

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年5月26日 (26.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/054652 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 261/20 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
 A61K 31/422 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
 A61K 31/4245 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
 A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
 A61K 31/433 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
 A61K 31/4709 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61K 31/4725 (2006.01) C07D 277/20 (2006.01)
 A61K 31/496 (2006.01) C07D 277/42 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/021136

(22) 国際出願日: 2005年11月17日 (17.11.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-334748

2004年11月18日 (18.11.2004) JP

特願 2005-226950 2005年8月4日 (04.08.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 松本 孝浩 (MATSUMOTO, Takahiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 郡正城 (KORI, Masakuni) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

宮崎 純一 (MIYAZAKI, Junichi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 清田 義弘 (KIYOTA, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

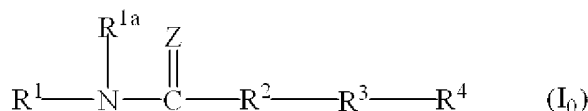
(51) 国際特許分類 [続葉有]:

C07D 285/08 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 413/12 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01) G01N 33/15 (2006.01)
 C07D 417/14 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)

[続葉有]

(54) Title: AMIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: アミド化合物



or sulfur; R¹ represents optionally substituted aryl or an optionally substituted heterocyclic group; R^{1a} represents hydrogen, an optionally substituted hydrocarbon group, hydroxy, etc.; R² represents optionally substituted piperidine-1,4-diyl or optionally substituted piperazine-1,4-diyl; R³ represents an optionally substituted group formed by removing two hydrogen atoms from a 5-membered aromatic heterocycle having 1-3 heteroatoms selected among nitrogen, oxygen, and sulfur, or represents -CO-, etc.; and R⁴ represents an optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group) or a salt of the compound.

(57) 要約: FAAH阻害剤およびそれを含有する脳血管障害の予防・治療剤、睡眠障害の予防・治療剤を提供する。該FAAH阻害剤は、式(I₀): (式中、Zは酸素または硫黄、R¹は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、R^{1a}は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ等を、R²は置換されていてもよいピペリジン-1,4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1,4-ジイルを、R³はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基、-CO-等を、R⁴は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。)で表される化合物またはその塩である。

WO 2006/054652 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告書

— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

アミド化合物

技術分野

- [0001] 本発明は、新規な脳・神経細胞保護剤、特に脳梗塞、脳出血、くも膜下出血などの脳血管障害、あるいは頭部外傷の予防および治療に有効な該保護剤に関する。

背景技術

- [0002] 脳血管障害は、日米欧において死因の第2～3位、また重症後遺症の原因の第1位を占める医療経済的損失の大きい疾患である。現在のところ、一部の脳塞栓症および脳血栓症患者に対して積極的原因治療(tPAなど)が行われているが、治療タイムウインドーの制限からその対象は患者全体の数パーセントにとどまっている。ほとんどの場合は、抗脳浮腫および再発・拡大抑制(抗血栓薬)を目的とした維持療法が施されるのみで根治、脳保護を目的とした有効な薬剤はない。

中枢神経系細胞が虚血ストレスに対して脆弱であることは良く認識されていることであり、脳虚血モデルを用いた基礎実験によると、神経細胞はわずか数分の虚血によっても不可逆的な障害を受けて死に至ると言われてきた。このことが脳卒中臨床の現場において大きな絶望感をもたらしてきたことは否めない。しかしながら近年、神経科学領域での精力的な研究により、虚血負荷時には個々の細胞レベルでの様々なストレス応答、神経細胞とグリア細胞間のクロストーク、さらにはプログラムされた細胞死など、解決できうる可能性を秘めた種々の側面が明らかにされてきており、より積極的な治療戦略の糸口に繋がるものとして大いに期待されている。しかしながら、現在までに各種の作用機序を有する開発品、例えばグルタメート拮抗薬、カルシウム拮抗薬、抗酸化剤などが多数試みられてきたが、ことごとく臨床試験に失敗している。日本国内においては、抗酸化剤であるラジカット/RADICUT(登録商標、三菱ウェルファーマ社)が承認されているが、本剤は海外で上市されておらず、ワールドワイドな脳保護薬は未だないのが現状である。

脳卒中患者の集中治療体制の充実にともない、臨床で有効性が見直された脳保護療法として脳低温療法がある。脳低温療法は、脳の温度(脳温)を32～35℃に低

下させて維持するというものであり、顕著な脳保護効果があることから次第に注目を浴びるようになっていく。しかし、本療法は集中治療施設と複数の医療スタッフの24時間集中管理が求められるので、一般的な治療法としての普及は難しい。

[0003] ところで、大麻活性成分である Δ 9-テトラヒドロカンナビノール(Δ 9-THC)の受容体としてカンナビノイドレセプターが1990年頃から同定されている。CB1レセプター(非特許文献1参照)、そのスプライス変異体CB1a(非特許文献2参照)、並びにCB2レセプター(非特許文献3参照)が現在まで知られている。ほぼ同じ頃に、CB1受容体の内因性リガンドとして、N-アラキドノイルエタノールアミン(アナンダミド)が豚脳より発見された(非特許文献4参照)。アナンダミドは、N-パルミトイルエタノールアミン、N-オレオイルエタノールアミンと同様N-アシル化エタノールアミンに属する。これらN-アシル化エタノールアミンを含む脂肪酸アミドは疼痛(非特許文献5および6参照)、摂食の調整(非特許文献7参照)、睡眠の促進(非特許文献8参照)等の生理作用を発揮することが明らかにされている。脂肪酸アミドの生合成、或いは分解経路は1980年頃から調べられている。まず、カルシウム依存性にトランスアシラーゼが、N-アシルフォスファチジルエタノールアミンアナンダミドを生成し(非特許文献9参照)、次いでフォスホリパーゼDにより、脂肪酸アミドが遊離される(非特許文献10参照)。脂肪酸アミドを対応する脂肪酸に加水分解し、その生理活性を消失させる酵素活性の存在は示唆されていたが、その実体は1990年代後半まで明らかでなかった。ラットよりオレアミドを加水分解する活性成分が精製され、cDNAがクローニングされた(非特許文献11参照)。遺伝子組換えで作製された酵素はオレアミド、アナンダミドを含む種々の脂肪酸アミドを加水分解し、脂肪酸アミドヒドロラーゼ(Fatty acid amide hydrolase; 以下、本明細書において「FAAH」と略することがある。)と名づけられた。脂肪酸アミドを生合成する酵素は十分に明らかにされていない。しかし、脂肪酸アミドが、カルシウム依存性、即ち、神経活動依存性に神経細胞より産生されること(非特許文献12参照)は治療薬開発において極めて意義深い。FAAHノックアウトマウスが作出され、また、FAAH阻害薬が見出され、FAAH阻害の生理的意義が明らかにされつつある。FAAHノックアウトマウスではアナンダミドを始め脳内脂肪酸アミドの含量が10から15倍上昇しているが、運動能、体重、体温は正常である。しかし、疼痛

反応性の低下が見られ、これは脳内脂肪酸アミド含量と相関していた(非特許文献13参照)。FAAH阻害剤としては、トリフルオロメチルケトン誘導体(非特許文献14参照)、アルファクトヘテロ環誘導体(非特許文献15参照)スルフォニルフルオロライド誘導体(非特許文献16参照)フルオロフォスフォネート誘導体(非特許文献17参照)アリルカルバメート誘導体(非特許文献18参照)が知られている。

この他にもFAAHやアナンダミドがさまざまな疾患に関与していることが報告されている。アルツハイマー患者の脳にFAAHが多いことが報告されている(非特許文献19参照)。アナンダミドを増やすことにより、抗パーキンソン作用を示すことがラットを用いた試験により明らかにされている(非特許文献20参照)。流産する女性でFAAHが減少することが報告されている(非特許文献21参照)。アナンダミドは、直腸ガンの増殖を抑えることが報告されている(非特許文献22参照)。FAAHノックアウトマウスは、大腸炎、結腸炎になりにくいことが報告されている(非特許文献23参照)。FAAH阻害薬が抗うつ・抗不安作用を示すことが報告されている(非特許文献24参照)。FAAHは、小腸に存在する満腹因子であるオレイルエタノールアミドの加水分解酵素であることが報告されている(非特許文献25参照)。FAAHは、ステアロイルエタノールアミドの加水分解酵素であり、ステアロイルエタノールアミドをネズミに投与すると摂食が抑制されることが報告されている(非特許文献26参照)。アナンダミドは、侵害受容体であるバニロイド受容体の作動薬であることから、FAAH阻害薬は、バニロイド受容体作動薬のような作用(例えば、頻尿・尿失禁予防治療作用間質性膀胱炎)も期待される(特許文献1参照)。

このように、FAAHがさまざまな疾患に関与していることが報告されているが、これまでのところFAAHが脳・神経細胞保護効果を有することを証明した報告は無い。

FAAHは、内因性の睡眠物質であるオレアマイドを加水分解する酵素であり、このためFAAH阻害薬は、オレアマイドの分解を抑制することにより睡眠を誘導する(特許文献2)。

特許文献1:特開平2002-202204号公報

特許文献2:US2003/0092734A

非特許文献1:Nature、1990年、346巻、561頁

非特許文献2:J. Biol. Chem.、1995年、270巻、3726頁

非特許文献3:Eur. J. Biochem.、1995年、232巻、54頁

非特許文献4:Science、1992年、258巻、1946頁

非特許文献5:Nature、1998年、394巻、277頁

非特許文献6:Pain、1998年、76巻、189頁

非特許文献7:Nature、2001年、414巻、209頁

非特許文献8:Science、1995年、268巻、1506頁

非特許文献9:J. Neurochem.、1983年、41巻、1303頁

非特許文献10:J. Neurochem.、1984年、42巻、1613頁

非特許文献11:Nature、1996年、384巻、83頁

非特許文献12:Nature、1994年、372巻、686頁

非特許文献13:Proc. Natl. Acad. Sci. USA、2001年、98巻、9371頁

非特許文献14:J. Am. Chem. Soc.、1996年、118巻、5938頁

非特許文献15:Proc. Natl. Acad. Sci. USA、2000年、97巻、5044頁

非特許文献16:Biochem. Biophys. Res. Commun.、1997年、231巻、217頁

非特許文献17:Biochem. Pharmacol.、1997年、53巻、255頁

非特許文献18:Nat. Med.、2003年、9巻、76頁

非特許文献19:The Journal of Neuroscience.、2003年、23巻、1136頁

非特許文献20:Neuropsychopharmacology.、2004年、29巻、1134頁

非特許文献21:J Clin Endocrinol Metab.、2004年、89巻、5168頁

非特許文献22:Gastroenterology.、2003年、125巻、677頁

非特許文献23:J Clin Invest.、2004年、113巻、1202頁

非特許文献24:Nature Medicine.、2003年、9巻、76頁

非特許文献25:Nature.、2001年、414巻、209頁

非特許文献26:FASEB Journal.、2004年、18巻、1580頁

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 現在、脳血管障害の治療は、ほとんどの場合X線CTまたはMRI画像診断などの

確定診断を待つて行う必要があり、そのことが治療タイムウインドーを制限している。従って、病型を選ばず、確定診断を必要としない新規な脳血管障害予防・治療手段の確立が切望されている。

本発明の主な目的は、安全で優れた脳血管障害の予防・治療剤を提供することである。

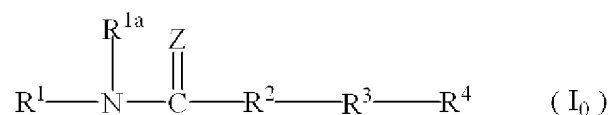
課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記の目的を達成するために、種々薬剤をラット脳虚血モデルを用いてその脳保護効果を検討している途上で、FAAH阻害薬が脳虚血ラットの梗塞体積を著しく縮小させることを確認し、脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害薬が、神経障害、特に脳梗塞、脳出血、くも膜下出血などの脳血管障害、あるいは頭部外傷の予防および治療に有効であることを見出した。さらに、本発明者らは、下記の式(I₀')およびその範囲内の式(I')で表される化合物またはその塩(以下、各々、化合物(I₀')および化合物(I')と称する場合がある。)が、FAAH阻害活性を有し、脳・神経細胞保護剤として有用であること、また、化合物(I₀')は睡眠障害の予防または治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。なお、化合物(I₀')および化合物(I')のうち、式(I₀)および式(I)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I₀)および化合物(I)と称する場合がある。)は新規化合物である。本明細書中、化合物(I₀), 化合物(I₀'), 化合物(I)および化合物(I')をまとめて、本発明の化合物と称する場合がある。

すなわち、本発明は、

(1) 式(I₀):

[化1]

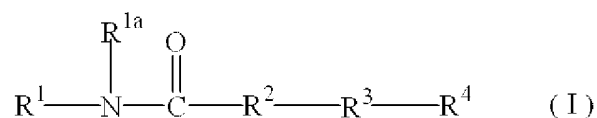


(式中、Zは酸素または硫黄、R¹は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、R^{1a}は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよい5～7員飽和環状アミノを、R²は置

換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイルを、 R^3 はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-$ を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。ただし、 R^3 が $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-$ である場合、 R^1 はベンゾイソオキサゾリルである)で表される化合物(ただし、 $\text{N}-(4\text{-フルオロフェニル})-4-[5-(4\text{-フルオロフェニル})-4\text{-ピリジン-4-イル}-1\text{H-ピラゾール-3-イル}]$ ピペリジン-1-カルボキサミド、 $\text{N-フェニル}-4-\{4-[3-(\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}]-1\text{H-イミダゾール-2-イル}\}$ ピペラジン-1-カルボキサミドおよび $4-[4-(4\text{-メチルフェニル})-5-(2-\{[2-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピリミジン-4-イル}]メチル\})\text{ピリミジン-5-イル})-1\text{H-イミダゾール-1-イル}]-\text{N}-[3-(\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}]$ ピペリジン-1-カルボキサミドは除く)またはその塩、

(2)式(I):

[化2]

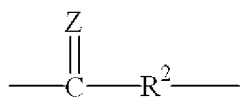


(式中、 R^1 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、 R^{1a} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよい5~7員飽和環状アミノを、 R^2 は置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイルを、 R^3 はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-$ を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。ただし、 R^3 が $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-$ である場合、 R^1 はベンゾイソオキサゾリルである)で表される化合物(ただし、 $\text{N}-(4\text{-フルオロフェニル})-4-[5-(4\text{-フルオロフェニル})-4\text{-ピリジ}$

ン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド、N-フェニル-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピペラジン-1-カルボキサミドおよび4-[4-(4-メチルフェニル)-5-(2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]メチル}ピリミジン-5-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミドは除く)またはその塩、

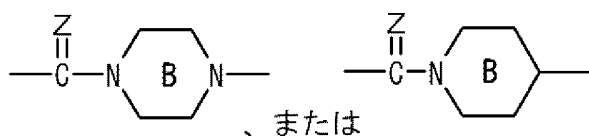
(3)式:

[化3]



で示される部分が、

[化4]



(式中、環Bは、それぞれ1以上の置換基で置換されていてもよいピペリジンまたはピペラジンを表す。)で示される部分である上記(1)記載の化合物、

(4)R²がピペラジン-1, 4-ジイルである上記(1)記載の化合物、

(5)R³が、さらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基である上記(1)記載の化合物、

(6)R⁴が、置換されていてもよいフェニルまたは炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む、置換されていてもよい5~6員複素環基である上記(1)記載の化合物、

(7)R³がチアゾールまたはチアジアゾールから2個の水素を除いて形成される基であり、R⁴が、置換されていてもよいフェニルまたは炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む、置換されていてもよい5~6員複素環基である上記(1)記載の化合物、

- (8) N-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
- 4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩、
- 4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
- 4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリダジン-1-カルボキサミド、
- 4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
- N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド、
- N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド、
- 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
- 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
- 4-[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
- 4-[4-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
- 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
- 4-[4-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
- 4-[4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(4-(3-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}ピペラジン-1-カルボキサミド、

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、または

4-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドである上記(1)記載の化合物、

(9) 上記(1)記載の化合物のプロドラッグ、

(10) 上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグからなる医薬、

(11) 上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグを含有する脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害剤、

(12) 上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグの脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害剤の製造における使用、

(13) 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害の必要な哺乳動物に有効量の上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害方法、

(14) 上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグを含有する脳・神経細胞保護剤、

(15) 上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグの脳・神経細胞保護剤製造における使用、

(16) 脳・神経細胞の保護が必要な哺乳動物に有効量の上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における

脳・神経細胞の保護方法、

(17) 上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグを含有する脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療剤、

(18) 上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグの脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療剤製造における使用、

(19) 脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療が必要な哺乳動物に有効量の上記(1)記載の化合物または上記(8)記載のプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療方法、

(20) 上記(1)記載の化合物または上記(8)記載のプロドラッグを含有する、抗癌剤による悪心、吐き気もしくは嘔吐；癌もしくは感染症における拒食もしくは悪液質の食欲不振；多発性硬化症による痙攣、疼痛、振戦、眼振もしくは夜尿；神経因性疼痛；慢性疼痛；ハンチントン舞踏病；ツレット症候群；ジスキネジア；運動機能障害；喘息；緑内障；アレルギー；炎症；癲癇；自己免疫疾患；下痢；肥満；睡眠障害；うつ；不安；精神疾患；クローン病；アルツハイマー病；間質性膀胱炎；AIDS；大腸炎；結腸炎；結腸癌；直腸癌；高トリグセリド血症；高脂血症；糖尿病；動脈硬化症またはパーキンソン病の予防・治療剤あるいは避妊薬、

(21) 上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグの、抗癌剤による悪心、吐き気もしくは嘔吐；癌もしくは感染症における拒食もしくは悪液質の食欲不振；多発性硬化症による痙攣、疼痛、振戦、眼振もしくは夜尿；神経因性疼痛；慢性疼痛；ハンチントン舞踏病；ツレット症候群；ジスキネジア；運動機能障害；喘息；緑内障；アレルギー；炎症；癲癇；自己免疫疾患；下痢；肥満；睡眠障害；うつ；不安；精神疾患；クローン病；アルツハイマー病；間質性膀胱炎；AIDS；大腸炎；結腸炎；結腸癌；直腸癌；高トリグセリド血症；高脂血症；糖尿病；動脈硬化症またはパーキンソン病の予防・治療剤あるいは避妊薬の製造における使用、

(22) 哺乳動物に有効量の上記(1)記載の化合物または上記(9)記載のプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における抗癌剤による悪心、吐き気もしくは嘔吐；癌もしくは感染症における拒食もしくは悪液質の食欲不振；多発性硬化症

による痙攣、疼痛、振戦、眼振もしくは夜尿；神経因性疼痛；慢性疼痛；ハンチントン舞踏病；ツレット症候群；ジスキネジア；運動機能障害；喘息；緑内障；アレルギー；炎症；癲癇；自己免疫疾患；下痢；肥満；睡眠障害；うつ；不安；精神疾患；クローン病；アルツハイマー病；間質性膀胱炎；AIDS；大腸炎；結腸炎；結腸癌；直腸癌；高トリグセリド血症；高脂血症；糖尿病；動脈硬化症またはパーキンソン病の予防・治療方法あるいは避妊方法、

(23) 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物を含有する脳・神経細胞保護剤、

(24) 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物の脳・神経細胞保護剤製造における使用、

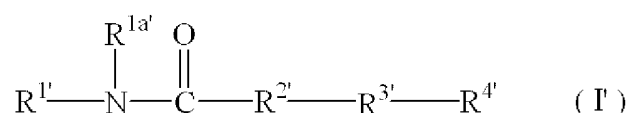
(25) 哺乳動物に有効量の脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物を投与することを特徴とする当該哺乳動物における脳・神経細胞の保護方法、

(26) 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有するピペラジン系化合物を含有する脳・神経細胞保護剤、

(27) 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物を含有する脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療剤、

(28) 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物が式(I'):

[化5]



(式中、 R^1 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、 $\text{R}^{1a'}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよい5～7員飽和環状アミノを、 $\text{R}^{2'}$ は置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイルを、 $\text{R}^{3'}$ はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基、 ---CO--- 、 ---CO---O--- または ---CO---NH--- を、 $\text{R}^{4'}$ は置換されていてもよい炭化水素基

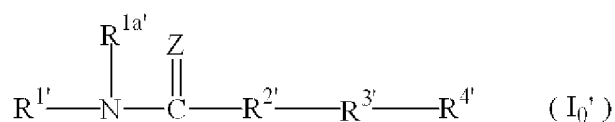
または置換されていてもよい複素環基を示す。)で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグである上記(14)記載の脳・神経細胞保護剤、

(29)脂肪酸アミドを、極性基を有する樹脂に吸着させることを特徴とする、脂肪酸アミドヒドロラーゼ活性または脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性の測定方法、

(30)極性基を有する樹脂を含有することを特徴とする、脂肪酸アミドヒドロラーゼ活性または脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性の測定キット、

(31)式(I₀[']):

[化6]



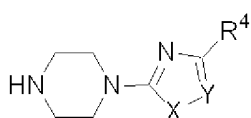
(式中、Zは酸素または硫黄、R^{1'}は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、R^{1a'}は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよい5～7員飽和環状アミノを、R^{2'}は置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイルを、R^{3'}はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基、-CO-、-CO-O-または-CO-NH-を、R^{4'}は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。)で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有する睡眠障害の予防または治療剤、

(32)上記(31)記載の式(I₀['])で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの睡眠障害の予防または治療剤製造における使用、

(33)睡眠障害の予防または治療に必要な哺乳動物に、有効量の上記(31)記載の式(I₀['])で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における睡眠障害の予防または治療方法、

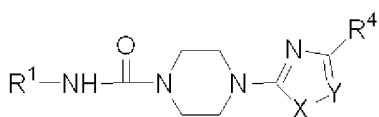
(34)式:

[化7]



(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基をXは酸素原子または硫黄原子を、Yは窒素原子または炭素原子を示す。)で表される化合物またはその塩をウレア化することを特徴とする式:

[化8]



(式中、 R^1 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、その他の記号は上記と同意義である。)で表される化合物またはその塩の製造方法などを提供するものである。

発明の効果

- [0006] 本発明の化合物は、脳・神経細胞保護効果、特に脳血管障害や頭部外傷に際しての脳・神経細胞保護効果を有する。したがって、本発明の化合物は、脳細胞・神経細胞を細胞傷害から保護することが予防・治療上有効な疾患、好ましくは脳血管障害や頭部外傷の予防・治療に有用である。また、該化合物は優れたFAAH阻害活性を有し、睡眠障害の予防・治療に有用である。

図面の簡単な説明

- [0007] [図1]ラット脳虚血モデルにおける脳梗塞容積に及ぼす化合物A投与の効果を示す図である。虚血再灌流の直後および2、4、6時間後に化合物Aを投与したラットにおける2日後の脳梗塞容積をそれぞれ示す。図中、*はStudent t-testにより、溶媒投与群に対して $p < 0.05$ であることを示す。

発明を実施するための最良の形態

- [0008] 本発明は、脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる脳・神経細胞保護剤に関する。ここで「脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物」とは、脂肪酸アミドヒドロラーゼの活性を直接的もしくは間接的に低下させる物質をいう。また、「脳・神経細胞保護」とは、細胞傷害を受けた、あるいは受けるおそれのある

脳細胞および／または神経細胞が細胞死に至るのを阻止する(もしくは少なくとも遅延させる)作用をいい、細胞傷害の原因等には特に制限されない。本明細書中、脂肪酸アミドヒドロラーゼとは、脂肪酸アミド(例、アナンダミド等のN-アシル化エタノールアミン)を対応する脂肪酸に加水分解する酵素をいう。

[0009] 上記式(I₀)、(I₀['])、(I)および(I['])において、R¹およびR^{1'}は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、R^{1a}およびR^{1a'}は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよい5～7員飽和環状アミノを、R²およびR^{2'}は置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイルを、R³およびR^{3'}はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基、-CO-、-CO-O-または-CO-NH-を、R⁴およびR^{4'}は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

[0010] R¹またはR^{1'}で示される「アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール等が用いられる。

当該「アリール」は、置換可能な位置に置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。ここで、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なってもよい。かかる置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化あるいはヒドロキシ化、オキシ化されていてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等のヒドロキシ化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、2-オキソプロピル、2-オキソブチル基などのオキシ化されていてもよいC₁₋₆アルキ

ル基等)、ハロゲン化されていても良い低級アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等)、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等のモノーC₁₋₆アルキルアミノ基等)、ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジーC₁₋₆アルキルアミノ基等)、低級アルキルー低級アルキルカルボニルアミノ基(たとえば、N-メチルアチセル基など)、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルキルーカルボニル基等)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシーカルボニル基等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基等)、ジー低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基等)、アリールカルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等のC₆₋₁₀アリールーカルバモイル基等)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等)、アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC₆₋₁₀アリールオキシ基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ基等)、5-6員複素環(イミダゾリル基など)等が挙げられる。

- [0011] R¹またはR^{1'}で示される「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種の1ないし4個(好ましくは1ないし3個)のヘテロ原子を含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の(単環式ないし3環式、好ましくは単環式または2環式)複素環基等が挙げられる。例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-, 4-または5-オキサゾリル、3-, 4-または5-イソオキサゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、2-, 4-または5-イミダゾリ

ル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、1,2, 3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基;例えば2-, 3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-, 4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジノ、2-, 3-または4-ピペリジニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基;例えばインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、イソオキサゾロピリジニル、ベンゾチエニル、1, 1-ベンゾチエニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキノリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、ジヒドロインドリル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾフリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基(好ましくは、上記の5ないし6員環が炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし6員環基1ないし2個と縮合して形成される基)等が用いられる。なかでも、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし7員(好ましくは5または6員)の複素環とベンゼン環が縮合した2環性複素環基が好ましい。

- [0012] 当該「複素環基」は、置換可能な位置に置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。ここで、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なっていてよい。かかる置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化あるいはヒドロキシ化、オキシ化されていても良い低

級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等のヒドロキシ化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、2-オキソプロピル、2-オキソブチル基などのオキソ化されていてもよいC₁₋₆アルキル基)、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等)、低級アルキニル基(例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等のC₂₋₆アルキニル基等)、低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等のC₂₋₆アルケニル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₁アラルキル基等)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等、好ましくはフェニル基等)、低級アルコキシ基(例えばメキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等)、アリールオキシ基(例えば、フェノキシ等のC₆₋₁₀アリールオキシ基等)、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル;アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC₁₋₆アルキル-カルボニル基等)、アリールカルボニル(例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等のC₆₋₁₀アリール-カルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ;アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等のC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基等)、アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等のC₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ基等)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基等)、アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等のC₇₋₁₁アラルキルオキシカルボニル基等)、カルバモイル基、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ-低級アルキル基(例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ-C₁₋₄アルキル基等)、オキシ基、アミノ基、イミノ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノ-C₁₋₄アルキル

アミノ基等)、ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等のジ-C₁₋₄アルキルアミノ基等)、低級アルキル-低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、N-メチルアセチル基など)、ハロゲン化されていても良い低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基など)、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基(例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジヒドロピリジニル、ピリジニル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ基等)、アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃アルキレンジオキシ基等)、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基(例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等のモノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基等)、ジアルキルスルファモイル基(例えば、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等のジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基等)、アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ基等)、アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC₆₋₁₀アリールチオ基等)、低級アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等のC₁₋₆アルキルスルフィニル基等)、アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC₆₋₁₀アリールスルフィニル基等)、低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル基等)、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC₆₋₁₀アリールスルホニル基等)等が挙げられる。

[0013] R^{1a}およびR^{1a'}で示される「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、単

環式飽和炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、炭素数1ないし16個のものが好ましい。具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基およびアリール基等が用いられる。

「アルキル基」としては、例えば低級アルキル基等が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等が用いられる。

「アルケニル基」としては、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニルおよびイソブテニル等のC₂₋₆アルケニル基等が用いられる。

「アルキニル基」としては、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギルおよび1-プロピニル等のC₂₋₆アルキニル基等が用いられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等が用いられる。

「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリルおよび2-アンスリル等のC₆₋₁₄アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が用いられる。

- [0014] 当該「炭化水素基」は、置換可能な位置に置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。ここで、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。かかる置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基等)、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペン

チルオキシ、ヘキシルオキシ等のC₁₋₆ アルコキシ基等)、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等のモノーC₁₋₆ アルキルアミノ基等)、ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジーC₁₋₆ アルキルアミノ基等)、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆ アルキルカルボニル基等)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等のC₁₋₆ アルコキシカルボニル基等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノーC₁₋₆ アルキルカルバモイル基等)、ジー低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジーC₁₋₆ アルキルカルバモイル基等)、アリールカルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等のC₆₋₁₀ アリールカルバモイル基等)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀ アリール基等)、アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC₆₋₁₀ アリールオキシ基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ基等)、オキソ基等が挙げられる。

- [0015] R^{1a}およびR^{1a'}で示される「置換されていてもよいアルコキシ」の「アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC₁₋₆ アルコキシが挙げられ、該「アルコキシ」が有していてもよい置換基としては、上記「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

R^{1a}およびR^{1a'}で示される「置換されていてもよいC₆₋₁₄ アリールオキシ」の「アリールオキシ」としては、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC₆₋₁₄ アリールオキシが挙げられ、該「アリールオキシ」が有していてもよい置換基としては、上記R¹で示される「置換されていてもよいアリール」の「アリール」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

- [0016] R^{1a}およびR^{1a'}で示される「置換されていてもよいアミノ」としては、アミノ、モノーC₁₋₆

アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ-C₆₋₁₄ アリールアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ジ-C₆₋₁₄ アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等)およびアシルアミノが挙げられる。

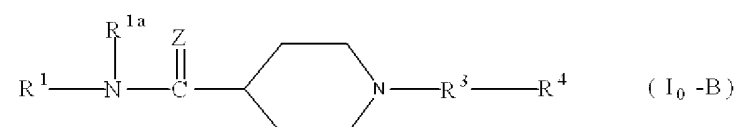
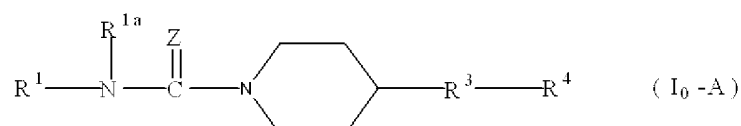
アシルアミノとしては、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ等のC₁₋₆ アルキル-カルボニルアミノが挙げられる。

- [0017] R^{1a}およびR^{1a'}で示される「置換されていてもよい5～7員飽和環状アミノ」の「5～7員飽和環状アミノ」としては、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし7員の環状アミノ基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼピニル等の5～7員環状アミノ基が挙げられる。

該「5～7員飽和環状アミノ」が有していてもよい置換基としては、上記「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

- [0018] 上記R²またはR^{2'}で示される「置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイル」または「置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイル」が有していてもよい置換基としては、例えば、上記R¹で示される「置換されていてもよいアリール」の「アリール」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。なお、R²またはR^{2'}が「置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイル」である場合、その向きは、例えば、次の化学式で示すように、どちらの向きであってもよいが、特に前者(すなわちI₀-A)がより好ましい。

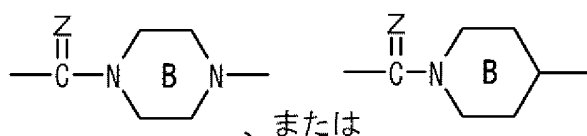
[化9]



すなわち、式： $-C(=Z)-R^2-$ で表される部分としては、

式：

[化10]



(式中、環Bは、それぞれ、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよい C_{1-6} アシルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) C_{1-6} アシルアミノ、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよい C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよい C_{1-6} アルケニル、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよい C_{1-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、カルボキシ、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミド、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン化またはオキシ化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトリル、2-オキソピロリジン-1-イルおよび2-オキソプロピルからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいピペリジンまたはピペラジンを表す。)で示される部分が好ましい。

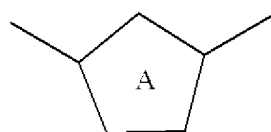
- [0019] 上記 R^3 または $R^{3'}$ で示される「さらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基」の「窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基」としては、例えばチオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール等の5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基が挙げられる。具体的には、チオフェン-2,

5-ジイル、チオフェン-2, 4-ジイル、チオフェン-2, 3-ジイル、フラン-2, 5-ジイル、フラン-2, 4-ジイル、フラン-2, 3-ジイル、ピロール-2, 5-ジイル、ピロール-2, 4-ジイル、ピロール-2, 3-ジイル、ピロール-3, 4-ジイル、オキサゾール-2, 5-ジイル、オキサゾール-2, 4-ジイル、オキサゾール-4, 5-ジイル、イソオキサゾール-3, 5-ジイル、イソオキサゾール-4, 5-ジイル、イソオキサゾール-3, 4-ジイル、チアゾール-2, 5-ジイル、チアゾール-2, 4-ジイル、チアゾール-4, 5-ジイル、イソチアゾール-3, 5-ジイル、イソチアゾール-4, 5-ジイル、イソチアゾール-3, 4-ジイル、イミダゾール-2, 5-ジイル、イミダゾール-2, 4-ジイル、イミダゾール-4, 5-ジイル、ピラゾール-3, 5-ジイル、ピラゾール-4, 5-ジイル、ピラゾール-3, 4-ジイル、1, 2, 3-オキサジアゾール-4, 5-ジイル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3, 5-ジイル、1, 2, 5-オキサジアゾール-3, 4-ジイル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2, 5-ジイル、1, 2, 3-チアジアゾール-4, 5-ジイル、1, 2, 4-チアジアゾール-3, 5-ジイル、1, 2, 5-チアジアゾール-3, 4-ジイル、1, 3, 4-チアジアゾール-2, 5-ジイル、1, 2, 3-トリアゾール-4, 5-ジイル、1, 2, 4-トリアゾール-3, 5-ジイルなどが挙げられ、中でも1,2,4-チアジアゾール、1,3-チアゾール、1,3-オキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール等が好ましく用いられる。

[0020] また、これらの「窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基」は、置換可能な位置に置換基を有していてもよく、このような置換基としては炭化水素基、アリール基、複素環基、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、アルキルオキシ、ジアルキルアミノ、モノアルキルアミノ、アリールアミノ、アシルアミノ、ニトロ、メルカプト、アルキルチオなどが挙げられる。

[0021] R^3 または $R^{3'}$ で表される、かかる2価の基としては、置換基を有していてもよい、式：

[化11]



(式中、環Aは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環を表す。)

で表される2価の基が好ましい。

[0022] R^4 または $R^{4'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、上記 R^{1a} または $R^{1a'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と同様のものが挙げられる。なかでもフェニルが好ましい。また、 R^4 または $R^{4'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、上記 R^{1a} または $R^{1a'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示したものと同様のものが挙げられ、置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

[0023] R^4 または $R^{4'}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、上記 R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のものが挙げられる。また、 R^4 または $R^{4'}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、上記 R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。なかでも、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む、置換されていてもよい5～6員複素環基が好ましい。該「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」は、置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合各置換基は同一または異なってもよい。

[0024] 式(I₀)、式(I₀'), 式(I)または式(I')で表される化合物として特に好ましくは、
 N-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
 4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩、
 4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、

4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアゾール-5-イル)-N-ピリダジン-1-カルボキサミド、

4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド、

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド、

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(3-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(3-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、

4-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(4-(3-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}ピペラジン-1-カルボキサミド、

N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、および
4-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドが挙げられる。

[0025] 式(I₀)、式(I₀')、式(I)または式(I')で表される化合物の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等)等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[0026] 化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明の化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')に変化する化合物をいう。

化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')のプロドラッグとしては、化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、本発明の化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等);化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')のヒドロキシル基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')のヒドロキシル基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等);等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本発明の化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')から製造することができる。

また、化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で本発明の化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')に変化するものであってもよい。

[0027] 化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物

(I_0)、(I_0')、(I)または(I')に包含される。例えば、化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)によりそれぞれを単品として得ることができる。

化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')は、結晶であつてもよく、結晶形が単一であつても結晶形混合物であつても化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')は、溶媒和物(例えば、水和物等)であつても、無溶媒和物であつてもよく、いずれも化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')に包含される。

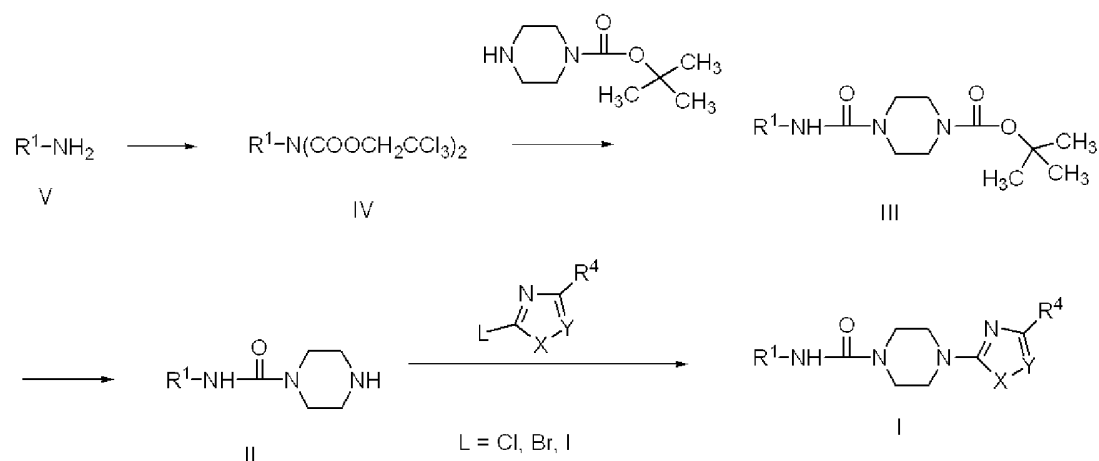
同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識された化合物も、化合物(I_0)、(I_0')、(I)および(I')に包含される。

[0028] 下記に化合物(I_0)、(I_0')、(I)または(I')の製造方法を説明する。ここでは、 R^2 がピペラジーン-1, 4-ジイルあるいはピペリジン-1, 4-ジイルである化合物(I)または(I_0)について、具体的に説明しているが、他のものもこれに準じて容易に製造することができる。

[製造方法1]

本発明の化合物(I)は、例えば、次のスキーム:

[化12]



[式中、Xは、酸素原子または硫黄原子を示し、Yは、窒素原子または炭素原子を示し、他の記号は上記と同意義である。]で表される製造方法1または、これに準ずる方法によって製造することができる。

[0029] 当該スキームに従って、まず、化合物(V)を2, 2, 2-トリクロロエトキシカルバメート化反応に付し、化合物(IV)を製造する。

2, 2, 2-トリクロロエトキシカルバメート化反応は、常法に従い、塩基と2, 2, 2-トリクロロエチル クロロホーメートの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

塩基と該ハライドの使用量は、それぞれ化合物(V)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類;クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類;トルエンなどの芳香族炭化水素類;N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(V)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物(IV)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。また、化合物(IV)は、単離せずにつぎの反応に用いてもよい。

[0030] ついで、化合物(IV)をウレア化して、化合物(III)を製造する。

この反応は、常法に従い、塩基とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類;クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類;トルエンなどの芳香族炭化水素類;N

, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(IV)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃ないし200℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。

こうして得られる化合物(III)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。また、化合物(III)は、単離せずにつぎの反応に用いてもよい。

[0031] ついで、化合物(III)のtert-ブトキシカルボニル基を除去して、化合物(II)を製造する。

この反応は、常法に従い、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で、酸を作用させることにより行われる。

酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などがあげられる。酸の使用量は、それぞれ化合物(III)に対して好ましくは、約1ないし約100モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノールなどのアルコール類;テトラヒドロフランなどのエーテル類;クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類;トルエンなどの芳香族炭化水素類;N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば化合物(III)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。

こうして得られる化合物(II)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0032] ついで、化合物(II)を置換反応に付し、化合物(I)を製造する。

置換反応は、常法に従い、塩基とハライドの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

塩基とハライドの使用量は、それぞれ化合物(II)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；トルエンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(II)に対し、1ないし100容量倍である。

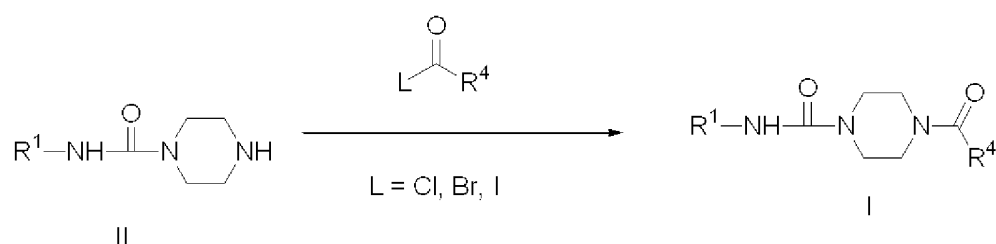
反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0033] [製造方法2]

化合物(I)は、例えば、次のスキーム：

[化13]



[式中、各記号は上記と同意義である。]

で表される製造方法2または、これに準ずる方法によって製造することができる。

化合物(II)をアシル反応に付し、化合物(I)を製造する。

アシル反応は、常法に従い、塩基とアシルハライドの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

アシルハライドとしては、アシルクロライド、アシルブロマイド、アシルアイオダイド、などが挙げられる。

塩基とアシルハライドの使用量は、それぞれ化合物(II)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；トルエンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(II)に対し、1ないし100容量倍である。

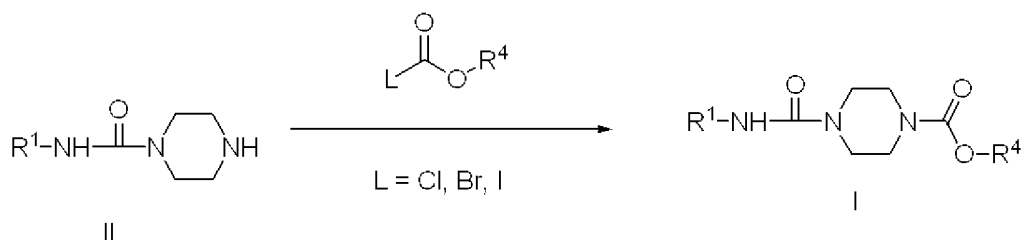
反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0034] [製造方法3]

化合物(I)は、例えば、次のスキーム：

[化14]



[式中、各記号は上記と同意義である。]

で表される製造方法3または、これに準ずる方法によって製造することができる。

化合物(II)をアシル反応に付し、化合物(I)を製造する。

置換反応は、常法に従い、塩基とアシルハライドの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

アシルハライドとしては、アシルクロライド、アシルブロマイド、アシルアイオダイド、な

どが挙げられる。

塩基とアシルハライドの使用量は、それぞれ化合物(II)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

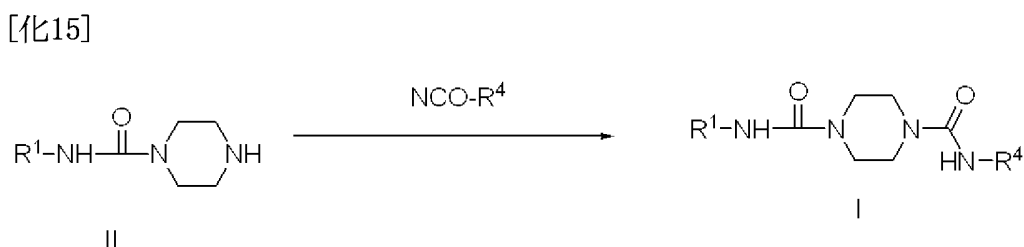
反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；トルエンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(II)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約 -50°C ないし約 250°C 、好ましくは 0°C ないし 120°C である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0035] [製造方法4]

化合物(I)は、例えば、次のスキーム:



〔式中、各記号は上記と同意義である。〕

で表される製造方法4または、これに準ずる方法によって製造することができる。

化合物(II)をウレア化反応に付し、化合物(I)を製造する。

ウレア化反応は、常法に従い、塩基とイソシアネートの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

イソシアネートとしては、アリールイソシアネート、ヘテロアリールイソシアネート、アルキルイソシアネートなどが挙げられる。

塩基とイソシアネートの使用量は、それぞれ化合物(II)に対して好ましくは、約1な

いし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；トルエンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(II)に対し、1ないし100容量倍である。

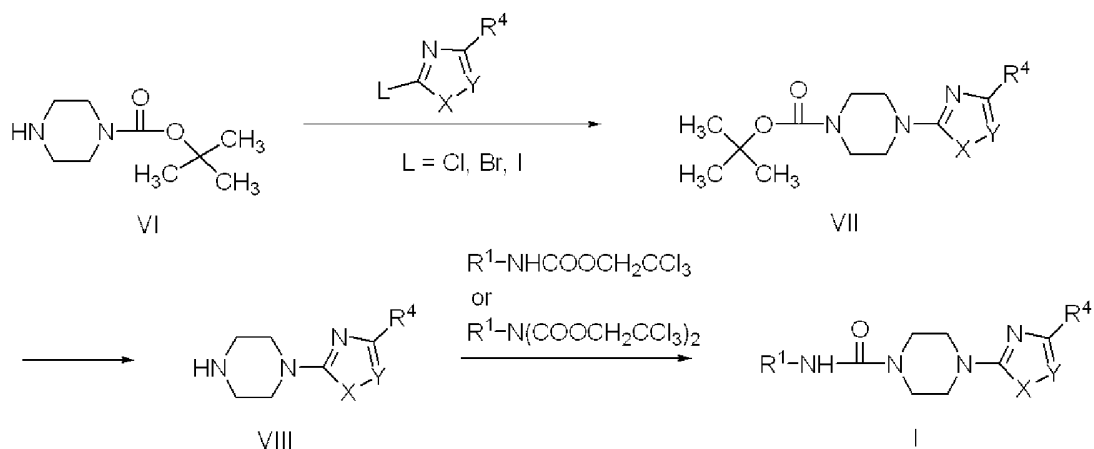
反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0036] [製造方法5]

化合物(I)は、例えば、次のスキーム：

[化16]



[式中、各記号は上記と同意義である。]

で表される製造方法5または、これに準ずる方法によって製造することができる。

製造方法5に従って、まず、化合物(VI)を置換反応に付し、化合物(VII)を製造する。

置換反応は、常法に従い、塩基とハライドの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

塩基とハライドの使用量は、それぞれ化合物 (VI) に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類;クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類;トルエンなどの芳香族炭化水素類;N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(VI)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約36時間である。こうして得られる化合物(VII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。また、化合物(VII)は、単離せずにつぎの反応に用いてもよい。

[0037] ついで、化合物(VII)のtert-ブトキシカルボニル基を除去して、化合物(VIII)を製造する。

この反応は、常法に従い、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で酸を作用させることにより行われる。

酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などがあげられる。酸の使用量は、それぞれ化合物(VII)に対して好ましくは、約1ないし約100モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノールなどのアルコール類;テトラヒドロフランなどのエーテル類;クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類;トルエンなどの芳香族炭化水素類;N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば化合物(VII)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。

こうして得られる化合物(VIII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。また、化合物(VIII)は、単離せずにつぎの反応に用いてもよい。

[0038] ついで、化合物(VIII)をウレア化して、化合物(I)を製造する。

この反応は、常法に従い、塩基と2, 2, 2-トリクロロエトキシカルバメートの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；トルエンなどの芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(VIII)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃ないし200℃である。

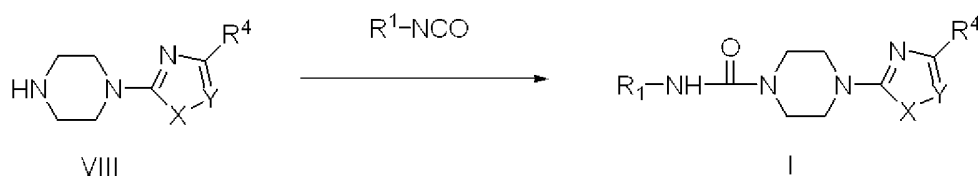
反応時間は、通常、約0.5ないし約36時間である。

こうして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0039] [製造方法6]

化合物(I)は、例えば、次のスキーム：

[化17]



[式中、各記号は上記と同意義である。]

で表される製造方法6または、これに準ずる方法によって製造することができる。

化合物(VIII)をウレア化反応に付し、化合物(I)を製造する。

ウレア化反応は、常法に従い、塩基とイソシアネートの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

塩基とイソシアネートの使用量は、それぞれ化合物(VIII)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；トルエンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(VIII)に対し、1ないし100容量倍である。

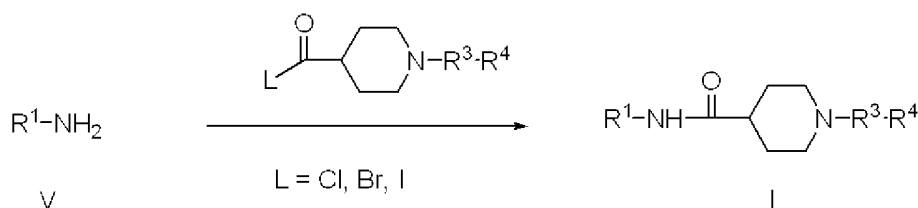
反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0040] [製造方法7]

化合物(I)は、例えば、次のスキーム：

[化18]



[式中、各記号は上記と同意義である。]

で表される製造方法7または、これに準ずる方法によって製造することができる。

化合物(V)をアシル反応に付し、化合物(I)を製造する。

置換反応は、常法に従い、塩基とアシルハライドの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピル

エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

アシルハライドとしては、アシルクロライド、アシルブロマイド、アシルアイオダイド、などが挙げられる。

塩基とアシルハライドの使用量は、それぞれ化合物(V)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；トルエンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(II)に対し、1ないし100容量倍である。

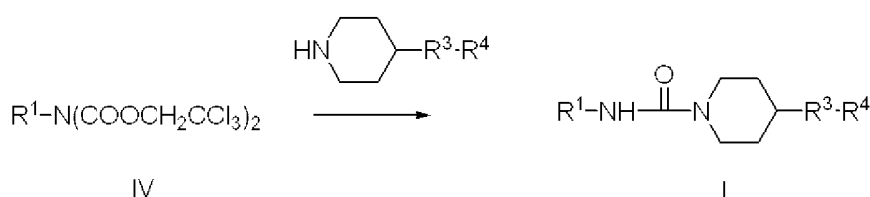
反応温度は、通常約 -50°C ないし約 250°C 、好ましくは 0°C ないし 120°C である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0041] [製造方法8]

化合物(I)は、例えば、次のスキーム:

[化19]



〔式中、各記号は上記と同意義である。〕

で表される製造方法8または、これに準ずる方法によって製造することができる。

化合物(IV)をウレア化して、化合物(I)を製造する。

この反応は、常法に従い、塩基とピペリジン誘導体の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げ

られる。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；トルエンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(IV)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約－50℃ないし200℃である。

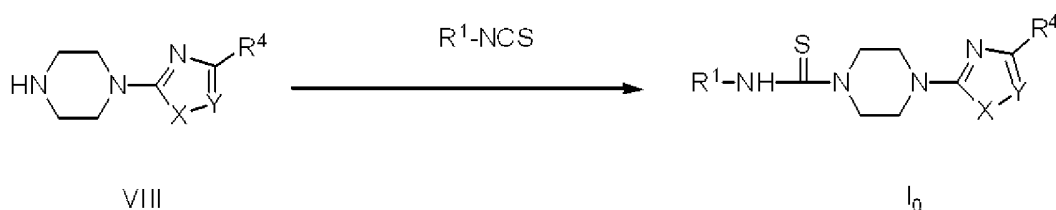
反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。

こうして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0042] [製造方法9]

化合物(I₀)は、例えば、次のスキーム：

[化20]



[式中、各記号は上記と同意義である。]

で表される製造方法9または、これに準ずる方法によって製造することができる。

化合物(VIII)をチオウレア化反応に付し、化合物(I₀)を製造する。

ウレア化反応は、常法に従い、塩基とチオイソシアネートの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

塩基とチオイソシアネートの使用量は、それぞれ化合物(VIII)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；トルエンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(VIII)に対し、1ないし100容量倍である。

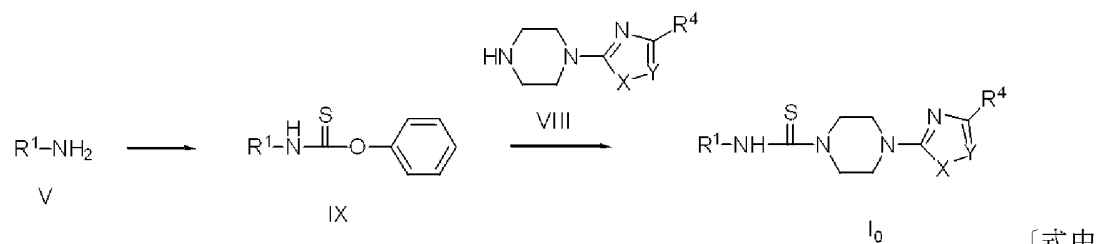
反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物(I₀)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0043] [製造方法10]

化合物(I₀)は、例えば、次のスキーム：

[化21]



[式中

、各記号は上記と同意義である。]

で表される製造方法10または、これに準ずる方法によって製造することができる。

当該スキームに従って、まず、化合物(V)をチオカルバメート化反応に付し、化合物(IX)を製造する。

チオカルバメート化反応は、常法に従い、塩基とフェニル クロロチオカルボネートの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

塩基とフェニル クロロチオカルボネートの使用量は、それぞれ化合物(V)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル

類;クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類;トルエンなどの芳香族炭化水素類;N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(V)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃ないし約250℃、好ましくは0℃ないし120℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。こうして得られる化合物(IV)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。また、化合物(IX)は、単離せずにつぎの反応に用いてもよい。

[0044] ついで、化合物(IX)をチオウレア化して、化合物(I₀)を製造する。

この反応は、常法に従い、塩基と化合物(VIII)の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。

塩基と化合物(VIII)の使用量は、それぞれ化合物(IX)に対して好ましくは、約1ないし約5モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類;クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類;トルエンなどの芳香族炭化水素類;N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物(IX)に対し、1ないし100容量倍である。

反応温度は、通常約-50℃ないし200℃である。

反応時間は、通常、約0.5ないし約24時間である。

こうして得られる化合物(I₀)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

[0045] 下記の実施例において示される通り、FAAH阻害活性を有する化合物の投与によ

り脳虚血モデルにおける梗塞体積が顕著に縮小することから、FAAH阻害活性を有する化合物は、脳・神経細胞保護効果、特に脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷に際しての脳・神経細胞保護効果を有する。したがって、FAAH阻害活性を有する化合物は、脳細胞・神経細胞を細胞傷害から保護することが予防・治療上有効な疾患、好ましくは脳血管障害(例、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血など)、頭部外傷および脊髄損傷等の予防・治療に有用である。さらに、本発明化合物がその予防、治療に有用であると考えられる疾患として、同様に脳・神経細胞の障害に起因する、心停止後蘇生時の脳障害、脳手術前および後の脳機能低下、低酸素症、低血糖、脳または脊髄の外傷、薬物中毒、ガス中毒、糖尿病、抗腫瘍剤投与、アルコール等による神経系の障害、アルツハイマー病等の老年性痴呆症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、プリオン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、不安、うつ、睡眠障害、摂食障害、肥満、頻尿、尿失禁、間質性膀胱炎、クローン病、大腸炎、結腸炎、結腸癌、大腸癌、避妊あるいはAIDSが挙げられるが、これらに限定されない。かかるFAAH阻害活性を有する化合物として特に好ましくは、ピペラジン系化合物ならびに化合物(I')またはその塩あるいはそのプロドラッグ(以下、本発明の化合物と略記する場合がある)である。

一方、本発明の化合物(I')はFAAH阻害作用を有するので、上記の公知の知見から、抗癌剤による悪心、吐き気もしくは嘔吐;癌もしくは感染症(例、AIDSなど)における拒食もしくは悪液質の食欲不振;多発性硬化症による痙攣、疼痛、振戦、眼振もしくは夜尿;神経因性疼痛;慢性疼痛;ハンチントン舞踏病;ツレット症候群;ジスキネジア;運動機能障害;喘息;緑内障;アレルギー;炎症;癲癇;自己免疫疾患;下痢;肥満;睡眠障害;うつ;不安;精神疾患;クローン病;アルツハイマー病;間質性膀胱炎;AIDS;大腸炎;結腸炎;結腸癌;直腸癌;高トリグセリド血症;高脂血症;糖尿病;動脈硬化症;およびパーキンソン病の予防・治療剤あるいは避妊薬としても有用である。

[0046] また、FAAHは、内因性の睡眠物質であるオレアマイドを加水分解する酵素であり、このためFAAH阻害薬は、オレアマイドの分解を抑制することにより睡眠を誘導する。したがって、本発明の化合物(I₀)等は、睡眠障害、例えば、内在因性睡眠障害(

例、精神生理性不眠)、外在因性睡眠障害、および概日リズム障害(例、時間帯域変化症候群(時差ボケ)、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒)等の睡眠異常;睡眠時随伴症;内科または精神科障害(例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性痴呆、統合失調症、うつ病、不安神経症)に伴う睡眠障害の予防または治療剤として有用である。

[0047] 化合物のFAAH阻害活性は、本発明者らが新たに開発した脂肪酸アミドヒドロラーゼ活性または脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性の測定方法により簡便に測定できる。本発明者らは、タンパク質や核酸の吸着に汎用される、極性基を有する樹脂が、意外にも炭素数8以上の中鎖～長鎖脂肪酸の脂肪酸アミドも吸着できることを見出し、本発明の方法を完成させた。当該方法は、脂肪酸アミドを、極性基を有する樹脂に吸着させることを特徴とする。

かかる測定方法の一態様は、次の工程を含む。

(工程1)被検化合物、FAAH、および基質としての脂肪酸アミドを準備する。

(工程2)被検化合物、FAAH、および基質を混合し、酵素反応を行なわせる。

(工程3)工程2によって得られた反応生成液を、極性基を有する樹脂に接触させ、脂肪酸アミドを当該樹脂に吸着させる。

(工程4)樹脂に吸着した脂肪酸アミドを定量する。

当該FAAHは、例えば、天然の動物の組織または細胞から公知の方法により抽出および精製することによって得る事ができる。また、公知の方法により、FAAHの遺伝子を導入しFAAHを発現させた細胞から抽出および精製して得る事もできる。当該FAAHは、目的に応じて選択すればよく、例えばヒト等の哺乳動物に由来するものが挙げられる。

当該「基質としての脂肪酸アミド」としては、FAAHの基質になることができる脂肪酸アミドを適宜選択すれば良いが、中でも、中鎖脂肪酸(炭素数8以上の脂肪酸)および長鎖脂肪酸(炭素数12以上の脂肪酸)の脂肪酸とエタノールアミンから形成されるN-アシル化エタノールアミンが好ましく、特にアナンダミドが好ましい。かかる脂肪酸の炭素数の上限は特に限定されないが、好ましくは24以下である。また、かかる脂

脂肪酸は、飽和または不飽和のいずれであってもよいが、特に、多価不飽和脂肪酸の脂肪酸が好ましい。N-アシル化エタノールアミンがFAAHの作用により加水分解されると、脂肪酸とエタノールアミンが生じる。例えば、アナンダミドの場合には、アラキドン酸とエタノールアミンが生じる。かかる酵素反応は、適当な条件で行なえばよいが、例えば、pH8～10の反応バッファー中で、20℃～45℃の条件下で、10分間～1時間行なわれる。

こうして得られた反応生成液は、反応が進行した場合、未反応の脂肪酸アミド、脂肪酸およびエタノールアミンを含有する。

かかる反応生成液を接触させる「極性基を有する樹脂」としては、例えばニトロセルロースおよびポリビニリデンフルオライド(PVDF) (例、イモビオン)が挙げられる。かかる樹脂は必ずしも単一の化合物でなくともよく、ニトロセルロースとセルロースの混合物(例、HA-filter、ミリポア社)等も好適に用いられる。

「極性基を有する樹脂」の形態は、特に限定されないが、特に好ましくは微細な穴を有する膜である。

上記の反応生成液を「極性基を有する樹脂」に接触させることにより、未反応の脂肪酸アミドおよび反応によって生じた脂肪酸は、当該樹脂に吸着される。一方、反応により生じたエタノールアミンは当該樹脂に吸着されないので、両者を高度に分離することができる。具体的には、塩基性を有する樹脂が微細な穴を有する膜である場合、加圧または吸引によって、エタノールアミンを含有する液を除外することによって、容易に両者を分離することができる。この場合、かかる膜を複数備えた市販のプレート(例、96well MultiScreen-HA filter plates、ミリポア社)を用いる事が簡便である。

このようにして未反応の脂肪酸アミドおよび反応により生じた脂肪酸と、反応により生じたエタノールアミンとを分離した後、未反応の脂肪酸アミドおよび／またはエタノールアミンを定量することにより、被検物質のFAAH阻害活性を測定することができる。

かかる定量は、例えば、基質としてラジオアイソトープ等で標識した脂肪酸アミド(例、エタノールアミン1-³H)を用いることで容易に行なうことができる。すなわち、例えば、エタノールアミン1-³Hを用いた場合であれば、未反応のエタノールアミン1-³

Hおよびアラキドン酸が樹脂上に存在し、 $[^3\text{H}]$ -エタノールアミンは液中に存在するので、上記のようにして両者を分離した後、シンチレーションカウンターによって少なくとも一方の放射線量を測定すればよい。

ここで、上記の方法に準じてFAAH活性を測定できる事は、当業者であれば容易に理解できるであろう。

[0048] また、睡眠作用は、ラットに試験化合物を経口投与し、投与直後から脳波・筋電図を測定し、得られた脳波・筋電図を、脳波解析プログラムであるSleepSign Ver. 2(キッセイコムテック)を用いて、測定時間中の睡眠覚醒時間の変化を解析することにより、評価できる。

[0049] 本発明の化合物は低毒性であり、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体と混合して適当な剤形の医薬組成物とした後に、ヒトまたは他の哺乳動物(例、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど)に対して経口的または非経口的(例、局所、点滴静注、直腸、関節内投与)に投与することができる。

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

[0050] 上記医薬の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤;および注射剤(例、皮下注射剤、皮内注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、関節内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、ペレット、点滴剤、徐放性製剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。医薬組成物中の本発明の化合物(I)または(I')の含量は、剤形、該化合物の

投与量などにより異なるが、例えば約0.1ないし100重量%である。

[0051] 具体的には、注射剤の場合は、有効成分を分散剤(例、ポリソルベート80, ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60, ポリエチレングリコール, カルボキシメチルセルロース, アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルパラベン, プロピルパラベン, ベンジルアルコール, クロロブタノール, フェノールなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム, グリセリン, D-マンニトール, D-ソルビトール, ブドウ糖など)、溶解補助剤(例、シクロデキストリン[例、 α 、 β もしくは γ -シクロデキストリンまたは2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはメチル- β -シクロデキストリンなど]])などと共に水性溶剤(例、蒸留水, 生理的食塩水, リンゲル液等)あるいは油性溶剤(例、オリーブ油, ゴマ油, 綿実油, トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等)などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤(例、サリチル酸ナトリウム, 酢酸ナトリウム等)、安定剤(例、ヒト血清アルブミン等)、無痛化剤(例、ベンジルアルコール等)等の添加物を用いてもよい。注射液は、通常、適当なアンブールに充填される。

[0052] なお、上記した各組成物は、本発明の化合物との配合により好ましくない相互作用を生じない限り他の活性成分を含有してもよい。

このような他の活性成分として、血栓溶解剤(例、ティシュープラスミノゲンアクチベーター、ウロキナーゼ等)、抗凝固剤(例、アルガトロバン、ワーファリン等)、第10因子阻害剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤(例、オザグレル等)、抗酸化剤(例、エダラボン等)、抗浮腫剤(例、グリセロール、マンニトール等)、神経新生・再生促進薬(例、Akt/PKB活性化剤、GSK-3 β 阻害剤など)、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ザナペジル等)、 β アミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および/または沈着抑制剤[β セクレターゼ阻害剤(例、WO98/38156記載の化合物、WO02/2505、WO02/2506、WO02/2512記載の化合物、OM99-2(WO01/00663))、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β アミロイド蛋白凝集阻害作用剤(例、PTI-00703、ALZHEMED(NC-531)、PPI-368(特表平11-514333)、PPI-558(特表平2001-500852)、SKF-74652(Biochem. J.(1999), 340(1), 283-289))、 β アミロイドワクチン、 β アミロイド分解酵

素等]、脳機能賦活薬(例、アニラセタム、ニセルゴリン等)、他のパーキンソン病治療薬[(例、ドーパミン受容体作動薬(ドーパ、ブromokripten、パーゴライド、タリペキソール、プラミペキソール、カベルゴリン、アダマンタジン等)、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬(デブレンル、セルジリン(セレギリン)、レマセミド(remacemide)、リルゾール(riluzole)等)、抗コリン剤(例、トリヘキシフェニジル、ビペリデン等)、)、COMT阻害剤(例、エンタカポン等)]、筋萎縮性側索硬化症治療薬(例、リルゾール等、神経栄養因子等)、コレステロール低下薬等の高脂血症治療薬[スタチン系(例、プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等)、フィブラート(例、クロフィブラート等)、スクワレン合成酵阻害剤]、痴呆の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬(例、鎮静剤、抗不安剤等)、アポトーシス阻害薬(例、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347等)、神経分化・再生促進剤(レテプリニム(Leteprenim)、キサリプロデン(Xaliproden;SR-57746-A)、SB-216763等)、降圧剤[アンジオテンシンII受容体拮抗薬(例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、バルサルタン等)、カルシウム受容体拮抗薬(例、マニジピン、ニカルジピン、アムロジピン等)]、糖尿病治療薬[インスリン分泌促進薬(グリベンピラミド、グリメピリド、ナテグリニド等)、 α -グルコシダーゼ阻害薬(ボグリボース、アカルボース等)、ビグアナイド薬(塩酸メトホルミン等)、チアゾリジン誘導体(ピオグリタゾン、ロジグリタゾン等)]、抗うつ剤[SSRI(フロキセチン、フルボキサミン、パロキセチン等)、SNRI(ベンラファキシン、ミルナシبران等)、三環性抗うつ薬(イミプラミン、デシプラミン等)]、抗不安薬[ベンゾジアゼピン系(エチゾラム、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等)、非ベンゾジアゼピン系(タンドスピロン等)]、非ステロイド性抗炎症薬(例、メロキシカム、テオキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等)、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)、抗サイトカイン薬(TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬など)、ステロイド薬(例、デキサメサゾン、ヘキサステロール、酢酸コルチゾン等)、性ホルモンまたはその誘導体(例、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール、等)、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシウム受容体拮抗薬等と併用してもよい。

[0053] 上記その他の活性成分と本発明の化合物またはその塩とを自体公知の方法に従

って混合し、ひとつの医薬組成物(例、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等)中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時に又は時間差を置いて投与してもよい。

[0054] また、本発明の医薬は、薬剤に限らず、他の治療法とも併用できる。例えば、脳血管障害であれば、低体温ないし低脳温療法、脳血栓・脳塞栓除去手術等と併用できるし、アルツハイマー病、パーキンソン病等の神経変性疾患であれば、神経幹細胞移植等の治療法と併用できるが、これらに限定されない。

[0055] 本発明の化合物の投与量は、投与対象、対象疾患、症状、投与ルートなどによっても異なるが、例えば、成人の脳血管障害の治療・予防のために使用する場合には、有効成分として、通常0.01～20mg/kg体重程度、好ましくは0.1～10mg/kg体重程度、さらに好ましくは0.1～5mg/kg体重程度を、1日1～5回程度、好ましくは1日1～3回程度、注射剤により投与するのが好都合である。他の非経口投与および経口投与の場合もこれに準ずる量を投与することができる。症状が特に重い場合には、その症状に応じて増量してもよい。

以下、実施例、参考例および実験例に基づいて本発明をより詳細に説明する。

実施例 1

[0056] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン

アセトヒドロキサム酸(10.0 g, 133 ミリモル)の N,N-ジメチルホルムアミド(150 ml)溶液にカリウム tert-ブトキシド(14.9 g, 133 ミリモル)を加え、室温で 30 分間攪拌した。2-フルオロベンゾニトリル(18.0 g, 133 ミリモル)を加え、室温で 5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンから再結晶し、目的物4.80 g(27.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.43 (2H, br s), 7.23 – 7.28 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.50 – 7.56 (2H, m).

[0057] (2) 1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン (4.00 g, 29.8 ミリモル), ピリジン (7.25 ml, 89.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に氷冷下、2,2,2-トリクロロエチル クロロホルメート (8.20 ml, 59.6 ミリモル) を加え、氷冷下 1 時間、室温で 20 分間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加え、目的物 13.3 g (91.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.82 (4H, s), 7.36 – 7.44 (1H, m), 7.59 – 7.65 (3H, m).

[0058] (3) 4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (3.00 g, 6.19 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (1.08 ml, 6.19 ミリモル), 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン (2.30 g, 12.4 ミリモル), ジメチルスルホキシド (20 ml) 溶液を 70 °C で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンから結晶化させ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサン、酢酸エチルから再結晶して、目的物 710 mg (33.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.50 (9H, s), 3.56 – 3.66 (8H, m), 7.27 – 7.32 (1H, m), 7.46 – 7.58 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.73 (1H, s).

[0059] (4) N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (16.5 g, 47.6 ミリモル) のトリフルオロ酢酸 (200 ml) 溶液を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去し、残渣をメタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶して、目的物 16.3 g (95.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.18 – 3.22 (4H, m), 3.72 – 3.75 (4H, m), 7.30 – 7.35 (1H, m), 7.59 – 7.67 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.99 (2H, br s), 10.11 (1H, s).

[0060] (5) N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5

-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール (109 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取り、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物 148 mg (52.3%)を得た。融点: 234–235°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.64 – 3.75 (8H, m), 7.22 – 7.29 (1H, m), 7.41 – 7.44 (3H, m), 7.51 – 7.61 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.05 – 8.09 (2H, m), 10.06 (1H, s).

実施例 2

[0061] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (119 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取り、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶し、目的物 114 mg (48.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.70 – 3.73 (8H, m), 7.29 – 7.35 (3H, m), 7.61 – 7.64 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.15 – 8.19 (2H, m), 10.11 (1H, s).

実施例 3

[0062] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (119 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水

に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶し、目的物132 mg (56.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.71 – 3.73 (8H, m), 7.30 – 7.37 (2H, m), 7.51 – 7.67 (3H, m), 7.83 – 7.88 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.11 (1H, s).

実施例 4

[0063] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (119 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、目的物固体としてろ取した。これを酢酸エチル、テトラヒドロフランから再結晶した。96.0 mg (40.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.69 – 3.75 (8H, m), 7.29 – 7.36 (3H, m), 7.50 – 7.64 (3H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.02 – 8.07 (1H, m), 10.11 (1H, s).

実施例 5

[0064] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (179 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物85.0mg (34.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.70 – 3.73 (8H, m), 7.30 – 7.35 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.62 – 7.67 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.11 (1H, s).

実施例 6

[0065] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(4-メチルフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(4-メチルフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (117 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物 91.0 mg (39.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.36 (3H, s), 3.69 – 3.79 (8H, m), 7.28 – 7.34 (3H, m), 7.59 – 7.67 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.11 (1H, s).

実施例 7

[0066] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-チアジアゾール-5-イル}ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (147 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物 97.0 mg (36.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.72 – 3.74 (8H, m), 7.30 – 7.35 (1H, m), 7.59 – 7.67 (2H, m), 7.86 – 7.88 (3H, m), 8.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.12 (1H, s).

実施例 8

[0067] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(フェノキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(フェノキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール (126 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注

ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物151 mg (61.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.60 – 3.70 (8H, m), 5.04 (2H, s), 6.92 – 7.01 (3H, m), 7.25 – 7.33 (3H, m), 7.57 – 7.63 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.07 (1H, s).

実施例 9

[0068] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール(90.3 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物42.0mg (20.3%)を得た。融点: 178 – 179°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.23 (6H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.90 – 2.99 (1H, m), 3.56 – 3.58 (4H, m), 3.67 – 3.70 (4H, m), 7.29 – 7.34 (1H, m), 7.58 – 7.64 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.07 (1H, s).

実施例 10

[0069] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール(119 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物128 mg (55.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.67 – 3.71 (4H, m), 3.81 – 3.85 (4H, m), 7.08 – 7.11 (1H, m), 7.24 – 7.29 (1H, m), 7.39 – 7.55 (3H, m), 7.74 – 7.75 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.78 (1H, s).

実施例 11

[0070] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール(119 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物100 mg (43.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.68 – 3.72 (8H, m), 7.29 – 7.34 (1H, m), 7.62 – 7.66 (4H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.11 – 8.12 (1H, m), 10.10 (1H, s).

実施例 12

[0071] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール(104 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物44.0 mg (20.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.64 – 3.73 (8H, m), 6.89 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.30 – 7.34 (1H, m), 7.58 – 7.67 (2H, m), 7.77 – 7.78 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.22 – 8.23 (1H, m), 10.09 (1H, s).

実施例 13

[0072] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-ピリジン-4-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

4-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピリジン(104 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (2

00 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物 50.0 mg (22.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.72 – 3.74 (8H, m), 7.32 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.59 – 7.67 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.72 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 10.11 (1H, s).

実施例 14

[0073] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-ピリジン-3-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

3-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピリジン (104 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、目的物固体としてろ取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチル、テトラヒドロフランとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、目的物 55.7 mg (24.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.72 – 3.74 (8H, m), 7.30 – 7.35 (1H, m), 7.51 – 7.54 (1H, m), 7.61 – 7.67 (2H, m), 7.85 – 7.88 (1H, m), 8.43 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.67 – 8.68 (1H, m), 9.27 – 9.28 (1H, m), 10.11 (1H, s).

実施例 15

[0074] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピリジン (104 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結

晶して目的物55.7 mg (24.6%)を得た。融点: 222–223°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.71 – 3.74 (8H, m), 7.30 – 7.34 (1H, m), 7.47 – 7.51 (1H, m), 7.59 – 7.67 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.91 – 7.96 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.68 – 8.69 (1H, m), 10.11 (1H, s).

実施例 16

[0075] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-モルホリン-4-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

4-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)モルホリン (114 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、これをメタノール、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物89.4 mg (38.7%)を得た。

89.4 mg (38.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.56 – 3.59 (8H, s), 3.72 – 3.79 (8H, m), 7.23 – 7.28 (1H, m), 7.45 – 7.55 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.91 (1H, s).

実施例 17

[0076] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-ピペリジン-1-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン (114 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 1 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチル、テトラヒドロフランとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、目的物を44.0 mg (10.7%)得た。融点: 214–215°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.59 – 1.62 (6H, m), 3.60 – 3.63 (8H, s), 3.79 – 3.82 (4H, m), 7.29 – 7.34 (1H, m), 7.49 – 7.60 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 18

[0077] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

1-ベンジル-4-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン (500 mg, 1.70 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (612 mg, 1.70 ミリモル) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (1.18 ml, 8.50 ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、目的物を 347 mg (40.5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.50 – 2.53 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.58 – 3.66 (8H, m), 3.78 – 3.82 (4H, m), 7.26 – 7.35 (6H, m), 7.48 – 7.57 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 19

[0078] 4-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (169 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、目的物固体としてろ取した。これを酢酸エチルとテトラヒドロフランからの混合溶媒から再結晶して目的物を 126 mg (44.1%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.48 (9H, s), 3.48 – 3.50 (4H, m), 3.60 – 3.64 (8H, m), 3.79 – 3.83 (4H, m), 7.28 – 7.34 (1H, m), 7.49 – 7.60 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.68 (1H, s).

実施例 20

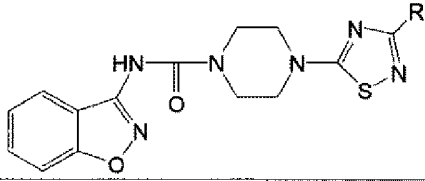
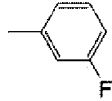
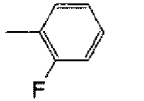
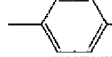
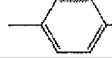
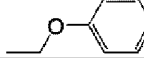
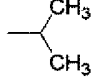
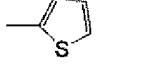
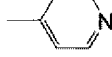
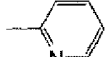
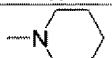
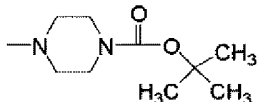
[0079] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-ピペラジン-1-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド 2塩酸塩

4-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (87.0 mg, 0.169 ミリモル), テトラヒドロフラン (5 ml), メタノール (3 ml) 溶液に、4 N塩化水素 酢酸エチル溶液 (8 ml) を加え、室温で 4 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶して、目的物50.0mg (65.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.13 (4H, br s), 3.53 (4H, br s), 3.70 (8H, br s), 4.03 (1H, br s), 7.29 – 7.34 (1H, m), 7.58 – 7.66 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.21 (2H, br s), 10.09 (1H, s).

[0080] 実施例1～20で得られた化合物の構造式を表1に示す。

[表1]

			
実施例番号	R	実施例番号	R
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

実施例 21

[0081] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-クロロ-4-フェニル-1,3-チアゾール (1.16 g, 5.92 ミリモル), 1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン (3.30 g, 17.8 ミリモル), 炭酸カリウム (817 mg, 5.92 ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を 120 °C で 2 時間攪拌し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 3) で精製し、目的物を固体として得た。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結

晶して、目的物を1.43 g (70.1%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.51 – 3.59 (8H, m), 6.79 (1H, s), 7.27 – 7.39 (3H, m), 7.80– 7.83 (2H, m).

[0082] (2) 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン 2塩酸塩

4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.25 g, 3.62 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に、4 N 塩化水素 酢酸エチル溶液 (20 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(30 ml) を加え、目的物を固体としてろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して、目的物1.06 g (92.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.24 (4H, br s), 3.72 – 3.75 (4H, m), 7.30 – 7.43 (4H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.50 (1H, br s), 9.57 (2H, br s).

[0083] (3) N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (330 mg, 0.673 ミリモル), 1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (326 mg, 0.673 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.117 ml, 0.673 ミリモル), ジメチルスルホキシド (5 ml) を 70 °C で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 1:1) で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、目的物115 mg (42.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.58 – 3.60 (4H, m), 3.62 – 3.72 (4H, m), 7.27 – 7.43 (5H, m), 7.58 – 7.66 (2H, m), 7.85 – 7.89 (3H, m), 10.07 (1H, s).

実施例 22

[0084] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール(99.9 mg, 0.555 ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200

mg, 0.555 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.389 ml, 2.78 ミリモル) を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、目的物固体としてろ取した。これを酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して、目的物 157 mg (72.4%) を得た。融点: 215–216°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.72 (8H, s), 7.30 – 7.35 (1H, m), 7.49 – 7.67 (5H, m), 7.85 – 7.94 (3H, m), 10.09 (1H, s).

実施例 23

[0085] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(4-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 4-(4-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.21 g, 6.51 ミリモル), 2-クロロ-4-フェニル-1,3-オキサゾール (390 mg, 2.17 ミリモル), キシレン (50 ml) 溶液を 155 °C で 12 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、目的物 260 mg (12.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.54 (8H, s), 7.26 – 7.39 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0086] (2) 1-(4-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピペラジン

4-(4-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (590 mg, 1.79 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml), メタノール (4 ml) に、4 N 塩化水素酢酸エチル (4 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去し、残渣を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物 370 mg (90.0%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.95 – 2.98 (4H, m), 3.52 – 3.55 (4H, m), 7.25 – 7.27 (1H, m), 7.32 – 7.38 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J = 6.9$ Hz).

[0087] (3) N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(4-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イ

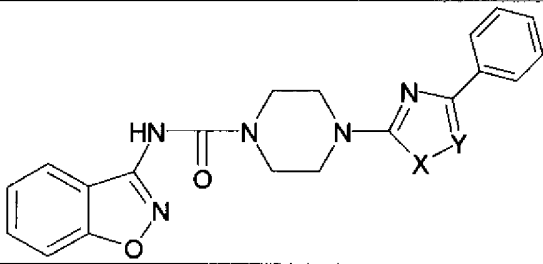
ル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(4-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)ピペラジン(391 mg, 0.807 ミリモル), 1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (370 mg, 1.61 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.141 ml, 0.807 ミリモル), ジメチルスルホキシド (5 ml) を 70 °C で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 2:1) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して目的物を44.0 mg (14.1%)得た。融点:171-172°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.72 - 3.80 (8H, m), 7.28 - 7.41 (4H, m), 7.49 - 7.59 (3H, m), 7.68 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.47 (1H, br s).

[0088] 実施例21~23で得られた化合物の構造式を表2に示す。

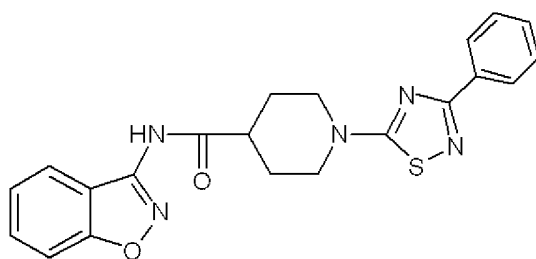
[表2]

		
実施例番号	X	Y
21	S	C
22	O	N
23	O	C

実施例 24

[0089] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

[化22]



1-(3-フェニル-1,2,4-チアゾール-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (289 mg, 1.00 ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (0.010 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に水浴下、オキザリルクロリド (0.174 ml, 2.00 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン (134 mg, 1.00 ミリモル) のピリジン (0.404 ml, 5.00 ミリモル) 溶液に氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物を固体として得た。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、目的物 60.3 mg (14.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.05 – 2.22 (4H, m), 2.88 (1H, br s), 3.36 – 3.45 (2H, m), 4.11 – 4.18 (2H, m), 7.32 – 7.63 (6H, m), 8.19 – 8.27 (3H, m), 9.46 (1H, br s).

実施例 25

[0090] N-フェニル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアゾール-5-イル)ピペラジン (1.00 g, 4.06 ミリモル), トリエチルアミン (0.565 ml, 4.06 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、氷冷下、フェニルイソシアネート (0.529 ml, 4.87 ミリモル) を加え、室温で 3 時間攪拌し、反応液に、ジイソプロピルエーテル (40 ml) を加え、固体をろ取した。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.19 g (80.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.70 (8H, s), 6.43 (1H, s), 7.06 – 7.11 (1H, m), 7.29 – 7.46 (7H, m), 8.17 – 8.21 (2H, m).

実施例 26

- [0091] N-(4-フルオロフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812 ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812 ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、4-フルオロフェニルイソシアネート (0.139 ml, 1.22 ミリモル) を加え、室温で3 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物265 mg (85.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 (8H, s), 6.36 (1H, s), 6.99 – 7.05 (2H, m), 7.26 – 7.34 (2 H, m), 7.43 – 7.45 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 27

- [0092] N-(3-フルオロフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、3-フルオロフェニルイソシアネート (0.139 ml, 1.22ミリモル) を加え、室温で3 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物187 mg (60.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 (8H, s), 6.49 (1H, s), 6.75 – 6.81 (1H, m), 7.01 – 7.04 (1 H, m), 7.21 – 7.34 (2H, m), 7.42 – 7.46 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 28

- [0093] N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、2-フルオロフェニルイソシアネート (0.139 ml, 1.22ミリモル) を加え、室温で3 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物146 mg (46.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.73 (8H, s), 6.63 (1H, s), 6.98 – 7.16 (3H, m), 7.42 – 7.46 (3

H, m), 8.04 – 8.10 (1H, m), 8.17 – 8.22 (2H, m).

実施例 29

[0094] N-(4-クロロフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、4-クロロフェニルイソシアネート (0.188 mg, 1.22ミリモル) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物310 mg (95.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.70 (8H, s), 6.44 (1H, s), 7.29 – 7.34 (4H, m), 7.43 – 7.46 (3 H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 30

[0095] N-(4-メチルフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、4-トリルイソシアネート (0.154 ml, 1.22ミリモル) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物298 mg (96.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.31 (3H, s), 3.68 (8H, s), 6.31 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.42 – 7.46 (3H, m), 8.17 – 8.22 (2H, m).

実施例 31

[0096] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.184 ml, 1.22ミリモル) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結

晶し、目的物248 mg (70.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.73 (8H, s), 6.57 (1H, s), 7.43 – 7.46 (3H, m), 7.50 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 32

[0097] N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、4-tert-ブチルフェニルイソシアネート (0.214 ml, 1.22ミリモル) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物235 mg (68.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.30 (9H, s), 3.70 (8H, s), 6.34 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 – 7.46 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 33

[0098] N-(4-メトキシフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、4-メトキシフェニルイソシアネート (0.158 ml, 1.22ミリモル) を加え、室温で2 時間攪拌し、溶液にヘキサン (4 ml) を加え、固体をろ取した。これをテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物180 mg (56.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.69 (8H, s), 3.79 (3H, s), 6.31 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 – 7.46 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 34

[0099] N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、2,3-ジ

ヒドロベンゾ[b]フラン-5-イソシアネート (197 mg, 1.22ミリモル) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物268 mg (81.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.20 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.69 (8H, s), 4.57 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.26 – 7.30 (1H, m), 7.41 – 7.45 (3H, m), 8.17 – 8.22 (2H, m).

実施例 35

[0100] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-2-チエニルピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、2-チエニルイソシアネート (0.153 ml, 1.22ミリモル) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物257 mg (85.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 (8H, s), 6.59 – 6.61 (1H, m), 6.81 – 6.90 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.42 – 7.45 (3H, m), 8.17 – 8.22 (2H, m).

実施例 36

[0101] N-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

6-フルオロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン (2.00 g, 13.1ミリモル), ピリジン (4.24 ml, 52.4ミリモル) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸 2,2,2-トリクロロエチル (4.51 ml, 32.8ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、目的物6.00 g (91.5%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.83 (4H, s), 7.15 – 7.22 (1H, m), 7.33 – 7.37 (1H, m), 7.58–

7.62 (1H, m).

- [0102] (2) N-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(492 mg, 2.00ミリモル), (6-フルオロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (502 mg, 1.00ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.174 ml, 1.00ミリモル), ジメチルスルホキシド (5 ml) を 70 °C で 5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 136 mg (32.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.69 – 3.73 (8H, m), 7.19 – 7.25 (1H, m), 7.46 – 7.48 (3H, m), 7.60 – 7.63 (1H, m), 7.89 – 7.93 (1H, m), 8.11 – 8.13 (2H, m), 10.17 (1H, s).

実施例 37

- [0103] N-(4-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (4-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

4-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン (4.00 g, 24.4ミリモル), ピリジン (7.89 ml, 97.6ミリモル) の テトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸 2,2,2-トリクロロエチル (8.41 ml, 61.0ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にヘキサンを加え、析出した粉末をろ取して、目的物 11.1 g (87.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.87 (3H, s), 4.81 (4H, s), 6.64 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 – 7.53 (1H, m).

- [0104] (2) N-(4-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(492 mg, 2.00ミリモル), (4

-メトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (515 mg, 1.00ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.350 ml, 2.00ミリモル), ジメチルスルホキシド (10 ml) を 70 °C で 5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、目的物 325 mg (74.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.68 (8H, s), 3.84 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 – 7.56 (4H, m), 8.10 – 8.14 (2H, m), 9.47 (1H, s).

実施例 38

[0105] N-イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イルアミン (2.00 g, 14.8ミリモル), ピリジン (4.79 ml, 59.2ミリモル) の テトラヒドロフラン(40 ml) 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸 2,2,2-トリクロロエチル (5.11 ml, 37.1ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にヘキサンを加え、析出した固体をろ取して、目的物 4.23 g (58.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.83 (4H, s), 7.43 – 7.47 (1H, m), 8.06 – 8.09 (1H, m), 8.70 – 8.73 (1H, m).

[0106] (2) N-イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (738 mg, 3.00ミリモル), イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (486 mg, 1.00ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.348 ml, 2.00ミリモル), ジメチルスルホキシド (5 ml) を 70 °C で 5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフランから再結晶して、目的物 240 mg (59.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.77 (8H, s), 6.30 – 6.35 (1H, m), 7.46 – 7.49 (3H, m), 7.5

7 – 7.60 (1H, m), 8.08 – 8.13 (3H, m), 12.05 (1H, s).

実施例 39

[0107] N-(2-メトキシフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で2-メトキシフェニルイソシアネート(0.162 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物219 mg (68.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.73 (8H, s), 3.90 (3H, s), 6.86 – 7.01 (3H, m), 7.15 (1H, br s), 7.41 – 7.46 (3H, m), 8.11 – 8.21 (3H, m).

実施例 40

[0108] N-(3-メトキシフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で3-メトキシフェニルイソシアネート(0.160 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物133 mg (41.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.70 (8H, s), 3.81 (3H, s), 6.40 (1H, br s), 6.62 – 6.65 (1H, m), 6.84 – 6.87 (1H, m), 7.10 – 7.12 (1H, m), 7.18 – 7.23 (1H, m), 7.42 – 7.45 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 41

[0109] N-(2-クロロフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で2-

クロロフェニルイソシアネート(0.147 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶して目的物167 mg (51.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.75 (8H, s), 6.97 – 7.03 (1H, m), 7.05 (1H, br s), 7.25 – 7.31 (1H, m), 7.35 – 7.38 (1H, m), 7.41 – 7.46 (3H, m), 8.16 – 8.22 (3H, m).

実施例 42

[0110] N-(3-クロロフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で3-クロロフェニルイソシアネート(0.148 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物100 mg (30.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 (8H, s), 6.42 (1H, br s), 7.04–7.07 (1H, m), 7.22 – 7.24 (2H, m), 7.43 – 7.48 (4H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 43

[0111] N-(2-メチルフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で2-メチルフェニルイソシアネート(0.150 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物158 mg (51.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.27 (3H, s), 3.71 (8H, s), 6.16 (1H, br s), 7.06 – 7.09 (1H, m), 7.19 – 7.21 (2H, m), 7.42 – 7.44 (3H, m), 7.56 – 7.58 (1H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 44

[0112] N-(3-メチルフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-

カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で3-メチルフェニルイソシアネート(0.152 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物120 mg (38.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.34 (3H, s), 3.70 (8H, s), 6.34 (1H, br s), 6.89 – 6.91 (1H, m), 7.11 – 7.23 (3H, m), 7.42 – 7.44 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 45

[0113] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で2-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート(0.169 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物148 mg (42.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.73 (8H, s), 6.81 (1H, br s), 7.16 – 7.21 (1H, m), 7.41 – 7.45 (3H, m), 7.53 – 7.61 (2H, m), 8.05 – 8.08 (1H, m), 8.16 – 8.22 (2H, m).

実施例 46

[0114] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート(0.170 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物55.4 mg (15.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 (8H, s), 6.60 (1H, br s), 7.31 – 7.34 (1H, m), 7.40 – 7.44 (4H, m), 7.56 – 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 8.17 – 8.21 (2H, m).

実施例 47

- [0115] N-(2-ブロモフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で2-ブロモフェニルイソシアネート(0.150 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物241 mg (66.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.76 (8H, s), 6.91 – 6.97 (1H, m), 7.07 (1H, br s), 7.29 – 7.35 (1H, m), 7.41 – 7.46 (3H, m), 7.51 – 7.54 (1H, m), 8.16 – 8.22 (3H, m).

実施例 48

- [0116] N-[3-(メチルチオ)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で3-メチルチオフェニルイソシアネート(0.168 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物168 mg (50.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.48 (3H, s), 3.69 (8H, s), 6.43 (1H, br s), 6.95 – 6.98 (1H, m), 7.07 – 7.11 (1H, m), 7.19 – 7.25 (1H, m), 7.35 – 7.36 (1H, m), 7.41 – 7.46 (3H, m), 8.17 – 8.21 (2H, m).

実施例 49

- [0117] N-(4-シアノフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(6 ml)溶液に、室温で4-シアノフェニルイソシアネート(176 mg, 1.22ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して

目的物160 mg (50.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.67 (4H, br s), 3.75 (4H, br s), 7.42 (3H, br s), 7.53 – 7.56 (2H, m), 7.64 – 7.67 (2H, m), 8.18 (2H, br s), 8.74 (1H, br s).

実施例 50

[0118] N-(4-アセチルフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で4-アセチルフェニルイソシアネート(196 mg, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物278mg (84.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.58 (3H, s), 3.73 (8H, s), 6.72 (1H, br s), 7.43 – 7.50 (5H, m), 7.92 – 7.95 (2H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 51

[0119] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1)ピリジン-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

3-アミノピリジン(1.00 g, 10.6ミリモル), ピリジン(2.58 ml, 31.9ミリモル) のテトラヒドロフラン(35 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(2.94 ml, 21.2 ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物1.82 g (38.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.80 (4H, s), 7.39 – 7.44 (1H, m), 7.63 – 7.68 (1H, m), 8.59 – 8.60 (1H, m), 8.64 – 8.66 (1H, m).

[0120] (2)4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (271 mg, 0.610ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.211 ml, 1.22 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2 ml)の混合液を70℃で3時間攪拌し、80℃で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物106 mg (47.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.72 (8H, br s), 6.84 (1H, br s), 7.25 – 7.28 (1H, m), 7.40 – 7.44 (3H, m), 7.95 – 7.99 (1H, m), 8.16 – 8.20 (2H, m), 8.29 – 8.30 (1H, m), 8.45 – 8.46 (1H, m).

実施例 52

[0121] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-キノリン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1)キノリン-2-イルカルバミン酸2,2,2-トリクロロエチル

2-アミノキノリン(1.00 g, 6.94ミリモル), ピリジン(0.673 ml, 8.32 ミリモル) のテトラヒドロフラン(23 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.15 ml, 8.32 ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物908 mg (40.9%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 5.01 (2H, s), 7.47 – 7.54 (1H, m), 7.68 – 8.05 (4H, m), 8.33 – 8.41 (1H, m), 11.02 (1H, br s).

[0122] (2)4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-キノリン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

キノリン-2-イルカルバミン酸2,2,2-トリクロロエチル(236 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物142 mg (46.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.67 (4H, br s), 3.73 (4H, br s), 7.40–7.48 (4H, m), 7.63–7.68 (1H, m), 7.75–7.78 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.99 (1H, br s), 8.10–8.13 (2H, m), 8.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.82 (1H, br s).

実施例 53

[0123] 5-([4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)アミノ)-2-フランカルボン酸メチル

(1) 5-{[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}-2-フロ酸メチル

5-アミノ-2-フランカルボン酸メチル(1.00 g, 7.09ミリモル), ピリジン(1.72 ml, 21.3ミリモル) のテトラヒドロフラン(24 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.96 ml, 14.2ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物662 mg (29.6%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.87 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.33 (1H, br s), 7.17–7.19 (1H, m), 7.83 (1H, br s).

[0124] (2) 5-([4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)アミノ)-2-フランカルボン酸メチル

5-{[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}-2-フランカルボン酸メチル(321 mg, 1.01ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.177 ml, 1.01ミリモル) のジメチルスルホキシド(3.4 ml)の混合液を70℃で5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物71.7 mg (17.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.65 (4H, br s), 3.71 (4H, br s), 3.78 (3H, s), 6.24–6.25 (

1H, m), 7.18 – 7.20 (1H, m), 7.41 – 7.44 (3H, m), 8.11 – 8.16 (2H, m), 10.36 (1H, s).

実施例 54

[0125] N-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1H-ベンゾイミダゾール-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

2-アミノベンゾイミダゾール(1.00 g, 7.51ミリモル), ピリジン(0.714 ml, 9.01ミリモル) のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.25 ml, 9.01ミリモル)を加え、室温で 1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、目的物1.27 g (54.6%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 5.31 (2H, s), 6.99 – 7.05 (1H, m), 7.14 – 7.24 (2H, m), 7.32 (2H, br s), 7.78 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

[0126] (2) N-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1H-ベンゾイミダゾール-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (228 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:8)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物35.6 mg (11.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.61 (4H, br s), 3.78 (4H, br s), 7.03 – 7.06 (2H, m), 7.25 – 7.28 (2H, m), 7.47 – 7.49 (3H, m), 8.10 – 8.14 (2H, m), 11.68 (1H, br s).

実施例 55

[0127] N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン (1.00 g, 6.79ミリモル), ピリジン(0.646 ml, 8.15ミリモル) のテトラヒドロフラン(23 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.13 ml, 8.15ミリモル)を加え、室温で 1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物546 mg (24.9%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.67 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.24 – 7.28 (5H, m).

[0128] (2) N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (238 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、目的物145 mg (46.8%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.54 (3H, s), 3.65 (4H, br s), 3.89 (4H, br s), 7.04 – 7.46 (7H, m), 8.11 – 8.19 (2H, m), 11.99 (1H, s).

実施例 56

[0129] N-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

2-アミノベンゾチアゾール (1.00 g, 6.66ミリモル), ピリジン(0.633 ml, 7.99ミリモル) のテトラヒドロフラン(22 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.11 ml, 7.99ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、目的物1.19 g (54.7%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 5.06 (2H, s), 7.31 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0130] (2) N-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (240 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物81.4 mg (26.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.65 – 3.69 (4H, m), 3.84 (4H, br s), 7.22 – 7.27 (2H, m), 7.34 – 7.44 (5H, m), 7.67 (1H, br s), 8.15 – 8.19 (2H, m).

実施例 57

[0131] N-(3-シアノフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-ピペラジンカルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で3-シアノフェニルイソシアネート(176 mg, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー(YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10%A液~100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物204 mg (64.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.72 (8H, s), 6.65 (1H, br s), 7.34 – 7.45 (5H, m), 7.62 – 7.65 (1H, m), 7.75 (1H, br s), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 58

[0132] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-(2,2,4,4-テトラフルオロ-4H-1,3-ベンゾジ옥シン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で6-イソシアナト-2,2,4,4-テトラフルオロ-1,3-ベンゾジ옥セン (303.4 mg, 1.22ミリモル)

を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物 279 mg (69.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.67 – 3.70 (4H, m), 3.75 – 3.79 (4H, m), 7.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.42 – 7.45 (3H, m), 7.77 – 7.81 (1H, m), 7.91 – 7.92 (1H, m), 8.16 – 8.19 (2H, m), 8.85 (1H, s).

実施例 59

[0133] N-2-ナフチル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で 2-ナフチルイソシアネート(206 mg, 1.22ミリモル)を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物 176 mg (52.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.68 – 3.70 (4H, m), 3.77 – 3.81 (4H, m), 7.31 – 7.46 (5H, m), 7.56 – 7.60 (1H, m), 7.71 – 7.76 (3H, m), 8.03 (1H, br s), 8.16 – 8.19 (2H, m), 8.56 (1H, br s).

実施例 60

[0134] N-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で 2,6-ジクロロピリジン-4-イルイソシアネート(230 mg, 1.22ミリモル)を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物 287 mg (81.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.66 – 3.77 (8H, m), 7.41 – 7.44 (3H, m), 7.57 (2H, s), 8.16 – 8.19 (2H, m), 9.10 (1H, br s).

実施例 61

[0135] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-キノリン-3-イルピペラジン-1-カ

ルボキサミド

(1)キノリン-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

3-アミノキノリン(1.00 g, 6.94ミリモル), ピリジン(1.68 ml, 20.8ミリモル) のテトラヒドロフラン(23 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.92 ml, 13.9ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物2.46 g (71.7%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.82 (4H, s), 7.59 – 7.67 (2H, m), 7.76 – 7.83 (2H, m), 8.12 – 8.14 (1H, m), 8.83 – 8.84 (1H, m).

[0136] (2)4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-キノリン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

キノリン-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (301.4 mg, 0.610ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.106 ml, 0.610ミリモル) のジメチルスルホキシド(2 ml)の混合液を70℃で5時間攪拌し、80℃で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にクロロホルムを注ぎ、目的物110 mg (43.2%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.69 – 3.74 (4H, m), 3.78 – 3.84 (4H, m), 7.38 – 7.57 (5H, m), 7.74 – 7.77 (1H, m), 7.97 – 8.00 (1H, m), 8.16 – 8.20 (2H, m), 8.54 – 8.55 (1H, m), 8.74 (1H, br s), 8.91 – 8.92 (1H, m).

実施例 62

[0137] 3-([4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸メチル

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温でメチル-3-イソシアナトベンゾエート(216 mg, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して

目的物102 mg (29.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 (8H, s), 3.91 (3H, s), 6.60 (1H, br s), 7.37 – 7.46 (4H, m), 7.71 – 7.77 (2H, m), 7.91 – 7.92 (1H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 63

[0138] 2-([4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)アミノ)安息香酸メチル

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン(0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温でメチル-2-イソシアナトベンゾエート(216 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物239 mg (69.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 – 3.76 (4H, m), 3.80 – 3.86 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.98 – 7.03 (1H, m), 7.40 – 7.44 (3H, m), 7.50 – 7.56 (1H, m), 8.00 – 8.03 (1H, m), 8.17 – 8.20 (2H, m), 8.52 – 8.56 (1H, m).

実施例 64

[0139] N-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で3,4-ジメトキシフェニルイソシアネート(0.182 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフランから再結晶して目的物を固体64.6 mg (18.7%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.70 (8H, br s), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.34 (1H, br s), 6.75 – 6.82 (2H, m), 7.15 (1H, br s), 7.43 (3H, br s), 8.20 (2H, br s).

実施例 65

[0140] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-3-チエニルピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ト

リエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で3-チエニルイソシアネート(0.152 ml, 1.22ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液~100%A液で溶出) により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物50.0 mg (16.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.70 (8H, s), 6.55 (1H, br s), 6.91 – 6.95 (1H, m), 7.22 – 7.34 (1H, m), 7.40 – 7.45 (4H, m), 8.17 – 8.21 (2H, m).

実施例 66

[0141] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-(5-ピリジン-3-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(5-ピリジン-3-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

5-ピリジン-3-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルアミン (1.00 g, 6.17ミリモル), ピリジン(1.47 ml, 18.5ミリモル) のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.70 ml, 12.3ミリモル)を加え、室温で 1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物1.13 g (54.5%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 5.03 (2H, s), 7.39 (1H, br s), 7.61 – 7.67 (1H, m), 8.26 – 8.30 (1H, m), 8.78 – 8.80 (1H, m), 9.09 (1H, br s).

[0142] (2)4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-(5-ピリジン-3-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(5-ピリジン-3-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (249 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.728ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5ml)の混合液を70°Cで3時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、結晶をろ取り、これをヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物110mg (34.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.67 (4H, br s), 3.87 – 4.01 (4H, m), 7.42 – 7.50 (4H, m), 8.19 – 8.25 (3H, m), 8.79 – 8.82 (1H, m), 9.20 – 9.21 (1H, m).

実施例 67

[0143] N-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル 5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルアミン(1.00 g, 8.84ミリモル), ピリジン(2.10 ml, 26.5ミリモル) のテトラヒドロフラン(29 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(2.45 ml, 17.7ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物763 mg (29.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.38 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.85 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.87 (2H, s).

[0144] (2)N-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (213 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にクロロホルムを注ぎ、目的物140 mg (49.1%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.35 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.72 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.63 (4H, br s), 3.81 (2H, br s), 3.95 (2H, br s), 7.41 – 7.43 (3H, m), 8.18 – 8.20 (2H, m).

実施例 68

[0145] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

3-トリフルオロメトキシ安息香酸(206 mg, 1.00ミリモル)、トリエチルアミン (0.293 ml, 2.10ミリモル)のトルエン(10 ml)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(0.226 ml, 1.05 ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した後90℃に昇温して1時間半攪拌し、室温まで冷却し 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(172 mg, 0.700ミリモル)を加え、室温で二時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物118 mg (37.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.70 (8H, s), 6.69 (1H, br s), 6.98 – 7.00 (1H, m), 7.23 – 7.31 (3H, m), 7.41 – 7.46 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 69

[0146] N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

3-ジフルオロメトキシ安息香酸(188 mg, 1.00ミリモル)、トリエチルアミン (0.293 ml, 2.10ミリモル)のトルエン(10 ml)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(0.226 ml, 1.05ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した後90℃に昇温して1時間半攪拌し、室温まで冷却し 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(172 mg, 0.700ミリモル)を加え、室温で二時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物112 mg (37.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 (8H, s), 6.47 (1H, br s), 6.82 – 6.84 (1H, m), 7.14 – 7.16

(2H, m), 7.26 – 7.31 (2H, m), 7.43 – 7.45 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 70

[0147] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)安息香酸(238 mg, 1.00ミリモル)、トリエチルアミン (0.293 ml, 2.10ミリモル)のトルエン(10 ml)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(0.226 ml, 1.05ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した後90℃に昇温して1時間半攪拌し、室温まで冷却し 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(172 mg, 0.70ミリモル)を加え、室温で二時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物105 mg (31.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.67 – 3.68 (4H, m), 3.73 – 3.75 (4H, m), 5.98 – 6.34 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.23 – 7.29 (1H, m), 7.42 – 7.43 (4H, m), 7.52 (1H, br s), 8.15 – 8.23 (2H, m), 8.72 (1H, br s).

実施例 71

[0148] N-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

5-アミノベンゾトリアゾール(1.00 g, 7.45ミリモル)、ピリジン(0.71 ml, 8.95ミリモル)のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.24 ml, 8.95ミリモル)を加え、室温で 1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物442 mg (19.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.87 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.32 (1H, br s), 7.42 – 7.48 (1H, m

), 8.08 – 8.13 (1H, m), 8.49 – 8.50 (1H, m).

- [0149] (2) N-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イルカルバミン酸二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (295 mg, 0.610ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (300 mg, 1.22ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.212 ml, 1.22ミリモル) のジメチルスルホキシド (2 ml) の混合液を 70°C で 3 時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで結晶をろ取り、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物 112 mg (45.4%) を固体として得た。融点: 271 – 272°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 3.66 – 3.70 (8H, m), 7.44 – 7.51 (4H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.12 – 8.15 (3H, m), 8.98 (1H, s).

実施例 72

- [0150] N-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、室温で 3,4-(メチレンジオキシ)フェニルイソシアネート (199 mg, 1.22ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物 239mg (71.9%) を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 3.67 (8H, s), 5.93 (2H, s), 6.33 (1H, br s), 6.62 – 6.65 (1H, m), 6.71 – 6.74 (1H, m), 7.00 – 7.02 (1H, m), 7.41 – 7.44 (3H, m), 8.16 – 8.19 (2H, m).

実施例 73

- [0151] N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.812ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、室温で 6-イソシアナト-1,4-ベンゾジオキサン (167 ml, 1.22ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌し

、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC HPLCカラム A液 0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出) により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶し目的物161 mg (46.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.67 (8H, s), 4.23 (4H, s), 6.30 (1H, br s), 6.77 – 6.82 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.42 – 7.44 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 74

[0152] N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

3-ジメチルアミノ安息香酸(165 mg, 1.00ミリモル)、トリエチルアミン (0.293 ml, 2.10ミリモル)のトルエン(10 ml)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(0.226 ml, 1.05ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した後90℃に昇温して1時間半攪拌し、室温まで冷却し 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(172 mg, 0.700ミリモル)を加え、室温で二時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出) により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物140 mg (42.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.95 (6H, s), 3.68 (8H, s), 6.40 (1H, br s), 6.45 – 6.49 (1H, m), 6.58 – 6.62 (1H, m), 6.90 (1H, br s), 7.16 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.42 – 7.46 (3H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m).

実施例 75

[0153] N-1H-インドール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

インドール-3-カルボン酸 (162 mg, 1.00ミリモル)、トリエチルアミン (0.293 ml, 2.10ミリモル)のトルエン(10 ml)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(0.226 ml, 1.05ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した後90℃に昇温して1時間半攪拌し、室温まで冷

却し 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(172 mg, 0.700ミリモル)を加え、室温で三時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物90 mg (27.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.69 – 3.73 (4H, s), 3.78 – 3.81 (4H, m), 7.02 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.32 – 7.36 (1H, m), 7.41 – 7.45 (4H, m), 7.67 (1H, s), 8.17 – 8.20 (3H, m).

実施例 76

[0154] N-(イソキノリン-4-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) イソキノリン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

3-アミノイソキノリン(1.00 g, 6.94ミリモル), ピリジン(0.660 ml, 8.32ミリモル) のテトラヒドロフラン(23 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.15 ml, 8.32ミリモル)を加え、室温で 1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物2.03 g (91.7%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 5.01 (2H, s), 7.54 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.72 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.17 (1H, s), 9.15 (1H, s).

[0155] (2) N-(イソキノリン-4-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

イソキノリン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(236 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー(YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル

溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物87.7 mg (28.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.74–3.81 (8H, br s), 7.38 (1H, br s), 7.43 – 7.48 (4H, m), 7.64 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.19 – 8.22 (2H, m), 8.37 (1H, br s), 8.95 (1H, br s).

実施例 77

[0156] N-(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル 2-アミノ-5-クロロベンゾオキサゾール (1.00 g, 5.39ミリモル), ピリジン(0.564 ml, 7.12ミリモル) のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.850 ml, 7.12ミリモル)を加え、室温で 2時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物394 mg (19.3%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ ; 4.92 (2H, s), 7.17 – 7.21 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (1H, br s).

[0157] (2)N-(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(254 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶し目的物79.2 mg (24.3%)を固

体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66 (4H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.03 (2H, br s), 7.15 – 7.31 (3H, m), 7.41 – 7.47 (3H, m), 8.17 – 8.22 (2H, m), 11.46 (1H, br s).

実施例 78

[0158] N-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-メチルインドール-3-カルボン酸 (175 mg, 1.00ミリモル)、トリエチルアミン (0.293 ml, 2.10ミリモル)のトルエン(10 ml)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(0.226 ml, 1.05 ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した後90°Cに昇温して1時間半攪拌し、室温まで冷却し 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(172 mg, 0.700ミリモル)を加え、室温で二時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液~100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物52.4 mg (17.9%)を固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66 – 3.74 (8H, m), 3.76 (3H, s), 6.37 (1H, br s), 7.08 – 7.13 (1H, m), 7.20 – 7.31 (3H, m), 7.36 (1H, s), 7.40 – 7.48 (3H, m), 8.17 – 8.20 (2H, m).

実施例 79

[0159] 酢酸 3-([4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)アミノ)フェニル

3-アセトキシ安息香酸(180 mg, 1.00ミリモル)、トリエチルアミン (0.293 ml, 2.10ミリモル)のトルエン(10 ml)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(0.226 ml, 1.05ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した後90°Cに昇温して1時間半攪拌し、室温まで冷却し 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(172 mg, 0.700ミリモル)を加え、室温で二時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと

テトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物66 mg (22.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.29 (3H, s), 3.68 (8H, s), 6.55 (1H, br s), 6.77 – 6.81 (1H, m), 7.12 – 7.16 (1H, m), 7.26 – 7.32 (2H, m), 7.41 – 7.46 (3H, m), 8.17 – 8.22 (2H, m).

実施例 80

[0160] N-(5-モルホリン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(5-モルホリン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

5-モルホリン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルアミン(1.00 g, 5.88ミリモル), ピリジン(0.570 ml, 7.05ミリモル) のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.976 ml, 7.05ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物269 mg (13.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.45 – 3.48 (4H, m), 3.78 – 3.81 (4H, m), 4.82 (2H s).

[0161] (2)N-(5-モルホリン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(5-モルホリン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(269 mg, 0.777ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(211 mg, 0.854ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.149 ml, 0.854ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー(YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物31 mg (9.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.13 (4H, br s), 3.75 – 4.08 (12H, m), 7.37 – 7.45 (3H, m), 8.15 – 8.19 (2H, m), 10.76 (1H, s).

実施例 81

[0162] N-1H-インドール-5-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1H-インドール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

5-アミノインドール(1.00 g, 7.57ミリモル), ピリジン(0.720 ml, 9.08ミリモル) のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.26 ml, 9.08ミリモル)を加え、室温で 1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー(YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液~100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物334 mg (14.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.84 (2H, s), 6.51 – 6.53 (1H, m), 6.84 (1H, br s), 7.15 – 7.36 (3H, m), 7.73 (1H, br s), 8.13 (1H, br s).

[0163] (2) N-1H-インドール-5-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1H-インドール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(227 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5ml)の混合液を70℃で3時間攪拌し70℃で18時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物71.3 mg (23.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.69 (4H, br s), 3.75 (4H, br s), 6.35 (1H, br s), 7.10 – 7.17 (2H, m), 7.28 – 7.31 (1H, m), 7.40 – 7.43 (3H, m), 7.60 (1H, br s), 8.14 –

8.17 (2H, m), 8.27 (1H, br s), 10.43 (1H, br s).

実施例 82

[0164] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1)ピリジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

2-アミノピリジン(1.00 g, 10.6ミリモル), ピリジン(1.01 ml, 12.7ミリモル) のテトラヒドロフラン(35 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.76 ml, 12.7 ミリモル)を加え、室温で 1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物1.77 g (61.6%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.90 (2H, s), 7.02 – 7.06 (1H, m), 7.72 – 7.79 (1H, m), 8.05 – 8.08 (1H, m), 8.54 – 8.57 (1H, m), 10.76 (1H, br s).

[0165] (2)4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(270 mg, 0.610ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で三時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:7)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物を固体124 mg (55.4%)として得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.69 – 3.72 (8H, m), 6.96 – 7.00 (1H, m), 7.39 – 7.44 (4H, m), 7.64 – 7.70 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.16 – 8.21 (3H, m).

実施例 83

[0166] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1)ピリジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

4-アミノピリジン(1.00 g, 10.6ミリモル), ピリジン(1.01 ml, 12.7ミリモル) のテトラヒドロ

フラン(35 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.76 ml, 12.7ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物1.05 g (36.6%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.84 (2H, s), 7.38 – 7.40 (2H, m), 7.43 (1H, br s), 8.51 – 8.53 (2H, m).

[0167] (2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(271 mg, 0.610ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.610ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80℃で三時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物98.3 mg (44.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.73 (8H, s), 6.70 (1H, br s), 7.34 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.41 – 7.43 (3H, m), 8.16 – 8.19 (2H, m), 8.45 (2H, d, $J = 5.7$ Hz).

実施例 84

[0168] N-1-ベンゾチエン-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (178 mg, 1.00ミリモル)、トリエチルアミン (0.293 ml, 2.10ミリモル)のトルエン(10 ml)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(0.226 ml, 1.05ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した後90℃に昇温して1時間半攪拌し、室温まで冷却し 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(172 mg, 0.700ミリモル)を加え、室温で三時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー(YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセ

トニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物99.8 mg (33.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 – 3.77 (8H, m), 6.73 (1H, br s), 7.37 – 7.45 (5H, m), 7.53 – 7.57 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.83 – 7.86 (1H, m), 8.17 – 8.20 (2H, m).

実施例 85

[0169] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド 塩酸塩

4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド (1.37 g, 3.73 ミリモル)のテトラヒドロフラン(500 ml)溶液に室温で4 N塩化水素 / 酢酸エチル溶液(100 ml)加え、室温で5時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルとメタノールから再結晶して目的物1.38 g (92.1%)を固体として得た。融点: 204 – 205°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.41 (1H, br s), 3.68 – 3.71 (4H, m), 3.82 – 3.86 (4H, m), 7.40 – 7.44 (3H, m), 7.85 – 7.90 (1H, m), 8.11 – 8.16 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.69 – 8.73 (1H, m), 9.29 – 9.30 (1H, m), 10.06 (1H, s).

実施例 86

[0170] N-1H-インダゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1H-インダゾール-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

3-アミノインダゾール (1.00 g, 7.51ミリモル), ピリジン(1.82 ml, 22.5ミリモル) のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(2.08 ml, 15.0ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物2.16 g (59.5%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.91 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.33 – 7.39 (1H, m), 7.56 – 7.61 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.45 (1H, br s).

[0171] (2) N-1H-インダゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペ

ラジシン-1-カルボキサミド

1H-インダゾール-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (295 mg, 0.61ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(300 mg, 1.22ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.106 ml, 0.610ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80℃で5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100% 酢酸エチルのち酢酸エチル:メタノール=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物30.2 mg (12.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.72 (4H, br s), 3.82 (4H, br s), 7.06 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.38 – 7.49 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.16 – 8.19 (2H, m), 8.75 (1H, br s), 11.76 (1H, br s).

実施例 87

[0172] N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

窒素気流下、3-([4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)アミノ安息香酸メチル(300 mg, 0.710ミリモル)のテトラヒドロフラン(7.0 ml)溶液に、氷冷下、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(1.5 Mトルエン溶液) (4.7 ml, 7.10ミリモル)を加え室温で二時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物42 mg (15.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.66 – 3.74 (8H, m), 4.53 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.95 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.40 – 7.46 (3H, m), 7.46 (1H, s), 8.14 – 8.17 (2H, m), 8.58 (1H, br s).

実施例 88

[0173] N-イソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラ

ジン-1-カルボキサミド

(1) イソオキサゾール-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

3-アミノイソオキサゾール(0.878 ml, 11.9ミリモル), ピリジン(1.13 ml, 14.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.97 ml, 14.3ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、目的物2.91 g (94.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.85 (2H, s), 6.91 (1H, br s), 8.29 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.59 (1H, br s).

[0174] (2) N-イソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

イソオキサゾール-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (192 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物49.5 mg (18.8%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.72 – 3.83 (8H, m), 7.05 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.43 – 7.45 (3H, m), 8.19 – 8.22 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.05 (1H, br s).

実施例 89

[0175] N-(3-ヒドロキシフェニル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

酢酸 3-([4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)アミノフェニル (635 mg, 1.50ミリモル)のメタノール/テトラヒドロフラン(2:1)(60 ml)溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液(1.5 ml)を加え70°Cで三時間攪拌した。反応液

に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物360 mg (62.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.66 – 3.71 (8H, m), 6.37 – 6.40 (1H, m), 6.86 – 6.89 (1H, m), 6.99 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.04 (1H, m), 7.42 – 7.44 (3H, m), 8.13 – 8.16 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.04 (1H, s).

実施例 90

[0176] N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2-メトキシニコチン酸 (153 mg, 1.00ミリモル)、トリエチルアミン (0.293 ml, 2.10ミリモル)のトルエン(10 ml)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(0.226 ml, 1.05ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した後90°Cに昇温して1時間半攪拌し、室温まで冷却し1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(172 mg, 0.70ミリモル)を加え、室温で三時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物60.2 mg (21.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.73 (8H, s), 4.04 (3H, s), 6.88 – 6.93 (1H, m), 7.03 (1H, br s), 7.42 – 7.46 (3H, m), 7.80 – 7.82 (1H, m), 8.18 – 8.21 (2H, m), 8.36 – 8.39 (1H, m).

実施例 91

[0177] N-1,3-ベンゾチアジアゾール-6-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1,3-ベンゾチアジアゾール-6-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

6-アミノ-1,3-ベンゾチアジアゾール (1.00 g, 6.66ミリモル)、ピリジン(0.633 ml, 7.99ミリモル)のテトラヒドロフラン(22 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.11 ml, 7.99ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸

エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物1.45 g (66.7%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.87 (2H, s), 7.11 (1H, br s), 7.35 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.34 (1H, br s), 8.93 (1H, s).

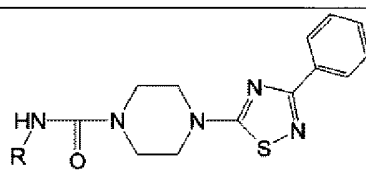
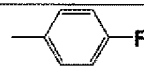
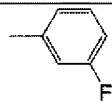
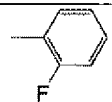
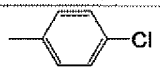
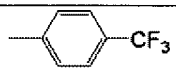
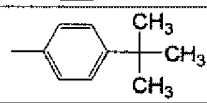
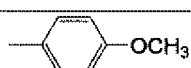
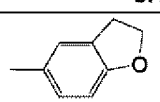
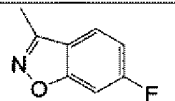
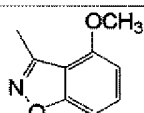
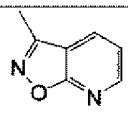
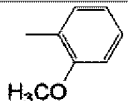
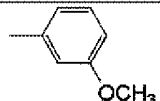
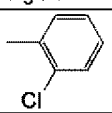
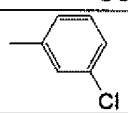
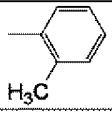
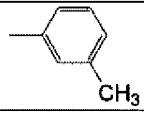
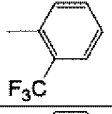
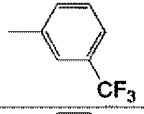
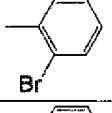
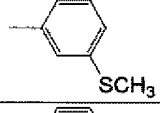
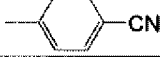
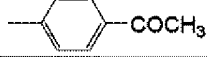
[0178] (2) N-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

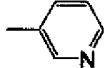
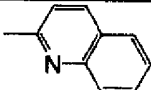
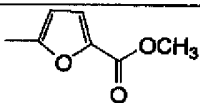
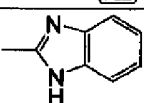
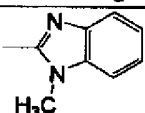
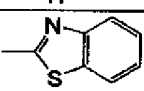
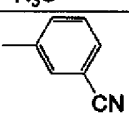
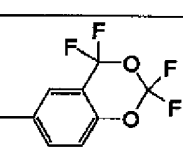
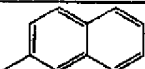
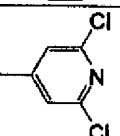
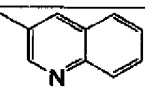
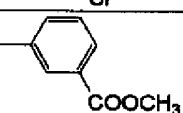
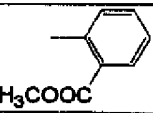
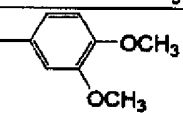
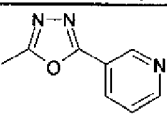
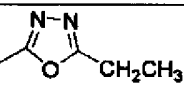
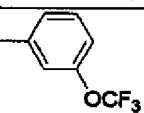
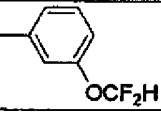
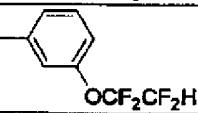
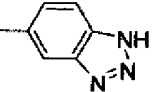
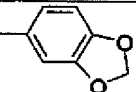
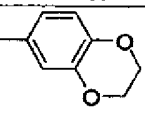
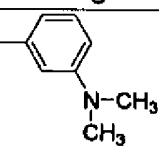
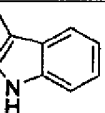
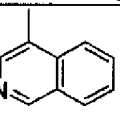
1,3-ベンゾチアゾール-6-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (240 mg, 0.738ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して目的物63.2 mg (20.3%)を固体として得た。

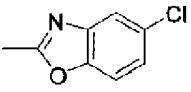
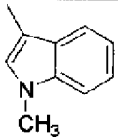
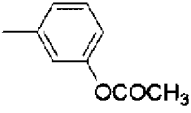
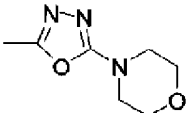
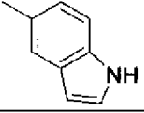
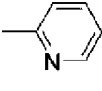
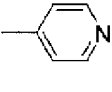
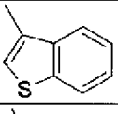
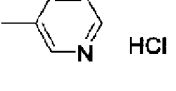
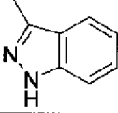
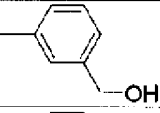
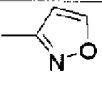
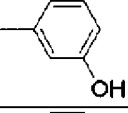
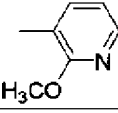
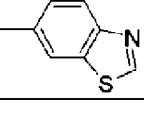
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.73 (8H, s), 6.34 (1H, br s), 7.25 – 7.29 (1H, m), 7.42 – 7.45 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.17 – 8.20 (2H, m), 8.27 – 8.28 (1H, m), 8.89 (1H, s).

[0179] 実施例25～91で得られた化合物の構造式を表3に示す。

[表3]

			
実施例番号	R	実施例番号	R
2 5		2 6	
2 7		2 8	
2 9		3 0	
3 1		3 2	
3 3		3 4	
3 5		3 6	
3 7		3 8	
3 9		4 0	
4 1		4 2	
4 3		4 4	
4 5		4 6	
4 7		4 8	
4 9		5 0	

5 1		5 2	
5 3		5 4	
5 5		5 6	
5 7		5 8	
5 9		6 0	
6 1		6 2	
6 3		6 4	
6 5		6 6	
6 7		6 8	
6 9		7 0	
7 1		7 2	
7 3		7 4	
7 5		7 6	

7 7		7 8	
7 9		8 0	
8 1		8 2	
8 3		8 4	
8 5		8 6	
8 7		8 8	
8 9		9 0	
9 1			

実施例 92

[0180] N-ピリジン-3-イル-4-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン

2-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピリジン(3.96 g, 20.0ミリモル)、1-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン(3.73 g, 20.0ミリモル)のジメチルホルムアミド(40 ml)溶液にトリエチルアミン(11.2 ml, 80.0ミリモル)を加え室温で一時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、4-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル6.35 g(91.2%)を固体として得た。

4-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-

ブチル(6.35 g, 17.0ミリモル)をテトラヒドロフラン(100 ml)に溶解させ、4 N塩化水素酢酸エチル溶液(50 ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にヘキサン(250 ml)を注ぎ、固体をろ取した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチル:テトラヒドロフラン(1:1)混合液で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加え、目的物2.79 g (67.0%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.98 – 3.04 (4H, m), 3.58 – 3.64 (4H, m), 7.29 – 7.36 (1H, m), 7.74 – 7.83 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.73 – 8.76 (1H, m).

[0181] (2) N-ピリジン-3-イル-4-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(297 mg, 1.10ミリモル), 1-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (300 mg, 1.21ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.211 ml, 1.21ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1のち酢酸エチル:メタノール=9:1) で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物156 mg (38.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.64 – 3.77 (8H, m), 7.20 – 7.25 (1H, m), 7.33 – 7.38 (1H, m), 7.79 – 7.85 (1H, m), 7.95 – 7.99 (2H, m), 8.24 – 8.27 (2H, m), 8.49 – 8.50 (1H, m), 8.69 – 8.71 (1H, m).

実施例 93

[0182] 4-[3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1-[3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン

5-クロロ-3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール (2.98 g, 16.0ミリモル)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン(2.97 g, 16.0ミリモル)のジメチルホルムアミド(30 ml)溶液にトリエチルアミン(8.9 ml, 63.9ミリモル)を加え室温で一時間攪拌した。反応液に水を

注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し4-[3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル3.30 g (61.4%)を固体として得た。

4-[3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3.30 g, 9.81ミリモル)を酢酸エチル(50 ml)に溶解させ、4 N塩化水素 酢酸エチル溶液(25 ml)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液にヘキサン(120 ml)を注ぎ、固体をろ取した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、室温で二時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチル：テトラヒドロフラン(1：1)混合液で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加え、目的物1.30 g (56.0%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.98 – 3.01 (4H, m), 3.52 – 3.56 (4H, m), 6.90 (1H, br s), 7.42 (1H, br s), 8.01 (1H, br s).

[0183] (2) 4-[3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(311 mg, 1.15ミリモル), 1-[3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン (300 mg, 1.27ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.221 ml, 1.27ミリモル) のジメチルスルホキシド(3.8 ml)の混合液を80℃で一時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物117 mg (28.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.63 – 3.66 (4H, m), 3.74 – 3.78 (4H, m), 6.91 – 6.92 (1H, m), 7.21 – 7.25 (1H, m), 7.45 – 7.47 (1H, m), 7.99 – 8.04 (2H, m), 8.24 – 8.26 (1H, m), 8.44 (1H, br s), 8.62 (1H, br s).

実施例 94

[0184] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン

2-クロロ-4-フェニル-1,3-チアゾール (1.54 mg, 7.87ミリモル), 1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン(4.40 g, 23.6ミリモル), 炭酸カリウム(1.09 g, 7.87ミリモル)のジメチルホルムアミド(26 ml)溶液を120°Cで二時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル691 mg (25.4%)を固体として得た。

4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(691 mg, 2.00ミリモル)を酢酸エチル(50 ml)に溶解させ、4 N塩化水素 酢酸エチル溶液(11 ml)を加え、室温で一時間半攪拌した。反応液にジエチルエーテル(20 ml)を注ぎ、固体をろ取した。これを1 N水酸化ナトリウム水溶液(7 ml)に溶解させ、反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物396 mg (80.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.99 – 3.03 (4H, m), 3.51 – 3.54 (4H, m), 6.76 (1H, s), 7.25 – 7.28 (1H, m), 7.36 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.81 – 7.84 (2H, m).

[0185] (2) 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

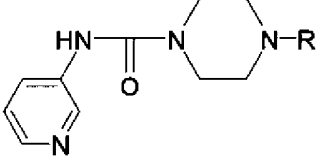
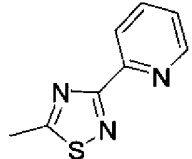
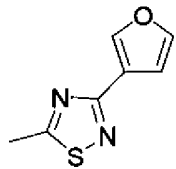
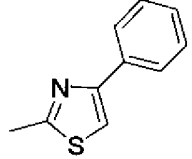
ピリジン-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (359 mg, 0.810ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (396 mg, 1.62ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.281 ml, 1.62 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70°Cで三時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して目的物82.0 mg (27.8%)を固体として得た。融点: 74 – 75 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.63 – 3.73 (8H, m), 6.65 (1H, br s), 6.83 (1H, s), 7.24 – 7.41 (4H, m), 7.82 – 7.85 (2H, m), 7.97 – 8.01 (1H, m), 8.29 – 8.31 (1H, m), 8.46 – 8.4

7 (1H, m).

[0186] 実施例92～94で得られた化合物の構造式を表4に示す。

[表4]

	
実施例番号	R
9 2	
9 3	
9 4	

実施例 95

[0187] 4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩(200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に氷冷下、ベンジルクロロホルメート (0.120 ml, 0.833 ミリモル) を加え、室温で2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。これをヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、目的物152 mg (72.0%)を得た。融点: 137–138°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66 (8H, br s), 5.18 (2H, s), 7.27 – 7.40 (6H, m), 7.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.52 – 7.58 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.72 (1H, s).

実施例 96

- [0188] 4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 3-フルオロベンジル

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、クロロギ酸 3-フルオロベンジル (157 mg, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物132 mg (59.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66 (8H, br s), 5.16 (2H, s), 6.99 – 7.15 (3H, m), 7.25 – 7.37 (2H, m), 7.45 – 7.57 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.90 (1H, s).

実施例 97

- [0189] 4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸イソプロピル

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、クロロギ酸 イソプロピル (0.102 ml, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物90.0 mg (48.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.28 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.62 – 3.67 (8H, m), 4.92 – 5.01 (1H, m), 7.26 – 7.32 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 – 7.57 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.59 (1H, s).

実施例 98

- [0190] 4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸イソブチル

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒド

ロフラン (4 ml) 溶液に、クロロギ酸 イソブチル (0.108 ml, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物95.0 mg (49.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.93 – 2.02 (1H, m), 3.65 – 3.66 (8H, m), 3.92 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.26 – 7.33 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 – 7.59 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.61 (1H, s).

実施例 99

[0191] 4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸シクロペンチル

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、クロロギ酸 シクロペンチル (124 mg, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物135 mg (67.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.59 – 1.90 (8H, m), 3.60 – 3.65 (8H, m), 5.14 – 5.18 (1H, m), 7.27 – 7.33 (1H, m), 7.47 – 7.58 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.68 (1H, s).

実施例 100

[0192] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-ベンゾイルピペラジン-1-カルボキサミド

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、ベンゾイルクロリド (0.0970 ml, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で3 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物134 mg (69.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.60 – 3.95 (8H, m), 7.28 – 7.33 (1H, m), 7.43 – 7.48 (6H, m), 7.53 – 7.59 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.92 (1H, s).

実施例 101

- [0193] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(ピリジン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、ピコリノイルクロリド 塩酸塩 (148 mg, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物53.0 mg (27.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.73 (2H, br s), 3.82 (4H, br s), 3.95 (2H, br s), 7.26 – 7.55 (4H, m), 7.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.82 – 7.87 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.61 – 8.63 (2H, m).

実施例 102

- [0194] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(2-フロイル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、2-フロイルクロリド (0.0821 ml, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物100 mg (52.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.17 – 2.22 (4H, m), 2.35 – 2.38 (4H, m), 4.92 – 4.95 (1H, m), 5.49 – 5.51 (1H, m), 5.68 – 5.75 (1H, m), 5.86 – 6.01 (3H, m), 6.47 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (1H, s).

実施例 103

- [0195] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢

酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、3-フェニルプロピオニルクロリド (0.124 ml, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物142 mg (67.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.69 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.50 (4H, br s), 3.63 – 3.66 (2H, m), 3.76 – 3.78 (2H, m), 7.20 – 7.33 (6H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 – 7.59 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.70 (1H, s).

実施例 104

[0196] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(シクロヘキシルカルボニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド (0.111 ml, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物160 mg (80.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.24 – 1.83 (10H, m), 2.47 – 2.54 (1H, m), 3.69 – 3.76 (8H, m), 7.28 – 7.33 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.54 – 7.59 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 105

[0197] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-N'-ベンジルピペラジン-1,4-ジカルボキサミド

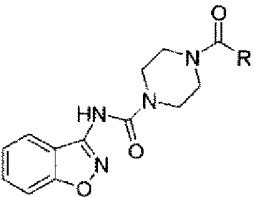
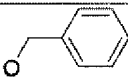
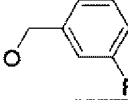
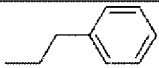
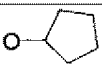
N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555 ミリモル), トリエチルアミン (0.309 ml, 2.22 ミリモル) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、ベンジルイソシアネート (0.103 ml, 0.833 ミリモル) を氷冷下、加え、室温で1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合溶

媒から再結晶し、目的物157 mg (74.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.41 – 3.53 (8H, m), 4.23 – 4.28 (3H, m), 7.11 – 7.33 (6H, m), 7.59 – 7.62 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.91 (1H, s).

[0198] 実施例95～105で得られた化合物の構造式を表5に示す。

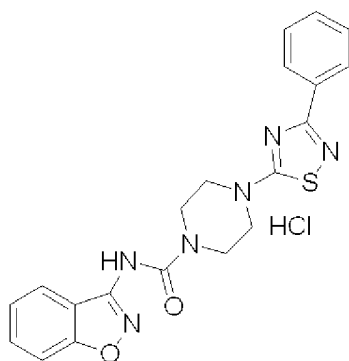
[表5]

			
実施例番号	R	実施例番号	R
95		101	
96		102	
97	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	103	
98	$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	104	
99		105	
100			

実施例 106

[0199] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド 塩酸塩

[化23]



N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (2.00 g, 4.92 ミリモル) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に 4 N 塩化水素 酢酸エチル溶液 (100 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌し、濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、目的物を固体としてろ取した。2.00 g (91.7 %)

元素分析 計算値 ($C_{20}H_{19}N_6O_2S$): C, 54.23; H, 4.32; N, 18.97; Cl, 8.00.

実測値: C, 54.35; H, 4.48; N, 18.69; Cl, 7.99.

実施例 107

- [0200] [1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (1){1-[アミノ(イミノ)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチル 塩酸塩 4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン (5.00 g, 25.0 ミリモル), 1H-ピラゾール-1-カルボキシミドアミド (3.66 g, 25.0 ミリモル), アセトニトリル (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (3.48 ml, 25.0 ミリモル) を加え、60 °C で 12 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、結晶をろ取し、アセトニトリル、ジエチルエーテルで洗浄し、目的物 6.31 g (90.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.27 – 1.38 (11H, m), 1.75 – 1.78 (2H, m), 3.03 – 3.10 (2H, m), 3.51 (1H, br s), 3.75 – 3.79 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.50 (4H, br s).

- [0201] (2)[1-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

{1-[アミノ(イミノ)メチル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチル 塩酸塩 (1.50 g, 5.38 ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (0.578 ml, 5.38 ミリモル) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (0.861 g, 21.5 ミリモル) の水 (2.5 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下 1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、目的物 590 mg (34.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.35 – 1.45 (11H, m), 2.00 – 2.04 (2H, m), 3.06 – 3.16 (2H, m), 3.66 (1H, br s), 4.27 – 4.31 (2H, m), 4.45 (1H, br s).

[0202] (3) [1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチル [1-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (442 mg, 1.39ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (500 mg, 1.39ミリモル) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.969 ml, 6.95ミリモル) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、固体をろ取した。これを酢酸エチル、テトラヒドロフランから再結晶し、目的物 335 mg (45.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.30 – 1.38 (11H, m), 1.71 – 1.75 (2H, m), 2.87 – 2.95 (2H, m), 3.49 (5H, br s), 3.66 (4H, br s), 4.11 – 4.15 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 – 7.32 (1H, m), 7.56 – 7.64 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.05 (1H, s).

実施例 108

[0203] 4-[3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド 2塩酸塩

[1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg, 0.378ミリモル), テトラヒドロフラン (10 ml), メタノール (10 ml) 溶液に、4 N塩化水素 酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール、ジエチルエーテルから再結晶し、目的物 181mg (95.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.45 – 1.55 (2H, m), 1.91 – 1.95 (2H, m), 2.88 – 2.97 (2H, m), 3.20 (1H, br s), 3.51 (4H, br s), 3.68 (4H, br s), 4.14 (1H, br s), 4.21 – 4.25 (2H, m), 7.28 – 7.33 (1H, m), 7.57 – 7.65 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.14 (3H, br s), 10.08 (1H, s).

実施例 109

[0204] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-ピロリジン-1-イル-1,2,4-チアジアゾ

ール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)ピロリジン-1-カルボキシミドアミド 塩酸塩

ピロリジン (5.00 g, 70.3ミリモル), 1H-ピラゾール-1-カルボキシミドアミド (10.3 g, 70.3ミリモル), アセトニトリル (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (9.79 ml, 70.3ミリモル) を加え、60 °Cで 12 時間攪拌した。室温に冷却した後、固体をろ取り、アセトニトリル、ジエチルエーテルで洗浄し、目的物7.36 g (70.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.87 – 1.92 (4H, m), 3.29 – 3.34 (4H, m), 7.30 (4H, br s).

[0205] (2)5-クロロ-3-ピロリジン-1-イル-1,2,4-チアジアゾール

ピロリジン-1-カルボキシミドアミド 塩酸塩(1.50 g, 10.0ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (1.08 ml, 10.0ミリモル) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (1.60 g, 40.0ミリモル) の水 (4 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物590 mg (31.0%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.96 – 2.01 (4H, m), 3.55 – 3.60 (4H, m).

[0206] (3)N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-ピロリジン-1-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

5-クロロ-3-ピロリジン-1-イル-1,2,4-チアジアゾール (158 mg, 0.833ミリモル), N-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (300 mg, 0.833ミリモル) N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.581 ml, 4.17ミリモル) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 1 : 1)で精製し、目的物を固体として得た。これをヘキサン、酢酸エチルから再結晶し、目的物28.5 mg (8.58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.94 – 1.98 (4H, m), 3.52 – 3.64 (8H, m), 3.80 – 3.84 (4H, m), 7.26 – 7.35 (1H, m), 7.46 – 7.60 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.22 (1H, s).

実施例 110

[0207] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシミドアミド塩酸塩

4-ヒドロキシピペリジン (5.00 g, 49.4ミリモル), 1H-ピラゾール-1-カルボキシミドアミド (7.25 g, 49.4ミリモル), アセトニトリル (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (6.89 ml, 49.4ミリモル) を加え、60 °Cで 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、目的物を油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.29 – 1.45 (2H, m), 1.72 – 1.80 (2H, m), 3.12 – 3.26 (2H, m), 3.37 (1H, br s), 3.58 – 3.74 (2H, m), 4.90 (1H, br s), 7.56 (4H, br s).

[0208] (2) 1-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-オール

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシミドアミド塩酸塩 (1.80 g, 10.0ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (2.15 ml, 20.0ミリモル) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (3.20 g, 80.0ミリモル) の水 (6 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物350 mg (12.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.53 – 1.65 (3H, m), 1.92 – 2.00 (2H, m), 3.27 – 3.36 (2H, m), 3.88 – 3.96 (1H, m), 4.08 – 4.16 (2H, m).

[0209] (3) N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-オール (153 mg, 0.555ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555ミリモル) N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.387 ml, 2.78ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、固体をろ取し、水で洗浄した。これをテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物79.0 mg (33.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.32 – 1.35 (2H, m), 1.73 (2H, br s), 3.08 – 3.12 (2H, m), 3.49 (4H, br s), 3.66 (5H, br s), 3.92 – 3.96 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.27 – 7.33 (1H, m), 7.57 – 7.62 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.05 (1H, s).

実施例 111

[0210] 1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

(1) 1-[アミノ(イミノ)メチル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル 塩酸塩

イソニペコチン酸 エチル(5.00 g, 31.8ミリモル), 1H-ピラゾール-1-カルボキシミドアミド (4.66 g, 31.8ミリモル), アセトニトリル (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (4.43 ml, 31.8ミリモル) を加え、60 °Cで 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、目的物を油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.23 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.66 – 1.78 (2H, m), 1.95 – 1.99 (2H, m), 2.52 – 2.59 (1H, m), 3.14 – 3.22 (2H, m), 3.93 – 3.98 (2H, m), 4.10 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.33 (4H, br s).

[0211] (2) 1-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

1-[アミノ(イミノ)メチル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル 塩酸塩(1.50 g, 6.36ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (1.37 ml, 12.7ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (2.04 g, 50.9ミリモル) の水 (6 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物1.10g (62.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.27 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.73 – 2.03 (4H, m), 2.46 – 2.57 (1H, m), 3.04 – 3.18 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.24 – 4.33 (2H, m).

[0212] (3) 1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

1-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチル(153 mg, 0.555ミリモル), N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-

カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.555ミリモル) N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.387 ml, 2.78ミリモル) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 1 : 1) で精製し、目的物30.0 mg (11.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46 – 1.56 (2H, m), 1.82 – 1.86 (2H, m), 2.49 – 2.56 (1H, m), 2.92 – 2.56 (2H, m), 3.49 (4H, br s), 3.65 – 3.68 (4H, m), 4.01 – 4.14 (4H, m), 7.27 – 7.33 (1H, m), 7.56 – 7.64 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.05 (1H, s).

実施例 112

[0213] 1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル (60.0 mg, 0.124ミリモル), 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.992 ml, 0.992ミリモル), テトラヒドロフラン (3 ml), エタノール (3 ml) 混合液を 80 °C で 5 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH=3 とし、固体17.0 mg (30.0%)をろ取し、水で洗浄し、目的物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.48 – 1.56 (2H, m), 1.81 – 1.85 (2H, m), 2.42 (1H, br s), 2.90 – 2.97 (2H, m), 3.50 (4H, br s), 3.65 – 3.68 (4H, m), 4.09 – 4.13 (2H, m), 7.27 – 7.32 (1H, m), 7.56 – 7.64 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.05 (1H, s), 12.20 (1H, br s).

実施例 113

[0214] 4-{3-[4-(アミノカルボニル)ピペリジン-1-イル]-1,2,4-チアジアゾール-5-イル}-N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (70.0 mg, 0.153ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (23.4 mg, 0.153ミリモル), 1-(3-ジメチルアミノプロピ

ル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (44.1 mg, 0.230ミリモル)の N,N-ジメチルホルムアミド(2 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、25% アンモニア水 (33.8 mg, 0.497ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、固体をろ取し、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 52.3 mg (74.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.43 – 1.54 (2H, m), 1.69 – 1.72 (2H, m), 2.23 – 2.30 (1H, m), 2.80 – 2.88 (2H, m), 3.50 (4H, br s), 3.67 (4H, br s), 4.18 – 4.23 (2H, m), 6.77 (1H, br s), 7.27 – 7.33 (2H, m), 7.56 – 7.64 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.05 (1H, s).

実施例 114

[0215] [2-({[1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (100 mg, 0.219ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (29.6 mg, 0.219 ミリモル), 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (84.0 mg, 0.438ミリモル), N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (35.0 mg, 0.219ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド(2 ml) 溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、固体をろ取し、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 111 mg (84.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.37 (9H, s), 1.44 – 1.55 (2H, m), 1.67 – 1.70 (2H, m), 2.27 (1H, br s), 2.81 – 3.06 (6H, m), 3.50 (4H, br s), 3.67 (4H, br s), 4.19 – 4.23 (2H, m), 6.78 (1H, br s), 7.28 – 7.33 (1H, m), 7.56 – 7.65 (2H, m), 7.79 (1H, br s), 7.84 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.07 (1H, br s).

実施例 115

[0216] 4-[3-(4-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}ピペリジン-1-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド 2

塩酸塩

[2-([1-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン-4-イル]カルボニル}アミノ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (70.0 mg, 0.117ミリモル), 2 N 塩化水素 メタノール溶液 (10 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を室温で 12 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物 61.0 mg (91.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.46 – 1.57 (2H, m), 1.73 – 1.77 (2H, m), 2.32 (1H, br s), 2.73 – 2.90 (4H, m), 3.26 – 3.32 (3H, m), 3.50 (4H, br s), 3.61 (4H, br s), 4.20 – 4.25 (2H, m), 7.28 – 7.34 (1H, m), 7.58 – 7.66 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.96 (3H, br s), 8.11 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 10.08 (1H, s).

実施例 116

[0217] {2-[4-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}カルバミン酸 tert-ブチル

N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-ピペラジン-1-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド(100 mg, 0.241ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (32.5 mg, 0.241ミリモル), 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (92.5 mg, 0.482ミリモル), N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (42.3 mg, 0.241ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド(2 ml) 溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、固体をろ取し、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 102 mg (73.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.38 (9H, s), 3.50 (12H, br s), 3.68 (4H, br s), 3.81 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.76 (1H, br s), 7.28 – 7.33 (1H, m), 7.52 – 7.62 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.09 (1H, br s).

実施例 117

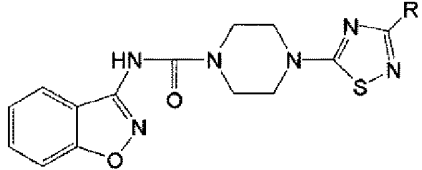
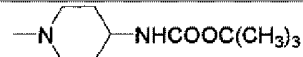
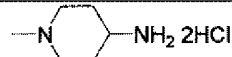
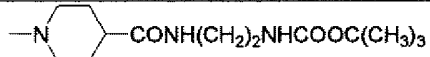
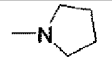
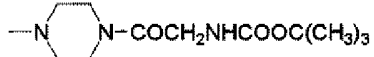
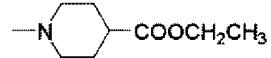
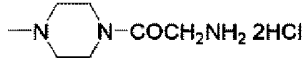
[0218] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-[3-(4-グリシルピペラジン-1-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド 2塩酸塩

{2-[4-(5-{4-[(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-オキシエチル}カルバミン酸 tert-ブチル(70.0 mg, 0.122ミリモル), 2 N 塩化水素 メタノール溶液 (5 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を室温で 12 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物 60.0 mg (90.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.46 – 3.56 (13H, m), 3.69 (4H, br s), 3.90 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.29 – 7.34 (1H, m), 7.58 – 7.66 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15 (3H, br s), 10.09 (1H, s).

[0219] 実施例107～117で得られた化合物の構造式を表6に示す。

[表6]

			
実施例番号	R	実施例番号	R
107		113	
108		114	
109		115	
110		116	
111		117	
112			

実施例 118

[0220] N-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

3-メチル-5-アミノイソオキサゾール(1.00 g, 10.2 ミリモル), ピリジン(0.97 ml, 12.2 ミリ

メル) のテトラヒドロフラン(34 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.69 ml, 12.2 ミリモル)を加え、室温で 3時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)で精製し、目的物718 mg (26%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.28 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.04 (1H, s), 8.33 (1H, br s).

[0221] (2) N-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (302 mg, 1.11ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(300 mg, 1.33 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.212 ml, 1.33 ミリモル) のジメチルスルホキシド(3.7 ml)の混合液を70℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物167 mg (40.6%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 2.22 (3H, s), 3.64 – 3.78 (8H, m), 5.98 (1H, s), 7.40 – 7.44 (3H, m), 8.13 – 8.19 (2H, m), 10.29 (1H, br s).

実施例 119

[0222] N-ピリジン-4-イル-4-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(198 mg, 0.735 ミリモル), 1-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.809 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.139 ml, 0.809 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチル:テトラヒドロフラン(1:1)混合液で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物62.1 mg (23.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.59 – 3.62 (4H, m), 3.70 – 3.73 (4H, m), 7.33 – 7.39 (3H, m), 7.78 – 7.84 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.32 – 8.37 (3H, m), 8.67 – 8.68 (1H, m).

実施例 120

[0223] 4-[3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-ピリジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(207 mg, 0.770 ミリモル), 1-[3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン (200 mg, 0.846 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.134 ml, 0.846 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物84.5 mg (30.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.61 – 3.65 (4H, m), 3.72 – 3.76 (4H, m), 6.87 – 6.88 (1H, m), 7.47 – 7.50 (3H, m), 8.02 – 8.03 (1H, m), 8.33 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.95 (1H, br s).

実施例 121

[0224] N-(1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-6-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-6-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル 1-ベンゾチオフェン-6-アミン 1,1-ジオキシド(1.00 g, 5.52 ミリモル), ピリジン(0.525 ml, 6.62 ミリモル) のテトラヒドロフラン(18 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.916 ml, 6.62 ミリモル)を加え、室温で 1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物1.71 g (87.1%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.85 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.18 – 7.21 (1H, m), 7.31 – 7.34 (2H, m), 7.62 – 7.66 (1H, m), 7.87 – 7.88 (1H, m).

[0225] (2) N-(1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-6-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-6-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (263 mg, 0.738 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (200 mg, 0.811 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.129 ml, 0.811 ミリモル) のジメチルスルホキシド (2.5 ml) の混合液を 70°C で 3 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物 106 mg (31.7%) を固体として得た。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.69 – 3.78 (8H, m), 6.67 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 – 7.43 (3H, m), 7.79 – 7.82 (1H, br s), 8.15 – 8.18 (2H, m), 8.97 (1H, br s).

実施例 122

[0226] N-ピリジン-3-イル-4-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 4-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

5-クロロ-3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール (4.80 g, 23.7 ミリモル), ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.41 g, 23.7 ミリモル) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (13.2 ml, 94.7 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物 4.33 g (51.9%) を固体として得た。

^1H -NMR (DMSO-d_6) δ ; 1.49 (9H, s), 3.59 (8H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 3.6, 5.2$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 1.4, 5.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 1.4, 3.6$ Hz).

[0227] (2) 1-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン

4-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-

ブチル (4.30 g, 12.2 ミリモル)の酢酸エチル(70 ml)溶液に、4N 塩酸 / 酢酸エチル溶液(35 ml)を加え、室温で 18時間半攪拌した。反応液にヘキサン(150 ml)を注ぎ、固体をろ取した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、室温で二時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチル:テトラヒドロフラン(1:1)混合液で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物2.31 g (75.0%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.00 – 3.03 (4H, m), 3.55 – 3.60 (4H, m), 7.06 – 7.10 (1H, m), 7.36 – 7.39 (1H, m), 7.72 – 7.74 (1H, m).

[0228] (3)N-ピリジン-3-イル-4-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(235 mg, 0.872 ミリモル), 1-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン (200 mg, 0.793 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.152 ml, 0.872 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物109 mg (37.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.63 – 3.66 (4H, s), 3.74 – 3.77 (4H, m), 7.07–7.10 (1H, m), 7.20 – 7.24 (1H, m), 7.37 – 7.39 (1H, m), 7.72 – 7.74 (1H, m), 7.99 – 8.02 (1H, m), 8.23 – 8.25 (1H, m), 8.33 (1H, br s), 8.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

実施例 123

[0229] N-ピリジン-3-イル-4-[3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)4-[3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

5-クロロ-3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール(2.47 g, 12.2 ミリモル), ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.27 g, 12.2 ミリモル)のジメチルホルムアミド(25 ml)溶液に室温でトリエチルアミン(6.8 ml, 48.8 ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反

応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、目的物3.72 g (86.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.49 (9H, s), 3.56 – 3.62 (8H, m), 7.26 – 7.34 (1H, m), 7.68 – 7.70 (1H, m), 7.99 – 8.01 (1H, m).

[0230] (2) 1-[3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン

4-[3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.70 g, 10.5 ミリモル)の酢酸エチル(60 ml)溶液に、4N 塩酸 / 酢酸エチル溶液(30 ml)を加え、室温で 22時間攪拌した。反応液にヘキサン(200 ml)を注ぎ、固体をろ取した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、室温で二時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、目的物1.86 g (70.4%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.98 – 3.01 (4H, m), 3.55 – 3.58 (4H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 3.0, 5.1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 0.9, 4.8$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 1.2, 3.0$ Hz).

[0231] (3) N-ピリジン-3-イル-4-[3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(235 mg, 0.872 ミリモル), 1-[3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン (200 mg, 0.793 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.152 ml, 0.872 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物98.2 mg (33.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.63 – 3.67 (4H, s), 3.74 – 3.77 (4H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.32 – 7.35 (1H, m), 7.67 – 7.69 (1H, m), 7.99 – 8.02 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.43 (1H, br s), 8.61 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

実施例 124

[0232] N-ピリジン-4-イル-4-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(235 mg, 0.872 ミリモル), 1-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン (200 mg, 0.793 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.152 ml, 0.872 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80℃で3時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、のちメタノール:酢酸エチル=1:9)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物54.9 mg (18.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.71 (8H, s), 6.89 (1H, br s), 7.07 – 7.10 (1H, m), 7.34 – 7.39 (3H, m), 7.73 – 7.74 (1H, m), 8.43 – 8.45 (2H, m).

実施例 125

[0233] N-ピリジン-4-イル-4-[3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(235 mg, 0.872 ミリモル), 1-[3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン (200 mg, 0.793 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.152 ml, 0.872 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を80℃で3時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、のちメタノール:酢酸エチル=1:9)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物38.4 mg (13.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66 – 3.75 (8H, m), 7.00 (1H, br s), 7.32 – 7.37 (3H, m), 7.67 – 7.70 (1H, m), 7.99 – 8.01 (1H, m), 8.43 – 8.45 (2H, m).

実施例 126

[0234] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン (1.00 g, 4.97 ミリモル), ピリジン(0.473 ml, 5.97 ミリモル) のテトラヒドロフラン(17 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.826 ml, 5.97 ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)で精製し、目的物1.28 g (68.5%)を固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.84 (2H, s), 7.09 – 7.13 (1H, m), 7.33 (1H, br s), 7.60 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.01 (1H, br s), 11.17 (1H, br s).

[0235] (2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (278 mg, 0.738 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.811 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物115 mg (32.8%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.68 – 3.77 (8H, s), 7.42 – 7.44 (4H, m), 7.57 (1H, br s), 7.94 (1H, br s), 8.15 – 8.18 (2H, m), 8.66 (1H, br s), 13.25 (1H, br s).

実施例 127

[0236] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(360 mg, 1.33 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (360 mg, 1.47 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.256 ml, 1.47 ミリモル) のジメチルスルホキシド(4.4 ml)の混合液を70°Cで8時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物93.7 mg (19.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.62 – 3.72 (8H, m), 6.83 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.29 – 7.41 (5 H, m), 7.82 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.44 (2H, d, $J = 6.3$ Hz).

実施例 128

[0237] N-(1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-6-イル)-4-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエン-6-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (257 mg, 0.720 ミリモル), 1-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン(200 mg, 0.792 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.720 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にクロロホルムを加え、目的物69.6 mg (21.0%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.65 – 3.77 (8H, s), 6.82 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.08 – 7.11 (1H, m), 7.32 – 7.36 (2H, m), 7.45 – 7.47 (1H, m), 7.69 – 7.74 (2H, m), 8.02 (1H, s), 9.10 (1H, s).

実施例 129

[0238] N-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812 ミリモル) のテトラヒドロフラン(2.5 ml)溶液に、室温で3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルイソシアネート(168 mg, 1.22 ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物214 mg (68.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.68 (8H, s), 5.98 (1H, br s), 7.40 – 7.44 (3H, m), 8.16 – 8.19 (2H, m).

実施例 130

[0239] N-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), トリエチルアミン (0.113 ml, 0.812 ミリモル) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、室温で5-メチル-3-フェニル-4-イソオキサゾリルイソシアネート (244 mg, 1.22 ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物229 mg (63.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.38 (3H, s), 3.61 (8H, s), 5.98 (1H, br s), 7.42 – 7.43 (6H, m), 7.60 – 7.62 (2H, m), 8.16 – 8.17 (2H, m).

実施例 131

[0240] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

5-アミノ-3,4-ジメチルイソオキサゾール(1.00 g, 8.92 ミリモル), ピリジン(0.873 ml, 10.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.48 ml, 10.7 ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物1.61 g (62.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.92 (3H, s), 2.22 (3H, s), 4.82 (2H, s), 7.40 (1H, br s).

[0241] (2)N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(212 mg, 0.738 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.141 ml, 0.812 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチ

ルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物126 mg (44.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.86 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.65 – 3.68 (4H, m), 3.73 – 3.76 (4H, m), 7.40 – 7.44 (3H, m), 8.15 – 8.18 (2H, m), 9.24 (1H, s).

実施例 132

[0242] N-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(245 mg, 0.897 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(200 mg, 0.815 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.897 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物135 mg (44.9%)を固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.26 (3H, m), 3.67 (8H, br s), 6.05 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.28 – 7.40 (3H, m), 7.81 – 7.83 (2H, m).

実施例 133

[0243] N-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1H-ベンゾイミダゾール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン (1.00 g, 7.51 ミリモル), ピリジン(0.73 ml, 9.01 ミリモル) のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.25 ml, 9.01 ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物1.49 g (64.4%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 5.22 (2H, s), 7.27 – 7.29 (1H, m), 7.90 – 8.01 (2H, m), 8.06 (

1H, br s), 8.56 (1H, s), 10.16 (1H, br s).

- [0244] (2) N-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(313 mg, 1.01 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(300 mg, 1.22 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.212 ml, 1.22 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで1日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー(YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液~100%A液で溶出)により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物20.2 mg (5.0%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 3.70 – 3.75 (8H, m), 7.17 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.31 – 7.53 (5H, m), 7.83 (1H, s), 8.13 – 8.16 (2H, m), 8.60 (1H, s), 12.10 (1H, br s).

実施例 134

- [0245] N-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) [6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン (1.00 g, 5.20 ミリモル), ピリジン(0.509 ml, 6.24 ミリモル) のテトラヒドロフラン(17 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.509 ml, 6.24 ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物349 mg (18.2%)を固体としてろ取した。

¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ ; 2.50 (3H, s), 2.76 (4H, br s), 3.59 (4H, br s), 4.83 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.73 – 7.76 (1H, m), 8.29 (1H, br s), 9.72 (1H, s).

- [0246] (2) N-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チア

ジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(271 mg, 0.738 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで1日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー(YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液~100% A液で溶出)により精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物35.4 mg (10.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.35 (3H, s), 2.51 – 2.54 (4H, m), 3.50 – 3.53 (4H, m), 3.70 (8H, s), 6.23 (1H, br s), 6.65 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.41 – 7.43 (3H, m), 7.64 – 7.67 (1H, m), 8.01 – 8.02 (1H, m), 8.17 – 8.18 (2H, m).

実施例 135

[0247] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

N-(5-アミノピリジン-2-イル)アセトアミド(1.00 g, 6.62 ミリモル), ピリジン(0.647 ml, 7.94 ミリモル) のテトラヒドロフラン(22 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.10 ml, 7.94 ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、目的物1.47 g (68.1%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.15 (3H, s), 4.84 (2H, s), 7.85 (1H, br d, $J = 9.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.48 (1H, br s), 9.88 (1H, br s), 9.96 (1H, br s).

[0248] (2)N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(241 mg, 0.

738 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物148 mg (47.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 2.11 (3H, s), 3.65 – 3.73 (8H, m), 7.39 – 7.44 (3H, m), 7.45 – 7.79 (1H, m), 8.02 (1H, br s), 8.12 – 8.16 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.70 (1H, s), 10.18 (1H, s).

実施例 136

[0249] N-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(6-アミノピリジン-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

2,5-ジアミノピリジン(1.00 g, 9.16 ミリモル), ピリジン(0.889 ml, 11.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.52 ml, 11.0 ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物471 mg (18.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.46 (2H, br s), 4.81 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (1H, br s), 7.66 (1H, br d, $J = 7.8$ Hz), 8.01 – 8.02 (1H, m).

[0250] (2)N-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(6-アミノピリジン-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(210 mg, 0.738 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.129 ml, 0.738 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残

渣を高速液体クロマトグラフィー (YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出) により精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物90.8 mg (32.3%)を固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.62 (8H, s), 5.68 (2H, br s), 6.40 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.39 – 7.49 (4H, m), 7.90 – 7.91 (1H, m), 8.10 – 8.15 (2H, m), 8.38 (1H, br s).

実施例 137

[0251] N-メチル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

窒素気流下、4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド(100 mg, 0.273 ミリモル)のジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(13.1 mg, 0.327 ミリモル)を加え室温で30分間攪拌し、氷冷下、ヨウ化メチル(0.020 ml, 0.327 ミリモル)を加え、0°Cで30分間攪拌した後、室温で2時間半攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物43.0 mg (41.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.30 (3H, s), 3.38 – 3.41 (4H, m), 3.45 – 3.48 (4H, m), 7.31 – 7.35 (1H, m), 7.38 – 7.42 (3H, m), 7.49–7.53 (1H, m), 8.13 – 8.16 (2H, m), 8.41 – 8.43 (1H, m), 8.51 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

実施例 138

[0252] 3-([4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(1) 3-{[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.00 g, 4.99 ミリモル)、ピリジン(489 ml, 5.99 ミリモル) のテトラヒドロフラン(16 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.829 ml, 5.99 ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物867 mg (46.2%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.46 (9H, s), 1.48 – 1.69 (3H, m), 1.85 – 1.89 (1H, m), 3.28 – 3.37 (3H, m), 3.58 – 3.63 (1H, m), 3.68 – 3.76 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 6.0$ Hz).

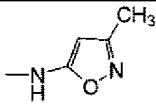
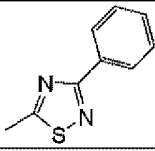
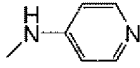
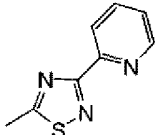
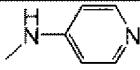
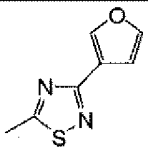
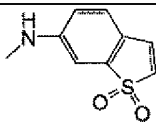
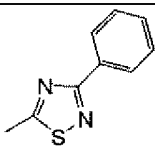
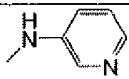
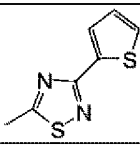
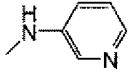
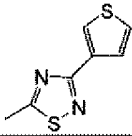
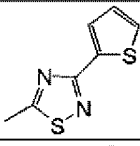
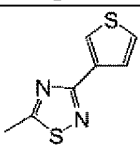
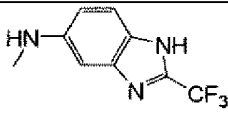
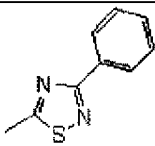
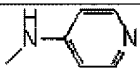
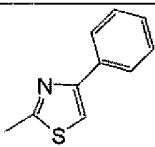
[0253] (2) 3-([4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

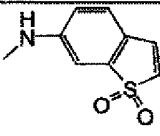
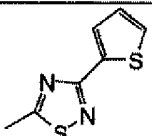
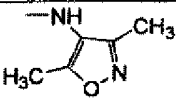
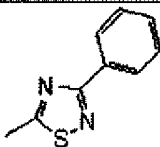
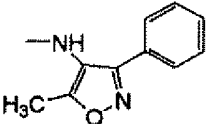
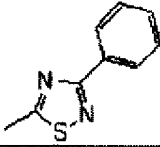
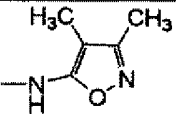
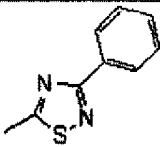
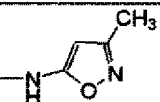
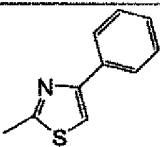
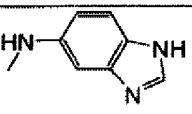
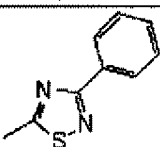
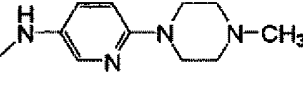
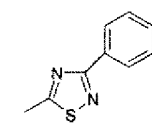
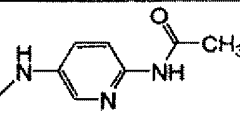
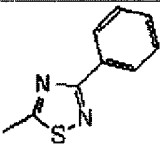
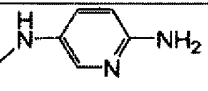
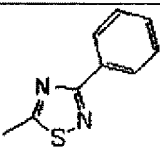
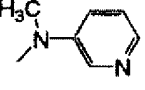
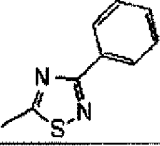
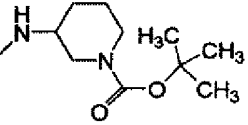
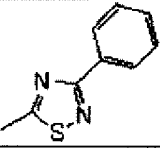
3-([(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(555 mg, 1.48 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(400 mg, 1.62 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.257 ml, 1.48 ミリモル) のジメチルスルホキシド(4.9 ml)の混合液を70°Cで4日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物90.9 mg (13.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.43 – 1.79 (4H, m), 1.48 (9H, s), 2.99 – 3.64 (13H, m), 3.87 – 3.88 (1H, m), 7.39 – 7.45 (3H, m), 8.16 – 8.19 (2H, m).

[0254] 実施例118～138で得られた化合物の構造式を表7に示す。

[表7]

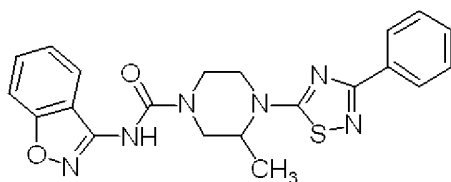
$\text{A}-\text{C}(=\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{N}-\text{B}$		
実施例番号	A	B
1 1 8		
1 1 9		
1 2 0		
1 2 1		
1 2 2		
1 2 3		
1 2 4		
1 2 5		
1 2 6		
1 2 7		

1 2 8		
1 2 9		
1 3 0		
1 3 1		
1 3 2		
1 3 3		
1 3 4		
1 3 5		
1 3 6		
1 3 7		
1 3 8		

実施例 139

[0255] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-3-メチル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[化24]



(1) 3-メチル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジン (5.00 g, 24.0 ミリモル), 4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン (5.20 g, 26.4 ミリモル) のジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (3.35 ml, 24.0 ミリモル) を加え、室温で 3 時間 70°C で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル、ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 6.75 g (78.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.31 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.50 (9H, s), 3.04 (1H, br s), 3.21 (1H, br s), 3.43 3.52 (1H, m), 3.74 3.79 (1H, m), 3.98 4.35 (3H, m), 7.40 7.44 (3H, m), 8.17 8.20 (2H, m).

(2) 2-メチル-1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩

3-メチル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.70 g, 18.6 ミリモル) に、2 N 塩化水素 メタノール溶液 (400 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を、エーテル、メタノールの混合溶媒から再結晶し、目的物 4.54 g (82.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.43 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.10 3.17 (1H, m), 3.29 3.33 (3H, m), 3.59 3.68 (1H, m), 3.92 3.96 (1H, m), 4.36 (1H, br s), 7.47 7.49 (3H, m), 8.09 8.12 (2H, m), 9.47 (2H, br s).

(3) 2-メチル-1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン

2-メチル-1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン 塩酸塩(500 mg, 1.68 ミリモル) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、目的物438 mg (100%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.40 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.87–2.96 (2H, m), 3.07–3.14 (2H, m), 3.39–3.49 (1H, m), 3.71–3.74 (1H, m), 4.03 (1H, br s), 7.39–7.46 (3H, m), 8.16–8.20 (2H, m).

(4) N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-3-メチル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2-メチル-1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(390 mg, 1.50 ミリモル), 1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (363 mg, 0.750 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.131 ml, 0.750 ミリモル), ジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液を 70 °C で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 220 mg (69.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.31 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.22–3.42 (2H, m), 3.57–3.65 (1H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 4.13–4.29 (3H, m), 7.31–7.35 (1H, m), 7.47–7.50 (3H, m), 7.59–7.67 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.11–8.15 (2H, m), 10.10 (1H, s).

実施例 140

[0256] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(4-フェニル-2-チエニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 4-(4-フェニル-2-チエニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチル

3-フェニルチオフェン (5.00 g, 32.0 ミリモル) の酢酸 (65 ml) 溶液に、臭素 (5.00 g, 32.0 ミリモル) の酢酸 (50 ml) 溶液を滴下した後、5 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応液を水に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、2-ブロモ-4-フェニルチオフェンと2-ブロモ-3-フェニルチオフェンの混合物 6.00 g (80.4%) を油状物として得た。

2-ブロモ-4-フェニルチオフェンと2-ブロモ-3-フェニルチオフェンの混合物 (6.00 g, 25.0 ミリモル), 1-エトキシカルボニルピペラジン (3.96 g, 25.0 ミリモル), ナトリウム *tert*-ブトキシド (3.48 g, 36.2 ミリモル), 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (468 mg, 0.750 ミリモル), トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (544 mg, 0.594 ミリモル), トルエン (50 ml) 溶液を 100 °C で 48 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、4-(4-フェニル-2-チエニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチル 365 mg (4.61%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.14 3.17 (4H, m), 3.63 3.67 (4H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.26 7.30 (1H, m), 7.34 7.40 (2H, m), 7.52 7.56 (2H, m).

(2) 1-(4-フェニル-2-チエニル)ピペラジン

4-(4-フェニル-2-チエニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチル (350 mg, 1.11 ミリモル), 8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml), エタノール (10 ml) 溶液を 100 °C で 3 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物 240 mg (88.9%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.03 3.06 (4H, m), 3.15 3.18 (4H, m), 6.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.26 7.29 (1H, m), 7.34 7.39 (2H, m), 7.54 7.56 (2H, m).

(3) N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(4-フェニル-2-チエニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

1-(4-フェニル-2-チエニル)ピペラジン (240 mg, 0.984 ミリモル), 1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (239 mg, 0.492 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.0857 ml, 0.492 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml)

溶液を 70 °C で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 42.5 mg (21.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.23 (4H, br s), 3.71 (4H, br s), 6.72 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.24 7.41 (4H, m), 7.58 7.67 (4H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.04 (1H, s).

実施例 141

[0257] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 4-[[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) アミノ] カルボニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン (5.00 g, 26.8 ミリモル), (3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (3.85 g, 13.4 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (2.33 ml, 13.4 ミリモル), ジメチルスルホキシド (50 ml) 溶液を 70 °C で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.80 g (41.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.48 (9H, s), 1.87 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.49 (8H, s), 6.81 (1H, br s).

(2) N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

4-[[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) アミノ] カルボニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g, 3.08 ミリモル), トリフルオロ酢酸 (20 ml) 混合液を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去し、目的物 1.00 g (96.2%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.17 (4H, br s), 3.63 (4H, br s), 8.8

9 (2H, br s), 9.38 (1H, br s).

(3) N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (300 mg, 0.887 ミリモル), 5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (190 mg, 0.887 ミリモル), トリエチルアミン (0.618 ml, 4.43 ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を室温で2 時間攪拌し、反応液を水に注いだ。固体をろ取し、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物160 mg (44.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.88 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.66 3.75 (8H, m), 7.08 7.15 (1H, m), 7.36 7.44 (1H, m), 7.86 7.91 (1H, m), 7.96 8.00 (1H, m), 9.05 (1H, s).

実施例 142

[0258] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) ピリミジン-5-アミン

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン (2.00 g, 12.2 ミリモル), エーテル (240 ml), 水酸化ナトリウム (8 g), 水 (32 ml), 10% パラジウム炭素 (160 mg) 混合液を水素雰囲気下、室温で3 日間攪拌し、不溶物をろ去し、有機層を分離した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、目的物370 mg (31.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.75 (2H, br s), 8.21 (2H, s), 8.66 (1H, s).

(2) ピリミジン-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

ピリミジン-5-アミン (100 mg, 1.05 ミリモル), ピリジン (0.255 ml, 3.15 ミリモル) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (0.217 ml, 1.58 ミリモル) を加え、氷冷下、30 分間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 1:1)で精製し、目的物100 mg (35.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.87 (2H, s), 7.60 (1H, br s), 8.95 (2H, s), 9.02 (1H, s).

(3) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリミジン-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(100 mg, 0.369 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(87.4 mg, 0.369 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.0643 ml, 0.369 ミリモル), ジメチルスルホキシド (2 ml) 溶液を 70 °C で 2.5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 26.3 mg (19.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.69 (8H, br s), 7.47 7.49 (3H, m), 8.11 8.14 (2H, m), 8.79 (1H, s), 8.90 (2H, s), 9.12 (1H, s).

実施例 143

[0259] N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (6-メトキシピリジン-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

5-アミノ-2-メトキシピリジン (1.00 g, 8.06 ミリモル), ピリジン (1.96 ml, 24.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.67 ml, 12.1 ミリモル) を加え、氷冷下、30 分間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 1:1) で精製し、目的物 2.30 g (95.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.92 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (1H, br s), 7.81 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

(2) N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(6-メトキシピリジン-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(300 mg, 1.00 ミリモ

ル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(246 mg, 1.00 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.174 ml, 1.00 ミリモル), ジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を 70 °C で 5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 84.0 mg (21.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.65 (8H, br s), 3.80 (3H, s), 6.75 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.47 7.49 (3H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 8.10 8.14 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 144

[0260] N-(4-エトキシピリミジン-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 4-エトキシピリミジン-5-アミン

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン (5.00 g, 30.5 ミリモル), テトラヒドロフラン(100 ml), 水酸化ナトリウム (2.44 g, 61.0 ミリモル), エタノール (100 ml), 10% パラジウム炭素 (500 mg) 混合液を水素雰囲気下、室温で 1 日間攪拌し、不溶物をろ去し、有機層を分離した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、目的物 4.00 g (94.3%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.43 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.75 (2H, br s), 4.48 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.24 (1H, s).

(2) (4-エトキシピリミジン-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

4-エトキシピリミジン-5-アミン (1.00 g, 7.19 ミリモル), ピリジン (1.74 ml, 21.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.49 ml, 10.8 ミリモル) を加え、氷冷下、30 分間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.73 g (76.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.48 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.55 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.87 (2H, s), 7.15 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.20 (1H, br s).

(3) N-(4-エトキシピリミジン-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(4-エトキシピリミジン-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (315 mg, 1.00 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (246 mg, 1.00 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.174 ml, 1.00 ミリモル), ジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 290 mg (70.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.65 (8H, br s), 4.44 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.47 7.49 (3H, m), 8.10 8.14 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, s).

実施例 145

[0261] N-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 3-フェニルイソオキサゾール-5-アミン

3-オキソ-3-フェニルプロパンニトリル (5.00 g, 34.4 ミリモル), ヒドロキシルアミン 硫酸塩 (3.10 g, 18.9 ミリモル), エタノール (35 ml), 水酸化ナトリウム (1.66 g, 41.4 ミリモル) 水溶液 (35 ml) の混合液を 80 °C で 24 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に 8 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH = 11 にし、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1: 1) で精製し、目的物 1.09 g (19.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.00 (2H, br s), 6.09 (1H, s), 7.41 7.46 (3H, m), 7.70 7.73 (2H, m).

(2) (3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

3-フェニルイソオキサゾール-5-アミン(420 mg, 2.62 ミリモル), ピリジン (0.636 ml, 7.87 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (0.542 ml, 3.93 ミリモル) を加え、氷冷下、30 分間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物750 mg (85.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.88 (2H, s), 7.09 (1H, br s), 7.45 7.52 (3H, m), 7.77 7.81 (2 H, m), 8.15 (1H, br s).

(3) N-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(336 mg, 1.00 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(246 mg, 1.00 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.174 ml, 1.00 ミリモル), ジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、固体をろ取した。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 310 mg (71.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.58 3.71 (8H, m), 7.23 (1H, s), 7.47 7.55 (6H, m), 7.84 7.87 (2H, m), 8.11 8.14 (2H, m), 10.04 (1H, s).

実施例 146

[0262] 4-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

3-アミノピリジン (11.4 g, 120 ミリモル), ピリジン (29.1 ml, 360 ミリモル) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (25.0 ml, 181 ミリモル) を加え、氷冷下、2 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物29.0 g (89.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.85 (2H, s), 7.27 (1H, br s), 7.29 7.33 (1H, m), 8.01 8.04 (1

H, m), 8.37 8.40 (1H, m), 8.56 8.57 (1H, m).

(2) 4-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(15.0 g, 55.7 ミリモル), 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン (15.5 g, 83.5 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (9.70 ml, 55.7 ミリモル), ジメチルスルホキシド (300 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 5.74 g (33.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.52 (8H, s), 6.63 (1H, s), 7.22 7.26 (1H, m), 7.95 7.99 (1H, m), 8.27 8.30 (1H, m), 8.43 8.44 (1H, m).

(3) N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩

4-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.50 g, 18.0 ミリモル), トリフルオロ酢酸 (200 ml) 混合液を室温で 4 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物 7.31 g (93.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.17 (4H, br s), 3.68 3.71 (4H, m), 7.62 7.67 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.36 8.38 (1H, m), 8.87 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.03 (3H, br s), 9.40 (1H, s).

(4) 4-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩(300 mg, 0.691 ミリモル), 5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (149 mg, 0.691 ミリモル), トリエチルアミン (0.482 ml, 3.46 ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液を室温で 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 118 mg (44.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.67 (8H, br s), 7.27 7.37 (2H, m), 7.50 7.58 (1H, m), 7.

81 7.91 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.16 8.18 (1H, m), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.92 (1H, s).

実施例 147

[0263] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) ピリダジン-3-アミン

6-クロロピリダジン-3-アミン(5.00 g, 38.6 ミリモル), テトラヒドロフラン(240 ml), 水酸化ナトリウム (8.00 g, 200 ミリモル), 水 (32 ml), 10% パラジウム炭素 (500 mg) 混合液を水素雰囲気下、室温で 2 日間攪拌し、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール (100 ml) に溶かし、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮し、目的物を固体として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.51 (2H, br s), 6.46 6.49 (1H, m), 6.93 6.97 (1H, m), 8.06 8.08 (1H, m).

(2) ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

ピリダジン-3-アミン(2.00 g, 21.0 ミリモル), ピリジン (5.10 ml, 63.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (4.34 ml, 31.5 ミリモル) を加え、氷冷下、50 分間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物 530 mg (9.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.87 (2H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.7, 5.1 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 1.5, 8.7 Hz), 8.31 (1H, br s), 8.95 (1H, dd, J = 1.5, 5.1 Hz).

(3) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.793 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(182 mg, 0.739 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.129 ml, 0.739 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、固体をろ取した。これを酢酸エチル

の混合溶媒から再結晶し、目的物 117 mg (43.0%)を固体として得た。融点:185–186°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.65–3.73 (8H, m), 7.46–7.50 (3H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 1.5, 9.0$ Hz), 8.11–8.14 (2H, m), 8.86 (1H, dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 10.11 (1H, br s).

実施例 148

[0264] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) ピラジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

アミノピラジン (2.00 g, 21.0 ミリモル), ピリジン (5.10 ml, 63.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (4.34 ml, 31.5 ミリモル) を加え、氷冷下、2 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、目的物 193 mg (3.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.90 (2H, s), 8.34–8.39 (2H, m), 8.61 (1H, br s), 9.38 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

(2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピラジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (150 mg, 0.556 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(137 mg, 0.556 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.0968 ml, 0.556 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、固体をろ取り、水で洗浄した。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 74.3 mg (36.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.60–3.71 (8H, m), 7.47–7.50 (3H, m), 8.10–8.14 (2H, m), 8.23–8.24 (1H, m), 8.31–8.33 (1H, m), 9.04–9.05 (1H, m), 9.76 (1H, br s).

実施例 149

[0265] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (297 mg, 0.707 ミリモル), 5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (152 mg, 0.707 ミリモル), トリエチルアミン (0.491 ml, 3.53 ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を室温で0.5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 44.0 mg (15.5%)を固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.63 (8H, br s), 7.28 7.35 (2H, m), 7.49 7.56 (1H, m), 8.00 8.06 (1H, m), 9.34 (1H, s).

実施例 150

[0266] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (210 mg, 0.621 ミリモル), 5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (133 mg, 0.621 ミリモル), トリエチルアミン (0.432 ml, 3.11ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を室温で0.5 時間攪拌し、反応液を水に注いだ。固体をろ取し、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物49.5 mg (19.8%)を固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.64 (8H, s), 7.28 7.34 (2H, m), 8.13 8.18 (2H, m), 9.34 (1H, s).

実施例 151

[0267] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリダジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

[0268] (1) ピリダジン-4-アミン

3,6-ジクロロピリダジン-4-アミン(5.00 g, 18.2 ミリモル), テトラヒドロフラン(100 ml), 水酸化ナトリウム (8.00 g, 200 ミリモル), 水 (32 ml), 10% パラジウム炭素 (500 mg) 混合液を水素雰囲気下、室温で 2 日間攪拌し、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残

渣をメタノール (100 ml) に溶かし、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮し、目的物を固体として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.51 (2H, br s), 6.00 (1H, br s), 7.81 7.85 (1H, m), 7.98 8.00 (1H, m).

(2) ピリダジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

ピリダジン-4-アミン (1.73 g, 18.2 ミリモル), ピリジン (4.41 ml, 54.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (3.76 ml, 27.3 ミリモル) を加え、氷冷下、1.5 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物 218 mg (4.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 5.02 (2H, s), 7.78 7.81 (1H, m), 9.03 9.05 (1H, m), 9.25 9.27 (1H, m), 10.95 (1H, br s).

(3) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリダジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (100 mg, 0.370 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (88.9 mg, 0.370 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.0645 ml, 0.370 ミリモル), ジメチルスルホキシド (2 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 55.0 mg (40.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.68 3.70 (8H, m), 7.46 7.50 (3H, m), 7.77 7.80 (1H, m), 8.11 8.15 (2H, m), 8.90 8.93 (1H, m), 9.29 9.31 (1H, m), 9.41 (1H, br s).

実施例 152

[0269] N-(4-エトキシピリミジン-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(4-エトキシピリミジン-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (315 mg, 1.00 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (245 mg, 1.00 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.174 ml, 1.00 ミリモル), ジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液

を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 177 mg (43.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.54–3.63 (8H, m), 4.45 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.27–7.42 (4H, m), 7.86–7.89 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

実施例 153

[0270] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリミジン-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (263 mg, 0.972 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (238 mg, 0.972 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.169 ml, 0.972 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 97.4 mg (27.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.54–3.69 (8H, m), 7.27–7.43 (4H, m), 7.86–7.89 (2H, m), 8.79 (1H, s), 8.91 (2H, s), 9.09 (1H, s).

実施例 154

[0271] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリダジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (100 mg, 0.370 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (90.7 mg, 0.370 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.0645 ml, 0.370 ミリモル), ジメチルスルホキシド (2 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 80.4 mg (59.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.55–3.68 (8H, m), 7.27–7.42 (4H, m), 7.77–7.79 (1H, m),

7.86 7.88 (2H, m), 8.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.39 (1H, br s).

実施例 155

[0272] N-{6-[アセチル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) N-(5-ニトロピリジン-2-イル)アセトアミド

2-アミノ-5-ニトロピリジン (13.9 g, 100 ミリモル), ピリジン (24 ml, 300 ミリモル) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に氷冷下、アセチルクロリド (10.7 ml, 150 ミリモル) を滴下し、室温で 1 時間攪拌し、アセチルクロリド (10.7 ml, 150 ミリモル) を滴下し、室温で 1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、目的物 14.5 g (80.1%) を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.17 (3H, s), 8.28 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 2.7, 9.1 Hz), 9.16 (1H, d, J = 2.7 Hz), 11.23 (1H, s).

(2) N-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)アセトアミド

N-(5-ニトロピリジン-2-イル)アセトアミド (2.00 g, 1.10 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 663 mg, 16.6 ミリモル) を加え、室温で 40 分間攪拌し、氷冷下、ヨードメタン (1.33 ml, 16.6 ミリモル) を加えた。室温で 30 分間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.40 g (65.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.40 (3H, s), 3.57 (3H, s), 7.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 3.0, 9.0 Hz), 9.25 (1H, d, J = 3.0 Hz).

(3) N-(5-アミノピリジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド

N-メチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)アセトアミド (1.30 g, 6.66 ミリモル), 10% パラジウム炭素 (130 mg), テトラヒドロフラン (10 ml), メタノール (10 ml) 混合液を水素雰囲気下、12 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、目的物 1.00 g (90.9%) を油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.93 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.82 (2H, br s), 6.96 7.07 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(4) {6-[アセチル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル N-(5-アミノピリジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド(1.00 g, 6.06 ミリモル), ピリジン (1.47 ml, 18.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.25 ml, 9.09 ミリモル) を加え、氷冷下、0.5 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.08 g (52.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.09 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.16 7.35 (2H, m), 8.05 (1H, br s), 8.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

(5) N-{6-[アセチル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

{6-[アセチル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.587 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジゾール-5-イル)ピペラジン(145 mg, 0.587 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.102 ml, 0.587 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 101 mg (39.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.93 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.68 (8H, br s), 7.37 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.47 7.49 (3H, m), 7.96 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.11 8.14 (2H, m), 8.55 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.03 (1H, s).

実施例 156

[0273] N-{6-[アセチル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

{6-[アセチル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.587 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (144 mg, 0.587 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.102 ml, 0.587 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで

抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 114 mg (44.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.92 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.54–3.56 (4H, m), 3.65–3.66 (4H, m), 7.26–7.42 (5H, m), 7.86 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.95–7.99 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.00 (1H, s).

実施例 157

[0274] N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(10.0 g, 103 ミリモル), ピリジン (25.0 ml, 309 ミリモル) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (21.3 ml, 155 ミリモル) を加え、氷冷下、0.5 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 15.0 g (32.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.80 (3H, s), 4.83 (4H, s), 6.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

(2) N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (200 mg, 0.447 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (180 mg, 0.734 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.129 ml, 0.734 ミリモル), ジメチルスルホキシド (2 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 54.8 mg (33.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.52–3.54 (4H, m), 3.60–3.62 (7H, m), 6.01 (1H, d, $J = 1$

.8 Hz), 7.26 7.41 (5H, m), 7.86 7.89 (2H, m), 8.68 (1H, s).

実施例 158

[0275] N-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) [4-(アセチルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

4-アミノアセトアニリド(15.0 g, 100 ミリモル), ピリジン (24.3 ml, 300 ミリモル) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (20.7 ml, 150 ミリモル) を加え、氷冷下、1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 27.3 g (84.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.13 (3H, s), 4.83 (2H, s), 7.43 7.53 (4H, m), 9.05 (2H, br s).

(2) N-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(アセチルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.614 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(151 mg, 0.614 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.107 ml, 0.614 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 25.0 mg (9.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.01 (3H, s), 3.64 (8H, br s), 7.34 7.49 (7H, m), 8.11 8.14 (2H, m), 8.64 (1H, s), 9.81 (1H, s).

実施例 159

[0276] N-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(アセチルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.614 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(150 mg, 0.614 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.107 ml, 0.614 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml)

溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 38.0 mg (14.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.01 (3H, s), 3.51 (4H, br s), 3.62 (4H, br s), 7.29 7.46 (8 H, m), 7.80 7.89 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.80 (1H, s).

実施例 160

[0277] 4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩(300 mg, 0.691 ミリモル), 5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (149 mg, 0.691 ミリモル), トリエチルアミン (0.482 ml, 3.46 ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液を室温で 15 分間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 170 mg (44.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.66 (8H, br s), 7.27 7.35 (3H, m), 7.50 7.54 (1H, m), 7.87 7.91 (1H, m), 8.00 8.06 (1H, m), 8.16 8.18 (1H, m), 8.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.90 (1H, s).

実施例 161

[0278] 4-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド 2トリフルオロ酢酸塩(300 mg, 0.691 ミリモル), 5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (149 mg, 0.691 ミリモル), トリエチルアミン (0.482 ml, 3.46 ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液を室温で 15 分間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 149 mg (56.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.67 (8H, br s), 7.27 7.34 (3H, m), 7.87 7.91 (1H, m), 8.14 8.18 (3H, m), 8.65 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.91 (1H, s).

実施例 162

[0279] N-[2-(アセチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) N-(5-ニトロピリミジン-2-イル)アセトアミド

2-アミノ-5-ニトロピリミジン (3.00 g, 21.4 ミリモル), 4-ジメチルアミノピリジン (2.61 g, 21.4 ミリモル), ピリジン (10.4 ml, 128 ミリモル) のアセトニトリル (100 ml) 溶液に アセチルクロリド (3.04 ml, 42.8 ミリモル) を加え、100 °C で 1 時間攪拌した。アセチルクロリド (2.00 ml, 28.1 ミリモル) を加え、100 °C で 12 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.22 g (31.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.59 (3H, s), 8.88 (1H, br s), 9.36 (2H, s).

(2) N-(5-アミノピリミジン-2-イル)アセトアミド

N-(5-ニトロピリミジン-2-イル)アセトアミド (620 mg, 3.40 ミリモル), 10% パラジウム炭素 (100 mg), テトラヒドロフラン (10 ml), メタノール (10 ml) の混合液を水素雰囲気下、12 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、目的物 460 mg (89.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.03 (3H, s), 2.86 (1H, br s), 5.28 (2H, s), 7.99 (2H, s).

(3) [2-(アセチルアミノ)ピリミジン-5-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

N-(5-アミノピリミジン-2-イル)アセトアミド (450 mg, 2.96 ミリモル), ピリジン (0.718 ml, 8.87 ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (0.612 ml, 4.44 ミリモル) を加え、氷冷下、1 時間、室温で 2 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物 88.3 mg (9.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.46 (3H, s), 4.85 (2H, s), 8.30 (1H, br s), 8.76 (2H, s).

(4) N-[2-(アセチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[2-(アセチルアミノ)ピリミジン-5-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(60.0 mg, 0.183 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(44.9 mg, 0.183 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.0319 ml, 0.183 ミリモル), ジメチルスルホキシド (2 ml) 溶液を 80 °C で 4 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン、酢酸エチル、ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 31.0 mg (40.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.12 (3H, s), 3.54 (4H, br s), 3.66 (4H, br s), 7.29 7.42 (4H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.71 (2H, s), 8.94 (1H, s), 10.42 (1H, s).

実施例 163

[0280] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.793 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(181 mg, 0.739 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.129 ml, 0.739 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 120 mg (44.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.52 3.56 (4H, m), 3.68 3.71 (4H, m), 7.26 7.42 (4H, m), 7.56 7.61 (1H, m), 7.86 7.89 (2H, m), 7.99 8.02 (1H, m), 8.85 8.86 (1H, m), 10.03 (1H, s).

実施例 164

[0281] N-イソオキサゾール-5-イル-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) プロピオールアミド

濃アンモニア水 (25 ml, 281 ミリモル) に 30 °C でプロピオール酸メチル (25 ml, 281 ミリモル) を滴下し、-30 °C で 20 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にエーテル (200 ml) を加え、ろ過し、ろ液を濃縮し、目的物 18.5 g (95.4%) を固体として得た。

。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 4.08 (1H, s), 7.62 (1H, br s), 8.08 (1H, br s).

(2) プロピオロニトリル

五酸化リン (23.5 g, 165 ミリモル) とプロピオルアミド (5.40 g, 78 ミリモル) の混合物を 180 °C で 30 分間加熱し、生成した目的物を 70 °C でトラップし、目的物 1.54 g (38.7%) を液体として得た。

(3) イソオキサゾール-5-アミン

プロピオロニトリル (1.54 g, 30.2 ミリモル), ヒドロキルアミン塩酸塩 (2.10 g, 30.2 ml), 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (12.1 ml, 30.2 ミリモル), メタノール (12 ml) の混合溶液を 30 °C で 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を 760 mg (29.9%) 固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.51 (2H, br s), 5.11 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 2.1$ Hz).

(4) イソオキサゾール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

イソオキサゾール-5-アミン (740 mg, 8.80 ミリモル), ピリジン (2.14 ml, 26.4 ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.82 ml, 13.2 ミリモル) を加え、氷冷下、40 分間攪拌した。氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.82 ml, 13.2 ミリモル) を追加し、氷冷下、30 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1)で精製し、目的物 1.23 g (53.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.87 (2H, s), 6.20 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.00 (1H, br s), 8.18 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

(5) N-イソオキサゾール-5-イル-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

イソオキサゾール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.771 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (189 mg, 0.771 ミリモル), ジイ

ソプロピルエチルアミン (0.134 ml, 0.771 ミリモル), ジメチルスルホキシド (7 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 98.8 mg (36.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.51 (4H, br s), 3.64 (4H, br s), 6.05 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.26 7.42 (4H, m), 7.85 7.88 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.51 (1H, s).

実施例 165

[0282] N-イソオキサゾール-5-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

イソオキサゾール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.771 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (190 mg, 0.771 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.134 ml, 0.771 ミリモル), ジメチルスルホキシド (7 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 61.5 mg (22.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.65 3.67 (8H, m), 6.05 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.46 7.50 (3 H, m), 8.10 8.13 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.55 (1H, s).

実施例 166

[0283] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピラジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.545 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (181 mg, 0.739 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.129 ml, 0.739 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、固体をろ取し、水で洗浄した。これをヘキサ

ンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 190 mg (95.4%)を固体として得た。

融点: 134–135°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.54 (4H, br s), 3.68 (4H, br s), 7.29–7.42 (4H, m), 7.86–7.88 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.71 (1H, s).

実施例 167

[0284] N-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) [4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリン(1.00 g, 6.28 ミリモル), ピリジン (1.52 ml, 18.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.30 ml, 9.42 ミリモル) を加え、氷冷下、1 時間、攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物 1.83 g (87.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.96 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.58–7.68 (5H, m), 8.17 (1H, s), 10.32 (1H, s).

(2) N-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.598 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(147 mg, 0.598 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.104 ml, 0.598 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 91.0 mg (35.4 %)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.64–3.73 (8H, m), 6.76 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.19–7.42 (7H, m), 7.48–7.52 (2H, m), 7.80–7.85 (3H, m).

実施例 168

[0285] N-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.598 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(147 mg, 0.598 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.104 ml, 0.598 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフランと酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 71.0 mg (35.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.67 (8H, s), 7.08 (1H, s), 7.46 7.66 (8H, m), 8.11 8.16 (3H, m), 8.88 (1H, s).

実施例 169

[0286] N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

5-アミノ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(1.00 g, 6.75 ミリモル), ピリジン (1.64 ml, 20.3 ミリモル) のN,N-ジメチルアセトアミド (6 ml) テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.40 ml, 10.2 ミリモル) を加え、氷冷下、1 時間、攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物 1.90 g (87.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.46 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (1H, s), 9.96 (1H, s), 10.29 (1H, s).

(2) N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(

200 mg, 0.618 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (152 mg, 0.618 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.108 ml, 0.618 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 18.0 mg (6.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.44 (2H, s), 3.52 (4H, br s), 3.61 (4H, br s), 6.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27–7.42 (5H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.52 (1H, s), 10.23 (1H, s).

実施例 170

[0287] N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.618 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (152 mg, 0.618 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.108 ml, 0.618 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 91.0 mg (35.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.44 (2H, s), 3.63 (8H, s), 6.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.47–7.49 (3H, m), 8.10–8.13 (2H, m), 8.55 (1H, s), 10.23 (1H, s).

実施例 171

[0288] N-[2-(アセチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[2-(アセチルアミノ)ピリミジン-5-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg,

0.611 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(150 mg, 0.611 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.106 ml, 0.611 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 80 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン、メタノールの混合溶媒から再結晶し、目的物 168 mg (64.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.13 (3H, s), 3.68 (8H, br s), 7.49 7.492 (3H, m), 8.11 8.14 (2H, m), 8.71 (2H, s), 8.94 (1H, s), 10.42 (1H, s).

実施例 172

[0289] N-{4-[アセチル(メチル)アミノ]フェニル}-4-(4-フェニル-1,3-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アセトアミド

N-メチル-4-ニトロアニリン (5.00 g, 32.9 ミリモル), ピリジン (7.97 ml, 98.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷下アセチルクロリド (3.51 ml, 49.4 ミリモル) を加え、氷冷下 3 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、目的物 2.60 g (40.7%) を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.03 (3H, s), 3.35 (3H, s), 7.40 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

(2) N-(4-アミノフェニル)-N-メチルアセトアミド

N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アセトアミド (2.40 g, 12.4 ミリモル), 10% パラジウム炭素 (300 mg), メタノール (100 ml) 溶液を水素雰囲気下、12 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、目的物 1.79 g (88.2%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.85 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.77 (2H, s), 6.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

(3) {4-[アセチル(メチル)アミノ]フェニル}カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

N-(4-アミノフェニル)-N-メチルアセトアミド (1.78 g, 10.8 ミリモル), ピリジン (2.63 ml, 32.5 ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (2.23 ml, 16.2 ミリモル) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。反応液を氷水に

注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加え、目的物 3.17 g (86.4%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.88 (3H, s), 3.25 (3H, s), 4.84 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (1H, br s), 7.50 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

(4) N-{4-[アセチル(メチル)アミノ]フェニル}-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

{4-[アセチル(メチル)アミノ]フェニル}カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.589 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(144 mg, 0.589 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.103 ml, 0.589 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °Cで 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 80.0 mg (31.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.75 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.55 (4H, br s), 3.63 (4H, br s), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 7.42 (4H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.81 (1H, br s).

実施例 173

[0290] N-{4-[アセチル(メチル)アミノ]フェニル}-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

{4-[アセチル(メチル)アミノ]フェニル}カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.589 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(145 mg, 0.589 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.103 ml, 0.589 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °Cで 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 47.3 mg (18.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.75 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.66 (8H, br s), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.47 7.54 (5H, m), 8.11 8.14 (2H, m), 8.34 (1H, br s).

実施例 174

[0291] N-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 3-(アセチルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

3-アセトアミドアニリン (5.00 g, 33.3 ミリモル), ピリジン (8.08 ml, 99.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (6.89 ml, 50.0 ミリモル) を加え、氷冷下、1 時間、室温で 2 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、目的物 9.04 g (83.7%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.18 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.18 7.32 (5H, m), 7.75 (1H, s).

(2) N-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[3-(アセチルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.614 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (151 mg, 0.614 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.107 ml, 0.614 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 107 mg (41.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.02 (3H, s), 3.64 (8H, br s), 7.14 (3H, s), 7.47 7.49 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.10 8.14 (2H, m), 8.72 (1H, s), 9.85 (1H, s).

実施例 175

[0292] N-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[3-(アセチルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.614 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (150 mg, 0.614 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.107 ml, 0.614 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルムから再結晶し、目的物 87.0 mg (33.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.02 (3H, s), 3.52 (4H, br s), 3.63 (4H, br s), 7.14 (3H, s), 7.29 7.42 (4H, m), 7.79 (1H, br s), 7.86 7.89 (2H, m), 8.69 (1H, s), 9.85 (1H, s).

実施例 176

[0293] N-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1-(4-アミノフェニル)アセトン

1-(4-ニトロフェニル)アセトン(2.00 g, 11.2 ミリモル), 10% パラジウム炭素 (200 mg), メタノール (20 ml), テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を水素雰囲気下、12 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、目的物 1.13 g (67.7%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.04 (3H, s), 3.49 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

(2) [4-(2-オキソプロピル)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

1-(4-アミノフェニル)アセトン(1.13 g, 7.57 ミリモル), ピリジン (1.84 ml, 22.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.57 ml, 11.4 ミリモル) を加え、氷冷下、1 時間、室温で 1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、目的物 1.44 g (58.4%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.16 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.91 (1H, br s), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

(3) N-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(2-オキソプロピル)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.616 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアゾール-5-イル)ピペラジン(152 mg, 0.616 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.107 ml, 0.616 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 45.2 mg (17.4 %)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.10 (3H, s), 3.64 3.66 (10H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.47 8.49 (3H, m), 8.11 8.14 (2H, m), 8.68 (1H, s).

実施例 177

[0294] N-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(2-オキソプロピル)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.616 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(151 mg, 0.616 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.107 ml, 0.616 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 47.0 mg (18.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.10 (3H, s), 3.52 (4H, br s), 3.62 (4H, br s), 3.66 (2H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29 7.42 (6H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.64 (1H, s).

実施例 178

[0295] N-(4-クロロ-3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 4-クロロ-3-メチルイソオキサゾール-5-アミン

3-メチルイソオキサゾール-5-アミン (5.00 g, 51.0 ミリモル) のジクロロメタン (40 ml)

溶液に、氷冷下、N-クロロスクシンイミド (6.80 g, 51.0 ミリモル) をゆっくり加え、氷冷下、1 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加え、目的物 5.65 g (83.6%) を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.18 (3H, s), 4.54 (2H, br s).

(2) (4-クロロ-3-メチルイソオキサゾール-5-イル)イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

4-クロロ-3-メチルイソオキサゾール-5-アミン(2.00 g, 15.1 ミリモル), ピリジン (3.66 ml, 45.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (3.13 ml, 22.7 ミリモル) を加え、氷冷下、1 時間攪拌した。氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (3.13 ml, 22.7 ミリモル) を追加し、室温で、1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 1 : 1)で精製し、目的物 3.47 g (47.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.34 (3H, s), 4.85 (4H, s).

(3) N-(4-クロロ-3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(4-クロロ-3-メチルイソオキサゾール-5-イル)イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (200 mg, 0.418 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (204 mg, 0.836 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.144 ml, 0.836 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °Cで 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 123 mg (73.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.22 (3H, s), 3.54 (4H, br s), 3.63 (4H, br s), 7.26 7.42 (4 H, m), 7.85 7.89 (2H, m), 9.79 (1H, s).

実施例 179

[0296] N-(4-クロロ-3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(4-クロロ-3-メチルイソオキサゾール-5-イル)イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (200 mg, 0.418 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (203 mg, 0.836 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.144 ml, 0.836 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 111 mg (66.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.22 (3H, s), 3.65 (8H, s), 7.47 7.49 (3H, m), 8.11 8.14 (2H, m), 9.82 (1H, s).

実施例 180

[0297] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) ピリミジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

ピリミジン-2-アミン (2.00 g, 21.0 ミリモル), ピリジン (5.10 ml, 63.0 ミリモル) の N,N-ジメチルアセトアミド (50 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (4.34 ml, 31.5 ミリモル) を加え、氷冷下、40 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 2.57 g (45.2%) を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ; 4.90 (2H, s), 7.05 7.09 (1H, m), 8.74 8.76 (2H, m), 9.74 (1H, br s).

(2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリミジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.739 ミリモル), 1-(3-

-フェニル-1,2,4-チアゾール-5-イル)ピペラジン (182 mg, 0.739 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.258 ml, 1.48 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 138 mg (51.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.64 (8H, s), 7.02 7.05 (1H, m), 7.46 7.48 (3H, m), 8.10 8.13 (2H, m), 8.55 8.57 (2H, m), 9.72 (1H, s).

実施例 181

[0298] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリミジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.739 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(181 mg, 0.739 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.258 ml, 1.48 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 190 mg (70.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.52 (4H, br s), 3.62 (4H, br s), 7.01 7.05 (1H, m), 7.26 7.42 (4H, m), 7.85 7.88 (2H, m), 8.55 8.56 (2H, m), 9.67 (1H, s).

実施例 182

[0299] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリミジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1)ピリミジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

ピリミジン-4-アミン(1.00 g, 10.5 ミリモル), ピリジン (2.55 ml, 31.5 ミリモル) の N,N-ジメチルアセトアミド(50 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (2.55 ml, 31.5 ミリモル) を加え、氷冷下、1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.97 g (69.4%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.91 (2H, s), 8.03 (1H, dd, $J = 5.7, 1.2$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.81 (1H, br s).

(2) 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリミジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリミジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.739 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(181 mg, 0.739 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.258 ml, 1.48 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を 70°C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 135 mg (49.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.51 3.54 (4H, m), 3.65 3.68 (4H, m), 7.29 7.42 (4H, m), 7.78 7.88 (3H, m), 8.51 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.79 (1H, s), 9.94 (1H, s).

実施例 183

[0300] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリミジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリミジン-4-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.739 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(182 mg, 0.739 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.258 ml, 1.48 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を 70°C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 110 mg (40.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.65 3.70 (8H, m), 7.47 7.49 (3H, m), 7.79 7.81 (1H, m), 8.10 8.14 (2H, m), 8.52 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.78 (1H, s), 9.99 (1H, s).

実施例 184

[0301] N-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

1-アセチルインドリン-5-アミン(1.00 g, 5.67 ミリモル), ピリジン (1.38 ml, 17.0 ミリモル) の N,N-ジメチルアセトアミド(20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.17 ml, 8.51 ミリモル) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.66 g (83.4%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.22 (3H, s), 3.21 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.07 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.82 (2H, s), 6.86 (1H, br s), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (1H, br s), 8.15 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

(2) N-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.569 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(140 mg, 0.569 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.198 ml, 1.14 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 48 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 92.0 mg (36.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.13 (3H, s), 3.10 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.51 (4H, br s), 3.62 (4H, br s), 4.06 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.14 7.17 (1H, m), 7.29 7.39 (5H, m), 7.86 7.92 (3H, m), 8.59 (1H, s).

実施例 185

[0302] N-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジア

ゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.569 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(140 mg, 0.569 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.198 ml, 1.14 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 48 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 110 mg (43.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.13 (3H, s), 3.10 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 3.63 (8H, br s), 4.06 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.14 7.16 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.47 7.49 (4H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.10 8.14 (2H, m), 8.62 (1H, s).

実施例 186

[0303] 4-(4-フェニル-1,3-チアジアゾール-2-イル)-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(1.00 g, 6.15 ミリモル), ピリジン (1.50 ml, 18.5 ミリモル) の N,N-ジメチルアセトアミド(20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.17 ml, 8.51 ミリモル) を加え、氷冷下、1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.83 g (88.0%) を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.86 (2H, s), 7.19 (1H, br s), 7.68 7.87 (2H, m), 8.71 (1H, br s).

(2) 4-(4-フェニル-1,3-チアジアゾール-2-イル)-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.593 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン(145 mg, 0.593

ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.207 ml, 1.19 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 48 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 110 mg (42.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.55 3.57 (4H, m), 3.67 3.69 (4H, m), 7.29 7.42 (4H, m), 7.80 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.86 7.89 (2H, m), 8.15 8.19 (1H, m), 8.83 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.29 (1H, s).

実施例 187

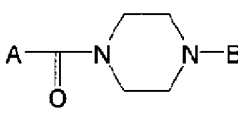
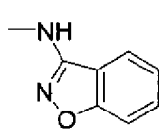
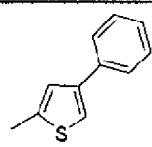
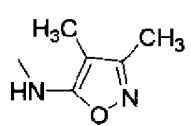
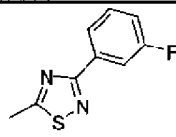
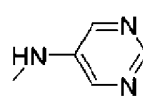
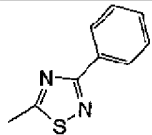
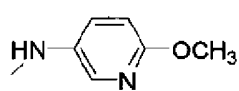
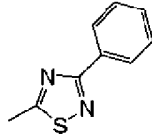
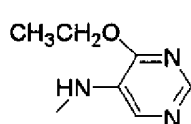
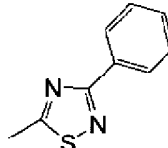
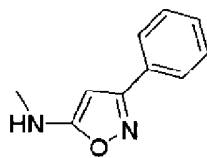
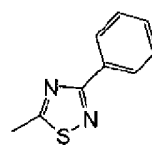
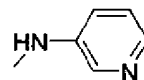
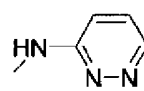
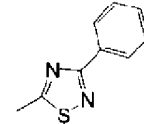
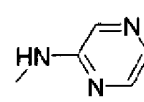
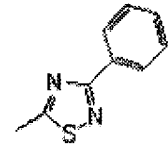
[0304] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

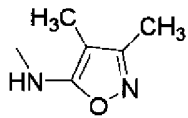
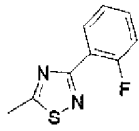
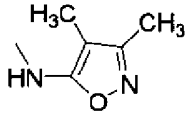
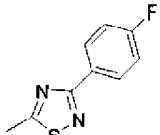
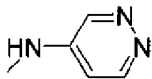
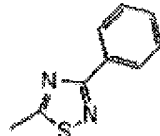
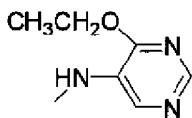
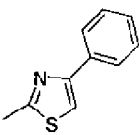
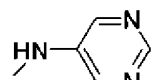
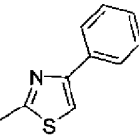
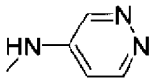
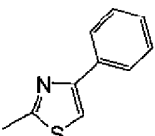
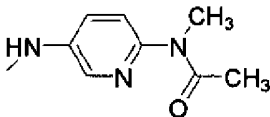
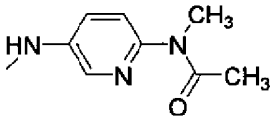
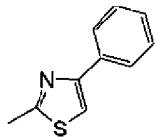
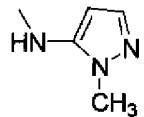
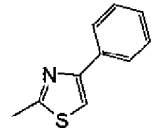
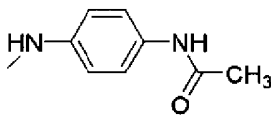
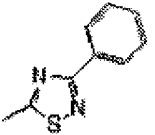
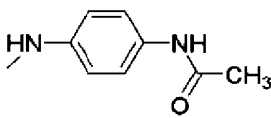
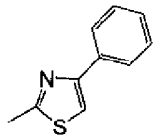
[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.593 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (146 mg, 0.593 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.207 ml, 1.19 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 48 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 110 mg (42.8%) を固体として得た。

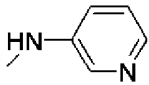
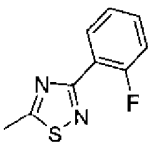
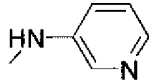
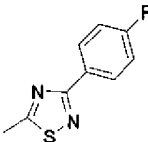
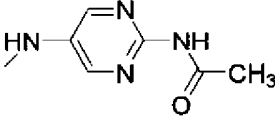
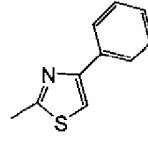
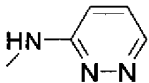
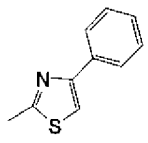
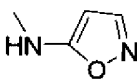
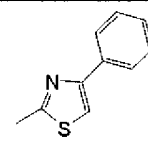
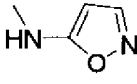
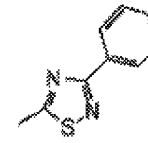
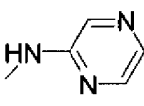
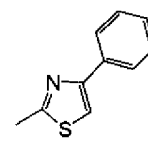
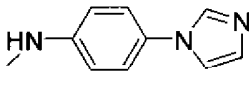
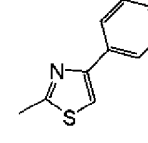
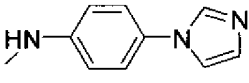
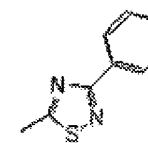
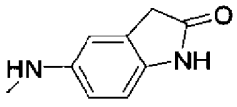
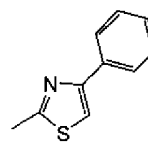
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.56 3.57 (4H, m), 3.67 3.69 (4H, m), 7.27 7.42 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.86 7.89 (2H, m), 8.15 8.19 (1H, m), 8.83 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.29 (1H, s).

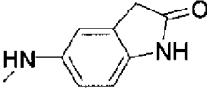
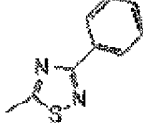
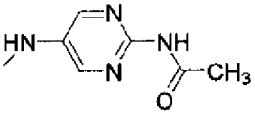
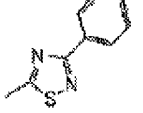
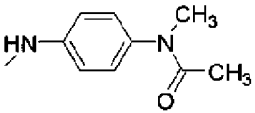
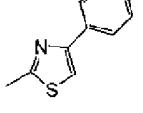
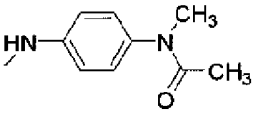
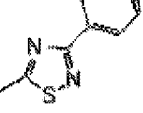
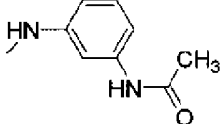
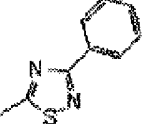
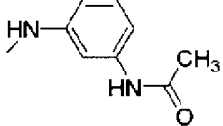
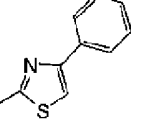
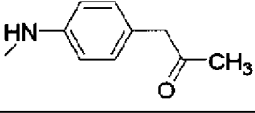
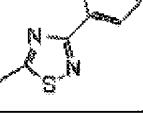
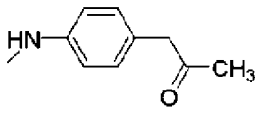
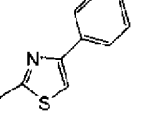
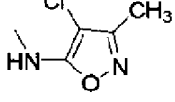
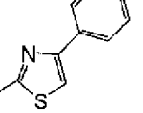
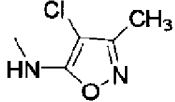
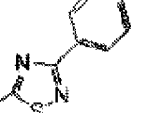
[0305] 実施例140～187で得られた化合物の構造式を表8に示す。

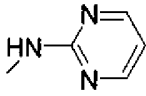
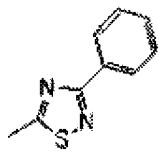
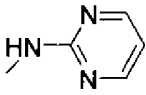
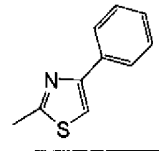
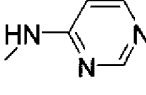
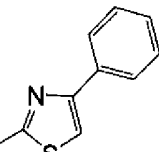
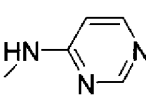
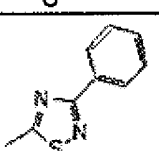
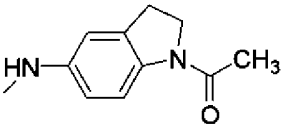
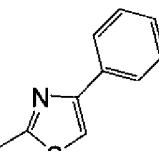
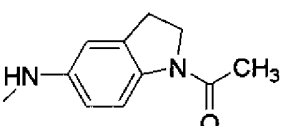
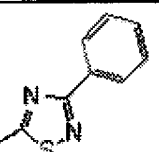
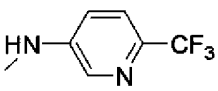
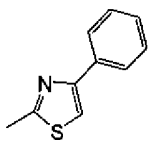
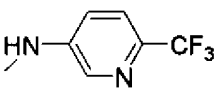
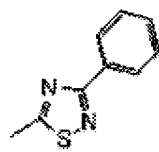
[表8]

		
実施例番号	A	B
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		

149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		
156		
157		
158		
159		

160		
161		
162		
163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		

170		
171		
172		
173		
174		
175		
176		
177		
178		
179		

180		
181		
182		
183		
184		
185		
186		
187		

実施例 188

[0306] N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

(1) 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(アミノカルボノチオイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g, 7.24 ミリ

モル), 2-ブロモアセトフェノン (1.58 g, 7.96 ミリモル), 炭酸カリウム (1.00 g, 7.24 ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 混合液を 110 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物 1.38 g (55.2%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.46 (9H, s), 1.69 1.86 (2H, m), 2.13 2.18 (2H, m), 2.88 2.96 (2H, m), 3.17 3.27 (1H, m), 4.19 (2H, br s), 7.29 7.51 (4H, m), 7.86 7.89 (2H, m).

(2) 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン 2塩酸塩

4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.35 g, 3.92 ミリモル), 2 N 塩化水素 メタノール (100 ml), 酢酸エチル (10 ml) 溶液を室温で 12 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶液から再結晶し、目的物 1.08 g (98.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.91 2.07 (2H, m), 2.23 2.27 (2H, m), 2.99 3.11 (2H, m), 3.33 3.46 (3H, m), 6.50 (1H, br s), 7.32 7.47 (3H, m), 7.94 7.97 (2H, m), 8.05 (1H, s), 9.08 (1H, br s), 9.30 (1H, br s).

(3) 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン

4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン 2塩酸塩 (530 mg, 1.88 ミリモル) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルム (50 ml) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物 461 mg (100%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.70 1.83 (2H, m), 2.14 2.19 (2H, m), 2.74 2.83 (2H, m), 3.15 3.24 (3H, m), 7.28 7.44 (4H, m), 7.86 7.90 (2H, m).

(3) N-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (277 mg, 0.573 ミリモル), 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン (280 mg, 1.15 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.0998 ml, 0.573 ミリモル), ジメチルスルホキ

シド (3 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 110 mg (47.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.71 1.82 (2H, m), 2.14 2.18 (2H, m), 3.09 3.16 (2H, m), 3.34 3.38 (1H, m), 4.24 4.29 (2H, m), 7.29 7.36 (2H, m), 7.42 7.47 (2H, m), 7.58 7.65 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.95 7.98 (2H, m), 8.02 (1H, s), 7.94 (1H, s).

実施例 189

[0307] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (187 mg, 0.696 ミリモル), 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン (170 mg, 0.696 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.121 ml, 0.696 ミリモル), ジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 84.0 mg (33.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.68 1.76 (2H, m), 2.12 2.16 (2H, m), 3.00 3.08 (2H, m), 3.30 3.08 (1H, m), 4.21 4.26 (2H, m), 7.24 7.46 (4H, m), 7.88 7.97 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.13 8.16 (1H, m), 8.64 8.65 (1H, m), 8.76 (1H, s).

実施例 190

[0308] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

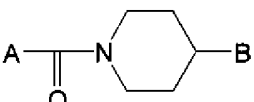
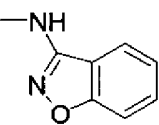
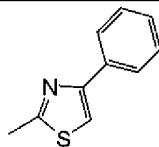
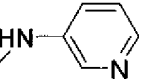
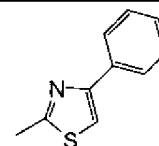
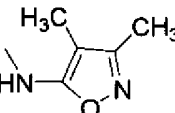
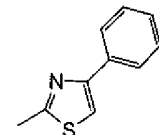
(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 1.02 ミリモル), 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン (250 mg, 1.02 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.357 ml, 2.05 ミリモル), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒から再結晶し、目的物 201 mg (51.5%)を固体として得た。融点:156–157°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.62 1.76 (5H, m), 2.10 2.13 (5H, m), 3.00 3.08 (2H, m), 3.30 3.37 (1H, m), 4.12 4.17 (2H, m), 7.31 7.46 (3H, m), 7.94 8.00 (3H, m), 9.17 (1H, s).

[0309] 実施例188～190で得られた化合物の構造式を表9に示す。

[表9]

		
実施例番号	A	B
188		
189		
190		

実施例 191

[0310] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-1H-テトラゾール-5-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1H-テトラゾール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

1H-テトラゾール-5-アミン(1.00 g, 11.8 ミリモル), ピリジン(1.15 ml, 14.1 ミリモル)のテトラヒドロフラン(39 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.95 ml, 14.1 ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧

下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、固体をろ取して目的物1.29 g (42.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 4.93 (2H, s), 2.22 (3H, s), 5.91 (1H, br s), 12.13 (1H, br s).

(2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-1H-テトラゾール-5-イルピペラジン-1-カルボキサミド

1H-テトラゾール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(190 mg, 0.731 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.141 ml, 0.812 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、結晶をろ取し、これをヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物72.9 mg (27.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.67 3.69 (4H, m), 3.76 3.83 (4H, m), 7.41 7.44 (3H, m), 8.13 8.17 (2H, m), 10.97 (1H, br s).

実施例 192

[0311] N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

5-メチルイソオキサゾール-3-アミン (1.00 g, 10.2 ミリモル), ピリジン(0.998 ml, 12.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン(34 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.69 ml, 12.2 ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、固体をろ取して目的物2.55 g (91.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.41 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.55 (1H, br s), 8.52 (1H, br s).

(2) N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.731 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.141 ml, 0.812 ミリモル) のジメチルスルホキ

シド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物119 mg (44.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 2.37 (3H, s), 3.63 3.65 (4H, m), 3.73 3.77 (4H, m), 6.51 (1H, s), 7.41 7.44 (3H, m), 8.14 8.17 (2H, m), 9.72 (1H, s).

実施例 193

[0312] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(1.00 g, 9.89 ミリモル), ピリジン(0.968 ml, 11.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン(33 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.64 ml, 11.9 ミリモル)を加え、室温で 1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、固体をろ取して目的物2.16 g (79.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.97 (1H, s), 8.85 (1H, s), 12.19 (1H, br s).

(2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (247 mg, 0.893 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.893 ミリモル)のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70°Cで18時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物161 mg (53.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.57 3.60 (4H, m), 3.75 3.78 (4H, m), 7.31 7.38 (3H, m), 8.05 8.10 (2H, m), 8.64 (1H, s), 11.94 (1H, br s).

実施例 194

[0313] N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(1.00 g, 10.3 ミリモル), ピリジン(1.01 ml, 12.4 ミリモル) のテトラヒドロフラン(34 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.71 ml, 12.4 ミリモル)を加え、室温で 1 時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物1.43 g (50.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.78 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.21 (1H, br s), 7.15 (1H, br s), 7.43 7.44 (1H, m).

(2)N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(243 mg, 0.893 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.893 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物140 mg (46.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.58 3.67 (8H, m), 5.97 5.98 (1H, m), 7.27 7.28 (1H, m), 7.32 7.35 (3H, m), 8.06 8.10 (2H, m), 8.45 (1H, s).

実施例 195

[0314] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-1H-ピラゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1H-ピラゾール-5-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

1H-ピラゾール-5-アミン (1.00 g, 12.0 ミリモル), ピリジン(1.18 ml, 14.4 ミリモル) の

テトラヒドロフラン(40 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(2.00 ml, 14.4 ミリモル)を加え、室温で 1 時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、固体をろ取して目的物 1.25 g (23.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.84 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.92 6.93 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 8.11 (1H, d, $J = 4.5$ Hz).

(2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-1H-ピラゾール-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

1H-ピラゾール-5-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (264 mg, 0.609 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(300 mg, 1.22 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.106 ml, 0.609 ミリモル) のジメチルスルホキシド(4.0 ml)の混合液を70°Cで8時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー(YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液~100%A液で溶出)により精製し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して、目的物 22.7 mg (10.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.64 (4H, br s), 3.71 (4H, br s), 6.39 (1H, br s), 7.42 (4H, br s), 8.15 (2H, br s), 9.15 (1H, br s), 12.00 (1H, s).

実施例 196

[0315] (1) 1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルカルバミン酸2,2,2-トリクロロエチル

1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン(1.00 g, 11.9 ミリモル), ピリジン(1.16 ml, 14.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.97 ml, 14.3 ミリモル)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物 1.38 g (44.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 4.93 (2H, s), 7.08 (2H, br s), 7.37 (1H, s).

(2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル
ピペラジン-1-カルボキサミド

1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(265 mg, 0.609 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(300 mg, 1.22 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.106 ml, 1.22 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで8時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、生じた結晶をろ取し、これをヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物61.8 mg (28.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.65 3.68 (4H, m), 3.79 3.82 (4H, m), 7.41 7.43 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.15 8.18 (2H, m), 10.49 (1H, br s), 12.59 (1H, br s).

実施例 197

[0316] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(293 mg, 0.897 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(200 mg, 0.815 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.897 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物47.3% (13.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 2.13 (3H, m), 3.59 3.61 (4H, m), 3.70 3.72 (4H, m), 6.96 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.34 7.39 (2H, m), 7.78 7.86 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.44 8.45 (1H, m), 8.61 (1H, s), 10.07 (1H, s).

実施例 198

[0317] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(258 mg

, 0.897 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(200 mg, 0.815 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.897 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物43.1 mg (13.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.89 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.66 (8H, s), 6.63 (1H, br s), 6.83 (1H, s), 7.29 7.31 (1H, m), 7.36 7.41 (2H, m), 7.82 7.84 (2H, m).

実施例 199

[0318] N-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(6-クロロピリジン-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

6-クロロピリジン-3-アミン (1.00 g, 7.78 ミリモル), ピリジン(0.761 ml, 9.33 ミリモル) のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.29 ml, 9.33 ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、固体をろ取して目的物2.17 g (92.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.84 (2H, s), 7.13 (1H, br s), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98 8.02 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J = 4.2$ Hz).

(2)N-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(6-クロロピリジン-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(272 mg, 0.893 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.893 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物165 mg (50.7%)を固体として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.67 (8H, br s), 7.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 7.49 (3H, m), 7.95 7.99 (1H, m), 8.11 8.14 (2H, m), 8.51 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.05 (1H, s).

実施例 200

[0319] N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン (1.00 g, 8.68 ミリモル), ピリジン(0.850 ml, 10.4 ミリモル) のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.44 ml, 10.4 ミリモル)を加え、室温で 4時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、固体をろ取して目的物1.84 g (72.8 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.66 (3H, s), 4.99 (2H, s), 11.92 (1H, br s).

(2)N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(260 mg, 0.893 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.893 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物116 mg (36.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 2.45 (3H, s), 3.68 3.69 (4H, m), 3.81 3.85 (4H, m), 7.41 7.43 (3H, m), 8.13 8.17 (2H, m), 11.80 (1H, br s).

実施例 201

[0320] N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(3-メチルイソチアゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

3-メチルイソチアゾール-5-アミン (1.00 g, 6.64 ミリモル), ピリジン(1.30 ml, 7.97 ミリモル) のテトラヒドロフラン(22 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.10 ml, 7.97 ミリモル)を加え、室温で 3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物767 mg (39.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.41 (3H, s), 4.87 (2H, s), 6.59 (1H, s), 8.45 (1H, br s).

(2)N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3-メチルイソチアゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(259 mg, 0.893 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.893 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70°Cで20時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:7)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物92.7 mg (29.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 2.35 (3H, s), 3.68 3.69 (4H, m), 3.77 3.80 (4H, m), 6.61 (1H, s), 7.41 7.43 (3H, m), 8.14 8.17 (2H, m), 10.41 (1H, s).

実施例 202

[0321] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド 塩酸塩

4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド (1.00 g, 2.74 ミリモル)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に室温で4 N塩化水素酢酸エチル溶液(20 ml)加え、室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を

ジエチルエーテルとメタノールから再結晶して目的物1.09 g (99.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.56 3.59 (4H, m), 3.75 3.78 (4H, m), 7.26 7.42 (3H, m), 7.85 7.88 (2H, m), 7.97 (1H, dd, $J = 5.4, 8.7$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.70 8.74 (1H, m), 9.19 9.20 (1H, m), 10.24 (1H, s).

実施例 203

[0322] N-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(6-シアノピリジン-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

5-アミノピリジン-2-カルボニトリル (1.00 g, 8.39 ミリモル), ピリジン(0.821 ml, 10.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン(28 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(1.39 ml, 10.1 ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを注ぎ、固体をろ取して目的物2.27 g(92.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.86 (2H, s), 7.36 (1H, br s), 7.70 7.73 (1H, m), 8.20 8.23 (1H, m), 8.63 8.65 (1H, m).

(2)N-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(6-シアノピリジン-3-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(263 mg, 0.893 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.893 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:7)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物26.1 mg(8.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.69 3.70 (4H, m), 3.77 3.81 (4H, m), 7.42 7.44 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.15 8.22 (3H, m), 8.82 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.25 (1H, s).

実施例 204

[0323] N-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル 6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン(561 g, 3.33 ミリモル)のジメチルアセトアミド(11 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.506 ml, 3.66 ミリモル)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ固体をろ取り、水で洗浄し、目的物 724 mg (63.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.96 (2H, s), 7.23 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.11 (1H, br s), 11.07 (1H, br s).

(2) N-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(700 mg, 2.04 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(456 mg, 1.85 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.355 ml, 2.04 ミリモル) のジメチルスルホキシド(6.2 ml)の混合液を 70°C で 1 日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加えて固体をろ取り、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物 380 mg (42.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.45 (3H, s), 3.68 3.69 (4H, m), 3.81 3.85 (4H, m), 7.41 - 7.43 (3H, m), 8.13 8.17 (2H, m), 11.80 (1H, br s).

実施例 205

[0324] N-[6-(アミノカルボニル)ピリジン-3-イル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド(100 mg, 0.255 ミリモル)のメタノール/テトラヒドロフラン(1:4) (15 ml)溶液に室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液(2.56 ml, 2.55 ミリモル)を加え、60°C で 2 日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物12.8 mg (12.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.69 3.70 (4H, m), 3.76 3.78 (4H, m), 7.22 (1H, br s), 7.42 7.44 (3H, m), 7.74 (1H, br s), 7.96 7.99 (1H, m), 8.05 8.09 (1H, m), 8.14 8.17 (2H, m), 8.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.10 (1H, s).

実施例 206

[0325] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(251 mg, 0.872 ミリモル), 1-[3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン(200 mg, 0.793 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.152 ml, 0.872 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物を固体106 mg (31.1%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.89 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.69 (8H, s), 6.70 (1H, br s), 7.09 (1H, dd, $J = 3.6, 4.8$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 1.2, 3.6$ Hz).

実施例 207

[0326] N-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (5.00 g, 32.6 ミリモル)の25%アンモニア水溶液(50 ml)を、封管中、180°Cで8時間攪拌し、反応溶液を減圧下留去した。生じた固体をろ取し、水で洗浄し、目的物2.94 g (67.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 6.30 (2H, br s), 6.61 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.6

9 7.74 (2H, m).

(2) イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン (1.00 g, 7.45 ミリモル)、4-ジメチルアミノピリジン (2.73 g, 22.4 ミリモル) のテトラヒドロフラン(75 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(3.09 ml, 22.4 ミリモル)を加え、60℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加え、目的物1.92 g (53.1%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.84 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.73 7.74 (1H, m), 7.79 7.80 (1H, m), 7.89 7.98 (2H, m).

(3) N-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルイミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (295 mg, 0.609 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(300 mg, 1.22 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.106ml, 0.609 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.0 ml)の混合液を70℃で4時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物212 mg (85.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.76 (8H, br s), 7.13 (1H, br s), 7.43 7.46 (3H, m), 7.68 7.69 (1H, s), 7.74 7.75 (1H, m), 7.84 7.94 (2H, m), 8.18 8.21 (2H, m).

実施例 208

[0327] N-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル 4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(500 mg, 2.84 ミリモル), ピリジン(0.270 ml, 3.41 ミリモル) のテトラヒドロフラン(9.5 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.472 ml, 3.41 ミリモル)を加え、室温で 2時間攪拌した。反応液に

水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物289 mg (28.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.82 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.56 (1H, br s), 7.47 (1H, s).

(2) N-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(289 mg, 0.822 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(184 mg, 0.747 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.143 ml, 0.822 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで15時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物233 mg (69.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.69 3.71 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.75 3.79 (4H, m), 7.40 7.45 (4H, m), 8.16 8.19 (2H, m), 8.57 (1H, s).

実施例 209

[0328] N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (500 g, 3.26 ミリモル), ピリジン(0.310 ml, 3.92ミリモル) のテトラヒドロフラン(11 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.542 ml, 3.92 ミリモル)を加え、室温で 2時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物925 mg (86.5%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.28 (9H, s), 3.72 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.78 (1H, br s).

(2) N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(294 mg, 0.895 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.895 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物258 mg (74.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 1.28 (9H, s), 2.59 (3H, s), 3.69 (8H, s), 5.97 (1H, s), 6.41 (1H, br s), 7.42 7.43 (3H, m), 8.18 8.19 (2H, m).

実施例 210

[0329] N-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

1-エチル-1H-ピラゾール-5-アミン(500 mg, 4.50 ミリモル), ピリジン(0.440 ml, 5.40 ミリモル) のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.747 ml, 5.40 ミリモル)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物646 mg (50.1%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.06 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.82 (2H, s), 6.20 6.21 (1H, m), 7.45 7.46 (1H, m), 7.52 (1H, br s).

(2) N-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(256 mg, 0.893 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.893 ミリモル) のジメチルス

ルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物115 mg (36.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.44 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.66 (8H, br s), 4.02 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.08 (1H, br s), 6.39 (1H, br s), 7.42 7.47 (4H, m), 8.18 8.20 (2H, m).

実施例 211

[0330] N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン(500 mg, 4.50 ミリモル)のジメチルアセトアミド(15 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.747 ml, 5.40 ミリモル)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物526 mg (40.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.22 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.01 (1H, s), 7.14 (1H, br s)

(2)N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (256 mg, 0.893 ミリモル), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(200 mg, 0.812 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.156 ml, 0.893 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物146 mg (46.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.23 (3H, s), 3.65 3.66 (8H, m), 3.66 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.

4.6 (1H, br s), 7.41 7.46 (3H, m), 8.16 8.21 (2H, m).

実施例 212

[0331] N-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(198 mg, 0.408 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(200 mg, 0.815 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.076 ml, 0.408 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.7 ml)の混合液を70℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物110 mg (66.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66 3.76 (8H, m), 6.84 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.27 7.42 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.83 7.93 (4H, m).

実施例 213

[0332] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) チオシアン酸 1-メチル-2-オキシ-2-フェニルエチル

2-ブロモプロピオフェノン (7.14 ml, 46.9 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(4.56 g, 46.9 ミリモル)のエタノール(80 ml)溶液を80℃で 3時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物7.27 g (81.0%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.87 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.09 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.51 7.57 (2H, m), 7.64 7.70 (1H, m), 7.92 7.96 (2H, m).

(2) 2-ブロモ-5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール

チオシアン酸 1-メチル-2-オキシ-2-フェニルエチル (1.00 g, 5.23 ミリモル)の25%臭化水素 / 酢酸(10 ml)溶液を130℃で 2時間攪拌し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

ン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物971 mg (73.1%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.53 (3H, s), 7.35 7.45 (3H, m), 7.59 7.63 (2H, m).

(3) 4-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール (9.56 g, 37.6 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (14.8 g, 75.2 ミリモル)、炭酸カリウム (5.20 g, 37.6 ミリモル) のジメチルホルムアミド (125 ml) 溶液を 120°C で 4 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、目的物 2.45 g (18.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.48 (9H, s), 3.42 3.47 (4H, m), 3.52 3.57 (4H, m), 7.26 7.36 (1H, m), 7.36 7.41 (2H, m), 7.58 7.62 (2H, m).

(4) 1-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン

N-(tert-ブトキシ)-4-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (2.45 g, 6.82 ミリモル) の酢酸エチル (200 ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (40 ml) を加え、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物 1.51 g (85.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.41 (3H, s), 2.95 3.00 (4H, m), 3.41 3.46 (4H, m), 7.23 7.42 (3H, m), 7.59 7.64 (2H, m).

(5) N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (244 mg, 0.848 ミリモル), 1-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (200 mg, 0.771 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.148 ml, 0.848 ミリモル) のジメチルスルホキシド (2.6 ml) の混合液を 70°C で 5 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減

圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物186 mg (60.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.88 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.52 3.56 (4H, m), 3.62 3.65 (4H, m), 6.79 (1H, br s), 7.27 7.33 (1H, m), 7.38 7.43 (2H, m), 7.59 7.62 (2H, m).

実施例 214

[0333] 4-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(229 mg, 0.848 ミリモル), 1-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(200 mg, 0.771 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.148 ml, 0.848 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.6 ml)の混合液を70℃で5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物68.4 mg (23.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.44 (3H, s), 3.54 3.58 (4H, m), 3.64 3.68 (4H, m), 6.77 (1H, s), 7.23 7.33 (2H, m), 7.38 7.43 (2H, m), 7.58 7.62 (2H, m), 7.95 7.99 (1H, m), 8.28 8.30 (1H, m), 8.45 8.46 (1H, m).

実施例 215

[0334] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (277 mg, 0.848 ミリモル), 1-(5-メチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(200 mg, 0.771 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.148 ml, 0.848 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.6 ml)の混合液を70℃で18時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物161 mg (47.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 2.18 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.50 3.53 (4H, m), 3.68 3.75 (4H, m), 7.26 7.32 (1H, m), 7.37 7.42 (2H, m), 7.60 7.62 (2H, m), 7.77 7.80 (1H, m), 8.07 8.10 (1H, m), 8.31 (1H, br s), 8.46 8.47 (1H, m), 9.36 (1H, br s).

実施例 216

[0335] 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 2-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)エタノン

1-(2-フルオロフェニル)エタノン(5.00 g, 36.2 ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に臭素(5.78 g, 36.2 ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去して目的物(5.89 g, 74.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.53 (2H, s), 7.14 7.21 (1H, m), 7.25 7.31 (1H, m), 7.55 7.60 (1H, m), 7.92 7.97 (1H, m).

(2) チオシアン酸 2-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル

2-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)エタノン (5.00 g, 23.0 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(2.24 g, 23.0 ミリモル)のエタノール(50 ml)溶液を80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(60 ml)を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物(4.29 g, 95.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.65 4.66 (2H, m), 7.19 7.25 (1H, m), 7.29 7.35 (1H, m), 7.62 7.69 (1H, m), 7.96 8.02 (1H, m).

(3) 2-ブロモ-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル (4.20 g, 21.5 ミリモル)の酢酸(40 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(40 ml)溶液を加え、130℃で2時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物(3.41 g, 61.4%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.10 7.35 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.14 8.19 (1H, m).

(4) 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 te

rt-ブチル

2-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール (3.41 g, 13.2 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(4.92 g, 26.4 ミリモル)、炭酸カリウム(1.83 g, 13.2 ミリモル)のジメチルホルムアミド(45 ml)溶液を120°Cで 15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物(3.83 g, 79.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.48 3.61 (8H, m), 7.05 7.27 (4H, m), 8.10 8.16 (1H, m).

(5) 1-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.83 g, 10.5 ミリモル)の酢酸エチル(100 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(100 ml)を加え、室温で 12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物(2.61 g, 94.1%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.99 3.02 (4H, m), 3.50 3.54 (4H, m), 7.05 7.25 (4H, m), 8.12 8.18 (1H, m).

(6) 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(225 mg, 0.835 ミリモル), 1-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル)のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで12時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(90.9 mg, 31.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.64 3.73 (8H, m), 6.75 (1H, br s), 7.06 7.29 (5H, m), 7.99 8.03 (1H, m), 8.10 8.16 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.48 8.49 (1H, m).

実施例 217

[0336] 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) チオシアン酸 2-(3-フルオロフェニル)-2-オキシエチル

2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノール(1.00 g, 4.61 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(448 mg, 4.61 ミリモル)のエタノール(10 ml)溶液を80℃で 3時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(12 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、50%エタノール水溶液で洗浄し、目的物(668 mg, 74.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.70 (2H, s), 7.35 7.42 (1H, m), 7.50 7.57 (1H, m), 7.62 7.67 (1H, m), 7.71 7.74 (1H, m).

(2) 2-ブロモ-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(3-フルオロフェニル)-2-オキシエチル (1.76 g, 9.02 ミリモル)の酢酸(15 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(15 ml)溶液を加え、130℃で 2時間攪拌し、室温で2時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物(2.31 g, 99.0%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.04 7.05 (1H, m), 7.34 7.42 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.56 7.64 (2H, m).

(3) 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール (800 mg, 3.10 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.15 g, 6.20 ミリモル)、炭酸カリウム (428 mg, 3.10 ミリモル)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液を120℃で 12時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物781 mg (69.4%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.51 3.61 (8H, m), 6.82 (1H, s), 6.94 7.00 (1H,

m), 7.29 7.36 (1H, m), 7.53 7.60 (2H, m).

(4) 1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (780 mg, 2.15 ミリモル)の酢酸エチル(50 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(25 ml)を加え、室温で 14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物(487 mg, 86.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.99 3.03 (4H, m), 3.50 3.54 (4H, m), 6.79 (1H, s), 6.93 6.99 (1H, m), 7.28 7.35 (1H, m), 7.53 7.61 (2H, m).

(5) 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(225 mg, 0.835 ミリモル), 1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で4時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(147 mg, 50.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.61 3.72 (8H, m), 6.84 (1H, s), 6.94 7.01 (1H, m), 7.02 (1H, br s), 7.23 7.37 (2H, m), 7.53 7.60 (2H, m), 7.95 7.99 (1H, m), 8.28 8.30 (1H, m), 8.45 8.46 (1H, m).

実施例 218

[0337] 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) チオシアン酸 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル

2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(5.00 g, 23.0 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(2.24 g, 23.0 ミリモル)のエタノール(50 ml)溶液を80℃で 3時間攪拌した。室温

まで冷却した後、反応液に水(60 ml)を注ぎ、結晶をろ取り、50%エタノール水溶液で洗浄し、目的物(3.71 g, 82.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.71 (2H, s), 7.18 7.22 (2H, m), 7.96 8.01 (2H, m).

(2) 2-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル (3.70 g, 19.0 ミリモル)の酢酸(35 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(35 ml)溶液を加え、130°Cで2時間攪拌し、室温で2時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノールと水から再結晶して目的物(4.50 g, 91.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.07 7.14 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.80 7.86 (2H, m).

(3) 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール (4.49 g, 17.4 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.48 g, 34.8 ミリモル)、炭酸カリウム(2.4 g, 17.4 ミリモル)のジメチルホルムアミド(55 ml)溶液を120°Cで8時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物(3.29 g, 52%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.50 3.60 (8H, m), 6.71 (1H, s), 7.02 7.08 (2H, m), 7.77 7.82 (2H, m).

(4) 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジンニ塩酸塩

4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.29 g, 9.05 ミリモル)の酢酸エチル(100 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(100 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して目的物2.32 g (76.3%)を固体として得た。

(5) 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン塩酸塩(1.00 g, 2.97 ミリモル)を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出

した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物(696 mg, 67.2%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.94 2.99 (4H, m), 3.45 3.50 (4H, m), 6.64 (1H, s), 6.96 7.05 (2H, m), 7.24 7.80 (2H, m).

(6) 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(225 mg, 0.835 ミリモル), 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで18時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(199 mg, 68.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.65 3.71 (8H, m), 6.53 (1H, br s), 6.75 (1H, s), 7.04 7.10 (2H, m), 7.24 7.29 (1H, m), 7.78 7.83 (2H, m), 7.97 8.01 (1H, m), 8.30 8.32 (1H, m), 8.46 8.47 (1H, m).

実施例 219

[0338] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(240 mg, 0.834 ミリモル), 1-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで14時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(115 mg, 37.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.89 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.63 3.69 (8H, m), 6.71 (1H, s), 7.07 7.26 (4H, m), 8.10 8.16 (1H, m).

実施例 220

[0339] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(300 mg, 1.04 ミリモル), 1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(250 mg, 0.949 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.330 ml, 1.90 ミリモル) のジメチルスルホキシド(3.2 ml)の混合液を70°Cで4時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(163 mg, 42.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.87 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.59 3.69 (8H, m), 6.84 (1H, s), 6.94 7.01 (1H, m), 7.07 (1H, br s), 7.29 7.37 (1H, m), 7.52 7.60 (2H, m).

実施例 221

[0340] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(240 mg, 0.834 ミリモル), 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで18時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(153 mg, 50.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.89 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.62 3.69 (8H, m), 6.72 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.03 7.09 (2H, m), 7.77 7.82 (2H, m).

実施例 222

[0341] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(273 mg, 0.

835 ミリモル), 1-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で12時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(153 mg, 45.8 %)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.06 (3H, s), 3.54 3.66 (8H, m), 7.23 7.36 (4H, m), 7.78 7.82 (1H, m), 7.96 7.99 (1H, m), 8.05 8.11 (1H, m), 8.40 8.41 (1H, m), 8.77 (1H, s), 10.33 (1H, s).

実施例 223

[0342] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(273 mg, 0.835 ミリモル), 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で12時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(110 mg, 32.9 %)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.04 (3H, s), 3.51 3.62 (8H, m), 7.18 7.24 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.76 7.80(1H, m), 7.87 7.97 (3H, m), 8.38 8.39 (1H, m), 8.75 (1H, s), 10.31 (1H, s).

実施例 224

[0343] 4-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 2-ブロモ-1-フェニルブタン-1-オン

1-フェニルブタン-1-オン (10.0 g, 67.5 ミリモル)のジエチルエーテル(200 ml)溶液に臭素(10.8 g, 67.5 ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。反応溶液を

減圧下留去して目的物(11.1 g, 72.3%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.09 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.09–2.30 (2H, m), 5.07 (1H, dd, $J = 6.6, 7.8$ Hz), 7.43–7.63 (3H, m), 8.00–8.04 (2H, m).

(2) チオシアン酸 1-エチル-2-フェニルプロパ-2-エン-1-イル

2-ブロモ-1-フェニルブタン-1-オン (5.00 g, 22.0 ミリモル)、チオシアン酸カリウム (2.14 g, 22.0 ミリモル) のエタノール (50 ml) 溶液を 80°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水 (50 ml) を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物 (4.16 g, 92.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.13–2.35 (2H, m), 5.01 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.50–7.56 (2H, m), 7.63–7.69 (1H, m), 7.91–7.94 (2H, m).

(3) 2-ブロモ-5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール

チオシアン酸 1-エチル-2-フェニルプロパ-2-エン-1-イル (4.15 g, 20.2 ミリモル) の酢酸 (40 ml) 溶液に 25% 臭化水素 / 酢酸 (40 ml) 溶液を加え、 130°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、目的物 (4.02 g, 74.2%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.31 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.94 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 7.32–7.48 (3H, m), 7.54–7.58 (2H, m).

(4) 4-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール (4.00 g, 14.9 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (8.33 g, 44.7 ミリモル)、炭酸カリウム (2.06 g, 14.9 ミリモル) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を 120°C で 13 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、目的物 (2.35 g, 42.2%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.27 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.48 (9H, s), 2.83 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.44 3.47 (4H, m), 3.54 3.57 (4H, m), 7.28 7.32 (1H, m), 7.36 7.41 (2H, m), 7.55 7.58 (2H, m).

(5) 1-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン

4-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.35 g, 6.29 ミリモル)の酢酸エチル(100 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(50 ml)を加え、室温で 5時間攪拌し、溶媒を減圧下留去して塩酸塩を得た。塩酸塩を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物(1.73 g, quant.)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.82 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.97 3.00 (4H, m), 3.44 3.47 (4H, m), 7.27 7.31 (1H, m), 7.34 7.40 (2H, m), 7.55 7.58 (2H, m).

(6) 4-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(217 mg, 0.805 ミリモル), 1-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(200 mg, 0.732 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.255 ml, 1.46 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(140 mg, 48.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.28 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.84 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.56 3.59 (4H, m), 3.65 3.69 (4H, m), 6.69 (1H, br s), 7.23 7.33 (2H, m), 7.37 7.42 (2H, m), 7.55 7.58 (2H, m), 7.97 8.00 (1H, m), 8.29 8.30 (1H, m), 8.46 (1H, br s).

実施例 225

[0344] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(231 mg, 0.805 ミリモル), 1-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(200 mg, 0.732 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.255 ml, 1.46 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(106 mg, 35.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.28 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.88 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.84 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.55 3.57 (4H, m), 3.62 3.65 (4H, m), 6.75 (1H, br s), 7.28 7.33 (1H, m), 7.37 7.42 (2H, m), 7.54 7.57 (2H, m).

実施例 226

[0345] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(263 mg, 0.805 ミリモル), 1-(5-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(200 mg, 0.732 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.255 ml, 1.46 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(90.1 mg, 27.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.27 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.83 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.47 3.50 (4H, m), 3.65 3.67 (4H, m), 7.26 7.32 (1H, m), 7.36 7.41 (2H, m), 7.53 7.56 (2H, m), 7.75 7.79 (1H, m), 7.98 8.01 (1H, m), 8.42 8.43 (1H, m), 8.65 (1H, s), 10.20 (1H, s).

実施例 227

[0346] 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.835 ミリモル), 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml) の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(104 mg, 35.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.55 3.57 (4H, m), 3.68 3.70 (4H, m), 7.23 7.34 (4H, m), 7.56 7.61 (1H, m), 8.00 8.11 (2H, m), 8.85 8.86 (1H, m), 10.04 (1H, s).

実施例 228

[0347] 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.835 ミリモル), 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml) の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(92.7 mg, 28.1%)を固体として得た。融点: 176–177℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.53 3.56 (4H, m), 3.68 3.71 (4H, m), 7.09 7.15 (1H, m), 7.40 7.47 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.57 7.61 (1H, m), 7.65 7.74 (2H, m), 8.00 8.03 (1H, m), 8.85 8.86 (1H, m), 10.04 (1H, s).

実施例 229

[0348] 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピラジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.835 ミリモル), 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)

の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(152 mg, 51.9%)を固体として得た。融点: 158–159℃
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.65–3.76 (8H, m), 6.86 (1H, s), 6.96–7.01 (1H, m), 7.15 (1H, br s), 7.30–7.37 (1H, m), 7.54–7.61 (2H, m), 8.17–8.19 (1H, m), 8.27–8.28 (1H, m), 9.37 (1H, s).

実施例 230

[0349] 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピラジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.835 ミリモル), 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml) の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(99.7 mg, 34.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66–3.75 (8H, m), 6.76 (1H, s), 7.04–7.10 (2H, m), 7.15 (1H, br s), 7.78–7.83 (2H, m), 8.17–8.19 (1H, m), 8.27–8.28 (1H, m), 9.37 (1H, s).

実施例 231

[0350] 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピラジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.835 ミリモル), 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml) の混合液を70℃で3日間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチ

ルから再結晶して目的物(16.0 mg, 5.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.69 3.74 (8H, m), 7.14 7.26 (5H, m), 8.14 8.18 (2H, m), 8.27 (1H, br s), 9.38 (1H, br s).

実施例 232

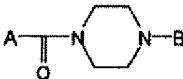
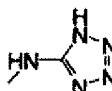
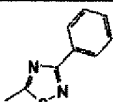
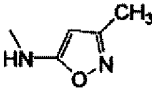
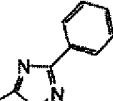
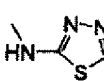
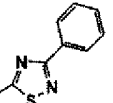
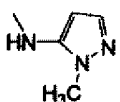
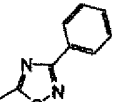
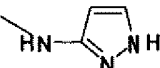
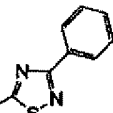
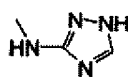
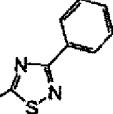
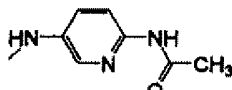
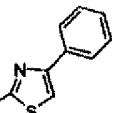
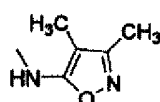
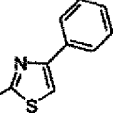
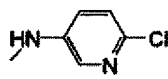
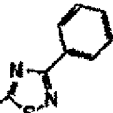
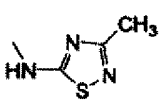
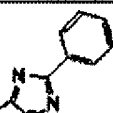
[0351] 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

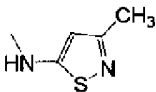
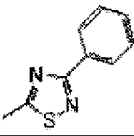
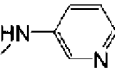
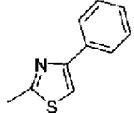
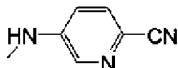
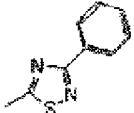
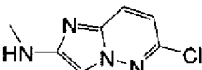
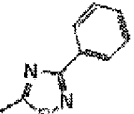
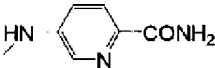
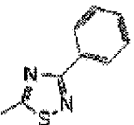
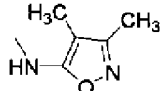
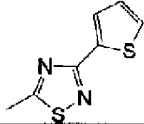
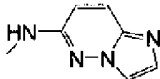
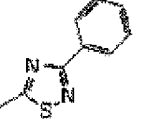
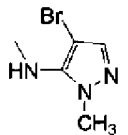
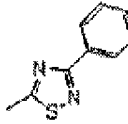
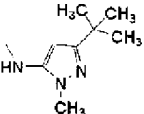
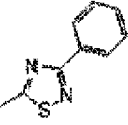
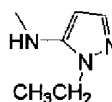
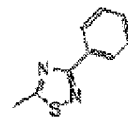
ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.835 ミリモル), 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml) の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー(YMC HPLCカラム A液0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 10% A液～100%A液で溶出)により精製し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(32.3 mg, 11.1%)を固体として得た。

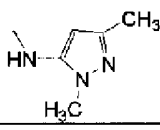
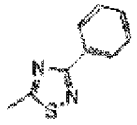
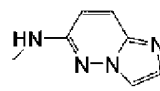
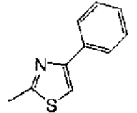
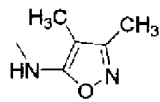
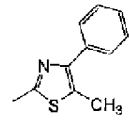
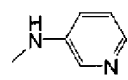
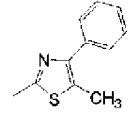
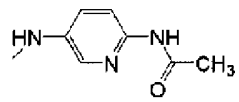
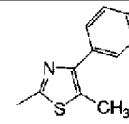
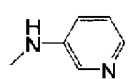
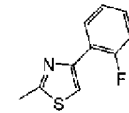
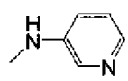
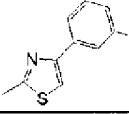
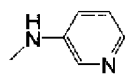
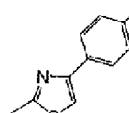
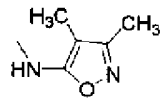
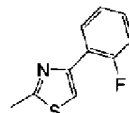
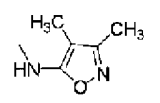
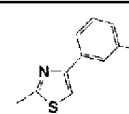
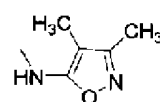
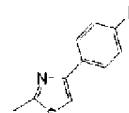
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 3.52 3.55 (4H, m), 3.67 3.71 (4H, m), 7.19 7.25 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.56 7.61 (1H, m), 7.88 7.93 (2H, m), 7.99 8.02 (1H, m), 8.85 8.86 (1H, m), 10.03 (1H, s).

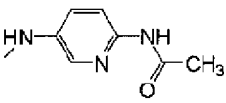
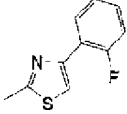
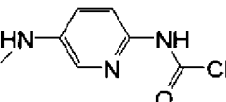
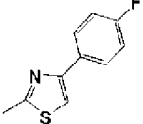
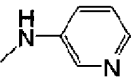
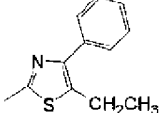
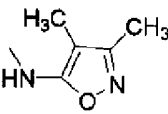
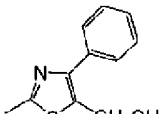
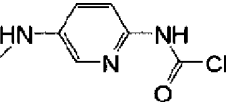
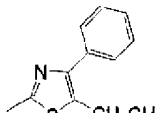
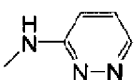
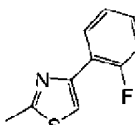
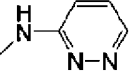
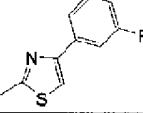
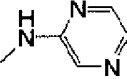
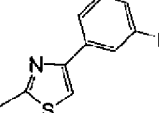
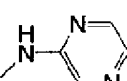
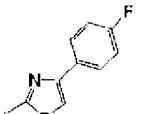
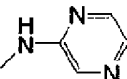
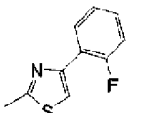
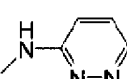
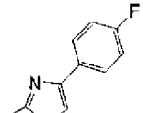
[0352] 実施例191～232で得られた化合物の構造式を表10に示す。

[表10]

		
実施例番号	A	B
191		
192		
193		
194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		

201		
202	 HCl	
203		
204		
205		
206		
207		
208		
209		
210		

211		
212		
213		
214		
215		
216		
217		
218		
219		
220		
221		

222		
223		
224		
225		
226		
227		
228		
229		
230		
231		
232		

实施例 233

[0353] 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド 二塩酸塩

(1) 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン (1.95 g, 8.98 ミリモル)、4-(アミノカルボノチオイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.00 g, 8.18 ミリモル)、炭酸カリウム (2.26 g, 16.4 ミリモル) のジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液を 110°C で 1 時間半 攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物 (2.89 g, 97.0%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.48 (9H, s), 1.72 1.85 (2H, m), 2.12 2.17 (2H, m), 2.88 2.96 (2H, m), 3.17 3.24 (1H, m), 4.19 4.23 (2H, m), 6.98 7.04 (1H, m), 7.33 7.40 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.58 7.66 (2H, m).

(2) 1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジンニ塩酸塩

4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.89 g, 7.95 ミリモル) の酢酸エチル (200 ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (50 ml) を加え、室温で 30 時間 攪拌した。溶媒を減圧下留去して目的物 1.86 g (70.0%) を固体として得た。

(3) 1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン

1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジンニ塩酸塩 (1.00 g, 2.99 ミリモル) を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物 (780 mg, 99.4%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.67 1.80 (2H, m), 2.13 2.18 (2H, m), 2.74 2.83 (2H, m), 3.18 3.23 (3H, m), 7.00 7.01 (1H, m), 7.33 7.38 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.59 7.66 (2H, m).

(4) 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジ

ン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.839 ミリモル), 1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.762 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.266 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し目的物(280 mg, 96.1%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.82 2.03 (2H, m), 2.24 2.30 (2H, m), 3.09 3.37 (3H, m), 4.18 4.25 (2H, m), 6.66 (1H, br s), 6.99 7.07 (1H, m), 7.22 7.43 (3H, m), 7.59 7.67 (2H, m), 7.99 8.03 (1H, m), 8.27 8.29 (1H, m), 8.45 8.46 (1H, m).

(5) 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド 二塩酸塩

4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド(280 mg, 0.732 ミリモル) のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(5 ml)を加え、室温で 1時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去し、残渣をメタノールとジエチルエーテルから再結晶して目的物(179 mg, 49.8%)を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.67 1.78 (2H, m), 2.14 2.18 (2H, m), 3.06 3.14 (2H, m), 3.34 3.42 (1H, m), 4.32 4.36 (2H, m), 5.45 (2H, br s), 7.14 7.20 (1H, m), 7.44 7.52 (1H, m), 7.74 7.82 (2H, m), 7.94 7.99 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.48 8.50 (1H, m), 8.66 8.69 (1H, m), 9.19 (1H, s), 9.99 (1H, s).

実施例 234

[0354] 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

(1) 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-ブromo-1-(3-フルオロフェニル)エタノン (1.95 g, 9.00 ミリモル)、4-(アミノカルボノ

チオイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.0 g, 8.18 ミリモル)、炭酸カリウム(2.26 g, 16.4 ミリモル)のジメチルホルムアミド(60 ml)溶液を110°Cで1時間半攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物(2.49 g, 83.7%)を油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.48 (9H, s), 1.71 1.85 (2H, m), 2.12 2.16 (2H, m), 2.87 2.96 (2H, m), 3.15 3.25 (1H, m), 4.19 4.23 (2H, m), 7.06 7.12 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.83 7.88 (2H, m).

(2) 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジンニ塩酸塩

4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.49 g, 6.85 ミリモル)の酢酸エチル(100 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(100 ml)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して目的物1.88 g (82.0%)を固体として得た。

(3) 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン

1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン塩酸塩(1.00 g, 2.99 ミリモル)を水に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物(772 mg, 98.4%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.70 1.84 (2H, m), 2.14 2.18 (2H, m), 2.74 2.83 (2H, m), 3.13 3.23 (3H, m), 7.05 7.13 (2H, m), 7.82 7.89 (2H, m).

(4) 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.839 ミリモル), 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.762 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.266 ml, 1.52 ミリモル)のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで14時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから

再結晶して目的物(170 mg, 58.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.86 2.00 (2H, m), 2.00 2.24 (2H, m), 2.24 2.28 (2H, m), 3.11 3.21 (2H, m), 3.27 3.35 (1H, m), 4.22 4.26 (2H, m), 6.88 (1H, br s), 7.07 7.13 (2H, m), 7.28 7.30 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.84 7.88 (2H, m), 8.10 8.13 (1H, m), 8.26 8.27 (1H, m), 8.56 8.57 (1H, m).

実施例 235

[0355] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(241 mg, 0.839 ミリモル), 1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(200 mg, 0.762 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.266 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3時間半撹拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製しヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(127 mg, 41.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.85 1.98 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.22 2.28 (2H, m), 3.01 3.19 (2H, m), 3.25 3.35 (1H, m), 4.12 4.17 (2H, m), 6.69 (1H, br s), 6.99 7.06 (1H, m), 7.34 7.39 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.59 7.67 (2H, m).

実施例 236

[0356] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(241 mg, 0.839 ミリモル), 1-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(200 mg, 0.762 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.266 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで14時間撹拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=4:

1)で精製しヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(136 mg, 44.4%)を固体として得た。融点: 170–171°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.85 1.98 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.22 2.27 (2H, m), 3.09 3.19 (2H, m), 3.24 3.33 (1H, m), 4.12 4.16 (2H, m), 6.66 (1H, br s), 7.07 7.13 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.84 7.88 (2H, m).

実施例 237

[0357] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(274 mg, 0.839 ミリモル), 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(200 mg, 0.762 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.266 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで12時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(193 mg, 57.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.64 1.76 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.06 2.15 (2H, m), 2.98 3.06 (2H, m), 4.20 4.24 (2H, m), 7.14 7.20 (1H, m), 7.44 7.52 (1H, m), 7.74 7.82 (3H, m), 7.94 7.97 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.41 8.42 (1H, m), 8.65 (1H, s), 10.32 (1H, s).

実施例 238

[0358] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(274 mg, 0.839 ミリモル), 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(200 mg, 0.762 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.266 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで12時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(193 mg, 57.6%)を固体として得た。

%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 1.82 1.94 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.17 2.24 (2H, m), 3.02 3.10 (2H, m), 3.25 3.33 (1H, m), 4.31 4.35 (2H, m), 7.07 7.14 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.77 7.81 (1H, m), 7.86 7.91 (2H, m), 8.05 8.08 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.47 8.48 (1H, m), 9.41 (1H, br s).

実施例 239

[0359] 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(250 mg, 0.922 ミリモル), 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(220 mg, 0.839 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.292 ml, 1.68 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.8 ml) の混合液を70℃で6時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(141 mg, 43.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.89 1.99 (2H, m), 2.26 2.30 (2H, m), 3.16 3.24 (2H, m), 3.28 3.38 (1H, m), 4.26 4.31 (2H, m), 6.99 7.05 (1H, m), 7.34 7.45 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.59 7.67 (2H, m), 8.05 (1H, br s), 8.29 8.32 (1H, m), 8.84 8.85 (1H, m).

実施例 240

[0360] 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(170 mg, 0.629 ミリモル), 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(150 mg, 0.572 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.199 ml, 1.14 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.0 ml) の混合液を70℃で6時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(127 mg, 58.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.86 1.99 (2H, m), 2.26 2.29 (2H, m), 3.15 3.23 (2H, m), 3.28 3.36 (1H, m), 4.27 4.31 (2H, m), 7.08 7.14 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.41 7.45 (1H, m), 7.83 7.90 (2H, m), 8.08 (1H, br s), 8.29 8.32 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.84 8.85 (1H, m).

実施例 241

[0361] 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピラジン-2-イルピペリジン-1-カルボキサミド

ピラジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(227 mg, 0.839 ミリモル), 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(200 mg, 0.762 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.266 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で6時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(207 mg, 70.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.87 2.04 (2H, m), 2.25 2.31 (2H, m), 3.15 3.24 (2H, m), 3.29 3.38 (1H, m), 4.21 4.25 (2H, m), 6.99 7.05 (1H, m), 7.19 (1H, br s), 7.34 7.41 (2H, m), 7.59 7.67 (2H, m), 8.16 8.17 (1H, m), 8.25 8.26 (1H, m), 9.38 9.39 (1H, m).

実施例 242

[0362] 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピラジン-2-イルピペリジン-1-カルボキサミド

ピラジン-2-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(227 mg, 0.839 ミリモル), 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(200 mg, 0.762 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.266 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で6時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(202 mg, 69.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.87 2.01 (2H, m), 2.25 2.30 (2H, m), 3.14 3.24 (2H, m), 3.27 3.36 (1H, m), 4.21 4.25 (2H, m), 7.07 7.17 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.83 7.89 (2H, m), 8.16 8.17 (1H, m), 8.25 8.26 (1H, m), 9.38 9.39 (1H, m).

実施例 243

[0363] 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジン-1-カルボキサミド

(1) 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)エタノン (977 mg, 4.50 ミリモル)、4-(アミノカルボノチオイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g, 4.09 ミリモル)、炭酸カリウム (1.13 g, 8.18 ミリモル) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液を 110°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、目的物 (391 mg, 26.3%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.48 (9H, s), 1.73 1.86 (2H, m), 2.13 2.17 (2H, m), 2.89 2.97 (2H, m), 3.17 3.25 (1H, m), 4.16 4.19 (2H, m), 7.10 7.32 (3H, m), 7.64 7.65 (1H, m), 8.17 8.23 (1H, m).

(2) 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン

4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (390 mg, 1.07 ミリモル) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物 (181 mg, 64.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.71 1.85 (2H, m), 2.15 2.19 (2H, m), 2.75 2.84 (2H, m), 3.14 3.24 (3H, m), 7.10 7.32 (3H, m), 7.63 7.64 (1H, m), 8.18 8.24 (1H, m).

(3) 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペリジ

ン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(102 mg, 0.377 ミリモル), 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(90 mg, 0.343 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.120 ml, 0.686 ミリモル) のジメチルスルホキシド(1.5 ml)の混合液を70℃で6時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物(75.7 mg, 57.7%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.88 2.00 (2H, m), 2.26 2.30 (2H, m), 3.12 3.21 (2H, m), 3.29 3.36 (1H, m), 4.18 4.22 (2H, m), 6.52 (1H, s), 7.11 7.31 (4H, m), 7.66 7.67 (1H, m), 7.99 8.02 (1H, m), 8.18 8.23 (1H, m), 8.28 8.29 (1H, m), 8.44 8.45 (1H, m).

実施例 244

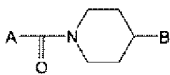
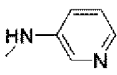
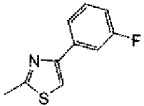
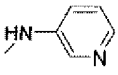
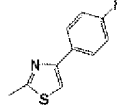
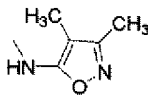
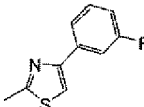
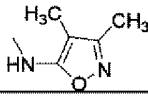
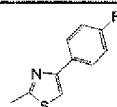
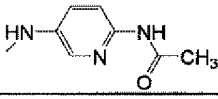
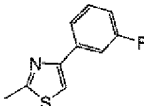
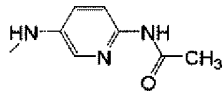
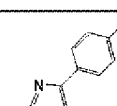
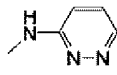
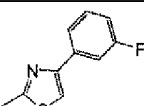
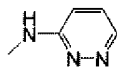
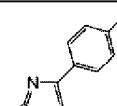
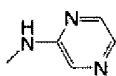
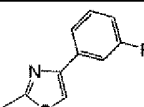
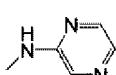
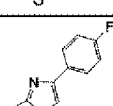
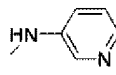
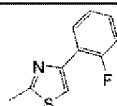
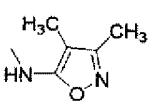
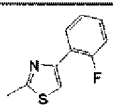
[0364] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(109 mg, 0.377 ミリモル), 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン(90 mg, 0.343 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.120 ml, 0.686 ミリモル) のジメチルスルホキシド(1.5 ml)の混合液を70℃で6時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物(42.0 mg, 30.6%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.90 (3H, s), 1.90 2.00 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.20 2.28 (2H, m), 3.11 3.21 (2H, m), 3.27 3.35 (1H, m), 4.11 4.16 (2H, m), 6.57 (1H, s), 7.11 7.31 (3H, m), 7.66 7.67 (1H, m), 8.17 8.23 (1H, m).

[0365] 実施例233～244で得られた化合物の構造式を表11に示す。

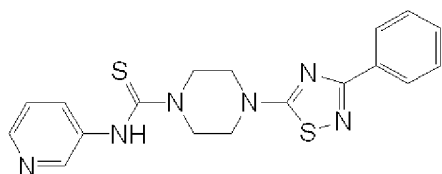
[表11]

		
実施例番号	A	B
233		
234		
235		
236		
237		
238		
239		
240		
241		
242		
243		
244		

実施例 245

[0366] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボチオアミド

[化25]



1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン(246 mg, 1.00 mmol), トリエチルアミン (0.139 ml, 1.00 mmol) の テトラヒドロフラン (6 ml) 溶液に、3-ピリジルイソチオシアネート (0.167 ml, 1.50 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌し溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 233 mg (61.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.74 (4H, br s), 4.15 4.18 (4H, m), 7.33 7.38 (1H, m), 7.47 7.49 (3H, m), 7.73 7.77 (1H, m), 8.11 8.15 (2H, m), 8.30 8.32 (1H, m), 8.49 8.50 (1H, m), 9.63 (1H, br s).

実施例 246

[0367] N-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) (2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル 2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-アミン(1.00 g, 6.74 mmol), ピリジン (1.64 ml, 20.2 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド(20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.39 ml, 10.1 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.45 g (66.5%) を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.64 (3H, s), 4.84 (2H, s), 7.00 (1H, br s), 7.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (1H, br s).

(2) N-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(20 g, 0.618 mmol), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (152 mg, 0.618mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.215 ml, 1.24 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルから再結晶し、目的物 75.6 mg (29.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.58 (3H, s), 3.67 (8H, br s), 7.36 7.54 (5H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.11 8.14 (2H, m), 8.79 (1H, s).

実施例 247

[0368] N-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(20 g, 0.618 mmol), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (152 mg, 0.618mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.215 ml, 1.24 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルから再結晶し、目的物 100 mg (38.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.58 (3H, s), 3.54 (4H, br s), 3.63 (4H, br s), 7.29 7.42 (5H, m), 7.52 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 248

[0369] N-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-2-オン

1-(4-ニトロフェニル)ピロリジン-2-オン (1.00 g, 4.85 mmol), 10% パラジウム炭素 (100 mg), メタノール (20 ml), テトラヒドロフラン (20 ml) 混合液を水素雰囲気下12 時間

攪拌し、不溶物をろ取し、ろ液を濃縮し、目的物 790 mg (92.5%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.08 2.18 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.62 (2H, br s), 3.80 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.68 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

(2) [4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) 1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-2-オン(760 mg, 4.32 mmol), ピロリジン (1.05 ml, 13.0 mmol) の N,N -ジメチルアセトアミド(20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.19 ml, 8.64 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、目的物 1.75 g (76.8%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.12 2.22 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.82 (2H, s), 4.86 (2H, s), 7.42 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

(3) N -[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]-4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (200 mg, 0.380 mmol), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (140 mg, 0.569 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.198 ml, 1.14 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 51.0 mg (30.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.99 2.07 (2H, m), 2.44 2.51 (2H, m), 3.64 (8H, br s), 3.77 3.82 (2H, m), 7.44 7.57 (7H, m), 8.10 8.14 (2H, m), 8.70 (1H, s).

実施例 249

[0370] N -[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]-4-(4-フェニル-1,3-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (200 mg, 0.379 mmol), 1-(4-フェニル-1,3-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン(196 mg, 0.758 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.132 ml, 0.758 mmol), ジメチルスルホキシド

(4 ml) 溶液を 70 °C で 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 116 mg (68.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.02 2.09 (2H, m), 2.44 2.50 (2H, m), 3.52 (4H, br s), 3.63 (4H, br s), 3.79 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.26 7.54 (8H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 250

[0371] 4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]イミド二炭酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル) (200 mg, 0.379 mmol), 1-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン (196 mg, 0.742 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.132 ml, 0.758 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 25.3mg (14.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.02 2.09 (2H, m), 2.44 2.50 (2H, m), 3.64 (8H, br s), 3.80 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.29 7.58 (7H, m), 8.00 8.06 (1H, m), 8.70 (1H, s).

実施例 251

[0372] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[4-(プロピオニルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) N-(4-ニトロフェニル)プロパンアミド

4-ニトロアニリン (24.9 g, 180 mmol), ピリジン (43.7 ml, 540 mmol) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に氷冷下、プロピオニルクロリド (25.0 g, 270 mmol) を氷冷下滴下し、氷冷下、2 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を氷水に注ぎ、目的物 33.5 g (95.7%) を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.27 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.46 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.45 (1H, br s), 7.71 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

(2) N-(4-アミノフェニル)プロパンアミド

N-(4-ニトロフェニル)プロパンアミド (10 g, 51.5 mmol), 10% パラジウム炭素 (1g), メタノール (500 ml), テトラヒドロフラン (100 ml) 混合液を水素雰囲気下12 時間攪拌し、不溶物をろ取り、ろ液を濃縮し、目的物 8.00 g (94.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.23 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.34 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.20 (2H, br s), 6.64 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.13 (1H, br s), 7.26 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

(3) [4-(プロピオニルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

N-(4-アミノフェニル)プロパンアミド(2.00 g, 10.3 mmol), ピリジン (2.50 ml, 30.9 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド(40 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (2.13 ml, 15.5 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、目的物 3.41 g (97.4%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.21 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.37 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.83 (2H, s), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.70 (1H, br s), 8.87 (1H, br s).

(4) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[4-(プロピオニルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(プロピオニルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.589 mmol), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (145 mg, 0.589 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.206 ml, 1.18 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °Cで 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 76.0 mg (29.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.07 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.28 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.64 (8 H, br s), 7.34 7.49 (7H, m), 8.10 8.14 (2H, m), 8.62 (1H, s), 9.71 (1H, s).

実施例 252

[0373] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-[4-(プロピオニルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(プロピオニルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.589 mmol), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (145 mg, 0.589 mmol), ジ

イソプロピルエチルアミン (0.206 ml, 1.18 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 113 mg (44.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.07 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.28 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.51 (4H, br s), 3.60 (4H, br s), 7.29 7.47 (8H, m), 7.87 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.59 (1H, s), 9.71 (1H, s).

実施例 253

[0374] 4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-[4-(プロピオニルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン (5.64 g, 26.3 mmol), 5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール (4.89 g, 26.3 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液にトリエチルアミン (14.7 ml, 105 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルから再結晶し、目的物 6.28 g (65.6%) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.60 (8H, s), 7.13 7.23 (2H, m), 7.36 7.43 (1H, m), 8.06 8.12 (1H, m).

(2) 1-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン 塩酸塩

4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.70 g, 15.6 mmol), 4 N 塩化水素 酢酸エチル (200 ml), メタノール (100 ml) 混合液を室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物 4.31 g (86.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.26 3.28 (4H, m), 3.80 3.83 (4H, m), 7.28 7.36 (2H, m), 7.51 7.57 (1H, m), 7.99 8.05 (1H, m), 9.42 (2H, br s).

(3) 1-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン

1-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン 塩酸塩 (3.00 g, 10.0 mmol), 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) の混合液をクロロホルム (100 ml) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、目的物 2.60 g (98.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.00 3.03 (4H, m), 3.56 3.60 (4H, m), 7.12 7.42 (3H, m), 8.06 8.12 (1H, m).

(4) 4-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]-N-[4-(プロピオニルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(プロピオニルアミノ)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.589 mmol), 1-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン (145 mg, 0.589 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.206 ml, 1.18 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 60.5 mg (22.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.07 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.28 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (8 H, br s), 7.28 7.53 (7H, m), 8.01 8.05 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.71 (1H, s).

実施例 254

[0375] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) [4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン (1.00 g, 6.28 mmol), ピリジン (1.52 ml, 18.8 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.30 ml, 9.42 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、目的物 2.00 g (95.2%) を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.84 (2H, s), 6.46 6.47 (1H, m), 7.00 (1H, br s), 7.51 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.71 7.72 (1H, m), 7.88 7.89 (1H, m).

(2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.598 mmol), 1-[3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]ピペラジン(147 mg, 0.598 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.208 ml, 1.20 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °Cで 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルから再結晶し、目的物 63.7 mg (24.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.67 (8H, br s), 6.50 6.51 (1H, m), 7.47 7.49 (3H, m), 7.59 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.69 7.73 (3H, m), 8.11 8.14 (2H, m), 8.38 8.39(1H, m), 8.84 (1H, s).

実施例 255

[0376] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(200 mg, 0.598 mmol), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (147 mg, 0.598 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.208 ml, 1.20 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °Cで 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルから再結晶し、目的物 73.6 mg (28.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.56 (4H, br s), 3.66 (4H, br s), 6.49 6.51 (1H, m), 7.29 7.42 (4H, m), 7.59 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.70 7.73 (3H, m), 7.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.38 8.39(1H, m), 8.81 (1H, s).

実施例 256

[0377] 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-{4-[(トリフルオロアセチル)アミノ]フェニル}ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) {4-[(トリフルオロアセチル)アミノ]フェニル}カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

4-トリフルオロアセチルアミノアニリン (1.00 g, 4.90 mmol), ピリジン (1.20 ml, 15.0 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 ml) 溶液に氷冷下、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (1.01 ml, 7.35 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、固体をろ取し、目的物 1.80 g (96.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.84 (2H, s), 7.52 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.64 (1H, br s), 10.17 (1H, br s).

(2) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-N-{4-[(トリフルオロアセチル)アミノ]フェニル}ピペラジン-1-カルボキサミド

{4-[(トリフルオロアセチル)アミノ]フェニル}カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.527 mmol), 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン (130 mg, 0.527 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.184 ml, 1.05 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 43.0 mg (17.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.65 (8H, br s), 7.47 7.56 (7H, m), 8.10 8.13 (2H, m), 8.79 (1H, s), 11.13 (1H, s).

実施例 257

[0378] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-{4-[(トリフルオロアセチル)アミノ]フェニル}ピペラジン-1-カルボキサミド

{4-[(トリフルオロアセチル)アミノ]フェニル}カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (200 mg, 0.527 mmol), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (129 mg, 0.527 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.184 ml, 1.05 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 24 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 100 mg (39.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 3.52 (4H, br s), 3.64 (4H, br s), 7.26 7.42 (4H, m), 7.49 (

2H, d, J = 9.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.76 (1H, s), 11.12 (1H, s).

実施例 258

[0379] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(273 mg, 0.835 ミリモル), 1-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.760 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.265 ml, 1.52 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物137 mg (40.8%)を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.06 (3H, s), 3.54 (4H, br s), 3.64 (4H, br s), 7.09 7.15 (1 H, m), 7.40 7.44 (2H, m), 7.66 7.74 (2H, m), 7.80 7.82 (1H, m), 7.96 7.99 (1H, m), 8.41 (1H, br s), 8.78 (1H, s), 10.34 (1H, s).

実施例 259

[0380] 4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) チオシアン酸 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル

2-ブロモ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタノン (5.0 g, 21.3 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(2.07 g, 21.3 ミリモル)のエタノール(50 ml)溶液を80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(70 ml)を注ぎ、結晶をろ取り、50%エタノール水溶液で洗浄し、目的物3.39 g (74.7%)を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 4.61 (1H, s), 4.62 (1H, s), 6.92 7.09 (2H, m), 8.02 8.10 (1H, m).

(2) 2-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル (3.39 g, 15.9 ミリモル) の酢酸(25 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(25 ml)溶液を加え、130℃で2時間攪拌し

、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物 3.23 g (73.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 6.86 7.00 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.12 8.20 (1H, m).

(3) 4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール (3.23 mg, 11.7 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.36 g, 23.4 ミリモル)、炭酸カリウム (1.62 g, 11.7 ミリモル) のジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液を 120°C で 12 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製し、目的物 3.83 g (85.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.48 3.60 (8H, m), 6.81 6.95 (2H, m), 7.02 7.03 (1H, m), 8.08 8.16 (1H, m).

(4) 1-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.80 g, 9.96 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (50 ml) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液にヘキサンを注ぎ、結晶をろ取して 1-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン塩酸塩を得た。塩酸塩を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物 2.06 g, (73.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.99 3.02 (4H, m), 3.49 3.53 (4H, m), 6.81 6.94 (2H, m), 6.99 7.00 (1H, m), 8.09 8.17 (1H, m).

(5) 4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (211 mg, 0.782 ミリモル), 1-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン (200 mg, 0.711 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.248 ml, 1.42 ミリモル) のジメチルスルホキシド (2.5 ml)

l)の混合液を70℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物169 mg (59.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.63 3.73 (8H, m), 6.58 (1H, br s), 6.83 6.96 (2H, m), 7.06 7.07 (1H, m), 7.24 7.29 (1H, m), 7.97 8.01 (1H, m), 8.08 8.16 (1H, m), 8.30 8.32 (1H, m), 8.46 8.47 (1H, m).

実施例 260

[0381] 4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(225 mg, 0.782 ミリモル), 1-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.711 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.248 ml, 1.42 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物103mg (34.4%)を固体として得た。融点:166–167℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.89 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.61 3.70 (8H, m), 6.72 (1H, br s), 6.83 6.96 (2H, m), 7.05 7.06 (1H, m), 8.08 8.16 (1H, m).

実施例 261

[0382] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(255 mg, 0.782 ミリモル), 1-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.711 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.248 ml, 1.42 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減

圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物190 mg (58.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.07 (3H, s), 3.55 3.65 (8H, m), 7.15 7.21 (2H, m), 7.30 7.37 (1H, m), 7.79 7.83 (1H, m), 7.97 8.00 (1H, m), 8.07 8.16 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.35 (1H, s).

実施例 262

[0383] 4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 2-ブロモ-1-(2,3-ジフルオロフェニル)エタノン

1-(2,3-ジフルオロフェニル)エタノン (4.85 g, 31.1 ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に臭素(4.96 g, 31.1 ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下留去して目的物7.29 g (99.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.51 (2H, s), 7.19 7.26 (1H, m), 7.38 7.47 (1H, m), 7.66 7.72 (1H, m).

(2) チオシアン酸 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル

2-ブロモ-1-(2,3-ジフルオロフェニル)エタノン (7.20 g, 30.6 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(3.01 g, 30.6 ミリモル)のエタノール(70 ml)溶液を80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(85 ml)を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物5.67 g (86.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.62 (1H, s), 4.63 (1H, s), 7.23 7.31 (1H, m), 7.44 7.53 (1H, m), 7.72 7.77 (1H, m).

(3) 2-ブロモ-4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル (5.67 g, 26.6 ミリモル)の酢酸(40 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(40 ml)溶液を加え、130℃で2時間攪拌し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物6.74 g (91.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.10 7.18 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.89 7.95 (1H, m).

(4) 4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール (6.74 g, 24.4 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (9.09 g, 48.4 ミリモル)、炭酸カリウム (3.37 g, 24.4 ミリモル) のジメチルホルムアミド (80 ml) 溶液を 120°C で 13 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加えて結晶をろ取して目的物 4.20 g (45.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.51 3.61 (8H, m), 7.02 7.11 (2H, m), 7.12 7.13 (1H, m), 7.85 7.91 (1H, m).

(5) 1-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.20 g, 11.0 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (50 ml) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液にヘキサンを注ぎ、結晶をろ取して 1-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン塩酸塩を得た。塩酸塩を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物 1.76 g (56.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.98 3.02 (4H, m), 3.49 3.53 (4H, m), 7.00 7.13 (3H, m), 7.85 7.91 (1H, m).

(6) 4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (211 mg, 0.782 ミリモル), 1-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン (200 mg, 0.711 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.248 ml, 1.42 ミリモル) のジメチルスルホキシド (2.5 ml) の混合液を 70°C で 15 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ヘキサンとテトラヒドロ

フランから再結晶して目的物157 mg (55.0%)を固体として得た。融点: 172–173°C
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.64–3.73 (8H, m), 6.67 (1H, br s), 7.03–7.13 (2H, m), 7.16–7.17 (1H, m), 7.24–7.29 (1H, m), 7.85–7.91 (1H, m), 7.97–8.00 (1H, m), 8.30–8.31 (1H, m), 8.46–8.47 (1H, m).

実施例 263

[0384] 4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(225 mg, 0.782 ミリモル), 1-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.711 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.248 ml, 1.42 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物 117 mg (39.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.89 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.62–3.70 (8H, m), 6.71 (1H, br s), 7.06–7.14 (2H, m), 7.16–7.17 (1H, m), 7.84–7.90 (1H, m).

実施例 264

[0385] N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(255 mg, 0.782 ミリモル), 1-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.711 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.248 ml, 1.42 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物119 mg (36.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 2.06 (3H, s), 3.54–3.64 (8H, m), 7.23–7.43 (3H, m), 7.79

7.90 (2H, m), 7.96 7.99 (1H, m), 8.40 8.41 (1H, m), 8.78 (1H, s), 10.35 (1H, s).

実施例 265

[0386] 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミド二炭酸トリクロロメチル 2,2,2-トリクロロエチル(255 mg, 0.570 ミリモル), 4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(300 mg, 1.14 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.198 ml, 1.14 ミリモル)のジメチルスルホキシド(3.8 ml)の混合液を70℃で16時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物129 mg (58.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.65 (8H, s), 3.74 (3H, s), 6.08 6.09 (1H, m), 6.27 (1H, br s), 6.85 (1H, s), 6.95 7.02 (1H, m), 7.30 7.37 (1H, m), 7.42 7.43 (1H, m), 7.53 7.60 (2H, m).

実施例 266

[0387] 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミド二炭酸トリクロロメチル 2,2,2-トリクロロエチル(255 mg, 0.570 ミリモル), 4-[4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(300 mg, 1.14 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.198 ml, 1.14 ミリモル)のジメチルスルホキシド(3.8 ml)の混合液を70℃で16時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物41.4 mg (18.8%)を固体として得た。融点:156–157℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66 (8H, s), 3.75 (3H, s), 6.09 6.10 (1H, m), 6.18 (1H, br s), 7.08 7.26 (4H, m), 7.42 7.43 (1H, m), 8.10 8.15 (1H, m).

実施例 267

[0388] 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミド二炭酸トリクロロメチル 2,2,2-トリクロロエチル(255 mg, 0.570 ミリモル), 4-[4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(300 mg, 1.14 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.198 ml, 1.14 ミリモル)のジメチルスルホキシド(3.8 ml)の混合液を70℃で18時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物87.1 mg (39.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.61 3.67 (8H, m), 3.73 (3H, s), 6.08 6.09 (1H, m), 6.31 (1H, br s), 6.75 (1H, s), 7.04 7.09 (2H, m), 7.42 7.43 (1H, m), 7.78 7.83 (2H, m).

実施例 268

[0389] 4-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン

1-(3-クロロフェニル)エタノン (5.00 g, 32.3 ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に臭素(5.17 g, 32.3 ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下留去して目的物を油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.42 (2H, s), 7.41 7.47 (1H, m), 7.56 7.60 (1H, m), 7.84 7.88 (1H, m), 7.95 7.96 (1H, m).

(2) チオシアン酸 2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル

2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン (7.55 g, 32.3 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(3.14 g, 32.3 ミリモル)のエタノール(70 ml)溶液を80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(70 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物4.92 g (69.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.69 (2H, s), 7.46 7.51 (1H, m), 7.62 7.66 (1H, m), 7.80 7.8

4 (1H, m), 7.92 7.93 (1H, m).

(3) 2-ブロモ-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル (4.90 g, 23.2 ミリモル)の酢酸(45 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(45 ml)溶液を加え、130℃で 2時間攪拌し、室温で1時間攪拌した。反応液に水(50 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物6.36 g (100%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.30 7.38 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.71 7.74 (1H, m), 7.86 7.87 (1H, m).

(4) 4-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール (6.36 g, 23.2 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.47 g, 34.7 ミリモル)、炭酸カリウム(3.20 g, 23.2 ミリモル)のジメチルホルムアミド(80 ml)溶液を120℃で 14時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物5.19 g (59.0%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.51 3.60 (8H, m), 6.81 (1H, s), 7.22 7.32 (2H, m), 7.66 7.70 (1H, m), 7.83 7.84 (1H, m).

(5) 1-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.15 g, 13.6 ミリモル)の酢酸エチル(100 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(50 ml)を加え、室温で 6時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物3.29 g (86.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.98 3.03 (4H, m), 3.49 3.54 (4H, m), 6.78 (1H, s), 7.21 7.33 (2H, m), 7.66 7.71 (1H, m), 7.83 7.85 (1H, m).

(6) 4-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン

-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(212 mg, 0.786 ミリモル), 1-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.715 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.249 ml, 1.43 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物113 mg (39.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.68 3.70 (8H, m), 6.54 (1H, br s), 6.85 (1H, s), 7.26 7.33 (3 H, m), 7.68 7.70 (1H, m), 7.84 7.85 (1H, m), 7.96 8.00 (1H, m), 8.30 8.32 (1H, m), 8.46 8.47 (1H, m).

実施例 269

[0390] 4-[4-(3-シアノフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 3-(ブromoアセチル)ベンゾニトリル

3-アセチルベンゾニトリル(5.00 g, 34.4 ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に臭素(5.50 g, 34.4 ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下留去して目的物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.43 (2H, s), 7.62 7.69 (1H, m), 7.88 7.91 (1H, m), 8.20 8.28 (2H, m).

(2) チオシアン酸 2-(3-シアノフェニル)-2-オキシエチル

3-(ブromoアセチル)ベンゾニトリル (7.72 g, 34.5 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(3.35 g, 34.5 ミリモル) のエタノール(70 ml)溶液を80℃で 2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(70 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物4.39 g (63.0% (2 steps))を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.69 (2H, s), 7.68 7.73 (1H, m), 7.94 7.97 (1H, m), 8.16 8.19 (1H, m), 8.23 8.25 (1H, m).

(3) 3-(2-ブromo-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル

チオシアン酸 2-(3-シアノフェニル)-2-オキシエチル (1.0 g, 4.94 ミリモル)の酢酸(10 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(10 ml)溶液を加え、130°Cで 2時間攪拌し、室温で 1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、結晶をろ取り、水で洗浄し、目的物990 mg (75.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.52 (1H, s), 7.53 7.57 (1H, m), 7.62 7.65 (1H, m), 8.07 8.10 (1H, m), 8.16 8.18 (1H, m).

(4) 4-[4-(3-シアノフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-(2-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル (990 mg, 4.90 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.37 g, 7.34 ミリモル)、炭酸カリウム(677 mg, 4.90 ミリモル)のジメチルホルムアミド(16 ml)溶液を120°Cで6時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物920 mg (50.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.50 (9H, s), 3.52 3.61 (8H, m), 6.87 (1H, s), 7.44 7.49 (1H, m), 7.53 7.56 (1H, m), 8.00 8.04 (1H, m), 8.15 8.16 (1H, m).

(5) 3-(2-ピペラジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル

4-[4-(3-シアノフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (920 mg, 2.48 ミリモル)の酢酸エチル(50 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(25 ml)を加え、室温で 6時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物438 mg (65.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.99 3.04 (4H, m), 3.51 3.56 (4H, m), 6.84 (1H, s), 7.41 7.57 (2H, m), 8.00 8.05 (1H, m), 8.15 8.16 (1H, m).

(6) 4-[4-(3-シアノフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(219 mg, 0.814 ミリモル), 1-[4-(

3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.740 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.258 ml, 1.48 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物76.6 mg (26.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66 3.73 (8H, m), 6.65 (1H, br s), 6.91 (1H, s), 7.24 7.29 (1H, m), 7.45 7.50 (1H, m), 7.55 7.58 (1H, m), 7.96 8.04 (2H, m), 8.16 8.17 (1H, m), 8.30 8.32 (1H, m), 8.48 8.49 (1H, m).

実施例 270

[0391] 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-1,2,3-チアジアゾール-5-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1)(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)アセトアルデヒド

2-(2,2-ジエトキシエチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(1.0 g, 3.80 ミリモル) のアセトン(20 ml)溶液に6N塩酸水溶液(20 ml)を加え、室温で6時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.57 (2H, s), 7.72 7.79 (2H, m), 7.85 7.91 (2H, m), 9.66 (1H, s).

(2)(2E)-2-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチリデン]ヒドラジンカルボン酸エチル

(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)アセトアルデヒド(719 mg, 3.80 ミリモル)のトルエン(12 ml)溶液にカルバジン酸エチル(435 mg, 4.18 ミリモル)のトルエン(6 ml)溶液をゆっくりと滴下し、75℃で3時間攪拌した。結晶をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄し、目的物612 mg (58.5%(2 steps))を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.72 7.79 (2H, m), 7.84 7.92 (3H, m).

(3) 2-(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

(2E)-2-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)エチリデン]ヒドラジンカルボン酸エチル (612 mg, 2.22 ミリモル)を塩化チオニル(1.5 ml)にゆつくりと加え、1日間攪拌した。結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、目的物308 mg (59.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 7.95 8.11 (4H, m), 9.58 (1H, s).

(4) 1,2,3-チアジアゾール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル

2-(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(308 mg, 1.33 ミリモル)のエタノール(4.5 ml)溶液にヒドラジン水和物(140 mg, 2.78 ミリモル)のエタノール(1.8 ml)溶液をゆつくりと加え、80°Cで2時間攪拌した。固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、残渣を減圧下留去し、1,2,3-チアジアゾール-5-アミンを固体として得た。

1,2,3-チアジアゾール-5-アミン、ピリジン(0.129 ml, 4.00 ミリモル)のテトラヒドロフラン(4.5 ml)溶液に、氷冷下、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.220 ml, 2.00 ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヘキサンを加え、目的物190 mg (51.6%)を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.96 (2H, s), 8.50 (1H, s), 12.13 (1H, br s).

(5) 4-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-N-1,2,3-チアジアゾール-5-イルピペラジン-1-カルボキサミド

1,2,3-チアジアゾール-5-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(190 mg, 0.686 ミリモル), 1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン(153 mg, 0.624 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.217 ml, 1.25 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物159 mg (68.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ; 3.60 3.64 (4H, m), 3.77 3.78 (4H, m), 6.99 (1H, s)

), 7.24 7.29 (1H, m), 7.34 7.39 (2H, m), 7.83 7.86 (2H, m), 8.53 (1H, s), 10.89 (1H, br s).

実施例 271

[0392] 4-[4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン

1-(3-メトキシフェニル)エタノン (5.00 g, 33.3 ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に臭素(5.32 g, 33.3 ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下留去して目的物を油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.86 (2H, s), 7.13 7.17 (1H, m), 7.37 7.42 (1H, m), 7.50 7.57 (2H, m).

(2) チオシアン酸 2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル

2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン (7.63 g, 33.3 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(3.24 g, 33.3 ミリモル)のエタノール(70 ml)溶液を80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(70 ml)を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物6.71 g (97.2 %)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.87 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.19 7.23 (1H, m), 7.40 7.52 (3H, m).

(3) 2-ブロモ-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル (6.50 g, 31.4 ミリモル)の酢酸(65 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(65 ml)溶液を加え、130℃で2時間攪拌し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製して目的物3.80 g (44.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.87 (3H, s), 6.88 6.92 (1H, m), 7.29 7.35 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.40 7.43 (2H, m).

(4) 4-[4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール (3.70 g, 13.7 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.83 g, 20.5 ミリモル)、炭酸カリウム (1.89 g, 13.7 ミリモル) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を 120°C で 7 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製し、目的物 2.63 g (51.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.50–3.60 (8H, m), 3.85 (3H, s), 6.79 (1H, s), 6.82–6.86 (1H, m), 7.25–7.31 (1H, m), 7.38–7.41 (2H, m).

(5) 1-[4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.63 g, 7.00 ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (50 ml) を加え、室温で 20 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物 1.43 g (74.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.98–3.03 (4H, m), 3.49–3.55 (4H, m), 3.85 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.80–6.86 (1H, m), 7.23–7.32 (1H, m), 7.38–7.43 (2H, m).

(6) 4-[4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (215 mg, 0.799 ミリモル)、1-[4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン (200 mg, 0.726 ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (0.253 ml, 1.45 ミリモル) のジメチルスルホキシド (2.5 ml) の混合液を 70°C で 15 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物 168 mg (58.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.64 3.73 (8H, m), 3.86 (3H, s), 6.57 (1H, br s), 6.83 (1H, s), 6.83 6.87 (1H, m), 7.24 7.32 (2H, m), 7.39 7.42 (2H, m), 7.97 8.01 (1H, m), 8.30 8.32 (1H, m), 8.46 8.47 (1H, m).

実施例 272

[0393] 4-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(212 mg, 0.782 ミリモル), 1-[4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.711 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.248 ml, 1.42 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物101 mg (35.2%)を固体として得た。融点: 215–216°C
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.65 3.67 (4H, m), 3.75 3.80 (4H, m), 7.03 7.16 (3H, m), 7.45 (1H, br s), 7.86 7.92 (1H, m), 8.29 (1H, br s), 8.58 (1H, br s), 8.86 (1H, br s).

実施例 273

[0394] 4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリダジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(212 mg, 0.782 ミリモル), 1-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.711 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.248 ml, 1.42 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物136 mg (47.4%)を固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.65(4H, br s), 3.79 (4H, br s), 6.82 6.96 (2H, m), 7.05 7.06 (1H, m), 7.43 (1H, br s), 8.09 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, br s), 8.44 (1H, br s), 8.85 (1H, br s).

実施例 274

[0395] N-ピリジン-3-イル-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}ピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 2-ブロモ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン

1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン (5.00 g, 26.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に臭素 (4.25 g, 26.6 ミリモル) をゆっくり滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下留去して目的物を油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.46 (2H, s), 7.64 7.69 (1H, m), 7.86 7.89 (1H, m), 8.17 8.19 (1H, m), 8.25 (1H, br s).

(2) チオシアン酸 2-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル

2-ブロモ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン (7.10 g, 26.6 ミリモル)、チオシアン酸カリウム (2.58 g, 26.6 ミリモル) のエタノール (70 ml) 溶液を 80°C で 2 時間攪拌した室温まで冷却した後、反応液に水 (70 ml) を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物 3.88 g (59.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 5.06 (2H, s), 7.73 7.78 (1H, m), 7.94 7.97 (1H, m), 8.27 8.31 (2H, m).

(3) 2-ブロモ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル (3.88 g, 15.8 ミリモル) の酢酸 (35 ml) 溶液に 25% 臭化水素 / 酢酸 (35 ml) 溶液を加え、130°C で 2 時間攪拌し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製し、目的物 2.88 g (59.1%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.51 7.63 (3H, m), 8.02 8.05 (1H, m), 8.12 8.13 (1H, m).

(4) 4-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール (2.88 g, 9.35 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.48 g, 18.7 ミリモル、炭酸カリウム (1.29

g, 9.35 ミリモル)のジメチルホルムアミド(30 ml)溶液を120°Cで 12時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物1.85 g (47.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.48 3.61 (8H, m), 6.87 (1H, s), 7.45 7.54 (2H, m), 7.97 8.00 (1H, m), 8.09 (1H, br s).

(5) 1-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.85 g, 4.74 ミリモル)の酢酸エチル(50 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(50 ml)を加え、室温で 12時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物678 mg (47.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.00 3.04 (4H, m), 3.52 3.55 (4H, m), 6.84 (1H, s), 7.44 7.53 (2H, m), 7.98 8.00 (1H, m), 8.10 (1H, br s).

(6) N-ピリジン-3-イル-4-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(189 mg, 0.702 ミリモル), 1-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.638 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.222 ml, 1.28 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで20時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物75.4 mg (27.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.66 3.73 (8H, m), 6.71 (1H, br s), 6.91 (1H, s), 7.24 7.29 (1H, m), 7.46 7.56 (2H, m), 7.98 8.00 (2H, m), 8.10 (1H, br s), 8.30 8.31 (1H, m), 8.47 8.48 (1H, m).

実施例 275

[0396] 4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) 2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン

1-[3-メチルフェニル]エタノン (2.00 g, 14.9 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液に臭素 (2.38 g, 14.9 ミリモル) をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下留去して目的物 3.03 g (95.3%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.43 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.35 7.44 (2H, m), 7.76 7.80 (2H, m).

(2) チオシアン酸 2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル

2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン (3.03 g, 14.2 ミリモル)、チオシアン酸カリウム (1.45 g, 14.2 ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液を 80°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水 (30 ml) を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物 2.29 g (84.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.44 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.38 7.50 (2H, m), 7.71 7.75 (2H, m).

(3) 2-ブロモ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル (2.29 g, 12.0 ミリモル) の酢酸 (20 ml) 溶液に 25% 臭化水素 / 酢酸 (20 ml) 溶液を加え、130°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製して目的物 2.03 g (66.8%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.40 (3H, s), 7.15 7.19 (1H, m), 7.28 7.33 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.61 7.64 (1H, m), 7.70 7.71 (1H, m).

(4) 4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール (2.03 g, 7.99 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.98 g, 16.0 ミリモル)、炭酸カリウム (1.10 g, 7.99 ミリモル) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液を 120°C で 12 時間攪拌した。反応液に水を注

ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、目的物2.00 g (69.7%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.50 3.60 (8H, m), 6.77 (1H, s), 7.08 7.11 (1H, m), 7.23 7.28 (1H, m), 7.59 7.62 (1H, m), 7.65 7.66 (1H, m).

(5) 1-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.00 g, 5.56 ミリモル)の酢酸エチル(50 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(50 ml)を加え、室温で12時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物910 mg (62.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.38 (3H, s), 2.99 3.02 (4H, m), 3.50 3.54 (4H, m), 6.75 (1H, s), 7.07 7.10 (1H, m), 7.23 7.28 (1H, m), 7.60 7.66 (2H, m).

(6) 4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(229 mg, 0.848 ミリモル), 1-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.771 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.269 ml, 1.54 ミリモル)のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で20時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物103 mg (35.1%)を固体として得た。融点：157－158℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.39 (3H, s), 3.64 3.71 (8H, m), 6.72 (1H, br s), 6.81 (1H, s), 7.10 7.12 (1H, m), 7.24 7.30 (2H, m), 7.60 7.66 (2H, m), 7.97 8.00 (1H, m), 8.29 8.30 (1H, m), 8.45 8.46 (1H, m).

実施例 276

[0397] 4-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール

-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.786 ミリモル), 1-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.715 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.249 ml, 1.43 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物124 mg (41.4%)を固体として得た。融点:201–202℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.88 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.60–3.67 (8H, m), 6.84 (1H, s), 7.02 (1H, br s), 7.24–7.33 (2H, m), 7.67–7.70 (1H, m), 7.83–7.85 (1H, m).

実施例 277

[0398] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(230 mg, 0.799 ミリモル), 1-[4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.726 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.253 ml, 1.45 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物129 mg (42.8%)を固体として得た。融点:158–159℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.88 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.62–3.67 (8H, m), 3.86 (3H, s), 6.82–6.89 (3H, m), 7.26–7.32 (1H, m), 7.39–7.41 (2H, m).

実施例 278

[0399] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(154 mg

, 0.536 ミリモル), 1-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(150 mg, 0.487 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.170 ml, 0.974 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.0 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物94.8 mg (43.1%)を固体として得た。融点:230-231°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.89 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.64-3.70 (8H, m), 6.71 (1H, br s), 6.91 (1H, s), 7.46-7.55 (2H, m), 7.97-8.00 (1H, m), 8.10 (1H, br s).

実施例 279

[0400] 4-[4-(3-シアノフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(277 mg, 0.964 ミリモル), 3-(2-ピペラジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル(237 mg, 0.877 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.305 ml, 1.75 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.9 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物142 mg (39.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.54-3.62 (8H, m), 7.56 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.31 (1H, br s), 9.31 (1H, br s).

実施例 280

[0401] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(244 mg, 0.848 ミリモル), 1-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200

mg, 0.771 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.269 ml, 1.54 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで15時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物132 mg (43.0%)を固体として得た。融点:175–176°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.88 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.60–3.75 (8H, m), 6.80 (1H, s), 6.88 (1H, br s), 7.09–7.11 (1H, m), 7.24–7.29 (1H, m), 7.60–7.65 (2H, m).

実施例 281

[0402] 4-[4-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) チオシアン酸 2-(2-クロロフェニル)-2-オキシエチル

1-[2-クロロフェニル]エタノン(5.00 g, 32.3 ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に臭素(5.18 g, 32.3 ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去して2-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)エタノンを油状物として定量的に得た。

2-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)エタノン(7.55 g, 32.3 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(3.14 g, 32.3 ミリモル)のエタノール(70 ml)溶液を80°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(70 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物5.15 g (75.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.69 (2H, s), 7.37–7.54 (3H, m), 7.69–7.74 (1H, m).

(2) 2-ブロモ-4-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(2-クロロフェニル)-2-オキシエチル (5.15 g, 24.3 ミリモル)の酢酸(50 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(50 ml)溶液を加え、130°Cで2時間攪拌した。反応液に水(100 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物4.48 g (67.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.25–7.36 (2H, m), 7.44–7.47 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.91–7.9

4 (1H, m).

(3) 4-[4-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール (4.48 g, 16.3 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.08 g, 32.6 ミリモル)、炭酸カリウム (2.26 g, 16.3 ミリモル) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を 120°C で 15 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製し、目的物 4.15 g (66.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.48 3.62 (8H, m), 7.16 (1H, s), 7.16 7.34 (2H, m), 7.40 7.44 (1H, m), 7.90 7.95 (1H, m).

(4) 1-[4-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.15 g, 10.9 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (100 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物 2.07 g (67.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.98 3.02 (4H, m), 3.49 3.52 (4H, m), 7.13 (1H, s), 7.17 7.22 (1H, m), 7.26 7.31 (1H, m), 7.39 7.43 (1H, m), 7.92 7.95 (1H, m).

(5) 4-[4-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル (212 mg, 0.786 ミリモル), 1-[4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン (200 mg, 0.715 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン (0.249 ml, 1.43 ミリモル) のジメチルスルホキシド (2.5 ml) の混合液を 70°C で 3 日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再

結晶して目的物101 mg (35.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.62 3.72 (8H, m), 6.64 (1H, br s), 7.18 7.33 (4H, m), 7.42 7.45 (1H, m), 7.89 7.93 (1H, m), 7.96 8.00 (1H, m), 8.29 8.31 (1H, m), 8.45 8.46 (1H, m).

実施例 282

[0403] 4-[4-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(226 mg, 0.786 ミリモル), 1-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.715 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.249 ml, 1.43 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70°Cで3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物89.9 mg (30.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.87 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.59 3.66 (8H, m), 6.94 (1H, br s), 7.17 (1H, s), 7.19 7.33 (2H, m), 7.41 7.44 (1H, m), 7.89 7.92 (1H, m).

実施例 283

[0404] 4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) チオシアン酸 2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-オキシエチル

1-(2,3-ジクロロフェニル)エタノン(3.00 g, 15.9 ミリモル)のジエチルエーテル(60 ml)溶液に臭素(2.54 g, 15.9 ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下留去して2-ブロモ-1-(2,3-ジクロロフェニル)エタノンを油状物として定量的に得た。

2-ブロモ-1-(2,3-ジクロロフェニル)エタノン (4.25 g, 15.9 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(1.54 g, 15.9 ミリモル)のエタノール(40 ml)溶液を80°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(70 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物3.10

g (79.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.58 (2H, s), 7.33 7.40 (1H, m), 7.48 7.53 (1H, m), 7.65 7.70 (1H, m).

(2) 2-ブromo-4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-オキシエチル (3.10 g, 12.6 ミリモル)の酢酸(30 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(30 ml)溶液を加え、130℃で2時間攪拌した。反応液に水(60 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物3.68 g (94.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.25 7.31 (1H, m), 7.47 7.50 (1H, m), 7.77 7.80 (2H, m).

(3) 4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブromo-4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール (3.68 mg, 12.3 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(4.44 g, 24.6 ミリモル)、炭酸カリウム(1.65 g, 12.3 ミリモル)のジメチルホルムアミド(40 ml)溶液を120℃で 13時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物376 mg (7.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.48 3.59 (8H, m), 7.11 (1H, s), 7.18 7.26 (1H, m), 7.39 7.44 (1H, m), 7.75 7.78 (1H, m).

(4) 1-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (370 mg, 0.893 ミリモル)の酢酸エチル(15 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(15 ml)を加え、室温で 14時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物231 mg (82.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.99 3.02 (4H, m), 3.48 3.52 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.19 7.24 (1H, m), 7.38 7.42 (1H, m), 7.77 7.80 (1H, m).

(5) 4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(94.3 mg, 0.350 ミリモル), 1-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(100 mg, 0.318 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.111 ml, 0.636 ミリモル) のジメチルスルホキシド(1.0 ml) の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物34.3 mg (24.8%)を固体として得た。融点:132-133℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.63 3.72 (8H, m), 6.54 (1H, br s), 7.13 (1H s), 7.21 7.28 (2 H, m), 7.41 7.44 (1H, m), 7.74 7.78 (1H, m), 7.96 8.01 (1H, m), 8.30 8.32 (1H, m), 8.46 8.47 (1H, m).

実施例 284

[0405] 4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(121 mg, 0.420 ミリモル), 1-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(120 mg, 0.382 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.133 ml, 0.764 ミリモル) のジメチルスルホキシド(1.2 ml)の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物27.0mg (15.6%)を固体として得た。融点:175-176℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.88 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.61 3.67 (8H, m), 6.75 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.21 7.26 (1H, m), 7.41 7.44 (1H, m), 7.74 7.77 (1H, m).

実施例 285

[0406] 4-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

(1) チオシアン酸 2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-オキシエチル

1-(2,4-ジクロロフェニル)エタノン(5.00 g, 26.4 ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に臭素(4.23 g, 26.4 ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下留去して2-ブロモ-1-(2,4-ジクロロフェニル)エタノンを油状物として定量的に得た。

2-ブロモ-1-(2,4-ジクロロフェニル)エタノン (7.09 g, 26.5 ミリモル)、チオシアン酸カリウム(2.57 g, 26.5 ミリモル)のエタノール(70 ml)溶液を80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水(70 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物5.97 g (91.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.67 (2H, s), 7.38 7.43 (1H, m), 7.52 7.53 (1H, m), 7.70 7.74 (1H, m).

(2) 2-ブロモ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール

チオシアン酸 2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-オキシエチル (5.97 g, 24.3 ミリモル)の酢酸(60 ml)溶液に25%臭化水素 / 酢酸(60 ml)溶液を加え、130℃で 2時間攪拌した。反応液に水(120 ml)を注ぎ、結晶をろ取し、水で洗浄し、目的物6.89 g (92.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.31 7.35 (1H, m), 7.47 7.48 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.90 7.93 (1H, m).

(3) 4-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール (6.89 g, 22.3 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(8.31 g, 44.6 ミリモル)、炭酸カリウム(3.08 g, 22.3 ミリモル)のジメチルホルムアミド(70 ml)溶液を120℃で 13時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物2.31 g (25.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.49 (9H, s), 3.53 3.56 (8H, m), 7.17 7.18 (1H, m), 7.24 7.30 (1H, m), 7.43 7.44 (1H, m), 7.90 7.94 (1H, m).

(4) 1-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.31 g, 5.58 ミリモル)の酢酸エチル(70 ml)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(70 ml)を加え、室温で 12時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して目的物1.46 g, (83.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.98 3.02 (4H, m), 3.48 3.51 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.24 7.28 (1H, m), 7.42 7.43 (1H, m), 7.91 7.94 (1H, m).

(5) 4-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド

ピリジン-3-イルカルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(189 mg, 0.700 ミリモル), 1-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.636 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.222 ml, 1.27 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物126 mg (45.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.62 3.75 (8H, m), 6.72 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.24 7.30 (2H, m), 7.44 7.45 (1H, m), 7.89 7.91 (1H, m), 7.96 8.00 (1H, m), 8.29 8.31 (1H, m), 8.46 8.47 (1H, m).

実施例 286

[0407] 4-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

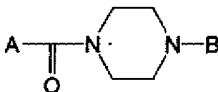
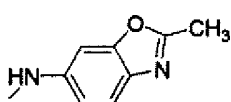
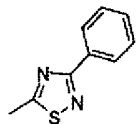
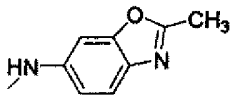
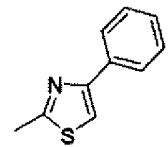
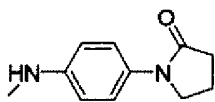
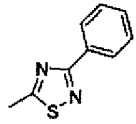
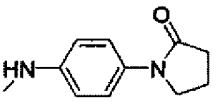
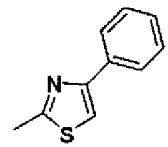
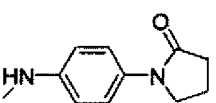
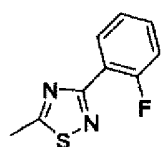
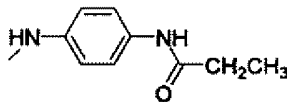
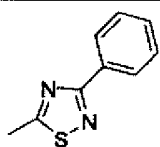
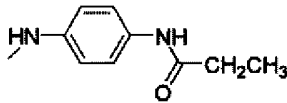
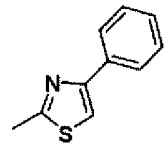
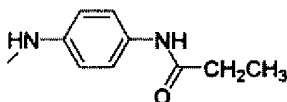
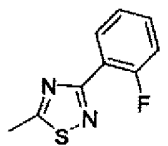
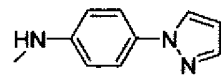
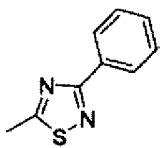
(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(201 mg, 0.700 ミリモル), 1-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン(200 mg, 0.636 ミリモル), ジイソプロピルエチルアミン(0.222 ml, 1.27 ミリモル) のジメチルスルホキシド(2.5 ml)の混合液を70℃で3日間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸

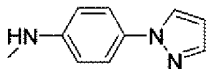
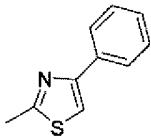
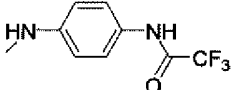
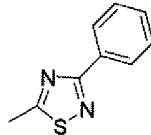
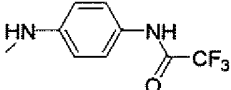
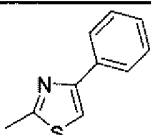
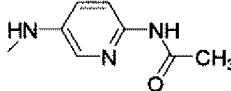
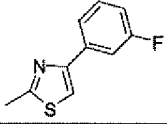
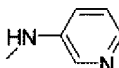
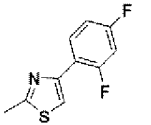
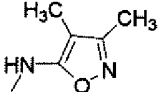
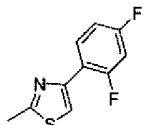
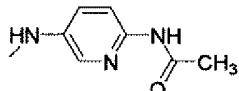
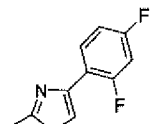
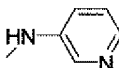
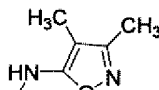
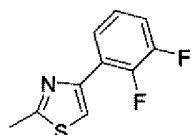
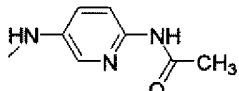
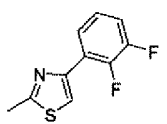
エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンとテトラヒドロフランから再結晶して目的物116mg (40.3%)を固体として得た。

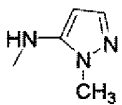
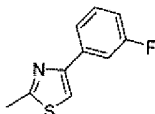
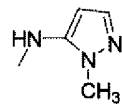
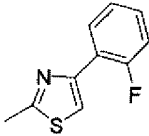
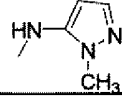
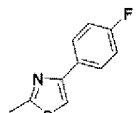
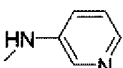
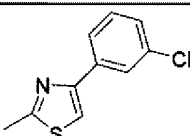
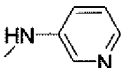
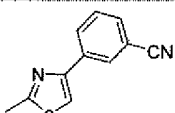
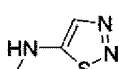
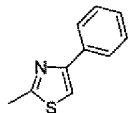
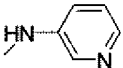
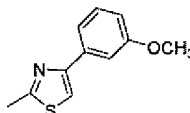
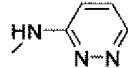
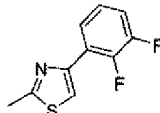
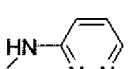
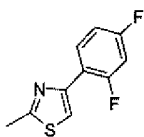
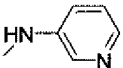
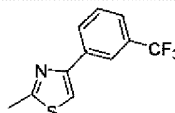
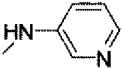
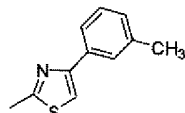
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.88 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.61 3.67 (8H, m), 6.76 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.27 7.30 (1H, m), 7.44 7.45 (1H, m), 7.88 7.91 (1H, m).

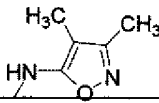
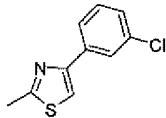
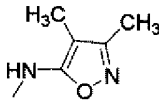
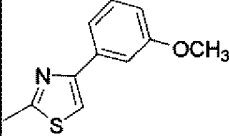
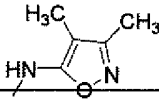
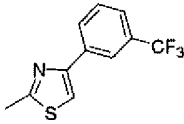
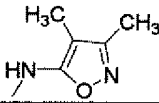
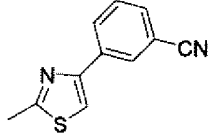
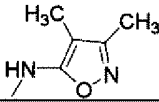
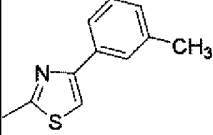
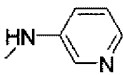
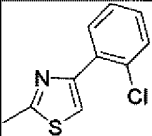
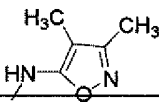
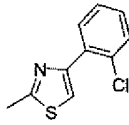
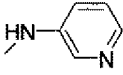
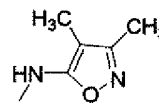
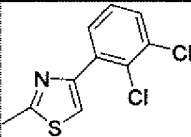
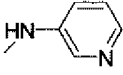
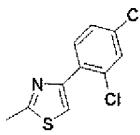
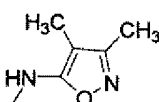
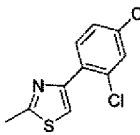
実施例246～286の化合物の構造式を表12に示す。

[表12]

		
実施例番号	A	B
246		
247		
248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		

255		
256		
257		
258		
259		
260		
261		
262		
263		
264		

265		
266		
267		
268		
269		
270		
271		
272		
273		
274		
275		

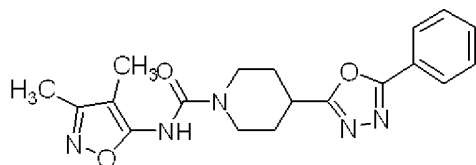
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		
283		
284		
285		
286		

実施例 287

[0408] N-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-

2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

[化26]



(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリクロロエチル(293 mg, 1.02 mmol), 4-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン(234 mg, 1.02 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.387 ml, 2.05 mmol), ジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液を 70 °C で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、目的物 142 mg (37.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.70 1.81 (5H, m), 2.09 2.13 (5H, m), 3.08 3.16 (2H, m), 3.32 3.35 (1H, m), 4.03 4.07 (2H, m), 7.56 7.64 (3H, m), 7.79 8.02 (2H, m), 9.18 (1H, s).

参考例1

[0409] 5-クロロ-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール

ベンズアミジン 塩酸塩 (5.00 g, 31.9ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (3.43 ml, 39.2ミリモル) のジクロロメタン (32 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (6.38 g, 160ミリモル) の水 (13 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、目的物2.90 g (46.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ; 7.46 – 7.51 (3H, m), 8.22 – 8.27 (2H, m).

参考例2

[0410] 5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール

(1) 4-フルオロベンゼンカルボキシミドアミド

ヘキサメチルジシラザン (19.4 g, 120ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に、氷冷下、1.6 N n-ブチルリチウム ヘキサン溶液 (75.0 ml, 120ミリモル) を滴下し、

4-フルオロベンゾニトリル (7.01 g, 57.9ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、3 N 塩酸 (80 ml) を滴下し、反応液を氷冷下、0.5 時間攪拌した。水 (200 ml) を加え、ジエチルエーテル層を棄て、水層を 3 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、目的物 4.90 g (61.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 5.43 (3H, br s), 7.05 – 7.13 (2H, m), 7.59 – 7.63 (2H, m).

[0411] (2) 5-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール

4-フルオロベンゼンカルボキシミドアミド (1.38 g, 10.0ミリモル), パーククロメチルメルカプタン (1.07 ml, 10.0ミリモル) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (1.60 g, 40.0 ミリモル) の水 (4 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下 1 時間、室温で 1.5 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、目的物を固体として得た。1.82 g (84.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.12 – 7.19 (2H, m), 8.22 – 8.27 (2H, m).

参考例3

[0412] 5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール

(1) 3-フルオロベンゼンカルボキシミドアミド 塩酸塩

ヘキサメチルジシラザン (13.8 g, 85.6ミリモル) のジエチルエーテル (143 ml) 溶液に、氷冷下、1.6 N n-ブチルリチウム ヘキサン溶液 (53.5 ml, 85.6ミリモル) を滴下し、3-フルオロベンゾニトリル (5.00 g, 41.3ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、3 N 塩酸 (57 ml) を滴下し、反応液を室温で 0.5 時間攪拌した。水 (200 ml) を加え、エーテル層を棄て、水層を 3 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣に 4 N 塩化水素 酢酸エチル (50 ml) を加え、目的物 4.65 g (64.5%) を固体としてろ取した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 7.58 – 7.79 (4H, m), 9.50 (4H, br s).

[0413] (2) 5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール

3-フルオロベンゼンカルボキシミドアミド 塩酸塩 (1.75 g, 10.0ミリモル), パーククロメ

チルメルカプタン (1.07 ml, 10.0ミリモル) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (2.00 g, 50.0ミリモル) の水 (4 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、目的物1.52 g (71.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.15 – 7.22 (1H, m), 7.42 – 7.49 (1H, m), 7.93 – 7.97 (1H, m), 8.03 – 8.06 (1H, m).

参考例4

[0414] 5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール

(1) 2-フルオロベンゼンカルボキシミドアミド

ヘキサメチルジシラザン (19.4 g, 120ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に、氷冷下、1.6 N n-ブチルリチウム ヘキサン溶液 (75.0 ml, 120ミリモル) を滴下し、2-フルオロベンゾニトリル (7.01 g, 57.9ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、3 N 塩酸 (80 ml) を滴下し、反応液を室温で、0.5 時間攪拌した。水 (200 ml) を加え、エーテル層を棄て、水層を 3 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、目的物5.17 g (64.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 5.61 (3H, br s), 7.09 – 7.23 (2H, m), 7.37 – 7.45 (1H, m), 7.60 – 7.65 (1H, m).

[0415] (2) 5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-チアジアゾール

2-フルオロベンゼンカルボキシミドアミド(1.38 g, 10.0ミリモル), パークロメチルメルカプタン (1.07 ml, 10.0ミリモル) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (1.60 g, 40.0ミリモル) の水 (4 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、目的物1.88 g (87.4%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.22 – 7.30 (2H, m), 7.44 – 7.52 (1H, m), 8.14 – 8.19 (1H, m)

参考例5

[0416] 3-(4-クロロフェニル)-5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール

4-フルオロベンゼンカルボキシミドアミド ヨウ化水素酸塩 (5.00 g, 17.7ミリモル), パーククロメチルメルカプタン (1.90 ml, 17.7ミリモル) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (3.55 g, 88.8ミリモル) の水 (7 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物1.78 g (31.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.46 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.62 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

参考例6

[0417] 5-クロロ-3-(4-メチルフェニル)-1,2,4-チアジアゾール

4-メチルベンゼンカルボキシミドアミド塩酸塩(1.70 g, 10.0ミリモル), パーククロメチルメルカプタン (1.07 ml, 10.0ミリモル) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (1.60 g, 40.0ミリモル) の水 (4 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1時間、室温で1.5時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物1.05 g (50.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.41 (3H, s), 7.27 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例7

[0418] 5-クロロ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-チアジアゾール

4-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド塩酸塩 (2.60 g, 10.0ミリモル), パーククロメチルメルカプタン (1.07 ml, 10.0ミリモル) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (1.60 g, 40.0ミリモル) の水 (4 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、

無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、目的物770 mg (29.2%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.75 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.37 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

参考例8

[0419] 5-クロロ-3-(フェノキシメチル)-1,2,4-チアジアゾール

2-フェノキシエタンイミドアミド塩酸塩(2.00 g, 10.7ミリモル), パーククロメチルメルカプタン (1.15 ml, 10.7ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (2.15 g, 53.7ミリモル) の水 (6 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、目的物1.66 g (68.3%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 5.29 (2H, s), 6.98 – 7.03 (3H, m), 7.26 – 7.33 (2H, m).

参考例9

[0420] 5-クロロ-3-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール

2-メチルプロパンイミドアミド塩酸塩(2.00 g, 16.3ミリモル), パーククロメチルメルカプタン (1.75 ml, 16.3ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (3.26 g, 81.5ミリモル) の水 (6 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、目的物1.22 g (46.2%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.37 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.22 – 3.31 (1H, m).

参考例10

[0421] 5-クロロ-3-(2-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール

チオフェン-2-カルボキシミドアミド塩酸塩 (1.62 g, 10.0ミリモル), パーククロメチルメルカプタン (1.07 ml, 10.0ミリモル) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (1.60 g, 40.0ミリモル) の水 (4 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物1.40 g (69.3%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.12 – 7.15 (1H, m), 7.46 – 7.49 (1H, m), 7.82 – 7.87 (1H, m)

.

参考例11

[0422] 5-クロロ-3-(3-チエニル)-1,2,4-チアジアゾール

チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(2.00 g, 12.3ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (1.32 ml, 12.3ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (2.46 g, 61.5ミリモル) の水 (6 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物1.57 g (59.5%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.26 – 7.40 (1H, m), 7.74 – 7.76 (1H, m), 8.14 – 8.15 (1H, m)

.

参考例12

[0423] 5-クロロ-3-(3-フリル)-1,2,4-チアジアゾール

フラン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(2.00 g, 13.6ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (1.47 ml, 13.6ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (2.72 g, 68.0 ミリモル) の水 (6 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、目的物0.82 g (32.2%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 6.96 – 6.97 (1H, m), 7.49 – 7.50 (1H, m), 8.15 – 8.16 (1H, m)

.

参考例13

[0424] 4-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピリジン

ピリジン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩(2.00 g, 12.7ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (1.75 ml, 16.3 ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナ

トリウム (3.26 g, 81.5ミリモル) の水 (6 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物150 mg (5.98%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 8.07 – 8.09 (2H, m), 8.76 – 8.78 (2H, m).

参考例14

[0425] 3-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピリジン

ピリジン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(2.00 g, 12.7ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (1.75 ml, 16.3ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (3.26 g, 81.5ミリモル) の水 (6 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物110 mg (4.38%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.40 – 7.44 (1H, m), 8.48 – 8.52 (1H, m), 8.70 – 8.73 (1H, m), 9.45 – 9.46 (1H, m).

参考例15

[0426] 2-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピリジン

ピリジン-2-カルボキシミドアミド塩酸塩(2.00 g, 12.7ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (1.75 ml, 16.3ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (3.26 g, 81.5ミリモル) の水 (6 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、目的物1.05 g (42.0%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.40 – 7.45 (1H, m), 7.84 – 7.90 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.79 – 8.82 (1H, m).

参考例16

[0427] 4-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)モルホリン

モルホリノホルムアミジン 臭化水素酸塩 (2.00 g, 9.52ミリモル), パークロロメチルメ

ルカプタン (1.02 ml, 9.52ミリモル) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (1.52 g, 38.1ミリモル) の水 (4 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、目的物1.07 g (54.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.63 – 3.67 (4H, m), 3.76 – 3.80 (4H, m).

参考例17

[0428] 1-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン

ピペリジン-1-カルボキシミドアミド 臭化水素酸塩 (2.00 g, 9.61 ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (1.04 ml, 9.61ミリモル) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (1.54 g, 38.4ミリモル) 水溶液 (4 ml) を滴下し、氷冷下、1時間、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物500 mg (25.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.58 – 1.63 (6H, m), 3.63 – 3.64 (4H, m).

参考例18

[0429] 1-ベンジル-4-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン

4-ベンジルピペラジン-1-カルボキシミドアミド(2.50 g, 11.5ミリモル), パークロロメチルメルカプタン (1.24 ml, ミリモル) の塩化メチレン (12 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (1.84 g, 46.0ミリモル) 水溶液 (5 ml) を滴下し、氷冷下、1時間、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物1.00 g (29.6%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.50 – 2.54 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.66 – 3.69 (4H, m), 7.26 – 7.34 (5H, m).

参考例19

[0430] 4-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1) 4-[アミノ(イミノ)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 塩酸塩

ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.86 g, 10.0ミリモル), 1H-ピラゾール-1-カルボキシミドアミド (1.46 g, 10.0ミリモル), アセトニトリル (12.5 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.39 ml, 10.0ミリモル) を加え、60 °Cで 12 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、結晶をろ取し、アセトニトリルとジエチルエーテルで洗浄して、目的物1.84 g (69.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.42 (9H, s), 3.40 – 3.42 (8H, m), 7.62 (4H, br s).

[0431] (2) 4-(5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-[アミノ(イミノ)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.50 g, 5.67ミリモル), パーククロメチルメルカプタン (0.609 ml, 5.67ミリモル) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (0.907 g, 22.7ミリモル) の水 (2.5 ml) 溶液を滴下した後、反応液を氷冷下1 時間、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物1.03 g (59.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.48 (9H, s), 3.49 – 3.52 (4H, m), 3.62 – 3.66 (4H, m).

参考例20

[0432] 2-クロロ-4-フェニル-1,3-チアゾール

(1) チオシアン酸 2-オキソ-2-フェニルエチル

α -ブromoアセトフェノン (10.0 g, 50.0ミリモル), チオシアン酸カリウム (4.90 g, 50.0ミリモル), エタノール (80 ml) 溶液を 80 °Cで 3 時間攪拌した。室温まで冷却し、析出した固体をろ取し、50% エタノール水で洗浄し、乾燥して目的物5.99 g (67.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 4.75 (2H, s), 7.51 – 7.56 (2H, m), 7.65 – 7.71 (1H, m), 7.93 – 7.97 (2H, m).

[0433] (2) 4-フェニル-1,3-チアゾール-2-オール

チオシアン酸 2-オキソ-2-フェニルエチル (5.67 g, 32.0ミリモル), 水 (3.2 ml), 濃硫酸 (0.832 ml), 酢酸 (26 ml) 混合液を 130 °Cで 2 時間、室温で 2 時間攪拌した。生

成した沈殿をろ取し、水で洗浄して、目的物4.78 g (84.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 6.26 (1H, s), 7.30 – 7.43 (3H, m), 7.54 – 7.58 (2H, m), 11.27 (1H, br s).

[0434] (3) 2-クロロ-4-フェニル-1,3-チアゾール

4-フェニル-1,3-チアゾール-2-オール (2.00 g, 11.3ミリモル), オキシ塩化リン (20 ml) 混合液を 100 °C で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、目的物1.44 g (65.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.35 – 7.45 (4H, m), 7.83 – 7.87 (2H, m).

参考例21

[0435] 5-クロロ-3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール

(1) N'-[(エトキシカルボニル)オキシ]ベンゼンカルボキシミドアミド

ベンズアミドオキシム (25.0 g, 184ミリモル) のクロロホルム (250 ml) 溶液に、クロロ炭酸エチル (8.79 ml, 92.0ミリモル) のクロロホルム (60 ml) 溶液を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮した。残渣をエタノール、水から再結晶して、目的物18.2 g (94.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.37(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.10 (2H, br s), 7.38 – 7.51 (3H, m), 7.68 – 7.71 (2H, m).

[0436] (2) 3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

N'-[(エトキシカルボニル)オキシ]ベンゼンカルボキシミドアミド (17.0 g, 81.6ミリモル), 水酸化ナトリウム (6.28 g, 157ミリモル), 水 (380 ml), エタノール(95 ml) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。1 N 塩酸 (157 ml) を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄して、目的物7.05 g (53.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.46 – 7.54 (3H, m), 7.82 – 7.86 (2H, m).

[0437] (3) 5-クロロ-3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール

3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (2.00 g, 12.3ミリモル), オキシ塩化リン(36g)混合液に、ピリジン (1.93 ml, 23.9ミリモル) を加え、100 °C で6時間攪拌し

、溶媒を減圧下留去した。残渣を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、目的物1.17g（52.4%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.47 – 7.55 (3H, m), 8.03 – 8.06 (2H, m).

参考例22

[0438] 2-クロロ-4-フェニル-1,3-オキサゾール

(1) 4-フェニル-1,3-オキサゾール-2(3H)-オン

2-ヒドロキシアセトフェノン (10.0 g, 73.4ミリモル), シアン酸カリウム (11.9 g, 147 ミリモル), イソプロパノール (50 ml) 溶液に、酢酸 (10.1 ml, 176ミリモル) を 50 °C で滴下し、50 °C で 5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）で精製し、目的物4.83 g（40.9%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.13 (1H, s), 7.34 – 7.45 (5H, m), 10.73 (1H, br s).

[0439] (2) 2-クロロ-4-フェニル-1,3-オキサゾール

4-フェニル-1,3-オキサゾール-2(3H)-オン (1.00 g, 62.0ミリモル), オキシ塩化リン (18 ml) 溶液に、ピリジン (0.974 ml, 12.0ミリモル) を加え、100 °C で 1時間20分攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、目的物176 mg（15.7%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 7.32 – 7.48 (3H, m), 7.51 – 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s).

参考例23

[0440] 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

(1) 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

イソニペコチン酸エチル (0.782 ml, 5.08ミリモル), 5-クロロ-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール (1.00 g, 5.08ミリモル), トリエチルアミン (0.708 ml, 5.08ミリモル), N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 混合液を室温で 30分間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減

圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルから再結晶して、目的物1.22 g (75.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.82 – 1.95 (2H, m), 2.04 – 2.11 (2H, m), 2.55 – 2.63 (1H, m), 3.26 – 3.35 (2H, m), 3.95 – 4.00 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.39 – 7.44 (3H, m), 8.17 – 8.20 (2H, m).

[0441] (2) 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル (1.12 g, 3.53ミリモル), 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml), テトラヒドロフラン (20 ml), エタノール (12 ml) 溶液を 80 °C で 1 時間攪拌し、2 N 塩酸 (4 ml) を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、目的物910 mg (89.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.82 – 1.95 (2H, m), 2.06 – 2.13 (2H, m), 2.54 – 2.62 (1H, m), 3.28 – 3.37 (2H, m), 3.94 – 3.98 (2H, m), 7.38 – 7.44 (3H, m), 8.15 – 8.19 (2H, m).

参考例24

[0442] 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン

(1) 4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

5-クロロ-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール (196 mg, 1.00ミリモル), 1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン (186 mg, 1.00ミリモル) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.558 ml, 4.00ミリモル) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、目的物181 mg (52.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.51 (9H, s), 3.61 (8H, s), 7.40 – 7.45 (3H, m), 8.17 – 8.20 (2H, m).

[0443] (2) 1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン

4-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.06 g, 14.6ミリモル) の酢酸エチル (80 ml) 溶液に、4 N 塩化水素 酢酸エチル (40 ml) 溶液を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液にヘキサン (200 ml) を加え、析出した固体をろ取し、これを飽和重曹水 (300 ml) に加え、室温で 2 時間攪拌した。得られた粉末をろ取して、目的物 2.77 g (77.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.00 – 3.03 (4H, m), 3.56 – 3.60 (4H, m), 7.39 – 7.44 (3H, m), 8.17 – 8.21 (2H, m).

実験例1

[0444] FAAH阻害活性の測定

(1) 酵素画分の調製

FAAH遺伝子をPCR法にてクローニングした。すなわちcDNA libraryとしてhuman brain library を用い、primer setとして5'- AAAAGAATTCGCCACCATGGTGCAGTACGAGCTGTG-3' [配列番号1] および 5'- TTTTGTGCGACTCAGGATGACTGCTTTT-3' [配列番号2] を用い、DNA polymerase としてKOD DNA polymerase (TOYOBO) を用い、1サイクル95℃で30s、55℃で30s、72℃で2minの反応を45サイクル実施することによって得た増幅断片を制限酵素EcoRIおよびSalIで切断回収後、同じく制限酵素EcoRIおよびSalIで切断回収したpMSR α ベクターに挿入し、pMSR α -human FAAHを構築した。CHO-K1細胞株に、本プラスミドを用い、自体公知の方法でhuman FAAHを安定発現させた細胞株CHO-K1/human FAAHを作製した。CHO-K1/human FAAHを培地(Ham's F-12培地にFBS (Fetal Bovine Serum) を終濃度10%およびG418を終濃度800 $\mu\text{g/ml}$ になるよう添加したもの)を用いてCO₂ 培養器で37℃下培養後、細胞を回収した。細胞をPBSで洗浄後、バッファー (いずれも終濃度10 mM Tris, 1 mM EDTA, 10mM MgCl₂) に懸濁しポリロンホモジナイザーを用いて細胞を破碎した。900gで遠心後上清を回収しさらに10000gで遠心分離しペレットをM-PER (Catalog No. 78501; PIERCE) に懸濁し酵素画分を調製した。

(2) 酵素反応

White walled 96well plate (Coster社製) を用い、各種濃度の被検化合物、酵素画分60ngおよび基質anandamide [ethanolamine 1-3H] (終濃度25nM) を反応バッファー(

いずれも終濃度125 mM Tris-HCl (pH9.0), 1mM EDTA, 0.4 mM HEPES, 0.2% glycerolおよび0.02% Triton X-100) 50 μ l中で37°C、30分間反応させた。反応液を96well MultiScreen-HA filter plates(Millipore社製)に移した後、室温で一晩静置し未反応基質フィルターに吸着させた。プレートをMultiScreen Vacuum Manifold (Millipore社製)を用いてPBSで洗浄後、乾燥させた。各wellに液体シンチレーションカクテルを50 μ l添加し攪拌後、TopCount (Perkin-Elmer社製)でカウントした。被検化合物の代わりに溶媒を添加したもののカウントを0%、0 timeのカウントを100%ととして化合物の阻害活性を算出した。結果を表13に示す。

[0445] [表13]

化合物	1 μ MでのヒトFAAH阻害率 (%)
実施例 1	100
実施例 9	98
実施例 15	102
実施例 17	95
実施例 22	94
実施例 23	100
実施例 71	108
実施例 85	100
実施例 94	100
実施例 95	100
実施例 147	101
実施例 166	106
実施例 236	106
実施例 190	103
実施例 228	106
実施例 229	105
実施例 260	102
実施例 262	106
実施例 226	104
実施例 272	102
実施例 275	94
実施例 276	104
実施例 277	100
実施例 278	104
実施例 280	86
実施例 283	102
実施例 284	128

表13の結果より、本発明化合物は優れたFAAH阻害活性を有することがわかる。

実験例2

[0446] ラット脳虚血モデルにおける脳保護効果

FAAH阻害薬として実施例1で得られた化合物(以下、化合物Aという)を用い、静脈内投与によってラット局所脳虚血モデルの脳梗塞容積に対する抑制作用を調べた。脳虚血モデルとしては、8週齢SD系雄性ラット(日本クレア社)を用いて中大脳動脈閉塞モデルを作成した(清田ら、*エクスペリメンタル・ブレイン・リサーチ (Experimental Brain research)*、95巻、388-396頁、1993年)。すなわち、ハロセン麻酔下にシリコンコーティングをした栓子を右側総頸動脈より中大脳動脈起始部まで挿入し120分間の閉塞をした。再灌流直後および2、4、6時間後に静脈内に実施例化合物Aを投与した。虚血処置2日後にラット脳を摘出し、厚さ2mmの前顎断スライスを作製、TTC染色像から画像解析により脳梗塞容積を測定した。結果を図1に示す。

図1より、化合物A投与群の梗塞容積は溶媒投与群と比較して有意に($P < 0.05$)小さいことが判る。以上の結果はFAAHの機能を抑制することにより、脳梗塞抑制作用があることを示す。

実験例3

[0447] 睡眠作用の試験(脳波測定)

直径30cm、高さ50cmのアクリル円筒状ケージに、ケージの底から7cmの場所に、2cm間隔でグリッドを取り付け、その下に水を張った。ラットをこのグリッド上に置き、薬物は経口投与し、投与直後から脳波・筋電図を測定した。得られた脳波・筋電図データは生体アンプ内蔵型の収録機器であるpolymate AP1124(テアック)によって取り込んだ。得られた脳波および筋電図の解析は、脳波解析プログラムであるSleepSign Ver. 2(キッセイコムテック)を用い、サンプリング周波数1kHzで4秒毎に行った。測定時間中の睡眠覚醒時間の変化を解析し、FAAH阻害薬の催眠作用について評価した。

溶媒対照群の覚醒時間を100%で表示した場合、実施例85、94、147、148、166、198、217の化合物を10mg/kg経口投与したラットの薬物投与後6時間の総覚醒時間は、いずれの場合も90%以下に低下した。

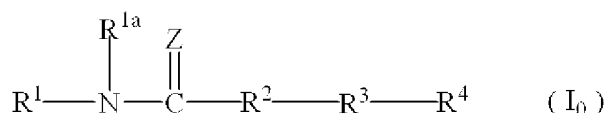
産業上の利用可能性

[0448] 本発明によれば、優れたFAAH阻害剤および該FAAH阻害剤を含有する優れた脳・神経細胞保護剤、睡眠障害の予防・治療剤が提供できる。

請求の範囲

[1] 式(I):

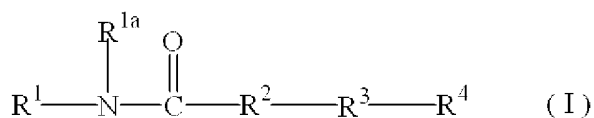
[化1]



(式中、Zは酸素または硫黄、 R^1 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、 R^{1a} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよい5～7員飽和環状アミノを、 R^2 は置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイルを、 R^3 はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-$ を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。ただし、 R^3 が $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-$ である場合、 R^1 はベンゾイソオキサゾリルである)で表される化合物(ただし、N-(4-フルオロフェニル)-4-[5-(4-フルオロフェニル)-4-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド、N-フェニル-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピペラジン-1-カルボキサミドおよび4-[4-(4-メチルフェニル)-5-(2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]メチル}ピリミジン-5-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミドは除く)またはその塩。

[2] 式(I):

[化2]

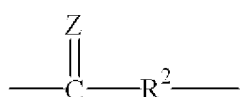


(式中、 R^1 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、

R^{1a} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリアルコキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよい5～7員飽和環状アミノを、 R^2 は置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイルを、 R^3 はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ または $-CO-NH-$ を、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。ただし、 R^3 が $-CO-$ 、 $-CO-O-$ または $-CO-NH-$ である場合、 R^1 はベンゾイソオキサゾリルである)で表される化合物(ただし、 $N-(4\text{-フルオロフェニル})-4-[5-(4\text{-フルオロフェニル})-4\text{-ピリジン-4-イル}-1H\text{-ピラゾール-3-イル}]$ ピペリジン-1-カルボキサミド、 $N\text{-フェニル-4-}\{4-[3-(\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}]-1H\text{-イミダゾール-2-イル}\}$ ピペラジン-1-カルボキサミドおよび $4-[4-(4\text{-メチルフェニル})-5-(2-\{2-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピリミジン-4-イル}\}\text{メチル})\text{ピリミジン-5-イル})-1H\text{-イミダゾール-1-イル}]-N-[3-(\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}]$ ピペリジン-1-カルボキサミドは除く)またはその塩。

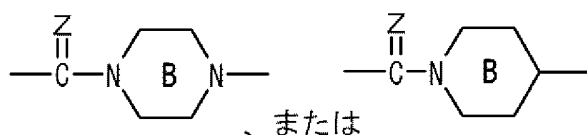
[3] 式:

[化3]



で示される部分が、

[化4]



(式中、環Bは、それぞれ1以上の置換基で置換されていてもよいピペリジンまたはピペラジンを表す。)で示される部分である請求項1記載の化合物。

[4] R^3 が、さらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1～

3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基である請求項1記載の化合物。

[5] R^4 が、置換されていてもよいフェニルまたは炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む、置換されていてもよい5～6員複素環基である請求項1記載の化合物。

[6] R^3 がチアゾールまたはチアジアゾールから2個の水素を除いて形成される基であり、 R^4 が、置換されていてもよいフェニルまたは炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む、置換されていてもよい5～6員複素環基である請求項1記載の化合物。

[7] N-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル-4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩、
4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
4-(3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-N-ピリダジン-1-カルボキサミド、
4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド、
N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(3-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(3-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピラジン-2-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(3,

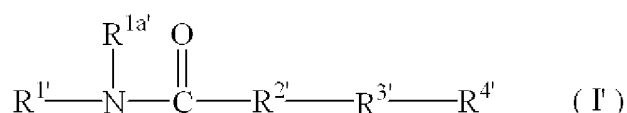
4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(4-(3-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド、
N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}ピペラジン-1-カルボキサミド、
N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-4-[4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド、
4-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキサミド、または
4-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドである請求項1記載の化合物。

- [8] 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。
- [9] 請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグからなる医薬。
- [10] 請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグを含有する脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害剤。
- [11] 請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグの脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害剤の製造における使用。

- [12] 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害の必要な哺乳動物に有効量の請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害方法。
- [13] 請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグを含有する脳・神経細胞保護剤。
- [14] 請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグの脳・神経細胞保護剤製造における使用。
- [15] 脳・神経細胞の保護が必要な哺乳動物に有効量の請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における脳・神経細胞の保護方法。
- [16] 請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグを含有する脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療剤。
- [17] 請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグの脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療剤製造における使用。
- [18] 脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療が必要な哺乳動物に有効量の請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療方法。
- [19] 請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグを含有する、抗癌剤による悪心、吐き気もしくは嘔吐；癌もしくは感染症における拒食もしくは悪液質の食欲不振；多発性硬化症による痙攣、疼痛、振戦、眼振もしくは夜尿；神経因性疼痛；慢性疼痛；ハンチントン舞踏病；ツレット症候群；ジスキネジア；運動機能障害；喘息；緑内障；アレルギー；炎症；癲癇；自己免疫疾患；下痢；肥満；睡眠障害；うつ；不安；精神疾患；クローン病；アルツハイマー病；間質性膀胱炎；AIDS；大腸炎；結腸炎；結腸癌；直腸癌；高トリグセリド血症；高脂血症；糖尿病；動脈硬化症またはパーキンソン病の予防・治療剤あるいは避妊薬。
- [20] 請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグの、抗癌剤による悪心、吐き気もしくは嘔吐；癌もしくは感染症における拒食もしくは悪液質の食欲不振；多発

性硬化症による痙攣、疼痛、振戦、眼振もしくは夜尿；神経因性疼痛；慢性疼痛；ハンチントン舞踏病；ツレット症候群；ジスキネジア；運動機能障害；喘息；緑内障；アレルギー；炎症；癲癇；自己免疫疾患；下痢；肥満；睡眠障害；うつ；不安；精神疾患；クローン病；アルツハイマー病；間質性膀胱炎；AIDS；大腸炎；結腸炎；結腸癌；直腸癌；高トリグセリド血症；高脂血症；糖尿病；動脈硬化症またはパーキンソン病の予防・治療剤あるいは避妊薬の製造における使用。

- [21] 哺乳動物に有効量の請求項1記載の化合物または請求項8記載のプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における抗癌剤による悪心、吐き気もしくは嘔吐；癌もしくは感染症における拒食もしくは悪液質の食欲不振；多発性硬化症による痙攣、疼痛、振戦、眼振もしくは夜尿；神経因性疼痛；慢性疼痛；ハンチントン舞踏病；ツレット症候群；ジスキネジア；運動機能障害；喘息；緑内障；アレルギー；炎症；癲癇；自己免疫疾患；下痢；肥満；睡眠障害；うつ；不安；精神疾患；クローン病；アルツハイマー病；間質性膀胱炎；AIDS；大腸炎；結腸炎；結腸癌；直腸癌；高トリグセリド血症；高脂血症；糖尿病；動脈硬化症またはパーキンソン病の予防・治療方法あるいは避妊方法。
- [22] 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物を含有する脳・神経細胞保護剤。
- [23] 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物の脳・神経細胞保護剤製造における使用。
- [24] 哺乳動物に有効量の脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物を投与することを特徴とする当該哺乳動物における脳・神経細胞の保護方法。
- [25] 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有するピペラジン系化合物を含有する脳・神経細胞保護剤。
- [26] 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物を含有する脳血管障害、頭部外傷または脊髄損傷の予防・治療剤。
- [27] 脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物が式(I')：
- [化5]



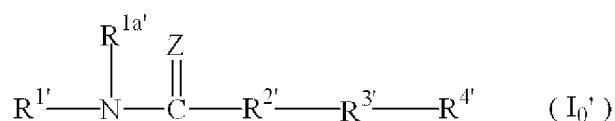
(式中、 $\text{R}^{\text{I}'}$ は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、 $\text{R}^{\text{Ia}'}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよい5～7員飽和環状アミノを、 $\text{R}^{\text{2}'}$ は置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイルを、 $\text{R}^{\text{3}'}$ はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除いて形成される基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-$ を、 $\text{R}^{\text{4}'}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。)で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグである請求項13記載の脳・神経細胞保護剤。

[28] 脂肪酸アミドを、極性基を有する樹脂に吸着させることを特徴とする、脂肪酸アミドヒドロラーゼ活性または脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性の測定方法。

[29] 極性基を有する樹脂を含有することを特徴とする、脂肪酸アミドヒドロラーゼ活性または脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性の測定キット。

[30] 式(I_0'):

[化6]

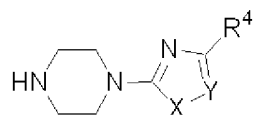


(式中、 Z は酸素または硫黄、 $\text{R}^{\text{I}'}$ は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、 $\text{R}^{\text{Ia}'}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよい5～7員飽和環状アミノを、 $\text{R}^{\text{2}'}$ は置換されていてもよいピペリジン-1, 4-ジイルまたは置換されていてもよいピペラジン-1, 4-ジイルを、 $\text{R}^{\text{3}'}$ はさらに置換基を有していてもよい、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員芳香族複素環から2個の水素を除く

て形成される基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-$ を、 $\text{R}^{4'}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。)で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有する睡眠障害の予防または治療剤。

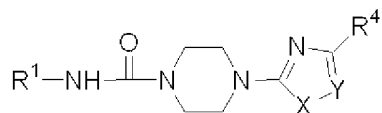
- [31] 請求項29記載の式(I₀')で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの睡眠障害の予防または治療剤製造における使用。
- [32] 睡眠障害の予防または治療に必要な哺乳動物に、有効量の請求項29記載の式(I₀')で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを投与することを特徴とする当該哺乳動物における睡眠障害の予防または治療方法。
- [33] 式:

[化7]



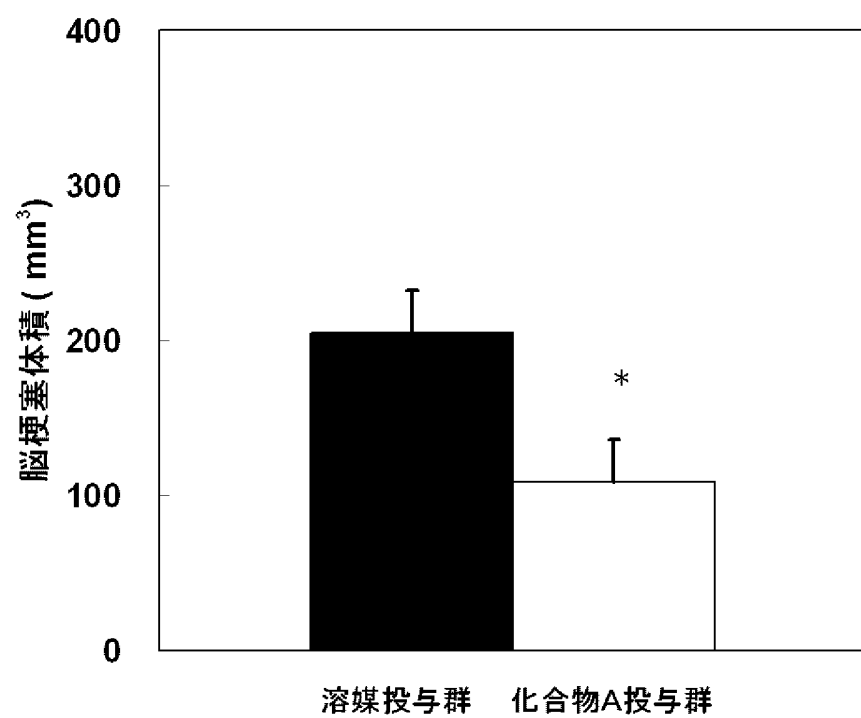
(式中、 R^4 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基をXは酸素原子または硫黄原子を、Yは窒素原子または炭素原子を示す。)で表される化合物またはその塩をウレア化することを特徴とする式:

[化8]



(式中、 R^1 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環基を、その他の記号は上記と同意義である。)で表される化合物またはその塩の製造方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D261/20 (2006.01), A61K31/422 (2006.01), A61K31/4245 (2006.01), A61K31/427 (2006.01), A61K31/433 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/4709 (2006.01), A61K31/4725 (2006.01), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/5025, A61K31/506, A61K31/5377, A61K45/00, A61P25/20, A61P25/28, C07D261/20, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), Caplus (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/19303 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 April, 1999 (22.04.99), Example 16 & JP 11-240832 A & EP 1024138 A1 & US 6348480 B1	1-4, 8, 9, 19, 20
X	WO 2003/051797 A2 (SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC.), 26 June, 2003 (26.06.03), Example 74 & US 2003/149049 A1	1-5
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 February, 2006 (02.02.06)		Date of mailing of the international search report 14 February, 2006 (14.02.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021136

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/039440 A2 (JANSSEN PHARM. NV.), 15 May, 2003 (15.05.03), Comp. nr. 88, 89, 90, 114, 115 & EP 1438049 A2 & US 2005/004170 A1 & JP 2005-507943 A	1-4, 8, 9, 13, 14, 16, 17, 27
X	WO 2003/103669 A1 (SCHERING CORP.), 18 December, 2003 (18.12.03), Ex. 45, 117 & US 2004/048843 A1 & EP 1494671 A1 & JP 2005-529161 A	30, 31
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 681136-29-8 REGISTRY, Entered STN: 2004.05.11. Chemical Library (Supplier: Maybridge plc) [retrieval date 01 February, 2006 (01.02.06)], internet, <URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	1-6
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 681136-27-6 REGISTRY, Entered STN: 2004.05.11, Chemical Library (Supplier: Maybridge plc) [retrieval date 01 February, 2006 (01.02.06)] internet <URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	1-6
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 606088-64-6 REGISTRY, Entered STN: 2003.10.17, Chemical Library (Supplier: AsInEx) [retrieval date 01 February, 2006 (01.02.06)] internet, <URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	1-6
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 606088-85-1 REGISTRY, Entered STN: 2003.10.17, Chemical Library (Supplier: AsInEx) [retrieval date 01 February, 2006 (01.02.06)] internet URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021136

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12, 15, 18, 21, 24, 32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 12, 15, 18, 21, 24, and 32 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

(1) Technical features of claims 1-11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 27, 30, and 31 reside in that "a compound represented by [Chemical formula 1] or a salt thereof" was obtained and that it was used in a specific application.

(2) A technical feature of claims 22-23, 25, and 26 resides in that "a compound having fatty acid amide hydrolase inhibitory activity" was used for "the protection of brain nerve cells."

(3) A technical feature of claims 28 and 29 resides in that a specific resin is used to determine the fatty acid amide hydrolase inhibitory activity.

(4) A technical feature of claim 33 resides in a process for producing a
(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 27, 30, and 31

Remark on Protest
the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021136

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

A61K31/496(2006.01), A61K31/497(2006.01), A61K31/501(2006.01),
A61K31/5025(2006.01), A61K31/506(2006.01), A61K31/5377(2006.01),
A61K45/00(2006.01), A61P25/20(2006.01), A61P25/28(2006.01),
C07D277/20(2006.01), C07D277/42(2006.01), C07D285/08(2006.01),
C07D413/12(2006.01), C07D417/12(2006.01), C07D417/14(2006.01),
C07D487/04(2006.01), C07D498/04(2006.01), G01N33/15(2006.01),
G01N33/50(2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D277/20, C07D277/42, C07D285/08, C07D413/12, C07D417/12,
C07D417/14, C07D487/04, C07D498/04, G01N33/15, G01N33/50

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

compound represented by [Chemical formula 8] from a compound
represented by [Chemical formula 7].

The groups (1) - (4) are not considered to have a common special technical
feature. Consequently, these invention groups are not considered to
be so linked as to form a single general inventive concept.

<With respect to subject matter for search>

Claim 1 involves an extremely large number of compounds, in which
many known compounds are included. Therefore, in this search report,
only documents disclosing part of these are shown. A complete search
was made with respect to claim 7.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. C07D261/20 (2006.01), A61K31/422 (2006.01), A61K31/4245 (2006.01), A61K31/427 (2006.01), A61K31/433 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/4709 (2006.01), A61K31/4725 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61K31/501 (2006.01), (特別ページに続く)			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K 31/422, A61K 31/4245, A61K 31/427, A61K 31/433, A61K 31/4439, A61K 31/454, A61K 31/4709, A61K 31/4725, A61K 31/496, A61K 31/497, A61K 31/501, A61K 31/5025, A61K 31/506, A61K 31/5377, A61K 45/00, A61P 25/20, A61P 25/28, C07D 261/20, C07D 277/20, C07D 277/42, C07D 285/08, (特別ページに続く)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報		1922-1996年	
日本国公開実用新案公報		1971-2006年	
日本国実用新案登録公報		1996-2006年	
日本国登録実用新案公報		1994-2006年	
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
REGISTRY(STN) CAplus(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 99/19303 A1 (山之内製薬株式会社) 1999.04.22, 実施例 16 & JP 11-240832 A & EP 1024138 A1 & US 6348480 B1	1-4, 8, 9, 19, 20	
X	WO 2003/051797 A2 (SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC.) 2003.06.26, Example 74 & US 2003/149049 A1	1-5	
X	WO 2003/039440 A2 (JANSSEN PHARM NV) 2003.05.15, Comp. nr. 88, 89, 90, 114, 115 & EP 1438049 A2 & US 2005/004170 A1 & JP 2005-507943 A	1-4, 8, 9, 13, 14, 16, 17, 27	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 02.02.2006		国際調査報告の発送日 14.02.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 川口 裕美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9829

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2003/103669 A1 (SCHERING CORP) 2003.12.18, Ex. 45,117 & US 2004/048843 A1 & EP 1494671 A1 & JP 2005-529161 A	30, 31
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 681136-29-8 REGISTRY, Entered STN: 2004.05.11, Chemical Library (Supplier: Maybridge plc) [検索日 2006.02.01] インターネット <URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	1-6
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 681136-27-6 REGISTRY, Entered STN: 2004.05.11, Chemical Library (Supplier: Maybridge plc) [検索日 2006.02.01] インターネット <URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	1-6
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 606088-64-6 REGISTRY, Entered STN: 2003.10.17, Chemical Library (Supplier: AsInEx) [検索日 2006.02.01] インターネット <URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	1-6
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 606088-85-1 REGISTRY, Entered STN: 2003.10.17, Chemical Library (Supplier: AsInEx) [検索日 2006.02.01] インターネット <URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	1-6

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

(1) 請求の範囲 1-11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 27, 30, 31 の技術的特徴は、「[化 1] で表される化合物又はその塩」を得たことおよび、それを特定の用途に用いたことにある。

(2) 請求の範囲 22-23, 25, 26 の技術的特徴は、「脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を有する化合物」を「脳・神経細胞保護」に用いたことにある。

(3) 請求の範囲 28, 29 の技術的特徴は、特定の樹脂を用いて脂肪酸アミドヒドロラーゼ阻害活性を測定することにある。

(4) 請求の範囲 33 の技術的特徴は、[化 7] で表される化合物から [化 8] で表される化合物を製造する方法にある。

上記 (1) ~ (4) は、それぞれ、特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、これらの一群の発明は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

- 1-11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 27, 30, 31

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））の続き

Int.Cl. *A61K31/5025* (2006.01), *A61K31/506* (2006.01), *A61K31/5377* (2006.01), *A61K45/00* (2006.01), *A61P25/20* (2006.01), *A61P25/28* (2006.01), *C07D277/20* (2006.01), *C07D277/42* (2006.01), *C07D285/08* (2006.01), *C07D413/12* (2006.01), *C07D417/12* (2006.01), *C07D417/14* (2006.01), *C07D487/04* (2006.01), *C07D498/04* (2006.01), *G01N33/15* (2006.01), *G01N33/50* (2006.01)

B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））の続き

Int.Cl. C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 487/04, C07D 498/04, G01N 33/15, G01N 33/50

<調査の対象について>

請求の範囲1は、非常に多数の化合物を包含しており、公知化合物が多数含まれる。したがって、この調査報告においては、そのうち一部の文献のみを提示した。また、請求の範囲7については、完全な調査を行った。