

(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 1

C07D 277/82	(2006.01)	C07D 277/82	C S P
C07D 417/04	(2006.01)	C07D 417/04	
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 417/14	
C07D 513/04	(2006.01)	C07D 513/04	3 6 1
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 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)

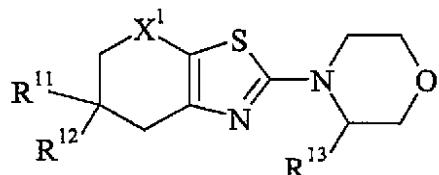
(73) 特許権者	507073918 ユセベ フアルマ ソシエテ アノニム ベルギー国、バー — 1070 ブリュ ッセル、アレードラルシェルシュ 60
(74) 代理人	1000666992 弁理士 浅村 翔
(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 翔
(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘
(74) 代理人	100088926 弁理士 長沼 晉夫

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 (IIA) 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】

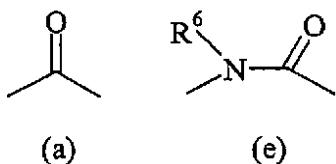
10

(IIA)

[式中、

- X¹ - は、以下の式の (a) 又は (e) の基を表し、

【化 2】



(ただし R⁶ は、水素又は C₁ ~ 6 アルキルを表す。)

R^{1-1} 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、

R^{1-2} 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^1 及び R^2 は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にになって $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル若しくは $C_3 \sim C_7$ 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^{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]。

【請求項2】

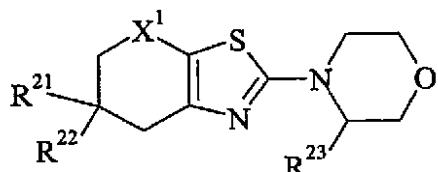
式 (IIB) の化合物、又は薬剤として許容されるその塗若しくは溶媒和物

【化 3】

10

30

30



(II B)

「武由」

X¹ は、請求項 1 で定義されている通りである。

R^{2-1} は、水素又は場合により置換されている。アルキルを表す。

R^2 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^{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

40

50

置換基で場合により置換されていてもよく；

$R^{2\sim 3}$ 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、 $C_1\sim_6$ 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($C_1\sim_6$)アルキル又はアリール・ヘテロアリール($C_1\sim_6$)アルキルを表す】。

【請求項3】

10

$R^{2\sim 3}$ 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、 $C_1\sim_6$ アルキル、アリール($C_1\sim_6$)アルキル、ビアリール($C_1\sim_6$)アルキル、ヘテロアリール($C_1\sim_6$)アルキル又はヘテロアリール・アリール($C_1\sim_6$)アルキルを表す、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

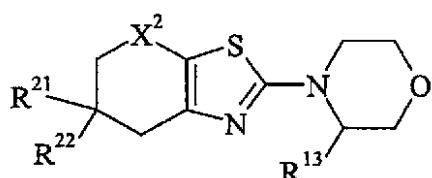
$R^{2\sim 3}$ が、置換又は非置換インドリルメチルを表す、請求項3に記載の化合物。

【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】

20



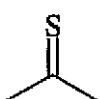
(IIC)

[式中、

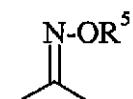
30

- $X^{2\sim 3}$ - は、以下の式の(b)、(c)、(d)、(f)、(g)又は(h)の基を表し、

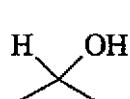
【化5】



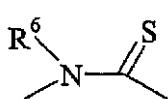
(b)



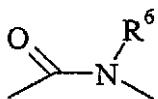
(c)



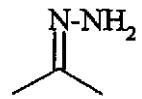
(d)



(f)



(g)



(h)

(ただし、 R^5 及び R^6 は、独立に、水素又は $C_1\sim_6$ アルキルを表す。)

$R^{1\sim 3}$ は、請求項1で定義されている通りであり、

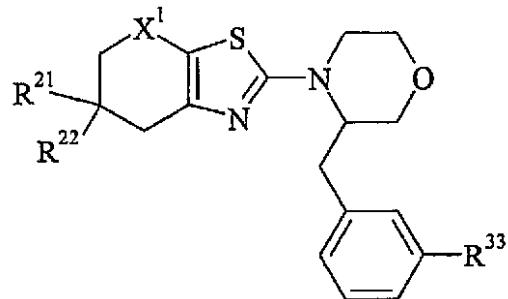
$R^{2\sim 1}$ 及び $R^{2\sim 2}$ は、請求項2で定義されている通りである】。

【請求項6】

50

式(ⅢD)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】



10

(III D)

[式中、

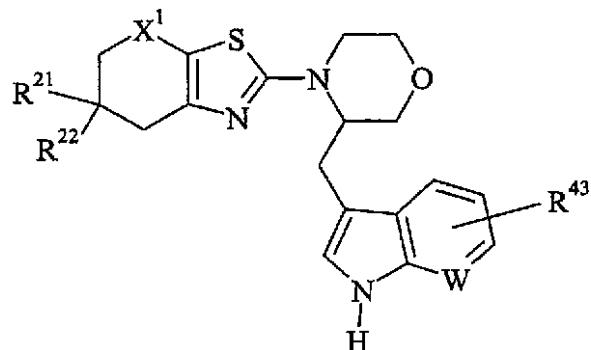
- X¹ - は、請求項1で定義されている通りであり、
R²¹ 及び R²² は、請求項2で定義されている通りであり、
R³³ は、アリール又はヘテロアリールを表し、そのいずれかの基は1つ又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい]。

20

【請求項7】

式(ⅢE)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】



30

(III E)

[式中、

- X¹ - は、請求項1で定義されている通りであり、
R²¹ 及び R²² は、請求項2で定義されている通りであり、
Wは、C H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]。

40

【請求項8】

WがC Hを表す、請求項7に記載の化合物。

50

【請求項 9】

R^4 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(P13K)酵素の選択的阻害剤であり、したがって、薬剤として、特に向反性炎症、自己免疫、心臓血管、神経変性、代謝、腫瘍、侵害及び眼状態の治療において役立つものである。10

【背景技術】

【0002】

P13K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、P13K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、ラッピング膜、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つい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)。P13K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P13K阻害剤である本発明で使用の化合物は、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、膵臓、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、本発明で使用の化合物は、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ための薬理学的標準として役に立ち得る。したがって、本発明で使用の化合物は、ヒトP13K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、R50

ussian Journal of General Chemistry (Zhurnal Obshchey 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】

本発明で使用の化合物は、 $50 \mu M$ 以下、一般には $20 \mu M$ 以下、通常 $5 \mu M$ 以下、主として $1 \mu M$ 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 ($I C_{50}$) を有する強力且つ選択的PI3K阻害剤である（当業者は、 $I C_{50}$ 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】

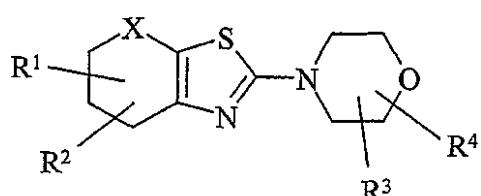
【0007】

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】

10

20

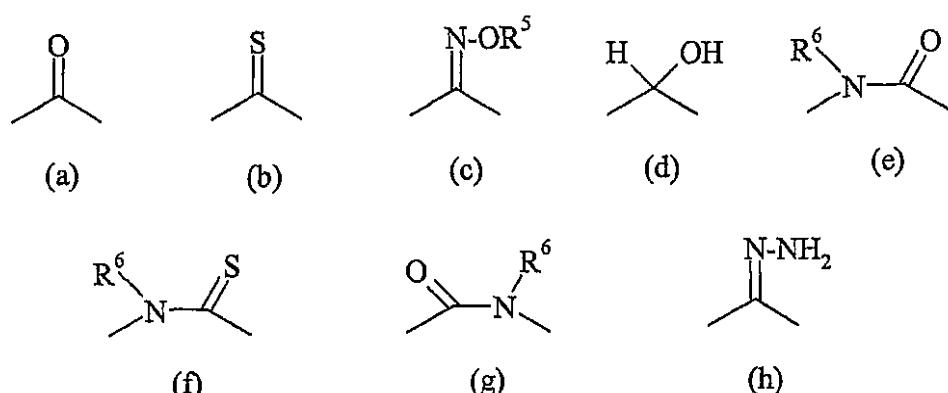


(I)

30

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

【化2】



40

の基を表し、

R¹及びR²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、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル(C₁～₆)アルキル、アリール、アリール(C₁～₆)アルキル、C₃～₇ヘ

50

テロシクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルキル($C_{1\sim6}$)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール($C_{1\sim6}$)アルキルを表し；或いは、

R¹及びR²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になって、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル若しくは $C_{3\sim7}$ 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

R¹及びR²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になって、 $C_{5\sim7}$ 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；

R³及びR⁴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、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル($C_{1\sim6}$)アルキル、アリール、アリール($C_{1\sim6}$)アルキル、アリール($C_{2\sim6}$)アルケニル、アリール($C_{2\sim6}$)アルキニル、ビアリール($C_{1\sim6}$)アルキル、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルキル($C_{1\sim6}$)アルキル、 $C_{3\sim7}$ 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($C_{1\sim6}$)アルキル、ヘテロアリール-アリール($C_{1\sim6}$)アルキル若しくはアリール-ヘテロアリール($C_{1\sim6}$)アルキルを表し；或いは

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前記炭素原子と一緒にになって、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル若しくは $C_{3\sim7}$ 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

R³及びR⁴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になって、 $C_{5\sim7}$ 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；

R⁵及びR⁶は、独立に、水素又は $C_{1\sim6}$ 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、

R¹及びR²は、上で定義されている通りであり、

R³及びR⁴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、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル($C_{1\sim6}$)アルキル、アリール、アリール($C_{1\sim6}$)アルキル、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルキル($C_{1\sim6}$)アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール($C_{1\sim6}$)アルキルを表し；或いは

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前記炭素原子と一緒にになって、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル若しくは $C_{3\sim7}$ 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

R³及びR⁴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になって、 $C_{5\sim7}$ 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

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R¹及び/又はR²及び/又はR³及び/又はR⁴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、R¹及び/又はR²及び/又はR³及び/又はR⁴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、R¹及び/又はR²及び/又はR³及び/又はR⁴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、本発明で使用の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。本発明で使用の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、本発明で使用の化合物の溶液を、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、本発明で使用の化合物が酸性部分、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】

本発明で使用の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C₁~₆アルキル基、例えば、C₁~₄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。“C₁~₆アルコキシ”、“C₁~₆アルキルチオ”、“C₁~₆アルキルスルホニル”及び“C₁~₆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C₃~₇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(C₁~₆)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(C₂~₆)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 (C₂ ~ 6) アルキニル基は、3-フェニルプロブ-2-イン-1-イルである。

【0019】

特定のビアリール (C₁ ~ 6) アルキル基としては、ピ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C₃ ~ 7ヘテロシクロアルキル (C₁ ~ 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C₃ ~ 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。

20

【0023】

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」と言う用語は、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

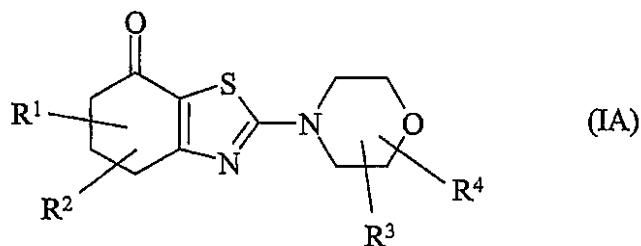
式(I)の化合物が1つ又は複数の不斉中心を有する場合は、これらはそれに応じて光学異性体として存在してもよい。本発明で使用の化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合は、これらは、更に、ジアステレオマーとして存在してもよい。本発明は、ラセミ化合物を含めた全てのその様な光学異性体及びジアステレオマーの使用、並びに任意の比率でのこの混合物まで拡大して理解されるべきである。式(I)及びこれ以降で表される式は、別途言及されるか又は示されない限り、全ての個々の立体異性体及び全ての可能なこの混合物を表すことが意図される。更に、式(I)の化合物は、互変異性体、例えば、ケト(C H₂ C = O) - エノール(C H = C H O H) 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

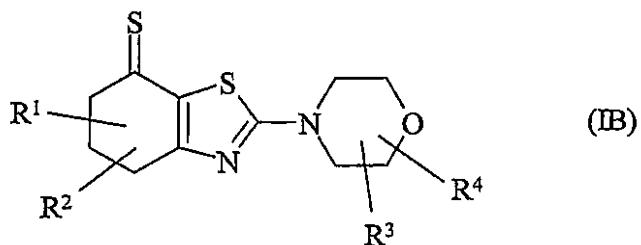
【0026】

本発明で使用の化合物の特定のサブクラスは、式(I A)、(I B)、(I C)、(I D)、(I E)、(I F)、(I G)及び(I H)：

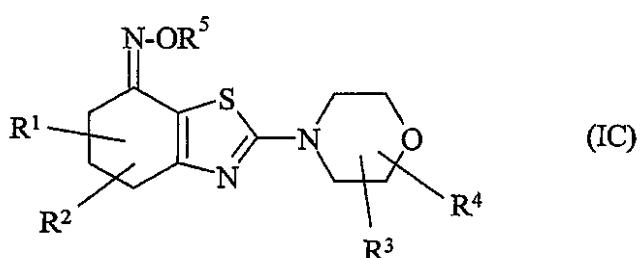
【化 3 - 1】



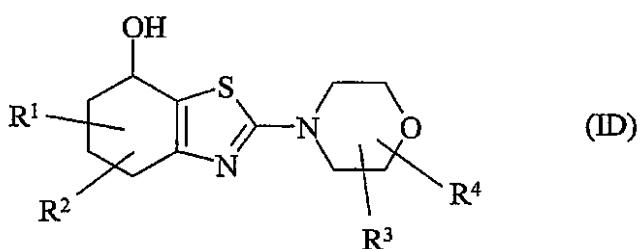
(IA)



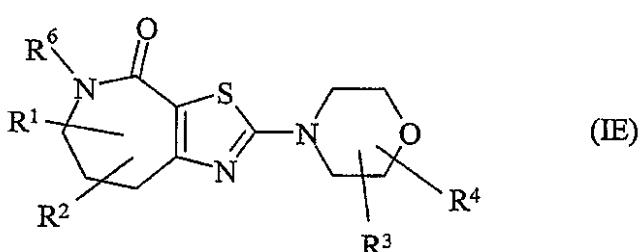
(IB)



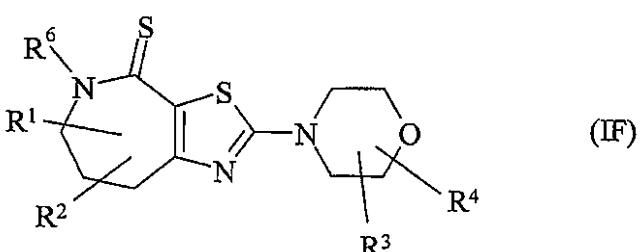
(IC)



(ID)



(IE)



(IF)

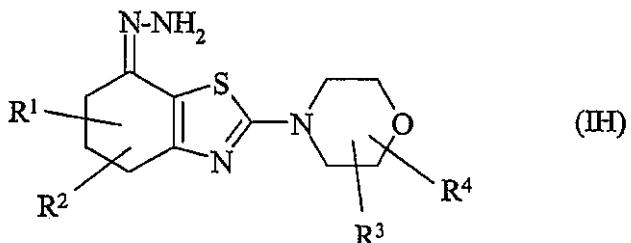
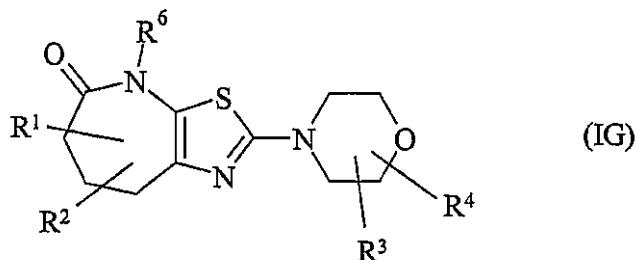
10

20

30

40

【化3-2】



10

[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。

【0027】

20

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使用を提供する。

30

【0028】

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；

40

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PI3K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。

【0029】

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(IBC)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(ICH)の化合物(ここで、R

50

¹、R²、R³、R⁴及びR⁵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(I D)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。更なる態様では、本発明は、上で表される式(I F)の化合物(ここで、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁶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(I G)の化合物(ここで、R¹、R²、R³及びR⁶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(I H)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。
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(I A)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。

【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(I E)の化合物(ここで、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁶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(I A)又は(I E)の化合物(ここで、

R¹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、C₂~₆アルキル、C₃~₇シクロアルキル、C₃~₇シクロアルキル(C₁~₆)アルキル、アリール、アリール(C₁~₆)アルキル、C₃~₇ヘテロシクロアルキル、C₃~₇ヘテロシクロアルキル(C₁~₆)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁~₆)アルキルを表し、

R²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、C₃~₇シクロアルキル、C₃~₇シクロアルキル(C₁~₆)アルキル、アリール、アリール(C₁~₆)アルキル、C₃~₇ヘテロシクロアルキル、C₃~₇ヘテロシクロアルキル(C₁~₆)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁~₆)アルキルを表し、又は

R¹及びR²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になって、C₃~₇シクロアルキル若しくはC₃~₇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

R¹及びR²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になって、C₅~₇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；

R³及びR⁴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、C₁~₆アルキル、C₃~₇シクロアルキル、C₃~₇シクロアルキル(C₁~₆)アルキル、アリール、アリール(C₁~₆)アルキル、アリール(C₂~₆)アルケニル、アリール(C₂~₆)アルキニル、ビアリール(C₁~₆)アル

10

20

30

40

50

キル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル(C₁～₆)アルキル、C₃～₇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(C₁～₆)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)アルキルを表し；或いは

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前記炭素原子と一緒にになって、C₃～₇シクロアルキル若しくはC₃～₇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

R³及びR⁴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になって、C₅～₇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；

R⁶は、水素又はC₁～₆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(I A)又は(I E)の化合物(ここで、

R¹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、C₂～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル(C₁～₆)アルキル、アリール、アリール(C₁～₆)アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル(C₁～₆)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁～₆)アルキルを表し、

R²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、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル(C₁～₆)アルキル、アリール、アリール(C₁～₆)アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル(C₁～₆)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁～₆)アルキルを表し、又は

R¹及びR²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になって、C₃～₇シクロアルキル若しくはC₃～₇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

R¹及びR²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になって、C₅～₇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；

R³及びR⁴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、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル(C₁～₆)アルキル、アリール、アリール(C₁～₆)アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル(C₁～₆)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁～₆)アルキルを表し；或いは

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前記炭素原子と一緒にになって、C₃～₇シクロアルキル若しくはC₃～₇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

R³及びR⁴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になって、C₅～₇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；

R⁶は、水素又はC₁～₆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。

【0034】

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

R¹ 及び R² 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、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル（C₁～₆）アルキル、アリール、アリール（C₁～₆）アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル（C₁～₆）アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール（C₁～₆）アルキルを表し；或いは

R¹ 及び R² 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になって、C₃～₇シクロアルキル若しくはC₃～₇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

R¹ 及び R² 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になって、C₅～₇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；

R³ 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、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル（C₁～₆）アルキル、アリール、アリール（C₁～₆）アルキル、アリール（C₂～₆）アルケニル、アリール（C₂～₆）アルキニル、ビアリール（C₁～₆）アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル（C₁～₆）アルキル、C₃～₇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（C₁～₆）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）アルキルを表し；

R⁴ 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、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル（C₁～₆）アルキル、アリール、アリール（C₁～₆）アルキル、アリール（C₂～₆）アルケニル、アリール（C₂～₆）アルキニル、ビアリール（C₁～₆）アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル（C₁～₆）アルキル、C₃～₇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（C₁～₆）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）アルキルを表し；又は

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前記炭素原子と一緒にになって、C₃～₇シクロアルキル若しくはC₃～₇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

R³ 及び R⁴ 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になって、C₅～₇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；

R⁶ は、水素又はC₁～₆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。

【0035】

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

R¹ 及び R² 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、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル（C₁～₆）アルキル、アリール、アリール（C₁～₆）アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル（C₁～₆）アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール（C₁～₆）アルキルを表し；或いは

10

20

30

40

50

R¹ 及び R² 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になって、C₃ ~ ₇ シクロアルキル若しくはC₃ ~ 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

R¹ 及び R² 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になって、C₅ ~ 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；

R³ 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、C₃ ~ ₇ シクロアルキル、C₃ ~ ₇ シクロアルキル(C₁ ~ ₆) アルキル、アリール、アリール(C₁ ~ ₆) アルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル(C₁ ~ ₆) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁ ~ ₆) アルキルを表し；

R⁴ 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、C₃ ~ ₇ シクロアルキル、C₃ ~ ₇ シクロアルキル(C₁ ~ ₆) アルキル、アリール、アリール(C₁ ~ ₆) アルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル(C₁ ~ ₆) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁ ~ ₆) アルキルを表し；又は

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前記炭素原子と一緒にになって、C₃ ~ ₇ シクロアルキル若しくはC₃ ~ 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

R³ 及び R⁴ 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になって、C₅ ~ 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；

R⁶ は、水素又はC₁ ~ 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、R¹ 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、アリール若しくはヘテロアリールを表す。

【0037】

適切には、R² は、水素又は場合により置換されているC₁ ~ ₆ アルキルを表す。

【0038】

R¹ 及び／又はR² 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、アリールオキシ、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、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 アルコキシ又はC₁ ~ ₆ アルキルチオが挙げられる。

【0039】

R¹ 及び／又はR² 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

10

20

30

40

50

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、C₁ ~ 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と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になって、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になって、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】

20

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）環と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になって、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になって、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になって、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。

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、C₁ ~ ₆ アルキル、アリール、アリール（C₁ ~ ₆）アルキル、アリール（C₂ ~ ₆）アルキニル、ビアリール（C₁ ~ ₆）アルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル（C₁ ~ ₆）アルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロアリール（C₁ ~ 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。

【0045】

40

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、C₁ ~ ₆ アルキル、アリール、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。

【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、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^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-

50

ルメチル又はヘテロアリール - アリールメチルを表す。

【0047】

特定の実施形態では、R³は、置換又は非置換インドリル(C₁ ~ 6)アルキルを表す。有利には、R³は、置換又は非置換インドリルメチルを表す。

【0048】

例示的には、R³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、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、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、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、ビロロ[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。

【0049】

適切には、R⁴は、水素又は場合により置換されているC₁ ~ 6アルキルを表す。

【0050】

R³及び/又はR⁴における適當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。

【0051】

R³及び/又はR⁴における適當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、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。

【0052】

R³及び/又はR⁴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、アリールオキシ、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

10

20

30

40

50

、フェニルアミノ、[(C₁ ~ C₆) アルキル] (フェニル) アミノ、モルホリニル、C₂ ~ C₆ アルキルカルボニルアミノ、C₂ ~ C₆ アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₆ アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂ ~ C₆ アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂ ~ C₆ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ ~ C₆ アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁ ~ C₆ アルキルアミノスルホニル及びジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニル；特にハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、フェニルアミノ、[(C₁ ~ C₆) アルキル] (フェニル) アミノ、モルホリニル又はC₂ ~ C₆ アルキルカルボニルが挙げられる。

【0053】

R³ 及び / 又は R⁴ における代表的な置換基の例としては、フルオロ、クロロ、プロモ、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】

R³ 及び / 又は R⁴ 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、プロモ、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】

R³ 及び / 又は R⁴ における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、プロモ、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、プロモ、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】

R³ 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、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

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、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、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になって、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もよい。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になって、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）環と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になって、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、R³ 及び R⁴ は、これらが結合する隣接炭素原子と一緒にになって、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になって、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

10

20

30

40

50

ニル部分を適切に表す。

【0061】

1つの実施形態では、R⁵は水素を表す。別の実施形態では、R⁵は、C₁～₆アルキル、特にメチルを表す。

【0062】

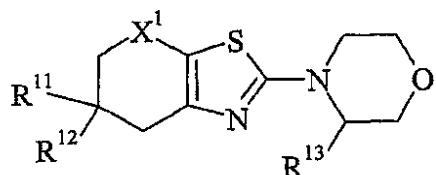
1つの実施形態では、R⁶は水素を表す。別の実施形態では、R⁶は、C₁～₆アルキル、特にメチルを表す。

【0063】

本発明による新規な化合物の1つのサブクラスは、式(IIA)：

【化4】

10



(IIA)

20

[式中、

-X¹-は、上で定義されている通りの式(a)又は(e)の基を表し、R¹¹は、水素又は場合により置換されているC₂～₆アルキルを表し、R¹²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もよい、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル(C₁～₆)アルキル、アリール、アリール(C₁～₆)アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル(C₁～₆)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁～₆)アルキルを表し；又は

R¹¹及びR¹²は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にになって、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、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もよく；

R¹³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もよい、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル(C₁～₆)アルキル、アリール、アリール(C₁～₆)アルキル、アリール(C₂～₆)アルケニル、アリール(C₂～₆)アルキニル、ビアリール(C₁～₆)アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル(C₁～₆)アルキル、C₃～₇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(C₁～₆)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]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。

【0064】

40

又、本発明は、上で表される式(IIA)の化合物(ここで、

R¹³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もよい、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル(C₁～₆)アルキル、アリール、アリール(C₁～₆)アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル(C₁～₆)アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール(C₁～₆)アルキルを表し、

-X¹-、R¹¹及びR¹²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。

【0065】

50

1つの実施形態では、 $-X^1-$ は式(a)の基を表す。別の実施形態では、 $-X^1-$ は式(e)の基を表す。

【0066】

上記式(IIA)の化合物における $R^{1\sim 1}$ 及び/又は $R^{1\sim 2}$ 及び/又は $R^{1\sim 3}$ 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もよい。一般に、 $R^{1\sim 1}$ 及び/又は $R^{1\sim 2}$ 及び/又は $R^{1\sim 3}$ 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、 $R^{1\sim 1}$ 及び/又は $R^{1\sim 2}$ 及び/又は $R^{1\sim 3}$ は、非置換であり又は一置換される。

【0067】

適切には、 $R^{1\sim 1}$ は、水素又は非置換 $C_{2\sim 6}$ アルキル、特に水素を表す。

10

【0068】

適切には、 $R^{1\sim 2}$ 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もよい、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール又はヘテロアリールを表す。

【0069】

$R^{1\sim 1}$ 及び/又は $R^{1\sim 2}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim 6}$)アルキルアミノ、 $C_{2\sim 6}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ又は $C_{1\sim 6}$ アルキルチオが挙げられる。

20

【0070】

$R^{1\sim 1}$ 及び/又は $R^{1\sim 2}$ 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。

30

【0071】

$R^{1\sim 2}$ の一般的な値は、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。

【0072】

或いは又、 $R^{1\sim 1}$ 及び $R^{1\sim 2}$ 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。このようにして、 $R^{1\sim 1}$ 及び $R^{1\sim 2}$ は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にになって、 $C_{3\sim 7}$ 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、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もよい。この文脈においては、 $R^{1\sim 1}$ 及び $R^{1\sim 2}$ は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にになって、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、特にシクロベンチル又はシクロヘキシルを適切に表してもよい。

40

【0073】

一般に、 $R^{1\sim 3}$ 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もよい、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール($C_{1\sim 6}$)アルキル、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($C_{1\sim 6}$)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(C_1

50

\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 ($C_{1\sim 6}$) アルキルを表す。

【0074】

適切には、 $R^{1\sim 3}$ 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、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 ($C_{1\sim 6}$) アルキル若しくはヘテロアリール ($C_{1\sim 6}$) アルキルを表す。

【0075】

代表的な実施形態では、 $R^{1\sim 3}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、アリール ($C_{1\sim 6}$) アルキル、ビアリール ($C_{1\sim 6}$) アルキル、ヘテロアリール ($C_{1\sim 6}$) アルキル又はヘテロアリール - アリール ($C_{1\sim 6}$) アルキルを表す。好ましくは、 $R^{1\sim 3}$ 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、 $R^{1\sim 3}$ は、置換又は非置換インドリル ($C_{1\sim 6}$) アルキルを表す。都合良く、 $R^{1\sim 3}$ 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、 $R^{1\sim 3}$ 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、フェニルブロピニル、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、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】

$R^{1\sim 3}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ ($C_{1\sim 6}$) アルキル、トリフルオロメチル、アリール ($C_{1\sim 6}$) アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ 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 ($C_{1\sim 6}$) アルコキシ、メチレンジオキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルチオ、アリールチオ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニルオキシ、アミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、ジ ($C_{1\sim 6}$) アルキルアミノ、フェニルアミノ、[($C_{1\sim 6}$) 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、 $C_{2\sim 6}$ 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、 $C_{2\sim 6}$ 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、アリー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、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、 $C_{1\sim 6}$ 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が挙げられる。

【0079】

$R^{1\sim 3}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ ($C_{1\sim 6}$) アルキル、トリフルオロメチル、アリール ($C_{1\sim 6}$) アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ 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 ($C_{1\sim 6}$) アルコキシ、メチレンジオキシ、 $C_{1\sim 6}$ 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。10

【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。20

【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。30

【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。40

【0084】

R¹~³ 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、ヒドロキシンドリルメチル、ベンジルオキシンドリルメチル、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。

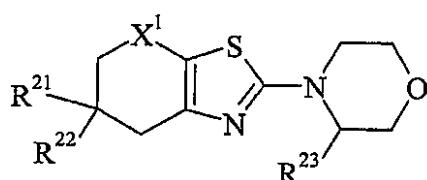
【0085】

R¹~³ 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)

- X¹ - は、上で定義されている通りであり、

R²¹ は、水素又は場合により置換されている C₁ ~ ₆ アルキルを表し、

R²² 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もよい、C₁ ~ ₆ アルキル、C₃ ~ ₇ シクロアルキル、C₃ ~ ₇ シクロアルキル (C₁ ~ ₆) アルキル、アリール、アリール (C₁ ~ ₆) アルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル (C₁ ~ ₆) アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール (C₁ ~ ₆) アルキルを表し；或いは

R²¹ 及び R²² は、これらが共に結合する炭素原子と一緒にになって、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、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；

R²³ 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、C₃ ~ ₇ シクロアルキル、C₃ ~ ₇ シクロアルキル (C₁ ~ ₆) アルキル、アリール、アリール (C₁ ~ ₆) アルキル、アリール (C₂ ~ ₆) アルケニル、アリール (C₂ ~ ₆) アルキニル、ビアリール (C₁ ~ ₆) アルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル (C₁ ~ ₆) アルキル、C₃ ~ 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 (C₁ ~ ₆) アルキル、ヘテロアリール - アリール (C₁ ~ ₆) アルキル又はアリール - ヘテロアリール (C₁ ~ 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、

R²³ 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、C₃ ~ ₇ シクロアルキル、C₃ ~ ₇ シクロアルキル (C₁ ~ ₆) アルキル、アリール、アリール (C₁ ~ ₆) アルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル、C₃ ~ ₇ ヘテロシクロアルキル (C₁ ~ ₆) アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール (C₁ ~ ₆) アルキルを表し、

- X¹ - 、R²¹ 及び R²² 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 R²¹ 及び / 又は R²² 及び / 又は R²³ 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、R²¹ 及び / 又は R²² 及び / 又は R²³ 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、R²¹ 及び / 又は R²² 及び / 又は R²³ は、非置換であり又は一置換される。

【0089】

適切には、R²¹ は、水素又は非置換 C₁ ~ ₆ アルキルを表す。

【0090】

適切には、R²² 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、アリール若しくはヘテロアリールを表す。

【0091】

R²¹ 及び / 又は R²² 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、アリールオキシ、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、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 アルコキシ又は C₁ ~ ₆ アルキルチオが挙げられる。

【0092】

10

20

30

40

50

R^{2-1} 及び / 又は 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、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になって、場合により置換されているシクロペンチル、シクロヘキシリル、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リ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、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、ピロ口[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】

R²⁻³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。10

【0102】

R²⁻³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、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。20

【0103】

R²⁻³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、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、アリールオキシ、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。30

【0104】

R²⁻³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40

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。

【0105】

R²³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、プロモ、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。 10

【0106】

R²³における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、プロモ、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、プロモ、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。 20

【0107】

R²³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、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、フェニルブロピニル、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、ヒドロキシンドリルメチル、ベンジルオキシンドリルメチル、アセチルインドリルメチル、メチルスルホニルオキシ 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。

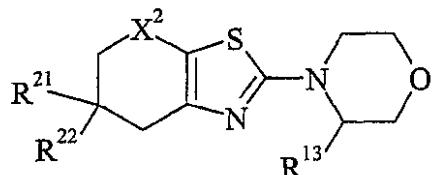
【0108】

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(IIC)：

【化6】



20

(IIC)

[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(IIA)に関して上で定義されている通りであり、

R²¹及びR²²は、式(IIB)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。

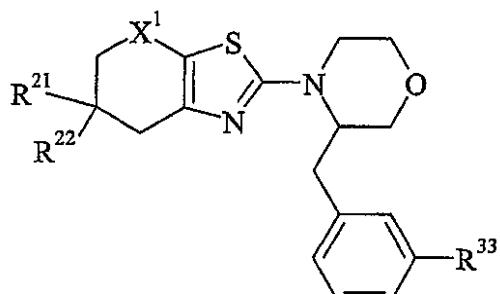
【0111】

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(IIB)の化合物の1つの特定のサブグループは、式(IID)、

【化7】



10

(III)

【式中、

- X¹ -、R^{2 1} 及び R^{2 2} は、上で定義されている通りであり、

R^{3 3} 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。

【0113】

1つの実施形態では、R^{3 3} は、非置換又は置換アリールを表す。別の実施形態では、R^{3 3} は、非置換又は置換ヘテロアリールを表す。

20

【0114】

例示的には、R^{3 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、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。

【0115】

R^{3 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、C₁ ~ 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、C₁ ~ 6アルキルチオ、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、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及びアミノカルボニルが挙げられる。

30

【0116】

R^{3 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、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。

【0117】

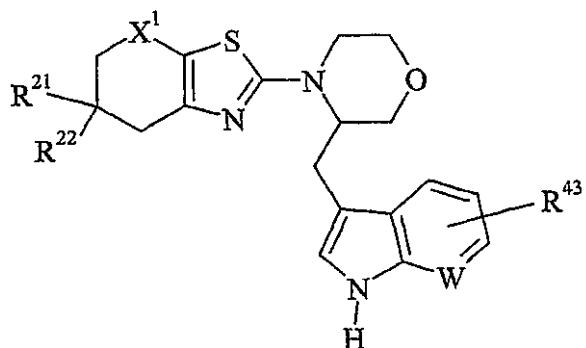
R^{3 3} の特定の値は、フェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ブロモフェニル、シアノフェニル、メチルフェニル、(フルオロ)(メチル)フェニル、ジメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ビス(トリフルオロメチル)-フェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、エトキシフェニル、メチレンジオキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、フェノキシフェニル、メチルチオフェニル、アミノフェニル、アセチルアミノフェニル、メチルスルホニルアミノフェニル、アセチルフェニル、アミノカルボニルフェニル、ナフチル、ベンゾフリル、チエニル、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、ジメチルイソオキサゾリル、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

【0118】

50

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



(III E)

10

【式中、

-X<sup>1</sup>-、R<sup>2</sup><sup>1</sup>及びR<sup>2</sup><sup>2</sup>は、上で定義されている通りであり、

Wは、C H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

【0119】

好みしい実施形態では、WはC Hである。別の実施形態では、WはNである。

【0120】

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

【0121】

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。

【0122】

R<sup>4</sup><sup>3</sup>の特定の値は水素である。

【0123】

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

【0124】

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。

【0125】

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

【0126】

経口投与に対するは、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

【0127】

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。

【0128】

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

【0129】

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、溶液又はエマルジ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。

【0130】

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

【0131】

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、加圧パ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。

【0132】

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パック又は調剤装置において存在してもよい。パ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

【0133】

局所投与に対するは、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、鉛油、液体石油、プロピレンギリコール、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、鉛油、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、セテアリールアルコール、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。

【0134】

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もしなくてもよい、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。

【0135】

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、蜜蠟及びポリエチレングリコールが挙げられる。10

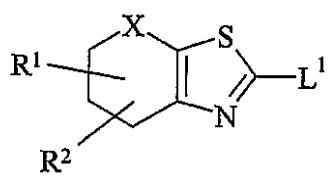
【0136】

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10ng/kg ~ 1000mg/kg、一般には100ng/kg ~ 100mg/kg、例えば、約0.01mg/kg ~ 40mg/kg体重、腸管外投与に対しては、約10ng/kg ~ 50mg/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0.05mg ~ 約1000mg、例えば、約0.5mg ~ 約1000gの範囲であってもよい。

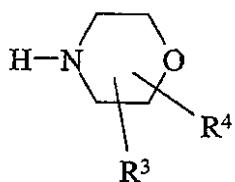
【0137】

上記式(I)の化合物は、式(II)の化合物と式(IV)の化合物：

【化9】



(III)



(IV)

[式中、R¹、R²、R³、R⁴及びXは、上で定義されている通りであり、L¹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。

【0138】

脱離基L¹は、一般にハロゲン原子、例えば、プロモである。

【0139】

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。

【0140】

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。

【0141】

L¹がプロモである上記式(II)の中間体は、ジアゾ化 / 臭素化により、式(V)：

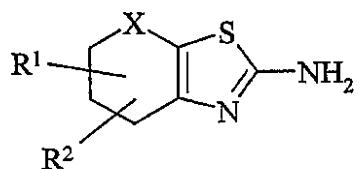
10

20

30

40

【化10】



(V)

10

[式中、R¹、R²及びXは、上で定義されている通りである]の化合物から調製してもよい。

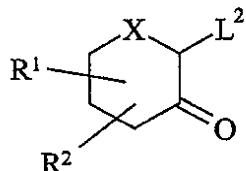
【0142】

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(I)と一緒に攪拌することにより都合良く行われる。

【0143】

上記式(V)の中間体は、チオ尿素と、式(VI)：

【化11】



(VI)

20

[式中、R¹、R²及びXは、上で定義されている通りであり、L²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してもよい。

【0144】

30

脱離基L²は、一般にハロゲン原子、例えば、プロモである。

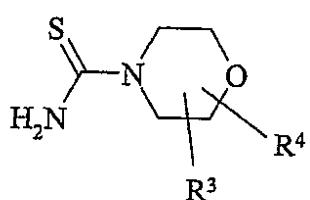
【0145】

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。

【0146】

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12】



(VII)

40

[式中、R³及びR⁴は、上で定義されている通りである]の化合物と、チオ尿素及び

50

化合物(VI)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(IV)、(VI)及び(VII)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(IA)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(IB)の化合物に転換されてもよい。同様に、式(IE)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(IF)の化合物に転換されてもよい。式(IA)の化合物は、式H₂N-OR⁵のヒドロキシリアルアミン誘導体での処理により、相当する式(IC)の化合物へ転換されてもよい。式(IA)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(ID)の化合物へ転換されてもよい。式(IA)の化合物は、一般には高温でギ酸の存在下で、ヒドロキシリアルアミン-O-スルホン酸での処理により、相当する式(IG)の化合物へ転換されてもよい。式(IA)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(IH)の化合物へ転換されてもよい。式(IC)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(IE)の化合物へ転換されてもよい。R¹が水素である式(IA)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。

10

20

30

40

【0149】

R³が、プロモ等のハロゲン原子によりアリール部分を置換しているアリール(C₁-₆)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(C₁-₆)アルキル又はヘテロアリール-アリール(C₁-₆)アルキルを表す相当する化合物へ転換されてもよい。同様に、R³が、プロモ等のハロゲン原子によりヘテロアリール部分を置換しているヘテロアリール(C₁-₆)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(C₁-₆)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фин)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-ジシクロヘキシリルホスフィノ-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。

30

40

【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-

50

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。

【0151】

R³ 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(ii)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(HBTU)等の縮合剤の存在下で、適当なアミン、例えば、ビペリジン、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、R³ が、場合により置換されているC₃-7ヘテロシクロアルキルカルボニル部分、例えば、ビペリジン-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。
10

【0152】

R³ 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-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル及びナトリウムtert-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。R³ がブロモ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-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソブロピル-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。R³ 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。R³ 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。R³ 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、R³ 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。R³ がヒドロキシ置換基を含む式(Ⅰ)の化合物は、C₁-6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、R³ がC₁-6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。R³ がアミノ(-NH₂)又はカルボキシ(-CO₂H)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(HBTU)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、-NHCO-又は-CO-NH-)を含む相当する化合物に転換されてもよい。R³ がアミノ置換基を含む式(Ⅰ)の化合物は、アリールスルホニルハライド、例えば、ベンゼンスルホニルクロライドでの処理により、R³ がアリールスルホニアミノ置換基、例えば、フェニルスルホニアミノを含む相当する化合物に転換されてもよい。
30
40

【0153】

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HPLC、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
50

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(α、β、γ及びδ)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(Upscale)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 μM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中の阻害剤の希釀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 μM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

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	10	
T H F	- テトラヒドロフラン		
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 ' - ピナフチル		
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。			
アドバンスト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) (バージョン 7 . 0) を用いて、化合物を命名した。	40		
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 %	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

【0162】

Lunac 18、21.2 mm、5 μmカラム：移動相A：90%水、10%MeCN、0.1%ギ酸；移動相B：90%MeCN、10%水、0.1%ギ酸を用いて、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

【0163】

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。

【0164】

(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) 搅拌溶液に、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時間搅拌し、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)⁺。

【0165】

(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) 搅拌溶液に、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)⁺。

【0166】

(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) 搅拌溶液に、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。

【化13】

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)⁺.

【0167】

(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 . 5 4 g、 1 0 m m o l) の A c O H (2 0 m L) 搅拌溶液に、室温で臭素 (1 . 6 g、 0 . 5 1 m L、 1 m m o l) 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。L C M S (E S +) 2 3 2 . 9 (M + H) ⁺。

【 0 1 6 8 】

(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 . 8 8 g、 1 0 m m o l) の A c O H (2 0 m L) 搅拌溶液に、室温で臭素 (1 . 6 g、 0 . 5 1 m L、 1 0 m m o l) 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。L C M S (E S +) 2 6 6 . 8 (M + H) ⁺。

10

【 0 1 6 9 】

(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、 2 2 . 6 m m o l) の A c O H (4 0 m L) 搅拌溶液に、室温で臭素 (3 . 6 1 g、 1 . 1 5 m L、 2 2 . 6 m m o l) 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、 6 6 %) が白色固体として得られた。

20

【 化 1 4 】

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).

【 0 1 7 0 】

(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、 1 0 m m o l) の A c O H (2 0 m L) 搅拌溶液に、室温で臭素 (1 . 6 g、 0 . 5 1 m L、 1 0 m m o l) 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。L C M S (E S +) 2 1 8 . 9 (M + H) ⁺。

30

【 0 1 7 1 】

(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 . 2 6 g、 1 0 m m o l) の A c O H (2 0 m L) 搅拌溶液に、室温で臭素 (1 . 6 g、 0 . 5 1 m L、 1 0 m m o l) 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。L C M S (E S +) 2 0 4 . 9 (M + H) ⁺。

40

【 0 1 7 2 】

(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、 2 2 . 6 m m o l) の A c O H (4 0 m L) 搅拌溶液に、室温で臭素 (3 . 6 1 g、 1 . 1 8 m L、 2 2 . 6 m m o l) 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-d₆) 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 - プロモ - 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 . 0 8 g, 10 4 . 6 mmol) の AcOH (10 mL) 搅拌溶液に、室温で臭素 (0 . 7 4 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 . 0 3 g, 70 %) が白色固体として得られた。LCMS (ES+) 314 . 9 (M+H)⁺。

【0174】

(中間体11)

2 - プロモ - 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) 搅拌溶液に、N - プ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 °C 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)⁺。

【0175】

(中間体12)

3 - プロモスピロ [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 . 2 9 g, 5 mmol) の AcOH (10 mL) 搅拌溶液に、室温で臭素 (0 . 8 g, 0 . 2 5 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)⁺。

【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) 搅拌溶液に、モルホリン (4 . 2 4 g, 4 . 2 mL, 48 . 7 mmol) を加えた。反応物を室温で 72 時間搅拌し、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搅拌した。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-d₆) 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) 搅拌溶液に、チオ尿素 (4 . 2 g, 60 mmol) 及び N , N - デイソプロピルエチルアミン (7 . 7 6 g, 10 . 50 mL) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間搅拌後、Et₂O で抽出した。有機層を洗浄後、減圧濃縮して粗品を得た。

4.5 mL、6.0 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-d₆) 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-プロモ-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

中間体14(7g、3.6 mmol)のMeCN(150mL)搅拌溶液に、臭化銅(I)(8.7g、3.9 mmol)及び亜硝酸tert-ブチル(5.1g、4.9 mmol)を加えた。室温で2時間搅拌した後、反応混合物を10%HCl(100mL)に注ぎ入れ、DCM(2×150mL)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(7.0g、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(4.0g、2.0 mmol)のTHF(100mL)溶液に、0でボラン-ジメチルスルフィド錯体(5.9mL、THF中10M溶液、5.9 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(10mL)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(120mL)に溶解し、20%NaOH溶液(2×70mL)で洗浄した。次いで有機層を2MのHCl水溶液(2×100mL)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(2×150mL)で再抽出した。合わせた有機フラクションをブライン(70mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物(3.5g、92%)が白色固体として得られた。

【化19】

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* 11.2及び6.2 Hz), 3.05 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.61 (1H, m).

30

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(2g、1.0 mmol)及びトリエチルアミン(1.32g、1.8 mL、1.3 mmol)のTHF(120mL)搅拌溶液に、0℃でクロロアセチルクロリド(1.36g、0.92 mL、1.2 mmol)を滴下添加した。次いで反応混合物を室温で1

50

. 5 時間攪拌した後、水(5 mL)を加えることによりクエンチした。反応混合物を EtOAc(120 mL)で希釈し、水(100 mL)で分配した。有機フラクションをブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮すると、表題化合物(2.4 g、90%)が固体として得られた。

【化20】

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

【0181】

(中間体18)(方法F)

(5R)-5-(1H-インドール-3-イルメチル)モルホリン-3-オン 中間体17(2.4 g、9.5 mmol)のTHF(100 mL)攪拌溶液に、0℃で水素化ナトリウム(0.8 g、油中60%分散液、19 mmol)を少しづつ加えた。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。次いで反応混合物をEtOAc(100 mL)と水(100 mL)との間で分配し、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(1.8 g、82%)が固体として得られた。

20

【化21】

δ_H (MeOD-d₃) 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)⁺。

【0182】

(中間体19)(方法G)

3-[(3R)-モルホリン-3-イルメチル] - 1H-インドール 中間体18(1.8 g、7.8 mmol)のTHF(100 mL)攪拌溶液に、0℃でLiAlH₄(1 g、27 mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後、Na₂CO₃溶液(20 mL)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Phe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(SiO₂、EtOAc-ヘキサン)により、表題化合物(1.5 g、89%)が固体として得られた。

30

【化22】

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

【0183】

(中間体20)

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 ($M+H$)⁺.

【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 ($M+H$)⁺.

【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 (S i O₂、E t O A c) 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27】

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).

【0188】

(中間体25)

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 10
方法 E に従って中間体 24 から表題化合物を調製し、油として 9.2 % 収率で単離した。

【化28】

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 ($M+\text{H}$)⁺.

【0189】

20

(中間体26)

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 25 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。

【化29】

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

【0190】

(中間体27)

3 - (1 - ナフチルメチル) モルホリン

方法 G に従って中間体 26 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、9 : 1 E t O A c / M e O H) により精製した後、黄色油として 6.4 % 収率で単離した。

【化30】

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

【0191】

(中間体28)

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31】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0192】

(中間体29)

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 10
方法 E に従って中間体 28 から表題化合物を調製し、固体として 87 % 収率で単離した。
【化32】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

【0193】

(中間体30)

5 - (2 - フェネチル) モルホリン - 3 - オン 20
方法 F に従って中間体 29 から表題化合物を調製し、油として 51 % 収率で単離した。
【化33】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

【0194】

(中間体31)

3 - (2 - フェネチル) モルホリン
方法 G に従って中間体 30 から表題化合物を調製し、油として 71 % 収率で単離した。
【化34】

δ_H (CDCl₃) 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

【0195】

(中間体32)

N - [(1S) - 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 (2S) - 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 86 % 収率で単離した。

【化35】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0196】

(中間体33)

(3S)-5-ベンジルモルホリン-3-オン

方法Fに従って中間体32から表題化合物を調製し、油として69%収率で単離した。 10

【化36】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0197】

(中間体34)

(3S)-3-ベンジルモルホリン

方法Gに従って中間体33から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラフィー(Si 20
O₂、EtOAc)により精製した後、無色油として81%収率で単離した。

【化37】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0198】

30

(中間体35)

2-クロロ-N-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ
ン-1-イル]アセトアミド方法Eに従って(1S, 2R)-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79%収率で単離した。

【化38】

δ_H (DMSO-d₆) 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

【0199】

(中間体36)

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

方法Fに従って中間体35から表題化合物を調製し、油として49%収率で単離した。

【化39】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0200】

(中間体37)

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

方法Gに従って中間体36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、無色油として84%収率で単離した。

【化40】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0201】

20

(中間体38)

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82%収率で単離した。

【化41】

δ_H (CDCl₃) 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

【0202】

(中間体39)

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38から表題化合物を調製し、油として53%収率で単離した。

【化42】

δ_H (CDCl₃) 6.85-7.17 (5H, m), 3.95 (2H, m), 3.21-3.62 (4H, m), 2.52 (1H, m).

40

【0203】

(中間体40)

3 - (4 - クロロベンジル) モルホリン

方法Gに従って中間体39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62%収率で単離した。

【化43】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0204】

(中間体41)

2 - アミノ - 3 - (5 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) プロパン - 1 - オール 10
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。

【化44】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0205】

20

(中間体42)

2 - クロロ - N - { 2 - ヒドロキシ - 1 - [(5 - メチル - 1H - 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41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45】

δ_H (CDCl₃) 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

【0206】

(中間体43)

5 - [(5 - メチル - 1H - 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42から表題化合物を調製し、油として57%収率で単離した。

【化46】

δ_H (DMSO-d₆) 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

【0207】

(中間体44)

5 - メチル - 3 - (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43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52%収率で単離した。

【化47】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0208】

(中間体45)

2 - アミノ - 3 - (1H - 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92%収率で単離した。

【化48】

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* 11.2 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。

【0209】

(中間体46)

2 - クロロ - N - [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

方法Eに従って中間体45から表題化合物を調製し、固体として82%収率で単離した。

【化49】

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* 2.3 Hz), 3.59 (2H, m), 2.98 (2H, d, *J* 6.0 Hz), 2.52 (1H, br. s).

30

【0210】

(中間体47)

5 - (1H - 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46から表題化合物を調製し、固体として72%収率で単離した。

40

【化50】

δ_H (MeOD-d₃) 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)⁺。

【0211】

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

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).

30

【 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。

40

【化54】

δ_H (MeOD-d₃) 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)⁺.

【0215】

(中間体52)

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51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55】

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)⁺.

【0216】

(中間体53)

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

方法Dに従って4-プ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56】

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。

【0217】

(中間体54)

N - [1 - (4 - プロモベンジル) - 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53から表題化合物を調製し、油として79%収率で単離した。

【化57】

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).

【0218】

10

20

30

40

50

(中間体 5 5)

5 - (4 - プロモベンジル) 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 61 % 収率で単離した。

【化 5 8】

δ_H ($CDCl_3$) 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 - プロモベンジル) 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 (Si O₂、EtOAc) により精製した後、無色固体として 63 % 収率で単離した。

【化 5 9】

δ_H ($CDCl_3$) 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, 14.0 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, 13.8 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, 4.0 mmol) を少しづつ加えた。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, 4.0 mmol) を少しづつ加えた。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 ($DMSO-d_6$) 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).

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 - オキソモルホリン - 3 - カルボン酸

中間体 5 7 (35.0 g, 17.9 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, 21.4 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-d₆) 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。

【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).

20

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-d₆) 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°C で DMSO (2.34 g、2.13 mL、30 mmol) を加え、得られた溶液を -78°C で 15 分間攪拌した。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°C で更に 2 時間攪拌した。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°C で 30 分間攪拌し、室温に加温し、更に 1 時間攪拌した。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 × 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) 攪拌溶液に、4 モレキュラーシーブス (3 ペレット) 及びヒドロキシリアルアミン塩酸塩 (0.66 g、9.54 mmol) を加えた。反応混合物を 16 時間攪拌し、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 × 10 mL) で洗

50

浄し、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1:1.5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-d₆) 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) 搅拌溶液に、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時間搅拌した。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 pH 3 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ൻ (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-d₆) 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時間搅拌した。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】

40

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).

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69】

δ_H
 (CDCl_3) 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。

【0230】

(中間体67)
 $N - [(1S) - 1 - (3 - \text{プロモベンジル}) - 2 - \text{ヒドロキシエチル}] - 2 - \text{クロロアセトアミド}$

方法Eに従って中間体66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、黄色油として単離した(77%)。

【化70】

δ_H (DMSO-d_6) 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).
20

【0231】

(中間体68)
 $(5S) - 5 - (3 - \text{プロモベンジル}) \text{モルホリン} - 3 - \text{オン}$
 方法Fに従って中間体67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、白色固体として単離した(50%)。

【化71】

δ_H (CDCl_3) 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 ($M+H$)⁺.
30

【0232】

(中間体69)
 $(3S) - 3 - (3 - \text{プロモベンジル}) \text{モルホリン}$
 中間体68(0.8 g、3.0 mmol)のTHF(100 mL)攪拌溶液に、0 °Cで窒素下 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 錯体(1.7 mL、10 MのTHF溶液、17.7 mmol)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、83%)。LCMS (ES+) 256.0 及び 258.0 ($M+H$)⁺。
40

【0233】

(中間体70)
 $2 - \text{アミノ} - 7 , 7 - \text{ジメチル} - 5 , 6 , 7 , 8 - \text{テトラヒドロ} - 4 \text{H} - [1 , 3] \text{チアゾロ} [5 , 4 - \text{c}] \text{アゼピン} - 4 - \text{オン}$
 中間体14(26.7 g、100.0 mmol)のCHCl₃(900 mL)攪拌溶液に、濃H₂SO₄(86 mL)を加えた。NaN₃(9.8 g、200.0 mmol)を2時間かけて少しづつ加え、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
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Na₂CO₃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Et₂O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-d₆) 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 (M+H)⁺。

【0234】

(中間体71)

2-ブロモ-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-d₆) 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 (M+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)、Ph₃P(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。I₂(0.12g、0.47mmol)を少しづつ加え、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、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

(CDCl₃) 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 (M+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75】

δ_H (DMSO-d₆) 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】

(中間体74)

(3R)-4-(4-メトキシベンジル)-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73 (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76】

δ_H (DMSO-d₆) 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).

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75)

[(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74 (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77】

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。

【0239】

(中間体76)

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

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) 搅拌溶液に、0 度 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時間搅拌し、完了時に0 度 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2M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 1.4 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

10

20

30

40

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°C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温し、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)固体を水で摩碎し、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%)。

40

【化80】

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(3.2mL、10.4mmol、トルエン中65重量%溶液)を、中間体78(0.5g、2.1mmol)のTHF(10mL)溶液に0で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、更に5時間搅拌した後、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、1:9MeOH/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(0.2g、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(0.20g、0.97mmol)、PPh₃(0.25g、0.97mmol)及びイミダゾール(0.07g、0.97mmol)のDCM(9mL)溶液を0で5分間搅拌した。I₂(0.25g、0.97mmol)を少しづつ加え、0で2.5時間搅拌し続けた。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(0.22g、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(0.07mL、0.71mmol)のDMF(5mL)搅拌溶液に、0でNaH(0.03g、0.71mmol、油中60%分散液)をゆっくり加えた。反応混合物を室温で30分間搅拌した後、温度を再度0に下げ、中間体80(0.24g、0.71mmol)をゆっくり加えた。次いで反応混合物を室温で1.5時間搅拌した後、氷を加えることによりクエンチした。EtOAc(20mL)を加え、次いでこれを水(30mL)及びブライン(25mL)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(0.17g、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(0.17g、0.50mmol)のMeCN(5mL)及び水(5mL)搅拌溶液にCe(NH₃)₄NO₂(0.82g、1.50mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間搅拌した。完了時、10%HCl水溶液(10mL)を加え、次いで

50

これを Et₂O (2 × 10 mL) で洗浄した。次いで固体の NaHCO₃ を用いて水層を pH 9 に塩基性化し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。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 (M+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 Ag₂CO₃ (1.32 g, 4.8 10 mmol) の MeCN (50 mL) 搅拌溶液に、フェノール (0.51 g, 4.80 m mol) を加えた。次いで反応混合物を光の非存在下に 60 度で 16 時間搅拌した。完了時、反応混合物を DCM (100 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL)との間で分配した。次いで水相を 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、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 (M+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-d₃) 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 (CDCl₃) 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

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 (0.14g、0.84mmol) のDMF (5mL) 搅拌溶液に、0でNaH (0.04g、0.86mmol、鉛油中60%分散液) を加えた。次いで反応混合物を30分間搅拌した後、中間体113 (0.30g、0.86mmol) を一度に加えた。室温で45分間搅拌した後、氷を加えることにより反応をクエンチし、水 (10mL) とEtOAc (12mL)との間で分配した。有機層をブライン (10mL) 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 (0.11g、34%) として得られた。LCMS (ES+) 376.9 (M + H)⁺。

【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

MeCN (6mL) と水 (6mL) との混合物の中間体88 (0.30g、0.80mmol) 搅拌溶液に、室温でCe(NH₃)₄NO₂ (1.30g、2.39mmol) を加えた。16時間搅拌した後、10% HCl水溶液 (10mL) を加え、溶液をEt₂O (2 × 20mL) で洗浄した。次いで飽和NaHCO₃水溶液で水層をpH9に塩基性化し、EtOAc (3 × 25mL) 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 (0.10g、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

中間体60 (4.50g、40.00mmol) のDCM (100mL) 搅拌溶液に、NEt₃ (5.50mL、0.04mol) 及びジ - tert - ブチルジカーボナート (8.20g、40.00mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間搅拌し、次いで分液漏斗に移液し、飽和NaHCO₃水溶液 (60mL) 及びブライン (50mL) 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 (6.50g、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86】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0254】

(中間体91)

t e r t - 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 D C M (80 mL) 搅拌溶液に、-78 °C で D M S O (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 D C M (50 mL) 溶液を加えた。次いで反応混合物を -78 °C で更に2時間搅拌した。N E t₃ (13.12 g、18.71 mL、129.70 mmol) を加え、反応混合物を -78 °C で30分間搅拌し、室温に加温し、更に1時間搅拌した。次いで反応混合物を真空濃縮し、残渣を水 (200 mL) と E t O A c (200 mL)との間で分配した。水性フラクションを E t O A c (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 (M g S O₄) 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。

【化87】

δ_H (CDCl₃) 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).

【0255】

(中間体92) (方法Q)

t e r t - 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
 ベンゾチオフェン (0.50 g、2.32 mmol) の T H F (15 mL) 搅拌溶液を -78 °C に冷却し、ⁿ B u L i (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分間搅拌した後、中間体94を加え、反応混合物を室温に加温した。1.5時間搅拌した後、氷で反応物をクエンチし、E t O A c (30 mL) と N H₄ C l 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、M g S O₄ 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 (S i O₂、1.5 : 1 E t O A c / 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。L C M S (E S +) 276.2 (M - t e r t - プトキシド)⁺。

【0256】

(中間体93) (方法R)

t e r t - 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 T H F (25 mL) 搅拌溶液に、0 °C で C S₂ (6.30 g、5.00 mL、83.00 mmol) を、続いて M e I (11.00 g、5.00 mL、81.00 mmol) を加えた。15分間搅拌した後、N a H (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 °C で20分間搅拌した。次いで反応混合物を氷でクエンチし、E t O A c (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、M g S O₄ 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

10

20

30

40

50

イ - (SiO₂、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 + H)⁺。

【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) 搅拌溶液に、Bu₃SnH (0.58 g、0.54 mL、2.00 mmol) 及び 2,2'-アゾビス(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 (SiO₂、ヘキサン類) により除去し、続いて粗製物を精製 (SiO₂、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

(CDCl₃) 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-ベルソチエン-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 4 M の HCl 溶液 (5.00 mL、0.60 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間搅拌した。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-ブ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 (SiO₂、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 (SiO₂、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 (SiO₂、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

10

20

30

40

50

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)イソキノリンニ塩酸塩

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-カルボキシラート

方法Qに従って中間体91及び5-プロモ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-カルボキシラート

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-カルボキシラート

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)キノリンニ塩酸塩

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-カルボキシラート

方法Qに従って中間体91及び8-プロモ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-カルボキシラート

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-カルボキシラート

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】

(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).

10

20

 δ_{H}

【0272】

(中間体109)

3-[(6-プロモピリジン-2-イル)メチル]モルホリン

2,6-ジプロモピリジン(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)⁺。

30

40

【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90】

δ_H (DMSO-d₆) 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。

【0274】

(中間体111)

4 - (4 - メトキシベンジル) - 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110 (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91】

δ_H (DMSO-d₆) 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 (ES+) 266.2 (M+H)⁺.

【0275】

(中間体112)

[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111 (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92】

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。

【0276】

(中間体113)

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112 (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) を少しづつ加え、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93】

δ_{H}
 $(\text{CDCl}_3) 7.29 (2\text{H}, \text{d}, J 8.3 \text{ Hz}), 6.89 (2\text{H}, \text{d}, J 8.3 \text{ Hz}), 3.85 (1\text{H}, \text{d}, J 13.1 \text{ Hz}), 3.82 (3\text{H}, \text{s}), 3.70 (2\text{H}, \text{m}), 3.59 (2\text{H}, \text{m}), 3.35 (1\text{H}, \text{m}), 3.24 (2\text{H}, \text{m}), 2.57 (1\text{H}, \text{m}), 2.35 (1\text{H}, \text{m}), 2.25 (1\text{H}, \text{m}).$

【0277】

(中間体114) 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(88%)として得て、これは粗製物で使用した。

【化94】

$\delta_{\text{H}} (\text{DMSO-d}_6)$
 $7.45-7.30 (5\text{H}, \text{m}), 4.04-3.91 (2\text{H}, \text{m}), 3.70-3.61 (3\text{H}, \text{m}), 3.17 (1\text{H}, \text{t}, J 5.8 \text{ Hz}).$

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

【0278】

(中間体115)

(3R) - 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114から表題化合物を調製し、白色固体(43%)として単離し、これは粗製物で使用した。

【化95】

$\delta_{\text{H}} (\text{DMSO-d}_6) 13.51-12.53$
 $(1\text{H}, \text{br. s}), 7.38-7.25 (5\text{H}, \text{m}), 5.27 (1\text{H}, \text{d}, J 15.3 \text{ Hz}), 4.24-4.10 (3\text{H}, \text{m}), 3.94-3.88 (2\text{H}, \text{m}), 3.83 (1\text{H}, \text{d}, J 15.3 \text{ Hz}). \text{ LCMS (ES+)} 236.0 (\text{M}+\text{H})^+.$ 30

【0279】

(中間体116)

[(3S) - (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115から表題化合物を調製し、無色油(87%)として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化96】

δ_{H}
 $(\text{CDCl}_3) 7.29-7.16 (5\text{H}, \text{m}), 4.05 (1\text{H}, \text{d}, J 12.8 \text{ Hz}), 3.88 (1\text{H}, \text{dd}, J 11.5 \text{ 及び} 4.5 \text{ Hz}), 3.78 (1\text{H}, \text{m}), 3.70-3.53 (2\text{H}, \text{m}), 3.51-3.40 (2\text{H}, \text{m}), 3.20 (1\text{H}, \text{d}, J 13.2 \text{ Hz}), 2.68 (1\text{H}, \text{dt}, J 12.1 \text{ 及び} 2.8 \text{ Hz}), 2.48 (1\text{H}, \text{m}), 2.27 (1\text{H}, \text{m}), 2.20-2.15 (1\text{H}, \text{br. s}).$ 40

【0280】

(中間体117)

(3S) - 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116(10.0g、48.3mmol)のMeOH(300mL)溶液に、10重量%炭素担持パラジウム(2.0g)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。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(5.2g、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-トリプトファン-ト 10

エチル5-ヒドロキシ-L-トリプトファン-ト塩酸塩(23.5g、82.6mmol)のDCM(500mL)搅拌溶液に、NEt₃(25.4g、35.0mL、247.8mmol)及びジ-tert-ブチルジカーボナート(18.0g、82.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間搅拌し、次いで水(250mL)で分配した。有機層をブライン(200mL)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(28.1g、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)⁺. 20

【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-トリプトファン-ト 30

中間体118(5.4g、15.6mmol)のMeCN(200mL)搅拌溶液に、Cs₂CO₃(5.6g、17.1mmol)及び臭化ベンジル(2.2g、2.0mL、17.1mmol)を加えた。反応混合物を90°で2.5時間搅拌し、冷却し、次いで室温で48時間搅拌した。真空下で溶媒を除去した後、反応混合物をDCM(200mL)と水(150mL)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(50mL)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(4.2g、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)⁺. 40

【0283】

(中間体120)

エチル5-(ベンジルオキシ)-L-トリプトファン-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。

【化100】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0284】

(中間体121)

10

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

中間体120 (3.30 g、8.90 mmol) のTHF (30 mL) 搅拌溶液に、-10度 LiAlH₄ (1.00 g、26.70 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温に加温し、2時間搅拌した後、0度飽和NaHCO₃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EtOAc (50 mL) と水 (35 mL)との間で分配した。有機層をブライン (20 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 (2.31 g、88%) 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101】

20

 δ_H

(DMSO-d₆) 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)⁺.

【0285】

(中間体122)

30

N-[((1S)-2-[5-(ベンジルオキシ)-1H-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121から表題化合物を調製し、橙色油 (99%) として単離し、これは粗製物で使用した。LCMS (ES+) 373.0 (M+H)⁺。

【0286】

(中間体123)

(5S)-5-{[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-3-オン

方法Fに従って中間体122から表題化合物を調製し、茶褐色発泡体 (93%) として単離し、これは粗製物で使用した。LCMS (ES+) 337.0 (M+H)⁺。

40

【0287】

(中間体124)

5-(ベンジルオキシ)-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123から表題化合物を調製し、茶褐色発泡体 (84%) として単離し、これは粗製物で使用した。LCMS (ES+) 323.0 (M+H)⁺。

【0288】

(中間体125)

3-[(3S)-モルホリン-3-イルメチル]-1H-インドール-5-オール

窒素でページした中間体124 (2.00 g、6.20 mmol) のAcOH (120 mL)

50

m L) 搅拌溶液に、10重量%炭素担持パラジウム(0.50g I P A 中懸濁)のスラリーを加えた。反応混合物を水素100bar下100で16時間搅拌した。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(0.70g、50%)が白色固体として得られた。L C M S (E S +) 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]オキサン1,1-ジオキシド

中間体117(0.50g、4.27mmol)のD C M(5mL)搅拌溶液に、ピリジン(0.68g、0.98mL、8.54mmol)を加え、溶液を-70に冷却した。この温度で塩化スルフリル(0.58g、0.34mL、4.27mmol)のD C M(5mL)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時間搅拌した後、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。D C M(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、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(0.52g、69%)。

【化102】

δ_H

20

(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(0.11g、0.60mmol)及びT M E D A(0.30mL)のT H F(3mL)搅拌溶液に、-78でリチウムフェニルアセチリド(0.72mL、0.72mmol)を滴下添加した。室温で3時間搅拌した後、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M e O H(3mL)及び10%H C l水溶液(1mL)に溶解し、反応混合物を室温で16時間、及び80で2時間搅拌した。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D C M(20mL)を加え、飽和N a H C O₃水溶液(10mL)を加えることにより溶液を塩基性化した。D C M(3×20mL)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(0.05g、42%)、これは粗製物で使用した。L C M S (E S +) 202.0(M+H)⁺。

【0291】

40

(中間体128)(方法A A)

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(0.25g、1.40mmol)のM e C N(5mL)搅拌溶液に、ベンゾトリアゾール(0.36g、3.00mmol)を加えた。反応混合物を60で6時間搅拌し、冷却し、次いで真空濃縮した。得られた残渣をE t O H(3mL)と10%H C l水溶液(3mL)との混合物に溶解した。次いで反応混合物を80で2時間搅拌し、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D C M(20mL)を加えることにより溶液を塩基性化した。D C M(3×20mL)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(S i O₂、クロマボンド(C h r o m a b o n 50

d) (登録商標) フラッシュ FM 70 / 20 NH₂ 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AA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)搅拌溶液にDIPA(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).

10

20

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)搅拌溶液に、臭素(0.99g、0.32mL、6.2mmol)を滴下添加した。反応混合物を2時間搅拌し、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

30

40

50

t O A c (150 mL) で抽出した。有機フラクションを MgSO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) に供すると、表題化合物 (0.03 g、2%、2ステップ) が白色固体として得られた。

【化105】

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)⁺.

【0296】

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 (4H) - オン

中間体3 (1g、4.2 mmol) の THF (50 mL) 搅拌溶液に、中間体13 (0.62 g、4.2 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.54 g、0.73 mL、4.2 mmol) を加えた。反応混合物を85℃に終夜加熱し、次いでNaHCO₃ 溶液 (150 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (150 mL) で2回抽出した。有機フラクションをMgSO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。固体をクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン-DCM) にかけ、次いでMeCNで摩碎すると、表題化合物 (0.22 g、19%) が白色固体として得られた。

【化106】

20

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)⁺.

【0297】

(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 (4H) - オン

30

中間体6 (1g、3.3 mmol) の THF (50 mL) 搅拌溶液に、中間体13 (0.48 g、3.3 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.54 g、0.73 mL、4.2 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 (1.1 g、96%) が白色固体として得られた。

【化107】

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

【0298】

(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 (4H) - オン

中間体5 (0.27 g、1 mmol) の THF (10 mL) 搅拌溶液に、中間体13 (0.15 g、1 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 g、0.17 mL、1 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 (0.189 g、60%) が白色固体として得られた。

【化108】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0299】

(実施例5)

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' - シクロヘキサン] - 7 (6 H) - オン

10

中間体 12 (0 . 26 g、1 mmol) の THF (10 mL) 搅拌溶液に、中間体 13 (0 . 15 g、1 mmol) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 13 g、0 . 17 mL、1 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 . 09 g、34%) が白色固体として得られた。

【化109】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0300】

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 . 19 g、1 mmol) の THF (10 mL) 搅拌溶液に、中間体 13 (0 . 15 g、1 mmol) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 13 g、0 . 17 mL、1 mmol) を加えた。方法 B に従って反応を実施し、Et₂O から再結晶化すると、表題化合物 (0 . 07 g、28%) が白色固体として得られた。

【化110】

δ_H (DMSO-d₆) 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

【0301】

(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 mmol) の THF (50 mL) 搅拌溶液に、中間体 13 (0 . 51 g、3 . 5 mmol) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 45 g、0 . 61 mL、3 . 5 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 . 13 g、10%) が白色固体として得られた。

40

【化111】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0302】

(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 . 23 g、1 mmol) の THF (10 mL) 搅拌溶液に、中間体 13 (0 . 15 g、1 mmol) 及び N , N - デイソプロピルエチルアミン (0 . 23 g、0 . 17 mL、1 mmol) を加えた。方法 B に従って反応を実施し、Et₂O から再結晶化すると、表題化合物 (0 . 06 g、20 %) が白色固体として得られた。

【化 112】

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)⁺.

【0303】

(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 . 21 g、1 mmol) の THF (10 mL) 搅拌溶液に、中間体 13 (0 . 15 g、1 mmol) 及び N , N - デイソプロピルエチルアミン (0 . 13 g、0 . 17 mL、1 mmol) を加えた。方法 B に従って反応を実施し、Et₂O から再結晶化すると、表題化合物 (0 . 05 g、19 %) が白色固体として得られた。

【化 113】

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)⁺.

【0304】

(実施例 10)

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 . 22 g、1 mmol) の THF (10 mL) 搅拌溶液に、中間体 13 (0 . 15 g、1 mmol) 及び N , N - デイソプロピルエチルアミン (0 . 23 g、0 . 17 mL、1 mmol) を加えた。方法 B に従って反応を実施し、Et₂O から再結晶化すると、表題化合物 (0 . 08 g、29 %) が白色固体として得られた。

【化 114】

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)⁺.

【0305】

(実施例 11)

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 10 (1 . 0 g、3 . 1 mmol) の THF (30 mL) 搅拌溶液に、中間体 13 (0 . 46 g、3 . 1 mmol) 及び N , N - デイソプロピルエチルアミン (0 . 40 g、0 . 54 mL、3 . 1 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 . 65 g、52 %) が白色固体として得られた。

【化115】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

【0306】

(実施例12)

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 (4H) - オン

中間体11 (0.71g、2.7mmol) のTHF (30mL) 搅拌溶液に、中間体13 (0.40g、2.7mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.35g、0.47mL、2.7mmol) を加えた。方法Bに従って反応を実施すると、表題化合物 (0.19g、22%) が白色固体として得られた。

【化116】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

【0307】

(実施例13)

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

N,N-ジイソプロピルアミン (0.60g、0.83mL、5.9mmol) の乾燥THF (5mL) 溶液を -78℃ に冷却し、n-ブチルリチウム (2.36mL、ヘキサン中 2.5M、5.9mmol) を滴下添加した。反応混合物を 0℃ に加温し、15分間搅拌し、-78℃ に冷却した。実施例6 (1.4g、5.9mmol) のTHF (5mL) 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 分間搅拌した後、ヨウ化メチル (0.84g、0.37mL、5.9mmol) 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 (SiO₂、1:3 EtOAc / ヘキサン) により精製すると、表題化合物 (0.20g、13%) が白色固体として得られた。

【化117】

δ_H (DMSO-d₆)
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)⁺.

【0308】

(実施例14) (方法H)

2 - [(3R) - 3 - (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

中間体19 (1.4g、6.5mmol) 及び中間体15 (1.5g、5.9mmol) のIPA (60mL) 搅拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.76g、1.03mL、5.9mmol) 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 (SiO₂、EtOAc) により、表題化合物 (1.1g、47%) が固体として得られた。

【化118】

δ_H (CDCl₃) 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% e.e.、保持時間5.10分。

【0309】

(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(4H)-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(SiO₂、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119】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

【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(4H)-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(SiO₂、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。

【化120】

δ_H (CDCl₃) 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(4H)-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。

【化121】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

10

20

30

40

50

【0312】

(実施例18)

2-[(3S)-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(4H)-オン

方法Hに従って中間体34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84%収率で単離した。

【化122】

δ_H (CDCl₃) 7.29 (5H, m), 4.03 (1H,
10m), 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)⁺.

【0313】

(実施例19)

5,5-ジメチル-2-[(4aS,9aR)-2,3,9,9a-テトラヒドロインデノ[2,1-b][1,4]オキサジン-4(4aH)-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37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79%収率で単離した。

【化123】

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)⁺.

【0314】

(実施例20)

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(4H)-オン

方法Hに従って中間体40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87%収率で単離した。

【化124】

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)⁺.

【0315】

(実施例21)

5,5-ジメチル-2-[3-(5-メチル-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

方法Hに従って中間体44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

10

20

30

40

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125】

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)⁺.

【0316】

(実施例22)

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 . 0 6 g, 0 . 0 6 mmol) 、 2 - (ジ - tert - プチルホスフィノ) ビフェニル (0 . 0 8 g, 0 . 2 6 mmol) 、 実施例20 (0 . 5 0 g, 1 . 2 8 mmol) 及び ^tBuONa (0 . 1 7 g, 1 . 7 9 mmol) の混合物に、トルエン (3 mL) 及びモルホリン (0 . 1 7 g, 1 . 9 2 mmol) を加えた。反応混合物を 110 °C で 16 時間攪拌した。EtOAc (5 0 mL) を加え、有機相をブライン (4 0 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 . 1 8 g, 3 1 %) が固体として得られた。

【化126】

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)⁺.

【0317】

(実施例23)

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 . 1 9 g, 1 . 2 7 mmol) のエトキシエタノール (5 mL) 溶液に、中間体 15 (0 . 3 0 g, 1 . 1 5 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下封管中 160 °C に 20 分間加熱した。次いで反応混合物を EtOAc (2 5 mL) に注ぎ入れ、ブライン (2 5 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 . 2 6 g, 6 4 %) が無色固体として得られた。

【化127】

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)⁺.

【0318】

(実施例24)

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。

10

20

30

40

50

【化128】

δ_H (CDCl₃) 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 (M+H)⁺.

【0319】

(実施例25)

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52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88%収率で単離した。

【化129】

δ_H (CDCl₃) 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：97.6%ee、保持時間5.60分。

【0320】

(実施例26)

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

実施例24 (0.10g、0.25mmol) のDMF (5mL) 搅拌溶液に、0で水素化ナトリウム (0.01g、油中40%分散液、0.28mmol) を加えた。この温度で10分間搅拌した後、ヨウ化メチル (0.02mL、0.28mmol) を加えた。反応物を室温で1時間搅拌し、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 (15mL) と水 (10mL)との間で分配し、有機相を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、1 : 1 EtOAc / ヘキサン類) により精製すると、表題化合物 (0.08g、79%) が白色固体として得られた。

【化130】

δ_H (CDCl₃) 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 (M+H)⁺.

【0321】

(実施例27)

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25 (0.10g、0.25mmol) のDCM (10mL) 搅拌溶液に、トリ

10

20

30

40

50

エチルアミン（0.03 g、0.04 mL、0.28 mmol）、無水酢酸（0.03 g、0.03 mL、0.30 mmol）及び触媒量のD MAPを加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、DCM（50 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃溶液（2×25 mL）及び飽和ブライン（25 mL）で洗浄した。有機フラクションをMgSO₄で乾燥させ、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、45:55 EtOAc/ヘキサン類）により精製すると、表題化合物（0.05 g、49%）が白色固体として得られた。

【化131】

δ_H (CDCl₃) 8.37 (1H, d, 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)⁺.

【0322】

(実施例28)

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(4H)-オン

方法Hに従って中間体15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（SiO₂、1:1ヘキサン/EtOAc）により精製した後、固体として81%収率で単離した。

【化132】

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)⁺.

【0323】

(実施例29)

2-[3-(4-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(4H)-オン

方法Hに従って中間体56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82%収率で単離した。

【化133】

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)⁺.

【0324】

(実施例30)

2-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-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(4H)-オン

中間体62（0.22 g、0.76 mmol）のMeOH（5 mL）溶液に、ヨウ素（0.11 g、0.912 mmol）を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。NaBH

10

20

30

40

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-(1H-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 (4H)-オン

実施例30 (0.08 g、0.2 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、二酸化マンガン (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 (4H)-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 (4H)-オン

50

4 モレキュラーシーブスを含む中間体 6 2 (0 . 1 0 g、0 . 3 4 m m o l) 及びアニリン (0 . 1 6 g、0 . 1 5 m L、1 . 7 m m o l) の M e O H (5 m L) 搅拌溶液に、 N a B H ₃ C N (0 . 0 3 g、0 . 4 0 m m o l) 及び触媒量の A c O H を加えた。室温で 1 6 時間搅拌した後、反応混合物を濾過し、真空濃縮し、 E t O A c (2 0 m L) と飽和 N a H C O ₃ 溶液 (2 0 m L)との間で分配した。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、E t O A c / ヘキサン) により精製すると、表題化合物 (3 m g、2 %) が固体として得られた。

【化 1 3 7】

δ_H (C D C l ₃) 7.13-7.09 (2H, m), 6.67-6.64 (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)⁺.

10

【0 3 2 8】

(実施例 3 4)

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 20
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 6 2 (0 . 2 5 g、0 . 8 5 m m o l) 及び N - メチルアニリン (0 . 4 6 g、0 . 4 6 m L、4 . 2 5 m m o l) の M e O H (2 0 m L) 搅拌溶液に、 N a B H ₃ C N (0 . 0 6 g、1 . 0 2 m m o l) 及び触媒量の A c O H 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 . 1 0 8 g、3 2 %) が固体として得られた。

20

【化 1 3 8】

δ_H (C D C l ₃) 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). LCMS (ES+) 386.0 (M+H)⁺.

30

【0 3 2 9】

(実施例 3 5)

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 6 2 (0 . 2 5 g、0 . 8 5 m m o l) 及び 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (0 . 5 7 g、0 . 5 3 m L、4 . 2 5 m m o l) の M e O H (2 0 m L) 搅拌溶液に、 N a B H ₃ C N (0 . 0 6 g、1 . 0 2 m m o l) 及び触媒量の A c O H 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 8 g、2 2 %) が固体として得られた。

40

【化 1 3 9】

δ_H (C D C l ₃) 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

【0330】

(実施例36)

2-[3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-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

4 モレキュラーシーブスを含む中間体62(0.25g、0.85mmol)及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.57g、0.53mL、4.25mmol)のMeOH(20mL)搅拌溶液に、NaBH₃CN(0.06g、1.02mmol)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(0.09g、25%)が固体として得られた。

10

【化140】

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)⁺.

【0331】

(実施例37)

20

(7E, 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(4H)-オンオキシム

実施例48(2.5g、9.39mmol)、ヒドロキシリルアミン(6.5g、93.98mmol)及びピリジン(50mL)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。

【化141】

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

【0332】

(実施例38)

(7Z)-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)-オンオキシム

中間体63(1:1.5比の2種の位置異性体、0.35g、1.27mmol)のIP A(5mL)搅拌溶液に、モルホリン(0.22g、0.22mL、2.55mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.33g、0.44mL、2.55mmol)を加えた。反応混合物を80℃で2日間搅拌し、次いで室温に冷却した。水(10mL)を加えた。生成した固体を濾過し、水(3×10mL)、EtOAc(3×10mL)、MeOH(3×10mL)次いでEt₂O(10mL)で洗浄すると、表題化合物(0.03g、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142】

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)⁺.

【0333】

50

(実施例 3 9)

(7 E , 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 (4 H) - オンオキシム

実施例 6 (1 . 0 g 、 4 . 2 mmol) 、 ヒドロキシリルアミン (2 . 9 g 、 4.2 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 1 4 3】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

10

【0 3 3 4】

(実施例 4 0)

(7 E , Z) - 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) - オンオキシム

実施例 25 (1 . 0 g 、 2 . 5 3 mmol) 、 ヒドロキシリルアミン (1 . 8 g 、 2.5 . 3 2 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。

20

【化 1 4 4】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

30

【0 3 3 5】

(実施例 4 1)

(7 E , 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 (4 H) - オンオキシム

実施例 13 (0 . 1 9 g 、 0 . 7 4 mmol) 、 ヒドロキシリルアミン (0 . 5 1 g 、 7 . 3 8 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 : 1 1) を調製した。反応は 4 日後に完了した。

40

【化 1 4 5】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0 3 3 6】

50

【実施例 4 2】

(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(0.36g、1.36mmol)、ヒドロキシリアルアミン(0.95g、1.365mmol)及びピリジン(5mL)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-d₆) 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 4 3)(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(4.10g、14.59mmol)のピリジン(70mL)攪拌溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド(3.10g、16.05mmol)を加えた。反応混合物を65で16時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、DCM(30mL)及び水(20mL)を加えた。水層をDCM(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×30mL)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(0.78g、19%)が白色固体として得られた。 20

【化147】

δ_H (DMSO-d₆) 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 4 4)

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(1.4g、5.53mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド(1.2g、6.09mmol)及びピリジン(30mL)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-d₆) 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 4 5)

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 4 0 (1 . 0 g 、 2 . 5 3 mmol) 、 p - トルエンスルホニルクロリド (0 . 5 3 g 、 2 . 7 8 mmol) 及びピリジン (2 0 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 1 4 9】

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), 3.38-3.56 (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

【 0 3 4 0 】

(実施例 4 6)

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 4 1 (0 . 1 6 g 、 0 . 6 1 mmol) 、 p - トルエンスルホニルクロリド (0 . 1 4 g 、 0 . 7 3 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 1 5 0】

δ_H

(DMSO-d₆) 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

【 0 3 4 1 】

(実施例 4 7)

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 4 2 (0 . 3 6 g 、 1 . 2 8 mmol) 、 p - トルエンスルホニルクロリド (0 . 2 9 g 、 1 . 5 4 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 1 5 1】

δ_H

(DMSO-d₆) 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

【 0 3 4 2 】

(調製実施例 4 8)

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 1 5 から表題化合物を調製し、 E t O A c からの再結晶化により精製した後、白色結晶として 6 0 % 収率で単離した。

【化152】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0343】

(実施例49)

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48 (0 . 1 3 g 、 0 . 5 mmol) の THF (1 0 mL) 搅拌溶液に、室温で LiAlH₄ (0 . 5 mL 、 THF 中 1 M 溶液、 0 . 5 mmol) を滴下添加した。反応混合物を室温で 2 時間搅拌し、次いで 10% NaOH 溶液 (2 0 mL) に注ぎ入れ、 DCM (2 × 2 0 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、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。

【化153】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

10

20

30

【0344】

(実施例50)

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48 (0 . 2 6 6 g 、 1 mmol) の THF (1 0 mL) 搅拌溶液に、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 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間搅拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 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 MgSO₄ 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。

【化154】

δ_H (DMSO-d₆) 3.72-3.60 (8H, m), 2.74 (2H, s), 2.61 (2H, s), 1.02 (6H, s). LCMS (ES+) 283.0 (M+H)⁺.

【0345】

(実施例51)

40

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 (SiO₂ 、 1 : 1 ヘキサン類 / EtOAc) により精製した後、淡黄色固体 (2 2 %) として単離した。

【化155】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0346】

(実施例52) (方法L)

2 - [(3 S) - 3 - (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 (4 H) - オン Pd (PPh₃)₄ (0 . 0 3 g, 0 . 0 2 mmol) を、実施例51 (0 . 1 0 g, 0 . 2 2 mmol) 、フェニルボロン酸 (0 . 4 0 g, 0 . 3 4 mmol) 及び 2 M の Na₂CO₃ 溶液 (0 . 2 2 mL, 0 . 4 5 mmol) の DME (5 mL) 混合物に加え、混合物を 80 °C 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 . 0 7 g, 68 %)。

【化156】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0347】

(実施例53)

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51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 (55 %) として単離した。

【化157】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0348】

(実施例54) (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 (OAc)₂ (0 . 0 0 2 g, 0 . 0 0 6 mmol) 及び 2 - ジシクロヘキシリルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル (0 . 0 0 6 g, 0 . 0 1 0 mmol) を、BuOH / 水 (2 . 5 mL / 1 . 0 mL) 中の実施例51 (0 . 1 5 0 g, 0 . 3 3 0 mmol) 、3 - チオフェンボロン酸 (0 . 0 6 5 g, 0 . 5 1 0 mmol) 及び K₃P

10

20

30

40

50

O_4 (0.140 g、0.660 mmol) に加え、混合物を 80 度で 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 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 (0.047 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。20

【化 159】

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
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。30

【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) 搅拌溶液に、DIPSEA (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 (100mL) とブライン (100mL)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 (0.35g, 33%)。

【化161】

δ_H (DMSO-d₆) 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-(ビフェニル-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-d₆) 7.64-7.63 (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)⁺.

20

【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-d₆) 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 (SiO₂、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164】

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61)

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71及び中間体19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165】

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62)

30

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71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(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166】

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63)

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15及び中間体82から表題化合物を調製し、カラムクロマトグラ

50

ラフィー (SiO₂、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 (CDCl₃) 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 (4H) - オン

中間体83 (0.47g、1.66 mmol)、及びHCOONH₄ (1.00g、1.60 mmol) の混合物を、EtOH (30mL) 中で攪拌した。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 (SiO₂、1 : 1 EtOAc / ヘキサン類) により白色固体 (0.03g、5%) として単離した。

【化168】

δ_H (DMSO-d₆ @ 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 - 4H - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 4 - チオン

実施例43 (0.10g、0.36 mmol) のTHF (10mL) 攪拌溶液に、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、0.36 mmol) を加えた。懸濁液を7日間攪拌し、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 (MgSO₄) 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 (SiO₂、1 : 1 EtOAc / 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%)。

【化169】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

30

【0360】

(実施例66)

7, 7 -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 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4H - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4

40

50

- c] アゼビン - 4 - チオン

方法 N に従って実施例 4 5 から表題化合物を黄色固体 (17%) として調製した。

【化 1 7 0】

δ_H (DMSO-d₆) 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

【0 3 6 1】

(実施例 6 7)

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 6 2 (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) 搅拌溶液に、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 1 7 1】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0 3 6 2】

(実施例 6 8) (方法 O)

30

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 6 4 (0.10 g、0.32 mmol) の DCM (5 mL) 搅拌溶液に、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 分間搅拌した。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 時間搅拌した。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 1 7 2】

δ_H (DMSO-d₆) 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

【0 3 6 3】

(実施例 6 9)

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, 6 - 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(SiO₂、2:3EtOAc/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 (CDCl₃) 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 (M+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(SiO₂、2:3EtOAc/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。

20

【化174】

δ_H (CDCl₃) 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 (M+H)⁺.

【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(SiO₂、4:1EtOAc/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。

30

【化175】

δ_H (CDCl₃) 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
(M+H)⁺.

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(SiO₂、3:1EtOAc/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176】

δ_H (CDCl₃) 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 (M+H)⁺.

【0367】

10

(実施例73) (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21 (0.06 g、0.15 mmol) の THF (10 mL) 搅拌溶液に、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 (0.06 g、0.15 mmol) を加えた。反応混合物を2時間搅拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) に注ぎ入れ、DCM (2 × 50 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、溶媒を真空除去すると、表題化合物 (0.02 g、35%) が橙色固体として得られた。

【化177】

20

δ_H (DMSO-d₆) 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 (M+H)⁺.

【0368】

30

(実施例74)

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16から表題化合物を調製し、橙色固体 (77%) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化178】

δ_H (CDCl₃)
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 (M+H)⁺.

40

【0369】

(実施例75)

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70から表題化合物を調製し、橙色固体 (72%) として単離し、これは更なる精製は不要であった。

【化179】

$\delta_H(\text{CDCl}_3)$

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 ($M+H$)⁺.

【0370】

(実施例76)

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89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、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180】

$\delta_H(\text{CDCl}_3)$ 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

【0371】

(実施例77)

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 (4H) - オン

方法Hに従って中間体95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、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181】

$\delta_H(\text{CDCl}_3)$ 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 ($M+H$)⁺.

30

【0372】

40

(実施例78)

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 - 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99及び中間体71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 : 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182】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

【0373】

10

(実施例79)

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103及び中間体71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183】

δ_H (CDCl₃) 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

【0374】

(実施例80)

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

30

方法Uに従って中間体107及び中間体71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184】

δ_H (CDCl₃) 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

【0375】

(実施例81)

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 (4 H) - オン

方法Hに従って中間体107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 EtOAc/DCM)により精製した後、白色固体(71%)として単離した。

【化185】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

【0376】

(実施例82)

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51 (0.08 g、0.18 mmol)、K₂CO₃ (0.06 g、0.45 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.01 g、0.01 mmol) 及び 2 -ジシクロヘキシリスフイノ - 2' , 4' , 6' - トリ - イソプロピル - 1 , 1' - ビフェニル (0.02 g、0.05 mmol) を加えた。これに ^tBuOH (1.5 mL) 及びピロリジン (0.02 g、0.02 mL、0.27 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 (15 mL) に溶解し、水 (10 mL) 及びブライン (10 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。粗製物を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 (0.07 g、92%)。

【化186】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

【0377】

(実施例83)

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109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 EtOAc / DCM) により精製した後、白色固体 (85%) として単離した。

【化187】

δ_H (CDCl₃) 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)⁺.

【0378】

(実施例84)

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

Pd(OAc)₂ (0.002 g、0.006 mmol) 及び 2 -ジシクロヘキシリスフイノ - 2' , 6' - ジメトキシビフェニル (0.007 g、0.016 mmol) を

10

20

30

40

50

、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) 搅拌溶液に加え、反応混合物を 100 度で 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】

δ_H (CDCl₃) 8.03
 (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

ポリスチレン Pd (PPh₃)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)

5,5-ジメチル-2-{(3S)-3-[(3'-メトキシフェニル-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)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-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-クロロフェニル)ボロン酸から表題化合物を調製

10

20

30

40

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】

10

(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

20

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

30

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-[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(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。

40

【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)

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

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。

【 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。

【 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

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

10

20

30

40

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。

【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】

(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

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

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

$0 (M + H)^+$ 、保持時間 4 . 0 5 分。

【0402】

(実施例 108)

2 - { (3S) - 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 (4H) - オン

方法Vに従って実施例51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。

【0403】

10

(実施例 109)

2 - { (3S) - 3 - [(2' - プロモビフェニル - 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 (4H) - オン

方法Vに従って実施例51及び(2-プロモフェニル)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。

【0404】

20

(実施例 110)

2 - { (3S) - 3 - [(3' - プロモビフェニル - 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 (4H) - オン

方法Vに従って実施例51及び(3-プロモフェニル)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。

【0405】

30

(実施例 111)

2 - { (3S) - 3 - [(4' - プロモビフェニル - 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 (4H) - オン

方法Vに従って実施例51及び(4-プロモフェニル)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。

【0406】

40

(実施例 112)

2 - [(3S) - 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 (4H) - オン

方法Vに従って実施例51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。

【0407】

(実施例 113)

2 - { (3S) - 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 (4H) - オン

方法Vに従って実施例51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。

【0408】

50

(実施例 114)

2 - { (3 S) - 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 (4 H) - 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 - { (3 S) - 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 (4 H) - 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 - { (3 S) - 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 (4 H) - 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 - { (3 S) - 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 (4 H) - 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 - { (3 S) - 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 (4 H) - 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 - { (3 S) - 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 (4 H) - 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 - { (3 S) - 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 5 1 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

方法 V に従って実施例 5 1 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 5 1 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。

【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 5 1 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】

(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 5 1 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) 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 - 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

10

20

30

40

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}ビフェニル-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}ビフェニル-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)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-(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)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-(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)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-(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

(E S +) 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(E S +) 464.0 (M + H)⁺、保持時間 4.04 分。

【0428】

10

(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(E S +) 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

20

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(E S +) 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

30

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(E S +) 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(E S +) 468.0 (M + H)⁺、保持時間 4.03 分。

40

【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(E S +) 476.0 (M + H)⁺、保持時間 3.14 分。

【0433】

50

(実施例 139)

5, 5 -ジメチル - 2 - { (3 S) - 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 (4 H) - 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 - { (3 S) - 3 - [3 - (1 - ベンジル - 1 H - 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 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (1 - ベンジル - 1 H - 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 - { (3 S) - 3 - [3 - (1 - メチル - 1 H - 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 (4 H) - オン

方法 V に従って実施例 51 及び (1 - メチル - 1 H - 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 - 5 H - [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 (4.0 mL) 搅拌溶液に、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 / EtOA
c) 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 - [(3 S) - 3 - { [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 - 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 124 及び中間体 15 から表題化合物を調製し、摩碎 (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190】

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)⁺.

【0438】

10

(実施例144)

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125及び中間体15から表題化合物を調製し、摩碎 (Et₂O)により精製した後、白色固体 (62%) として単離した。

【化191】

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

【0439】

(実施例145)

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125及び中間体71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 (13%) として単離した。

30

【化192】

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)⁺.

【0440】

(実施例146)

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144 (0.11g、0.25mmol) のTHF (5mL) 搅拌溶液に、0でメタンスルホニルクロリド (0.20mL、2.68mmol) を加えた。室温で96時間搅拌した後、反応混合物を真空蒸発させ、DCM (10mL) 及び水 (5mL) を加えた。水層をDCM (2×10mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (3×10mL) で洗净し、乾燥 (MgSO₄) させ、滤过し、真空濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM、続いて1:1 DCM/EtOAc、続いてEtOAc) により精製すると、表題化合物 (0.06g、47%) が淡黄色固体として得られた。

50

【化193】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0441】

10

(実施例147) (方法Z)

2-[3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-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(4H)-オン

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.08mL、0.64mmol)のDMF(2mL)攪拌溶液に、中間体64(0.20g、0.64mmol)、HBTU(0.25g、0.64mmol)及びDIPPEA(0.33mL、1.92mmol)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(SiO₂、DCM中0~10%MeOH)により、続いてMeOH/Et₂Oで摩碎することにより精製すると、表題化合物(0.19g、69%)が淡紅色固体として得られた。

【化194】

δ_H (DMSO-d₆, 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)⁺.

【0442】

30

(実施例148)

2-[3-(3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-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(4H)-オン

方法Zに従って中間体64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(45%)として単離した。

【化195】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0443】

(実施例149)

5,5-ジメチル-2-{3-[[(6-メチル-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

40

50

方法〇に従って中間体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(SiO₂、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】

(DMSO-d₆) 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 (M+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

方法〇に従って中間体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(SiO₂、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} (CDCl₃) 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 (M+H)⁺.

20

【0445】

(実施例151)(方法AB)

5,5-ジメチル-2-[3S)-3-(3-フェニルプロブ-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DIP EA(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(SiO₂、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-d₆) 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 (M+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(SiO₂、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199】

δ_H (DMSO-d₆) 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)⁺.

【0447】

(実施例153)

2 - [(3S) - 3 - (1H - 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 (4H) - オン 10

方法A Bに従って中間体129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 EtOH / ヘキサン類)により精製した後、白色固体 (13%)として単離した。

【化200】

δ_H (DMSO-d₆) 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

【0448】

(実施例154)

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 (4H) - オン

中間体131 (0.46g、1.07mmol) のEtOH (20mL) 搅拌溶液に、ヒドラジン水和物 (1.00mL、19.00mmol) を加え、反応混合物を80℃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HPLCにより精製すると、表題化合物 (0.30g、94%) が白色固体として得られた。 30

【化201】

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)⁺.

【0449】

(実施例155) (方法AD)

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 (0.03g、0.15mmol) 及び中間体130 (0.18g、0.15mmol) のDMF (2mL) 搅拌溶液にHTU (0.07g、0.18mmol) を加え、反応混合物を室温で4時間搅拌した。次いで溶媒を真空除去し、分取HPLCにより精製すると、表題化合物 (0.05g、57%) が白色固体として得られた。

【化202】

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)⁺.

【0450】

(実施例156)

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 154 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 (39%) として単離した。

【化203】

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

【0451】

(実施例157)

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 154 (0.10 g, 0.34 mmol) 及びピリジン (0.04 g, 0.51 mmol) のDCM (10 mL) 搅拌溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド (0.06 g, 0.34 mmol) を加え、反応混合物を室温で 4 時間搅拌した。次いで溶媒を真空除去し、分取 HPLC により精製すると、表題化合物 (0.03 g, 20%) が白色固体として得られた。

30

【化204】

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)⁺.

【0452】

(実施例158)

40

(7E) - 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) - オンヒドラゾン

実施例 48 (0.27 g, 1.00 mmol) のEtOH (10 mL) 搅拌溶液に、ヒドラジン 1 水和物 (0.05 g, 0.05 mL, 1.00 mmol) 及び触媒量のAcOH 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 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) に注ぎ入れ、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合せられ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、表題化合物が白色固体として得られた (0.10 g, 35%)。

【化 2 0 5】

 δ_{H}

(DMSO-d₆) 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 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/5377
A 61K 31/538 (2006.01)	A 61K 31/538
A 61K 31/55 (2006.01)	A 61K 31/55
A 61P 25/28 (2006.01)	A 61P 25/28
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 29/00 101
A 61P 37/06 (2006.01)	A 61P 37/06
A 61P 19/02 (2006.01)	A 61P 29/00
A 61P 25/00 (2006.01)	A 61P 19/02
A 61P 11/06 (2006.01)	A 61P 25/00
A 61P 17/06 (2006.01)	A 61P 11/06
A 61P 1/04 (2006.01)	A 61P 17/06
A 61P 7/02 (2006.01)	A 61P 1/04
A 61P 9/00 (2006.01)	A 61P 7/02
A 61P 25/16 (2006.01)	A 61P 9/00
A 61P 25/14 (2006.01)	A 61P 25/16
A 61P 3/10 (2006.01)	A 61P 25/14
A 61P 3/00 (2006.01)	A 61P 3/10
A 61P 35/00 (2006.01)	A 61P 3/00
A 61P 35/02 (2006.01)	A 61P 35/00
A 61P 27/02 (2006.01)	A 61P 35/02
A 61P 25/04 (2006.01)	A 61P 27/02
	A 61P 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、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック

(72)発明者 オウジラ、パヴァンディープ

イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック

(72)発明者 バチエラー、マーク ジェームズ

イギリス国、バークシャー、スラウ、バス 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、バークシャー、スラウ、バス 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、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック

(72)発明者 クリピー、カレン、ビビアン ルシル

イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック

(72)発明者 クリサ、クレア ルイーズ

イギリス国、バークシャー、スラウ、バス 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、バークシャー、スラウ、バス 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 07 D 277 / 60
C 07 D 401 / 00 - 421 / 00
C 07 D 471 / 00
C 07 D 513 / 00
A 61 K 31 / 33 - 31 / 554
A 61 P 1 / 00 - 43 / 00
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)