヘテロ環式基の窒素および/または硫黄原子は所望により酸化されてN-オキシド、スルフィニル、スルホニル基を生じてもよい。

【0055】

「置換ヘテロ環式」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、置換シクロアルキルについて定義した置換基と同一の、1～5個、好ましくは1～3個の置換基で置換されているヘテロシクリル基を意味する。

【0056】

「ヘテロシクリルオキシ」は-O-ヘテロシクリルの基を意味する。

「置換ヘテロシクリルオキシ」は-O-(置換ヘテロシクリル)の基を意味する。

「ヘテロシクリルチオ」は-S-ヘテロシクリルの基を意味する。

「置換ヘテロシクリルチオ」は-S-(置換ヘテロシクリル)の基を意味する。

【0057】

ヘテロ環およびヘテロアリアルは、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、

10

20

30

40

50

インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル (チアモルホリニルとも称する)、1, 1 - ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジンおよびテトラヒドロフラニルを含むが、これらに限定されない。

10

【 0 0 5 8 】

「ニトロ」は $-NO_2$ の基を意味する。

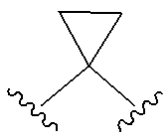
「オキソ」は原子 (= O) を意味する。

「オキシド」は 1 個以上のヘテロ原子の参加によって得られる生成物を意味する。例えば、N - オキシド、スルホキシドおよびスルホンを含む。

【 0 0 5 9 】

「スピロ環式」は、次の構造：

【 化 2 】



20

によって例示されるように、スピロ結合 (唯一の共通の環員である 1 個の原子によって形成される結合) を有するシクロアルキルを有する、3 ~ 10 個の炭素原子の 2 価環状基を意味する。

【 0 0 6 0 】

「スピロシクロアルキル」または「スピロシクロアルキリデン」は、スピロ環式について記載したとおり、スピロ結合を有するシクロアルキル環を有する 2 価環式基を意味する。

「スルホニル」は $-S(O)_2-$ の 2 価基である。

30

【 0 0 6 1 】

「置換スルホニル」は、 $-SO_2-$ - アルキル、 $-SO_2-$ - 置換アルキル、 $-SO_2-$ - アルケニル、 $-SO_2-$ - 置換アルケニル、 $-SO_2-$ - シクロアルキル、 $-SO_2-$ - 置換シクロアルキル、 $-SO_2-$ - シクロアルケニル、 $-SO_2-$ - 置換シクロアルケニル、 $-SO_2-$ - アリール、 $-SO_2-$ - 置換アリール、 $-SO_2-$ - ヘテロアリール、 $-SO_2-$ - 置換ヘテロアリール、 $-SO_2-$ - ヘテロ環式、 $-SO_2-$ - 置換ヘテロ環式 (ここで、該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている) の基を意味する。置換スルホニルはメチル - SO_2- - 、フェニル - SO_2- - および 4 - メチルフェニル - SO_2- - のような基を含む。

40

【 0 0 6 2 】

「スルホニルオキシ」は、 $-OSO_2-$ - アルキル、 $-OSO_2-$ - 置換アルキル、 $-OSO_2-$ - アルケニル、 $-OSO_2-$ - 置換アルケニル、 $-OSO_2-$ - シクロアルキル、 $-OSO_2-$ - 置換シクロアルキル、 $-OSO_2-$ - シクロアルケニル、 $-OSO_2-$ - 置換シクロアルケニル、 $-OSO_2-$ - アリール、 $-OSO_2-$ - 置換アリール、 $-OSO_2-$ - ヘテロアリール、 $-OSO_2-$ - 置換ヘテロアリール、 $-OSO_2-$ - ヘテロ環式、 $-OSO_2-$ - 置換ヘテロ環式 (ここで、該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテ

50

口環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)の基を意味する。

【0063】

「チオアシル」は、 $H-C(S)-$ 、アルキル- $C(S)-$ 、置換アルキル- $C(S)-$ 、アルケニル- $C(S)-$ 、置換アルケニル- $C(S)-$ 、アルキニル- $C(S)-$ 、置換アルキニル- $C(S)-$ 、シクロアルキル- $C(S)-$ 、置換シクロアルキル- $C(S)-$ 、シクロアルケニル- $C(S)-$ 、置換シクロアルケニル- $C(S)-$ 、アリール- $C(S)-$ 、置換アリール- $C(S)-$ 、ヘテロアリール- $C(S)-$ 、置換ヘテロアリール- $C(S)-$ 、ヘテロ環式- $C(S)-$ および置換ヘテロ環式- $C(S)-$ (ここで、該アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)の基を意味する。

10

【0064】

「チオール」は- SH の基を意味する。

「アルキルチオ」は- S -アルキル(ここで、該アルキルは本明細書に定義されている)の基を意味する。

「置換アルキルチオ」は- S -(置換アルキル)(ここで、該置換アルキルは本明細書に定義されている)の基を意味する。

「チオカルボニル」は- $C(S)-$ の2価基を意味し、これは- $C(=S)-$ と等しい。

20

「チオン」は原子($=S$)を意味する。

「チオシアネート」は- SCN の基を意味する。

【0065】

「化合物」および「(複数の)化合物」は、本明細書において使用するとき、本明細書に記載の一般式によって含まれる化合物、一般式の何れかの下位群、および一般式および下位式の何れかの具体的な化合物、ならびにそれらのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩または溶媒和物を意味する。該用語はさらに、化合物または化合物群の立体異性体および互変異性体を含む。

【0066】

化合物の「溶媒和物」または「(複数の)溶媒和物」は、化学量論または非化学量論量の溶媒と結合した上記定義の化合物を意味する。溶媒和物は、一般式および下位式に記載のオキシド、エステル、プロドラッグまたは薬学的に許容される塩の溶媒和物を含む。好ましい溶媒は、揮発性であり、非毒性でありそして/または痕跡量でヒトへの投与に許容される。好適な溶媒和物は水を含む。

30

【0067】

「立体異性体」または「(複数の)立体異性体」は、1個以上の立体中心のキラリティーが異なる化合物を意味する。立体異性体はエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

【0068】

「互変異性体」は、エノールケトおよびイミンエナミン互変異性体のようなプロトンの位置が異なる、化合物の別の形態または環- NH -基および環= N -基の両方と結合した環原子を含むヘテロアリール基の互変異性型、例えばピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾールを意味する。

40

【0069】

「プロドラッグ」は、対象に投与したとき、本態様の化合物またはその活性代謝産物もしくはその残基を直接または間接的に得ることができる本態様の化合物の何れかの誘導体を意味する。特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、かかる化合物を対象に投与したとき、本態様の化合物の生物学的利用能が上昇する(例えば経口投与した化合物がより容易に血液に吸収されるように)もの、または親種と比較して生物学的領域(例えば脳またはリンパ系)への親化合物の送達を促進するものである。プロドラッグは本発明の化合物

50

のエステル形態を含む。エステルプロドラッグの例は、ホルメート、アセテート、プロピオネート、ブチレート、アクリレートおよびエチルスクシネート誘導体を含む。プロドラッグの一般的な説明は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987から得ることができる(いずれも参照により本明細書に引用する)。

【0070】

「薬学的に許容される塩」は当該技術分野で周知の多様な有機および無機対イオンに由来する薬学的に許容される塩を意味し、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびテトラアルキルアンモニウムとの塩、ならびに分子が塩基性官能基を含むとき、有機もしくは無機酸との塩、例えば塩酸、臭化水素酸、酒石酸、メシル酸、酢酸、マレイン酸およびオキサール酸との塩を含む。化合物の薬学的に許容される塩は、一般式および下位式に記載のオキシド、エステルまたはプロドラッグの塩を含む、薬学的に許容される塩を意味する。

10

【0071】

「患者」は哺乳類を意味し、ヒトおよび非ヒト哺乳類を含む。

【0072】

患者の疾患を「処置する」または「処置」は、1)罹患しやすいかまたは疾患の症状を未だ示していない患者における疾患発症の予防; 2)疾患の阻止またはその進行の停止; または3)疾患の寛解または退行の発生を意味する。

20

【0073】

「選択的」阻害なる記載は、特定の標的または標的群を優先的に阻害する化合物、組成物またはケモタイプを意味する。「CSF-1Rの選択的阻害」なる記載は、CSF-1Rおよび所望によりPDGFRのような同種のキナーゼ受容体の選択的阻害を意味する。ある態様において、CSF-1Rの選択的阻害は、Rafキナーゼに対するCSF-1Rの選択的阻害を意味する。「選択的」、「標的化」、「特異的」または「優先的」阻害は、あらゆる他のキナーゼまたは受容体について阻害活性が完全に存在しないことを意味しない。

【0074】

「CSF-1R阻害剤」は、CSF-1Rを阻害することができる化合物を意味する。好ましくは、CSF-1R阻害剤は他の標的よりもCSF-1Rに選択的である。ある態様において、CSF-1R阻害剤はRafキナーゼに対するCSF-1Rの選択的阻害を有する。他の態様において、かかる選択的阻害は、Rafキナーゼと比較してCSF-1Rとの本発明の化合物の少なくとも2:1の結合優先性を意味する。さらに他の態様において、結合優先性は少なくとも5:1である。さらに他の態様において、結合優先性は少なくとも10:1である。

30

【0075】

特に定めのない限り、本明細書において明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分を命名し、次いで結合点に向かって隣接する官能基を命名して行う。例えば、置換基「アリーールアルキルオキシカルボニル」は、(アリーール)-(アルキル)-O-C(O)-を意味する。

40

【0076】

全ての上記定義の置換基において、それ自体にさらなる置換基を有する定義の置換基によって得られるポリマー(例えば置換基として置換アリーール基を有する置換アリーール、これは置換基自体が置換アリーール基で置換されており、さらに置換アリーール基等で置換されている)は本明細書に含まれることを意図しないと理解される。このような場合には、かかる置換の最大数は3である。例えば、2個の他の置換アリーール基での置換アリーール基の連続置換は、-置換アリーール-(置換アリーール)-置換アリーールに限られる。

【0077】

同様に、上記定義は許容されない置換パターン(例えば5個のフルオロ基で置換された

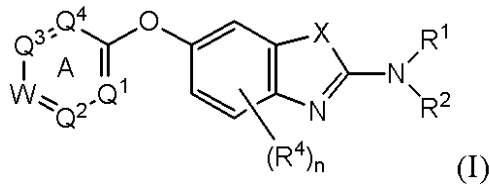
50

メチル)を含むことを意図しないと理解される。かかる許容されない置換パターンは、当業者に周知である。

【0078】

ある態様において、本発明は、式(I)：

【化3】



10

〔式中、

XがO、SまたはS(O)であり；

Aが、WがC-R³またはNであり、Q¹、Q²、Q³およびQ⁴はそれぞれ独立してC-R³またはNであり、Q¹、Q²、Q³およびQ⁴の少なくとも1個がNであり、Q¹、Q²、Q³、Q⁴およびWの3個以下がNである6員環であり；

R¹およびR²は独立して水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、またはR¹とR²は一体となって、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成する；ただし、R¹およびR²は両方がHではなく；

20

XがOであるとき、R¹またはR²の1個が所望によりC(O)R^{1a}であり、ここで、R^{1a}がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシから成る群から選択され；

R³がそれぞれ独立して水素またはR^{3a}であり、ここでR^{3a}がそれぞれ独立して、ハロ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルから成る群から選択されるか；または2個の隣接した炭素原子上の2個のR^{3a}基がそれらと結合している炭素原子と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される基を形成し；

30

R⁴がそれぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノまたはハロであり；そして

40

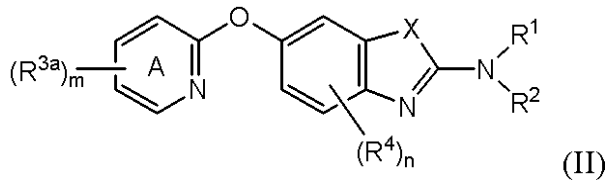
nが0、1または2である〕

の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0079】

ある態様において、本発明は、式(II)：

【化4】



〔式中：

XがO、SまたはS(O)であり；

R¹およびR²が独立して水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、またはR¹とR²が一体となって、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成する；ただし、R¹およびR²は両方がHではなく；

XがOであるとき、R¹またはR²の1個が所望によりC(O)R^{1a}であり、ここで、R^{1a}がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシから成る群から選択され；

R^{3a}がそれぞれ独立して、ハロ、ニトロ、ヒドロキシアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルから成る群から選択されるか；または2個の隣接した炭素原子上の2個のR^{3a}基がそれらと結合している炭素原子と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される基を形成し；

R⁴がそれぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノまたはハロであり；

mが0、1、2または3であり、そして

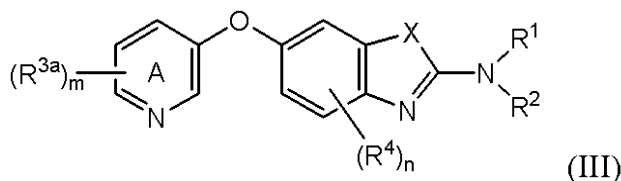
nが0、1または2である〕

の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0080】

ある態様において、本発明は、式(III)：

【化5】



〔式中：

XがO、SまたはS(O)であり；

R¹およびR²が独立して水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、または

R^1 と R^2 が一体となって、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成する；ただし、 R^1 および R^2 は両方が H ではなく；

X が O であるとき、 R^1 または R^2 の 1 個が所望により $C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシから成る群から選択され；

R^{3a} がそれぞれ独立して、ハロ、ニトロ、ヒドロキシアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルから成る群から選択されるか；または 2 個の隣接した炭素原子上の 2 個の R^{3a} 基がそれらと結合している炭素原子と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される基を形成し；

R^4 はそれぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノまたはハロであり；

m が 0、1、2 または 3 であり、そして

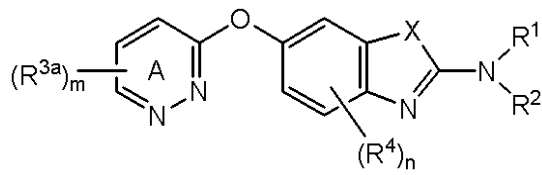
n が 0、1 または 2 である]

の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0081】

ある態様において、本発明は式 (IV)：

【化6】



〔式中：

X が O、S または S(O) であり；

R^1 および R^2 が独立して水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、または R^1 と R^2 が一体となって、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成する；ただし、 R^1 および R^2 は両方が H ではなく；

X が O であるとき、 R^1 または R^2 の 1 個が所望により $C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシから成る群から選択され；

R^{3a} がそれぞれ独立して、水素、ハロ、ニトロ、ヒドロキシアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置

換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルから成る群から選択されるか；または2個の隣接した炭素原子上の2個の R^{3a} 基がそれらと結合している炭素原子と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される基を形成し； R^4 はそれぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノまたはハロであり；

m が0、1、2または3であり、そして

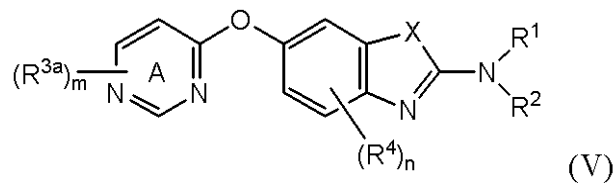
n が0、1または2である]

の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0082】

ある態様において、本発明は、式(V)：

【化7】



〔式中：

X がO、SまたはS(O)であり；

R^1 および R^2 は独立して水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、または R^1 と R^2 が一体となって、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成する；ただし、 R^1 および R^2 は両方がHではなく；

X がOであるとき、 R^1 または R^2 の1個が所望により $C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシから成る群から選択され；

R^{3a} がそれぞれ独立して、水素、ハロ、ニトロ、ヒドロキシアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルから成る群から選択されるか；または2個の隣接した炭素原子上の2個の R^{3a} 基がそれらと結合している炭素原子と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される基を形成し； R^4 はそれぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノまたはハロであり；

m が0、1、2または3であり、そして

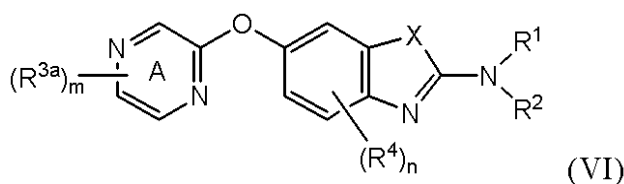
n は0、1または2である]

の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0083】

ある態様において、本発明は、式(VI)：

【化8】



〔式中：

XがO、SまたはS(O)であり；

R¹およびR²が独立して水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、またはR¹とR²が一体となって、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成する；ただし、R¹およびR²は両方がHではなく；

XがOであるとき、R¹またはR²の1個が所望によりC(O)R^{1a}であり、ここで、R^{1a}がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシから成る群から選択され；

R^{3a}がそれぞれ水素またはR^{3a}であり、ここでR^{3a}がそれぞれ独立して、ハロ、ニトロ、ヒドロキシアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルから成る群から選択されるか；または2個の隣接した炭素原子上の2個のR^{3a}基がそれらと結合している炭素原子と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される基を形成し；

R⁴はそれぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノまたはハロであり；

mが0、1、2または3であり、そして

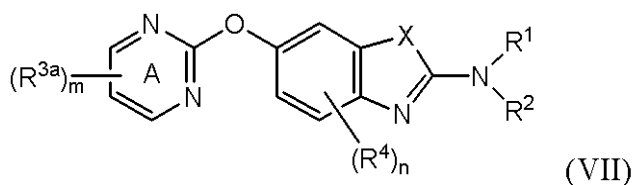
nが0、1または2である〕

の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0084】

ある態様において、本発明は、式(VII)：

【化9】



〔式中：

XがO、SまたはS(O)であり；

10

20

30

40

50

R^1 および R^2 が独立して水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、または R^1 と R^2 が一体となって、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成する；ただし、 R^1 および R^2 は両方が H ではなく；

X が O であるとき、 R^1 または R^2 の 1 個が所望により $C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} がアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシから成る群から選択され；

R^{3a} がそれぞれ独立して、ハロ、ニトロ、ヒドロキシアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルから成る群から選択されるか；または 2 個の隣接した炭素原子上の 2 個の R^{3a} 基がそれらと結合している炭素原子と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される基を形成し；

R^4 はそれぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノまたはハロであり；

m が 0、1、2 または 3 であり、そして

n が 0、1 または 2 である]

の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0085】

式 (I) ~ (VII) の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関する多様な態様は、次に示される。異なる置換基または可変部について言及しているとき、これらの態様は互いにまたは本明細書に記載の何れか他の態様と組み合わせることができる。ある局面において、次の特徴の 1 個以上を有する式 (I) ~ (VII) の化合物が提供される。

【0086】

ある態様において、化合物は塩である。

ある態様において、X は S である。

ある態様において、X は O である。

ある態様において、X は $S(O)$ である。

ある態様において、オキシドは X が $S(O)_2$ であるオキシドである。

ある態様において、 R^2 が水素またはメチルである。

【0087】

ある態様において、 R^1 がハロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アミノカルボニル、カルボキシルエステル、カルボキシルおよび置換スルホニルから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されたアルキルである。

ある態様において、 R^1 が $-L-R^{1b}$ であり、ここで L が共有結合、アルキレンまたは置換アルキレンであり、そして R^{1b} がシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される。

ある態様において、L が共有結合である。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 8 】

ある態様において、Lがアルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノカルボニル、カルボキシルエステルおよびカルボキシルから独立して選択される0、1、2または3個の置換基で置換されたアルキレンである。

ある態様において、Lが所望によりアルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノカルボニル、カルボキシルエステルおよびカルボキシルから成る群から選択される置換基で置換されていてもよいメチレンである。

ある態様において、Lが $-CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ である。

【 0 0 8 9 】

ある態様において、 R^{1b} がフェニル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロヘキセニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン、3,4-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ[*b*][1,4]ジオキセピン、ピラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノン、ピロリジノン、ピリジン-2(1*H*)-オン、モルホリノ、ナフチル、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2,3-ジヒドロ-1*H*-インデンおよびアゼパン-2-オンから選択され、ここで R^{1b} はそれぞれ置換または非置換である。

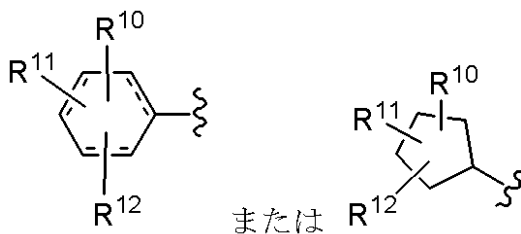
10

20

【 0 0 9 0 】

ある態様において、 R^{1b} が

【 化 1 0 】



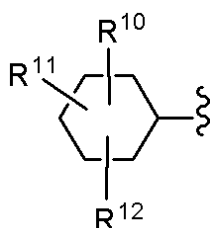
30

〔式中、点線は飽和結合または不飽和結合であり；そして R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから成る群から選択されるか；または R^{11} は R^{12} と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから成る群から選択される基を形成する〕である。

【 0 0 9 1 】

ある態様において、 R^{1b} が

【 化 1 1 】



である。

【 0 0 9 2 】

40

50

ある態様において、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が水素、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキルおよびアルコキシから独立して選択される。

ある態様において、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の少なくとも1個がヒドロキシである。

ある態様において、 R^{11} が R^{12} と一体となってアリールまたは置換アリールを形成する。

【0093】

ある態様において、 R^{1b} が

【化12】



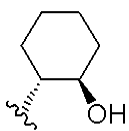
10

である。

【0094】

ある態様において、 R^{1b} が

【化13】



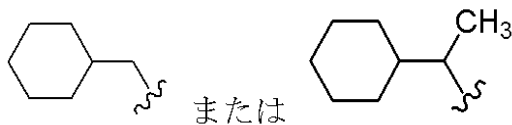
20

である。

【0095】

ある態様において、 R^{1b} が

【化14】



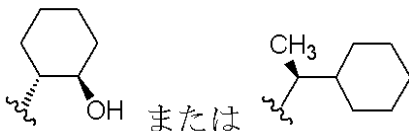
30

である。

【0096】

ある態様において、 R^{1b} が

【化15】



40

である。

【0097】

ある態様において、 R^{3a} がそれぞれ独立して、ハロ、ニトロ、ヒドロキシアミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルから成る群から選択される。

【0098】

ある態様において、 R^{3a} 基がそれぞれ、F、Cl、Br、-NHOH、-NO₂、-

50

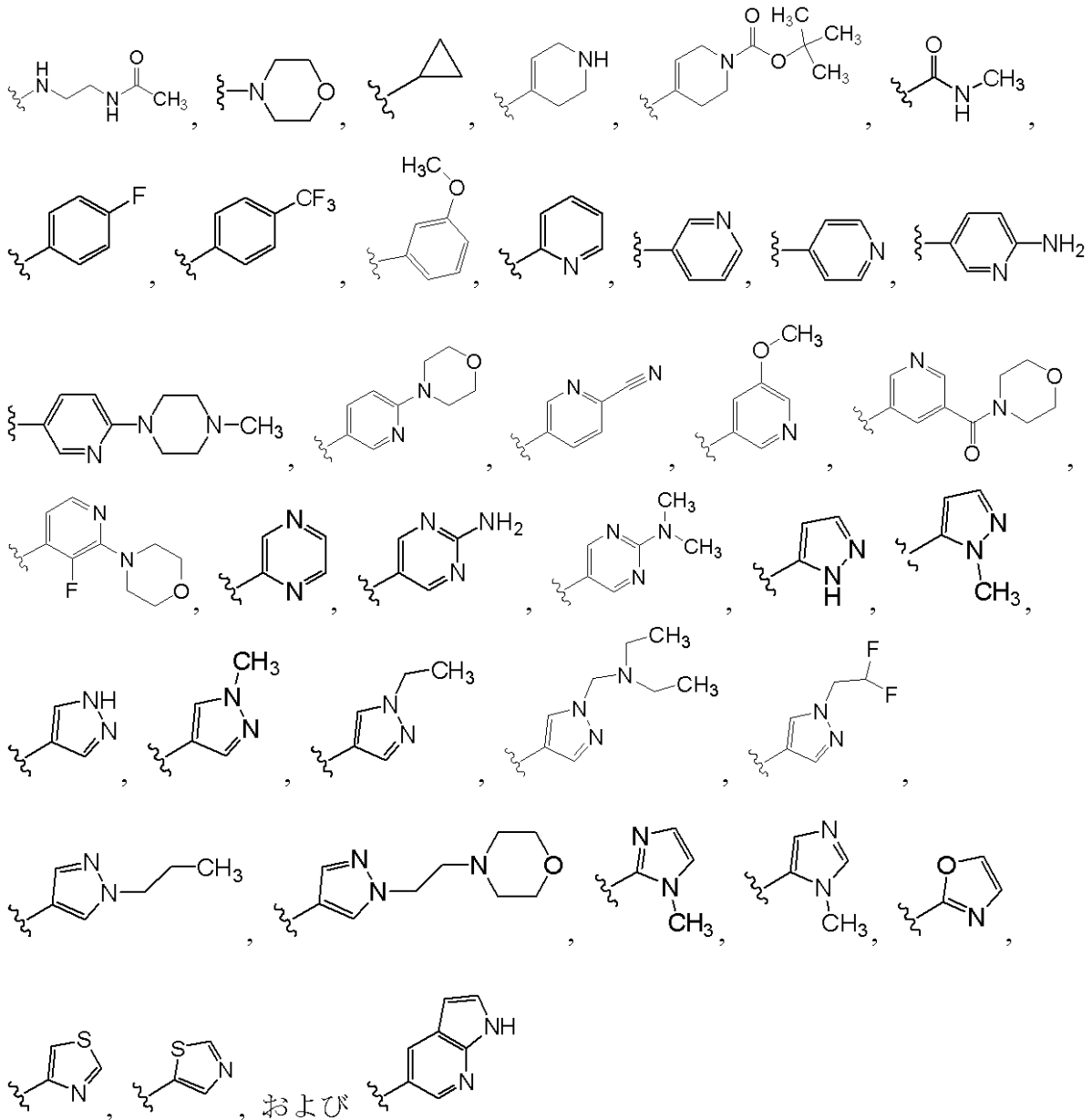
CN、アミノ、C₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノン、ピロリジノン、ピリジン-2(1H)-オン、モルホリノ、チアモルホリノ、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、フラニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ナフチルおよびピロロ[2,3-b]ピリジニルから成る群から選択され、ここで該アミノ、C₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノン、ピロリジノン、ピリジン-2(1H)-オン、モルホリノ、チアモルホリノ、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、フラニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ナフチルまたはピロロ[2,3-b]ピリジニルは、ハロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アシルアミノ、アミノ、アミノカルボニル、カルボニトリル、カルボキシルエステル、カルボキシル、置換スルホニル、アルキル、置換アルキル、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から独立して選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている。

10

【0099】

ある態様において、R^{3a}基がそれぞれ独立して、F、Cl、Br、-NH₂、-NH₂OH、-NO₂、-CN、-CF₃、

【化16】



10

20

30

から成る群から選択される。

【0100】

ある態様において、2個の隣接する炭素原子上の2個の R^3 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、置換アリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成する。

【0101】

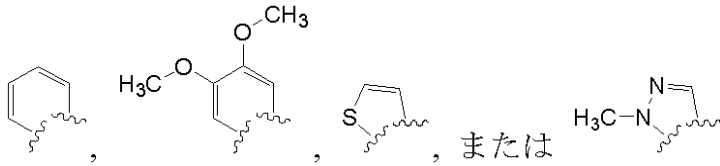
ある態様において、2個の隣接する炭素原子上の2個の R^3 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、ベンゼン、チオフェンまたはピラゾール環を形成し、ここで該ベンゼン、チオフェンまたはピラゾール環は、八口、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシから独立して選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている。

【0102】

ある態様において、2個の隣接する炭素原子上の2個の R^3 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、

40

【化17】

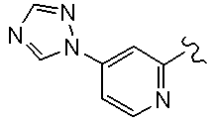


を形成する。

【0103】

ある態様において、環Aが

【化18】

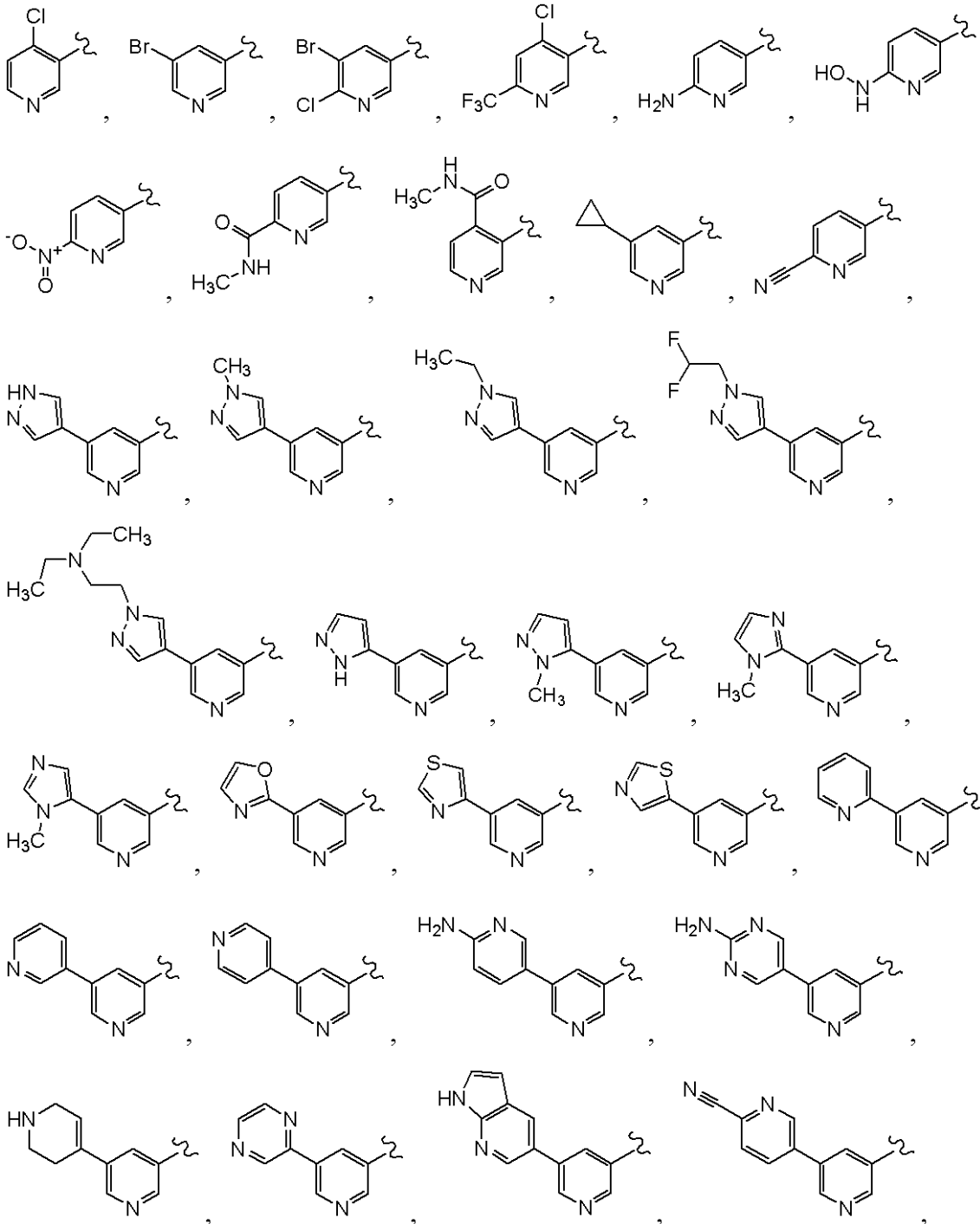


である。

【0104】

ある態様において、環Aが

【化19】

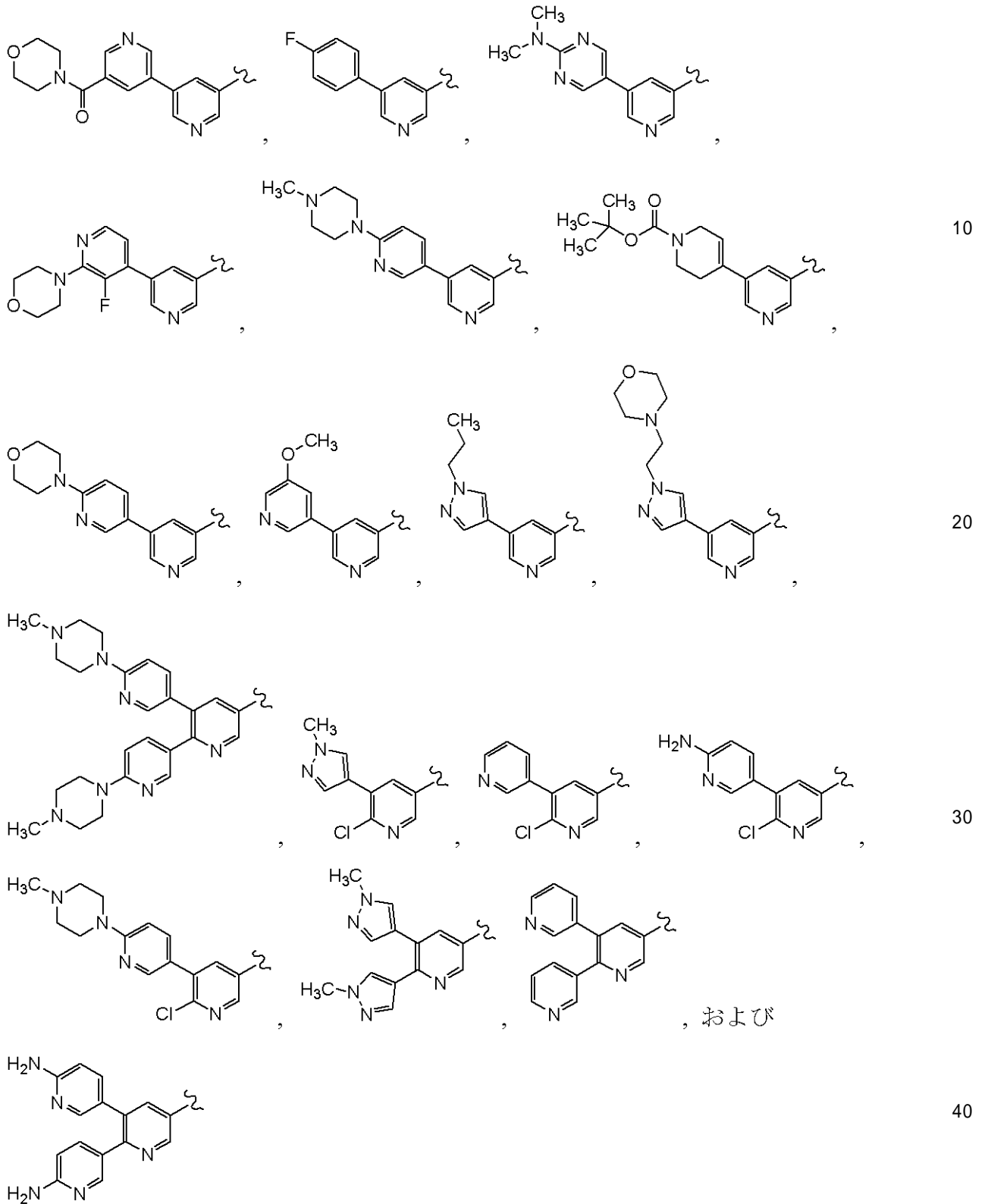


10

20

30

【化20】



から成る群から選択される。

【0105】

ある態様において、環Aが

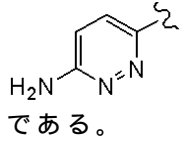
10

20

30

40

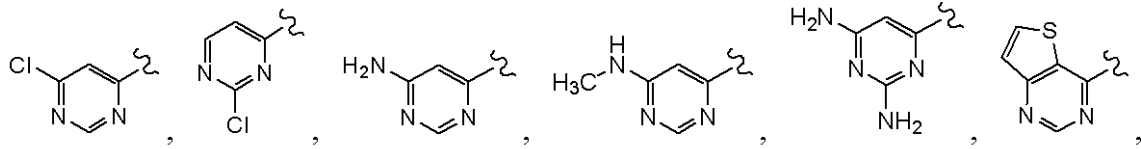
【化21】



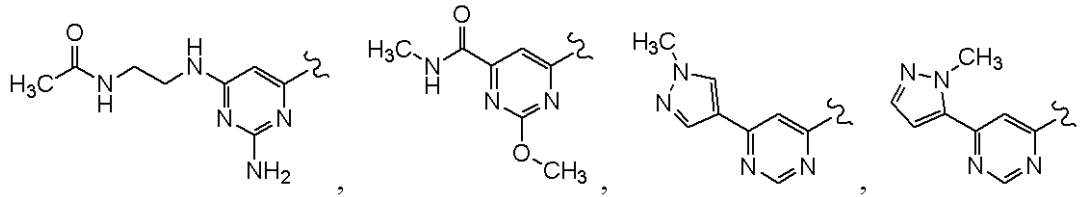
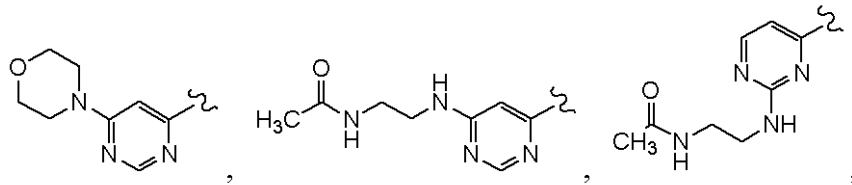
【0106】

ある態様において、環Aが

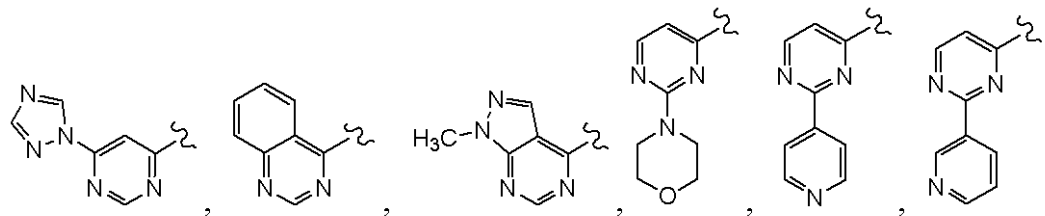
【化22】



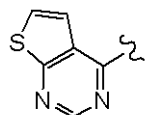
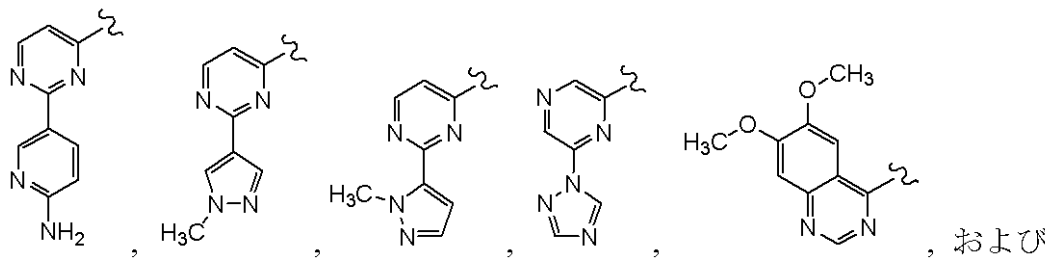
10



20



30



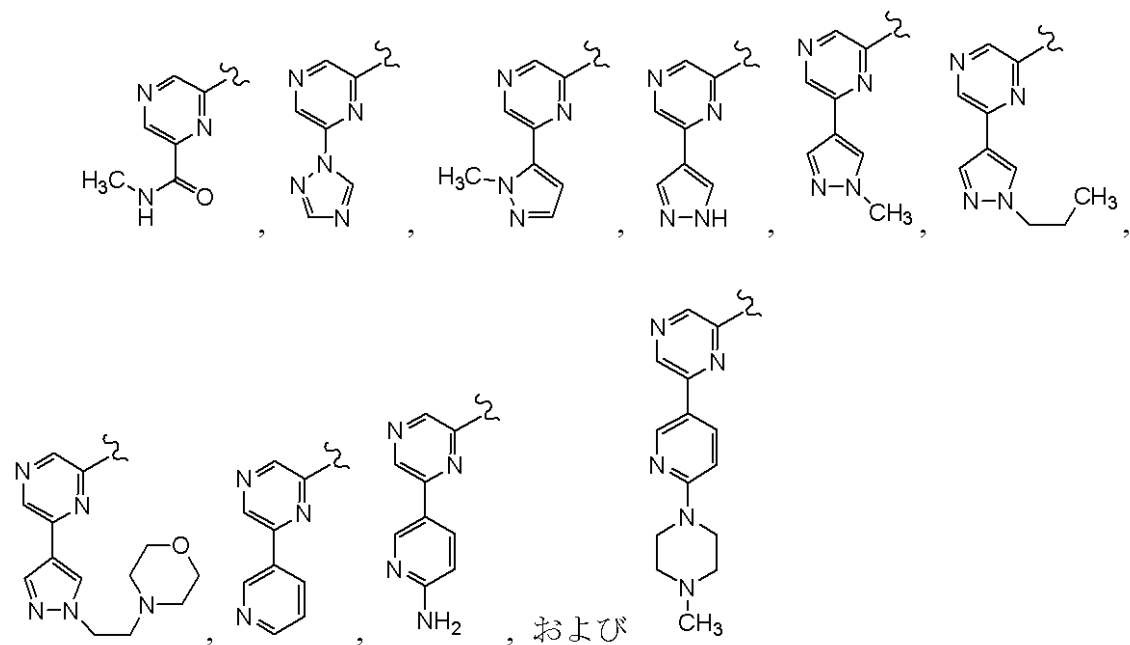
40

から成る群から選択される。

【0107】

ある態様において、環Aが

【化23】



10

から成る群から選択される。

【0108】

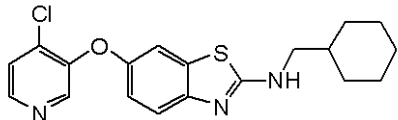
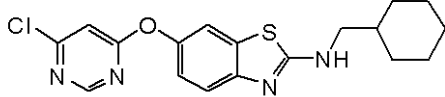
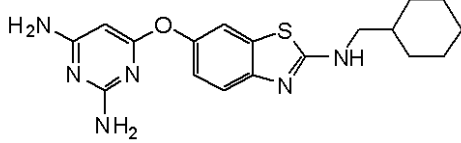
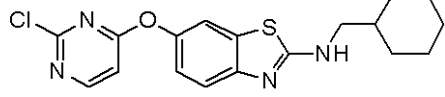
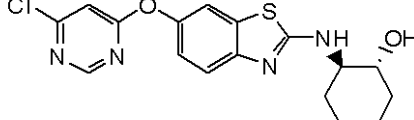
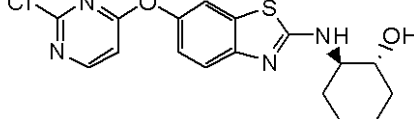
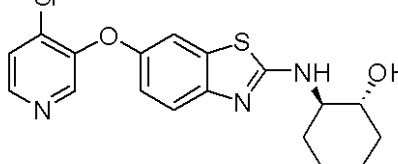
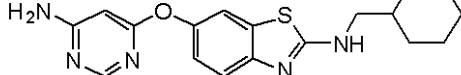
20

ある態様において、表1から選択される化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0109】

表1

【表 1】

化合物番号	構造	名称
1		6-(4-クロロピリジン-3-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
2		6-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
3		6-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピリミジン-2,4-ジアミン
4		6-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
5		(1R, 2R)-2-(6-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール
6		(1R, 2R)-2-(6-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール
7		(1R, 2R)-2-(6-(4-クロロピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール
8		6-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

10

20

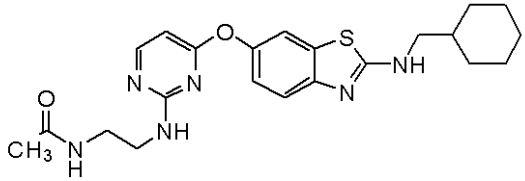
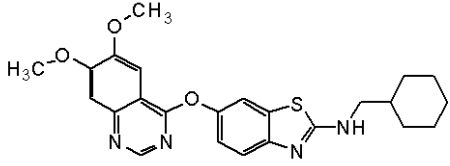
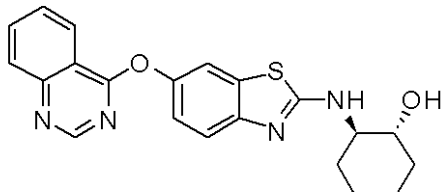
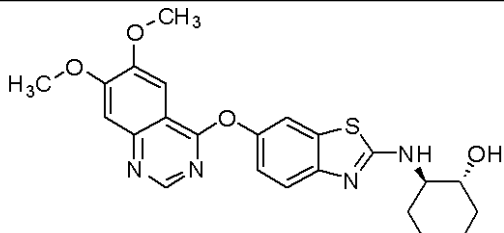
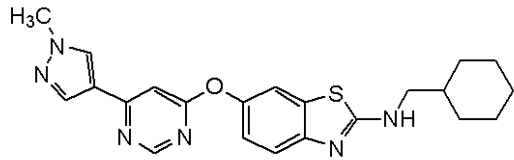
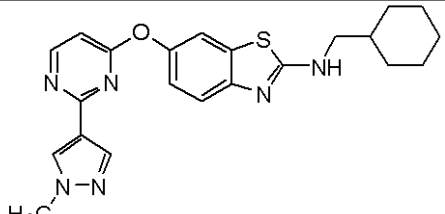
30

40

【表 2】

9		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	
10		6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - 2 - メトキシ - N - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド	10
11		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (6 - モルホリノピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	
12		N - (2 - (6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エチル) アセトアミド	20
13		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	
14		N - (2 - (2 - アミノ - 6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エチル) アセトアミド	30
15		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	40

【表 3】

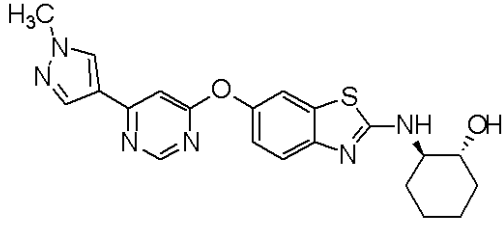
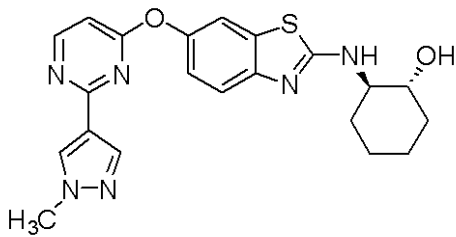
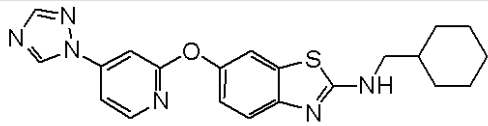
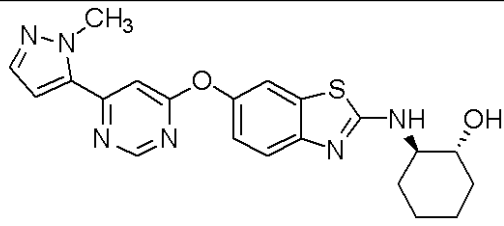
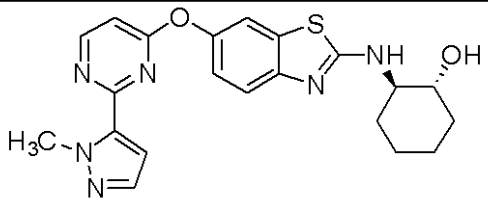
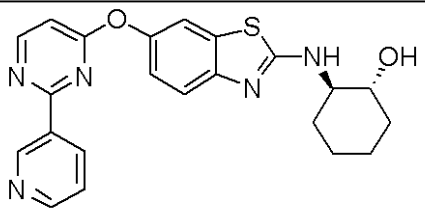
16		N-(2-(4-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)アセトアミド
17		N-(シクロヘキシルメチル)-6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
18		(1R,2R)-2-(6-(キナゾリン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール
19		(1R,2R)-2-(6-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール
20		N-(シクロヘキシルメチル)-6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
21		N-(シクロヘキシルメチル)-6-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

10

20

30

【表 4】

2 2		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
2 3		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
2 4		6 - (4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルオキシ) - N - (シクロヘキシルメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
2 5		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
2 6		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
2 7		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

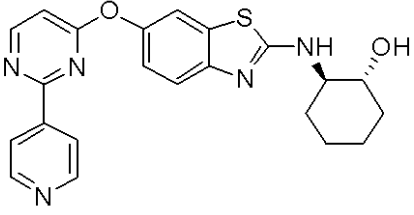
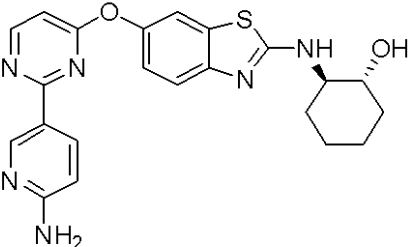
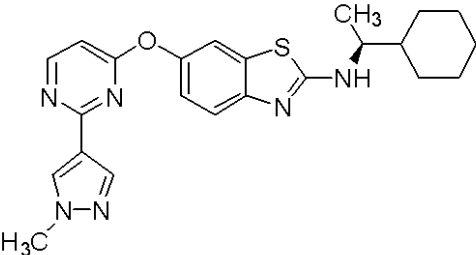
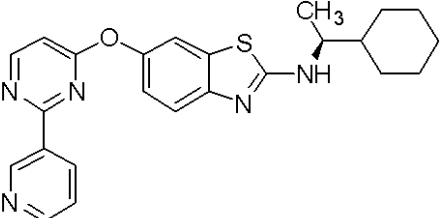
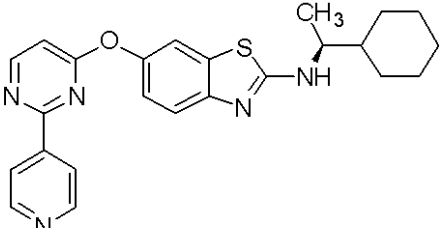
10

20

30

40

【表 5】

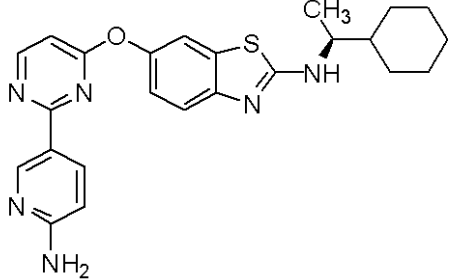
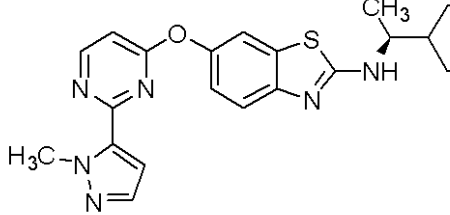
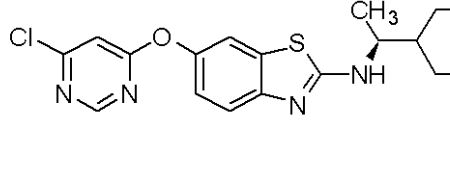
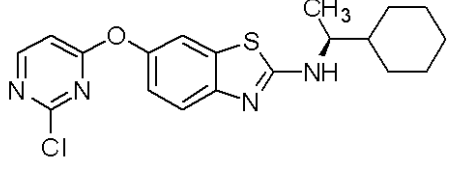
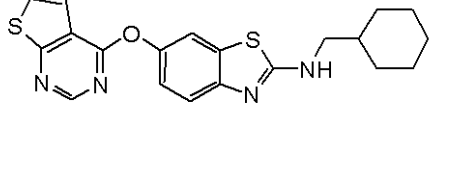
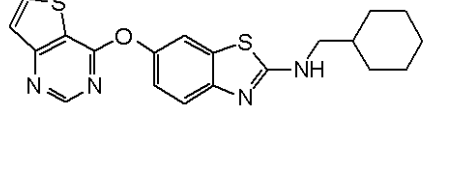
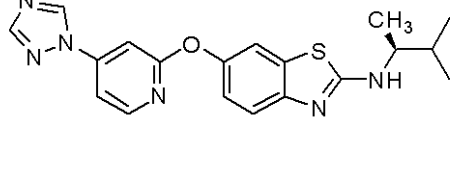
28		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
29		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
30		(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
31		(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン
32		(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

10

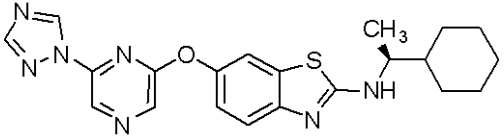
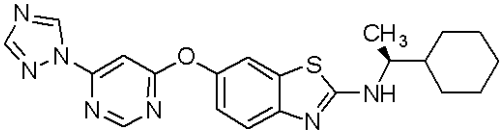
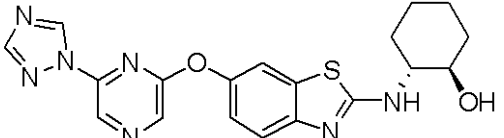
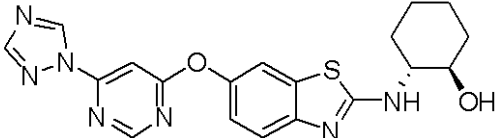
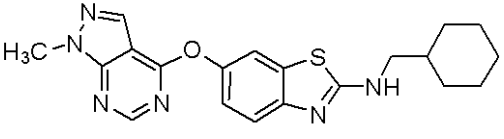
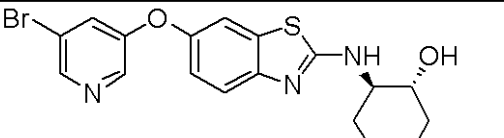
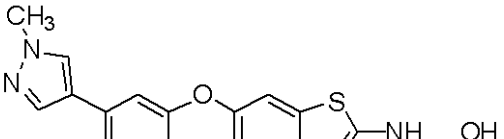
20

30

【表 6】

3 3		(S) - 6 - (2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	
3 4		(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	10
3 5		(S) - 6 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	20
3 6		(S) - 6 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	
3 7		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	30
3 8		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	
3 9		(S) - 6 - (4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	40

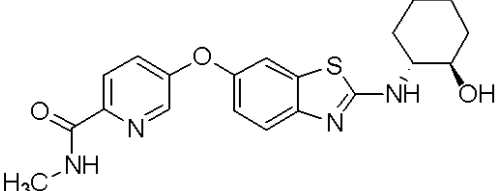
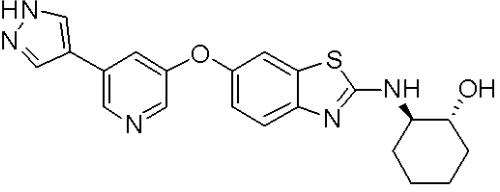
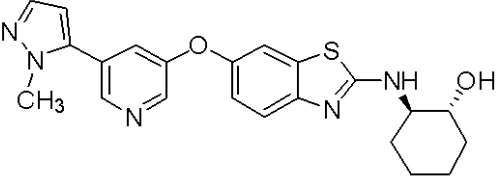
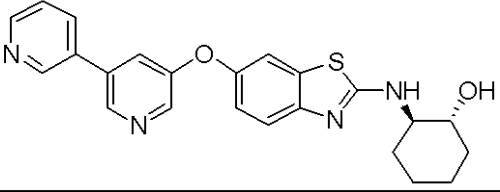
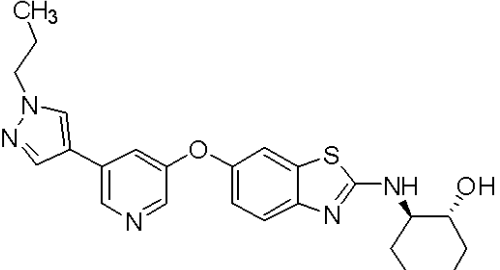
【表 7】

4 0		(S) - 6 - (6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	
4 1		(S) - 6 - (6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	10
4 2		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	20
4 3		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	30
4 4		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	40
4 5		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	40
4 6		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	

【表 8】

47		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6' - アミノ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	
48		5 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピコリンアミド	10
49		3 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルイソニコチンアミド	
50		6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド	20
51		(S) - 6 - (2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド	
52		6 - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド	30
53		(S) - 5 - (2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピコリンアミド	40

【表 9】

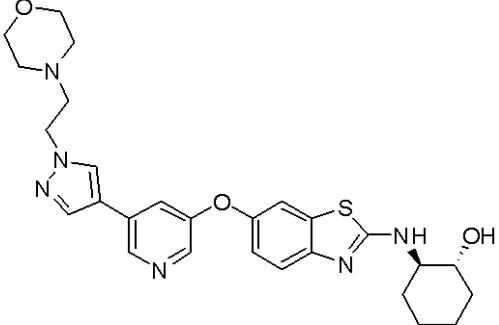
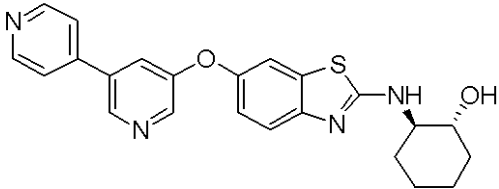
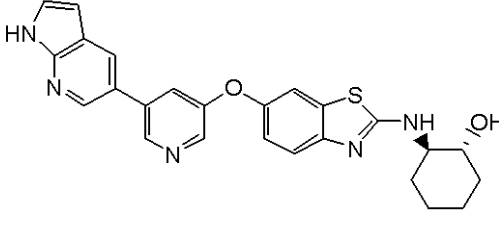
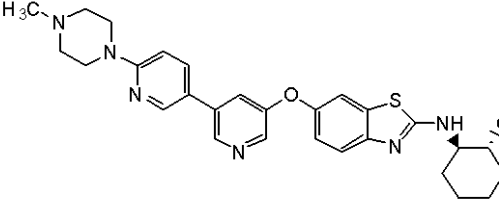
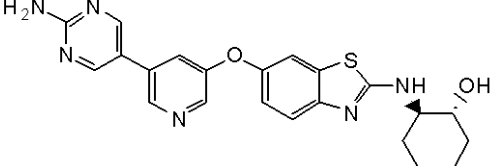
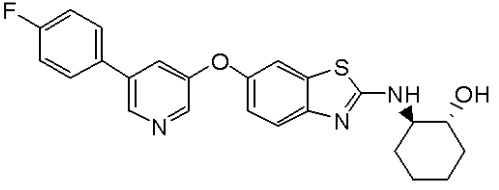
5 4		5 - (2 - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピコリンアミド
5 5		(1 R, 2 R) - 2 - (6 - (5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
5 6		(1 R, 2 R) - 2 - (6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
5 7		(1 R, 2 R) - 2 - (6 - (3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール
5 8		(1 R, 2 R) - 2 - (6 - (5 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

10

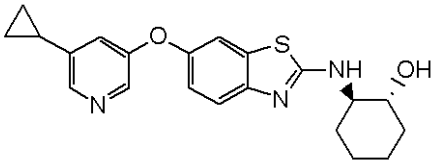
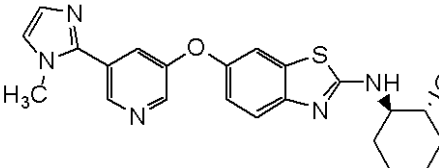
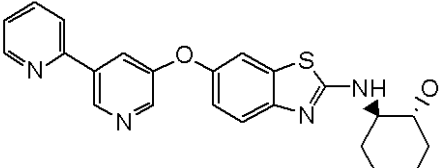
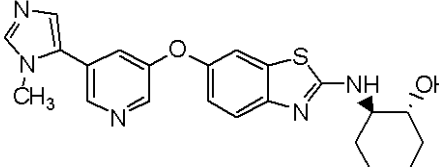
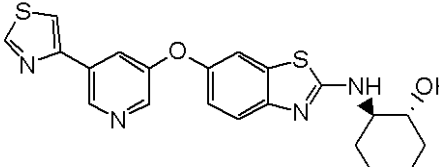
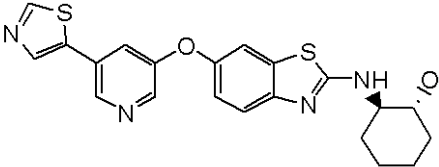
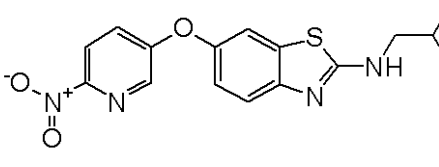
20

30

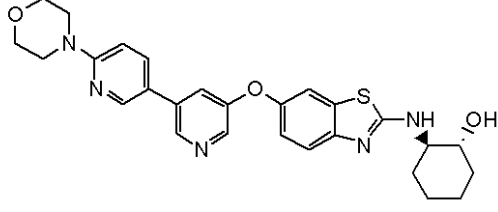
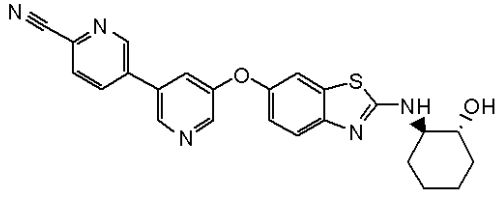
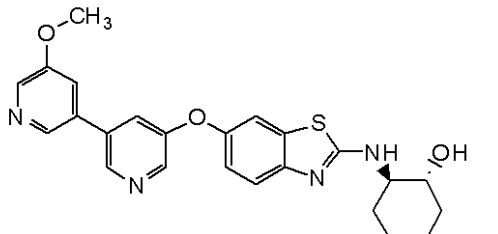
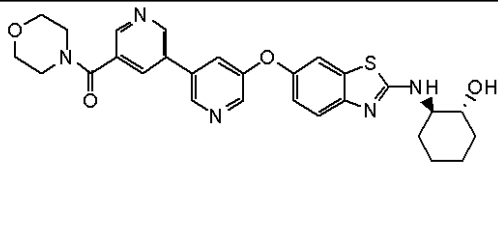
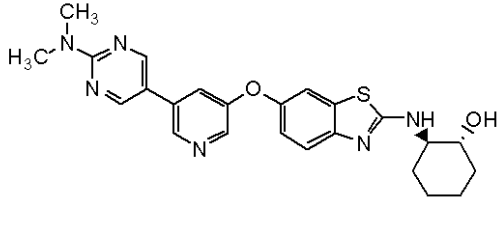
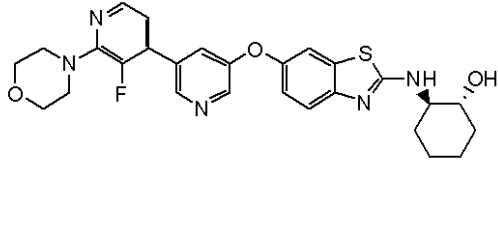
【表 10】

59		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	10
60		(1R, 2R) - 2 - (6 - (3, 4' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	20
61		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	30
62		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6' - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	40
63		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	
64		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	

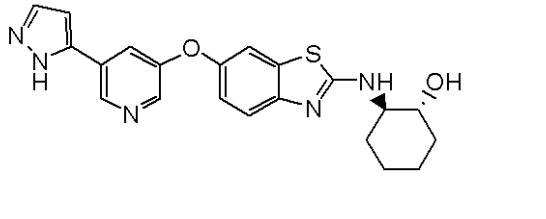
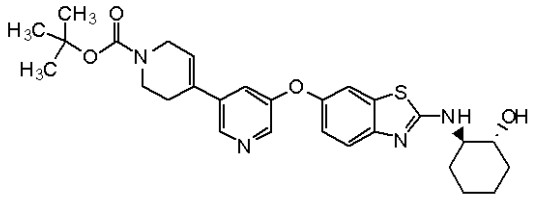
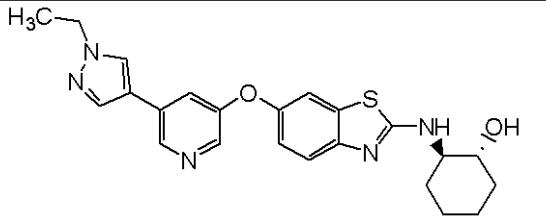
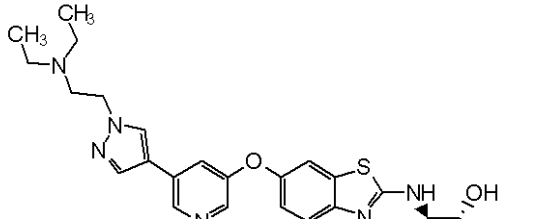
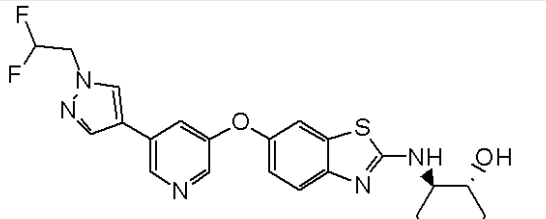
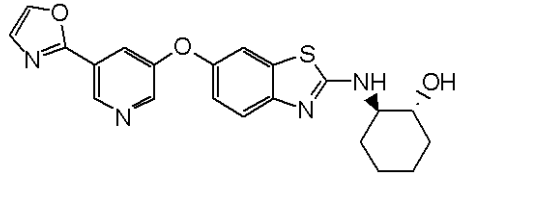
【表 11】

65		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	10
66		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	20
67		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2, 3' - ビピリジン - 5' - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	30
68		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	40
69		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	
70		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	
71		N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	

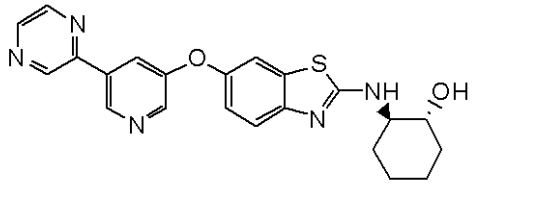
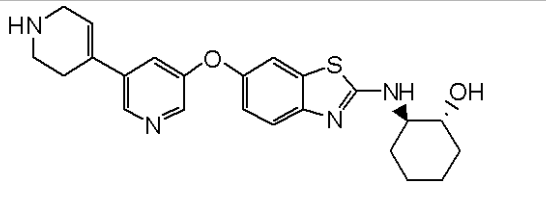
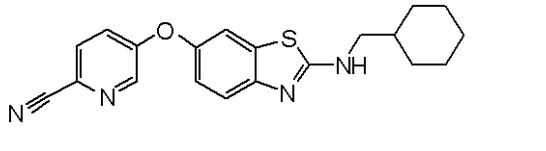
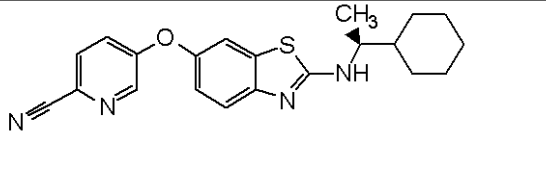
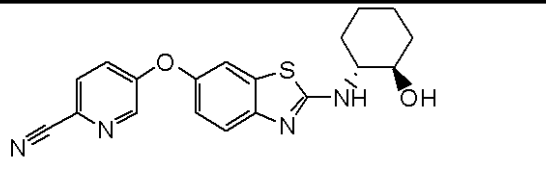
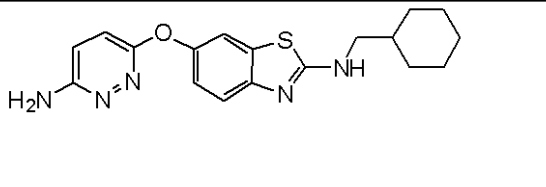
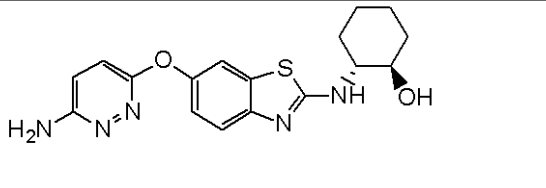
【表 1 2】

7 2		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6' - モルホリノ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	10
7 3		5' - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - 3, 3' - ビピリジン - 6 - カルボニトリル	20
7 4		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5' - メトキシ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	30
7 5		(5' - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イル) (モルホリノ) メタノン	40
7 6		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	10
7 7		(1R, 2R) - 2 - (6 - (3' - フルオロ - 2' - モルホリノ - 3, 4' - ビピリジン - 5 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	10

【表 13】

78		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	10
79		tert-ブチル-4-(5-(2-(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール-6-イルオキシ) ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート	20
80		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	30
81		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	40
82		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	40
83		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (オキサゾール-2-イル) ピリジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール	40

【表 14】

<p>84</p>		<p>(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール</p>
<p>85</p>		<p>(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール</p>
<p>86</p>		<p>5 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピコリノニトリル</p>
<p>87</p>		<p>(S) - 5 - (2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピコリノニトリル</p>
<p>88</p>		<p>5 - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピコリノニトリル</p>
<p>89</p>		<p>6 - (6 - アミノピリダジン - 3 - イルオキシ) - N - (シクロヘキシルメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン</p>
<p>90</p>		<p>(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - アミノピリダジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール</p>

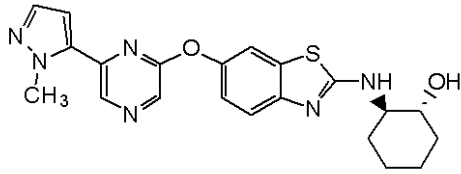
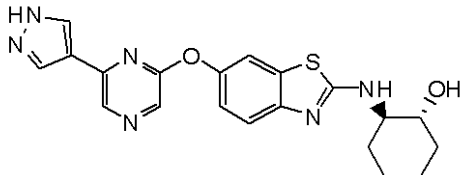
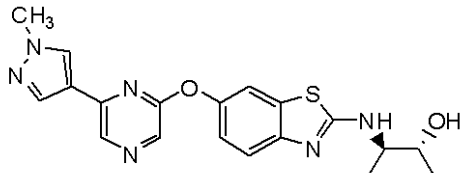
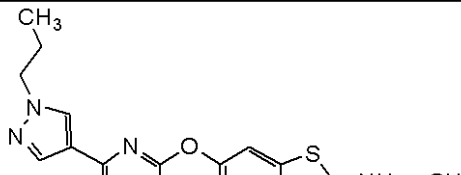
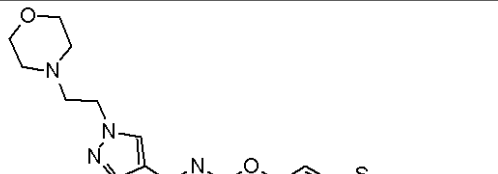
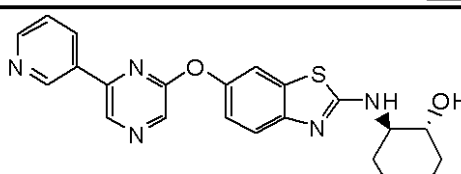
10

20

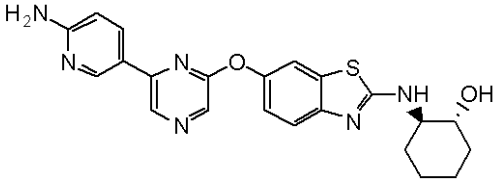
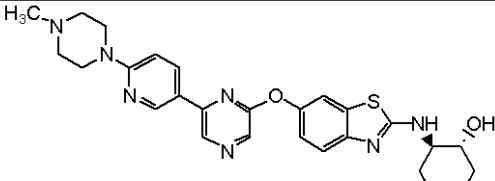
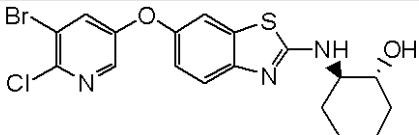
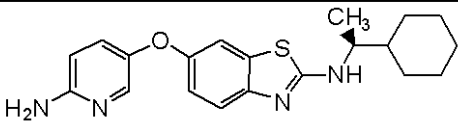
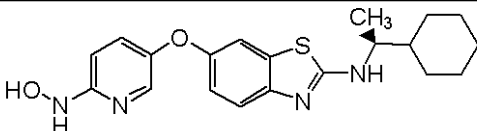
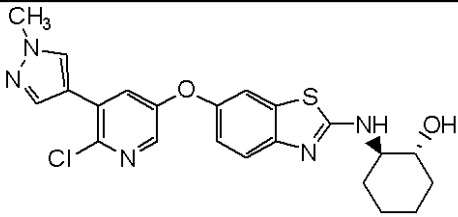
30

40

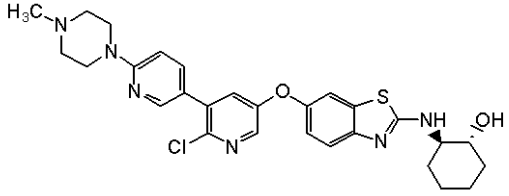
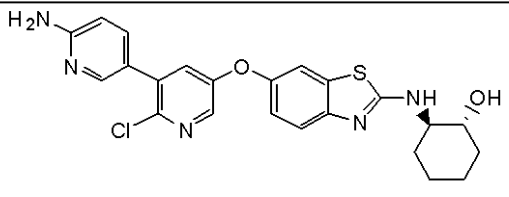
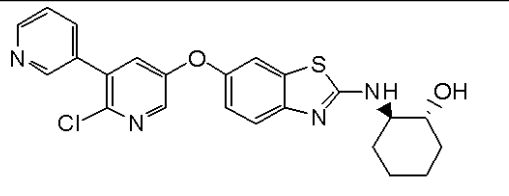
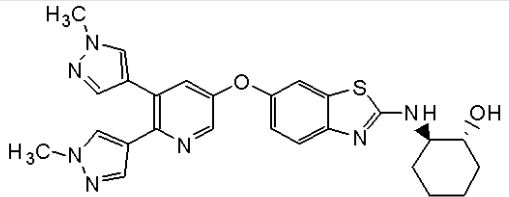
【表 15】

9 1		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	10
9 2		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	20
9 3		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	30
9 4		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	40
9 5		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	40
9 6		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (ピリジン - 3 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	

【表 16】

97		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	10
98		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	20
99		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	30
100		(S) - 6 - (6 - アミノピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	40
101		(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (6 - (ヒドロキシアミノ) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン	40
102		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	40

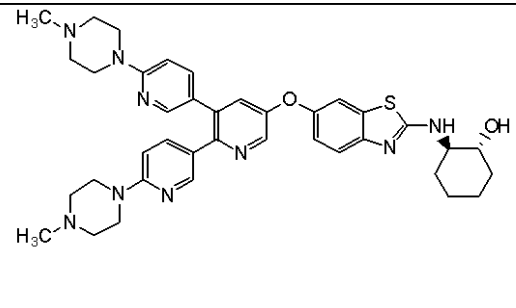
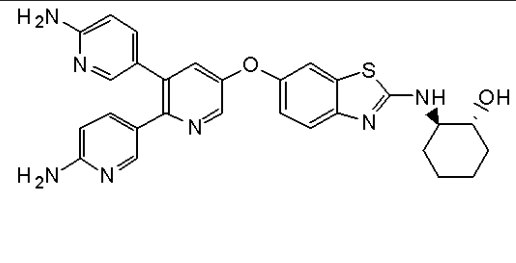
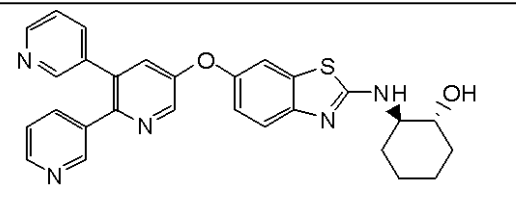
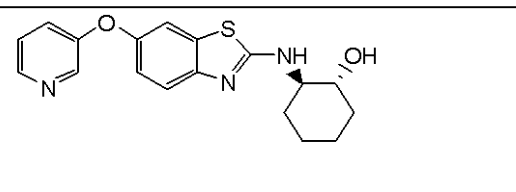
【表 17】

103		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2-クロロ-6' - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 3, 3' - ビピリジン-5-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール
104		(1R, 2R) - 2 - (6 - (6' - アミノ-2-クロロ-3, 3' - ビピリジン-5-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール
105		(1R, 2R) - 2 - (6 - (2-クロロ-3, 3' - ビピリジン-5-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール
106		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5, 6-ビス (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) シクロヘキサノール

10

20

【表 18】

107		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5, 6 - ビス (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	
108		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5, 6 - ビス (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	10
109		(1R, 2R) - 2 - (6 - (5, 6 - ビス (ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	20
110		(1R, 2R) - 2 - (6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール	

【0110】

ある態様において、ヒトまたは動物対象に投与したとき、そのCSF - 1R活性の阻害に有効な医薬組成物であって、治療上有効量の本発明の化合物、例えば式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【0111】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物を含む本発明の化合物またはその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、オキシドおよびプロドラッグは、互変異性化に付すことができ、したがって多様な互変異性型で存在し得ることも当業者に明らかであろう。

【0112】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物およびその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、オキシドおよびプロドラッグは、非対称的に置換された炭素原子を含んでいるかもしれない。かかる非対称的に置換された炭素原子は、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび(R) - または(S) - 型のような絶対立体化学として定義され得る他の立体異性形態で存在する化合物をもたらし得る。その結果、化合物の全てのかかる可能な異性体、それらの光学的に純粋な形態における個々の立体異性体、それらの混合物、ラセミ混合物(またはラセミ体)、ジアステレオマーの混合物ならびに1個のジアステレオマーが意図される。用語「S」および「R」立体配置は、本明細書において使用するとき、IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E

10

20

30

40

50

、FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13 30 (1976)によって定義されるとおりである。

【 0 1 1 3 】

C S F - 1 R 介在性疾患を処置する方法

C S F - 1 R シグナル伝達が腫瘍増殖および転移に関与する可能性がある3種の異なるメカニズムが存在する。第1に、C S F リガンドおよび受容体の発現が女性生殖器系（乳房、卵巣、子宮内膜、子宮頸部）を起源とする腫瘍細胞において見出され（Scholl 1994; Kacinski 1997; Nagan 199; Kirma 2007）、その発現が乳がん異種移植片増殖ならびに乳がん患者の不良な予後に関連しているものである。ある研究において試験した急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病および骨髄異形成患者の約10～20%において、C S F - 1 R の2つの点突然変異が見られ、1つの突然変異は受容体ターンオーバーを阻害することが見出された（Ridge 1990）。しかし、その変異の発生は後の研究では確認できなかった（Abu Duhier 2003）。変異は、肝細胞がん（Yang 2004）および特発性骨髄線維症（Abu Duhier 2003）のいくつかの症例においても見出された。

10

【 0 1 1 4 】

色素性絨毛結節性滑膜炎（P V N S）および腱鞘巨細胞腫（T G C T）は、M - C S F 遺伝子がコラーゲン遺伝子C O L 6 A 3と融合してM - C S F の過剰発現をもたらす転座の結果として生じ得る（West 2006）。景観効果はM - C S F を発現する細胞によって誘引された単球細胞から成る生じた腫瘍塊を原因とすることが提案されている。T G C T は、その大部分が発生する部位である指から比較的容易に除去することができる小さな腫瘍である。P V N S は、大きな関節で再発し得て、外科手術によって容易には制御できないように、より侵襲的である。

20

【 0 1 1 5 】

第2のメカニズムは、破骨細胞発生、骨吸収および溶骨性骨病変を誘導する骨の転移性部位でのM - C S F / C S F - 1 R を介したシグナル伝達の阻止に基づく。乳がん、腎臓がんおよび肺がんは、骨に転移し、溶骨性骨疾患を引き起こして骨格合併症をもたらすことが見出されているが、この例である。腫瘍細胞および間質によって放出されるM - C S F は、核因子 - B リガンド - R A N K L と共同で、造血骨髄単球前駆細胞の成熟破骨細胞への分化を誘導する。このプロセスでは、M - C S F は生存シグナルを破骨細胞に与えることによる許容因子として作用する（Tanaka 1993）。低分子阻害剤による破骨細胞分化および成熟におけるC S F - 1 R キナーゼ活性の阻害は、溶骨性疾患および転移性疾患に関連する骨格関連事象を引き起こす破骨細胞のアンバランスな活性を防止する可能性がある。乳がん、肺がんおよび多発性骨髄腫は典型的には溶骨性病変を引き起こすが、前立腺がんにおける骨への転移は、病初では、上昇した骨形成活性が正常骨の典型的なラメラ構造とは異なる「繊維性骨」をもたらす骨芽細胞的外観を有する。疾患進行の間、骨病変は顕著な溶骨性成分ならびに骨吸収マーカーの高い血清レベルを示し、抗再吸収治療が有用であり得ることを示唆する。ビスホスホネートは溶骨性病変の形成を阻害し、ホルモン難治性転移性前立腺がんを有する男性においてのみ、骨格関連事象の数を減少させることが示されているが、この点でそれらの骨芽細胞病変に対する効果は議論の余地があり、ビスホスホネートは今日まで骨転移およびホルモン難治性前立腺がんの予防に有益ではなかった。抗再吸収剤と溶骨性/骨芽細胞前立腺がんの組合せの効果は、未だ臨床的に研究されている（Choueiri 2006; Vessella 2006）。

30

40

【 0 1 1 6 】

第3のメカニズムは、乳がん、前立腺がん、卵巣がんおよび子宮頸がんの固形腫瘍に見出される腫瘍関連マクロファージ（T A M）が不良な予後と関係しているという近年の発見に基づく（Bingle 2002; Pollard 2004）。マクロファージは、M - C S F および他のケモカインによって腫瘍に採用される。該マクロファージは血管形成因子、プロテアーゼおよび他の増殖因子ならびにサイトカインの分泌によって腫瘍進行に貢献し、C S F - 1 R シグナル伝達の阻害によって阻止され得る。近年Zins et al（Zins 2007）によって、腫瘍壊死因子アルファ（T N F）、M - C S F またはその両方の組合せのs i R N A の

50

発現が、それぞれの s i R N A を異種移植片に腫瘍内注射した後、34 ~ 50 % のマウス異種移植モデルにおいて腫瘍増殖を減少させることが示された。ヒト S W 6 2 0 細胞によって分泌される T N F アルファを標的とする s i R N A は、マウス M - C S F を減少させ、腫瘍におけるマクロファージの減少を導いた。さらに、M - C S F 抗体に対する抗原結合フラグメントによる M C F 7 腫瘍異種移植片の処置は、40 % の腫瘍増殖阻害をもたらし、化学療法剤と組合せて投与したとき化学療法剤に対する抵抗性を逆転させ、マウスの生存を改善した (Paulus 2006)。

【 0 1 1 7 】

T A M は慢性炎症とがんの間の新たな関連を示す単なる一例である。多くの慢性疾患が上昇したがんリスクと関連しており、慢性炎症部位でがんが生じ、炎症の化学的メディエーターが多くのがんにおいて見られるように、炎症とがんの関連についてのさらなる証拠が存在する；炎症の細胞性または化学的メディエーターの欠失は実験的がんの発生を阻害し、抗炎症剤の長期使用はある種のがんのリスクを低減する。がんとの関連は、多くの炎症性状態、例えば胃がんについて胃炎を誘導する H . ピロリ、膀胱がんについて住血吸虫症、カポジ肉腫について H H V 8、卵巣がんについて子宮内膜症そして前立腺がんについて前立腺炎において存在する (Balkwill 2005)。マクロファージは慢性炎症において重要な細胞であり、その微小環境に特異的に応答する。機能の連続的变化における両極端と考えられるマクロファージの2種のタイプが存在する。すなわち、M 1 マクロファージはタイプ 1 反応に関与する。この反応は、活性酸素中間体をもたらす微生物生成物による活性化と続く病原性微生物の殺傷を含む。両極端の他方は、細胞増殖、炎症調節および適応免疫を促進し、組織リモデリング、血管新生および修復を促進するタイプ 2 反応に関与する M 2 マクロファージである (Mantovani 2004)。確立された新生物をもたらす慢性炎症は、M 2 マクロファージと通常関連する。炎症性応答を仲介する重要なサイトカインは T N F であり、これはその名の通り高用量で抗腫瘍免疫および出血性壊死を刺激し得るが、近年腫瘍細胞によって発現され、腫瘍プロモーターとして作用することも見出された (Zins 2007; Balkwill 2006)。腫瘍に関するマクロファージの具体的な役割は、それらの機能および具体的な腫瘍タイプとの関係性に基づく潜在的な空間的および時間的依存性を含め、より理解する必要がなおもある。

【 0 1 1 8 】

他の態様において、歯周炎、組織球増殖症 X、骨粗鬆症、骨のパジエット病 (P D B)、がん治療による骨減少、プロテアーゼ周囲骨溶解、グルココルチコイド誘導性骨粗鬆症、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、骨関節炎、炎症性関節炎 (arthritides) および炎症を処置するための方法が提供される。

【 0 1 1 9 】

Rabello 2006 は、歯槽骨の再吸収によって歯の減少を引き起こす歯周組織の炎症性疾患である悪性歯周炎に、C S F 1 遺伝子の S N P が陽性の関係が示されることを示す。

【 0 1 2 0 】

組織球増殖症 X (ランゲルハンス細胞組織球増殖症、L C H とも称する) は、骨および骨外性 L C H 病変において破骨細胞に分化すると考えられるランゲルハンス樹状細胞の増殖性疾患である。ランゲルハンス細胞は循環血液中の単球に由来する (Ginoux 2006)。血清および病変において測定した M - C S F レベルの上昇は、疾患の重症度と関連することが見出された (da Costa 2005)。該疾患は主に小児患者集団において生じ、疾患が全身性となるかまたは再発したとき、化学療法剤で処置しなければならない。

【 0 1 2 1 】

骨粗鬆症の病態生理学は、骨形成骨芽細胞の減少および増加した破骨細胞依存性骨吸収によって介在される。支持するデータは Cenci et al に記載されており、これは卵巣摘出マウスにおいて抗 M - C S F 抗体注射によって骨密度が保存され、再吸収が阻害されることを示している (Cenci 2000)。近年、エストロゲン不足による更年期後骨減少との潜在的な関連が同定され、T N F 産生 T 細胞の存在が骨代謝に影響することを見出した (Roggia 2004)。可能性のあるメカニズムは、インビボでの T N F による M - C S F の誘

10

20

30

40

50

導であり得る。TNF 誘導性破骨細胞発生におけるM-CSFの重要な役割が、TNF 誘導性骨溶解を阻止してCSF-1Rシグナル伝達の阻害剤を炎症性関節炎の潜在的な標的とする、M-CSF阻害剤に対する抗体の効果をマウスにおいて確認した(Kitaura 2005)。

【0122】

骨のパジエット病(PDB)は、骨粗鬆症に次ぐ最も一般的な骨代謝疾患の第2位であり、上昇した骨ターンオーバーの局所的異常が骨疼痛、変形、病的骨折および聴覚消失を導く。正常な破骨細胞機能ならびにPDBMおよび関連障害のそれぞれの素因を制御する4つの遺伝子における変異が同定されている：破骨細胞機能の重要なレギュレーターである、核因子(NF)カッパBの受容体アクチベーター(RANK)をコードするTNFRSF11Aにおける挿入突然変異、骨プロテゲリン(RANKリガンドのデコイ受容体)をコードするTNFRSF11Bの不活性化突然変異、NFカッパB経路において重要な骨格タンパク質をコードするシークエストローム1遺伝子(SQSTM1)の突然変異およびパロシン含有タンパク質(VCP)遺伝子の突然変異。この遺伝子は、プロテアソームによる分解のためのNFカッパBの阻害剤を標的とする役割を有するVCPをコードする(Daroszewska, 2006)。標的化CSF-1R阻害剤は、RANKLシグナル伝達の分解を間接的に阻止する機会を提供し、現在使用されているビスホスホネートにさらなる処置選択肢を加える。

10

【0123】

標的化CSF-1R阻害剤が骨減少を予防し得るとき、特に乳がんおよび前立腺がん患者におけるがん治療誘導性骨減少は、さらなる適用症である(Lester 2006)。初期乳がんの改善された予後について、化学療法、放射線照射、アロマターゼ阻害剤および卵巣摘出を含むいくつかの治療が骨無機物密度を減少させて骨代謝に影響し、それによって骨粗鬆症および関連する骨折のリスクが上昇するように、アジュバント治療の長期の結果がより重要となる(Lester 2006)。乳がんにおけるアジュバントアロマターゼ阻害剤治療と均等なものは、前立腺がんにおけるアンドロゲン除去療法であり、これは骨無機物密度の減少および骨粗鬆症関連骨折のリスクの顕著な増加を導く(Stoch 2001)。

20

【0124】

CSF-1Rシグナル伝達の標的化阻害は、標的細胞タイプが破骨細胞およびマクロファージを含むとき、他の適応症、例えばリウマチ様関節炎の結果としての関節置換術に

30

応答する特定の合併症の処置に有益であり得る。プロテアーゼ周辺骨減少および続く義肢の喪失によるインプラント不全は関節置換術の主な合併症であり、患者個人および医療制度にとって高い社会経済的負担を伴う外科手術の反復を必要とする。今日まで、プロテアーゼ周囲骨溶解を予防または防止する認可された薬剤治療は存在しない(Drees 2007)。

【0125】

グルココルチコイド誘導性骨粗鬆症(GIOP)は、CSF-1R阻害剤が慢性閉塞性肺疾患、喘息およびリウマチ様関節炎のような多様な状態の結果として投与される長期間のグルココルチコステロイド使用後の骨減少を予防し得る、別の適応症である(Guzman Clark 2007; Feldstein 2005)。

【0126】

リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎および炎症性関節炎は、多様な程度の骨破壊を示し、マクロファージ要素aから成る、それ自体CSF-1Rシグナル伝達阻害剤の潜在的な適応症である(Ritchlin 2003)。骨関節炎およびリウマチ様関節炎は、結合組織におけるマクロファージの蓄積および滑液中へのマクロファージの浸潤によって引き起こされ、少なくとも一部はM-CSFによって介在される炎症性自己免疫疾患である。Campbell et al. (2000)は、M-CSFがインビトロでヒト関節組織細胞(軟骨細胞、滑液繊維芽細胞)によって生産され、リウマチ様関節炎を有する患者の滑液で見出されることを示し、そしてそれは該疾患の病因に関連した滑液組織増殖およびマクロファージ浸潤に寄与することを示唆している。CSF-1Rシグナル伝達の阻害は、関節におけるマクロファージ数を制御し、関連した骨破壊から疼痛を緩解する可能性がある。有害な効果を低減し、これ

40

50

らの適応症におけるCSF-1Rシグナル伝達の影響をさらに理解するための一つの方法は多様な他のキナーゼ、例えばRafキナーゼを標的としない、CSF-1Rを特異的に阻害することである。

【0127】

最近の文献は、不良な予後を有する増加した循環血液中のM-CSFと慢性冠動脈疾患におけるアテローム性動脈硬化進行の関係を報告しており(Saitoh 2000; Ikonomidis 2005); M-CSFは、CSF-1Rを発現し、初期プラークを示す泡沫細胞(摂取酸化LDLを有するマクロファージ)の形成に作用することによってアテローム性動脈硬化プロセスに影響する(Murayama 1999)。

【0128】

M-CSFおよびCSF-1Rの発現およびシグナル伝達は、活性化された小グリアにおいて見出される。中枢神経系に常駐するマクロファージである小グリアは、感染および外傷性傷害を含む多様な損傷によって活性化され得る。M-CSFは脳の炎症性応答の重要なレギュレーターであると考えられており、M-CSFレベルがHIV-1脳炎、アルツハイマー病(AD)および脳腫瘍で上昇する。M-CSF/CSF-1Rによる自己分泌シグナル伝達の結果としての小膠細胞症(microgliosis)は、例えば実験的神経損傷モデルを用いて示されるように、放出される炎症性サイトカインおよび酸化窒素の誘導をもたらす(Hao 2002; Murphy 1998)。CSF-1Rの発現が上昇している小膠細胞は、ADにおいて、そしてADのアミロイド前駆体タンパク質V717Fトランスジェニックマウスモデルにおいてプラークを包囲していることが見出されている(Murphy 2000)。他

【0129】

他の局面において、かかる処置を必要とするヒトまたは動物対象におけるCSF-1R関連障害を処置する方法であって、対象における腫瘍増殖を減少し、または予防するために有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物を当該対象に投与することを含む方法が提供される。

【0130】

他の局面において、かかる処置を必要とするヒトまたは動物対象におけるCSF-1R関連障害を処置する方法であって、対象の破骨細胞発生、骨吸収および/または骨病変を減少し、または予防するために有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物を当該対象に投与することを含む方法が提供される。

【0131】

さらに他の局面において、かかる処置を必要とするヒトまたは動物対象におけるCSF-1R関連障害を処置する方法であって、対象の障害を処置するために有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物と、少なくとも1種の腫瘍増殖および/または転移、破骨細胞発生、骨吸収および/または骨病変の処置のためのさらなる薬剤を投与することを含む方法が提供される。より具体的な態様において、さらなる薬剤はビスホスホネートである。

【0132】

さらに他の局面において、CSF-1Rを選択的または優先的に阻害することができる式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物が提供される。1つの態様において、CSF-1Rの選択的阻害剤は、Rafキナーゼの阻害活性(例えばIC₅₀値に関して)の約5倍、約10倍、約20倍、約30倍、約50倍、約100倍、約250倍、約500倍、約750倍、約1000倍または約2000倍以上、CSF-1Rを阻害し得る。

【0133】

10

20

30

40

50

他の局面において、CSF-1Rを阻害する方法であって、細胞を式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)のCSF-1R阻害剤と接触させることを含む方法が提供される。

【0134】

1つの局面において、CSF-1R阻害化合物のRafに対する阻害効果は、次のピオチニル化アッセイを用いて測定される。Rafキナーゼ活性は、組換えキナーゼ不活性MEK基質であるATPを提供し、MEK残基へのリン酸基の移動をアッセイして測定される。不活性化K97R ATP結合部位変異を有する(キナーゼを不活性とする)組換え全長MEKがE. coliで発現され、ピオチンで標識し、次いで精製する。MEK cDNAはN末端(His)₆タグと共にE. coliにサブクローニングされ、そして発現され、ニッケルアフィニティークロマトグラフィー、次いでアニオン交換によって組換えMEK基質はE. coli溶解物から精製される。最終MEK基質調製物をピオチニル化し(Pierce EZ Link Sulfo NHS LC Biotin)、約11.25 μMに濃縮する。対応するヒトRaf組換え発現ベクターに感染させたsf9昆虫細胞から精製して、組換えRaf(c-Rafおよび変異B-Rafアイソフォームを含む)を得る。組換えRafアイソフォームはGlucanase抗体相互作用またはMetal Ion Chromatographyによって精製される。

10

【0135】

それぞれのアッセイについて、化合物をDMSOで連続希釈し、例えば25 μMから開始して3倍希釈して、次いで多様なRafアイソフォーム(それぞれ約0.50 nM)と混合する。ATP(1 μM)を含む反応バッファーに、キナーゼ不活性ピオチンMEK基質(50 nM)を加える。反応バッファーは30 mMのTris HCl₂ pH 7.5、10 mMのMgCl₂、2 mMのDTT、4 mMのEDTA、25 mMのベータグリセロホスフェート、5 mMのMnCl₂および0.01%のBSA/PBSを含む。次いで、反応物を約2時間室温でインキュベートし、0.5 M EDTAを加えて停止させる。停止させた反応混合物をニュートラダビン(neutravidin)でコーティングしたプレートに移し、約1時間インキュベートする。1次抗体としてウサギ抗p-MEK抗体(Cell Signaling)、そして2次抗体としてユーロピウム標識化抗ウサギ抗体を用いたDELTA時間分解蛍光システムによってリン酸化生成物を測定する。時間分解蛍光は、Wallac 1232 DELFIA蛍光光度計で読み取ることができる。XL Fitデータ分析ソフトウェアを用いた非線形回帰によって50%阻害の化合物の濃度(IC₅₀)を計算する。

20

30

【0136】

さらに他の局面において、かかる処置を必要とするヒトまたは動物対象におけるCSF-1R関連障害を処置する方法であって、対象における腫瘍増殖を減少し、または予防するために有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物と、少なくとも1種のがんの処置のためのさらなる薬剤を当該対象に投与することを含む方法が提供される。より具体的な態様において、さらなる薬剤はビスホスホネートである。

【0137】

組合せ治療剤として使用される多様な好適な抗がん剤が、使用のために意図される。さらなる抗がん剤の例は、アポトーシス誘導剤；ポリヌクレオチド(例えばリボザイム)；ポリペプチド(例えば酵素)；薬剤；生物学的模倣薬；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍抗生物質；代謝拮抗剤；ホルモン剤；プラチナ化合物；抗がん剤、毒素および/または放射性核種と複合化したモノクローナル抗体；生物学的応答調節剤(例えばインターフェロン[例えばIFN等]およびインターロイキン[例えばIL-2等]等)；養子免疫療法剤；造血成長因子；腫瘍細胞分化を誘導する薬剤(例えば全てのトランスレチノイン酸等)；遺伝子療法剤；アンチセンス治療剤およびヌクレオチド；腫瘍ワクチン；血管新生の阻害剤等を含むが、これらに限定されない。本開示の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物との共投与に好適な多数の他の化学療法化合物および抗がん治療剤の例は、当業者に既知である。

40

【0138】

50

ある態様において、本化合物と組み合わせて使用されるさらなる抗がん剤は、アポトーシスを誘導し、または刺激する薬剤を含む。アポトーシス誘導剤は、放射線（例えば）；キナーゼ阻害剤（例えば上皮増殖因子受容体 [EGFR] キナーゼ阻害剤、血管内皮増殖因子受容体 [VEGFR] キナーゼ阻害剤、繊維芽増殖因子受容体 [FGFR] キナーゼ阻害剤、血小板由来増殖因子受容体 [PDGFR] キナーゼ阻害剤および Bcr - Abl キナーゼ阻害剤、例えば STI - 571、Gleevec および Glivec）；アンチセンス分子；抗体 [例えば Herceptin および Rituxan]；抗エストロゲン剤 [例えば ラロキシフェン および タモキシフェン]；抗アンドロゲン剤 [例えば フルタミド、ピカルタミド、フィナステリド、アミノグルテタミド、ケトコナゾール および コルチコステロイド]；シクロオキシゲナーゼ - 2 (COX - 2) 阻害剤 [例えば Celecoxib、メロキシカム、NS - 398 および 非ステロイド抗炎症剤 (NSAID)]；ならびにがん化学療法剤 [例えば イリノテカン (Camptosar)、CPT - 11、フルダラビン (Fludara)、デカルバジン (DTIC)、デキサメタゾン、ミトキサントロン、Mylotarg、VP - 16、シスプラチナム、5 - FU、Doxrubicin、Taxotere または タキソール；細胞シグナル伝達分子；セラミド および サイトカイン；ならびにスタウロスポリンを含むが、これらに限定されない。

10

【0139】

本明細書に開示された態様の化合物は、インビトロまたはインビボでがん細胞増殖の阻害に有用である。かかるがんは、骨髄性白血病、特発性骨髄線維症、乳がん、子宮頸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、肝細胞がん、多発性骨髄腫、肺がん、腎臓がん および 骨がんを含む。ある局面において、がんは色素性絨毛結節性滑膜炎 (PVNS) および 腱鞘巨細胞腫 (TGCT) のような肉腫である。本化合物は単独でまたは薬学的に許容される担体もしくは賦形剤と共に組成物において使用することができる。

20

【0140】

他の局面において、少なくとも1種の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) または (VII) の化合物を単独でまたは他の抗がん剤とともに、ヒトまたは動物対象への投与に適した薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【0141】

他の局面において、本明細書に記載の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) または (VII) の化合物の製造方法が提供される。

30

【0142】

他の局面は、本明細書に記載の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) または (VII) の化合物を含む医薬組成物であって、該化合物が Raf キナーゼよりも CSF - 1R を優先的に阻害する組成物を提供する。より具体的には、当該化合物は約 1 μ M 以上で Raf キナーゼを阻害する。

【0143】

他の局面は、さらにさらなる薬剤を含む。より具体的には、さらなる薬剤はビスホスホネートである。

【0144】

他の局面は、ヒトまたは動物対象に投与したとき、CSF - 1R 活性を阻害するために有効な式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) または (VII) の化合物を提供する。より具体的には、該化合物は CSF - 1R 阻害について約 1 μ M 未満の IC₅₀ 値を示す。より具体的には、該化合物は Raf キナーゼ阻害について約 1 μ M 以上の IC₅₀ 値を示す。

40

【0145】

別の態様は、前記化合物が CSF - 1R を選択的に阻害する、CSF - 1R を阻害する方法を提供する。

【0146】

本態様の化合物は、インビトロまたはインビボでがん細胞増殖の阻害に有用である。該化合物は単独で、または薬学的に許容される担体または賦形剤との組成物において使用さ

50

れ得る。

【 0 1 4 7 】

投与および医薬組成物

一般に、本態様の化合物は治療上有効量で、同様の有用性を提供する薬剤のための何れかの許容される投与形態で投与される。実際の化合物、すなわち有効成分の量は、処置する疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康、使用する化合物の能力、投与経路および形態ならびに他の要因のような多くの要因に依存する。本薬剤は1日1回以上、好ましくは1日1回または2回投与することができる。全てのこれらの要因は、担当臨床医の技術範囲内である。

【 0 1 4 8 】

本化合物の有効量は一般に、本明細書に記載の何れかのアッセイ、当業者に既知の他のCSF-1Rキナーゼ活性アッセイまたはがんの症状の阻害または軽減を検出することによって検出可能にCSF-1Rを阻害するのに十分な量を含む。

【 0 1 4 9 】

担体物質と組み合わせる単剤形態を製造することができる有効成分の量は、処置される宿主および具体的な投与形態によって変化する。しかし、何れかの具体的な患者のための具体的な用量レベルは、使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬剤の組合せおよび治療を行う具体的な疾患の重症度を含む多様な要因に基づくとして理解される。ある状況での治療上有効量は、日常的な実験によって容易に決定することができ、通常の臨床医の技術および判断の範囲内である。

【 0 1 5 0 】

一般に、治療上有効量は1回または分割用量として宿主に投与される合計1日用量は、例えば約0.001~約1000mg/kg体重/日、あるいは約1.0~約30mg/kg体重/日の量であり得る。単位投与組成物は、1日用量を構成するために、その約数の量を含んでいてもよい。

【 0 1 5 1 】

薬剤の選択は、薬剤投与形態および薬剤物質の生物学的利用能のような多様な要因に基づく。該薬剤は次の経路の何れか一つによって医薬組成物として投与することができる：経口、全身（例えば経皮、鼻腔内または座薬によって）または非経腸（例えば筋肉内、静脈内または皮下）投与。一つの投与方法は、疾患の程度によって調節し得る簡便な1日投与レジメンを用いた経口投与である。組成物は錠剤、ピル、カプセル剤、半固体、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、エアロゾルまたは他の適切な組成物の何れかの形態を取り得る。他の投与方法は、呼吸管に直接治療剤を送達するような吸入投与である（米国特許5,607,915参照）。

【 0 1 5 2 】

好適な薬学的に許容される担体または希釈剤は、例えばプロセッシング剤および薬剤送達修飾剤および促進剤、例えばリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖類、二糖類、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリビニルピロリジノン、低融点ワックス、イオン交換樹脂等、ならびにそれらの1種以上の組合せを含む。液体および半固体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールおよび多様な油、例えば石油、動物、植物または合成起源のもの、例えばピーナツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油等から選択することができる。ある態様において、とくに注射液のための液体担体は、水、食塩水、水性デキストロースおよびグリコールを含む。他の好適な薬学的に許容される賦形剤は、“Remington’s Pharmaceutical Sciences,” Mack Pub. Co., New Jersey (1991)に記載されている。

【 0 1 5 3 】

本明細書において使用するとき、用語「薬学的に許容される塩」は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物の非毒性酸また

10

20

30

40

50

はアルカリ土類金属塩を意味する。これらの塩は、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I) または (V I I) の化合物の最終単離および精製中にインサイチュで、あるいは塩基もしくは酸官能基と好適な有機もしくは無機酸もしくは塩基を別に、それぞれ反応させて製造することができる。代表的な塩は：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブチル酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、オキサール酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩を含むが、これらに限定されない。また、塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭素化物およびヨウ化物のようなアルキルハライド；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル硫酸のようなジアルキル硫酸、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭素化物およびヨウ化物のような長鎖ハライド、ベンジルおよびフェネチルの塩化物のようなアラキルハライドならびに他のもののような反応剤で4級化されていてよい。それによって、水または油に溶解または分散する生成物が得られる。

【 0 1 5 4 】

薬学的に許容される酸付加塩を形成するために使用することができる酸の例は、塩酸、硫酸およびリン酸のような無機酸およびシュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸のような有機酸を含む。塩基付加塩は、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I) または (V I I) の化合物の最終単離および精製中にインサイチュで、あるいはカルボン酸基と好適な塩基、例えば薬学的に許容される金属カチオンのヒドロキシド、カルボネートもしくはピカルボネートまたはアンモニア、または有機第1級、第2級もしくは第3級アミンとを別に反応させて製造することができる。薬学的に許容される塩は、アルカリおよびアルカリ土類金属のカチオン、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムの塩等、ならびに非毒性アンモニウム、第4級アンモニウムおよびアミンのカチオン、例えば限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等を含むが、これらに限定されない。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンは、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等を含む。

【 0 1 5 5 】

本明細書において使用するとき、用語「薬学的に許容されるエステル」は、インビボで加水分解されるエステルを意味し、人体で容易に分解されて親化合物またはその塩を放出するものを含む。好適なエステル基は例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸に由来するもの（ここで、各アルキルまたはアルケニル基は有利には6個以下の炭素原子を有する）を含む。具体的なエステルの例は、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブチル酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルを含む。

【 0 1 5 6 】

用語「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、本明細書において使用するとき、合理的な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー性応答等なくヒトまたは下等動物の組織と接触させて使用するのに適した、合理的な利益/危険比で釣り合った、そして意図した使用に有効な化合物のプロドラッグ、ならびに可能であれば本態様の化合物の双性イオン形態を意味する。用語「プロドラッグ」は、インビボで速やかに、例えば血中で加水分解によって変換されて、上記式の親化合物が得られる化合物を意味する。一般的な説明はT. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 o

10

20

30

40

50

f the A.C.S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されている(いずれも参照により本明細書に引用する)。

【0157】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物またはその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、オキシドおよびプロドラッグがヒトまたは動物体または細胞における代謝によって、インビボで処理されて代謝産物を生じ得ることが当業者には明らかであろう。用語「代謝産物」は、本明細書において使用するとき、親化合物の投与後、対象において生産される何れかの式の誘導体を意味する。誘導体は、多様な対象における生化学的変換、例えば酸化、還元、加水分解または結合によって親化合物から生産されてよく、例えばオキシドおよび脱メチル化誘導体を含む。本態様の化合物の代謝産物は、当該技術分野で既知の日常的な技術を用いて同定することができる。例えばBertolini, G. et al., J. Med. Chem. 40:2011-2016 (1997); Shan, D. et al., J. Pharm. Sci. 86(7):765-767; Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34:220-230 (1995); Bodor, N., Advances in Drug Res. 13:224-331 (1984); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); およびLarsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)を参照されたい。式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)の化合物またはそれらの何れかの薬学的に許容される塩、エステル、オキシドおよびプロドラッグの代謝産物である個々の化合物は、本発明に提供する態様に含まれると理解されるべきである。

10

20

【0158】

好ましい態様の化合物は、所望により常套の非毒性薬学的に許容される担体、アジュバントおよびピークルを含む単位投与製剤で、経口、非経腸、舌下またはエアロゾル化もしくは吸入スプレー、直腸または局所的に投与することができる。局所投与はまた、経皮パッチまたはイオン泳動デバイスのような経皮投与の使用も含む。用語「非経腸」は、本明細書において使用するとき、皮下注射、静脈内、腹腔内、筋肉内、胸骨内注射または輸液技術を含む。

【0159】

注射製剤、例えば滅菌注射水性または油性懸濁液は、既知の技術によって、好適な分散剤または湿潤剤または懸濁剤を用いて製剤することができる。滅菌注射製剤はまた、非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒の滅菌注射液または懸濁液、例えば1,3-プロパンジオール溶液であってもよい。使用することができる許容されるピークルおよび溶媒は、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌固定油が溶媒または分散媒として簡便に使用される。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含むあらゆる等級の固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注射製剤において使用できる。

30

【0160】

薬剤の直腸投与用の座薬は、薬剤と、常温で固体であるが、直腸温度で液体であり、従って直腸で融解して薬剤を放出する好適な非刺激性賦形剤、例えばココアバターおよびポリエチレングリコールを混合して製造することができる。

40

【0161】

経口投与用固体投与形態は、カプセル剤、錠剤、ピル、粉末および顆粒を含み得る。かかる固体投与形態において、活性化合物は少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばショ糖、ラクトースまたはデンプンと混合してもよい。かかる投与形態はまた、通常実施されているとおり、不活性希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤が含まれていてもよい。カプセル剤、錠剤およびピルの場合、該投与形態は緩衝化剤を含んでいてもよい。錠剤およびピルはさらに、腸溶コーティングで製造されていてもよい。

【0162】

50

経口投与用液体投与形態は、水のような当該技術分野において通常使用される不活性希釈剤を含む薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を含んでいてもよい。かかる組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、シクロデキストリンおよび甘味剤、風味剤および芳香剤のようなアジュバントを含んでいてもよい。

【0163】

本態様の化合物はまた、リポソームの形態で投与することができる。当該技術分野において知られているとおり、リポソームは一般に、リン脂質または他の脂質物質に由来する。リポソームは水性媒体に分散したモノまたはマルチラメラ水和液晶によって形成される。リポソームを形成することができるあらゆる非毒性の、生理的に許容され、代謝され得る脂質が使用され得る。リポソーム形態の本組成物は、安定化剤、保存剤、賦形剤等を含んでいてもよい。脂質の例は、天然および合成リン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）である。リポソームを形成する方法は当該技術分野において既知である。例えば Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. W., p. 33 et seq. (1976)を参照されたい。

【0164】

圧縮ガスを用いて、本態様の化合物をエアロゾル形態に分散させることができる。この目的に好適な不活性ガスは、窒素、二酸化炭素等である。他の好適な医薬賦形剤およびそれらの製剤は、Remington's *Pharmaceutical Sciences*, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)に記載されている。

【0165】

吸入による送達のために、本化合物は溶液、懸濁液、エアロゾルプロペラントまたは乾燥粉末として製剤して、投与のための好適なディスペンサーに充填することができる。多様なタイプの医薬吸入デバイス、ネブライザー、吸入器、一定用量吸入器（MDI）および乾燥粉末吸入器（DPI）が存在する。ネブライザーデバイスは、患者の呼吸管に運搬される霧として治療剤（これは液体形態で製剤される）を噴霧する、高速気流を生み出す。MDIは典型的に、圧縮ガスにパッケージされた製剤である。作動すると該デバイスは圧縮ガスによって所定量の治療剤を放出し、したがって一定量の化合物を投与する信頼される方法である。DPIは、該デバイスによって患者の呼吸気流中に分散させることができる自由に流動する粉末の形態の治療剤を放出する。自由に流動する粉末を得るために、治療剤はラクトースのような賦形剤と製剤される。一定量の治療剤がカプセル形態で蓄えられており、動作毎に放出される。

【0166】

近年、生物学的利用能が表面積を増加させることによって、すなわち粒子サイズを小さくすることによって、上昇させ得るという原理に基づき、特に低い生物学的利用能を示す薬剤のための医薬組成物が開発されている。例えば米国特許第4,107,288号は、活性分子を巨大分子の架橋マトリックスで支持している約10~約1,000nmの粒子サイズの粒子を有する医薬製剤を記載している。米国特許第5,145,684号は、表面改質剤の存在下で薬剤物質をナノ粒子に微粉化し（平均粒子サイズ約400nm）、次いで液体媒体に分散して、顕著に高い生物学的利用能を示す医薬製剤を得る医薬製剤の製造が記載されている。

【0167】

組合せ治療

本態様の化合物は単独の活性薬剤として投与することができるが、がんの処置において使用される1種以上の他の薬剤と組合せて使用してもよい。本態様の化合物は、既知の治療剤および抗がん剤との組合せにおいても有用であり、そして本開示の化合物と他の抗がん剤または化学療法剤の組合せは本態様の範囲に含まれる。かかる薬剤の例は、*Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。含まれる薬剤およびがんの具体的な特徴に基づいて、複数の薬剤の組合せが有用であると当業者は認識することができる。かかる抗がん剤は、エストロゲン受容体調節剤、

10

20

30

40

50

ピシン、アムルピシン、抗新生物薬、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、MEN10755および4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニル-ダウノルピシン(WO 00/50032参照)を含むが、これらに限定されない。

【0172】

低酸素活性化化合物の代表例は、チラパザミンである。プロテアソーム阻害剤は、ラクタシスチンおよびボルテゾミブを含むがこれらに限定されない。微小管阻害剤/微小管安定化剤の例は、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルピンカロイコプラスチン、ドセタキセル、リゾキシチン、ドラスタチン、ミボプリンイソチアネート、アウリスタチン、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ピンフルニン、クリプトフィシン、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンプラスチン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-t-ブチルアミド、TDX258、エポチロン(例えば米国特許第6,284,781号および第6,288,237号参照)およびBMS188797を含む。トポイソメラーゼ阻害剤の代表例は、トポテカン、ハイカプタミン、イリノテカン、ルビテカン、6-エトキシプロピオニル-3',4'-O-エキソ-ベンジリデン-カルトロイシン、9-メトキシ-N,N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3,4,5-k1]アクリジン-2-(6H)プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':b,7]-インドリジノ[1,2b]キノリン-10,13(9H,15H)ジオン、ルルトテカン、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]-(20S)カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサソ、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシ-エトポシド、GL331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-6H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-1-カルボキサミド、アスラクリン、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル]-5,5a,6,8,8a,9-ヘキサヒドロフロ(3',4':6,7)ナフト(2,3-d)-1,3-ジオキサソール-6-オン、2,3-(メチレンジオキシ)-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]-フェナントリジニウム、6,9-ビス-[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソグイノリン-5,10-ジオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)-7,10-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノメチル)-6H-ピラゾロ[4,5,1'-de]アクリジン-6-オン、N-[1-[2(ジエチルアミノ)エチルアミノ]-7-メトキシ-9-オキソ-9H-チオキサントテン-4-イルメチル]ホルムアミド、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アクリジン-4-カルボキサミド、6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ヒドロキシ-7H-インデノ[2,1-c]キノリン-7-オンおよびを含む。

【0173】

有糸分裂キネシン、例えばヒト有糸分裂キネシンKSPの阻害剤の例は、PCT公報WO 01/30768およびWO 01/98278、WO 03/050,064(2003年6月19日)、WO 03/050,122(2003年6月19日)、WO 03/049,527(2003年6月19日)、WO 03/049,679(2003年6月19日)、WO 03/049,678(2003年6月19日)およびWO 03/39460(2003年5月15日)ならびに継続中のPCT出願番号US03/06403(2003年3月4日出願)、US03/15861(2003年5月19日出願)、US03/15810(2003年5月19日出願)、US03/18482(2003年6月12日出願)およびUS03/18694(2003年6月12日出願)に記載されている。ある態様において、有糸分裂キネシンの阻害剤は、KSPの阻害剤、MKLP1の阻害剤、CENP-Eの阻害剤、MCAKの阻害剤、Kif14の阻害剤、Mphosph1の阻害剤およびRab6-KIFLの阻害剤を含むがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 4 】

有糸分裂進行に關与するキナーゼの阻害剤は、オーロラキナーゼの阻害剤、P o l o様キナーゼ (P L K) の阻害剤 (例えば P L K - 1 の阻害剤)、b u b - 1 の阻害剤および b u b - 1 R の阻害剤を含むが、これらに限定されない。抗増殖剤は、アンチセンス R N A および D N A オリゴヌクレオチド、例えば G 3 1 3 9、O D N 6 9 8、R V A S K R A S、G E M 2 3 1 および I N X 3 0 0 1、ならびに代謝拮抗剤、例えばエノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート、フルダラビン、カペシタピン、ガロシタピン、シタラビンオクフォスフェート、フォステアピンナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフル、チアゾプリン、デシタピン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシシチジン、N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル) スルホニル] - N' - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ウレア、N 6 - [4 - デオキシ - 4 - [N 2 - [2 (E) , 4 (E) - テトラデカジエノイル] グリシルアミノ] - L - グリセロ - B - L - マンノ - ヘプトピラノシル] アデニン、アプリジン、エクチナサイジン、トロキサシタピン、4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ 4 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ [5 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル - (S) - エチル] - 2 , 5 - チエニル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、1 1 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 1 4 - オキサ - 1 , 1 - ジアザテトラシクロ (7 . 4 . 1 . 0 . 0) - テトラデカ - 2 , 4 , 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スウエインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサソ、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N 4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシンおよび 3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンを含む。治療剤を標的としたモノクローナル抗体は、がん細胞特異的または標的細胞特異的モノクローナル抗体と結合した細胞傷害剤またはラジオアイソトープを有する治療剤を含む。例えば B e x x a r が含まれる。H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリール - C o A レダクターゼの阻害剤である。H M G - C o A レダクターゼの阻害活性を有する化合物は、当該技術分野において周知のアッセイ、例えば米国特許第4,231,938号およびWO 84/02131に記載または引用されているものを用いて、容易に同定することができる。使用することができる H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の例は、ロバスタチン (M E V A C O R (登録商標) ; 米国特許第4,231,938号、第4,294,926号および第4,319,039号参照)、シンバスタチン (Z O C O R (登録商標) ; 米国特許第4,444,784号、第4,820,850号および第4,916,239号参照)、プラバスタチン (P R A V A C H O L (登録商標) ; 米国特許第4,346,227号、第4,537,859号、第4,410,629号、第5,030,447号および第5,180,589号参照)、フルバスタチン (L E S C O L (登録商標) ; 米国特許第5,354,772号、第4,911,165号、第4,929,437号、第5,189,164号、第5,118,853号、第5,290,946号および第5,356,896号参照) およびアトルバスタチン (L I P I T O R (登録商標) ; 米国特許第5,273,995号、第4,681,893号、第5,489,691号および第5,342,952号参照) を含むが、これらに限定されない。これらおよび本方法に使用することができるさらなる H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の構造式は、M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 Feb. 1996) の 87 ページおよび米国特許第4,782,084号および第4,885,314号に記載されている。ある態様において、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤はロバスタチンまたはシンバスタチンから選択される。

【 0 1 7 5 】

プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤は、ファルネシル - タンパク質トランスフェラーゼ (F P T a s e)、ゲラニルゲラニル - タンパク質トランスフェラーゼタイプ I (G G P T a s e - I) およびゲラニルゲラニル - タンパク質トランスフェラーゼタイプ - I I (G G P T a s e - I I、R a b G G P T a s e と同称される) を含む、プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ酵素の何れかまたは組合せを阻害する化合物である。プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害化合物の例は、(±) - 6 - [アミノ (

10

20

30

40

50

4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) キノリノン、(-) - 6 - [アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン、(+) - 6 - [アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン、5 (S) - n - ブチル - 1 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 4 - [1 - (4 - シアノベンジル) - 5 - イミダゾリルメチル - 2 - ピペラジノン、(S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - [1 - (4 - シアノベンジル) - 5 - イミダゾリルメチル] - 5 - [2 - (エタンスルホニル) メチル] - 2 - ピペラジノン、5 (S) - n - ブチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 4 - [1 - (4 - シアノベンジル) - 5 - イミダゾリルメチル] - 2 - ピペラジノン、1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - [1 - (4 - シアノベンジル) - 2 - メチル - 5 - イミダゾリルメチル] - 2 - ピペラジノン、1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - [N - (1 - (4 - シアノベンジル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イルエチル) カルバモイル] ピペリジン、4 - { - [4 - ヒドロキシメチル - 4 - (4 - クロロピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メチルイミダゾール - 1 - イルメチル} ベンゾニトリル、4 - { - 5 - [4 - ヒドロキシメチル - 4 - (3 - クロロベンジル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メチルイミダゾール - 1 - イルメチル} ベンゾニトリル、4 - {3 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) ベンジル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル} ベンゾニトリル、4 - {3 - [4 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - [1, 2'] biピリジン - 5' - イルメチル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル} ベンゾニトリル、4 - {3 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - [1, 2'] biピリジン - 5' - イルメチル] - 3 H - イミダゾール 4 - イルメチル} ベンゾニトリル、4 - [3 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル} ベンゾニトリル、18, 19 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5 H, 17 H - 6, 10 : 12, 16 - ジメテノ - 1 H - イミダゾ [4, 3 - c] [1, 11, 4] ジオキサアザシクロ - ノナデシン - 9 - カルボニトリル、(±) - 19, 20 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5 H - 18, 21 - エタノ - 12, 14 - エテノ - 6, 10 - メテノ - 22 H - ベンゾ [d] イミダゾ [4, 3 - k] [1, 6, 9, 12] オキサトリアザ - シクロオクタデシン - 9 - カルボニトリル、19, 20 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5 H, 17 H - 18, 21 - エタノ - 6, 10 : 12, 16 - ジメテノ - 22 H - イミダゾ [3, 4 - h] [1, 8, 11, 14] オキサトリアザシクロエイコシン - 9 - カルボニトリルおよび (. + - .) - 19, 20 - ジヒドロ - 3 - メチル - 19 - オキソ - 5 H - 18, 21 - エタノ - 12, 14 - エテノ - 6, 10 - メテノ - 22 H - ベンゾ [d] イミダゾ [4, 3 - k] [1, 6, 9, 12] オキサ - トリアザシクロオクタデシン - 9 - カルボニトリルを含む。

【0176】

プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の他の例は、次の公開公報および特許公報に見ることができる：WO 96/30343、WO 97/18813、WO 97/21701、WO 97/23478、WO 97/38665、WO 98/28980、WO 98/29119、WO 95/32987、米国特許第5,420,245号、米国特許第5,523,430号、米国特許第5,532,359号、米国特許第5,510,510号、米国特許第5,589,485号、米国特許第5,602,098号、欧州特許公開公報0 618 221、欧州特許公開公報0 675 112、欧州特許公開公報0 604 181、欧州特許公開公報0 696 593、WO 94/19357、WO 95/08542、WO 95/11917、WO 95/12612、WO 95/12572、WO 95/10514、米国特許第5,661,152号、WO 95/10515、WO 95/10516、WO 95/24612、WO 95/34535、WO 95/25086、WO 96/05529、WO 96/06138、WO 96/06193、WO 96/16443、WO 96/21701、WO 96/21456、WO 96/22278、WO 96/24611、WO 96/24612、WO 96/05168、WO 96/05169、WO 96/00736、米国特許第5,571,792号、WO 96/17861、WO 96/33159、WO 96/34850、WO 96/34851、WO 96/30017、WO 96/30018、WO 96/30362、WO 96/30363、WO 96/31111、WO 96/31477、WO 96/31478、WO 96/31501、WO 97/00252、WO 97/03047、WO 97/03050、WO 97/04785、WO 97/02920、WO 97/17070、WO 9

10

20

30

40

50

7/23478、WO 97/26246、WO 97/30053、WO 97/44350、WO 98/02436、および米国特許第5,532,359号。血管新生におけるプレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の役割の例は、European J. of Cancer 35(9):1394-1401 (1999)を参照されたい。

【 0 1 7 7 】

血管新生阻害剤は、メカニズムに拘わらず、新たな血管の形成を阻害し得る化合物を意味する。血管新生阻害剤の例は、チロシンキナーゼ阻害剤、例えばチロシンキナーゼ受容体 Flt - 1 (V E G F R 1) および Flk - 1 / K D R (V E G F R 2) の阻害剤、上皮由来、繊維芽由来または血小板由来増殖因子の阻害剤、MMP (マトリックスメタロプロテアーゼ) 阻害剤、インテグリンブロッカー、インターフェロン - 、インターロイキン - 1 2、ペントサンポリスルフェート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えばアスピリンおよびイブプロフェンのような非ステロイド抗炎症剤 (N S A I D s)、ならびにセレコキシブおよびロフェコキシブのような選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤 (PNAS 89:7384 (1992); JNCI 69:475 (1982); Arch. Ophthalmol. 108:573 (1990); Anat. Rec., (238):68 (1994); FEBS Letters 372:83 (1995); Clin. Orthop. 313:76 (1995); J. Mol. Endocrinol. 16:107 (1996); Jpn. J. Pharmacol. 75:105 (1997); Cancer Res. 57:1625 (1997); Cell 93:705 (1998); Intl. J. Mol. Med. 2:715 (1998); J. Biol. Chem. 274:9116 (1999))、ステロイド抗炎症剤 (例えばコルチコステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド、ベタメタゾン)、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチン A 4、スクアラミン、6 - O - クロロアセチル - カルボニル) - フマギロール、サリドマイド、アンジオスタチン、トロボニン - 1、アンジオテンシン I I アンタゴニスト (Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)参照) および V E G F に対する抗体 (Nature Biotechnology, 17:963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362:841-844 (1993); WO 00/44777; および WO 00/61186参照) を含むが、これらに限定されない。血管新生を調節または阻害し、また本態様の化合物と組み合わせて使用することができる他の治療剤は、凝固および繊維溶システムを調節または阻害する薬剤を含む (Clin. Chem. La. Med. 38:679-692 (2000) の概説参照)。凝固および繊維溶経路を調節または阻害するかかる薬剤の例は、ヘパリン (Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998)参照)、低分子量ヘパリンおよびカルボキシペプチダーゼ U 阻害剤 (活性トロンピン活性化繊維溶阻害剤 [T A F I a] と知られる) (Thrombosis Res. 101:329-354 (2001)参照)。T A F I a 阻害剤は、P C T 公開公報 WO 03/013, 526 および米国出願番号 60/349,925 (2 0 0 2 年 1 月 1 8 日出願) に記載されている。本態様はまた、本態様の化合物と選択的 C O X - 2 阻害剤 (一般に、細胞またはミクロソームアッセイによって評価した C O X - 1 の I C 5 0 に対して C O X - 2 の I C 5 0 の比で測定したとき、C O X - 1 よりも C O X - 2 を少なくとも約 1 0 0 倍阻害する特異性を有するものと定義する) である N S A I D との組合せを含む。

【 0 1 7 8 】

かかる化合物は、1995年12月12日発行の米国特許第5,474,995号、1999年1月19日発行の米国特許第5,861,419号、1999年12月14日発行の米国特許第6,001,843号、2000年2月1日発行の米国特許第6,020,343号、1995年4月25日発行の米国特許第5,409,944号、1995年6月25日発行の米国特許第5,436,265号、1996年7月16日発行の米国特許第5,536,752号、1996年8月27日発行の米国特許第5,550,142号、1997年2月18日発行の米国特許第5,604,260号、1997年12月16日発行の米国特許第5,698,584号、1998年1月20日発行の米国特許第5,710,140号、1994年7月21日公開のWO 94/15932、1994年6月6日発行の米国特許第5,344,991号、1992年7月28日発行の米国特許第5,134,142号、1995年1月10日発行の米国特許第5,380,738号、1995年2月20日発行の米国特許第5,393,790号、1995年11月14日発行の米国特許第5,466,823号、1997年5月27日発行の米国特許第5,633,272号および1999年8月3日発行の米国特許第5,932,598号 (これらは全て、参照により本明細書に引用する) に記載のものを含むが、これらに限定されない。本態様の方法に有用な代表的な C O X - 2 阻害剤は、3 - フェニル - 4 - (4 - (メチルス

10

20

30

40

50

ルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン;および5-クロロ-3-(4-メチルスルホニル)フェニル-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジンを含む。COX-2の特異的阻害剤として記載されており、したがって本態様に有用な化合物およびその合成方法は、次の特許公報、継続中の出願および公開公報:1994年7月21日公開のWO 94/15932、1994年6月6日発行の米国特許第5,344,991号、1992年7月28日発行の米国特許第5,134,142号、1995年1月10日発行の米国特許第5,380,738号、1995年2月20日発行の米国特許第5,393,790号、1995年11月14日発行の米国特許第5,466,823号、1997年5月27日発行の米国特許第5,633,272号、1999年8月3日発行の米国特許第5,932,598号、1995年12月12日発行の米国特許第5,474,995号、1999年1月19日発行の米国特許第5,861,419号、1999年12月14日発行の米国特許第6,001,843号、2000年2月1日発行の米国特許第6,020,343号、1995年4月25日発行の米国特許第5,409,944号、1995年7月25日発行の米国特許第5,436,265号、1996年7月16日発行の米国特許第5,536,752号、1996年8月27日発行の米国特許第5,550,142号、1997年2月18日発行の米国特許第5,604,260号、1997年12月16日発行の米国特許第5,698,584号および1998年1月20日発行の米国特許第5,710,140号に見出すことができる(これらを参照により本明細書に引用する)。血管新生阻害剤の他の例は、エンドスタチン、ウクライン、ナランピルナーゼ、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクト-6-イル(クロロアセチル)カルバメート、アセチルジナナリン、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンプレタスタチン、RPI4610、NX31838、硫酸化マンノペントースリン酸、7,7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレンジスルホネート)および3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)を含むが、これらに限定されない。

【0179】

細胞サイクルチェックポイントに干渉する薬剤は、細胞サイクルチェックポイントシグナルを変換するプロテインキナーゼを阻害し、それによってがん細胞をDNA傷害剤に感受性にする化合物である。かかる薬剤は、ATR、ATMの阻害剤を含み、Chk1およびChk2キナーゼ阻害剤ならびにcdkおよびcdcキナーゼ阻害剤は、7-ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、CYC202(Cyclacel)およびBMS-387032によって具体的に例示される。

【0180】

細胞増殖および生存シグナル伝達経路の阻害剤は、細胞表面受容体および該表面受容体のシグナル伝達下流カスケードを阻害し得る薬剤であり得る。かかる薬剤はEGFR阻害剤(例えばゲフィチニブおよびエルロチニブ)、ERB-2阻害剤(例えばトラスツマブ)、IGFR阻害剤、サイトカイン受容体阻害剤、MET阻害剤、PI3K阻害剤(例えばLY294002)、セリン/スレオニンキナーゼ(WO 02/083064、WO 02/083139、WO 02/083140およびWO 02/083138に記載されているようなAktの阻害剤を含むが、これらに限定されない)、Rafキナーゼ阻害剤(例えばBAY-43-9006)、MEK阻害剤(例えばCI-1040およびPD-098059)およびmTOR阻害剤(例えばWyethCCI-779)を含む。かかる薬剤は、低分子阻害剤化合物および抗体アンタゴニストを含む。

【0181】

アポトーシス誘導剤は、TNF受容体ファミリーメンバー(TRAIL受容体を含む)のアクチベーターを含む。

【0182】

ある態様において、がんの処置のための本対応の化合物との組合せにおいて有用な代表

10

20

30

40

50

的な薬剤は、例えばイリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、5 - フルオロウラシル、ロイコポリン、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、テザシタピン、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、イマチニブ (G l e e v e c)、アントラサイクリン、リツキシマブ、トラスツズマブならびに他のがん化学療法剤を含む。

【 0 1 8 3 】

本態様の化合物との組合せで使用される上記化合物は、Physicians ' Desk Reference (PDR) 47th Edition (1993) (ここに参照により本明細書に引用する) に記載の治療量、または当業者に既知の治療上有効量で使用することができる。

【 0 1 8 4 】

本体用の化合物と他の抗がん剤は、推奨される最大臨床用量またはより少ない用量で投与することができる。本態様の組成物における活性化化合物の用量レベルは、投与経路、疾患の重症度および患者の応答に基づいて、望まれる治療応答が得られるように変化し得る。本組合せは、別個の組成物として、または療法に薬剤を含む単剤形態として投与することができる。組合せとして投与するとき、治療剤は別個の組成物として、同時もしくは別の時点で投与される組成物として、または1個の組成物として投与することができる治療剤を製剤することができる。

【 0 1 8 5 】

一般的な合成方法

本明細書に記載の化合物は、次の一般的な方法および手順に従って、容易に入手可能な出発物質から製造することができる。典型的または好ましい方法条件 (すなわち反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力等) が記載されているとき、特に定めのない限り、他の方法条件も使用できると理解される。至適反応条件は使用する具体的な反応剤および溶媒によって変化し得るが、かかる条件は常套の最適化方法によって当業者が容易に決定することができる。

【 0 1 8 6 】

さらに、ある官能基が望ましくない反応に付されることを防止するために、常套の保護基が必要であるかも知れないと当業者には理解される。多様な官能基についての好適な保護基ならびに具体的な官能基の保護および脱保護の好適な条件は、当該技術分野において周知である。例えば、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999およびそれに引用されている文献に多様な保護基が記載されている。

【 0 1 8 7 】

さらに、本明細書に記載の化合物は、1個以上のキラル中心を含んでいてもよい。したがって所望により、かかる化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして、あるいは立体異性体富化混合物として製造または単離することができる。全てのかかる立体異性体 (および富化混合物) は、特に定めのない限り、本態様の範囲に含まれる。純粋な立体異性体 (または富化混合物) は、例えば光学的に活性な出発物質または当該技術分野において周知の立体選択剤を用いて製造することができる。あるいは、かかる化合物のラセミ混合物は、例えばキラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤等を用いて分離することができる。

【 0 1 8 8 】

下記反応の出発物質は、一般に既知の化合物であるか、あるいは既知の方法またはその自明な修飾によって製造することができる。例えば、多くの出発物質はAldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-ChemceまたはSigma (St. Louis, Missouri, USA) のような商業的供給業者から入手することができる。他のものは、標準的な参考書籍、例えばFieser and Fieser ' s Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd ' s Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、March ' s Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4th Edition) およびLarock ' s Co

10

20

30

40

50

mprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)に記載されている方法またはその自明な修飾によって製造することができる。

【0189】

多様な出発物質、中間体および本態様の化合物は、適切であるとき、沈殿、濾過、結晶化、蒸発、蒸留およびクロマトグラフィーのような常套の技術を用いて単離および精製することができる。これらの化合物の特徴付けは、融点、マススペクトル、核磁気共鳴および多様な他のスペクトル分析のような常套の方法を用いて行うことができる。

【0190】

本態様の化合物は一般に、当業者に親しまれている多様な方法を用いて製造することができ、一般に次の反応スキーム1および2(下記実施例に詳細に記載されている)に従って製造することができる。

【0191】

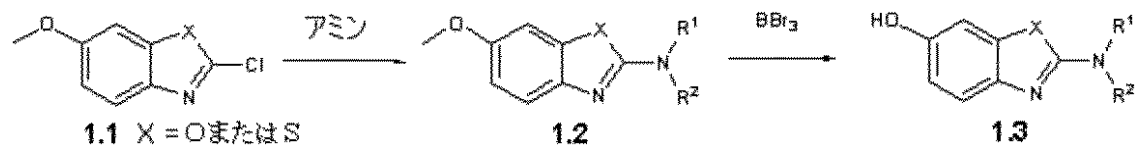
一般スキーム:

スキーム1および2は本発明の中間体および化合物の製造のための一般的な方法を説明する。これらの化合物は、当業者に既知または商業的に入手可能である出発物質から製造する。

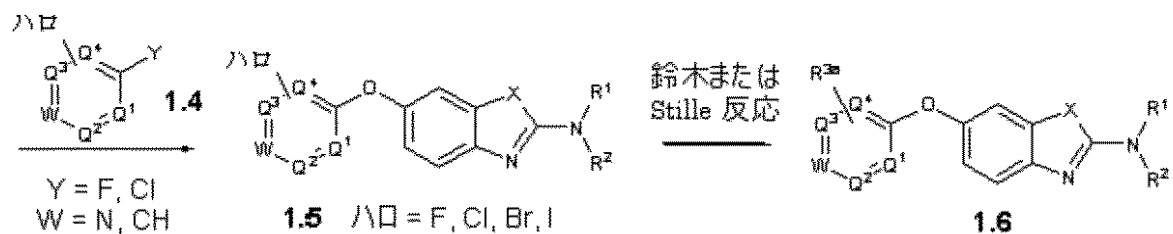
【0192】

スキーム1

【化24】



20



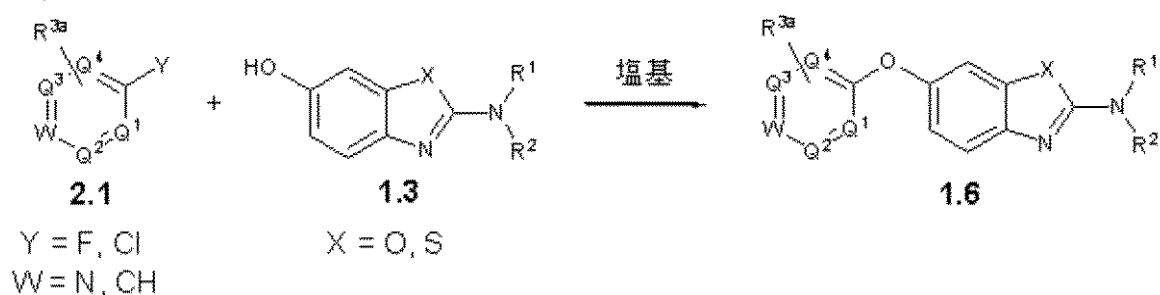
30

スキーム1において、式1.1のベンゾオキサゾールまたはベンゾチアゾール(ここで、説明の目的で酸素保護基はメチル基である)を置換アミンHNR¹R²と反応させて中間体1.2を得る。1.2を脱メチル化剤、例えばBBr₃で処理して式1.3のフェノールを得る。次いで式1.3の中間体を式1.4の八口ヘテロアリアル基で、一般に室温~130(これに限定されない)の温度で、塩基、例えば炭酸カリウムまたは炭酸セシウムの存在下で処理して、式1.5の化合物を得る。当該技術分野において既知の鈴木またはStilleカップリング条件下でボロン酸またはスタンナンでさらに処理して、式1.6の化合物を得る。

【0193】

スキーム2

【化25】



40

50

スキーム 2 において、式 2 . 1 のハロヘテロアリール、例えばハロミリミジン、ハロピラジンまたはハロピリジンで出発して、これを式 1 . 3 のフェノール中間体と、塩基、例えば炭酸カリウムまたは炭酸セシウムの存在下、溶媒、例えばジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたはジオキサン中、好適なエーテル形成条件下で反応させて、式 1 . 6 のベンゾオキサゾールまたはベンゾチアゾールを製造することができる。

【実施例】

【 0 1 9 4 】

実施例

下記実施例において、本態様の化合物は本明細書に記載の方法または当該技術分野において既知の方法を用いて合成した。

【 0 1 9 5 】

化合物および/または中間体は 2695 Separation Module を備えた Waters Millennium クロマトグラフィシステム (Milford, MA) を用いた高速液体クロマトグラフィ (HPLC) によって特徴付けた。分析カラムは Alltech (Deerfield, IL) の逆相 Phenomenex Luna C18-5 μ 、4.6 x 50 mm であった。典型的に 5% のアセトニトリル / 95% の水で開始し、10 分にわたって 100% のアセトニトリルに進めるグラジエント溶出 (流速 2.5 mL / 分) を用いた。全ての溶媒は 0.1% のトリフルオロ酢酸 (TFA) を含んでいた。化合物は 220 または 254 nm の何れかの紫外光 (UV) 吸収で検出した。HPLC 溶媒は Burdick and Jackson (Muskegan, MI) または Fisher Scientific (Pittsburgh, PA) 由来であった。

【 0 1 9 6 】

ある例において、ガラスまたはプラスチックで裏打ちされたシリカゲルプレート、例えば Baker Flex Silica Gel 1B2 F フレキシブルシートを用いた薄層クロマトグラフィ (TLC) によって純度を評価した。TLC の結果は紫外光下で、あるいは周知のヨウ素蒸気および他の多様な染色技術を用いて容易に視覚的に検出された。

【 0 1 9 7 】

質量スペクトル分析は 2 つの LCMS 装置の一つで実施した: Waters System (Alliance HT HPLC および Micromass ZQ マススペクトロメーター; カラム: Eclipse XDB C18, 2.1 x 50 mm; グラジエント: 0.05% の TFA を含む 5 ~ 95% (または 35 ~ 95%、または 65 ~ 95% または 95 ~ 95%) 水中アセトニトリルで 4 分間; 流速 0.8 mL / 分; 分子量範囲 200 ~ 1500; コーン電圧 20 V; カラム温度 40) または Hewlett Packard System (Series 1100 HPLC; カラム: Eclipse XDB C18, 2.1 x 50 mm; グラジエント: 0.05% の TFA を含む 5 ~ 95% 水中アセトニトリルで 4 分間; 流速 0.8 mL / 分; 分子量範囲 150 ~ 850; コーン電圧 50 V; カラム温度 30)。全てのマスはプロトン化親イオンのものとして報告した。

【 0 1 9 8 】

GCMS 分析は、Hewlett Packard 装置 (Mass Selective Detector 5973 を備えた HP6890 Series ガスクロマトグラフ; 注入体積: 1 μ L; 初期カラム温度: 50 ; 最終カラム温度: 250 ; ランプ時間: 20 分; ガス流速: 1 mL / 分; カラム: 5% のフェニルメチルシロキサン、Model No. HP 190915 443、寸法: 30.0 m x 25 m x 0.25 m) で実施する。

【 0 1 9 9 】

核磁気共鳴 (NMR) 分析は、Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA) を用いて、いくつかの化合物について実施した。スペクトルリファレンスは TMS または ケミカルシフトが既知の溶媒であった。いくつかの化合物サンプルは、サンプル溶解度の上昇を促進するために高温 (例えば 75) で実施した。

【 0 2 0 0 】

いくつかの化合物の純度は元素分析 (Desert Analytics, Tucson, AZ) によって評価する。

融点は Laboratory Devices Mel Temp 装置 (Holliston, MA) で測定する。

10

20

30

40

50

【0201】

分取分離はFlash 40クロマトグラフィーシステムおよびKP Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA) またはシリカゲル (230 ~ 400メッシュ) パッキング材を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー、またはWaters 2767 Sample Manager、C-18逆相カラム、30 x 50 mm、流速75 mL / 分を用いたHPLCによって実施する。Flash 40 Biotageシステムおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーに使用する典型的な溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、アンモニア (または水酸化アンモニウム) 水溶液およびトリエチルアミンである。逆相HPLCに使用する典型的な溶媒は、多様な濃度のアセトニトリルおよび0.1%トリフルオロ酢酸を含む水である。

【0202】

下記実施例および本明細書を通じて、次の略語は次の意味を有する。定義されなくとも、該用語は一般に許容される意味を有する。

略語

【表19】

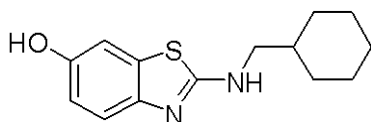
ACN	アセトニトリル	
BINAP	2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル	
DCM	ジクロロメタン	
IEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DME	1, 2-ジメトキシエタン	20
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPF	1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
eq	当量	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
MCPBA	メタクロロペルオキシ安息香酸	30
MeOH	メタノール	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
Rt	保持時間	
THF	テトラヒドロフラン	

【0203】

実施例1

2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール

【化26】



工程1.

2-クロロ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール (900 mg、4.5 mmol) のNMP (4.5 mL) 溶液に、シクロヘキシルメチルアミン (865 mg、7.65 mmol) およびDIPEA (1.57 mL、9.0 mmol) を加えた。反応溶液を105 ~ 110 で66時間攪拌した。反応物をEtOAc (250 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (2 x 60 mL)、水 (3 x 60 mL)、飽和NaCl (60 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、N-(シクロヘキシルメチル)

10

20

30

40

50

- 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミンを固体として得た (1 . 1 8 g) 。
ES/MS m/z 277.1 (MH⁺) .

【 0 2 0 4 】

工程 2 .

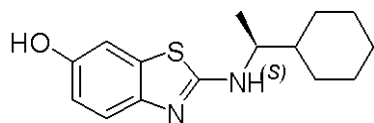
N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (1 . 4 0 g 、 5 . 0 5 m m o l) の D C M (1 2 m L) 溶液に、 D C M 中 1 M の ボロントリプロマイド (1 0 . 6 m L 、 1 0 . 6 m m o l) を ゆ っ く り と、 約 3 分 間 に わ た っ て 0 で 加 えた。 反 応 溶 液 を 0 で 2 0 分 間 攪 拌 し、 室 温 で さ ら に 2 時 間 攪 拌 し た。 反 応 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た。 残 渣 を E t O A c (2 0 0 m L) お よ び (5 0 m L) に 溶 解 さ せ、 混 合 物 を 室 温 で 1 0 分 間 攪 拌 し た。 混 合 物 に 過 剰 の 固 体 N a H C O ₃ を 塩 基 性 に な る ま だ 注 意 深 く 加 え、 1 時 間 攪 拌 を 続 け た。 混 合 物 を 相 分 離 し、 水 層 を E t O A c (1 0 0 m L) で 抽 出 し た。 合 併 し た 有 機 層 を 水 (3 0 m L)、 飽 和 N a C l 溶 液 (2 5 m L) で 洗 浄 し、 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ た。 こ の 混 合 物 を シ リ カ ゲ ル の プ ラ グ で 濾 過 し、 減 圧 下 で 濃 縮 し て、 表 題 化 合 物 を 固 体 と し て 得 た (1 . 3 2 g) 。 ES/MS m/z 263.1 (MH⁺) .

10

【 0 2 0 5 】

実施例 2

(S) - 2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール
【 化 2 7 】



20

工程 1 .

2 - クロロ - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール (2 . 0 g 、 1 0 m m o l) の N M P (1 0 m L) 溶液に、 (S) - 1 - シクロヘキシルエタンアミン (2 . 3 g 、 1 8 m m o l) お よ び D I P E A (3 . 5 m L 、 2 0 m m o l) を 加 えた。 反 応 溶 液 を 1 1 0 で 9 6 時 間 攪 拌 し た。 反 応 物 を E t O A c (1 7 0 m L) で 希 釈 し、 飽 和 N a H C O ₃ (6 0 m L)、 5 % N a H C O ₃ 溶 液 (6 0 m L)、 水 (6 0 m L)、 飽 和 N a C l (6 0 m L) で 洗 浄 し、 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ、 濾 過 し、 真 空 下 で 濃 縮 し て (S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミンを粗固体として得た (3 . 3 9 g) 。 ES/MS m/z 291.1 (MH⁺) .

30

【 0 2 0 6 】

工程 2 .

(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (3 . 3 9 g 、 1 0 m m o l) の D C M (3 0 m L) 溶液に、 D C M 中 1 M の ボロントリプロマイド (2 0 m L 、 2 0 m m o l) を ゆ っ く り と 0 で 加 えた。 反 応 溶 液 を 0 で 2 0 分 間、 次 い で 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た。 反 応 混 合 物 を 真 空 下 で 濃 縮 し、 残 渣 を E t O A c (4 0 0 m L) お よ び 水 (9 0 m L) に 溶 解 さ せ、 室 温 で 1 0 分 間 攪 拌 し た。 混 合 物 に 過 剰 の 固 体 N a H C O ₃ を、 塩 基 性 に な る ま で 加 えた。 室 温 で 1 時 間 攪 拌 を 続 け た。 分 離 し た 水 層 を E t O A c (1 0 0 m L) で 抽 出 し た。 合 併 し た 有 機 層 を 水 (5 0 m L)、 飽 和 N a C l 溶 液 (5 0 m L) で 洗 浄 し、 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ、 濾 過 し、 減 圧 下 で 濃 縮 し た。 E t O A c / ヘ キ サ ン (3 / 7) の シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー で 精 製 し て、 表 題 化 合 物 を 固 体 と し て 得 た (2 . 0 g) 。 ES/MS m/z 277.1 (MH⁺) .

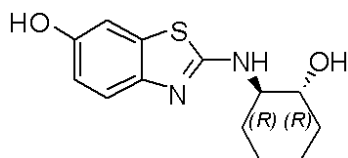
40

【 0 2 0 7 】

実施例 3

2 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール

【化28】



工程1.

アミン(1R, 2R) - (-) - 2 - ベンジルオキシシクロヘキシルアミン(20g、97.4mmol)の無水MeOH(390mL)溶液に、氷浴冷却下で、ジオキサン中4.0MのHCl溶液(49mL、195mmol)をゆっくりとシリンジで加えた。氷浴を除去し、得られた溶液をN₂で10分間パージした。該溶液に10%Pd/C(3g、28mmol)を加え、反応物をH₂でパージし、H₂雰囲気下で維持した。4時間後、さらに10mLのジオキサン中4.0MのHCl溶液を加え、反応物をH₂雰囲気下で一晩維持した。完了後(LCMSが続く)、反応物をセライトの薄い密集パッドで濾過し、固体を回収し、MeOHおよびEtOAcで連続的に洗浄した。合併した有機濾液を減圧下で濃縮して、(1R, 2R) - 2 - アミノシクロヘキサノールヒドロクロライドを淡着色固体として得た(13.8g、91mmol、93%)。LCMS m/z 116.0 (MH⁺), Rt = 0.37分。

10

【0208】

工程2.

2 - クロロ - 6 - メトキシベンゾ[d]チアゾール(1.0g、5mmol)のNMP(5.5mL)溶液に、(1R, 2R) - 2 - アミノシクロヘキサノールヒドロクロライド(910mg、6mmol)とDIPEA(2.44mL、14mmol)を加えた。反応溶液を115℃で96時間攪拌した。粗反応溶液を分取HPLCで精製して精製した分画を得て、これを合併し、固体NaHCO₃で中和した。得られた溶液をEtOAc(2x300mL)で抽出した。合併した有機層を水(60mL)および塩水(60mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、(1R, 2R) - 2 - (6 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルアミノ)シクロヘキサノール(1.06g、3.81mmol)を象牙色固体として得た。ES/MS m/z 279.1(MH⁺)。

20

【0209】

工程3.

(1R, 2R) - 2 - (6 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルアミノ)シクロヘキサノール(1.06g、3.81mmol)のDCM(16mL)溶液に、DCM中1Mのボロントリプロマイド(8mL、8mmol)をゆっくりと、0℃で加えた。反応溶液を室温で2時間攪拌した。全ての溶液を真空下で除去した後、混合物を水(30mL)でクエンチし、NaHCO₃溶液で希釈し、EtOAc(3x100mL)で抽出した。合併した有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、次いでEtOAcを真空下で除去して、所望の生成物(1.16g)をピンク色固体として得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(1.0g、3.78mmol)を褐色固体として得た。ES/MS m/z 265.1 (MH⁺)。

30

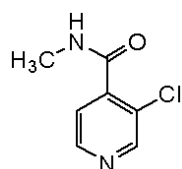
40

【0210】

実施例4

3 - クロロ - N - メチルピリジン - 4 - カルボキサミド

【化29】



工程1.

50

3 - クロロイソニコチン酸 (750 mg、4.76 mmol、1.0 eq) のトルエン (25 mL) 懸濁液に、塩化チオニル (3.0 mL、41.6 mmol、8.7 eq) を室温で加えた。反応混合物を 100 で 3 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、25 mL のトルエンに溶解させ、再度濃縮して粗 3 - クロロイソニコチノイルクロライド塩酸塩を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0211】

工程 2 .

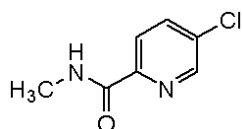
粗 3 - クロロイソニコチノイルクロライド塩酸塩の THF (25 mL) 懸濁液に、メチルアミン溶液 (THF 中 2 M、20 mL、40 mmol、8.4 eq) を 0 で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗物質を EtOAc (75 mL) および水 / 塩水 / 飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 / 1 / 1、75 mL) に溶解させ、相を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合併した有機層を水 / 塩水 / 飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 / 1 / 1、25 mL) および塩水 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去して、表題化合物をオフホワイト色固体として得て (321 mg、39.7%)、これをさらに精製することなく使用した。ES/MS m/z 171.0, (MH⁺), Rt = 0.65分.

【0212】

実施例 5

5 - クロロ - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

【化30】



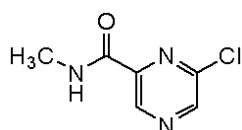
実施例 4 に記載の方法と同様にして、5 - クロロピコリン酸を表題化合物に変換した。収率：754 mg、69.5%。ES/MS m/z 171.0, (MH⁺), Rt = 1.92分.

【0213】

実施例 6

6 - クロロ - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【化31】



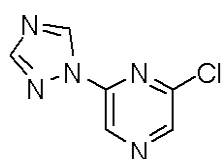
実施例 4 に記載の方法と同様にして、5 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸を表題化合物に変換した。収率：315 mg、58.1%。ES/MS m/z 172.0, (MH⁺), Rt = 1.50 分.

【0214】

実施例 7

2 - クロロ - 6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピラジン

【化32】



1, 2, 4 - トリアゾール (276 mg、4.0 mmol、2.0 eq) の DMF (1.5 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 重量%、120 mg、3.0 mmol、3.0 eq) (註：激しく気体が発生する) を加えた。反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。0.5 mL の DMF 中 2, 6 - ジクロロピラジン (298 mg、2.0 mmol

10

20

30

40

50

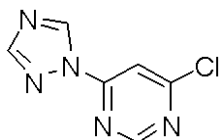
、1.0 eq)を加え、反応混合物を95 で60分間加熱した。混合物を室温に冷却させ、EtOAc (15 mL)および水 (15 mL)で希釈した。分離した有機層を減圧下で濃縮して、表題化合物を含む粗物質を得た。粗物質をNMP (2 mL)に懸濁し、フェノールとのカップリング反応に直接使用した。ES/MS m/z 182.0, (MH⁺), Rt = 1.68分。

【0215】

実施例8

4 - クロロ - 6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ピリミジン

【化33】



10

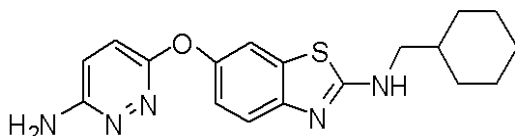
実施例7に記載の方法と同様にして、4, 6 - ジクロロピリミジンを表題化合物に変換した。ES/MS m/z 182.0, (MH⁺), Rt = 1.65分。

【0216】

実施例9

6 - (6 - アミノピリダジン - 3 - イルオキシ) - N - (シクロヘキシルメチル)ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (89)

【化34】



20

2 - (シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (30 mg、0.114 mmol; 上記実施例1参照)、炭酸セシウム (120 mg、0.368 mmol)および6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (22.2 mg、0.171 mmol)のDMF (0.7 mL)溶液を、120 で4日間加熱した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た (3 mg)。ES/MS m/z 356.0 (MH⁺), Rt = 2.07分。

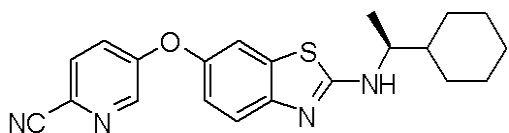
【0217】

30

実施例10

(S) - 5 - (2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ)ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ)ピコリノニトリル (87)

【化35】



(S) - 2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ)ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (15 mg、0.057 mmol; 上記実施例2参照)と炭酸セシウム (47 mg、0.143 mmol)のNMP (0.6 mL)反応混合物に5 - クロロピコリノニトリル (15.8 mg、0.114 mmol)を加えた。反応混合物を85 で22時間、またはLCによる完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た (16 mg)。ES/MS m/z 379.0, (MH⁺), Rt = 2.86分。

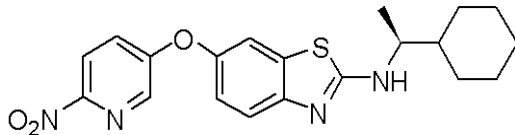
40

【0218】

実施例11

(S) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イルオキシ)ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

【化36】



(S)-2-(1-シクロヘキシルエチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール(25 mg、0.095 mmol; 上記実施例2参照)と炭酸セシウム(78 mg、0.239 mmol)のNMP(0.6 mL)反応混合物に5-クロロ-2-ニトロピリジン(22.7 mg、0.143 mmol)を加えた。反応混合物を85 で16時間撹拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(13 mg)。ES/MS m/z 398.9 (MH⁺), Rt = 2.86分。

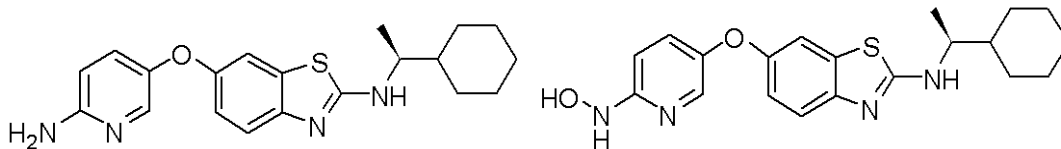
10

【0219】

実施例12

(S)-6-(6-アミノピリジン-3-イルオキシ)-N-(1-シクロヘキシルエチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(100)および(S)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(6-(ヒドロキシアミノ)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(101)

【化37】



20

(S)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(6-ニトロピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(13 mg、0.033 mmol)のMeOH(1 mL)溶液に活性炭素パラジウム(10重量%、~25 mg)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下(バルーン)で24時間激しく撹拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た100: ES/MS m/z 369.1 (MH⁺), Rt = 2.16分; 101: ES/MS m/z 385.1 (MH⁺), Rt = 2.18分。

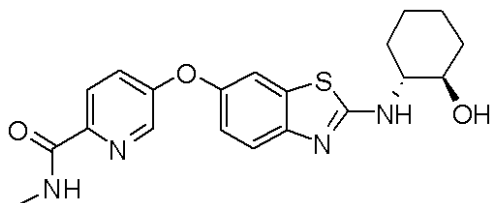
30

【0220】

実施例13

5-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-N-メチルピコリンアミド(54)

【化38】



40

2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール(15 mg、0.057 mmol; 上記実施例3参照)と炭酸セシウム(46 mg、0.142 mmol)のNMP(0.6 mL)反応混合物に5-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(14.5 mg、0.085 mmol; 上記実施例5参照)を加えた。反応混合物を110 で16時間またはLCによる完了まで撹拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(5.0 mg)。ES/MS m/z 398.9, (MH⁺), Rt = 2.01分。

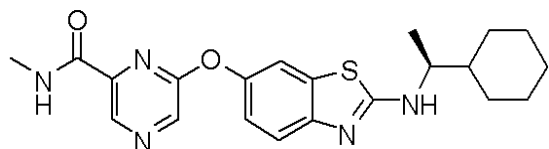
【0221】

実施例14

50

(S) - 6 - (2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (5 1)

【化 3 9】



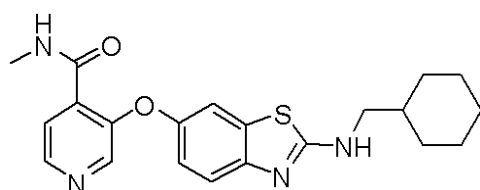
(S) - 2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (1 5 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l ; 上記実施例 2 参照) および炭酸セシウム (4 7 m g 、 0 . 1 4 3 m m o l) の N M P (0 . 5 m L) 反応混合物に 6 - クロロ - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (1 9 . 6 m g 、 0 . 1 1 4 m m o l ; 上記実施例 6 参照) を加えた。反応混合物を 8 5 で 3 時間または LC による完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 H P L C で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を T F A 塩として得た (1 2 m g) 。 E S / M S m / z 412.0, (MH⁺), R_t = 2.50分.

【 0 2 2 2 】

実施例 1 5

3 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - N - メチルイソニコチンアミド (4 9)

【化 4 0】



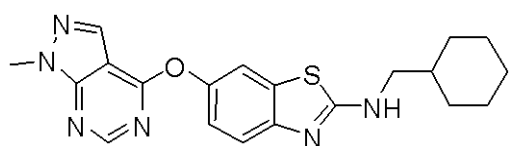
2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (3 0 m g 、 0 . 1 1 4 m m o l ; 上記実施例 1 参照) および炭酸セシウム (1 2 0 m g 、 0 . 3 6 8 m m o l) の D M F (0 . 7 m L) 反応混合物に、 3 - クロロ - N - メチルピリジン - 4 - カルボキサミド (2 1 . 5 m g 、 0 . 1 2 6 m m o l ; 上記実施例 4 参照) を加えた。反応混合物を 8 5 で 1 6 時間または LC による完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 H P L C で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を T F A 塩として得た (9 . 0 m g) 。 E S / M S m / z 397.0 (MH⁺), R_t = 2.16分.

【 0 2 2 3 】

実施例 1 6

N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (4 4)

【化 4 1】



2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (1 9 m g 、 0 . 0 7 2 m m o l ; 上記実施例 1 参照) および炭酸セシウム (6 0 m g 、 0 . 1 8 4 m m o l) の N M P (0 . 5 m L) 反応混合物に 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (1 8 . 2 m g 、 0 . 1 0 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 1 0 で 2 時間または LC による完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 H P L C で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を T F A 塩として得た (1 6 . 0 m g) 。 E S / M S m / z 395.0 (MH⁺), R_t = 2.40分.

【 0 2 2 4 】

実施例 1 7

(1 R , 2 R) - 2 - (6 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル)))

10

20

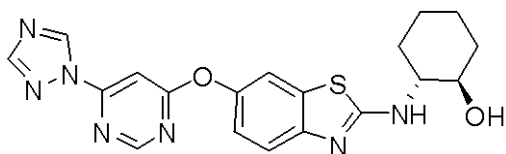
30

40

50

ミジン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (4 3)

【化 4 2】



2 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (2 0 m g , 0 . 0 7 6 m m o l ; 上記実施例 3 参照) および炭酸セシウム (6 0 m g , 0 . 1 8 3 m m o l) の N M P (0 . 6 m L) 反応混合物に粗 4 - クロロ - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン (0 . 2 5 m L ; 上記実施例 8 参照) の懸濁液を加えた。反応混合物を 1 1 0 で 3 時間または L C による完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 H P L C で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を T F A 塩として得た (6 . 0 m g) 。 E S / M S m / z 410.0, (M H ⁺), R t = 1.83分。

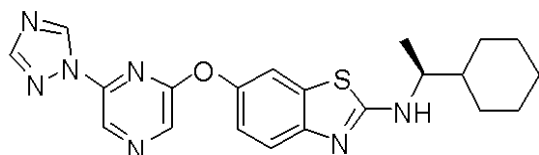
10

【 0 2 2 5 】

実施例 1 8

(S) - 6 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (4 0)

【化 4 3】



(S) - 2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (2 0 m g , 0 . 0 7 6 m m o l ; 上記実施例 2 参照) および炭酸セシウム (6 0 m g , 0 . 1 8 3 m m o l) の N M P (0 . 8 m L) 反応混合物に粗 2 - クロロ - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピラジンの N M P (0 . 2 5 m L ; 上記実施例 7 参照) 懸濁液を加えた。反応混合物を 1 1 0 で 3 時間 L C による完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 H P L C で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を T F A 塩として得た (6 . 3 m g) 。 E S / M S m / z 422.1, (M H ⁺), R t = 2.62分。

30

【 0 2 2 6 】

実施例 1 9

(1 R , 2 R) - 2 - (6 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (4 5)

【化 4 4】



40

2 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (3 0 m g , 0 . 1 1 3 m m o l ; 上記実施例 3 参照) の N M P (0 . 5 m L) 反応混合物に炭酸セシウム (7 8 m g , 0 . 2 3 8 m m o l) を加え、室温で 3 ~ 5 分間攪拌した。この混合物に 3 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン (4 0 m g , 0 . 2 2 6 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 1 0 で 1 8 時間または L C による完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 H P L C で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を T F A 塩として得た (3 1 . 0 m g) 。 E S / M S m / z 419.9/421.9 (M H ⁺), R t = 2.27分。

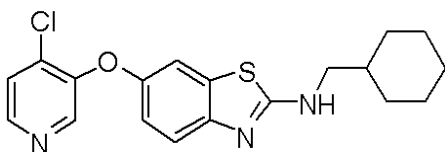
【 0 2 2 7 】

50

実施例 20

6 - (4 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) - N - (シクロヘキシルメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (1)

【化 4 5】



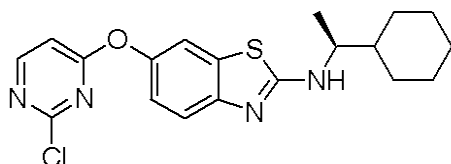
2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (18 mg、0.068 mmol ; 上記実施例 1 参照) の NMP (0.4 mL) 反応混合物に炭酸セシウム (56 mg、0.171 mmol) を加え、室温で 1 ~ 3 分間攪拌した。この混合物に 4 - クロロ - 3 - フルオロピリジン (17.8 mg、0.136 mmol) を加えた。反応混合物を 90 ° で 24 時間または LC による完了まで加熱した。粗反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を TFA 塩として得た (2.5 mg)。ES/MS m/z 374.1 (MH⁺)、Rt = 2.41 分。

【 0 2 2 8 】

実施例 21

(S) - 6 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (36)

【化 4 6】



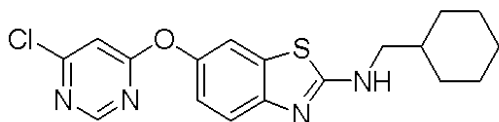
(S) - 2 - (1 - シクロヘキシルエチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (135 mg、0.487 mmol ; 上記実施例 2 参照) の NMP (1.8 mL) 反応混合物に炭酸セシウム (397 mg、1.22 mmol) を加え、室温で 3 ~ 5 分間攪拌した。この混合物に 2,4 - ジクロロピリミジン (145 mg、0.974 mmol) を加えた。反応混合物を 55 ~ 60 ° で 18 時間または LC による完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を TFA 塩として得た (155 mg)。ES/MS m/z 389.1, (MH⁺)、Rt = 2.76 分。

【 0 2 2 9 】

実施例 22

6 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (シクロヘキシルメチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (2)

【化 4 7】



2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (18 mg、0.068 mmol ; 上記実施例 1 参照) の NMP (0.4 mL) 反応混合物に炭酸セシウム (56 mg、0.171 mmol) を加え、室温で 1 ~ 3 分間攪拌した。この混合物に 4,6 - ジクロロピリミジン (20.3 mg、0.136 mmol) を加えた。反応混合物を 90 ° で 3 時間または LC による完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を TFA 塩として得た (5.3 mg)。ES/MS m/z 375.1 (MH⁺)、Rt = 2.78 分。

【 0 2 3 0 】

実施例 23

10

20

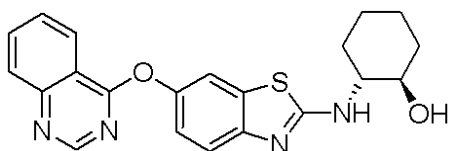
30

40

50

(1R, 2R) - 2 - (6 - (キナゾリン - 4 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (18)

【化48】



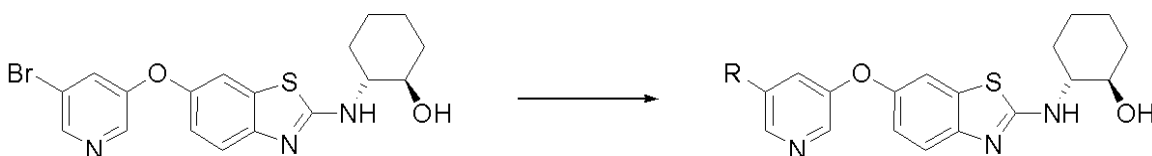
2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (15.1 mg, 0.057 mmol; 上記実施例3参照) の NMP (0.4 mL) 反応混合物に炭酸セシウム (47 mg, 0.143 mmol) を加え、室温で1~3分間攪拌した。この混合物に4 - クロロキナゾリン (18.8 mg, 0.114 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5時間またはLCによる完了まで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、遊離塩基化し、減圧下で濃縮し、凍結乾燥させて、表題化合物 (7.4 mg) を固体として得た。ES/MS m/z 393.2 (MH⁺), Rt = 2.10分。

10

【0231】

実施例24~27

【化49】



20

【0232】

実施例24

(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (46)

(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (12 mg, 0.0286 mmol、上記実施例19参照) の DME (0.6 mL) 反応混合物に1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (24 mg, 0.114 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (7.2 mg, 0.0086 mmol) および2MのNa₂CO₃ (0.15 mL, 0.30 mmol) を加えた。反応溶液を100~105 で2時間またはLCによる完了まで攪拌した。粗反応混合物を固体に濃縮し、0.8 mLのDMFに再溶解させ、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た (4.9 mg)。ES/MS m/z 422.1 (MH⁺), Rt = 1.83分。

30

【0233】

実施例25

tert - ブチル 4 - (5 - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (79)

(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (12.5 mg, 0.030 mmol、上記実施例19参照) の NMP (0.5 mL) の反応混合物に tert - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (37 mg, 0.120 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (7.5 mg, 0.009 mmol) および2MのNa₂CO₃

40

50

(0.10 mL, 0.20 mmol)を加えた。反応溶液を105~110 で2時間またはLCによる完了まで撹拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(10.2 mg)。ES/MS m/z 523.2 (MH⁺), Rt = 2.41分。

【0234】

実施例26

(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリジン - 3 - イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルアミノ)シクロヘキサノール(82)

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール(210 mg, 1.08 mmol)のNMP(2.0 mL)反応混合物に炭酸セシウム(672 mg, 2.06 mmol)を加えた。反応混合物を5分間撹拌し、次いで1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヨードエタン(197 mg, 1.03 mmol)を加え、室温で40分間撹拌した。上記粗反応混合物から0.8 mL(0.432 mmol)を採取し、用いた。(残余の1.2 mLは冷蔵庫内で保存した)。上記反応混合物0.8 mLに、(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - プロモピリジン - 3 - イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルアミノ)シクロヘキサノール(15.0 mg, 0.0357 mmol、上記実施例19参照)、Pd(dppf)₂Cl₂(8.8 mg, 0.0107 mmol)および2MのNa₂CO₃(0.108 mL, 0.216 mmol)を加えた。反応溶液を105~110 で90分間またはLCによる完了まで撹拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(3.3 mg)。ES/MS m/z 472.1 (MH⁺), Rt = 2.03分。

【0235】

実施例27

(1R, 2R) - 2 - (6 - (2, 3' - ビピリジン - 5' - イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルアミノ)シクロヘキサノール(67)

(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - プロモピリジン - 3 - イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルアミノ)シクロヘキサノール(12.5 mg, 0.030 mmol、上記実施例19参照)のDMF(0.5 mL)反応混合物に塩化リチウム(19 mg, 0.45 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(7.5 mg, 0.009 mmol)および2 - (トリブチルスタニル)ピリジン(44 mg, 0.12 mmol)を加えた。反応溶液を110 で4時間またはLCによる完了まで撹拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(2.4 mg)。ES/MS m/z 419.1 (MH⁺), Rt = 2.00分。

【0236】

実施例28~30

【化50】



【0237】

実施例28

N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 4 - イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - アミン(20)

6 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - アミン(15 mg, 0.040 mmol、上記実施例22参照)のDME(0.6 mL)反応混合物に1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール(42 mg, 0.20 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(6.6 mg, 0.008 mmol)および2

Mの Na_2CO_3 (0.18 mL、0.36 mmol)を加えた。反応溶液を100~105 で90分間またはLCによる完了まで攪拌した。粗反応混合物を固体に濃縮し、0.8 mLのDMFに再溶解させ、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(6.7 mg)。ES/MS m/z 421.2 (MH^+), Rt = 2.46分。

【0238】

実施例29

N-(シクロヘキシルメチル)-6-(6-モルホリノピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(11)

6-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(15 mg、0.040 mmol、上記実施例22参照)のNMP(0.4 mL)反応混合物にDIPEA(0.0175 mL、0.10 mmol)およびモルホリン(28.0 mg、0.32 mmol)を加えた。反応溶液を105~110 で5時間またはLCによる完了まで攪拌した。粗反応物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(5.7 mg)。ES/MS m/z 426.2 (MH^+), Rt = 2.46分。

10

【0239】

実施例30

N-(シクロヘキシルメチル)-6-(6-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(13)の合成

6-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(15 mg、0.040 mmol、上記実施例22参照)のNMP(0.4 mL)反応混合物にDIPEA(0.0175 mL、0.10 mmol)およびメタンアミンの40%水溶液(0.2 mL、2.58 mmol)を加えた。反応溶液をガラス管中に密封し、105 で20時間またはLCによる完了まで攪拌した。粗反応物を濃縮し、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(5.6 mg)。ES/MS m/z 370.2 (MH^+), Rt = 2.20分。

20

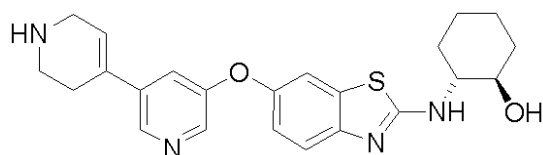
【0240】

実施例31

(1R, 2R)-2-(6-(5-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール(85)

30

【化51】



固体のtert-ブチル4-(5-(2-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(7.2 mg、0.0138 mmol、上記実施例25参照)にジオキサン中4MのHCl(1 mL、4.0 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗反応混合物を固体に濃縮し、凍結乾燥させて、表題化合物をHCl塩として得た(4.8 mg)。ES/MS m/z 423.2 (MH^+), Rt = 1.72分。

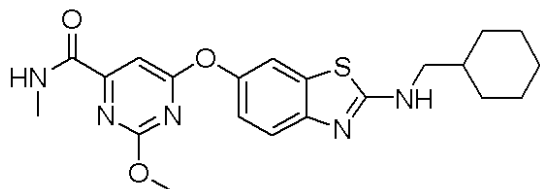
40

【0241】

実施例32

6-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-2-メトキシ-n-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(10)

【化52】



工程 1 .

2 - (シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - オール (18.0 mg、0.068 mmol ; 上記実施例1参照) の NMP (0.4 mL) 反応混合物に炭酸セシウム (56 mg、0.171 mmol) を加え、室温で1~3分間撹拌した。この混合物にメチル - 2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - カルボキシレート (28 mg、0.136 mmol) を加えた。反応混合物を60 で2時間またはLCによる完了まで撹拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、メチル - 2 - クロロ - 6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イルオキシ)ピリミジン - 4 - カルボキシレートのTFA塩を得た (7.0 mg) 。ES/MS m/z 433.1 (MH⁺) , Rt = 2.51分。

10

【0242】

工程 2 .

メチル - 2 - クロロ - 6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イルオキシ)ピリミジン - 4 - カルボキシレート (94 mg、0.217 mmol、上記工程1参照) の THF (3.0 mL) および MeOH (0.75 mL) の反応混合物に水酸化リチウム (0.651 mL、0.651 mmol) の1M水溶液を加えた。反応混合物を室温で1時間またはLCによる完了まで撹拌した。粗反応混合物を1MのHClで酸性にして、固体に濃縮し、2.0 mLのDMFに再溶解させ、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イルオキシ) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - カルボン酸をTFA塩として得る (14.0 mg) 。ES/MS m/z 415.1 (MH⁺) , Rt = 2.46分。

20

【0243】

工程 3 .

6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イルオキシ) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - カルボン酸 (10 mg、0.024 mmol、上記工程2参照) の NMP (0.6 mL) および DIPEA (0.033 mL、0.192 mmol) 反応混合物に HATU (18.3 mg、0.048 mmol) を加え、2~3分間撹拌した。この混合物にメタンアミンヒドロクロライド (6.4 mg、0.096 mmol) を加え、室温で5時間またはLCによる完了まで撹拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物 6 - (2 - (シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イルオキシ) - 2 - メトキシ - N - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドをTFA塩として得た (3.4 mg) 。ES/MS m/z 428.1 (MH⁺) , Rt = 2.56分。

30

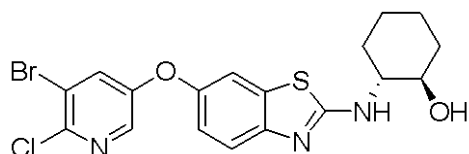
40

【0244】

実施例 33

(1R, 2R) - 2 - (6 - (5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イルアミノ)シクロヘキサノール (99)

【化53】



2 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - オール (140 mg、0.53 mmol ; 上記実施例 3 参照) の NMP (1.8 mL) 反応混合物に炭酸セシウム (380 mg、1.166 mmol) を加え、室温で 3 ~ 5 分間撹拌した。この混合物に 3 - プロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン (223 mg、1.06 mmol) を加えた。反応混合物を 50 ~ 55 で 24 時間または LC による完了まで撹拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を TFA 塩として得た (122.0 mg)。ES/MS m/z 454.0/456.0 (MH⁺)、Rt = 2.64分。

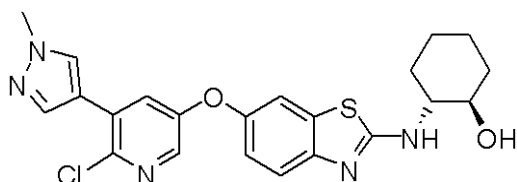
10

【0245】

実施例 34

(1 R , 2 R) - 2 - (6 - (6 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (102)

【化54】



(1 R , 2 R) - 2 - (6 - (5 - プロモ - 6 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (26.0 mg、0.0573 mmol) の DME (0.6 mL) 反応混合物に 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (19.1 mg、0.0917 mmol)、Pd (dppf)₂ Cl₂ (11.7 mg、0.0143 mmol) および 2 M の Na₂CO₃ (0.17 mL、0.34 mmol) を加えた。反応溶液を 105 ~ 110 で 75 分間または LC による完了まで撹拌した。粗反応混合物を固体に濃縮し、0.8 mL の NMP に再溶解させ、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を TFA 塩として得た (5.9 mg)。ES/MS m/z 456.1 (MH⁺)、Rt = 2.30分。

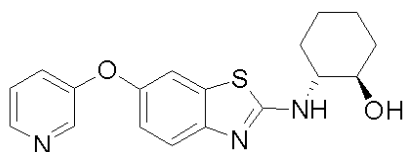
30

【0246】

実施例 35

(1 R , 2 R) - 2 - (6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (110) の合成

【化55】



固体の (1 R , 2 R) - 2 - (6 - (5 - プロモピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール (18 mg、0.043 mmol) に、アルゴン下で活性炭素パラジウム 10 重量 % (9.0 mg)、エタノール (1.2 mL) および DIPEA (0.023 mL、0.1129 mmol) を加えた。反応容器に水素充填バルーンを入れ、脱気し、次いで水素を再充填することを 5 回反復した。反

40

50

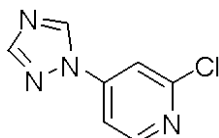
応混合物を水素下、室温で4時間またはLCによる完了まで攪拌した。粗反応混合物をアルゴンで流し、直列フィルターで濾過し、エタノールで流した。濾液を固体に濃縮し、これを0.8 mLのDMFに再溶解させ、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得る(7.2 mg)。ES/MS m/z 342.1 (MH⁺)、Rt = 1.73分。

【0247】

実施例36

2-クロロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン

【化56】



10

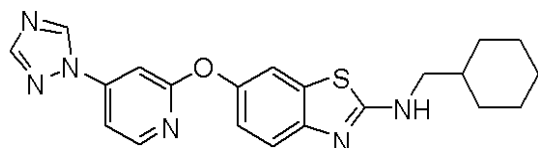
水素化ナトリウム(鉱油中60重量%、400 mg、10.0 mmol、5.0 eq)を5 mLのDMAに注意深く懸濁した(註:激しく気体が発生する)。該混合物に1,2,4-トリアゾール(691 mg、10.0 mmol、5.0 eq)を注意深く加え、該混合物を室温で30分間攪拌した。2,4-ジクロロピリジン(300 mg、2.0 mmol、1.0 eq)を数回に分けて加え、反応混合物を100℃で3.5時間加熱した。混合物を室温に冷却させ、飽和NaCl溶液(25 mL)およびEtOAc(15 mL)で希釈した。分離した水層をEtOAc(3 x 25 mL)で抽出し、合併した有機層を飽和NaCl溶液(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する。EtOAc/ヘキサン(3/1)でのシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、2-クロロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジンを白色固体として得る。収率:290 mg。ES/MS m/z 181.1 (MH⁺)。 20

【0248】

実施例37

6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(24)

【化57】



30

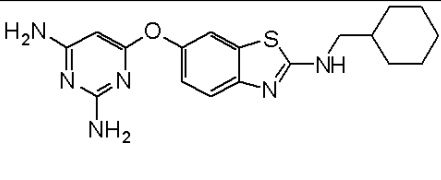
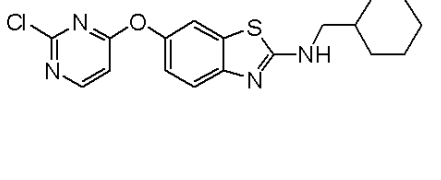
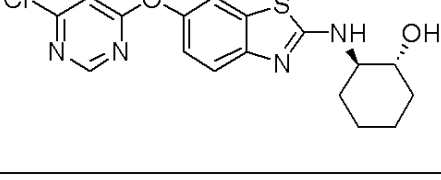
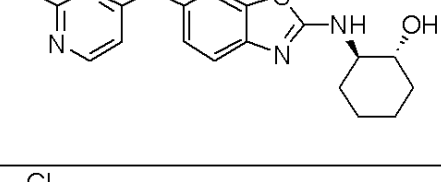
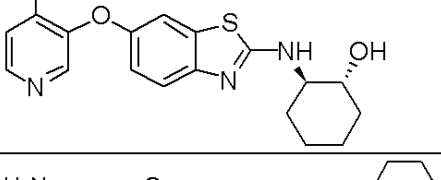
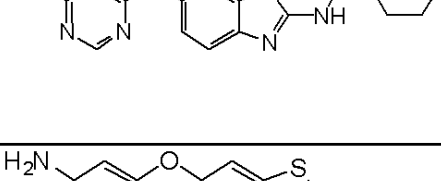
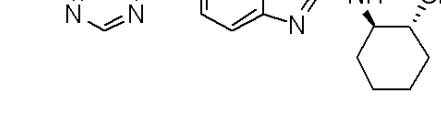
2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール(20 mg、0.076 mmol;上記実施例1参照)および炭酸セシウム(62.1 mg、0.905 mmol)のNMP(0.5 mL)反応混合物に2-クロロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン(34.4 mg、0.191 mmol)を加えた。反応混合物を110℃で約16時間攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(16.0 mg)。ES/MS m/z 407.1 (MH⁺)、Rt = 2.48分。

【0249】

方法欄に記載の上記実施例に記載の方法と同様にして、下記表2の化合物を製造した。
表2。

40

【表 20】

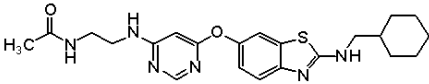
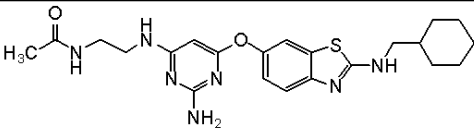
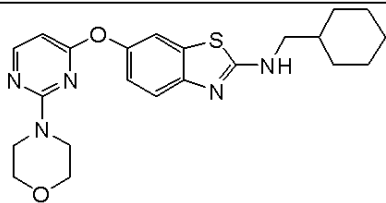
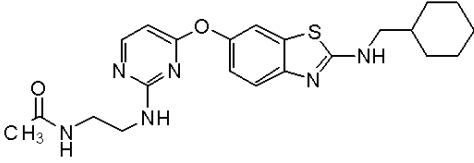
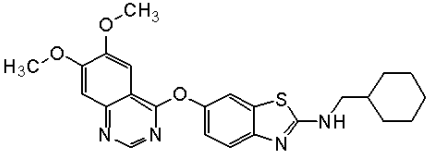
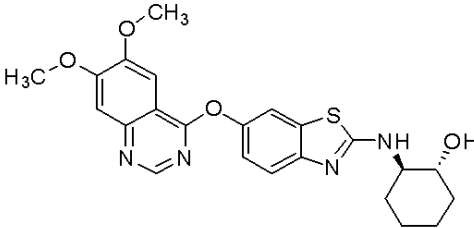
番号	構造	名称	(M+H) ⁺ , Rt(分)	方法
3		6-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピリミジン-2,4-ジアミン	371.2, 1.84	実施例 19
4		6-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	375.1, 2.68	実施例 21
5		(1R,2R)-2-(6-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	377.1, 2.08	実施例 22
6		(1R,2R)-2-(6-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	377.1, 2.01	実施例 21
7		(1R,2R)-2-(6-(4-クロロピリミジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	376.1, 2.02	実施例 20
8		6-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	356.1, 2.12	実施例 19
9		(1R,2R)-2-(6-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	358.1, 1.68	実施例 19

10

20

30

【表 2 1】

12		N-(2-(6-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミノ)エチル)アセトアミド	441.1, 2.10	実施例 29	
14		N-(2-(2-アミノ-6-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミノ)エチル)アセトアミド	456.2, 2.09	実施例 29	10
15		N-(シクロヘキシルメチル)-6-(2-モルホリノピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	426.2, 2.35	実施例 29	
16		N-(2-(4-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)アセトアミド	441.2, 2.11	実施例 29	20
17		N-(シクロヘキシルメチル)-6-(6,7-ジメトキシキノズリン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	451.2, 2.48	実施例 23	
19		(1R,2R)-2-(6-(6,7-ジメトキシキノズリン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	453.2, 2.05	実施例 23	30

【表 2 2】

21		N-(シクロヘキシルメチル)-6-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	421.2, 2.45	実施例 28
22		(1R,2R)-2-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	423.2, 1.99	実施例 28
23		(1R,2R)-2-(6-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	423.2, 2.00	実施例 28
25		(1R,2R)-2-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	423.2, 2.13	実施例 28
26		(1R,2R)-2-(6-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	423.2, 2.16	実施例 28
27		(1R,2R)-2-(6-(2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	420.1, 1.89	実施例 28

10

20

30

40

【表 2 3】

28		(1R,2R)-2-(6-(2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	420.1, 1.88	実施例 28
29		(1R,2R)-2-(6-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	435.1, 1.91	実施例 28
30		(S)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	435.2, 2.55	実施例 28
31		(S)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	432.2, 2.41	実施例 28
32		(S)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	432.1, 2.34	実施例 28
33		(S)-6-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)-N-(1-シクロヘキシルエチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	447.1, 2.36	実施例 28

10

20

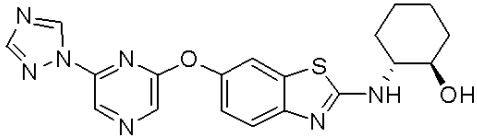
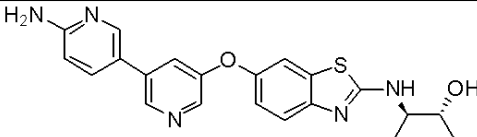
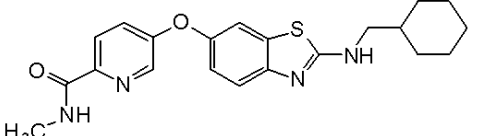
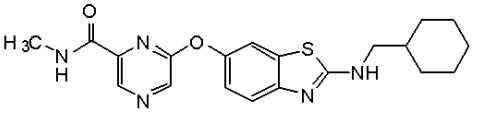
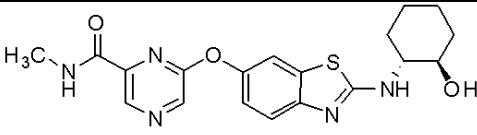
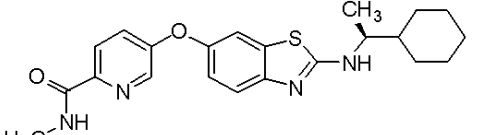
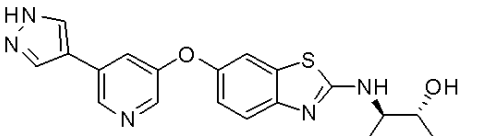
30

40

【表 2 4】

34		(S)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	435.2, 2.77	実施例 28	
35		(S)-6-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-N-(1-シクロヘキシルエチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	389.1, 2.83	実施例 21	10
37		N-(シクロヘキシルメチル)-6-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	397.1, 2.85	実施例 16	
38		N-(シクロヘキシルメチル)-6-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	397.1, 2.66	実施例 16	20
39		(S)-6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イルオキシ)-N-(1-シクロヘキシルエチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	421.1, 2.55	実施例 37	
41		(S)-6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)-N-(1-シクロヘキシルエチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	422.1, 2.64	実施例 17	30

【表 25】

42		(1R,2R)-2-(6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジノン-2-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	410.0, 1.85	実施例 18
47		(1R,2R)-2-(6-(6-(3'-アミノ-3,3'-bipyridin-5-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	434.0, 1.75	実施例 24
48		5-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-N-メチルピコリンアミド	397.1, 2.59	実施例 13
50		6-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-N-メチルピラジノン-2-カルボキサミド	398.1, 2.40	実施例 14
52		6-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-N-メチルピラジノン-2-カルボキサミド	400.0, 1.90	実施例 14
53		(S)-5-(2-(1-シクロヘキシルエチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-N-メチルピコリンアミド	411.0, 2.61	実施例 13
55		(1R,2R)-2-(6-(5-(1H-ピラジノン-4-イル)ピラジノン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	408.1, 1.80	実施例 25

10

20

30

40

【表 26】

56		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	422.1, 2.05	実施例 25
57		(1R,2R)-2-(6-(3,3'-ビピリジン-5-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	419.1, 1.82	実施例 25
58		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	450.1, 2.10	実施例 25
59		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	521.1, 1.75	実施例 25
60		(1R,2R)-2-(6-(3,4'-ビピリジン-5-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	419.0, 1.78	実施例 25
61		(1R,2R)-2-(6-(5-(1H-ピロピ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	458.1, 1.95	実施例 25

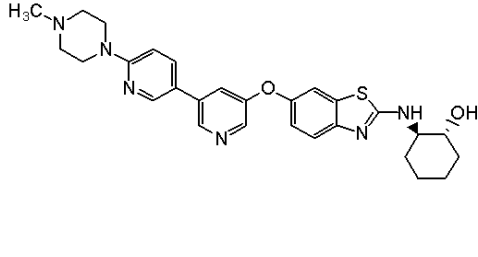
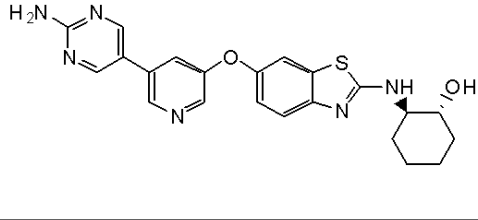
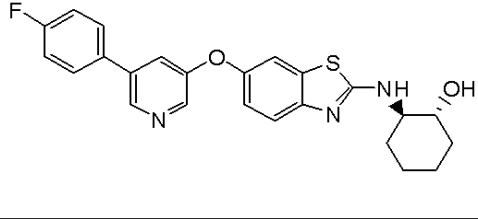
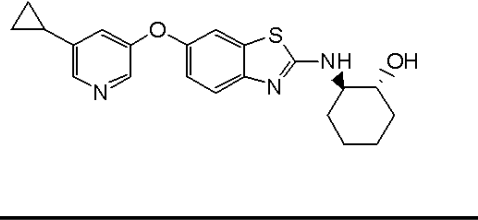
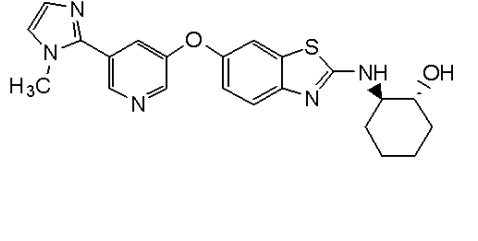
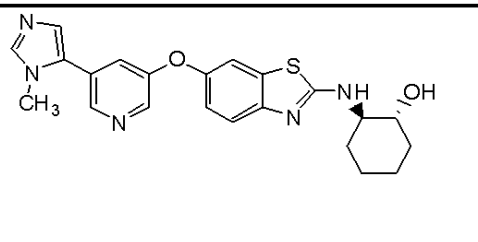
10

20

30

40

【表 27】

62		(1R,2R)-2-(6-(6'- (4-メチルピペラ ジソ-1-イル)-3,3' -ビピリジソ-5-イル オキシ)ベンゾ[d]チア ゾール-2-イルアミノ)シ クロヘキサノール	517.1, 1.77	実施例 25
63		(1R,2R)-2-(6-(5 -(2-アミノピリミジソ -5-イル)ピリジソ-3 -イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミ ノ)シクロヘキサノール	435.1, 1.80	実施例 25
64		(1R,2R)-2-(6-(5 -(4-フルオロフェニル) ピリジソ-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール -2-イルアミノ)シクロヘ キサノール	436.1, 2.34	実施例 25
65		(1R,2R)-2-(6-(5 -シクロプロピルピリ ジソ-3-イルオキシ)ベ ンゾ[d]チアゾール-2 -イルアミノ)シクロヘキサ ノール	382.1, 1.95	実施例 25
66		(1R,2R)-2-(6-(5 -(1-メチル-1H-イミ ダゾール-2-イル)ピ リジソ-3-イルオキシ) ベンゾ[d]チアゾール -2-イルアミノ)シクロヘキ サノール	422.1, 1.81	実施例 27
68		(1R,2R)-2-(6-(5 -(1-メチル-1H-イミ ダゾール-5-イル)ピ リジソ-3-イルオキシ) ベンゾ[d]チアゾール -2-イルアミノ)シクロヘキ サノール	422.1, 1.81	実施例 27

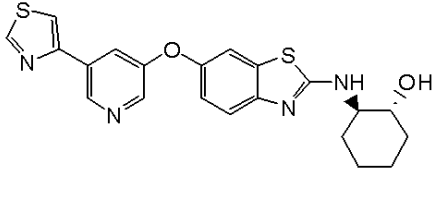
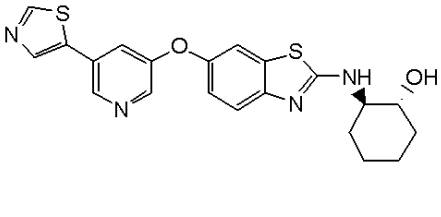
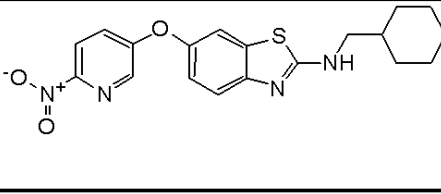
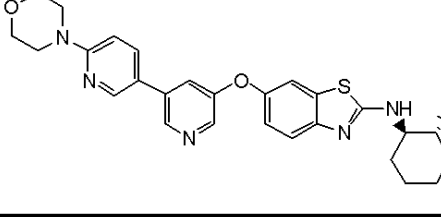
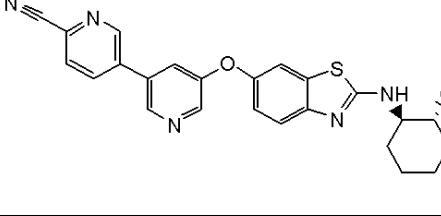
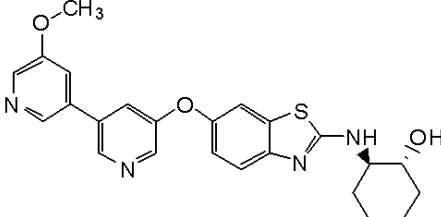
10

20

30

40

【表 28】

69		(1R,2R)-2-(6-(5-(チアゾール-4-イル)ピリジソ-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	425.0, 2.02	実施例 27
70		(1R,2R)-2-(6-(5-(チアゾール-5-イル)ピリジソ-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	425.0, 2.07	実施例 27
71		N-(シクロヘキシルメチル)-6-(6-ニトロピリジソ-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	385.0, 2.92	11
72		(1R,2R)-2-(6-(6'-モルホリノ-3,3'-ビピリジソ-5-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	504.1, 1.90	実施例 25
73		5'-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-3,3'-ビピリジソ-6-カルボニトリル	444.1, 2.19	実施例 25
74		(1R,2R)-2-(6-(5'-メトキシ-3,3'-ビピリジソ-5-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	449.1, 1.93	実施例 25

10

20

30

【表 29】

75		(5'-2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)-3,3'-ビピリジン-5-イル(モルホリノ)メタン	532.1, 1.94	実施例 25	
76		(1R,2R)-2-(6-(5-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	463.1, 2.08	実施例 25	10
77		(1R,2R)-2-(6-(3'-フルオロ-2'-モルホリノ-3,4'-ビピリジン-5-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	522.1, 2.28	実施例 25	20
78		(1R,2R)-2-(6-(5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	408.1, 1.90	実施例 25	
80		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	436.1, 1.98	実施例 26	30
81		(1R,2R)-2-(6-(5-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	507.2, 1.83	実施例 26	40

【表 30】

83		(1R,2R)-2-(6-(5-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	409.1, 2.13	実施例 27
84		(1R,2R)-2-(6-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	420.1, 2.02	実施例 27
86		5-(2-(シクロヘキシルメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピコリニトリル	365.0, 2.77	実施例 10
88		5-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イルオキシ)ピコリニトリル	366.9, 2.14	実施例 10
90		(1R,2R)-2-(6-(6-アミノピリダジソン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	358.0, 1.66	実施例 9
91		(1R,2R)-2-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピラジン-2-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	423.1, 2.20	実施例 25
92		(1R,2R)-2-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	409.1, 2.04	実施例 25

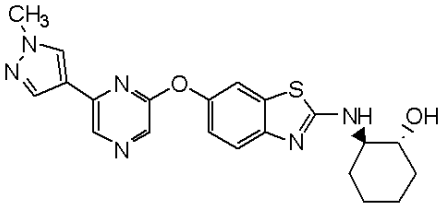
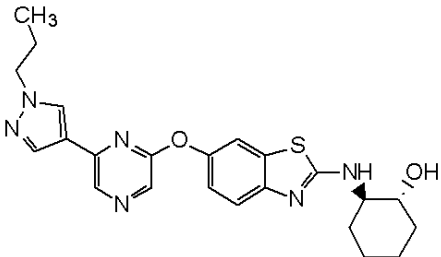
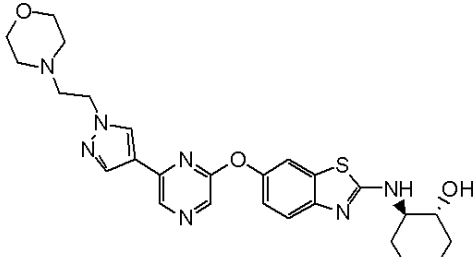
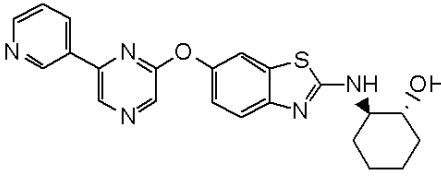
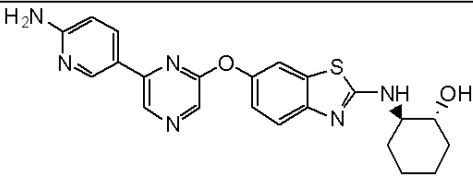
10

20

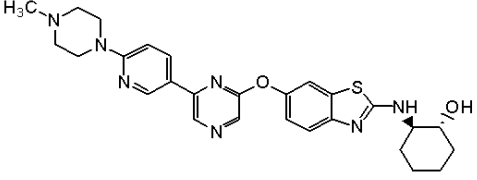
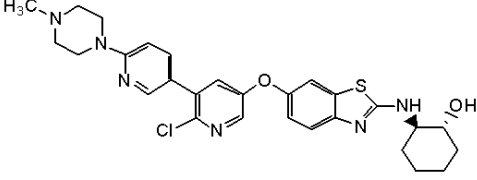
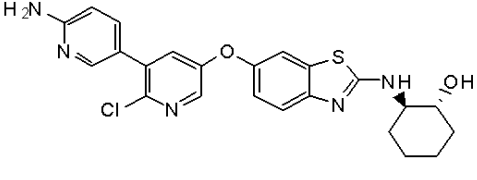
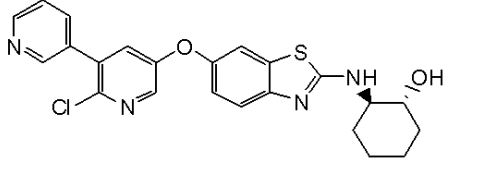
30

40

【表 3 1】

93		(1R,2R)-2-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジソン-2-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	423.1, 2.12	実施例 25	
94		(1R,2R)-2-(6-(6-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジソン-2-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	451.2, 2.33	実施例 25	10
95		(1R,2R)-2-(6-(6-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジソン-2-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	522.2, 1.93	実施例 25	20
96		(1R,2R)-2-(6-(6-(ピリジン-3-イル)ピラジソン-2-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	420.1, 1.90	実施例 25	
97		(1R,2R)-2-(6-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)ピラジソン-2-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	435.1, 1.94	実施例 25	30

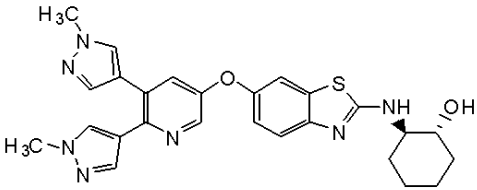
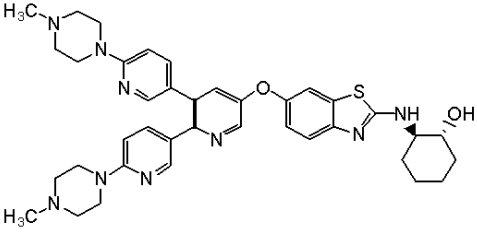
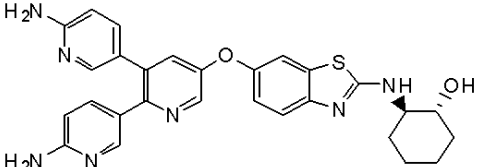
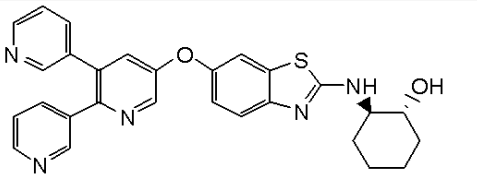
【表 3 2】

98		(1R,2R)-2-(6-(6-(4-メチルピペラジソン-1-イル)ピリジソン-3-イル)ピラジソン-2-イルオキシ)ベンゾ [d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	518.2, 1.99	実施例 25
103		(1R,2R)-2-(6-(2-クロロ-6'- (4-メチルピペラジソン-1-イル)-3,3'-ビピリジソン-5-イルオキシ)ベンゾ [d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	551.2, 2.05	実施例 34
104		(1R,2R)-2-(6-(6'-アミノ-2-クロロ-3,3'-ビピリジソン-5-イルオキシ)ベンゾ [d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	468.1, 2.00	実施例 34
105		(1R,2R)-2-(6-(2-クロロ-3,3'-ビピリジソン-5-イルオキシ)ベンゾ [d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	453.1, 2.00	実施例 34

10

20

【表 3 3】

106		(1R,2R)-2-(6-(5,6-ビス(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	502.2, 1.95	実施例 34
107		(1R,2R)-2-(6-(5,6-ビス(6-(4-メチルピペラジシン-1-イル)-ピリジン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	692.4, 1.87	実施例 34
108		(1R,2R)-2-(6-(5,6-ビス(6-アミノピリジン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	526.2, 1.81	実施例 34
109		(1R,2R)-2-(6-(5,6-ビス(ピリジン-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサノール	496.1, 1.83	実施例 34

【 0 2 5 0 】

生物学的実施例

生物学的実施例 1

コロニー刺激因子 1 受容体 (CSF-1R) のインビトロキナーゼアッセイ

多様なプロテインチロシンキナーゼのキナーゼ活性を、ATP および好適なペプチドまたはタンパク質チロシン含有基質を提供し、リン酸基のチロシン残基への移動をアッセイして測定することができる。ヒトCSF-1Rの細胞質ドメインに対応する組換えタンパク質を Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA U.S.A. (#PV3249) から購入した。それぞれのアッセイについて、384 ウェルプレート中で試験化合物を DMSO で、25 μM から開始して3倍連続希釈し、次いで50 mMのHepes、5 mMのMgCl₂、10 mMのMnCl₂、0.1%のBSA、pH 7.5、1.0 mMのジチオスレイトール、0.01%のTween 80と1 μMのATPを含む適切なキナーゼ反応バッファーと混合する。キナーゼタンパク質および適切なビオチニル化ペプチド基質を50 nMで加えて、最終体積20 μLとし、反応を室温で2時間インキュベートし、45 mMのEDTA、50 mMのHepes pH 7.5を10 μL加えて停止させる。停止した反応物に30 μLのPT66 Alphascreenビーズ (Perkin Elmer, Boston, MA, U.S.A.) を加えた。反応を一夜インキュベートし、Envision (Perkin Elmer) で読み取った。抗ホスホチロシン抗体PT66でコーティングしたアクセプタービーズとストレプトアビジンでコーティングしたドナービーズ (近接近したときに520~620 nmの放出波長で蛍光シグナルを放射する) を用いて、AlphaScreenシステム (Perkin Elmer) でリン酸化ペプチド生成物を測定した。50%阻害の各化合物の濃度 (IC₅₀) をXL Fitデータ分析ソフトウェアを用

10

20

30

40

50

いた非線形回帰によって計算した。

【0251】

C S F - 1 Rキナーゼは、50 mMのHepes pH7.0、5 mMのMgCl₂、10 mMのMnCl₂、1 mMのDTT、1 mg/mLのBSA、1.0 μMのATPおよび0.05 μMのビオチン-GGGGRPRAAF-NH₂（配列番号1）ペプチド基質中でアッセイした。C S F - 1 Rキナーゼは最終濃度4 nMで加えた。

【0252】

生物学の実施例2

C S F - 1 R受容体チロシンリン酸化のインビトロ阻害

C S F - 1 R受容体チロシンリン酸化の阻害について試験するため、Invitrogenから購入したHEK293H細胞（カタログ番号11631017）を社内で哺乳類エピソームトランスフェクションベクターにクローン化した全長ヒトC S F - 1 Rでトランスフェクトし、10 μMで開始する3倍連続希釈化合物と共に1時間インキュベートし、次いで50 ng/mLのMCSFで8分間刺激した。上清を除去した後、細胞を氷上で溶解バッファー（150 mMのNaCl、20 mMのTris、pH7.5、1 mMのEDTA、1 mMのEGTA、1%のTriton X 100およびNaF、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤）に溶解させ、次いで4 で15~20分間振盪した。Mesoscale discovery (MSD)の3% Blocker Aで2時間ブロックし、その後洗浄した全C S F - 1 R抗体被覆96ウェルプレートに溶解物を移した。溶解物を4 で一夜インキュベートし、MSDのTris Wash Bufferで4回プレートを洗浄した。MSDのSULFO TAG 抗pTyr抗体を1% Blocker A (MSD)溶液で最終濃度20 nMに希釈し、洗浄したプレートに加え、1.5~2時間インキュベートした後、読み取りバッファー (MSD)を加えた。該プレートをSector 6000装置 (MSD)で読み取った。生データをAbaseにインポートし、EC₅₀をXL Fitデータ分析ソフトウェアで計算した。

【0253】

生物学の実施例3

MNFS 60 Pk/PdモデルにおけるC S F - 1 R阻害剤

5百万個のMNFS 60細胞をHBSS/マトリゲル溶液の皮下注射 (s.q.)で、右側腹部に埋め込んだ。腫瘍細胞注射後約3週間で、腫瘍を測定し、選択したマウスを腫瘍サイズに基づいてグループにランダム化した (n = 6であるピークル群を除き、n = 3)。

【0254】

MNFS - 60細胞でM - C S F介在性増殖を阻害し、C S F - 1 Rのリン酸化をEC₅₀ < 100 nMで阻害する化合物を、MNFS - 60同系腫瘍モデルで試験した (5 × 10⁶個をマトリゲル中皮下に埋め込み、約150 mm²に達するまで約3~4週間増殖させた)。単回投与量100 mg/kgの表1に列挙した代表化合物をMNFS - 60腫瘍化動物に投与し；投与後1時間~24時間の多様な時点で、血漿および腫瘍サンプルを採取した。

【0255】

本明細書に記載した多様な化合物は、ウェスタンプロットで測定したとき、投与の4時間後のピークル対照と比較して50%で腫瘍溶解物中のC S F - 1 RのTyr723リン酸化の阻害を示した。

【0256】

本明細書に記載の化合物を急性発症重症関節炎マウスモデル (Terato, K. et al., Journal of Immunology 148:2103-2108; 1992)で、抗コラーゲン抗体カクテル注射、次いでLPS刺激の3日後に処置を開始して、試験することができる。C S F - 1 R阻害剤で12日間処置して、足腫脹の程度および骨吸収の重症度を計測することができる。

【0257】

生物学の実施例4

インビトロ生化学アッセイにおけるRafキナーゼシグナル伝達の阻害

次のビオチニル化アッセイを用いて、Rafに対する化合物の阻害効果を測定した。R

10

20

30

40

50

a f キナーゼ活性は A T P、組換えキナーゼ不活性 M E K 基質を提供し、M E K 残基へのリン酸基の移動をアッセイして測定した。不活性化 K 9 7 R A T P 結合部位変異（キナーゼを不活性にする）を有する組換え全長 M E K を E. coli で発現させ、ビオチンで標識化した後精製した。M E K c D N A を N 末端（H i s）₆ タグでサブクロニングし、E. coli で発現させ、ニッケルアフィニティークロマトグラフィーとアニオン交換によって組換え M E K 基質を E. coli 溶解物から精製した。最終 M E K 基質調製物をビオチニル化し（Pierce EZ Link Sulfo NHS LC Biotin）、1 1 . 2 5 μ M に濃縮した。対応するヒト R a f 組換え発現ベクターでトランスフェクトした s f 9 昆虫細胞から精製して、組換え R a f（c - R a f および変異 B - R a f アイソフォームを含む）を得た。組換え R a f アイソフォームを G l u 抗体相互作用または Metal Ion Chromatography で精製した。

10

【 0 2 5 8 】

各アッセイについて、2 5 μ M で開始して D M S O で 3 倍連続希釈し、次いで多様な R a f アイソフォーム（それぞれ 0 . 5 0 n M）と混合した。キナーゼ不活性ビオチン M E K 基質（5 0 n M）を反応バッファーと A T P（1 μ M）に加えた。反応バッファーは 3 0 m M の T r i s H C l₂ p H 7 . 5、1 0 m M の M g C l₂、2 m M の D T T、4 m M の E D T A、2 5 m M のベータグリセロリン酸、5 m M の M n C l₂ および 0 . 0 1 % の B S A / P B S を含む。次いで、反応物を室温で 2 時間インキュベートし、0 . 5 M の E D T A を加えて停止させた。停止した反応混合物を、ニュートラダビン（neutravidin）でコーティングしたプレート（Pierce）に移し、1 時間インキュベートした。リン酸化生成物を、D E L F I A 時間分解型蛍光システム（Wallac）で、1 次抗体としてウサギ抗 p - M E K（Cell Signaling）抗体そして 2 次抗体としてユーロピウム標識化抗ウサギ抗体を用いて測定した。時間分解蛍光を、Wallac 1232 DELFIA 蛍光光度計で読み取ることができる。化合物の 5 0 % 阻害（I C 5 0）濃度を、XL Fit データ分析ソフトウェアを用いて、非線形回帰によって計算した。

20

【 0 2 5 9 】

生物学の実施例 5

インビトロ生化学アッセイにおける c K I T および P D G F R b キナーゼシグナル伝達の阻害

それぞれの酵素によるリン酸の基質への移動の化合物による阻害を測定して、R T K の阻害についての I C 5 0 値を、アルファスクリーンフォーマットで測定した。簡潔には、ヒト組換えタンパク質として購入した各 R T K ドメイン（cKIT Upstate #14 559、PDGFRb Invitrogen #P3082）を、連続希釈化合物と共に、基質および酵素の K m の 3 倍以内の濃度の A T P の存在下でインキュベートした。

30

【 0 2 6 0 】

5 0 m M の H e p e s、p H = 7 . 5、5 m M の M g C l₂、1 0 m M の M n C l₂、1 m M の D T T、0 . 0 6 μ M のビオチニル化ペプチド基質（G G L F D D P S Y V N V Q N L - N H₂）を含む 0 . 1 % の B S A および 1 5 μ M の A T P（A T P 見かけの K M = 1 5 μ M）中で、c K I T のキナーゼドメインをアッセイした。P D G F R のキナーゼドメインを 5 0 m M H e p e s、p H = 7 . 5、2 0 m M の M g C l₂、1 m M の D T T、0 . 1 μ M のビオチニル化ペプチド基質（G G L F D D P S Y V N V Q N L - N H₂）を有する 0 . 1 % の B S A および 1 0 μ M の A T P（A T P 見かけの K M = 2 5 μ M）中でアッセイした。反応物を室温で 3 ~ 4 時間インキュベートし、バッファー（P D G F R b と c K I T の両方について 2 0 m M の E D T A、0 . 0 1 % の Tween 20）で停止させた。Alphascreen PY20 ビーズを停止させた C K I T 反応物に加え、PY20 Ab / Protein A Alphascreen ビーズを停止させた P D G F R 反応物に加えた。両方の反応物を一夜インキュベートし、Alphascreen リーダーで読み取った。XL Fit データ分析ソフトウェアを用いた非線形回帰を使用して、5 0 % 阻害のための化合物の濃度（I C₅₀）を計算した。対照化合物として、全アッセイにおいてスタウロスポリンを実施し、結果の検証のために Z' > 0 . 5 が必要である。

40

【 0 2 6 1 】

50

生物学的実施例 6

MCSF 依存 MNFS60 細胞における細胞生存アッセイ

Cell Titer Glo, Promegaによって細胞生存を評価した。MNFS60 (マウスAML細胞)をTC処理した96ウェルプレートに密度5,000細胞/ウェルで、RPMI 1640、10%のFBSおよび1%のペニシリンストレプトマイシン中で播種し、その後化合物を加えた。試験化合物をDMSOで最終濃度500倍まで、連続希釈した(3倍)。それぞれの濃度の試験化合物について、2倍濃度について最終濃度の2倍の増殖因子MCSFを含む培養培地500 μ lで化合物または100%DMSO(対照)の2 μ l(500倍)アリコート希釈し、次いで細胞を1x希釈した。MCSFの最終濃度は10ng/mLである。細胞を37 $^{\circ}$ Cで72時間インキュベートした。インキュベーション後、100 μ lのCell Titer Gloを各ウェルに加えて生存細胞を測定した。製造業者の指示書に従ってアッセイを実施した(Promega Corporation, Madison, WI, USA)。各実験条件を3連で実施した。生データをAbaseにインポートし、EC₅₀をXL Fitデータ分析ソフトウェアで計算した。培地中MCSFを含まない細胞を含む、結果として増殖しなかった相対光単位を100%阻害と定義した。

10

【0262】

生物学的実施例 7

腫瘍誘導性骨溶解モデル

腫瘍誘導性骨溶解(TIO)モデルは、溶骨性腫瘍転移を有するがん患者において見られる全体的な骨破壊を反復することが示され、ビスホスホネート文献と新規抗溶骨剤の試験との組合せの両方において広範に報告されている。これらの試験結果はヒト臨床活性と十分に相関する(Kim S J et al., 2005, Canc. Res., 65(9): 3707; Corey, E et al., 2003, Clin. Canc. Res., 9:295; Alvarez, E. et al., 2003, Clin. Canc. Res., 9: 5705)。該方法は、脛骨近位に腫瘍細胞を直接注射することを含む。細胞を確立すると、それらは増殖し、破骨細胞活性を促進する因子を分泌して、骨梁および皮質骨吸収をもたらす。腫瘍細胞を移植した後、動物を再吸収阻害剤で処置し、試験終了時での骨破壊を多様な方法で測定する。

20

【0263】

このプロトコルで利用する腫瘍細胞系はヒト起源のものであり、Xenogenシステムを用いて動物中の腫瘍細胞を追跡するために、酵素ルシフェラーゼを発現しているように予め修飾された腫瘍系を意味する。光シグナルの強度はまた、およそその程度の数の腫瘍細胞が特定の位置に局在しているかの指標を与える。

30

【0264】

2.5mg/kgのフルニキシンメグルミン塩を細胞接種の30分前にマウスに皮下注射して、術後無痛覚症を得る。次いでマウスをイソフルラン吸入(イソフルランが利用できなければ、ケタミン/キシラジン注射を用いてもよい)で麻酔する。麻酔したマウスを仰臥位に寝かせ、次いで26または27ゲージ針を備えた50または100 μ lのマイクロシリンジに吸入し、皮質を破壊する危険を最低限にするために、「ドリルのように」回転させる動きで右脛骨前粗面の皮質に針を挿入する。針の前への動きに対する抵抗がなくなることが、皮質から髄質への針の通過の成功を示す。骨皮質を超えた後、10~20 μ lの細胞懸濁液(6x10⁵個のMDA-MB-231Luc乳がんまたは3x10⁵個のPC-3MLuc前立腺がん細胞)を脛骨髄に注射する。無事な回復を確保するため(加温パッドまたはランプ)、麻酔から回復するまで動物を観察する。

40

【0265】

骨での腫瘍増殖の進行は、5つのステージに分けることができる(ステージ0~4)。ステージは次の通り定義され、マウスの非注射(左)足との比較によってモニターすることができる:

ステージ0: 正常、骨に変化の兆候が全くない。

ステージ1: 曖昧またはごく小さな病変; 皮質/構造は正常。

ステージ2: 明確な病変; 小さな皮質/構造破壊。

50

ステージ3：大きな病変；皮質／構造破壊。

ステージ4：大きな破壊；構造が保存されていない「後期」。このステージに達した動物は実験から除外し、安楽死させる。

【0266】

足の光子イメージングを用いて、Xenogenシステムを用いて脛骨中の腫瘍細胞を定量し、他の領域への漏出がないことを確認する試験において、注射部位および離れた部位の腫瘍増殖を評価する。Faxitron X線ユニットを用いて試験の終了まで、週1回まで足のX線像を撮り、注射部位での皮質骨破壊を評価する。PC 3M Lucのようなより侵襲性の細胞系を用いて、注射後1～2週間およびその後週1回、骨損傷をモニターする。MDA MB 231 Lucのようなよりゆっくりと病変を形成する細胞系（移植後4～5週目まで骨損傷が明らかではない）について、動物の脛骨内に細胞を移植した約4週目に最初のX線像を撮り、ベースラインコントロールを確立し、次いでモデル発症パイロット試験に基づく病変が発生し始める時点から、骨損傷を測定するために週1回の撮像を開始する。例えばMDA MB 231 Lucを注射したマウスにおいて、X線像を移植後約4週目で撮像し、その後週1回撮像する。

10

【0267】

動物に低分子、モノクローナル抗体またはタンパク質を標準的な経路で1日1回または2回投与してもよい。

【0268】

この試験の終了は、非処置（ネガティブコントロール）動物の大部分が後期疾患（ステージ4）に達して安楽死させた時点である。この時点で試験に残っている動物を、腫瘍のステージに拘わらず安楽死させる。細胞系によって実験は約5～10週間続く。最終X線像を撮った後、心臓穿刺によって動物から血液を採取する（血清骨マーカーをアッセイするため；下記参照）。5人のボランティアに終了時X線像を配布し、各イメージを、上記に詳述した採点システムによって評価する。各マウスのスコアを平均し、平均溶骨スコアまたは重度の溶骨症を有する動物（2より大きいスコアを有する動物）の割合として表す。

20

【0269】

生物学の実施例8

マウスTrap5bアッセイ（IDS Inc., Fountain Hills, AZ）

30

このアッセイは、マウス血清サンプル中の破骨細胞由来の酒石酸塩耐性酸性ホスファターゼ5bの測定のための、固相免疫固定酵素活性アッセイである。Trap5bは骨再吸収性破骨細胞によって発現され、循環系に分泌される。したがって、血清Trap5bは破骨細胞活性、数および骨吸収の有用なマーカーと考えられる。

【0270】

マウスTrap5bアッセイは、組換えマウスTrap5bを用いて製造したポリクローナル抗体を抗原として用いる。試験において、該抗体を抗ウサギIgG被覆マイクロタイターウェル中でインキュベートする。洗浄後、該ウェル中でスタンダード、コントロールおよび希釈した血清サンプルをインキュベートし、色を発生する発色基質で結合Trap5b活性を測定する。反応を停止させ、反応混合物の405nmでの吸光度をマイクロタイタープレートリーダーで読み取る。色の強度はサンプル中に存在するTrap5bの量および活性と直接比例する。縦軸に各スタンダードの平均吸光度を、横軸に濃度をプロットすると、未知サンプルの値を標準曲線から読み取ることができ、U/L Trap5bで表す。このアッセイの分析感度は0.1U/Lであり、アッセイ間およびアッセイ内変動は10%未満である。

40

【0271】

多数の本発明の態様およびそれらの変形が詳細に記載しているが、他の修飾および使用方法は当業者に容易に理解されよう。したがって、多様な適用、修飾および置換が本発明の精神または特許請求の範囲から離れることなく、均等となり得ることが理解されるべきである。

50

【 0 2 7 2 】

表 3 は生物学的実施例に記載のアッセイにおいて約 1 μ M で試験したときの、代表的な本発明の化合物の阻害活性率を示す。1 μ M で 0 % 阻害を有する化合物は、より高い濃度で阻害活性を示すと理解される。「N / D」は特定のアッセイで試験しなかった化合物を意味する。

【 0 2 7 3 】

表 3 .

【表 3 4】

化合物	CSFIRK 1	CKIT	PDGF RK BETA	CPEC50 MNFS60MCSF	FCSFIR
1	100	66	34	22	N/D
2	78	11	6	N/D	N/D
3	19	23	0	N/D	N/D
4	73	23	0	N/D	N/D
5	41	25	0	N/D	N/D
6	18	19	0	N/D	N/D
7	100	25	11	42	N/D
8	100	75	46	30	N/D
9	97	13	2	15	N/D

10

20

【表 3 5】

10	96	16	5	27	N/D
11	68	19	13	N/D	N/D
12	80	13	37	N/D	N/D
13	98	42	30	18	N/D
14	26	23	0	N/D	N/D
15	94	26	16	N/D	N/D
16	89	22	35	N/D	N/D
17	100	99	98	100	N/D
18	100	22	11	38	N/D
19	100	34	30	100	N/D
20	100	99	82	96	N/D
21	100	100	92	100	N/D
22	100	29	11	100	N/D
23	100	19	7	100	N/D
24	44	7	9	0	N/D
25	69	22	0	14	N/D
26	100	24	20	19	N/D
27	100	20	8	54	78
28	100	18	25	67	88
29	100	13	11	76	N/D
30	100	24	21	100	N/D
31	100	29	6	58	59
32	100	30	14	58	70
33	100	32	22	78	N/D
34	100	21	6	19	N/D
35	79	20	2	N/D	N/D
36	59	19	0	N/D	N/D
37	100	75	39	0	N/D
38	100	99	83	N/D	N/D
39	27	33	0	N/D	N/D

10

20

30

40

【表 3 6】

40	68	32	17	N/D	N/D
41	99	28	0	0	N/D
42	51	9	10	N/D	N/D
43	57	15	14	N/D	N/D
44	99	14	19	0	N/D
45	100	60	5	96	93
46	100	60	12	100	N/D
47	100	63	1	100	N/D
48	96	22	8	0	N/D
49	95	32	6	N/D	N/D
50	98	32	11	N/D	N/D
51	97	32	14	3	N/D
52	78	33	12	N/D	N/D
53	98	12	13	13	N/D
54	87	56	13	N/D	N/D
55	100	84	19	N/D	N/D
56	100	43	10	93	96
57	100	45	0	96	96
58	100	86	7	N/D	N/D
59	100	78	16	N/D	N/D
60	100	52	3	97	95
61	100	84	8	N/D	N/D
62	100	77	26	N/D	N/D
63	100	35	14	61	80
64	100	54	8	100	95
65	100	73	8	N/D	N/D
66	100	40	9	90	96
67	100	94	36	N/D	N/D
68	100	33	21	85	93
69	100	97	31	N/D	N/D

10

20

30

40

【表 3 7】

70	100	64	13	100	N/D
71	25	11	1	N/D	N/D
72	100	76	10	N/D	N/D
73	99	44	3	23	N/D
74	100	59	1	100	N/D
75	100	28	5	33	N/D
76	100	24	0	54	N/D
77	100	83	6	N/D	N/D
78	100	88	9	N/D	N/D
79	100	48	9	93	93
80	100	66	0	100	N/D
81	100	56	0	100	N/D
82	100	82	0	N/D	N/D
83	100	86	98	N/D	N/D
84	100	99	100	100	N/D
85	96	13	2	13	N/D
86	39	19	1	N/D	N/D
87	32	16	0	N/D	N/D
88	32	15	0	N/D	N/D
89	75	46	9	N/D	N/D
90	28	33	87	N/D	N/D
91	95	21	14	N/D	N/D
92	100	27	23	70	93
93	100	18	22	82	95
94	100	13	9	80	95
95	100	18	8	47	N/D
96	100	23	9	32	N/D
97	100	24	19	62	91
98	100	15	12	100	98
99	83	27	21	N/D	N/D

10

20

30

40

【表 3 8】

100	100	90	31	N/D	N/D
101	100	74	31	58	N/D
102	86	11	7	N/D	N/D
103	100	14	9	35	N/D
104	86	15	15	N/D	N/D
105	43	9	9	N/D	N/D
106	81	13	18	N/D	N/D
107	100	16	26	100	86
108	93	10	23	N/D	N/D
109	48	11	16	N/D	N/D
110	100	10	14	54	N/D

【 0 2 7 4 】

次の文献を本明細書に引用する。

【表 3 9】

Sherr, C.J., et al., *The c-fms proto-oncogene product is related to the receptor for the mononuclear phagocyte growth factor, CSF 1*. Cell, 1985. **41**(3): p. 665-676.

Roussel, M.F., et al., *Transforming potential of the c-fms proto-oncogene (CSF-1 receptor)*. 1987. **325**(6104): p. 549-552.

Lee, P.S., et al., *The Cbl protooncprotein stimulates CSF-1 receptor multiubiquitination and endocytosis, and attenuates macrophage proliferation*. Embo J, 1999. **18**(13): p. 3616-28.

Inaba, T., et al., *Expression of M-CSF receptor encoded by c-fms on smooth muscle cells derived from arteriosclerotic lesion*. J Biol Chem, 1992. **267**(8): p. 5693-9.

Baker, A.H., et al., *Expression of the colony-stimulating factor 1 receptor in B lymphocytes*. Oncogene, 1993. **8**(2): p. 371-8.

Sawada, M., et al., *Activation and proliferation of the isolated microglia by colony stimulating factor-1 and possible involvement of protein kinase C*. Brain Res, 1990. **509**(1): p. 119-24.

Stanley, E.R., et al., *Biology and action of colony--stimulating factor-1*. Mol Reprod Dev, 1997. **46**(1): p. 4-10.

Bourette, R.P. and L.R. Rohrschneider, *Early events in M-CSF receptor signaling*. Growth Factors, 2000. **17**(3): p. 155-66.

Pollard, J.W., *Role of colony-stimulating factor-1 in reproduction and development*. Mol Reprod Dev, 1997. **46**(1): p. 54-60; discussion 60-1.

Dai, X.M., et al., *Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects*. Blood, 2002. **99**(1): p. 111-20.

【表 4 0】

- Scholl, S.M., et al., *Anti-colony-stimulating factor-1 antibody staining in primary breast adenocarcinomas correlates with marked inflammatory cell infiltrates and prognosis.* J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(2): p. 120-6.
- Kacinski, B.M., *CSF-1 and its receptor in breast carcinomas and neoplasms of the female reproductive tract.* Mol Reprod Dev, 1997. **46**(1): p. 71-4.
- Ngan, H.Y., et al., *Proto-oncogenes and p53 protein expression in normal cervical stratified squamous epithelium and cervical intra-epithelial neoplasia.* Eur J Cancer, 1999. **35**(10): p. 1546-50.
- Kirma, N., et al., *Elevated expression of the oncogene c-fms and its ligand, the macrophage colony-stimulating factor-1, in cervical cancer and the role of transforming growth factor-beta1 in inducing c-fms expression.* Cancer Res, 2007. **67**(5): p. 1918-26. 10
- Ridge, S.A., et al., *FMS mutations in myelodysplastic, leukemic, and normal subjects.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(4): p. 1377-80.
- Abu-Duhier, F.M., et al., *Mutational analysis of class III receptor tyrosine kinases (C-KIT, C-FMS, FLT3) in idiopathic myelofibrosis.* Br J Haematol, 2003. **120**(3): p. 464-70.
- Yang, D.H., et al., *The relationship between point mutation and abnormal expression of c-fms oncogene in hepatocellular carcinoma.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004. **3**(1): p. 86-9.
- West, R.B., et al., *A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(3): p. 690-5. 20
- Tanaka, S., et al., *Macrophage colony-stimulating factor is indispensable for both proliferation and differentiation of osteoclast progenitors.* J Clin Invest, 1993. **91**(1): p. 257-63.
- Choueiri, M.B., et al., *The central role of osteoblasts in the metastasis of prostate cancer.* Cancer Metastasis Rev, 2006. **25**(4): p. 601-9.
- Vessella, R.L. and E. Corey, *Targeting factors involved in bone remodeling as treatment strategies in prostate cancer bone metastasis.* Clin Cancer Res, 2006. **12**(20 Pt 2): p. 6285s-6290s.
- Bingle, L., N.J. Brown, and C.E. Lewis, *The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies.* J Pathol, 2002. **196**(3): p. 254-65. 30
- Pollard, J.W., *Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis.* Nat Rev Cancer, 2004. **4**(1): p. 71-8.
- Zins, K., et al., *Colon Cancer Cell-Derived Tumor Necrosis Factor-(alpha) Mediates the Tumor Growth-Promoting Response in Macrophages by Up-regulating the Colony-Stimulating Factor-1 Pathway* 10.1158/0008-5472.CAN-06-2295. Cancer Res, 2007. **67**(3): p. 1038-1045.

【表 4 1】

- Paulus, P., et al., *Colony-Stimulating Factor-1 Antibody Reverses Chemoresistance in Human MCF-7 Breast Cancer Xenografts* 10.1158/0008-5472.CAN-05-3523. *Cancer Res*, 2006. **66**(8): p. 4349-4356.
- Balkwill, F., K.A. Charles, and A. Mantovani, *Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease*. *Cancer Cell*, 2005. **7**(3): p. 211-7.
- Mantovani, A., et al., *The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization*. *Trends Immunol*, 2004. **25**(12): p. 677-86.
- Balkwill, F., *TNF-alpha in promotion and progression of cancer*. *Cancer Metastasis Rev*, 2006. **25**(3): p. 409-16. 10
- Cohen, M.S., et al., *Structural bioinformatics-based design of selective, irreversible kinase inhibitors*. *Science*, 2005. **308**(5726): p. 1318-21.
- Rabello, D., et al., *CSF1 gene associated with aggressive periodontitis in the Japanese population*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006. **347**(3): p. 791-6.
- da Costa, C.E., et al., *Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans cell histiocytosis*. *J Exp Med*, 2005. **201**(5): p. 687-93.
- Cenci, S., et al., *M-CSF neutralization and egr-1 deficiency prevent ovariectomy-induced bone loss*. *J Clin Invest*, 2000. **105**(9): p. 1279-87. 20
- Roggia, C., et al., *Role of TNF-alpha producing T-cells in bone loss induced by estrogen deficiency*. *Minerva Med*, 2004. **95**(2): p. 125-32.
- Kitaura, H., et al., *M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis*. *J Clin Invest*, 2005. **115**(12): p. 3418-27.
- Daroszewska, A. and S.H. Ralston, *Mechanisms of disease: genetics of Paget's disease of bone and related disorders*. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006. **2**(5): p. 270-7.
- Lester, J.E., et al., *Current management of treatment-induced bone loss in women with breast cancer treated in the United Kingdom*. *Br J Cancer*, 2006. **94**(1): p. 30-5.
- Lester, J., et al., *The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast*. *Cancer Treat Rev*, 2005. **31**(2): p. 115-42. 30
- Stoch, S.A., et al., *Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(6): p. 2787-91.
- Drees, P., et al., *Mechanisms of disease: Molecular insights into aseptic loosening of orthopedic implants*. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007. **3**(3): p. 165-71.
- Guzman-Clark, J.R., et al., *Barriers in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis*. *Arthritis Rheum*, 2007. **57**(1): p. 140-6.
- Feldstein, A.C., et al., *Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis*. *Osteoporos Int*, 2005. **16**(12): p. 2168-74.
- Ritchlin, C.T., et al., *Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis*. *J Clin Invest*, 2003. **111**(6): p. 821-31. 40

【表 4 2】

- Campbell, I.K., et al., *The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: exacerbation of disease by M-CSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF*. J Leukoc Biol, 2000. **68**(1): p. 144-50.
- Saitoh, T., et al., *Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(3): p. 655-65.
- Ikonomidis, I., et al., *Increased circulating C-reactive protein and macrophage-colony stimulating factor are complementary predictors of long-term outcome in patients with chronic coronary artery disease*. Eur Heart J, 2005. **26**(16): p. 1618-24. 10
- Murayama, T., et al., *Intraperitoneal administration of anti-c-fms monoclonal antibody prevents initial events of atherogenesis but does not reduce the size of advanced lesions in apolipoprotein E-deficient mice*. Circulation, 1999. **99**(13): p. 1740-6.
- Hao, A.J., S.T. Dheen, and E.A. Ling, *Expression of macrophage colony-stimulating factor and its receptor in microglia activation is linked to teratogen-induced neuronal damage*. Neuroscience, 2002. **112**(4): p. 889-900.
- Murphy, G.M., Jr., L. Yang, and B. Cordell, *Macrophage colony-stimulating factor augments beta-amyloid-induced interleukin-1, interleukin-6, and nitric oxide production by microglial cells*. J Biol Chem, 1998. **273**(33): p. 20967-71.
- Murphy, G.M., Jr., et al., *Expression of macrophage colony-stimulating factor receptor is increased in the AbetaPP(V717F) transgenic mouse model of Alzheimer's disease*. Am J Pathol, 2000. **157**(3): p. 895-904. 20
- Kaku, M., et al., *Amyloid beta protein deposition and neuron loss in osteopetrotic (op/op) mice*. Brain Res Brain Res Protoc, 2003. **12**(2): p. 104-8.

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 キース・ビー・フィスター

アメリカ合衆国 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7 カリフォルニア州エメリービル、ポスト・オフィス・ボックス 8 0 9 7、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 アラン・エス・ワグマン

アメリカ合衆国 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7 カリフォルニア州エメリービル、ポスト・オフィス・ボックス 8 0 9 7、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 サイモン・ヌグ

アメリカ合衆国 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7 カリフォルニア州エメリービル、ポスト・オフィス・ボックス 8 0 9 7、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 マーティン・センジック

アメリカ合衆国 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7 カリフォルニア州エメリービル、ポスト・オフィス・ボックス 8 0 9 7、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ジェイムズ・サットン

アメリカ合衆国 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7 カリフォルニア州エメリービル、ポスト・オフィス・ボックス 8 0 9 7、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 マリオン・ヴィースマン

アメリカ合衆国 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7 カリフォルニア州エメリービル、ポスト・オフィス・ボックス 8 0 9 7、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド内

審査官 春日 淳一

(56)参考文献 国際公開第2005/073224(WO,A2)
国際公開第2003/082272(WO,A1)
特表2007-506777(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07D,A61K,A61P
CAplus,REGISTRY(STN)