

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5243953号
(P5243953)

(45) 発行日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)

(24) 登録日 平成25年4月12日 (2013. 4. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/82 (2006. 01)

C O 7 D 277/82 C S P

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 513/04 (2006. 01)

C O 7 D 513/04 3 6 1

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 0 4 Z

請求項の数 9 (全 118 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-508290 (P2008-508290)
 (86) (22) 出願日 平成18年4月25日 (2006. 4. 25)
 (65) 公表番号 特表2008-539215 (P2008-539215A)
 (43) 公表日 平成20年11月13日 (2008. 11. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2006/001505
 (87) 国際公開番号 W02006/114606
 (87) 国際公開日 平成18年11月2日 (2006. 11. 2)
 審査請求日 平成21年4月21日 (2009. 4. 21)
 (31) 優先権主張番号 0508471.0
 (32) 優先日 平成17年4月26日 (2005. 4. 26)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 507073918
 ユセベ ファルマ ソシエテ アノニム
 ベルギー国、ペー ー 1 0 7 0 プリュ
 ッセル、アレー ド ラ ルシェルシュ
 6 0
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘
 (74) 代理人 100088926
 弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

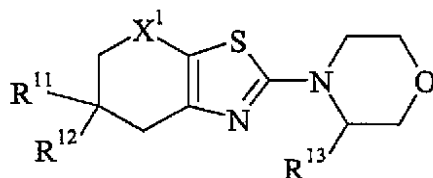
(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としての縮合チアゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I A) の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物

【化 1】

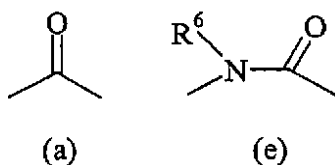


(IIA)

[式中、

- X¹ - は、以下の式の (a) 又は (e) の基を表し、

【化 2】



(ただし R^6 は、水素又は C_{1-6} アルキルを表す。)

R^{11} は、水素又は場合により置換された C_{2-6} アルキルを表し、

10

R^{12} は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；又は

R^{11} 及び R^{12} は、これらが共に結合する炭素原子と一緒になって C_{3-7} シクロアルキル若しくは C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ又は複数の置換基で場合により置換されていてもよく；

R^{13} は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、アリール (C_{2-6}) アルケニル、アリール (C_{2-6}) アルキニル、ビアリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール - アリール (C_{1-6}) アルキル若しくはアリール - ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表す]。

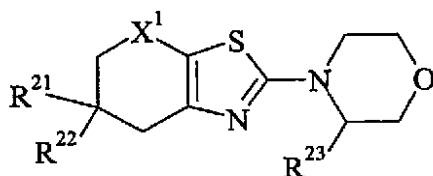
20

【請求項 2】

式 (IIB) の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物

【化 3】

30



(IIB)

40

[式中、

- X^1 - は、請求項 1 で定義されている通りであり、

R^{21} は、水素又は場合により置換されている C_{1-6} アルキルを表し、

R^{22} は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；或いは

R^{21} 及び R^{22} は、これらが共に結合する炭素原子と一緒になって、 C_{3-7} シクロアルキル又は C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ又は複数の

50

置換基で場合により置換されていてもよく；

$R^{2,3}$ は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、アリール (C_{2-6}) アルケニル、アリール (C_{2-6}) アルキニル、ビアリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール - アリール (C_{1-6}) アルキル又はアリール - ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表す]。

【請求項 3】

$R^{2,3}$ が、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、アリール (C_{1-6}) アルキル、ビアリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル又はヘテロアリール - アリール (C_{1-6}) アルキルを表す、請求項 2 に記載の化合物。

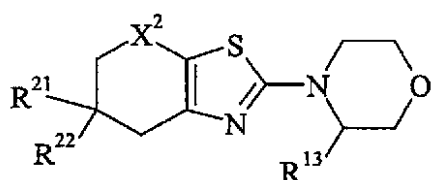
【請求項 4】

$R^{2,3}$ が、置換又は非置換インドリルメチルを表す、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (IIC) の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物

【化 4】

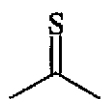


(IIC)

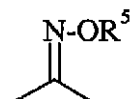
[式中、

- X^2 - は、以下の式の (b)、(c)、(d)、(f)、(g) 又は (h) の基を表し、

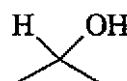
【化 5】



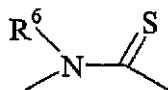
(b)



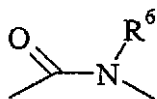
(c)



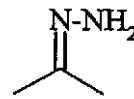
(d)



(f)



(g)



(h)

(ただし、 R^5 及び R^6 は、独立に、水素又は C_{1-6} アルキルを表す。)

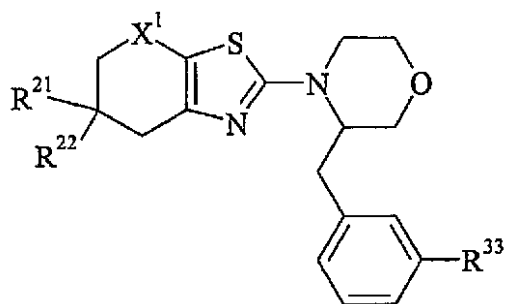
$R^{1,3}$ は、請求項 1 で定義されている通りであり、

$R^{2,1}$ 及び $R^{2,2}$ は、請求項 2 で定義されている通りである]。

【請求項 6】

式 (I I D) で表される請求項 2 に記載の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物

【化 6】



(IID)

10

[式中、

- X^1 - は、請求項 1 で定義されている通りであり、

R^{21} 及び R^{22} は、請求項 2 で定義されている通りであり、

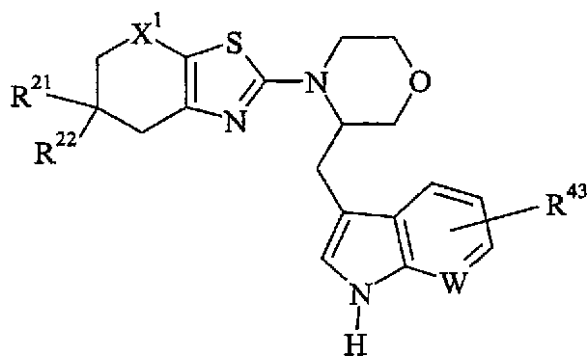
R^{33} は、アリール又はヘテロアリールを表し、そのいずれかの基は 1 つ又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい]。

20

【請求項 7】

式 (I I E) で表される請求項 2 に記載の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物

【化 7】



(IIE)

30

[式中、

- X^1 - は、請求項 1 で定義されている通りであり、

R^{21} 及び R^{22} は、請求項 2 で定義されている通りであり、

W は、CH 又は N を表し、

R^{43} は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、トリフルオロメチル、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、アリール (C_{1-6}) アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、アミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニル又はアミノカルボニルを表す]。

40

【請求項 8】

W が CH を表す、請求項 7 に記載の化合物。

50

【請求項 9】

R⁴³ が水素を表す、請求項 7 又は請求項 8 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療における縮合チアゾール誘導体の種類の使用に関する。更に具体的に言えば、本発明は、場合により置換されているモルホリン - 4 - イル部分により 2 - 位が置換されている 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン誘導体、及びこの類似体の一群の治療上の使用を提供する。これらの化合物は、ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (PI3K) 酵素の選択的阻害剤であり、したがって、薬剤として、特に向

10

【背景技術】

【0002】

PI3K 経路は、ヒトの病気の範囲において作用すると考えられる種々の生理的及び病理学的機能に関与している。したがって、PI3K は、細胞増殖、細胞生存、細胞内輸送膜、グルコース輸送、神経突起伸長、ラフリング膜、スーパーオキシド産生、アクチン再構成及び走化性に対して重要なシグナルを与え (S. Ward ら、Chemistry & Biology、2003 年、10、207 頁 ~ 213 頁；及び S. G. Ward & P. Finan、Current Opinion in Pharmacology、2003 年、3、426 頁 ~ 434 頁を参照されたい)；癌の症状、並びに代謝、炎症及び心臓血管の疾患に関与していることが知られている (M. P. Wymann ら、Trends in Pharmacol. Sci.、2003 年、24、366 頁 ~ 376 頁を参照されたい)。PI3K 経路の異常なアップレギュレーションは、広範囲のヒトの癌に関係している (S. Brader & S. A. Eccles、Tumori、2004 年、90、2 頁 ~ 8 頁を参照されたい)。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

強力且つ選択的 PI3K 阻害剤である本発明で使用する化合物は、したがって、種々のヒトの病気の治療及び / 又は予防に役立つ。これらは、自己免疫及び炎症障害、例えば、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、乾癬及び移植拒絶等；血栓症、心臓肥大、高血圧症、及び心臓の不規則収縮 (例えば、心臓麻痺中の) を含む心臓血管障害；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、頭部外傷及び発作等の神経変性障害；肥満症及び 2 型糖尿病等の代謝異常；白血病、グリア芽腫、リンパ腫、黒色腫、及び肝臓、骨、皮膚、脳、脾臓、肺、胸部、胃、結腸、直腸、前立腺、卵巣及び頸部のヒトの癌；疼痛及び侵害障害；並びに加齢黄斑変性症 (ARMD) を含む眼障害を含む。

30

【0004】

更に、本発明で使用する化合物は、新たな生物学的テストの開発及び新たな薬物のための研究における使用のための薬理的標準として役に立ち得る。したがって、本発明で使用する化合物は、ヒト PI3K 酵素に結合することのできる化合物を検出するためのアッセイで放射性リガンドとして有用であり得る。

40

【0005】

特定の化合物の、2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン、5, 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン、2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - [1, 3]チアゾロ [5, 4 - c]アゼピン - 4 - オン及び 7, 7 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - [1, 3]チアゾロ [5, 4 - c]アゼピン - 4 -オンは、R

50

ussian Journal of General Chemistry (Zhurnal Obshchei Khimii の翻訳)、2000年、70[5]、784頁～787頁に開示されているが、それらの化合物に対してそこでは治療的有用性があるとされてはいない。

【0006】

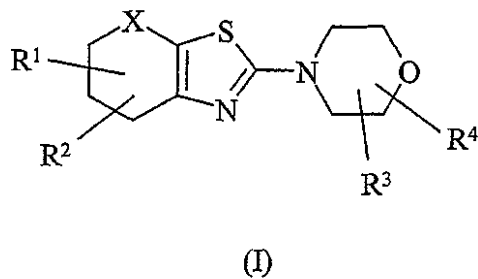
本発明で使用する化合物は、50 μ M以下、一般には20 μ M以下、通常5 μ M以下、主として1 μ M以下、適切には500 nM以下、理想的には100 nM以下、好ましくは20 nM以下の、ヒトPI3K 及び/又はPI3K 及び/又はPI3K 及び/又はPI3K アイソフォームに対する結合親和力(IC_{50})を有する強力且つ選択的PI3K阻害剤である(当業者は、 IC_{50} の数値が低いほど、より活性な化合物を表すことを理解するであろう)。本発明の化合物は、その他のヒトキナーゼに関して、ヒトPI3K 及び/又はPI3K 及び/又はPI3K 及び/又はPI3K アイソフォームに対して、少なくとも10倍の選択的親和力、主として少なくとも20倍の選択的親和力、適切には少なくとも50倍の選択的親和力、理想的には少なくとも100倍の選択的親和力を有してもよい。

【課題を解決するための手段】

【0007】

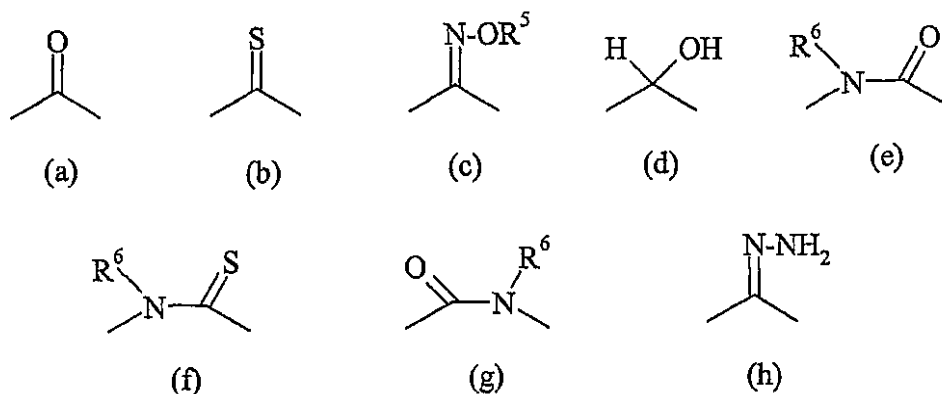
本発明は、選択的PI3K阻害剤の投与が指示される障害の治療及び/又は予防のための医薬品の製造のための、式(I)

【化1】



[式中、-X-は、式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)又は(h)]:

【化2】



の基を表し、

R^1 及び R^2 は、独立に、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール(C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘ

テロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルを表し；或いは、

R^1 及び R^2 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル若しくは $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^1 及び R^2 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ縮合されていてもよく及び/又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^3 及び R^4 は、独立に、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、アリール ($C_2 \sim 6$) アルケニル、アリール ($C_2 \sim 6$) アルキニル、ビアリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヘテロアリール - アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル若しくはアリール - ヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルを表し；或いは

R^3 及び R^4 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル若しくは $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^3 及び R^4 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ結合されていてもよく及び/又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^5 及び R^6 は、独立に、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す]の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物の使用を提供する。

【0008】

更に具体的に言えば、本発明は、選択的PI3K阻害剤の投与が指示される障害の治療及び/又は予防のための医薬品の製造のための、上で表される式(I)の化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物の使用を提供し、ここで、

-X- は、上で定義されている式(a)、(b)、(c)、(d)又は(e)の基を表し、

R^1 及び R^2 は、上で定義されている通りであり、

R^3 及び R^4 は、独立に、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルを表し；或いは

R^3 及び R^4 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル若しくは $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^3 及び R^4 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ縮合されていてもよく及び/又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0009】

又、本発明は、上で定義されている式(I)の化合物、又は薬剤として許容されるその

10

20

30

40

50

塩若しくは溶媒和物の有効量を、そのような治療を必要とする患者に投与することを含む、選択的 P I 3 K 阻害剤の投与が指示される障害の治療及び / 又は予防方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

上記式 (I) の化合物における R^1 及び / 又は R^2 及び / 又は R^3 及び / 又は R^4 が水素以外である場合は、この基は非置換であってもよく、又は 1 つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい。一般には、 R^1 及び / 又は R^2 及び / 又は R^3 及び / 又は R^4 は非置換であるか、又は 1 つ若しくは複数の置換基で置換される。適切には、 R^1 及び / 又は R^2 及び / 又は R^3 及び / 又は R^4 は非置換であるか一置換される。

【0011】

医薬品での使用のためには、式 (I) の化合物の塩は薬剤として許容される塩である。然しながら、その他の塩は、本発明で使用する化合物又はこの薬剤として許容される塩の調製において有用であってもよい。本発明で使用する化合物の適当な薬剤として許容される塩としては、例えば、本発明で使用する化合物の溶液を、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸又はリン酸等の薬剤として許容される酸の溶液と混合することにより形成されてもよい酸付加塩が挙げられる。更に、本発明で使用する化合物が酸性部分、例えば、カルボキシを有する場合は、適当な薬剤として許容されるその塩としては、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩；及び適当な有機リガンドと一緒に形成される塩、例えば、第四級アンモニウム塩が挙げられてもよい。

【0012】

本発明は、上記式 (I) の化合物の溶媒和物の使用をその範囲内に含む。その様な溶媒和物は、通常の有機溶媒、例えば、炭化水素溶媒、例えば、ベンゼン又はトルエン等；塩素化溶媒、例えば、クロロホルム又はジクロロメタン等；アルコール溶媒、例えば、メタノール、エタノール又はイソプロパノール等；エーテル溶媒、例えば、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等；或いはエステル溶媒、例えば、酢酸エチル等で形成されてもよい。或いは又、式 (I) の化合物の溶媒和物は、水で形成されてもよく、その場合これらは水和物である。

【0013】

本発明で使用する化合物に存在してもよい適当なアルキル基としては、直鎖及び分枝 C_{1-6} アルキル基、例えば、 C_{1-4} アルキル基が挙げられる。一般的な例としては、メチル及びエチル基、並びに直鎖又は分枝プロピル、ブチル及びペンチル基が挙げられる。特定のアルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル及び 2, 2-ジメチルプロピルが挙げられる。“ C_{1-6} アルコキシ”、“ C_{1-6} アルキルチオ”、“ C_{1-6} アルキルスルホニル”及び“ C_{1-6} アルキルアミノ”等の派生的表現は、それに応じて解釈されるべきである。

【0014】

特定の C_{3-7} シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルである。

【0015】

適当なアリール基としては、フェニル及びナフチル、好ましくはフェニルが挙げられる。

【0016】

適当なアリール (C_{1-6}) アルキル基としては、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル及びナフチルメチルが挙げられる。

【0017】

特定のアリール (C_{2-6}) アルケニル基としては、2-フェニルエテニル及び 3-フェニルプロプ-2-エン-1-イルが挙げられる。

【0018】

10

20

30

40

50

特定のアリール ($C_2 \sim 6$) アルキニル基は、3 - フェニルプロプ - 2 - イン - 1 - イルである。

【0019】

特定のピアリール ($C_1 \sim 6$) アルキル基としては、ビフェニル及びナフチルフェニルが挙げられる。

【0020】

適当なヘテロシクロアルキル基としては、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルが挙げられる。

10

【0021】

一般的な $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル基 (このベンゾ縮合類似体を含んでもよい) としては、インドリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルメチル及び1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルメチルが挙げられる。

【0022】

一般的な $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル基 (このベンゾ縮合類似体を含んでもよい) としては、ピペリジニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルメチル及び1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニルカルボニルが挙げられる。

【0023】

20

適当なヘテロアリール基としては、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、ピロロ [2, 3 - b] ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニル基が挙げられる。

【0024】

本明細書で使用される「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子、特にフルオロ又はクロロを含むことが意図される。

【0025】

30

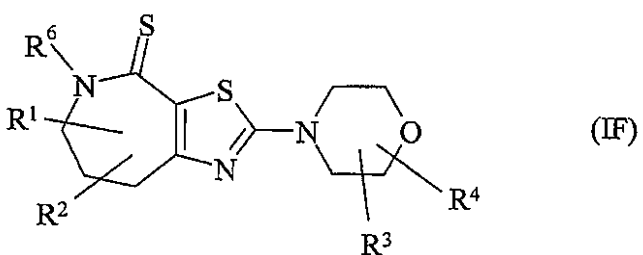
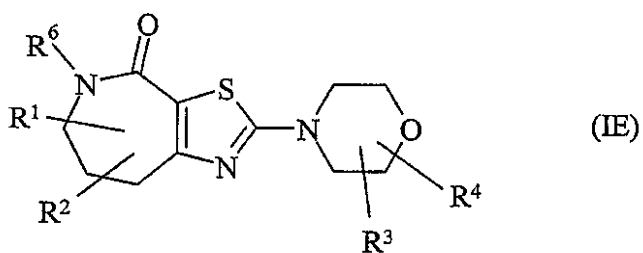
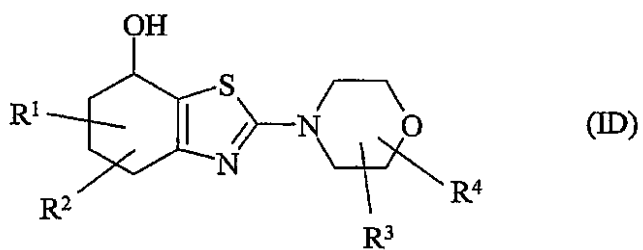
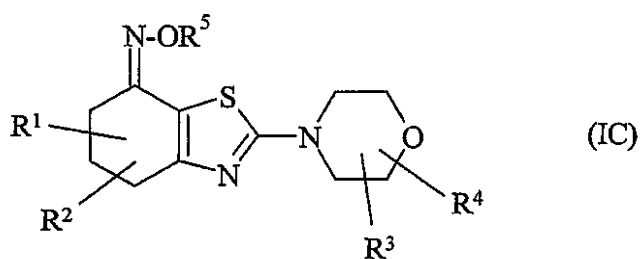
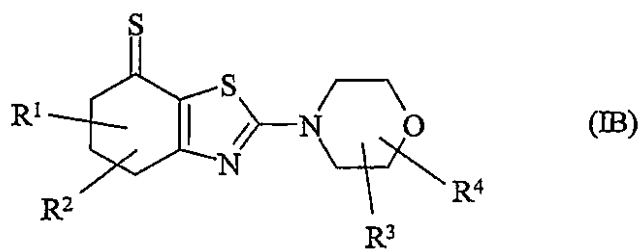
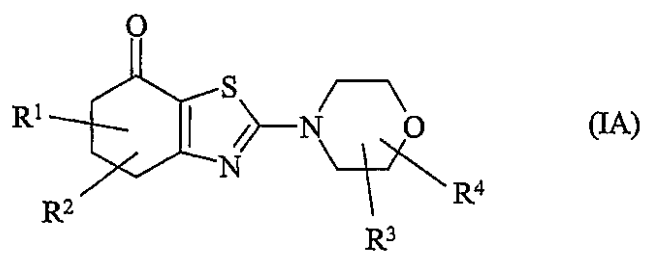
式 (I) の化合物が1つ又は複数の不斉中心を有する場合は、これらはそれに応じて光学異性体として存在してもよい。本発明で使用する化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合は、これらは、更に、ジアステレオマーとして存在してもよい。本発明は、ラセミ化合物を含めた全てのその様な光学異性体及びジアステレオマーの使用、並びに任意の比率でのこの混合物まで拡大して理解されるべきである。式 (I) 及びこれ以降で表される式は、別途言及されるか又は示されない限り、全ての個々の立体異性体及び全ての可能なこの混合物を表すことが意図される。更に、式 (I) の化合物は、互変異性体、例えば、ケト ($CH_2C=O$) - エノール ($CH=CHOH$) 互変異性体として存在してもよい。式 (I) 及びこれ以降で表される式は、別途言及されるか又は示されない限り、全ての個々の互変異性体及び全ての可能なこの混合物を表すことが意図される。

40

【0026】

本発明で使用する化合物の特定のサブクラスは、式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG) 及び (IH) :

【化 3 - 1】



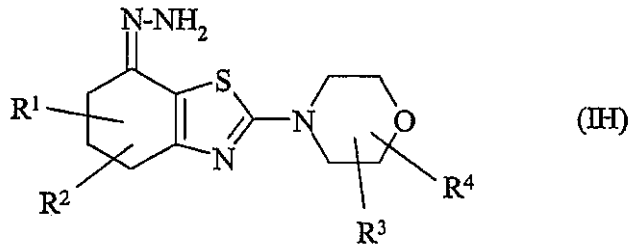
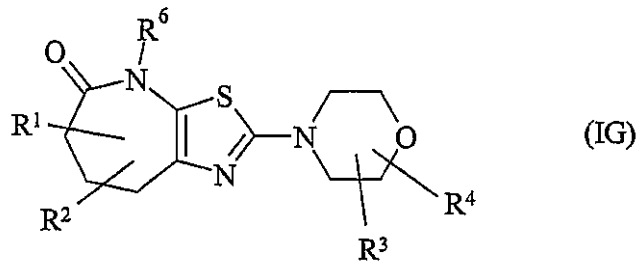
10

20

30

40

【化 3 - 2】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、上で定義されている通りである] の化合物で表される。

【 0 0 2 7】

特定の実施形態では、本発明は、

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン ;

5 , 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン ;

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン ;

7 , 7 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン ;

から選択される化合物並びに薬剤として許容されるその塩及び溶媒和物の、選択的 P I 3 K 阻害剤の投与が指示される障害の治療及び / 又は予防のための医薬品の製造のための使用を提供する。

【 0 0 2 8】

同様に、本発明は、

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン ;

5 , 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン ;

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン ;

7 , 7 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン ;

から選択される化合物並びに薬剤として許容されるその塩及び溶媒和物の有効量を、そのような治療を必要とする患者に投与することを含む、選択的 P I 3 K 阻害剤の投与が指示される障害の治療及び / 又は予防方法を提供する。

【 0 0 2 9】

上記式 (I) の定義内に入るいくつかの化合物は新規である。したがって、1つの態様では、本発明は、上で表される式 (I B) の化合物 (ここで、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。別の態様では、本発明は、上で表される式 (I C) の化合物 (ここで、R

¹、² R 、³ R 、⁴ R 及び ⁵ R は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。更なる態様では、本発明は、上で表される式 (ID) の化合物 (ここで、¹ R 、² R 、³ R 及び ⁴ R は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。更なる態様では、本発明は、上で表される式 (IF) の化合物 (ここで、¹ R 、² R 、³ R 、⁴ R 及び ⁶ R は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。なお更なる態様では、本発明は、上で表される式 (IG) の化合物 (ここで、¹ R 、² R 、³ R 、⁴ R 及び ⁶ R は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。なお更なる態様では、本発明は、上で表される式 (IH) の化合物 (ここで、¹ R 、² R 、³ R 及び ⁴ R は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。

10

【0030】

更なる態様では、本発明は、次の化合物：2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン及び 5, 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オンを除く、上で表される式 (IA) の化合物 (ここで、¹ R 、² R 、³ R 及び ⁴ R は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。

【0031】

なお更なる態様では、本発明は、次の化合物：2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - [1, 3]チアゾロ[5, 4 - c]アゼピン - 4 - オン；及び 7, 7 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - [1, 3]チアゾロ[5, 4 - c]アゼピン - 4 - オンを除く、上で表される式 (IE) の化合物 (ここで、¹ R 、² R 、³ R 、⁴ R 及び ⁶ R は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。

20

【0032】

1つの実施形態では、本発明は、上で表される式 (IA) 又は (IE) の化合物 (ここで、

¹ R は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し、

30

² R は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し、又は

¹ R 及び ² R は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキル若しくは C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

40

¹ R 及び ² R は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 C_{5-7} シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ結合されていてもよく及び/又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

³ R 及び ⁴ R は、独立に、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、アリール (C_{2-6}) アルケニル、アリール (C_{2-6}) アルキニル、ビアリール (C_{1-6}) アル

50

キル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール($C_1 \sim 6$)アルキル、ヘテロアリール-アリール($C_1 \sim 6$)アルキル若しくはアリール-ヘテロアリール($C_1 \sim 6$)アルキルを表し；或いは

R^3 及び R^4 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル若しくは $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^3 及び R^4 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ結合されていてもよく及び/又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^6 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。

【0033】

この実施形態の特定の態様では、本発明は、上で表される式(IA)又は(IE)の化合物(ここで、

R^1 は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_2 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル、アリール、アリール($C_1 \sim 6$)アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール($C_1 \sim 6$)アルキルを表し、

R^2 は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル、アリール、アリール($C_1 \sim 6$)アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール($C_1 \sim 6$)アルキルを表し、又は

R^1 及び R^2 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル若しくは $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^1 及び R^2 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ結合されていてもよく及び/又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^3 及び R^4 は、独立に、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル、アリール、アリール($C_1 \sim 6$)アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール($C_1 \sim 6$)アルキルを表し；或いは

R^3 及び R^4 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル若しくは $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^3 及び R^4 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ結合されていてもよく及び/又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^6 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 3 4 】

別の実施形態では、本発明は、上で表される式 (I A) 又は (I E) の化合物 (ここで

、
 R^1 及び R^2 は、独立に、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、アリール、アリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキルを表し；或いは

R^1 及び R^2 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル若しくは $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^1 及び R^2 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_{5 \sim 7}$ シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ縮合されていてもよく及び/又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^3 は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、アリール、アリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、アリール ($C_{2 \sim 6}$) アルケニル、アリール ($C_{2 \sim 6}$) アルキニル、ビアリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、ヘテロアリール - アリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル若しくはアリール - ヘテロアリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキルを表し；

R^4 は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、アリール、アリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、アリール ($C_{2 \sim 6}$) アルケニル、アリール ($C_{2 \sim 6}$) アルキニル、ビアリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、ヘテロアリール - アリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル若しくはアリール - ヘテロアリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキルを表し；又は

R^3 及び R^4 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル若しくは $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^3 及び R^4 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 $C_{5 \sim 7}$ シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ縮合されていてもよく及び/又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^6 は、水素又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表す)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 3 5 】

この実施形態の特定の態様では、本発明、上で表される式 (I A) 又は (I E) の化合物 (ここで、

R^1 及び R^2 は、独立に、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、アリール、アリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ ヘテロシクロアルキル ($C_{1 \sim 6}$) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール ($C_{1 \sim 6}$) アルキルを表し；或いは

R^1 及び R^2 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキル若しくは C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は 1 つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^1 及び R^2 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 C_{5-7} シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ縮合されていてもよく及び / 又は 1 つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^3 は、水素；又は、1 つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；

R^4 は、1 つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；又は

R^3 及び R^4 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する前記炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキル若しくは C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は 1 つ若しくは複数の置換基で場合により置換されていてもよく；又は

R^3 及び R^4 は、隣接する炭素原子に結合する場合は、これらが結合する前記炭素原子と一緒にあって、 C_{5-7} シクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリールを表し、そのいずれの基も、場合により、ベンゾ縮合されていてもよく及び / 又は 1 つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^6 は、水素又は C_{1-6} アルキルを表す)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。

【0036】

適切には、 R^1 は、水素；又は、1 つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールを表す。

【0037】

適切には、 R^2 は、水素又は場合により置換されている C_{1-6} アルキルを表す。

【0038】

R^1 及び / 又は R^2 における一般的な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル及びジ (C_{1-6}) アルキルアミノスルホニル；特に、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-6} アルキルチオが挙げられる。

【0039】

R^1 及び / 又は R^2 における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニ

ル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニル；特に、クロロ、メトキシ又はメチルチオが挙げられる。

【0040】

R^1 の一般的な値は、水素、メチル、 n -プロピル、イソプロピル、フェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、メチルチオフェニル及びフリルを含む。 R^1 の特定の値はメチルである。

【0041】

R^2 の一般的な値は、水素及びメチルを含む。1つの実施形態では、 R^2 は水素である。別の実施形態では、 R^2 は、 $C_1 - 6$ アルキル、特にメチルである。

10

【0042】

或いは又、 R^1 及び R^2 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、場合により置換されているスピロ結合を一緒に形成してもよい。このようにして、 R^1 及び R^2 は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - 7$ シクロアルキル又は $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキルを表してもよく、そのいずれかの基は非置換であってもよく、又は、1つ若しくは複数、一般には1つ若しくは2つの置換基で置換されていてもよい。この文脈では、 R^1 及び R^2 は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されたシクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジン又はピペリジン環、特にシクロペンチル又はシクロヘキシルを適切に表してもよい。

【0043】

或いは又、 R^1 及び R^2 は、隣接炭素原子に結合する場合は、可変の X を含む環と縮合しており、場合によりベンゾ縮合した及び/又は置換されたシクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリール（例えば、ピリジニル）環を一緒に形成してもよい。このようにして、 R^1 及び R^2 は、隣接炭素原子に結合する場合は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 - 7$ シクロアルキル、フェニル又はヘテロアリール（例えば、ピリジニル）を表してもよく、そのいずれの基も、ベンゾ縮合されていてもよく及び/又は、非置換であってもよく又は1つ若しくは複数、一般には1つ若しくは2つの置換基で置換されていてもよい。この文脈においては、1つの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合する隣接炭素原子と一緒にあって、可変の X を含む環と縮合したフェニル環を適切に表す。又、この文脈においては、別の実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合する隣接炭素原子と一緒にあって、可変の X を含む環に結合したベンゾ縮合したシクロペンチル環、即ちインダニル部分を適切に表す。

20

30

【0044】

一般に、 R^3 は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、アリール ($C_1 - 6$) アルキル、アリール ($C_2 - 6$) アルキニル、ビアリール ($C_1 - 6$) アルキル、 $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 - 6$) アルキル、 $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール ($C_1 - 6$) アルキル、ヘテロアリール - アリール ($C_1 - 6$) アルキル若しくはアリール - ヘテロアリール ($C_1 - 6$) アルキルを表す。

【0045】

適切には、 R^3 は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、アリール ($C_1 - 6$) アルキル、 $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 - 6$) アルキル若しくはヘテロアリール ($C_1 - 6$) アルキルを表す。

40

【0046】

代表的な実施形態では、 R^3 は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール ($C_1 - 6$) アルキル、ビアリール ($C_1 - 6$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 6$) アルキル又はヘテロアリール - アリール ($C_1 - 6$) アルキルを表す。好ましくは、 R^3 は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、メチル、アリールメチル、ビアリールメチル、ヘテロアリー

50

ルメチル又はヘテロアリール - アリールメチルを表す。

【 0 0 4 7 】

特定の実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換インドリル (C_{1-6}) アルキルを表す。有利には、 R^3 は、置換又は非置換インドリルメチルを表す。

【 0 0 4 8 】

例示的には、 R^3 は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されているもよい、水素；又はメチル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、フェニルプロピニル、ピフェニルメチル、ナフチルフェニルメチル、インドリルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリルメチル、ピペリジニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニルカルボニル、ベンゾチエニルメチル、インドリルメチル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ベンゾトリアゾリルメチル、ピリジニルメチル、キノリルメチル、イソキノリルメチル、ベンゾフリルベンジル、チエニルベンジル、ベンゾチエニルベンジル、インドリルベンジル、イソオキサゾリルベンジル、ピラゾリルベンジル、ピリジニルベンジル、ピリミジニルベンジル又はフェニルピリジニルメチルを表す。

【 0 0 4 9 】

適切には、 R^4 は、水素又は場合により置換されている C_{1-6} アルキルを表す。

【 0 0 5 0 】

R^3 及び/又は R^4 における適当な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、トリフルオロメチル、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、アリール (C_{1-6}) アルコキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、アリールチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、フェニルアミノ、[(C_{1-6}) アルキル] (フェニル) アミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ホルミル、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、ベンゾチエニルメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル及びジ (C_{1-6}) アルキルアミノスルホニルが挙げられる。

【 0 0 5 1 】

R^3 及び/又は R^4 における適当な置換基の選択例としては、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、トリフルオロメチル、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、アリール (C_{1-6}) アルコキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、アリールチオ、アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、アミノ、フェニルアミノ、[(C_{1-6}) アルキル] (フェニル) アミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニル及びベンゾチエニルメチルアミノカルボニルが挙げられる。

【 0 0 5 2 】

R^3 及び/又は R^4 における一般的な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ

、フェニルアミノ、 $[(C_1 \sim 6) \text{アルキル}]$ (フェニル) アミノ、モルホリニル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 \sim 6)$ アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル及びジ $(C_1 \sim 6)$ アルキルアミノスルホニル；特にハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニルアミノ、 $[(C_1 \sim 6) \text{アルキル}]$ (フェニル) アミノ、モルホリニル又は $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルが挙げられる。

【0053】

R^3 及びノ又は R^4 における代表的な置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メチレンジオキシ、メチルチオ、フェニルチオ、メチルスルホニル、フェニルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、N - メチル - N - フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、アセチルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ベンゾチエニルメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルが挙げられる。

【0054】

R^3 及びノ又は R^4 における代表的な置換基の選択例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メチレンジオキシ、メチルチオ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、フェニルアミノ、N - メチル - N - フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、アセチルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、アセチル、アミノカルボニル及びベンゾチエニルメチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0055】

R^3 及びノ又は R^4 における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、N - メチル - N - フェニルアミノ、モルホリニル、アセチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニル；特に、クロロ、ブロモ、メチル、フェニルアミノ、N - メチル - N - フェニルアミノ、モルホリニル又はアセチルが挙げられる。

【0056】

R^3 の特定の値は、水素、メチル、フェノキシメチル、フェニルチオメチル、アミノメチル、フェニルアミノメチル、N - メチル - N - フェニルアミノメチル、ピリジニルアミノメチル、ベンゾフリルカルボニルアミノメチル、フェニルスルホニルアミノメチル、ベンゾチエニルメチルアミノカルボニルメチル、フェニル、ベンジル、クロロベンジル、ブロモベンジル、ピロリジニルベンジル、モルホリニル - ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、フェニルプロピニル、ピフェニルメチル、フルオロピフェニルメチル、ジフルオロピフェニルメチル、クロロピフェニルメチル、ジクロロピフェニルメチル、ブロモピフェニルメチル、シアノピフェニルメチル、メチルピフェニルメチル、(フルオロ) (メチル) ピフェニルメチル、ジメチルピフェニルメチル、ヒドロキシメチルピフェニルメチル、トリフルオロメチルピフェニルメチル、ビス(トリフルオロメチル) ピフェニルメ

10

20

30

40

50

チル、メトキシビフェニルメチル、ジメトキシビフェニルメチル、エトキシビフェニルメチル、メチレンジオキシビフェニルメチル、トリフルオロメトキシビフェニルメチル、フェノキシビフェニルメチル、メチルチオビフェニルメチル、アミノビフェニルメチル、アセチルアミノビフェニルメチル、メチルスルホニルアミノビフェニルメチル、アセチルビフェニルメチル、アミノカルボニルビフェニルメチル、ナフチルフェニルメチル、インドリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルメチル、ピペリジニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニルカルボニル、ベンゾチエニルメチル、インドリルメチル、メチルインドリルメチル、ヒドロキシインドリルメチル、ベンジルオキシインドリルメチル、アセチルインドリルメチル、メチルスルホニルオキシインドリルメチル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ベンゾトリアゾリルメチル、プロモピリジニルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、ベンゾフリルベンジル、チエニルベンジル、メチルチエニルベンジル、アセチルチエニルベンジル、ベンゾチエニルベンジル、フェニルスルホニルインドリルベンジル、ジメチルイソオキサゾリルベンジル、メチルピラゾリルベンジル、ベンジルピラゾリルベンジル、ピリジニルベンジル、フルオロピリジニルベンジル、クロロピリジニルベンジル、メトキシピリジニルベンジル、ピリミジニルベンジル及びフェニルピリジニルメチルを含む。

【0057】

R³の一般的な値は、水素、メチル、フェニルアミノメチル、N - メチル - N - フェニルアミノメチル、フェニル、ベンジル、クロロベンジル、プロモベンジル、モルホリニル - ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、インドリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルメチル、インドリルメチル、メチルインドリル - メチル及びアセチルインドリル - メチルを含む。

【0058】

R⁴の一般的な値は、水素及びメチルを含む。好ましい実施形態では、R⁴は水素である。別の実施形態では、R⁴はC₁ - 6アルキル、特にメチルである。

【0059】

或いは又、R³及びR⁴は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、場合により置換されているスピロ結合を一緒に形成してもよい。このようにして、R³及びR⁴は、共に同じ炭素原子に結合する場合は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にあって、C₃ - 7シクロアルキル又はC₃ - 7ヘテロシクロアルキルを表してもよく、そのいずれかの基は非置換であってもよく、又は、1つ若しくは複数、一般には1つ若しくは2つの置換基で置換されていてよい。この文脈では、R³及びR⁴は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されているシクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジン又はピペリジン環、特にシクロペンチル又はシクロヘキシルを適切に表してもよい。

【0060】

或いは又、R³及びR⁴は、隣接炭素原子に結合する場合は、モルホリン環と縮合している、場合によりベンゾ縮合した及び/又は置換されたシクロアルキル、フェニル若しくはヘテロアリール（例えば、ピリジニル）環を一緒に形成してもよい。このようにして、R³及びR⁴は、隣接炭素原子に結合する場合は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₅ - 7シクロアルキル、フェニル又はヘテロアリール（例えば、ピリジニル）を表してもよく、そのいずれの基も、ベンゾ縮合されていてよく及び/又は非置換であってもよく、又は1つ若しくは複数、一般には1つ若しくは2つの置換基で置換されていてよい。この文脈においては、1つの実施形態では、R³及びR⁴は、これらが結合する隣接炭素原子と一緒にあって、モルホリン環と縮合したフェニル環を適切に表す。又、この文脈においては、別の実施形態では、R³及びR⁴は、これらが結合する隣接炭素原子と一緒にあって、モルホリン環と縮合したベンゾ縮合したシクロペンチル環、即ちインダ

ニル部分を適切に表す。

【 0 0 6 1 】

1つの実施形態では、 R^5 は水素を表す。別の実施形態では、 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、特にメチルを表す。

【 0 0 6 2 】

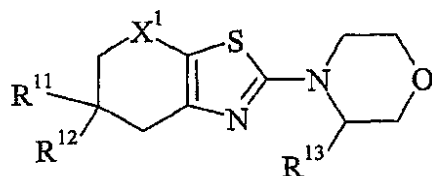
1つの実施形態では、 R^6 は水素を表す。別の実施形態では、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル、特にメチルを表す。

【 0 0 6 3 】

本発明による新規な化合物の1つのサブクラスは、式 (I I A) :

【 化 4 】

10



(IIA)

20

[式中、

- X^1 - は、上で定義されている通りの式 (a) 又は (e) の基を表し、

R^{11} は、水素又は場合により置換されている C_{2-6} アルキルを表し、

R^{12} は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；又は

R^{11} 及び R^{12} は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキル又は C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ又は複数の置換基で場合により置換されていてもよく；

30

R^{13} は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、アリール (C_{2-6}) アルケニル、アリール (C_{2-6}) アルキニル、ビアリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール - アリール (C_{1-6}) アルキル若しくはアリール - ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表す] の化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及び溶媒和物により表される。

40

【 0 0 6 4 】

又、本発明は、上で表される式 (I I A) の化合物 (ここで、

R^{13} は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し、

- X^1 -、 R^{11} 及び R^{12} は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 6 5 】

50

【 0 0 6 6 】

【 0 0 6 7 】

10

【 0 0 6 8 】

【 0 0 6 9 】

20

【 0 0 7 0 】

30

【 0 0 7 1 】

【 0 0 7 2 】

40

【 0 0 7 3 】

50

～₆) アルキル、ヘテロアリール - アリール (C₁～₆) アルキル若しくはアリール - ヘテロアリール (C₁～₆) アルキルを表す。

【0074】

適切には、R^{1 3} は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、C₁～₆ アルキル、アリール (C₁～₆) アルキル、C₃～₇ ヘテロシクロアルキル (C₁～₆) アルキル若しくはヘテロアリール (C₁～₆) アルキルを表す。

【0075】

代表的な実施形態では、R^{1 3} は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、C₁～₆ アルキル、アリール (C₁～₆) アルキル、ビアリール (C₁～₆) アルキル、ヘテロアリール (C₁～₆) アルキル又はヘテロアリール - アリール (C₁～₆) アルキルを表す。好ましくは、R^{1 3} は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、メチル、アリールメチル、ビアリールメチル、ヘテロアリールメチル又はヘテロアリール - アリールメチルを表す。

【0076】

特定の実施形態では、R^{1 3} は、置換又は非置換インドリル (C₁～₆) アルキルを表す。都合良く、R^{1 3} は置換又は非置換インドリルメチルを表す。

【0077】

例示的には、R^{1 3} は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、水素；又はメチル、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、フェニルプロピニル、ピフェニルメチル、ナフチルフェニルメチル、インドリルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルメチル、ペリジニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニルカルボニル、ベンゾチエニルメチル、インドリルメチル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ベンゾトリアゾリルメチル、ピリジニルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、ベンゾフリルベンジル、チエニルベンジル、ベンゾチエニルベンジル、インドリルベンジル、イソオキサゾリルベンジル、ピラゾリルベンジル、ピリジニルベンジル、ピリミジニルベンジル又はフェニルピリジニルメチルを表す。

【0078】

R^{1 3} における適当な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～₆ アルキル、ヒドロキシ (C₁～₆) アルキル、トリフルオロメチル、アリール (C₁～₆) アルキル、ヒドロキシ、C₁～₆ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、アリール (C₁～₆) アルコキシ、メチレンジオキシ、C₁～₆ アルキルチオ、アリールチオ、C₁～₆ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、C₁～₆ アルキルスルホニルオキシ、アミノ、C₁～₆ アルキルアミノ、ジ (C₁～₆) アルキルアミノ、フェニルアミノ、[(C₁～₆) アルキル] (フェニル) アミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、C₂～₆ アルキルカルボニルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、C₂～₆ アルコキシカルボニルアミノ、C₁～₆ アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ホルミル、C₂～₆ アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂～₆ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁～₆ アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁～₆) アルキルアミノカルボニル、ベンゾチエニルメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁～₆ アルキルアミノスルホニル及びジ (C₁～₆) アルキルアミノスルホニルが挙げられる。

【0079】

R^{1 3} における適当な置換基の選択例としては、ハロゲン、シアノ、C₁～₆ アルキル、ヒドロキシ (C₁～₆) アルキル、トリフルオロメチル、アリール (C₁～₆) アルキル、ヒドロキシ、C₁～₆ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、アリール (C₁～₆) アルコキシ、メチレンジオキシ、C₁～₆ アルキルチオ、アリールチオ、

10

20

30

40

50

アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、アミノ、フェニルアミノ、 $[(C_{1-6})$ アルキル](フェニル)アミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニル及びベンゾチエニルメチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0080】

R^{1-3} における一般的な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6})アルキルアミノ、フェニルアミノ、 $[(C_{1-6})$ アルキル](フェニル)アミノ、モルホリニル、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-6})アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル及びジ(C_{1-6})アルキルアミノスルホニル；特にハロゲン、 C_{1-6} アルキル、フェニルアミノ、 $[(C_{1-6})$ アルキル](フェニル)アミノ、モルホリニル又は C_{2-6} アルキルカルボニルが挙げられる。

【0081】

R^{1-3} における代表的な置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メチレンジオキシ、メチルチオ、フェニルチオ、メチルスルホニル、フェニルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、 N -メチル- N -フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、アセチルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ベンゾチエニルメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルが挙げられる。

【0082】

R^{1-3} における代表的な置換基の選択例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メチレンジオキシ、メチルチオ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、フェニルアミノ、 N -メチル- N -フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、アセチルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、アセチル、アミノカルボニル及びベンゾチエニルメチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0083】

R^{1-3} における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、 N -メチル- N -フェニルアミノ、モルホリニル、アセチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニル；特に、クロロ、ブロモ、メチル、フェニルアミノ、 N -メチル- N -フェニルアミノ、モルホリニル又はアセチルが挙げられる。

【0084】

R^{1 3} の特定の値は、水素、フェノキシメチル、フェニルチオメチル、アミノメチル、フェニルアミノメチル、N - メチル - N - フェニルアミノメチル、ピリジニルアミノメチル、ベンゾフリルカルボニルアミノメチル、フェニルスルホニルアミノメチル、ベンゾチエニルメチルアミノカルボニルメチル、ベンジル、クロロベンジル、プロモベンジル、ピロリジニルベンジル、モルホリニル - ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、フェニルプロピニル、ビフェニルメチル、フルオロビフェニルメチル、ジフルオロビフェニルメチル、クロロビフェニルメチル、ジクロロビフェニルメチル、プロモビフェニルメチル、シアノビフェニルメチル、メチルビフェニルメチル、(フルオロ)(メチル)ビフェニルメチル、ジメチルビフェニルメチル、ヒドロキシメチルビフェニルメチル、トリフルオロメチルビフェニルメチル、ビス(トリフルオロメチル)ビフェニルメチル、メトキシビフェニルメチル、ジメトキシビフェニルメチル、エトキシビフェニルメチル、メチレンジオキシビフェニルメチル、トリフルオロメトキシビフェニルメチル、フェノキシビフェニルメチル、メチルチオビフェニルメチル、アミノビフェニルメチル、アセチルアミノビフェニルメチル、メチルスルホニルアミノビフェニルメチル、アセチルビフェニルメチル、アミノカルボニルビフェニルメチル、ナフチルフェニルメチル、インドリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルメチル、ピペリジニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニルカルボニル、ベンゾチエニルメチル、インドリルメチル、メチルインドリルメチル、ヒドロキシインドリルメチル、ベンジルオキシインドリルメチル、アセチルインドリルメチル、メチルスルホニルオキシインドリルメチル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ベンゾトリアゾリルメチル、プロモピリジニルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、ベンゾフリルベンジル、チエニルベンジル、メチルチエニルベンジル、アセチルチエニルベンジル、ベンゾチエニルベンジル、フェニルスルホニルインドリルベンジル、ジメチルイソオキサゾリルベンジル、メチルピラゾリルベンジル、ベンジルピラゾリルベンジル、ピリジニルベンジル、フルオロピリジニルベンジル、クロロピリジニルベンジル、メトキシピリジニルベンジル、ピリミジニルベンジル及びフェニルピリジニルメチルを含む。

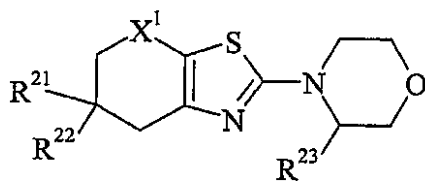
【0085】

R^{1 3} の一般的な値は、水素、フェニルアミノメチル、N - メチル - N - フェニルアミノメチル、ベンジル、クロロベンジル、プロモベンジル、モルホリニル - ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、インドリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルメチル、インドリルメチル、メチルインドリル - メチル及びアセチルインドリル - メチルを含む。

【0086】

本発明による新規な化合物の別のサブクラスは、式(IIB)：

【化5】



(IIB)

[式中、

- X^1 - は、上で定義されている通りであり、

R^{21} は、水素又は場合により置換されている C_{1-6} アルキルを表し、

R^{22} は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し；或いは

R^{21} 及び R^{22} は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキル又は C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は1つ又は複数の置換基で場合により置換されていてもよく；

10

R^{23} は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、アリール (C_{2-6}) アルケニル、アリール (C_{2-6}) アルキニル、ビアリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール - アリール (C_{1-6}) アルキル又はアリール - ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表す] の化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及び溶媒和物により表される。

【0087】

又、本発明は、上で表される式 (IIB) の化合物 (ここで、

20

R^{23} は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表し、

- X^1 -、 R^{21} 及び R^{22} は、上で定義されている通りである)、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を提供する。

【0088】

上記式 (IIB) の化合物における R^{21} 及び/又は R^{22} 及び/又は R^{23} が場合により置換されていると言われる場合、この基は非置換であってもよく、又は1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい。一般に、 R^{21} 及び/又は R^{22} 及び/又は R^{23} は、非置換であるか又は1つ若しくは2つの置換基で置換される。適切には、 R^{21} 及び/又は R^{22} 及び/又は R^{23} は、非置換であり又は一置換される。

30

【0089】

適切には、 R^{21} は、水素又は非置換 C_{1-6} アルキルを表す。

【0090】

適切には、 R^{22} は、水素；又は、1つ若しくは複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールを表す。

【0091】

R^{21} 及び/又は R^{22} における一般的な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 C_{2-6} アルキルカルボニル、カルボキシ、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル及びジ (C_{1-6}) アルキルアミノスルホニル；特に、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-6} アルキルチオが挙げられる。

40

【0092】

50

$R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 2}$ における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニル；特に、クロロ、メトキシ又はメチルチオが挙げられる。

【0093】

$R^{2\ 1}$ の一般的な値は、水素及びメチルを含む。1つの実施形態では、 $R^{2\ 1}$ は水素である。別の実施形態では、 $R^{2\ 1}$ はメチルである。

10

【0094】

$R^{2\ 2}$ の一般的な値は、水素、メチル、*n*-プロピル、イソプロピル、フェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、メチルチオフェニル及びフリルを含む。 $R^{2\ 2}$ の特定の値はメチルである。

【0095】

或いは又、 $R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 2}$ は、場合により置換されているスピロ結合を一緒になって形成してもよい。したがって、 $R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 2}$ は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキル若しくは C_{3-7} ヘテロシクロアルキルを表し、そのいずれかの基は、非置換であってもよく、又は1つ若しくは複数、一般には1つ若しくは2つの置換基で置換されていてもよい。この文脈においては、 $R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 2}$ は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されているシクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジン又はピペリジン環、特にシクロペンチル又はシクロヘキシルを適切に表してもよい。

20

【0096】

一般に、 $R^{2\ 3}$ は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、アリール (C_{1-6}) アルキル、アリール (C_{2-6}) アルキニル、ビアリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール-アリール (C_{1-6}) アルキル又はアリール-ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表す。

30

【0097】

適切には、 $R^{2\ 3}$ は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、アリール (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキル又はヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルを表す。

【0098】

代表的な実施形態では、 $R^{2\ 3}$ は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、アリール (C_{1-6}) アルキル、ビアリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル又はヘテロアリール-アリール (C_{1-6}) アルキルを表す。好ましくは、 $R^{2\ 3}$ は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、メチル、アリールメチル、ビアリールメチル、ヘテロアリールメチル又はヘテロアリール-アリールメチルを表す。

40

【0099】

特定の実施形態では、 $R^{2\ 3}$ は、置換又は非置換インドリル (C_{1-6}) アルキルを表す。都合良く、 $R^{2\ 3}$ は置換又は非置換インドリルメチルを表す。

【0100】

例示的には、 $R^{2\ 3}$ は、1つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、メチル、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、フェニルプロピニル、ピフェニルメチル、ナフチルフェニルメチル、インドリニルメチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルメチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニルメチル、ピペリ

50

ジニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニルカルボニル、ベンゾチエニルメチル、インドリルメチル、ピロロ[2, 3-b]-ピリジニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ベンゾトリアゾリルメチル、ピリジニルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、ベンゾフリルベンジル、チエニルベンジル、ベンゾチエニルベンジル、インドリルベンジル、イソオキサゾリルベンジル、ピラゾリルベンジル、ピリジニルベンジル、ピリミジニルベンジル又はフェニルピリジニルメチルを表す。

【0101】

R²³における適当な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、トリフルオロメチル、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリーロキシ、アリール(C₁₋₆)アルコキシ、メチレンジオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、アリールチオ、C₁₋₆アルキルスルホニル、アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、フェニルアミノ、[(C₁₋₆)アルキル](フェニル)アミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、C₂₋₆アルキルカルボニルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、C₂₋₆アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ホルミル、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂₋₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル、ベンゾチエニルメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル及びジ(C₁₋₆)アルキルアミノスルホニルが挙げられる。

【0102】

R²³における適当な置換基の選択例としては、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、トリフルオロメチル、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリーロキシ、アリール(C₁₋₆)アルコキシ、メチレンジオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、アリールチオ、アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ、アミノ、フェニルアミノ、[(C₁₋₆)アルキル](フェニル)アミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、C₂₋₆アルキルカルボニルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C₂₋₆アルキルカルボニル、アミノカルボニル及びベンゾチエニルメチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0103】

R²³における一般的な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリーロキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、フェニルアミノ、[(C₁₋₆)アルキル](フェニル)アミノ、モルホリニル、C₂₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₂₋₆アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂₋₆アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂₋₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル及びジ(C₁₋₆)アルキルアミノスルホニル；特に、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、フェニルアミノ、[(C₁₋₆)アルキル](フェニル)アミノ、モルホリニル又はC₂₋₆アルキルカルボニルが挙げられる。

【0104】

R²³における代表的な置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、ベンジロキシ

シ、メチレンジオキシ、メチルチオ、フェニルチオ、メチルスルホニル、フェニルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、N - メチル - N - フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、アセチルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ベンゾチエニルメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルが挙げられる。

【 0 1 0 5 】

R^{2 3}における代表的な置換基の選択例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メチレンジオキシ、メチルチオ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、フェニルアミノ、N - メチル - N - フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、アセチルアミノ、ベンゾフリルカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、アセチル、アミノカルボニル及びベンゾチエニルメチルアミノカルボニルが挙げられる。

【 0 1 0 6 】

R^{2 3}における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、N - メチル - N - フェニルアミノ、モルホリニル、アセチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニル；特に、クロロ、ブロモ、メチル、フェニルアミノ、N - メチル - N - フェニルアミノ、モルホリニル又はアセチルが挙げられる。

【 0 1 0 7 】

R^{2 3}の特定の値は、フェノキシメチル、フェニルチオメチル、アミノメチル、フェニルアミノメチル、N - メチル - N - フェニルアミノメチル、ピリジニルアミノメチル、ベンゾフリルカルボニルアミノメチル、フェニルスルホニルアミノメチル、ベンゾチエニルメチルアミノカルボニルメチル、ベンジル、クロロベンジル、ブロモベンジル、ピロリジニルベンジル、モルホリニル - ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、フェニルプロピニル、ピフェニルメチル、フルオロピフェニルメチル、ジフルオロピフェニルメチル、クロロピフェニルメチル、ジクロロピフェニルメチル、ブロモピフェニルメチル、シアノピフェニルメチル、メチルピフェニルメチル、(フルオロ)(メチル)ピフェニルメチル、ジメチルピフェニルメチル、ヒドロキシメチルピフェニルメチル、トリフルオロメチルピフェニルメチル、ビス(トリフルオロメチル)ピフェニルメチル、メトキシピフェニルメチル、ジメトキシピフェニルメチル、エトキシピフェニルメチル、メチレンジオキシピフェニルメチル、トリフルオロメトキシピフェニルメチル、フェノキシピフェニルメチル、メチルチオピフェニルメチル、アミノピフェニルメチル、アセチルアミノピフェニルメチル、メチルスルホニルアミノピフェニルメチル、アセチルピフェニルメチル、アミノカルボニルピフェニルメチル、ナフチルフェニルメチル、インドリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルメチル、ピペリジニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニルカルボニル、ベンゾチエニルメチル、インドリルメチル、メチルインドリルメチル、ヒドロキシインドリルメチル、ベンジルオキシインドリルメチル、アセチルインドリルメチル、メチルスルホニルオキシ

10

20

30

40

50

インドリルメチル、ピロロ[2,3-b]ピリジニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ベンゾトリアゾリルメチル、プロモピリジニルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、ベンゾフリルベンジル、チエニルベンジル、メチルチエニルベンジル、アセチルチエニルベンジル、ベンゾチエニルベンジル、フェニルスルホニルインドリルベンジル、ジメチルイソオキサゾリルベンジル、メチルピラゾリルベンジル、ベンジルピラゾリルベンジル、ピリジニルベンジル、フルオロピリジニルベンジル、クロロピリジニルベンジル、メトキシピリジニルベンジル、ピリミジニルベンジル及びフェニルピリジニルメチルを含む。

【0108】

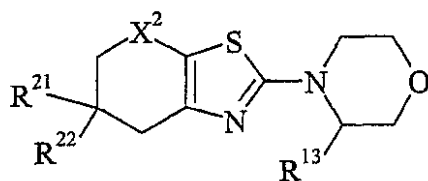
R²³の一般的な値は、フェニルアミノメチル、N-メチル-N-フェニルアミノメチル、ベンジル、クロロベンジル、プロモベンジル、モルホリニル-ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、インドリニルメチル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルメチル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニルメチル、インドリルメチル、メチルインドリル-メチル及びアセチルインドリル-メチルを含む。

10

【0109】

本発明による新規な化合物の更なるサブクラスは、式(II C)：

【化6】



20

(II C)

[式中、

- X² - は、上で定義されている式 (b)、(c)、(d)、(f)、(g) 又は (h) の基を表し、

30

R¹³ は、式 (I I A) に関して上で定義されている通りであり、

R²¹ 及び R²² は、式 (I I B) に関して上で定義されている通りである] の化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及び溶媒和物により表される。

【0110】

適切には、- X² - は、上で定義されている式 (b)、(c) 又は (d) の基を表す。

【0111】

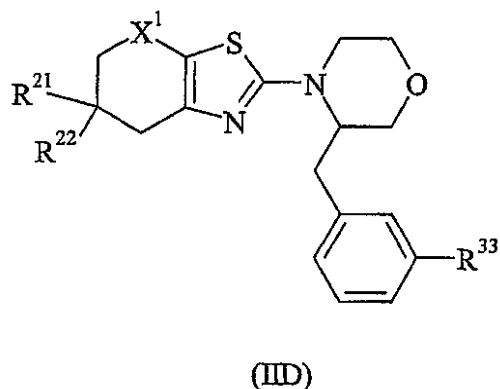
1つの実施形態では、- X² - は、式 (b) の基を表す。別の実施形態では、- X² - は、式 (c) の基を表す。更なる実施形態では、- X² - は、式 (d) の基を表す。なお更なる実施形態では、- X² - は、式 (f) の基を表す。なお更なる実施形態では、- X² - は、式 (g) の基を表す。更なる実施形態では、- X² - は、式 (h) の基を表す。

40

【0112】

式 (I I B) の化合物の1つの特定のサブグループは、式 (I I D)、

【化 7】



10

[式中、

- X^1 -、 R^{21} 及び R^{22} は、上で定義されている通りであり、

R^{33} は、アリール又はヘテロアリールを表し、いずれかの基は 1 つ又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい] の化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及び溶媒和物により表される。

【 0 1 1 3 】

1 つの実施形態では、 R^{33} は、非置換又は置換アリールを表す。別の実施形態では、 R^{33} は、非置換又は置換ヘテロアリールを表す。

20

【 0 1 1 4 】

例示的には、 R^{33} は、1 つ又は複数の置換基でいずれも場合により置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル又はピリミジニルを表す。

【 0 1 1 5 】

R^{33} における適当な置換基の選択例としては、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、アリールスルホニル、アミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{2-6} アルキルカルボニル及びアミノカルボニルが挙げられる。

30

【 0 1 1 6 】

R^{33} における代表的な置換基の選択例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチレンジオキシ、メチルチオ、フェニルスルホニル、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチル及びアミノカルボニルが挙げられる。

【 0 1 1 7 】

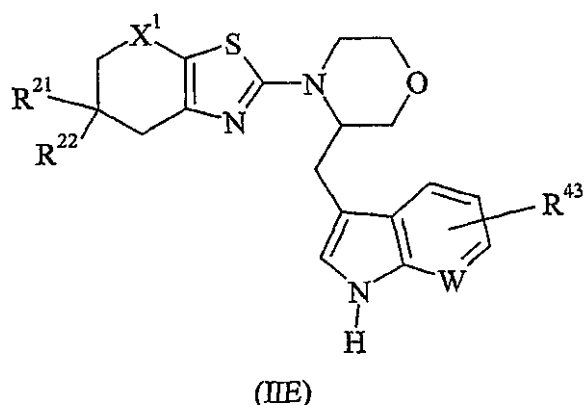
R^{33} の特定の値は、フェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ブロモフェニル、シアノフェニル、メチルフェニル、(フルオロ)(メチル)フェニル、ジメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ビス(トリフルオロメチル)-フェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、エトキシフェニル、メチレンジオキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、フェノキシフェニル、メチルチオフェニル、アミノフェニル、アセチルアミノフェニル、メチルスルホニルアミノフェニル、アセチルフェニル、アミノカルボニルフェニル、ナフチル、ベンゾフリル、チエニル、メチルチエニル、アセチルチエニル、ベンゾチエニル、フェニルスルホニルインドリル、ジメチルイソキサゾリル、メチルピラゾリル、ベンジルピラゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、クロロピリジニル、メトキシピリジニル及びピリミジニルベンジルを含む。

40

【 0 1 1 8 】

50

式 (I I B) の化合物別の特定のサブグループは、式 (I I E) 、
【化 8 】



10

[式中、

- X¹ -、R²¹ 及び R²² は、上で定義されている通りであり、

W は、CH 又は N を表し、

R⁴³ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ (C₁ ~ 6) アルキル、トリフルオロメチル、アリール (C₁ ~ 6) アルキル、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アリールオキシ、アリール (C₁ ~ 6) アルコキシ、C₁ ~ 6 アルキルチオ、アリールスルホニル、C₁ ~ 6 アルキルスルホニルオキシ、アミノ、C₂ ~ 6 アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ 6 アルキルスルホニルアミノ、C₂ ~ 6 アルキルカルボニル又はアミノカルボニルを表す] の化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及び溶媒和物により表される。

20

【 0 1 1 9 】

好ましい実施形態では、W は CH である。別の実施形態では、W は N である。

【 0 1 2 0 】

R⁴³ の適切な値は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、アリール (C₁ ~ 6) アルコキシ及び C₁ ~ 6 アルキルスルホニルオキシを含む。

30

【 0 1 2 1 】

R⁴³ の特定の値は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、フェニルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチル及びアミノカルボニル；特に、水素、メチル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ又はメチルスルホニルオキシを含む。

【 0 1 2 2 】

R⁴³ の特定の値は水素である。

【 0 1 2 3 】

本発明に関わる特定の新規な化合物としては、添付の実施例 1 ~ 5、7 ~ 42、45 ~ 47、49、50、及び 51 ~ 158 でその調製が記載されているそれぞれの化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及び溶媒和物が挙げられる。

40

【 0 1 2 4 】

又、本発明は、1 つ又は複数の薬剤として許容される担体と一緒に、上述の本発明に関わる新規な化合物、又は薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和物を含む薬剤組成物を提供する。

【 0 1 2 5 】

本発明による薬剤組成物は、経口、舌下、腸管外、鼻内、局所、点眼若しくは直腸投与に適した形態、又は吸入若しくは通気による投与に適した形態であってもよい。

50

【 0 1 2 6 】

経口投与に対しては、薬剤組成物は、薬剤として許容される賦形剤、例えば、結合剤（例えば、予めゼラチン化されたトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース又はリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）；崩壊剤（例えば、かたくり粉又はグリコール酸ナトリウム）；又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）等で通常の方法により調製される、例えば、錠剤、トローチ剤又はカプセルの形態であることができる。錠剤は、当該技術分野で公知の方法により被覆されてもよい。経口投与のための液体製剤は、例えば、溶液、シロップ若しくは懸濁液の形態であってもよく、又はこれらは、使用前に水又はその他の適当なビヒクルとの構成のための乾燥生成物として存在してもよい。その様な液体製剤は、例えば、懸濁剤、乳化剤、非水性ビヒクル又は防腐剤等の薬剤として許容される添加剤と一緒に通常の方法により調製されてもよい。又、製剤は、必要に応じて緩衝塩、芳香剤、着色剤又は甘味剤を含んでもよい。

10

【 0 1 2 7 】

経口投与のための製剤は、活性成分の一定の放出を与えるために適切に製剤化されてもよい。

【 0 1 2 8 】

舌下投与のためには、組成物は、通常の方法で製剤化された錠剤又はトローチ剤の形態であってもよい。

20

【 0 1 2 9 】

式（Ⅰ）の化合物は、注射による、例えば、ボーラス注射又は注入による腸管外投与のために製剤化されてもよい。注射のための製剤は、単位剤形、例えば、ガラスアンプル又は複数投与量容器、例えば、ガラスバイアルで存在してもよい。注射用組成物は、油性又は水性ビヒクルにおける懸濁液、溶液又はエマルション等の形態であってもよく、懸濁剤、安定剤、保存剤及び／又は分散剤等の製剤化剤を含んでもよい。或いは又、活性成分は、使用前に適当なビヒクル例えば、無菌の発熱物質なしの水との構成のための粉末形態であってもよい。

【 0 1 3 0 】

上述の製剤に加えて、式（Ⅰ）の化合物は、又、デポー製剤として製剤化されてもよい。その様な長期作用製剤は、移植により又は筋肉注射により投与されてもよい。

30

【 0 1 3 1 】

鼻内投与のため又は吸入による投与のために、本発明による化合物は、適当な推進薬、例えば、ジクロロジフルオロメタン、フルオロトリクロロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素若しくはその他の適当なガス又はガスの混合物の使用を伴い、加圧バック又は噴霧器用のエアロゾル噴霧提示の形態で都合良く送達されてもよい。

【 0 1 3 2 】

組成物は、必要であれば、活性剤を含む１つ又は複数の単位剤形を含んでもよいバック又は調剤装置において存在してもよい。バック又は調剤装置には投与の指示書が添付されてもよい。

40

【 0 1 3 3 】

局所投与に対しては、本発明による化合物は、１つ又は複数の担体として許容される担体に懸濁又は溶解した活性成分を含む適当な軟膏に都合良く製剤化されてもよい。特定の担体としては、例えば、鉱油、液体石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化ワックス及び水が挙げられる。或いは又、本発明による化合物は、１つ又は複数の担体として許容される担体に懸濁又は溶解した活性成分を含む適当なローションに都合良く製剤化されてもよい。特定の担体としては、例えば、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート 60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、ベンジルアルコール、2 - オクチルドデカノール及び水が挙げられる。

【 0 1 3 4 】

50

点眼投与のためには、本発明による化合物は、防腐剤、例えば、殺菌剤又は抗真菌剤等、例えば、フェニル硝酸第二水銀、塩化ベンジルアルコニウム又は酢酸クロロヘキシジンを含有してしなくてもよい、等張にして、pH - 調整した無菌生理食塩水に懸濁された微小イオン化懸濁液として都合良く製剤化されてもよい。或いは又、点眼投与のためには、化合物は、ペトロラタム等の軟膏に製剤化されてもよい。

【 0 1 3 5 】

直腸投与のためには、本発明による化合物は、座薬として都合良く製剤化されてもよい。これらは、活性成分を、室温では固体であるが、直腸温度では液体で、活性成分を放出するために直腸で融ける適当な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。その様な材料としては、ココアバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが挙げられる。

10

【 0 1 3 6 】

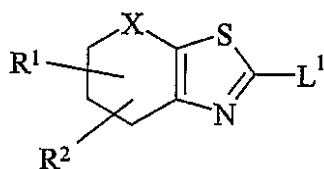
特定の状態の予防又は治療のために必要とされる本発明の化合物の量は、選択された化合物及び治療を受ける患者の状態に依存する。然しながら、一般には、1日の投与量は、経口又は舌下投与に対しては約 $10 \text{ ng/kg} \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 、一般には $100 \text{ ng/kg} \sim 100 \text{ mg/kg}$ 、例えば、約 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 40 \text{ mg/kg}$ 体重、腸管外投与に対しては、約 $10 \text{ ng/kg} \sim 50 \text{ mg/kg}$ 体重、及び鼻内投与又は吸入若しくは通気投与に対して、約 $0.05 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$ 、例えば、約 $0.5 \text{ mg} \sim 1000 \text{ g}$ の範囲であつてもよい。

【 0 1 3 7 】

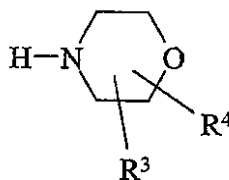
20

上記式 (I) の化合物は、式 (I I I) の化合物と式 (I V) の化合物：

【 化 9 】



(III)



(IV)

30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び X は、上で定義されている通りであり、 L^1 は、適当な脱離基を表す] とを反応させることを含む方法により調製されてもよい。

【 0 1 3 8 】

脱離基 L^1 は、一般にハロゲン原子、例えば、ブromoである。

【 0 1 3 9 】

反応は、適当な溶媒、例えば、イソプロパノール等の低級アルコール又はテトラヒドロフラン等の環状エーテルにおいて昇温で、一般には塩基性条件下で、例えば、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下で都合良く行われる。

【 0 1 4 0 】

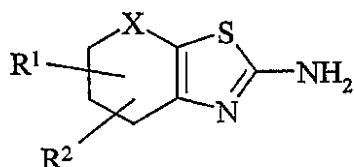
40

或いは又、反応は、無機酸、例えば、濃塩酸の触媒量の存在下で、2 - エトキシエタノール等の溶媒中で昇温で行われてもよい。

【 0 1 4 1 】

L^1 がブromoである上記式 (I I I) の中間体は、ジアゾ化 / 臭素化により、式 (V)：

【化 1 0】



(V)

10

[式中、 R^1 、 R^2 及び X は、上で定義されている通りである] の化合物から調製されてもよい。

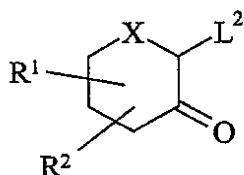
【 0 1 4 2】

反応は、適当な溶媒、例えばアセトニトリル中で、化合物 (V) を *tert*-亜硝酸ブチル及び臭化銅 (II) と一緒に撹拌することにより都合良く行われる。

【 0 1 4 3】

上記式 (V) の中間体は、チオ尿素と、式 (VI) :

【化 1 1】



(VI)

20

[式中、 R^1 、 R^2 及び X は、上で定義されている通りであり、 L^2 は、適当な脱離基を表す] の化合物とを反応させることにより調製されてもよい。

【 0 1 4 4】

脱離基 L^2 は、一般にハロゲン原子、例えば、ブromoである。

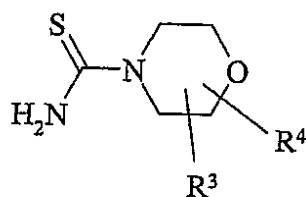
【 0 1 4 5】

反応は、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン等の環状エーテル中で高温で、一般には塩基性条件下で、例えば、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下で都合良く行われる。

【 0 1 4 6】

別の方法では、式 (I) の化合物は、上で定義されている式 (VI) の化合物と、式 (VII) :

【化 1 2】



(VII)

40

[式中、 R^3 及び R^4 は、上で定義されている通りである] の化合物とを、チオ尿素及び

50

化合物 (V I) との間の反応に対して上で言及された条件と類似の条件下で反応させることを含む方法により調製されてもよい。

【0147】

これらが市販されていない場合は、式 (I V)、(V I) 及び (V I I) の出発物質は、添付の実施例で言及されている方法に類似の方法、又は当該技術分野で公知の標準方法により調製されてもよい。

【0148】

任意の上記方法から最初に得られる式 (I) の任意の化合物は、適切な場合には、続いて、当該技術分野で公知の方法により、式 (I) の更なる化合物へ精緻化されてもよい。例えば、式 (I A) の化合物は、ローエッソン試薬 (Lawesson's Reagent) (即ち、2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジチア - 2, 4 - ジホスフェタン - 2, 4 - ジスルフィド) での処理により、相当する式 (I B) の化合物に転換されてもよい。同様に、式 (I E) の化合物は、ローエッソン試薬での処理により、相当する式 (I F) の化合物に転換されてもよい。式 (I A) の化合物は、式 $H_2N - OR^5$ のヒドロキシルアミン誘導体での処理により、相当する式 (I C) の化合物へ転換されてもよい。式 (I A) の化合物は、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤での処理により、相当する式 (I D) の化合物へ転換されてもよい。式 (I A) の化合物は、一般には高温で ギ酸 の存在下で、ヒドロキシルアミン - O - スルホン酸での処理により、相当する式 (I G) の化合物へ転換されてもよい。式 (I A) の化合物は、ヒドラジン水和物での処理により、相当する式 (I H) の化合物へ転換されてもよい。式 (I C) の化合物は、一般には高温でピリジンの存在下で、p - トルエンスルホニルクロリドでの処理により、相当する式 (I E) の化合物へ転換されてもよい。R¹ が水素である式 (I A) の化合物は、強塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミドの存在下で、ハロゲン化メチル、例えば、ヨードメタンでの処理により、R¹ がメチルである相当する化合物へ転換されてもよい。

【0149】

R³ が、ブromo等のハロゲン原子によりアリール部分を置換されているアリール (C₁ - C₆) アルキルを表す式 (I) の化合物は、触媒の存在下で、それぞれにアリール又はヘテロアリールボロン酸での処理により、R³ が、ビアリール (C₁ - C₆) アルキル又はヘテロアリール - アリール (C₁ - C₆) アルキルを表す相当する化合物へ転換されてもよい。同様に、R³ が、ブromo等のハロゲン原子によりヘテロアリール部分を置換されているヘテロアリール (C₁ - C₆) アルキルを表す式 (I) の化合物は、触媒の存在下で、アリールボロン酸での処理により、R³ が、アリール - ヘテロアリール (C₁ - C₆) アルキルを表す相当する化合物へ転換されてもよい。触媒は、一般に遷移金属触媒であってもよい。適当な触媒は、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) であり、この場合は、転換は、1, 2 - ジメトキシエタン又は 1, 4 - ジオキサン等の不活性溶媒中で、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等の塩基の存在下で高温で都合良く行われてもよい。或いは又、触媒は酢酸パラジウム (II) であってもよく、この場合は、転換は、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル及びリン酸カリウムの存在下で高温で都合良く行われてもよい。

【0150】

R³ が、ヒドロキシメチルを表す式 (I) の化合物は、(i) トリエチルアミンの存在下で、塩化オキサリル及びジメチルスルホキシドでの処理によるヒドロキシメチル誘導体のスワーン酸化 (Swern oxidation); 及び (ii) シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下で、適当なアミン、例えば、アニリン、N - メチルアニリン、3 - アミノピリジン、インドリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン又は 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンでの処理により得られるホルミル誘導体の還元的アミノ化、を含む 2 段階方法により、R³ が、置換されたアミノメチル部分、例えば、フェニルアミノメチル、N - メチル - N - フェニルアミノメチル、ピリジン - 3 - イルアミノメチル、インドリン - 1 - イルメチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 -

イルメチル又は 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イルメチルを表す、相当する化合物に転換されてもよい。

【 0 1 5 1 】

R^3 がヒドロキシメチルを表す式 (I) の化合物は、(i) 過マンガン酸カリウムでの処理によるヒドロキシメチル部分の酸化、及び (i i) 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、又は O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U) 等の縮合剤の存在下で、適当なアミン、例えば、ピペリジン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、6 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン又は 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリンで得られるカルボキシ誘導体の反応、を含む 2 段階方法により、 R^3 が、場合により置換されている $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキルカルボニル部分、例えば、ピペリジン - 1 - イルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イルカルボニル、6 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イルカルボニル、6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イルカルボニル又は 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イルカルボニルを表す、相当する化合物に転換されてもよい。

【 0 1 5 2 】

R^3 がクロロで置換されたフェニル部分を含む式 (I) の化合物は、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) ビフェニル及びナトリウム t e r t - ブトキシドの存在下でモルホリンでの処理により、フェニル環がモルホリン - 4 - イルで置換されている、相当する化合物に転換されてもよい。 R^3 がブromoで置換されたフェニル部分を含む式 (I) の化合物は、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル及び炭酸カリウム等の塩基の存在下でピロリジンでの処理により、フェニル環がピロリジン - 1 - イルで置換されている相当する化合物に転換されてもよい。 R^3 がインドール部分を含む式 (I) の化合物は、水素化ナトリウム等の強塩基の存在下で、ハロゲン化メチル、例えば、ヨードメタンでの処理により、インドール環上でメチル化されてもよい。 R^3 がインドール部分を含む式 (I) の化合物は、一般に、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下で、無水酢酸及び 4 - ジメチルアミノ - ピリジンでの処理により、インドール環上でアセチル化されてもよい。 R^3 がインドリン部分を含む式 (I) の化合物は、二酸化マンガン等の酸化剤での処理により、 R^3 がインドール部分を含む相当する化合物に転換されてもよい。 R^3 がヒドロキシ置換基を含む式 (I) の化合物は、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニルハライド、例えば、メタンスルホニルクロリドでの処理により、 R^3 が $C_1 - 6$ アルキルスルホニルオキシ置換基、例えば、メチルスルホニルオキシを含む相当する化合物に転換されてもよい。 R^3 がアミノ (- N H ₂) 又はカルボキシ (- C O ₂ H) 部分を含む式 (I) の化合物は、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U) の存在下で、一般には N, N - ジメチルホルムアミド等の両性非プロトン性溶媒中で、それぞれに、カルボキシ又はアミノ基を含む化合物での処理により、アミド部分 (それぞれ、- N H C O - 又は - C O N H -) を含む相当する化合物に転換されてもよい。 R^3 がアミノ置換基を含む式 (I) の化合物は、アリアルスルホニルハライド、例えば、ベンゼンスルホニルクロリドでの処理により、 R^3 がアリアルスルホニルアミノ置換基、例えば、フェニルスルホニルアミノを含む相当する化合物に転換されてもよい。

【 0 1 5 3 】

生成物の混合物が、本発明による化合物の調製のための上述の任意の方法から得られる場合に、所望の生成物は、適当な溶媒系と共に、例えば、シリカ及び / 又はアルミナを利用する分離用 H P L C、又はカラムクロマトグラフィー等の通常の方法により適当な段階

でそれから分離することができる。

【0154】

本発明による化合物の調製のための上述の方法が立体異性体の混合物を生じる場合は、これらの異性体は通常の方法で分離されてもよい。特に、式(I)の化合物の特定の光学異性体を得ることが必要である場合は、光学異性体を分割するための任意の適当な通常の方法を使用して相当する光学異性体の混合物から製造されてもよい。したがって、例えば、ジアステレオマー誘導体、例えば塩は、式(I)の光学異性体、例えばラセミ化合物、及び適当なキラル化合物、例えば、キラル塩基との混合物の反応により製造されてもよい。次いで、ジアステレオマーは、任意の通常の方法、例えば、結晶化により分離され、所望の光学異性体は、例えば、ジアステレオマーが塩である場合には酸での処理により回収されてもよい。その他の分割方法では、式(I)のラセミ化合物は、キラルHPLCを使用して分離されてもよい。更に、必要であれば、特定の光学異性体は、上述の方法の1つで、適当なキラル中間体を使用して得られてもよい。或いは又、特定の光学異性体は、光学異性体特異的酵素生体内変換、例えば、エステラーゼを使用するエステル加水分解を行い、次いで、未反応のエステル対掌体から光学異性体として純粋に加水分解された酸のみを精製することにより得られてもよい。クロマトグラフィー、再結晶化及びその他の通常の分離方法は、又、本発明の特定の幾何異性体を得ることを必要とする場合に、中間体又は最終生成物で使用されてもよい。

10

【0155】

任意の上記の合成手順中では、任意の該当分子上の感応性基又は反応性基を保護することが必要であり及び/又は望ましい場合もある。これは、Protective Groups in Organic Chemistry、ed. J. F. W. McOmie、Plenum Press、1973年；及びT. W. Greene & P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、第3版、1999年に記載されている通常の保護基により達成されてもよい。保護基は、当該技術分野で公知の方法を利用して、任意の都合の良い後続の段階で除去されてもよい。

20

【0156】

以下の実施例は、本発明による化合物の調製を例示する。

【0157】

本発明に関わる化合物は、ヒトPI3K 及び/又はPI3K 及び/又はPI3K 及び/又はPI3K の活性を強力に阻害する。

30

【0158】

酵素阻害アッセイ

4つのクラス1・PI3キナーゼアイソフォーム(、 、 及び)の脂質キナーゼ活性を阻害する化合物の能力の測定は、製造業者の指示(Upstate)により、Grayら、Anal. Biochem.、2003年、313、234頁~245頁で説明されている様な市販の均質な時間分解蛍光アッセイを使用して行った。全てのアッセイは、2 μ MのATP及びアッセイの直線性の範囲内で生成物を発生することが知られている精製したクラス1・PI3キナーゼの濃度で行った。DMSO中の阻害剤の希釈液をアッセイに添加し、2%(v/v)DMSO単独(100%活性)の存在下で行ったアッセイと比較した。酵素活性を50%まで阻害するのに必要とされる阻害剤の濃度は、IC₅₀として引用される。

40

【0159】

上記アッセイでテストした結果、添付の実施例の化合物は、全て、ヒトPI3K 及び/又はPI3K 及び/又はPI3K 及び/又はPI3K の活性の阻害に対して、50 μ M又は、それより良好なIC₅₀値を有することが分かった。

【実施例】

【0160】

略語

50

| | | | |
|-------------------------------------|---|---|----|
| A c O H | - | 酢酸 | |
| E t O A c | - | 酢酸エチル | |
| E t ₂ O | - | ジエチルエーテル | |
| M e | - | メチル | |
| M e C N | - | アセトニトリル | |
| M e O H | - | メタノール | |
| D C M | - | ジクロロメタン | |
| D M S O | - | ジメチルスルホキシド | |
| I P A | - | イソプロパノール | |
| T H F | - | テトラヒドロフラン | 10 |
| D M A P | - | 4 - ジメチルアミノピリジン | |
| P h M e | - | トルエン | |
| P d ₂ d b a ₃ | - | トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) | |
| A c | - | アセチル | |
| d b a | - | ジベンジリデンアセトン | |
| N M M | - | N - メチルモルホリン | |
| B O C | - | t e r t - ブトキシカルボニル | |
| D M F | - | N , N - ジメチルホルムアミド | |
| E t O H | - | エタノール | |
| ⁱ P r | - | イソプロピル | 20 |
| ^t B u | - | t e r t - ブチル | |
| B I N A P | - | 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル | |
| D I P E A | - | N , N - ジイソプロピルエチルアミン | |
| S i O ₂ | - | シリカ | |
| T M E D A | - | N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミン | |
| H B T U | - | O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート | |
| r . t . | - | 室温 | |
| R T | - | 保持時間 | |
| c o n c . | - | 高濃度の | 30 |
| s a t . | - | 飽和 | |
| h | - | 時間 | |
| b r | - | 広幅 | |
| H P L C | - | 高速液体クロマトグラフィー | |
| L C M S | - | 液体クロマトグラフ質量分析計 | |
| E S + | - | エレクトロスプレー陽イオン化 | |

【 0 1 6 1 】

分析条件

3 0 0 M H z 又は 4 0 0 M H z の何れかで全ての N M R を得た。

アドバンスケミカルデベロップメント (A d v a n c e d C h e m i c a l D e v e l o p m e n t) 社、トロント、カナダより供給された A C D ラブスネーム (L a b s N a m e) (パージョン 7 . 0) を用いて、化合物を命名した。

キラルパック (C H I R A L P A K) A D 、 2 5 0 * 4 . 6 m m 、 1 0 μ m カラム ; 移動相 4 0 % I P A 、 6 0 % ヘプタン ; 流速 1 . 0 m l / 分 ; カラム温度 4 0 を用いる H P L C により、キラル純度を決定した。

実施例 8 5 ~ 1 4 1 はライブラリーとして調製し、最終純度は、L u n a C 1 8 、 4 . 6 m m 、 5 μ m カラム : 移動相 A : 9 9 . 9 % 水、0 . 1 % ギ酸 ; 移動相 B ; 9 9 . 9 % M e C N 、 0 . 1 % ギ酸を用いる L C M S により決定した。

濃度勾配プログラム (流速 6 . 5 m L / 分、カラム温度 3 5) :

| | | |
|----|-----|-----|
| 時間 | A % | B % |
|----|-----|-----|

10

20

30

40

50

| | | |
|---------|---------|---------|
| 0 . 0 0 | 9 5 . 0 | 5 . 0 |
| 4 . 4 0 | 5 . 0 | 9 5 . 0 |
| 5 . 3 0 | 5 . 0 | 9 5 . 0 |
| 5 . 3 2 | 9 5 . 0 | 5 . 0 |
| 6 . 5 0 | 9 5 . 0 | 5 . 0 |

【 0 1 6 2 】

Luna C18、21.2 mm、5 μ m カラム：移動相 A：90% 水、10% MeCN、0.1% 酢酸；移動相 B：90% MeCN、10% 水、0.1% 酢酸を用いて、pH 3.2 にて分取 LC を行った。

pH 3.2 方法での濃度勾配プログラム（流速 20 mL / 分、カラム温度 35 ）：

10

| 時間 | A % | B % |
|-----------|---------|---------|
| 0 . 0 0 | 9 5 . 0 | 5 . 0 |
| 1 1 . 0 0 | 5 . 0 | 9 5 . 0 |
| 1 1 . 5 0 | 9 5 . 0 | 5 . 0 |
| 1 2 . 0 0 | 9 5 . 0 | 5 . 0 |

【 0 1 6 3 】

空気又は湿気に敏感な試薬を含む全ての反応は、乾燥させた溶媒及びガラス器具を用いて窒素雰囲気下にて実施した。

【 0 1 6 4 】

（中間体 1）（方法 A）

20

2 - プロモシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン

シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン（1.12 g、10 mmol）の AcOH（20 mL）攪拌溶液に、室温で臭素（1.6 g、0.51 mL、10 mmol）を滴下添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで生成物を濾取した。沈殿物を Et₂O（100 mL）で 2 回洗浄し、次いで真空乾燥させると、表題化合物が淡黄褐色（buff）固体として定量的収率で得られ、これを更には精製せずに使用した。LCMS（ES+）190.9（M+H）⁺。

【 0 1 6 5 】

（中間体 2）

2 - プロモ - 5, 5 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン

30

5, 5 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン（1.4 g、10 mmol）の AcOH（20 mL）攪拌溶液に、室温で臭素（1.6 g、0.51 mL、10 mmol）を滴下添加した。方法 A に従って反応を実施すると、表題化合物が薄茶褐色（light brown）固体として定量的収率で得られ、これを更には精製せずに使用した。LCMS（ES+）218.9（M+H）⁺。

【 0 1 6 6 】

（中間体 3）

2 - プロモ - 5 - イソプロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン

5 - イソプロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン（2 g、12.9 mmol）の AcOH（20 mL）攪拌溶液に、室温で臭素（2.06 g、0.66 mL、12.9 mmol）を滴下添加した。次いで方法 A に従って反応を実施すると、表題化合物（2.91 g、96%）が白色固体として得られた。

40

【 化 1 3 】

δ_H (DMSO-d₆) 2.55-2.48 (4H, m), 2.38-2.32 (1H, m), 1.91-1.82

(1H, m), 1.79-1.54 (1H, m), 0.87 (6H, d, J 6.7 Hz). LCMS (ES+) 234.9 (M+H)⁺.

【 0 1 6 7 】

（中間体 4）

2 - プロモ - 5 - プロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン

50

5 - プロピルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (1.54 g、10 mmol) の AcOH (20 mL) 攪拌溶液に、室温で臭素 (1.6 g、0.51 mL、1 mmol) を滴下添加した。方法 A に従って反応を実施すると、表題化合物が薄茶褐色固体として定量的収率で得られ、これを更には精製せずに使用した。LCMS (ES+) 232.9 (M+H)⁺。

【0168】

(中間体 5)

2 - プロモ - 5 - フェニルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン

5 - フェニルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (1.88 g、10 mmol) の AcOH (20 mL) 攪拌溶液に、室温で臭素 (1.6 g、0.51 mL、1 mmol) を滴下添加した。方法 A に従って反応を実施すると、表題化合物が薄茶褐色固体として定量的収率で得られ、これを更には精製せずに使用した。LCMS (ES+) 266.8 (M+H)⁺。

【0169】

(中間体 6)

2 - プロモ - 5 - (4 - クロロフェニル)シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン

5 - (4 - クロロフェニル)シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (5 g、22.6 mmol) の AcOH (40 mL) 攪拌溶液に、室温で臭素 (3.61 g、1.15 mL、22.6 mmol) を滴下添加した。次いで方法 A に従って反応を実施すると、表題化合物 (2.0 g、66%) が白色固体として得られた。

【化 14】

δ_H (DMSO-d₆) 7.38 (4H, m), 3.41-3.38 (1H, m),

2.97-2.85 (2H, m), 2.67 (2H, dd, *J* 16.4 及び 4.2 Hz), 2.50 (1H, bs).

【0170】

(中間体 7)

2 - プロモ - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン

4, 4 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (1.4 g、10 mmol) の AcOH (20 mL) 攪拌溶液に、室温で臭素 (1.6 g、0.51 mL、1 mmol) を滴下添加した。方法 A に従って反応を実施すると、表題化合物が薄茶褐色固体として定量的収率で得られ、これを更には精製せずに使用した。LCMS (ES+) 218.9 (M+H)⁺。

【0171】

(中間体 8)

2 - プロモ - 5 - メチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン

5 - メチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (1.26 g、10 mmol) の AcOH (20 mL) 攪拌溶液に、室温で臭素 (1.6 g、0.51 mL、1 mmol) を滴下添加した。方法 A に従って反応を実施すると、表題化合物が薄茶褐色固体として定量的収率で得られ、これを更には精製せずに使用した。LCMS (ES+) 204.9 (M+H)⁺。

【0172】

(中間体 9)

2 - プロモ - 5 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン

5 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (5 g、22.6 mmol) の AcOH (40 mL) 攪拌溶液に、室温で臭素 (3.61 g、1.18 mL、22.6 mmol) を滴下添加した。次いで方法 A に従って反応を実施すると、表題化合物が白色固体として定量的収率で得られた。

【化 15】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.24 (2H, d, J 8.6 Hz),
6.87 (2H, d, J 8.6 Hz), 3.72 (3H, s), 3.31-3.21 (1H, m), 2.88-2.82 (2H, m), 2.77-2.62 (3H, m). LCMS (ES+) 296.9 (M+H)⁺.

【0173】

(中間体10)

2 - ブロモ - 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル] シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン
5 - [4 - (メチルチオ)フェニル] シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 . 08 g、
4 . 6 mmol) の AcOH (10 mL) 攪拌溶液に、室温で臭素 (0 . 74 g、0 . 2
3 mL、4 . 6 mmol) を滴下添加した。次いで方法 A に従って反応を実施すると、表
題化合物 (1 . 03 g、70%) が白色固体として得られた。LCMS (ES+) 314
. 9 (M+H)⁺。 10

【0174】

(中間体11)

2 - ブロモ - 5 - (2 - フリル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン
5 - (2 - フリル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 g、5 . 6 mmol) の THF
(50 mL) 攪拌溶液に、N - ブロモスクシンイミド (1 g、5 . 6 mmol) を加え
た。反応混合物を 85 ° に 12 時間加熱し、完結時に濾過した。濾液を真空濃縮すると、
表題化合物 (1 . 0 g、69%) が白色固体として得られた。LCMS (ES+) 256
. 8 (M+H)⁺。 20

【0175】

(中間体12)

3 - ブロモスピロ [5 , 5] ウンデカン - 2 , 4 - ジオン
スピロ [5 , 5] ウンデカン - 2 , 4 - ジオン (1 . 29 g、5 mmol) の AcOH
(10 mL) 攪拌溶液に、室温で臭素 (0 . 8 g、0 . 25 mL、5 mmol) を滴下添
加した。方法 A に従って反応を実施すると、表題化合物が薄茶褐色固体として定量的収率
で得られ、これを更には精製せずに使用した。LCMS (ES+) 258 . 9 (M+H)
⁺。 30

【0176】

(中間体13)

モルホリン - 4 - カルボチオアミド

1 , 1' - チオカルボニルジイミダゾール (10 . 0 g、56 . 1 mmol) の THF
(150 mL) 攪拌溶液に、モルホリン (4 . 24 g、4 . 2 mL、48 . 7 mmol)
を加えた。反応物を室温で 72 時間攪拌し、次いで真空濃縮して 30 mL にした。アンモ
ニア (60 mL、MeOH 中 2 . 0 M) を反応混合物に加え、次いでこれを封止したフラ
スコ中室温で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を Et₂O で洗浄すると、表題化
合物 (2 . 0 g、28%) が白色固体として得られた。

【化 16】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.46 (2H, bs), 3.80-3.60
(4H, m), 3.60-3.50 (4H, m).

【0177】

(中間体14)

2 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4
H) - オン

中間体 2 (12 g、60 mmol) の THF (200 mL) 攪拌溶液に、チオ尿素 (4
. 2 g、60 mmol) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (7 . 76 g、10 . 50

45 mL、60 mmol)を加えた。方法Bに従って反応を実施すると、表題化合物(8.6 g、73%)が黄色固体として得られた。

【化17】

δ_{H} (DMSO- d_6) 8.07 (2H, s), 2.59 (2H, s), 2.27 (2H, s), 1.05 (6H, s). LCMS (ES+) 197.0 (M+H)⁺.

【0178】

(中間体15)(方法C)

2-ブロモ-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン 10

中間体14(7 g、36 mmol)のMeCN(150 mL)攪拌溶液に、臭化銅(II)(8.7 g、39 mmol)及び亜硝酸tert-ブチル(5.1 g、49 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を10% HCl(100 mL)に注ぎ入れ、DCM(2×150 mL)で抽出した。有機フラクションをMgSO₄で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物(7.0 g、74%)が橙色固体として得られた。

【化18】

δ_{H}
(CDCl₃) 2.84 (2H, s), 2.41 (2H, s), 1.07 (6H, s). LCMS (ES+) 260.0 (M+H)⁺.

20

【0179】

(中間体16)(方法D)

(2R)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン-1-オール

(R)-トリプトファン(4.0 g、20 mmol)のTHF(100 mL)溶液に、0でボラン-ジメチルスルフィド錯体(5.9 mL、THF中10 M溶液、59 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を70に16時間加熱し、メタノール(10 mL)を0で加えることにより過剰のボランをクエンチした。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(120 mL)に溶解し、20% NaOH溶液(2×70 mL)で洗浄した。次いで有機層を2MのHCl水溶液(2×100 mL)に抽出した。次いで合わせた酸性水層を(固体のNaOHを加えて)pH14に塩基性化し、EtOAc(2×150 mL)で再抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(70 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物(3.5 g、92%)が白色固体として得られた。

30

【化19】

δ_{H} (MeOD- d_3) 7.46 (1H, d, *J* 7.9 Hz), 7.21 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 6.96 (3H, m), 3.79 (1H, dd, *J* 11.3及び3.6 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* 11.2及び6.2 Hz), 3.05 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.61 (1H, m).

40

注釈: MeOD中交換可能なプロトンは明確ではない。

【0180】

(中間体17)(方法E)

2-クロロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル]アセトアミド

中間体16(2 g、10 mmol)及びトリエチルアミン(1.32 g、1.8 mL、13 mmol)のTHF(120 mL)攪拌溶液に、0でクロロアセチルクロリド(1.36 g、0.92 mL、12 mmol)を滴下添加した。次いで反応混合物を室温で1 50

． 5 時間撹拌した後、水（ 5 m L ）を加えることによりクエンチした。反応混合物を E t O A c （ 1 2 0 m L ）で希釈し、水（ 1 0 0 m L ）で分配した。有機フラクションをブライン（ 1 0 0 m L ）で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物（ 2 . 4 g 、 9 0 % ）が固体として得られた。

【化 2 0】

δ_H (CDCl₃) 8.15 (1H, s), 7.59 (1H, d, *J* 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.11 (3H, m), 6.97 (1H, d, *J* 2.3 Hz), 4.19 (1H, m), 3.92 (2H, d, *J* 2.9 Hz), 3.59 (2H, m), 2.98 (2H, d, *J* 6.0 Hz), 2.52 (1H, br. s).

10

【 0 1 8 1】

（中間体 1 8）（方法 F）

（ 5 R ） - 5 - （ 1 H - インドール - 3 - イルメチル ） モルホリン - 3 - オン

中間体 1 7 （ 2 . 4 g 、 9 . 5 m m o l ）の T H F （ 1 0 0 m L ）撹拌溶液に、 0 で水素化ナトリウム（ 0 . 8 g 、油中 6 0 % 分散液、 1 9 m m o l ）を少しずつ加えた。次いで反応混合物を室温で 1 . 5 時間撹拌した後、氷を加えることによりクエンチした。次いで反応混合物を E t O A c （ 1 0 0 m L ）と水（ 1 0 0 m L ）との間で分配し、有機フラクションを M g S O ₄ で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物（ 1 . 8 g 、 8 2 % ）が固体として得られた。

20

【化 2 1】

δ_H (MeOD-*d*₃) 7.46 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.25 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 6.95 (3H, m), 3.99 (2H, s), 3.65 (2H, m), 3.52 (1H, m), 2.91 (2H, d, *J* 6.3 Hz).

交換可能なプロトンは観察されなかった。LCMS (ES+) 231 . 0 (M + H)⁺。

【 0 1 8 2】

（中間体 1 9）（方法 G）

3 - [（ 3 R ） - モルホリン - 3 - イルメチル] - 1 H - インドール

中間体 1 8 （ 1 . 8 g 、 7 . 8 m m o l ）の T H F （ 1 0 0 m L ）撹拌溶液に、 0 で L i A l H ₄ （ 1 g 、 2 7 m m o l ）を加えた。室温で終夜撹拌した後、N a ₂ C O ₃ 溶液（ 2 0 m L ）を滴下添加することにより反応混合物をクエンチした。セライト（登録商標）を通して得られた混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。得られた固体を P h M e に溶解し、真空下で蒸発させることにより溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー（S i O ₂、E t O A c - ヘキサン）により、表題化合物（ 1 . 5 g 、 8 9 % ）が固体として得られた。

【化 2 2】

δ_H (CDCl₃) 8.11 (1H, s), 7.55 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.11 (4H, m), 3.83 (1H, dd, *J* 10.9 及び 2.8 Hz), 3.71 (1H, dt, *J* 11.1 及び 2.2 Hz), 3.47 (1H, m), 3.24 (1H, t, *J* 9.8 Hz), 3.06 (1H, m), 2.78 (3H, m), 2.56 (1H, m), 1.92 (1H, br. s). LCMS (ES+) 217.0 (M+H)⁺.

40

【 0 1 8 3】

（中間体 2 0）

2 - アミノ - 3 - （ 2 - ナフチル ） プロパン - 1 - オール

方法 D に従って 3 - （ 2 - ナフチル ） アラニンから表題化合物を調製し、固体として 8

50

9 % 収率で単離した。

【化 2 3】

δ_{H} (CDCl_3) 7.68 (3H, d, J 8.9 Hz), 7.49 (1H, m), 7.31 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J 8.5 及び 1.5 Hz), 3.50 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.79 (3H, m), 2.52 (1H, m).

【0 1 8 4】

(中間体 2 1)

2 - クロロ - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ナフチルメチル) エチル] アセトアミド

方法 E に従って中間体 2 0 から表題化合物を調製し、油として 7 2 % 収率で単離した。

【化 2 4】

δ_{H} (CDCl_3) 7.75 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.29 (1H, m), 6.82 (1H, bs), 4.21 (1H, m), 3.93 (2H, d, J 5.1 Hz), 3.61 (2H, m), 2.99 (2H, dd, J 7.3 及び 1.7 Hz), 2.34 (1H, bs). LCMS (ES+) 277.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0 1 8 5】

(中間体 2 2)

5 - (2 - ナフチルメチル) モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 2 1 から表題化合物を調製し、油として 5 3 % 収率で単離した。

【化 2 5】

δ_{H} (CDCl_3) 7.72 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.36 (2H, m), 7.17 (1H, m), 6.83 (1H, bs), 4.07 (2H, s), 3.75 (1H, m), 3.54 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.81 (2H, m). LCMS (ES+) 242.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0 1 8 6】

(中間体 2 3)

3 - (2 - ナフチルメチル) モルホリン

方法 G に従って中間体 2 2 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 EtOAc) により精製した後、固体として 7 4 % 収率で単離した。

【化 2 6】

δ_{H} (CDCl_3) 7.71 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.36 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J 8.4 及び 1.7 Hz), 3.79 (1H, dd, J 10.9 及び 2.9 Hz), 3.70 (1H, dt, J 11.3 及び 2.4 Hz), 3.47 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.75 (3H, m), 2.56 (1H, m), 1.82 (1H, bs).

【0 1 8 7】

(中間体 2 4)

2 - アミノ - 3 - (1 - ナフチル) プロパン - 1 - オール

方法 D に従って 3 - (1 - ナフチル) アラニンから表題化合物を調製し、固体として 8 9 % 収率で単離した。

【化 2 7】

δ_{H} (CDCl_3) 7.94 (1H, d, J 7.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J 7.0 及び 2.5 Hz), 7.65 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.42 (2H, m), 7.31 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.65 (3H, bs).

【 0 1 8 8 】

(中間体 2 5)

2 - クロロ - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (1 - ナフチルメチル) エチル] アセトアミド
方法 E に従って中間体 2 4 から表題化合物を調製し、油として 9 2 % 収率で単離した。

10

【化 2 8】

δ_{H} (CDCl_3) 8.16 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.79 (1H, dd, J 8.0 及び 1.7 Hz), 7.69 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.45 (2H, m), 7.30 (2H, m), 6.88 (1H, bs), 4.27 (1H, m), 3.94 (2H, d, J 4.2 Hz), 3.61 (2H, m), 3.30 (2H, m), 2.10 (1H, bs). LCMS (ES+) 278.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【 0 1 8 9 】

(中間体 2 6)

5 - (1 - ナフチルメチル) モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 2 5 から表題化合物を調製し、黄色油として 4 4 % 収率で単離した。

20

【化 2 9】

δ_{H} (CDCl_3) 7.82 (1H, d, J 7.7 Hz), 7.72 (1H, d, J 7.3 Hz), 7.62 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.12-7.42 (4H, m), 6.73 (1H, bs), 3.97 (2H, d, J 5.0 Hz), 3.63 (2H, m), 3.41 (1H, m), 3.11 (2H, m).

30

【 0 1 9 0 】

(中間体 2 7)

3 - (1 - ナフチルメチル) モルホリン

方法 G に従って中間体 2 6 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、9 : 5 : 1 EtOAc / MeOH) により精製した後、黄色油として 6 4 % 収率で単離した。

【化 3 0】

δ_{H} (CDCl_3) 8.04 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.84 (1H, dd, J 7.6 及び 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J 7.9 Hz), 7.32-7.54 (4H, m), 3.87 (1H, dd, J 10.5 及び 2.2 Hz), 3.74 (1H, dt, J 11.0 及び 2.4 Hz), 3.54 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.71 (2H, m), 2.00 (1H, bs).

40

【 0 1 9 1 】

(中間体 2 8)

2 - アミノ - 4 - フェニルブタン - 1 - オール

方法 D に従って 2 - アミノ - 4 - フェニルブタン酸から表題化合物を調製し、固体として 9 4 % 収率で単離した。

50

【化 3 1】

 $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 7.21 (2H, m), 7.10

(3H, m), 3.53 (1H, dd, J 10.5 及び 3.9 Hz), 3.24 (1H, m), 2.81 (1H, bs), 2.65 (2H, m), 2.17 (3H, bs), 1.49-1.76 (2H, m).

【 0 1 9 2 】

(中間体 2 9)

2 - クロロ - N - [1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - フェニルプロピル] アセトアミド
方法 E に従って中間体 2 8 から表題化合物を調製し、固体として 8 7 % 収率で単離した。

10

【化 3 2】

 $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 7.24 (2H, m), 7.17 (3H, m), 6.59

(1H, bs), 3.97 (2H, d, J 0.8 Hz), 3.63 (2H, dq, J 11.1 及び 3.8 Hz), 2.63 (2H, m), 1.86 (4H, m). LCMS 242.1 (M+H)⁺.

【 0 1 9 3 】

(中間体 3 0)

5 - (2 - フェネチル) モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 2 9 から表題化合物を調製し、油として 5 1 % 収率で単離した。

20

【化 3 3】

 $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 6.95-7.09 (5H, m), 5.97 (1H, bs),

3.98 (3H, m), 3.65 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.44 (2H, m), 1.71 (2H, m). LCMS 206.0 (M+H)⁺.

30

【 0 1 9 4 】

(中間体 3 1)

3 - (2 - フェネチル) モルホリン

方法 G に従って中間体 3 0 から表題化合物を調製し、油として 7 1 % 収率で単離した。

【化 3 4】

 $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 7.21-7.32 (5H, m), 3.84 (2H, m),

3.52 (1H, dt, J 10.6 及び 3.3 Hz), 3.20 (1H, t, J 9.9 Hz), 2.94 (3H, m), 2.66 (2H, m), 1.76 (3H, m).

40

【 0 1 9 5 】

(中間体 3 2)

N - [(1 S) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロアセトアミド

方法 E に従って (2 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパン - 1 - オールから表題化合物を調製し、油として 8 6 % 収率で単離した。

【化 3 5】

δ_{H} (CDCl_3) 7.13 (5H, m),
6.92 (1H, bd, J 8.2 Hz), 4.13 (1H, m), 3.85 (2H, d, J 4.3 Hz), 3.51 (3H, m), 2.80 (2H, m).

【0 1 9 6】

(中間体 3 3)

(5 S) - 5 - ベンジルモルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 3 2 から表題化合物を調製し、油として 6 9 % 収率で単離した。

10

【化 3 6】

δ_{H} (CDCl_3) 7.27 (4H, m), 7.13 (1H, d, J 6.5 Hz),
5.86 (1H, bs), 4.10 (2H, d, J 2.2 Hz), 3.84 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.48 (1H, m), 2.82 (1H,
dd, J 13.5 及び 5.6 Hz), 2.64 (1H, m).

【0 1 9 7】

(中間体 3 4)

(3 S) - 3 - ベンジルモルホリン

方法 G に従って中間体 3 3 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (S i
O₂、E t O A c) により精製した後、無色油として 8 1 % 収率で単離した。

20

【化 3 7】

δ_{H} (CDCl_3) 7.13 (5H, m), 3.72 (2H, t, J 11.1 Hz), 3.47
(1H, m), 3.19 (1H, t, J 9.8 Hz), 2.94 (1H, m), 2.74 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.41 (1H, dd, J
13.3 及び 9.0 Hz), 1.67 (1H, bs).

【0 1 9 8】

(中間体 3 5)

2 - クロロ - N - [(1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ
ン - 1 - イル] アセトアミド方法 E に従って (1 S , 2 R) - 1 - アミノインダン - 2 - オールから表題化合物を調
製し、油として 7 9 % 収率で単離した。

30

【化 3 8】

δ_{H} (DMSO-d_6) 8.20 (1H, d, J 8.4 Hz),
7.24 (4H, m), 5.16 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.24 (2H, m), 3.07 (1H, dd, J 16.2 及び 5.0 Hz),
2.82 (1H, dd, J 16.2 及び 1.5 Hz).

40

【0 1 9 9】

(中間体 3 6)

(4 a S , 9 a R) - 4 , 4 a , 9 , 9 a - テトラヒドロインデノ [2 , 1 - b] [1 ,
4] オキサジン - 3 (2 H) - オン

方法 F に従って中間体 3 5 から表題化合物を調製し、油として 4 9 % 収率で単離した。

【化 3 9】

δ_{H} (CDCl_3) 8.42 (1H, bs), 7.36 (1H, m), 7.28 (3H, m), 4.77 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.17 (2H, m), 3.20 (1H, dd, J 4.7 及び 16.8 Hz), 3.09 (1H, d, J 16.8 Hz).

【 0 2 0 0 】

(中間体 3 7)

(4 a S, 9 a R) - 2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a - ヘキサヒドロインデノ [2, 1 - b] [1, 4] オキサジン 10

方法 G に従って中間体 3 6 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (S i O₂、E t O A c) により精製した後、無色油として 8 4 % 収率で単離した。

【化 4 0】

δ_{H} (CDCl_3) 7.39 (1H, m), 7.26 (3H, m), 4.34 (1H, m), 4.26 (1H, m), 3.68 (2H, m), 2.94 (3H, m), 2.70 (1H, m), 2.05 (1H, bs).

【 0 2 0 1 】

20

(中間体 3 8)

2 - クロロ - N - [1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - ヒドロキシエチル] アセトアミド
方法 E に従って 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 1 - オールから表題化合物を調製し、油として 8 2 % 収率で単離した。

【化 4 1】

δ_{H} (CDCl_3) 7.20 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J 8.4 Hz), 6.76 (1H, bd, J 7.3 Hz), 4.13 (1H, m), 3.93 (2H, d, J 3.0 Hz), 3.53 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.45 (1H, bs).

30

【 0 2 0 2 】

(中間体 3 9)

5 - (4 - クロロベンジル) モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 3 8 から表題化合物を調製し、油として 5 3 % 収率で単離した。

【化 4 2】

δ_{H} (CDCl_3) 6.85-7.17 (5H, m), 3.95 (2H, m), 3.21-3.62 (4H, m), 2.52 (1H, m).

40

【 0 2 0 3 】

(中間体 4 0)

3 - (4 - クロロベンジル) モルホリン

方法 G に従って中間体 3 9 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (S i O₂、E t O A c) により精製した後、無色固体として 6 2 % 収率で単離した。

【化 4 3】

δ_{H} (CDCl_3) 7.04-7.33 (2H, m), 7.05 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.17 (1H, t, J 5.0 Hz), 2.91 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.41 (1H, m), 1.75 (1H, bs).

【 0 2 0 4 】

(中間体 4 1)

2 - アミノ - 3 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパン - 1 - オール
方法 D に従って 5 - メチルトリプトファンから表題化合物を調製し、油として 97 % 収率で単離した。

10

【化 4 4】

δ_{H} (CDCl_3) 7.89 (1H, bs), 7.40 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.08 (1H, s), 6.89 (2H, m), 3.60 (1H, dd, J 10.5 及び 3.9 Hz), 3.33 (1H, dd, J 10.5 及び 7.1 Hz), 3.18 (1H, m), 2.83 (1H, dd, J 14.3 及び 8.4 Hz), 2.39 (3H, s), 1.81 (3H, bs).

【 0 2 0 5 】

20

(中間体 4 2)

2 - クロロ - N - { 2 - ヒドロキシ - 1 - [(5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] エチル } アセトアミド

方法 E に従って 中間体 4 1 から表題化合物を調製し、固体として 77 % 収率で単離した。

【化 4 5】

δ_{H} (CDCl_3) 7.86 (1H, bs), 7.47 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.09 (1H, s), 6.93 (2H, m), 6.80 (1H, bs), 4.22 (1H, m), 3.94 (2H, d, J 2.6 Hz), 3.64 (2H, m), 2.98 (2H, d, J 6.8 Hz), 2.39 (3H, s), 1.67 (1H, bs).

30

【 0 2 0 6 】

(中間体 4 3)

5 - [(5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って 中間体 4 2 から表題化合物を調製し、油として 57 % 収率で単離した。

【化 4 6】

δ_{H} (DMSO-d_6) 10.60 (1H, bs), 8.02 (1H, bs), 7.51 (1H, m), 7.05 (2H, m), 6.79 (1H, m), 3.98 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.41 (1H, m), 2.72 (2H, m), 2.31 (3H, s).

40

【 0 2 0 7 】

(中間体 4 4)

5 - メチル - 3 - (モルホリン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール

方法 G に従って 中間体 4 3 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 EtOAc) により精製した後、無色固体として 52 % 収率で単離した。

【化 4 7】

δ_{H} (CDCl_3) 7.97 (1H, bs), 7.53 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.18 (1H, s), 6.99 (2H, m), 3.96 (1H, dd, J 11.4 及び 2.9 Hz), 3.82 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.26 (1H, m), 2.94 (4H, m), 2.48 (3H, s), 1.99 (1H, bs).

【 0 2 0 8】

(中間体 4 5)

2 - アミノ - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) プロパン - 1 - オール

10

方法 D に従ってトリプトファンから表題化合物を調製し、固体として 9 2 % 収率で単離した。

【化 4 8】

δ_{H} (MeOD-d_3) 7.46 (1H, d, J 7.9 Hz), 7.21 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.96 (3H, m), 3.79 (1H, dd, J 11.3 及び 3.6 Hz), 3.54 (1H, dd, J 11.2 及び 6.2 Hz), 3.05 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.61 (1H, m).

20

注釈: MeOD 中交換可能なプロトンは明確ではない。

【 0 2 0 9】

(中間体 4 6)

2 - クロロ - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) エチル] アセトアミド

方法 E に従って中間体 4 5 から表題化合物を調製し、固体として 8 2 % 収率で単離した。

【化 4 9】

δ_{H} (CDCl_3) 8.15 (1H, s), 7.59 (1H, d, J 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.11 (3H, m), 6.97 (1H, d, J 2.3 Hz), 4.19 (1H, m), 3.92 (2H, d, J 2.3 Hz), 3.59 (2H, m), 2.98 (2H, d, J 6.0 Hz), 2.52 (1H, br. s).

30

【 0 2 1 0】

(中間体 4 7)

5 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 4 6 から表題化合物を調製し、固体として 7 2 % 収率で単離した。

40

【化 5 0】

δ_{H} (MeOD-d_3) 7.46 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.25 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.95 (3H, m), 3.99 (2H, s), 3.65 (2H, m), 3.52 (1H, m), 2.91 (2H, d, J 6.3 Hz).

交換可能なプロトンは観察されなかった。LCMS (ES+) 231.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 2 1 1】

50

(中間体 4 8)

3 - (モルホリン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール

方法 G に従って中間体 4 7 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (S i O₂、E t O A c) により精製した後、無色固体として 6 9 % 収率で単離した。

【化 5 1】

δ_H (CDCl₃) 8.11 (1H, s), 7.55 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.11 (4H, m), 3.83 (1H, dd, *J* 10.9 及び 2.8 Hz), 3.71 (1H, d, *J* 11.1 及び 2.2 Hz), 3.47 (1H, m), 3.24 (1H, t, *J* 9.8 Hz), 3.06 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.56 (1H, m), 1.92 (1H, br. s). LCMS (ES+) 217.0 (M+H)⁺.

10

【 0 2 1 2 】

(中間体 4 9)

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) プロパン - 1 - オール

方法 D に従って (S) - トリプトファンから表題化合物を調製し、固体として 9 2 % 収率で単離した。

【化 5 2】

δ_H (MeOD-d₃) 7.46 (1H, d, *J* 7.9 Hz), 7.21 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 6.96 (3H, m), 3.79 (1H, dd, *J* 11.3 及び 3.6 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* 11.3 及び 6.2 Hz), 3.05 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.61 (1H, m).

20

注釈 : M e O D 中交換可能なプロトンは明確ではない。

【 0 2 1 3 】

(中間体 5 0)

2 - クロロ - N - [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) エチル] アセトアミド

30

方法 E に従って中間体 4 9 から表題化合物を調製し、固体として 8 4 % 収率で単離した。

【化 5 3】

δ_H (CDCl₃) 8.15 (1H, s), 7.59 (1H, d, *J* 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.11 (3H, m), 6.97 (1H, d, *J* 2.3 Hz), 4.19 (1H, m), 3.92 (2H, d, *J* 2.9 Hz), 3.59 (2H, m), 2.98 (2H, d, *J* 6.0 Hz), 2.52 (1H, br. s).

40

【 0 2 1 4 】

(中間体 5 1)

(5 S) - 5 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 5 0 から表題化合物を調製し、固体として 7 0 % 収率で単離した。

【化 5 4】

δ_{H} (MeOD- d_3) 7.46 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.25 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.95 (3H, m), 3.99 (2H, s), 3.65 (2H, m), 3.52 (1H, m), 2.91 (2H, d, J 6.3 Hz).

交換可能なプロトンは観察されなかった。LCMS (ES+) 231.0 (M+H)⁺。

【0 2 1 5】

10

(中間体 5 2)

3 - [(3S) - モルホリン - 3 - イルメチル] - 1H - インドール

方法 G に従って中間体 5 1 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) により精製した後、無色固体として 67% 収率で単離した。

【化 5 5】

δ_{H} (CDCl₃) 8.11 (1H, s), 7.55 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.11 (4H, m), 3.83 (1H, dd, J 10.9 及び 2.8 Hz), 3.71 (1H, dt, J 11.1 及び 2.2 Hz), 3.47 (1H, m), 3.24 (1H, t, J 9.8 Hz), 3.06 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.56 (1H, m), 1.92 (1H, br. s). LCMS (ES+) 217.0 (M+H)⁺.

20

【0 2 1 6】

(中間体 5 3)

2 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 1 -オール

方法 D に従って 4 - ブロモフェニルアラニンから表題化合物を調製し、固体として 90% 収率で単離した。

【化 5 6】

30

δ_{H} (CDCl₃) 7.36 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J 8.4 Hz), 3.54 (1H, dd, J 10.7 及び 4.1 Hz), 3.30 (1H, dd, J 10.7 及び 6.9 Hz), 3.03 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J 13.6 及び 5.4 Hz), 2.43 (1H, dd, J 13.5 及び 8.5 Hz).

交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0 2 1 7】

40

(中間体 5 4)

N - [1 - (4 - ブロモベンジル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロアセトアミド

方法 E に従って中間体 5 3 から表題化合物を調製し、油として 79% 収率で単離した。

【化 5 7】

δ_{H} (CDCl₃) 7.36 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.03 (2H, d, J 8.4 Hz), 6.73 (1H, bd, J 7.3 Hz), 4.10 (1H, m), 3.94 (2H, d, J 3.0 Hz), 3.56 (2H, dq, J 11.0 及び 3.9 Hz), 2.81 (2H, m), 2.45 (1H, bs).

【0 2 1 8】

50

(中間体 5 5)

5 - (4 - ブロモベンジル) モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 5 4 から表題化合物を調製し、油として 6 1 % 収率で単離した。

【化 5 8】

δ_H (CDCl₃) 7.47 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.07 (2H, d, J 8.3 Hz), 6.26 (1H, bs), 4.39 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J 11.7 及び 3.6 Hz), 3.75 (1H, m), 3.56 (1H, dd, J 11.7 及び 5.9 Hz), 2.84 (2H, m).

10

【0 2 1 9】

(中間体 5 6)

3 - (4 - ブロモベンジル) モルホリン

方法 G に従って中間体 5 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) により精製した後、無色固体として 6 3 % 収率で単離した。

【化 5 9】

δ_H (CDCl₃) 7.35 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J 8.4 Hz), 3.68 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.15 (1H, t, J 5.0 Hz), 2.94 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.54 (1H, m), 2.35 (1H, m), 1.95 (1H, bs).

20

【0 2 2 0】

(中間体 5 7) (方法 W)

N - ベンジルセリン

ラセミ体のセリン (14.7 g、140 mmol) を 2 M の NaOH (70 mL) に溶解し、攪拌しながらベンズアルデヒド (14.64 g、14.0 mL、138 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、5 に冷却した。内部温度が 6 と 10 の間に維持されるように、水素化ホウ素ナトリウム (1.5 g、40 mmol) を少しずつ加えた。添加後、反応混合物を 5 で 30 分間、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 5 に冷却し、内温が < 10 に維持されるように、更に水素化ホウ素ナトリウム (1.5 g、40 mmol) を少しずつ加えた。添加完了時に氷浴を除去し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を Et₂O (3 × 100 mL) で抽出し、水相を濃塩酸で pH 5 に酸性化した。得られた白色沈殿物を濾過し、水で洗浄した。生成物を真空乾燥させると、表題化合物 (24.0 g、88 %) が得られた。

30

【化 6 0】

δ_H (DMSO-d₆) 7.45-7.30 (5H, m), 4.04-3.91 (2H, m), 3.70-3.61 (3H, m), 3.17 (1H, t, J 5.8 Hz).

40

いくつかの交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0 2 2 1】

(中間体 5 8) (方法 X)

4 - ベンジル - 5 - オキシモルホリン - 3 - カルボン酸

中間体 5 7 (35.0 g、179 mmol) の NaOH 溶液 (200 mL 中 9.3 g) 溶液に、0 でクロロアセチルクロリド (24.17 g、17.0 mL、214 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温に加温し、30 分間攪拌した。NaOH 溶液 (30 重量%、45 mL) を加え、反応混合物を 38 に 4 時間加熱した。反応混合物を 10

50

に冷却し、濃HClでpH1に酸性化した。4 で静置すると、生成物が混合物から結晶化し、濾取し、冷水で洗浄し、次いで真空乾燥させると、表題化合物(18.0g、43%)が得られた。

【化61】

δ_H (DMSO- d_6) 13.50-12.50 (1H, bs), 7.38-7.25 (5H, m), 5.27 (1H, d, J 15.3 Hz), 4.24-4.10 (3H, m), 3.94-3.88 (2H, m), 3.83 (1H, d, J 15.3 Hz). LCMS (ES+) 236.0 (M+H)⁺.

10

【0222】

(中間体59)(方法Y)

(4-ベンジルモルホリン-3-イル)メタノール

中間体58(17.7g、75.3mmol)のTHF(300mL)溶液に、トリエチルアミン(7.29g、10.0mL、72mmol)を加えた。溶液を0 に冷却し、ボランジメチルスルフィド錯体(THF中、~10M、45mL、450mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を16時間加熱還流させた。反応混合物を0 に冷却し、水をゆっくり加えることにより過剰のボランを破壊した。過剰のTHFを真空除去し、残渣を2MのNaOH溶液(250mL)で強アルカリにし、EtOAc(3×150mL)で抽出した。水相を濃HClでpH1にまで酸性化し、次いでEtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(150mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、真空濃縮すると、表題化合物(13.5g、87%)が透明油として得られた。

20

【化62】

δ_H (CDCl₃) 7.29-7.16 (5H, m), 4.05

(1H, d, J 12.8 Hz), 3.88 (1H, dd, J 11.5 及び 4.5 Hz), 3.78 (1H, m), 3.70-3.53 (2H, m), 3.51-3.40 (2H, m), 3.20 (1H, d, J 13.2 Hz), 2.68 (1H, dt, J 12.1 及び 2.8 Hz), 2.48 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.20-2.15 (1H, bs).

30

【0223】

(中間体60)

モルホリン-3-イルメタノール

窒素でフラッシュした中間体59(10.0g、48.3mmol)のMeOH(300mL)溶液に、炭素担持パラジウム(10重量%、2g)を加え、反応混合物をパール(登録商標)装置中水素50psi下18時間置いた。セライト(登録商標)を通して得られた混合物を濾過し、真空濃縮すると、表題化合物(5.2g、92%)が透明油として得られた。

40

【化63】

δ_H (CDCl₃) 3.81-3.76 (2H, m), 3.58-3.43 (3H, m), 3.35-3.28 (1H, m), 2.99-2.91 (5H, bm). LCMS (MS+) 118.0 (M+H)⁺.

【0224】

(中間体61)

2-[3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

50

中間体 15 (5.0 g、19.3 mmol) の IPA (15 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6.67 g、8.99 mL、51.6 mmol) 及び中間体 60 (5.0 g、42.7 mmol) を加えた。反応混合物を 18 時間加熱還流させた。揮発物を真空除去し、残渣を EtOAc (300 mL) とブライン (500 mL) との間で分配した。水性フラクションを EtOAc (200 mL) で更に 2 度抽出し、有機フラクションを合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、溶媒を真空除去した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1:1 から 1:0 EtOAc / ヘキサン類) に供すると、表題化合物 (4.28 g、75%) が橙色発泡体として得られた。

【化 6 4】

10

δ_H (DMSO-

d_6) 5.02 (1H, t, J 5.8 Hz), 3.97 (1H, d, J 10.7 Hz), 3.90-3.70 (4H, m), 3.58-3.35 (4H, m), 2.64 (2H, s), 2.31 (2H, s), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s). LCMS (MS+) 297.0 (M+H)⁺.

【0225】

(中間体 62)

4 - (5, 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) モルホリン - 3 - カルバルデヒド

20

塩化オキサリル (1.79 g、1.23 mL、14.125 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、-78 で DMSO (2.34 g、2.13 mL、30 mmol) を加え、得られた溶液を -78 で 15 分間撹拌した。中間体 61 (3.7 g、12.5 mmol) の DCM (150 mL) 溶液をカヌーレを通して加え、反応混合物を -78 で更に 2 時間撹拌した。トリエチルアミン (6.32 g、8.71 mL、62.5 mmol) を加え、混合物を -78 で 30 分間撹拌し、室温に加温し、更に 1 時間撹拌した。反応混合物を真空下で蒸発濃縮し、残渣を水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) との間で分配した。水性フラクションを EtOAc (2 x 200 mL) で抽出し、合わせた有機フラクションをブライン (300 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、溶媒を真空除去すると、粗製の黄色固体が得られた。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1:1 EtOAc / ヘキサン類) により精製すると、表題化合物 (3.1 g、84%) が淡黄色 (pale yellow) 固体として得られた。

30

【化 6 5】

δ_H (CDCl₃) 9.71 (1H, s), 4.90 (1H, bs),

4.54 (1H, d, J 12.3 Hz), 4.00 (1H, d, J 10.8 Hz), 3.86 (1H, dd, J 12.1 及び 4.1 Hz), 3.75-3.55 (3H, m), 2.68 (2H, s), 2.41 (2H, s), 1.14 (3H, s), 1.13 (3H, s).

40

LCMS (MS+) ヘミアセタール (アルデヒドプラス H₂O) として 313.0 (M+H)⁺; アルデヒドとして 295.0 (M+H)⁺.

【0226】

(中間体 63) (方法 J)

(7E, Z) - 2 - ブロモ - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オンオキシム

中間体 15 (0.50 g、1.92 mmol) のピリジン (5 mL) 撹拌溶液に、4 モレキュラーシーブス (3 ペレット) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.66 g、9.54 mmol) を加えた。反応混合物を 16 時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を真空濃縮し、水 (10 mL) を残渣に加えた。得られた固体を濾過し、水 (5 x 10 mL) で洗

50

淨し、真空乾燥させると、表題化合物（0.33 g、62%）が白色固体として得られ、これは比が1：15である2種の位置異性体の混合物から成っていた。

【化66】

δ_H (DMSO- d_6) 11.85 (1H, s, 量が少ないほうの位置異性体), 11.82 (1H, s, 量が多いほうの位置異性体), 2.76 (2H, s, 量が多いほうの位置異性体), 2.74 (2H, s, 量が少ないほうの位置異性体), 2.41 (2H, s), 1.01 (6H, s). LCMS (ES+) 275.0 (M+H)⁺.

【0227】

10

(中間体64)

4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-モルホリン-3-カルボン酸

中間体62(0.60 g、2.04 mmol)の1,4-ジオキサン(15 mL)攪拌溶液に、2 MのNaOH水溶液中のKMnO₄飽和水溶液(15 mL)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。次いでセライト(登録商標)を通して反応混合物を濾過してMnO₂を除去し、真空下で蒸発濃縮した。粗製の残渣を10% NaOH水溶液(200 mL)に溶解し、EtOAc(3×100 mL)で洗浄した。濃HClを用いて水性フラクションをpH3に酸性化し、EtOAc(3×150 mL)で抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(200 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した。真空下で溶媒を除去すると、表題化合物がゴムとして得られた(0.55 g、87%)。

20

【化67】

δ_H (DMSO- d_6) 13.00-12.00 (1H, br. s), 4.73 (1H, br. s), 4.26 (1H, d, *J* 11.9 Hz), 3.94 (1H, d, *J* 11.5 Hz), 3.77 (1H, dd, *J* 11.8 及び 3.8 Hz), 3.65-3.47 (3H, m), 2.66 (2H, d, *J* 2.0 Hz), 2.33 (2H, d, *J* 4.1 Hz), 1.05 (3H, s), 1.03 (3H, s). LCMS (ES+) 311.0 (M+H)⁺

30

【0228】

(中間体65)

3-プロモ-L-フェニルアラニン

(2S)-3-(3-プロモフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸(5.0 g、14.5 mmol)を、1,4-ジオキサン中4 MのHCl(75 mL)に懸濁させ、室温で16時間攪拌した。白色沈殿物を濾過し、Et₂Oで洗浄すると、表題化合物が白色固体(3.2 g、89%)として得られ、これは更なる精製は不要であった。

【化68】

δ_H (CDCl₃) 8.32 (2H, s), 7.50-7.48 (2H, m), 7.34-7.29 (2H, m), 4.22 (1H, t, *J* 6.2 Hz), 3.13-3.11 (2H, m).

40

交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0229】

(中間体66)

(2S)-2-アミノ-3-(3-プロモフェニル)プロパン-1-オール

方法Dに従って中間体65から表題化合物を調製し、無色油として単離(56%)し、これは更なる精製は不要であった。

50

【化 6 9】

 δ_{H}

(CDCl₃) 7.42-7.35 (2H, m), 7.29-7.19 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.10 (1H, m),
2.78 (1H, dd, *J* 13.5 及び 5.3 Hz), 2.51 (1H, dd, *J* 13.5 及び 8.5 Hz).

交換可能なプロトンは観察されなかった。

【 0 2 3 0 】

(中間体 6 7)

N - [(1 S) - 1 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロアセトアミド

方法 E に従って中間体 6 6 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (Si O₂、1 : 1 E t O A c / D C M) により精製した後、黄色油として単離した (7 7 %)。

【化 7 0】

δ_{H} (DMSO-d₆) 8.06 (1H, d, *J* 8.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.39-7.35
(1H, m), 7.26-7.19 (2H, m), 4.85 (1H, t, *J* 5.6 Hz), 3.98 (2H, s), 3.87 (1H, m), 3.39-3.15
(2H, m), 2.84 (1H, dd, *J* 13.7 及び 5.4 Hz), 2.65 (1H, dd, *J* 13.7 及び 8.6 Hz).

【 0 2 3 1 】

(中間体 6 8)

(5 S) - 5 - (3 - ブロモベンジル) モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 6 7 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (Si O₂、1 : 1 E t O A c / D C M) により精製した後、白色固体として単離した (5 0 %)。

【化 7 1】

δ_{H} (CDCl₃) 7.36-7.32 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.19-7.11 (1H, m),
7.06-7.03 (1H, m), 6.26 (1H, br. s), 4.09 (2H, s), 3.81 (1H, dd, *J* 11.7 及び 3.6 Hz), 3.71-
3.62 (1H, m), 3.50 (1H, dd, *J* 11.6 及び 6.0 Hz), 2.79 (1H, dd, *J* 13.6 及び 6.1 Hz), 2.67
(1H, dd, *J* 13.6 及び 8.2 Hz). LCMS (ES+) 270.0 及び 272.0 (M+H)⁺.

【 0 2 3 2 】

(中間体 6 9)

(3 S) - 3 - (3 - ブロモベンジル) モルホリン

中間体 6 8 (0 . 8 g、3 . 0 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 攪拌溶液に、0 で
窒素下 B H₃ · M e₂ S 錯体 (1 . 7 m L、1 0 M の T H F 溶液、1 7 . 7 m m o l) を
滴下添加した。次いで方法 D に従って反応を実施すると、表題化合物が透明油として得ら
れた (0 . 7 g、8 3 %)。L C M S (E S +) 2 5 6 . 0 及び 2 5 8 . 0 (M + H)⁺。

【 0 2 3 3 】

(中間体 7 0)

2 - アミノ - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1 , 3] チア
ゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン

中間体 1 4 (2 6 . 7 g、1 0 0 . 0 m m o l) の C H C l₃ (9 0 0 m L) 攪拌溶液
に、濃 H₂ S O₄ (8 6 m L) を加えた。N a N₃ (9 . 8 g、2 0 0 . 0 m m o l) を
2 時間かけて少しずつ加え、気体の発生を監視するために装置にバブラーを装着した。次

10

20

30

40

50

いで反応混合物を室温で48時間攪拌し、その後溶媒をデカント除去し、得られた油に氷を加えた。飽和 Na_2CO_3 水溶液をpHが9になるまでゆっくり加えた。得られた茶褐色固体を濾過し、水及び Et_2O で数回洗浄すると、表題化合物が薄茶褐色固体(18.5g、63%)として得られ、これは粗製物として使用した。

【化72】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.55

(1H, t, J 4.9 Hz), 7.34 (2H, s), 2.91 (2H, d, J 5.1 Hz), 0.96 (6H, s).

10

いくつかの交換可能なプロトンは観察されなかった。LCMS (ES+) 211.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0234】

(中間体71)

2-ブromo-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]アゼピン-4-オン

方法Cに従って中間体70から表題化合物を調製し、黄色固体として単離(84%)し、これは更なる精製は不要であった。

【化73】

δ_{H}

20

(DMSO- d_6) 8.29 (1H, br. s), 2.98 (2H, d, J 5.2 Hz), 2.89 (s, 2H), 0.99 (s, 6H). LCMS

(ES+) 277.0及び275.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0235】

(中間体72)

4-ベンジル-3-(ヨードメチル)モルホリン

中間体59(0.10g、0.49mmol)、 PPh_3 (0.10g、0.49mmol)及びイミダゾール(0.03g、0.49mmol)のDCM(5mL)溶液を、0で5分間攪拌した。 I_2 (0.12g、0.47mmol)を少しずつ加え、0で2.5時間攪拌し続けた。次いで反応混合物を真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、7:3ヘキサン類/ EtOAc)により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた(0.12g、77%)。

30

【化74】

δ_{H}

(CDCl_3) 7.53-7.17 (5H, m), 3.85 (1H, d, J 13.1 Hz), 3.72 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.35

(1H, m), 3.24 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.21 (1H, m). LCMS (ES+) 317.9

($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

【0236】

(中間体73)

N-(4-メトキシベンジル)-D-セリン

方法Wに従ってD-セリン(29.6g、0.3mmol)及びp-メトキシベンズアルデヒド(68.0mL、0.6mmol)から表題化合物を調製し、白色固体(36.2g、57%)として得られ、これは更なる精製は不要であった。

【化 7 5】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.37 (2H, dd, J 8.7 及び 1.9 Hz), 6.93 (2H, dd, J 8.7 及び 1.9 Hz), 3.99 (2H, s), 3.55 (3H, s), 3.73 (3H, m), 3.15 (1H, t, J 4.7 Hz).

交換可能なプロトンはいくらかも観察されなかった。LCMS (ES+) 225.8 (M + H)⁺。

【0237】

10

(中間体 7 4)

(3R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキシモルホリン - 3 - カルボン酸

方法 X に従って中間体 7 3 (35.0 g、159.0 mmol) から表題化合物を調製し、白色固体 (17.0 g、41%) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化 7 6】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.20 (2H, d, J 8.6 Hz), 6.89 (2H, d, J 8.6 Hz), 5.19 (1H, d, J 15.5 Hz), 4.14-4.04 (3H, m), 3.88 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.73 (1H, d, J 15.3 Hz).

20

交換可能なプロトンは観察されなかった。LCMS (ES+) 266.2 (M + H)⁺。

【0238】

(中間体 7 5)

[(3S) - 4 - (4 - メトキシベンジル) モルホリン - 3 - イル] メタノール

方法 Y に従って中間体 7 4 (17.7 g、67.0 mmol) から表題化合物を調製し、白色固体 (14.0 g、88%) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化 7 7】

δ_{H} (CDCl₃) 7.25 (2H, d, J 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J 8.6 Hz), 4.12 (1H, d, J 13.1 Hz), 3.98 (1H, dd, J 11.5 及び 4.4 Hz), 3.84 (1H, dd, J 11.6 及び 3.9 Hz), 3.82 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.26 (1H, d, J 13.1 Hz), 2.75 (1H, m), 2.57 (1H, br. m), 2.35 (1H, m).

30

交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0239】

(中間体 7 6)

2 - アミノ - 3 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール

40

3 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) アラニン 1 水和物 (10.0 g、50.0 mmol) の THF (140 mL) 攪拌溶液に、0 で BF₃ · Et₂O 錯体 (7.0 mL、60.0 mmol)、続いて BH₃ · Me₂S 錯体 (THF 中 10 M、14.5 mL、145.0 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、完了時に 0 で MeOH (5 mL) を加えることにより過剰のボランをクエンチした。反応混合物を濃縮し、EtOAc (120 mL) に溶解し、20% NaOH 水溶液 (2 × 60 mL) で洗浄した。次いで有機層を 2 M の HCl 水溶液 (2 × 150 mL) に抽出した。次いで合わせた酸性水層を (固体の NaOH を加えて) pH 14 に塩基性化し、EtOAc (2 × 100 mL) で再抽出した。次いで合わせた有機フラクションを MgS

50

O₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が白色固体として得られた(4.9 g、52%)。

【化78】

δ_H (MeOD-d₃) 12.13 (1H, br. s), 8.97 (1H, dd, *J* 4.7及び1.5 Hz), 8.06 (1H, s), 7.82 (1H, m), 4.12 (1H, dd, *J* 10.3及び4.9 Hz), 4.01 (1H, dd, *J* 10.3及び6.5 Hz), 3.75 (1H, m), 3.59 (1H, dd, *J* 14.0及び5.5 Hz), 3.37 (1H, dd, *J* 14.0及び7.3 Hz).

10

交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0240】

(中間体77)

2-クロロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)エチル]アセトアミド

中間体76(0.5 g、2.6 mmol)のMeCN(9 mL)及びMeOH(2 mL)攪拌溶液に、-10℃でNEt₃(0.4 mL、3.1 mmol)を、続いてクロロアセチルクロリド(0.2 mL、2.9 mmol)を滴下添加した。反応混合物を室温に加熱し、40分間攪拌した。完了時、反応混合物を真空濃縮し、得られた淡紅色(pink)固体を水で摩砕し、濾過し、乾燥させると、表題化合物が白色固体として得られた(0.5 g、72%)。

20

【化79】

δ_H (MeOD-d₃) 12.13 (1H, br. s), 8.97 (1H, dd, *J* 4.7及び1.5 Hz), 8.93 (1H, d, *J* 8.2 Hz), 8.80 (1H, dd, *J* 7.8及び1.3 Hz), 8.04 (1H, d, *J* 2.2 Hz), 7.83 (1H, dd, *J* 7.8及び4.7 Hz), 5.65 (1H, t, *J* 5.6 Hz), 4.84 (2H, s), 4.76 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.73 (1H, dd, *J* 14.6及び6.3 Hz), 3.59 (1H, dd, *J* 14.5及び7.0 Hz).
LCMS (ES⁺) 268.1 (M+H)⁺.

30

【0241】

(中間体78)

5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)モルホリン-3-オン
カリウムtert-ブトキシド(0.7 g、2.2 mmol)のtert-アミルアルコール(4 mL)溶液に、室温で中間体77(0.4 g、1.4 mmol)をtert-アミルアルコール(3 mL)溶液として滴下添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空濃縮すると、白色固体が得られた。これにEt₂O(2 mL)及び水(2 mL)を加え、得られた固体を濾取し、真空乾燥させると、表題化合物が白色固体として得られた(0.3 g、75%)。

【化80】

40

δ_H (MeOD-d₃) 8.20 (1H, dd, *J* 4.8及び1.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* 7.8及び1.5 Hz), 7.30 (1H, s), 7.11 (1H, dd, *J* 7.8及び4.8 Hz), 4.10 (2H, s), 3.78 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.05 (2H, m).

交換可能なプロトンは観察されなかった。LCMS (ES⁺) 232.1 (M+H)⁺。

【0242】

(中間体79)

3-(モルホリン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

50

二水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(3.2 mL、10.4 mmol、トルエン中65重量%溶液)を、中間体78(0.5 g、2.1 mmol)のTHF(10 mL)溶液に0 で滴下添加した。反応混合物を室温に加熱し、更に5時間攪拌した後、0 でNaHCO₃飽和水溶液を添加することによりクエンチした。セライト(登録商標)を通してクエンチにより生成した沈殿物を濾別し、濾液を真空濃縮した。得られた暗色油をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、1:9 MeOH/EtOAc)により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた(0.2 g、42%)。

【化81】

δ_H (CDCl₃) 9.59 (1H, br. s), 8.24 (1H, dd, *J* 4.8 及び 1.4 Hz), 7.94 (1H, dd, *J* 7.9 及び 1.4 Hz), 7.21 (1H, s), 7.07 (1H, dd, *J* 7.9 及び 4.8 Hz), 3.92 (1H, dd, *J* 11.1 及び 2.9 Hz), 3.82 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.38 (1H, dd, *J* 9.8 及び 1.2 Hz), 3.15 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.85 (1H, dd, *J* 14.4 及び 4.9 Hz), 2.72 (1H, dd, *J* 14.4 及び 8.9 Hz), 2.55 (1H, br. s). LCMS (ES+) 218.0 (M+H)⁺.

10

【0243】

(中間体80)

(3R)-3-(ヨードメチル)-4-(4-メトキシベンジル)モルホリン

中間体75(0.20 g、0.97 mmol)、PPh₃(0.25 g、0.97 mmol)及びイミダゾール(0.07 g、0.97 mmol)のDCM(9 mL)溶液を0 で5時間攪拌した。I₂(0.25 g、0.97 mmol)を少しずつ加え、0 で2.5時間攪拌し続けた。次いで反応混合物を真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、3:1 ヘキサン類/EtOAc)により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた(0.22 g、65%)。

20

【化82】

δ_H

(CDCl₃) 7.29 (2H, d, *J* 8.3 Hz), 6.89 (2H, d, *J* 8.3 Hz), 3.85 (1H, d, *J* 13.1 Hz), 3.82 (3H, s), 3.70 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.35 (1H, m), 3.24 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.25 (1H, m).

30

【0244】

(中間体81)

(3R)-4-(4-メトキシベンジル)-3-[(フェニルチオ)メチル]モルホリン

チオフェノール(0.07 mL、0.71 mmol)のDMF(5 mL)攪拌溶液に、0 でNaH(0.03 g、0.71 mmol、油中60%分散液)をゆっくり加えた。反応混合物を室温で30時間攪拌した後、温度を再度0 に下げ、中間体80(0.24 g、0.71 mmol)をゆっくり加えた。次いで反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、氷を加えることによりクエンチした。EtOAc(20 mL)を加え、次いでこれを水(30 mL)及びブライン(25 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮すると、表題化合物が黄色油として得られ(0.17 g、52%)、これを粗製物で使用した。LCMS(ES+) 330.3 (M+H)⁺.

40

【0245】

(中間体82)

(3R)-3-[(フェニルチオ)メチル]モルホリン

中間体81(0.17 g、0.50 mmol)のMeCN(5 mL)及び水(5 mL)攪拌溶液にCe(NH₃)₄NO₂(0.82 g、1.50 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了時、10% HCl水溶液(10 mL)を加え、次いで

50

これを Et_2O ($2 \times 10 \text{ mL}$) で洗浄した。次いで固体の NaHCO_3 を用いて水層を $\text{pH} 9$ に塩基性化し、 EtOAc ($3 \times 15 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機フラクションを乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が黄色固体として得られ (0.09 g 、 86%)、これを粗製物で使用した。LCMS (ES^+) 209.8 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0246】

(中間体83)

4 - ベンジル - 3 - (フェノキシメチル) モルホリン

中間体72 (1.27 g 、 4.00 mmol) 及び Ag_2CO_3 (1.32 g 、 4.80 mmol) の MeCN (50 mL) 攪拌溶液に、フェノール (0.51 g 、 4.80 mmol) を加えた。次いで反応混合物を光の非存在下に 60°C で16時間攪拌した。完了時、反応混合物を DCM (100 mL) と飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) との間で分配した。次いで水相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 DCM /ヘキサン類) により精製すると、表題化合物が橙色油として得られ (0.77 g 、 68%)、これは4 - ベンジル - 6 - フェノキシ - 1, 4 - オキサゼパンをも含んでいた。LCMS (ES^+) 284.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0247】

(中間体84)

2 - アミノ - 3 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール

方法Dに従って3 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) アラニンから表題化合物を調製し、白色固体 (89%) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化83】

δ_{H} (MeOD-d_3) 7.89 (2H , m), 7.35 (3H , m), 3.58 (1H , dd, J 10.7 及び 4.6 Hz), 3.44 (1H , dd, J 10.7 及び 6.5 Hz), 3.19 (1H , m), 3.05 (1H , m), 2.85 (1H , m).

交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0248】

(中間体85)

N - [2 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] - 2 - クロロアセトアミド

方法Eに従って中間体84から表題化合物を調製し、淡紅色固体として単離 (91%) し、これは粗製物で使用した。

【化84】

δ_{H} (CDCl_3) 7.92 (2H , m), 7.35 (2H , m), 7.24 (1H , s), 6.96 (1H , br. s), 4.36 (1H , m), 4.04 (1H , d, J 2.4 Hz), 3.71 (2H , m), 3.18 (2H , m).

交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0249】

(中間体86)

5 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルメチル) モルホリン - 3 - オン

方法Fに従って中間体85から表題化合物を調製し、白色固体として単離 (61%) し、これは粗製物で使用した。

【化 8 5】

δ_{H} (CDCl₃) 7.73 (1H, m),
7.61 (1H, m), 7.26 (2H, m), 7.05 (1H, s), 4.03 (2H, s), 3.65 (2H, m), 3.43 (1H, m), 2.95
(2H, m).

交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0250】

(中間体 87)

3 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルメチル) モルホリン

10

方法 G に従って中間体 86 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) により精製した後、白色固体 (84%) として単離した。LCMS (ES+) 234.0 (M+H)⁺。

【0251】

(中間体 88)

N - { [4 - (4 - メトキシベンジル) モルホリン - 3 - イル] メチル } ベンゼンスルホンアミド

ベンゼンスルホンアミド (0.14 g、0.84 mmol) の DMF (5 mL) 攪拌溶液に、0 で NaH (0.04 g、0.86 mmol、鉱油中 60% 分散液) を加えた。次いで反応混合物を 30 分間攪拌した後、中間体 113 (0.30 g、0.86 mmol) を一度に加えた。室温で 45 分間攪拌した後、氷を加えることにより反応をクエンチし、水 (10 mL) と EtOAc (12 mL) との間で分配した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、真空濃縮すると、黄色油が得られた。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、1:1 EtOAc / ヘキサン類) により精製した後、表題化合物が白色固体 (0.11 g、34%) として得られた。LCMS (ES+) 376.9 (M+H)⁺。

20

【0252】

(中間体 89)

N - (モルホリン - 3 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド

30

MeCN (6 mL) と水 (6 mL) との混合物中の中間体 88 (0.30 g、0.80 mmol) 攪拌溶液に、室温で Ce(NH₃)₄NO₂ (1.30 g、2.39 mmol) を加えた。16 時間攪拌した後、10% HCl 水溶液 (10 mL) を加え、溶液を Et₂O (2 × 20 mL) で洗浄した。次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液で水層を pH 9 に塩基性化し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機フラクションを MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が黄色油として得られ (0.10 g、49%)、これを粗製物で使用した。LCMS (ES+) 256.8 (M+H)⁺。

【0253】

(中間体 90)

tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - カルボキシラート

40

中間体 60 (4.50 g、40.00 mmol) の DCM (100 mL) 攪拌溶液に、NEt₃ (5.50 mL、0.04 mol) 及びジ - tert - ブチルジカーボナート (8.20 g、40.00 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで分液漏斗に移液し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物 (6.50 g、75%) が無色油として得られ、これは更なる精製は不要であった。

【化 8 6】

 δ_{H} (CDCl_3) 4.00

(1H, br. m), 3.94 (1H, d, J 11.9 Hz), 3.87-3.81 (3H, m), 3.74 (1H, br. d, J 13.3 Hz), 3.55 (1H, dd, J 11.9 及び 3.5 Hz), 3.46 (1H, dt, J 12.1 及び 3.1 Hz), 3.21 (1H, br. m), 2.05 (1H, br. s), 1.48 (9H, s).

【 0 2 5 4】

(中間体 9 1)

10

tert - ブチル 3 - ホルミルモルホリン - 4 - カルボキシラート

塩化オキサリル (3.73 g、2.56 mL、29.00 mmol) の DCM (80 mL) 攪拌溶液に、-78 で DMSO (4.93 g、4.47 mL、63.00 mmol) を加え、15 分後、中間体 90 (5.70 g、26.26 mmol) の DCM (50 mL) 溶液を加えた。次いで反応混合物を -78 で更に 2 時間攪拌した。NEt₃ (13.12 g、18.71 mL、129.70 mmol) を加え、反応混合物を -78 で 30 分間攪拌し、室温に加温し、更に 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空濃縮し、残渣を水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) との間で分配した。水性フラクションを EtOAc (2 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機フラクションをブライン (300 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、溶媒を真空除去すると、表題化合物 (4.80 g、84%) が淡黄色固体として得られ、これを粗製物で使用した。

20

【化 8 7】

 δ_{H} (CDCl_3) 9.58 (1H, s), 4.31 (2H, m), 3.62 (2H, br. m), 3.41 (1H, br. m),

3.11 (1H, br. s), 2.93 (1H, br. m), 1.40 (9H, s).

【 0 2 5 5】

(中間体 9 2) (方法 Q)

tert - ブチル 3 - [1 - ベンゾチエン - 2 - イル (ヒドロキシ) メチル] モルホリン - 4 - カルボキシラート

30

ベンゾチオフェン (0.50 g、2.32 mmol) の THF (15 mL) 攪拌溶液を -78 に冷却し、ⁿBuLi (ヘキサン中 1.6 M、0.97 mL、2.22 mmol) を滴下添加した。この温度で 40 分間攪拌した後、中間体 94 を加え、反応混合物を室温に加温した。1.5 時間攪拌した後、氷で反応物をクエンチし、EtOAc (30 mL) と NH₄Cl 水溶液 (20 mL) との間で分配した。有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して黄色油とした。粗製物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1.5 : 1 EtOAc / ヘキサン類) により精製すると、表題化合物 (0.53 g、65%) が白色固体として得られた。LCMS (ES+) 276.2 (M - tert - ブトキシド)⁺。

【 0 2 5 6】

40

(中間体 9 3) (方法 R)

tert - ブチル 3 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル {[(メチルチオ)カルボノチオイル]オキシ}メチル) モルホリン - 4 - カルボキシラート

中間体 92 (0.40 g、1.20 mmol) の THF (25 mL) 攪拌溶液に、0 で CS₂ (6.30 g、5.00 mL、83.00 mmol) を、続いて MeI (11.00 g、5.00 mL、81.00 mmol) を加えた。15 分間攪拌した後、NaH (0.10 g、2.50 mmol、鉱油中 60% 分散液) をゆっくり加え、反応混合物を 0 で 20 分間攪拌した。次いで反応混合物を氷でクエンチし、EtOAc (30 mL) と水 (25 mL) との間で分配した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して暗色油とした。粗製の生成物をカラムクロマトグラフ

50

イ- (SiO_2 、6 : 1 ヘキサン類 / EtOAc) により精製すると、表題化合物 (0.31 g、62%) が白色固体として得られた。LCMS (ES+) 350.3 (M-tert-ブチル)⁺。

【0257】

(中間体94) (方法S)

tert-ブチル3-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)モルホリン-4-カルボキシラート

中間体93 (0.16 g、0.40 mmol) のトルエン (12 mL) 攪拌溶液に、 Bu_3SnH (0.58 g、0.54 mL、2.00 mmol) 及び2,2'-アゾピス(2-メチルプロピオニトリル) (0.01 g、0.02 mmol) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流させ、完了時に冷却し、真空濃縮して黄色油とした。副生物の錫をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン類) により除去し、続いて粗製物を精製 (SiO_2 、4 : 1 ヘキサン類 / EtOAc) すると、表題化合物 (0.07 g、51%) が白色固体として得られた。

【化88】

δ_{H}

(CDCl_3) 7.68 (1H, dd, J 8.0 及び 1.1 Hz), 7.58 (1H, dd, J 6.8 及び 1.4 Hz), 7.22 (2H, m), 7.01 (1H, s), 4.13 (1H, br. s), 3.82 (2H, m), 3.73 (1H, d, J 11.6 Hz), 3.42 (2H, dd, J 11.9 及び 2.9 Hz), 3.27 (1H, dd, J 14.2 及び 8.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J 13.1 及び 3.7 Hz), 3.07 (1H, dd, J 14.2 及び 6.4 Hz), 1.29 (9H, s).

【0258】

(中間体95) (方法T)

3-(1-ベルンゾチエン-2-イルメチル)モルホリン塩酸塩

中間体94 (0.07 g、0.20 mmol) に、1,4-ジオキサン中4MのHCl溶液 (5.00 mL、0.60 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで反応混合物を真空濃縮すると、表題化合物 (0.05 g、97%) が白色固体として得られた。LCMS (ES+) 234.2 (M+H)⁺。

【0259】

(中間体96)

tert-ブチル3-[ヒドロキシ(イソキノリン-4-イル)メチル]モルホリン-4-カルボキシラート

方法Qに従って中間体91及び4-プロモイソキノリンから表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1 : 1 DCM / EtOAc) により精製した後、白色固体 (54%) として単離した。LCMS (ES+) 345.5 (M+H)⁺。

【0260】

(中間体97)

tert-ブチル3-(イソキノリン-4-イル{[(メチルチオ)カルボノチオイル]オキシ}メチル)モルホリン-4-カルボキシラート

方法Rに従って中間体96から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1 : 1 DCM / EtOAc) により精製した後、白色固体 (51%) として単離した。LCMS (ES+) 435.5 (M+H)⁺。

【0261】

(中間体98)

tert-ブチル3-(イソキノリン-4-イルメチル)モルホリン-4-カルボキシラート

方法Sに従って中間体97から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン類、続いて2 : 1 DCM / EtOAc) により精製した後、白色固体 (7

6 %)として単離した。LCMS (ES+) 329.5 (M+H)⁺。

【0262】

(中間体99)

4-(モルホリン-3-イルメチル)イソキノリン二塩酸塩

方法Tに従って中間体98から表題化合物を調製し、白色固体として単離(96%)し、これは更なる精製は不要であった。LCMS (ES+) 229.0 (M+H)⁺。

【0263】

(中間体100)

tert-ブチル3-[ヒドロキシ(キノリン-5-イル)メチル]モルホリン-4-カルボキシレート

方法Qに従って中間体91及び5-ブromoキノリンから表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、1:2ヘキサン類/EtOAc)により精製した後、白色固体(34%)として単離した。LCMS (ES+) 345.2 (M+H)⁺。

【0264】

(中間体101)

tert-ブチル3-[{(メチルチオ)カルボノチオイル}オキシ](キノリン-5-イル)メチル]モルホリン-4-カルボキシレート

方法Rに従って中間体100から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM)により精製した後、白色固体(70%)として単離した。LCMS (ES+) 435.4 (M+H)⁺。

【0265】

(中間体102)

tert-ブチル3-(キノリン-5-イルメチル)モルホリン-4-カルボキシレート

方法Sに従って中間体101から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン類、続いてDCM)により精製した後、白色固体(98%)として単離した。LCMS (ES+) 329.2 (M+H)⁺。

【0266】

(中間体103)

5-(モルホリン-3-イルメチル)キノリン二塩酸塩

方法Tに従って中間体102から表題化合物を調製し、白色固体(98%)として単離し、これは更なる精製は不要であった。LCMS (ES+) 229.2 (M+H)⁺。

【0267】

(中間体104)

tert-ブチル3-[ヒドロキシ(キノリン-8-イル)メチル]モルホリン-4-カルボキシレート

方法Qに従って中間体91及び8-bromoキノリンから表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、1:1DCM/EtOAc)により精製した後、白色固体(41%)として単離した。LCMS (ES+) 345.4 (M+H)⁺。

【0268】

(中間体105)

tert-ブチル3-[{(メチルチオ)カルボノチオイル}オキシ](キノリン-8-イル)メチル]モルホリン-4-カルボキシレート

方法Rに従って中間体104から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、4:1DCM/EtOAc)により精製した後、白色固体(86%)として単離した。LCMS (ES+) 435.4 (M+H)⁺。

【0269】

(中間体106)

tert-ブチル3-(キノリン-8-イルメチル)モルホリン-4-カルボキシレート

方法Sに従って中間体105から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン類、続いて2:1DCM/EtOAc)により精製した後、白色固体(

10

20

30

40

50

76%)として単離した。LCMS(ES+) 329.2 (M+H)⁺。

【0270】

(中間体107)

8-(モルホリン-3-イルメチル)キノリン二塩酸塩

方法Tに従って中間体106から表題化合物を調製し、白色固体(96%)として単離し、これは更なる精製は不要であった。LCMS(ES+) 229.2 (M+H)⁺。

【0271】

(中間体108)

テトラヒドロ-3H-[1,2,3]オキサチアゾロ[4,3-c][1,4]オキサジン1,1-ジオキシド

中間体60(0.50g、4.27mmol)のDCM(5mL)攪拌溶液に、ピリジン(0.68g、0.98mL、8.54mmol)を加え、溶液を-70℃に冷却した。この温度でDCM(5mL)に溶解した塩化スルフリル(0.58g、0.34mL、4.27mmol)を滴下添加した。反応混合物をこの温度で1時間、-10℃で更に1時間攪拌した後、水(12mL)及びヘキサン類(30mL)を加えることによりクエンチした。DCM(2×20mL)で抽出した後、合わせた有機フラクションをブライン(2×15mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が無色固体として得られた(0.52g、69%)。

【化89】

δ_H

(CDCl₃) 4.51 (1H, dd, *J* 8.1及び6.4 Hz), 4.23 (1H, dd, *J* 9.1及び8.1 Hz), 3.95 (1H, dd, *J* 11.6及び3.4 Hz), 3.84-3.64 (3H, m), 3.54 (1H, dd, *J* 11.6及び7.7 Hz), 3.29 (1H, dt, *J* 12.0及び3.4 Hz), 3.06 (1H, m).

【0272】

(中間体109)

3-[(6-ブロモピリジン-2-イル)メチル]モルホリン

2,6-ジブロモピリジン(0.40g、1.68mmol)のTHF(3.5mL)攪拌溶液に、-78℃でⁿBuLi(1.05mL、1.68mmol、ヘキサン類中1.60M)を滴下添加した。この温度で1時間攪拌した後、THF(3mL)に溶解した中間体108(0.25g、1.40mmol)の溶液をゆっくり加え、反応混合物を室温に加温した。室温で16時間攪拌した後、水(数滴)を加えることにより反応混合物をクエンチし、溶媒を真空除去した。得られた暗色油にHCl水溶液(2M、3mL)及びEtOH(3mL)を加え、反応混合物を終夜加熱還流させた。冷却した後、溶媒を真空蒸発により除去し、DCM(20mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(10mL)を加えた。DCM(3×20mL)で抽出した後、合わせた有機物を真空濃縮して暗色(dark)油とした。粗製物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、クロマボンド(Chromabond)(登録商標)フラッシュFM70/20NH₂カラム、DCM)により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた(0.14g、38%)。LCMS(ES+) 257.1及び259.1 (M+H)⁺。

【0273】

(中間体110)

N-(4-メトキシベンジル)セリン

方法Wに従ってセリン(29.6g、0.3mmol)及びp-メトキシベンズアルデヒド(68.0mL、0.6mmol)から表題化合物を調製し、白色固体(36.2g、59%)として得て、これは粗製物で使用した。

【化 9 0】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.37 (2H, dd, J 8.7 及び 1.9 Hz), 6.93 (2H, dd, J 8.7 及び 1.9 Hz), 3.99 (2H, s), 3.55 (3H, s), 3.73 (3H, m), 3.15 (1H, t, J 4.7 Hz).

交換可能な全てのプロトンが観察された訳ではなかった。

【0 2 7 4】

(中間体 1 1 1)

4 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキシモルホリン - 3 - カルボン酸

方法 X に従って中間体 1 1 0 (35.0 g、159.0 mmol) から表題化合物を調製し、白色固体 (17.0 g、42%) として単離し、これは粗製物で使用した。

【化 9 1】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.20 (2H, d, J 8.6 Hz), 6.89 (2H, d, J 8.6 Hz), 5.19 (1H, d, J 15.5 Hz), 4.04-4.14 (3H, m), 3.85 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.83 (1H, d, J 15.3 Hz).

交換可能なプロトンは観察されなかった。LCMS (ESI+) 266.2 (M+H)⁺。

【0 2 7 5】

(中間体 1 1 2)

[4 - (4 - メトキシベンジル) モルホリン - 3 - イル] メタノール

方法 Y に従って中間体 1 1 1 (17.7 g、67.0 mmol) から表題化合物を調製し、白色固体 (14.0 g、88%) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化 9 2】

δ_{H} (CDCl₃) 7.25 (2H, d, J 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J 8.6 Hz), 4.12 (1H, d, J 13.1 Hz), 3.98 (1H, dd, J 11.5 及び 4.4 Hz), 3.84 (1H, dd, J 11.6 及び 3.9 Hz), 3.82 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.26 (1H, d, J 13.1 Hz), 2.75 (1H, m), 2.57 (1H, br. m), 2.35 (1H, m).

交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0 2 7 6】

(中間体 1 1 3)

3 - (ヨードメチル) - 4 - (4 - メトキシベンジル) モルホリン

中間体 1 1 2 (0.20 g、0.97 mmol)、PPh₃ (0.25 g、0.97 mmol) 及びイミダゾール (0.07 g、0.97 mmol) の DCM (9 mL) 溶液を 0 で 5 分間攪拌した。I₂ (0.25 g、0.97 mmol) を少しずつ加え、0 で 2.5 時間攪拌し続けた。次いで反応混合物を真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、3:1 ヘキサン類/EtOAc) により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた (0.22 g、71%)。

【化 9 3】

 δ_{H}

(CDCl₃) 7.29 (2H, d, *J* 8.3 Hz), 6.89 (2H, d, *J* 8.3 Hz), 3.85 (1H, d, *J* 13.1 Hz), 3.82 (3H, s), 3.70 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.35 (1H, m), 3.24 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.25 (1H, m).

【 0 2 7 7 】

(中間体 1 1 4)

10

N - ベンジル - D - セリン

方法Wに従ってD - セリン及びベンズアルデヒドから表題化合物を調製し、白色固体 (8 8 %) として得て、これは粗製物で使用した。

【化 9 4】

 δ_{H} (DMSO-*d*₆)

7.45-7.30 (5H, m), 4.04-3.91 (2H, m), 3.70-3.61 (3H, m), 3.17 (1H, t, *J* 5.8 Hz).

交換可能な全てのプロトンが観察された訳ではなかった。

20

【 0 2 7 8 】

(中間体 1 1 5)

(3 R) - 4 - ベンジル - 5 - オキソモルホリン - 3 - カルボン酸

方法Xに従って中間体 1 1 4 から表題化合物を調製し、白色固体 (4 3 %) として単離し、これは粗製物で使用した。

【化 9 5】

 δ_{H} (DMSO-*d*₆) 13.51-12.53

(1H, br. s), 7.38-7.25 (5H, m), 5.27 (1H, d, *J* 15.3 Hz), 4.24-4.10 (3H, m), 3.94-3.88 (2H, m), 3.83 (1H, d, *J* 15.3 Hz). LCMS (ES⁺) 236.0 (M+H)⁺.

30

【 0 2 7 9 】

(中間体 1 1 6)

[(3 S) - (4 - ベンジルモルホリン - 3 - イル)] メタノール

方法Yに従って中間体 1 1 5 から表題化合物を調製し、無色油 (8 7 %) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化 9 6】

 δ_{H}

(CDCl₃) 7.29-7.16 (5H, m), 4.05 (1H, d, *J* 12.8 Hz), 3.88 (1H, dd, *J* 11.5 及び 4.5 Hz), 3.78 (1H, m), 3.70-3.53 (2H, m), 3.51-3.40 (2H, m), 3.20 (1H, d, *J* 13.2 Hz), 2.68 (1H, dt, *J* 12.1 及び 2.8 Hz), 2.48 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.20-2.15 (1H, br. s).

40

【 0 2 8 0 】

(中間体 1 1 7)

(3 S) - モルホリン - 3 - イルメタノール

窒素でフラッシュした中間体 1 1 6 (1 0 . 0 g、4 8 . 3 m m o l) の MeOH (3 0 0 m L) 溶液に、1 0 重量%炭素担持パラジウム (2 . 0 g) を加え、反応混合物をパール (登録商標) 装置中水素 5 0 p s i 下 1 8 時間置いた。次いでセライト (登録商標)

50

を通して得られた混合物を濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が透明油として得られた (5.2 g、92%)。

【化97】

δ_H (CDCl₃) 3.81-3.76 (2H, m), 3.58-3.43 (3H, m), 3.35-3.28 (1H, m), 2.99-2.91 (5H, br. m). LCMS (ES+) 118.0 (M+H)⁺.

【0281】

(中間体118)

エチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - L - トリプトファナート 10

エチル 5 - ヒドロキシ - L - トリプトファナート塩酸塩 (23.5 g、82.6 mmol) の DCM (500 mL) 攪拌溶液に、NEt₃ (25.4 g、35.0 mL、247.8 mmol) 及びジ - tert - ブチルジカーボナート (18.0 g、82.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで水 (250 mL) で分配した。有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物がクリーム色固体 (28.1 g、98%) として得られ、これは更なる精製は不要であった。

【化98】

δ_H (DMSO-d₆) 10.50 (1H, br. s), 8.58 (s, 1H), 7.14-7.05 (3H, m), 6.79 (1H, d, J 2.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J 8.6 及び 2.3 Hz), 5.75-3.99 (3H, s), 3.03-2.86 (2H, m), 1.35 (9H, s), 1.11 (3H, t, J 6.1 Hz). LCMS (ES+) 349.0 (M+H)⁺.

【0282】

(中間体119)

エチル 5 - (ベンジルオキシ) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - トリプトファナート 30

中間体118 (5.4 g、15.6 mmol) の MeCN (200 mL) 攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (5.6 g、17.1 mmol) 及び臭化ベンジル (2.2 g、2.0 mL、17.1 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で2.5時間攪拌し、冷却し、次いで室温で48時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した後、反応混合物をDCM (200 mL) と水 (150 mL) との間で分配した。有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、真空濃縮して茶褐色油とした。この粗製物にEt₂O (50 mL) を加え、固体が沈殿すると、表題化合物が白色固体として得られた (4.2 g、59%)。

【化99】

δ_H (DMSO-d₆) 10.68 (1H, br. s), 7.50-7.30 (7H, m), 7.23 (1H, d, J 8.7 Hz), 7.12 (1H, br. s), 6.79 (1H, dd, J 8.7 及び 2.4 Hz), 5.09 (2H, s), 4.20-4.11 (1H, m), 4.09-4.00 (2H, m), 3.09-2.92 (2H, m), 1.33 (9H, s), 1.12 (3H, t, J 7.1 Hz). LCMS (ES+) 461.0 (M+H)⁺.

【0283】

(中間体120)

エチル 5 - (ベンジルオキシ) - L - トリプトファナート塩酸塩

方法Tに従って中間体119から表題化合物を調製し、白色固体 (96%) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

20

30

40

【化 1 0 0】

 δ_{H} (DMSO-

d_6) 10.90 (1H, br. s), 8.47 (3H, br. s), 7.49-7.26 (6H, m), 7.19 (2H, d, J 2.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J 8.7 及び 2.3 Hz), 5.10 (2H, s), 4.20 (1H, t, J 6.2 Hz), 4.10 (2H, dd, J 14.3 及び 7.1 Hz), 3.26-3.22 (2H, m), 1.12 (3H, t, J 7.1 Hz). LCMS (ES+) 339.0 (M+H)⁺.

【 0 2 8 4】

(中間体 1 2 1)

10

(2S) - 2 - アミノ - 3 - [5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] プロパン - 1 - オール

中間体 1 2 0 (3 . 3 0 g、8 . 9 0 m m o l) の T H F (3 0 m L) 攪拌溶液に、 - 1 0 で L i A l H ₄ (1 . 0 0 g、2 6 . 7 0 m m o l) をゆっくり加えた。反応混合物を室温に加温し、2 時間攪拌した後、0 で飽和 N a H C O ₃ 水溶液を滴下添加することによりクエンチした。セライト (登録商標) を通して濾過した後、濾液を E t O A c (5 0 m L) と水 (3 5 m L) との間で分配した。有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物 (2 . 3 1 g、8 8 %) が橙色油として得られ、これは更なる精製は不要であった。

【化 1 0 1】

20

 δ_{H}

(DMSO- d_6) 10.63 (1H, br. s), 7.50-7.29 (7H, m), 7.23 (1H, d, J 8.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J 13.3 及び 2.2 Hz), 6.79 (1H, dd, J 8.7 及び 2.4 Hz), 5.08 (2H, s), 4.50 (1H, br. s), 3.37-3.18 (2H, m), 2.99-2.91 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J 14.1 及び 5.7 Hz), 2.54 (1H, d, J 7.2 Hz), 1.77 (1H, br. s). LCMS (ES+) 297.0 (M+H)⁺.

【 0 2 8 5】

(中間体 1 2 2)

30

N - [(1 S) - 2 - [5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] - 2 - クロロアセトアミド

方法 E に従って中間体 1 2 1 から表題化合物を調製し、橙色油 (9 9 %) として単離し、これは粗製物で使用した。LCMS (ES+) 373.0 (M+H)⁺.

【 0 2 8 6】

(中間体 1 2 3)

(5S) - 5 - { [5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] メチル } モルホリン - 3 - オン

方法 F に従って中間体 1 2 2 から表題化合物を調製し、茶褐色発泡体 (9 3 %) として単離し、これは粗製物で使用した。LCMS (ES+) 337.0 (M+H)⁺.

40

【 0 2 8 7】

(中間体 1 2 4)

5 - (ベンジルオキシ) - 3 - [(3 S) - モルホリン - 3 - イルメチル] - 1 H - インドール

方法 G に従って中間体 1 2 3 から表題化合物を調製し、茶褐色発泡体 (8 4 %) として単離し、これは粗製物で使用した。LCMS (ES+) 323.0 (M+H)⁺.

【 0 2 8 8】

(中間体 1 2 5)

3 - [(3 S) - モルホリン - 3 - イルメチル] - 1 H - インドール - 5 - オール

窒素でバージした中間体 1 2 4 (2 . 0 0 g、6 . 2 0 m m o l) の A c O H (1 2 0

50

m L) 攪拌溶液に、10重量%炭素担持パラジウム(0.50 g IPA中懸濁)のスラリーを加えた。反応混合物を水素100 bar下100 で16時間攪拌した。次いでセライト(登録商標)を通して反応混合物を濾過し、溶媒を真空除去すると、表題化合物(0.70 g、50%)が白色固体として得られた。LCMS(ES+) 233.0 (M+H)⁺。

【0289】

(中間体126)

(3aR)-テトラヒドロ-3H-[1,2,3]オキサチアゾロ[4,3-c][1,4]オキサジン1,1-ジオキシド

中間体117(0.50 g、4.27 mmol)のDCM(5 mL)攪拌溶液に、ピリジン(0.68 g、0.98 mL、8.54 mmol)を加え、溶液を-70 に冷却した。この温度で塩化スルフリル(0.58 g、0.34 mL、4.27 mmol)のDCM(5 mL)溶液を滴下添加した。反応混合物をこの温度で1時間、次いで-10 で更に1時間攪拌した後、水(12 mL)及びヘキサン類(30 mL)を加えることによりクエンチした。DCM(2×20 mL)で抽出した後、合わせた有機フラクションをブライン(2×15 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が無色固体として得られた(0.52 g、69%)。

【化102】

δ_H

(CDCl₃) 4.51 (1H, dd, *J* 8.1 及び 6.4 Hz), 4.23 (1H, dd, *J* 9.1 及び 8.1 Hz), 3.95 (1H, dd, *J* 11.6 及び 3.4 Hz), 3.84-3.64 (3H, m), 3.54 (1H, dd, *J* 11.6 及び 7.7 Hz), 3.29 (1H, dt, *J* 12.0 及び 3.4 Hz), 3.06 (1H, m).

【0290】

(中間体127)

(3S)-3-(3-フェニルプロパ-2-イン-1-イル)モルホリン

中間体126(0.11 g、0.60 mmol)及びTMEDA(0.30 mL)のTHF(3 mL)攪拌溶液に、-78 でリチウムフェニルアセチリド(0.72 mL、0.72 mmol)を滴下添加した。室温で3時間攪拌した後、水(数滴)を滴下添加することにより反応混合物をクエンチし、次いで真空濃縮した。得られた粗製物をMeOH(3 mL)及び10% HCl水溶液(1 mL)に溶解し、反応混合物を室温で16時間、及び80 で2時間攪拌した。次いで溶媒を真空蒸発により除去した。得られた粗製物にDCM(20 mL)を加え、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)を加えることにより溶液を塩基性化した。DCM(3×20 mL)で抽出した後、合わせた有機フラクションを乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が暗色油として得られ(0.05 g、42%)、これは粗製物で使用した。LCMS(ES+) 202.0 (M+H)⁺。

【0291】

(中間体128)(方法AA)

1-[(3S)-モルホリン-3-イルメチル]-1H-ベンゾトリアゾール

中間体126(0.25 g、1.40 mmol)のMeCN(5 mL)攪拌溶液に、ベンゾトリアゾール(0.36 g、3.00 mmol)を加えた。反応混合物を60 で6時間攪拌し、冷却し、次いで真空濃縮した。得られた残渣をEtOH(3 mL)と10% HCl水溶液(3 mL)との混合物に溶解した。次いで反応混合物を80 で2時間攪拌し、冷却後溶媒を真空蒸発により除去した。得られた粗製物にDCM(20 mL)を加え、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)を加えることにより溶液を塩基性化した。DCM(3×20 mL)で抽出した後、合わせた有機物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、クロマボンド(Chromabon

10

20

30

40

50

d) (登録商標)フラッシュFM70/20NH₂カラム、0~5%MeOH/DCMにより精製すると、表題化合物(0.12g、37%)が淡黄色固体として得られた。LCMS(ES+)219.1(M+H)⁺。

【0292】

(中間体129)

1-[(3S) - モルホリン - 3 - イルメチル] - 1H - ベンズイミダゾール

方法Aに従って中間体126及びベンズイミダゾールから表題化合物を調製すると、淡黄色ゴム(0.06g、19%)が得られ、これは粗製物で使用した。LCMS(ES+)218.1(M+H)⁺。

【0293】

(中間体130)(方法AC)

[4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)モルホリン-2-イル]酢酸

2-モルホリン酢酸(0.10g、0.69mmol)及び中間体15(0.18g、0.69mmol)のTHF(4mL)攪拌溶液にDIPEA(0.18g、1.38mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射下封管中120℃に1時間加熱した。次いで反応混合物を真空濃縮した。分取HPLCにより精製すると、表題化合物(0.07g、33%)が白色固体として得られた。

【化103】

δ_H (CDCl₃) 4.10 (3H, m),

3.80 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.70-2.60 (4H, m), 2.40 (2H, s), 1.10 (6H, s).

交換可能なプロトンは観察されなかった。LCMS(ES+)325.0(M+H)⁺。

【0294】

(中間体131)

2-{ [4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)モルホリン-2-イル]メチル } - 1H - イソインドール-1,3(2H)-ジオン

方法ACに従って2-(1,4-オキサジナン-2-イルメチル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオン及び中間体15から表題化合物を調製し、分取HPLCにより精製した後、白色固体(81%)として単離した。

【化104】

δ_H (CDCl₃) 7.90 (2H, m), 7.71 (2H,

m), 4.15-3.90 (4H, m), 3.80-3.60 (3H, m), 3.35 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.70 (2H, s), 2.40 (2H, s), 1.10 (6H, s). LCMS (ES+) 426.0 (M+H)⁺.

【0295】

(実施例1)

2-(モルホリン-4-イル)-4H-スピロ[1,3-ベンゾチアゾール-5,1'-シクロペンタン]-7(6H)-オン

スピロ[4,5]デカン-7,9-ジオン(1.03g、6.2mmol)のAcOH(10mL)攪拌溶液に、臭素(0.99g、0.32mL、6.2mmol)を滴下添加した。反応混合物を2時間攪拌し、次いで生成物を濾取した。沈殿物をEt₂O(100mL)で2回洗浄し、次いで真空乾燥させた。粗製の生成物(0.44g)をTHF(50mL)に溶解した。中間体13(0.262g、1.8mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.23g、0.31mL、1.8mmol)を加えた。反応混合物を85℃に2時間加熱し、次いでNaHCO₃溶液(150mL)に注ぎ入れ、E

10

20

30

40

50

t O A c (1 5 0 m L) で抽出した。有機フラクションを M g S O ₄ で乾燥させ、真空濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 E t O A c) に供すると、表題化合物 (0 . 0 3 g 、 2 % 、 2 ステップ) が白色固体として得られた。

【化 1 0 5】

δ_H

(DMSO-d₆) 3.73-3.68 (4H, m), 3.59-3.48 (4H, m), 2.74 (2H, s), 2.42 (2H, s), 1.68-1.57 (4H, m), 1.57-1.38 (4H, m). LCMS (ES+) 293.0 (M+H)⁺.

【 0 2 9 6】

10

(実施例 2) (方法 B)

5 - イソプロピル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 3 (1 g 、 4 . 2 m m o l) の T H F (5 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 6 2 g 、 4 . 2 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 4 g 、 0 . 7 3 m L 、 4 . 2 m m o l) を加えた。反応混合物を 8 5 に終夜加熱し、次いで N a H C O ₃ 溶液 (1 5 0 m L) に注ぎ入れ、E t O A c (1 5 0 m L) で 2 回抽出した。有機フラクションを M g S O ₄ で乾燥させ、真空濃縮した。固体をクロマトグラフィー (S i O ₂ 、ヘキサン - D C M) にかき、次いで M e C N で摩砕すると、表題化合物 (0 . 2 2 g 、 1 9 %) が白色固体として得られた。

20

【化 1 0 6】

δ_H (DMSO-d₆) 3.69 (4H, d, J 5.2 Hz), 3.55

(4H, d, J 5.2 Hz), 2.80 (1H, dd, J 16.0 及び 3.8 Hz), 2.55-2.23 (3H, m), 2.08-1.90 (1H, m), 1.69-1.58 (1H, m), 0.91 (6H, d, J 6.7 Hz). LCMS (ES+) 281.0 (M+H)⁺.

【 0 2 9 7】

(実施例 3)

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

30

中間体 6 (1 g 、 3 . 3 m m o l) の T H F (5 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 4 8 g 、 3 . 3 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 4 g 、 0 . 7 3 m L 、 4 . 2 m m o l) を加えた。方法 B に従って反応を実施すると、表題化合物 (1 . 1 g 、 9 6 %) が白色固体として得られた。

【化 1 0 7】

δ_H (DMSO-d₆) 7.46-7.45 (4H, m), 3.75 (4H, d, J 5.3 Hz),

3.63 (4H, d, J 5.3 Hz), 3.06-3.04 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J 6.2 及び 1.9 Hz), 2.64-2.62 (1H, m), 2.56 (1H, bs). LCMS (ES+) 349.0 (M+H)⁺.

40

【 0 2 9 8】

(実施例 4)

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 5 (0 . 2 7 g 、 1 m m o l) の T H F (1 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 1 5 g 、 1 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 3 g 、 0 . 1 7 m L 、 1 m m o l) を加えた。方法 B に従って反応を実施すると、表題化合物 (0 . 1 8 9 g 、 6 0 %) が白色固体として得られた。

【化 1 0 8】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.40-7.16 (5H, m), 3.78-3.63 (4H, m), 3.62-3.43 (5H, m), 3.01 (2H, d, J 7.8 Hz), 2.82 (1H, dd, J 12.0 及び 12.0 Hz), 2.57 (1H, dd, J 4.0 及び 6.0 Hz). LCMS (ES⁺) 315.0 (M+H)⁺.

【 0 2 9 9】

(実施例 5)

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 H - スピロ [1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 7 (6 H) - オン

10

中間体 1 2 (0 . 2 6 g、1 m m o l) の T H F (1 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 1 5 g、1 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 3 g、0 . 1 7 m L、1 m m o l) を加えた。方法 B に従って反応を実施すると、表題化合物 (0 . 0 9 g、3 4 %) が白色固体として得られた。

【化 1 0 9】

δ_{H} (DMSO- d_6) 3.76-3.65 (4H, m), 3.60-3.50 (4H, m), 2.72 (2H, s), 2.38 (2H, s), 1.52-1.28 (10H, m). LCMS (ES⁺) 307.0 (M+H)⁺.

【 0 3 0 0】

20

(調製実施例 6)

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 1 (0 . 1 9 g、1 m m o l) の T H F (1 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 1 5 g、1 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 3 g、0 . 1 7 m L、1 m m o l) を加えた。方法 B に従って反応を実施し、E t ₂ O から再結晶化すると、表題化合物 (0 . 0 7 g、2 8 %) が白色固体として得られた。

【化 1 1 0】

δ_{H} (DMSO- d_6) 3.78-3.68 (4H, m), 3.60-3.50 (4H, m), 2.74 (2H, d, J 6.1 Hz), 2.41 (2H, d, J 5.9 Hz), 2.02 (2H, quin, J 6.4 Hz). LCMS (ES⁺) 238.9 (M+H)⁺.

30

【 0 3 0 1】

(実施例 7)

5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 9 (1 . 0 g、3 . 5 m m o l) の T H F (5 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 5 1 g、3 . 5 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 5 g、0 . 6 1 m L、3 . 5 m m o l) を加えた。方法 B に従って反応を実施すると、表題化合物 (0 . 1 3 g、1 0 %) が白色固体として得られた。

40

【化 1 1 1】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.29-7.27 (2H, m), 6.90-6.87 (2H, m), 3.73-3.69 (5H, m), 3.58-3.51 (4H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 3.29 (3H, s), 2.98-2.95 (2H, m), 2.77 (1H, dd, J 16.3 及び 11.9 Hz). LCMS (ES⁺) 345.0 (M+H)⁺.

【 0 3 0 2】

(実施例 8)

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 - プロピル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチア

50

ゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 4 (0 . 2 3 g、1 m m o l) の T H F (1 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 1 5 g、1 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 3 g、0 . 1 7 m L、1 m m o l) を加えた。方法 B に従って反応を実施し、E t ₂ O から再結晶化すると、表題化合物 (0 . 0 6 g、2 0 %) が白色固体として得られた。

【化 1 1 2】

δ_H

(DMSO-d₆) 3.78-3.62 (4H, m), 3.60-3.50 (4H, m), 2.85 (1H, dd, *J* 1.3 及び 5.7 Hz), 2.50-2.30 (2H, m), 2.32-2.10 (2H, m), 1.47-1.26 (4H, m), 0.99-0.80 (3H, m). LCMS (ES+) 281.0 (M+H)⁺.

10

【 0 3 0 3 】

(実施例 9)

5 - メチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 8 (0 . 2 1 g、1 m m o l) の T H F (1 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 1 5 g、1 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 3 g、0 . 1 7 m L、1 m m o l) を加えた。方法 B に従って反応を実施し、E t ₂ O から再結晶化すると、表題化合物 (0 . 0 5 g、1 9 %) が白色固体として得られた。

20

【化 1 1 3】

δ_H

(DMSO-d₆) 3.75-3.65 (4H, m), 3.59-3.50 (4H, m), 2.84 (1H, dd, *J* 4.3 及び 16.8 Hz), 2.56-2.22 (4H, m), 1.06 (3H, d, *J* 6.0 Hz). LCMS (ES+) 253.0 (M+H)⁺.

【 0 3 0 4 】

(実施例 1 0)

6 , 6 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 7 (0 . 2 2 g、1 m m o l) の T H F (1 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 1 5 g、1 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 3 g、0 . 1 7 m L、1 m m o l) を加えた。方法 B に従って反応を実施し、E t ₂ O から再結晶化すると、表題化合物 (0 . 0 8 g、2 9 %) が白色固体として得られた。

30

【化 1 1 4】

δ_H

(DMSO-d₆) 3.75-3.65 (4H, m), 3.58-3.50 (4H, m), 2.78 (2H, t, *J* 6.2 Hz), 1.90 (2H, t, *J* 6.2 Hz), 1.08 (6H, s). LCMS (ES+) 267.0 (M+H)⁺.

40

【 0 3 0 5 】

(実施例 1 1)

5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 1 0 (1 . 0 g、3 . 1 m m o l) の T H F (3 0 m L) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0 . 4 6 g、3 . 1 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 0 g、0 . 5 4 m L、3 . 1 m m o l) を加えた。方法 B に従って反応を実施すると、表題化合物 (0 . 6 5 g、5 2 %) が白色固体として得られた。

【化 1 1 5】

δ_{H} (CDCl_3) 7.18-7.14 (4H, m), 3.76-3.72 (4H, m), 3.57-3.54 (4H, m), 3.47-3.33 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J 17.0 及び 4.5 Hz), 2.91-2.81 (1H, m), 2.79-2.66 (2H, m), 2.41 (3H, s). LCMS (ES+) 361.0 (M+H)⁺.

【 0 3 0 6】

(実施例 1 2)

5 - (2 - フリル) - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

10

中間体 1 1 (0.71 g, 2.7 mmol) の THF (30 mL) 攪拌溶液に、中間体 1 3 (0.40 g, 2.7 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.35 g, 0.47 mL, 2.7 mmol) を加えた。方法 B に従って反応を実施すると、表題化合物 (0.19 g, 22%) が白色固体として得られた。

【化 1 1 6】

δ_{H} (CDCl_3) 7.61 (1H, m), 6.43 (1H, d, J 4.9 Hz), 6.22 (1H, d, J 4.9 Hz), 3.77-3.70 (4H, m), 3.69-3.60 (5H, m), 3.21 (1H, dd, J 16.9 及び 4.9 Hz), 3.06-3.01 (1H, m), 2.98-2.71 (2H, m). LCMS (ES+) 305.0 (M+H)⁺.

20

【 0 3 0 7】

(実施例 1 3)

6 - メチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

N, N - ジイソプロピルアミン (0.60 g, 0.83 mL, 5.9 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 溶液を - 78 に冷却し、n - ブチルリチウム (2.36 mL, ヘキサン中 2.5 M, 5.9 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 0 に加温し、15 分間攪拌し、- 78 に冷却した。実施例 6 (1.4 g, 5.9 mmol) の THF (5 mL) 懸濁液をゆっくり加えた。反応混合物を 0 に加温し、0 で 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.84 g, 0.37 mL, 5.9 mmol) を滴下添加した。直ちに固体が生成した。反応混合物を室温にゆっくり加温した。固体を濾過し、THF で洗浄し、次いでカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 1 : 3 EtOAc / ヘキサン) により精製すると、表題化合物 (0.20 g, 13%) が白色固体として得られた。

30

【化 1 1 7】

δ_{H} (DMSO-d_6) 3.70 (4H, t, J 4.9 Hz), 3.54 (4H, t, J 4.9 Hz), 2.80-2.72 (2H, m), 2.55-2.45 (1H, m), 2.15-2.09 (1H, m), 1.82-1.72 (1H, m), 1.10 (3H, d, J 6.9 Hz). LCMS (ES+) 253.0 (M+H)⁺.

40

【 0 3 0 8】

(実施例 1 4) (方法 H)

2 - [(3 R) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 1 9 (1.4 g, 6.5 mmol) 及び中間体 1 5 (1.5 g, 5.9 mmol) の IPA (60 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.76 g, 1.03 mL, 5.9 mmol) を加え、混合物を 85 に 16 時間加熱した。反応混合物を真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , EtOAc) により、表題化合物 (1.1 g, 47%) が固体として得られた。

【化 1 1 8】

δ_{H} (CDCl_3) 8.22 (1H, s), 7.81 (1H, d, J 6.8 Hz), 7.28 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.02 (1H, d, J 2.3 Hz), 4.05 (2H, m), 3.82 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.44 (2H, m), 2.99 (1H, dd, J 13.7 及び 4.0 Hz), 2.65 (2H, s), 2.34 (2H, s), 1.07 (6H, s). LCMS (ES+) 396.0 (M+H)⁺.

キラル純度 : 93.6% ee、保持時間 5.10 分。

【0309】

10

(実施例 15)

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (2 - ナフチルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 23 及び中間体 15 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1.5 : 1 ヘキサン / EtOAc) により精製した後、固体として 83% 収率で単離した。

【化 1 1 9】

δ_{H} (CDCl_3) 7.75 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.41 (3H, m), 4.04 (2H, m), 3.82 (1H, bs), 3.75 (1H, d, J 11.9 Hz), 3.60 (2H, m), 3.47 (1H, dd, J 10.8 及び 2.0 Hz), 3.30 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J 12.9 及び 4.5 Hz), 2.61 (2H, d, J 3.1 Hz), 2.31 (2H, s), 1.04 (6H, s). LCMS (ES+) 407.0 (M+H)⁺.

20

【0310】

(実施例 16)

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (1 - ナフチルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 27 及び中間体 15 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1 : 1 ヘキサン / EtOAc) により精製した後、固体として 76% 収率で単離した。

30

【化 1 2 0】

δ_{H} (CDCl_3) 8.53 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J 7.6 Hz), 7.22-7.68 (4H, m), 4.48 (1H, bs), 4.15 (1H, d, J 8.6 Hz), 3.75 (5H, m), 3.48 (2H, m), 2.75 (2H, d, J 3.1 Hz), 2.44 (2H, s), 1.18 (6H, s). LCMS (ES+) 407.0 (M+H)⁺.

【0311】

(実施例 17)

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (2 - フェネチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 31 及び中間体 15 から表題化合物を調製し、固体として 74% 収率で単離した。

40

【化 1 2 1】

δ_{H} (CDCl_3) 7.20 (2H, m), 7.09 (3H, m), 3.85 (4H, m), 3.30-3.62 (3H, m), 2.63-2.45 (2H, m), 2.58 (2H, s), 2.30 (2H, s), 2.13 (2H, m), 1.05 (6H, s). LCMS (ES+) 371.0 (M+H)⁺.

50

【 0 3 1 2 】

(実施例 1 8)

2 - [(3 S) - 3 - ベンジルモルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 3 4 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (Si O₂、1 : 1 ヘキサン / E t O A c) により精製した後、固体として 8 4 % 収率で単離した。

【 化 1 2 2 】

δ_H (CDCl₃) 7.29 (5H, m), 4.03 (1H, m), 3.95 (2H, bm), 3.81 (1H, d, *J* 11.9 Hz), 3.62 (3H, m), 3.21 (1H, dd, *J* 12.9 及び 10.5 Hz), 2.95 (1H, dd, *J* 12.9 及び 4.5 Hz), 2.70 (2H, s), 2.40 (2H, s), 1.13 (6H, s). LCMS (ES⁺) 357.0 (M+H)⁺.

10

【 0 3 1 3 】

(実施例 1 9)

5 , 5 - ジメチル - 2 - [(4 a S , 9 a R) - 2 , 3 , 9 , 9 a - テトラヒドロインデノ [2 , 1 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 (4 a H) - イル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 3 7 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (Si O₂、1 : 1 ヘキサン / E t O A c) により精製した後、固体として 7 9 % 収率で単離した。

【 化 1 2 3 】

δ_H (CDCl₃) 7.24 (2H, m), 7.14 (1H, t, *J* 7.6 Hz), 7.02 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 5.33 (1H, bs), 4.41 (1H, t, *J* 3.9 Hz), 3.77 (1H, dd, *J* 11.0 及び 2.5 Hz), 3.68 (1H, bs), 3.63 (1H, dt, *J* 11.6 及び 2.4 Hz), 3.28 (1H, m), 3.06 (1H, dd, *J* 16.6 及び 4.0 Hz), 2.93 (1H, d, *J* 16.5 Hz), 2.65 (2H, s), 2.35 (2H, s), 1.09 (6H, s). LCMS (ES⁺) 355.0 (M+H)⁺.

20

30

【 0 3 1 4 】

(実施例 2 0)

2 - [3 - (4 - クロロベンジル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 4 0 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (Si O₂、1 : 1 ヘキサン / E t O A c) により精製した後、固体として 8 7 % 収率で単離した。

【 化 1 2 4 】

δ_H (CDCl₃) 7.24 (4H, m), 4.06 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.61 (3H, m), 3.16 (1H, m), 2.93 (1H, dd, *J* 13.1 及び 4.7 Hz), 2.68 (2H, s), 2.38 (2H, s), 1.12 (6H, s). LCMS (ES⁺) 391.0 (M+H)⁺.

40

【 0 3 1 5 】

(実施例 2 1)

5 , 5 - ジメチル - 2 - [3 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 4 4 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグ

50

ラフィー (SiO₂、1 : 1 ヘキサン / EtOAc) により精製した後、固体として 82 % 収率で単離した。

【化 1 2 5】

δ_H (CDCl₃) 10.71 (1H, s), 7.63 (1H, d, *J* 8.1 Hz), 7.10 (2H, m), 6.86 (1H, d, *J* 8.1 Hz), 4.16 (1H, bs), 3.98 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 3.73 (2H, m), 3.57 (3H, m), 3.31 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.51 (2H, s), 2.49 (3H, s), 2.38 (2H, s), 1.05 (6H, s). LCMS (ES⁺) 410.0 (M+H)⁺.

【0 3 1 6】

10

(実施例 2 2)

5, 5 - ジメチル - 2 - { 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン
Pd₂ (dba)₃ (0.06 g、0.06 mmol)、2 - (ジ - tert - ブチル ホスフィノ) ビフェニル (0.08 g、0.26 mmol)、実施例 20 (0.50 g、1.28 mmol) 及び ^tBuONa (0.17 g、1.79 mmol) の混合物に、トルエン (3 mL) 及びモルホリン (0.17 g、1.92 mmol) を加えた。反応混合物を 110 ° で 16 時間撹拌した。EtOAc (50 mL) を加え、有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮すると油が得られた。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、1 : 1 EtOAc / ヘキサン類) により精製すると、表題化合物 (0.18 g、31 %) が固体として得られた。

20

【化 1 2 6】

δ_H (CDCl₃) 7.13 (2H, d, *J* 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, *J* 8.6 Hz), 3.91 (2H, m), 3.78 (5H, m), 3.69 (1H, s), 3.50 (3H, m), 3.08 (5H, m), 2.78 (1H, dd, *J* 13.2 及び 4.1 Hz), 2.63 (2H, s), 2.33 (2H, s), 1.06 (6H, s). LCMS (ES⁺) 442.2 (M+H)⁺.

【0 3 1 7】

(実施例 2 3)

2 - (2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン
1 滴の濃 HCl を含む 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン (0.19 g、1.27 mmol) のエトキシエタノール (5 mL) 溶液に、中間体 15 (0.30 g、1.15 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下封管中 160 ° に 20 分間加熱した。次いで反応混合物を EtOAc (25 mL) に注ぎ入れ、ブライン (25 mL) で洗浄した。有機フラクションを MgSO₄ で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物 (0.26 g、64 %) が無色固体として得られた。

30

【化 1 2 7】

δ_H (CDCl₃) 7.83 (1H, dd, *J* 8.8 及び 1.8 Hz), 7.01 (1H, m), 6.89 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.13 (2H, m), 2.69 (2H, s), 2.35 (2H, m), 1.07 (6H, s). LCMS (ES⁺) 315.0 (M+H)⁺.

40

【0 3 1 8】

(実施例 2 4)

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン
方法 H に従って中間体 48 及び中間体 15 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、1 : 1 ヘキサン / EtOAc) により精製した後、固体として 85 % 収率で単離した。

50

【化 1 2 8】

δ_{H} (CDCl_3) 8.22 (1H, s), 7.81 (1H, d, J 6.8 Hz), 7.28 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.02 (1H, d, J 2.3 Hz), 4.05 (2H, m), 3.82 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.44 (2H, m), 2.99 (1H, dd, J 13.7 及び 4.0 Hz), 2.65 (2H, s), 2.34 (2H, s), 1.07 (6H, s). LCMS (ES+) 396 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【 0 3 1 9】

(実施例 2 5)

5, 5 - ジメチル - 2 - [(3 S) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン
方法 H に従って中間体 5 2 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1 : 1 ヘキサン / EtOAc) により精製した後、固体として 88 % 収率で単離した。

10

【化 1 2 9】

δ_{H} (CDCl_3) 8.22 (1H, s), 7.81 (1H, d, J 6.8 Hz), 7.28 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.02 (1H, d, J 2.3 Hz), 4.05 (2H, m), 3.82 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.44 (2H, m), 2.99 (1H, dd, J 13.7 及び 4.0 Hz), 2.65 (2H, s), 2.34 (2H, s), 1.07 (6H, s). LCMS (ES+) 396.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

キラル純度 : 97.6 % ee、保持時間 5.60 分。

【 0 3 2 0】

(実施例 2 6)

5, 5 - ジメチル - 2 - { 3 - [(1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

30

実施例 2 4 (0.10 g、0.25 mmol) の DMF (5 mL) 攪拌溶液に、0 で水素化ナトリウム (0.01 g、油中 40 % 分散液、0.28 mmol) を加えた。この温度で 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.02 mL、0.28 mmol) を加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで氷を加えることによりクエンチした。次いで反応混合物を EtOAc (15 mL) と水 (10 mL) との間で分配し、有機相を MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1 : 1 EtOAc / ヘキサン類) により精製すると、表題化合物 (0.08 g、79 %) が白色固体として得られた。

【化 1 3 0】

δ_{H} (CDCl_3) 7.79 (1H, d, J 7.7 Hz), 7.09-7.24 (3H, m), 6.90 (1H, s), 4.05 (2H, m), 3.82 (1H, d, J 12.0 Hz), 3.79 (1H, bs), 3.68 (3H, s), 3.57 (2H, m), 3.41 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.67 (2H, s), 2.34 (2H, s), 1.11 (6H, s). LCMS (ES+) 410.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

【 0 3 2 1】

(実施例 2 7)

2 - { (3 S) - 3 - [(1 - アセチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

実施例 2 5 (0.10 g、0.25 mmol) の DCM (10 mL) 攪拌溶液に、トリ

50

エチルアミン (0 . 0 3 g、0 . 0 4 m L、0 . 2 8 m m o l)、無水酢酸 (0 . 0 3 g、0 . 0 3 m L、0 . 3 0 m m o l) 及び触媒量の D M A P を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した後、D C M (5 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (2 × 2 5 m L) 及び飽和ブライン (2 5 m L) で洗浄した。有機フラクションを M g S O ₄ で乾燥させ、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (S i O ₂、4 5 : 5 5 E t O A c / ヘキサン類) により精製すると、表題化合物 (0 . 0 5 g、4 9 %) が白色固体として得られた。

【化 1 3 1】

δ_H (CDCl₃) 8.37 (1H, d,

10

J 7.1 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* 6.7 及び 2.5 Hz), 7.32 (3H, m), 4.35 (1H, bs), 4.02 (1H, m), 3.82 (1H, d, *J* 11.9 Hz), 3.48-3.69 (4H, m), 3.31 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.66 (2H, d, *J* 3.3 Hz), 2.55 (3H, s), 2.34 (2H, s), 1.08 (6H, s). LCMS (ES⁺) 438.0 (M+H)⁺.

【 0 3 2 2】

(実施例 2 8)

5 , 5 - ジメチル - 2 - (2 - フェニルモルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 1 5 及び 2 - フェニルモルホリンから表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂、1 : 1 ヘキサン / E t O A c) により精製した後、固体として 8 1 % 収率で単離した。

20

【化 1 3 2】

δ_H (CDCl₃) 7.41 (5H, m), 4.62 (1H,

dd, *J* 10.7 及び 2.8 Hz), 4.16 (1H, dd, *J* 11.0 及び 2.8 Hz), 4.13 (1H, d, *J* 16.3 Hz), 3.95 (1H, d, *J* 16.0 Hz), 3.87 (1H, dd, *J* 12.0 及び 2.9 Hz), 3.45 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.72 (2H, s), 2.41 (2H, s), 1.15 (6H, s). LCMS (ES⁺) 343.0 (M+H)⁺.

【 0 3 2 3】

(実施例 2 9)

2 - [3 - (4 - ブロモベンジル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 5 6 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂、1 : 1 ヘキサン / E t O A c) により精製した後、固体として 8 2 % 収率で単離した。

30

【化 1 3 3】

δ_H (CDCl₃) 7.35 (2H, d, *J* 8.3 Hz),

7.09 (2H, d, *J* 8.3 Hz), 3.95 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.61-3.45 (3H, m), 3.09 (1H, dd, *J* 13.2 及び 10.2 Hz), 2.83 (1H, dd, *J* 13.2 及び 4.7 Hz), 2.62 (2H, s), 2.33 (2H, s), 1.06 (6H, s). LCMS (ES⁺) 436.9 (M+H)⁺.

40

【 0 3 2 4】

(実施例 3 0)

2 - [3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 6 2 (0 . 2 2 g、0 . 7 6 m m o l) の M e O H (5 m L) 溶液に、ヨウ素 (0 . 1 1 g、0 . 9 1 2 m m o l) を加え、混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。N a B H

50

₃CN (0.06 g, 0.91 mmol) を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をEtOAc (50 mL) とブライン (50 mL) との間で分配した。水性フラクションを更にEtOAc (50 mL) で2回抽出し、合わせた有機フラクションをブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、真空濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1:4 EtOAc / ヘキサン類) により精製し、続いてEt₂O 及びヘキサン類から結晶化すると、表題化合物 (0.07 g, 25%) が淡黄色結晶として得られた。

【化134】

δ_H (CDCl₃) 7.10-7.03 (2H, m), 6.75-6.67 (2H, m), 4.24 (1H, bs), 4.13-4.05 (2H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.77-3.60 (3H, m), 3.59-3.43 (3H, m), 3.21 (1H, dd, *J* 13.6 及び 4.4 Hz), 3.02-2.94 (2H, m), 2.79-2.67 (2H, m), 2.42 (2H, s), 1.16 (3H, s), 1.15 (3H, s). LCMS (MS+) 398.0 (M+H)⁺.

10

【0325】

(実施例31)

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

実施例30 (0.08 g, 0.2 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、二酸化マンガ (0.15 g, 1.7 mmol) を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。セライト (登録商標) を通して反応混合物を濾過し、溶媒を真空除去した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、1:19 から 1:4 EtOAc / ヘキサン類) により精製すると、表題化合物 (0.04 g, 44%) が淡黄色固体として得られた。

20

【化135】

δ_H (CDCl₃) 7.60 (1H, d, *J* 8.2 Hz), 7.53 (1H, d, *J* 7.9 Hz), 7.23-7.20 (1H, m), 7.09-7.02 (2H, m), 6.43 (1H, m), 4.54-4.47 (2H, m), 4.31-4.24 (1H, m), 4.06-4.01 (1H, m), 3.69-3.49 (5H, m), 2.65 (2H, d, *J* 5.3 Hz), 2.33 (2H, s), 1.08 (3H, s), 1.07 (3H, s). LCMS (MS+) 396.0 (M+H)⁺.

30

【0326】

(実施例32)

5, 5 - ジメチル - 2 - (トランス - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法Hに従って中間体15 (0.26 g, 1 mmol) 及び2, 6 - ジメチルモルホリン (シス及びトランス異性体の混合物、0.17 g, 1.49 mmol) から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、15:85 EtOAc / ヘキサン類) により単離すると、表題生成物 (0.04 g, 12%) が白色固体として得られた。

【化136】

40

δ_H (CDCl₃) 4.11-4.02 (2H, m), 3.65 (2H, dd, *J* 12.8 及び 3.4 Hz), 3.20 (2H, dd, *J* 12.9 及び 6.4 Hz), 2.61 (2H, s), 2.31 (2H, s), 1.19 (6H, d, *J* 6.4 Hz), 1.05 (6H, s). LCMS (MS+) 295.0 (M+H)⁺.

【0327】

(実施例33) (方法I)

2 - [3 - (アニリノメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

50

4 モレキュラーシーブスを含む中間体 62 (0.10 g, 0.34 mmol) 及びアニリン (0.16 g, 0.15 mL, 1.7 mmol) の MeOH (5 mL) 攪拌溶液に、NaBH₃CN (0.03 g, 0.40 mmol) 及び触媒量の AcOH を加えた。室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、真空濃縮し、EtOAc (20 mL) と飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) との間で分配した。有機フラクションを MgSO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン) により精製すると、表題化合物 (3 mg, 2%) が固体として得られた。

【化 137】

δ_H (CDCl₃) 7.13-7.09 (2H, m), 6.67-6.64

10

(3H, m), 4.34 (1H, bs), 4.03-3.94 (2H, m), 3.63-3.44 (7H, m), 2.64 (2H, s), 2.33 (2H, s), 1.08 (3H, s), 1.07 (3H, s). LCMS (ES+) 372.0 (M+H)⁺.

【0328】

(実施例 34)

5, 5 - ジメチル - 2 - { 3 - [(N - メチル - N - フェニルアミノ) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

4 モレキュラーシーブスを含む中間体 62 (0.25 g, 0.85 mmol) 及び N - メチルアニリン (0.46 g, 0.46 mL, 4.25 mmol) の MeOH (20 mL) 攪拌溶液に、NaBH₃CN (0.06 g, 1.02 mmol) 及び触媒量の AcOH を加えた。次いで方法 I に従って反応を実施すると、表題化合物 (0.108 g, 32%) が固体として得られた。

20

【化 138】

δ_H

(CDCl₃) 7.20-7.16 (2H, m), 6.83-6.81 (2H, m), 6.66 (1H, t, *J* 7.3 Hz), 4.22 (1H, bs), 3.98

(1H, dd, *J* 11.0 及び 3.4 Hz), 3.93-3.90 (1H, m), 3.77-3.62 (1H, m), 3.60-3.56 (3H, m),

3.48-3.36 (2H, m), 2.94 (3H, s), 2.62 (2H, s), 2.32 (2H, s), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, s).

30

LCMS (ES+) 386.0 (M+H)⁺.

【0329】

(実施例 35)

2 - [3 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

4 モレキュラーシーブスを含む中間体 62 (0.25 g, 0.85 mmol) 及び 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (0.57 g, 0.53 mL, 4.25 mmol) の MeOH (20 mL) 攪拌溶液に、NaBH₃CN (0.06 g, 1.02 mmol) 及び触媒量の AcOH を加えた。次いで方法 I に従って反応を実施すると、表題化合物 (0.08 g, 22%) が固体として得られた。

40

【化 139】

δ_H (CDCl₃) 7.03 (1H, t, *J* 7.2 Hz), 6.94 (1H, d, *J* 8.1 Hz), 6.87 (1H, d, *J*

7.2 Hz), 6.54 (1H, t, *J* 7.2 Hz), 4.00 (1H, bs), 3.99-3.92 (2H, m), 3.69-3.57 (4H, m), 3.49-

3.45 (1H, m), 3.33-3.27 (3H, m), 2.66 (2H, t, *J* 6.2 Hz), 2.61 (2H, s), 2.32 (2H, s), 1.89-

1.79 (2H, m), 1.06 (6H, s). LCMS (ES+) 412.0 (M+H)⁺.

50

【 0 3 3 0 】

(実施例 3 6)

2 - [3 - (3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

4 モレキュラーシーブスを含む中間体 6 2 (0 . 2 5 g , 0 . 8 5 m m o l) 及び 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (0 . 5 7 g , 0 . 5 3 m L , 4 . 2 5 m m o l) の MeOH (2 0 m L) 攪拌溶液に、NaBH₃CN (0 . 0 6 g , 1 . 0 2 m m o l) 及び触媒量の AcOH を加えた。次いで方法 I に従って反応を実施すると、表題化合物 (0 . 0 9 g , 2 5 %) が固体として得られた。

10

【 化 1 4 0 】

δ_H (CDCl₃) 7.15-7.03 (4H, m), 4.19 (1H, d, *J* 11.8 Hz), 4.02 (2H, m), 3.99-3.79 (3H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.49-3.39 (1H, m), 3.11-3.04 (1H, m), 2.94-2.86 (4H, m), 2.68-2.62 (3H, m), 2.39 (2H, s), 1.14 (3H, s), 1.12 (3H, s). LCMS (ES⁺) 412.0 (M+H)⁺.

【 0 3 3 1 】

(実施例 3 7)

(7 E , Z) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オンオキシム

実施例 4 8 (2 . 5 g , 9 . 3 9 m m o l) 、ヒドロキシルアミン (6 . 5 g , 9 3 . 9 8 m m o l) 及びピリジン (5 0 m L) の反応により、方法 J によって表題化合物 (2 種の位置異性体の混合物、比 1 : 5 . 5) を定量的収率で調製した。

20

【 化 1 4 1 】

δ_H (DMSO-d₆) 10.81 (1H, s, 量が多いほうの位置異性体), 10.57 (1H, s, 量が少ないほうの位置異性体), 3.69 (4H, t, *J* 4.8 Hz), 3.43 (4H, t, *J* 4.9 Hz), 2.54 (2H, s), 2.26 (2H, s), 0.99 (6H, s). LCMS (ES⁺) 282 (M+H)⁺.

30

【 0 3 3 2 】

(実施例 3 8)

(7 Z) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オンオキシム

中間体 6 3 (1 : 1 5 比の 2 種の位置異性体、0 . 3 5 g , 1 . 2 7 m m o l) の IPA (5 m L) 攪拌溶液に、モルホリン (0 . 2 2 g , 0 . 2 2 m L , 2 . 5 5 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 3 g , 0 . 4 4 m L , 2 . 5 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 8 0 °C で 2 日間攪拌し、次いで室温に冷却した。水 (1 0 m L) を加えた。生成した固体を濾過し、水 (3 × 1 0 m L) 、EtOAc (3 × 1 0 m L) 、MeOH (3 × 1 0 m L) 次いで Et₂O (1 0 m L) で洗浄すると、表題化合物 (0 . 0 3 g , 7 . 5 %) (他の位置異性体が 3 % 混入していた) が灰色固体として得られた。

40

【 化 1 4 2 】

δ_H (DMSO-d₆) 10.81 (1H, s), 3.69 (4H, t, *J* 4.8 Hz), 3.43 (4H, t, *J* 4.9 Hz), 2.53 (2H, s), 2.26 (2H, s), 0.99 (6H, s). LCMS (ES⁺) 282.0 (M+H)⁺.

【 0 3 3 3 】

50

(実施例 39)

(7E, Z) - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オンオキシム

実施例 6 (1.0 g, 4.2 mmol)、ヒドロキシルアミン (2.9 g, 42 mmol) 及びピリジン (20 mL) の反応により、方法 J によって表題化合物 (2 種の位置異性体の混合物、比 1 : 7.7) を調製した。

【化 143】

δ_H (DMSO- d_6) 10.80 (1H, s, 量が多いほうの位置異性体), 10.56 (1H, s, 量が少ないほうの位置異性体), 3.69 (4H, t, J 4.8 Hz), 3.43 (4H, t, J 4.9 Hz), 2.68 (2H, t, J 6.1 Hz), 2.53-2.60 (2H, m, 量が少ないほうの位置異性体), 2.44 (2H, t, J 6.2 Hz), 1.81-1.89 (2H, m). LCMS (ES+) 254.0 (M+H)⁺.

【0334】

(実施例 40)

(7E, Z) - 5, 5 - ジメチル - 2 - [(3S) - 3 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オンオキシム

実施例 25 (1.0 g, 2.53 mmol)、ヒドロキシルアミン (1.8 g, 25.32 mmol) 及びピリジン (15 mL) の反応により、方法 J によって表題化合物 (2 種の位置異性体の混合物、比 1 : 5) を調製した。

【化 144】

δ_H (DMSO- d_6) 10.89 (1H, s, 量が多いほうの位置異性体), 10.80 (1H, s), 10.57 (1H, s, 量が少ないほうの位置異性体), 7.84 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.18 (1H, s), 7.09 (1H, t, J 7.1 Hz), 7.00 (1H, d, J 7.4 Hz), 4.13 (1H, d, J 9.7 Hz), 3.96 (1H, d, J 9.8 Hz), 3.71 (1H, d, J 11.5 Hz), 3.64 (1H, d, J 10.8 Hz), 3.46-3.59 (3H, m), 3.28 (1H, d, J 10.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J 3.5 及び 13.6 Hz), 2.60 (2H, s), 2.28 (2H, s), 1.01 (6H, s). LCMS (ES+) 411.0 (M+H)⁺.

【0335】

(実施例 41)

(7E, Z) - 6 - メチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オンオキシム

実施例 13 (0.19 g, 0.74 mmol)、ヒドロキシルアミン (0.51 g, 7.38 mmol) 及びピリジン (5 mL) の反応により、方法 J によって表題化合物 (2 種の位置異性体の混合物、比 1 : 11) を調製した。反応は 4 日後に完了した。

【化 145】

δ_H (DMSO- d_6) 10.92 (1H, s, 量が多いほうの位置異性体), 10.54 (1H, s, 量が少ないほうの位置異性体), 3.69 (4H, t, J 4.8 Hz), 3.42 (4H, t, J 4.8 Hz), 2.60-2.76 (3H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 1.64-1.72 (1H, m), 1.15 (6H, d, J 6.8 Hz, 量が多いほうの位置異性体), 1.15 (6H, d, J 7.1 Hz, 量が少ないほうの位置異性体). LCMS (ES+) 268.0 (M+H)⁺.

【0336】

10

20

30

40

50

(実施例 42)

(7E, Z)-6,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オンオキシム

実施例 10 (0.36 g、1.36 mmol)、ヒドロキシルアミン (0.95 g、13.65 mmol) 及びピリジン (5 mL) の反応により、方法 J によって表題化合物 (2 種の位置異性体の混合物) を調製した。反応は 4 日後に完了した。

【化 146】

δ_H (DMSO- d_6) 11.00 (1H, s),

3.69 (4H, t, J 4.8 Hz), 3.42 (4H, t, J 4.9 Hz), 2.68 (2H, t, J 6.2 Hz), 1.72 (2H, t, J 6.2 Hz),

1.16 (6H, s). LCMS (ES+) 282.0 (M+H)⁺.

10

【0337】

(調製実施例 43) (方法 K)

7,7-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]アゼピン-4-オン

実施例 37 (4.10 g、14.59 mmol) のピリジン (70 mL) 攪拌溶液に、*p*-トルエンスルホニルクロリド (3.10 g、16.05 mmol) を加えた。反応混合物を 65 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、DCM (30 mL) 及び水 (20 mL) を加えた。水層を DCM (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 30 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。油性残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ で充填し、1:1 EtOAc/ヘキサン、次いで EtOAc で溶離) により精製すると、表題化合物 (0.78 g、19%) が白色固体として得られた。

20

【化 147】

δ_H (DMSO- d_6) 7.69-

7.71 (1H, t, J 4.7 Hz), 3.68 (4H, t, J 4.9 Hz), 3.40 (4H, t, J 4.9 Hz), 2.94 (2H, d, J 5.0 Hz),

2.67 (2H, s), 0.97 (6H, s). LCMS (ES+) 282.0 (M+H)⁺. CHN 分析: 実測値 (%C

55.19, %H 6.77, %N 14.79), C₁₃H₁₉N₃SO₂ に対する理論値 (%C 55.49, %H 6.81, %N

14.93).

30

【0338】

(調製実施例 44)

2-(モルホリン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]アゼピン-4-オン

実施例 39 (1.4 g、5.53 mmol)、*p*-トルエンスルホニルクロリド (1.2 g、6.09 mmol) 及びピリジン (30 mL) の反応により、方法 K によって表題化合物を調製した。

40

【化 148】

δ_H

(DMSO- d_6) 7.77 (1H, s), 3.68 (4H, t, J 4.9 Hz), 3.40 (4H, t, J 4.9 Hz), 3.18-3.21 (2H, m),

2.84 (2H, t, J 6.4 Hz), 1.87-1.92 (2H, m). LCMS (ES+) 254.0 (M+H)⁺.

【0339】

(実施例 45)

7,7-ジメチル-2-[(3S)-3-(1H-インドール-3-イルメチル)モルホ

50

リン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

実施例 40 (1.0 g、2.53 mmol)、p - トルエンスルホニルクロリド (0.53 g、2.78 mmol) 及びピリジン (20 mL) の反応により、方法 K によって表題化合物を調製した。

【化 149】

δ_{H}

(DMSO- d_6) 10.89 (1H, s), 7.80 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.70 (1H, d, J 4.7 Hz), 7.34 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.19 (1H, s), 7.08 (1H, t, J 7.4 Hz), 7.01 (1H, d, J 7.2 Hz), 4.07 (1H, s), 3.96 (1H, d, J 7.5 Hz), 3.70 (1H, d, J 11.5 Hz), 3.60 (1H, d, J 8.9 Hz), 3.38-3.56 (3H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 2.95 (2H, d, J 4.4 Hz), 2.88 (1H, dd, J 3.7 及び 13.7 Hz), 2.73 (2H, s), 0.99 (6H, s). LCMS (ES⁺) 411.0 (M+H)⁺.

10

【 0340 】

(実施例 46)

6 - メチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

実施例 41 (0.16 g、0.61 mmol)、p - トルエンスルホニルクロリド (0.14 g、0.73 mmol) 及びピリジン (5 mL) の反応により、方法 K によって表題化合物を調製した。

20

【化 150】

δ_{H}

(DMSO- d_6) 7.61 (1H, d, J 2.5 Hz), 3.69 (4H, t, J 4.9 Hz), 3.46-3.50 (1H, m), 3.40 (4H, t, J 4.9 Hz), 2.84 (2H, t, J 6.6 Hz), 1.80-1.94 (1H, m), 1.73-1.79 (1H, m), 1.16 (3H, d, J 6.7 Hz). LCMS (ES⁺) 268.0 (M+H)⁺.

30

【 0341 】

(実施例 47)

6, 6 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

実施例 42 (0.36 g、1.28 mmol)、p - トルエンスルホニルクロリド (0.29 g、1.54 mmol) 及びピリジン (8 mL) の反応により、方法 K によって表題化合物を調製した。

【化 151】

δ_{H}

(DMSO- d_6) 7.51 (1H, s), 3.68 (4H, t, J 4.9 Hz), 3.40 (4H, t, J 4.9 Hz), 2.83 (2H, t, J 6.3 Hz), 1.84 (2H, t, J 6.3 Hz), 1.20 (6H, s). LCMS (ES⁺) 282.0 (M+H)⁺.

40

【 0342 】

(調製実施例 48)

5, 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従ってモルホリン及び中間体 15 から表題化合物を調製し、EtOAc からの再結晶化により精製した後、白色結晶として 60 % 収率で単離した。

【化 1 5 2】

δ_{H} (DMSO- d_6) 3.77-3.60 (4H, m), 3.59-3.50 (4H, m), 2.65 (2H, s), 2.31 (2H, s), 1.04 (6H, s). LCMS (ES+) 267.1 (M+H)⁺.

【 0 3 4 3 】

(実施例 4 9)

5, 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - オール

実施例 4 8 (0 . 1 3 g 、 0 . 5 m m o l) の T H F (1 0 m L) 攪拌溶液に、室温で L i A l H ₄ (0 . 5 m L 、 T H F 中 1 M 溶液、 0 . 5 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 1 0 % N a O H 溶液 (2 0 m L) に注ぎ入れ、D C M (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機フラクションを M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空蒸発により除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 (0 . 0 7 g 、 5 2 %) が固体として得られた。

10

【化 1 5 3】

 δ_{H} (DMSO- d_6) 5.23

(1H, d, *J* 6.5 Hz), 4.65 (1H, dt, *J* 8.1 及び 6.7 Hz), 3.77-3.70 (4H, m), 3.39 (4H, m), 2.40-2.24 (2H, m), 1.84 (1H, dd, *J* 5.9 及び 11.3 Hz), 1.48 (1H, dd, *J* 8.8 及び 12.6 Hz), 1.09 (3H, s), 0.94 (3H, s). LCMS (ES+) 269.0 (M+H)⁺.

20

【 0 3 4 4 】

(実施例 5 0)

5, 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - チオン

実施例 4 8 (0 . 2 6 6 g 、 1 m m o l) の T H F (1 0 m L) 攪拌溶液に、室温で 2 , 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジチア - 2 , 4 - ジホスフェタン - 2 , 4 - ジスルフィド (0 . 8 0 8 g 、 2 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで飽和 N a H C O ₃ 溶液 (5 0 m l) に注ぎ入れ、D C M (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機フラクションを M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空蒸発により除去すると、表題化合物 (0 . 1 4 g 、 5 0 %) が固体として得られた。

30

【化 1 5 4】

δ_{H} (DMSO- d_6) 3.72-3.60 (8H, m), 2.74 (2H, s), 2.61 (2H, s), 1.02 (6H, s). LCMS (ES+) 283.0 (M+H)⁺.

【 0 3 4 5 】

(実施例 5 1)

2 - [(3 S) - 3 - (3 - プロモベンジル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 6 9 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 1 : 1 ヘキサン類 / E t O A c) により精製した後、淡黄色固体 (2 2 %) として単離した。

40

【化 1 5 5】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.46 (1H, s), 7.39-7.36 (1H, m), 7.26-7.16 (2H, m), 4.15-4.04 (2H, m), 3.81-3.77 (2H, m), 3.71-3.53 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J 13.0 及び 10.0 Hz), 2.97 (1H, dd, J 13.0 及び 4.9 Hz), 2.72 (2H, s), 2.41 (2H, s), 1.15 (6H, s). LCMS (ES⁺) 437.2 (M+H)⁺.

【 0 3 4 6】

(実施例 5 2) (方法 L)

2 - [(3 S) - 3 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン
Pd (P P h ₃) ₄ (0 . 0 3 g 、 0 . 0 2 m m o l) を、実施例 5 1 (0 . 1 0 g 、 0 . 2 2 m m o l) 、フェニルボロン酸 (0 . 4 0 g 、 0 . 3 4 m m o l) 及び 2 M の N a ₂ C O ₃ 溶液 (0 . 2 2 m L 、 0 . 4 5 m m o l) の D M E (5 m L) 混合物に加え、混合物を 8 0 ° で 1 6 時間加熱した。完了時、反応混合物を真空濃縮し、E t O A c (1 0 0 m L) とブライン (1 0 0 m L) との間で分配した。有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 1 : 1 ヘキサン類 / E t O A c) により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた (0 . 0 7 g 、 6 8 %) 。

【化 1 5 6】

 δ_{H} (DMSO- d_6)

7.52-7.49 (2H, m), 7.48-7.22 (7H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.98 (2H, d, J 7.8 Hz), 3.59-3.47 (4H, m), 3.19 (1H, dd, J 13.1 及び 10.2 Hz), 2.60 (2H, br. s), 2.31 (2H, br. s), 1.04 (6H, s). LCMS (ES⁺) 432.0 (M+H)⁺.

【 0 3 4 7】

(実施例 5 3)

5 , 5 - ジメチル - 2 - [(3 S) - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンジル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン
方法 L に従って実施例 5 1 及び 3 - ピリジンボロン酸から表題化合物を調製し、白色固体 (5 5 %) として単離した。

【化 1 5 7】

 δ_{H} (DMSO- d_6) 8.83-8.82

(1H, m), 8.56 (1H, dd, J 4.7 及び 1.5 Hz), 7.99 (1H, dd, J 6.7 及び 2.2 Hz), 7.65-7.31 (5H, m), 4.26 (1H, br. s), 3.99-3.96 (1H, m), 3.80-3.51 (5H, m), 3.15 (2H, t, J 6.8 Hz), 2.50 (2H, s), 2.22 (2H, s), 0.95 (3H, s), 0.93 (3H, s). LCMS (ES⁺) 434.2 (M+H)⁺.

【 0 3 4 8】

(実施例 5 4) (方法 M)

5 , 5 - ジメチル - 2 - { (3 S) - 3 - [3 - (3 - チエニル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン
Pd (O A c) ₂ (0 . 0 0 2 g 、 0 . 0 0 6 m m o l) 及び 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル (0 . 0 0 6 g 、 0 . 0 1 0 m m o l) を、B u O H / 水 (2 . 5 m L / 1 . 0 m L) 中の実施例 5 1 (0 . 1 5 0 g 、 0 . 3 3 0 m m o l) 、 3 - チオフェンボロン酸 (0 . 0 6 5 g 、 0 . 5 1 0 m m o l) 及び K ₃ P

O₄ (0.140 g、0.660 mmol) に加え、混合物を 80 で 16 時間加熱した。完了時、反応混合物を真空濃縮し、EtOAc (100 mL) とブライン (100 mL) との間で分配した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、1:1 ヘキサン類/EtOAc) により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた (0.047 g、31%)。

【化 158】

δ_H (DMSO-d₆)

7.79-7.77 (1H, m), 7.64-7.61 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.51-7.48 (2H, m), 7.30 (1H, t, *J* 7.6 Hz), 7.20-7.18 (1H, m), 4.23 (1H, br. s), 3.99-3.96 (1H, m), 3.77-3.51 (5H, m), 3.11-3.09 (2H, m), 2.54-2.50 (2H, m), 2.24 (2H, s), 0.96 (6H, s). LCMS (ES⁺) 439.2 (M+H)⁺.

10

【0349】

(実施例 55)

5, 5 - ジメチル - 2 - [(3S) - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) ベンジル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン
方法 M に従って実施例 51 及び 4 - ピリジンボロン酸から表題化合物を調製し、白色固体 (22%) として単離した。

【化 159】

20

δ_H (DMSO-d₆) 8.62

(2H, dd, *J* 4.5 及び 1.6 Hz), 7.82-7.57 (4H, m), 7.44-7.36 (2H, m), 4.27 (1H, br. s), 3.99-3.96 (1H, m), 3.80-3.51 (5H, m), 3.27-3.09 (2H, m), 2.51-2.49 (2H, m), 2.22 (2H, s), 0.94 (3H, s), 0.93 (3H, s). LCMS (ES⁺) 434.5 (M+H)⁺.

【0350】

(実施例 56)

5, 5 - ジメチル - 2 - [(3S) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

30

方法 M に従って実施例 51 及び 3, 5 - ピリミジンボロン酸から表題化合物を調製し、黄色固体 (27%) として単離した。

【化 160】

δ_H (DMSO-d₆)

9.18 (1H, s), 9.06 (2H, s), 7.65-7.61 (2H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 4.28 (1H, br. s), 3.99-3.96 (1H, m), 3.81-3.55 (6H, m), 3.27-3.13 (3H, m), 2.22 (2H, s), 0.95 (3H, s), 0.92 (3H, s). LCMS (ES⁺) 435.3 (M+H)⁺.

40

【0351】

(実施例 57) (方法 U)

2 - [(3S) - 3 - (3 - プロモベンジル) モルホリン - 4 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

中間体 69 (0.70 g、2.75 mmol) 及び中間体 71 (0.65 g、2.50 mmol) の THF (3 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (0.90 mL、5.20 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下封管中 180 に 3 時間加熱した。完了時、

50

反応混合物を真空濃縮し、EtOAc (100 mL) とブライン (100 mL) との間で分配した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1:1 ヘキサン類 / EtOAc) により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた (0.35 g、33%)。

【化 161】

δ_H (DMSO- d_6) 7.64 (1H, t, J 4.8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.39-7.35 (1H, m), 7.25-7.21 (2H, m), 4.08 (1H, br. s), 3.94-3.88 (1H, m), 3.66-3.44 (5H, m), 3.07-3.00 (2H, m), 2.98-2.90 (2H, m), 2.63 (2H, s), 0.96 (6H, s). LCMS (ES+) 452.2 (M+H)⁺.

10

【0352】

(実施例 58)

2 - [(3S) - 3 - (ピフェニル - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 7, 7 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

方法 M に従って実施例 57 及びフェニルボロン酸から表題化合物を調製し、黄色固体 (15%) として単離した。

【化 162】

δ_H (DMSO- d_6) 7.64-

20

7.63 (3H, m), 7.61-7.39 (6H, m), 7.26-7.24 (1H, m), 4.09 (1H, br. s), 3.96-3.90 (1H, m), 3.72-3.62 (2H, m), 3.56-3.51 (2H, m), 3.16-2.98 (3H, m), 2.90-2.88 (2H, m), 2.62 (2H, s), 0.93 (6H, s). LCMS (ES+) 448.2 (M+H)⁺.

【0353】

(実施例 59)

7, 7 - ジメチル - 2 - [(3S) - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンジル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

30

方法 M に従って実施例 57 及び 3 - ピリジンボロン酸から表題化合物を調製し、黄色固体 (14%) として単離した。

【化 163】

δ_H (DMSO- d_6) 8.84

(1H, d, J 2.3 Hz), 8.56 (1H, dd, J 4.7 及び 1.6 Hz), 8.04-8.01 (1H, m), 7.63-7.40 (5H, m), 7.33-7.30 (1H, m), 4.12 (1H, t, J 6.8 Hz), 3.96-3.90 (1H, m), 3.74-3.51 (5H, m), 3.12-3.09 (2H, m), 2.88-2.87 (2H, m), 2.60-2.59 (2H, m), 0.92 (6H, s). LCMS (ES+) 449.5 (M+H)⁺.

40

【0354】

(実施例 60)

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 H に従って中間体 15 及び中間体 79 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、7:3 ヘキサン類 / EtOAc) により精製した後、白色固体 (71%) として単離した。

50

【化 1 6 4】

δ_{H} (CDCl₃) 9.88 (1H, br. s), 8.39 (1H, d, *J* 5.8 Hz), 8.33 (1H, d, *J* 3.4 Hz), 7.32 (1H, s), 7.24 (1H, dd, *J* 5.8 及び 3.8 Hz), 4.25 (1H, br. s), 4.09 (1H, d, *J* 6.7 Hz), 3.85 (1H, d, *J* 8.9 Hz), 3.71 (2H, m), 3.56 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* 10.1 及び 8.5 Hz), 3.07 (1H, br. dd, *J* 10.3 及び 2.5 Hz), 2.75 (2H, d, *J* 2.0 Hz), 2.44 (2H, s), 1.17 (6H, s).

10

交換可能なプロトンは観察されなかった。LCMS (ES+) 397.3 (M+H)⁺.

【0355】

(実施例 6 1)

7, 7 - ジメチル - 2 - [(3R) - 3 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

方法 U に従って中間体 7 1 及び中間体 1 9 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、1 : 1 ヘキサン類 / EtOAc) により精製した後、白色固体 (37%) として単離した。

【化 1 6 5】

20

δ_{H} (DMSO-d₆) 10.89 (1H, s), 7.80 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.70 (1H, d, *J* 4.7 Hz), 7.34 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.19 (1H, s), 7.08 (1H, t, *J* 7.4 Hz), 7.01 (1H, d, *J* 7.2 Hz), 4.07 (1H, s), 3.96 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 3.70 (1H, d, *J* 11.5 Hz), 3.60 (1H, d, *J* 8.9 Hz), 3.58-3.36 (3H, m), 3.35-3.21 (1H, m), 2.95 (2H, d, *J* 4.4 Hz), 2.88 (1H, dd, *J* 13.7 及び 3.7 Hz), 2.73 (2H, s), 0.99 (6H, s). LCMS (ES+) 411.0 (M+H)⁺.

【0356】

(実施例 6 2)

7, 7 - ジメチル - 2 - [3 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

方法 U に従って中間体 7 1 及び中間体 7 9 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、4 : 6 ヘキサン類 / EtOAc) により精製した後、白色固体 (51%) として単離した。

【化 1 6 6】

30

δ_{H} (CDCl₃) 11.39 (1H, br. s), 8.18 (2H, m), 7.68 (1H, br. t, *J* 4.9 Hz), 7.30 (1H, d, *J* 2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, *J* 7.8 及び 4.7 Hz), 4.13 (1H, m), 3.97 (1H, m), 3.70 (1H, d, *J* 11.6 Hz), 3.53 (3H, m), 3.22 (2H, m), 2.97 (1H, m), 2.93 (2H, d, *J* 5.1 Hz), 2.66 (2H, d, *J* 5.5 Hz), 0.98 (6H, s). LCMS (ES+) 412.0 (M+H)⁺.

40

【0357】

(実施例 6 3)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3R) - 3 - [(フェニルチオ) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 H に従って中間体 1 5 及び中間体 8 2 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグ

50

ラフィー（ SiO_2 、1：1ヘキサン類／EtOAc）により精製した後、黄色固体（34%）として単離した。

【化167】

δ_{H} (CDCl_3) 7.40 (2H, d, J 1.5 Hz),
7.24 (3H, m), 4.23 (1H, d, J 11.9 Hz), 4.04 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.54 (3H, m), 3.40
(1H, m), 3.29 (1H, dd, J 13.6 及び 10.3 Hz), 3.14 (1H, dd, J 13.6 及び 4.6 Hz), 2.59 (2H, s),
2.31 (2H, s), 1.35 (3H, s), 1.05 (3H, s). LCMS (ES+) 389.5 (M+H)⁺.

10

【0358】

（実施例64）

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (フェノキシメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 6 -
ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体83（0.47g、1.66mmol）、及び HCOONH_4 （1.00g、16.60mmol）の混合物を、EtOH（30mL）中で撹拌した。炭素担持パラジウム（10重量%）（0.06g）を注意深く加え、反応混合物を60℃に16時間加熱した。次いでセラライト（登録商標）を通して反応混合物を濾過し、真空濃縮した。方法Hに従って反応生成物及び中間体15から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、1：1EtOAc／ヘキサン類）により白色固体（0.03g、5%）として単離した。

20

【化168】

δ_{H} (DMSO-d_6 @ 80°C) 7.37-7.25 (2H, m), 6.97-6.92 (3H, m), 4.36-4.32 (2H, m),
4.26-4.18 (1H, m), 4.03-4.01 (1H, m), 3.94-3.92 (1H, m), 3.88-3.58 (2H, m), 3.57-3.48
(2H, m), 2.64 (2H, br. s), 2.32 (2H, s), 1.04 (6H, s). LCMS (ES+) 373.0 (M+H)⁺.

【0359】

（実施例65）（方法N）

7, 7 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4
H - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - チオン

実施例43（0.10g、0.36mmol）のTHF（10mL）撹拌溶液に、2, 4 - ビス（4 - メトキシフェニル） - 1 , 3 - ジチア - 2 , 4 - ジホスフェタン 2 , 4 - ジスルフィド（1.40g、0.36mmol）を加えた。懸濁液を7日間撹拌し、次いでDCM（10mL）及び水（10mL）を加え、水層をDCM（3×15mL）で抽出した。合わせた有機層を水（3×20mL）で洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。油性の残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、1：1EtOAc／ヘキサン類）により精製し、得られた固体をEt₂Oで洗浄すると、表題化合物が黄色固体として得られた（0.03g、31%）。

40

【化169】

δ_{H} (DMSO-d_6) 9.38 (1H, br. s),
3.69 (4H, t, J 4.8 Hz), 3.51 (4H, t, J 4.8 Hz), 3.07 (2H, d, J 5.3 Hz), 2.67 (2H, s), 0.96
(6H, s). LCMS (ES+) 256.0 (M+H)⁺.

【0360】

（実施例66）

7, 7 - ジメチル - 2 - [(3 S) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4

50

- c] アゼピン - 4 - チオン

方法Nに従って実施例45から表題化合物を黄色固体 (17%) として調製した。

【化170】

δ_{H} (DMSO- d_6) 10.88 (1H, s), 9.71 (1H, br. s), 7.81 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.10-7.06 (1H, m), 7.02-6.97 (1H, m), 4.17 (1H, br. s), 3.96 (1H, d, J 7.0 Hz), 3.71 (1H, d, J 11.6 Hz), 3.68-3.40 (4H, m), 3.30-3.25 (1H, m), 3.08 (2H, d, J 5.0 Hz), 2.91 (1H, dd, J 10.1 及び 3.9 Hz), 2.70 (2H, d, J 2.7 Hz), 0.98 (6H, s). LCMS (ES+) 427.0 (M+H)⁺.

10

【0361】

(実施例67)

5, 5 - ジメチル - 2 - { 3 - [(ピリジン - 3 - イルアミノ) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

4 モレキュラーシーブスを含む中間体62 (0.50 g、1.60 mmol) 及び 3 - アミノピリジン (0.80 g、8.50 mmol) の MeOH (30 mL) 攪拌溶液に、NaBH₃CN (0.13 g、2.04 mmol) 及び触媒量の AcOH を加えた。次いで方法Iに従って反応を実施すると、表題化合物 (0.05 g、8%) が白色固体として得られた。

20

【化171】

δ_{H}

(DMSO- d_6) 8.04 (1H, t, J 1.5 Hz), 7.77 (1H, t, J 2.9 Hz), 7.08 (2H, m), 6.16 (1H, t, J 6.3 Hz), 4.18 (1H, br. s), 3.89 (2H, m), 3.53 (5H, m), 3.29 (1H, m), 2.61 (2H, d, J 2.9 Hz), 2.30 (2H, s), 1.04 (6H, s). LCMS (ES+) 373.0 (M+H)⁺.

【0362】

(実施例68) (方法O)

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体64 (0.10 g、0.32 mmol) の DCM (5 mL) 攪拌溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (0.07 g、0.38 mmol) を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。これにピペリジン (0.03 g、0.38 mmol) を加え、反応混合物を室温で72時間攪拌した。次いで溶液を真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、1:1 EtOAc / ヘキサン類) により精製すると、表題化合物 (0.04 g、24%) が白色固体として得られた。

【化172】

δ_{H} (DMSO-

d_6) 5.08 (1H, br. s), 4.00 (1H, d, J 11.3 Hz), 3.95 (1H, dd, J 11.3 及び 4.2 Hz), 3.82 (2H, m), 3.73-3.52 (4H, m), 3.39 (1H, br. m), 3.13 (1H, br. m), 2.69 (2H, s), 2.34 (2H, d, J 8.4 Hz), 1.75-1.32 (6H, br. m), 1.05 (3H, s), 1.03 (3H, s). LCMS (ES+) 378.1 (M+H)⁺.

40

【0363】

(実施例69)

2 - [3 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イルカルボニル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H

50

) - オン

方法Oに従って中間体64及び3,4-ジヒドロキノリンから表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、2:3 EtOAc/ヘキサン類)により精製した後、白色固体(50%)として単離した。

【化173】

δ_{H} (CDCl_3) 7.58 (1H, d, J 7.7 Hz),

7.15 (3H, m), 5.57 (1H, br. s), 4.26 (1H, m), 4.11-3.96 (2H, m), 3.69 (1H, br. m), 3.61-

3.45 (2H, m), 3.39-3.18 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.68 (3H, m), 2.32 (2H, q, J 16.0 Hz),

2.13 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.06 (3H, s). LCMS (ES+) 426.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

【0364】

(実施例70)

2-[3-(1-ベンゾチエン-3-イルメチル)モルホリン-4-イル]-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Hに従って中間体87及び中間体15から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、2:3 EtOAc/ヘキサン類)により精製した後、白色固体(81%)として単離した。

【化174】

δ_{H} (CDCl_3) 8.18 (1H, d, J 7.9 Hz),

7.87 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.47 (2H, m), 7.29 (1H, s), 4.42 (2H, br. m), 4.09 (1H, br. d, J 5.5

Hz), 3.84 (1H, d, J 11.9 Hz), 3.69 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J 13.6及び4.5

Hz), 2.72 (2H, d, J 4.1 Hz), 2.42 (2H, s), 1.16 (6H, s). LCMS (ES+) 412.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

【0365】

(実施例71)

2-[3-(ビフェニル-4-イルメチル)モルホリン-4-イル]-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Lに従って実施例29及びベンゼンボロン酸から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、4:1 EtOAc/ヘキサン類)により精製した後、白色固体(68%)として単離した。

【化175】

δ_{H} (CDCl_3) 7.51 (3H, m), 7.38-7.21

(6H, m), 4.00-3.71 (4H, m), 3.64-3.51 (3H, m), 3.19 (1H, dd, J 12.6及び10.5 Hz), 2.90

(1H, dd, J 12.6及び4.5 Hz), 2.63 (2H, s), 2.32 (2H, s), 1.05 (6H, s). LCMS (ES+) 433.0

($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

40

【0366】

(実施例72)

5,5-ジメチル-2-[3-(4-(ピリジン-3-イル)ベンジル)モルホリン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Lに従って実施例29及び3-ピリジンボロン酸から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、3:1 EtOAc/ヘキサン類)により精製した後、白色固体(75%)として単離した。

【化 1 7 6】

δ_{H} (CDCl_3) 8.79 (1H, br. s), 8.55 (1H, br. s), 7.87 (1H, d, J 7.9 Hz), 7.48 (2H, d, J 8.2 Hz), 7.36 (3H, d, J 8.1 Hz), 4.09-3.97 (2H, m), 3.84-3.74 (2H, m), 3.64-3.48 (3H, m), 3.20 (1H, dd, J 13.0 及び 10.4 Hz), 2.93 (1H, dd, J 13.0 及び 4.5 Hz), 2.63 (2H, s), 2.32 (2H, s), 1.05 (6H, s). LCMS (ES+) 434.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【 0 3 6 7】

10

(実施例 7 3) (方法 P)

5, 5 - ジメチル - 2 - { 3 - [(5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - チオン

実施例 2 1 (0 . 0 6 g、0 . 1 5 mmol) の THF (1 0 mL) 攪拌溶液に、室温で 2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジチア - 2, 4 - ジホスフェタン 2, 4 - ジスルフィド (0 . 0 6 g、0 . 1 5 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 0 mL) に注ぎ入れ、DCM (2 × 5 0 mL) で抽出した。合わせた有機フラクションを MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去すると、表題化合物 (0 . 0 2 g、3 5 %) が橙色固体として得られた。

20

【化 1 7 7】

δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 10.33 (1H, br. s), 7.63 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.10 (2H, m), 6.86 (1H, d, J 8.0 Hz), 4.16 (1H, br. s), 3.98 (1H, d, J 8.0 Hz), 3.73 (2H, m), 3.57 (3H, m), 3.31 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.74 (2H, s), 2.57 (2H, d, J 5.6 Hz), 2.40 (3H, s), 1.04 (6H, s). LCMS (ES+) 426.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【 0 3 6 8】

(実施例 7 4)

30

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (1 - ナフチルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - チオン

方法 P に従って実施例 1 6 から表題化合物を調製し、橙色固体 (7 7 %) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化 1 7 8】

δ_{H} (CDCl_3) 8.41 (1H, d, J 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J 8.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J 7.0 及び 2.3 Hz), 7.57-7.42 (2H, m), 7.36 (2H, m), 4.46 (1H, br. m), 4.05 (1H, d, J 10.8 Hz), 3.73-3.55 (5H, m), 3.42-3.31 (2H, m), 2.77 (2H, s), 2.55 (2H, d, J 5.4 Hz), 1.05 (6H, s). LCMS (ES+) 423.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

【 0 3 6 9】

(実施例 7 5)

2 - [3 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - チオン

方法 P に従って実施例 7 0 から表題化合物を調製し、橙色固体 (7 2 %) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化 1 7 9】

 $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$

8.11 (1H, br. d, J 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J 7.6 Hz), 7.51-7.32 (3H, m), 4.07 (1H, m), 3.81 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.47-3.25 (4H, m), 2.66 (2H, s), 2.51 (2H, m), 0.96 (3H, s), 0.94 (3H, s). LCMS (ES+) 428.8 (M+H)⁺.

【 0 3 7 0】

(実施例 7 6)

10

N - { [4 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) モルホリン - 3 - イル] メチル } ベンゼンスルホンアミド

方法 H に従って中間体 8 9 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、2 : 3 EtOAc / ヘキサン類) により精製した後、白色固体 (5 2 %) として単離した。

【化 1 8 0】

 $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 7.83 (2H, m), 7.74-7.48

(3H, m), 5.41 (1H, br. s), 4.39 (1H, br. m), 3.95 (2H, d, J 12.1 Hz), 3.70-3.31 (6H, m), 2.71 (2H, d, J 4.9 Hz), 2.43 (2H, s), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s). LCMS (ES+) 435.8 (M+H)⁺.

20

【 0 3 7 1】

(実施例 7 7)

2 - [3 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 9 5 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、2 : 3 EtOAc / ヘキサン類) により精製した後、白色固体 (7 1 %) として単離した。

30

【化 1 8 1】

 $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 7.69 (1H, d, J 7.1 Hz),

7.61 (1H, dd, J 7.1 及び 1.9 Hz), 7.25 (2H, m), 7.07 (1H, s), 4.14 (1H, br. m), 3.96 (1H, m), 3.87 (1H, d, J 11.9 Hz), 3.76 (1H, d, J 11.4 Hz), 3.65-3.42 (4H, m), 3.13 (1H, dd, J 14.1 及び 4.7 Hz), 2.59 (2H, d, J 3.3 Hz), 2.30 (2H, s), 1.04 (3H, s), 1.01 (3H, s). LCMS (ES+) 413.2 (M+H)⁺.

【 0 3 7 2】

(実施例 7 8)

40

7 , 7 - ジメチル - 2 - [3 - (イソキノリン - 4 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 7 , 7 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - オン

方法 U に従って中間体 9 9 及び中間体 7 1 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1 : 4 ヘキサン類 / EtOAc) により精製した後、白色固体 (2 3 %) として単離した。

【化 1 8 2】

$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 9.16 (1H, s), 8.64 (1H, d, J 8.6 Hz), 8.50 (1H, s), 8.00 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.78 (1H, dt, J 6.9 and 1.3 Hz), 7.63 (1H, dt, J 8.0 及び 0.9 Hz), 5.79 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. d, J 11.0 Hz), 4.10 (1H, m), 3.75-3.43 (6H, m), 3.35 (1H, dd, J 13.1 及び 3.9 Hz), 3.12 (2H, d, J 5.2 Hz), 2.88 (2H, d, J 2.0 Hz), 1.14 (6H, s). LCMS (ES+) 423.3 (M+H)⁺.

【 0 3 7 3】

10

(実施例 7 9)

7, 7 - ジメチル - 2 - [3 - (キノリン - 5 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

方法 U に従って中間体 1 0 3 及び中間体 7 1 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) により精製した後、白色固体 (42%) として単離した。

【化 1 8 3】

$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 8.96 (1H, d, J 8.4 Hz), 8.86 (1H, dd, J 4.1 及び 1.5 Hz), 7.95 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.59 (1H, t, J 8.4 Hz), 7.45-7.35 (2H, m), 5.91 (1H, br. t, J 4.9 Hz), 4.26 (1H, br. d, J 10.9 Hz), 4.06 (1H, m), 3.65-3.30 (7H, m), 3.06 (2H, d, J 5.0 Hz), 2.78 (2H, d, J 5.4 Hz), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, s). LCMS (ES+) 423.3 (M+H)⁺.

20

【 0 3 7 4】

(実施例 8 0)

7, 7 - ジメチル - 2 - [3 - (キノリン - 8 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

方法 U に従って中間体 1 0 7 及び中間体 7 1 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、4 : 1 EtOAc / DCM) により精製した後、白色固体 (39%) として単離した。

【化 1 8 4】

$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 9.01 (1H, dd, J 4.1 及び 1.8 Hz), 8.12 (1H, dd, J 8.2 及び 1.8 Hz), 7.65 (2H, m), 7.41 (2H, m), 5.83 (1H, br. m), 4.44 (1H, br. m), 4.08 (1H, m), 3.95-3.54 (7H, m), 3.03 (2H, m), 2.60 (2H, ABq, J 17.7 Hz), 1.04 (6H, s). LCMS (ES+) 423.3 (M+H)⁺.

40

【 0 3 7 5】

(実施例 8 1)

5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (キノリン - 8 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 H に従って中間体 1 0 7 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、1 : 1 EtOAc / DCM) により精製した後、白色固体 (71%) として単離した。

【化 1 8 5】

$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 9.00 (1H, dd, J 4.2 及び 1.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J 8.3 及び 1.7 Hz), 7.64 (2H, m), 7.42 (2H, m), 4.49 (1H, br. m), 4.05 (2H, m), 3.94-3.79 (4H, m), 3.64 (2H, dt, J 11.5 及び 3.3 Hz), 2.43 (2H, ABq, J 16.9 Hz), 2.29 (2H, s), 1.06 (3H, s), 1.04 (3H, s). LCMS (ES+) 408.0 (M+H)⁺.

【 0 3 7 6】

(実施例 8 2)

5, 5 - ジメチル - 2 - [(3 S) - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンジル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

シュレンク管に、実施例 5 1 (0 . 0 8 g、0 . 1 8 mmol)、 K_2CO_3 (0 . 0 6 g、0 . 4 5 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 0 1 g、0 . 0 1 mmol) 及び 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリ - イソプロピル - 1, 1' - ビフェニル (0 . 0 2 g、0 . 0 5 mmol) を加えた。これに $t\text{BuOH}$ (1 . 5 mL) 及びピロリジン (0 . 0 2 g、0 . 0 2 mL、0 . 2 7 mmol) を加えた。シュレンク管を封止し、反応混合物を 110 に 16 時間加熱した。次いで暗色溶液を EtOAc (1 5 mL) に溶解し、水 (1 0 mL) 及びブライン (1 0 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して暗色油とした。粗製物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1 : 1 ヘキサン類 / EtOAc) により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた (0 . 0 7 g、9 2 %)。

【化 1 8 6】

$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 7.18 (1H, t, J 7.7 Hz), 6.62 (1H, d, J 7.4 Hz), 6.49 (2H, br. m), 4.04 (1H, m), 3.95 (2H, br. m), 3.89 (1H, d, J 11.9 Hz), 3.71-3.52 (3H, m), 3.31 (3H, m), 3.18 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J 12.8 及び 3.8 Hz), 2.72 (2H, s), 2.42 (2H, s), 2.02 (3H, br. m), 1.68 (2H, br. s), 1.16 (6H, s). LCMS (ES+) 426.3 (M+H)⁺.

【 0 3 7 7】

(実施例 8 3)

2 - { 3 - [(6 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 1 0 9 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1 : 1 EtOAc / DCM) により精製した後、白色固体 (8 5 %) として単離した。

【化 1 8 7】

$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 7.34 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.22 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.07 (1H, d, J 7.4 Hz), 4.40 (1H, br. m), 3.97 (1H, d, J 7.1 Hz), 3.82 (1H, d, J 11.8 Hz), 3.61 (4H, m), 3.20 (2H, d, J 7.4 Hz), 2.54 (2H, d, J 3.2 Hz), 2.28 (2H, s), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s). LCMS (ES+) 436.2 及び 438.2 (M+H)⁺.

【 0 3 7 8】

(実施例 8 4)

5, 5 - ジメチル - 2 - { 3 - [(6 - フェニルピリジン - 2 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0 . 0 0 2 g、0 . 0 0 6 mmol) 及び 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル (0 . 0 0 7 g、0 . 0 1 6 mmol) を

、実施例 83 (0.140 g、0.320 mmol)、フェニルボロン酸 (0.059 g、0.480 mmol) 及び K_3PO_4 (0.136 g、0.640 mmol) のトルエン (1.5 mL) 攪拌溶液に加え、反応混合物を 100 で 2 時間加熱した。完了時、反応混合物を真空濃縮し、EtOAc (100 mL) とブライン (100 mL) との間で分配した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1:1 DCM/EtOAc) により精製すると、表題化合物が白色固体として得られた (0.058 g、42%)。

【化 188】

$\delta_H(CDCl_3)$ 8.03

10

(2H, m), 7.66 (1H, t, J 7.4 Hz), 7.57 (1H, m), 7.44 (3H, m), 7.18 (1H, d, J 7.4 Hz), 4.47 (1H, br. m), 4.10-3.99 (3H, m), 3.78-3.65 (3H, m), 3.45 (1H, dd, J 13.5 及び 8.9 Hz), 3.29 (1H, dd, J 13.5 及び 5.9 Hz), 2.62 (2H, s), 2.35 (2H, s), 1.09 (3H, s), 1.08 (3H, s). LCMS (ES+) 434.0 (M+H)⁺.

【0379】

(実施例 85) (方法 V)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [(2' - メチルピフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

20

ポリスチレン $Pd(PPh_3)_4$ (0.008 g、0.001 mmol) と (2 - メチルフェニル) ボロン酸 (0.003 g、0.023 mmol) との混合物に、実施例 51 (0.007 g、0.015 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (0.400 mL) 溶液及び K_2CO_3 水溶液 (2 M、0.100 mL) を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下封管中 125 に 10 分間加熱し、次いで濾過し、1, 4 - ジオキサンで洗浄した。濾液を真空濃縮し、分取 LC により精製した後、表題化合物が 95% 純度で得られた。LCMS (ES+) 447.0 (M+H)⁺、保持時間 4.60 分。

【0380】

(実施例 86)

30

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [(3' - メトキシピフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (3 - メトキシフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、98% 純度で単離した。LCMS (ES+) 463.0 (M+H)⁺、保持時間 4.34 分。

【0381】

(実施例 87)

5, 5 - ジメチル - 2 - [(3S) - 3 - { [2' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル] メチル } モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

40

方法 V に従って実施例 51 及び (2 - トリフルオロメチルフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、98% 純度で単離した。LCMS (ES+) 501.0 (M+H)⁺、保持時間 4.59 分。

【0382】

(実施例 88)

2 { (3S) - 3 - [(2' - クロロピフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (2 - クロロフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製

50

し、分取 LC により精製した後、96%純度で単離した。LCMS (ES+) 467.0 (M+H)⁺、保持時間 4.54 分。

【0383】

(実施例 89)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [3 - (1 - ナフチル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び 1 - ナフチルボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、98%純度で単離した。LCMS (ES+) 483.0 (M+H)⁺、保持時間 4.77 分。

【0384】

(実施例 90)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [3 - (2 - ナフチル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び 2 - ナフチルボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、96%純度で単離した。LCMS (ES+) 483.0 (M+H)⁺、保持時間 4.78 分。

【0385】

(実施例 91)

2 - { (3S) - 3 - [(3' - クロロビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (3 - クロロフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、100%純度で単離した。LCMS (ES+) 467.0 (M+H)⁺、保持時間 4.68 分。

【0386】

(実施例 92)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [(3' - フルオロビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (3 - フルオロフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、95%純度で単離した。LCMS (ES+) 451.0 (M+H)⁺、保持時間 4.43 分。

【0387】

(実施例 93)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [(2' - フルオロビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (2 - フルオロフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、98%純度で単離した。LCMS (ES+) 451.0 (M+H)⁺、保持時間 4.39 分。

【0388】

(実施例 94)

2 - { (3S) - 3 - [(2', 6' - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (2, 6 - ジフルオロフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、97%純度で単離した。LCMS (ES+) 469.0 (M+H)⁺、保持時間 4.34 分。

【0389】

(実施例 95)

10

20

30

40

50

2 - { (3 S) - 3 - [(3 ' , 4 ' - ジクロロビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び (3 , 4 - ジクロロフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、98% 純度で単離した。LCMS (ES +) 501 . 0 及び 503 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 4 . 92 分。

【 0390 】

(実施例 96)

5 , 5 - ジメチル - 2 - [(3 S) - 3 - { [4 ' - (メチルチオ) ビフェニル - 3 - イル] メチル } モルホリン - 4 - イル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

10

方法 V に従って実施例 5 1 及び [4 - (メチルチオ) - フェニル] ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、97% 純度で単離した。LCMS (ES +) 479 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 4 . 58 分。

【 0391 】

(実施例 97)

2 - { (3 S) - 3 - [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び 1 - ベンゾフラン - 2 - イルボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、93% 純度で単離した。LCMS (ES +) 473 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 4 . 66 分。

20

【 0392 】

(実施例 98)

2 - { (3 S) - 3 - [3 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び 1 - ベンゾチエン - 2 - イルボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、96% 純度で単離した。LCMS (ES +) 489 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 4 . 77 分。

30

【 0393 】

(実施例 99)

5 , 5 - ジメチル - 2 - { (3 S) - 3 - [(3 ' - メチルビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び (3 - メチルフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、99% 純度で単離した。LCMS (ES +) 447 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 4 . 63 分。

【 0394 】

(実施例 100)

5 , 5 - ジメチル - 2 - { (3 S) - 3 - [(2 ' - メトキシビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

40

方法 V に従って実施例 5 1 及び (2 - メトキシフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、100% 純度で単離した。LCMS (ES +) 463 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 4 . 38 分。

【 0395 】

(実施例 101)

5 , 5 - ジメチル - 2 - { (3 S) - 3 - [3 - (チエン - 2 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

50

方法Vに従って実施例51及び2-チエニルボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、99%純度で単離した。LCMS(ES+) 439.0(M+H)⁺、保持時間4.31分。

【0396】

(実施例102)

5,5-ジメチル-2-{(3S)-3-[(3'-エトキシビフェニル-3-イル)メチル]モルホリン-4-イル}-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Vに従って実施例51及び(3-エトキシフェニル)ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、97%純度で単離した。LCMS(ES+) 477.0(M+H)⁺、保持時間4.56分。

10

【0397】

(実施例103)

5,5-ジメチル-2-{(3S)-3-[3-(4-メチルチエン-2-イル)ベンジル]モルホリン-4-イル}-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Vに従って実施例51及び(4-メチル-2-チエニル)-ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、95%純度で単離した。LCMS(ES+) 453.2(M+H)⁺、保持時間4.56分。

【0398】

20

(実施例104)

2-{(3S)-3-[3-(5-アセチルチエン-2-イル)ベンジル]モルホリン-4-イル}-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Vに従って実施例51及び(5-アセチル-2-チエニル)-ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、75%純度で単離した。LCMS(ES+) 481.0(M+H)⁺、保持時間3.32分。

【0399】

(実施例105)

2-{(3S)-3-[3-(1-ベンゾチエン-3-イル)ベンジル]モルホリン-4-イル}-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

30

方法Vに従って実施例51及び1-ベンゾチエン-3-イルボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、97%純度で単離した。LCMS(ES+) 489.0(M+H)⁺、保持時間4.73分。

【0400】

(実施例106)

5,5-ジメチル-2-{(3S)-3-[(4'-メチルビフェニル-3-イル)メチル]モルホリン-4-イル}-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

40

方法Vに従って実施例51及び(4-メチルフェニル)ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、99%純度で単離した。LCMS(ES+) 447.0(M+H)⁺、保持時間4.64分。

【0401】

(実施例107)

2-{(3S)-3-[(3'-アセチルビフェニル-3-イル)メチル]モルホリン-4-イル}-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Vに従って実施例51及び(3-アセチルフェニル)ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、92%純度で単離した。LCMS(ES+) 475.0(M+H)⁺、保持時間4.64分。

50

0 (M + H)⁺、保持時間 4 . 0 5 分。

【 0 4 0 2 】

(実施例 1 0 8)

2 - { (3 S) - 3 - [(4 ' - アセチルビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び (4 - アセチルフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、91%純度で単離した。LCMS (ES⁺) 475 . 0 (M + H)⁺、保持時間 4 . 0 1 分。

【 0 4 0 3 】

(実施例 1 0 9)

2 - { (3 S) - 3 - [(2 ' - ブロモビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び (2 - ブロモフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、83%純度で単離した。LCMS (ES⁺) 511 . 0 及び 513 . 0 (M + H)⁺、保持時間 4 . 6 0 分。

【 0 4 0 4 】

(実施例 1 1 0)

2 - { (3 S) - 3 - [(3 ' - ブロモビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び (3 - ブロモフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、79%純度で単離した。LCMS (ES⁺) 511 . 0 及び 513 . 0 (M + H)⁺、保持時間 4 . 7 4 分。

【 0 4 0 5 】

(実施例 1 1 1)

2 - { (3 S) - 3 - [(4 ' - ブロモビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び (4 - ブロモフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、88%純度で単離した。LCMS (ES⁺) 511 . 0 及び 513 . 0 (M + H)⁺、保持時間 4 . 7 4 分。

【 0 4 0 6 】

(実施例 1 1 2)

2 - [(3 S) - 3 - { [3 ' , 5 ' - ビス (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] メチル } モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) - フェニル] ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、100%純度で単離した。LCMS (ES⁺) 569 . 0 (M + H)⁺、保持時間 4 . 9 5 分。

【 0 4 0 7 】

(実施例 1 1 3)

2 - { (3 S) - 3 - [(4 ' - クロロビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 5 1 及び (4 - クロロフェニル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、100%純度で単離した。LCMS (ES⁺) 467 . 0 (M + H)⁺、保持時間 4 . 6 8 分。

【 0 4 0 8 】

(実施例 114)

2 - { (3S) - 3 - [(2', 5' - ジクロロビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法Vに従って実施例 51 及び (2, 5 - ジクロロフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、94%純度で単離した。LCMS (ES+) 501.0 及び 503.0 (M+H)⁺、保持時間 4.84 分。

【0409】

(実施例 115)

2 - { (3S) - 3 - [(3', 5' - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法Vに従って実施例 51 及び (3, 5 - ジフルオロフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、92%純度で単離した。LCMS (ES+) 469.0 (M+H)⁺、保持時間 4.52 分。

【0410】

(実施例 116)

2 - { (3S) - 3 - [(3', 4' - ジメトキシビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法Vに従って実施例 51 及び (3, 4 - ジメトキシフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、99%純度で単離した。LCMS (ES+) 493.0 (M+H)⁺、保持時間 4.02 分。

【0411】

(実施例 117)

2 - { (3S) - 3 - [(2', 3' - ジメチルビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法Vに従って実施例 51 及び (2, 3 - ジメチルフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、100%純度で単離した。LCMS (ES+) 461.0 (M+H)⁺、保持時間 4.77 分。

【0412】

(実施例 118)

2 - { (3S) - 3 - [(3', 5' - ジメチルビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法Vに従って実施例 51 及び (3, 5 - ジメチルフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、99%純度で単離した。LCMS (ES+) 461.0 (M+H)⁺、保持時間 4.85 分。

【0413】

(実施例 119)

2 - { (3S) - 3 - [(2', 5' - ジメチルビフェニル - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法Vに従って実施例 51 及び (2, 5 - ジメチルフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、98%純度で単離した。LCMS (ES+) 461.0 (M+H)⁺、保持時間 4.81 分。

【0414】

(実施例 120)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [(4' - フルオロ - 3' - メチルビフェニル

10

20

30

40

50

- 3 - イル)メチル]モルホリン - 4 - イル} - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法Vに従って実施例51及び(4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル)ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、100%純度で単離した。LCMS (ES+) 465.0 (M+H)⁺、保持時間4.65分。

【0415】

(実施例121)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3 S) - 3 - [(4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル)メチル]モルホリン - 4 - イル} - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

10

方法Vに従って実施例51及び(4 - フルオロフェニル)ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、100%純度で単離した。LCMS (ES+) 451.0 (M+H)⁺、保持時間4.41分。

【0416】

(実施例122)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3 S) - 3 - [(4 ' - メトキシビフェニル - 3 - イル)メチル]モルホリン - 4 - イル} - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法Vに従って実施例51及び(4 - メトキシフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、99%純度で単離した。LCMS (ES+) 463.0 (M+H)⁺、保持時間4.32分。

20

【0417】

(実施例123)

2 - { (3 S) - 3 - [3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル)ベンジル]モルホリン - 4 - イル} - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法Vに従って実施例51及び1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、98%純度で単離した。LCMS (ES+) 477.0 (M+H)⁺、保持時間4.24分。

【0418】

30

(実施例124)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3 S) - 3 - [(4 ' - フェノキシビフェニル - 3 - イル)メチル]モルホリン - 4 - イル} - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法Vに従って実施例51及び(4 - フェノキシフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、97%純度で単離した。LCMS (ES+) 525.0 (M+H)⁺、保持時間4.30分。

【0419】

(実施例125)

5, 5 - ジメチル - 2 - [(3 S) - 3 - { [3 ' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 3 - イル]メチル}モルホリン - 4 - イル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

40

方法Vに従って実施例51及び(3 - トリフルオロメチル - フェニル)ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、99%純度で単離した。LCMS (ES+) 501.0 (M+H)⁺、保持時間4.68分。

【0420】

(実施例126)

2 - { (3 S) - 3 - [(3 ' , 4 ' - ジフルオロビフェニル - 3 - イル)メチル]モルホリン - 4 - イル} - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

50

方法Vに従って実施例51及び(3,4-ジフルオロフェニル)-ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、94%純度で単離した。LCMS(ES+) 469.0(M+H)⁺、保持時間4.45分。

【0421】

(実施例127)

N-(3'-{[(3S)-4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)モルホリン-3-イル]メチル}ピフェニル-3-イル)アセトアミド

方法Vに従って実施例51及び(3-アセトアミドフェニル)-ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、94%純度で単離した。LCMS(ES+) 490.0(M+H)⁺、保持時間3.52分。

【0422】

(実施例128)

2-{(3S)-3-[(3'-アミノピフェニル-3-イル)メチル]モルホリン-4-イル}-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Vに従って実施例51及び(3-アミノフェニル)ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、86%純度で単離した。LCMS(ES+) 448.0(M+H)⁺、保持時間3.20分。

【0423】

(実施例129)

3'-{[(3S)-4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)モルホリン-3-イル]メチル}ピフェニル-4-カルボニトリル

方法Vに従って実施例51及び(4-シアノフェニル)ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、98%純度で単離した。LCMS(ES+) 458.0(M+H)⁺、保持時間4.08分。

【0424】

(実施例130)

5,5-ジメチル-2-[(3S)-3-{[3'-(ヒドロキシメチル)ピフェニル-3-イル]メチル}モルホリン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Vに従って実施例51及び[3-(ヒドロキシメチル)-フェニル]ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、80%純度で単離した。LCMS(ES+) 463.0(M+H)⁺、保持時間3.59分。

【0425】

(実施例131)

5,5-ジメチル-2-[(3S)-3-{[2'-(ヒドロキシメチル)ピフェニル-3-イル]メチル}モルホリン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Vに従って実施例51及び[2-(ヒドロキシメチル)-フェニル]ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、74%純度で単離した。LCMS(ES+) 463.0(M+H)⁺、保持時間3.68分。

【0426】

(実施例132)

5,5-ジメチル-2-[(3S)-3-{[3'-(トリフルオロメトキシ)ピフェニル-3-イル]メチル}モルホリン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Vに従って実施例51及び[3-(トリフルオロメトキシ)-フェニル]ボロン酸から表題化合物を調製し、分取LCにより精製した後、99%純度で単離した。LCMS

10

20

30

40

50

(ES+) 517.0 (M+H)⁺、保持時間 4.77 分。

【0427】

(実施例 133)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、93% 純度で単離した。LCMS (ES+) 464.0 (M+H)⁺、保持時間 4.04 分。

【0428】

(実施例 134)

N - (3' - { [(3S) - 4 - (5, 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) モルホリン - 3 - イル] メチル } ビフェニル - 3 - イル) メタンスルホンアミド

方法 V に従って実施例 51 及び { 3 - [(メチルスルホニル) - アミノ] フェニル } ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、99% 純度で単離した。LCMS (ES+) 526.0 (M+H)⁺、保持時間 3.64 分。

【0429】

(実施例 135)

2 - { (3S) - 3 - [3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、93% 純度で単離した。LCMS (ES+) 452.0 (M+H)⁺、保持時間 3.82 分。

【0430】

(実施例 136)

5, 5 - ジメチル - 2 - [(3S) - 3 - { 3 - [1 - (フェニルスルホニル) - 1H - インドール - 3 - イル] ベンジル } モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び [1 - (フェニルスルホニル) - 1H - インドール - 3 - イル] ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、94% 純度で単離した。LCMS (ES+) 612.0 (M+H)⁺、保持時間 4.71 分。

【0431】

(実施例 137)

2 - { (3S) - 3 - [3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、94% 純度で単離した。LCMS (ES+) 468.0 (M+H)⁺、保持時間 4.03 分。

【0432】

(実施例 138)

3' - { [(3S) - 4 - (5, 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) モルホリン - 3 - イル] メチル } ビフェニル - 4 - カルボキサミド

方法 V に従って実施例 51 及び (4 - カルバモイルフェニル) - ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、98% 純度で単離した。LCMS (ES+) 476.0 (M+H)⁺、保持時間 3.14 分。

【0433】

10

20

30

40

50

(実施例 139)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、90% 純度で単離した。LCMS (ES+) 452.0 (M+H)⁺、保持時間 3.57 分。

【0434】

(実施例 140)

2 - { (3S) - 3 - [3 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、92% 純度で単離した。LCMS (ES+) 513.0 (M+H)⁺、保持時間 4.02 分。

【0435】

(実施例 141)

5, 5 - ジメチル - 2 - { (3S) - 3 - [3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、94% 純度で単離した。LCMS (ES+) 437.0 (M+H)⁺、保持時間 3.32 分。

【0436】

(実施例 142)

7, 7 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 4, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - b] アゼピン - 5 - オン

実施例 48 (1.00 g、3.77 mmol) のギ酸 (40 mL) 攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン - O - スルホン酸 (0.64 g、5.66 mmol) を滴下添加した。終夜還流させた後、氷 / 水を用いて反応混合物をクエンチし、5% NaOH 水溶液で中和し、次いで DCM (2 × 40 mL) で抽出した。有機物を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、3:1 DCM / EtOAc) により精製すると、表題化合物 (0.24 g、22%) が灰白色固体として得られた。

【化 189】

δ_H (DMSO-d₆) 10.77 (1H, s), 3.69 (4H, m), 3.42 (4H, m), 2.52 (2H, s),

2.25 (2H, s), 0.98 (6H, s). LCMS (ES+) 282.0 (M+H)⁺.

【0437】

(実施例 143)

2 - [(3S) - 3 - { [5 - (ベンジルオキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル } モルホリン - 4 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4H) - オン

方法 H に従って中間体 124 及び中間体 15 から表題化合物を調製し、摩砕 (Et₂O) により精製した後、白色固体 (52%) として単離した。

10

20

30

40

【化 1 9 0】

δ_{H} (CDCl₃) 7.98 (1H, br. s), 7.62-7.21 (7H, m), 7.14 (1H, d, J 2.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J 8.8 及び 2.4 Hz), 5.20 (2H, s), 4.35 (1H, s), 4.09 (1H, d, J 7.3 Hz), 3.92 (1H, d, J 11.8 Hz), 3.78-3.63 (3H, m), 3.55 (1H, dd, J 11.8 及び 1.9 Hz), 3.41 (1H, dd, J 13.7 及び 10.9 Hz), 3.06 (1H, dd, J 13.9 及び 4.1 Hz), 2.75 (2H, s), 2.40 (2H, s), 1.09 (3H, s), 1.08 (3H, s). LCMS (ES⁺) 502.0 (M+H)⁺.

【 0 4 3 8】

10

(実施例 1 4 4)

5, 5 - ジメチル - 2 - [(3 S) - 3 - { [5 - (ヒドロキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] メチル } モルホリン - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 H に従って中間体 1 2 5 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、摩砕 (E t ₂ O) により精製した後、白色固体 (6 2 %) として単離した。

【化 1 9 1】

δ_{H} (CDCl₃) 10.57 (1H, br. s), 8.58 (1H, s), 7.12-7.08 (2H, m), 7.03 (1H, d, J 2.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J 8.6 及び 2.2 Hz), 4.20-4.00 (1H, br. m), 3.98 (1H, d, J 7.2 Hz), 3.74-3.70 (2H, m), 3.64-3.48 (3H, m), 3.27-3.19 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J 13.9 及び 4.9 Hz), 2.69 (2H, s), 2.32 (2H, s), 1.05 (6H, s). LCMS (ES⁺) 412.0 (M+H)⁺.

20

【 0 4 3 9】

(実施例 1 4 5)

7, 7 - ジメチル - 2 - { (3 S) - 3 - [(5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

方法 U に従って中間体 1 2 5 及び中間体 7 1 から表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、白色固体 (1 3 %) として単離した。

30

【化 1 9 2】

δ_{H} (CDCl₃) 10.52 (1H, br. s), 8.51 (1H, br. s), 7.63 (1H, t, J 4.9 Hz), 7.09 (1H, d, J 8.6 Hz), 7.03 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J 8.6 及び 2.3 Hz), 3.94-3.91 (2H, m), 3.66 (1H, d, J 11.4 Hz), 3.60-3.40 (4H, m), 3.26-3.12 (1H, m), 2.91 (1H, d, J 4.9 Hz), 2.78-2.76 (1H, m), 2.71 (2H, d, J 3.1 Hz), 0.96 (6H, s). LCMS (ES⁺) 427.0 (M+H)⁺.

【 0 4 4 0】

(実施例 1 4 6)

40

3 - { [(3 S) - 4 - (5, 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) モルホリン - 3 - イル] メチル } - 1 H - インドール - 5 - イルメタンスルホナート

実施例 1 4 4 (0 . 1 1 g、0 . 2 5 m m o l) の T H F (5 m L) 攪拌溶液に、0 でメタンスルホニルクロリド (0 . 2 0 m L、2 . 6 8 m m o l) を加えた。室温で 9 6 時間攪拌した後、反応混合物を真空蒸発させ、DCM (1 0 m L) 及び水 (5 m L) を加えた。水層を DCM (2 × 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を水 (3 × 1 0 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、真空濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂、DCM、続いて 1 : 1 DCM / E t O A c、続いて E t O A c) により精製すると、表題化合物 (0 . 0 6 g、4 7 %) が淡黄色固体として得られた。

50

【化 1 9 3】

δ_{H} (DMSO- d_6) 11.12 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.39 (1H, d, J 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J 2.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J 8.8 及び 2.3 Hz), 4.40-4.20 (1H, m), 3.98 (1H, d, J 9.6 Hz), 3.75 (1H, d, J 11.7 Hz), 3.59-3.49 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.31-3.09 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J 13.7 及び 4.7 Hz), 2.69 (2H, s), 2.30 (2H, s), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, s). LCMS (ES+) 490.3 (M+H)⁺.

【 0 4 4 1】

10

(実施例 1 4 7) (方法 Z)

2 - [3 - (3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イルカルボニル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (0 . 0 8 m L 、 0 . 6 4 m m o l) の D M F (2 m L) 攪拌溶液に、中間体 6 4 (0 . 2 0 g 、 0 . 6 4 m m o l) 、 H B T U (0 . 2 5 g 、 0 . 6 4 m m o l) 及び D I P E A (0 . 3 3 m L 、 1 . 9 2 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 D C M 中 0 ~ 1 0 % M e O H) により、続いて M e O H / E t ₂ O で摩砕することにより精製すると、表題化合物 (0 . 1 9 g 、 6 9 %) が淡紅色固体として得られた。

20

【化 1 9 4】

δ_{H} (DMSO- d_6 , 130°C) 7.20 (4H, br. s), 5.18-5.15 (1H, m), 4.78 (1H, d, J 6.5 Hz), 4.61 (1H, d, J 6.5 Hz), 4.10 (1H, d, J 12.0 Hz), 4.02-3.91 (3H, m), 3.80-3.76 (2H, m), 3.72-3.64 (1H, m), 3.60-2.54 (1H, m), 3.00-2.79 (4H, m), 2.30 (2H, s), 1.05 (3H, s), 1.02 (3H, s). LCMS (ES+) 426.0 (M+H)⁺.

【 0 4 4 2】

30

(実施例 1 4 8)

2 - [3 - (3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2 H) - イルカルボニル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

方法 Z に従って中間体 6 4 及び 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリンから表題化合物を調製し、分取 LC により精製した後、灰白色固体 (4 5 %) として単離した。

【化 1 9 5】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.30-7.23 (1H, br. m), 6.99-6.88 (1H, br. m), 6.69-6.62 (1H, br. m), 6.56-6.46 (1H, br. m), 6.34-6.22 (1H, br. m), 5.48-5.35 (1H, br. m), 4.20-4.11 (1H, br. m), 4.04-3.95 (1H, br. m), 3.90-3.36 (6H, br. m), 3.28-3.08 (2H, br. m), 2.76-2.62 (2H, br. m), 2.39-2.26 (2H, br. m), 1.08-1.00 (6H, br. m). LCMS (ES+) 426.5 (M+H)⁺.

40

【 0 4 4 3】

(実施例 1 4 9)

5 , 5 - ジメチル - 2 - { 3 - [(6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) カルボニル] モルホリン - 4 - イル } - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

50

方法Oに従って中間体64及び6-メチルテトラヒドロキノリンから表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、100%ヘプタンから60%EtOAc)により精製した後、灰白色固体(7%)として単離した。

【化196】

δ_{H}

(DMSO- d_6) 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.10-7.00 (2H, m), 5.40 (1H, br. s), 4.10-3.95 (2H, m), 3.90-3.40 (6H, m), 2.80-2.60 (4H, m), 2.35 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.00-1.75 (2H, m), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s). LCMS (ES+) 440.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

【0444】

(実施例150)

5,5-ジメチル-2-{3-[(6-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)カルボニル]モルホリン-4-イル}-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法Oに従って中間体64及び6-メトキシテトラヒドロキノリンから表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、100%ヘプタンから100%EtOAc)により精製した後、白色固体(3%)として単離した。

【化197】

δ_{H} (CDCl_3)

20

7.55 (1H, d, J 9.5 Hz), 6.82-6.75 (2H, m), 5.50 (1H, br. s), 4.35-4.22 (1H, m), 4.20-4.00 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.20 (5H, m), 2.80-2.60 (4H, m), 2.45-2.33 (2H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 1.85-1.70 (1H, m), 1.15 (3H, s), 1.14 (3H, s). LCMS (ES+) 456.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0445】

(実施例151)(方法AB)

5,5-ジメチル-2-[(3S)-3-(3-フェニルプロパ-2-イン-1-イル)モルホリン-4-イル]-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

30

中間体127(0.05g、0.25mmol)のIPA(2mL)攪拌溶液に、中間体15(0.07g、0.28mmol)及びDIPPA(0.05mL、0.31mmol)を加えた。次いで反応混合物をマイクロ波照射下封管中160℃に1.5時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、1.5:1EtOAc/ヘキサン類)により精製すると、表題化合物(0.02g、20%)が黄色油として得られた。

【化198】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.32-7.22 (5H, m), 4.33 (1H, m),

3.96-3.92 (2H, m), 3.71-3.66 (2H, m), 3.60-3.48 (2H, m), 2.95 (2H, d, J 7.7 Hz), 2.63 (2H, s), 2.29-2.27 (2H, m), 1.01 (6H, s). LCMS (ES+) 381.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

【0446】

(実施例152)

2-[(3S)-3-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル)モルホリン-4-イル]-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン

方法ABに従って中間体128及び中間体15から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、1:1EtOAc/ヘキサン類)により精製した後、淡黄色固体(47%)として単離した。

50

【化 1 9 9】

δ_{H} (DMSO- d_6) 7.95 (2H, dd, J 17.6 及び 8.4 Hz), 7.57 (1H, m), 7.36 (1H, m), 5.15 (2H, m), 4.77 (1H, m), 4.06-3.84 (3H, m), 3.83-3.57 (3H, m), 2.33-1.91 (4H, m), 0.92 (3H, s), 0.87 (3H, s). LCMS (ES+) 398.3 (M+H)⁺.

【 0 4 4 7】

(実施例 1 5 3)

2 - [(3 S) - 3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

10

方法 A B に従って中間体 1 2 9 及び中間体 1 5 から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂、1 : 1 E t O A c / ヘキサン類) により精製した後、白色固体 (1 3 %) として単離した。

【化 2 0 0】

δ_{H} (DMSO- d_6) 8.11 (1H, s), 7.76 (1H, d, J 7.9 Hz), 7.54 (1H, d, J 7.9 Hz), 7.27 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.65 (3H, m), 4.03-3.83 (3H, m), 3.70-3.55 (3H, m), 2.36 (1H, d, J 17.0 Hz), 2.15 (3H, m), 0.94 (3H, s), 0.91 (3H, s). LCMS (ES+) 397.3 (M+H)⁺.

20

【 0 4 4 8】

(実施例 1 5 4)

2 - [2 - (アミノメチル) モルホリン - 4 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オン

中間体 1 3 1 (0 . 4 6 g、1 . 0 7 m m o l) の E t O H (2 0 m L) 攪拌溶液に、ヒドラジン水和物 (1 . 0 0 m L、1 9 . 0 0 m m o l) を加え、反応混合物を 8 0 に 2 時間加熱した。冷却した後、反応混合物を真空濃縮し、分取 H P L C により精製すると、表題化合物 (0 . 3 0 g、9 4 %) が白色固体として得られた。

30

【化 2 0 1】

δ_{H} (CDCl₃) 4.10-3.90 (2H, m), 3.80-3.60 (5H, m), 3.30 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.70 (2H, s), 2.40 (2H, s), 1.10 (6H, s). LCMS (ES+) 296.0 (M+H)⁺.

【 0 4 4 9】

(実施例 1 5 5) (方法 A D)

N - (1 - ベンゾチエン - 3 - イルメチル) - 2 - [4 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) モルホリン - 2 - イル] アセトアミド

40

1 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) メタンアミン (0 . 0 3 g、0 . 1 5 m m o l) 及び中間体 1 3 0 (0 . 1 8 g、0 . 1 5 m m o l) の D M F (2 m L) 攪拌溶液に H B T U (0 . 0 7 g、0 . 1 8 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。次いで溶媒を真空除去し、分取 H P L C により精製すると、表題化合物 (0 . 0 5 g、5 7 %) が白色固体として得られた。

【化 2 0 2】

δ_H (CDCl₃) 7.90 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.40 (3H, m), 6.30 (1H, m), 4.70 (2H, d, J 5.6 Hz), 4.00 (3H, m), 3.70 (2H, m), 3.18 (1H, dt, J 12.6 及び 4.0 Hz), 2.99 (1H, dd, J 11.0 及び 2.2 Hz), 2.70 (2H, s), 2.46 (2H, m), 2.40 (2H, s) 1.10 (6H, s). LCMS (ES⁺) 470.0 (M+H)⁺.

【 0 4 5 0】

(実施例 1 5 6)

10

N - { [4 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) モルホリン - 2 - イル] メチル } - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド

方法 A D に従って 2 - ベンゾフランカルボン酸及び実施例 1 5 4 から表題化合物を調製し、分取 H P L C により精製した後、白色固体 (3 9 %) として単離した。

【化 2 0 3】

δ_H (CDCl₃) 7.68 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.60-7.40 (3H, m), 7.30 (1H, t, J 7.8 Hz), 7.00 (1H, m), 4.10 (2H, m), 3.90-3.70 (3H, m), 3.50 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.70 (2H, s), 2.40 (2H, s), 1.10 (6H, s). LCMS (ES⁺) 440.0 (M+H)⁺.

20

【 0 4 5 1】

(実施例 1 5 7)

N - { [4 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) モルホリン - 2 - イル] メチル } ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 4 (0 . 1 0 g 、 0 . 3 4 m m o l) 及びピリジン (0 . 0 4 g 、 0 . 5 1 m m o l) の D C M (1 0 m L) 攪拌溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド (0 . 0 6 g 、 0 . 3 4 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。次いで溶媒を真空除去し、分取 H P L C により精製すると、表題化合物 (0 . 0 3 g 、 2 0 %) が白色固体として得られた。

30

【化 2 0 4】

δ_H (CDCl₃) 7.90 (2H, dd, J 6.9 及び 1.5 Hz), 7.60 (3H, m), 4.87 (1H, t, J 6.0 Hz), 4.00 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.70 (2H, s), 2.40 (2H, s), 1.10 (6H, s). LCMS (ES⁺) 436.0 (M+H)⁺.

【 0 4 5 2】

(実施例 1 5 8)

40

(7 E) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 (4 H) - オンヒドラゾン

実施例 4 8 (0 . 2 7 g 、 1 . 0 0 m m o l) の E t O H (1 0 m L) 攪拌溶液に、ヒドラジン 1 水和物 (0 . 0 5 g 、 0 . 0 5 m L 、 1 . 0 0 m m o l) 及び触媒量の A c O H を加えた。次いで反応混合物を 8 時間加熱還流させた。冷却し、反応混合物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (5 0 m L) に注ぎ入れ、D C M (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機フラクションを M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮すると、表題化合物が白色固体として得られた (0 . 1 0 g 、 3 5 %) 。

【化 2 0 5】

 δ_{H}

(DMSO- d_6) 5.93 (2H, br. s), 3.68 (4H, t, J 4.9 Hz), 3.36 (4H, t, J 4.9 Hz), 2.42 (2H, s), 2.22 (2H, s), 1.00 (6H, s). LCMS (ES⁺) 281.2 (M+H)⁺.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

| | | |
|---------------------------|-----------------|-------|
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | |
| A 6 1 K 31/538 (2006.01) | A 6 1 K 31/538 | |
| A 6 1 K 31/55 (2006.01) | A 6 1 K 31/55 | |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01) | A 6 1 P 37/06 | |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 17/06 (2006.01) | A 6 1 P 11/06 | |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 17/06 | |
| A 6 1 P 7/02 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01) | A 6 1 P 7/02 | |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01) | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 25/14 (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01) | A 6 1 P 25/14 | |
| A 6 1 P 3/00 (2006.01) | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 3/00 | |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01) | A 6 1 P 35/02 | |
| A 6 1 P 25/04 (2006.01) | A 6 1 P 27/02 | |
| | A 6 1 P 25/04 | |

- (72)発明者 アレクサンダー、リッキ ピーター
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、 ユセベ セルテック
- (72)発明者 アウジラ、バヴァンディーブ
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、 ユセベ セルテック
- (72)発明者 バチェラー、マーク ジェームズ
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、 ユセベ セルテック
- (72)発明者 ブルッキングズ、ダニエル クリストファー
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、 ユセベ セルテック
- (72)発明者 バックリー、ジョージ マーティン
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、 ユセベ セルテック
- (72)発明者 クリピー、カレン、ピビアン ルシル
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、 ユセベ セルテック
- (72)発明者 クリサ、クレア ルーズ
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、 ユセベ セルテック
- (72)発明者 ターナー、ジェムズ ペトリー
イギリス国、パークシャー、スラウ、パス ロード 208、 ユセベ セルテック

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 特表2003-521543(JP,A)

国際公開第2004/106293(WO,A1)

国際公開第2001/083456(WO,A1)

STEPANOV, D.E., RUSSIAN JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY, 2000年, V70 N5, P784-787

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 2 7 7 / 6 0

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0

C 0 7 D 5 1 3 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 5 5 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)