

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5568312号
(P5568312)

(45) 発行日 平成26年8月6日(2014.8.6)

(24) 登録日 平成26年6月27日(2014.6.27)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 417/04 (2006.01)

C O 7 D 417/04

B O 1 J 25/02 (2006.01)

B O 1 J 25/02

Z

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C O 7 B 61/00

3 0 0

請求項の数 29 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2009-549405 (P2009-549405)
 (86) (22) 出願日 平成20年2月13日 (2008.2.13)
 (65) 公表番号 特表2010-518141 (P2010-518141A)
 (43) 公表日 平成22年5月27日 (2010.5.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/051704
 (87) 国際公開番号 W02008/098949
 (87) 国際公開日 平成20年8月21日 (2008.8.21)
 審査請求日 平成22年12月21日 (2010.12.21)
 (31) 優先権主張番号 60/889,587
 (32) 優先日 平成19年2月13日 (2007.2.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509228271
 アーバー・シオンス
 フランス・F-75008・パリ・アヴニ
 ュ・ジョルジュ・サンク・3
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (72) 発明者 アラン・マウジー
 フランス・F-75006・パリ・パッサ
 ージュ・ドフィーヌ・22ビス
 最終頁に続く

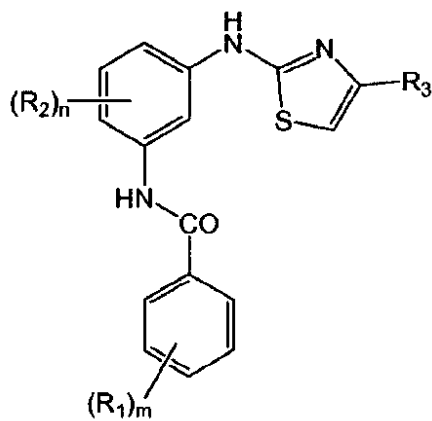
(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としての2-アミノチアゾール化合物の合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



の化合物、またはその塩、或いはそれらの溶媒和物の製造方法であって、
 式中、

R₁及びR₂は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、炭素原子数1~10の直鎖または分岐したアルキル基、炭素原子数3~10のシクロアルキル基、トリフルオロメチル、アルコキ

シ、シアノ、ジアルキルアミノ、及び可溶化基から選択され、

mは0～5であり、nは0～4であり、

前記可溶化基は、

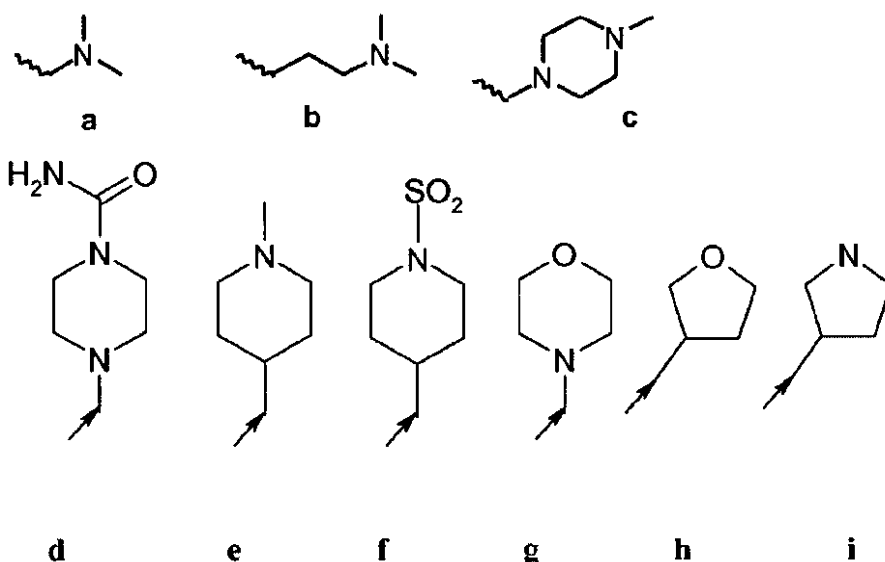
・1つ以上のヘテロ原子で置換されたアルキル基から選択され、それぞれのヘテロ原子は、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、またはシクロヘテロアルキルもしくはヘテロアリールで置換され、或いはホスフェート、スルフェート、またはカルボン酸で置換されたアルキルで任意に置換されている；

・アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール基であって、それらの基は、少なくとも1つの窒素もしくは酸素のヘテロ原子を含むか、或いは少なくとも1つのアミノ基もしくはオキソ基で置換されている；

・アミノ基であって、飽和環状アミノ基であってよく、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、及びジアルキルカルバモイルからなる群で置換されてもよい；

・下記式a)～i)：

【化2】



(式中、波線及び矢印線は式(1)の基本骨格への結合箇所を示す)
の構造の一つであって、

R_3 は、

(i) アリール基またはその置換された変異体であって、当該変異体は、環上の任意の位置に、1つ以上の置換基を任意に組み合わせて有する；

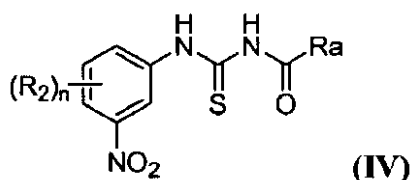
(ii) ヘテロアリール基であって、さらに、1つ以上の置換基を任意に組み合わせて有してもよい；

(iii) 5員環芳香族複素環基であって、さらに、1つ以上の置換基を任意に組み合わせて有してもよい；

のいずれか1種であり、式(1)の化合物を生成するために

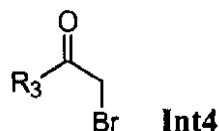
a) 室温で、化合物(IV)：

【化3】



と、下記式の間体(Int4)：

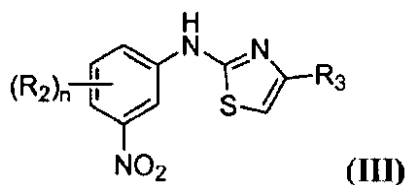
【化 4】



(式中、 R_a は、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピルまたは任意に置換されたフェニルであってよく、 R_2 、 R_3 及び n は、上記のとおりである)
とを環化させることにより、式(III)の化合物：

【化 5】

10

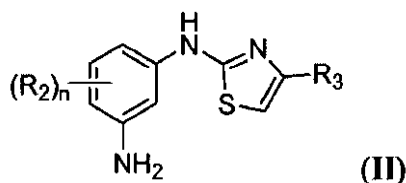


(式中、 R_2 、 R_3 及び n は、上記のとおりである)
を生成させる工程と、

b) 式(II)の化合物：

【化 6】

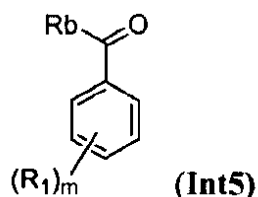
20



(式中、 R_2 、 R_3 及び n は、上記のとおりである)
を生成させるのに、前記化合物(III)のニトロ基を還元する工程と、
c) 非プロトン性溶媒中、式(II)の化合物を、式(Int5)の化合物：

【化 7】

30



(式中、 R_b は、ヒドロキシまたはアルコキシまたはハロゲン基であり、 R_1 及び m は、上記のとおりである)
とカップリングする工程と、
を含む、製造方法。

40

【請求項 2】

前記工程c)において、化合物(II)を3.0当量のルイス酸と作用させ、1.0当量のエステル(Int5)の溶液に添加する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

ルイス酸がトリメチルアルミニウムである、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記工程c)において、1.0当量の酸塩化物(Int5)の溶液を、0.8当量の式(II)の化合物の溶液に添加する、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

反応が塩基性条件下で行われる、請求項4に記載の方法。

50

【請求項 6】

塩基がトリエチルアミンである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記工程 c) において、1.0 当量の式 (II) の化合物と、1.1 当量の安息香酸 (Int5) とをカップリングさせる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

反応が活性化剤を用いて行われる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

活性化剤が向山試薬 (2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード) である、請求項 8 に記載の方法。

10

【請求項 10】

前記工程 a) において、反応混合物を水で希釈し、沈殿した生成物を濾過して単離する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記工程 b) において、対応するニトロ化合物の還元により式 (II) の化合物を得ることが、水素添加により行われる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

水素添加が触媒を用いて行われる、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

触媒がラネーニッケルである、請求項 12 に記載の方法。

20

【請求項 14】

反応が極性プロトン性溶媒中で行われる、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

前記工程 b) において、反応混合物を水で希釈し、沈殿した生成物を濾過して単離する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 16】

前記工程 a) において、環化反応が温度 20 ~ 30 、塩基性条件下で行われる、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

塩基が炭酸カリウムである、請求項 16 に記載の方法。

30

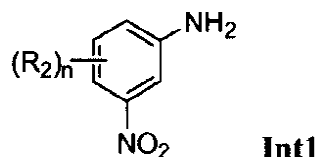
【請求項 18】

反応が極性プロトン性溶媒中で行われる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

式：

【化 8】

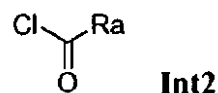


40

の中間体 (Int1) と、

式：

【化 9】



の Int2 と、

式 NH₄SCN の Int3 と、

の反応 (式中、R_a、R₂ 及び n は、上記のとおりである) を含む、式 (IV) の化合物を調製する工程をさらに含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 20】

反応が非プロトン性溶媒中で行われる、請求項 19 に記載の方法。

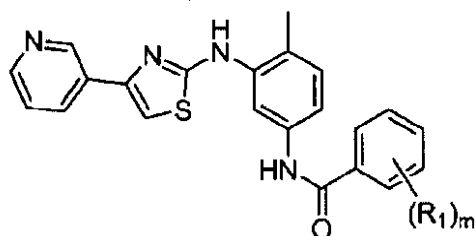
【請求項 21】

反応混合物を水で希釈し、沈殿した生成物を濾過して単離する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

式 (I) の化合物が、式 (V) :

【化 10】



(V)

(式中、 R_1 は、水素、ハロゲン、炭素原子数1~10の直鎖または分岐したアルキル、炭素原子数1~10のシクロアルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ基から選択され、 m は0~5である)

によって定義されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記アルキルまたはシクロアルキル基が、ハロゲン；アルキル；アルケニル；アルキニル；ヒドロキシ；アルコキシ；ニトロ；チオール；チオエーテル；イミン；シアノ；アミド；ホスホネート；ホスフィン；カルボキシ；チオカルボニル；スルホニル；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；酸素(-O)；ハロアルキル；単環式または縮合もしくは非縮合の多環式であってもよいシクロアルキル；或いは、単環式または縮合もしくは非縮合の多環式であってもよいヘテロシクロアルキル；単環式または縮合もしくは非縮合の多環式アリールもしくはヘテロアリール；アミノ； CO_2CH_3 ； CONH_2 ； $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ ； NH_2 ； SO_2NH_2 ； OCHF_2 ； CF_3 ； OCF_3 からなる群より選択される1つ以上の置換基で置換され、かつそのような官能基が、縮合環構造または架橋構造によって任意に置換されてもよい、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

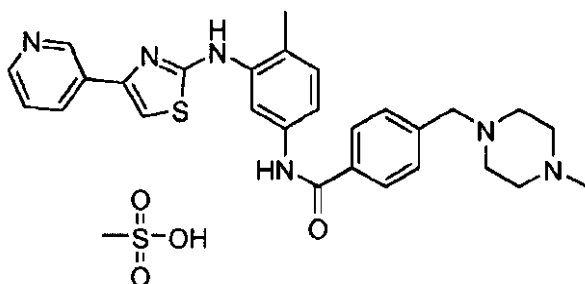
【請求項 24】

前記式 (I) の化合物が、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イルアミノ)-フェニル]-ベンズアミドまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記式 (I) の化合物が、式 (IX) :

【化 11】



(IX)

によって定義され、7.269、9.120、11.038、13.704、14.481、15.483、15.870、16.718、

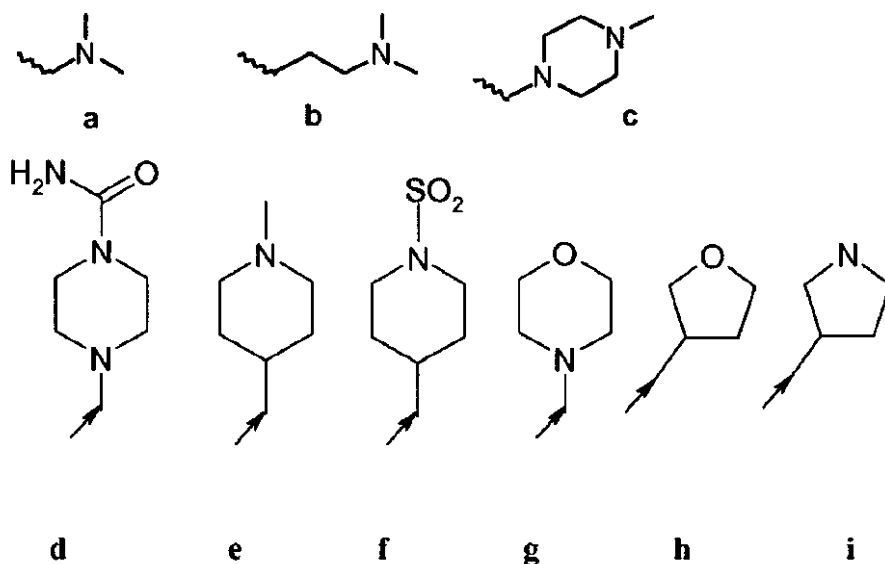
17.087、17.473、18.224、19.248、19.441、19.940、20.441、21.469、21.750、22.111、23.319、23.763、24.120、24.681、25.754、26.777、28.975、29.609、30.073の角度 θ の特徴的ピークを含むX線回折パターンにより特徴づけられる、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

R_1 は、独立して、水素、ハロゲン、直鎖または分岐したアルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、及びジアルキルアミノ、及び可溶化基から選択され、
前記可溶化基は、

下記式：

【化 1 2】



の構造から選択される一つであって、

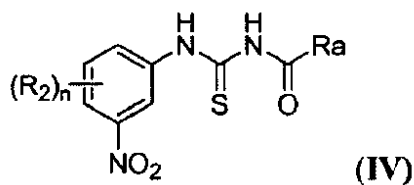
m は 0 ~ 5 であり、 n は 0 ~ 4 であり、

R_2 は、メチルであり、

R_3 は、3-ピリジルである、請求項 1 に記載の方法であって、

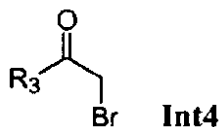
a) 20 ~ 30 の温度で、化合物 (IV)：

【化 1 3】



と、下記式の間体 (Int4)：

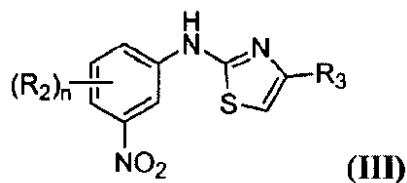
【化 1 4】



(式中、 R_a は、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピルまたはフェニルであってよく、 R_2 、 R_3 及び n は、上記のとおりである)

とを塩基性条件下で環化させることにより、式 (III) の化合物：

【化 1 5】

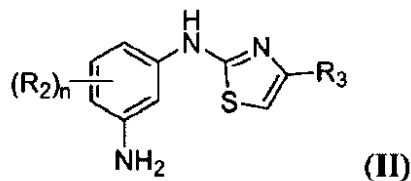


(式中、 R_2 、 R_3 及び n は、上記のとおりである)
を生成する工程と、

b) 式 (II) の化合物：

10

【化 1 6】

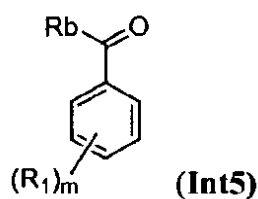


(式中、 R_2 、 R_3 及び n は、上記のとおりである)
を生成するのに、前記化合物 (III) のニトロ基を還元する工程と、

c) 非プロトン性溶媒中、式 (II) の化合物を、式 (Int5) の化合物：

20

【化 1 7】



(式中、 R_b は、ヒドロキシまたはアルコキシまたはハロゲン基であり、 R_1 及び m は、上記のとおりである)

とカップリングさせて式 (I) の化合物を生成する工程と、
を含む方法。

30

【請求項 2 7】

R_b が、アルコキシである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 2 8】

R_b が、塩化物である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 2 9】

R_a が、メチルである、請求項 1 または 2 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

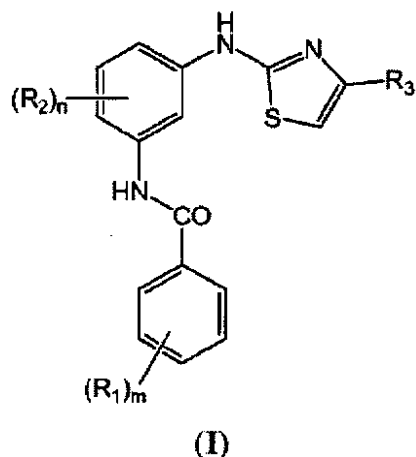
【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、式 (I)：

40

【化 1】



10

を有する医薬化合物を合成する工業的製造方法に関するものであり、前記化合物は、特定のチロシンキナーゼ阻害剤、より具体的にはc-kit及びbcr-abl阻害剤として有用である。 R_1 及び R_2 基は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、可溶性基を表し； m は0～5であり、 n は0～4であり； R_3 基は、特許請求の範囲に記載のとおり、アリールまたはヘテロアリール基を表す。

20

【背景技術】

【0002】

チロシンキナーゼは、受容体型または非受容体型蛋白質であり、これらの蛋白質は、ATPの末端リン酸基を蛋白質のチロシン残基に転移することにより、シグナル伝達経路を活性化または非活性化する。それらの蛋白質は、多くの細胞機構に関与していることが知られており、細胞破壊の場合、それらの蛋白質は異常細胞増殖、移動及び炎症などの疾患を誘発することが知られている。

【0003】

今日現在、約58の受容体型チロシンキナーゼが知られており、周知のVEGF受容体〔Kimら、Nature、1993年、362巻、841～844ページ（非特許文献1）〕、PDGF受容体、c-kit、Flt-3、及びFLKファミリーが含まれる。これらの受容体は、Src、Raf、Frk、Btk、Csk、Abl、Fes/Fps、Fak、Jak、Ackなどを含む、その他のチロシンキナーゼにシグナルを伝達することができる。

30

【0004】

チロシンキナーゼ受容体の中でも、c-kitは特に興味深いものである。実際には、c-kitは肥満細胞を活性化する主要な受容体であり、本出願人がさきに出願した国際公開第03/04007号（特許文献1）、国際公開第03/004006号（特許文献2）、国際公開第03/003006号（特許文献3）、国際公開第03/003004号（特許文献4）、国際公開第03/002114号（特許文献5）、国際公開第03/002109号（特許文献6）、国際公開第03/002108号（特許文献7）、国際公開第03/002107号（特許文献8）、国際公開第03/002106号（特許文献9）、国際公開第03/002105号（特許文献10）、国際公開第03/039550号（特許文献11）、国際公開第03/035050号（特許文献12）、国際公開第03/035049号（特許文献13）、国際公開第03/0720090号（特許文献14）、国際公開第03/072106号（特許文献15）、国際公開第04/076693号（特許文献16）、及び国際公開第2005/016323号（特許文献17）において、数多くの病状に対して直接的かまたは間接的に関与することを証明している。

40

【0005】

本出願人は、患者の組織内に存在する肥満細胞が、自己免疫疾患〔リウマチ性関節炎、炎症性大腸炎（IBD）〕、アレルギー性疾患、骨粗鬆症、癌（例えば、固形腫瘍、白血病、及びGIST）、腫瘍血管新生、炎症性疾患、間質性膀胱炎、肥満細胞症、移植片対宿主疾患、感染症、代謝性疾患、線維症、糖尿病、及びCNS疾患などの疾患の発症に関与或いは

50

関わっていることを見出した。これらの疾患において、ヒスタミン、中性プロテアーゼ、脂質由来のメディエーター（プロスタグランジン、トロンボキサン、及びロイコトリエン）、及び種々のサイトカイン（IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、TNF- α 、GM-CSF、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2及びIFN- γ ）などの異なるプロテアーゼ及びメディエーターのカクテル（cocktail）が放出されることによって、肥満細胞が組織の破壊に関与していることが示された。

【 0 0 0 6 】

c-kit受容体は、突然変異によっても構造的活性化されることもあり、異常細胞増殖と、肥満細胞症（D816V突然変異）、及び種々の癌〔例えば、GIST（c-kit Δ 27、膜近傍欠失）〕の進行を誘発する。

10

【 0 0 0 7 】

さらには、急性骨髄性白血病（AML）と診断される60～70%の患者は、幹細胞因子（SCF）受容体である、c-kitを発現するプラスト（blast）を有している（Broudy、1997年）。SCFは造血系幹細胞の増殖を促進し、AMLプラストの生存因子として作用する。AML（1～2%）の一部の例として、c-kitの構成的活性化をもたらすキナーゼ領域（Kit816）の保存残基における突然変異について開示されている（Beghiniら、2000年；Longleyら、2001年）。この機能獲得型変異（AspからVal/Tyrへの置換）は、肥満細胞-白血病細胞株、及び肥満細胞症患者由来の標本より確認された（Longleyら、1996年）。

【 0 0 0 8 】

本出願人は、さらには、全身性肥満細胞症に悩まされる約300人の患者について調査し、Kit816変異が約60%の症例で発現していることが確認された。この点において、本出願人は、Kit816変異の存在または非存在による肥満細胞症の異なる形態のテーラーメイド治療に関して、国際公開第04/076693号（特許文献18）を出願した。

20

【 0 0 0 9 】

故に、本出願人は、これら疾患の原因となる脂肪細胞を萎縮させるためにc-kitを標的とすることを最近提案した。これに関連して、本出願人は、強力かつ選択性を有する新規c-kit阻害剤である2-（3-アミノアリール）アミノ-4-アリール-チアゾール類を発見し、PCT出願した国際公開第2004/014903号（特許文献19）に開示している。

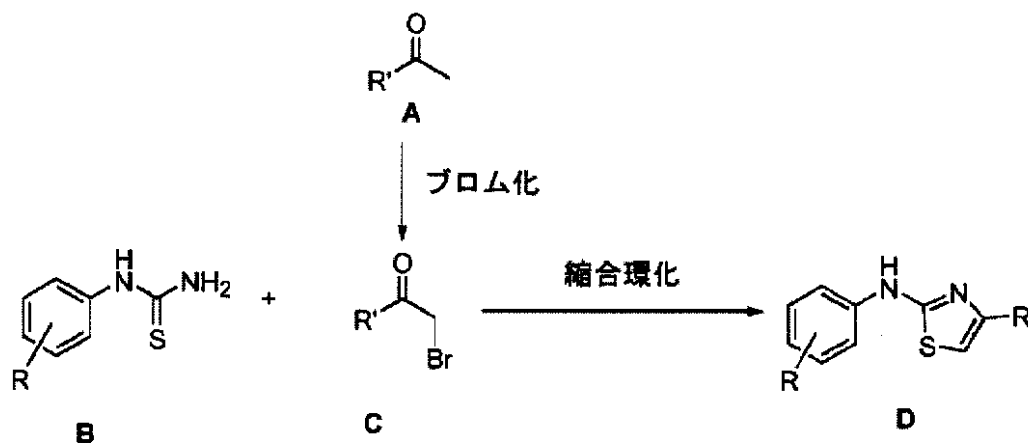
【 0 0 1 0 】

置換された2-アミノチアゾールの合成自体は、文献において知られている。以下の先行技術文献において、これらの化合物の一般的な合成は、出発物質のケトン（A）のブロム化〔G. Crank及びR. Kahn、Austr. J. Chem、1985年、38巻、3号、447～458ページ（非特許文献2）〕、続いて、エタノールまたはメタノール還流条件下、中間体 α -プロモケトン（C）とチオウレア（B）との縮合環化〔M. Maziereら、Bull. Soc. Chim. France、1963年、1000～1003ページ（非特許文献3）；J. D. Spivackの米国特許第3,299,087号明細書（特許文献20）〕を含む、2段階工程を経て得ることができる。

30

【 0 0 1 1 】

【化2】



10

スキームI

【0012】

しかしながら、Rがニトロ基のような電子求引基であるとき、環化付加反応の収率は65%を超えることはない〔S. P. Singhら、Indian J. Chem. Sect. B、1990年、29巻、6号、533～538ページ（非特許文献4）〕。この不都合は、塩基存在下で反応するときに、不純物及び高い反応性を有する副生成物を伴う、ニトロアリールチオウレアの不安定性によるものと考えられる。

20

【0013】

上記から明らかであるように、ニトロアリールチオウレアを用いるこの手法では、収率、グラムスケールでの大量合成への適用、及び精製のうち1以上について合成における不都合が生じてしまう。従って、本発明の目的は、収率よく得られ、かつ単純な生産工程を含む、工業的に応用可能な製造方法を策定することである。

【0014】

本出願人は、メタノール中、炭酸カリウムなどの塩基存在下、室温で、アセチル化されたニトロアリールチオウレアとα-ブロモケトアリール化合物とを反応させることで、3～6時間後に望むチアゾール体が高収率（90～97%）で得られることを見出した。

30

【0015】

さらには、純粋なチアゾールは、反応混合物に水を添加した後、単純濾過により得られた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】国際公開第03/004007号

【特許文献2】国際公開第03/004006号

【特許文献3】国際公開第03/003006号

40

【特許文献4】国際公開第03/003004号

【特許文献5】国際公開第03/002114号

【特許文献6】国際公開第03/002109号

【特許文献7】国際公開第03/002108号

【特許文献8】国際公開第03/002107号

【特許文献9】国際公開第03/002106号

【特許文献10】国際公開第03/002105号

【特許文献11】国際公開第03/039550号

【特許文献12】国際公開第03/035050号

【特許文献13】国際公開第03/035049号

50

【特許文献 1 4】国際公開第03/0720090号
 【特許文献 1 5】国際公開第03/072106号
 【特許文献 1 6】国際公開第04/076693号
 【特許文献 1 7】国際公開第2005/016323号
 【特許文献 1 8】国際公開第04/076693号
 【特許文献 1 9】国際公開第2004/014903号
 【特許文献 2 0】米国特許第3,299,087号明細書
 【非特許文献】

【0017】

【非特許文献 1】Kimら、Nature、1993年、362巻、841～844ページ

10

【非特許文献 2】G. Crank及びR. Kahn、Austr. J. Chem、1985年、38巻、3号、447～458ページ

【非特許文献 3】M. Maziereら、Bull. Soc. Chim. France、1963年、1000～1003ページ

【非特許文献 4】S. P. Singhら、Indian J. Chem. Sect. B、1990年、29巻、6号、533～538ページ

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

しかして、本発明は、温和な条件下で、安定なアセチル化されたニトロアリールチオウレアと α -プロモケートアリール化合物とを反応させることにより、収率よく、2-アミノ(ニトロアリール)チアゾールを合成する、新規かつ工業的手法を提供することにある。

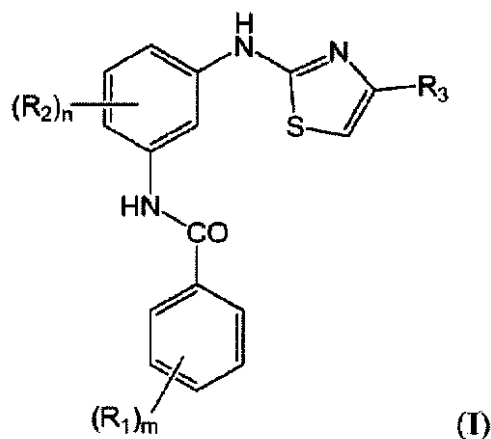
20

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明の目的は、式(1)：

【化 3】



30

の化合物、またはその塩、或いはそれらの溶媒和物の製造方法に関するものであり、式中、

40

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、炭素原子数1～10の、直鎖または分岐したアルキル、シクロアルキル基、トリフルオロメチル、アルコキシ、シアノ、ジアルキルアミノ、及び可溶化基から選択され、

m は0～5であり、 n は0～4であり、

R_3 は、

(i) フェニルまたはそれらの置換された変異体などのアリール基であって、当該変異体は、環上の任意の位置に、1つ以上の置換基(例えば、ハロゲン、炭素原子数1～10のアルキル基、トリフルオロメチル、シアノ、及びアルコキシ)を任意に組み合わせて有する；

50

(ii) 2、3または4-ピリジル基などのヘテロアリール基であって、さらに、ハロゲン、炭素原子数1～10のアルキル基、トリフルオロメチル及びアルコキシなど、1つ以上の置換基を任意に組み合わせて有してもよい；

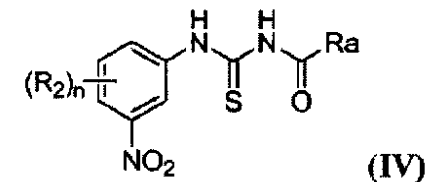
(iii) 2-チエニル、3-チエニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリルなどの5員環芳香族複素環基であって、さらに、ハロゲン、炭素原子数1～10のアルキル基、トリフルオロメチル及びアルコキシなど、1つ以上の置換基を任意に組み合わせて有してもよい；

のいずれか1種であり、

式(Ⅰ)の化合物を生成するために

a) 室温で、化合物(Ⅳ)：

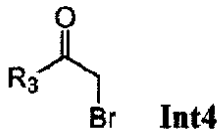
10



と、下記式の中間体(Int4)：

【化5】

20

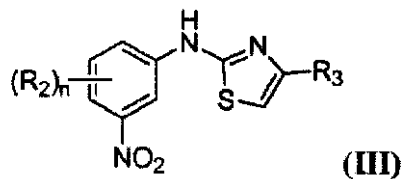


(式中、 R_a は、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピルまたは任意に置換されたフェニルであってよく、 R_2 、 R_3 及び n は、上記のとおりである)

とを環化させることにより、式(Ⅲ)の化合物：

【化6】

30



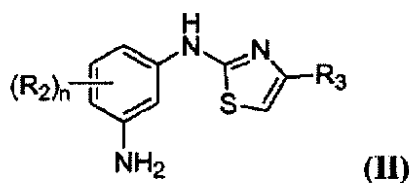
(式中、 R_2 、 R_3 及び n は、上記のとおりである)

を生成する工程と、

b) 式(Ⅱ)の化合物：

【化7】

40

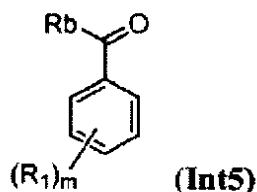


(式中、 R_2 、 R_3 及び n は、上記のとおりである)

を生成するのに、前記化合物(Ⅲ)のニトロ基を還元する工程と、

c) 非プロトン性溶媒中、式(Ⅱ)の化合物を、式(Int5)の化合物：

【化 8】



(式中、 R_b は、ヒドロキシまたはアルコキシまたはハロゲン基であり、 R_1 及び m は、上記のとおりである)

とカップリングする工程と、
を含む。

10

【0020】

1つの好適な実施形態によれば、工程c)において、化合物(II)を3.0当量のルイス酸と作用させ、1.0当量のエステル(Int5)の溶液に添加する。さらには、ルイス酸はトリメチルアルミニウムである。

【0021】

さらなる好適な実施形態によれば、工程c)において、1.0当量の酸塩化物(Int5)の溶液を、式(II)の化合物(0.8当量)の溶液に添加する。ここでは、塩基性条件下で反応が行われ、塩基は例えばトリエチルアミンであってよい。

【0022】

20

さらなる好適な実施形態によれば、工程c)において、1.0当量の式(II)の化合物と、1.1当量の安息香酸(Int5)とをカップリングさせる。この反応は、向山試薬(2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード)などの活性化剤を用いて行われる。

【0023】

工程a)において、反応混合物を水で希釈し、沈殿した生成物を濾過して単離する。

【0024】

上記方法の工程b)において、対応するニトロ化合物の還元によって得られる式(II)の化合物は、水素添加によって行われる。水素添加は、ラネーニッケルなどの触媒を用いて行うことができ、その反応はメタノールまたはエタノールなどの極性プロトン性溶媒を用いて行われる。

30

【0025】

工程b)において、反応混合物を水で希釈し、沈殿した生成物を濾過して単離する。

【0026】

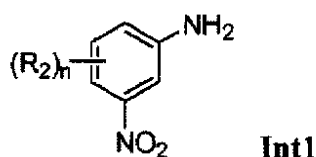
さらなる好適な実施形態によれば、工程a)において、環化反応は20~30 の温度で、塩基性条件下で行われる。塩基は炭酸カリウムであってよく、その反応はメタノールまたはエタノールなどの極性プロトン性溶媒を用いて行われる。

【0027】

上に記載した方法は、式(IV)の化合物を調製する工程をさらに備えていてもよく、その工程は、式：

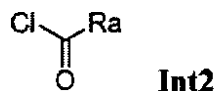
【化 9】

40



の中間体(Int1)と、
式：

【化 10】



の Int2 と、

式 NH_4SCN の Int3 と、

(式中、 R_a 、 R_2 及び n は、上記のとおりである)

の反応を含む。

10

好ましくは、この反応は、アセトンなどの非プロトン性溶媒で行われる。さらには、反応混合物を有利に水で希釈し、沈殿した生成物を濾過して単離する。

【0028】

特に言及しない限り、本明細書において使用される用語は、以下に定義されるとおりである。

【0029】

本明細書において、用語「アリール基」とは、炭素及び水素原子を含む、単環式または多環式芳香族基を意味する。適当なアリール基の例として、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、及びナフチル、ならびに 5,6,7,8-テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環部分を含むが、限定はされない。アリール基は、非置換、または 1 つ以上の置換基で置換されてもよい。

20

一実施形態によれば、アリール基は単環式であって、この環は 6 個の炭素原子を含んでおり、本明細書においては、「(C6) アリール」と称することとする。

【0030】

本明細書において、用語「アルキル基」とは、炭素原子数 1~10 の、直鎖または分岐した非環状飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖飽和アルキルとして、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル及び *n*-デシルを含む一方で、分岐飽和アルキルは、イソプロピル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、3,3-ジエチルヘキシル、などを含む。本発明に係る化合物に含まれるアルキル基は、1 つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

30

【0031】

本明細書において、用語「アルコキシ」とは、別の残基に酸素原子で結合したアルキル基を示す。アルコキシ基の例として、メトキシ、イソプロポキシ、エトキシ、*tert*-ブトキシなどが含まれる。アルコキシ基は、1 つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

40

【0032】

本明細書において、用語「ヘテロアリール」及びその同類語とは、炭素原子の環要素及び 1 以上のヘテロ原子の環要素 (例えば、酸素、硫黄または窒素) を含む、単環式または多環式芳香族複素環を意味する。一般的には、ヘテロアリール基は 1 から約 5 個のヘテロ原子の環要素、及び 1 から約 14 個の炭素原子の環要素を有している。代表的なヘテロアリール基として、ピリジル、1-オキソ-ピリジル、フラニル、ベンゾ [1.3] ジオキサリル、ベンゾ [1.4] ジオキシニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾ

50

リル、イソキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジニル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジニル、キナゾリニル、プリニル、ピロロ[2.3]ピリミジニル、ピラゾロ[3.4]ピリミジニル、イミダゾ[1.2- α]ピリジニル、及びベンゾ(β)チエニルを含む。ヘテロ原子は、当業者に公知の保護基で置換されてもよく、例えば、窒素原子上の水素をtert-ブトキシカルボニル基で置換してもよい。ヘテロアリール基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。さらには、窒素または硫黄のヘテロ原子環要素が酸化されていてもよい。一実施形態によれば、芳香族複素環は、5~8員の単環式ヘテロアリール環から選択される。芳香族複素環またはヘテロアリール環の他の基への結合部位は、芳香族複素環またはヘテロアリール環の炭素原子またはヘテロ原子上であってよい。

【0033】

本明細書において、用語「複素環(ヘテロ環)」とは、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基をまとめて称する。

【0034】

本明細書において、用語「ヘテロシクロアルキル」とは、O、NまたはSから選択される少なくとも一つのヘテロ原子を有する単環式または多環式基を意味し、前記「ヘテロシクロアルキル」基は、2~11個の炭素原子を含んでおり、飽和または不飽和であってもよいが、芳香族ではない。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオピラニルスルホン、テトラヒドロチオピラニルスルホキシド、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサラン、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル-2-オン、テトラヒドロチエニル、及びテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルを含むが、それらに限定されない。典型的には、単環式ヘテロシクロアルキル基は3~7員を有する。好適な3~7員を有する単環式ヘテロシクロアルキル基は、5または6個の環原子を有する基である。ヘテロ原子は、当業者に周知の保護基で置換されてもよく、例えば、窒素原子上の水素をtert-ブトキシカルボニル基で置換してもよい。また、ヘテロシクロアルキル基を1つ以上の置換基で任意に置換してもよい。さらには、ヘテロシクロ環の他の基への結合部位は、ヘテロシクロ環の炭素原子またはヘテロ原子のいずれかであってよい。そのような置換されたヘテロシクロ基の安定異性体のみが、上記定義に該当する。

【0035】

本明細書において、用語「置換基」または「置換された」とは、化合物または基上の水素基が非保護形態で、または保護基を用いて保護された場合に、反応条件下で本質的に安定である任意の所望の基と置換されることを意味する。好適な置換基の例は、本明細書中に記載の例示される化合物及び実施形態に見られるのみならず、ハロゲン(クロロ、ヨード、ブロモ、またはフルオロ)；アルキル；アルケニル；アルキニル；ヒドロキシ；アルコキシ；ニトロ；チオール；チオエーテル；イミン；シアノ；アミド；ホスホネート；ホスフィン；カルボキシ；チオカルボニル；スルホニル；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；酸素(-O)；ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)；単環式または縮合もしくは非縮合の多環式であってもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)；或いは、単環式または縮合もしくは非縮合の多環式であってもよいヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、またはチアジニル)；単環式または縮合もしくは非縮合の多環式アリールもしくはヘテロアリール(例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソ

10

20

30

40

50

キサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、またはベンゾフラニル)；アミノ(第1級、第2級、または第3級)； CO_2CH_3 ； CONH_2 ； $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ ； NH_2 ； SO_2NH_2 ； OCHF_2 ； CF_3 ； OCF_3 を含み、かつそのような官能基は、例えば $-\text{OCH}_2\text{O}-$ などの縮合環構造または架橋構造によって任意に置換されてもよい。任意に、これらの置換基は、そのような基から選択される置換基でさらに置換されてもよい。いくつかの実施形態において、用語「置換基」または形容詞「置換された」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、ハロ、 $-\text{OR}_{13}$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_r\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、及び $-\text{N}-\text{R}_{13}$ からなる群から置換基を示し、式中、 r は1または2であり； R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルであり；或いは R_{11} 及び R_{12} は、それぞれが結合する窒素原子と互いに結合し、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、または任意に置換されたヘテロアリールであり； R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、または任意に置換されたヘテロアラルキルである。いくつかの実施形態において、用語「置換基」または形容詞「置換された」は、可溶化基を示す。

【0036】

用語「可溶化基」とは、実質的にイオン化され、かつ所望の溶媒(例えば、水または水含有溶媒など)に化合物を溶解させることを可能にする任意の基を意味する。さらには、可溶化基は、化合物または錯体の親油性を増す基であってもよい。具体的には、可溶化基は、1つ以上のヘテロ原子(例えば、N、O、Sなど)で置換されたアルキル基から選択され、それぞれのヘテロ原子は、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、またはシクロヘテロアルキルもしくはヘテロアリールで置換され、或いはホスフェート、スルフェート、またはカルボン酸で置換されたアルキルで任意に置換される。

【0037】

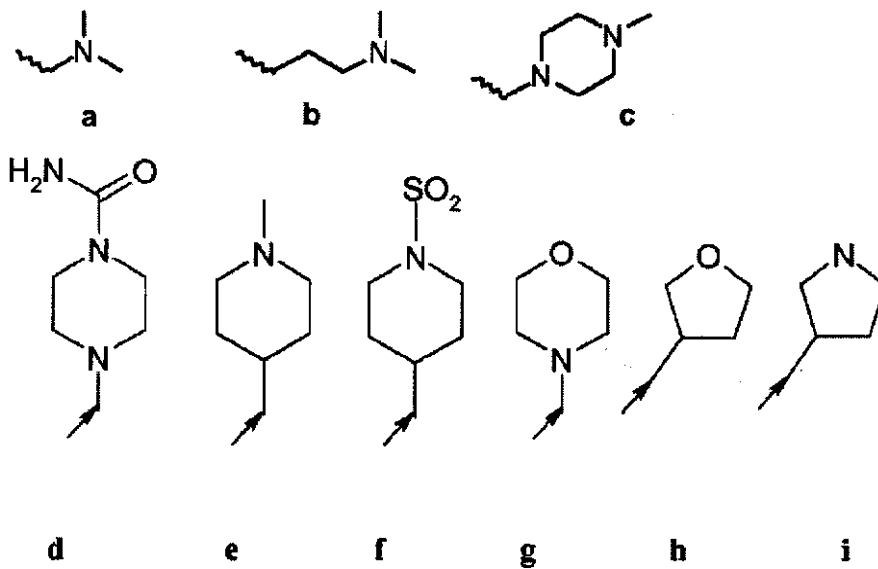
例えば、本明細書において「可溶化基」とは、以下の一つを表す：

- ・アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール基であって、それらの基は、少なくとも1つの窒素もしくは酸素のヘテロ原子を含むか、或いは少なくとも1つのアミノ基もしくはオキソ基で置換されている；

- ・アミノ基であって、飽和環状アミノ基であってよく、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、及びジアルキルカルバモイルからなる群で置換されてもよい；

- ・下記式a)～i)の構造の一つであって、式中、波線及び矢印線は式(1)の基本骨格への結合箇所を示す。

【化 1 1】



10

【 0 0 3 8 】

用語「シクロアルキル」は、炭素原子数3~7の飽和環状アルキル基を意味する。シクロアルキル類の代表的な例は、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、及びシクロデシルを含む。シクロアルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

20

【 0 0 3 9 】

用語「ハロゲン」は、-F、-Cl、-Br、または-Iを意味する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 0 】

【図 1】式 (IX) のN-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミドのメタンスルホン酸塩の特定の多形体のX線回折パターンである。

30

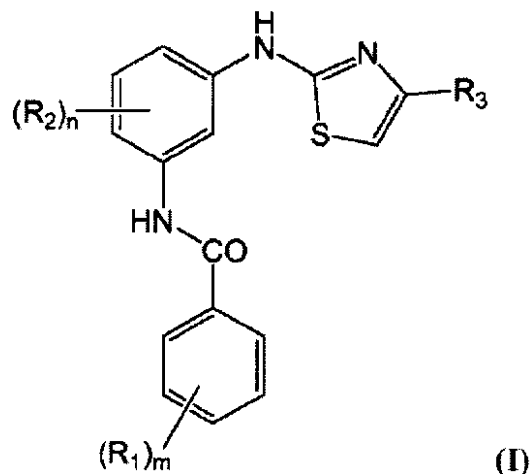
【図 2】式 (IX) のN-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミドのメタンスルホン酸塩の特定の多形体の示差走査熱量測定 (DSC) である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 1 】

1つの具体的な実施形態によれば、本発明は、式 (I) を有する任意に置換された2-(3-アミノアリール)アミノ-4-アリール-チアゾール類の合成方法を提供する。

【化 1 2】



10

〔式中、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、直鎖または分岐したアルキル、炭素原子数1～10のシクロアルキル基、トリフルオロメチル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、可溶化基から選択され；

m は、0～5であり、及び n は、0～4であり；

20

R_3 は、以下のうちの1つである：

(i) フェニルまたはそれらの置換された変異体などのアリール基であって、当該変異体は、環上の任意の位置に、1つ以上の置換基（例えば、ハロゲン、炭素原子数1～10のアルキル基、トリフルオロメチル、シアノ、及びアルコキシ）を任意に組み合わせて有する；

(ii) 2、3または4-ピリジル基などのヘテロアリール基であって、さらに、ハロゲン、炭素原子数1～10のアルキル基、トリフルオロメチル及びアルコキシなど、1つ以上の置換基を任意に組み合わせて有してもよい；

(iii) 2-チエニル、3-チエニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリルなどの5員環芳香族複素環であって、さらに、ハロゲン、炭素原子数1～10のアルキル基、トリフルオロメチル及びアルコキシなど、1つ以上の置換基を任意に組み合わせて有してもよい。

30

【0042】

本発明の一実施態様は、スキーム(II)に示す2-(3-アミノアリール)アミノ-4-アリールチアゾール類(I)またはその医薬上許容される塩の調製方法であって、

a) 適当な溶媒中、形態(IV)を合成するのに、ニトロアニリン(Int1)、塩化アシル(Int2)、及びチオシアン酸アンモニウム(Int3)を反応させる工程と、

〔式中、

R_a は、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、または任意に置換されたフェニルであり、

40

R_2 は、水素、ハロゲン、1～10個の炭素原子を有する、直鎖または分岐したアルキル及びシクロアルキル基、トリフルオロメチル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、可溶化基から独立して選択され、

n は0～4である。]

b) 適当な溶媒中、適当な塩基を用いて、プロモケトン(Int4)と保護されたチオウレア(IV)とを反応させる工程と、

〔スキーム(II)に示される(Int4)及び化合物(III)、(II)、及び(I)中の置換基 R_3 は、以下のうちのいずれかである：

(i) アリール基であって、例えば、フェニル、または環上の位置において、1つ以上の置換基（例えば、ハロゲン、炭素原子数1～10のアルキル基、トリフルオロメチル、シア

50

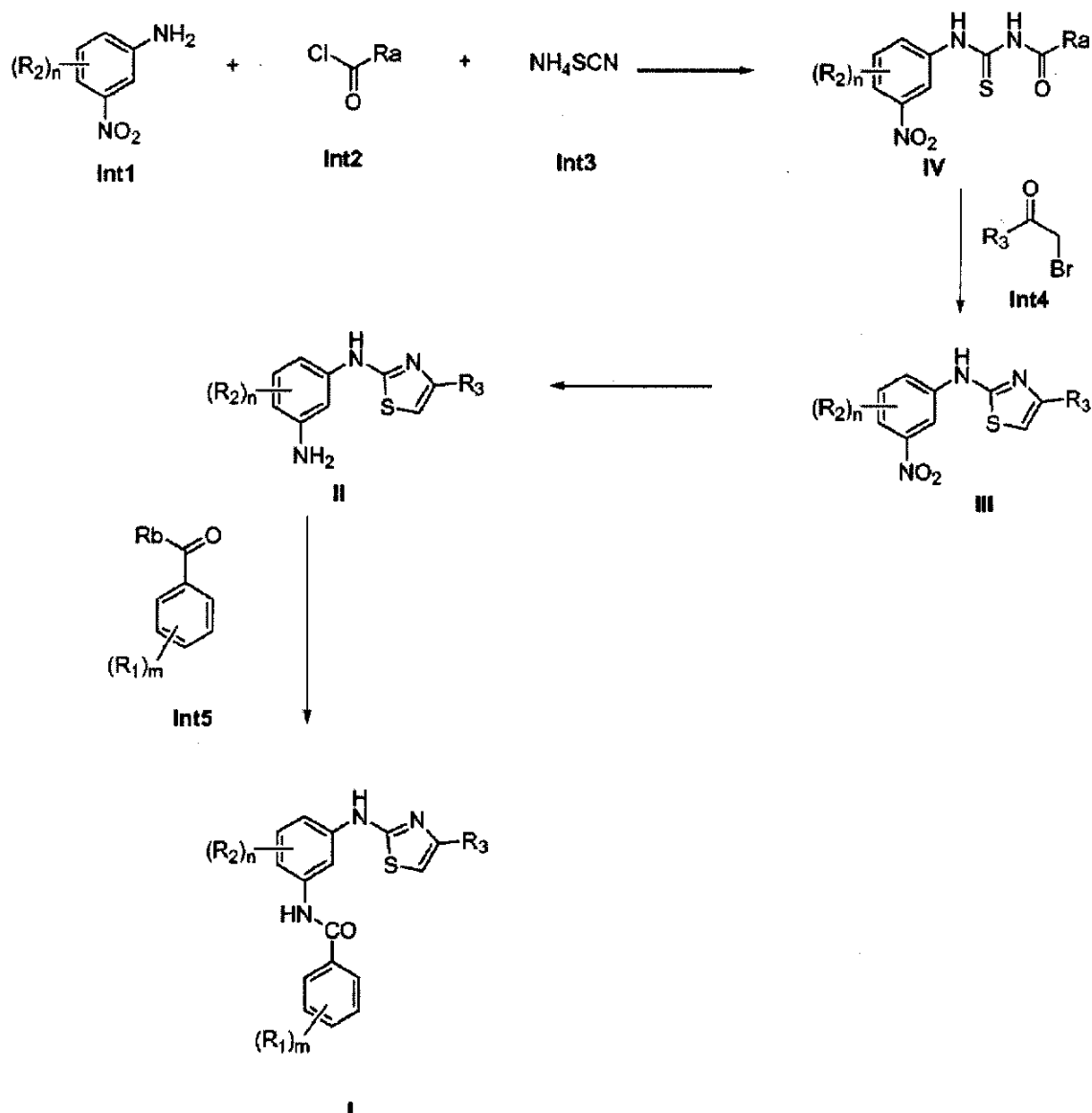
ノ、及びアルコキシ)の任意の組み合わせを有する、フェニルの置換された変異体である；

(ii) 2、3、または4-ピリジル基などのヘテロアリール基であって、例えば、ハロゲン、炭素原子数1~10のアルキル基、トリフルオロメチル、シアノ、及びアルコキシなどの1つ以上の置換基の任意の組み合わせをさらに有してよい；

(iii) 例えば、2-チエニル、3-チエニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリルなど、5員環の芳香族複素環基であって、ハロゲン、炭素原子数1~10のアルキル基、トリフルオロメチル、シアノ、及びアルコキシなどの1つ以上の置換基の任意の組み合わせをさらに有してもよい。]

【化13】

10



20

30

40

スキームII

c) 適当な溶媒中、化合物(III)のニトロ基を対応するアミン(II)に還元する工程と

d) 適当な溶媒中、適切なカップリング方法を用いて、アニリン(II)と(Int5)とを反応させる工程と、

[式中、

R_bは、ヒドロキシまたはアルコキシまたはハロゲン基であってよく、

50

R_1 は、水素、ハロゲン、1~10個の炭素原子を有する、直鎖または分岐したアルキル、シクロアルキル基、トリフルオロメチル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、可溶化基から独立して選択され、

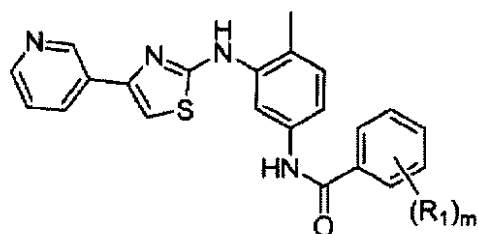
m は0~5である。]

を含む。

【0043】

更なる他の具体的な実施形態によれば、スキーム(II)に示す方法は、式(V)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩の合成に用いられ、

【化14】



(V)

式中、

R_1 は、水素、ハロゲン、炭素原子数1~10の、直鎖または分岐したアルキル、シクロアルキル基、トリフルオロメチル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、可溶化基から独立して選択され、

m は0~5である。

【0044】

化合物(VIII)は、非プロトン性溶媒(好ましくは、アセトン)中のチオシアン酸アンモニウム及び塩化アセチルの溶液に、ニトロアニリン(Int1a)を添加することで調製することができる。

【0045】

化合物(VII)は、メタノールなどの極性プロトン性溶媒中、塩基性条件下で(好ましくは、炭酸カリウムを用いて)、プロモケトン(Int4a)を用いた化合物(VIII)の環化により得られる。

【0046】

化合物(VII)を還元することにより化合物(VI)が生成される。好ましくは、還元反応は、再活性化されたラネーニッケルなどの触媒を用いて行う。還元は、アルコール溶媒またはTHFなどの極性非プロトン性溶媒中で行うことができる。一実施形態によると、この反応は水素存在下で行われる。この反応は、相間移動による水素化条件下で行ってもよい。

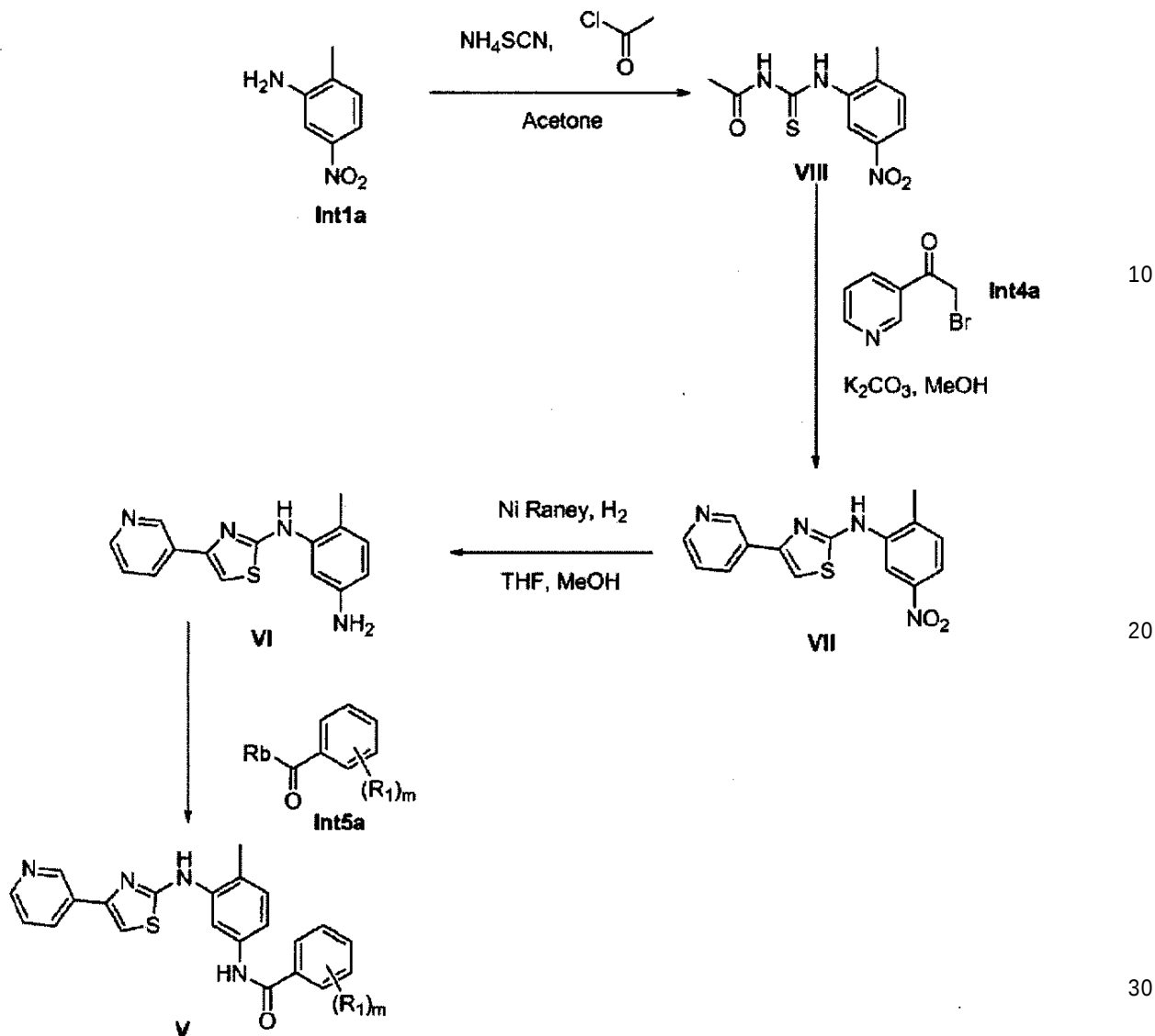
【0047】

10

20

30

【化 15】



スキームIII

【0048】

化合物(V)は、様々な条件を用いて得られ：

i) 式中、 R_b がアルコキシ基であるとき、エステル(Int5a)は、塩化メチレンまたはトルエンなどの非プロトン性溶媒中、活性化剤としてトリメチルアルミニウムを用いて、化合物(VI)とカップリングさせる。

ii) 式中、 R_b がクロリドなどのハロゲンであるとき、酸塩化物(Int5a)は、塩化メチレンなどの非プロトン性溶媒中、塩基性条件下(好ましくはトリエチルアミンを用いて)で化合物(VI)とカップリングさせる。

iii) 式中、 R_b がヒドロキシ基であるとき、カルボン酸(Int5a)は、非プロトン性溶媒(好ましくは、DMF)中、向山試薬またはHOBt/EDCIなどの活性化剤を用いて化合物(VI)とカップリングさせる。

【実施例】

【0049】

本発明を以下に示す実施例によって具体的に説明する。従って、以下の実施例は本発明を限定するものではない。

【0050】

10

20

30

40

50

【実施例1】 1-アセチル-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)-チオウレア

反応装置に、チオシアン酸アンモニウム (25kg, 328.43mol)、塩化アセチル (24kg, 37.53mol)、アセトン (225L) 及び2-メチル-5-ニトロアニリン (Int1) (42kg, 276.04mol) を投入する。約4時間、温度を25±10 に維持した。続いて、水 (413L) を添加し、反応混合物を約1時間攪拌した。沈殿物を濾過し、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄した。次いで、生成物を45~50 のトレイ式乾燥機で乾燥した。

収率=84%。

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 12.37 (1H, s); 11.68 (1H, s); 8.68 (1H, d, J=2.5 Hz); 8.06 (1H, dd, J=8.4, 2.5 Hz); 7.58 (1H, d, J=8.4Hz); 2.33 (3H, s); 2.18 (3H, s)

。

MS : (ES⁺) m/z = 254.1 (M+H)⁺; (ES⁻) m/z = 252.3 (M-H)⁻。

Mp=205 。

【0051】

【実施例2】 (2-メチル-5-ニトロ-フェニル)-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イル)-アミン

反応装置に、メタノール (1120L)、炭酸カリウム (287kg, 2076.70mol) 及び1-アセチル-3-(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)-チオウレア (67kg, 264.53mol) を投入する。続いて、2-ブロモ-1-ピリジン-3-イル-エタノン (Int4) (52kg, 259.96mol) を添加し、4時間、温度を25~30 に維持した。水 (692L) を反応混合物に添加し、沈殿物を濾過し、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄した。次いで、生成物を45~50 のトレイ式乾燥機で乾燥した。

収率=95%。

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 9.83 (1H, s); 9.60 (1H, d, J=2.5Hz); 9.18 (1H, d, J=1.9Hz); 8.53 (1H, dd, J=4.6, 1.5Hz); 8.27 (1H, dt, J=8.0, 1.9Hz); 7.80 (1H, dd, J=8.2, 2.5Hz); 7.66 (1H, s); 7.48 (2H, m); 2.44 (3H, s)。

MS : (ES⁺) m/z = 313.1 (M+H)⁺; (ES⁻) m/z = 311.3 (M-H)⁻。

Mp=225 。

【0052】

【実施例3】 4-メチル-N3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イル)-ベンゼン-1,3-ジアミン

反応装置において、(2-メチル-5-ニトロ-フェニル)-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イル)-アミン (40kg, 128.06mol)、ラネーニッケル触媒 (2.7kg, 46.00mol) 及びメタノール (600L) の混合物を40~45 に加熱し、水素圧力下 (5kg/cm²) において2時間水素添加した。反応混合物を濾過し、濃縮した。攪拌下、残渣に水を添加した。次いで、生成物を45~50 のトレイ式乾燥機で乾燥した。

収率=85%。

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ = 9.20 (1H, s); 9.09 (1H, dd, J=2.3, 0.76 Hz); 9.48 (1H, dd, J=4.8, 1.7Hz); 8.20 (1H, dt, J=8.0, 2.1Hz); 7.42 (1H, ddd, J=7.8, 4.8, 0.8Hz); 7.38 (1H, s); 7.09 (1H, d, J=2.3Hz); 6.85 (1H, d, J=8.0Hz); 6.29 (1H, dd, J=8.0, 2.3Hz); 4.95 (1H, s); 2.10 (3H, s)。

MS : m/z = 283.1 (M+H)⁺; (ES⁻) m/z = 281.4。

Mp=136 。

【0053】

【実施例4】 N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イルアミノ)-フェニル]-ベンズアミド誘導体

【0054】

【方法A】

低窒素圧力下、反応装置に、4-メチル-N3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イル)-ベンゼン-1,3-ジアミン (95g, 336.45mmol) 及び塩化メチレン (2L) を添加した。5 の温度に冷却されたその懸濁液に、2Mのトリメチルアルミニウムのn-ヘキサン溶液 (588ml

10

20

30

40

50

を滴下した。反応系を15 にまで徐々に昇温させ、その温度で2時間撹拌した。4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)安息香酸メチルエステル(100g, 402.71mmol)の塩化メチレン(200ml)溶液を10分間にわたって滴下した。室温で1時間撹拌した後、反応混合物を20時間加熱還流させ、室温まで冷却した。この溶液を、5 に冷却された2N NaOH(2.1L)を含む反応装置にカニュラーを用いて滴下した。室温で3時間撹拌した後、沈殿物をセライトで濾過した。得られた溶液を塩化メチレンで抽出し、有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた褐色固体をi-Pr₂Oから再結晶することにより、ベージュ色の粉末を130.7g(78%)得た。

【0055】

[方法B]

酸塩化物の調製

4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)安息香酸二塩酸塩(1当量)、塩化メチレン(体積で7倍)及びトリエチルアミン(2.15当量)の混合物に、塩化チオニル(1.2当量)を18~28 で添加した。反応混合物を28~32 で1時間撹拌した。

酸塩化物とアミノチアゾールとのカップリング

塩化メチレン(体積で3倍)に溶解された4-メチル-N3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン(0.8当量)及びトリエチルアミン(2.2当量)の冷却(0~5)された懸濁液に、温度を5 以下に維持しながら(上記調製した)酸塩化物の溶液を添加した。反応混合物を25~30 に加温し、同じ温度で10時間撹拌した。反応混合物にメタノール(体積で2倍)及び水(体積で5倍)を添加し、撹拌した。層を分離した後、メタノール(体積で2倍)、塩化メチレン(体積で5倍)及び水酸化ナトリウム水溶液(10%; pH値が9.5~10.0になるまで)を水層に添加し、10分間撹拌した。層を分離し、有機層は水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、エタノール(体積で2倍)を添加し撹拌した。得られた混合物を濃縮した後、エタノールを残渣に添加し撹拌した。生成物を濾過した後、50~55 の真空トレイ式乾燥機で乾燥した。

収率=65~75%。

【0056】

[方法C]

4-メチル-N3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン(1当量)のDMF(体積で20倍)溶液に、トリエチルアミン(5当量)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード(2当量)及び4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)安息香酸(2当量)を連続的に添加した。反応混合物を室温で7時間撹拌した。続いて、混合物をジエチルエーテルで希釈し、水及び飽和NaHCO₃水溶液で洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離液:100% EtOAc)で精製することにより黄色固体を得た。

収率=51%。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 9.09 (1H, s, NH); 8.52 (1H, br s); 8.27 (1H, s); 8.13 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.85 (2H, d, J= 8.3Hz); 7.45 (2H, m); 7.21-7.38 (4H, m); 6.89 (1H, s); 3.56 (2H, s); 2.50 (8H, br s); 2.31 (6H, br s)。

MS (CI) m/z = 499 (M+H)⁺。

【0057】

本発明のさらなる側面は、式(IX)のN-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミドのメタンスルホン酸塩の特定の多形体に関する。

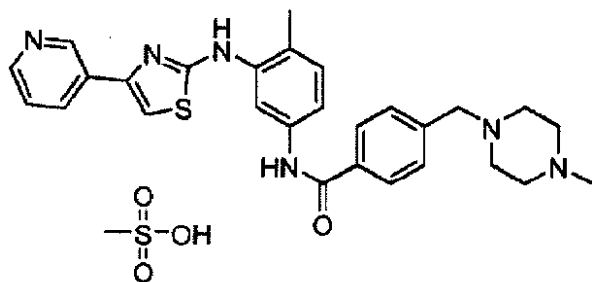
10

20

30

40

【化 16】



(VI)

10

【0058】

以下に、加工しやすさ、貯蔵及び製剤化について最も有利な特性を有する、式(IX)の多形体について記載する。例えば、この形態は、相対湿度80%で乾燥した状態、かつ200未満の温度で熱力学的に安定であるように存在する。

【0059】

この形態の多形体は、図1に示すX線回折パターンにより特徴付けられ、約7.269、9.120、11.038、13.704、14.481、15.483、15.870、16.718、17.087、17.473、18.224、19.248、19.441、19.940、20.441、21.469、21.750、22.111、23.319、23.763、24.120、24.681、25.754、26.777、28.975、29.609、30.073の角度2θの特徴的ピークを有している。また、この多形体は、図2に示す示差走査熱量測定(DSC)により特徴付けられ、約237.49±0.3において唯一の最大値を示す。

20

【0060】

X線回折パターンは、Bruker AXS社製のD8 advanceを用いて分析した。示差走査熱量測定(DSC)は、PerkingElmer Precisely社製のDiamond DSCを用いて分析した。

【0061】

この多形体は、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミドを、1.0~1.2当量のメタン

30

スルホン酸を用いて適当な温度、好ましくは20~80で処理することにより得ることができる。

【0062】

上記反応は、適当な溶媒、とりわけ、極性溶媒(例えば、メタノールまたはエタノール)、ケトン(例えば、アセトン)、またはエーテル(例えば、ジエチルエーテルまたはジオキサン)、或いはそれらの混合物中で反応させてよい。

【0063】

本発明は、以下に示す実施例に基づいて説明するが、これは例示であって、本発明はこのような実施例に限定されるものではない。

【0064】

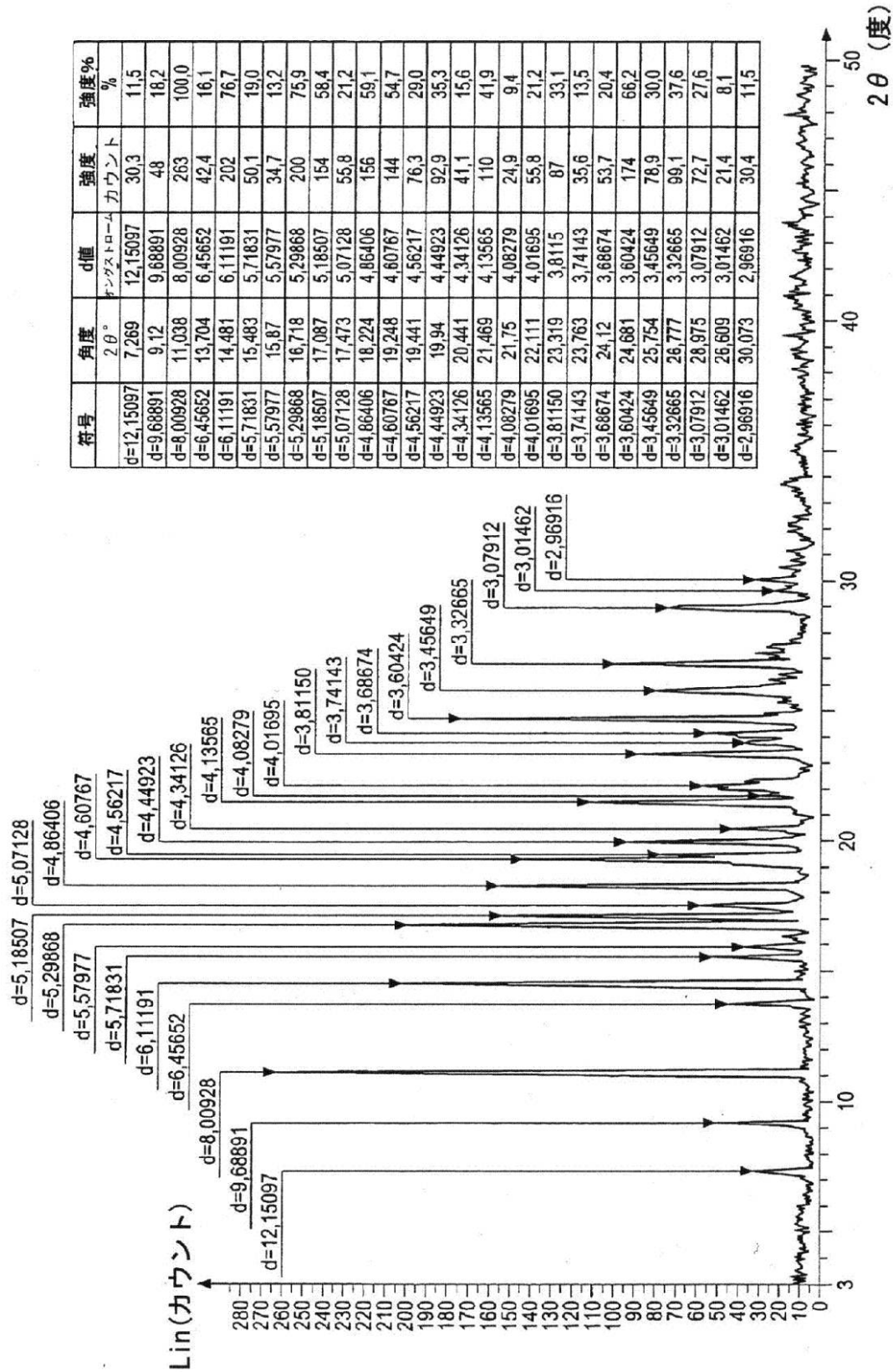
上記4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミドメタンスルホン酸塩の多形体の調製
4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル-チアゾール-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミド(1.0当量)を、65~70でエタノール(体積で4.5倍)に溶かした。同じ温度でメタンスルホン酸(1.0当量)を徐々に添加した。混合物を25~30に冷却し、6時間保持した。生成物を濾過し、50~60の真空トレイ式乾燥機で乾燥した。

40

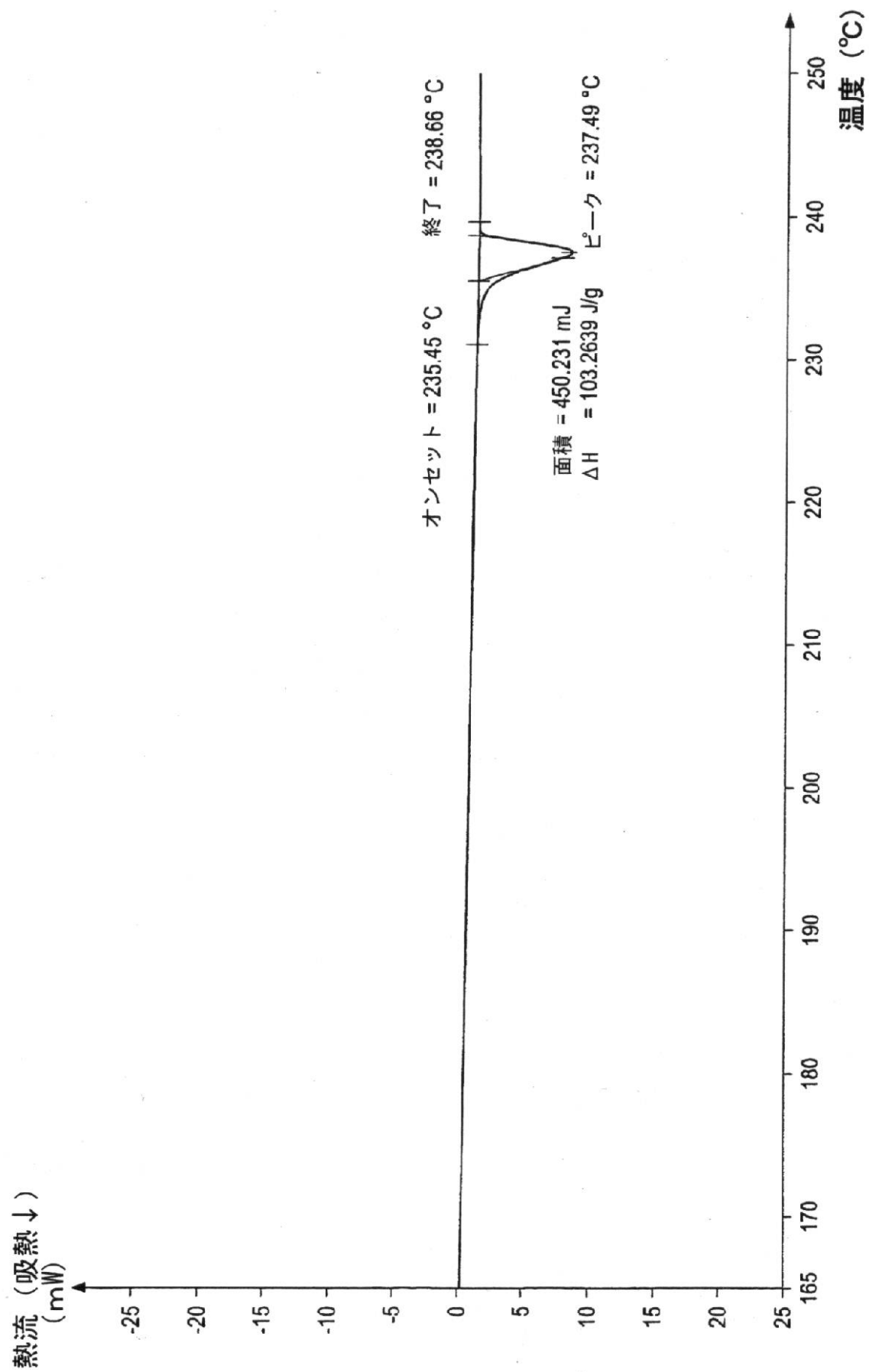
収率=85~90%。

開始融点(Smp)=236。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

- (72)発明者 フィリップ・レジノー
フランス・F - 2 1 1 2 1・フォンテーヌ・レ・ディジョン・リュ・ドゥ・プロヴァンス・1 3
- (72)発明者 フランソワ・ベラミー
フランス・F - 2 1 9 1 0・ソーロン・ラリュール・リュ・バッセ・セデックス・1 1・2 2
- (72)発明者 アンヌ・レルメット
フランス・F - 6 9 1 0 0・ヴィルールバンヌ・リュ・フランシス・ドゥ・プレサンセ・7 1

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 特表2 0 0 5 - 5 3 9 0 2 1 (J P , A)
特表2 0 0 5 - 5 3 3 0 3 9 (J P , A)
特表2 0 0 6 - 5 1 7 2 3 4 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)
C 0 7 D 4 1 7 /
B 0 1 J 2 5 /
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)