

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号  
特許第4988591号  
(P4988591)

(45) 発行日 平成24年8月1日 (2012. 8. 1)

(24) 登録日 平成24年5月11日 (2012. 5. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 263/58 (2006. 01) C O 7 D 263/58 C S P

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

C O 7 D 413/12 (2006. 01) C O 7 D 413/12

A 6 1 K 31/428 (2006. 01) A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/423 (2006. 01) A 6 1 K 31/423

請求項の数 11 (全 123 頁) 最終頁に続く

|               |                               |           |                       |
|---------------|-------------------------------|-----------|-----------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2007-546990 (P2007-546990)  | (73) 特許権者 | 594197872             |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年12月16日 (2005. 12. 16)    |           | イーライ リリー アンド カンパニー    |
| (65) 公表番号     | 特表2008-524249 (P2008-524249A) |           | アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 |
| (43) 公表日      | 平成20年7月10日 (2008. 7. 10)      |           | 8 5 インディアナポリス リリー コー  |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2005/045864             |           | ポレイト センター (番地なし)      |
| (87) 国際公開番号   | W02006/066173                 | (74) 代理人  | 100068526             |
| (87) 国際公開日    | 平成18年6月22日 (2006. 6. 22)      |           | 弁理士 田村 恭生             |
| 審査請求日         | 平成20年12月15日 (2008. 12. 15)    | (74) 代理人  | 100100158             |
| (31) 優先権主張番号  | 60/637, 116                   |           | 弁理士 鮫島 睦              |
| (32) 優先日      | 平成16年12月17日 (2004. 12. 17)    | (74) 代理人  | 100087114             |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       |           | 弁理士 齋藤 みの里            |
|               |                               | (74) 代理人  | 100126778             |
|               |                               |           | 弁理士 品川 永敏             |
|               |                               | 最終頁に続く    |                       |

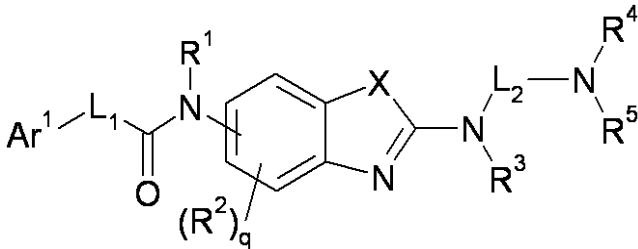
(54) 【発明の名称】 新規なMCH受容体アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



[式中、

Xは、O又はSであり、

qは、水素以外のR²に対して 0 又は 1 であり、

Ar¹は、C₁-C₈アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、ヒドロキシ、C₁-C₈アルコキシ、フェニル、アリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-複素環、ヘテロアリール、シクロアルキル、C₁-C₄アルキルアリール、C₁-C₄アルキルヘテロアリール、C₁-C₄アルキル-O-アリール、C₁-C₄アルキル-O-ヘテロアリール、C₁-C₄アルキル-O-複素環、C₁-C₄アルキルシクロアルキル、シアノ、-(CH₂)ₙNR⁶R⁶'、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄ハロアルコキシ、ハロ、(CH₂)ₙCOR⁶、(CH₂)ₙNR⁶SO₂R⁶'、-(CH₂)ₙC(O)NR⁶R⁶'、複素環、及びC₁-C

4 アルキル複素環から独立して選択される 1 ~ 4 個の基で任意に置換されるフェニル基であり、前記シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、及び複素環置換基の各々が、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ アルコシアルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキサミド、フェニル、アリール、アルキル複素環、複素環、及びオキソから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換され、

$L_1$ は、結合、又は $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、及び- $OC_1$ - $C_6$ アルキルから選択される二価のリンカーであり、

$R^1$ は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、及び $C_1$ - $C_4$ アルキルシクロアルキルから選択され、

$R^2$ は、水素、ハロ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、及び $C_1$ - $C_4$ アルコキシから独立して選択され、

10

$R^3$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、アリール、 $C_1$ - $C_4$ アルキルアリール、 $C_1$ - $C_4$ アルキルシクロアルキル、複素環、及び $C_1$ - $C_4$ アルキル複素環からなる群から選択され、

$L_2$ は、 $C_2$ - $C_4$ アルキルであり、

各 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1$ - $C_4$ アルキルアリール、 $C_1$ - $C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1$ - $C_4$ アルキルシクロアルキル、 $(CH_2)_nC(O)C_1$ - $C_4$ アルキル、 $CONR^6R^{6'}$ 、 $SO_2R^6$ 、複素環、及び $C_1$ - $C_4$ アルキル複素環からなる群から独立して選択され、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、又は複素環基、或いはそれらのサブグループの各々は、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニル、フェニル、 $C_1$ - $C_8$ ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、- $OC_1$ - $C_8$ ハロアルキル、及びアルキルアリールから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換され、

20

$R^6$ 及び $R^{6'}$ は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、フェニル、アリール、 $C_1$ - $C_4$ アルキルアリール又は $C_1$ - $C_4$ アルキルシクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、又は、 $R^6$ 及び $R^{6'}$ は結合して、任意に置換される 5 ~ 7 員窒素含有複素環を形成し、

$n$ は、0 ~ 4 の整数である]

で示される化合物、又はこれらの薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、若しくはジアステレオマー混合物。

【請求項 2】

30

$Ar^1$ がフェニルであり、 $L_1$ が結合又は $CH=CH$ であり、 $R^1$ 及び $R^2$ がともに水素であり、 $R^3$ が水素又はメチルであり、 $L_2$ がエチル又はプロピルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$X$ がOである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$X$ がSである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

$Ar^1$ が、任意に置換されるフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

$L_1$ が、結合、又は- $CH_2CH_2$ -、- $CH=CH$ -及び- $CH_2CH_2CH_2$ -からなる群から選択される二価のリンカーである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 7】

$L_1$ が- $CH=CH$ -である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^4$ 及び $R^5$ が、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアミン、フェニル、ベンジル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロプロピル、及びメチルシクロブチルからなる群から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

4'-フルオロ-ピフェニル-4-カルボン酸 {2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド、

50

2 ' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) -  
メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 3 - ジエチルアミノ - プロピ  
ル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] -  
ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド、

2 ' , 4 ' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ  
- エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

2 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) -  
メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

10

4 ' - フルオロ - 2 ' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチル  
アミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

2 ' , 3 ' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ -  
エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

2 ' - クロロ - 4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2  
- ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] -  
ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、

4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 3 - ジエチルアミノ - プロピ  
ル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、

20

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [( 3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ]  
- ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、

4 - シクロヘキシルオキシ - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミ  
ノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド、

4 - シクロヘキシルメトキシ - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - ア  
ミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド、

4 - プチル - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾ  
オキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、

4 - シクロヘキシルオキシ - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミ  
ノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、

30

N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール -  
5 - イル} - 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル) - ニコチンアミド、

2 ' - クロロ - 4 ' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [(  
2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミ  
ド、

2 ' , 4 ' - ジメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ -  
エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール -  
5 - イル} - 4 - フェノキシ - ベンズアミド、

40

ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ  
] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、

4 - シクロヘキシルメトキシ - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - ア  
ミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、

5 - ( 4 - フルオロ - フェニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルア  
ミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、

N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール -  
5 - イル} - 4 - イソブトキシ - ベンズアミド、

4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル)  
- メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、

50

2' , 4' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、

2' - クロロ - 4' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、

4' - クロロ - 2' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、2'

2' - クロロ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

2' - クロロ - 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

2' , 4' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4' - クロロ - 2' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、及び

2' - クロロ - 4' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

からなる群から選ばれる化合物、又はその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、若しくはジアステレオマー混合物。

#### 【請求項 10】

請求項 1 記載の化合物及び薬理学的に許容できる担体及び / 又は希釈剤を含む、肥満症治療用の医薬組成物。

#### 【請求項 11】

肥満症の治療用医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、医学分野、特に肥満症、及び肥満症に起因、又は肥満症によって悪化する疾患の治療の分野に含まれる。詳細には、本発明は、肥満及び関連疾患の治療に有用なメラニン濃縮ホルモンのアンタゴニストに関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

食糧生産の指数関数的な増加と共に、特に西洋及びアジア経済における 1990 年代の豊かさによって、肥満症に至る食糧供給パターンを引き起こされた。肥満症は、極端な過体重であると定義される。未消費エネルギーは脂肪組織に脂肪として貯蔵されるため、過体重は、一般に、過剰の体脂肪であることを特徴とする。

#### 【0003】

肥満症は、経済コスト及び社会コストに関連する。先進国及び発展途上社会での存在率が増加している肥満症患者は、主に自尊心の低さに関連して食習慣をコントロールできなかったと考えられる。更に、肥満症患者には、過体重に関連するか、又は過体重によって悪化する医学的な問題ある場合が覆い。過体重によって引き起こされる、悪化する、又は誘発される症例には、骨折、膝関節の疼痛、関節炎、高血圧症リスクの増大、アテローム性動脈硬化症、脳卒中等が含まれる。

#### 【0004】

但し、MCH - 発現している神経細胞は脳の多数の領域に投影するが、メラニン濃縮ホルモン(MCH)は、視床下部外側核群及び不確帯において産生される 19 アミノ酸神経ペプチドである。MCH は、また、第 2 のペプチド、NEI、及びおそらく第 2 のペプチド、NGE を含む大きいプレプロホルモンから作出される(Nahon, Crit Rev in Neurobiology, 8:221-262, 1994)。MCH は、少なくとも 2 種類の GTP 結合蛋白質結合受容体、MCHR1 及び MCHR2 を介して、その作用を媒介する(Saito et al. Nature 400: 265-269, 1999; Hill et al., J. Biol. Chem. 276: 20125-20129, 2001)。これら両方の受容

10

20

30

40

50

体は、MCHニューロンの投影及び周知のMCH生理的機能に合致する脳の領域において発現する(Hervieu et al., Eur J Neuroscience 12: 1194-1216, 2000; Hill et al., J Biol Chem 276: 20125-20129, 2001; Sailer et al., Proc Nat Acad Sci 98: 7564-7569, 2001)。

#### 【0005】

MCHの食欲促進の活性を支持する多くの証拠物が存在する。MCH mRNAは、肥満症のげっ歯類モデル、及び絶食状態において上昇する(Qu et al., Nature 380: 243-247, 1996)。脳室内に投与されたMCHは、食欲を促進させ、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモンの食欲不振作用を抑止する(Ludwig et al., Am J Physiol 274: E627-E633, 1998)。MCHノックアウトマウス(MCH<sup>-/-</sup>マウス)は痩身型、低刺激性、低代謝性である(Shimada et al., Nature 396: 670-674, 1998)が、MCHが過剰発現しているトランスジェニックマウスは、肥満型及びインスリン抵抗性である(Ludwig et al., J Clin Invest 107: 379-386, 2001)。MCHR1<sup>-/-</sup>マウスは、痩身型及び異化亢進性であることが最近報告され、R1アイソフォームが、MCHの代謝作用の少なくともいくつかを媒介することを示している(Marsh et al., Proc Nat Acad Sci 99: 3240-3245, 2002)。

#### 【0006】

摂食作用に加え、MCHは、CRF及び副腎皮質刺激ホルモン解放の調節による視床下部の脳下垂体 副腎系の制御に関係している(Bluet-Pajot et al., J Neuroendocrinol 7: 297-303, 1995)。MCHは、生殖機能(Murray et al., J Neuroendocrinol 12: 217-223, 2000)及び記憶(Monzon et al., Peptides 20: 1517-1519, 1999)の調節を担う場合もある。

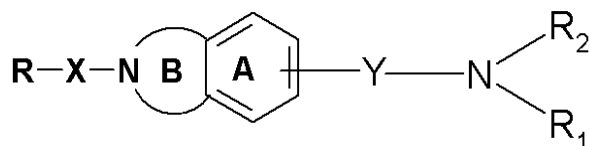
#### 【0007】

肥満症並びにII型インスリン非依存性糖尿病のための現在の好ましい治療は、糖尿病のために減量及びインスリン感度の改善を目的とした食事制限及び運動である。しかし、通常、患者への徹底は芳しくない。現在、肥満症の治療においては、認可される2種類の薬物を投与するのみであるため、更に問題化している(sibutramine又はMeridia<sup>TM</sup>及びorlistat又はXenical(商標))。

#### 【0008】

また、2001年5月15日に出願された国際公開第01/87834号パンフレットによると、MCH受容体のアンタゴニストが有用な化合物であることが開示されている。特に、国際公開第01/87834号パンフレットの出願は、式Cの化合物を主張している。

#### 【化1】



#### (C)

式中、Rは水素、ハロゲン、又は任意に置換される環基を示し、Xは、主鎖が1～10個の原子を有する結合又はスペーサを示し、Yは、主鎖が1～6個の原子を有するスペーサを示し、環Aは、他の置換基を有することができるベンゼン環を示し、環Bは、他の置換基を有することができる含窒素5～9員非芳香族複素環を示し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なってもよく、各々が水素、任意に置換される炭化水素基、或いは任意に置換される複素環基を示し、又は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、隣接する窒素原子と共に任意に置換される窒素含有複素環を形成してもよく、R<sup>2</sup>は隣接する窒素原子及びYと共に任意に置換される窒素含有複素環を形成してもよい。

#### 【0009】

国際公開第01/82925号パンフレットは、次式の芳香族化合物、又はその塩に関連し、その化合物が、肥満症の予防又は治療に有用であると示唆されるメラニン濃縮ホルモンのアンタゴニストである。

10

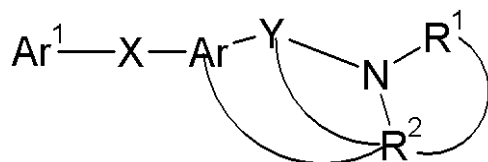
20

30

40

50

## 【化 2】



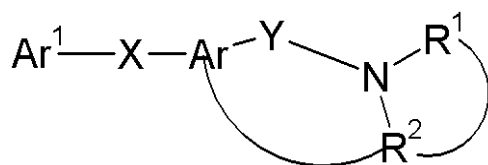
式中、 $Ar^1$ は、任意に置換される環基を示し、 $X$ は、1～6個の炭素原子の主鎖を有するスペーサであり、 $Y$ は、結合又は1～6個の炭素原子の主鎖を有するスペーサであり、 $Ar$ は、4～8員芳香環で縮合できる、或いは置換基を更に有することができる単環式芳香環であり、 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立して置換基を有することができる水素原子又は炭化水素基であり、 $R^1$ 及び $R^2$ は、隣接した窒素原子と共に置換基を有することができる窒素含有複素環を形成してもよく、 $R^2$ は、アルゴンと共にスピロ環を形成してもよく、又は、 $R^2$ は、隣接する窒素原子と共に置換基を有することができる窒素含有複素環を形成してもよい。

10

## 【0010】

国際公開第01/21577号パンフレット(Takeda)は、次式の芳香族化合物、又はその塩であって、その化合物が、肥満症の予防又は治療するのに有用な化合物、又はその塩に関する。

## 【化 3】



20

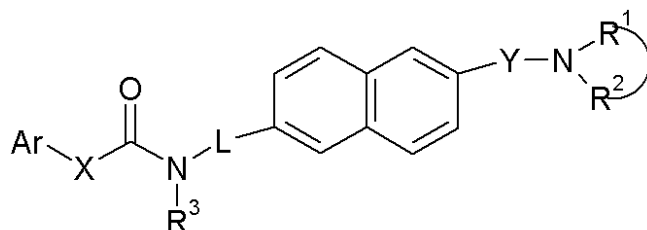
式中、変数は、本願明細書に開示されるとおりである。

## 【0011】

国際公開第03/035624号パンフレットは、メラニン濃縮ホルモンに対して拮抗活性を有する式Iの化合物、化合物の塩、肥満症予防薬/治療薬等として有用なこれらのプロドラッグを開示する。

## 【化 4】

30



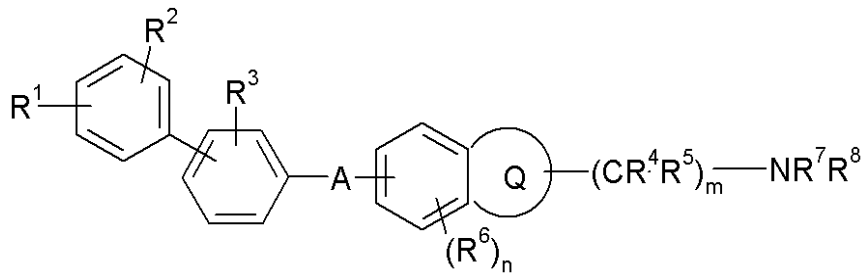
式中、 $A$ は、任意に置換される環基を示し、 $X$ は、結合又は $C_{1-6}$ 主鎖を有するスペーサを示し、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なり、各々が水素又は任意に置換される炭化水素基( $CO$ を除く)を示し、 $R^3$ は、水素、又は任意に置換される炭化水素基を示し、環A及び環Bの各々は、他の置換基を有することができ、環Bが他の置換基を有する場合、この置換基は $R^1$ に結合して環を形成することができる。

40

## 【0012】

国際公開第95/32967号パンフレットには、次式の化合物、又はその塩について記載され、その化合物は5HT1D拮抗活性を有し、食欲不振症を改善すると考えられる。

## 【化5】



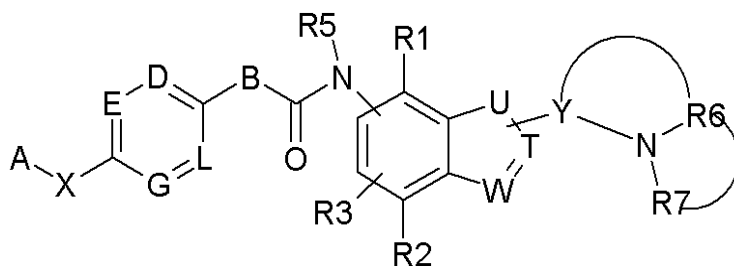
式中、Aは、CONRであり、Rが水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、Qは、酸素、窒素、又は硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む任意に置換される5～7員複素環であり、R<sup>4</sup>は、水素等であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立して水素、ハロゲン等であり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、独立して水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、R<sup>6</sup>は、ハロゲン、ヒドロキシ等であり、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル等であり、mは、0～4であり、nは、0、1、又は2である。

10

## 【0013】

国際公開第03/015769号パンフレットは、摂食障害の薬物として有用な次式のアミノアルキル置換芳香族化合物に関する。

## 【化6】



20

式中、上記の式の変数は、本願明細書に記載されるとおりである。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

30

## 【0014】

肥満症を対象とする現在の治療には、副作用が伴う。このような治療薬の例としては、有効な市販の食欲抑制剤が挙げられる。これらの薬剤は、全ての患者に対して持続可能期間において効果的であることが証明されたわけではない。同様に、認可された治療薬、シブトラミン(Meridia(商標))及びオルリスタット(Xenical(商標))は、服薬遵守を損なう可能性があり、特定の患者集団に対する持続的に体重減少させるために長期使用することを妨げうという副作用を伴う。

## 【0015】

更に、食習慣を良好に制御し、肥満症罹患の優位性を最小化、例えば糖尿病を含む肥満症の効果を治療、予防、及び/又は改善するために、メラノコルチン放出ホルモンのアンタゴニストとして有用な新規な及び/又は改善された治療上有効な薬剤の必要性が存在する。

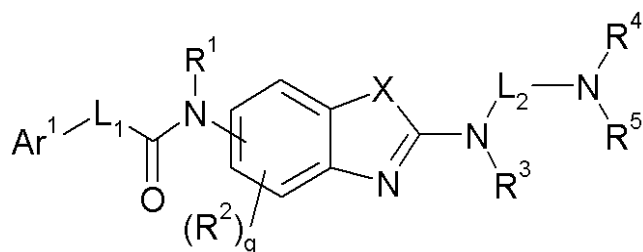
40

## 【課題を解決するための手段】

## 【0016】

本発明は、式Iの化合物、又はこれらの薬理的に許容できる塩、溶媒和物、鏡像異性体、ジアステレオマー、若しくはそれらのジアステレオマー混合物に関する。

## 【化 7】



式中、

X は、O 又は S であり、

q は、水素以外の R<sup>2</sup> に対して 0 又は 1 であり、

Ar<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、フェニル、アリール、- O - アリール、- O - ヘテロアリール、- O - 複素環、ヘテロアリール、シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルヘテロアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - O - アリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - O - ヘテロアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - O - 複素環、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルシクロアルキル、シアノ、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>6'</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルコキシ、ハロ、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NR<sup>6</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>6'</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> C(O) NR<sup>6</sup> R<sup>6'</sup>、複素環、及び C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル複素環から独立して選択される 1 ~ 4 個の基と任意に置換される環基であり、前記シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、及び複素環の置換基の各々が、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキサミド、フェニル、アリール、アルキル複素環、複素環、及びオキソから独立して選択される 1 ~ 3 個の基と任意に置換され、

L<sub>1</sub> は、結合、又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、及び - OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される二価のリンカーであり、

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、及び C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルシクロアルキルから選択され、

R<sup>2</sup> は、水素、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、及び C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシから独立して選択され、

R<sup>3</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、アリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルシクロアルキル、複素環、及び C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル複素環からなる群から選択され、R<sup>3</sup> 及び L<sub>2</sub> は、それらが結合する窒素原子と共に結合し、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルシクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル複素環、ハロ、C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキル NR<sup>6</sup> R<sup>6'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NSO<sub>2</sub> C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NSO<sub>2</sub> フェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NSO<sub>2</sub> アリール、- C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、及び - C(O)OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を任意に含む 5 ~ 7 員非芳香族窒素含有複素環を形成することができ、

L<sub>2</sub> は、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、フェニル、アリール、C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキルアリール、複素環、ヘテロアリール、C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキルヘテロアリール、及び C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキル複素環からなる群から選択される二価のリンカーであり、

各 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルヘテロアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルシクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> C(O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、CONR<sup>6</sup> R<sup>6'</sup>、SO<sub>2</sub> R<sup>6</sup>、複素環、及び C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル複素環からなる群から独立して選択され、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、又は複素環基、或いはそれらのサブグループの各々は、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル、フェニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、- OC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ハロアルキル、及びアルキルアリールから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換され、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> が、それらが結

10

20

30

40

50



合する窒素原子と共に任意に結合し、任意に置換される 5 ~ 7 員窒素含有複素環を形成してもよく、又は、 $R^4$ 及び $R^5$ のいずれか又は両方は、 $NR^4R^5$ の窒素原子に対する、  
、又は 位において $L_2$ と任意に結合して 5 ~ 7 員窒素含有複素環を形成してもよく、各窒素含有複素環が、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルシクロアルキル、ハロ、 $(CH_2)_nNSO_2C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_nNSO_2$ フェニル、 $-C(O)C_1 - C_4$ アルキル又は $-C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、及び $C_0 - C_4$ アルキル $NR^6R^{6'}$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を任意に有し、

$R^6$ 及び $R^{6'}$ は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、フェニル、アリール、 $C_1 - C_4$ アルキルアリール、又は $C_1 - C_4$ アルキルシクロアルキルからなる群から独立して選択され、又は、  
 $R^6$ 及び $R^{6'}$ は結合して任意に置換される 5 ~ 7 員窒素含有複素環を形成し、

$m$ は、1 ~ 4 の整数であり、 $n$ は、0 ~ 4 の整数である。

【0017】

また、本発明は、式 I の化合物を含む医薬組成物に関する。

【0018】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、肥満症及び関連疾患の治療において使用できるように適応させることができる。

【0019】

また、本発明は、肥満症を治療、予防、又は改善する必要がある患者における、前記肥満症を治療、予防、又は改善する方法であって、前記治療、予防、又は改善が、治療上有効量の式 I の化合物を前記患者に投与することを含む方法に関する。

【0020】

また、本発明は、肥満症を治療、予防、又は改善する必要がある患者における、前記肥満症を治療、予防、又は改善する方法であって、前記治療、予防、又は改善が、治療上有効量の式 I の化合物を担体と共に前記患者に投与することを含む方法に関する。

【0021】

また、本発明は、メラニン濃縮ホルモンによって引き起こされる、又は悪化させられる疾患を治療するために、MCH受容体にMCHの結合をアンタゴナイズする方法にも関する。

【0022】

本発明は、肥満症を導く体重増加を治療、予防、又は改善するための式 I の化合物の使用を提供する。

【0023】

本発明は、食欲抑制剤及び / 又は体重減量薬としての式 I の化合物の使用を提供する。

【0024】

本発明は、肥満症治療及び関連疾患の治療用医薬を製造するための式 I の化合物の使用に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

本願明細書に開示され、及び / 又は請求される本発明の目的のために下記のように用語を定義する。

【0026】

通常、当業者であれば、原子価は、全ての安定分子のために保護されなければならないことを承知している。従って、特に明記されない限り、水素原子は、式 I を含む全ての構造体の原子価を満たすことを必要とし、また、それを利用できる必然的な含意は、当業者の一般知識に帰属する。

【0027】

本願明細書に記載の化合物の記述に使用される一般用語は通常の意味を有する。例えば、「 $C_{1-8}$ アルキル」、又は「 $(C_1 - C_8)$ アルキル」或いは「 $C_1 - C_8$ アルキル」という用語は、直鎖状又は分岐状の脂肪鎖の 1 ~ 8 個の炭素原子を意味し、限定されないが、メ

10

20

30

40

50

チル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、ペンチル等が含まれる。特に明記しない限り、用語「アルキル」は、 $C_1 - C_8$ アルキルを意味する。同様に、用語「 $C_0 - C_8$ アルキル」はアルキル基を意味し、用語 $C_0$ が適用される場合、アルキル基は存在せず、残りの基は基質に直接結合する。例えば、基- $C_0 - C_8$ アルキル $CONR^{10}R^{11}$ は、 $C_0$ が適用される場合、基- $C_0 - C_8$ アルキル $CONR^{10}R^{11}$ は、 $-CONR^{10}R^{11}$ となる。

#### 【0028】

また、本発明は、 $C_1 - C_6$ アルキル或いは $C_2 - C_6$ アルケニル、又は類語が、指定されたアルキル或いはアルケニル、又は類語を包含することを意図し、それらは、キラル的、部位的、又は立体異性的であり得る。このようなキラル的、部位的、又は立体異性的群もまた、本発明の目的でもある。

10

#### 【0029】

本願明細書で用いられる「シクロアルキル」又は「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」という用語は、3～8個の炭素原子を有し、二重結合を有していない環式炭化水素のラジカル又は基を意味する。 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基の例は限定されるものではないが、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、シクロオクチルを包含する。

#### 【0030】

本願明細書で用いられる「 $C_3 - C_8$ シクロアルケニル」という用語は、3～8個の炭素原子、及び1～3個の二重結合を有する環式炭化水素のラジカル又は基を意味する。 $C_3 - C_8$ シクロアルケニルの具体例は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルを含む。

20

#### 【0031】

「ハロ」という用語はハロゲンを含むヨード、クロロ、ブロモ、及びフルオロを意味する。

#### 【0032】

「 $C_1 - C_4$ ハロアルキル」という用語は、可能なかつ適切である限り、1、2、又は3個のハロゲン原子で置換された $C_1 - C_4$ アルキル基を意味する。 $C_1 - C_4$ ハロアルキルの例には、限定されないが、トリフルオロメチル、クロロエチル、及び2-クロロプロピルが含まれる。「 $C_1 - C_8$ ハロアルキル」基は、8個以下のハロ原子、好ましくは1～3ハロ原子で置換された $C_1 - C_4$ アルキル部分である。

30

#### 【0033】

「 $C_1 - C_8$ アルコキシ」基は、オキシ結合によって結合される $C_1 - C_8$ アルキル部分である。アルコキシ基の具体例には、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ及びヘキシルオキシが含まれる。

#### 【0034】

用語「 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ」、「 $C_1 - C_8$ ハロアルキルオキシ」、「ハロゲン化された $C_1 - C_8$ アルコキシ」等は、1個以上の炭素原子を有する基においてハロゲン置換基を有するアルコキシ基を意味する。この用語は、例えば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ハロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシを含む基を包含し、示された炭素原子を有する基を含む。

40

#### 【0035】

本願明細書で使用される「環式」という用語は、置換又は非置換の芳香族及び非芳香族、炭素環式又は複素環の構造体を意味する。また、環基は、単環式、二環式、又は多環式でもよい。芳香族化合物には、例えば、フェニル、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ナフチル、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4, -チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、

50

ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、及びヘキサメチレンイミンが含まれる。本願明細書で用いられる環基の範囲における二環式の基の例には、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフチル、イソキノリン、キノリン、及びインドリルが含まれ、各々が任意に置換されてもよい。環基における任意の置換基には、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、モノ、又はジアルキルアミン、カルボキサミド、フェニル、アリール、アルキル複素環、複素環、及びオキソから独立して選択される1～3個の基が含まれる。

10

#### 【0036】

用語「非芳香族複素環」は、当該分野において周知であり、及び/又は有機化学及び合成の技術に関連する標準対照テキスト又は文献参考文献を参照することによって、最小限の参照によって確認することができる。標準対照テキストの例は、本願明細書において開示される。

#### 【0037】

本願明細書で使用される「アルキルシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基が置換されるアルキル基を意味する。アルキルシクロアルキル基の例は、メチルシクロプロピル、メチルシクロヘキシル、メチルシクロヘプチル、エチルシクロプロピル等である。アルキルシクロアルキル基は、独立して $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリール、ハロ、アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、ハロアルキル、カルボキシアルキル、カルボキサミド、アルコキシ、及びパーフルオロアルコキシから選択される1～5個の基で任意に置換されてもよい。

20

#### 【0038】

本願明細書で用いられる「任意に置換される」という用語は、明記されない限り、1～5個の任意に置換される基を意味し、好ましくは、対象とする基、サブグループ、又は置換基におけるハロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、フェニル、ベンジル、アリール、 $-O$ アリール、トリアゾリル、テトラゾリル、4,5-ジヒドロチアゾリル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-(CH_2)_nNR^6R^{6'}$ 、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ、ハロ、 $(CH_2)_nCOR^6$ 、 $(CH_2)_nNR^6SO_2R^{6'}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^6R^{6'}$ 、複素環、及び $C_1 - C_8$ アルキル複素環から独立して選択される1～2個の基を意味する。

30

#### 【0039】

「複素環」又は「複素環式」という用語は、安定性のある、飽和、部分的に不飽和、完全に不飽和、若しくは芳香族の4、5、6、又は7員環を表し、前記環は、独立して、硫黄、酸素、及び窒素からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を有する。複素環は、安定な構造をもたらす任意の位置に結合させてもよい。代表的な複素環には、1,3-ジオキサラン、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソキサゾール、モルホリン、オキサジアゾール、オキサゾール、オキサゾリジンジオン、オキサゾリドン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、及びトリアゾールが含まれる。

40

#### 【0040】

本発明による複素環基は、限定されないが、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、フェニル、ベンジル、トリアゾリル、テトラゾリル、4,5-ジヒドロチアゾリル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $COR^7$ 、 $CONR^7R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NR^7R^7$ 、 $NR^7COR^7$ 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 $OCOR^8$ 、 $OCO_2R^7$ 、 $OC$

50

$\text{ONR}^7\text{R}^7$ 、 $\text{SR}^7$ 、 $\text{SOR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 及び $\text{SO}_2(\text{NR}^7\text{R}^7)$ から独立して選択される1～3個、好ましくは1又は2個の基で更に任意に置換され、式中、 $\text{R}^8$ は、各々独立してH、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル、フェニル又はベンジル及び $\text{R}^8$ は各々 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル、フェニル又はベンジルである。

【0041】

本願明細書で用いられる「オキシ」という用語は、環の一部又はカルボニル基を形成する鎖である炭素原子に結合される酸素原子を意味する。

【0042】

本願明細書で用いられる「アルキル複素環」という用語は、複素環基で更に置換されたアルキル基をいう。アルキル複素環の例は、限定されるものではないが、2-メチルイミダゾリン、N-メチルモルホリニル、N-メチルピロリル、及び2-メチルインドリルを包含する。

10

【0043】

用語「窒素含有複素環」は、少なくとも1個の窒素を有する複素環を意味し、酸素及び1個以上の硫黄原子の窒素原子を更に任意に有する複素環基を含む。

【0044】

「塩基性基」という用語は、陽子受容体である有機ラジカルを意味する。「塩基性基」という用語は、1個以上の塩基の遊離基を含む有機基を意味する。塩基の遊離基の例は、アミドを除く、アミジノ、グアニジノ、アミノ、ピペリジル、ピリジル等である。

【0045】

20

用語「適当な溶媒」は、反応物質を十分に可溶化して所望の反応を実施する媒質を提供し、進行中の反応に対して不活性である溶媒或いは溶媒の混合物である。

【0046】

本願明細書で用いられる「患者」という用語は、ヒト及び非ヒト動物、例えばコンパニオン動物(イヌ、ネコ等)、並びに家畜動物を含む。家畜動物は、食用生産のために飼育される動物である。家畜動物の例として、雌ウシ、雄ウシ、子ウシ、去勢した子ウシ、ヒツジ、バッファロー、バイソン、ヤギ、及びカモシカのような反芻動物、或いは反芻する動物が挙げられる。家畜動物の他の例には、ブタ及びニワトリ、アヒル、七面鳥、並びにガチョウ等鳥類(家禽)が含まれる。また、家畜動物の更なる他の例には、養殖魚類、貝類及び甲殻類が含まれる。ワニ、スイギュウ、及び走鳥類(例えば、エミュー、レア、又はダチョウ)等の食用生産に使用される珍しい動物も包含される。好ましい治療患者は、ヒトである。

30

【0047】

本願明細書で用いられる「治療」及び「治療する」という用語は、それらが一般的に許容されている意味であり、例えば、病状若しくはその続発症の進行又は重症度を予防、制止、抑制、緩和、改善、遅延、停止、又は逆行させることを含む。

【0048】

「予防」及び「予防する」という用語は、本願明細書において同義的に使用され、式Iの化合物のレシピエントにおいて、本願明細書に記載された任意の病状若しくはこれらの続発症を誘発又は発症する可能性を減少させることを意味する。

40

【0049】

本願明細書で用いられる「有効量」の用語は、本願明細書に記載される疾状又はその有害影響を治療又は予防し、MCHR1受容体をアンタゴナイズさせて本発明の目的を達成するのに十分な式Iの化合物の量を意味する。

【0050】

本願明細書で用いられる「薬理学的に許容できる」の用語は、形容詞として使用され、レシピエントである患者にとって実質的に無害であることを意味する。

【0051】

薬理学的な製剤としての「製剤」という用語は、活性成分(式Iの化合物)と、直接若しくは間接的に2種類以上の任意の成分の結合、錯体形成、若しくは凝集、1種類以上の成

50

分の分離、1種類以上の成分の反応、若しくは他の型の反応或いは相互作用から生じる任意の生成物と、担体を構成する不活性成分とを含む生成物を包含することが意図される。従って、本発明の薬理学的な製剤は、肥満症及び関連疾患の治療及び/又は予防に有用な本発明の化合物及び薬理学的な担体、若しくは式Iの化合物と薬理学的に許容できる共アゴニストとを混合して生成される任意の組成物を包含する。本願明細書で用いられる「肥満症関連疾患」又は「関連疾患」という用語は、肥満状態によって引き起こされる、悪化する、誘発される、又はそれに付随する症状、疾患又は状態を意味する。このような疾患、状態、及び/又は症状症候には、限定されないが、摂食障害(過食、神経性食欲不振等)、糖尿病、糖尿病合併症、糖尿病性網膜症、性/生殖の障害、鬱病、苦悶、及び他の緊張関連障害(例えば心的外傷後ストレス障害)、アルコール乱用を含む物質乱用、及び非薬理学的な依存症(例えばギャンブル、性交、インターネット等)が含まれる。又は、肥満症関連疾患には、癲癇発作、高血圧、脳溢血、うっ血性心不全、就眠障害、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、脳梗塞、高脂血症、高中性脂肪症、高血糖症、及び高リポタンパク血症が含まれる。

10

#### 【0052】

「単位剤形」という用語は、ヒト被験者及び他の非ヒト動物(上記に記載)に対する一体的な用量として適切に物理的に分割した単位を意味し、各単位は、適切な薬理学的な担体と共に所望の治療効果を生ずると計画された既定量の活性物質を含む。

#### 【0053】

本発明の特定の化合物は、酸性の部分(例えばカルボキシ)を含有する。従って、式Iの特定の化合物は、薬理学的な塩基付加塩として存在することができる。このような塩は、アンモニウム、並びにアルカリ及びアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等の無機塩基に由来するもの、並びに脂肪族化合物及び芳香族アミン、脂肪族ジアミン、ヒドロキシアルカミン等の塩基性有機アミンに由来するものを含む。

20

#### 【0054】

本発明の特定の化合物は、塩基の部分(例えばアミノ)を含有する。従って、式Iの特定の化合物は、薬理学的な酸付加塩として存在することができる。

#### 【0055】

薬理学的に許容できる塩類及びそれらを調製するための一般の方法論は、当業者にとって周知である。P. Stahl, et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections及びUse (VCHA/Wiley-VCH, 200); S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977を参照。

30

#### 【0056】

本発明の好ましい化合物

本発明の一定の化合物は、特に興味深く好ましい。以下に幾つかの好ましい化合物の群を列挙する。各々に列挙される基同士を組み合わせ、好ましい化合物のさらなる基を生成してもよいことが理解されるであろう。

#### 【0057】

好ましいAr<sup>1</sup>基

好ましいAr<sup>1</sup>基は、フェニル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、ナフチル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニルから選択され、各々が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロ、フェニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、カルボキサミド、及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>カルボキシアルキルと任意に置換される。より好ましいAr<sup>1</sup>基は、任意に置換されるフェニル、ナフチル、チオフェニル、ピラジニル、ピリジニル、ベンズトリアゾリル、ベンズイミダゾリル、及びインドリルを含む。特に好ましいAr<sup>1</sup>基は、置換されるフェニル、アリール、ヘテロアリール、及び複素環から独立して選択される1-3個の基と置換されるフェニル、チオフェニル、又はピラジニルである。

40

50

## 【0058】

好ましい $L^1$ 基

$L^1$ は、結合又は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、又は $-OC_1 - C_4$ アルキルから選択される二価のリンカーであるのが好ましい。特に好ましくは、結合又は $-OC_1 - C_2$ アルキルとしての $L^1$ である。

## 【0059】

好ましい $L^2$ 基

$L^2$ は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ からなる群から選択され、各々が、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリダジニル、及びピペリジニルを含むアリール又は複素環と任意に置換されるのが好ましい。より好ましくは、 $-CH_2CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2CH_2-$ から選択される $L^2$ 基である。

10

## 【0060】

好ましい $R^1$

好ましくは、 $R^1$ は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、そして $C_1 - C_4$ アルキルシクロアルキルからなる群から独立して選択される。最も好ましくは、 $R^1$ は水素である。

## 【0061】

好ましい $R^2$

好ましくは、 $R^2$ は、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、そして $C_1 - C_4$ アルキルシクロアルキルから独立して選択される。最も好ましくは、各 $R^2$ は、独立して水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_1 - C_4$ アルコキシである。また、最も好ましくは、 $q$ が0又は1である。

20

## 【0062】

好ましい $R^3$ 基

好ましくは、 $R^3$ は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ アルキルシクロアルキル、フェニル、ベンジル、複素環、及び $C_1 - C_4$ アルキル複素環からなる群から選択される。より好ましくは、 $R^3$ は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_3$ アルキルシクロアルキルからなる群から選択される。

## 【0063】

また、及び $R^3$ 及び $L^2$ 基が結合する窒素原子と互いに結合して、2 - ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピペラジニル、ピペリジニル、及びピリミジニルから選択される含窒素非芳香族複素環を形成する $R^3$ 及び $L^2$ 基が好ましい。 $R^3$ 及び $L^2$ が結合して任意に置換されるピロリジニルを形成する化合物が、最も好ましい。

30

## 【0064】

好ましい $R^4$ 及び $R^5$ 基：

好ましい $R^4$ 及び $R^5$ は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリール、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、 $(CH_2)_nNR^6SO_2R^{6'}$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^6$ 、 $(CH_2)_nCONR^6R^{6'}$ 及び $(CH_2)_nC(O)OR^6$ から独立して選択され、前記アルキル、アルケニル、フェニル、及びアリール基が、オキソ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_8$ アルキル、アリール、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $(CH_2)_nC(O)R^6$ 、 $(CH_2)_nCONR^6R^{6'}$ 及び $(CH_2)_nC(O)OR^6$ から独立して選択される1～3個の置換基で任意に置換され、 $n$ は、0又は1である。

40

## 【0065】

また、 $R^4$ 及び $R^5$ 置換基は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、フェニル、アセチル、及びイソキノリニルから独立して選択される。

## 【0066】

更も、 $R^4$ 及び $R^5$ のいずれか又は両方は、窒素原子に対する、 $-$ 、 $-$ 、又は位において $L$ と任意に結合して含窒素5～7員芳香族複素環を形成する化合物が好ましい。

50

## 【 0 0 6 7 】

好ましい  $R^6$  及び  $R^{6'}$  基

好ましい  $R^6$  又は  $R^{6'}$  は、水素、 $C_1 - C_8$  アルキル、フェニル、アリール、アルキルアリール、及び  $C_3 - C_8$  シクロアルキルから独立して選択される。

## 【 0 0 6 8 】

また、 $Ar^1$  はフェニル、ピラジニル、ピリジニル又はチオフェニルであり、 $L_1$  は結合又は  $CH = CH$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  は共に水素であり、 $R^3$  は水素であり、 $L_2$  は結合、エチル、プロピルであり、又は、 $L_2$  は  $R^3$  と結合して、任意に置換される 5 ~ 7 員環非芳香族複素環を形成し、或いは任意に置換される 5 ~ 7 員複素環を形成する  $R^4$  又は  $R^5$  のいずれか又は両方がメチル、エチル、イソプロピル、アセチルから独立して選択され、又は、 $R^4$  及び  $R^5$  が結合して、イソキノリニル、キノリニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピラジニル、ピペラジニル、及びピペリジニルから選択される任意に置換される窒素含有複素環を形成する式 I の化合物も好ましい。

10

## 【 0 0 6 9 】

以下からなる群から選択される本発明の化合物、及びこれらの薬理的に許容できる塩、溶媒和物、鏡像異性体、ジアステレオマー、若しくはそれらのジアステレオマー混合物が、最も好ましい。4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

20

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

2' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 3 - ジエチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド、

30

2' , 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

2' - クロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4' - フルオロ - 2' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

2' , 3' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 [ 2 - (メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル - アミノ) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アミド、

40

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 1 - イソプロピル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 1 - エチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

2' - クロロ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル)

50

- アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、
- 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、
- 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [メチル - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、
- 4 - シクロヘキシル - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、
- N - {2 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 4 - フェノキシ - ベンズアミド、
- 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(3 - ジエチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、
- 4 - シクロヘキシル - N - {2 - [(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、
- 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - {2 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ニコチンアミド、
- 4 - シクロヘキシル - N - {2 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、
- N - {2 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 3 - フェノキシ - ベンズアミド、
- 2' - クロロ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、
- 4 - シクロヘキシルオキシ - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド、
- 4 - シクロヘキシルメトキシ - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド、
- 4 - ブチル - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、
- 4 - シクロヘキシルオキシ - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、
- N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - ニコチンアミド、
- 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - {2 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ニコチンアミド、
- 4 - シクロヘキシルメトキシ - N - {2 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド、
- 2' - クロロ - 4' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、
- 2' 4' - ジメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、
- N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 4 - フェノキシ - ベンズアミド、
- ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、
- 4 - シクロヘキシルメトキシ - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド、
- 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、
- 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [メチル - (2 - モルホリン 4 - イル - エチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、



50

4' - クロロ - 2' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、  
 2' - クロロ - 4' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド、  
 5 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、  
 5 - ( 4 - フルオロ - フェニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、  
 5 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、  
 5 - ( 4 - クロロ - フェニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、  
 5 - p - トリル - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、  
 5 - ( 4 - メトキシ - フェニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、  
 [ 2 , 3' ]ピチオフェニル - 5 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、  
 5 - ( 3 - クロロ - フェニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、  
 5 - ベンゾ[ 1 , 3 ]ジオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、  
 5' - クロロ - [ 2 , 2' ]ピチオフェニル - 5 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド

# 【 0 0 7 0 】

本発明の化合物の製造

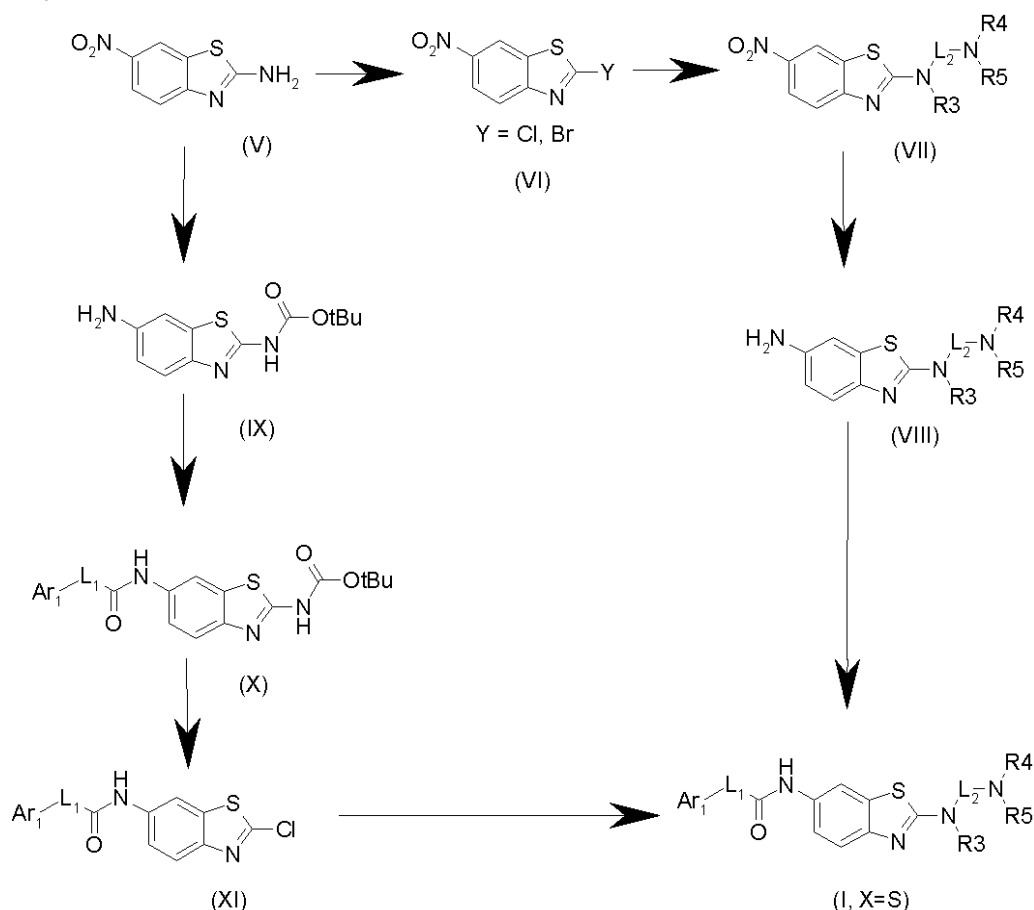
また、式( I , X = S )の抗肥満剤ベンズチアゾールは、当業者に周知の出発化合物から当業者に周知の有機合成方法によって調製される。下記の説明は、本発明の化合物を調製することを所望する当業者にとって有用であると考えられる。好ましい方法には、限定はしないが、以下の方法がある。

# 【 0 0 7 1 】

スキーム 1 には、式( I , X = S )の置換ベンズチアゾールを調製するために、本発明において用いられる一般の方法を記載する。

スキーム 1

## 【化 8】



## 【 0 0 7 2 】

市販の 2 - アミノ - 6 - ニトロベンズチアゾール(V)は、周知のザントマイヤー反応によって、2 - クロロ - 又は 2 - ブロモ - 6 - ニトロベンズチアゾール(VI)に容易に変換される。tert - ブチル亜硝酸塩を用いてアセトニトリルをジアゾ化を行い、次いで塩化銅(II)又は臭化銅(II)で処理することができる。反応を、アセトニトリルの室温から沸点において行ってもよい。好ましくは、反応混合物を 65℃で 1 ~ 16 時間加熱して、反応完了を確実にする。反応及びその誘導は当業者に周知であるが、更なる参照及びガイダンスを "March's Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience Publishers, 2001, p. 935 から得てもよい。

## 【 0 0 7 3 】

市販の又は容易に調製される式 H - N(R<sup>3</sup>) - L<sub>2</sub> - N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>) のアミンで 2 - ハロ - 6 - ニトロベンズチアゾール(VI)を処理して、置換ベンズチアゾール(VII)を得る。最適条件は、室温から溶剤の沸点までの温度において、不活性溶媒(例えばテトラヒドロフラン)の反応を実施することを含む。完全反応を確実にするため、必要に応じ、室温で 1 ~ 16 時間置換反応することがより好ましい。

## 【 0 0 7 4 】

6 - アミノベンズチアゾール(VIII)は、対応するニトロ化合物(VII)の還元によって生成される。数多くの様々な方法が当業者にとって周知であり、読者は R.C. Larock in "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, p. 411. のテキストを参照することができる。必要に応じて、大気圧又は高圧のエタノールのパラジウム(Pd、炭素上 5%)触媒を有する水素化(H<sub>2</sub>)を用いて還元し、完全還元を確実にすることが好ましい。いくつかの例において、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を添加し、テトラヒドロフラン及び水中で、40℃以下の温度において反応を行うことが好ましい。

## 【 0 0 7 5 】

アミン(VIII)を、式 Ar<sup>1</sup> - L<sub>1</sub> - C(=O) - X<sup>2</sup> の適切な置換アミド形成剤で反応

させ、窒素 - アシル化条件において対象とする式 I ( $X = S$ ) の抗肥満剤を生成する。アミド形成剤の  $X^2$  は、 $-OH$  (カルボン酸) 又はハロゲン化物 (ハロゲン化アシル) を含み、好ましくは、塩素又は混合無水物を生成する適切な基を含む。第二アミドを生成する一級アミンの窒素 - アシル化は最古の周知の反応のうちの 1 つであり、窒素アシル化状態は当業者に極めて周知であり、R.C. Larock in Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, p. 972, 979、及び 981 に記載されている。

【0076】

目標化合物 (I,  $X = S$ ) の他の調製を、保護アミン (IX) の中間体を介して行うことができる。N - 保護基は *t* - ブトキシカルボニル (BOC) 又はベンジルオキシカルボニル (CBZ) であることが好ましい。保護基は *t* - ブトキシカルボニルであることがより好ましい。当業者は、*t* - ブトキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニル保護基を導入する好ましい方法を理解し、T.W. Green 及び P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", Wiley-Interscience Publishers, 1991 のガイダンスを参照することができる。

【0077】

(X) を得るアミド形成は、上記の通りに行われる。当業者に周知の手段によって、保護中間体 (X) を対応するアミンに窒素の脱保護し、アミン保護基を除去する。アミン保護基を除去する適当な手段は、保護基の性質次第である。当業者は、特異性の保護基の性質を認識することによって、どの試薬がその除去に好ましいかを認識することができる。例えば、トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (1 / 1) 混合物の保護アミン (X) を溶解して保護基 (BOC) を除去することが好ましい。完全時に溶剤を減圧除去し、更なる生成を行わないで好ましく使用される対応するアミン (対応する塩、すなわちトリフルオロ酢酸塩として) を得る。しかしながら、必要に応じて、当業者に周知の手段 (例えば再結晶) によって、アミンを更に精製することができる。更に、例えば、弱塩基の条件で塩処理し、遊離塩基アミンを調製して非塩の形態を得てもよい。他の保護基のための更なる BOC 脱保護状態及び脱保護状態は、T.W. Green 及び P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", Wiley-Interscience Publishers, 1991, p. 309 に記載されている。ザントマイヤー反応 (上記参照) によって、2 - クロロベンズチアゾール (XI)、アミン置換 (上記参照) によって所望の目標物 (I,  $X = S$ ) を得る。

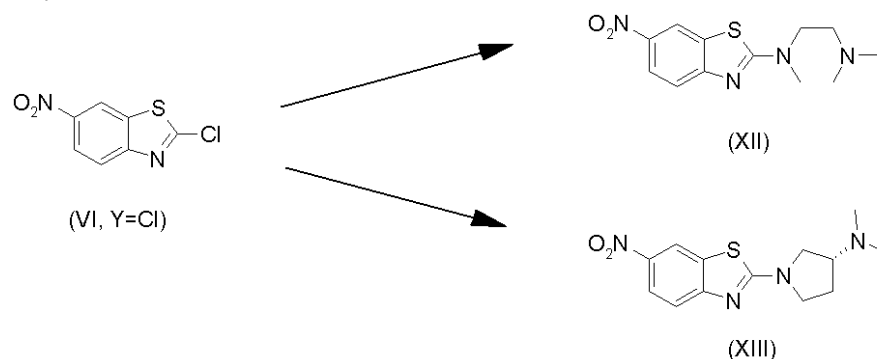
【0078】

スキーム 2 及びスキーム 3 は、この化学の柔軟性を示す。

【0079】

スキーム 2

【化 9】



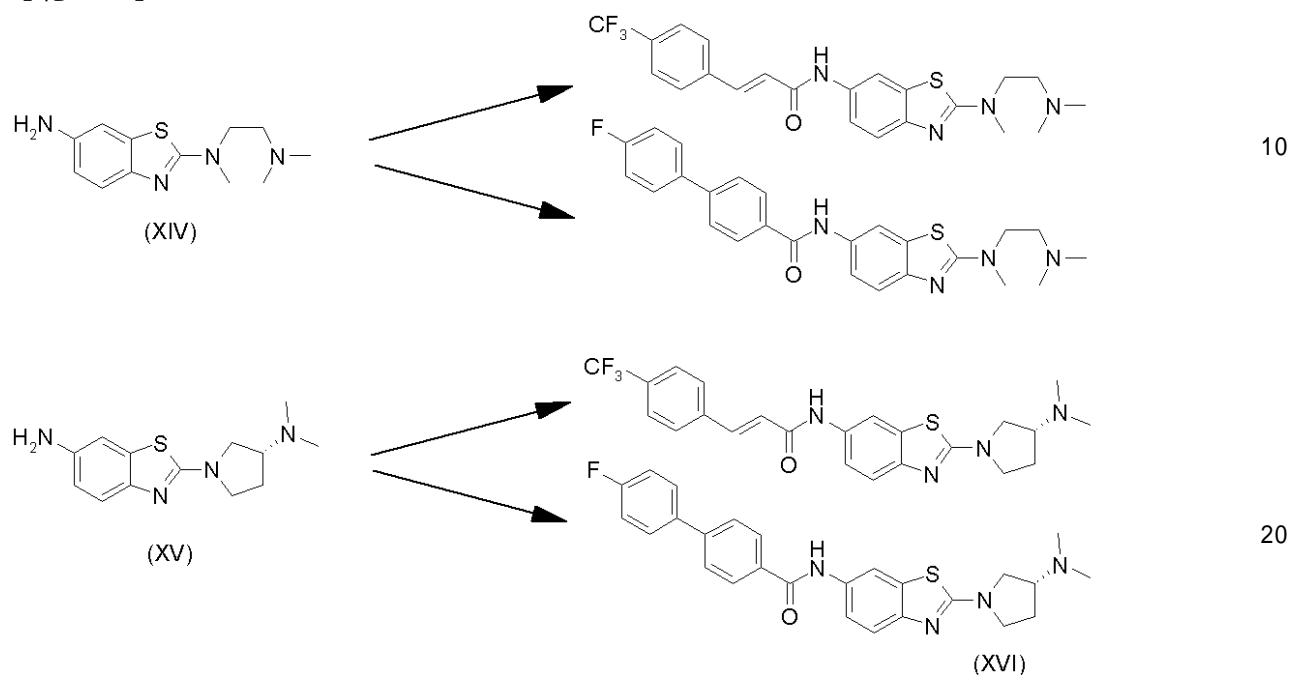
上記で示される様に、例えば、N, N, N' - トリメチルエチルジアミン (Aldrich Chemical 社) 又は (3R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン (TCI America 社) 等の市販又は容易に調製されるアミンで 2 - クロロ - 6 - ニトロベンズチアゾール (VI,  $Y = Cl$ ) の処理によって、置換ベンズチアゾール (XII) 及び (XIII) を各々得る。各々還元したアミン (XIV) 及び (XV) を、例えば、トランス - 4 - (トリフルオロメチル) 桂皮酸 (Aldrich Chemical 社) 又は 4 - (4 - フルオロフェニル) 安息香酸 (Array Biopharma 社) 等の式

$Ar^1 - L_1 - C(=O) - X^2$  (式中  $X^2 = OH$ ) の市販のアミド形成剤の十分に理解された条件においてアシル化してもよく、例えば、示された化合物(XVI)を含む目標化合物等の対象とするベンズチアゾールを生成する。

【0080】

スキーム3

【化10】

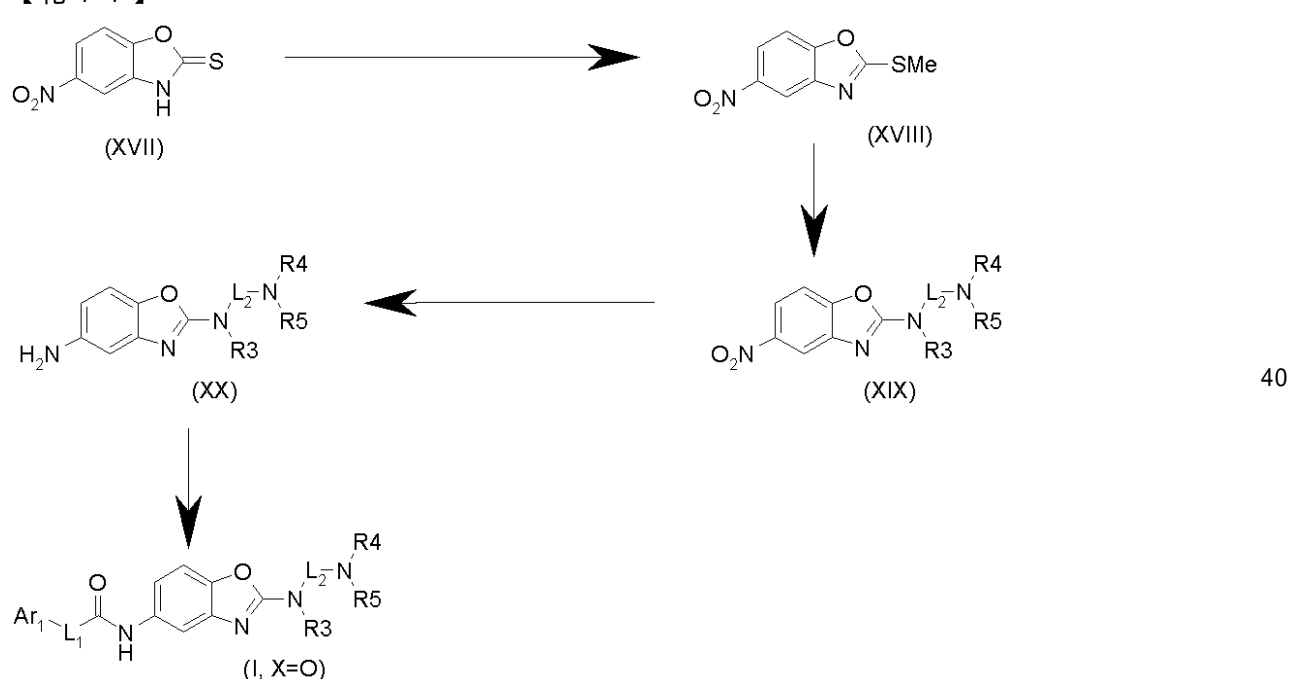


本発明のベンズキサゾール化合物(I、 $X = O$ )を、スキーム4の変形又は有機合成の当業者に周知の他の方法の下で、又は、を用いてスキーム4の操作の後に調製されてもよい。

【0081】

スキーム4

【化11】



スキーム4には、式(I、 $X = O$ )の置換ベンズキサゾールを調製するために用いられる一般の方法を記載する。市販の2-アミノ-4-ニトロフェノールを、R. Lok, et al.

10

20

30

40

50

(Journal of Organic Chemistry, 1996, 61(10), 3289-3297)によって確立されている先例に従ってチオン(XVII)に環化する。許容できる塩基(好ましくは水素化ナトリウム)でチオン(XVII)を処理してチオメチルエーテルを生成し、ヨウ化メチルでクエンチすることによって、適切な離脱基に対する2-位を活性化してもよい。

【0082】

式  $H - N(R^2) - L_2 - N(R^3)(R^4)$  の市販のアミンで後処理して、置換ベンゾキサゾール(XIX)を得る。最適条件は、室温から溶剤の沸点までの温度において、不活性溶媒(例えばトルエン)の反応を実施することを含む。約10 - 20時間又は反応が完了するまで約70 置換反応を行うのが、より好ましい。

【0083】

5-アミノベンゾキサゾール(XX)は、対応するニトロ化合物の還元によって生成される。数多くの様々な方法が当業者にとって周知であり、読者はR.C.Larock in "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, p. 411.のテキストを参照することができる。必要に応じて、大気圧又は高圧のエタノールのパラジウム(Pd、炭素上5%)触媒を有する水素化( $H_2$ )を用いて還元し、完全還元を確実にすることが、好ましい。或いは、エタノールを還流しながら、シクロヘキセンの存在下で  $Pd(OH)_2$  を用いて還元してもよく、手順又は周知の変形例を、当業者によって極めて容易に確認及び/又は実施することができる。

【0084】

アミン(XX)を、式  $Ar^1 - L_1 - C(=O) - X^2$  の試薬を形成する適切に置換させたアミドで反応させ、窒素-アシル化状態によって式(I,  $X=O$ )の対象とする抗肥満剤を生成する。アミド形成剤の  $X^2$  は、 $-OH$  (カルボン酸)又はハロゲン化物(ハロゲン化アシル)を含み、好ましくは、塩素又は混合無水物を生成する適切な基を含む。第二アミドを生成する一級アミンの窒素-アシル化は最も古い周知の反応のうちの1つであり、窒素アシル化状態は当業者に極めて周知であり、R.C. Larock in Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, p. 972, 979、及び981に記載されている。当業者によって、例えば、 $O - (7 - \text{アザベンゾ - トリアゾール - 1 - イル}) - N, N, N', N' - \text{テトラメチルウロニウム六フッ化リン酸}(HATU)$  及び  $O - (\text{ベンゾトリアゾール - 1 - イル}) - N, N, N', N' - \text{テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩}(TBTU)$  等のアミドカップリング試薬を使用して、一級アミン及びカルボン酸からアミドを形成してもよい。或いは、アミン(XX)を、式  $Ar^1 - L_1 - C(=O) - X^2$  (式中  $X^2$  は  $-OMe$  又は  $-OEt$  を含む)のエステルと反応させてもよい。エステルによるアシル化は、不活性溶媒中の  $Al(Me)_3$  (約3当量)を用いて行ってもよい。

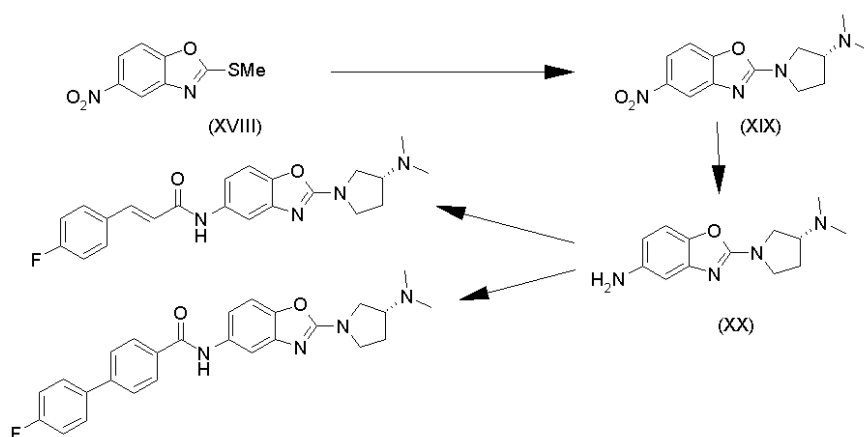
【0085】

スキーム5は、この化学の柔軟性を更に示す。

【0086】

スキーム5

【化12】



10

20

30

40

50

上記で示される様に、例えば(3R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン(TCI America)等の式  $H - N(R^3) - L_2 - N(R^4)(R^5)$  の市販のアミンを有する5 - ニトロ - 2 - チオメチルベンゾオキサゾールを処理して、置換ベンズチアゾール(XXI)を得る。次に還元したアミン(XX)を、例えば、トランス - 4 - (トリフルオロメチル)桂皮酸(Aldrich Chemical社)又は4 - (4 - フルオロフェニル)安息香酸(Array Biopharma社)等の式  $Ar^1 - L_1 - C(=O) - X^2$  (式中  $X^2 = OH$ ) の市販のアミド形成剤の十分に理解された条件においてアシル化してもよく、例えば、示された目標化合物等の対象とするベンズチアゾールを生成する。

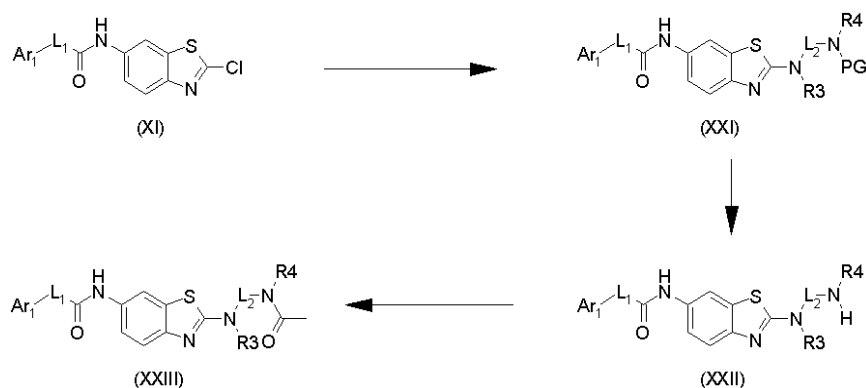
#### 【0087】

スキーム6は、置換基  $R^5$  を反応シーケンスの最終工程として導入する能力を示す。化合物XI(スキーム1)は式  $H - N(R^3) - L_2 - N(R^4)(PG)$  (式中、 $R^5$  は保護基である) の市販のアミンで処理して、置換ベンズチアゾール(XXI)を得てもよい。脱保護して(XXII)を得て、アセチル化によって所望の化合物(XXIII)を得る。スキーム6に記載される反応のための最適条件は、スキーム1 - 5 に記述されたとおりである。

#### 【0088】

スキーム6

#### 【化13】



機能性の論証

#### 【0089】

本発明の化合物が、MCHR1に機能的に結合して阻害する能力を有することを証明するために、結合及び機能的アッセイ法を確立した。これらのアッセイ法に使用される全てのリガンド、放射性リガンド、溶媒、及び試薬は、供与元から市販されているか、又は当業者によって容易に調製することができる。

#### 【0090】

ヒトMCHR1の全長cDNAは、以下のプライマー：センス(5'-GCCACCATGGACCT GGA AGCCTCGCTGC-3')、アンチセンス(5'-TGGTGCCCTGACTTGGAGGTGTGC-3')を使用する標準的なポリメラーゼ連鎖反応法(PCR)法によってヒト成体脳cDNAライブラリー(Edge Biosystems, Cat. 38356)からクローン化した。PCR反応は、5  $\mu$  lの10  $\times$  原液のPCR緩衝液、1  $\mu$  lの10 mM dNTP混合物(最終濃度200  $\mu$  M)、2  $\mu$  lの50 mM Mg(SO<sub>4</sub>)(最終濃度2 mM)、0.5  $\mu$  lの各プライマー(最終濃度0.2  $\mu$  M)の20  $\mu$  M溶液、0.5 ngのDNAを含む5  $\mu$  lの鋳型cDNA、0.5  $\mu$  lのPlatinum Taq High Fidelity DNAポリメラーゼ(Gibco Life Technologies)、及び36  $\mu$  lのH<sub>2</sub>Oを含む最終体積50  $\mu$  lで行った。PCR増幅は、Perkin Elmer 9600サーモサイクラーで行った。94 で90秒間変性、94 25秒間、55 25秒間、及び72 2分間増幅という順序を30回繰り返し、最後に72 10分間で伸長工程を行った。所望のPCR産物(1.1 Kb)をアガロースゲル電気泳動によって確認し、製造業者の説明書に従ってGeneclean(Bio101)によってゲルからバンドを抽出した。抽出後、cDNA断片をpCR2.1-TOPOプラスミド(Invitrogen)にクローン化して、同一性及び配列を確認した。

#### 【0091】

次いで、MCH R 1 を安定に発現する株化細胞を作製するために、挿入断片を p c D N A ( + ) - 3 . 1 - ネオマイシン (Invitrogen) の X b a I 及び N o t I 部位にサブクローニングした。Qiagen Maxi-prep kit (QIAGEN, Inc.) による精製後、F u g e n e 6 (Roche Applied Science) によって、広宿主域の G タンパク質 G 1 5 を予めトランスフェクトした A V 1 2 細胞にプラスミドをトランスフェクトした。トランスフェクト細胞を G 4 1 8 ( 8 0 0  $\mu$  g / m l ) によって 1 0 ~ 1 4 日間選択し、単一コロニーを培養プレートから単離した。蛍光定量的イメージングプレートリーダー (FLIPR, Molecular Devices) で M C H 刺激された C a <sup>2+</sup> トランジェントを測定して、M C H R 1 発現に対する G 4 1 8 耐性コロニーを更に選択した。

#### 【 0 0 9 2 】

通常、各クローンを、1 0 0  $\mu$  l の増殖培地 (ダルベッコ修飾イーグル培地 (DMEM)、5 % ウシ胎児血清、2 m M L - グルタミン、1 0 m M H E P E S、1 m M ピルビン酸ナトリウム、0 . 5 m g / m l ゼオシン、及び 0 . 5 m g / m l ジェネテシン) において、ウェルにつき 6 0 , 0 0 0 細胞で 9 6 ウェルプレートに播種する。3 7 ° で 2 4 時間後、培地を除去して 5 0  $\mu$  l の色素添加緩衝液 ( 2 5 m M H E P E S、分子プローブから 0 . 0 4 % P l u r o n a t e 1 2 7 及び 8  $\mu$  M F l u o 3 両方を含むハンクス液 (HBSS)) と置換する。室温で 6 0 分かけて添加した後、色素添加緩衝液を吸引して、1 0 0  $\mu$  l の H E P E S / H B B S と置換する。プレートを F L I P R に置き、初期リーディングを 1 0 秒間行い、その時点で、2  $\mu$  M M C H ( 1 M 最終) を含む 1 0 0  $\mu$  l の緩衝液を添加し、1 0 5 秒間測定を行う。ウェル毎のクローン細胞数の変化を修正するために、エピネフリンによって誘導される反応に対して M C H 応答を正規化する。

#### 【 0 0 9 3 】

<sup>125</sup> I - M C H 結合アッセイ及び G T P <sup>35</sup> S 機能的結合アッセイを、クローン 4 3 と命名したクローンから単離した膜に使用した。通常、2 0 個のコンフルエントな T 2 2 5 フラスコから、冷却リン酸緩衝食塩水 (PBS) 中で単層を洗浄し、細胞を同一溶液中で搔爬し、細胞ペレットを 3 5 m l の 2 5 0 m M ショ糖、5 0 m M H E P E S、p H 7 . 5、1 m M m g C l <sub>2</sub>、2 4  $\mu$  g / m l D N a s e I、及びプロテアーゼ阻害剤 (調製した 5 0 m l の緩衝液につき 1 Complete (登録商標) タブレット、Roche Diagnostics) に再懸濁して細胞を処理する。或いは、細胞増殖を 2 0 L の攪拌槽バイオリアクターの浮遊培養に適合させて大きな細胞を作製することができる。氷上で 5 分間インキュベーション後、細胞を 2 0 ~ 2 5 ストロークのオーバーヘッドモーター付攪拌機に取り付けられたテフロン / グラスホモジナイザーで粉碎し、ホモジネートを B e c k m a n T y p e 7 0 . 1 T i 回転子において 4 0 , 0 0 0 r p m で遠心した。ペレットを、テフロン / グラスで均質化し、2 5 0 m M のショ糖、5 0 m M H E P E S、p H 7 . 5、1 . 5 m M C a C l <sub>2</sub>、1 m M m g S O <sub>4</sub>、及びプロテアーゼ阻害剤に再懸濁し、約 3 ~ 5 m g / m l (標準としてウシ血清アルブミンを用いた P i e r c e B C A アッセイ法) のタンパク質濃度が得られた。一定量を - 7 0 ° で貯蔵した。

#### 【 0 0 9 4 】

M C H R 1 への化合物の結合は、<sup>125</sup> I - M C H、化合物、及びクローン 4 3 膜を使用する競合結合アッセイ法で評価した。アッセイ法は、9 6 ウェル C o s t a r 3 6 3 2 白色不透明プレートにおいて、2 5 m M H E P E S、p H 7 . 0、1 0 m M C a C l <sub>2</sub>、2 m g / m l ウシ血清アルブミン、0 . 5 % ジメチルスルホキシド (DMSO)、5  $\mu$  g のクローン 4 3 膜、2 0 0 p M <sup>125</sup> I - M C H (N E N)、1 . 0 m g コムギ胚芽凝集素シンチレーション近接アッセイ法ビーズ (W G A - S P A ビーズ、Amersham 社、現在 GE Healthcare 社)、及び段階的用量の試験化合物を含む 2 0 0  $\mu$  l の総容量において簡単に実施される。 $\mu$  M の非ラベル M C H の存在下において非特異的結合を評価する。Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences 社) に密封されるプレートを配置し、1 2 時間後、結合した <sup>125</sup> I - M C H を計数して求める。

#### 【 0 0 9 5 】

I C <sub>50</sub> 値 (<sup>125</sup> I - M C H の特異結合を 5 0 % まで減少させるのに必要な試験化合物濃度

10

20

30

40

50



と定義)は、Excel(登録商標)(Microsoft社)を使用して4種類のパラメーターモデルにおける濃度-反応データ(最大反応、最小反応、ヒル係数、 $IC_{50}$ )をフィッティングして求められる。 $K_i$ 値は、Cheng et al.(Relationship between the inhibition constant( $K_i$ )及びthe concentration of inhibitor which causes 50% inhibition( $IC_{50}$ ) of an enzymatic reaction, Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3108(1973))に記載されているCheng-Prusoff近似値を用いて $IC_{50}$ 値から算出される。 $^{125}I$ -MCHについての $K_d$ は、飽和結合等温式から独立して求められる。例証された化合物は、結合アッセイ条件下で1  $\mu$ M未満の $K_i$ を示した。実証目的のためのため、試料の実測 $K_i$ 値を表1(下記)に具体的に示す。

【0096】

10

【表1】

| 実施例 | 平均 MCHR1 $K_i$ (nM) |
|-----|---------------------|
| 106 | 16.7                |
| 107 | 15.3                |
| 34  | 8.79                |
| 157 | 7.50                |

【0097】

20

MCHで刺激されるクローン43膜に対するGTP- $^{35}S$ の結合を阻害する試験化合物の能力を測定して、MCH活性の機能的な拮抗を評価する。アッセイ法は、Costar 3632白色不透明プレートにおいて、50 mM HEPES、pH 7.4、5 mM MgCl<sub>2</sub>、10  $\mu$ g/ml サポニン、100 mM NaCl、3  $\mu$ M GDP、0.3 nM GTP- $^{35}S$ 、10 nM MCH( $EC_{50}$ とほぼ等しい)、20  $\mu$ g クローン43膜、5.0 mg/ml コムギ胚芽凝集素シンチレーション近接アッセイ法ビーズ(WGA-SPAビーズ、Amersham社、現在GE Healthcare社)、及び段階的用量の試験化合物を含む200  $\mu$ lの総容量において簡単に実施される。プレートを封着し、4で16~18時間放置する。1時間後、プレートを外界温度に平衡化させて、結合したGTP- $^{35}S$ をMicrobeta Trilux(Perkin Elmer Life及びAnalytical Sciences社)において計数して求める。

30

【0098】

$IC_{50}$ 値( $^{125}I$ -MCHの特異結合を50%まで減少させるのに必要な試験化合物濃度と定義)は、Excel(登録商標)(Microsoft社)を使用して4種類のパラメーターモデルにおける濃度-反応データ(最大反応、最小反応、ヒル係数、 $IC_{50}$ )をフィッティングして求められる。シルト解析による競合拮抗性の検証後、Leff及びDougall(Further concerns over Cheng-Prusoff analysis, Trends Pharmacol. Sci. 14: 110-112(1993))に記載されているCheng-Prusoff近似値の修正値を用いて、各アンタゴニストに対する $IC_{50}$ 及びMCHに対する $IC_{50}$ 値(独立して測定)から $K_b$ 値を算出する。

【0099】

例証された化合物は、機能アッセイ条件下で1  $\mu$ M未満の $IC_{50}$ 値を示した。

40

【0100】

in vivoでの有効性を実証するために、体重500-550 gの食餌誘発性の肥満の雄のロングエバンスネズミ(ハーラン、IN)に、本発明の化合物を強制経口投与した。ビヒクルには、水中の1% CMC及び0.25% PSS-80を含有させた。

【0101】

12時間の昼夜逆転した周期(夜10:00/22:00)において温度調節された部屋(24°C)に、動物を個々に収容した。水及び食糧(Teklad 95217, Harlan, WI)は、任意に摂取可能であった。3日間夜が明ける前に、化合物を、日に一度経口投与した。1日の摂食及び体重の変化を3日間測定した。ビヒクルで処理された対照群と比較した場合、10 mg/kgで例証された試験化合物は、3日間の累積体重増加の減少を示した。実証目

50

的のための、対照群と比較し、観察した3日間の累積体重減少のサンプルを表2(下記)に具体的に示す。

【0102】

【表2】

実施例 10 mg/Kgの対照ビヒクルと比較における体重減少量(データはグラム表記)

|     |     |
|-----|-----|
| 106 | 8.4 |
| 107 | 7.1 |
| 34  | 5.8 |
| 157 | 18  |

10

【0103】

有用性

本発明の化合物は、MCHR1結合のアンタゴニストとして、MCHR1受容体が役割を担うことが明らかなヒト及び非ヒト(特にコンパニオン)動物における症状を治療するのに有用である。本発明の化合物が治療又は予防に有用である疾患、障害、若しくは症状は、糖尿病、高血糖症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状血管アテローム性動脈硬化症、脳血管及び末梢動脈の動脈瘤、消化性潰瘍を含む胃腸障害、食道炎、胃炎及び十二指腸炎(H.ピロリ起因性のものを含む)、腸管潰瘍形成(炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、及び直腸炎を含む)、並びに胃腸潰瘍形成、咳、喘息を含む気道の神経原性炎症、鬱病、良性前立腺過形成等の前立腺疾患、過敏性大腸症候群、及び腸運動性を減少させるのに必要とする他の障害、糖尿病性網膜症、神経障害性膀胱機能障害、眼圧の上昇及び緑内障、並びに非特異的下痢ダンピング症候群を含む。本発明の化合物から、MCH活性を阻害して食欲不振作用が得られる。すなわち、本発明の化合物は、食欲抑制剤及び/又は体重減少薬として有用である。

20

【0104】

本発明の化合物は、不安症、心的外傷後ストレス障害、アルコール乱用を含む物質乱用等の他のストレス関連障害、及びギャンブル、性交、インターネット等の非薬理的な中毒症状の治療及び/又は予防するのに使用されてもよい。また、本発明の化合物は、肥満症及び関連疾患の治療、予防及び/又は改善するための他の承認された治療薬と組み合わせて使用されてもよい。この形式において、本発明の化合物は、低用量の併用化合物を潜在的に必要とすることにより認可された併用治療において肯定的な効果を示す一方、副作用を最小限にする。このような併用療法は、個々に、又は併用製剤で送達してもよい。式Iの化合物と併用するのに有用な化合物の例には、体重減量薬(Meridia(商標)、Xenical(商標))、コレステロール減少剤(例えばロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フラバスタチン及びアトルバスタチン)、血糖値制御又は変調剤、神経成長因子作動薬(例えばaxokine)カンナビノイドCB-1アンタゴニスト化合物(例えばrimonabant)等が含まれる。

30

40

【0105】

非ヒト、非コンパニオン動物においては、本発明の化合物は、重量増加の減少、及び/又は飼料利用効率の改善、及び/又は除脂肪体重の増大に有用である。

【0106】

製剤

構造式Iの化合物は、投与の前に1回量の形態で製剤化されることが好ましい。従って、本発明の更に別の実施形態は、式Iの化合物と、好ましくは、当業者に周知の単位剤形、パッケージ、サシェ、バイアル、又は他の実演装置或いは送達装置内の薬理的な担体とを含む薬学理的な製剤である。

50

## 【0107】

本薬理学的な製剤は、新規な式Ⅰの化合物に添加、又は混合して容易に利用できる周知の成分を使用し、公知の手順によって調製される。本発明の製剤を作製にあたって、活性成分(式Ⅰの化合物)を、通常、担体と混合、又は担体によって希釈されるか、或いは液体、タブレット、カプセル、サッシェ、紙、若しくは他の容器の形態でありうる担体内に封入される。担体は、希釈液として有用である場合、活性成分用の媒体、賦形剤、若しくは培地として作用する固体、半固体、又は液状物質であってよい。つまり、上記組成物は、錠剤、丸剤、粉末、小袋、カシエ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ、(固体として、或いは液状媒体中の)エアロゾル、軟ゼラチンカプセル或いは硬ゼラチンカプセル、坐薬、無菌注射液、及び無菌包装粉末の形態であってよい。適切な担体並びに通常及び一般の製剤を調製する手順の例は、最小限の科学的な参照によって当業者に周知である、及び/又は当業者が利用できる。

10

## 【0108】

## 用量

投与される具体的な用量は、各々の状況を囲む特定の状況によって決定される。これらの状況は、投与の経路、レシピエントの病歴、治療される病状又は徴候、それらの重症度、並びにレシピエントの年齢及び性を含む。しかし、投与される治療用量は、関連した状況に照らして医師によって、又は非ヒトレシピエントについては獣医師によって決定されることが理解される。

## 【0109】

20

一般に、式Ⅰの化合物の1日の有効最小量は、約20～200mgである。通常、有効最大量は、約200～2000mgである。正確な用量は、レシピエントの「用量滴定」の医学分野の標準実務に従って、すなわち、低用量の化合物を最初に投与して、所望の治療効果が観察されるまで段階的に増大させて決定してもよい。

## 【0110】

## 投与経路

化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、局所的、静脈内、筋肉内、又は鼻腔内経路を含む種々の経路によって投与してもよい。好ましい投与経路は、経口である。

## 【0111】

## 併用療法

30

式Ⅰの化合物は、式Ⅰの化合物が有用な疾患若しくは症状の治療/予防/抑制又は回復に使用される他の薬剤又は療法と併用してもよい。従って、このような薬剤は、一般に使用される経路及び量によって、式Ⅰの化合物と同時に又は経時的に投与されてもよい。式Ⅰの化合物が1種類以上の他の薬剤と同時に使用される場合、式Ⅰの化合物に加えて、それらの他の薬剤を含む薬理学的な単位剤形が好ましい。従って、本発明の医薬組成物は、式Ⅰの化合物に加えて1種類以上の他の活性成分を含有するものを含む。式Ⅰの化合物と組み合わせることができ(適用する場合)、各又は同一医薬組成物において投与できる他の活性成分の例には、限定されないが、以下が含まれる。(i)グリタゾン(例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、BRL49653等)等のPPAR $\alpha$ アゴニスト、並びに国際公開第97/27857号パンフレット、第97/28115号パンフレット、第97/28137号パンフレット、及び第97/27847号パンフレットに開示された化合物、(ii)ビグアナイド(例えば、メトホルミン及びフェンホルミン)を含むインスリン感作物質

40

(a)インスリン又はインスリン擬態

(b)トルブタミド及びグリピジド等のスルホニル尿素

(c) グルコシターゼ阻害薬(アカルボース等)

(d)以下のコレステロール低下薬

i. HMG-CoAレダクターゼ阻害剤(ロバスタチン、シンバスタチン、及びプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及び他のスタチン)

ii. 隔離剤(コレステラミン、コレステポール、及び架橋されたデキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)

50

i i i . ニコチルアルコールニコチン酸、又はそれらの塩

i v . 増殖因子 - 活性化因子受容体アゴニスト(例えば、フェノフィブリン酸誘導体(ゲムフィブロジル、クロフィブラート、フェノフィブラート、及びベンザフィブラート)

v . コレステロール吸収阻害剤、例えば - シトステロール、及び(アシル Co A : レステロールアシルトランスフェラーゼ)阻害剤、例えばメリナミド

v i . プロブコール

v i i . ビタミン E

v i i i . 甲状腺ホルモン

( f ) 国際公開第97/28149号パンフレットに開示されたもの等の P P A R アゴニスト 10

( g ) 抗肥満症化合物(例えばフェンフラミン、デクスフェンフルアミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、アキソカイン、リモナンバント等)

( h ) 国際公開第97/19682号パンフレット、国際公開第97/20820号パンフレット、国際公開第97/20821号パンフレット、国際公開公報第97/20822号パンフレット、及び国際公開第97/20823号パンフレットに開示したもの等のニューロペプチド Y アンタゴニスト(例えば神経ペプチド Y 5 )等の摂食行動改変剤

( i ) グラクソによる国際公開公97/36579号パンフレットに記載されているもの等の P P A R アゴニスト

( j ) 国際公開第97/10813号パンフレットに記載されているような P P A R アゴニスト

( k ) フルオキセチン及びセルトラリン等のセロトニン再摂取阻害剤 20

( l ) 例えばオランザピン等の抗精神病薬

#### 【実施例】

#### 【 0 1 1 2 】

以下の実施例は、提示又は理解されているスキームに基づいた本発明の化合物又はそれらを単純に改変した化合物を調製する手順及び出願人の能力の例証を示すのみである。実施例は、生成又は得られる化合物の排他性及び網羅性を目的としない。

#### 【 0 1 1 3 】

##### 材料及び方法

溶媒は、化学製品供給業者から購入して使用し、反応は、特に明記しない限り周囲大気で行った。40 mL のバイアルにおいてオービタルシェーカーブロック上で、反応物を攪拌した。質量スペクトルデータを、以下の条件を有するエレクトロスプレー( E S )イオン化を用いたMicromass Platform LCZスペクトロメーター上で得た。LCカラム: Waters X Terra C18 2 . 1 × 5 0 mm 3 . 5 μ m ; 勾配: 3 . 5 ~ 7 . 0 分における 5 - 1 0 0 % ACN/MeOH(50/50) w/0.2% 蟻酸アンモニア、次いで、1 . 0 分間 1 0 0 % で保持; カラム温度: 5 0 + / - 1 0 ; A S テンプ: 大気; 流速: 1 . 0 m l / 分 30

#### 【 0 1 1 4 】

N M R データをVarian400 MHzスペクトロメーターから得て、p p m で出力する。実験全体を通して使用される一般的な略語は、以下の通りである。O - ( 7 - アザベンゾ - トリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム六フッ化リン酸( H A T U )、メタノール( M e O H )、エタノール( E t O H )、ジクロロメタン( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> )、ジイソプロピルエチルアミン( D I E A ) 40

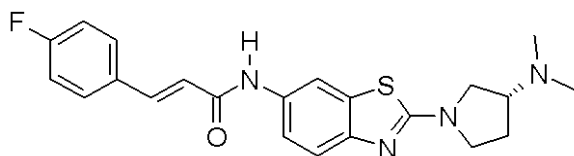
他の略語は、当業者に周知である、又は最小限の参照によって当業者に容易に理解される。

#### 【 0 1 1 5 】

##### 実施例 1

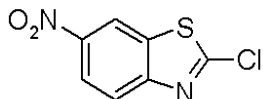
3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - N - [ 2 - ( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アクリルアミド

## 【化 1 4】



## 工程 1 . 2 - クロロ - 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール

## 【化 1 5】

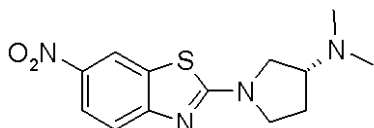


tert - ブチル亜硝酸塩(理論上 9 0 % , 3 5 m L , 2 9 2 m m o l )及び塩化銅( I I )( 3 1 . 7 g , 2 3 6 m m o l )をアセトニトリル( 4 0 0 m L )に加え、 6 5 の窒素下において 1 時間温める。 2 - アミノ - 6 - ニトロベンズチアゾール( 4 1 . 7 g , 2 1 4 m m o l )を 1 5 分かけてゆっくり添加する。 6 5 で 3 0 分間攪拌し続ける。室温まで冷却し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、 0 . 1 N 塩酸を添加して生成物を沈殿させる。真空炉において一晚濾過及び乾燥させ、 2 - クロロ - 6 - ニトロベンズチアゾール( 3 5 . 1 g , 7 7 % )を得る。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 9.18 ( d , 1H ,  $J = 2.2$  Hz ) , 8.37 ( dd , 1H ,  $J = 9.0$  , 2.4 Hz ) , 8.18 ( d , 1H ,  $J = 8.8$  Hz )

## 【 0 1 1 6】

工程 2 . 2 - ( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル ) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン

## 【化 1 6】

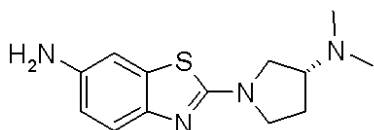


$\text{THF}$  ( 1 0 0 m L )に 2 - クロロ - 6 - ニトロベンズチアゾール( 8 . 4 9 g , 3 9 . 6 m m o l )を懸濁する。( 3 R ) - ( + ) - 3 - ( ジメチルアミノ )ピロリジン( 5 . 2 4 g , 4 5 . 9 m m o l )をゆっくり添加する。反応物を室温で一晩攪拌する。反応物を酢酸エチルで希釈し、次いで水及びブラインで洗浄する。有機部分に真空濃縮し、 $\text{MeOH}$ で得られた残渣を練和して標記化合物( 4 . 9 4 g , 4 3 % )を得る。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 8.81 ( d , 1H ,  $J = 2.2$  Hz ) , 8.14 ( dd , 1H ,  $J = 9.0$  , 2.4 Hz ) , 7.52 ( d , 1H ,  $J = 8.8$  Hz ) , 4.00-3.43 ( m , 3H ) , 3.30 ( m , 1H ) , 2.91 ( m , 1H ) , 2.20-2.15 ( m , 7H ) , 1.93 ( m , 1H )

## 【 0 1 1 7】

工程 3 . 2 - ( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル ) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン

## 【化 1 7】



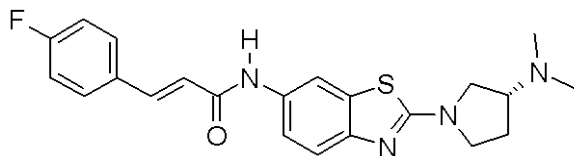
$\text{EtOH}$  ( 5 0 0 m L )において、 2 - ( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル ) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン( 1 2 . 1 1 g , 4 1 . 4 m m o l )及び炭素上の 5 % パラジウム( 1 2 . 1 g )を混合する。 $\text{Parr}$  攪拌器において、 6 0 p s i の水素、室温で 1 8 時間攪拌する。濾紙を用いて反応混合物を濾過し、濾液に真空濃縮して粗標記化合物( 8 . 5 0 g , 7 8 % )を得る。粗生成物をそのまま用いた。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.39 ( d , 1H ,  $J = 8.8$  Hz ) , 6.95 ( d , 1H ,  $J = 2.6$  Hz ) , 6.69 ( dd , 1H ,  $J = 8.6$  , 2.4 Hz ) , 3.83 ( dd , 1H ,  $J = 9.7$  , 7.0 Hz ) , 3.70 ( m , 1H ) , 3.53 ( m , 1H ) , 3.43 ( m , 1H ) ,

2.95 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)

【0118】

工程4: 3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-アクリルアミド

【化18】



10

方法A:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.0 mL) に、4-フルオロ桂皮酸 (304 mg, 1.83 mmol)、HATU (701 mg, 1.84 mmol)、及び 2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン (400 mg, 1.52 mmol) を加える。DIEA (900  $\mu\text{L}$ , 5.17 mmol) を添加し、室温で一晩撹拌する。シリカゲルに反応混合物を吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の MeOH の勾配 (10 - 20 %) で溶離して精製し、標記化合物 (278 mg, 45 %) を得る。質量スペクトル (m/e): 411.0 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.28 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 9.7, 7.2 Hz), 3.62 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.28-2.22 (m, 7H), 1.94 (m, 1H)

20

【0119】

方法B: 40 mL のバイアルに、1.8 ~ 2.3 g ジイソプロピルアミン、ポリマー結合 (100 - 200 メッシュ, 架橋度 1 %, Aldrich) を量り取る。2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン (0.206 M の保存溶液から 3.0 mL, 0.618 mmol)、HATU (0.201 M の保存溶液から 4.0 mL, 0.804 mmol)、及び 4-フルオロ桂皮酸 (0.107 g, 0.644 mmol) を添加し、一晩撹拌する。40 mL のバイアルに濾過し、DMF (25 mL) ですすぐ。PS-SO<sub>3</sub>H 樹脂を添加し、濾液を 1 時間撹拌する。溶剤を濾過して除去し、THF/MeOH/THF/MeOH (各 5 mL) で樹脂を洗浄し、樹脂を 40 mL のバイアルへ移す。エタノール (15 mL) に 2 N アンモニアを添加し、1 時間撹拌する。樹脂を濾過して除去し、真空濃縮する。シリカゲルに粗混合物を吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 10 - 20 % MeOH の勾配で溶離して精製し、標記化合物 (29 mg, 11 %) を得る。質量スペクトル (m/e): 411.2 [M+H]<sup>+</sup>, 409.2 [M-H]<sup>-</sup>

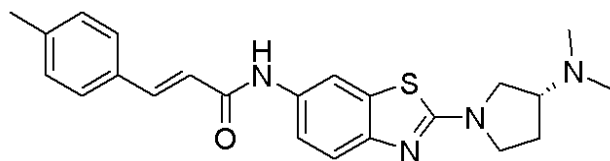
30

【0120】

実施例 2

N-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-3-p-トリル-アクリルアミド

【化19】



40

撹拌しながら、4-メチル桂皮酸 (0.093 g, 0.572 mmol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL)、及び DMF (3 滴) を混合する。塩化オキサリル (0.17 mL, 1.91 mmol) を添加し、混合物を室温で 2.5 時間撹拌する。混合物を真空濃縮し、ヘキサン (ほぼ 10 mL) を添加し、再度真空濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) を添加する。混合物を 40 mL の反応バイアルへ移し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) に 2-(3-ジメチルアミノ

50

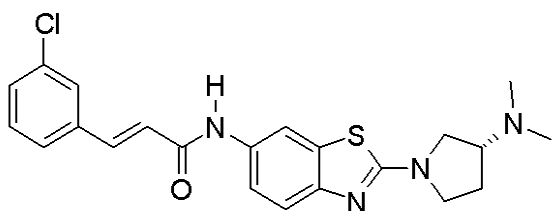
- ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン(0.100 g, 0.381 mmol)(実施例 1、工程 3)の溶液を添加する。反応バイアルを室温で 1 時間搅拌する。反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) で希釈し、1.0 M NaOH 水溶液(50 mL)で洗浄し、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(12 g カラム, 10 - 20 % MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 16 分間)を使用して精製し、黄色固体の標記化合物(96 mg, 62%)を得る。質量スペクトル(m/e): 407.3 [M+1], 405.2 [M-1]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.33 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.13-7.19 (m, 3H), 6.51 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 3.82 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.71 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.53 (m, 1H), 3.39 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.89 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)

【0121】

#### 実施例 3

3 - (3 - クロロ - フェニル) - N - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アクリルアミド

【化 20】



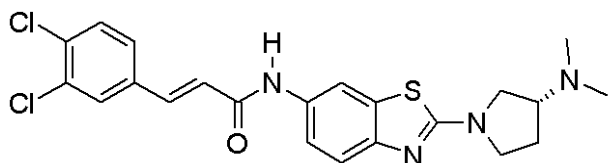
搅拌しながら、3 - クロロ桂皮酸(0.104 g, 0.572 mmol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13 mL)、及び DMF (3 滴)を混合する。塩化オキサリル(0.17 mL, 1.91 mmol)を添加して、混合物を室温で 2.5 時間搅拌する。混合物を真空濃縮し、ヘキサン(ほぼ 10 mL)を添加し、再度真空濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL)を添加する。混合物を 40 mL の反応バイアルへ移し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL)に 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン(0.100 g, 0.381 mmol)(実施例 1、工程 3)の混合物を添加する。反応バイアルを室温で 1 時間搅拌する。反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL)で希釈し、1.0 M NaOH (水溶液)(4 x 25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(12 g カラム, 10 - 20 % MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )を使用して残渣を精製し、黄色固体の標記化合物(80 mg, 49%)を得る。質量スペクトル(m/e): 427.2 [M+1], 425.2 [M-1]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )でスパイク): 8.28 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 3.78 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 3.50 (m, 1H), 3.36 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 2.88 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.23 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)

【0122】

#### 実施例 4

3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アクリルアミド

【化 21】



搅拌しながら 3, 4 - ジクロロ桂皮酸(0.083 g, 0.381 mmol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL)、及び DMF (3 滴の菌核病)を混合する。塩化オキサリル(0.10 mL, 1.14 mmol)を添加して、混合物を室温で 3 時間搅拌する。混合物を真空濃縮し

、ヘキサン(ほぼ10 mL)を添加し、再度真空濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.0 mL)を添加する。混合物を40 mLの反応バイアルへ移し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.0 mL)に2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン(0.100 g, 0.381 mmol)(実施例1、工程3)の混合物を添加する。反応バイアルを室温で一晩攪拌する。反応混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mL)で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (水溶液)( $2 \times 25$  mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(12 g カラム, 45 分かけて5-15%  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ )を使用して残渣を精製し、黄色の残渣を得る。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mL)で希釈し、1 M  $\text{NaOH}$ (25 mL)で洗浄する。分液漏斗において析出する黄色固体を濾過する。真空内で母液に濃縮し、次いで冷 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で洗浄し、濾過して二次生成物を得る。分液漏斗から沈殿物、次いで二次生成物を混合して標記化合物(57 mg, 32%)を得る。質量スペクトル(m/e): 461.2 [M+1], 459.2 [M-1]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.31 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 7.65 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.46 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.37 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 6.53 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 3.86 (t, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 3.74 (t, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 3.56 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.29 (m, 1H), 2.07 (m, 1H)

10

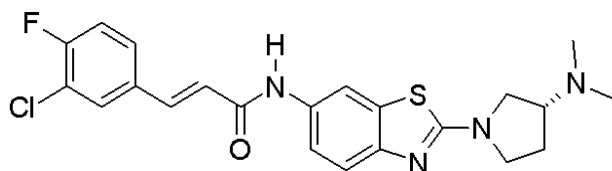
【0123】

実施例5

3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-アクリルアミド

20

【化22】



攪拌しながら、3-クロロ-4-フルオロ桂皮酸(0.0765 g, 0.381 mmol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.0 mL)、及びDMF(3滴)を混合する。塩化オキサリル(0.10 mL, 1.14 mmol)を添加して、混合物を室温で3時間攪拌する。混合物を真空濃縮し、ヘキサン(ほぼ10 mL)を添加し、再度真空濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.0 mL)を添加する。混合物を40 mLの反応バイアルへ移し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.0 mL)に2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン(0.100 g, 0.381 mmol)(実施例1、工程3)の混合物を添加する。反応バイアルを室温で一晩攪拌する。反応混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mL)で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (水溶液)( $2 \times 25$  mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(12 g カラム, 45 分かけて0-10%  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ )を使用して残渣を精製し、黄色の残渣を得る。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に残渣を溶解し、所望の生成物を沈殿させる。濾過し、冷たい $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で洗浄して淡黄色粉体の標記化合物(103 mg, 61%)を得る。質量スペクトル(m/e): 445.3 [M+1]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  (C  $\text{D}_3\text{OD}$ でスパイク)): 8.29 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 7.59 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 7.57 (m, 1H), 7.47 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 7.38 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.13 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.52 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 3.82 (t, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 3.72 (t, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 3.53 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.29 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)

30

40

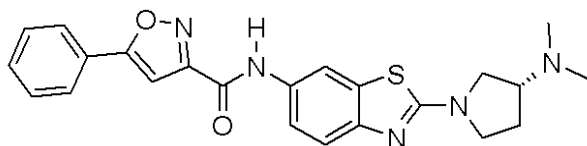
【0124】

実施例6

5-フェニル-イソオキサゾール-3-カルボン酸[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-アミド



## 【化 2 3】



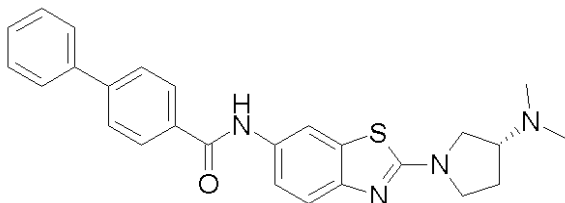
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.0 mL)に溶解した2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン(0.100 g, 0.381 mmol)(実施例1、工程3)を、40 mLの反応バイアルにおいて5-フェニル-イソオキサゾール-3-カルボン酸(0.079 g, 0.419 mmol)、HATU(0.145 g, 0.381 mmol)、及びDIEA(0.20 mL, 1.14 mmol)と混合し、40 で混合物を一晩撹拌する。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 mL)で希釈し、1.0 M NaOH(25 mL)で洗浄してエマルジョンを形成する。エマルジョンが消滅するまで3時間待機し、層を分離し、硫酸ナトリウム上の有機部分を乾燥させる。真空濾過及び真空濃縮して黄色固体として化合物を得る。シリカゲルクロマトグラフィー(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を使用して精製し、黄白色固体の標記化合物(117 mg, 71%)を得る。質量スペクトル(m/e): 434.2 [M+1], 432.2 [M-1] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.76 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.98 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.73 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.64 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.49 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.19 (m, 1H), 1.91 (m, 1H)

## 【0125】

## 実施例7

ビフェニル-4-カルボン酸[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-アミド

## 【化 2 4】



撹拌しながら、4-ビフェニルカルボン酸(0.124 g, 0.623 mmol)、ジクロロメタン(5.0 mL)、及びDMF(3滴)を混合する。塩化オキサリル(0.11 mL, 1.25 mmol)を添加して、混合物を室温で2時間撹拌する。混合物を真空濃縮し、ヘキサン(ほぼ10 mL)を添加し、再度真空濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.0 mL)に再溶解する。混合物を40 mLの反応バイアルへ移し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.0 mL)に2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン(0.109 g, 0.415 mmol)(実施例1、工程3)の混合物を添加する。混合物を室温で一晩撹拌する。反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)(25 mL)で洗浄し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 mL)で水相を抽出する。飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)(2 × 25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(40 g カラム, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を使用して粗生成物を精製し、標記化合物(53 mg, 29%)を得る。質量スペクトル(m/e): 443.4 [M+1], 441.3 [M-1] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.69-8.58 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.50-7.26 (m, 5H), 3.81 (t, 1H, J = 10.4 Hz), 3.72 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.52 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.29 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)

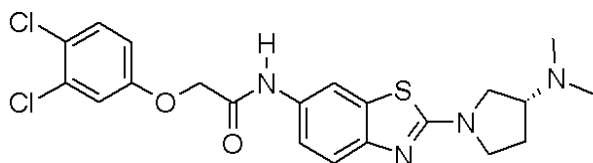
## 【0126】

## 実施例8

2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-N-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-

1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アセトアミド

【化 2 5】



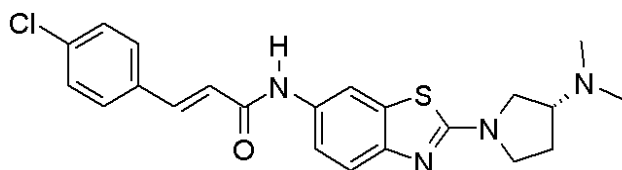
3, 4 - ジクロロフェノキシ酢酸 (135 mg, 0.611 mmol) 及び 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン (162 mg, 0.618 mmol) を使用し、実施例 1、工程 4、方法 B に記載されている手順に従って調製して標記化合物を得る。質量スペクトル(m/e): 465 [M+H], 463 [M-H]

【0127】

実施例 9

3 - (4 - クロロ - フェニル) - N - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アクリルアミド

【化 2 6】



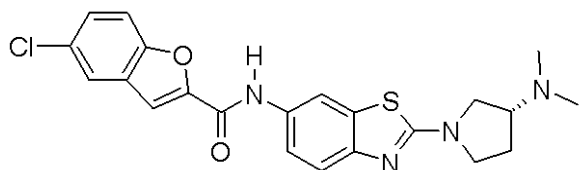
方法 C:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) に 4 - クロロ桂皮酸 (105 mg, 0.575 mmol) を懸濁し、DMF (2 滴) を添加する。塩化オキサリル (250  $\mu\text{L}$ , 2.87 mmol) を添加し、室温で 4 時間攪拌する。ヘキサン (ほぼ 10 mL) を添加し、真空濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) に再溶解する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) 及びピリジン (100  $\mu\text{L}$ ) に 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン (100 mg, 0.382 mmol) (実施例 1、工程 3) の溶液を添加し、室温で 3 時間攪拌する。反応物を酢酸エチルで希釈し、1 N NaOH 及びブラインで洗浄する。シリカゲルに粗生成物を吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の MeOH の勾配 (10 - 20 %) で溶離して精製し、標記化合物 (107 mg, 66 %) を得る。質量スペクトル(m/e): 427.0 [M+H]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.43-7.41 (m, 2H), 6.83 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 9.9, 6.8 Hz), 3.62 (dt, 1H, J = 9.3, 2.3 Hz), 3.62 (td, 1H, J = 13.0, 5.0 Hz), 3.31 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 7H), 1.90 (m, 1H)

【0128】

実施例 10

5 - クロロ - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アミド

【化 2 7】



5 - クロロベンゾフラン - 2 - カルボン酸 (109 mg, 0.554 mmol)、塩化オキサリル (300  $\mu\text{L}$ , 3.43 mmol)、及び 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン (100 mg, 0.381 mmol) を使用し、方法 C (実施例 9) に記載されている手順に従って調製して標記化合物 (73 mg, 43 %) を得る。質量スペクトル(m/e): 441.0 [M+H]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10

10

20

30

40

50

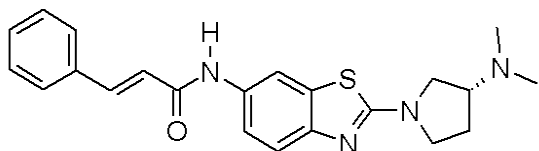
.59 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 9.5, 7.3 Hz), 3.63 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 7H), 1.91 (m, 1H)

【0129】

実施例 11

N-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-3-フェニル-アクリルアミド

【化28】



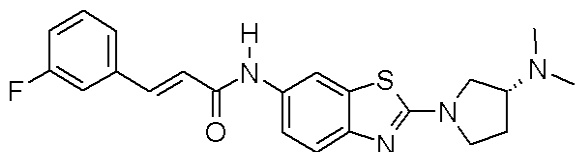
トランス-桂皮酸(96mg, 0.648mmol)及び2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン(162mg, 0.618mmol)を使用し、方法Bに記載されている手順に従って調製して標記化合物(31mg, 13%)を得る。質量スペクトル(m/e): 393.0 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.21 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.48-7.37 (m, 5H), 6.84 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 9.5, 7.0 Hz), 3.61 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 7H), 1.90 (m, 1H)

【0130】

実施例 12

N-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-3-(3-フルオロ-フェニル)-アクリルアミド

【化29】



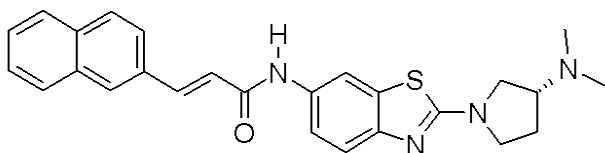
トランス-3-フルオロ桂皮酸(98mg, 0.590mmol)及び2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン(162mg, 0.618mmol)を使用し、方法Bに記載されている手順に従って調製して標記化合物(41mg, 16%)を得る。質量スペクトル(m/e): 411.2 [M+H]<sup>+</sup>, 409.2 [M-H]<sup>-</sup>

【0131】

実施例 13

N-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド

【化30】



3-(2-ナフチル)アクリル酸(69mg, 0.348mmol)、塩化オキサリル(150μL, 1.72mmol)、及び2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)

- ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン (60 mg, 0.229 mmol) を使用し、方法 C (実施例 9) に記載されている手順に従って調製して標記化合物 (97 mg, 96%) を得る。質量スペクトル (m/e): 442.0 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.27 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J=1.3 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 3H), 7.78 (dd, 1H, J=8.5, 1.6 Hz), 7.71 (d, 1H, J=15.6), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, J=15.4 Hz), 3.71 (t, 1H, J=8.1 Hz), 3.62 (t, 1H, J=7.9 Hz), 3.47 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 7H), 1.94-1.86 (m, 1H)

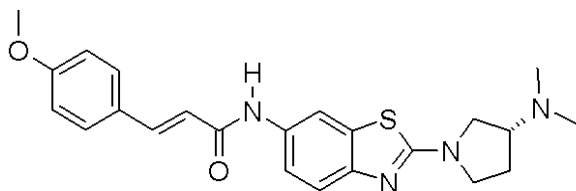
【0132】

#### 実施例 14

N - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - アクリルアミド

10

【化 3 1】



トランス - 4 - メトキシ桂皮酸 (112 mg, 0.629 mmol) 及び 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン (162 mg, 0.618 mmol) を使用し、方法 B に記載されている手順に従って調製して標記化合物 (15 mg, 6%) を得る。質量スペクトル (m/e): 423.3 [M+H]<sup>+</sup>, 421.3 [M-H]<sup>-</sup>

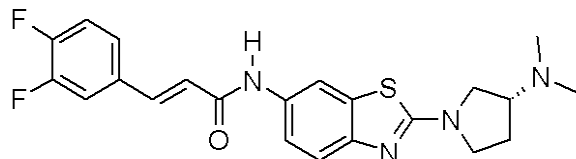
20

【0133】

#### 実施例 15

3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アクリルアミド

【化 3 2】



30

3, 4 - ジフルオロ桂皮酸 (107 mg, 0.581 mmol)、塩化オキサリル (250 µL, 2.87 mmol) 及び 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン (100 mg, 0.382 mmol) を使用し、方法 C (実施例 9) に記載されている手順に従って調製して標記化合物 (126 mg, 77%) を得る。質量スペクトル (m/e): 429.0 [M+H]<sup>+</sup>, 427.0 [M-H]<sup>-</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.23 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.72 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 6.80 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 9.7, 7.0 Hz), 3.61 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H, J = 9.9, 8.1 Hz), 2.88 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 7H), 1.90 (m, 1H)

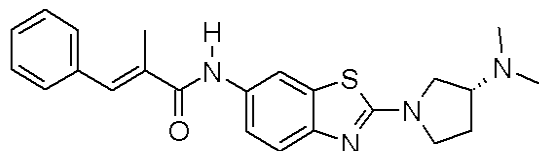
40

【0134】

#### 実施例 16

N - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 2 - メチル - 3 - フェニル - アクリルアミド

## 【化 3 3】



- メチル桂皮酸(99 mg, 0.610 mmol)及び2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン(162 mg, 0.618 mmol)を使用し、方法Bに記載されている手順に従って調製して標記化合物(31 mg, 12%)を得る。質量スペクトル(m/e): 407.3 [M+H], 405.2 [M-H]

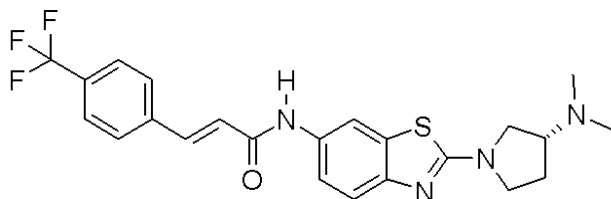
10

## 【0135】

## 実施例 17

N-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリルアミド

## 【化 3 4】



20

方法D: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL)に4-トリフルオロメチル桂皮酸(2.18 g, 10.1 mmol)を懸濁し、DMF(3滴)を添加する。塩化オキサリル(5.0 mL, 28.7 mmol)を添加し、室温で2.5時間撹拌する。ヘキサン(ほぼ10 mL)を添加して塩酸に沈殿させ、真空濃縮し、ジクロロメタン(50 mL)に再溶解する。ほぼ2.5 gのイソプロピルアミン、ポリマーバウンド(100-200メッシュ, 架橋度1%, Aldrich)を含むTHF(15 mL)中の2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イルアミン(200 mg, 0.684 mmol)溶液に、一定量の塩酸(5.0 mL, 1.02 mmol)を添加し、室温で一晩撹拌する。濾過してDMF(5 mL)で洗浄した。ほぼ2 gのPS-SO<sub>3</sub>H樹脂を添加し、室温で30分間撹拌する。濾過し、多量のMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOHで洗浄する。樹脂を40 mLのバイアルへ移して、EtOH(15 mL)中の2Nアンモニアを添加し、1時間室温で撹拌する。濾過する、そして、THF(10 mL)で洗浄し、濾液を真空濃縮して標記化合物(46 mg, 15%)を得る。質量スペクトル(m/e): 461.2 [M+H], 459.2 [M-H] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.64 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.44-7.42 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 9.4, 7.2 Hz), 3.62 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 7H), 1.90 (m, 1H)

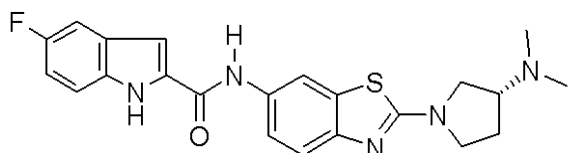
30

## 【0136】

## 実施例 18

5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾチアゾール-6-イル]-アミド

## 【化 3 5】



5-フルオロインドール-2-カルボン酸(110 mg, 0.614 mmol)及び2-

50

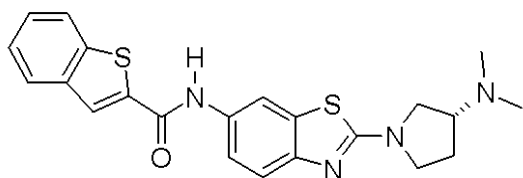
(3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン (162 mg, 0.618 mmol) を使用し、方法 B に記載されている手順に従って調製して標記化合物 (45 mg, 28%) を得る。質量スペクトル (m/e): 424 [M+H], 422 [M-H]

【0137】

#### 実施例 19

ベンゾ[b]チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アミド

【化36】



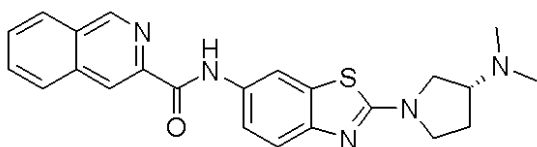
ベンズチオフェン - 2 - カルボン酸 (123 mg, 0.685 mmol)、塩化オキサリル (300 μL, 3.44 mmol)、及び 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン (100 mg, 0.381 mmol) を使用し、方法 C (実施例 9) に記載されている手順に従って調製して標記化合物 (50 mg, 31%) を得る。質量スペクトル (m/e): 423.0 [M+H] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.53 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.06 (dd, 1H, J = 6.5, 1.9 Hz), 8.01 (dd, 1H, J = 6.2, 2.7 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.50-7.43 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 7H), 1.92 (m, 1H)

【0138】

#### 実施例 20

イソキノリン - 3 - カルボン酸 [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アミド

【化37】



イソキノリン - 3 - カルボン酸水和物 (74 mg, 0.427 mmol) 及び 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン (100 mg, 0.381 mmol) を使用し、方法 B に記載されている手順に従って調製して標記化合物 (85 mg, 53%) を得る。質量スペクトル (m/e): 418.0 [M+H] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.91 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.84 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.78 (dd, 1H, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 9.6, 7.1 Hz), 3.63 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 7H), 1.92 (m, 1H)

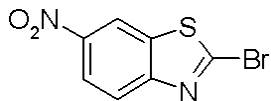
【0139】

#### 実施例 21

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

工程 1 . 2 - ブロモ - 6 - ニトロベンズチアゾール

## 【化 3 8】



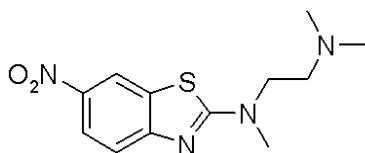
18% HBr(水溶液)(200 mL)及び水(180 mL)に2-アミノ-6-ニトロベンズチアゾール(20.0 g, 102 mmol)を懸濁する。亜硝酸ナトリウム(61.0 g, 884 mmol)をゆっくり添加する。室温で30分攪拌し続ける。濾過し、濾過フラスコを一晩乾燥させて標記化合物(24.6 g, 93%)を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.19 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.36 (dd, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 9.2 Hz)

10

## 【0140】

工程2. N, N, N'-トリメチル-N'-(6-ニトロ-ベンズチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジアミン

## 【化 3 9】



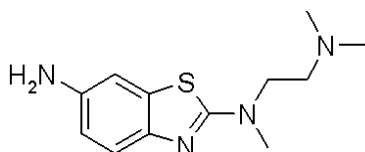
THF(150 mL)に2-ブロモ-6-ニトロベンズチアゾール(5.00 g, 19.3 mmol)を懸濁する。N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン(5.2 g, 40.0 mmol)を添加し、室温で6時間攪拌する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(2x)及びブラインで洗浄し、真空濃縮して粗標記化合物(5.79 mg, 100%)を得る。粗生成物をそのまま用いる。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.50 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.19 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.73 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.33 (s, 6H)

20

## 【0141】

工程3. N<sup>2</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>2</sup>-メチル-ベンズチアゾール-2, 6-ジアミン

## 【化 4 0】



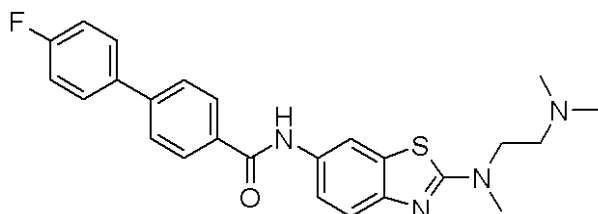
EtOH(200 mL)及びTHF(25 mL)において、N, N, N'-トリメチル-N'-(6-ニトロ-ベンズチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジアミン(5.79 g, 20.6 mmol)及び炭素上の5%パラジウム(5.02 g)を混合する。Parr攪拌器において、60 psiの水素、室温で18時間攪拌する。濾紙を用いて反応混合物を濾過し、EtOH(50 mL)で洗浄し、真空濃縮して粗標記化合物(4.1 g, 80%)を得る。粗生成物をそのまま用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.10 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.52 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 4.80 (br s, 2H), 3.51 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.04 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.18 (s, 6H)

40

## 【0142】

工程4. 4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンズチアゾール-6-イル}-アミド

## 【化 4 1】



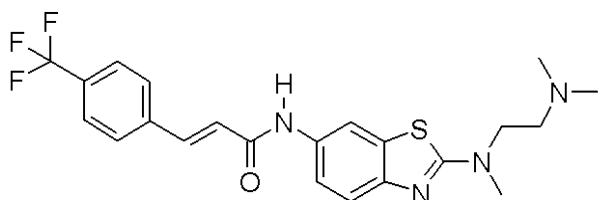
4 - (4 - フルオロフェニル)安息香酸(572 mg, 2.65 mmol)、HATU(1.06 g, 2.79 mmol)、N<sup>2</sup> - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N<sup>2</sup> - メチル - ベンゾチアゾール - 2,6 - ジアミン(500 mg, 2.00 mmol)、DIEA(1.15 mL, 6.60 mmol)、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH(7 - 17%)の勾配によるクロマトグラフィーを使用し、方法Aに記載されている手順に従って調製して標記化合物(535 mg, 60%)を得る。質量スペクトル(m/e):449.0 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.29 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.84-7.78 (m, 4H), 7.57 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.34 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.61 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.14 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.20 (s, 6H)

## 【0143】

## 実施例 2 2

N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド

## 【化 4 2】



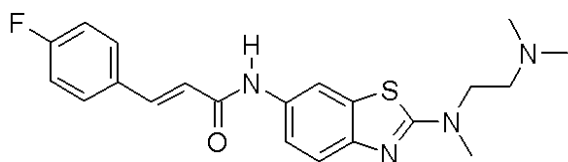
トランス - 4 - トリフルオロメチル桂皮酸(130 mg, 0.601 mmol)、HATU(229 mg, 0.602 mmol)、N<sup>2</sup> - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N<sup>2</sup> - メチル - ベンゾチアゾール - 2,6 - ジアミン(100 mg, 0.400 mmol)、DIEA(260 μL, 1.49 mmol、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH(8 - 20%)勾配によるクロマトグラフィーを使用し、方法Aに記載されている手順に従って調製して標記化合物(38 mg, 21%)を得る。質量スペクトル(m/e):449.0 [M+H]<sup>+</sup>, 447.0 [M-H]<sup>-</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.50 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.87-7.78 (m, 4H), 7.64 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 3.97 (dd, 2H, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.39 (dd, 2H, J = 6.2, 6.2 Hz), 3.13 (s, 3H), 2.85 (s, 6H)

## 【0144】

## 実施例 2 3

N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - アクリルアミド

## 【化 4 3】



4 - フルオロ桂皮酸(100 mg, 0.602 mmol)、HATU(228 mg, 0.600 mmol)、N<sup>2</sup> - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N<sup>2</sup> - メチル - ベンゾチアゾール



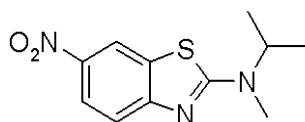
ル - 2 , 6 - ジアミン ( 1 0 0 m g , 0 . 4 0 0 m m o l ) 、 D I E A ( 2 6 0  $\mu$  L , 1 . 4 9 m m o l ) 、 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の  $\text{MeOH}$  ( 8 - 2 0 % ) 勾配によるクロマトグラフィーを使用し、方法 A に記載されている手順に従って調製して標記化合物 ( 1 8 m g , 1 1 % ) を得る。質量スペクトル ( m / e ) : 399.0 [ M + H ]  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 10.38 ( s , 1H ) , 8.30 ( d , 1H , J = 1.8 Hz ) , 7.72-7.66 ( m , 2H ) , 7.57 ( d , 1H , J = 15.8 Hz ) , 7.50 ( dd , 1H , J = 8.8 , 2.2 Hz ) , 7.43 ( d , 1H , J = 8.8 Hz ) , 7.32-7.25 ( m , 2H ) , 6.84 ( d , 1H , J = 15.8 Hz ) , 3.95 ( dd , 2H , J = 6.4 , 6.4 Hz ) , 3.39-3.33 ( m , 2H ) , 3.13 ( s , 3H ) , 2.83 ( s , 6H )

【 0 1 4 5 】

実施例 2 4

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( イソプロピルメチルアミノ ) - ベンゾチアゾール - 6 - イル ] - アミド

工程 1 . イソプロピル - メチル - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - アミン  
【 化 4 4 】

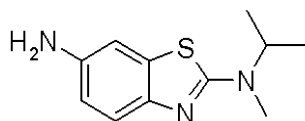


$\text{THF}$  ( 2 0 m L ) に 2 - クロロ - 6 - ニトロベンズチアゾール ( 1 . 4 6 g , 6 . 8 0 m m o l ) を懸濁する。N , N - イソプロピルメチルアミン ( 1 . 5 0 m L , 1 4 . 4 m m o l ) をゆっくり添加する。反応物を室温で一晩攪拌する。酢酸エチルで反応物を希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  ( 水溶液 ) 及びブラインで洗浄し、真空濃縮する。シリカゲルに粗生成物を吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の  $\text{MeOH}$  の勾配 ( 0 - 3 % ) で溶離して精製し、標記化合物 ( 1 . 3 6 g , 8 0 % ) を得る。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 8.79 ( d , 1H , J = 2.2 Hz ) , 8.13 ( dd , 1H , J = 8.8 , 2.6 Hz ) , 7.49 ( d , 1H , J = 8.8 Hz ) , 4.45 ( m , 1H ) , 3.06 ( s , 3H ) , 1.26 ( d , 6H , J = 6.6 Hz )

【 0 1 4 6 】

工程 2 .  $\text{N}^2$  - イソプロピル -  $\text{N}^2$  - メチル - ベンゾチアゾール - 2 , 6 - ジアミン

【 化 4 5 】

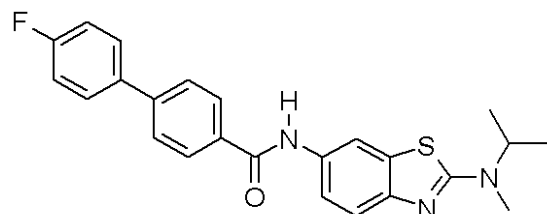


$\text{EtOH}$  ( 5 0 m L ) 及び  $\text{THF}$  ( 2 5 m L ) において、イソプロピル - メチル - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - アミン ( 1 . 3 2 g , 3 . 0 0 m m o l ) 及び炭素上の 5 % パラジウム ( 5 . 0 2 g ) を混合する。6 0 p s i の水素、室温で、P a r r 攪拌器において 7 時間攪拌する。濾紙を用いて濾過し、 $\text{EtOH}$  ( 2 0 m L ) で洗浄し、真空濃縮して標記化合物 ( 1 . 0 4 g , 9 0 % ) を得る。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.36 ( d , 1H , J = 8.4 Hz ) , 6.93 ( d , 1H , J = 2.2 Hz ) , 6.67 ( dd , 1H , J = 8.6 , 2.4 Hz ) , 4.31 ( m , 1H ) , 3.62 ( s , 2H ) , 2.99 ( s , 3H ) , 1.25 ( d , 6H , J = 6.6 Hz )

【 0 1 4 7 】

工程 3 . 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( イソプロピルメチルアミノ ) - ベンゾチアゾール - 6 - イル ] - アミド

【 化 4 6 】



10

20

30

40

50

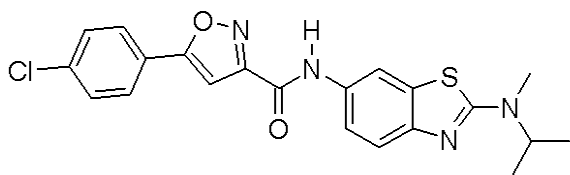
4 - (4 - フルオロフェニル)安息香酸(253 mg, 1.17 mmol)、HATU(451 mg, 1.19 mmol)、N<sup>2</sup>-イソプロピル-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(200 mg, 0.904 mmol)、DIEA(520 μL, 2.99 mmol)、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH(0-5%)勾配によるクロマトグラフィーを使用し、方法Aに記載されている手順に従って調製して標記化合物(196 mg, 52%)を得る。質量スペクトル(m/e):420.0 [M+H]<sup>+</sup>, 418.0 [M-H]<sup>-</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.28 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.85-7.78 (m, 4H), 7.56 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.23 (d, 6H, J = 6.6 Hz)

【0148】

10

#### 実施例 25

5 - (4 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸[2 - (イソプロピルメチルアミノ) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アミド  
【化47】



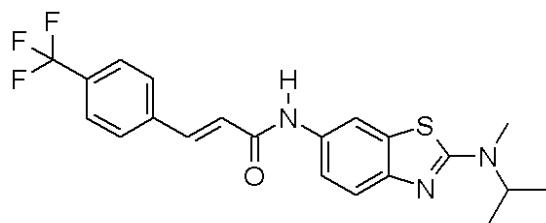
5 - (4 - クロロフェニル)イソオキサゾール - 3 - カルボン酸(39 mg, 0.174 mmol)、塩化オキサリル(300 μL, 3.44 mmol)、及びN<sup>2</sup>-イソプロピル-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(33 mg, 0.149 mmol)を使用し、方法C(実施例9)に記載されている手順に従って調製して標記化合物(23 mg, 36%)を得る。質量スペクトル(m/e):427.0 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.76 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.01 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.34 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.23 (d, 6H, J = 6.6 Hz)

【0149】

#### 実施例 26

N - [2 - (イソプロピルメチルアミノ) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド

【化48】



4 - トリフルオロメチルシナモイルクロリド(526 mg, 2.24 mmol)(実施例17)及びN<sup>2</sup>-イソプロピル-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(332 mg, 1.50 mmol)を使用し、方法D(実施例17)に記載されている手順に従って調製して標記化合物(163 mg, 26%)を得る。質量スペクトル(m/e):4420.2 [M+H]<sup>+</sup>, 418.2 [M-H]<sup>-</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.87-7.78 (m, 4H), 7.64 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 4.32 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.22 (d, 6H, J = 7.0 Hz)

【0150】

#### 実施例 27

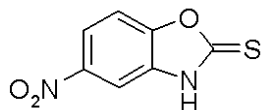
N - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾチアゾール - 5 -

50

イル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド

工程 1 . 5 - ニトロ - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - チオン

【化 4 9】



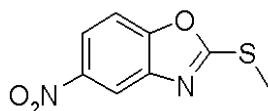
ピリジン (200 mL) において、2 - アミノ - 4 - ニトロフェノール (15.8 g, 102 mmol) 及びキサントゲン酸カリウム (18.2 g, 114 mmol) を混合する。1 時間還流し、次いで室温まで放冷する。反応物を濃 HCl (100 mL) 及び氷に注ぐ。1 N HCl で生成物を濾過して洗浄し、過剰量のピリジンを除去する。真空炉において 50 で 48 時間乾燥させて、標記化合物 (15.9 g, 79%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.18 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.8 Hz)

10

【0151】

工程 2 . 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール

【化 5 0】



20

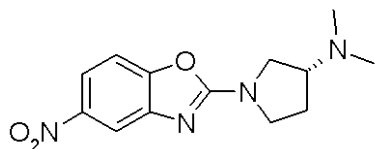
THF (150 mL) に 5 - ニトロ - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - チオン (5.15 g, 26.3 mmol) を懸濁する。5 に氷浴において冷却し、水素化ナトリウム (鋇液中 60% 分散率) (1.7 g, 42.5 mmol) を添加する。5 で 15 分間攪拌する。溶解された滴状ヨウ化メチル (5.0 mL, 80.1 mmol) を THF (30 mL) に 1 時間かけて添加する。室温で 4 時間攪拌した。シリカゲルに反応混合物を吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーを使用してヘキサン中の EtOAc の勾配 (0 - 60%) で溶離して精製し、標記化合物 (4.75 g, 86%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.47 (d, 1H, J=3.1 Hz), 8.24 (dd, 1H, J=9.0, 2.4 Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.8 Hz), 2.81 (s, 3H)

30

【0152】

工程 3 . ジメチル - [1 - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - アミン

【化 5 1】



トルエン (8 mL) に 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール (1.68 g, 7.99 mmol) を懸濁する。(3R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン (1.8 mL) を添加し、70 で一晩加熱する。室温に反応物を放冷し、トルエン (10 mL) によって希釈し、濾過する。トルエン (5 mL) 及びヘキサン (10 mL) で生成物を洗浄する。濾過フラスコを 30 分乾燥させて標記化合物 (1.00 g, 45%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.03 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.81 (dd, 1H, J = 10.1, 7.0 Hz), 3.75 (m, 1H), 3.57 (dt, 1H, J = 10.0, 7.2 Hz), 3.34 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 7H), 1.87 (m, 1H)

40

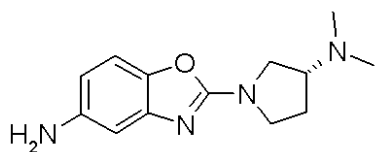
【0153】

工程 4 . 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾオキサゾール - 5

50

- イルアミン

【化 5 2】



酢酸 (20 mL) においてジメチル - [1 - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - イル]アミン(アミン) (1.00 g, 3.62 mmol) 及び FeO (1.98 g, 35.4 mmol) を混合し、40 で 2 時間攪拌する。水 (50 mL) で希釈し、セライト(登録商標)で濾過する。水 (50 mL) で希釈し、セライト(登録商標)で濾過する。濾液を 5 N NaOH をアルカリ化し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ×) で 2 回抽出する。真空濃縮し、標記化合物 (769 mg, 86%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.00 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.70 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.32 (dd, 1H, J=8.4, 2.6 Hz), 3.88 (dd, 1H, J=9.9, 7.1 Hz), 3.81 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.39 (dd, 1H, J=10.1, 8.8 Hz), 2.83 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.21 (m, 1H), 1.93 (m, 1H)

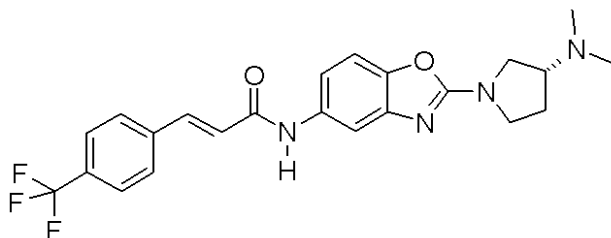
10

【0154】

工程 5 . N - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド

【化 5 3】

20



トランス - 4 - トリフルオロ桂皮酸 (150 mg, 0.694 mmol)、塩化オキサリル (300 μL, 3.43 mmol)、及び 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミン (106 mg, 0.430 mmol) を使用し、方法 C (実施例 9) に記載されている手順に従って調製して標記化合物 (78 mg, 44%) を得る。質量スペクトル (m/e): 445.3 [M+H], 443.3 [M-H] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.26 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 4H), 7.72 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 9.9, 7.0 Hz), 3.71 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 7H), 1.85 (m, 1H)

30

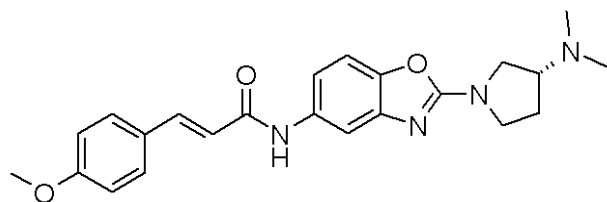
【0155】

実施例 28

N - [2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - アクリルアミド

【化 5 4】

40



4 - メトキシ桂皮酸 (110 mg, 0.617 mmol)、塩化オキサリル (300 μL, 3.43 mmol)、及び 2 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゾオキサゾール - 5 - イルアミン (99 mg, 0.402 mmol) を使用し、方法 C (実施

50

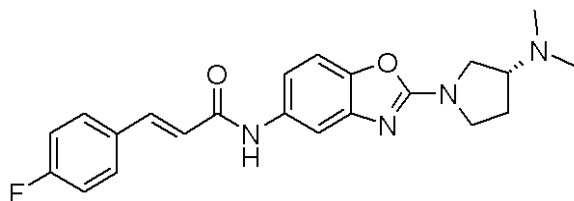
例 9) に記載されている手順に従って調製して標記化合物 (118 mg, 72%) を得る。  
質量スペクトル(m/e): 4407.4 [M+H], 405.3 [M-H]

【0156】

#### 実施例 29

N-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾオキサゾール-5-イル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-アクリルアミド

【化55】



10

4-フルオロ桂皮酸(107 mg, 0.643 mmol)、塩化オキサリル(300  $\mu$ L, 3.43 mmol)、及び2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾオキサゾール-5-イルアミン(97 mg, 0.399 mmol)を使用し、方法C(実施例9)に記載されている手順に従って調製して標記化合物(109 mg, 69%)を得る。  
質量スペクトル(m/e): 395.3 [M+H], 393.3 [M-H]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.68 (m, 1H), 7.53-7.35 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.49 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.24 (m, 1H), 1.96 (m, 1H)

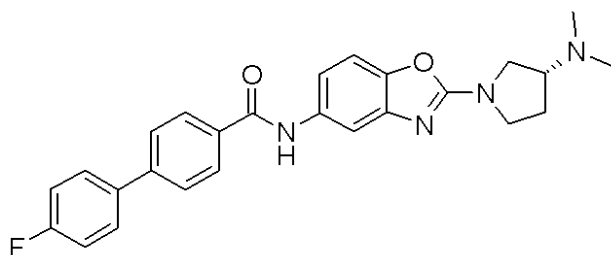
20

【0157】

#### 実施例 30

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾオキサゾール-5-イル]-アミド

【化56】



30

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ において2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾオキサゾール-5-イルアミン(0.100 g, 0.406 mmol)、4-(4-フルオロフェニル)安息香酸(0.073 g, 0.338 mmol)、及びHATU(0.129 g, 0.338 mmol)を混合し、DIEA(0.18 mL, 1.01 mmol)を添加する。シェーカーブロックにおいて、混合物を40℃で72時間攪拌する。反応混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mL)で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (水溶液)(2 x 25 mL)で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。粗生成物を、8% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー(40 g カラム)にかけ、青白色固体の標記化合物(0.116 g, 65%)を得る。質量スペクトル(m/e): 445.3 [M+1], 443.3 [M-1]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.23 (s, 1H), 8.05 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.85-7.79 (m, 4H), 7.75 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.41-7.30 (m, 4H), 3.79 (dd, 1H,  $J = 9.9, 7.1$  Hz), 3.72 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 7H), 1.86 (m, 1H)

40

【0158】

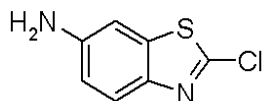
#### 実施例 31

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸(2-{メチル-[3-(メチル-キノリン

50

- 2 - イルアミノ) - プロピル] - アミノ} - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - アミド  
 工程 1 . 2 - クロロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン

【化 5 7】



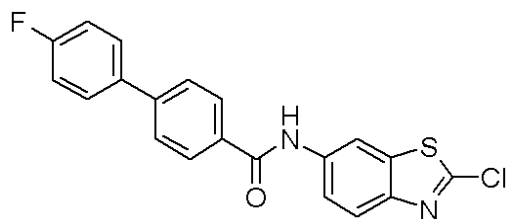
氷酢酸(300 mL)に2 - クロロ - 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール(21.43 g, 99.8 mmol)を懸濁する。元素鉄(12.9 g, 231 mmol)を添加し、40 で5時間攪拌する。セライト(登録商標)で反応混合物を濾過し、真空濃縮し、シリカゲルに吸着させる。残渣を、8% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー[(120 g カラム, 0 - 10% CH<sub>3</sub>OH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、(120 g カラム, 0 - 5% CH<sub>3</sub>OH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)]に2回に分けてかけ、所望の生成物(6.17 g, 33%)を得る。質量スペクトル(m/e):185.0 (M+1)

10

【0159】

工程 2 . 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸(2 - クロロ - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - アミド

【化 5 8】



20

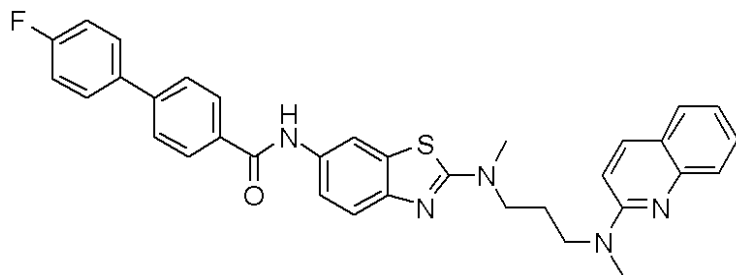
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150 mL)中の4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸(4.9 g, 22.7 mmol)の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル(10 mL, 114.6 mmol)及びDMF(4滴)を添加する。反応混合液は、室温で3時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、n - ヘキサンを添加し、再濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に再溶解する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150 mL)中の2 - クロロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミン(3.31 g, 17.9 mmol)及びピリジン(3.0 mL)の中で混合物に得られた4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - 塩化カルボニル溶液を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈する。反応混合物を1.0 M HClで2回、次いで1.0 M NaOHで1回洗浄する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>において混合物を乾燥させ、真空濃縮し、MeOHで練和し、所望の生成物(6.34 g, 93%)を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.59 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 5H), 7.38-7.31 (m, 2H)

30

【0160】

工程 3 . 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸(2 - {メチル - [3 - (メチル - キノリン - 2 - イルアミノ) - プロピル] - アミノ} - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - アミド

【化 5 9】



40

密封管において、N, N' - ジメチル - N - キノリン - 2 - イル - プロパン - 1, 3 - ジアミン(0.100 g, 0.436 mmol)及び無水トルエン(0.5 mL)の混合物に

50

、4'-クロロ-ビフェニル-4-カルボン酸(2-クロロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-アミド(0.056g, 0.146mmol)を添加する。乾燥窒素で混合物を還元し、管を密閉する。予加熱された(150℃)油浴に管を浸し、1.5時間攪拌する。混合物を室温まで放冷した。混合物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)にかけ、次いで残渣に濃縮する。MeOHで残渣を練和し、所望の生成物(0.046g, 55%)を得る。質量スペクトル(m/e): 576.0 (M+1), 574.0 (M-1) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.28 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 4H), 7.66 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.73 (t, J = 2.4Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H)

10

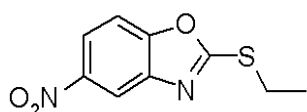
【0161】

実施例32

Rac-4-シクロヘキシル-N-{2-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)メチル]-アミノ}-ベンゾオキサゾール-5-イル}-ベンズアミド

工程1. 2-エチルスルファニル-5-ニトロベンゾオキサゾール

【化60】



20

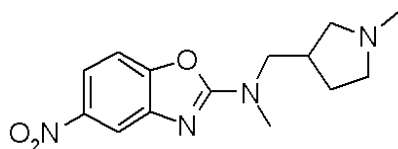
THF(300mL)に5-ニトロ-3H-ベンゾオキサゾール-2-チオン(10.58g, 53.9mmol)を溶解する。氷浴において、混合物を0℃に冷却する。NaH(4.90g, 鉍油中60%分散率)をゆっくり添加する。得られた混合物を0℃で10分間攪拌する。攪拌している混合物にヨードエタン(20.0mL, 0.250mmol)を添加する。混合物を室温に暖め、一夜攪拌した。シリカゲルに反応混合物を吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーを2回(330g, 120gカラム, 10-50%酢酸エチル/n-ヘキサンでどちらも溶離)に分けてかけ、所望の生成物(4.93g, 41%)を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 9.2, 2.6Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 6.8Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

30

【0162】

工程2. Rac-5-メチル-(5-ニトロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)メチル)アミン(アミン)

【化61】



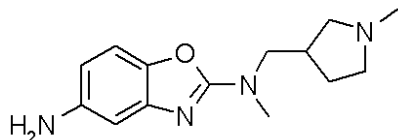
40

反応管において、無水THF(10mL)に2-エチルスルファニル-5-ニトロ-ベンゾオキサゾール(1.78g, 7.95mmol)を溶解し、10秒間容器に窒素を吹き込む。溶液にRac-メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)メチル)アミン(アミン)(1.53g, 11.93mmol)を添加する。容器をすばやく密閉し、予加熱された油浴(80℃)に浸し、24時間攪拌する。反応混合物を真空濃縮し、1.0M NaOH(2×50mL)で洗浄し、濾過し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(120gカラム, MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中2% NH<sub>3</sub>で溶離)にかけて、所望の生成物(0.720g, 31%)を得る。質量スペクトル(m/e): 291.3 (M+1)

【0163】

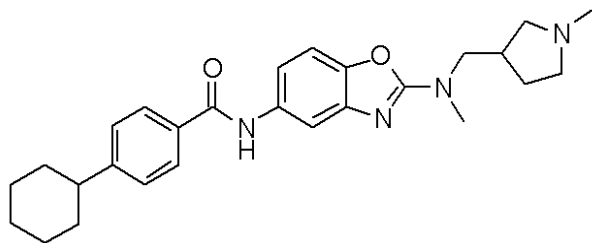
50

工程 3 . R a c - 5 - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン  
【化 6 2】



酢酸 ( 9 0 m L ) に r a c - メチル - ( 5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) アミン ( アミン ) ( 1 . 4 8 g , 5 . 0 9 m m o l ) を溶解し、溶液に F e ( 1 . 4 2 g , 2 5 . 4 m m o l ) を添加する。混合物を 4 0  
で 3 時間攪拌した。セライト ( 登録商標 ) で反応混合物を濾過し、H<sub>2</sub>O / M e O H で洗浄する。真空内で反応混合物に濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 1 2 0 g カラム , M e O H / C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> 中 2 N 1 0 % N H<sub>3</sub> で溶離 ) にかけて、所望の生成物 ( 0 . 9 1 3 g , 6 9 % ) を得る。質量スペクトル ( m / e ) : 261.2 ( M + 1 )  
【 0 1 6 4 】

工程 4 . 4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [ メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - ベンズアミド  
【化 6 3】



r a c - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン ( 0 . 0 4 0 g , 0 . 1 5 4 m m o l ) 、 4 - シクロヘキシル安息香酸 ( 0 . 0 4 7 g , 0 . 2 3 0 m m o l ) 、 H A T U ( 0 . 0 5 8 g , 0 . 1 5 4 m m o l ) 、 ポリスチレン結合したジイソプロピルアミン ( 0 . 3 8 5 g , ロードイング : 2 . 0 ~ 3 . 5 m m o l / g ) 、 及び C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> ( 2 0 m L ) を混合する。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を濾過し、1 : 1 C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> / M e O H でポリスチレン樹脂を洗浄する。混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 1 2 g カラム , M e O H / C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> 中 1 0 % 2 M N H<sub>3</sub> で溶離 ) にかけて、無色の油を得る。その油を C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> に溶解し、ヘキサンを添加した。混合物を濃縮し、高真空乾燥して白色固体の所望の生成物 ( 0 . 0 3 4 g , 5 0 % ) を得た。質量スペクトル ( m / e ) : 447.3 ( M + 1 ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , C D<sub>3</sub>OD ) : 7.89-7.85 ( m , 2H ) , 7.71 ( d , J = 2.0 Hz , 1H ) , 7.39-7.28 ( m , 4H ) , 3.59 ( m , 2H ) , 3.23 ( s , 3H ) , 2.83-2.58 ( m , 6H ) , 2.39 ( s , 3H ) , 2.13-2.01 ( m , 1H ) , 1.94-1.84 ( m , 4H ) , 1.83-1.76 ( m , 1H ) , 1.67-1.57 ( m , 1H ) , 1.57-1.41 ( m , 4H ) , 1.40-1.28 ( m , 1H )

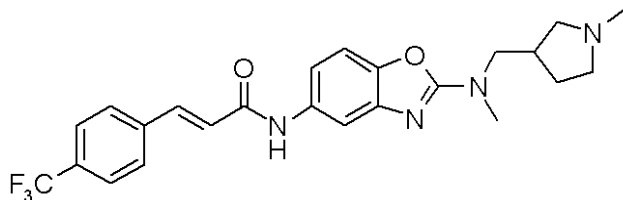
【 0 1 6 5 】

実施例 3 3

R a c - N - { 2 - [ メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アクリルアミド



## 【化 6 4】



rac - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン ( 0 . 0 4 0 g , 0 . 1 5 4 m m o l ) 、 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アクリル酸 ( 0 . 0 5 0 g , 0 . 2 3 0 m m o l ) 、 H A T U ( 0 . 0 5 8 g , 0 . 1 5 4 m m o l ) ポリスチレン結合したジイソプロピルアミン ( 0 . 3 8 5 g , ロードイング : 2 . 0 ~ 3 . 5 m m o l / g ) 、 及び C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 0 m L ) を混合する。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を濾過し、1 : 1 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H でポリスチレン樹脂を洗浄する。混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 1 2 g カラム , M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 1 0 % 2 M N H <sub>3</sub> で溶離 ) にか、黄白色固体 ( 0 . 0 4 0 g , 5 7 % ) を得る。質量スペクトル ( m / e ) : 459.0 ( M + 1 ) , 457.0 ( M - 1 ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) : 7.75 ( d , J = 15.2 Hz , 1H ) , 7.61 ( m , 4H ) , 7.53 ( d , J = 12.4 Hz , 2H ) , 7.37 ( d , J = 8.0 Hz , 1H ) , 7.20 ( d , J = 8.0 Hz , 1H ) , 6.64 ( d , J = 15.6 Hz , 1H ) , 3.62-3.49 ( m , 2H ) , 3.20 ( s , 3H ) , 2.77-2.55 ( m , 4H ) , 2.44-2.37 ( m , 1H ) , 2.38 ( s , 3H ) , 2.09-1.98 ( m , 1H ) , 1.63-1.53 ( m , 1H )

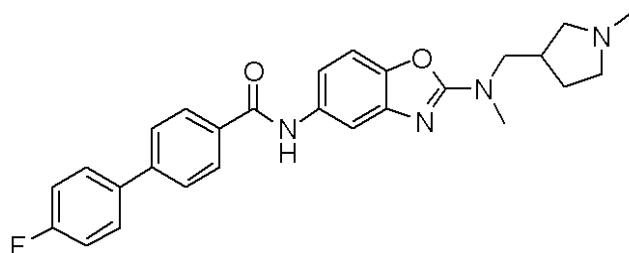
## 【 0 1 6 6 】

## 実施例 3 4

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [ メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド ;

異性体 2

## 【化 6 5】



rac - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン ( 0 . 7 0 0 g , 2 . 6 9 m m o l ) 、 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 ( 0 . 8 7 2 g , 4 . 0 3 m m o l ) 、 H A T U ( 1 . 4 3 g , 3 . 7 6 m m o l ) 、 ポリスチレン結合したジイソプロピルアミン ( 7 . 5 3 g , ロードイング : 2 . 0 ~ 3 . 5 m m o l / g ) 、 及び C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 5 m L ) を混合する。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を濾過し、1 : 1 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H でポリスチレン樹脂を洗浄する。混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 1 2 0 g カラム , M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 2 0 % 2 M N H <sub>3</sub> で溶離 ) にか、混合生成物を得る。混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 1 3 × 4 0 g , M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 2 0 % 2 M N H <sub>3</sub> で溶離 ) にか、混合生成物を得る。画分を濃縮して、無水ジエチルエーテルの残渣を懸濁する。室温で3日間攪拌する。混合物を濾過し、白色固体の生成物 ( 0 . 3 7 5 g , 3 0 % ) を得た。ラセミ混合物をキラルクロマトグラフィーにか、遊離する第2の鏡像異性体である生成物 ( 0 . 1 8 7 g ) を得る。質量スペクトル ( m / e ) : 459.2 ( M + 1 ) , 457.3 ( M - 1 ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 10.22 ( s , 1H ) , 8.07-8.03 ( m , 2H ) , 7.85-7.79 ( m , 4H ) , 7.73 ( d , J = 2.0 Hz , 1H ) , 7.40-7.31 ( m , 4H ) , 3.50 ( d , J = 7.6 Hz , 2H ) , 3.13 ( s , 3H ) , 2.65-2.56 ( m , 1H ) , 2.54-2.47 ( m , 2H ) , 2.43-2.36 ( m , 1H ) , 2.29-2

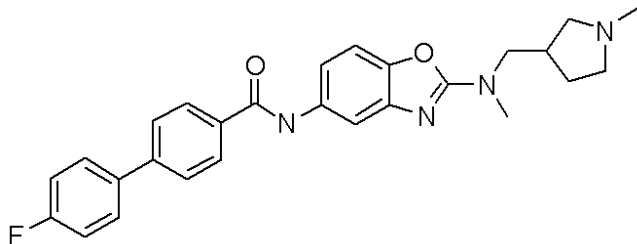
.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H)

【 0 1 6 7 】

#### 実施例 3 5

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド；異性体 1

【化 6 6】



10

実施例 3 4 に従って標記化合物を調製し、溶離させて第 1 の異性体 (0.188 g) を得る。質量スペクトル(m/e): 459.2 (M+1), 457.3 (M-1)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.22 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 4H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 3.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H)

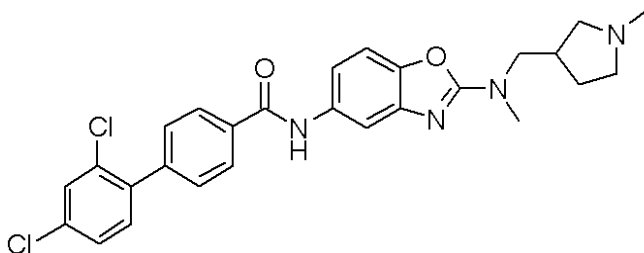
【 0 1 6 8 】

20

#### 実施例 3 6

rac-2-フィート、4'-ジクロロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド

【化 6 7】



30

rac-N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(0.040 g, 0.154 mmol)、2',4'-ジクロロ-ビフェニル-4-カルボン酸(0.062 g, 0.230 mmol)、HATU(0.058 g, 0.154 mmol)ポリスチレン結合したジイソプロピルアミン(0.385 g, ローディング: 2.0~3.5 mmol/g)、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)を混合する。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を濾過し、1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOHでポリスチレン樹脂を洗浄する。混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(12 g カラム, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中10% 2M NH<sub>3</sub>で溶離)にかけ、無色の油を得る。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にその油を溶解し、1.0M NaOH(3×25 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、高真空で一晩排気して所望の生成物(0.031 g, 40%)を得る。質量スペクトル(m/e): 509.0 (M+1), 507.0 (M-1)  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.28 (s, 1H), 8.03 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 2H), 3.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H)

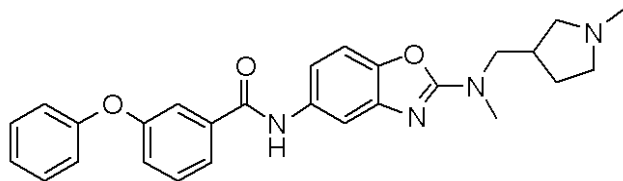
40

【 0 1 6 9 】

#### 実施例 3 7

50

N - { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 3 - フェノキシ - ベンズアミド  
【化 6 8】

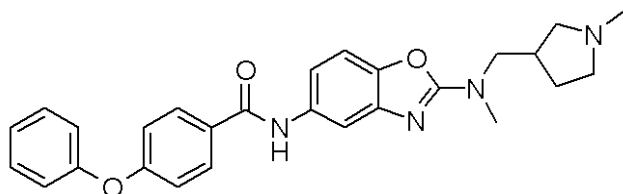


rac - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン ( 0 . 0 3 4 g , 0 . 1 3 1 m m o l )、3 - フェノキシ - 安息香酸 ( 0 . 0 4 2 g , 0 . 1 9 6 m m o l )、H A T U ( 0 . 0 5 0 g , 0 . 1 3 1 m m o l )、ポリスチレン結合したジイソプロピルアミン ( 0 . 3 2 7 g , ロードイング : 2 . 0 ~ 3 . 5 m m o l / g )、及び C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 m L ) を混合する。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を濾過し、1 : 1 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H でポリスチレン樹脂を洗浄する。溶液を濃縮して黄色残渣を得る。C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で希釈し、1 . 0 M N a O H ( 2 × 2 5 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、シリカゲルに吸着させた後、真空濃縮する。混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 4 g カラム , M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 1 0 % 2 M N H <sub>3</sub> で溶離 ) につけ、白色油状の所望の化合物を得る。C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 及び n - ヘキサンで希釈し、真空濃縮する。2 時間排気させて白色固体の所望の化合物 ( 0 . 0 2 7 g , 4 5 % ) を得る。質量スペクトル ( m / e ) : 57.3 ( M + 1 ) , 455.3 ( M - 1 ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) : 7.84 ( s , 1 H ) , 7.56 ( d , J = 7.6 Hz , 1 H ) , 7.51-7.45 ( m , 2 H ) , 7.41 ( t , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 7.37-7.29 ( m , 3 H ) , 7.20-7.10 ( m , 3 H ) , 7.04-7.00 ( m , 2 H ) , 3.59-3.48 ( m , 2 H ) , 3.18 ( s , 3 H ) , 2.74-2.50 ( m , 4 H ) , 2.38-2.33 ( m , 1 H ) , 2.35 ( s , 3 H ) , 2.05-1.95 ( m , 1 H ) , 1.59-1.49 ( m , 1 H )

【 0 1 7 0 】

実施例 3 8

N - { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 4 - フェノキシ - ベンズアミド  
【化 6 9】



rac - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン ( 0 . 0 3 4 g , 0 . 1 3 1 m m o l )、4 - フェノキシ - 安息香酸 ( 0 . 0 4 2 g , 0 . 1 9 6 m m o l )、H A T U ( 0 . 0 5 0 g , 0 . 1 3 1 m m o l )、ポリスチレン結合したジイソプロピルアミン ( 0 . 3 2 7 g , ロードイング : 2 . 0 ~ 3 . 5 m m o l / g )、及び C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 m L ) を混合する。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を濾過し、1 : 1 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H でポリスチレン樹脂を洗浄する。溶液を真空濃縮する。C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で希釈し、1 . 0 M N a O H ( 2 × 2 5 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。残渣を、I S C O C o m p a n i o n 上のフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 4 g カラム , M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 1 0 % 2 N N H <sub>3</sub> で溶離 ) につけ、白色油状の所望の生成物を得る。C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> に溶解し、n - ヘキサンを添加する。再濃縮し、白色固体の所望の生成物 ( 0 . 0 3 1 g , 5 2 % ) を得た。質量スペクトル ( m / e ) : 457.3 ( M + 1 ) , 455.3 ( M - 1 ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 10.12 ( s , 1 H ) , 8.01-7.99 ( m , 2 H ) , 7.70-7.68 ( m , 1 H ) , 7.49-7.42 ( m , 2 H ) , 7.35-7.32 ( m , 2 H ) , 7.25-7.20 ( m , 1 H ) , 7.13-7.07 ( m , 4 H ) , 3.52-3.47 ( d , J = 8.0 Hz , 2

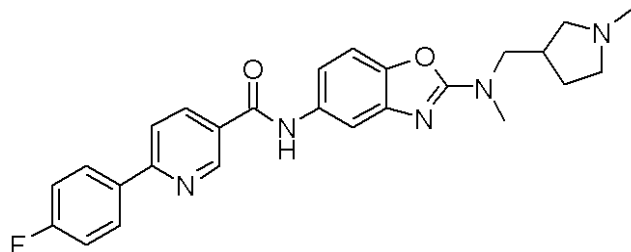
H), 3.12 (s, 3H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H)

【0171】

#### 実施例 39

Rac-6-(4-フルオロ-フェニル)-N-{2-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-ニコチンアミド

【化70】



10

rac-N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(0.034g, 0.131mmol)、6-(4-フルオロ-フェニル)-ニコチン酸(0.043g, 0.198mmol)、HATU(0.050g, 0.131mmol)、ポリスチレン結合したジイソプロピルアミン(0.327g, ローディング: 2.0~3.5mmol/g)、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)を混合する。混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を濾過し、1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOHでポリスチレン樹脂を洗浄する。溶液を真空濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、1.0M NaOH(2×25mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(4gカラム, 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中2N NH<sub>3</sub>で溶離)にかけて、不純混合物の所望の生成物を得る。混合物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(3×4gカラム, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中2N NH<sub>3</sub>で溶離)に再度かけて、白色油状の所望の生成物を得る。質量スペクトル(m/e): 460.0 (M+1), 458.0 (M-1) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 3H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.72-2.56 (m, 3H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H)

20

30

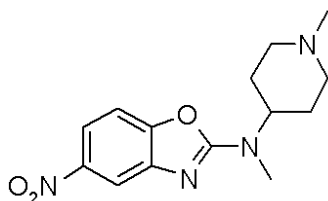
【0172】

#### 実施例 40

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド

工程1.メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-(5-ニトロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-アミン

【化71】



40

無水THF(10mL)中の2-エチルスルファニル-5-ニトロベンゾオキサゾール(1.17g, 5.23mmol)及びメチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン(1.37mL, 9.42mmol)を使用し、一般方法Aに記載されている手順に従って標記化合物(0.608g, 40%)を100 で調製した。質量スペクトル(m/e):29

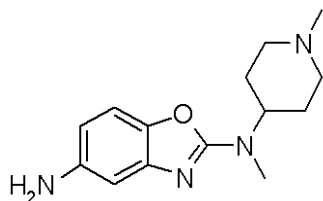
50

1.0 (M+1)

【 0 1 7 3 】

工程 2 . N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン

【 化 7 2 】



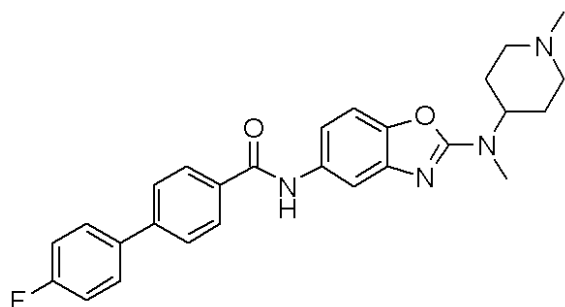
10

メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ( 5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - アミン ( 0 . 5 8 3 g , 2 . 0 1 m m o l )、酢酸 ( 8 m L )、及び鉄 ( 1 . 1 2 g , 2 0 . 1 m m o l ) を使用し、一般方法 B に記載されている手順に従って標記化合物 ( 0 . 4 7 4 g , 9 1 % ) を調製した。質量スペクトル ( m / e ) : 261.2 ( M + 1 )

【 0 1 7 4 】

工程 3 . 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [ メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド

【 化 7 3 】



20

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 . 0 m L ) 中の 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 ( 0 . 1 9 7 g , 0 . 9 1 0 m m o l ) の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル ( 0 . 1 6 m L , 1 . 8 2 m m o l ) 及び 3 滴の DMF を添加する。反応混合液は、室温で 2 時間攪拌する。混合物を真空濃縮し、n - ヘキサンを添加し、再濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に再溶解する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 0 m L ) 中の rac - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン ( 0 . 1 5 8 g , 0 . 6 0 7 m m o l ) 及びピリジン ( 0 . 0 5 m L ) の混合物に、得られた 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - 塩化カルボニル溶液を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 2 × 2 0 m L ) で混合物を洗浄し、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、混合物を真空濃縮する。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 3 × 4 g カラム , MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5 % 2 N NH<sub>3</sub> で溶離 ) にかき、白色固体の所望の生成物 ( 0 . 1 0 6 g , 3 8 % ) を得る。質量スペクトル ( m / e ) : 459.0 ( M + 1 ) , 457.0 ( M - 1 ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7.95-7.90 ( m , 3H ) , 7.63 ( d , J = 8.0 Hz , 2H ) , 7.60-7.54 ( m , 2H ) , 7.52 ( d , J = 1.2 Hz , 1H ) , 7.36 ( dd , J = 8.8 , 1.6 Hz , 1H ) , 7.21 ( d , J = 8.0 Hz , 1H ) , 7.18-7.11 ( m , 2H ) , 4.21-4.11 ( m , 1H ) , 3.07 ( s , 3H ) , 2.97 ( d , J = 11.6 Hz , 2H ) , 2.32 ( s , 3H ) , 2.21-2.12 ( m , 2H ) , 2.00-1.88 ( m , 2H ) , 1.83-1.75 ( m , 2H )

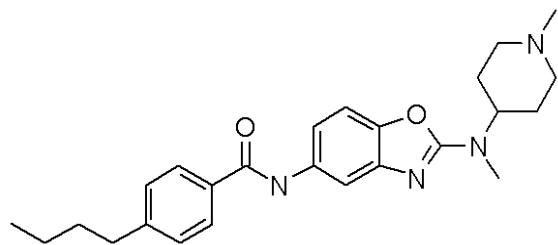
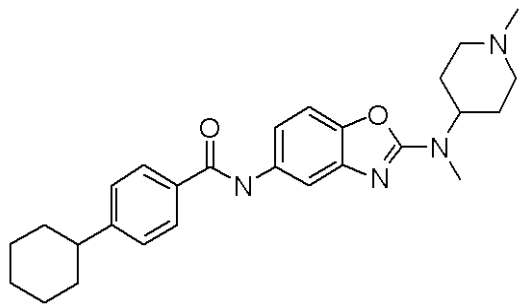
30

【 0 1 7 5 】

実施例 4 1

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [ メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - ベンズアミド

40



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.0 mL)中の4-ブチル-安息香酸(0.162 g, 0.910 mmol)の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル(0.16 mL, 1.82 mmol)及び3滴のDMFを添加する。反応混合液は、室温で2時間攪拌する。混合物を真空濃縮し、n-ヘキサンを添加し、再濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に再溶解する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中のrac-N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(0.158 g, 0.607 mmol)及びピリジン(0.05 mL)の混合物に、得られた4-ブチル-塩化ベンゾイル溶液を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)(2×20 mL)で混合物を洗浄し、有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、混合物を真空濃縮する。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(3×4 g カラム, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中5% 2N NH<sub>3</sub>で分離)にかけ、油状の所望の生成物(0.098 g, 35%)を得る。質量スペクトル(m/e): 421.0 (M+1) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.84-7.78 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.9

Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

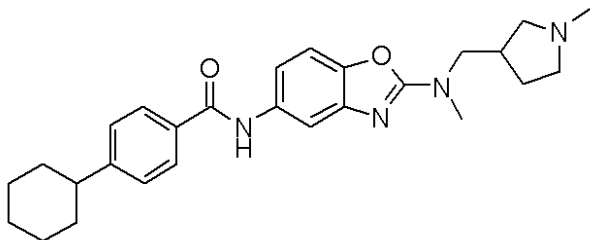
【0177】

#### 実施例 43

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド ; 異性体 1

【化 76】

10



rac - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン ( 0 . 1 5 0 g , 0 . 5 7 6 mmol )、4 - シクロヘキシル - 安息香酸 ( 0 . 1 7 7 g , 0 . 8 6 4 mmol )、HATU ( 0 . 2 1 9 g , 0 . 5 7 6 mmol )、ポリスチレン結合したジイソプロピルアミン ( 1 . 4 4 g , ローディング : 2 . 0 ~ 3 . 5 mmol / g )、及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 0 mL ) を混合する。混合物を室温で一晩攪拌する。HATU ( 0 . 2 1 9 g , 0 . 5 7 6 mmol ) を添加し、室温で 2 1 時間攪拌する。1 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH で希釈し、1 . 0 M NaOH ( 当量 ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 2 × 1 2 g カラム , MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5 % 2 M NH<sub>3</sub>、次いで 1 0 分後 1 0 % の傾斜 ) をかけ、無色油状の所望の生成物 ( 0 . 1 0 3 g , 4 0 % ) を得る。生成物を、キラル分取クロマトグラフィー [ Chiralpak AD - H カラム , ( 8 × 3 2 cm )、7 0 / 3 0 3 オングストローム エタノール / ACN w / 0 . 2 % ジメチルエチルアミンを用いて溶離 ; 流速 = 3 5 0 mL / 分 ] にかき、異性体 1 ( 0 . 0 3 9 g ) を得る。質量スペクトル ( m/e ) : 447.3 ( M+1 ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.83 ( s, 1H ), 7.80-7.76 ( m, 2H ), 7.48 ( d, J = 2.0 Hz, 1H ), 7.35 ( dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H ), 7.31-7.27 ( m, 2H ), 7.20 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 3.61-3.46 ( m, 2H ), 3.19 ( s, 3H ), 2.77-2.51 ( m, 6H ), 2.42-2.37 ( m, 1H ), 2.37 ( s, 3H ), 2.07-1.97 ( m, 1H ), 1.91-1.80 ( m, 4H ), 1.76 ( d, J = 12.8 Hz, 1H ), 1.61-1.52 ( m, 1H ), 1.48-1.22 ( m, 4H )

20

30

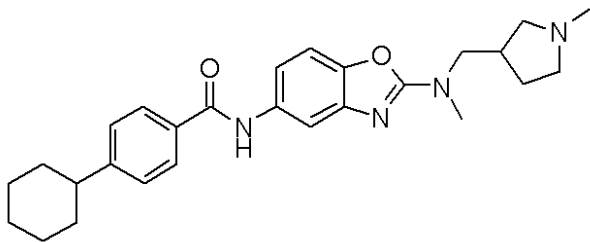
【0178】

#### 実施例 44

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド ; 異性体 2

【化 77】

40

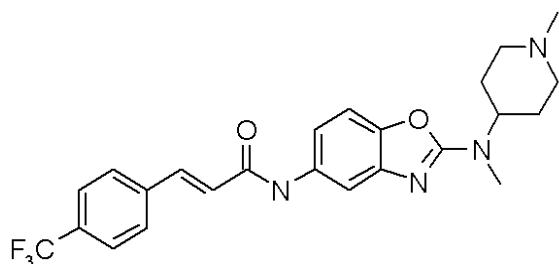


実施例 43 に従って標記化合物を調製する。キラル分取クロマトグラフィーを用いて、第 2 の鏡像異性体 ( 0 . 0 4 0 g ) を遊離させて得た。質量スペクトル ( m/e ) : 447.3 ( M+1 ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.83 ( s, 1H ), 7.80-7.76 ( m, 2H ), 7.48 ( d, J = 2.0 Hz,

50

【 0 1 7 9 】

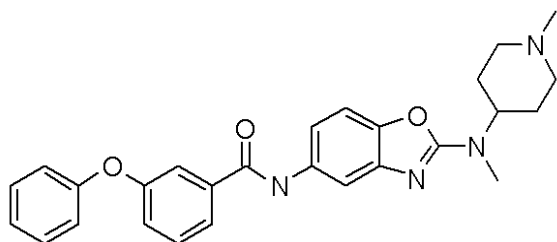
N - { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド  
【化 7 8】



【 0 1 8 0 】

N - { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 3 - フェノキシ - ベンズアミド

【化 7 9】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.0 mL)中の3-フェノキシ-安息香酸(0.247 g, 1.15 mmol)の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル(0.20 mL, 2.30 mmol)及び3滴のDMFを添加する。反応混合液は、室温で2時間攪拌する。混合物を真空濃縮し、n-ヘキサンを添加し、再濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に再溶解する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.0 mL)中のrac-N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(0.200 g, 0.768 mmol)及びピリジン(0.06 mL)の混合物



に、得られた 3 - フェノキシ - 塩化ベンゾイル溶液を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。飽和  $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) (3 × 25 mL) で混合物を洗浄し、有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、混合物を真空濃縮する。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5 × 4 g カラム,  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 5 % 2 N  $\text{NH}_3$  で溶離) にか、白色固体の所望の生成物 (0.163 g, 46 %) を得る。質量スペクトル (m/e): 457.0 (M+1), 455.0 (M-1)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.72-7.67 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (dt, J = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H)

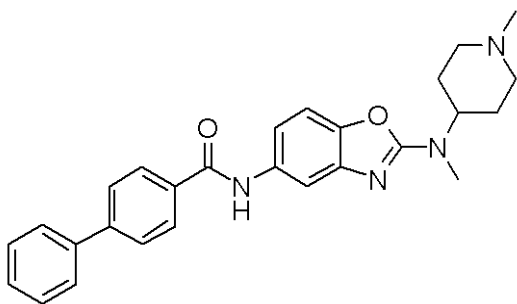
【0181】

10

#### 実施例 47

ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド

【化 80】



20

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) 中のビフェニル - 4 - カルボン酸 (0.240 g, 1.15 mmol) の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル (0.20 mL, 2.30 mmol) 及び 3 滴の DMF を添加する。反応混合液は、室温で 2 時間攪拌する。混合物を真空濃縮し、n - ヘキサンを添加し、再濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に再溶解する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中の rac -  $\text{N}^2$  - メチル -  $\text{N}^2$  - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンゾオキサゾール - 2, 5 - ジアミン (0.200 g, 0.768 mmol) 及びピリジン (0.06 mL) の混合物に、得られたビフェニル - 4 - 塩化カルボニル溶液を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。飽和  $\text{NaHCO}_2$  (水溶液) (2 × 25 mL) で混合物を洗浄し、有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、混合物を真空濃縮する。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5 × 4 g カラム,  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 5 % 2 N  $\text{NH}_3$  で溶離) にか、所望の生成物 (0.168 g, 50 %) を得る。質量スペクトル (m/e): 441.3 (M+1)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.01-7.97 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.97 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (dt, J = 12.4, 2.8 Hz, 2H), 1.91 (dq, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.6 Hz, 2H)

【0182】

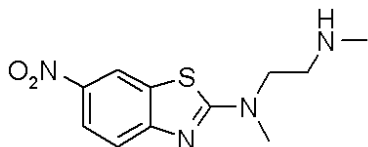
30

#### 実施例 48

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 ( 2 - { [ 2 - (アセチルメチルアミノ) - エチル] - メチル - アミノ } - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - アミド

工程 1. N, N' - ジメチル - N - (6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミン

【化 81】



40

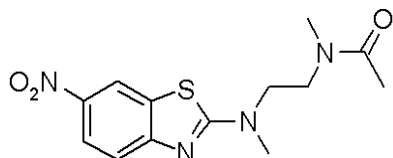
50

THF (50 mL) に 2 - クロロ - 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール (2.20 g, 10.3 mmol) を溶解する。N, N' - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン (10.0 mL) を添加し、室温で一晩撹拌する。反応混合物を真空濃縮する (シリカゲルに吸着させる)。混合物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (120 g カラム, 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 2 N NH<sub>3</sub> で溶離) にかけて、所望の生成物 (0.500 g, 18%) を得る。質量スペクトル (m/e): 267.3 (M+1)

【0183】

工程 2. N - メチル - N - { 2 - [メチル - (6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - アミノ] - エチル } - アセトアミド

【化 8 2】

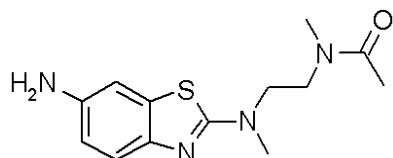


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) に N, N' - ジメチル - N - (6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミン (0.255 g, 0.957 mmol) を溶解して、ピリジン (0.1 mL, 1.2 mmol) を添加する。塩化アセチル (0.102 mL, 1.43 mmol) を添加して、混合物を室温で撹拌する。混合物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g カラム, 1 - 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶離) にかけて、所望の生成物 (0.295 g, 100%) を得る。質量スペクトル (m/e): 309.2 (M+1)

【0184】

工程 3. N - { 2 - [(6 - アミノ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - メチル - アミノ] - エチル } - Nメチル - アセトアミド

【化 8 3】



無水エタノール (50 mL) 及び無水 THF (20 mL) 中の Nメチル - N - { 2 - [メチル - (6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - アミノ] - エチル } - アセトアミド (0.30 g, mmol) 及び Pd / C (5%, 0.1515 g) の混合物を、60 psi H<sub>2</sub> (g) 下の室温で 18 時間撹拌する。混合物を濾過し、真空濃縮する。無水エタノール (50 mL) 及び THF (10 mL) の Pd / C (0.2101 g) を使用し、残渣を再度水素化して所望の生成物 (0.209 g) を得る。シリカゲルに吸着させ、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g カラム, 1 - 5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶離) にかける。Silicycle カートリッジ (Si-Tosic Acid, 35 mL, 10 g) に吸着させ、MeOH で洗浄し、MeOH 中 2 N NH<sub>3</sub> で溶離する。生成物 (0.146 g, %) は、LC - MS によって純粋となる。質量スペクトル (m/e): 279.0 (M+1) 精製することなく使用される。

【0185】

工程 4. 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (2 - {[ 2 - (アセチルメチルアミノ) - エチル] - メチル - アミノ} - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - アミド

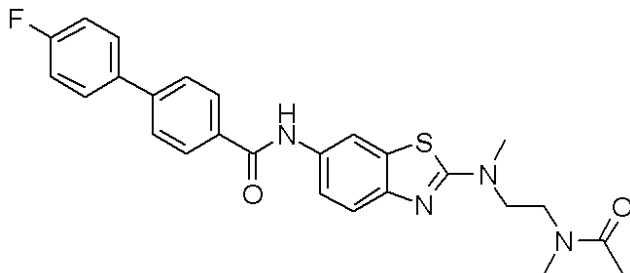
10

20

30

40

## 【化 8 4】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.0 mL)中のピフェニル - 4 - カルボン酸(0.243 g, 1.13 mmol)の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル(0.20 mL, 2.30 mmol)及び4滴のDMFを添加する。反応混合液は、室温で2時間攪拌する。混合物を真空濃縮し、n - ヘキサンを添加し、再濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に再溶解する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中のrac - N - {2 - [(6 - アミノ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - メチル - アミノ] - エチル} - N - メチル - アセトアミド(0.146 g, 0.524 mmol)及びピリジン(0.06 mL)の混合物に、得られた4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - 塩化カルボニル溶液を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(3 × 4 g カラム, 5 - 10 % 酢酸エチル / n - ヘキサンで溶離して不純物を除去し、次いで2N NH<sub>3</sub> / MeOHで生成物をフラッシュする)にかける。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で残渣を練和し、白色固体の所望の生成物(0.110 g, 44 %)を得た。質量スペクトル(m/e): 477.0(M+1)

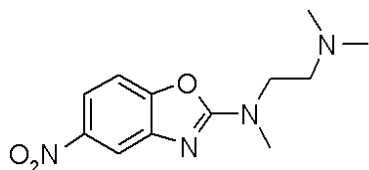
## 【0186】

## 実施例 49

4 - プチル - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド；塩酸塩

工程1. N, N, N' - トリメチル - N' - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミン

## 【化 8 5】

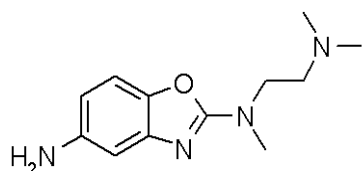


2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール(5.0 g, 23.8 mmol)及びN, N, N' - トリメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン(15.4 mL, 118.9 mmol)を使用し、一般方法Aに記載されている手順に従って標記化合物を140で調製する。混合物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(330 g カラム, MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中5 % 2N NH<sub>3</sub>で溶離)を用いて生成し、所望の生成物(2.8 g, 44 %)を得る。質量スペクトル(m/e): 265.3(M+1)

## 【0187】

工程2. N<sup>2</sup> - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N<sup>2</sup> - メチル - ベンゾオキサゾール - 2, 5 - ジアミン

## 【化 8 6】

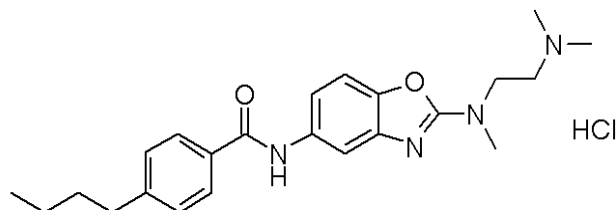


N, N, N' - トリメチル - N' - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミン(4.131 g, 15.63 mmol)、酢酸(50 mL)、及びF

e (8.72 g, 78.15 mmol)を使用し、一般方法Bに記載されている手順に従って標記化合物(3.57 g, 98%)を3時間撹拌して調製する。質量スペクトル(m/e): 265.3(M+1)

【0188】

工程3.4 - ブチル - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド ; 塩酸塩  
【化87】



10

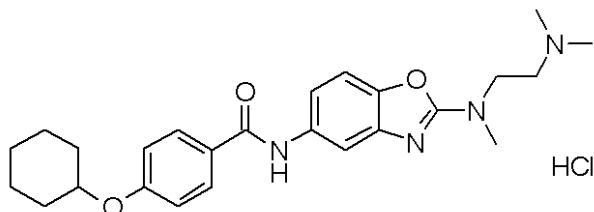
$N^2$  - (2 - ジメチルアミノ - エチル) -  $N^2$  - メチル - ベンゾオキサゾール - 2, 5 - ジアミン(0.548 g, 2.34 mmol)、4 - N - ブチル安息香酸(0.500 g, 2.81 mmol)、塩化オキサリル(0.37 mL, 4.21 mmol)、及びピリジン(0.19 mL, 2.34 mmol)を使用し、方法Cに記載されている手順に従って標記化合物(0.146 g, 14%)を調製する。質量スペクトル(m/e): 395.3(M+1)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.21 (br s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

20

【0189】

実施例50

4 - シクロヘキシルオキシ - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド ; 塩酸塩  
【化88】



30

$N^2$  - (2 - ジメチルアミノ - エチル) -  $N^2$  - メチル - ベンゾオキサゾール - 2, 5 - ジアミン(ほぼ0.206 g, 0.878 mmol)、4 - シクロヘキシルオキシ - 安息香酸(0.232 g, 1.05 mmol)、塩化オキサリル(0.14 mL, 1.58 mmol)、及びピリジン(0.07 mL, 0.878 mmol)を使用し、方法Cに記載されている手順に従って標記化合物(0.394 g, ほぼ100%)を調製する。質量スペクトル(m/e): 437.0(M+1)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.19 (br s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 4.51-4.43 (m, 1H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.59-1.22 (m, 6H)

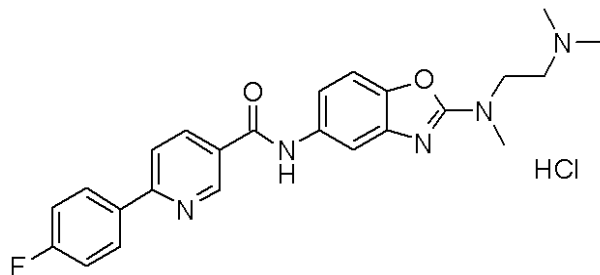
40

【0190】

実施例51

N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - ニコチンアミド ; 塩酸塩

## 【化 8 9】



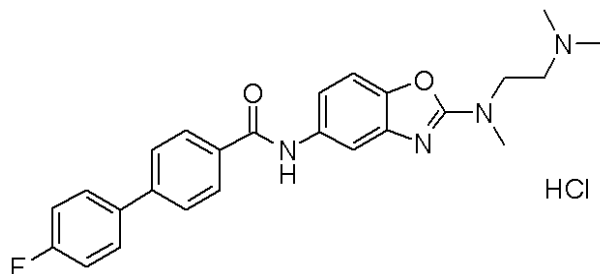
N<sup>2</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(ほぼ0.250g, 1.07mmol)、6-(4-フルオロ-フェニル)-ニコチン酸(0.278g, 2.56mmol)、塩化オキサリル(0.17mL, 3.84mmol)、及びピリジン(0.09mL, 1.11mmol)を使用し、方法Cに記載されている手順に従って標記化合物(0.096g, 19%)を調製する。質量スペクトル(m/e): 434.0(M+1)(432.3(M-1))。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.42 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 9.18 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 4H), 3.90 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (s, 6H)

## 【0191】

## 実施例 5 2

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド; 塩酸塩

## 【化 9 0】



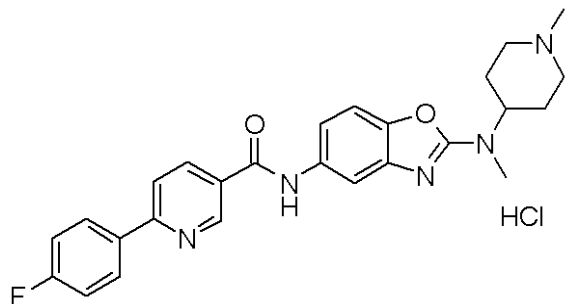
N<sup>2</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(ほぼ0.748g, 3.19mmol)、4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸(0.829g, 2.56mmol)、塩化オキサリル(0.50mL, 5.75mmol)、及びピリジン(0.26mL, 3.19mmol)を使用し、方法Cに記載されている手順に従って標記化合物(1.38g, 57%)を調製する。質量スペクトル(m/e): 433.3(M+1)(431.3(M-1))。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.30 (s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 5H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 6H)

## 【0192】

## 実施例 5 3

6-(4-フルオロ-フェニル)-N-{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-ニコチンアミド; 塩酸塩

## 【化 9 1】



10

N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(0.394 g, 1.51 mmol)、6-(4-フルオロ-フェニル)-ニコチン酸(0.365 g, 1.68 mmol)、塩化オキサリル(0.44 mL, 5.04 mmol)を使用し(ピリジンを使用せず)、方法Cに記載されている手順に従って標記化合物(0.092 g, 12%)を調製する。質量スペクトル(m/e):460.3 (M+1), 458.3 (M-1)  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.51 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.28-8.22 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 4H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.49 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.94 (d, J = 12.4 Hz, 2H)

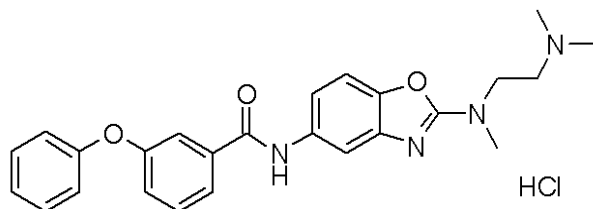
20

## 【0193】

## 実施例 5 4

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-3-フェノキシ-ベンズアミド; 塩酸塩

## 【化 9 2】



30

N<sup>2</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(0.490 g, 2.09 mmol)、3-フェノキシ-安息香酸(0.537 g, 2.51 mmol)、塩化オキサリル(0.55 mL, 6.30 mmol)、及びピリジン(0.17 mL, 2.10 mmol)を使用し、方法Cに記載されている手順に従って標記化合物(0.058 g, 6%)を調製する。質量スペクトル(m/e):431.3(M+1)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.28 (s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 6H)

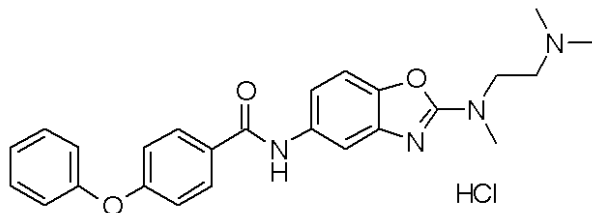
40

## 【0194】

## 実施例 5 5

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-4-フェノキシ-ベンズアミド; 塩酸塩

## 【化 9 3】



N<sup>2</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(0.490 g, 2.09 mmol)、4-フェノキシ-安息香酸(0.537 g, 2.51 mmol)、塩化オキサリル(0.55 mL, 6.30 mmol)、及びピリジン(0.17 mL, 2.10 mmol)を使用し、方法Cに記載されている手順に従って標記化合物(0.063 g, 7%)を調製する。質量スペクトル(m/e):431.3(M+1)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.20 (s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 4H), 3.92 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8Hz, 6H)

10

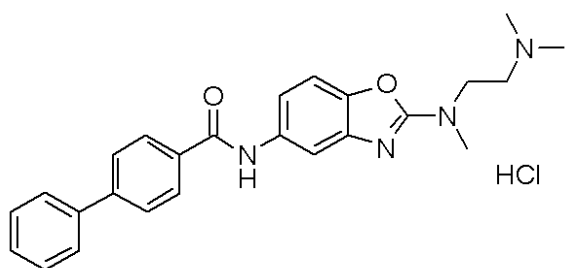
## 【0195】

## 実施例 5 6

ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド；塩酸塩

20

## 【化 9 4】



N<sup>2</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(0.509 g, 2.17 mmol)、ビフェニル-4-カルボン酸(0.516 g, 2.61 mmol)、塩化オキサリル(0.57 mL, 6.51 mmol)、及びピリジン(0.18 mL, 2.17 mmol)を使用し、方法Cに記載されている手順に従って標記化合物(0.085 g, 9%)を調製する。質量スペクトル(m/e):415.3(M+1)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.32 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.2Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 3H), 3.94 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8Hz, 6H)

30

## 【0196】

## 実施例 5 7

5-(4-フルオロ-フェニル)-ピラジン-2-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド；塩酸塩

40

## 工程 1. 5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル

5-ヒドロキシ-ピラジン-2-カルボン酸(6.568 g, 46.88 mmol)、塩化チオニル(51 mL, 703.2 mmol)、及びDMF(0.50 mL)の混合物を4時間還流する。室温まで混合物を放冷し、真空濃縮し、高真空で3時間排気する。混合物をMeOH(25 mL)で希釈し、ピリジン(4.5 mL, 55.7 mmol)を添加する。混合物を室温で一晩攪拌する。シリカゲルに反応混合物を吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(330 gカラム, 25%-60%酢酸エチル/n-ヘキサン)にかけて、所望の生成物(7.380 g, 91%)を得る。質量スペクトル(m/e): 173.0(M+1)

50

## 【 0 1 9 7 】

## 工程 2 . 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸

THF (65 mL) 及び MeOH (65 mL) で 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (10.0 g, 57.9 mmol) を溶解する。1 N NaOH (63.7 mL) を添加する前に、溶液を撪拌しながら 0 に冷却する。混合物を室温に戻し、5 時間撪拌した。1 / 3 の容量になるまで混合物を真空濃縮する。1 N HCl (75 mL) でクエンチして白色沈殿物を生成する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) で希釈し、濾過する。水及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で濾過ケーキを洗浄する。相を分離し、MgSO<sub>4</sub> で有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮する。濃縮された有機残渣に水層を添加し、濃縮する。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーを用い、40 % 酢酸エチル / n - ヘキサン、次いで 10 % MeOH、3 % 酢酸及び 87 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶離して精製する。混合画分を収集し、濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 及び H<sub>2</sub>O (50 mL) に得られた固体を加え、撪拌する。その固体を濾過し、第 1 の濾過ケーキに加える。濾液に 5.0 N NaOH を添加して溶液を塩基にする。2 層を分離する。有機層を除去し、酸性となるまで水層に 5.0 N HCl を添加する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) で抽出する。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮する。カラムからの純粋な画分にその固体を加える。カラムからの純粋な画分と純粋な濾過ケーキを混合し、所望の生成物 (8.46 g, 92 %) を得る。質量スペクトル (精密質量) : 157.99。

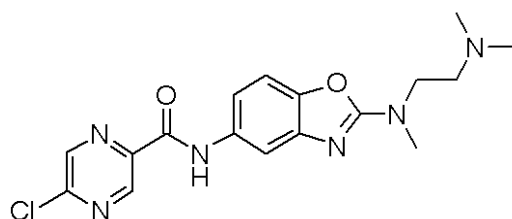
10

## 【 0 1 9 8 】

工程 3 . 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド

20

## 【 化 9 5 】



方法 E : CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中の N<sup>2</sup> - ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - N<sup>2</sup> - メチル - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン ( 0.250 g , 1.07 mmol )、5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 0.186 g , 1.17 mmol )、HATU ( 0.487 g , 1.28 mmol )、及び DMA P ( 0.012 g , 0.107 mmol ) を使用して標記化合物を室温で調製する。反応時間を 24 時間まで延ばし、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 40 g カラム , 5 - 10 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) で化合物を精製して不純混合物 ( 98 mg ) を得る。質量スペクトル ( m / e ) : 375.0 ( M + 1 ) 混合物は、次の反応において直接使用される。

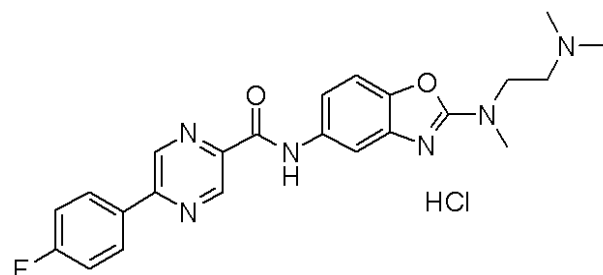
30

## 【 0 1 9 9 】

工程 4 . 5 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド ; 塩酸塩

40

## 【 化 9 6 】



50



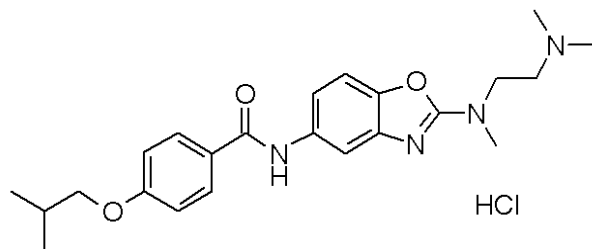
1, 4 - ジオキサン (15 mL) 及び水 (3.0 mL) に上記の不純混合物 (0.098 g) を溶解する。溶液に 4 - フルオロ - フェニルボロン酸 (0.037 g, 0.262 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.030 g, 0.026 mmol)、及び炭酸カリウム (0.108 g, 0.784 mmol) を添加し、混合物を 3 回脱ガスし、各回、Ar 充填バルーンで置換する。混合物を 15 時間還流する。シリカゲル上へ反応混合物を吸着させて、真空濃縮する。混合物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g カラム, MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0 - 10 % 2 N NH<sub>3</sub> で溶離) にかけて、不純混合物を得る。DMSO でカートリッジ上に混合物をロードし、粗生成物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (Analogix SuperFlash TM SF40 - 152 g (Septra C10), 5 % CH<sub>3</sub>CN / 0.03 % HCl (水溶液) 5.0 分, 5 % CH<sub>3</sub>CN / 0.03 % HCl (水溶液) - 100 % CH<sub>3</sub>CN 25.0 分) につけ、所望の生成物 (0.116 g, ほぼ 13 %) を得る。質量スペクトル (m/e): 435.3 (M+1) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.36 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.16 (br s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (s, 6H)

【0200】

#### 実施例 58

N - { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - 4 - イソブトキシ - ベンズアミド ; 塩酸塩

【化 97】



CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中の N<sup>2</sup> - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N<sup>2</sup> - メチル - ベンゾオキサゾール - 2, 5 - ジアミン (0.244 g, 1.04 mmol)、4 - イソブトキシ - 安息香酸 (0.303 g, 1.56 mmol)、HATU (0.396 g, 1.04 mmol)、及び DMAPI (0.012 g, 0.104 mmol) を使用して標記化合物 (0.095 g, 20 %) を調製する。質量スペクトル (m/e): 411.2 (M+1) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.26 (br s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.04 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

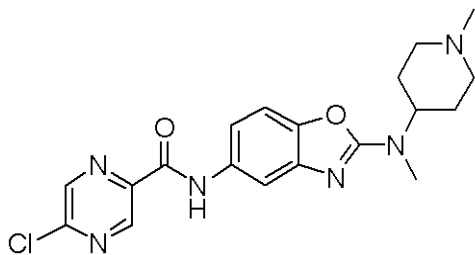
【0201】

#### 実施例 59

5 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド ; 塩酸塩

工程 1 . 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド

## 【化 9 8】

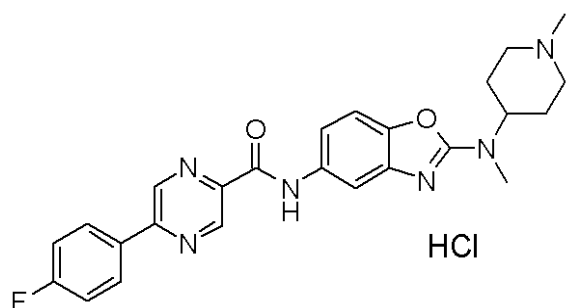


CH<sub>3</sub>CN(20 mL)中のN<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(0.368 g, 1.41 mmol)、5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸(0.247 g, 1.55 mmol)、HATU(0.645 g, 1.70 mmol)、及びDMAP(0.016 g, 0.141 mmol)を使用して標記化合物を調製する。化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(120 g カラム, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中2-8% 2N NH<sub>3</sub>)にかけ、次の反応使用する標記化合物(0.316 g)を得る。

## 【0202】

工程2.5-(4-フルオロ-フェニル)-ピラジン-2-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド；塩酸塩

## 【化 9 9】



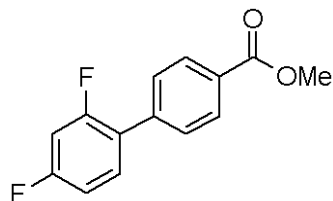
1,4-ジオキサン(15 mL)及びH<sub>2</sub>O(3.0 mL)に上記の不純混合物(0.316 g)を溶解する。溶液に4-フルオロ-フェニルボロン酸(0.037 g, 0.262 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.030 g, 0.026 mmol)、及び炭酸カリウム(0.108 g, 0.784 mmol)を添加し、混合物を3回脱ガスし、各時アルゴン充填バルーンで置換する。混合物を15時間還流する。シリカゲル上へ反応混合物を吸着させて、真空濃縮する。混合物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(40 g カラム, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0-10% 2N NH<sub>3</sub>で溶離)にかけて、不純混合物を得る。DMSOでカートリッジ上に混合物をロードし、粗生成物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー(Analoxix Super FlashTM SF40-152 g (SeptraC10), 5% CH<sub>3</sub>CN/0.03% HCl (水溶液)5分, 5% CH<sub>3</sub>CN/0.03% HCl (水溶液)-100% CH<sub>3</sub>CN 25分)にかけ、所望の生成物(0.067 g, ほぼ17%)を得る。質量スペクトル(m/e): 461.0(M+1)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.31-8.25 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 8.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.62-4.51 (m, 1H), 3.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.24 (d, J = 13.6 Hz, 2H)

## 【0203】

## 実施例 60

2',4'-ジフルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-

ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド ; 塩酸塩  
 工程 1 . 2' , 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル  
 【化 1 0 0】



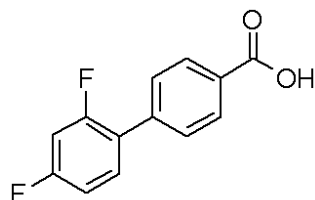
無水 1, 2 - ジメトキシエタン (30 mL) に 2, 4 - ジフルオロ - 1 - ヨード - ベンゼン (0.25 mL, 2.08 mmol) を溶解する。4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (0.375 g, 2.08 mmol)、フッ化セシウム (1.58 g, 10.42 mmol)、及びジクロロ [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (0.170 g, 0.208 mmol) を添加する。混合物を 3 回脱ガスして窒素置換する。予加熱された (85 °C) 油浴に混合物を浸し、一晩撹拌する。セライト (登録商標) で高温の混合物を濾過し、真空濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g カラム, 0 - 10 % 酢酸エチル / n - hexane で溶離) にかけて、所望の生成物 (0.441 g, 85 %) を得る。質量スペクトル (m/e) : 249.0 (M+1)

10

【0204】

20

工程 2 . 2' , 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸  
 【化 1 0 1】



THF (5 mL) に 2' , 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル (0.426 g, 1.716 mmol) を溶解し、水 (5.0 mL) に NaOH (0.164 g, 4.12 mmol) の溶液を添加する。混合物を 40 °C で 3 日間撹拌した。真空濃縮して THF を除去し、pH 2 となるまで 1.0 M HCl を添加し、シリカゲルに混合物を吸着させ、混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g カラム, 50 % 酢酸エチル / n - ヘキサン ~ 100 % 酢酸エチルで溶離) にかける。所望の生成物 (0.373 g, 93 %) を得る。質量スペクトル (m/e) : 233.3 (M-1)。

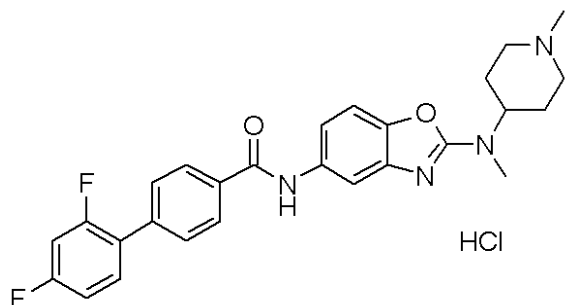
30

【0205】

工程 3 . 2' , 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド ; 塩酸塩

【化 1 0 2】

40



N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンゾオキサゾール - 2 ,

50

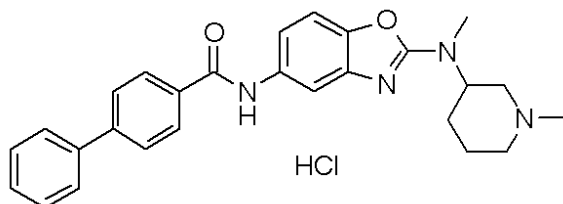
5 - ジアミン(0.178 g, 0.684 mmol)、2', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸(0.160 g, 0.684 mmol)、HATU(0.260 g, 0.684 mmol)、DMAP(0.008 g, 0.068 mmol)、及びCH<sub>3</sub>CN (5.0 mL)を使用して標記化合物(0.273 g, 78%)を調製した。質量スペクトル(m/e): 477.0(M+1)<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.59 (br s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.83 (d, J= 2.2Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.25 (dt, J= 8.6, 2.6Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.49 (d, J= 12.0Hz, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.75 (d, J= 4.4Hz, 2H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.95 (d, J= 13.2Hz, 2H)

【0206】

実施例 6 1

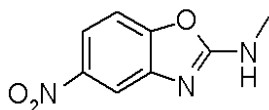
ビフェニル - 4 - カルボン酸{2 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド塩酸塩(異性体 1 及び 2)

【化103】



工程 1. メチル - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル)アミン(アミン)

【化104】

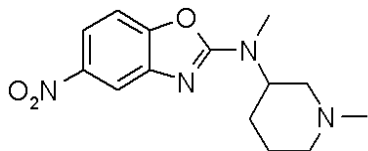


密封管に2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール(2.00 g, 9.51 mmol)を入れる。メタノールに2 Mのアンモニアを添加して、反応物を窒素下に置く。緊密に密閉し、100℃で18時間加熱する。rt(室温)に放冷し、メタノールで反応物を練和する。その固体を濾過して除去し、メタノールで洗浄する。クロマトグラフ(シリカゲル, MeOH:DCM(ジクロロメタン)中0 - 10% 2 M NH<sub>3</sub>で溶離)にかけて、標記化合物902 mg(49%)を得る。質量スペクトル(イオンスプレー): (m/z)=194.0(M+1)

【0207】

工程 2. メチル - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル)アミン(アミン)

【化105】



DCM(10 mL)に1 - メチル - ピペリジン - 3 - オールを入れる。ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)(1.84 mL, 11.15 mmol)、次いでメタンスルホンクロリド(0.866 mL, 11.15 mmol)を添加する。室温で17時間攪拌する。DCM(10 mL)を添加して、1 N NaOH(20 mL)で有機層を洗浄する。有機層を収集し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮する。DMF(10 mL)にメチル - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - アミン(600 mg, 3.11 mmol)を入れる。鉱油(124 mg, 3.11 mmol)に60% NaHを添加し、10分間攪拌する。次いで、DMF(5 mL)に溶解されるメタンスルホン酸1 - メチル - ピペリジン - 3 - イルエステル(1.80 g, 9.30 mmol)を添加する。80℃で反応物を19時間加熱

10

20

30

40

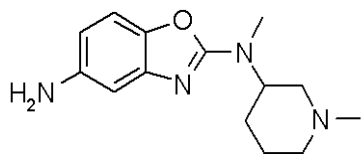
50

する。室温に放冷し、酢酸エチル(50 mL)及び水(50 mL)を添加する。有機層を分離して、水(2 × 25 mL)、次いでブライン(25 mL)で洗浄する。有機層を収集し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮する。クロマトグラフ(シリカゲル, MeOH : DCM 中0 - 10% 2M NH<sub>3</sub>で溶離)にかけて、標記化合物445 mg(49%)を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=291.3 (M+1)

【0208】

工程3. N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピペリジン-3-イル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン

【化106】



10

酢酸(10 mL)にメチル-(5-ニトロ-ベンゾオキサゾール-2-イル)-(1-メチル-ピペリジン-3-イル)アミン(アミン)(440 mg, 1.51 mmol)及び鉄粉(423 mg, 7.58 mmol)を入れる。40℃で反応物を2時間加熱する。室温に放冷し、次いでVaria(商標)上にSCXカラムにロードする。メタノール及びDCMでカラムを洗浄する。メタノール中の2M NH<sub>3</sub>で溶離して、カラムから化合物をフラッシングする。濾液を収集し、真空濃縮する。クロマトグラフ(シリカゲル, MeOH : DCM 中0 - 10% 2M NH<sub>3</sub>で溶離)にかけて、標記化合物385 mg(98%)を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=261.3 (M+1)

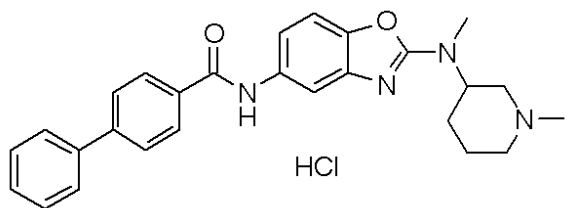
20

【0209】

実施例61a

ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-3-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド塩酸塩(異性体1及び異性体2)

【化107】



30

アセトニトリル(5 mL)に、N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピペリジン-3-イル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(190 mg, 0.730 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(16 mg, 0.146 mmol)、O-(7-アザ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六フッ化リン酸(HATU)(333 mg, 0.876 mmol)、及びビフェニル-4-カルボン酸(173 mg, 0.876 mmol)を入れる。60℃で反応物を17時間加熱する。室温まで放冷し、クロマトグラフ(シリカゲル, MeOH : DCM 中0 - 10% 2M NH<sub>3</sub>で溶離)にかけて、ラセミ体の標記化合物206 mg(59%)を得る。単回注入を使用するキラルクロマトグラフィーで精製し、Chiralpak ADHカラム上の400 mL/分の0.2%のジメチルエチルアミン中の50/50アセトニトリル:3オンゲストロームエタノールを用いて3-パスサイクルで分離する。DCMに2種類の鏡像異性体を溶解し、ジオキサン(1.05モル当量)に4N HClを添加する。真空濃縮して異性体1(30 mg)及び異性体2(28 mg)を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=441.0(M+1)

40

【0210】

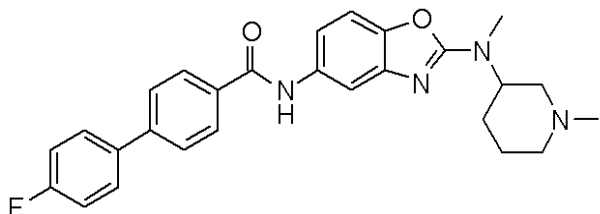
実施例61b

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジ

50

ン - 3 - イルアミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド、異性体 1、そして、異性体 2)

【化 1 0 8】



10

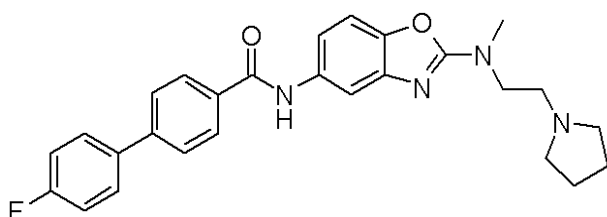
実施例 6 1 a に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、異性体 1 (20 mg) 及び異性体 2 (19 mg) を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=459.2(M+1)

【0 2 1 1】

実施例 6 2

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸{2 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド

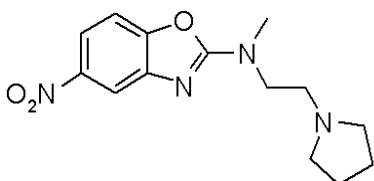
【化 1 0 9】



20

工程 1 . メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル)アミン(アミン)

【化 1 1 0】



30

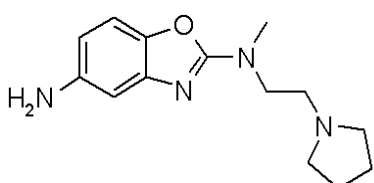
鉍油(62 mg, 1.55 mmol)中の2 - ピロリジン - 1 - イル - エタノール(537 mg, 4.66 mmol)、塩化メタンスルホニル(0.434 mL, 5.59 mmol)、DIEA(0.924 mL, 5.59 mmol)、メチル - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - アミン(300 mg, 1.55 mmol)、及び60% NaHを使用し、実施例 6 1、工程 2 に記載されている手順に従って標記化合物を調製し、170 mg(38%)の生成物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=291.3(M+1)

【0 2 1 2】

40

工程 2 . N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン

【化 1 1 1】



メチル - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - (2 - ピロリジン - 1 - イ

50

ル - エチル) - アミン (160 mg, 0.55 mmol), 鉄粉 (154 mg, 2.75 mmol)、及び酢酸 (5 mL) を使用し、実施例 61、工程 3 に記載されている手順に従って標記化合物を調製し、60 mg (42%) の生成物を得る。質量スペクトル (イオンスプレー) :  $(m/z) = 261.2 (M+1)$

【0213】

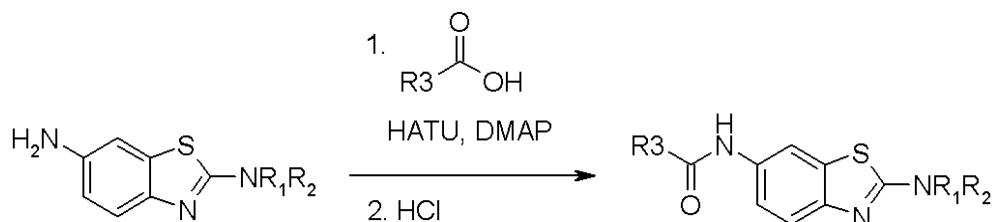
工程 3 . 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド

実施例 61 a に記載されている手順に従って標記化合物を調製し、標記化合物 102 mg (90%) を得る。質量スペクトル (イオンスプレー) :  $(m/z) = 459.2 (M+1)$

【0214】

一般の手法 F

【化 112】



$CH_2Cl_2$  (11 mL / mmol のベンゾチアゾール - 2 , 6 - ジアミン) にベンゾチアゾール - 2 , 6 - ジアミン (1.0 当量)、DMAP (0.1 当量)、HATU (1.3 の当量)、及びカルボン酸 (1.3 当量) を入れる。反応混合物を室温で一晩攪拌する。クロマトグラフ (シリカゲル, MeOH / DCM 中 0 - 10% 2 M  $NH_3$  で溶離) にかけて所望の生成物を得る。

【0215】

ラセミ混合物を鏡像異性体に分離：単回注入を使用するキラルクロマトグラフィーをかけ、Chiralpak ADH カラム上の 400 mL / 分の 0.2% のジメチルエチルアミン中の 50 / 50 アセトニトリル : 3 オングストローム エタノールを用いて 3 - パスサイクルで分離する。

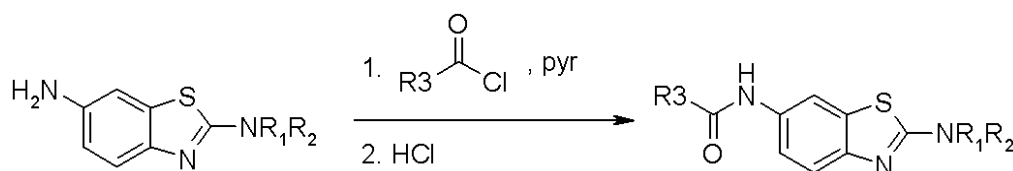
【0216】

塩酸塩生成：MeOH 又は  $Et_2O$  / THF に生成物を溶解し、HCl (1.05 当量、 $Et_2O$  中 1.0 M、又は 1,4 - ジオキサン中 4.0 M) を添加する。室温で 20 分間攪拌し、真空濃縮又は、溶媒をデカントし、高真空で数時間排気して所望の生成物を得る。

【0217】

一般方法 G

【化 113】



$CH_2Cl_2$  (5.5 mL / mmol ベンゾチアゾール - 2 , 5 - ジアミン) 中カルボン酸 (1.2 当量) の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル (3.0 当量) 及び 5 滴の DMF を添加する。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌する。混合物を真空濃縮し、n - ヘキサンを添加し、再濃縮し、 $CH_2Cl_2$  (3 mL / mmol ベンゾチアゾール - 2 , 5 - ジアミン) に再溶解する。 $CH_2Cl_2$  (5.5 mL / mmol ベンゾチアゾール - 2 , 5 - ジアミン) のベンゾチアゾール - 2 , 5 - ジアミン (1.0 当量) 及びピリジン (1.0 当量) の混合物に、得られた塩化カルボニル溶液を添加する。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌する。生成物が沈殿したら、反応混合物を濾過し、 $CH_2Cl_2$  で生成物を洗浄する。生成物を高真空乾燥させ、所望の生成物を得る。生成物が溶解したら、飽和  $NaHCO_3$  (水溶液) で混合物を

10

20

30

40

50

洗浄し、有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、混合物を真空濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中2N  $\text{NH}_3$ で溶離)にかけて、所望の生成物を得る。ラセミ混合物を鏡像異性体に分離するため、単回注入を使用するキラルクロマトグラフィーをかけ、Chiralpak ADHカラム上の400ml/分の0.2%のジメチルエチルアミン中の50/50アセトニトリル:3オングストローム エタノールを用いて3-パスサイクルで分離する。

#### 【0218】

塩酸塩生成:  $\text{MeOH}$ 又は $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ に生成物を溶解し、 $\text{HCl}$ (1.05当量、 $\text{Et}_2\text{O}$ 中1.0M、又は1,4-ジオキサン中4.0M)を添加する。室温で20分間攪拌し、真空濃縮又は、溶媒をデカントし、高真空で数時間排気して所望の生成物を得る。

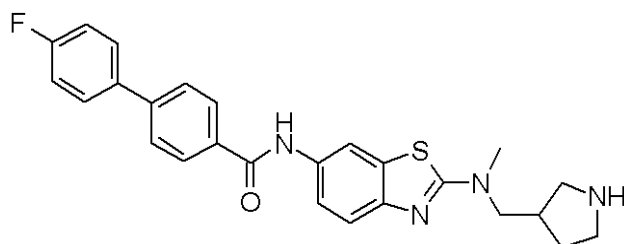
10

#### 【0219】

##### 実施例63

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸[2-(メチル-ピロリジン-3-イルメチル-アミノ)-ベンゾチアゾール-6-イル]-アミド

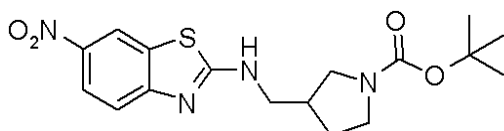
#### 【化114】



20

工程1. 3-[(6-ニトロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

#### 【化115】



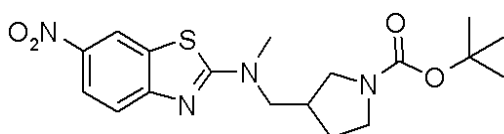
$\text{THF}$ (500mL)中の2-クロロ-6-ニトロベンゾチアゾール(10.68g, 49.8mmol)<sub>3</sub>-アミノメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(10.0g, 49.9mmol)及びトリエチルアミン(7mL, 50.2mmol)を使用し、一晚攪拌しながら100 ~ 150 に加熱して調製する。室温まで放冷し、5N  $\text{HCl}$ を使用してpH7に中和する。水性層を酢酸エチルで抽出した。ブラインで有機層を洗浄し、有機層を収集し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、収量10.7g(57%)の標記化合物を得る。 $^1\text{H NMR}$   $\text{H}$ (400 MHz,  $\text{DMSO}$ ) 8.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.62 (m, 1H) 1.37 (s, 9H)

30

#### 【0220】

工程2. 3-{[メチル-(6-ニトロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-メチル-アミノ]-メチル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

#### 【化116】



$\text{DMF}$ (30mL)に3-[(6-ニトロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.55g, 14.7mmol)を溶解し、5 に冷却する。鉱油(1.12g, 16.13mmol)に60%  $\text{NaH}$

40

50

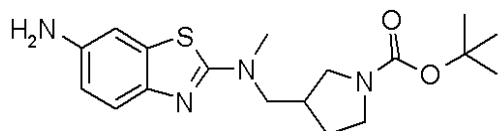


を添加し、5分間撹拌する。ヨウ化メチル(6.0 mL, 74 mmol)を添加し、5分  
30分間撹拌する。水で反応物をクエンチし、酢酸エチルで希釈する。水(5 × 20 mL)  
で有機層を洗浄し、次いでブラインで洗浄する。有機層を収集し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し  
、濾過し、濃縮する。クロマトグラフ(silica gel, 20 - 60% 酢酸エチ  
ル: Hexaneで溶離)にかけて、1.96 g (34%)の標記化合物を得る。質量スペ  
クトル(イオンスプレー): (m/z)=393.3(M+1)

【0221】

工程3.3 - {(6-アミノ-ベンゾチアゾール-2-イル)-メチル-アミノ}-メチ  
ル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化117】

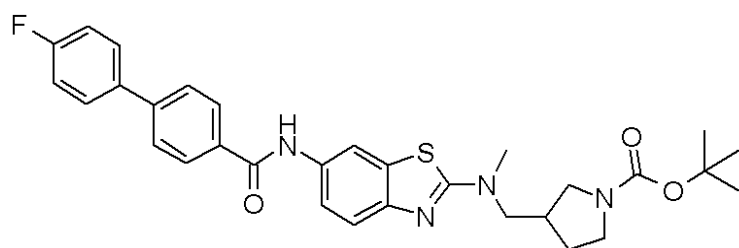


3 - {(メチル-(6-ニトロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-メチル-アミノ)-メチ  
ル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.96 g, 4.99 m  
mol)を使用し、実施例1、工程3に記載されている手順に従って1.55 g (86%)  
の標記化合物を調製する。質量スペクトル(イオンスプレー): (m/z)=363.3(M  
+1)

【0222】

工程4.3 - [(6-[(4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ベン  
ゾチアゾール-2-イル)-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸  
tert-ブチルエステル

【化118】



3 - {(6-アミノ-ベンゾチアゾール-2-イル)-メチル-アミノ)-メチル}-ピロ  
リジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.55 g, 4.23 mmol)を  
使用し、一般方法Gに記載されている手順に従って1.92 g (81%)の生成物を調製  
する。質量スペクトル(イオンスプレー): (m/z)=461.2(M+1 Boc)。

【0223】

工程6.4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸[2-(メチル-ピロリジン-3  
-イルメチル-アミノ)-ベンゾチアゾール-6-イル]-アミド

DCM(50 mL)に3-[(6-[(4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボニル)-ア  
ミノ]-ベンゾチアゾール-2-イル)-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カル  
ボン酸 tert-ブチルエステルを入れる。トリフルオロ酢酸(100 mL)を添加し  
、室温で6時間撹拌する。真空濃縮し、次いでDCM: Hexaneを添加し、真空濃  
縮する。1:1 MeOH: DCMに残渣を溶解し、ポリビニルピリジン(3 g)を添加し  
、15分間撹拌する。溶液物を濾過し、DCMで樹脂を洗浄する。濾液を収集し、真空濃  
縮し、1.50 g (95%)の標記化合物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー): (m/z  
)=461.0(M+1)

【0224】

実施例64

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピロリジン  
-3-イルメチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

10

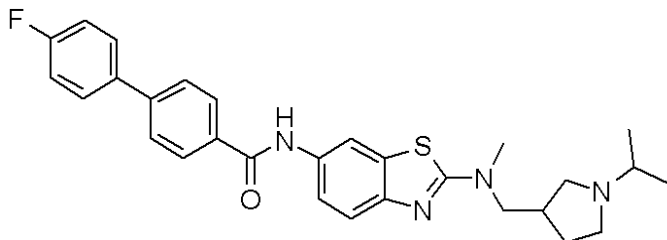
20

30

40

50

## 【化 1 1 9】



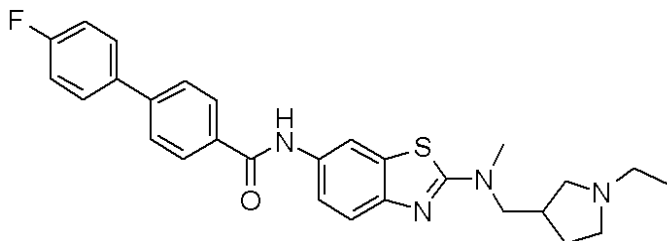
DMF (2 mL) に 4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 [2 - (メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル - アミノ) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アミド (16 mg, 0.035 mmol)、2 - ヨードプロパン (0.007 mL, 0.070 mmol)、及び炭酸カリウム (15 mg, 0.108 mmol) を入れて、室温で 3 日間撹拌する。酢酸エチルで反応物を希釈して、水で有機層を洗浄する (5 回)。クロマトグラフ (シリカゲル, MeOH : DCM 中 10% 2 M NH<sub>3</sub> で溶離) にかけて、16 mg (91%) の標記化合物を得る。質量スペクトル (イオンズプレー) : (m/z)=503.3(M+1)

## 【0 2 2 5】

## 実施例 6 5

4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(1 - エチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

## 【化 1 2 0】



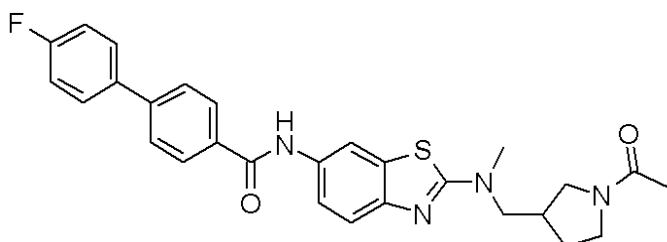
THF (3 mL) に 4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 [2 - (メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル - アミノ) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アミド (123 mg, 0.267 mmol) を入れて、0 に冷却する。アセトアルデヒド (0.040 mL, 0.716 mmol) 及びトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (88 mg, 0.415 mmol) を添加する。0 で 10 分間撹拌する。DCM で希釈し、1 N NaOH で洗浄する。有機層を収集し、クロマトグラフ (シリカゲル, MeOH : DCM 中 10% 2 M NH<sub>3</sub> で溶離) にかけて、102 mg (78%) の標記化合物を得る。質量スペクトル (イオンズプレー) : (m/z)=489.0(M+1)

## 【0 2 2 6】

## 実施例 6 6

4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(1 - アセチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

## 【化 1 2 1】



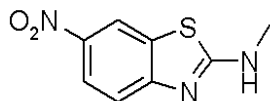
塩化アセチルを添加し、室温で一晩撹拌する。クロマトグラフ (シリカゲル, MeOH : DCM 中 10% 2 M NH<sub>3</sub> で溶離) にかけて、18 mg (20%) の標記化合物を得る。質量スペクトル (イオンズプレー) : (m/z)=503.0(M+1)

## 【 0 2 2 7 】

中間体 1

メチル - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - アミン

## 【 化 1 2 2 】



THF ( 1 3 0 m L ) に 2 - クロロ - 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール ( 5 . 8 2 g , 2 7 . 1 m m o l ) を入れる。水 ( 7 m L ) に 4 0 % メチルアミンを添加し、生成物が沈殿するまで攪拌する。真空濃縮し、メタノールで練和する。生成物を濾過して除去し、メタノールで洗浄する。完全に乾燥させて、4 . 9 9 g ( 8 8 % ) の標記化合物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : ( m / z ) = 210 . 0 ( M + 1 )

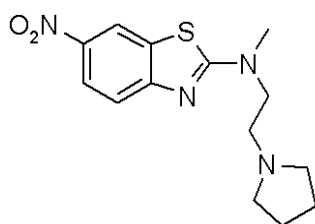
10

## 【 0 2 2 8 】

中間体 2

メチル - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) アミン ( アミン )

## 【 化 1 2 3 】



20

メチル - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - アミン ( 1 . 1 5 g , 5 . 5 0 m m o l ) を使用し、実施例 6 1、工程 2 に記載されている手順に従って調整し、3 2 0 m g ( 1 9 % ) の生成物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : ( m / z ) = 307 . 3 ( M + 1 )

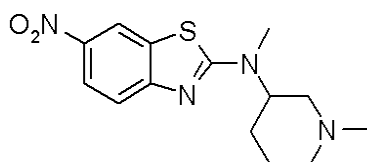
## 【 0 2 2 9 】

中間体 3

メチル - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - ( 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) アミン ( アミン )

30

## 【 化 1 2 4 】



メチル - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - アミン ( 1 . 1 4 g , 5 . 4 5 m m o l ) を使用し、実施例 6 1、工程 2 に記載されている手順に従って調整し、4 2 0 m g ( 2 5 % ) の生成物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : ( m / z ) = 307 . 3 ( M + 1 )

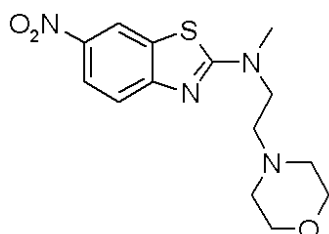
40

## 【 0 2 3 0 】

中間体 4

メチル - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - ( 2 - モルホリン 4 - イル - エチル ) アミン ( アミン )

## 【化 1 2 5】



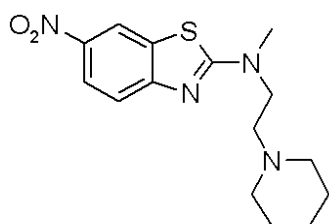
メチル - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - アミン ( 1 . 1 8 g , 5 . 6 4 m m o l ) 及び N - ( 2 - クロロエチル ) - モルホリン塩酸塩 ( 2 . 4 5 g , 1 3 . 1 7 m m o l ) を使用し、実施例 6 1、工程 2 に記載されている手順に従って調整し、1 . 4 3 g ( 7 9 % ) の生成物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : ( m / z ) = 323.2 ( M + 1 )

## 【 0 2 3 1】

中間体 5

メチル - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル ) - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) アミン ( アミン )

## 【化 1 2 6】



メチル - ( 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル ) - アミン ( 9 7 9 m g , 4 . 6 8 m m o l ) 及び N - ( 2 - クロロエチル ) - ピペリジン塩酸塩 ( 2 . 0 1 g , 1 0 . 9 2 m m o l ) を使用し、実施例 6 1、工程 2 に記載されている手順に従って調整し、1 . 4 3 g ( 7 9 % ) の生成物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー) : ( m / z ) = 321.3 ( M + 1 )

## 【 0 2 3 2】

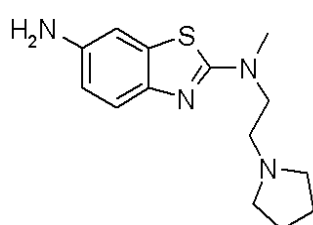
実施例 1 ( 工程 3 ) で記載される手順に従って、以下の化合物 ( 中間体 6 ~ 9 ) を調製する。

## 【 0 2 3 3】

中間体 6

N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - ベンゾチアゾール - 2 , 6 - ジアミン

## 【化 1 2 7】



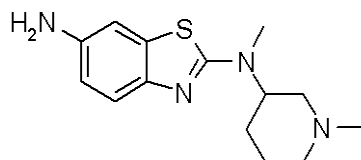
質量スペクトル(イオンスプレー) : ( m / z ) = 2 7 7 . 3 ( M + 1 )

## 【 0 2 3 4】

中間体 7

N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - ベンゾチアゾール - 2 , 6 - ジアミン

## 【化 1 2 8】



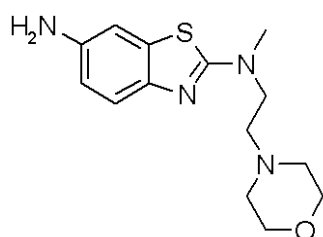
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.65 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.85 (bs, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.75 (m, 2H)

## 【0 2 3 5】

中間体 8

$\text{N}^2$ -メチル- $\text{N}^2$ -(2-モルホリン4-イル-エチル)-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン

## 【化 1 2 9】



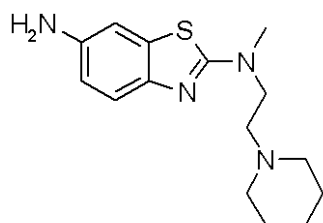
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO): 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz, 1H), 4.80 (bs, 2H), 3.53 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.48 (m, 2H)

## 【0 2 3 6】

中間体 9

$\text{N}^2$ -メチル- $\text{N}^2$ -(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン

## 【化 1 3 0】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO): 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (bs, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.47 (m, 2H)

## 【0 2 3 7】

上記の適切な中間体を使用し、一般方法 G で記載される手順に従って、以下の化合物(実施例 67 ~ 70)を調製する。

## 【0 2 3 8】

実施例 67

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

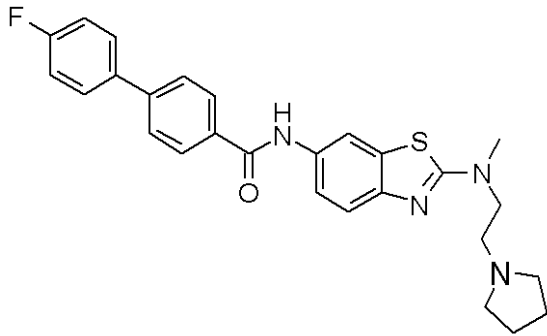
10

20

30

40

## 【化 1 3 1】



10

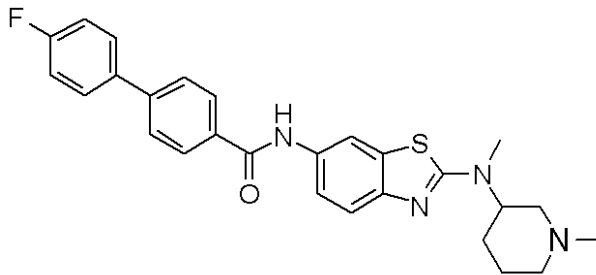
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=475.0(M+1)

## 【 0 2 3 9】

## 実施例 6 8

4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

## 【化 1 3 2】



20

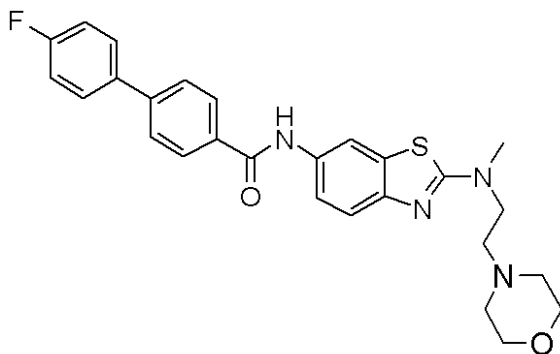
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=475.0(M+1)

## 【 0 2 4 0】

## 実施例 6 9

4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 2 - モルホリン 4 - イル - エチル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

## 【化 1 3 3】



30

質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=491.0(M+1)

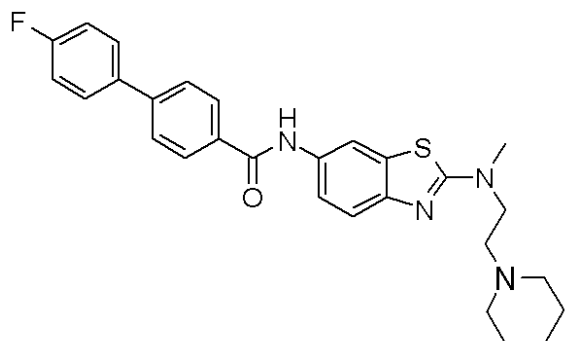
## 【 0 2 4 1】

## 実施例 7 0

4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

40

## 【化 1 3 4】



10

質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=489.0(M+1)

## 【 0 2 4 2】

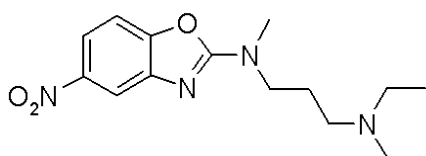
一般方法 A で記載される手順に従って、以下の化合物(中間体 1 0 及び 1 1)を調製する。

## 【 0 2 4 3】

中間体 1 0

N, N - ジエチル - N' - メチル - N' - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - プロパン - 1, 3 - ジアミン

## 【化 1 3 5】



20

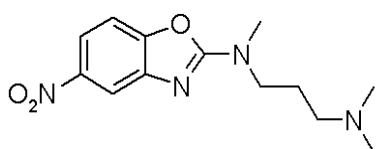
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=307.3(M+1)

## 【 0 2 4 4】

中間体 1 1

N, N, N' - トリメチル - N' - (5 - ニトロ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - プロパン - 1, 3 - ジアミン

## 【化 1 3 6】



30

質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=279.3(M+1)

## 【 0 2 4 5】

適切な試薬及び/又は中間体を使用し、一般方法 B で記載される手順に従って、以下の化合物(中間体 1 2 及び 1 3)を調製する。

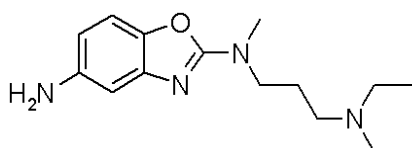
40

## 【 0 2 4 6】

中間体 1 2

N<sup>2</sup> - (3 - ジエチルアミノ - プロピル) - N<sup>2</sup> - メチル - ベンゾオキサゾール - 2, 5 - ジアミン

## 【化 1 3 7】



50

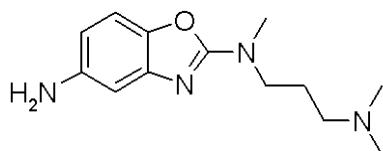
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.32 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.53 (m, 6H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)

【 0 2 4 7 】

中間体 1 3

$\text{N}^2$  - ( 3 - ジメチルアミノ - プロピル ) -  $\text{N}^2$  - メチル - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン

【 化 1 3 8 】



10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.32 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 6H)

【 0 2 4 8 】

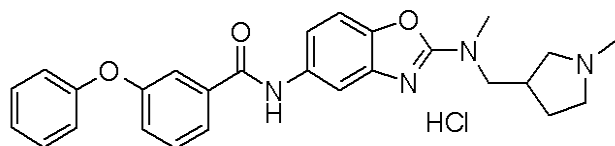
適切な試薬及び/又は中間体を使用し、一般方法 E で記載される手順に従って、以下の化合物(実施例 7 1 及び 7 2)を調製する。

【 0 2 4 9 】

実施例 7 1

$\text{N}$  - { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - 3 - フェノキシ - ベンズアミド塩酸塩、異性体 1

【 化 1 3 9 】



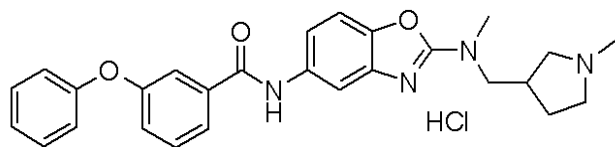
質量スペクトル(イオンブレイク) :  $(m/z) = 457.3(M+1)$

【 0 2 5 0 】

実施例 7 2

$\text{N}$  - { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - 3 - フェノキシ - ベンズアミド塩酸塩、異性体 2

【 化 1 4 0 】



質量スペクトル(イオンブレイク) :  $(m/z) = 457.3(M+1)$

【 0 2 5 1 】

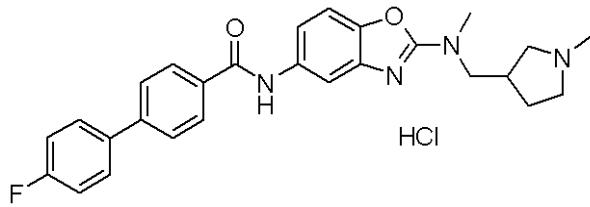
適切な試薬及び/又は中間体を使用し、一般方法 C で記載される手順に従って、以下の化合物(実施例 7 3 ~ 8 6)を調製する。実施例 7 3

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド塩酸塩、異性体 1

40



## 【化 1 4 1】



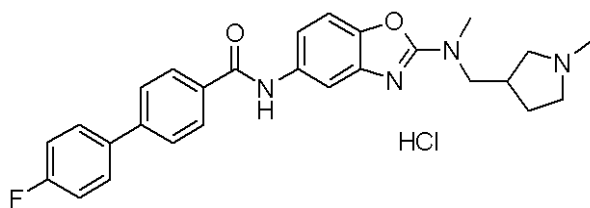
質量スペクトル(イオンブレー) : (m/z)=459.2(M+1)、(保持時間 = 4 . 3 8 分)

## 【 0 2 5 2】

## 実施例 7 4

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド塩酸塩、異性体 2

## 【化 1 4 2】



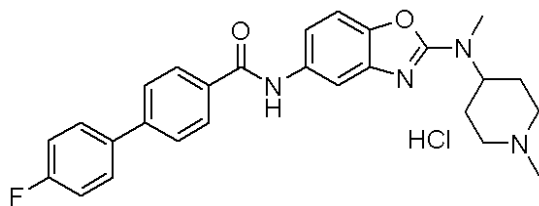
質量スペクトル(イオンブレー) : (m/z)=459.2(M+1)、(保持時間 = 4 . 3 8 分)

## 【 0 2 5 3】

## 実施例 7 5

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド塩酸塩

## 【化 1 4 3】



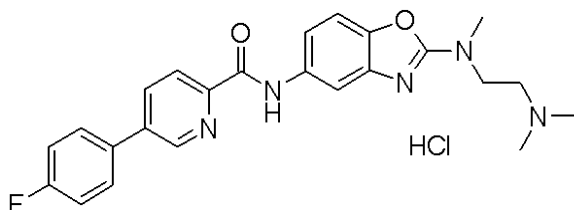
質量スペクトル(イオンブレー) : (m/z)=459.2(M+1)、(保持時間 = 4 . 3 9 分)

## 【 0 2 5 4】

## 実施例 7 6

5 - ( 4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド塩酸塩

## 【化 1 4 4】



質量スペクトル(イオンブレー) : (m/z)=434.2(M+1)、(保持時間 = 4 . 3 2 分)

## 【 0 2 5 5】

## 実施例 7 7

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド

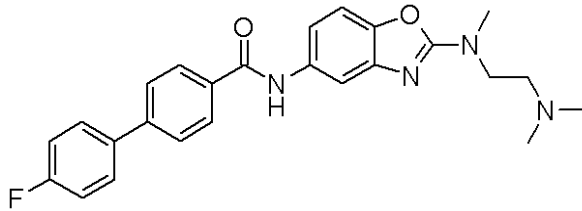
10

20

30

40

## 【化 1 4 5】



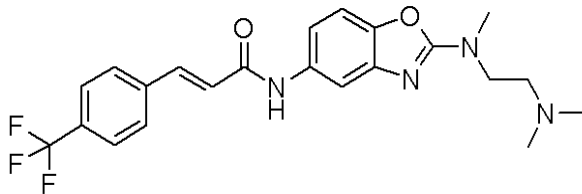
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=433.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 5 4 分)

## 【 0 2 5 6】

## 実施例 7 8

N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド

## 【化 1 4 6】



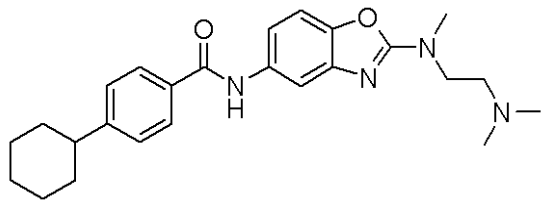
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=433.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 5 5 分)

## 【 0 2 5 7】

## 実施例 7 9

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド

## 【化 1 4 7】



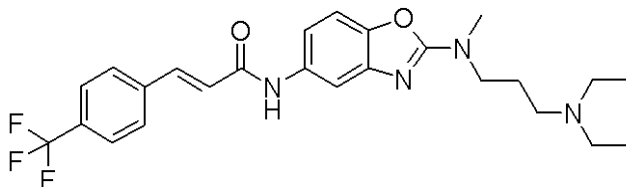
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=421.0(M+1)、(保持時間 = 5 . 0 8 分)

## 【 0 2 5 8】

## 実施例 8 0

N - { 2 - [( 3 - ジエチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド

## 【化 1 4 8】



質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=475.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 8 1 分)

## 【 0 2 5 9】

## 実施例 8 1

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸{ 2 - [( 3 - ジエチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド

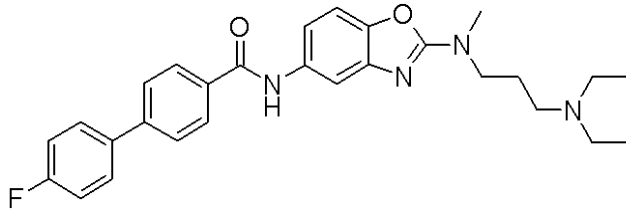
10

20

30

40

## 【化 1 4 9】



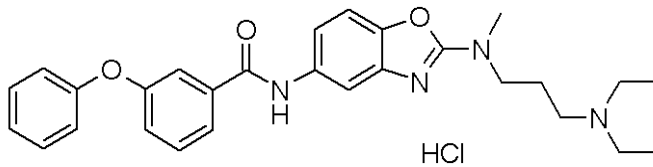
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=475.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 8 1 分)

## 【 0 2 6 0】

## 実施例 8 2

N - { 2 - [ ( 3 - ジエチルアミノ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - 3 - フェノキシ - ベンズアミド塩酸塩

## 【化 1 5 0】



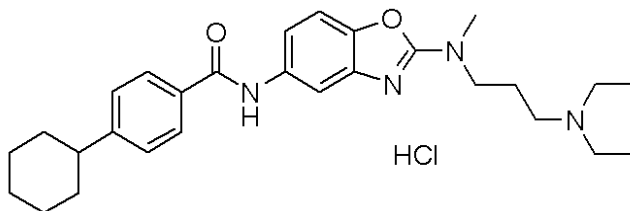
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=473.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 8 6 分)

## 【 0 2 6 1】

## 実施例 8 3

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [ ( 3 - ジエチルアミノ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - ベンズアミド塩酸塩

## 【化 1 5 1】



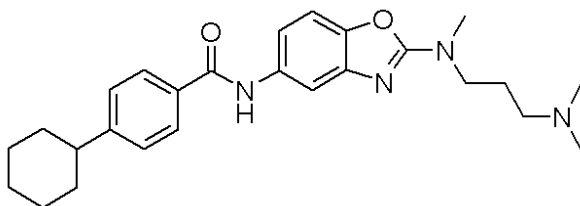
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=463.2(M+1)、(保持時間 = 4 . 8 6 分)

## 【 0 2 6 2】

## 実施例 8 4

4 - シクロヘキシル - N - { 2 - [ ( 3 - ジメチルアミノ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - ベンズアミド

## 【化 1 5 2】



質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=435.2(M+1)、(保持時間 = 5 . 1 5 分)

## 【 0 2 6 3】

## 実施例 8 5

N - { 2 - [ ( 3 - ジメチルアミノ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アクリルアミド

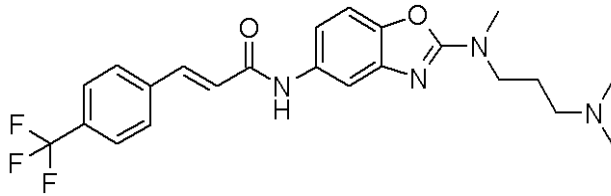
10

20

30

40

## 【化 1 5 3】



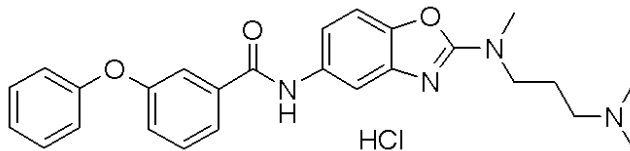
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=447.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 6 8 分)

## 【 0 2 6 4】

## 実施例 8 6

N - { 2 - [( 3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - 3 - フェノキシ - ベンズアミド塩酸塩

## 【化 1 5 4】



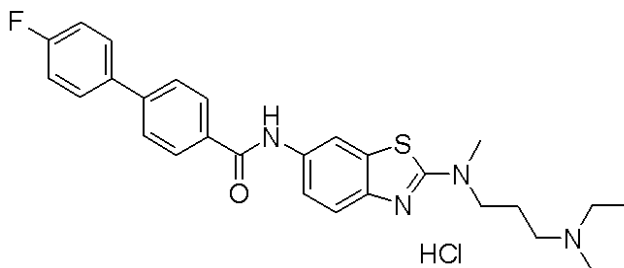
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=445.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 6 7 分)

## 【 0 2 6 5】

## 実施例 8 7

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 3 - ジエチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド塩酸塩

## 【化 1 5 5】



実施例 3 1、工程 3 に記載されている一般手順に従って 2 . 0 4 g ( 9 8 % ) の生成物を調製する。質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=491.3(M+1)、(保持時間 = 4 . 7 1 分)

## 【 0 2 6 6】

上記の適切な中間体を使用し、一般方法 F で記載される手順に従って、以下の化合物(実施例 8 8 ~ 9 7)を調製する。

## 【 0 2 6 7】

## 実施例 8 8

3' , 4' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

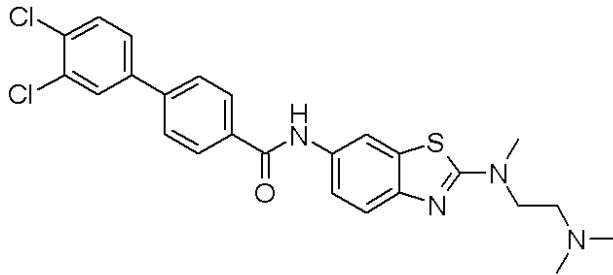
10

20

30

40

## 【化 1 5 6】



質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=499.0(M+1)、(保持時間 = 5 . 2 8 分)

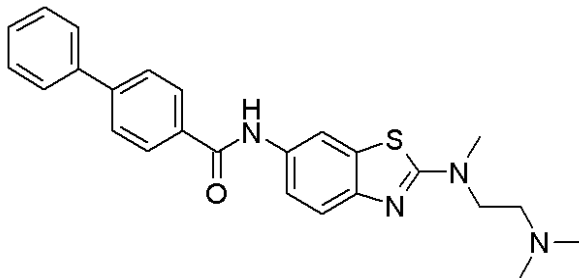
10

## 【 0 2 6 8】

## 実施例 8 9

ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ]  
- ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

## 【化 1 5 7】



20

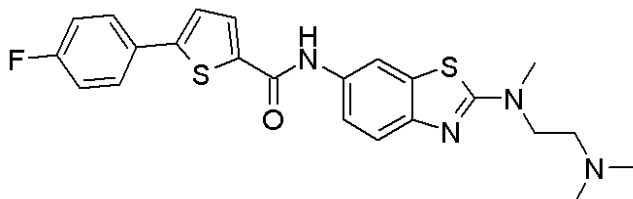
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=431.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 5 3 分)

## 【 0 2 6 9】

## 実施例 9 0

5 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - ジメチルア  
ミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

## 【化 1 5 8】



30

質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=455.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 6 1 分)

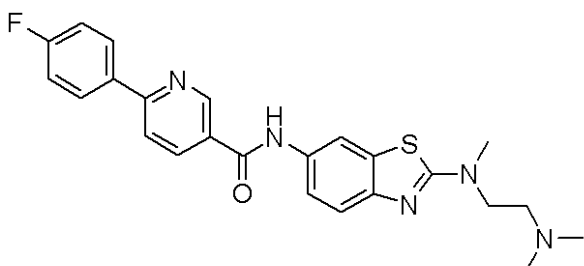
## 【 0 2 7 0】

## 実施例 9 1

N - { 2 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6  
- イル } - 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ニコチンアミド

40

## 【化 1 5 9】



質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=450.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 1 7 分)

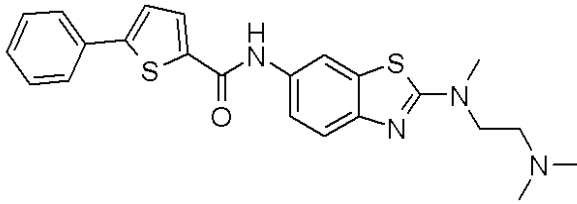
50

## 【 0 2 7 1 】

## 実施例 9 2

5 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

## 【 化 1 6 0 】



10

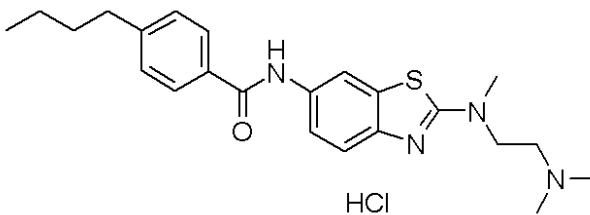
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=437.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 5 1 分)

## 【 0 2 7 2 】

## 実施例 9 3

4 - ブチル - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - ベンズアミド塩酸塩

## 【 化 1 6 1 】



20

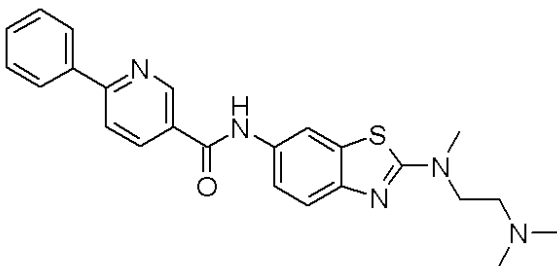
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=411.2(M+1)、(保持時間 = 4 . 7 4 分)

## 【 0 2 7 3 】

## 実施例 9 4

N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - 6 - フェニル - ニコチンアミド

## 【 化 1 6 2 】



30

質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=432.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 0 0 分)

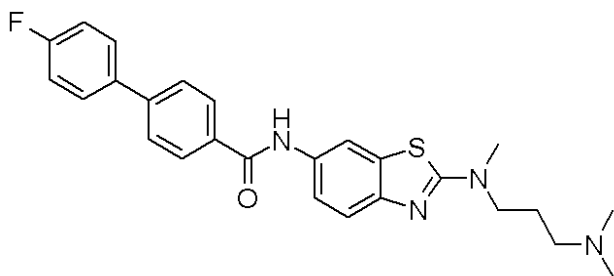
## 【 0 2 7 4 】

## 実施例 9 5

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

40

## 【化 1 6 3】



質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=463.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 6 2 分)

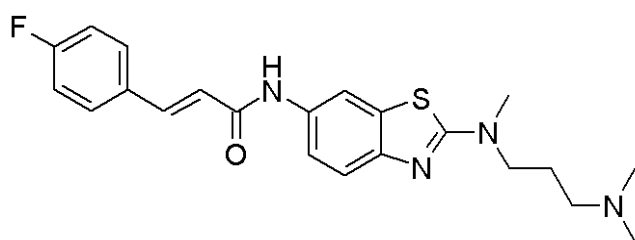
10

## 【 0 2 7 5】

## 実施例 9 6

N - { 2 - [ ( 3 - ジメチルアミノ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリルアミド

## 【化 1 6 4】



20

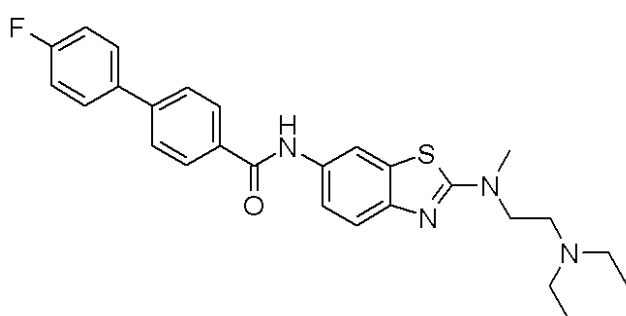
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=413.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 0 2 分)

## 【 0 2 7 6】

## 実施例 9 7

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - ジエチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

## 【化 1 6 5】



30

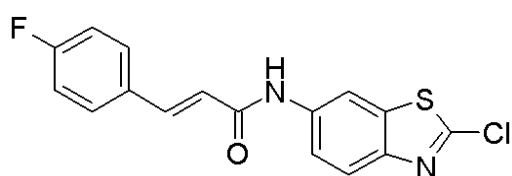
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=477.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 7 2 分)

## 【 0 2 7 7】

## 実施例 9 8

N - ( 2 - クロロ - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリルアミド

## 【化 1 6 6】



40

実施例 3 1、工程 3 に記載されている一般手順に従って 5 . 8 0 g ( 3 7 % ) の生成物を調製する。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 8.58 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67

50

(m, 4H), 7.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 15.6 Hz, 6H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

【 0 2 7 8 】

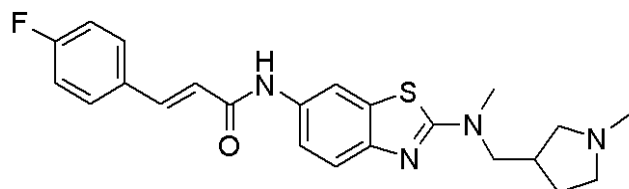
適切な試薬及び/又は中間体を使用し、実施例 3 1、工程 3 に記載される一般手順に従って、以下の化合物(実施例 9 9 ~ 1 0 3)を調製する。

【 0 2 7 9 】

実施例 9 9

3 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - { 2 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アクリルアミド、異性体 1

【 化 1 6 7 】



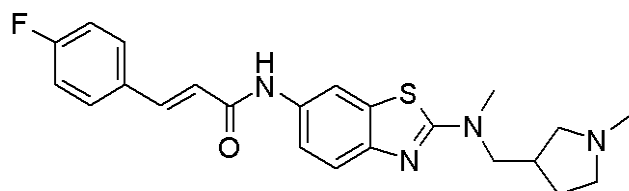
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=425.0(M+1)、(保持時間 = 4 分)

【 0 2 8 0 】

実施例 1 0 0

3 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - { 2 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アクリルアミド、異性体 2

【 化 1 6 8 】



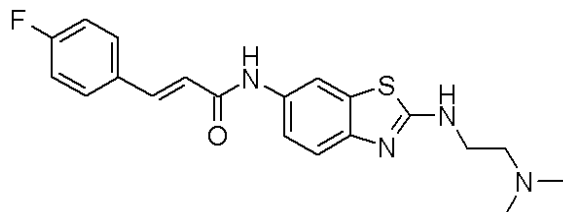
質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=425.0(M+1)、(保持時間 = 4 分)

【 0 2 8 1 】

実施例 1 0 1

N - [ 2 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - アクリルアミド

【 化 1 6 9 】



質量スペクトル(イオンブレイク) : (m/z)=485.3(M+1)

【 0 2 8 2 】

実施例 1 0 2

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸[ 2 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - ベンゾチアゾール - 6 - イル] - アミド

10

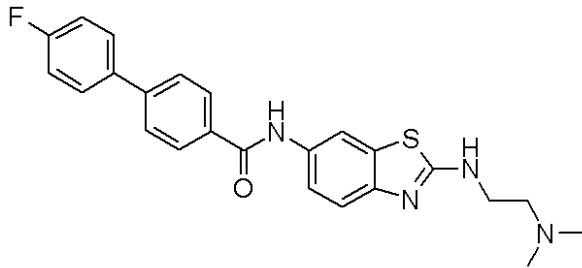
20

30

40



## 【化 1 7 0】



質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=435.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 3 5 分)

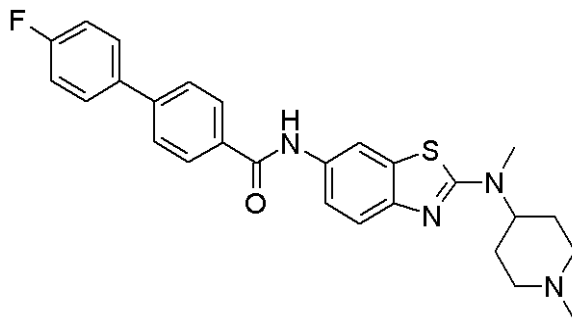
10

## 【 0 2 8 3】

## 実施例 1 0 3

4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

## 【化 1 7 1】



20

質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=475.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 5 8 分)

## 【 0 2 8 4】

適切な中間体及び/又は試薬を使用し、一般方法 G で記載される手順に従って、以下の化合物(実施例 1 0 4 ~ 1 0 7)を調製する。

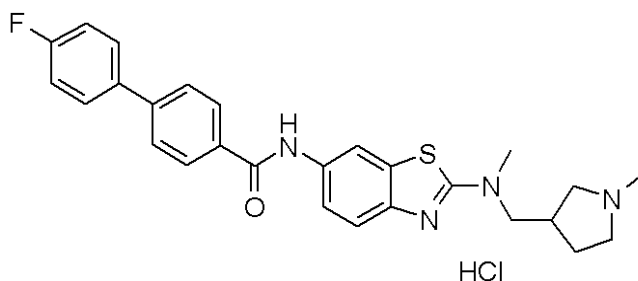
## 【 0 2 8 5】

## 実施例 1 0 4

4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド塩酸塩(異性体 2)

30

## 【化 1 7 2】



40

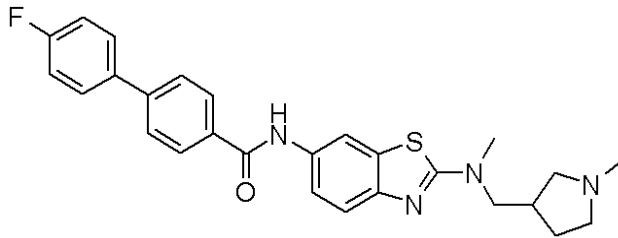
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=475.3(M+1)、(保持時間 = 4 . 5 6 分)

## 【 0 2 8 6】

## 実施例 1 0 5

4'-フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド(異性体 1)

## 【化 1 7 3】



質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=475.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 6 1 分)

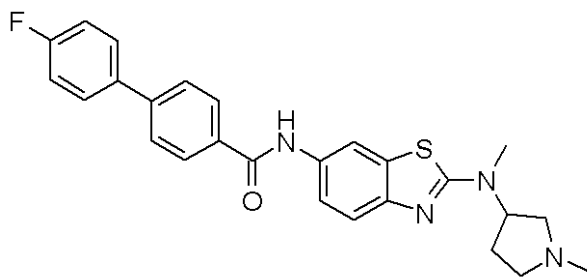
## 【 0 2 8 7】

10

## 実施例 1 0 6

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド (異性体 1)

## 【化 1 7 4】



20

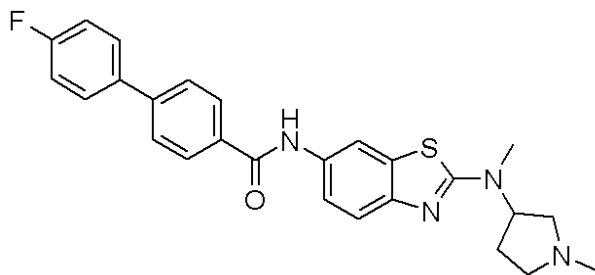
質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=461.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 5 9 分)

## 【 0 2 8 8】

## 実施例 1 0 7

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド (異性体 2)

## 【化 1 7 5】



30

質量スペクトル(イオンスプレー) : (m/z)=461.0(M+1)、(保持時間 = 4 . 6 0 分)

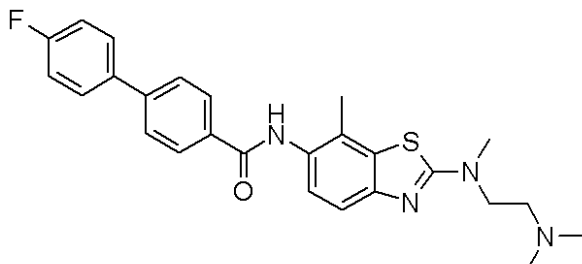
## 【 0 2 8 9】

## 実施例 1 0 8

4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

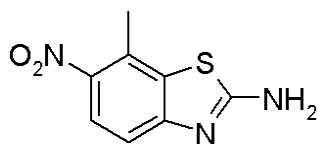
40

## 【化 1 7 6】



50

工程 1 . 7 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン  
【化 1 7 7】

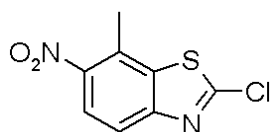


酢酸(250 mL)に3-メチル-4-ニトロ-フェニルアミン(14.60 g, 96.1 mmol)及びチオシアン酸カリウム(34.70 g, 357.1 mmol)を入れる。激しく攪拌し、酢酸(50 mL)に溶解される臭素(5.0 mL, 97.6 mmol)を滴下する。rt(室温)で一晩攪拌する。真空濃縮し、DCMで希釈し、1N NaOHで洗浄する。有機層を収集し、濃縮する。水で残渣を練和し、45 の真空炉において一晩乾燥させて、10.12 g(50%)の5:2比の所望の生成物を得る。位置異性体:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (bs, 2H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)

10

【0290】

工程 2 . 2 - クロロ - 7 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール  
【化 1 7 8】



20

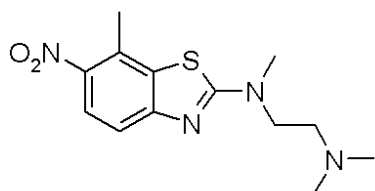
濃塩酸(70 mL)及び水(70 mL)に7-メチル-6-ニトロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミン(5.17 g, 24.7 mmol)を懸濁する。塩化銅(I)(542 mg, 5.47 mmol)を添加し、亜硝酸ナトリウム(17.4 g, 252 mmol)をゆっくり添加する。室温で2時間攪拌し、次いで水(100 mL)を添加する。固体を濾過し、40 で真空炉において一晩乾燥させ、4.45 g(79%)の標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR δH (400 MHz, DMSO) 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H)

【0291】

工程 3 . N, N, N' - トリメチル - N' - (7 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミン

30

【化 1 7 9】



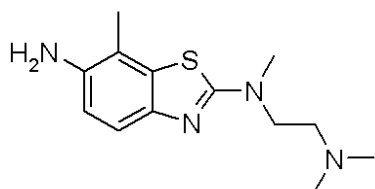
実施例 1、工程 2 に記載されている手順に従って標記化合物を調製し、2.55 g(78%)の生成物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー): (m/z)=295.1 (M+1)

40

【0292】

工程 4 . N, N, N' - トリメチル - N' - (6 - アミノ - 7 - メチル - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミン

【化 1 8 0】



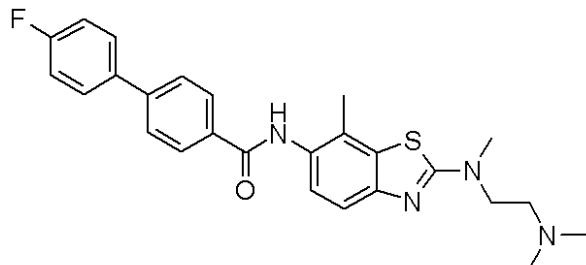
50

実施例 1、工程 3 に記載されている手順に従って標記化合物を調製し、2.22 g (7.8%) の生成物を得る。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.25 (m, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.47 (bs, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.64 (bs, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)

【0293】

工程 5 . 4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-メチル-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

【化181】



10

一般方法 G に記載されている手順に従って上記の工程 4 の生成物から標記化合物を調整し、54 mg (4%) の生成物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー): ( $m/z$ )=463.0( $M+1$ )、(保持時間 = 4.51分)

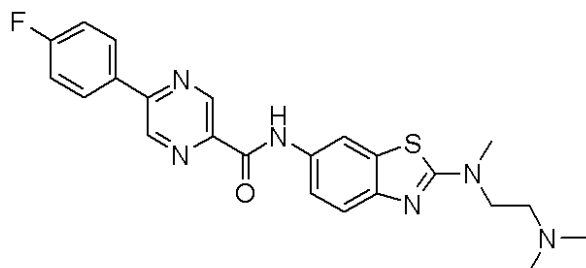
【0294】

20

実施例 109

5-(4-フルオロ-フェニル)-ピラジン-2-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

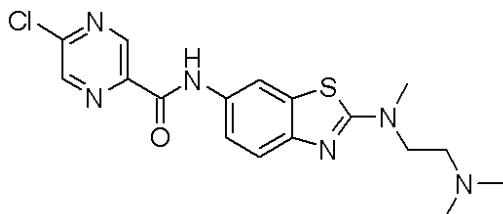
【化182】



30

工程 1 . 5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

【化183】



40

本願明細書又は当該技術で公知の適した試薬及び中間体を使用し、一般方法 F に記載されている手順に従って標記化合物を調整する。質量スペクトル(イオンスプレー): ( $m/z$ )=391.0( $M+1$ )

【0295】

工程 2 .

1, 4-ジオキサン(5 mL)及び水(1 mL)の溶液に 5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド(73 mg, 0.187 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(27 mg, 0.193 mmol)、及び炭

50

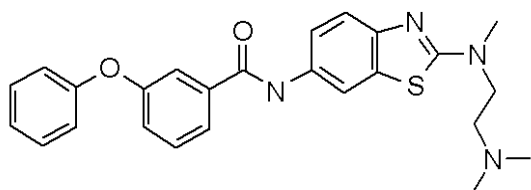
酸カリウム(134 mg, 0.97 mmol)を入れる。反応物を一晩加熱還流する。クロマトグラフ(シリカゲル, 7-17% MeOH:DCMで溶離)にかけて、21 mg (25%)の標記化合物を得る。質量スペクトル(イオンスプレー): (m/z)=503.0 (M+1) 保持時間=4.51分。

【0296】

実施例110

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-3-フェノキシ-ベンズアミド

【化184】



10

3-フェノキシ-安息香酸(0.22 g, 1.04 mmol)及びN<sup>2</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(0.20 g, 0.80 mmol)を使用し、一般方法Aに記載されている手順に従って標記化合物を調整し、オフホワイト色固体(0.19 g, 53%)を得る。LC/MS: 保持時間 = 4.45分; (m/z): C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 447.6; 実測値: 447.3

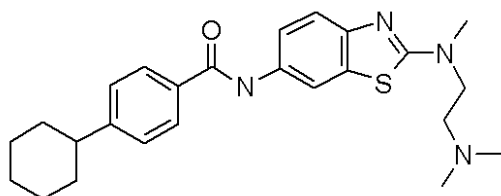
20

【0297】

実施例111

4-シクロヘキシル-N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-ベンズアミド

【化185】



30

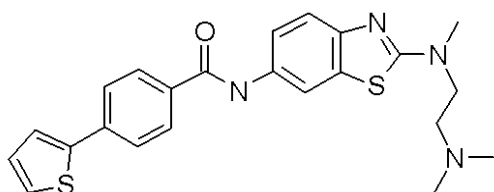
4-シクロヘキシル-安息香酸(0.16 g, 0.78 mmol)、及びN<sup>2</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(0.15 g, 0.60 mmol)を使用し、一般方法Aに記載されている手順に従って標記化合物を調整し、オフホワイト色固体(0.076 g, 29%)を得る。LC/MS: 保持時間 = 5.00分; (m/z): C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>OS換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 437.6; 実測値: 437.0

【0298】

実施例112

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-4-チオフェン-2-イル-ベンズアミド

【化186】



40

4-チオフェン-2-イル-安息香酸(0.098 g, 0.48 mmol)及びN<sup>2</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>2</sup>-メチル-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(0.10 g, 0.40 mmol)を使用し、一般方法Aに記載されている手順に従って標

50

記化合物を調整し、白色固体を得る。LC/MS： 保持時間 = 4.37 分； (m/z):  $C_{23}H_{24}N_4OS_2$  換算値(M+H)<sup>+</sup>： 437.6； 実測値： 437.3

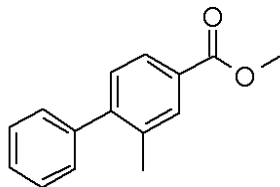
【0299】

実施例 113

2 - メチル - ビフェニル - 4 カルボン酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

工程 1 . 2 - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル

【化187】



10

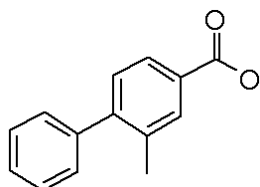
n - PrOH (15 mL) 中の 4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸メチルエステル (1.0 g, 4.36 mmol) 及びフェニルボロン酸 (0.64 g, 5.24 mmol) の溶液を、2 M  $Na_2CO_3$  (4.4 mL) で処理し、 $N_2$  で 10 分間置換し、 $Pd(PPh_3)_4$  (25 mg, 0.22 mmol) を添加する。反応物を一晩還流する。有機溶媒を真空除去し、残渣を  $CH_2Cl_2$  (30 mL) で抽出し、10%  $Na_2CO_3$  (30 mL)、 $H_2O$  (30 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濃縮する。クロマトグラフィーで粗物質を精製して標記化合物 (0.10 g, 10%) を得る。

20

【0300】

工程 2 . 2 - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸

【化188】



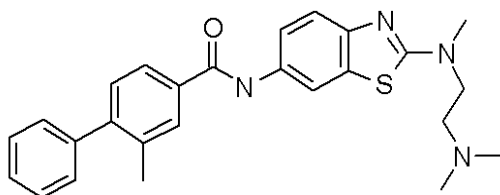
30

$CH_3OH$  (5 mL) 及び  $H_2O$  (0.5 mL) 中の 2 - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル (0.10 g, 0.44 mmol) の溶液を、2 時間還流させながら  $NaOH$  (88 mg, 2.2 mmol) と反応させる。有機溶媒を真空除去し、残渣を  $H_2O$  で希釈し、 $Et_2O$  で抽出する。水層を 5 M  $HCl$  で酸性化し、 $Et_2O$  で抽出し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、白色固体の標記化合物 (72 mg, 77%) を得る。

【0301】

工程 3 . 2 - メチル - ビフェニル - 4 カルボン酸の酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

【化189】



40

2 - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (0.072 g, 0.34 mmol) 及び  $N^{2+} - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N^{2+} - メチル - ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン$  (0.065 g, 0.26 mmol) を使用し、一般方法 A に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、0.036 g, (31%) の生成物を得る。LC/MS： 保持時間 = 4.80 分； (m/z):  $C_{26}H_{28}N_4OS$  換算値(M+H)<sup>+</sup>： 445.6； 実測値： 445.0

50

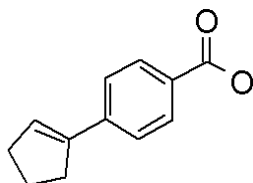
## 【 0 3 0 2 】

## 実施例 1 1 4

4 - シクロペンチル - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] -  
ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド

工程 1 . 4 - C y c l o p e n t - 1 - エニル - 安息香酸

## 【 化 1 9 0 】



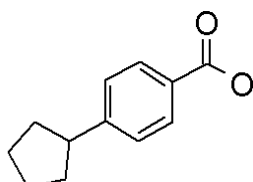
10

密閉管において、トルエン(100 mL)中の4 - ヨード安息香酸(5 . 0 g , 2 0 . 1  
6 mmol)シクロペンテン(17 . 8 mL , 2 1 0 1 . 6 mmol)、Et<sub>3</sub>N(8 . 4 mL , 6 0 . 4 8 mmol)を添加する。N<sub>2</sub>で15分間置換する。Pd(OAc)<sub>2</sub>(0 . 2 3  
g , 1 . 0 1 mmol)及びP(o-Tol)<sub>3</sub>(0 . 6 1 g , 2 . 0 1 mmol)を添加する。  
反応物を120 で一晩撹拌する。EtOAcで希釈し、1M HCL、H<sub>2</sub>O、及び  
ブラインで洗浄する。クロマトグラフィーで粗物質を精製して標記化合物(2 . 6 3 g ,  
6 9 %)を得る。

## 【 0 3 0 3 】

工程 2 . 4 - シクロペンチル - 安息香酸

## 【 化 1 9 1 】



20

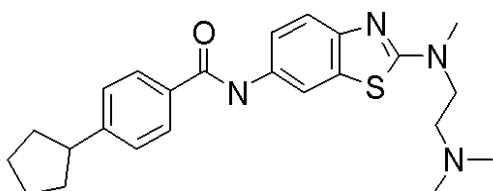
EtOH(20 mL)中の4 - シクロペンチル - 1 - エニル - 安息香酸(2 . 6 g , 1 3 .  
8 mmol)の溶液を、20 psi H<sub>2</sub>下において10% Pd/C(0 . 2 5 g)を用いて  
2 h 水素化する。セライト(登録商標)で濾過し、濃縮して標記化合物の2 . 4 6 g (9 5  
%)を得る。LC/MS (m/z) : C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>換算値(M-H)<sup>-</sup> : 189.2 ; 実測値 : 189.2

30

## 【 0 3 0 4 】

工程 3 . 4 - シクロペンチル - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - ア  
ミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド

## 【 化 1 9 2 】



40

4 - シクロペンチル - 安息香酸(0 . 0 9 9 g , 0 . 5 2 mmol)及びN<sup>+</sup>2<sup>+</sup> - ( 2 -  
ジメチルアミノ - エチル) - N<sup>+</sup>2<sup>+</sup> - メチル - ベンゾチアゾール - 2 , 6 - ジアミン(0 .  
1 0 g , 0 . 4 0 mmol)を使用し、一般方法Aに記載されている手順に従って標記化  
合物を調整し、0 . 3 8 g (2 3 %)の生成物を得る。LC / MS : 保持時間 = 4 . 9 7  
分 ; (m/z) : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS換算値(M+H)<sup>+</sup> : 423.6 ; 実測値 : 423.0

## 【 0 3 0 5 】

## 実施例 1 1 5

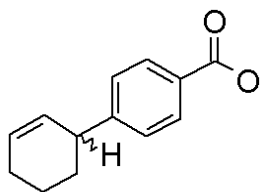
4 - シクロヘキス - 2 - エニル - N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル -

50

アミノ}-ベンゾチアゾール-6-イル}-ベンズアミド

工程1. 4-シクロヘキス-2-エニル-安息香酸

【化193】

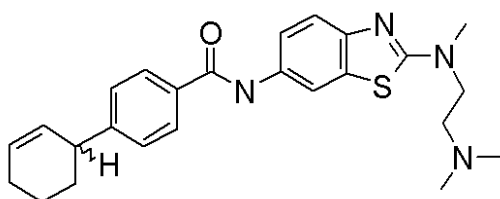


4-ヨード安息香酸(3.0g, 12.10mmol)、及びシクロヘキサン(12.3mL)を使用し、実施例114、工程1に類似の手順に従って標記化合物を調整し、生成物(0.40g, 1.98mmol, 16%)を得る。

【0306】

工程2. 4-シクロヘキス-2-エニル-N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-ベンズアミド

【化194】



4-シクロヘキス-2-エニル-安息香酸(0.079g, 0.39mmol)及びN<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-メチル-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(0.73g, 0.30mmol)を使用し、一般方法Aに記載されている手順に従って標記化合物を調整し、生成物(0.041g, 31%)を得る。LC/MS: 保持時間=5.09分; (m/z): C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS換算値(M+H)<sup>+</sup>: 435.6; 実測値: 435.0

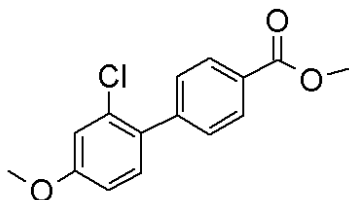
【0307】

実施例116

2'-クロロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

工程1. 2'-クロロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル

【化195】



1-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシ-ベンゼン(10.0g, 45.15mmol)及び4-ボロン酸-ベンゼンメチルエステル(8.94g, 49.67mmol)を使用し、実施例113、工程1に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、6.3g(50.4%)の生成物を得る。LC/MS (m/z): C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub>換算値(M+H)<sup>+</sup>: 277.7; 実測値: 277.2

【0308】

工程2. 2'-クロロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸

10

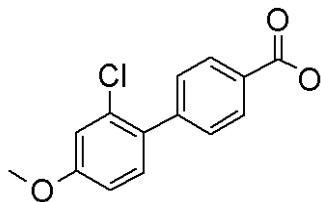
20

30

40



## 【化 1 9 6】

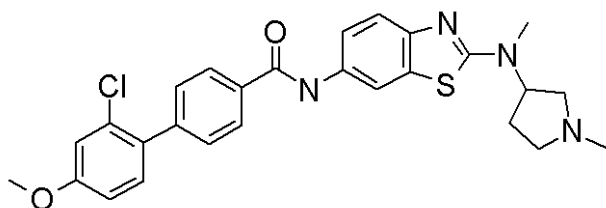


2'-クロロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(1.92 g, 6.94 mmol)を使用し、実施例 1 1 3、工程 2 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、1.65 g (91%)の生成物を得る。

10

## 【0 3 0 9】

工程 3. 2'-クロロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド



20

2'-クロロ-4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸(0.26 g, 0.99 mmol)、及び異性体-1 of N<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-メチル-N<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(0.20 g, 0.76 mmol)を使用し、方法 A に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、生成物(0.125 g, 32%)を得る。LC/MS: 保持時間 = 5.27 分; (m/z): C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 換算値 m/e: 507.1; 実測値: 507.0

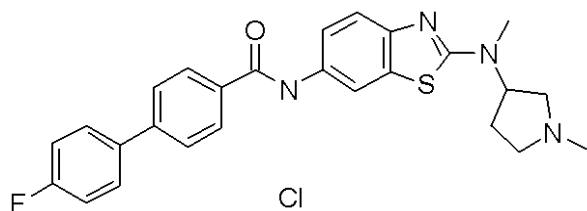
## 【0 3 1 0】

## 実施例 1 1 7

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド塩酸塩

30

## 【化 1 9 8】



4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸(3.46 g, 16.01 mmol)、塩化オキサリル(4.65 mL, 53.36 mmol)及び異性体-2 of N<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-メチル-N<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(2.80 g, 10.76 mmol)を使用し、方法 C に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド(2.41 g, 49%)を得る。物質を THF (100 mL) に溶解し、1.0 M EtOH に HCl を添加して pH を 1 に調節する。得られた固体を収集し、EtOH/ヘプタンから再結晶して 2.03 g (78%) の生成物を得る。LC/MS: 保持時間 = 5.06 分; (m/z): C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>OS 換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 461.6; 実測値: 461.0

40

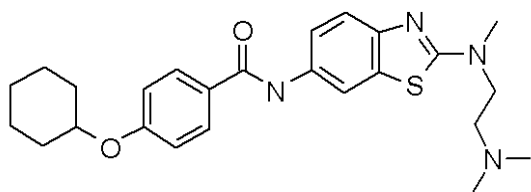
## 【0 3 1 1】

## 実施例 1 1 8

4-シクロヘキシルオキシ-N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミ

50

ノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド  
【化 1 9 9】

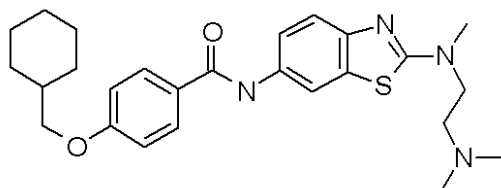


4 - シクロヘキシルオキシ安息香酸 (0.20 g, 0.91 mmol) 及び  $N^{*}2^{*}$  - (2 - ジメチルアミノ - エチル) -  $N^{*}2^{*}$  - メチル - ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン (0.17 g, 0.68 mmol) を使用し、方法 A に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、0.15 g (36%) の生成物を得る。LC/MS: 保持時間 = 5.23 分; (m/z):  $C_{25}H_{32}N_4O_2S$  換算値: 453.6; 実測値: 453.0

【0312】

実施例 119

4 - シクロヘキシルメトキシ - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド  
【化 200】



4 - シクロヘキシルメトキシ - 安息香酸 (Crooks, S. L.; Merrill, B. A.; Wightman, P. D. 国際公開第9603983号パンフレット) (0.20 g, 0.86 mmol) 及び  $N^{*}2^{*}$  - (2 - ジメチルアミノ - エチル) -  $N^{*}2^{*}$  - メチル - ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン (0.17 g, 0.68 mmol) を使用し、方法 A に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、0.12 g (38%) の生成物を得る。LC/MS: 保持時間 = 5.67 分; (m/z):  $C_{26}H_{34}N_4O_2S$  換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 467.7; 実測値: 467.0

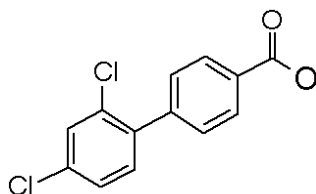
【0313】

実施例 120

2', 4' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド塩酸塩

工程 1. 2', 4' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸

【化 201】

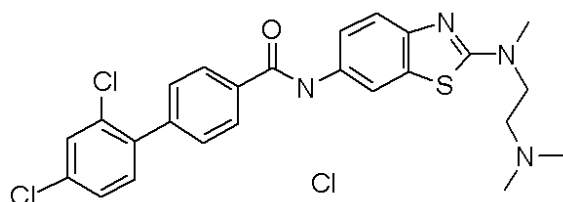


1, 4 - ジオキサン (85 mL) 及び水 (20 mL) 中の 2, 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (3.96 g, 15.11 mmol) 及び 4 - ヨード - 安息香酸メチルエステル (2.88 g, 15.11 mmol)、 $K_2CO_3$  (7.31 g, 52.89 mmol) の溶液を、10 分間窒素置換する。 $Pd(PPh_3)_4$  (0.87 g, 0.756 mmol) 添加し、得られた反応混合物を一晩還流する。反応物を水で希釈して  $Et_2O$  で抽出する。混合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。粗物質をクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (2.20 g, 50%) を得る。LC/MS (m/z):  $C_{13}H_{18}Cl_2O_2$  換算値: 267.1; 実測値: 266.9

## 【0314】

工程 2. 2', 4'-ジクロロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド塩酸塩

## 【化202】



10

2', 4'-ジクロロ-ビフェニル-4-カルボン酸(6.40 g, 23.97 mmol)、(COCl)<sub>2</sub>(7.0 mL, 79.9 mmol)及びN<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-メチル-ベンゾチアゾール-2, 6-ジアミン(4.0 g, 15.9 mmol)を使用し、方法Cに記載されている手順に従って標記化合物を調整し、2', 4'-ジクロロ-ビフェニル-4-カルボン酸 {2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド(4.19 g, 54%)を得る。物質をTHF(100 mL)に溶解し、1.0 M EtOH(8.5 mL)に1.0 M HClを添加する。得られた固体を収集して、4.27 g(93%)の塩酸塩を得る。LC/MS, 保持時間 = 5.17分; (m/z): C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS換算値: 499.5; 実測値: 499.0

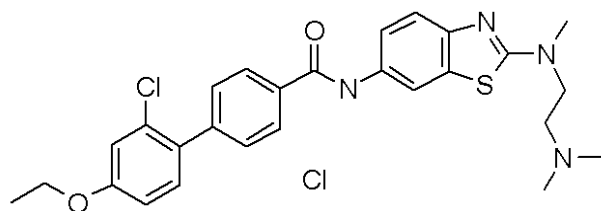
## 【0315】

20

## 実施例 121

2'-クロロ-4'-エトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド塩酸塩

## 【化203】

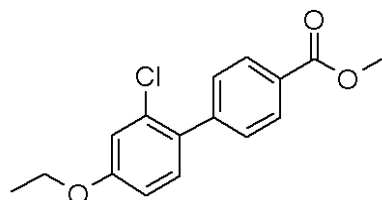


30

工程 1. 2'-クロロ-4'-エトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル

## 【0316】

## 【化204】



1-ブロモ-2-クロロ-4-エトキシ-ベンゼン(2.65 g, 11.25 mmol)及び4-ボロン酸-ベンゼンメチルエステル(2.23 g, 12.28 mmol)を使用し、実施例 113、工程 1に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、2.34 g(72%)の生成物を得る。LC/MS (m/z): C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>換算値(M+H)<sup>+</sup>: 291.8; 実測値: 291.3

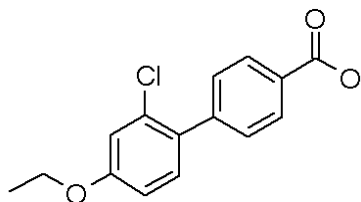
40

## 【0317】

工程 2. 2'-クロロ-4'-エトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸

## 【0318】

## 【化 2 0 5】



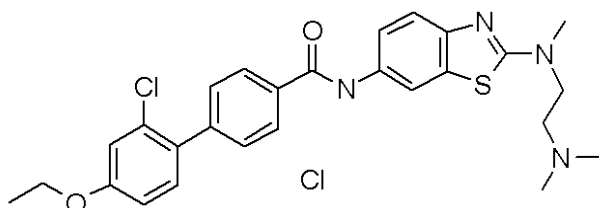
2'-クロロ-4'-エトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル(2.34 g, 8.07 mmol)を使用し、実施例 113、工程 2 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、1.21 g (54%)の生成物を得る。LC/MS (m/z):  $C_{15}H_{13}ClO_3$  換算値(M-H)<sup>-</sup>: 275.7; 実測値: 275.3.

10

## 【0319】

工程 3. 2'-クロロ-4'-エトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド塩酸塩

## 【化 2 0 6】



20

2'-クロロ-4'-エトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸(0.48 g, 1.73 mmol)、及びN<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N<sup>+</sup>2<sup>+</sup>-メチル-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン(0.33 g, 1.33 mmol)を使用し、方法 A に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、2'-クロロ-4'-エトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸 {2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド(0.48 g, 71%)を得る。物質を EtOH に溶解し、EtOH (0.94 mL)中の 1.0 M HCl で処理する。有機溶媒を真空除去し、残渣を i-PrOH に溶解し、ヘプタンを添加し、得られた沈殿物を収集して、0.43 g (84%)の塩酸塩を得る。LC/MS: 保持時間 = 5.51 分; (m/z):  $C_{27}H_{29}ClN_4O_2S$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 510.1; 実測値: 510.0

30

## 【0320】

## 実施例 122

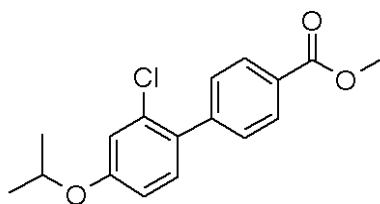
2'-クロロ-4'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド塩酸塩

工程 1. 2'-クロロ-4'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-カルボン酸メチルエステル

## 【0321】

## 【化 2 0 7】

40



1-ブロモ-2-クロロ-4-イソプロポキシ-ベンゼン(1.0 g, 4.01 mmol)及び4-ボロン酸-ベンゼンメチルエステル(0.79 g, 4.41 mmol)を使用し、実施例 113、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、1.0 g (86%)の生成物を得る。

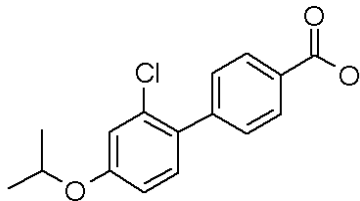
50

【 0 3 2 2 】

工程 2 . 2 ' - クロロ - 4 ' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸

【 0 3 2 3 】

【 化 2 0 8 】



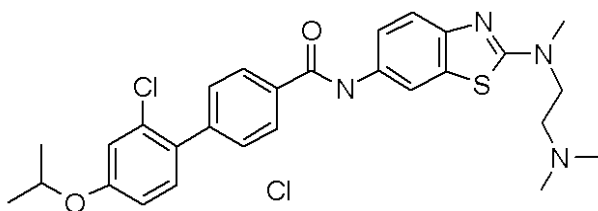
10

2' - クロロ - 4' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル (1.0 g, 3.44 mmol) を使用し、実施例 113、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.90 g (90%) の生成物を得る。LC/MS (m/z) :  $C_{16}H_{15}ClO_3$  換算値 (M-H)<sup>-</sup> : 289.7 ; 実測値 : 289.2

【 0 3 2 4 】

工程 3 . 2' - クロロ - 4' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド塩酸塩

【 化 2 0 9 】



20

2' - クロロ - 4' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (0.35 g, 1.21 mmol) 及び N<sup>+</sup>2<sup>+</sup> - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N<sup>+</sup>2<sup>+</sup> - メチル - ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン (0.23 g, 0.93 mmol) を使用し、方法 A に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、2' - クロロ - 4' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド (0.23 g, 48%) を得る。物質を EtOH に溶解し、EtOH (0.44 mL) の 1.0 M HCl で処理する。有機溶媒を真空除去し、残渣を i-PrOH に溶解し、ヘプタンを添加し、得られた沈殿物を収集して 0.24 g (96%) の塩酸塩を得る。LC/MS, 保持時間 = 5.73 分 ; (m/z) :  $C_{28}H_{31}ClN_4O_2S$  換算値 : 523.1 ; 実測値 : 523.0

30

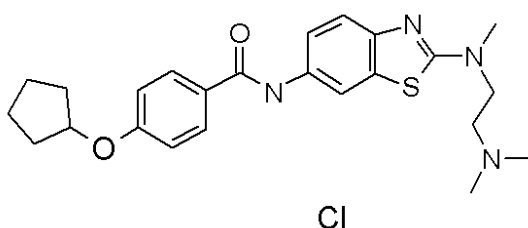
【 0 3 2 5 】

実施例 123

2' - クロロ - 4' - シクロペンチルオキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド塩酸塩

40

【 化 2 1 0 】



Cl

4 - シクロペンチルオキシ - 安息香酸 (Jones, C. D.; Suarez, T. Belg. (1977), ベルギー国特許第 847718 号明細書), (0.20 g, 0.97 mmol)、及び N<sup>+</sup>2<sup>+</sup> - (2 - ジ

50

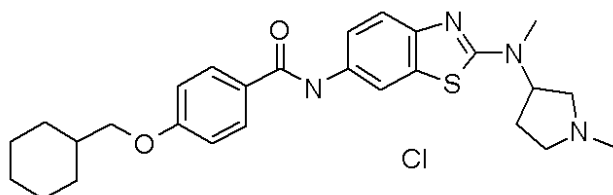
メチルアミノ - エチル) -  $N^{+}2^{+}$  - メチル - ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン (0.19 g, 0.75 mmol) を使用し、方法 A に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、2' - クロロ - 4' - シクロペンチルオキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド (0.065 g, 20%) を得る。物質を EtOH に溶解し、EtOH (0.15 mL) の 1.0 M HCl で処理する。ヘプタンを添加し、得られた固体を収集して、0.059 g (83%) の塩酸塩を得る。LC/MS, 保持時間 = 0.92 分; (m/z):  $C_{24}H_{30}N_4O_2S$  換算値: 439.6; 実測値: 439.3

【0326】

実施例 124

4 - シクロヘキシルメトキシ - N - { 2 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド塩酸塩

【化 211】



4 - シクロヘキシルメトキシ - 安息香酸 (Crooks, S. L.; Merrill, B. A.; Wightman, P. D. 国際公開第9603983号パンフレット) (0.46 g, 1.98 mmol)、塩化オキサリル (0.66 mL, 7.62 mmol) 及び  $N^{+}2^{+}$  - メチル -  $N^{+}2^{+}$  - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン (0.40 g, 1.51 mmol) の異性体 - 1 を使用し、方法 C に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、4 - シクロヘキシルメトキシ - N - { 2 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - ベンズアミド (0.083 g, 11%) を得る。物質を EtOH に溶解し、EtOH (0.17 mL) の 1.0 M HCl で処理する。ヘプタンを添加し、得られた沈殿物を収集して、0.052 g (59%) の塩酸塩を得る。LC/MS: 保持時間 = 5.38 分; (m/z):  $C_{27}H_{34}N_4O_2S$  換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 479.7; 実測値: 479.3

【0327】

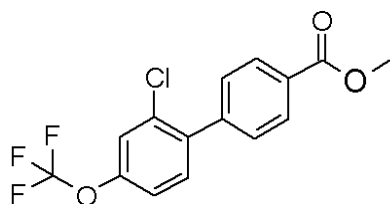
実施例 125

2' - クロロ - 4' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド塩酸塩

工程 1. 2' - クロロ - 4' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル

【0328】

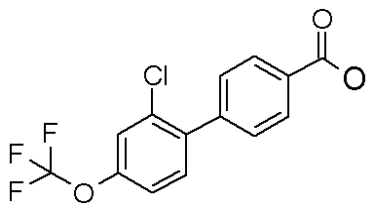
【化 212】



1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼン (0.23 g, 0.84 mmol) 及び 4 - ボロン酸 - 安息香酸メチルエステル (0.18 g, 1.00 mmol) を使用し、実施例 113、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.13 g (47%) の生成物を得る。

【0329】

工程 2 . 2' - クロロ - 4' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸  
 【 0 3 3 0 】  
 【 化 2 1 3 】

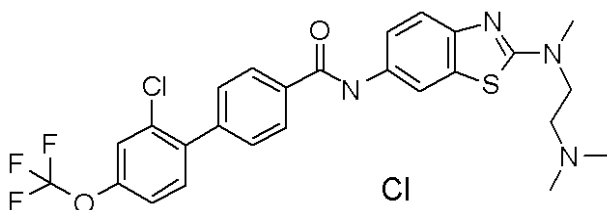


2' - クロロ - 4' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル (0.13 g, 0.39 mmol) を使用し、実施例 113、工程 2 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.057 g (53%) の生成物を得る。

【 0 3 3 1 】

工程 3 . 2' - クロロ - 4' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド塩酸塩

【 化 2 1 4 】



2' - クロロ - 4' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (0.057 g, 0.18 mmol) 及び  $N^{+}2^{-}$  - (2 - ジメチルアミノ - エチル) -  $N^{+}2^{-}$  - メチル - ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン (0.38 g, 0.15 mmol) を使用し、方法 A に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、2' - クロロ - 4' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド (0.033 g, 40%) を得る。物質を EtOH に溶解し、EtOH (0.06 mL) の 1.0 M HCl で処理する。ヘプタンを添加し、得られた固体を収集して、0.028 g (78%) の塩酸塩を得る。LC/MS, 保持時間 = 5.38 分; (m/z):  $C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_2S$  換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 549.0; 実測値: 549.0

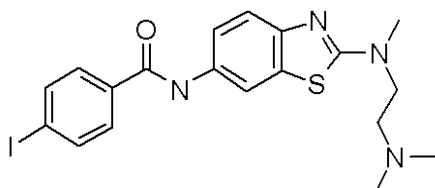
【 0 3 3 2 】

実施例 126

2' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - methylamino] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

工程 1 . N - { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - 4 - ヨード - ベンズアミド

【 化 2 1 5 】



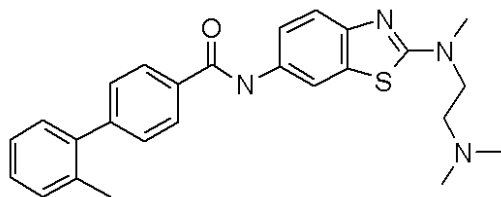
4 - ヨード - 安息香酸 (4.46 g, 17.97 mmol)、塩化オキサリル (5.2 mL, 59.11 mmol) 及び  $N^{+}2^{-}$  - (2 - ジメチルアミノ - エチル) -  $N^{+}2^{-}$  - メチル - ベンゾチアゾール - 2, 6 - ジアミン (3.0 g, 11.98 mmol) を使用し、方法 C に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、3.77 g, 66% の生成物を得

る。LC/MS, 保持時間 = 5 . 6 2 分 ; (m/z) :  $C_{19}H_{21}IN_4OS$ 換算値 : 480.4 ; 実測値 : 480.7

【 0 3 3 3 】

工程 2 . 2' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

【 化 2 1 6 】



10

N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - 4 - ヨード - ベンズアミド ( 0 . 1 5 g , 0 . 3 1 m m o l ) 及び 2 - メチルフェニルボロン酸 ( 0 . 0 5 1 g , 0 . 3 8 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0 . 0 9 8 g ( 7 1 % ) の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 4 . 7 5 分 ; (m/z) :  $C_{26}H_{28}N_4OS$ 換算値(M+H)<sup>+</sup> : 445.6 ; 実測値 : 445.0

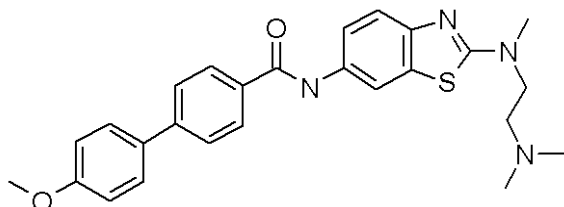
【 0 3 3 4 】

実施例 1 2 7

20

4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

【 化 2 1 7 】



N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - 4 - ヨード - ベンズアミド ( 0 . 1 5 g , 0 . 3 1 m m o l ) 及び 4 - メトキシフェニルボロン酸 ( 0 . 0 5 7 g , 0 . 3 8 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0 . 0 2 5 g ( 1 6 % ) の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 4 . 4 5 分 ; (m/z) :  $C_{26}H_{28}N_4O_2S$ 換算値(M+H)<sup>+</sup> : 461.6 ; 実測値 : 461.0

30

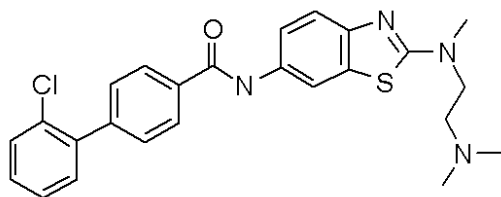
【 0 3 3 5 】

実施例 1 2 8

2' - クロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド

【 化 2 1 8 】

40



N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - 4 - ヨード - ベンズアミド ( 0 . 1 5 g , 0 . 3 1 m m o l ) 及び 2 - クロロフェニルボロン酸 ( 0 . 0 5 9 g , 0 . 3 8 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0 . 0 7 4 g ( 5 1 % ) の生成物を

50



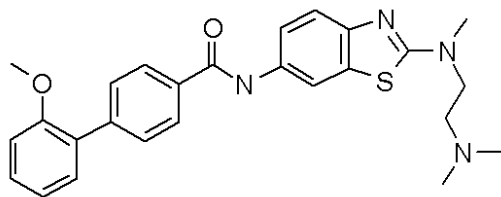
得る。MS (m/z):  $C_{25}H_{25}ClN_4OS$  換算値  $(M+H)^+$ : 466.0; 実測値: 466.2

【0336】

実施例 129

2'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

【化219】



10

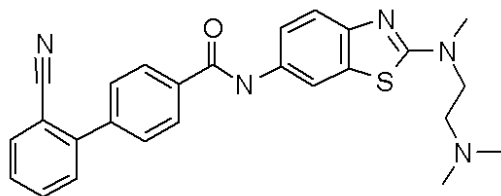
N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-4-ヨード-ベンズアミド(0.15 g, 0.31 mmol)及び2-メトキシフェニルボロン酸(0.060 g, 0.38 mmol)を使用し、実施例 113、工程 1に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.050 g (35%)の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 4.49 分; (m/z):  $C_{26}H_{28}N_4O_2S$  換算値  $(M+H)^+$ : 461.6; 実測値: 461.0

【0337】

実施例 130

2'-シアノ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

【化220】



20

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-4-ヨード-ベンズアミド(0.15 g, 0.31 mmol)及び2-シアノフェニルボロン酸(0.055 g, 0.38 mmol)を使用し、実施例 113、工程 1に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.012 g (8%)の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 4.16 分; (m/z):  $C_{26}H_{25}N_5O_2S$  換算値  $(M+H)^+$ : 456.6; 実測値: 456.0

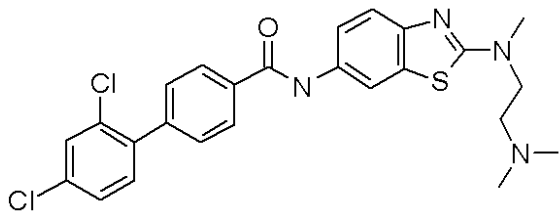
30

【0338】

実施例 131

2',4'-ジクロロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

【化221】



40

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-4-ヨード-ベンズアミド(0.15 g, 0.31 mmol)及び2,4-ジクロロ-フェニルボロン酸(0.072 g, 0.38 mmol)を使用し、実施例 113、工程 1に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、標記化合物(0.067

50

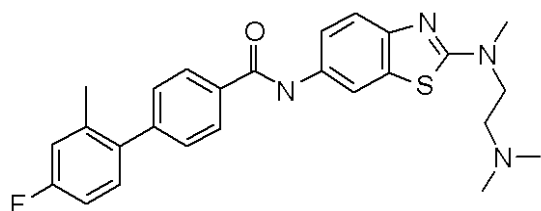
g, 0.13 mmol, 43%)を得る。LC/MS, 保持時間 = 5.15分; (m/z):  $C_{25}H_{24}Cl_2N_4OS$ 換算値: 499.5; 実測値: 499.0

【0339】

#### 実施例132

4'-フルオロ-2'-メチル-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

【化222】



10

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-4-ヨード-ベンズアミド(0.15g, 0.31 mmol)及び4-フルオロ-2-メチル-フェニルボロン酸(0.071g, 0.38 mmol)を使用し、実施例113、工程1に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.084g(59%)の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 4.79分; (m/z):  $C_{26}H_{27}FN_4OS$ 換算値(M+H)<sup>+</sup>: 463.6; 実測値: 463.0

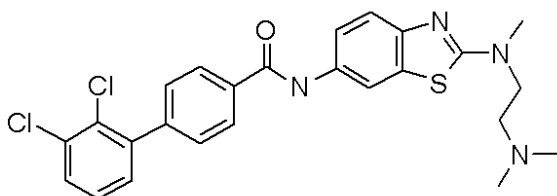
【0340】

20

#### 実施例133

2',3'-ジクロロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

【化223】



30

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-4-ヨード-ベンズアミド(0.15g, 0.31 mmol)及び2,3-ジクロロ-フェニルボロン酸(0.072g, 0.38 mmol)を使用し、実施例113、工程1に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.13g(83%)の生成物を得る。C/MS, 保持時間 = 5.08分; (m/z):  $C_{25}H_{24}Cl_2N_4OS$ 換算値: 499.5; 実測値: 499.0

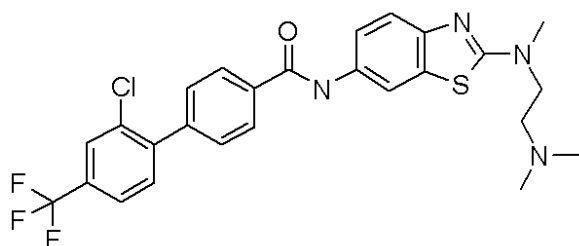
【0341】

#### 実施例135

2'-クロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド

40

【化224】



N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-4-ヨード-ベンズアミド(0.10g, 0.21 mmol)及び2-クロロ-

50

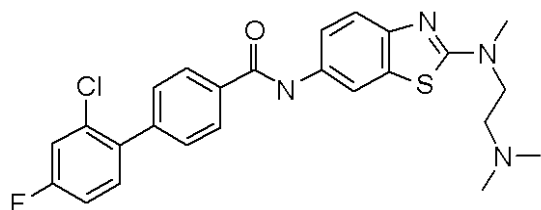
4 - トリフルオロメチル - フェニルボロン酸 (0.056 g, 0.25 mmol) を使用し、実施例 113、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.045 g (40%) の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 5.34 分; (m/z):  $C_{26}H_{24}ClF_3N_4OS$  換算値: 533.0; 実測値: 533.0

【0342】

実施例 136

2' - クロロ - 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

【化225】



10

N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - 4 - ヨード - ベンズアミド (0.20 g, 0.42 mmol) 及び 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン (0.18 g, 0.71 mmol) を使用し、実施例 113、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.072 g (35%) の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 4.98 分; (m/z):  $C_{25}H_{24}ClFN_4OS$  換算値: 483.0; 実測値: 483.0

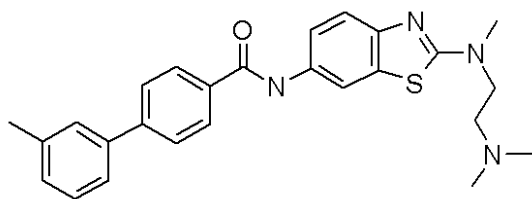
20

【0343】

実施例 137

3' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

【化226】



30

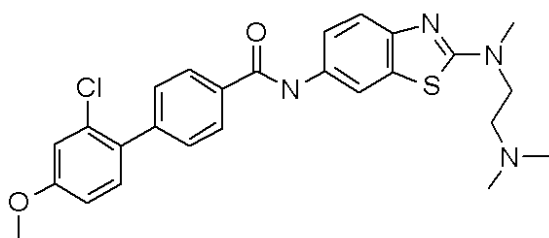
N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - 4 - ヨード - ベンズアミド (0.10 g, 0.21 mmol) 及び 3 - メチル - フェニルボロン酸 (0.037 g, 0.27 mmol) を使用し、実施例 113、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0.048 g (51%) の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 4.96 分; (m/z):  $C_{26}H_{28}N_4OS$  換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 445.6; 実測値: 445.0

【0344】

実施例 138

2' - クロロ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

【化227】



40

50

N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - 4 - ヨード - ベンズアミド ( 0 . 0 5 g , 0 . 1 2 m m o l ) 及び 2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニルボロン酸 ( 0 . 0 2 6 g , 0 . 1 4 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0 . 0 3 6 g ( 6 0 % ) の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 4 . 5 3 分 ; ( m / z ) : C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 換算値 S ( M + H )<sup>+</sup> : 496.1 ; 実測値 : 496.0

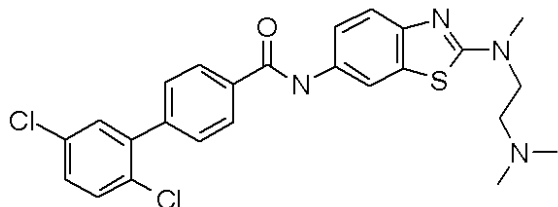
【 0 3 4 5 】

実施例 1 3 9

2' , 5' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

10

【 化 2 2 8 】



N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - 4 - ヨード - ベンズアミド ( 0 . 1 2 g , 0 . 2 5 m m o l ) 及び 2 , 5 - ジクロロ - フェニルボロン酸 ( 0 . 0 5 7 g , 0 . 3 0 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0 . 0 9 8 g , ( 7 9 % ) の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 5 . 2 9 分 ; ( m / z ) : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS 換算値 : 499.5 ; 実測値 : 499.0

20

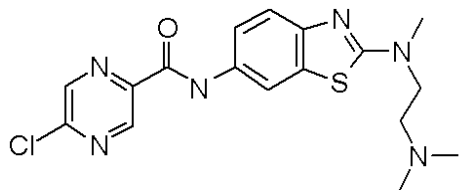
【 0 3 4 6 】

実施例 1 4 0

5 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド  
工程 1 . 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

【 化 2 2 9 】

30



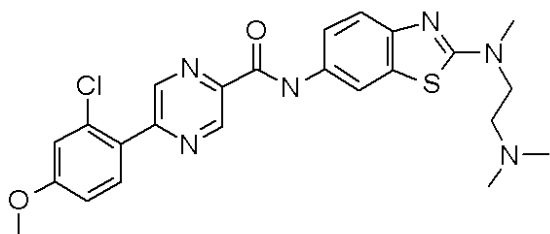
5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 (Kiener, A.; Roduit, J.-P.; Tschech, A.; Tinschert, A.; Heinzmann, K. Synlett 1994, 814-16), (0.096g, 1.20mmol)、塩化オキサリル ( 0 . 3 5 m L , 3 . 9 9 m m o l ) 及び N<sup>+</sup> 2<sup>+</sup> - ( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - N<sup>+</sup> 2<sup>+</sup> - メチル - ベンゾチアゾール - 2 , 6 - ジアミン ( 0 . 2 0 g , 0 . 8 0 m m o l ) を使用し、方法 C に記載されている手順に従って標記化合物を調整し、0 . 2 1 g , ( 6 7 % ) の生成物を得る。MS ( m / z ) : C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>OS 換算値 ( M + H )<sup>+</sup> : 391.9 ; 実測値 : 391.2

40

【 0 3 4 7 】

工程 2 . 5 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

## 【化 2 3 0】



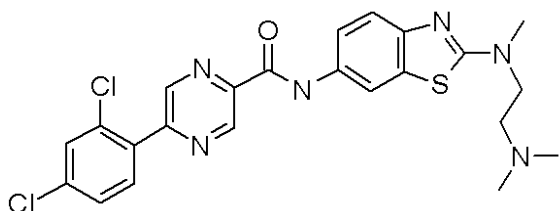
5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド ( 0 . 1 0 g , 0 . 2 6 m m o l ) 及び 2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニルボロン酸 ( 0 . 0 5 7 g , 0 . 3 1 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、0 . 0 6 2 g ( 4 8 % ) の生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 4 . 8 9 分; ( m / z ) : C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S 換算値: 497.0; 実測値: 499.0

## 【 0 3 4 8 】

## 実施例 1 4 1

5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド

## 【化 2 3 1】



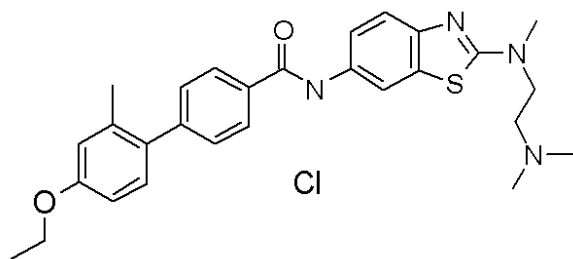
5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド ( 0 . 0 7 7 g , 0 . 2 0 m m o l ) 及び 2 , 4 - ジクロロ - フェニルボロン酸 ( 0 . 0 4 5 g , 0 . 2 4 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、生成物を得る。LC/MS, 保持時間 = 5 . 1 2 分; ( m / z ) : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S 換算値: 501.4; 実測値: 501.0

## 【 0 3 4 9 】

## 実施例 1 4 2

2' - メチル - 4' - エトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド塩酸塩

## 【化 2 3 2】



N - { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - 4 - ヨード - ベンズアミド ( 0 . 4 0 g , 0 . 8 3 m m o l ) 及び 2 - メチル - 4 - エトキシ - フェニルボロン酸 ( 0 . 1 8 g , 0 . 1 0 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、2' - クロロ - 4' - エトキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [( 2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル} - アミド ( 0 . 3 2 g , 7 6 % ) を得る。物

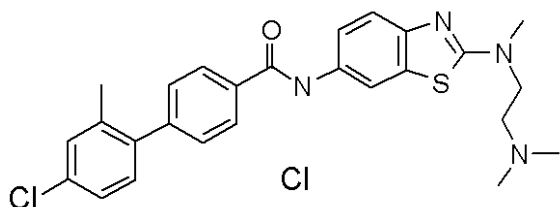
質をEtOHに溶解し、EtOH(0.65mL)中の1.0M HClで処理し、濃縮し、i-PrOH/ヘプタンから再結晶して0.30g(92%)の塩酸塩を得る。LC/MS, 保持時間 = 5.40分; (m/z): C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S換算値(M+H)<sup>+</sup>: 489.7; 実測値: 489.0

【0350】

実施例143

4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド塩酸塩

【化233】



10

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-4-ヨード-ベンズアミド(0.40g, 0.83mmol)及び2-メチル-4-エトキシ-フェニルボロン酸(0.17g, 0.10mmol)を使用し、実施例113、工程1に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-カルボン酸 {2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド(0.13g, 0.27mmol, 33%)を得る。物質をEtOHに溶解し、EtOH(0.65mL)中の1.0M HClで処理し、濃縮し、EtOH/ヘプタンから再結晶して0.13g(93%)の塩酸塩を得る。LC/MS, 保持時間 = 5.08分; (m/z): C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>OS換算値(M+H)<sup>+</sup>: 479.4; 実測値: 479.0

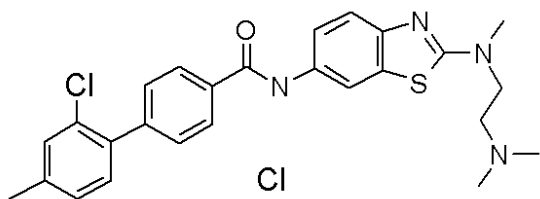
20

【0351】

実施例144

2'-クロロ-4'-メチル-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド塩酸塩

【化234】



30

N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-4-ヨード-ベンズアミド(0.40g, 0.83mmol)及び2-クロロ-4-メチル-フェニルボロン酸(0.17g, 0.10mmol)を使用し、実施例113、工程1に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、2'-クロロ-4'-メチル-ビフェニル-4-カルボン酸 {2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド(0.21g, 0.44mmol, 53%)を得る。物質をEtOHに溶解し、EtOH(0.44mL)中の1.0M HClで処理し、濃縮し、EtOH/ヘプタンから再結晶して0.20g(88%)の塩酸塩を得る。LC/MS, 保持時間 = 5.04分; (m/z): C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>OS換算値(M+H)<sup>+</sup>: 479.4; 実測値: 479.0

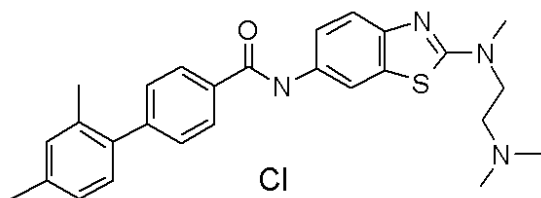
40

【0352】

実施例145

調製2',4'-ジメチル-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾチアゾール-6-イル}-アミド塩酸塩

## 【化 2 3 5】



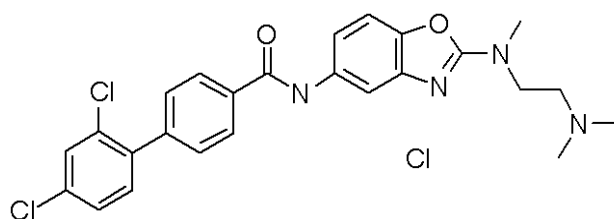
N - { 2 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - 4 - ヨード - ベンズアミド ( 0 . 4 0 g , 0 . 8 3 m m o l ) 及び 2 , 4 - ジメチル - フェニルボロン酸 ( 0 . 2 5 g , 1 . 6 7 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、2', 4' - ジメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾチアゾール - 6 - イル } - アミド ( 0 . 2 5 g , 6 6 % ) を得る。物質を EtOH に溶解し、EtOH ( 0 . 5 5 m L ) 中の 1 . 0 M HCl で処理し、濃縮し、EtOH / ヘプタンから再結晶しての塩酸塩を得る。LC/MS, 保持時間 = 5 . 0 3 分; ( m / z ) : C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS 換算値 ( M + H )<sup>+</sup>: 459.4; 実測値: 459.2

## 【 0 3 5 3 】

## 実施例 1 4 6

2', 4' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド塩酸塩

## 【化 2 3 6】



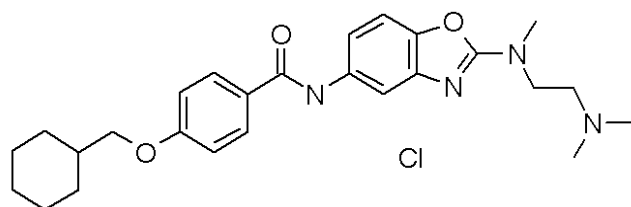
N\*2\* - ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - N\*2\* - メチル - ベンゾオキサゾール - 2 , 5 - ジアミン ( 0 . 4 0 g , 1 . 7 1 m m o l )、及び 2', 4' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 ( 0 . 5 9 g , 2 . 2 2 m m o l ) を使用し、実施例 1 1 3、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、2', 4' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 { 2 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - アミド ( 0 . 6 4 g , 7 7 % ) を得る。調整された物質 ( 0 . 2 3 g , 0 . 4 7 3 m m o l ) を EtOH に溶解し、EtOH ( 0 . 4 5 m L ) の 1 . 0 M HCl で処理する。反応を還流し、ヘプタンを用いて沈殿させた後、遠心分離機で分離し、白色固体の塩酸塩 ( 0 . 1 8 g , 0 . 3 4 7 m m o l , 7 3 % ) を得る。LC/MS ( m / z ) : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> HCl 換算値 ( M + H )<sup>+</sup>: 483.4; 実測値: 483.3

## 【 0 3 5 4 】

## 実施例 1 4 7

4 - シクロヘキシルメトキシ - N - { 2 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } - ベンズアミド塩酸塩

## 【化 2 3 7】



N\*2\* - ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - N\*2\* - メチル - ベンゾオキサゾール - 2 ,

5 - ジアミン (0.12 g, 0.525 mmol)、4 - シクロヘキシルメトキシ - 安息香酸 (0.16 g, 0.683 mmol) を使用し、実施例 113、工程 1 に記載されている類似の手順に従って標記化合物を調整し、4 - シクロヘキシルメトキシ - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド (0.18 g, 76%) を得る。物質を EtOH に溶解し、EtOH (0.40 mL) 中の 1.0 M HCl で処理して塩酸塩 (0.11 g, 43%) を得る。LC/MS (m/z):  $C_{26}H_{34}N_4O_3$  HCl 換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 451.4; 実測値: 451.2

【0355】

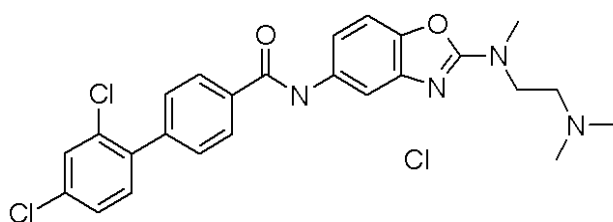
適切なアミン及び対応する酸成分を使用し、一般方法 B で記載される手順に従って、以下の化合物 (実施例 148 ~ 159) を調製する。

【0356】

実施例 148

2', 4' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド塩酸塩

【化238】



LC/MS: RT (5.08分); (m/z):  $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_2$  換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 483.4; 実測値: 483.3

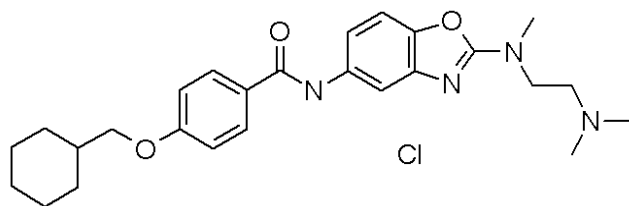
【0357】

実施例 149

4 - シクロヘキシルメトキシ - N - {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - ベンズアミド塩酸塩

【0358】

【化239】



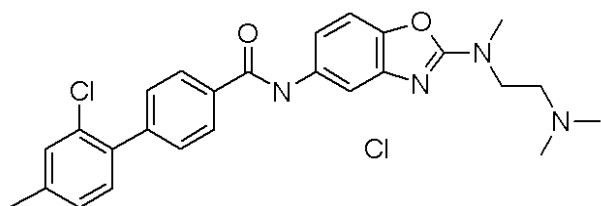
LC/MS: RT 4.99分); (m/z):  $C_{26}H_{34}N_4O_3$  換算値 (M+H)<sup>+</sup>: 451.6; 実測値: 451.2

【0359】

実施例 150

2' - クロロ - 4' - メチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸 {2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド塩酸塩

【化240】



10

20

30

40

50

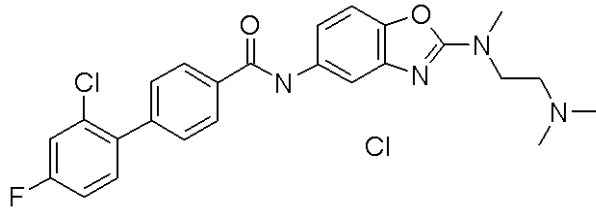


LC/MS: RT 4.76分); (m/z):  $C_{26}H_{27}ClN_4O_2$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 462.9; 実測値: 463.0

【0360】

実施例 151

2'-クロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド塩酸塩  
【化241】



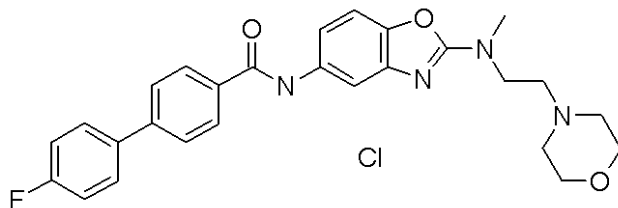
10

LC/MS: RT 4.55分); (m/z):  $C_{25}H_{24}ClFN_4O_2$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 466.9; 実測値: 467.0

【0361】

実施例 152

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(2-モルホリン4-イル-エチル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド塩酸塩  
【化242】



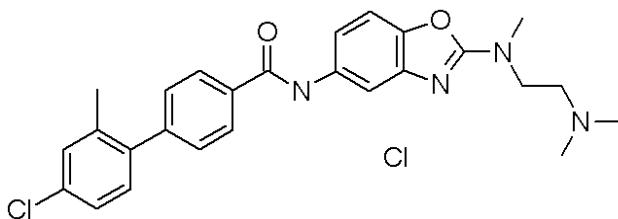
20

LC/MS: RT 4.41分); (m/z):  $C_{27}H_{27}FN_4O_3$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 475.5; 実測値: 475.0

【0362】

実施例 153

4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド塩酸塩  
【化243】



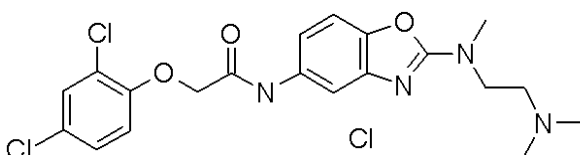
30

LC/MS: RT 4.88分); (m/z):  $C_{26}H_{27}ClN_4O_2$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 463.9; 実測値: 463.0

【0363】

実施例 154

2-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-N-{2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アセトアミド塩酸塩  
【化244】



40

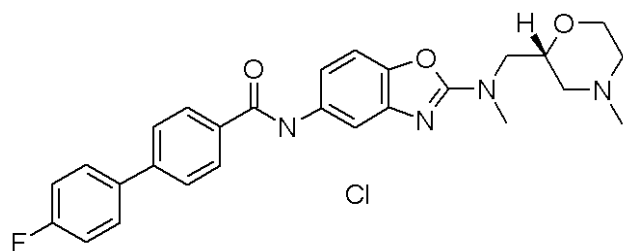
LC/MS: RT 4.18分); (m/z):  $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 437.3; 実測値: 437.0

【0364】

50

## 実施例 1 5 5

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-((R)-4-メチル-モルホリン2-イルメチル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド塩酸塩  
 【0365】  
 【化245】



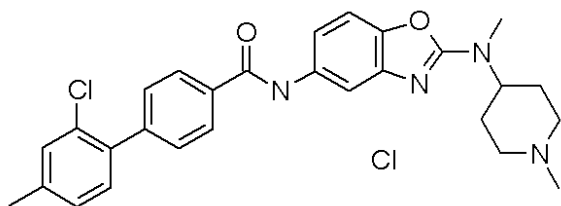
10

LC/MS: RT 4.41分); (m/z):  $C_{27}H_{27}FN_4O_3$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 475.5; 実測値: 475.0

【0366】

## 実施例 1 5 6

2'-クロロ-4'-メチル-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド塩酸塩  
 【化246】



20

LC/MS: RT 4.89分); (m/z):  $C_{28}H_{29}ClN_4O_2$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 489.0; 実測値: 489.0

【0367】

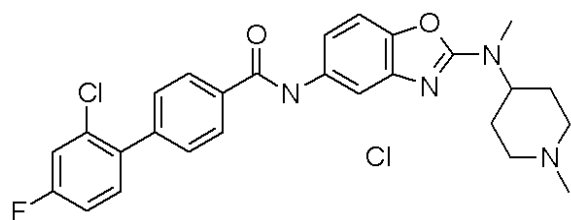
## 実施例 1 5 7

2'-クロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド塩酸塩

30

【0368】

【化247】



LC/MS: RT 4.81分); (m/z):  $C_{27}H_{26}ClFN_4O_2$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 492.9; 実測値: 493.0

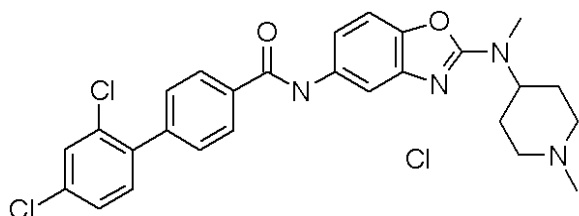
40

【0369】

## 実施例 1 5 8

2',4'-ジクロロ-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド塩酸塩  
 【0370】

## 【化 2 4 8】



LC/MS: RT 4.91分); (m/z):  $C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_2$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 509.4; 実測値: 509.0

## 【 0 3 7 1】

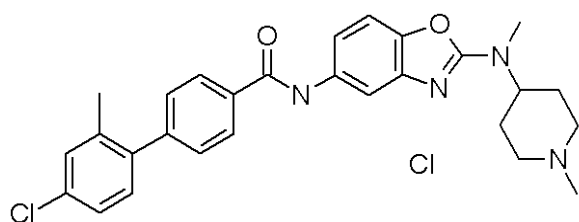
10

## 実施例 1 5 9

4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド塩酸塩

## 【 0 3 7 2】

## 【化 2 4 9】



20

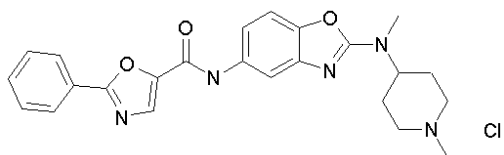
LC/MS: RT 4.98分); (m/z):  $C_{28}H_{29}ClN_4O_2$  換算値(M+H)<sup>+</sup>: 489.0; 実測値: 489.0

## 【 0 3 7 3】

## 実施例 1 6 0

2-フェニル-オキサゾール-5-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド; 塩酸塩

## 【化 2 5 0】



30

アセトニトリル(3.0 mL)に2-フェニル-オキサゾール-5カルボン酸(34 mg, 0.18 mmol)、TBTU(58 mg, 0.18 mmol)、及びN<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(40 mg, 0.15 mmol)を入れ、密閉管において60℃で一晩撹拌する。室温に反応物を放冷し、水(1.0 mL)を添加し、SCXカートリッジ(MeOHで予め調節)に混合物を置く。非塩基性の不純物をアセトン(3×3.0 mL)、次いでMeOH(3×3.0 mL)で洗浄する。MeOH(4.0 mL)中のNH<sub>3</sub>の2N溶液を溶離し、濃縮して標記化合物(65 mg, 100%)を得る。LC/MS, RT = 4.79分, 質量スペクトル(m/z)換算値(M+H)<sup>+</sup>: 432.2 物質をMeOHに溶解し、エーテル(2.0 mL)の2M HClで処理する。有機溶媒を真空除去し、得られた固体を収集して、70 mg(100%)の塩酸塩を得る。

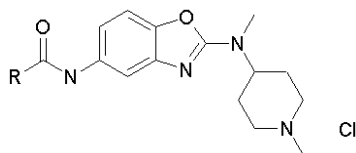
40

## 【 0 3 7 4】

実施例 1 6 0 に記載されている手順に従って以下の化合物を調製した。

## 【 0 3 7 5】

## 【化 2 5 1】



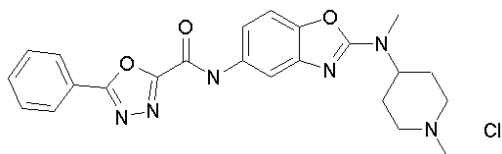
【表 3】

| 実施例   | R | 化合物名  | 測定値<br>(M+H) <sup>+</sup> | R T,<br>分 |
|-------|---|---|---------------------------|-----------|
| 1 6 1 |   | 4-メチル-2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド        | 462.2                     | 4.91      |
| 1 6 2 |   | 2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド | 496.2                     | 5.45      |
| 1 6 3 |   | 3-フェニル-イソオキサゾール-5-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド           | 432.2                     | 4.71      |
| 1 6 4 |   | 5-フェニル-イソオキサゾール-3-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド           | 432.2                     | 4.88      |
| 1 6 5 |   | 5-フェニル-チオフエン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド              | 447.2                     | 5.19      |

## 実施例 1 6 6

5-フェニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボン酸{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド；  
塩酸塩

## 【化 2 5 2】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.0 mL)中のN<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン(46 mg, 0.176 mmol)の溶液にキサン(0.3 mL, 0.6 mmol)中の2N AlMe<sub>3</sub>を滴下し、室温で15分間攪拌す

る。それから、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) 中の 5 - フェニル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 カルボン酸メチルエステル (37 mg, 0.181 mmol) の溶液を滴下する。反応物を室温で一晩攪拌する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - MeOH (5.0 mL) の 9 : 1 混合物、次いで 0.5 N HCl (2.0 mL) の溶液を滴下する。SCX カートリッジ (MeOH で予め調節) を使用して混合物を精製する。非塩基性の不純物をアセトン (3 × 3.0 mL)、次いで MeOH (3 × 3.0 mL) で洗浄する。MeOH (4.0 mL) 中の  $\text{NH}_3$  の 2 N 溶液を溶離し、濃縮して標記化合物 (56 mg, 74%) を得る。LC/MS, RT = 4.33 分, 質量スペクトル (m/z) 実測値 (M+H)<sup>+</sup>: 433.2

物質を MeOH に溶解し、エーテル (2.0 mL) の 2 M HCl で処理する。有機溶媒を真空除去し、得られた固体を収集して、67 mg (100%) の塩酸塩を得る。

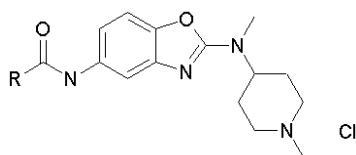
10

【0376】

実施例 166 に記載されている手順に従って以下の化合物を調製した。

【0377】

【化253】



【表4】

20

| 実施例 | R | 化合物名  | 測定値<br>(M+H) <sup>+</sup> | RT,<br>分 |
|-----|---|---|---------------------------|----------|
| 167 |   | 5-(4-クロロフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド | 467.2                     | 4.87     |
| 168 |   | 5-メチル-4-フェニル-オキサゾール-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド             | 446.2                     | 4.95     |
| 169 |   | 5-フェニル-オキサゾール-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド                   | 432.2                     | 4.67     |

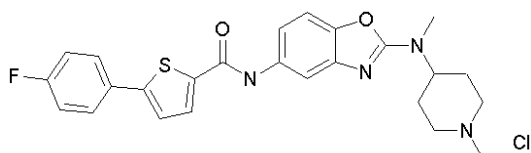
30

40

## 実施例 170

5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド, 塩酸塩

## 【化 2 5 4】



DME : EtOH (2 . 0 mL) の 2 : 1 混合物中の実施例 1 6 0 に記載される手順に従って調整される 4 - フルオロフェニルボロン酸 (2 5 mg , 0 . 1 8 mmol)、5 - プロモチオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} - アミド (6 7 mg , 0 . 1 5 mmol)、及び 10  
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 0 mg , 0 . 0 3 6 mmol) を、炭酸ナトリウム (0 . 1 5 mL) の 2 N 溶液に添加する。窒素で脱ガスし、9 0 ° で一晩密閉管を加熱する。混合物を放冷し、セライトで濾過する。濃縮し、方法 X のように SCX カートリッジにおいて精製する。化合物を HPLC で精製し、5 4 mg (7 7 %) を得る。LC/MS, RT = 5.31 分, 質量スペクトル (m/z) 実測値 (M+H)<sup>+</sup>: 465.2

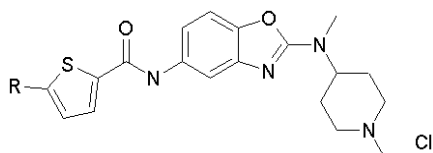
物質を MeOH に溶解し、エーテル (2 . 0 mL) の 2 M HCl で処理する。有機溶媒を真空除去し、得られた固体を収集して、6 0 mg (1 0 0 %) の塩酸塩を得る。

## 【 0 3 7 8 】








対応するボロン酸を使用し、実施例 1 7 0 に記載されている手順に従って以下の化合物を調製した。

## 【 0 3 7 9 】

## 【化 2 5 5】



【表 5】

| 実施例 | R   | 化合物名   | (M+H) <sup>+</sup><br>測定値 | R T,<br>分 |
|-----|---|--|---------------------------|-----------|
| 171 |    | 5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾキサゾール-5-イル}-アミド     | 481.2                     | 5.63      |
| 172 |    | 5-(4-メトキシフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾキサゾール-5-イル}-アミド    | 477.2                     | 5.04      |
| 173 |    | 5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾキサゾール-5-イル}-アミド       | 448.2                     | 3.02      |
| 174 |    | 5-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾキサゾール-5-イル}-アミド       | 448.2                     | 3.53      |
| 175 |    | 5-(3,4-ジフルオロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾキサゾール-5-イル}-アミド | 483.2                     | 5.37      |
| 176 |    | 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾキサゾール-5-イル}-アミド | 483.2                     | 5.32      |
| 177 |  | [2,2']-ビチオフェニル-5-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾキサゾール-5-イル}-アミド          | 453.2                     | 5.02      |

10

20

30

|     |   |   |       |      |
|-----|---|---|-------|------|
| 178 |    | [2, 3']ビチオフェニル-5-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド              | 453.2 | 4.93 |
| 179 |    | 5-p-トリル-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド               | 461.2 | 5.52 |
| 180 |    | 5-(3-フルオロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド        | 465.2 | 5.24 |
| 181 |    | 5-(3-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド         | 481.2 | 5.58 |
| 182 |   | 5-(3-メトキシフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド        | 477.2 | 5.16 |
| 183 |  | 5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド | 491.2 | 4.99 |
| 184 |  | 5-(4-ヒドロキシフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド       | 463.2 | 4.23 |
| 185 |  | 5'-クロロ-[2,2']ビチオフェニル-5-カルボン酸 {2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-アミド        | 487.1 | 5.68 |

10

20

30

40

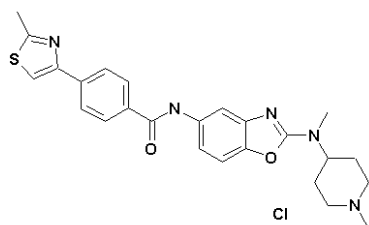
## 【0380】

## 実施例186

N-{2-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-ベンゾオキサゾール-5-イル}-4-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ベンズアミド



## 【化 2 5 6】



DMF (1.0 mL)に4-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)安息香酸 (55 mg, 0.251 mmol)、TBTU (74 mg, 0.232 mmol)、及びN<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンゾオキサゾール-2,5-ジアミン (46 mg, 0.177 mmol)を入れ、室温で撹拌する。アセトン (2.0 mL)を添加し、SCXカートリッジ (MeOHで予め調節)に混合物を置く。非塩基性の不純物をアセトン (3 × 3.0 mL)、次いでMeOH (3 × 3.0 mL)で洗浄する。MeOH (4.0 mL)中のNH<sub>3</sub>の2 N溶液を溶離し、濃縮して標記化合物 (87 mg, 100%)を得る。LC/MS, RT = 4.45分, 質量スペクトル (m/z) 実測値 (M+H)<sup>+</sup>: 462.2 物質をMeOHに溶解し、エーテル (2.0 mL)の2 M HClで処理する。有機溶媒を真空除去し、得られた固体を収集して、96 mg (%)の塩酸塩を得る。

## フロントページの続き

|             |       |           |                    |
|-------------|-------|-----------|--------------------|
| (51)Int.Cl. |       | F I       |                    |
| A 6 1 P     | 3/10  | (2006.01) | A 6 1 P 3/10       |
| A 6 1 P     | 3/04  | (2006.01) | A 6 1 P 3/04       |
| A 6 1 P     | 3/06  | (2006.01) | A 6 1 P 3/06       |
| A 6 1 P     | 9/10  | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 1 0 1 |
| A 6 1 P     | 1/00  | (2006.01) | A 6 1 P 1/00       |
| A 6 1 P     | 1/04  | (2006.01) | A 6 1 P 1/04       |
| A 6 1 P     | 11/14 | (2006.01) | A 6 1 P 11/14      |
| A 6 1 P     | 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P 11/06      |
| A 6 1 P     | 25/24 | (2006.01) | A 6 1 P 25/24      |
| A 6 1 P     | 13/08 | (2006.01) | A 6 1 P 13/08      |
| A 6 1 P     | 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10       |
| A 6 1 P     | 27/06 | (2006.01) | A 6 1 P 27/02      |
|             |       |           | A 6 1 P 27/06      |

- (72)発明者 ジェイムズ・ピーター・ベック  
アメリカ合衆国 4 6 0 7 7 インディアナ州ザイオンズビル、ウィンダミア・ドライブ 6 8 3 9 番
- (72)発明者 ブライアン・デイビッド・ウェイクフィールド  
アメリカ合衆国 6 0 0 7 6 イリノイ州スコキー、クロフォード・アベニュー 8 2 2 6 番
- (72)発明者 フレデリック・ロラン・コルディエ  
スペイン、エ - 2 8 1 0 8 アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 エステバン・ドミンゲス・マンサナレス  
スペイン、エ - 2 8 1 0 8 アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 ケビン・マシュー・ガーディニア  
アメリカ合衆国 4 6 0 3 7 インディアナ州フィッシャーズ、グレイ・イーグル・ドライブ 1 1 8 7 4 番
- (72)発明者 ピーター・マイケル・グリーン  
アメリカ合衆国 4 6 2 0 3 インディアナ州インディアナポリス、イースト・メリル・ストリート 6 7 1 番
- (72)発明者 ケネス・アレン・サビン  
アメリカ合衆国 4 6 2 2 8 インディアナ州インディアナポリス、ケイトリン・ドライブ 4 9 2 5 番

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 3 2 9 6 3 ( J P , A )  
国際公開第 0 4 / 0 1 1 4 4 0 ( W O , A 1 )  
国際公開第 0 1 / 0 8 2 9 2 5 ( W O , A 1 )  
国際公開第 0 6 / 0 9 4 6 8 2 ( W O , A 1 )  
米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 1 2 0 7 0 ( U S , A 1 )  
国際公開第 0 1 / 0 5 7 0 0 8 ( W O , A 1 )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 263/58  
A61K 31/423  
A61K 31/428  
A61K 31/4439

A61K 31/454  
A61K 31/4709  
A61K 31/497  
A61K 31/5377  
A61P 1/00  
A61P 1/04  
A61P 3/04  
A61P 3/06  
A61P 3/10  
A61P 9/10  
A61P 11/06  
A61P 11/14  
A61P 13/08  
A61P 25/24  
A61P 27/02  
A61P 27/06  
C07D 277/68  
C07D 277/82  
C07D 413/04  
C07D 413/12  
C07D 413/14  
C07D 417/04  
C07D 417/12  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)