

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5072602号  
(P5072602)

(45) 発行日 平成24年11月14日(2012.11.14)

(24) 登録日 平成24年8月31日(2012.8.31)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C07D 513/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 513/04 3 4 3
<b>A61K 31/437 (2006.01)</b>	C O 7 D 513/04 C S P
<b>A61K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437
<b>A61K 31/538 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/538

請求項の数 14 (全 121 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-546991 (P2007-546991)	(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2008-524250 (P2008-524250A)		アメリカ合衆国 インディアナ州 462
(43) 公表日	平成20年7月10日(2008.7.10)		85 インディアナポリス リリー コー
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/045866		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02006/066174	(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1日(2008.12.1)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	60/637, 143		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	100138900
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 新田 昌宏
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		(74) 代理人	100157174
			弁理士 佐藤 洋

最終頁に続く

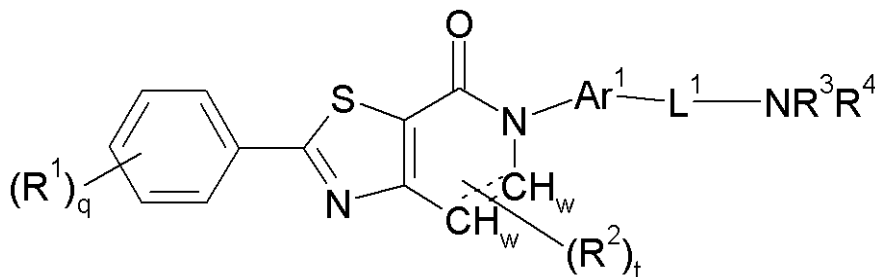
(54) 【発明の名称】 MCH受容体アンタゴニストとしてのチアゾロピリジノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、又はその製薬的に許容できる塩、溶媒和物、鏡像異性体、ジアステレオマー、若しくはジアステレオマー混合物:

【化1】



(I)

(式中、「- - - -」は、場合により二重結合を形成する結合であり、  
qは、0、1、2、又は3であり、フェニル環の他の位置には水素原子が存在し、  
tは、1又は2であり、

wは、置換パターン及びノ又は二重結合の存在に応じて1又は2であり、

$R^1$ 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、  
ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $-C_1 - C_8$ アル

キルアルコール、 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ、アリーール、 $-O$ -アリーール、 $-O$ -ヘテロアリーール、 $-OC_1 - C_8$ アルキルアリーール、 $-C_1 - C_8$ アルキルアリーール、 $-C_1 - C_8$ アルキルヘテロアリーール、複素環、 $-C_1 - C_8$ アルキル複素環、 $-C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、アミノ、及び $C_1 - C_8$ アルキル $NR^6R^6'$ 、 $C_0 - C_8$ アルキル $COOR^6$ 、 $C_0 - C_8$ アルキル $CONR^6R^6'$ から独立して選択され、

$R^2$ は、水素、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、フェニル、及びアルキルアリーールからなる群から独立して選択され、

$Ar^1$ は、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、ヒドロキシ、 $-OC_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルアリーール、 $C_1 - C_8$ アルキルヘテロアリーール、フェニル、 $-O$ -アリーール、 $-O$ -ヘテロアリーール、複素環、 $C_1 - C_4$ アルキル複素環、シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、シアノ、 $-C_1 - C_8$ アルキル $NR^6R^6'$ 、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルアルコール、 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ、ハロ、 $(CH_2)_nCOR^6$ 、 $-O(CH_2)_nCHR^6R^6'$ 、 $NR^6SO_2R^6'$ 、 $(CH_2)_nNR^6SO_2R^6'$ 、及び $-(CH_2)_nC(O)NR^6R^6'$ からなる群から独立して選択される1~3個の基で置換されていてもよい環基であり、

$L^1$ は、結合、又は $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_2 - C_5$ アルキニル、 $-OCH_2$ ニ、 $-OCH_2CH_2$ ニ、 $-OCH_2CH_2CH_2$ ニ、 $C_2 - C_5$ アルケニル、 $C_0 - C_5$ アルキル $-S-C_0 - C_5$ アルキル、 $C_0 - C_5$ アルキル $-S-C_1 - C_5$ ハロゲン化アルキル、 $C_0 - C_5$ アルキル $-NR^6 - C_0 - C_5$ アルキル、 $C_0 - C_5$ アルキル $-NR^6 - C_1 - C_5$ アルキル $-S-C_0 - C_5$ アルキルからなる群から選択される二価のリンカーであり、各 $L^1$ 基が、主鎖に最大6個の炭素原子を有し、各アルキルが、ハロ、シアノ、及びヒドロキシから独立して選択される1~3個の基で置換されていてもよく、

$R^3$ 及び $R^4$ 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、アリーール、ヘテロアリーール複素環、 $C_1 - C_8$ アルキルアリーール、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルヘテロアリーール、 $C_1 - C_4$ 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、アリーール、ヘテロアリーール又は複素環基、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、アルキルアリーール、 $(CH_2)_nNSO_2C_1 - C_8$ アルキル、 $(CH_2)_nNSO_2$ フェニル、 $(CH_2)_nNSO_2$ アリーール、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $COOH$ 、 $-C(O)OC_1 - C_8$ 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個の基で置換されていてもよく、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それらが結合する窒素原子と共に任意に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、或いは、 $R^3$ 及び $R^4$ のいずれか又は両方は、 $NR^3R^4$ の窒素に対する、 $、、$ 又は、位(例えば隣接する1、2、3、又は4位)において $L^1$ と結合し、 $L^1$ を有する5~7員窒素含有複素環を形成し、前記複素環が、

オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルアリーール、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル複素環、 $C_1 - C_4$ アルキルヘテロアリーール、ハロ、 $(CH_2)_nNSO_2C_1 - C_8$ アルキル、 $(CH_2)_nNSO_2$ フェニル、 $(CH_2)_nNSO_2$ アリーール、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - C_8$ 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個の置換基を有していてもよく、

$R^6$ 及び $R^6'$ は、独立して水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリーール、 $C_1 - C_8$ アルキルアリーール、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、又は $C_1 - C_6$ アルキルシクロアルキルであり、 $R^6$ 及び $R^6'$ が、結合して、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルアリーール、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル複素環、ハロ、 $(CH_2)_nNSO_2C_1 - C_8$ アルキル、 $(CH_2)_nNSO_2$ フェニル、 $(CH_2)_nNSO_2$ アリーール、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $COOH$ 又は $-C(O)OC_1 - C_8$ アルキル、及び $C_0 - C_4$ アルキル $NR^7R^8$ から独立して選択される1~3個の置換基を有し

10

20

30

40

50

ていてもよい5～7員窒素含有複素環を形成してもよく、

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の各々は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから独立して選択され、nは、0～4の整数である。 )。

【請求項2】

R<sup>1</sup>は、メチル、クロロ、メトキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、ジクロロ、N、N-ジメチル、又はメチルスルホネートであり、

wは1であり、gは0又は1であり、

R<sup>2</sup>は、水素であり、

tは、0であり、

Ar<sup>1</sup>は、フェニル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、2-メチルインドリル、3-メトキシフェニル、2,3-ジメチルインドリル、1-メチルインドリル、ベンゾ-1,4-オキサジン、4-メチルキノリニル-6イル、2,3-ジヒドロインドリル、オキサゾリル、及び3-クロロフェニルからなる群から選択され、

L<sup>1</sup>は、結合、-C(O)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、及びアセチレン-C≡C-からなる群から選択され、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシルからなる群から独立して選択され、或いは、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに、或いはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>の窒素から1～4個離れた炭素(、、又は位)と結合して、O、N、又はSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有していてもよいピロール、モルホリノ、ピペリジニル、4-ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、-モルホリニル-2イル、N-メチルモルホリニル-2イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、3-メチル-3H-イミダゾール、1H-1-メチルイミダゾリル、ピリジン-4-オン、4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル、ピリジニルから選択される環を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R<sup>1</sup>が、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルアルコール、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルシクロアルキル、アミノ、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、及び(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>1</sup>が、クロロ、メトキシ、アミノ、又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R<sup>2</sup>が、水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

L<sup>1</sup>が、結合、-C(O)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、及びアセチレン-C≡C-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。

【請求項7】

Ar<sup>1</sup>が、フェニル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、2-メチルインドリル、3-メトキシフェニル、2,3-ジメチルインドリル、1-メチルインドリル、ベンゾ-1,4-オキサジン、4-メチルキノリニル-6イル、2,3-ジヒドロインドリル、オキサゾリル、及び3-クロロフェニルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

前記Ar<sup>1</sup>基が、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ハロアルコキシから選択される1

10

20

30

40

50

~ 2個の基で置換される、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が、窒素原子と結合して、置換されていてもよい、ピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、チアゾリル、ピペリジニル、及びモルホリニルを形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

前記任意の置換基が、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ハロアルキル、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ハロアルコキシからなる群から選択される、請求項8に記載の化合物。

【請求項11】

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルNR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、ピロリジニル、メチルピロリジニル、フェニル、ベンジル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロプロパン、及びメチルシクロブタンからなる群から独立して選択されるか、或いはL基において1、2、又は3個の隣接する炭素原子と結合して、ピペリジニル、ピロリジニル、ピリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、及びメチルイミダゾリジニルを形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

2-(4-クロロ-フェニル)-5-{4-[2-(イソプロピル-メチル-アミノ)-エトキシ]-3-メトキシ-フェニル}-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[1-(S)-ピロリジン-3-カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、トリフラート塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、

5-[3-メトキシ-4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-5-{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}-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、塩酸塩

5-[3-メトキシ-4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-2-(4-メトキシ-フェニル)-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、塩酸塩、

2-(4-メトキシ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、

2-(4-クロロ-フェニル)-5-{3-メトキシ-4-[2-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、

10

20

30

40

50

2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 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 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 4 - [ 2 - ( シクロヘキシル - メチル - アミノ ) - エトキシ ] - 3 - メトキシ - フェニル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロポキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - キノリン - 6 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、クエン酸塩、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩、

2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - メチル - 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩、

5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 2 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

- ル - プロピル) - フェニル] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 -  
 メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4  
 - オン、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル - 3 H - イミ  
 ダゾール - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン -  
 4 - オン、塩酸塩、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) -  
 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリ  
 ジン - 4 - オン、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチル - モルホリン -  
 4 - イル ) - エトキシ ] - 3 - メトキシ - フェニル } - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピ  
 リジン - 4 - オン、塩酸塩、  
 5 - [ 4 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 2 - ( 4  
 - メトキシ - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン -  
 4 - オン、塩酸塩、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - メチル - 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル  
 - エチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 ,  
 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル  
 - エトキシ ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン  
 - 4 - オン、塩酸塩、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イ  
 ル - プロピル ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジ  
 ン - 4 - オン、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 2 - メチル - 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル  
 - エチル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 ,  
 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イ  
 ル - プロピル ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジ  
 ン - 4 - オン、塩酸塩、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イ  
 ル - プロパ - 1 - イニル ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 -  
 c ] ピリジン - 4 - オン、  
 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 2  
 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4  
 - c ] ピリジン - 4 - オン、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 3 - メトキシ - 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 6 , 6 -  
 テトラメチル - モルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - フェニル } - 5 H - チアゾロ [ 5  
 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) -  
 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 -  
 c ] ピリジン - 4 - オン、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ( R ) - 1 - モルホリン  
 - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ]  
 ピリジン - 4 - オン、塩酸塩、  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 2 , 3 - ジメチル - 1 - ( 2 - ピロリジン - 1  
 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ  
 [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、  
 5 - [ 4 - ( 2 - [ 1 , 4 ' ] ビピペリジニル - 1 ' - イル - エトキシ ) - 3 - メトキ

10

20

30

40

50

シ - フェニル ] - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン、塩酸塩から選択される化合物、又はそれらの製薬的に許容できる塩、鏡像異性体、若しくは鏡像異性体の混合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の化合物、および製薬的に許容できる担体及び / 又は希釈剤を含有する医薬組成物。

【請求項 1 4】

糖尿病、高血糖症および肥満症の治療のための医薬の製造における請求項 1 に記載の式 I 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凝集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問題を抱えやすい。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】

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、メラニン凝集ホルモン (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ら Nature 400: 265 - 269, 1999; Hillら, J. Biol. Chem. 276: 20125 - 20129, 2001)。これら両方の受容体は、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ら, Eur J Neurosci 12: 1194 - 1216, 2000; Hillら, J Biol Chem 276: 20125 - 20129, 2001; Saileら, 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ら, Nature 380: 243 - 247, 1996)。脳室内に投与された MCH は、食欲を促進させ、

10

20

30

40

50

-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ら, Am J Physiol 274: E627-E633, 1998)。MCHノックアウトマウス(MCH-/-マウス)は痩体型、低刺激性、低代謝性である(Shimadaら, 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ら, J Clin Invest 107: 379-386, 2001)。MCHR1-/-マウスは、痩体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ら, Proc Nat Acad Sci 99: 3240-3245, 2002)。

10

## 【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ら, J Neuroendocrinol 7: 297-303, 1995)。MCHは、生殖機能(Murrayら, J Neuroendocrinol 12: 217-223, 2000)及び記憶(Monzonら, Peptides 20: 1517-1519, 1999)の調節を担う場合もある。

## 【0007】

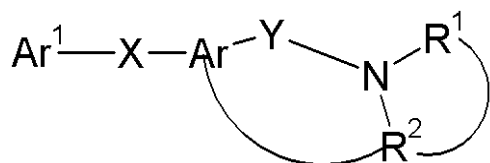
肥満症並びにII型インスリン非依存性糖尿病のための現在の好ましい治療は、糖尿病のために減量及びインスリン感度の改善を目的とした食事制限及び運動である。しかし、通常、患者のコンプライアンスは高くない。肥満症の治療においては、現在、認可された2種類の投薬のみであるため、更に問題化している(sibutramine又はMeridiaTM及びorlistat又はXenical(商標))。

20

## 【0008】

2000年9月19日に出願された国際公開第01/21577号(特開第00/06375号)明細書は、MCH受容体のアンタゴニストとして有用な化合物を開示している。特に、国際公開第01/21577号は、式Aの化合物又はその塩を主張している。

## 【化1】



30

## (A)

式中、Ar<sup>1</sup>は、置換基を有することができる環状基であり、

Xは、1~6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<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立して、水素原子又は置換基を有することができる炭化水素基であり、

40

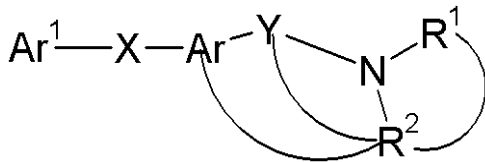
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、隣接した窒素原子と共に置換基を有することができる窒素含有複素環を形成してもよく、R<sup>2</sup>は、Arと共にスピロ環を形成し、或いは、R<sup>2</sup>は、共に隣接した窒素原子及びYと共に、置換基を有することができる窒素含有複素環を形成してもよい。

## 【0009】

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は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01/82925号パンフレットの出願は、式Bの化合物を主張している。

50

## 【化2】



(B)

式中、Ar<sup>1</sup>は、任意に置換される環基を示し、

X及びYは、独立してC<sub>1</sub>-6主鎖を有するスペーサを示し、

Arは、任意に置換される縮合多環芳香環であり、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立して、水素原子又は任意に置換される炭化水素基であり、

或いは、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、隣接する窒素原子と共に窒素含有複素環を形成してもよく、若しくは、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く、或いは、R<sup>2</sup>は隣接する窒素、Y、及びArと共に縮合環を形成してもよい。

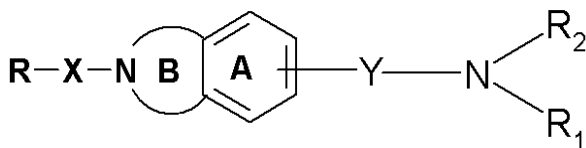
10

## 【0010】

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。

20

## 【化3】



(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5~9員窒素含有非芳香族複素環を示し、

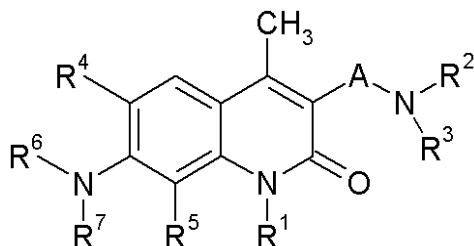
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なってよく、各々が水素、任意に置換される炭化水素基、或いは任意に置換される複素環基を示し、又は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、隣接する窒素原子と共に任意に置換される窒素含有複素環を形成してもよく、R<sup>2</sup>は隣接する窒素原子及びYと共に任意に置換される窒素含有複素環を形成してもよい。

30

## 【0011】

独国特許第2502588号明細書には、次式の化合物が記載されている。

## 【化4】



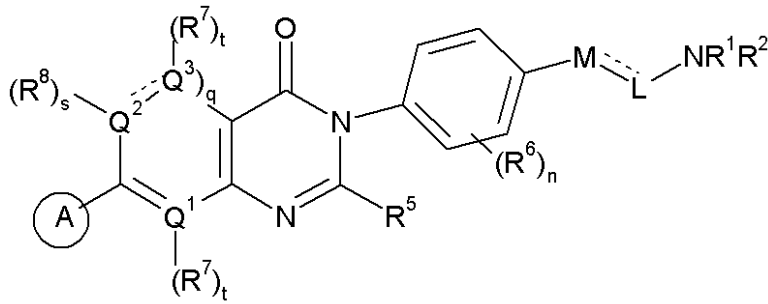
式中、置換基は本明細書に定義されるとおりである。

## 【0012】

国際公開第03/033476号パンフレットには、式(Ia)の化合物であって、

50

## 【化5】



製薬的に許容できる塩、溶媒和物、又はその生理的に機能する誘導体を含み、置換基は、その明細書に記載されるとおりである化合物が記載される。

10

## 【0013】

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、様々な市販の食欲抑制剤が挙げられる。これらの薬剤は、すべ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るといふ副作用を伴う。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

20

## 【0014】

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、および/または改善するために、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および/または改善された治療上有効な薬剤の必要性が存在する。

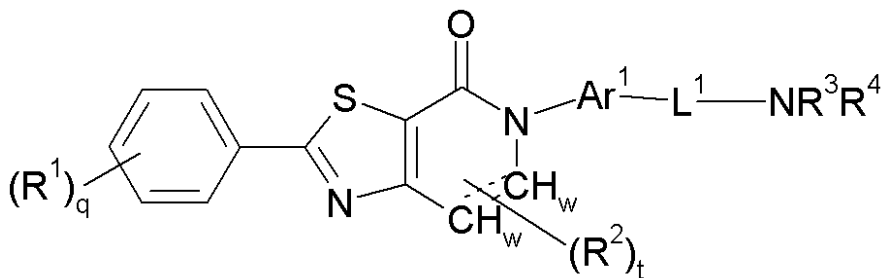
## 【課題を解決するための手段】

## 【0015】

本発明は、式Iの化合物、又はその製薬的に許容できる塩、溶媒和物、鏡像異性体、ジアステレオマー、若しくはジアステレオマー混合物に関する。

## 【化6】

30



## (I)

[式中、「- - -」は、場合により二重結合を形成する結合であり、  
qは、0、1、2、又は3であり、フェニル環の他の位置には水素原子が存在し、  
tは、1又は2であり、

40

wは、置換パターンおよび/または二重結合の存在に応じて1又は2であり、

R<sup>1</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>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルアルコール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロアルコキシ、アリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルアリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルアリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルヘテロアリール、複素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル複素環、シクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルシクロアルキル、アミノ、及びC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルNR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>アルキルCOOR<sup>6</sup>、C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>アルキルCONR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>からなる群から独

50

立して選択され、

$R^2$  は、水素、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $C_2 - C_4$  アルケニル、フェニル、及び  $C_1 - C_4$  アルキルアリールからなる群から独立して選択され、

$Ar^1$  は、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_2 - C_8$  アルケニル、 $C_2 - C_8$  アルキニル、ヒドロキシ、 $-OC_1 - C_8$  アルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアリール、 $C_1 - C_8$  アルキルヘテロアリール、フェニル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、複素環、 $C_1 - C_4$  アルキル複素環、シクロアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルシクロアルキル、シアノ、 $-C_1 - C_8$  アルキル  $NR^6 R^{6'}$ 、 $C_1 - C_8$  ハロアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアルコール、 $C_1 - C_8$  ハロアルコキシ、ハロ、 $(CH_2)_n COR^6$ 、 $-O(CH_2)_n CHR^6 R^{6'}$ 、 $NR^6 SO_2 R^{6'}$ 、 $(CH_2)_n NR^6 SO_2 R^{6'}$ 、及び  $-(CH_2)_n C(O)NR^6 R^{6'}$  からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換される環基であり、

10

$L^1$  は、結合、又は  $C_1 - C_5$  アルキル、 $C_2 - C_5$  アルキニル、 $C_2 - C_5$  アルケニル、 $C_0 - C_5$  アルキル-S- $C_0 - C_5$  アルキル、 $C_0 - C_5$  アルキル-S- $C_1 - C_5$  ハロゲン化アルキル、 $C_0 - C_5$  アルキル- $NR^6 - C_0 - C_5$  アルキル、 $C_0 - C_5$  アルキル- $NR^6 - C_1 - C_5$  アルキル-S- $C_0 - C_5$  アルキルからなる群から選択される二価のリンカーであり、各  $L^1$  基が、主鎖に 6 個以下の炭素原子を有し、各アルキルが、ハロ、シアノ、及びヒドロキシから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換され、

$R^3$  及び  $R^4$  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、複素環、 $C_1 - C_8$  アルキルアリール、 $C_1 - C_8$  アルキルシクロアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルヘテロアリール、 $C_1 - C_4$  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、ヘテロ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、アルキルアリール、 $(CH_2)_n NSO_2 C_1 - C_8$  アルキル、 $(CH_2)_n NSO_2$  フェニル、 $(CH_2)_n NSO_2$  アリール、 $-C(O)C_1 - C_8$  アルキル、 $COOH$ 、 $-C(O)OC_1 - C_8$  アルキル、及び  $C_0 - C_4$  アルキル  $NR^6 R^{6'}$  から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換され、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それらが結合する窒素原子と共に任意に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、或いは、 $R^3$  及び  $R^4$  のいずれか又は両方は、 $NR^3 R^4$  の窒素に対する、 $\quad$ 、又は位（例えば隣接する 1、2、3、又は 4 位）において  $L^1$  と結合して、 $L^1$  を有する 5 ~ 7 員窒素含有複素環を形成し、前記複素環が、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_2 - C_8$  アルケニル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアリール、 $C_1 - C_8$  アルキルシクロアルキル、 $C_1 - C_4$  アルキル複素環、 $C_1 - C_4$  アルキルヘテロアリール、ハロ、 $(CH_2)_n NSO_2 C_1 - C_8$  アルキル、 $(CH_2)_n NSO_2$  フェニル、 $(CH_2)_n NSO_2$  アリール、 $-C(O)C_1 - C_8$  アルキル、 $-C(O)OC_1 - C_8$  アルキル、及び  $C_0 - C_4$  アルキル  $NR^6 R^{6'}$  から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を任意に有し、

20

30

$R^6$  及び  $R^{6'}$  は、水素、 $C_1 - C_8$  アルキル、フェニル、アリール、 $C_1 - C_8$  アルキルアリール、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、又は  $C_1 - C_6$  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、 $R^6$  及び  $R^{6'}$  が、結合して、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_2 - C_8$  アルケニル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアリール、 $C_1 - C_8$  アルキルシクロアルキル、 $C_1 - C_4$  アルキル複素環、ハロ、 $(CH_2)_n NSO_2 C_1 - C_8$  アルキル、 $(CH_2)_n NSO_2$  フェニル、 $(CH_2)_n NSO_2$  アリール、 $-C(O)C_1 - C_8$  アルキル、 $COOH$ 、又は  $-C(O)OC_1 - C_8$  アルキル及び  $C_0 - C_4$  アルキル  $NR^7 R^8$  から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を任意に有する 5 ~ 7 員窒素含有複素環を形成してもよく、

40

$R^7$  及び  $R^8$  の各々は、水素及び  $C_1 - C_4$  アルキルから独立して選択され、 $n$  は、いかなる場合においても 0 ~ 4 の整数である。]

【0016】

50

また、本発明は、式 I の化合物を含む医薬組成物に関する。

【0017】

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。

【0018】

また、本発明は、肥満症を治療、予防、又は改善する必要のある患者における、前記肥満症を治療および/または予防する方法であって、このような治療が、治療上有効量の式 I の化合物を担体、希釈剤、賦形剤と共に前記患者に投与することを含む方法である。

【0019】

また、本発明は、メラニン凝集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。

10

【0020】

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

【0021】

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】

【0022】

本願明細書に開示され、および/また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。

20

【0023】

本願明細書で用いられる「主鎖」という用語は、可変部分又はラジカル、或いはリンカーの2端間の最短距離における原子数を表し、主鎖、分鎖、可変部分、又はラジカルの一端から他端の単環又は二環の原子を旋回させる場合のその間の原子数も含む。本願明細書で用いられるように、ラジカル又は基 -  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$  - の鎖長は6である。

【0024】

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、「 $\text{C}_1 - 8$ アルキル」、又は「( $\text{C}_1 - \text{C}_8$ )アルキル」或いは「 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ 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、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルを意味する。同様に、用語「 $\text{C}_0 - \text{C}_8$ アルキル」はアルキル基を意味し、用語 $\text{C}_0$ 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 -  $\text{C}_0 - \text{C}_8$ アルキル $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ は、 $\text{C}_0$ が適用される場合、基 -  $\text{C}_0 - \text{C}_8$ アルキル $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ は、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ となる。

30

【0025】

また、本発明は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル或いは $\text{C}_2 - \text{C}_6$ 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。

40

【0026】

本願明細書で用いられる「 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル」という用語は、3~8個の炭素原子を有し、かつ二重結合を有さない環式炭化水素のラジカル又は基を意味する。 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル基の例は、限定されないが、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、及びシクロオクチルを包含する。

【0027】

本願明細書で用いられる「 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルケニル」という用語は、3~8個の炭

50

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<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>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。

## 【0028】

「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。

## 【0029】

「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル」という用語は、可能なかつ化学的に適切である限り、1、2、3個、又はそれ以上の個数のハロゲン原子で置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル(又は図示される)基を意味する。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロアルキル」基は、8個以下のハロ原子、より好ましくは1～3ハロ原子で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル部分である。

## 【0030】

「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ」基は、オキシ結合によって結合されるC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>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。

## 【0031】

「ハロアルコキシ」、「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロアルキルオキシ」、「-OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロアルキル」、又は「ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ」は、基の1個以上の炭素原子における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等を含む基を包含し、示された炭素原子の数を有する類似の基を含む。

## 【0032】

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(複素環を含む)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、ベンゼン、チオフエン、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、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。本含明細書で用いられる環基の範囲における二環基の例には、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、ナフチル、イソキノリン、キノリン、インドール、インダゾール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサチリン、フェノキサジン、ナフチリデン、キナゾリン、カルバゾール、-カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、及びチオキサントテンが含まれ、各々が任意に置換される。Ar<sup>1</sup>によって定義される環基は、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、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルアリール、フェニル、-O-アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</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>8</sub>ハロアルキル、-OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロアルキル、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>8</sub>アルキル複素環から独立して選択される1～5個の置換基で任意に置換され、

10

20

30

40

50

前記シクロアルキル、フェニル、アリール、及び複素環置換基の各々が、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、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る。

【0033】

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。

10

【0034】

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、 $-(CH_2)_n NR^6 R^6'$ 、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ、 $(CH_2)_n COR^6$ 、 $(CH_2)_n NR^6 SO_2 R^6'$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NR^6 R^6'$ 、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個の基を意味し、 $R^6$ 、 $R^6'$ 、及びnは、本願明細書で定義されるとおりである。

20

【0035】

「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、又は6、若しくは7員環を表すか、或いは、明記される通りである。このような複素環は、硫黄、酸素、及び窒素からなる群から独立して選択される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、チオフエン、及びトリアゾールが含まれる。

30

【0036】

本発明による前記複素環基又は複素環は、明記されない限り、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル複素環、 $C_1 - C_4$ アルキルヘテロアリール、ハロ、 $(CH_2)_n NH SO_2 C_1 - C_8$ アルキル、 $(CH_2)_n NH SO_2$ フェニル、 $(CH_2)_n NH SO_2$ アリール、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - C_8$ アルキル及び $C_0 - C_4$ アルキル $NR^6 R^6'$ から独立して選択される1~3個、好ましくは1又は2個の基で任意に置換され、 $R^6$ 、 $R^6'$ 及びnは、本願明細書に定義されるとおりである。

40

【0037】

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。

【0038】

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

50

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。

【0039】

本願明細書で用いられる「オキソ」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。

【0040】

「塩基性基」という用語は、プロトン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。

【0041】

用語「適切な溶媒」は、反応物質を十分に溶解して、内部で所望の反応を達成する媒体を与える、進行中の反応に対して不活性な任意の溶媒、又は溶媒混合物を意味する。

10

【0042】

本願で使用されているように、用語「患者」は、人及び人ではない動物、例えばペット動物（犬、猫及び同様物）、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。ウシ、雄牛、雌牛、食用牛、ヒツジ、バッファロー、バイソン、ヤギ、及びアンテロップ等の反芻動物又は「食い戻し - 咀嚼」動物は、家畜の例である。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。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。

【0043】

20

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。

【0044】

「予防すること」、「予防」、及び「予防する」という用語は、本明細書において交換可能に使用され、式 I の化合物のレシピエントが、本明細書に記載された任意の病状もしくはこれらの続発症を招き、又は発症する可能性を減少させることをいう。

【0045】

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症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。

30

【0046】

本願にて用語「製薬的に許容できる」は、形容詞として使用され、受容する患者にとって実質的に無害であることを意味する。

【0047】

「製剤」という用語は、薬学的製剤と同様に、活性成分（式 I の化合物）と、担体、並びに直接もしくは間接的に、任意の二つ以上の成分の組み合わせ、複合体形成、もしくは凝集から、又は1 つもしくは複数の成分の分離から、又は1 つもしくは複数の成分の反応もしくは相互作用のその他の型から生じる任意の生成物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企図される。従って、本発明の製薬的な製剤は、肥満症及び関連疾患の治療および/または予防に有用な本発明の化合物及び製薬的な担体、若しくは式 I の化合物と製薬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。

40

【0048】

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、状態および/または症状には、限定されないが、摂食障害（過食症、拒食症等）、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、性的/生殖障害、鬱症、不安症、癲癇性発作、高血圧症、脳溢血、うっ血性心不全、睡眠障害、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、脳卒中、高脂血症、高トリグリセリド血症、高血糖症、及

50

び高リボ蛋白血症、心的外傷後ストレス障害を含むストレス関連障害、アルコール乱用及び薬物乱用を含む物質乱用、及びギャンブル、性交、インターネット等の非製薬的な中毒症状が含まれる。

【0049】

「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（つまり、個々に分割される、又は分割可能な）単位を意味し、各単位は、適切な製薬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／活性成分（式Iの化合物）を含む。

【0050】

本発明の特定の化合物は、酸性の部分（例えばカルボン酸）を含有する。従って、式Iの特定の化合物は、製薬的な塩基付加塩又はイオン性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、ヒドロキシアルキルアミン等の塩基性有機アミンに由来するものを含む。塩を調製及び分離する方法は、当業者に周知である。製薬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。

10

20

【0051】

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、又は好ましい化合物のさらなる基を組み合わせてもよいことが理解される。

【0052】

好ましいR<sup>1</sup>基

好適なR<sup>1</sup>基は、水素、ハロ、ヒドロキシ、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>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>アルキルシクロアルキル、複素環、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル複素環、フェニル、ベンジル、シアノ、及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルNR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、及び各フェニル、アリール、シクロアルキル、又は複素環、或いはサブグループが、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシハロアルキルからなるから独立して選択される1~2個の基で任意に置換される。

30

【0053】

好ましいR<sup>2</sup>基

好ましいR<sup>2</sup>基は、水素、又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる基から独立して選択される。

好ましいAr<sup>1</sup>

40

【0054】

好ましいAr<sup>1</sup>基は、任意に置換されるC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、ピリジニル、インドリル、ベンズチアゾリル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、フェニル、ピペリジニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ナフチル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、インダゾリル、ベンズトリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾ[1,3]ジオキサニル、ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキサニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]-オキサジニルから選択され、各々が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルシクロアルキル、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、アリール、COOR<sup>6</sup>、及びCONR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>から独

50

立して選択される 1 ~ 3 個気で任意に置換される。特に好ましい Ar<sup>1</sup> 基は、ハロゲン、  
 -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ハロアルキル、及び -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> アルキルアミンから  
 独立して選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換されるフェニル、インドリル、ベンズチ  
 アゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾールイル、イミダゾリル、インダゾリル  
 、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル  
 、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニル、及び 3、  
 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]-オキサジニルを含む。

## 【0055】

好ましい L<sup>1</sup> 基

好ましい L<sup>1</sup> 基は、-CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Oアルキル、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -OCH(iPr)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-アセチレン-CH<sub>2</sub>-、-OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、  
 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH(CH<sub>3</sub>)-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH(CF<sub>3</sub>)-、-OCH(CN)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -NR<sup>6</sup>CH(Et)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>6</sup>CH(iPr)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、  
 -NR<sup>6</sup>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH(CF<sub>3</sub>)-、  
 -OCH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)-、-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、  
 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、及び -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、及び -NR<sup>6</sup>CH(CN)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
 からなる群から選択される。

## 【0056】

好ましい R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> 基

好ましい R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> 基は、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、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキルシクロアルキル、フェニル、アリール、C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub> アルキルアリール、複素環、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル複素環、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> 及  
 び (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> から独立して選択される。

## 【0057】

また、好ましくは、互いに、かつ、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が結合する窒素原子と結合して、任意  
 に置換される 5 ~ 7 員複素環を形成するか、或いは、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> のいずれか又は両方が  
 NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> の窒素に対する、又は位において L<sup>1</sup> と結合し、任意に置換される  
 モルホリノ、チオモルホリノ、ピロール、2H-ピロール、2-ピロリン、ピロリジン、  
 オキサゾール、オキサジアゾリル、チアゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾ  
 ール、ピラゾリン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラジニル、ピリミジン、アゼピン、  
 ジアゼピン、ピリジニル、インドリル、N-メチルピロリジニル、ベンズチアゾリル、ベン  
 ズイミダゾリル、及びベンズチオフェニルからなる群から選択される任意に置換され  
 る複素環基を形成する R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> である。

## 【0058】

最も好ましくは、単独又は互いに、かつ、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が結合する窒素原子と結合して  
 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、シクロペンチル、シクロヘキ  
 シル、N-モルホリニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、N-メ  
 チルピペリジニル、及び N-メチルピペラジニル、2-メチルチアゾリル、N-メチルイ  
 ミダゾリル、及び 4-ピペリジニルピペリジンから独立して選択される基を形成又は表す  
 R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> である。

## 【0059】

好ましい R<sup>6</sup> 基

好ましい R<sup>6</sup> 又は R<sup>6'</sup> は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、フェニル、アリール、アルキ  
 ルアリール、及び C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキルから独立して選択される。

## 【0060】

本発明のより好ましい化合物は、式 I の化合物であり、R<sup>1</sup> は、メチル、クロロ、メト

10

20

30

40

50

キシ、フルオロ、トリフルオロメチル、ジクロロ、N、N - ジメチル、又はメチルスルホン酸塩であり、

Wは、1であり、pは、0又は1であり、

R<sup>2</sup>は、水素であり、tは、0であり、

Ar<sup>1</sup>は、フェニル、ベンズイミダゾリル、1H - インサゾリル、2 - メチルインドリル、3 - メトキシフェニル、2, 3 - ジメチルインドリル、1 - メチルインドリル、ベンゾ - 1, 4 - オキサジン、4 - メチルキノリニル - 6イル、2, 3 - ジヒドロインドリル、オキサゾリル、3 - クロロフェニルであり、L<sup>1</sup>は、結合、- C ( O ) -、- CH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、- NHCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、- N ( CH<sub>3</sub> ) CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、- OCH<sub>2</sub> -、- OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、- OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、及び - アセチレン CH<sub>2</sub> からなる群から選択され、

好ましくは、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシルからなる群から独立して選択され、或いは、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに、或いはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>の窒素から除去される(、又は位の)1~4個の原子の炭素原子と結合して、O、N、又はSから1又は2個のヘテロ原子を任意に含むピロール、モルホリノ、ピペリジニル、4 - ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、- モルホリニル - 2 y 1、N - メチルモルホリニル - 2 y 1、3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル、3 - メチル、- 3H - イミダゾール、1H - 1 - メチルイミダゾリル、ピリジン - 4 - オン、4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル、ピリジニルから選択される環を形成する。

【0061】

本発明の好ましい化合物は、以下からなる群から選択される化合物、又はそれらの製薬的に許容できる塩、溶媒和物、鏡像異性体、又は鏡像異性体の混合物である。

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 4 - [ 2 - ( イソプロピル - メチル - アミノ ) - エトキシ ] - 3 - メトキシ - フェニル } - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - ( ( S ) - ピロリジン - 3 - カルボニル ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, トリフラート塩

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エトキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル - 3H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 2 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 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 } - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩

5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル - 3H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩

2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 3 - メトキシ - 4 - [ 2 - ( 3 - オキソ - モル

10

20

30

40

50

- ホリン - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル} - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 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 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩 10
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 4 - [ 2 - ( シクロヘキシル - メチル - アミノ ) - エトキシ ] - 3 - メトキシ - フェニル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロポキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - キノリン - 6 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン 20
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン,
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オンクエン酸塩 30
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩 40
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩
- 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - メチル - 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩 50

- 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 2 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩 10
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 3 - メトキシ - フェニル } - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩
- 5 - [ 4 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩 20
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - メチル - 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 2 - メチル - 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン 30
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロパ - 1 - イニル ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン 40
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - { 3 - メトキシ - 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - モルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - フェニル } - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン
- 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ( R ) - 1 - モルホリン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩 50

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [ 2 , 3 - ジメチル - 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

5 - [ 4 - ( 2 - [ 1 , 4 ' ] ビピペリジニル - 1 ' - イル - エトキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

2 - ( 4 - クロロ - フェニル) - 5 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン , 塩酸塩

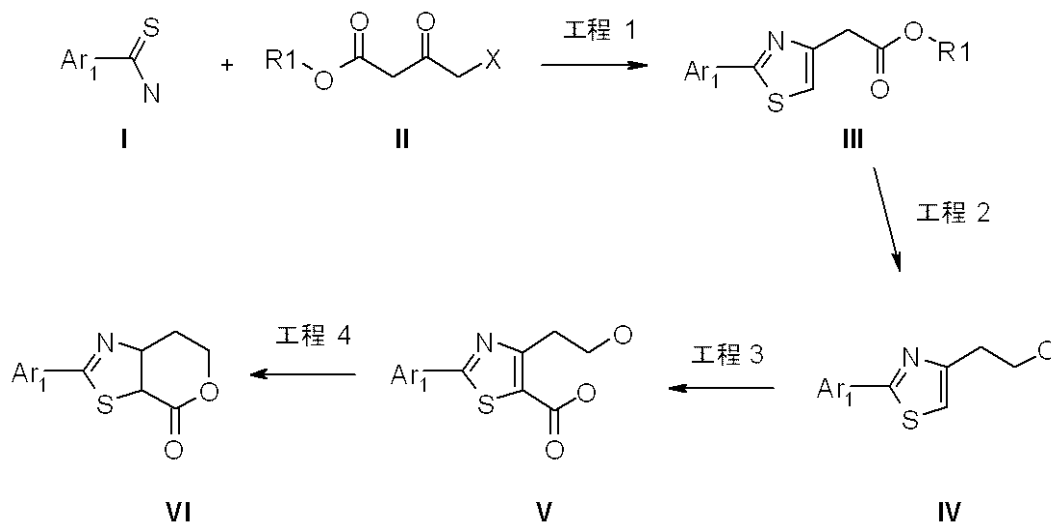
【 0 0 6 2 】

10

本発明の化合物の調製

スキーム 1 は、本発明の化合物の調製において一般的に利用される共通中間体 V I を調製する合成経路を示す。

【 化 7 】



20

スキーム 1

【 0 0 6 3 】

30

中間体 V I の調製は、工程 1 に示すようにチオアミド I 及び - ケトエステル II の縮合から始まる。これを、室温から 80 の温度範囲において、極性溶媒 (例えば MeOH、EtOH、又は DMF) で約 2 ~ 24 時間 (h) 行い、式 III のチアゾールを得ることができる。

【 0 0 6 4 】

工程 2 において、エステル III の還元を、文献において周知のいくつかの方法のうちの 1 つを用いて行うことができる。例えば、エステル III を、THF 又はエーテル或いはトルエン等の他の非プロトン溶媒中において、DIBAL (又は LiAlH<sub>4</sub>、NaBH<sub>4</sub>、及び LiBH<sub>4</sub> 等の他の適切な還元剤) を用い、約 - 78 ~ 60 の温度範囲で、1 ~ 8 時間で還元することができる。化合物 IV を、水でワークアップして分離し、従来技術において周知の手段によって精製する。

40

【 0 0 6 5 】

工程 3 に示すように、カルボン酸 V を、THF (又はエーテル) に約 - 78 で溶解することによってアルコール IV から調製し、n-BuLi (或いは LDA 又は HMDA 等の他の適切な塩基) で約 2 ~ 4 時間かけてゆっくり処理し、THF (又はエーテル) 中に CO<sub>2</sub> (ガス) 溶液で処理する。化合物 V を、希釈水溶液から沈殿させて分離し、従来技術において周知の手段によって精製する。Dean-Stark 管を使用して、H<sub>2</sub>O を除去して反応を加速してその化合物を生成させる。

【 0 0 6 6 】

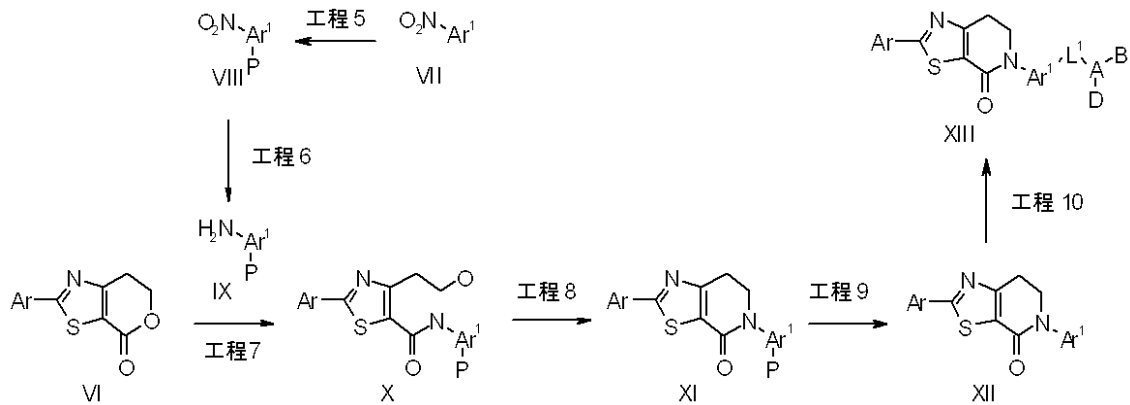
工程 4 はラクトン生成を含み、無水条件を用いて VI を得る。例えば、無水トルエン (

50

又はTHF、ベンゼン等)のアルコールVの溶液を、酸触媒(例、pトルエンスルホン酸)で処理し、4~24時間加熱還流してVIに環化する。Dean Stark管を使用して、その化合物を生成させるようにH<sub>2</sub>Oを除去して反応を加速する。

【0067】

【化8】



10

スキーム2. 式XIIのラクタム化合物の合成(経路1)

ラクトンVIを、スキーム2に示すように生成し、式XIIの化合物を得ることができる。工程5において、OH又はNHの遊離基を含有する式VIIのニトロ化合物を、適切な基で保護し、合成順序の後半に除去することができる式VIIIの化合物を得る。例えば、DMF又はTHF等の極性溶媒にフェノールを溶解し、水素化ナトリウム等の塩基で処理し、トリイソプロピルシリルトリフラート(又はTBSCl、TIPSCl、又はTBSTf等の類似のシリル剤)を添加して、シリルエーテルとして2-メトキシ-4-ニトロフェノールを保護する。反応物を、約室温~50の温度範囲で、1~24時間攪拌し、次いで水でワークアップして分離し、従来技術において周知の手段で精製する。OH又はNH基の他の保護基を使用することができ、当業者に周知である。(その他の例は、Philip J. Kocienski, "Protecting Groups," Thieme: New York 1994 or Theodora W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons: New York, 1981を参照)。

20

30

【0068】

工程6において、式VIIIの化合物をニトロ基で還元して調製し、適切な溶媒(THF、EtOAc、EtOH又はMeOH等)中におけるH<sub>2</sub>雰囲気(1気圧)下の5~10% Pd/Cで、室温で約2~24時間処理して、式IXのアミンを得る。従来技術において周知の他のニトロ還元技術のうちいくつかを、使用することができる。

【0069】

工程7に示すように、代表的なワインレブプロトコル(Basha, Anwer; Lipton, M.; Weinreb, Steven M. Tetrahedron Letters, 1977, 48, 4171-4174)を用いてアミド形成を行う。例えば、アミンIXを、非プロトン性溶媒(例えばCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>又はトルエン)に溶解し、ヘキサン中のMe<sub>3</sub>Alの2~2.5M溶液で処理する。得られた溶液を、0~室温の温度で約5~60分間攪拌し、次いでラクトンVIで処理する。得られた溶液を、室温~110で約3~24時間攪拌し、水でワークアップして分離し、エーテルで練和し、或いはフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し、アミドXを得る。

40

【0070】

工程8において、ラクタムXIを、ミツノブ条件下で調製する(Maligres, P. E.; Waters, M. S.; Weissman, S. A.; McWilliams, J. C.; Lewis, S.; Cowen, J.; Reamer, R. A.; Volante, R. P.; Reider, P

50

J.; Askin, D. J. *Het. Chem.* 2003, 40(2), 229-241)。例えば、アミドXを適切な無水の溶媒(例、THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、トルエン等)に溶解し、トリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィン(例、Me<sub>3</sub>P、Bu<sub>3</sub>P、又はPH<sub>3</sub>P)及びジアルキルアゾ-ジカルボン酸塩(例、DEAD又はDIAD)を用いて、適切な温度(約0~室温)で約4~24時間処理する。化合物XIを、水でワークアップ及びクロマトグラフィー精製によって分離する。

【0071】

工程9において、式XIIの化合物を得るために使用される保護基の種類に応じた適切な条件を用いて、工程5で結合された保護基を除去する。例えば、トリスプロピルシリル基等のシリルエーテルの除去を、THF又はCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>等の極性溶剤にシリルエーテルを溶解し、nBu<sub>4</sub>NF又はHF・ピリジン等のフッ化物源で処理して行う。反応物を、約0~50の温度範囲で約15分~4時間攪拌し、水でワークアップで分離し、従来技術において周知の手段によって精製する。

10

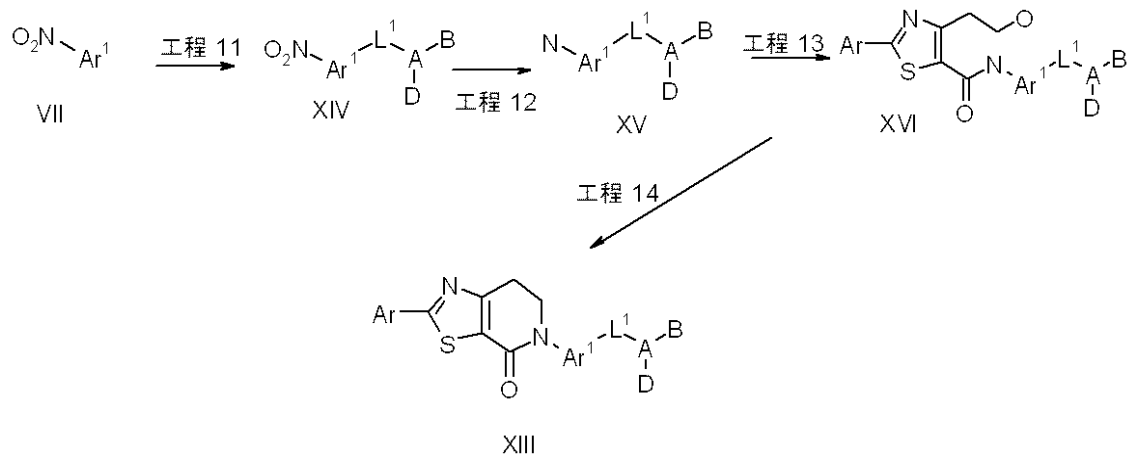
【0072】

式XIIIの化合物を、NH又はOH基のアルキル化によって調製し(工程10参照)、極性溶媒(THF、DMF、DMSO、及びNMP等)に溶解し、NaH又はK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等の塩基及び求電子試薬(例、アルキルハロゲン化物、アルキルメシル酸塩、又はアルキルトシレート)で処理する。反応物を、約100の温度範囲で、4~24時間攪拌し、次いで水でワークアップして分離し、従来技術において周知の手段で精製する。

20

【0073】

【化9】



30

スキーム3. 式XIIIのラクタム化合物の合成(経路2)

スキーム3は、式XIIIの化合物への迂回方路を示す。この手法では、NH又はOH基のアルキル化は、合成順序の初めに行われる。例えば、工程11で示すVIIのアルキル化は、上記の工程8と類似の条件下で出現し、式XIVの化合物を得る。

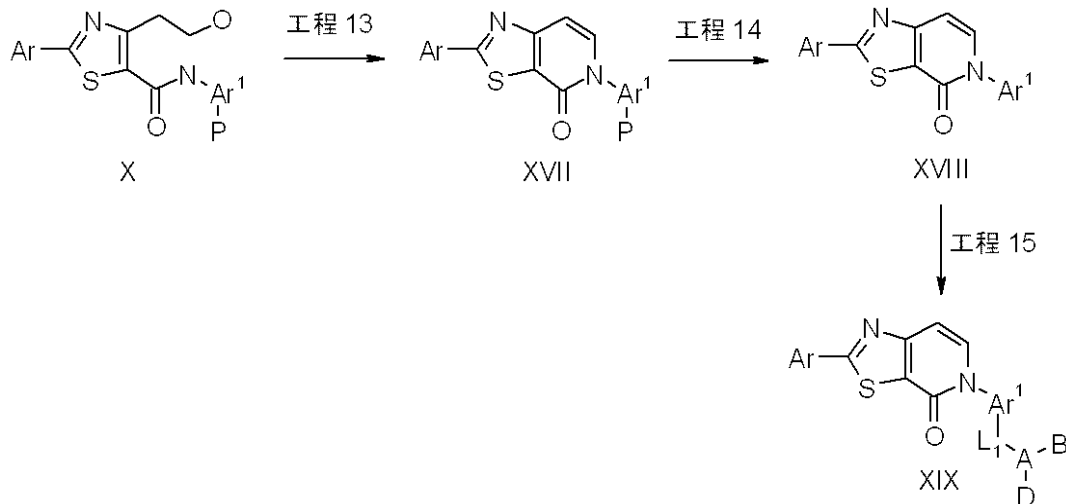
【0074】

工程13において、ニトロ基は、工程5に記載されているように、アミンに還元する。また、工程13及び14は、工程7及び8の各々に記載されているように、類似の条件下で進められ、最終的にXIIIの化合物を得る。

40

【0075】

## 【化10】



10

## スキーム4．式XIXのピリドン化合物の合成（経路1）

スキーム4及び5は、本発明のチアゾール-ピリドン化合物および/またはその前駆体を調製するための合成経路を示す。

## 【0076】

スキーム4の工程13において、ピリドンXVIIを、中間体のアルコールXの酸化によって1工程で調製する。例えば、化合物Xを、適切な極性溶剤（例えば $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、THF）に溶解し、酸化剤（例えばDess-Martinペルヨージナン、ピリジン・ $\text{SO}_3$ 、PDC又はSwern-酸化条件下）で処理する。酸化条件は、当業者に極めて周知であり、Comprehensive Organic Transformations, by R. C. Larock, VCH Publishers, 1989, p. 604-614を参照することができる。Dess-Martinペルヨージナンは、この変換用に選択される試薬であり、約0～室温で1時間～3日で酸化する。ピリドンXVIIを、水でワークアップ及びクロマトグラフィー精製によって分離する。

20

## 【0077】

上記の工程9に類似の工程14において、NH又はOH基を出現させる保護基の除去を、類似の条件下で行い、式XVIIIの化合物を、従来技術において周知の手段によって水でワークアップで分離し、精製する。

30

## 【0078】

XVIII（工程15）のOH又はNH基のアルキル化を、上記の工程10に記載されるように、アルキル化試薬を用いて塩基条件下又はミツノブ条件下で式XVの化合物を生成する。

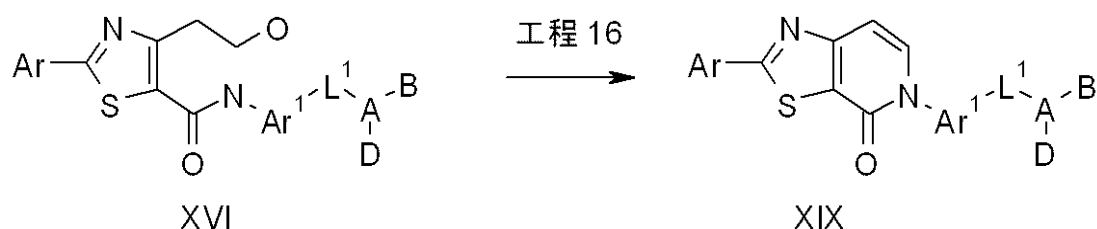
## 【0079】

或いは、スキーム5の工程16に示すように、中間体XVIを、上記の工程13に記載されている類似の条件を用い、すでに結合された側鎖で酸化して式XVのチアゾール-ピリドン化合物を得ることができる。

40

## 【0080】

## 【化11】



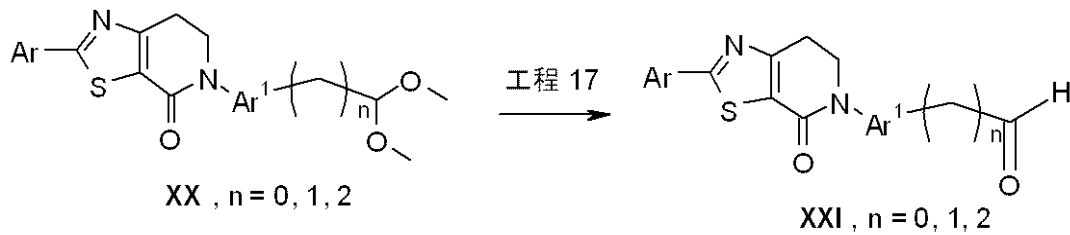
50

スキーム 5 . 式 X I X のピリドン化合物の合成 ( 経路 2 )

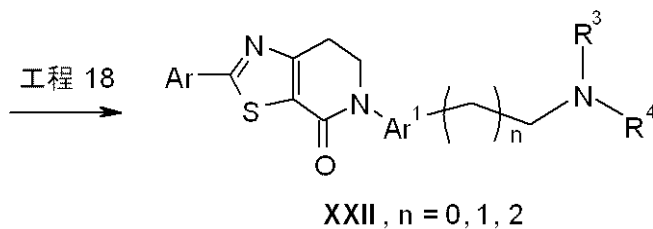
スキーム 6 は、 $L^1$  が可変炭素鎖長のアルキレンである中間体のアセタールから本発明の化合物を調製する合成経路を示す。

【 0 0 8 1 】

【 化 1 2 】



10



スキーム 6 . 式 X X I I のアミンの合成

基 A、B、及び D (化合物 X I I I) がアセタール基 (  $A = CH$  及び  $B = D = OMe$  又は  $OEt$  等) であると共に定義される場合、アルデヒド基への加水分解を、当業者によって認識される条件に従って行う (スキーム 6)。例えば、工程 17 において、アセタール XX を、適切な溶媒 (例えば THF、アセトン、MeOH) に溶解し、約 4 ~ 24 時間の還流において、水及び酸触媒 (例えば p - トルエンスルホン酸) で処理してアルデヒド XXI を得る。還元アミノ化 (工程 18) を、ジクロロエタン、或いは  $CH_2Cl_2$  又は THF 等の他の適切な溶媒にアルデヒド XXI を溶解して行い、1 級アミン又は 2 級アミン、及び例えば  $NaCNBH_3$  又は  $NaBH(OAc)_3$  等の還元剤で処理する。混合物を、約室温 ~ 80 °C で約 30 分 ~ 8 時間攪拌する。式 X X I I のアミンを、水でワークアウトして分離し、従来技術において周知の手段によって精製する。

20

30

【 0 0 8 2 】

スキーム 7 は、本発明の化合物および/またはその前駆体を調製する他の合成経路を示す。工程 19 において、ラクトン V I を、工程 7 において上記に記載されている保護アミンを用いた条件で処理してアミド X X I I I を得る。工程 19 において、ラクタム X X I V を、工程 8 において上記に記載されている条件を用いて調製する。使用される保護基の種類に合わせた条件を使用して、工程 21 に示すように、ラクタム窒素を脱保護する。例えば、3,4 - ジメトキシベンジル基を、室温の温度範囲において、トルエン等の溶媒 (例えば p - トルエンスルホン酸又は TFA) 中で酸性条件下で除去し、0.5 ~ 4 時間還流する。ラクタム X X I V を、水でワークアップして分離し、従来技術において周知の手段によって精製する。

40

【 0 0 8 3 】

工程 22 において、ラクタムを、アミドのバックウォールドアリール化等の触媒のクロスカップリング条件を使用して、臭化アリールと結合する (Yin, J. ; Buchwald, S. J. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124 (21), 6043 - 6048 を参照)。例えば、式 X X I V のラクタムを、非プロトン溶媒 (前例えばジオキサン、トルエン、ベンゼン等) において、例えば  $Cs_2CO_3$  等の塩基、 $Pd_2dba_3$  等のパラジウム試薬、例えば Xantphos (登録商標) 等のホスフィン配位子を用いて、プロマイド X X V (P2 が OH 又は NH 基の保護基である) とカップリングさせる。約室温の温度範囲で反応を行い、3 ~ 24 時間還流し、次いで、水でワークアップして分離し、従来技術において周知の手段で精製する。

50

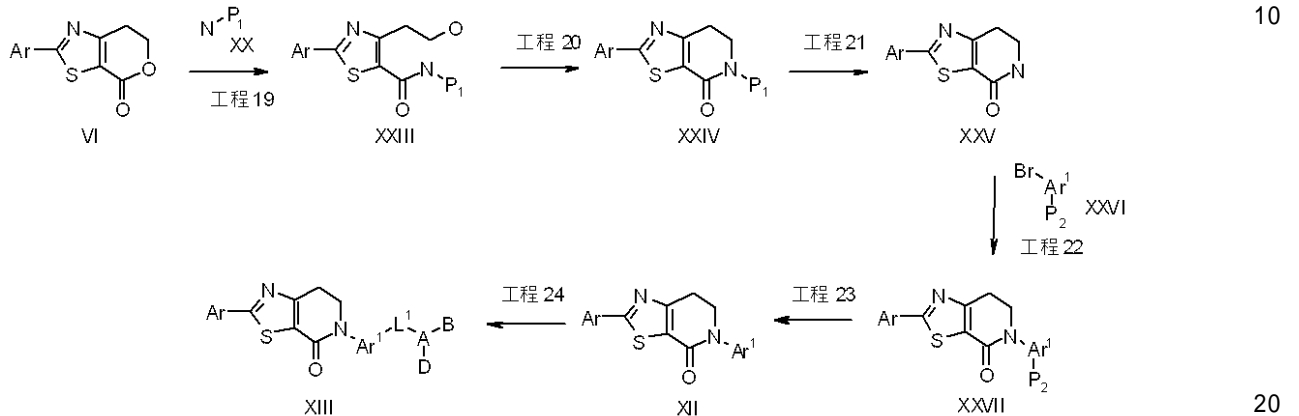
## 【 0 0 8 4 】

使用される保護基の種類に合わせた条件を用いて、工程 23 に示すように、XXVII の保護基を除去する。例えば、シリルエーテルを、 $\text{Bu}_4\text{NF}$  を使用して除去する。更に、*p*-トルエンスルホン酸塩エステルを、例えば 2 : 1 ジオキサン水中の  $\text{LiOH}$  を用いた塩基条件下で除去して式 XII の化合物を得る。

## 【 0 0 8 5 】

工程 24 において、XII の OH 遊離基又は NH 遊離基のアルキル化を、工程 8 において上記に記載されている条件を用いて行い、式 XIII の化合物を得る。

## 【 化 1 3 】

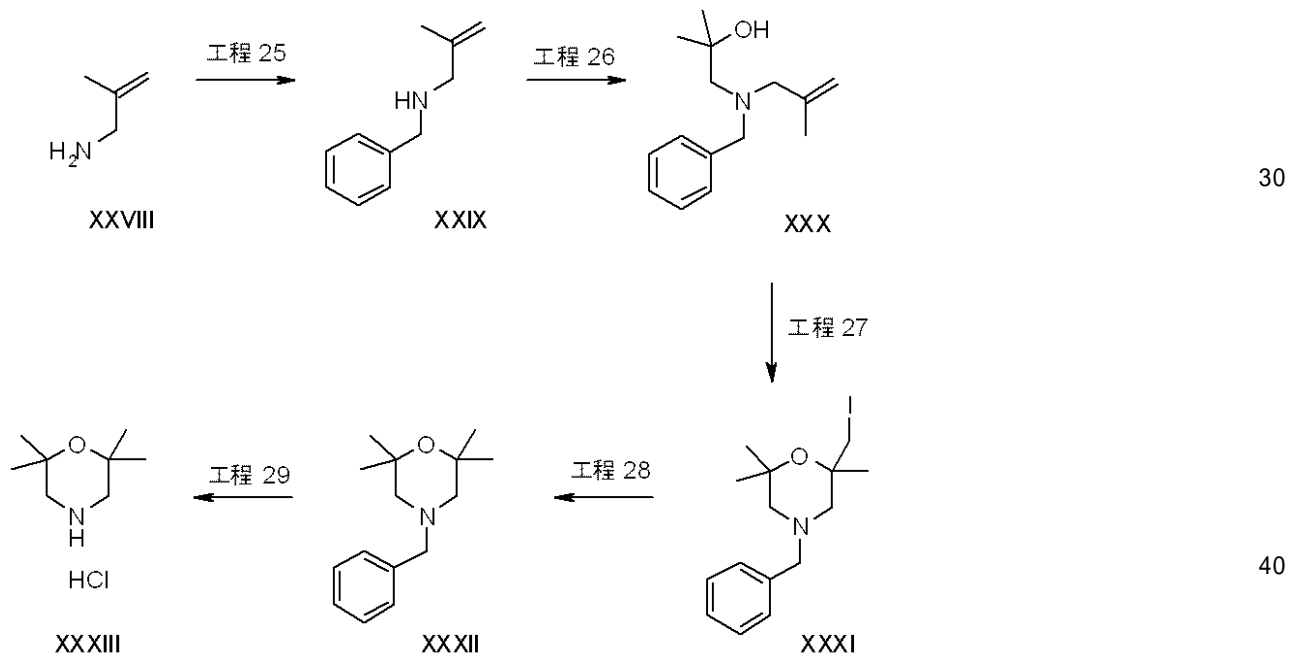


スキーム 7 . 式 XII のラクタム化合物の合成 ( 経路 3 )

## 【 0 0 8 6 】

スキーム 8 は、本発明の化合物の合成用の試薬として使用される置換モルホリンの好ましい合成を示す。

## 【 化 1 4 】



スキーム 8 . 置換モルホリン類似体の合成

## 【 0 0 8 7 】

工程 25 において、メタリルアミン ( XXVII ) のアミノ基を、還元アミノ化を介してベンジル基で保護する。アミン XXVII を極性非プロトン溶媒等に溶解し、ベンズアルデヒドで処理する。次いで、イミン中間体を、 $\text{NaBH}_4$  等の還元剤で室温 ~ 50 の温度範囲で、10 ~ 24 時間還元し、従来技術において周知の手段によって水でワークアップで分離して精製し、式 XIX のアミンを得る。

## 【 0 0 8 8 】

工程26において、式XXIXのアミンを、エポキシド（例えばイソブチレンオキシド）及びLiBr等のルイス酸を用い、室温～60の温度範囲で1～8時間処理してアルキル化し、式XXXのアルコールを得る。生成物を水でワークアップして分離し、従来技術において周知の手段によって精製する。

【0089】

工程27において、置換モルホリンを形成する好ましい方法は、ハロ-エーテル化方法論を用いることである。この手法では、式XXXのアルコールをヨードで処理する。MTBE等の非プロトン性非極性溶媒、及び塩基性水溶液（例えば1M NaHCO<sub>3</sub>）の二相混合物において12～24時間反応させる。式XXXIのヨウ化物を、水でワークアップして分離し、従来技術において周知の手段によって精製する。

10

【0090】

工程28において、そのイオジドを還元条件下で除去して式XXXIIのベンジルモルホリンを得る。ヨウ化アルキル基を除去する代表的な条件は、DMSO等の極性溶剤のヨウ化物XXXIを溶解することであり、NaBH<sub>4</sub>等の還元剤で2～6時間処理する。式XXXIIのモルホリンを、水でワークアップして分離し、従来技術において周知の手段によって精製する。

【0091】

工程29において、ベンジル保護基を、当業者によって認識される代表的な還元性条件下で除去する。例えば、式XXXIIの化合物を、適切な溶媒（例えばTHF、EtOH）に溶解し、40で24時間、60psi以下で加圧される水素雰囲気下において活性炭上の3%パラジウムで処理する。式XXXIIIのモルホリンを、従来技術において周知の手段を用いて精製し、HCl源（例、エーテル中1.0M HCl）で処理して塩酸塩として分離することができる。

20

【0092】

機能の実証

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すべてのリガンド、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。

【0093】

ヒトMCHR1の全長cDNAは、以下のプライマー：センス（5'-GCCACCA TGGACCT GGAAGCCTCGCTGC-3'）、アンチセンス（5'-TGG TGCCTTGACTTGGAAGGTGTGC-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、5μlの10×原液のPCR緩衝液、1μlの10mM dNTP混合物（最終濃度200μM）、2μlの50mM Mg（SO<sub>4</sub>）（最終濃度2mM）、0.5μlの各プライマー（最終濃度0.2μM）の20μM溶液、0.5ngのDNAを含む5μlの鋳型cDNA、0.5μlのPlatinum Taq High Fidelity DNAポリメラーゼ（Gibco Life Technologies）、及び36μlのH<sub>2</sub>Oを含む最終体積50μl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（1.1Kb）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。

30

40

【0094】

次いで、MCHR1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pcDNA(+)-3.1-ネオマイシン（Invitrogen）のXbaI及びNotI部位

50

にサブクローニングした。Qiagen Maxi-prep kit (QIAGEN, Inc.)による精製後、Fugene 6 (Roche Applied Science)によって、広宿主域のGタンパク質G 15を予めトランスフェクトしたAV12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G418 (800  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )によって10~14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MCH刺激されたCa<sup>2+</sup>トランジェントを測定して、MCHR1発現に対するG418耐性コロニーを更に選択した。

#### 【0095】

通常、各クローンを、100  $\mu\text{l}$ 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、2mM L-グルタミン、10mM HEPES、1mM ピルビン酸ナトリウム、0.5mg/ml ゼオシン、及び0.5mg/ml ジエネテシン)において、ウェルにつき60,000細胞で96ウェルプレートに播種する。37において24時間後、培地を除去して50  $\mu\text{l}$ の色素添加緩衝液 (25mM HEPES、0.04% Plurionate 127、及びMolecular Probesからの8  $\mu\text{M}$  Fluor3 Bothを含むハンス液 (HBSS))と置き換える。室温で60分かけて添加した後、色素添加緩衝液を吸引して、100  $\mu\text{l}$ のHEPES/HBBSと置換する。プレートをFLIPRに置き、初期リーディングを10秒間行い、その時点で、2  $\mu\text{M}$  MCH (1M最終)を含む100  $\mu\text{l}$ の緩衝液を添加し、105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MCH応答を正規化する。

#### 【0096】

<sup>125</sup>I-MCH結合アッセイ及びGTP <sup>35</sup>S機能的結合アッセイを、クローン43と命名したクローンから単離した膜に使用した。通常、20個のコンフルエントなT225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35mlの250mM ショ糖、50mM HEPES、pH 7.5、1mM MgCl<sub>2</sub>、24  $\mu\text{g}/\text{ml}$  DNase I、及びプロテアーゼ阻害剤 (調製した50ml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20Lの攪拌槽バイオリ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20~25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/ガラスホモジナイザーで粉碎し、ホモジネートをBeckman Type 70.1 Ti回転子において40,000rpmで遠心した。ペレットを、テフロン/ガラスで均質化し、250mMのショ糖、50mM HEPES、pH 7.5、1.5mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgSO<sub>4</sub>、及びプロテアーゼ阻害剤に再懸濁し、約3~5mg/ml (標準としてウシ血清アルブミンを用いたPierce BCAアッセイ法)のタンパク質濃度が得られた。一定分量を-70に貯蔵した。

#### 【0097】

MCHR1への化合物の結合は、<sup>125</sup>I-MCH、化合物、及びクローン43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、96ウェルCostar 3632白色不透明プレートにおいて、25mM HEPES、pH 7.0、10mM CaCl<sub>2</sub>、2mg/ml ウシ血清アルブミン、0.5%ジメチルスルホキシド (DMSO)、5  $\mu\text{g}$ のクローン43膜、200pM <sup>125</sup>I-MCH (NEN)、1.0mg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、現在、GE Healthcare)、及び段階的用量の試験化合物を含む200  $\mu\text{l}$ の総容量において簡単に実施される。 $\mu\text{M}$ の非ラベルMCH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 Inc.)に密封されるプレートを配置し、12時間後、結合した<sup>125</sup>I-MCHを計数して求める。

## 【0098】

IC<sub>50</sub>値 (<sup>125</sup>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<sub>50</sub>)をフィッティングして求められる。Ki値は、Chengら(Relationship between the inhibition constant(Ki)及びthe concentration of inhibitor which causes 50% inhibition(IC<sub>50</sub>) 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<sub>50</sub>値から算出される。<sup>125</sup>I-MCHについてのKd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1μM未満のKiを示した。実証目的のみのため、試料の実測Ki値を表1(下記)に具体的に示す。

10

## 【表1】

実施例	平均 MCHR1 Ki (nM)
2	39.7
5	10.2
15	19.0
33	5.13
47	3.16
65	35.8

20

## 【0099】

MCHで刺激されるクローン43膜に対するGTP<sup>35</sup>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、50mM HEPES、pH 7.4、5mM MgCl<sub>2</sub>、10μg/ml サポニン、100mM NaCl、3μM GDP、0.3nM GTP<sup>35</sup>S、10nM MCH(EC90とほぼ等しい)、20μg クローン43膜、5.0mg/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200μl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<sup>35</sup>SをMicrobeta Trilux(Perkin Elmer Life及びAnalytical Sciences社)において計数して求める。

30

## 【0100】

IC<sub>50</sub>値 (<sup>125</sup>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<sub>50</sub>)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、Lefk及びDougal(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<sub>50</sub>及びMCHに対するIC<sub>50</sub>値(独立して測定)からKb値を算出する。例証された化合物は、機能アッセイ条件下で1μM未満のIC<sub>50</sub>値を示した。

40

## 【0101】

インビボでの有効性を実証するために、体重500-550gの食餌誘発性の肥満の雄

50

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%PS-80を含有させた。

【0102】

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℃）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、10mg/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。実証目的のみのため、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。

10

【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）
42	1.7
47	7.2
52	9.6

【0103】

有用性

20

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、肥満症、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プング症候群を含む。また、本発明の化合物が、治療又は予防に有用である疾患、障害、及び症状は、心的外傷後ストレス障害を含むストレス関連障害、アルコール乱用及び薬物乱用を含む物質乱用、ギャンブル、性交、インターネット等の非製薬的な中毒症状を含む。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、食欲抑制剤および/または体重減少薬として有用である。また、本発明の化合物は、肥満症及び関連疾患の治療、予防および/また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

【0104】

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、および/または飼料利用効率の改善、および/または除脂肪体重の増大に有用である。

【0105】

製剤

構造式Iの化合物は投与に先立ち、一回量の形態で製剤されることが好ましい。したが

50

って、本発明の更にもう一つの態様は、式 I の化合物と薬学的担体とを含む薬学的製剤である。

#### 【0106】

本薬学的製剤は、周知の容易に利用できる成分を使用して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。当業者は、様々な標準配合物を調製する方法、試薬及び条件に認識するか、又は余分な実験を行わずに情報を評価することができる。本発明の組成物を製剤化して患者に投与後、活性成分の迅速放出、徐放出或いは遅延放出をもたらすことも可能である。

10

#### 【0107】

##### 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、患者の病歴、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ということが理解される。

20

#### 【0108】

一般に、式 I の化合物の 1 日の有効最小量は、約 20 ~ 200 mg である。通常、有効最大量は、約 200 ~ 1000 mg 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。

#### 【0109】

##### 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。

30

#### 【0110】

##### 併用療法

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 / 抑制又は回復に認可されてい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製薬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（適用の際に）組み合わせられてもよいその他の活性成分の例は、別々に、又は同じ薬学的組成物において投与され、以下のものを含むが、これらに限定されるわけではない。

40

( a ) ( 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、BRL 49653 等）等の PPAR アゴニスト、並びに国際公開第 97 / 27857 号明細書、第 97 / 28115 号明細書、第 97 / 28137 号明細書、及び第 97 / 27847 号明細書に開示された化合物、( i i ) ビグアナイド（例えば、メトホルミン）を含むインスリン感作物質

( b ) インスリン又はインスリン擬態

( c ) トルブタミド及びグリピジド等のスルホニル尿素

( d ) 糖分解酵素阻害薬（アカルボース等）

( e ) 以下のもの等のコレステロール低下薬

50

- i . H M G - C o A 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 )
- i i . 隔離剤 ( コレスチラミン、コレスチポール、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 )
- i i i . ニコチン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の阻害剤、例えば - シトステロール、及び ( アシル C o 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

10

( f ) 国際公開第 9 7 / 2 8 1 4 9 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

( g ) 抗肥満症化合物 ( 例えばフェンフラミン、デクスフェンフルラミン、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、リモナンパント等 )

( h ) 国際公開第 9 7 / 1 9 6 8 2 号パンフレット、国際公開第 9 7 / 2 0 8 2 0 号パンフレット、国際公開第 9 7 / 2 0 8 2 1 号パンフレット、国際公開公報第 9 7 / 2 0 8 2 2 号パンフレット、及び国際公開第 9 7 / 2 0 8 2 3 号パンフレットに開示したもの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

20

( i ) グラクソによる国際公開第 9 7 / 3 6 5 7 9 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 9 7 / 1 0 8 1 3 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

( l ) 例えばオランザピン等の抗精神病薬

#### 【実施例】

##### 【 0 1 1 1 】

以下の実施例は、記載したスキーム又はそれらの改変に基づいて本発明化合物製造するための手順および出願人の能力を単に示すものである。本実施例は、製造したまたは入手可能な化合物に限定するものでも、またこれらを網羅しているものでもない。

30

##### 【 0 1 1 2 】

#### 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。質量スペクトルデータを、エレクトロスプレー ( E S ) イオン化を用いた M i c r o m a s s P l a t f o r m L C Z スペクトロメーター上で得た。NMRデータを V a r i a n 4 0 0 M H z スペクトロメーターから得て、p p m で出力する。C E M D i s c o v e r マイクロ波反応器を、指示されるとおりに用いた。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。メタノール ( M e O H ) 、エタノール ( E t O H ) 、酢酸エチル ( E t O A c ) 、ジクロロメタン ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) 、ジメチルホルムアミド ( D M F ) 、テトラヒドロフラン ( T H F ) 、室温 ( R T )

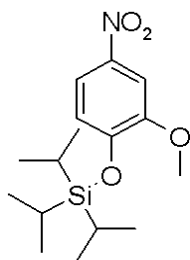
40

##### 【 0 1 1 3 】

#### 調製 1

トリイソプロピル - ( 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ ) - シラン

## 【化15】



DMF (無水, 1000 mL) に 4 - ニトログアヤコール (50.0 g, 295.6 mmol) を溶解し、溶液を 0 ~ 5 °C に冷却し、次いで、NaH (鉱油中 60%, 13.4 g, 335.0 mmol) でゆっくり処理して温度を 10 °C 未満に維持する。黄橙色溶液を、室温で約 30 分機械的に攪拌し、次いで 0 ~ 5 °C に冷却する。温度を 10 °C 未満で維持しながら、混合物を TIPS トリプレート (90.0 mL, 334.8 mmol) で処理し、次いで室温で一晩攪拌する。14% NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (1000 mL) で混合物をクエンチし、次いで EtOAc (3 × 1000 mL) で抽出する。有機溶液を混合し、ブライン (1000 mL) で洗浄し、真空濃縮し、100% ヘキサン、次いで 10% EtOAc / ヘキサンを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製された淡黄色油を得て、黄色油状の標記化合物 (95.8 g, 99.6%, 収量) を得る。MS (ES+) 326.2 (M+1)<sup>+</sup>

10

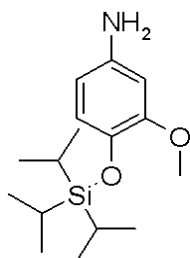
20

## 【0114】

## 調製 2

3 - メトキシ - 4 - トリイソプロピルシラニルオキシ - フェニルアミン

## 【化16】



EtOH (1800 mL) に トリイソプロピル - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - シラン (95.7 g, 294.0 mmol) を溶解し、5% Pd/C (10.0 g) を加える。50 psi の水素下において、室温で、スラリーを 8 h 水素化する。Celite (登録商標) のパッドでスラリーを濾過し、EtOH ですすぐ。濾液を真空濾過して茶色の油を得る。100% ヘキサン ~ 20% EtOAc / ヘキサンの勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して茶色固体の標記化合物 (67.4 g, 77.6%, 収量) を得る。MS (ES+) 296.2 (M+1)<sup>+</sup>

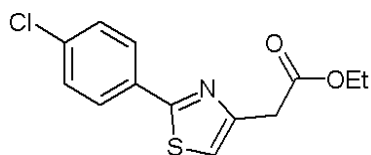
30

## 【0115】

## 調製 3

[2 - (4 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - イル] - 酢酸エチルエステル

## 【化17】



無水の EtOH (470 mL, 無水) に 4 - クロロチオベンズアミド (74.0 g, 431.1 mmol) を溶解する。エチル - 4 - クロロアセトアセテート (58.0 mL,

40

50

70.1 g, 426.0 mmol) をその溶液に加える。2時間還流しながら、機械的に攪拌する。反応物を室温まで放冷し、水(1000 ml)で希釈する。Et<sub>2</sub>O(2000 ml(2000 ml, 次いで2×500 ml))で混合物を抽出する。有機層を混合し、ブライン(950 ml)で洗浄する。有機層を真空濃縮して重量121.8 gの油を得る。その油を静置して凝固させる。

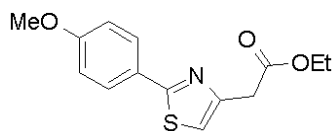
固体をイソプロピルアルコール(610 ml)に懸濁し、すべての固体が溶解する温度である35 にスラリーを加熱する。溶液に水(1830 mL)を加え、室温まで放冷する。ほぼ32 で沈殿が生じる。得られるスラリーを室温で4.5時間機械的に攪拌し、濾過する。真空炉においてその固体を35 で2日間乾燥させ、重量107.3 gの固体を得る(89.4%, 収量)。MS (ES+) 282.1 (M)<sup>+</sup>

10

【0116】

調製4

[2-(4-メトキシ-フェニル)-チアゾール-4-イル]-酢酸エチルエステル  
【化18】



4-メトキシチオベンズアミドを使用し、調製7に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。MS (ES+) 278.2 (M+1)<sup>+</sup>

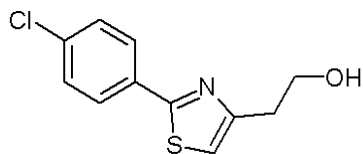
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

【0117】

調製5

2-[2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-イル]-エタノール  
【化19】



30

THF(800 mL)に[2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-イル]-酢酸エチルエステル(107.4 g, 381.2 mmol)を溶解し、0~5 に冷却する。5 未満に温度を維持しながら、ゆっくりDIHAL(THF中1.0M, 800 mL, 800 mmol)をほぼ3.5h(いづれか発熱的)かけて加える。反応物を室温に温め、機械的に一晩攪拌した。0~5 に反応を放冷して、温度を5 未満に維持しながら、更にDIHAL(150 mL)をほぼ15minかけてゆっくり加える。反応溶液を室温で2.5時間攪拌する。0~5 に放冷して、温度を10 未満に維持しながら、ロシエル塩の飽和水溶液(2900 mL、極めて発熱的、少量のガス発生)をゆっくり加える。ほぼ150 mLを加えると、混合物は凝固する。その後、混合物は液状化するが、添加を継続すると再び凝固する。EtOAc(2×3300 mL)で混合物を抽出する。有機層を混合し、真空濃縮して重量112.9 gの油を得る。トルエン(600 mL)にその油を加え、真空濃縮し、それを繰り返す。真空ポンプで残渣を6時間乾燥させて107.4 gの重量(110%, 収量)の残渣を得る。MS (ES+) 240.1 (M)<sup>+</sup>

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.84 (dt, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.39 (dt, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3

50

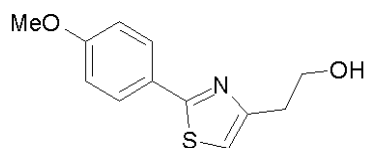
. 4 4 ( b s , 1 H ) , 3 . 0 2 ( t , J = 5 . 5 H z , 2 H )

【 0 1 1 8 】

調製 6

2 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - チアゾール - 4 - イル ] - エタノール

【 化 2 0 】



[ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - チアゾール - 4 - イル ] - 酢酸エチルエステルを  
使用し、調製 5 に記載されている手順に従って、標記化合物を調製する。MS  
( ES + ) 2 3 6 . 2 ( M + 1 ) +

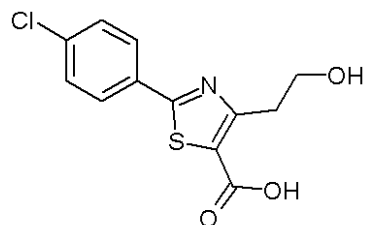
<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 8 8 ( d , J =  
8 . 8 H z , 2 H ) , 6 . 9 5 ( d , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 6  
. 9 1 ( s , 1 H ) , 3 . 9 8 ( t , J = 5 . 3 H z , 2 H ) , 3  
. 8 5 ( s , 3 H ) , 3 . 0 3 ( t , J = 5 . 3 H z , 2 H )

【 0 1 1 9 】

調製 7

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - チアゾール - 5 - カル  
ボン酸

【 化 2 1 】



T H F ( 1 2 1 0 m L ) に 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - イ  
ル ] - エタノール ( 1 0 7 g 総量 , 9 1 g 純量 , 3 8 0 m m o l ) を懸濁する。未溶解の  
固体から溶液をデカントする。T H F 溶液を - 7 5 に放冷する。真空下で排気し、3 回  
窒素置換する。- 7 0 未満に温度を維持しながら、ゆっくり n - ブチルリチウム ( ヘキ  
サン中 1 . 6 M , 5 3 0 m L , 8 4 8 m m o l ) を 4 時間かけて加える。次いで、- 6 0

未満に温度を維持しながら、CO<sub>2</sub> ガス ( ほぼ 3 9 0 g ) で飽和させた 7 5 ( T H F  
の入ったフラスコに、カニューレを介して、冷溶液を ( - 7 5 で ) ゆっくり 3 . 5 時間  
以上かけて添加する ( 添加は、極めて発熱的である ) 。得られる褐色スラリーに CO<sub>2</sub> ガ  
ス ( ほぼ 3 5 5 g ) を更に加える。反応物を室温に放冷し、室温で一晩機械的に攪拌する  
。

1 N H C l ( 2 1 0 0 m L + 9 0 0 m L ) を加え、1 6 にスラリーを冷却し、濾過  
する。ヘキサン ( 1 4 0 0 m L ) で得られた固体をすすぎ、濾過用漏斗で窒素を流入させ  
ながら真空乾燥し、重量 8 1 . 3 g の固体 ( 7 5 . 4 % , 収量 ) を得る。MS ( ES + )  
2 8 4 . 0 ( M + 1 ) +

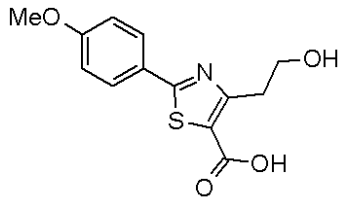
<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 7 . 9 6 ( d t ,  
J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 2 H ) , 7 . 5 5 ( d t , J = 8 . 4 ,  
2 . 2 H z , 2 H ) , 3 . 7 4 ( t , J = 7 . 0 H z , 2 H ) ,  
3 . 3 5 ( s , 1 H ) , 3 . 2 6 ( t , J = 7 . 0 H z , 2 H )

【 0 1 2 0 】

調製 8

4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - チアゾール - 5  
- カルボン酸

## 【化 2 2】



2 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - チアゾール - 4 - イル ] - エタノールを使用し、調製 7 に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。MS ( ES + ) 280.2 ( M + 1 ) +

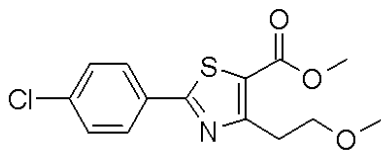
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) : 7.92 ( d , J = 8.8 Hz , 2H ) , 7.02 ( d , J = 8.8 Hz , 2H ) , 3.92 ( t , J = 7.0 Hz , 2H ) , 3.86 ( s , 3H ) , 3.38 ( t , J = 7.0 Hz , 2H )

## 【 0 1 2 1】

調製 9

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

## 【化 2 3】



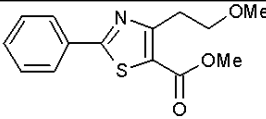
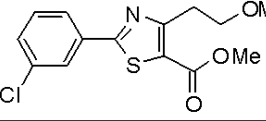
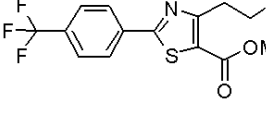
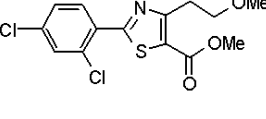
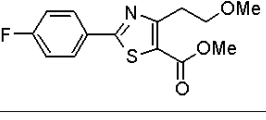
ジクロロメタン ( 20.0 mL , 20.0 mmol ) 中塩化スルフリルの 1.0 M 溶液を、ジクロロメタン ( 20.0 mL ) の 5 - メトキシ - 3 - オキソ - ペンタン酸メチルエステル ( 3.0 g , 18.8 mmol ) の溶液に 0 滴下し、窒素下において 0 で 2 時間攪拌する。浴温度を室温に維持しながら、rotavap ( 回転乾燥機 ) で反応混合物を濃縮する。4 - クロロチオベンズ - アミド ( 3.67 g , 21.5 mmol ) を残渣、次いでメタノール ( 30.0 mL ) を加え、60 に加熱する。水で反応物をクエンチし、EtOAc ( 2 x ) で抽出する。有機部分を混合し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。EtOAc / ヘキサン ( 0 ~ 60 % ) の勾配を用い、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 ( 3.3 g , 57 % ) を得る。精密質量 = 311.0 , MS ( ES + ) 312.0 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7.89 ( d , 2H , J = 8.8 Hz ) , 7.40 ( d , 2H , J = 8.8 Hz ) , 3.88 ( s , 3H ) , 3.82 ( t , 2H , J = 6.8 Hz ) , 3.47 ( t , 2H , J = 6.8 Hz ) , 3.38 ( s , 3H )

## 【 0 1 2 2】

調製 13 に記載されている手順に実質的に従って、適切なチオベンズアミドを出発原料として用い、下記の化合物 ( 調製 9 b ~ 9 f ) を調製する。

【表 3】

調製	生成物 (化学名)	構造式	MS (ES+) 又はNMR
9b	4-(2-メトキシ-エチル)-2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸 メチル エステル		278.2(M+1) <sup>+</sup>
9c	2-(3-クロロ-フェニル)-4-(2-メトキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 メチル エステル		312.3(M+1) <sup>+</sup>
9d	4-(2-メトキシ-エチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸 メチル エステル		346.3(M+1) <sup>+</sup>
9e	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-(2-メトキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 メチル エステル		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.34 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 2.0, 9.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.83 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.49 (t, 2H, J = 6.9 Hz).
9f	2-(4-フルオロ-フェニル)-4-(2-メトキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 メチル エステル		296.3(M+1) <sup>+</sup>

10

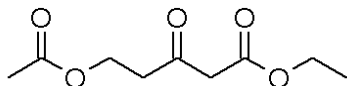
20

## 【 0 1 2 3 】

## 調製 1 0

5 - アセトキシ - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル

## 【化 2 4】



攪拌棒を備えた 2 L の丸底フラスコにおいて、1.5 L のジクロロメタンに酢酸 3 - ブテン - 1 - イルエステル (50 g, 438.1 mmol) を溶解し、-78 に冷却する。溶液が極めて濃い着色 (青/紫) となるまで、反応溶液を介してオゾンを活発に約 2 h 泡立てる。更なる 5 分間オゾン を泡立てる。オゾン を中断し、色が薄くなるまで酸素を泡立てる (約 15 分)。-78 の温度に維持しながら、反応物に硫化ジメチル (83.8 g, 99.0 mL, 1.35 モル) を加える。一晩かけて大気温度に戻す。反応物を真空濃縮し、酢酸 3 - オキソ - プロピルエステルを得る。精製又はキャラクタリゼーションを更に行わないで、その物質を用いる。

40

## 【 0 1 2 4 】

丸底フラスコに塩化スズ (II) (16.6 g, 0.088 モル) を入れ、窒素置換し、カニユーレでジクロロエタン (300 mL) を加える。カニユーレでジアゾ酢酸エチル (92 mL, 0.88 mol) を加えて、10 分攪拌する。カニユーレで CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 mL) に酢酸 3 - オキソ - プロピルエステル (0.44 mol) の溶液を 1 時間かけてゆっくり加え、次いで 50 油浴中で反応物を 3 時間攪拌する。真空濃縮し、飽和 N

50

a H C O<sub>3</sub> 水溶液を加え、有機相を除去する。E t O A c ( 2 x ) で水性部分を抽出する。ブラインで混合有機部分を洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、C e l l i t e ( 登録商標 ) で濾過し、真空濃縮する。E t O A c / ヘキサン ( 8 % ~ 2 5 % ) の勾配で溶離し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 ( 2 7 . 8 g , 3 1 % ) を得る。精密質量 2 0 2 . 0 8 , 質量スペクトル ( E S ) 2 2 5 . 1 ( M + N a )

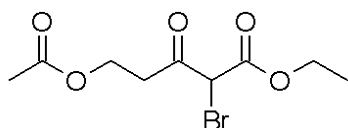
<sup>1</sup> H N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) : 4 . 3 4 ( t , J = 6 . 1 H z , 2 H ) , 4 . 2 0 ( q , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 3 . 4 6 ( s , 2 H ) , 2 . 8 9 ( t , J = 6 . 1 H z , 2 H ) , 2 . 0 3 ( s , 3 H ) , 1 . 2 8 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H )

【 0 1 2 5 】

調製 1 1

5 - アセトキシ - 2 - ブロモ - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル

【 化 2 5 】



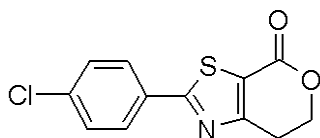
5 - アセトキシ - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル ( 1 1 . 3 g , 5 5 . 9 m m o l ) が入っている丸底フラスコを窒素置換し、カニユーレでアセトニトリル ( 2 5 0 m L ) を加え、氷水浴において冷却する。臭化銅 ( I I ) ( 1 3 . 1 g , 5 8 . 7 m m o l ) を無水状態で加え、窒素下において5分攪拌する。[ヒドロキシ(トシルオキシ)ヨード]ベンゼン ( 2 3 . 0 g , 5 8 . 7 m m o l ) を無水状態で加え、5分攪拌し、水でクエンチする。エーテル ( 3 x ) で抽出し、ブラインで混合有機層を洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。E t O A c / ヘキサン ( 8 % ~ 3 0 % ) の勾配を用い、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 ( 6 . 5 6 g , 4 2 % ) を得る。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) : 4 . 7 8 ( s , 1 H ) , 4 . 3 5 ( t , J = 6 . 2 H z , 2 H ) , 4 . 2 9 ( q , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 3 . 1 2 ( q , J = 5 . 7 H z , 2 H ) , 2 . 0 4 ( s , 3 H ) , 1 . 3 2 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H )

【 0 1 2 6 】

調製 1 2

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - ピラノ [ 4 , 3 - d ] チアゾール - 4 - オン

【 化 2 6 】



方法 1 : 4 - クロロ - チオベンズアミド ( 5 . 2 3 g , 1 8 . 6 m m o l ) を入れた丸底フラスコを窒素置換し、シリンジでアセトニトリル ( 5 0 m L ) を加える。シリンジでアセトニトリル ( 1 5 m L ) に 5 - アセトキシ - 2 - ブロモ - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル ( 3 . 8 3 g , 2 2 . 3 m m o l ) の溶液を加えて、室温室素下において1時間攪拌する。固体に真空濃縮し、トルエン ( 1 0 0 m L ) 、水 ( 5 滴 ) で希釈し、p - トルエンスルホン酸水和物 ( 7 . 0 8 g , 3 7 . 2 m m o l ) を無水状態で加える。回収フラスコを備えた分取蒸留装置を取り付け、1 2 0 油浴に配置させる。第 1 の蒸留物をほぼ 8 0 ( 蒸留塔の頭部でモニタされる ) で収集した後、反応物が半分の容量に濃縮するまで、油浴の温度を 5 毎に増加させて 1 4 0 にする。熱源から外し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で中和させ、E t O A c ( 3 x ) で抽出し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中 E t O A c ( 0 % ~ 1 0 % ) の勾配を用い、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 ( 2 . 4 8 g , 4 8 % ) を得る。

10

20

30

40

50

精密質量 = 265.0, MS (ES+) 266.0 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (dt, J = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 7.46 (dt, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H)

## 【0127】

方法2: ジクロロメタン (21.0 mL, 21.0 mmol) 中の三臭化ホウ素の 1.0 M 溶液を、ジクロロメタン (60.0 mL) 中の 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-メトキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル (6.0 g, 19.3 mmol) の溶液に -78 で滴下し、窒素下において 0 で 3 時間攪拌する。エーテル (50.0 mL) 及び水 (50.0 mL) で反応混合物をクエンチし、更に 30 分間攪拌し、濃縮する。水で残渣を希釈し、EtOAc (2x) で抽出する。EtOAc を混合し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。p-TsOH (7.0 g, 36.8 mmol) 及びトルエン (100.0 mL) を残渣に加え (110 で 18 時間還流)、反応混合物を濃縮する。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液を加え、EtOAc (2x) で抽出する。EtOAc を混合し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。MeOH/ジクロロメタン (0~5%) の勾配を用い、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 (1.5 g, 29%) を得る。

10

## 【0128】

方法3: トルエン (1200 mL) に p-TsOH 水和物 (32.0 g, 168.2 mmol) と 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 (81.2 g, 286.2 mmol) を加える。スラリーを加熱還流すると、ほぼ 112 の温度に達する。Dean Stark 管を用いて水を収集しながら、2 時間還流して得られる黄褐色の溶液を機械的に攪拌する。反応物を室温まで放冷し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1700 mL) 及び EtOAc (1700 mL) を加える。層を分離して、EtOAc (2x 1700 mL) で水層を抽出する。有機層を混合し、ブライン (1700 mL) で洗浄し、真空濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) に得られた固体を入れ、真空濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 2 回以上繰り返して 60.1 g (79.2%, 収率) を得る。

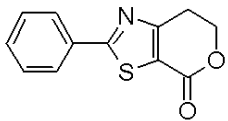
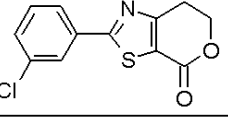
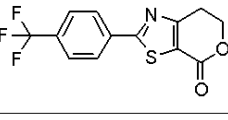
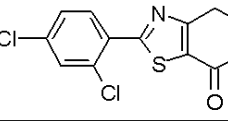
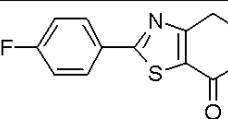
20

30

## 【0129】

調製 12、方法 2 に記載されている手順に実質的に従って、適切なチオベンズアミドを出発原料として用い、下記の化合物 (調製 12b ~ 12f) を調製する。

【表 4】

調製	生成物 (化学名)	構造式	MS (ES+)
12b	2-フェニル-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]チアゾール-4-オン		232.2 (M+1) <sup>+</sup>
12c	2-(3-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]チアゾール-4-オン		266.2 (M+1) <sup>+</sup>
12d	2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]チアゾール-4-オン		300.3 (M+1) <sup>+</sup>
12e	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]チアゾール-4-オン		300.0 (M+1) <sup>+</sup>
12f	2-(4-フルオロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]チアゾール-4-オン		250.2 (M+1) <sup>+</sup>

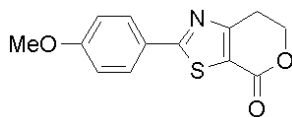
10

20

## 【 0 1 3 0 】

12g : 2-(4-メトキシ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]チアゾール-4-オン

## 【化 2 7】



30

実施例 12、方法 3 に記載されている手順に実質的に従って、4-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸を用い、標記化合物を調製する。MS (ES+) 262.2 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H)

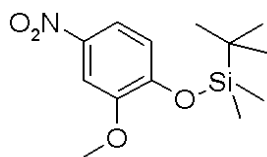
## 【 0 1 3 1 】

## 調製 13

tert-ブチル-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェノキシ)-ジメチル-シラン

40

## 【化 2 8】



tert-ブチル-ジメチルシリルクロリド (14g, 90 mmol) を DMF (250 mL) 中の 4-ニトログアヤコール (5g, 30 mmol) の溶液に加え、次いでイミダゾール (6.13g, 90 mmol) を加える。混合物を室温で 16 時間攪拌する。水 (150 mL) で反応混合物をクエンチする。ジエチルエーテル (3 × 200 mL) で抽

50

出する。水（ブライン）で混合有機部分を洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させる。濾過して残渣に濃縮する。15%エチルアセート：ヘキサンで溶離し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製して、淡黄色油状の標記化合物（8.053 g, 95%）を得る。MS (ES+) 284.1 (M+1)<sup>+</sup>

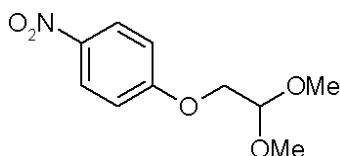
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.79 (dd, J = 7.8 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)

【0132】

調製14

1-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-4-ニトロ-ベンゼン

【化29】



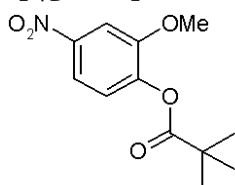
乾燥DMF（100 mL）にグリコールアルデヒドジメチルアセタール（5 g, 47.12 mmol）を溶解し、0 に冷却する。NaH（60%分散、1.88 g, 47.12 mmol）を分割して加える。100 で反応混合物を一晩加熱する。水（200 mL）を加え、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮する。ヘキサン中の0~50%のEtOAcで溶離し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、湿った黄色固体の標記化合物（7.96 g, 74%）を得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 6H)

【0133】

調製15

2,2-ジメチル-プロピオン酸2-メトキシ-4-ニトロ-フェニルエステル

【化30】



乾燥状態ピリジン（100 mL）にトリメチルアセチルクロリド（3.64 mL, 29.56 mmol）を溶解する。DMA P（100 mg）を加え、次いで4-ニトログアヤコール（5.0 g, 29.56 mmol）を加え、一晩攪拌する。減圧下でピリジンを除去し、1N HCl溶液を加えて、吸引濾過で収集し、水で洗浄した白色固体の沈殿物を得て、白色固体の標記化合物（7.4 g, 99%）を得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.87 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)

【0134】

調製16

1-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-2-メトキシ-4-ニトロ-ベンゼン

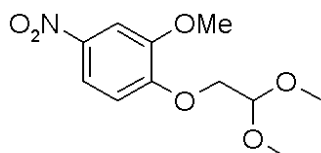
10

20

30

40

## 【化31】



乾燥器乾燥丸底フラスコに、2-メトキシ-4-ニトロ-フェノール(2.45g, 14.5mmol)を加えて、窒素置換する。シリンジでDMF(25mL)を加え、 $K_2CO_3$ (3.0g, 21.7mmol)及びKI(触媒性)を無水状態で加える。室温で30分撈拌して、シリンジで2-プロモ-1,1-ジメトキシ-エタン(1.9mL, 15.9mmol)を加える。還流冷却器を取り付け、120℃油浴中で一晩撈拌する。水でクエンチし、エーテル(3×)で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。キシレンを加え、再度真空濃縮する。EtOAc/ヘキサン(20%~60%)の勾配を用い、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して白色残渣の標記化合物(2.55g, 68%)を得る。精密質量 = 257.1, MS (ES+) 258.2 (M+1)<sup>+</sup>

10

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.88 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (s, 6H)

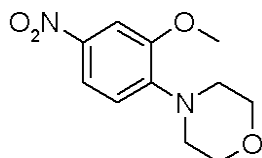
20

## 【0135】

## 調製17

4-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-モルホリン

## 【化32】



モルホリン(1.50mL, 17.20mmol)及び1-クロロ-2-メトキシ-4-ニトロ-ベンゼン(1.06g, 5.65mmol)を混合し、撈拌しながら100℃で4時間加熱する。室温に溶液を放冷する、次いでEtOAc(40mL)及び1N HCl(20mL)の間に分離する。水(20mL)及びブライン(20mL)で有機溶液を洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮する。100%ヘキサン~50%EtOAc/ヘキサンの線形勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して黄色固体の標記化合物(250mg, 18%)を得る。MS (ES+) 239.0 (M+1)<sup>+</sup>

30

$^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.86 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.87 (m, 4H), 3.21 (m, 4H)

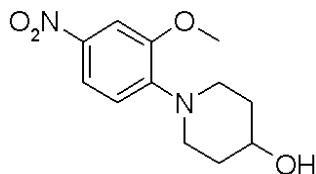
40

## 【0136】

## 調製18

1-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン-4-オール

## 【化33】



50

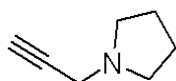
4 - ヒドロキシピペリジンを使用し、調製 17 に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。MS (ES+) 253.0 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.83 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.99 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H)

【0137】

調製 19

1 - プロパ - 2 - イニル - ピロリジン

【化 34】



エーテル (50 mL) のピロリジン (23.0 g, 323.0 mmol) の溶液に、臭化プロパルギル (18.0 g, 120.0 mmol) を 0 で滴下する。室温で 18 時間攪拌し、反応物を濾過し、固体を除去する。濾液を水で希釈し、エーテルで抽出する。ブライン、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> でエーテルを乾燥させ、低温の回転乾燥機で濃縮し、標記化合物 (10.0 g, 77%) を得る。MS (ES+) 110 (M+1)<sup>+</sup>

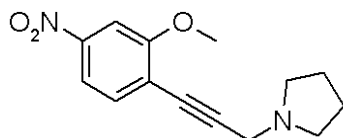
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.33 (d, 2H, J = 2.2 Hz), 2.53 (m, 4H), 2.12 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.72 (m, 4H)

【0138】

調製 20

1 - [3 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニル) - プロパ - 2 - イニル] - ピロリジン

【化 35】



アセトニトリル (10 mL) に 1 - ヨード - 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - ベンゼン (618 mg, 2.21 mmol) を溶解し、1 - プロパ - 2 - イニル - ピロリジン (352 mg, 3.22 mmol)、Et<sub>3</sub>N (2 mL)、CuI (77 mg, 0.404 mmol)、及び Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (360 mg, 0.311 mmol) で順次処理する。室温で混合物を 3 時間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) で洗浄する。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮する。50% EtOAc / ヘキサン ~ 100% EtOAc の線形勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して橙色固体の標記化合物 (292 mg, 51%) を得る。MS (ES+) 261.1 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.77 (dd, 1H, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.75 - 2.70 (m, 4H), 1.87 - 1.83 (m, 4H)

【0139】

調製 21

1 - (3, 3 - ジエトキシ - プロパ - 1 - イニル) - 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - ベンゼン

10

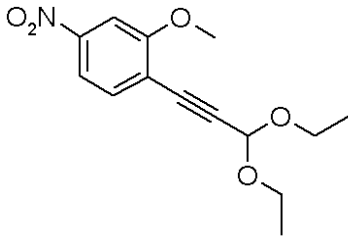
20

30

40

50

## 【化36】



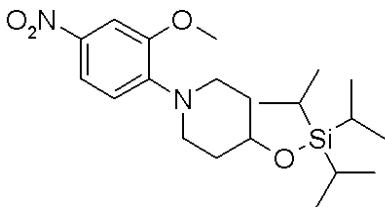
プロパルギルアルデヒドジエチルアセタールを使用し、調製20に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.78 (dd, 1H, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.52 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 1.27 (t, 6H, J = 7.0 Hz)

## 【0140】

## 調製22

1-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピペリジン

## 【化37】



DMF (25 mL) に 1-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン-4-オール (1.19 g, 4.72 mmol) を溶解し、次いでトリイソプロピルシリル-トリフルオロメタンスルホン酸 (1.50 mL, 5.56 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (0.80 mL, 5.87 mmol) を加える。溶液を室温で2時間攪拌し、次いで水 (50 mL) を加え、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出する。有機溶液を混合し、水 (2 × 30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ、濾過し、濃縮する。100%ヘキサン~20%EtOAc/ヘキサンの線形勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して黄色固体の標記化合物 (1.55 g, 80%) を得る。MS (ES<sup>+</sup>) 409.3 (M+1)<sup>+</sup>

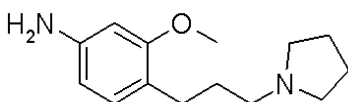
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.84 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.07 - 1.06 (m, 21H)

## 【0141】

## 調製23

3-メトキシ-4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)フェニルアミン

## 【化38】



EtOH (5 mL) に 1-[3-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-プロパ-2-イニル]-ピロリジン (292 mg, 1.12 mmol) を溶解し、5% Pd/C で

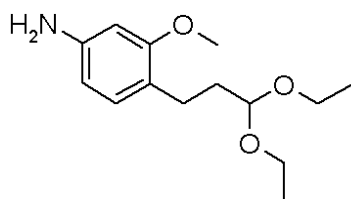
処理する。黒色混合物を水素置換し、次いで室温で一晩水素雰囲気下においてを攪拌する（1気圧）。Celite（登録商標）のパッドで黒色混合物を濾過し、固体をEtOH（20 mL）で更に洗浄する。濾液を濃縮し、油状の標記化合物（240 mg，91%）を得る。MS（ES+）235.2（M+1）<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：6.88（d，1H，J = 8.3 Hz），6.22 - 6.18（m，2H），3.73（s，3H），3.55（s，2H），2.53 - 2.41（m，8H），1.79 - 1.72（m，6H）

【0142】

調製24

【化39】



4-(3,3-ジエトキシ-プロピル)-3-メトキシ-フェニルアミン

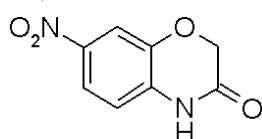
調製23について記載される手順を実質的に用い、標記化合物を調製する。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：6.89（d，1H，J = 8.3 Hz），6.23 - 6.20（m，2H），4.48（t，1H，J = 5.9 Hz），3.75（s，3H），3.68 - 3.60（m，2H），3.64（br s，2H），3.52 - 3.44（m，2H），2.57 - 2.52（m，2H），1.80 - 1.89（m，2H），1.20（t，6H，J = 7.0 Hz）

【0143】

調製25

7-ニトロ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【化40】



2-アミノ-5-ニトロ-フェノール（10.0 g，64.9 mmol）及びNaHCO<sub>3</sub>（13.1 g，155.7 mmol）を4-メチル-ペンタン-2-オン（40 mL）及び水（40 mL）に加える。0 に混合物を放冷して、攪拌しながらモノクロ酢酸クロライド（6.0 mL，75.3 mmol）をゆっくり加える。添加が完了した後、混合物を5時間還流する。混合物を室温に放冷し、2.5日静置させる。淡黄色固体を収集し、水で洗浄し、80 の真空炉で3時間乾燥させる。MS（ES-）193.1（M-1）<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）：11.31（s，1H），7.90（dd，1H，J = 8.8，2.2 Hz），7.76（d，1H，J = 2.6 Hz），7.06（d，1H，J = 8.8 Hz），4.72（s，2H）

【0144】

調製26

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

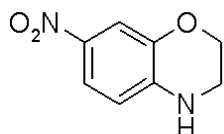
10

20

30

40

## 【化41】



7 - ニトロ - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ( 2 . 0 0 g , 1 0 . 3 m m o l ) を T H F ( 1 0 m L ) に加え、 $BH_3 \cdot THF$  ( T H F 中 1 . 0 M , 3 5 m L ) で処理する。溶液を 3 0 分間加熱還流し、0 に冷却し、1 N H C l ( 2 0 m L ) でクエンチする。3 0 分間の溶液を攪拌し、次いで 1 / 2 容量に濃縮する。橙色固体を収集し、水で洗浄し、真空乾燥させて標記化合物 ( 1 . 6 6 g , 8 9 % ) を得る。MS ( E S + ) 1 8 1 . 1 ( M + 1 ) <sup>+</sup> , MS ( E S - ) 1 7 9 . 2 ( M - 1 ) <sup>-</sup> 10

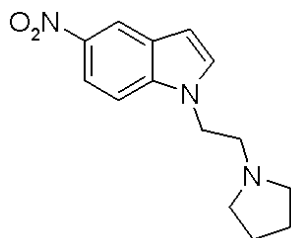
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 7 . 6 8 ( d d , 1 H , J = 8 . 8 , 2 . 6 H z ) , 7 . 5 3 ( s , 1 H ) , 7 . 4 7 ( d , 1 H , J = 2 . 6 H z ) , 6 . 6 3 ( d , 1 H , J = 9 . 2 H z ) , 4 . 1 5 ( t , 2 H , J = 4 . 4 H z ) , 3 . 4 4 - 3 . 4 0 ( m , 2 H )

## 【0145】

## 調製 2 7

5 - ニトロ - 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール 20

## 【化42】



D M F ( 2 5 m l ) に 1 - ( 2 - クロロ - エチル ) - ピロリジン塩酸塩 ( 2 . 3 6 g , 1 3 . 9 m m o l ) 及び 5 - ニトロ - 1 H - インドール ( 1 . 5 0 g , 9 . 2 3 m m o l ) を溶解し、水素化ナトリウム ( 6 0 % 分散、1 . 5 0 g , 3 7 . 5 m m o l ) で慎重に 30

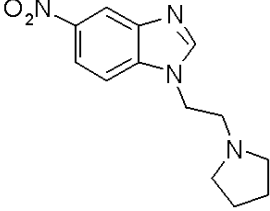
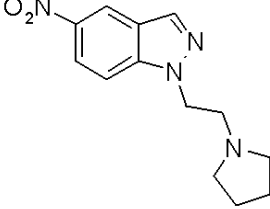
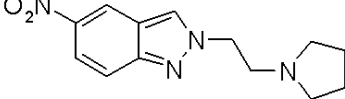
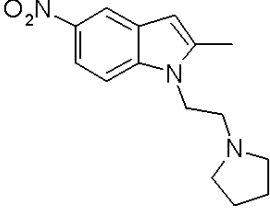
処理する。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで冷水 ( 1 0 0 m L ) を加え、E t O A c ( 3 × 5 0 m L ) で抽出する。水 ( 2 × 5 0 m L ) 及びブライン ( 5 0 m L ) で混合有機部分を洗浄する。乾燥し、濾過し、真空濃縮する。溶離液として 1 0 0 % アセトンを用いてフラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製し、黄色油状の標記化合物 ( 2 . 0 8 g , 8 7 % ) を得る。MS ( E S + ) 2 6 0 . 1 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 5 7 ( d , 1 H , J = 2 . 2 H z ) , 8 . 1 0 ( d d , 1 H , J = 9 . 2 , 2 . 2 H z ) , 7 . 3 7 ( d , 1 H , J = 9 . 2 H z ) , 7 . 3 0 ( d , 1 H , J = 3 . 1 H z ) , 6 . 6 7 ( d , 1 H , J = 3 . 1 H z ) , 4 . 2 9 ( t , 2 H , J = 7 . 3 H z ) , 2 . 8 9 ( t , 2 H , J = 7 . 0 H z ) , 2 . 5 4 ( m , 4 H ) , 1 . 7 8 ( m , 4 H ) 40

## 【0146】

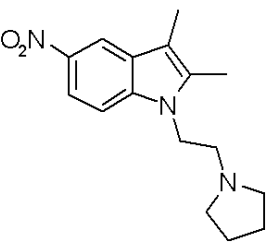
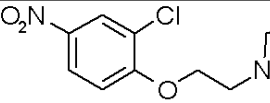
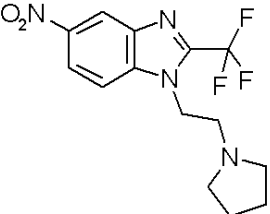
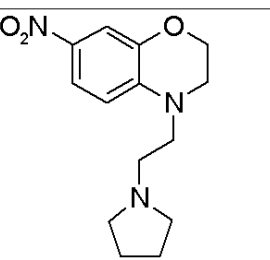
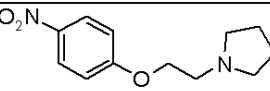
調製 2 7 に記載されている手順に実質的に従って、適切なニトロアリアル又はニトロ複素環を用い、下記の化合物 ( 調製 2 8 ~ 3 6 ) を調製する。

【表 5】

調製	生成物 (化学名)	構造式	MS (ES+)
28	5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール		261.1 (M+1) <sup>+</sup>
29	5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール		261.1 (M+1) <sup>+</sup>
30	5-ニトロ-2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール		261.1 (M+1) <sup>+</sup>
31	2-メチル-5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール		274.2 (M+1) <sup>+</sup>

10

20

32	2,3-ジメチル-5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール		288.1 (M+1) <sup>+</sup>
33	1-[2-(2-クロロ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン		271.0 (M+1) <sup>+</sup>
34	5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール		329.1 (M+1) <sup>+</sup>
35	7-ニトロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン		278.2 (M+1) <sup>+</sup>
36	1-[2-(4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン		237.2 (M+1) <sup>+</sup>

10

20

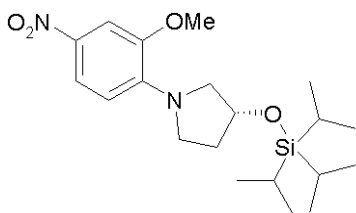
## 【 0 1 4 7 】

## 調製 3 7

( R ) - 1 - ( 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニル ) - 3 - トリイソプロピルシラン  
 ルオキシ - ピロリジン

30

## 【 化 4 3 】



1 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - ベンゼン ( 1 0 g , 5 3 . 3 m m o l ) 及び  
 ( 3 R ) - 3 - ピロリジノール ( 9 . 3 g , 1 0 6 . 6 m m o l ) を混合する。1 0 0  
 で混合物を一晩加熱する。混合物を冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 0 0 m L ) に溶解し、1 N  
 NaOH ( 1 0 0 m L ) で洗浄する。ブライン ( 3 × 5 0 m L ) で抽出物を洗浄する。  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して湿った濃赤茶色の粗固体の中間体  
 あるピロリジオールを ( 1 2 . 1 7 g , 9 5 % ) 得る。MS ( ES + ) 2 3 9 . 1  
 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

40

## 【 0 1 4 8 】

乾燥ピリジン ( 5 0 m L ) に粗 ( R ) - 1 - ( 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニル )  
 - ピロリジン - 3 - オール ( 1 0 . 9 g , 4 5 . 5 m m o l ) を溶解し、0 に冷却する  
 。クロロ - トリイソプロピル - シラン ( 1 9 . 8 m l , 9 1 m m o l ) を滴下し、次いで  
 8 0 で一晩加熱する。減圧下でピリジンを除去し、NaHSO<sub>3</sub> 溶液で粗物質を洗浄し

50

、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出する。有機溶液を混合し、次いで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得る。ヘキサン (300 mL) を用いてシリカプラグ上で精製し、ヘキサン (800 mL) 中 10% EtOAc でフラッシングして赤茶色油の標記化合物 (17.85 g, 99%) を得る。MS (ES+) 395.2 (M+)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.81 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.04 - 1.01 (m, 2H)

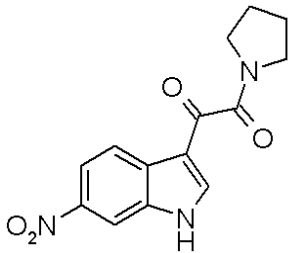
10

【0149】

実施例 38

1 - (6 - ニトロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エタン - 1, 2 - ジオン

【化 44】



20

塩化オキサリル (11.6 g, 90.6 mmol) をエーテル (100 mL) 中の 6 - ニトロインドール (10.6 g, 65.4 mmol) の溶液に滴下する。室温で 18 時間攪拌し、生成した沈殿物を濾過して乾燥する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) に沈殿物を溶解し、-20 に冷却し、ピロリジン (16.0 mL, 191.5 mmol) を滴下する。室温に戻し、2 時間攪拌する。反応物から固体を濾過し、エーテルで数回洗浄し、乾燥して標記化合物 (8.5 g, 45%) を得る。MS (ES+) 288 (M+)<sup>+</sup>

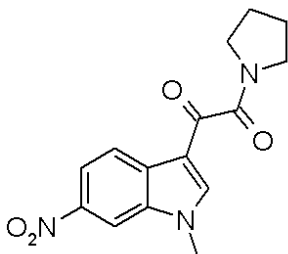
30

【0150】

実施例 39

1 - (1 - メチル - 6 - ニトロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エタン - 1, 2 - ジオン

【化 45】



40

NaH (0.83 g, 20.8 mmol) を THF (60 mL) 中の 1 - (6 - ニトロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エタン - 1, 2 - ジオン (5.0 g, 17.42 mmol) の溶液に加える。10 分間の室温で攪拌し、ヨウ化メチル (1.18 mL, 19.2 mmol) を加え、18 時間攪拌し続ける。水で希釈し、EtOAc (2 ×) で抽出する。抽出して層間に生じた固体を濾過する。有機部分を乾燥させ、濃縮し、その固体を加える。エーテルでその固体を練和し、濾過し、乾燥させ、標記化合物 (5.20 g, 99%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMS

50

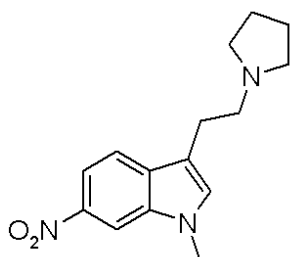
O - d<sub>6</sub>) : 8.59 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.41 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.85 (m, 4H)

【0151】

調製40

1 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール

【化46】



10

THF (20 mL) 中の 1 - ( 1 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エタン - 1 , 2 - ジオン ( 5 . 0 g , 1 7 . 4 m m o l ) の溶液を、BH<sub>3</sub> · THF ( THF 中 1 N 7 0 m L , 7 0 m m o l ) で処理し、室温で 1 8 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、EtOH ( 1 0 0 m l ) 次いで 5 N HCl ( 2 0 m l ) を加え、6 時間還流する。濃縮し、1 N NaOH ( 1 0 0 m L ) で希釈する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 x ) で抽出し、次いで EtOAc ( 2 x ) で抽出する。有機物を混合し、乾燥させ、濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0 ~ 1 0 % 2 N NH<sub>3</sub> / MeOH を用い、フラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 ( 2 . 5 g , 5 3 % ) を得る。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : 8 . 2 6 ( d , 1 H , J = 2 . 2 H z ) , 7 . 9 8 ( d d , 1 H , J = 8 . 8 , 1 . 8 H z ) , 7 . 6 1 ( d , 1 H , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 1 9 ( s , 1 H ) , 3 . 8 4 ( s , 3 H ) , 2 . 9 7 ( t , 2 H , J = 8 . 1 H z ) , 2 . 7 6 ( t , 2 H , J = 8 . 1 H z ) , 2 . 6 1 ( m , 4 H ) , 1 . 8 3 ( m , 4 H )

20

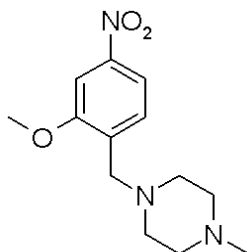
30

【0152】

調製41

1 - ( 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - ベンジル ) - 4 - メチル - ピペラジン

【化47】



40

2 - メトキシ - 4 - ニトロ - ベンズアルデヒド ( 1 . 0 g , 5 . 5 m m o l ) を含む丸底フラスコ又はバイアルに、ジクロロエタン ( 4 0 m L ) 、 1 - メチルピペラジン ( 1 . 0 m l , 8 . 3 m m o l ) 、 及びトリアセトキシホウ化水素ナトリウム ( 3 . 5 g , 1 6 . 5 m m o l ) を加える。室温で一晩攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 x ) 及び EtOAc ( 2 x ) で抽出する。有機部分を混合し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。MeOH ( 0 . 0 0 5 % NH<sub>4</sub>OH ) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 % ~ 1 0 % ) の勾配を用い、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製して標記化合物を得る。MS ( ES + ) 2 6 6 . 0 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

50

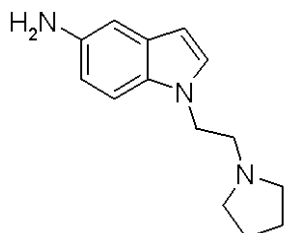
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.80 (dd,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 2 H, 1H), 7.66 (d,  $J = 2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.56 ( $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.52 (br, 4H), 2.45 (br, 2H), 2.28 (s, 3H)

【0153】

調製42

1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-5-イルアミン

【化48】



10

エタノール(15 mL)に5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール(375 mg, 1.45 mmol)を溶解して、5% Pd/C(149 mg)を加える。黒色混合物を水素置換し(1気圧)、水素雰囲気下で一晩攪拌する。Celite(登録商標)で黒色混合物を濾過し、その固体をエタノール(約10 mL)で更に洗浄する。濾液を濃縮し、黄色固体の標記化合物を得る。MS (ES+) 230.2 (M+1)<sup>+</sup>

20

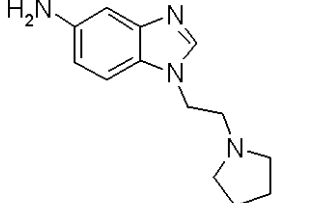
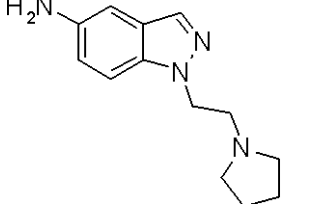
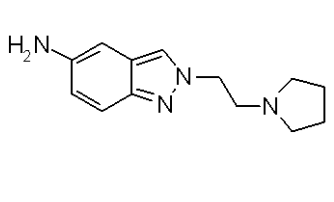
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.17 (d, 1H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.05 (d, 1H,  $J = 3.1 \text{ Hz}$ ), 6.92 (d, 1H,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 6.67 (dd, 1H,  $J = 8.3, 2.2 \text{ Hz}$ ), 6.29 (d, 1H,  $J = 3.1 \text{ Hz}$ ), 4.21 (t, 2H,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 3.37 (s, 2H), 2.86 (t, 2H,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 2.55 (m, 4H), 1.79 (m, 4H)

【0154】

30

調製42に記載されている手順に実質的に従って、予め調製され、市販されている適切なニトロ化合物を用い、下記の化合物(調製43~59)を調製する。

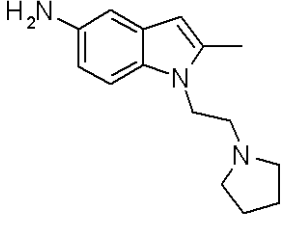
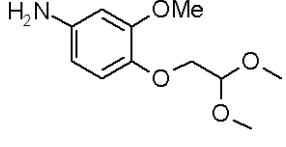
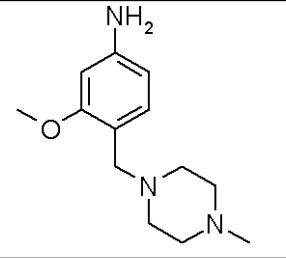
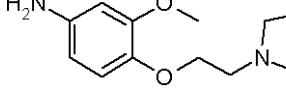
【表 6】

調製	生成物 (化学名)	構造式	MS (ES+) および/またはNMR
43	1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン		231.2 (M+1) <sup>+</sup>
44	1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール-5-イルアミン		231.2 (M+1) <sup>+</sup>
45	2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2H-インダゾール-5-イルアミン		231.2 (M+1) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 9.2, 2.2 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.46 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.53 (s, 2H), 3.05 (t, 4H, J = 6.8 Hz), 2.53 (m, 4H).

10

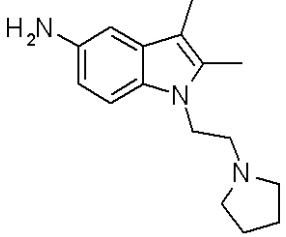
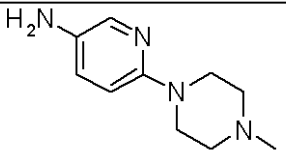
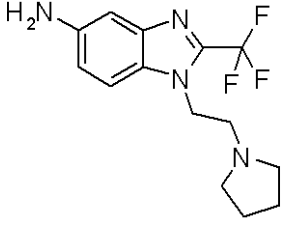
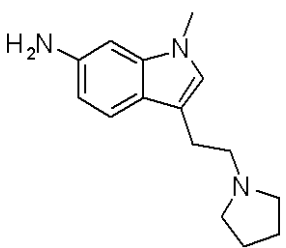
20

30

46	2-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-5-イルアミン		244.2 (M+) <sup>+</sup>
47	4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニルアミン		227.1 (M) <sup>+</sup>
48	3-メトキシ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミン		236.1 (M+) <sup>+</sup>
49	3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン		237.3 (M+) <sup>+</sup>

10

20

50	2,3-ジメチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-5-イルアミン		258.3 (M+) <sup>+</sup>
51	6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イルアミン		193.3 (M+) <sup>+</sup>
52	1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン		299.1 (M+) <sup>+</sup>
53	1-メチル-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イルアミン		244.2 (M+) <sup>+</sup>

30

40

50

54	3-メトキシ-4-トリイソプロピルシランイルオキシ-フェニルアミン		296.1 (M+) <sup>+</sup>
55	4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イルアミン		248.2 (M+) <sup>+</sup>
56	4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン		207.5 (M+) <sup>+</sup>
57	3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニルアミン		209.3 (M+) <sup>+</sup>
58	4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-フェニルアミン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 6.76 (m, 2H), 6.21 (m, 2H), 4.68 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 3.93 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.38 (br s, 2H).
59	4-(tert-ブチル-ジメチル-シランイルオキシ)-3-メトキシ-フェニルアミン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 6.65 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 8.4, 2.6 Hz), 3.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

10

20

30

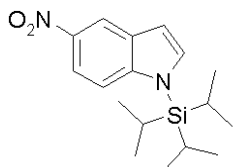
40

【 0 1 5 5 】

調製 6 0

5 - ニトロ - 1 - トリイソプロピルシランイル - 1 H - インドール

【 化 4 9 】



50

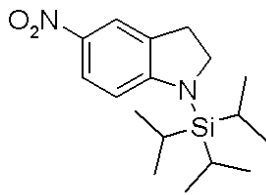
DMF (100 mL) に 5 - ニトロ - 1 H - インドール (5.00 g, 30.8 mmol) を溶解し、NaH (1.62 g, 40.5 mmol) で処理する。室温で混合物を 1 時間攪拌し、次いでトリイソプロピル - シリル - トリフルオロメタンスルホン酸 (9.15 mL, 33.9 mmol) を加える。更に混合物を 2 時間攪拌し、水 (100 mL) 及び 1 N HCl (40 mL) で希釈し、EtOAc (3 X 100 mL) で抽出する。有機溶液を混合して、水 (2 X 50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄する。乾燥させ、濾過し、有機溶液を濃縮し、溶離液として 100% ヘキサン ~ 20% EtOAc / ヘキサンの線形勾配を用い、フラッシュクロマトグラフィーで精製して透明な黄色油状の標記化合物 (6.30 g, 64%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 8.05 (dd, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 1.74 - 1.66 (m, 3H), 1.14 (d, 18H, J = 7.9 Hz)

【0156】

調製 6 1

5 - ニトロ - 1 - トリイソプロピルシランイル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール

【化 5 0】



5 - ニトロインドリンを使用し、調製 6 0 に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。MS (ES+) 320.1 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.95 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 6.56 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.86 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.08 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 1.46 (m, 3H), 1.14 (d, 18H, J = 7.5 Hz)

【0157】

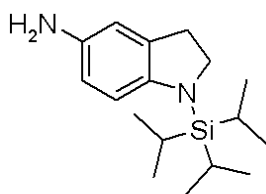
調製 4 2 に記載されている手順に実質的に従って、下記の化合物 (調製 6 2 - 6 5) を調製する。

【0158】

調製 6 2

1 - トリイソプロピルシランイル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルアミン

【化 5 1】



MS (ES+) 290.2 (M)<sup>+</sup>

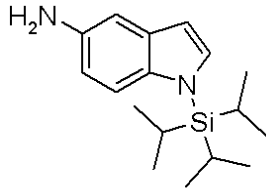
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.62 - 6.27 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 3H), 1.10 (d, 18H, J = 7.5 Hz)

【0159】

## 調製 6 3

1 - トリイソプロピルシランイル - 1 H - インドール - 5 - イルアミン

## 【化 5 2】



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.29 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.16 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz), 6.92 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 6.59 (dd, 1H,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 6.43 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz), 1.69 - 1.61 (m, 3H), 1.12 (d, 18H,  $J = 7.5$  Hz)

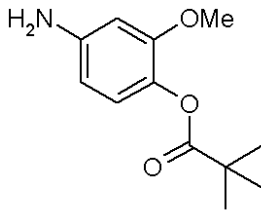
10

## 【0160】

## 調製 6 4

2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 4 - アミノ - 2 - メトキシ - フェニルエステル

## 【化 5 3】



20

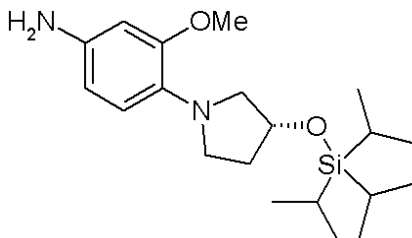
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)

## 【0161】

## 調製 6 5

(R) - 3 - メトキシ - 4 - (3 - トリイソプロピルシランイルオキシ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニルアミン

## 【化 5 4】



40

EtOH (200 mL) に (R) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェニル) - 3 - トリイソプロピルシランイルオキシ - ピロリジン (12 g, 30.4 mmol) を溶解し、5% Pd/C (1.26 g) を加える。黒色混合物を水素置換し (1 気圧)、60 psi の大気圧における水素雰囲気下で一晩攪拌する。Celite (登録商標) で黒色混合物を濾過し、その固体を EtOH (100 mL) で更に洗浄する。濾液を濃縮し、濃茶色油状の標記化合物を得る。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.76 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 6.31 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 6.25 (dd, 1H,  $J = 8.8, 2.6$  Hz), 3.74 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)

注意：標記化合物は、急速に分解される。使用直後、化合物をフリーザに格納する。MS

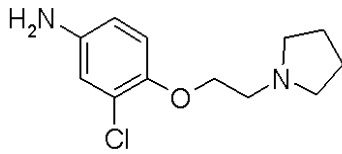
50

(ES+) 365.2 (M+1)<sup>+</sup>  
【0162】

調製66

3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン

【化55】



10

水素化ホウ素ナトリウム (0.58 g, 15.26 mmol) を MeOH (20 mL) 中の 1-[2-(2-クロロ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン (0.83 g, 3.07 mmol) 及び NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (1.45 g, 6.12 mmol) の溶液に加える。室温で2時間攪拌し、10% NH<sub>4</sub>OH 溶液を加える。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、次いで EtOAc で抽出し、有機物を混合し、乾燥させ、濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0~10% 2N NH<sub>3</sub>/MeOH を用い、フラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 (0.5 g, 69%) を得る。MS (ES+) 241.2 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 8.4, 3.1 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.47 (s, 2H), 2.90 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.64 (m, 4H), 1.79 (m, 4H)

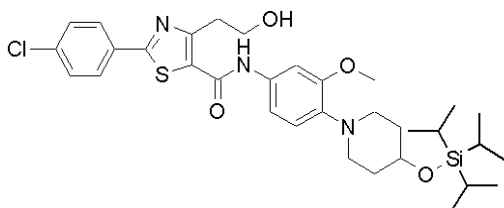
20

【0163】

調製67

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(4-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

【化56】



30

THF (30 mL) に 1-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピペリジン (1.53 g, 3.74 mmol) を溶解し、5% Pd/C を加え、水素雰囲気下において室温でスラリーを3時間攪拌する。Celite (登録商標) のパッドで黒色混合物を濾過し、濾液を真空濃縮し、3-メトキシ-4-(4-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピペリジン-1-イル)-フェニルアミン (1.42 g, 100%) を得て直ちに用いられた。

40

【0164】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に上記の 3-メトキシ-4-(4-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピペリジン-1-イル)-フェニルアミン (1.41 g, 3.72 mmol) を溶解し、トリメチルアルミニウム溶液 (ヘキサン中 2.0 M, 2.25 mL, 4.50 mmol) を加える。室温で溶液を1時間攪拌し、次いで固体の 2-(4-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]チアゾール-4-オン (1.01 g, 3.80 mmol) を加え、室温で一晩攪拌し続ける。ロッシェル塩飽和溶液 (15 mL) で反応物を慎重にクエンチし、室温で1時間攪拌する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 mL) で混合物を抽出する。すべての有機溶液を混合し、乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。溶離液として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 2N NH<sub>3</sub>/MeOH を用いてフラッシュクロマトグラフィーで粗物質を

50

精製し、固体の標記化合物 (1.00 g, 42%) を得る。MS (ES+) 644.0 (M+1)<sup>+</sup>, (ES-) 642.3 (M-1)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.76 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.78 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 3.94 - 3.86 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 4H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.06 - 1.04 (m, 2H)

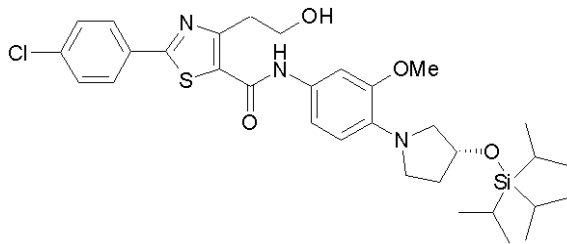
10

【0165】

調製 68

(R)-2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(3-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

【化57】



20

(R)-3-メトキシ-4-(3-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピロリジン-1-イル)-フェニルアミン (750 mg, 2.05 mmol) を乾燥炉で乾燥させた丸底フラスコに入れ、窒素置換し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mL) で希釈する。シリンジでトリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M, 1.03 mL, 2.05 mmol) を滴下し、室温で 20 分攪拌する。固体の 2-(4-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラノ [4,3-d] チアゾール-4-オン (364 mg, 1.37 mmol) を反応混合物に加え、大気温度で一晩攪拌する。シリカゲルに反応混合物を吸着させ、EtOAc/ヘキサ

30

ン (0~100%) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.02 g, 73%) を得る。MS (ES+) 630.1 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9.88 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (bs, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (bs, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.26 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.59 (bs, 1H), 1.12 - 0.95 (m, 2H)

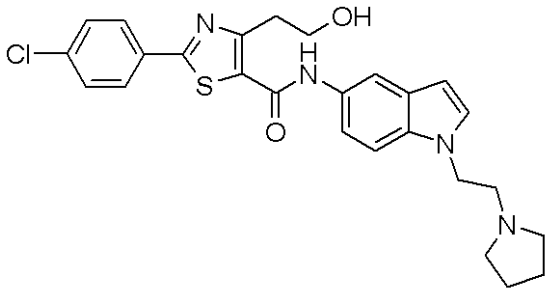
40

【0166】

調製 69

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-5-イル]-アミド

## 【化58】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) に 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 5 - イルアミン ( 247 mg , 1.08 mmol ) を溶解し、0 に冷却し、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2.0 M、0.7 mL、1.40 mmol) の溶液で処理する。0 で 15 分、次いで室温で 30 分間溶液を撹拌する。2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - ピラノ [ 4 , 3 - d ] チアゾール - 4 - オン ( 272 mg , 1.02 mmol ) を無水状態で加え、反応物を室温で一晩撹拌する。ロッシェル塩飽和溶液 ( 5 mL ) で混合物を慎重にクエンチし、室温で 1 時間撹拌する。更に、ロッシェル塩飽和溶液 ( 10 mL ) で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 20 mL ) 抽出する。有機部分を混合し、乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。ジエチルエーテルで粗固体を練和し、白色粉体の標記化合物 ( 400 mg , 75% ) を得る。MS ( ES + ) 495.1 ( M + 1 )<sup>+</sup> MS ( ES - ) 493.2 ( M - 1 )<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 10.78 ( s , 1 H ) , 8.01 ( d , 2 H , J = 8.3 Hz ) , 7.92 ( s , 1 H ) , 7.60 ( d , 2 H , J = 8.8 Hz ) , 7.46 ( d , 1 H , J = 8.8 Hz ) , 7.40 ( d , 1 H , J = 3.1 Hz ) , 7.34 ( dd , 1 H , J = 8.8 , 1.8 Hz ) , 6.41 ( d , 1 H , J = 3.1 Hz ) , 5.84 ( m , 1 H ) , 4.26 ( t , 2 H , J = 6.6 Hz ) , 3.91 ( q , 2 H , J = 5.3 Hz ) , 3.21 ( t , 2 H , J = 5.9 Hz ) , 2.78 ( t , 2 H , J = 6.8 Hz ) , 2.46 ( s , 4 H ) , 1.65 ( m , 4 H )

## 【0167】

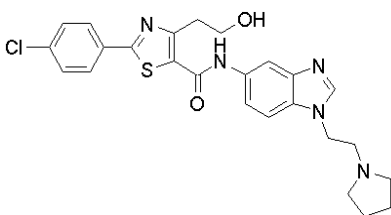
調製 69 に記載されている手順に実質的に従って、下記の化合物 ( 調製 70 ~ 88 ) を調製する。4 - メチル - N<sup>2</sup> - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) キノリン - 2 , 6 - ジアミン ( Krahler , S. E. ; Burger , A. J. Am. Chem. Soc. , 1941 , 63 2367 - 71 ) を用い、調製 82 を生成した。

## 【0168】

## 調製 70

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - アミド

## 【化59】



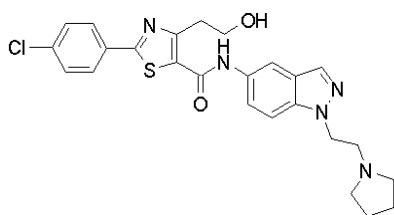
MS ( ES + ) 496.0 ( M + 1 )<sup>+</sup> , ( ES - ) 494.2 ( M - 1 )<sup>-</sup>

## 【 0 1 6 9 】

## 調製 7 1

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - チアゾール - 5 -  
カルボン酸 [ 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インダゾール - 5 - イ  
ル ] - アミド

## 【 化 6 0 】



10

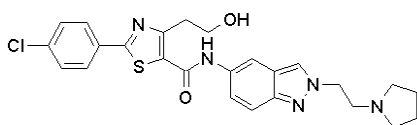
MS ( ES + ) 496.0 ( M + 1 ) <sup>+</sup> , ( ES - ) 494.2 ( M - 1 ) <sup>-</sup>

## 【 0 1 7 0 】

## 調製 7 2

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - チアゾール - 5 -  
カルボン酸 [ 2 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 2 H - インダゾール - 5 - イ  
ル ] - アミド

## 【 化 6 1 】



20

MS ( ES + ) 496.0 ( M + 1 ) <sup>+</sup> , ( ES - ) 494.2 ( M - 1 ) <sup>-</sup>

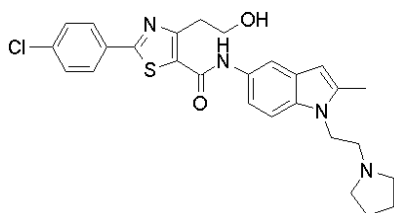
## 【 0 1 7 1 】

## 調製 7 3

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - チアゾール - 5 -  
カルボン酸 [ 2 - メチル - 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - インド  
ール - 5 - イル ] - アミド

30

## 【 化 6 2 】



MS ( ES + ) 509.0 ( M + 1 ) <sup>+</sup> , ( ES - ) 507.0 ( M - 1 ) <sup>-</sup>

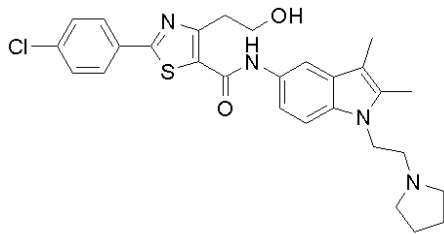
40

## 【 0 1 7 2 】

## 調製 7 4

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - チアゾール - 5 -  
カルボン酸 [ 2 , 3 - ジメチル - 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 H - イ  
ンドール - 5 - イル ] - アミド P Z 0 - A 0 7 4 9 4 - 1 4 8 - 1

## 【化63】

MS (ES+) 523.1 (M+1)<sup>+</sup>

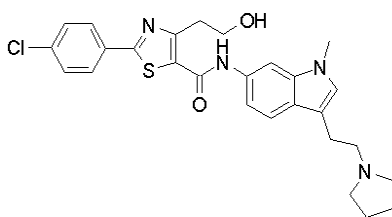
## 【0173】

10

## 調製75

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [1-メチル-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イル]-アミド

## 【化64】

MS (ES+) 509.1 (M+1)<sup>+</sup>

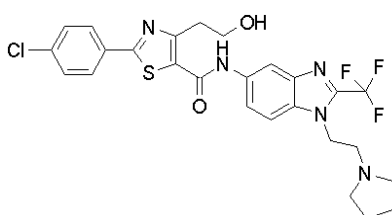
## 【0174】

20

## 調製76

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アミド

## 【化65】

MS (ES+) 564.1 (M+1)<sup>+</sup>

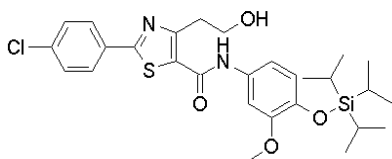
## 【0175】

30

## 調製77

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 (3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-フェニル)-アミド

## 【化66】

MS (ES+) 561.1 (M+1)<sup>+</sup>

## 【0176】

40

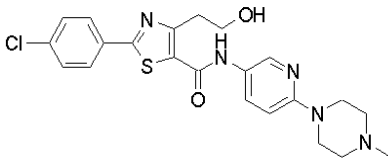
## 調製78

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド

50

ド

## 【化67】

MS (ES+) 458.0 (M+1)<sup>+</sup>

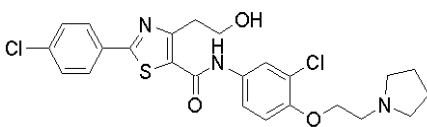
## 【0177】

調製79

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-アミド

10

## 【化68】

MS (ES+) 506.0 (M+1)<sup>+</sup>

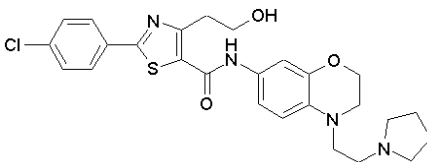
## 【0178】

調製80

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル]-アミド

20

## 【化69】

MS (ES+) 513.0 (M+1)<sup>+</sup>, (ES-) 511.2 (M-1)<sup>-</sup>

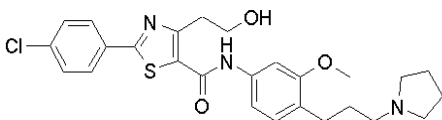
## 【0179】

調製81

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-フェニル]-アミド

30

## 【化70】

MS (ES+) 500.4 (M+1)<sup>+</sup>

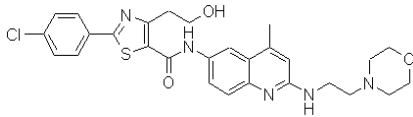
## 【0180】

調製82

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [4-メチル-2-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-キノリン-6-イル]-アミド

40

## 【化71】



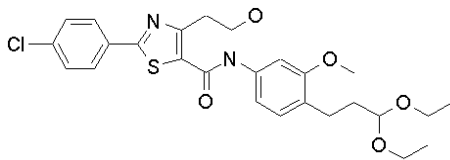
MS (ES+) 552.1 (M+)<sup>+</sup>

## 【0181】

## 調製83

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [4-(3,3-ジエトキシ-プロピル)-3-メトキシ-フェニル]-アミド 10

## 【化72】



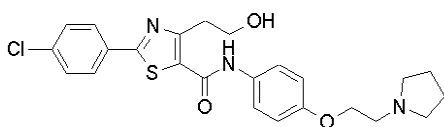
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.99 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 8.1, 2.0 Hz), 4.50 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 4.19 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.29 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 6H) 20

## 【0182】

## 調製84

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-アミド 30

## 【化73】



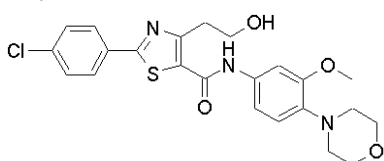
MS (ES+) 472.0 (M+)<sup>+</sup>, 470.0 (M-1)<sup>-</sup>

## 【0183】

## 調製85

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 (3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミド 40

## 【化74】

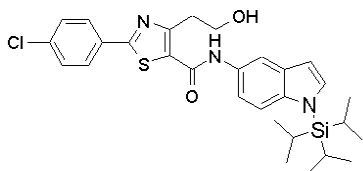


MS (ES+) 474.0 (M+)<sup>+</sup>, (ES-) 472.3 (M-1)<sup>-</sup>

## 【0184】

## 調製86

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 5 -  
カルボン酸 (1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - インドール - 5 - イル) - アミド  
【化 75】



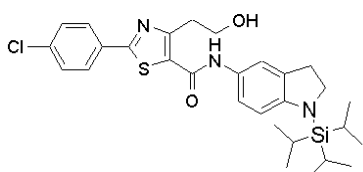
MS (ES+) 554.1 (M+)<sup>+</sup>, 552.3 (M-1)<sup>-</sup>

【0185】

調製 87

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 5 -  
カルボン酸 (1 - トリイソプロピルシラニル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 -  
- イル) - アミド

【化 76】



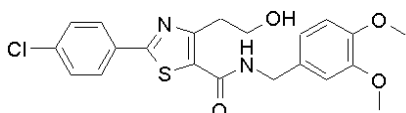
MS (ES+) 556.0 (M+)<sup>+</sup>

【0186】

調製 88

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 5 -  
カルボン酸 3,4 - ジメトキシ - ベンジルアミド

【化 77】



MS (ES+) 433.0 (M+)<sup>+</sup>, MS (ES-) 431.0 (M-1)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9.13 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz), 5.29 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 4.40 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (t, 2H, J = 6.2 Hz)

【0187】

調製 89

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 5 -  
カルボン酸 [4 - (2,2 - ジメトキシ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - アミド

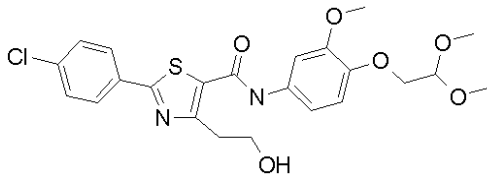
10

20

30

40

## 【化78】



方法1：4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニルアミン(0.65g, 2.88mmol)を乾燥炉で乾燥した丸底フラスコに入れ、窒素置換し、トルエン(5mL)で希釈する。シリンジでトリメチルアルミニウム(ヘキサン中2M、1.44mL, 2.88mmol)を滴下し、室温で5分攪拌する。トルエン(20mL)に2-(4-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]チアゾール-4-オン(0.51g, 1.91mmol)を加え、還流冷却器を取り付け、80油浴中において一晩攪拌する。大気温度に放冷し、EtOAc(3x)で抽出しながら1N HClを加える。混合有機部分をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。EtOAc/ヘキサン(20%~70%)の勾配を用い、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物(0.78g, 83%)を得る。精密質量 = 492.1, MS (ES+) 493.4 (M+1)<sup>+</sup>

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9.91 (s, 1H), 7.88 (dt, J = 8.5, 2.2 Hz, 2H), 7.57 (ap d, 1H), 7.42 (dt, J = 8.5, 2.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H)

20

## 【0188】

調製89、方法1に記載されている手順に実質的に従って、下記の化合物(調製90及び91)を調製する。

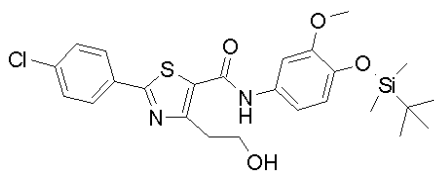
## 【0189】

## 調製90

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-アミド

30

## 【化79】



精密質量 518, 質量スペクトル (ES) 519.3 (M+1)<sup>+</sup>

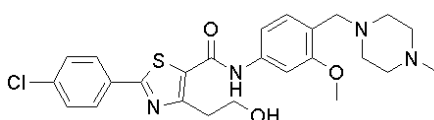
40

## 【0190】

## 調製91

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸[3-メトキシ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-アミド

## 【化80】



50

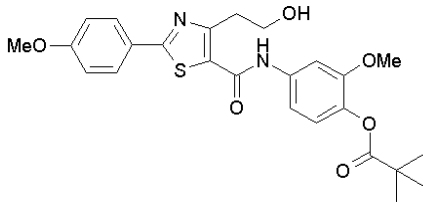
精密質量： 500.0, MS (ES+) : 501.3 (M+1)<sup>+</sup>

【0191】

調製92

2,2-ジメチル-プロピオン酸4-{[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-フェニルエステル

【化81】



10

方法2：反応混合物を大気温度で一晩処理したこと以外は、調製89、方法1に記載されている手順に実質的に従って標記化合物を調製する。1N HCl (20 mL)で反応混合物をクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL)で抽出する。混合有機部分をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮する。EtOAc/ヘキサン (20% ~ 70%)の勾配を用い、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物を得る。MS (ES+) 485.2 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)

20

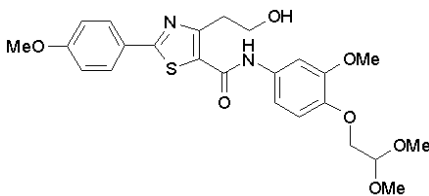
【0192】

調製93

4-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-アミド

30

【化82】



方法3：大気温度で一晩反応させたこと以外は、調製89、方法1に記載されている手順に実質的に従って標記化合物を調製する。反応混合物を冷却し、1N NaOH (25 mL)を加え、EtOAc (3 × 10 mL)で抽出する。分離された水層/有機層から、固体の沈殿物を濾過し、微細な黄色粉体の標記化合物を得る。MS (ES+) 489.2 (M+1)<sup>+</sup>

40

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH): 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 3.44 (s, 6H), 3.25 (

50

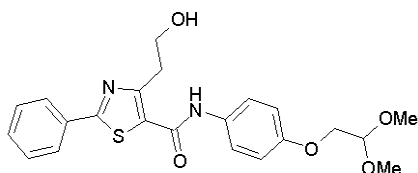
$t, J = 5.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$ )

【0193】

調製94

4-(2-ヒドロキシエチル)-2-フェニルチアゾール-5-カルボン酸[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-フェニル]-アミド

【化83】



10

方法4：4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-フェニルアミン(385 mg, 1.95 mmol)及び2-フェニル-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]チアゾール-4-オン(300 mg, 1.30 mmol)を用い、調製89、方法1に記載されている手順に実質的に従って標記化合物を調製する。反応混合物を70℃で1時間加熱する(還流冷却器は不要)。反応混合物を冷却し、水(20 mL)を加え、EtOAc(3×10 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。ヘキサン中0~100% EtOAcで溶離し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、淡茶色固体の標記化合物を得る。MS (ES+) 429.2 (M+1)<sup>+</sup>, (ES-) 427.2 (M-1)<sup>-</sup>

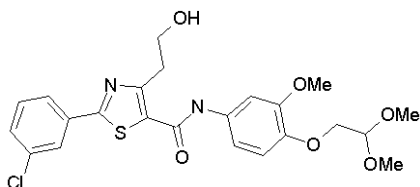
20

【0194】

調製95

2-(3-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-アミド

【化84】



30

方法5：調製89、方法1に記載されている手順に実質的に従って標記化合物を調製する。1N NaOHで希釈し、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮する。最小量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加え、着色物を抽出し、次いでヘキサンを加え、固体の沈殿物を得る。吸引濾過により固体を収集する。ヘキサンで固体を洗浄し、標記化合物を得る。MS (ES+) 493.2 (M+1)<sup>+</sup>

【0195】

調製95、方法5に記載されている手順に実質的に従って、下記の化合物(調製96~98)を調製する。

【表 7】

調製	生成物 (化学名)	構造式	MS (ES+)
96	4-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸 [4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-アミド		527.2 (M+1) <sup>+</sup>
97	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-アミド		527 (M+1) <sup>+</sup>
98	2-(4-フルオロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-アミド		477.2 (M+1) <sup>+</sup>

10

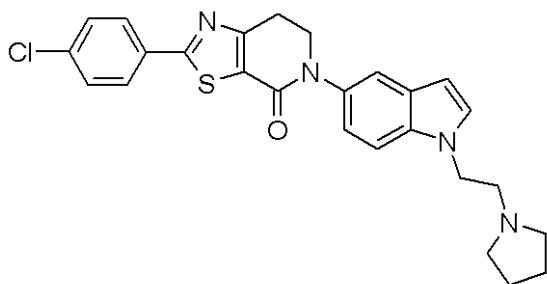
20

## 【 0 1 9 6 】

## 実施例 1

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化 8 5】



30

方法 1: THF (8.0 mL) に 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-5-イル]-アミド (390 mg, 0.79 mmol) を溶解し、0 に冷却する。溶液をトリブチルホスフィン (0.255 mL, 1.03 mmol) 及びジイソプロピルアゾジカルボン酸 (0.205 mL, 1.04 mmol) で処理する。混合物を室温に戻し、一晚攪拌した。EtOAc (50 mL) で溶液を希釈し、水 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄する。有機部分を乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。CHCl<sub>3</sub> の 8% 2N NH<sub>3</sub>/MeOH を用いて、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して気泡体を得る。ジエチルエーテルで気泡体を練和し、黄色固体の標記化合物 (289 mg, 77%) を得る。MS (ES+) 477.4 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.06 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.49 - 7.53 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 3.1

40

50

Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 6.43 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 4.29 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.29 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.80 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.49 (m, 4H), 1.66 (m, 4H)

## 【0197】

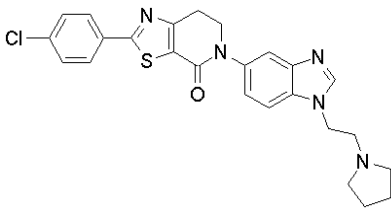
適切な中間体の4-ヒドロキシ-エチル-チアゾールを用い、実施例1、方法1に記載されている手順に実質的に従って、実施例2~13及び調製99~106を調製する。

## 【0198】

## 実施例2

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化86】



MS (ES+) 478.4 (M+1)<sup>+</sup>

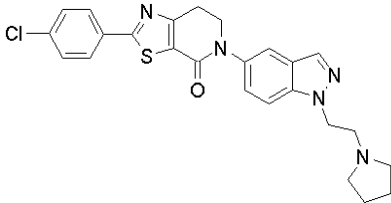
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.18 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.32 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.99 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 1.82 (s, 4H)

## 【0199】

## 実施例3

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インダゾール-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化87】



MS (ES+) 478.4 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz), 4.55 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.16 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.32 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.01 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.58 (s, 4H), 1.78 (m, 4H)

## 【0200】

## 実施例4

10

20

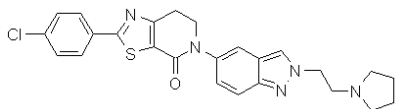
30

40

50

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [ 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 2 H - インダゾール - 5 - イル ] - 6、7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

【化 8 8】



MS (ES+) 478.4 (M+1)<sup>+</sup>

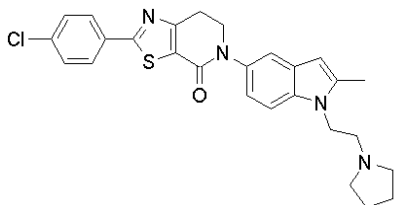
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.42 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.67 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz), 4.54 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.47 (s, 4H), 1.65 (m, 4H)

【0201】

実施例 5

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [ 2 - メチル - 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

【化 8 9】



MS (ES+) 491.1 (M+1)<sup>+</sup>

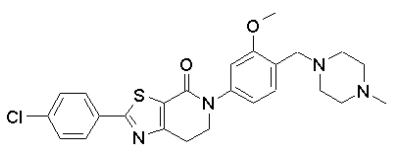
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.05 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.22 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.27 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.69 (s, 4H)

【0202】

実施例 6

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

【化 9 0】



MS (ES+) 483.3 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J =

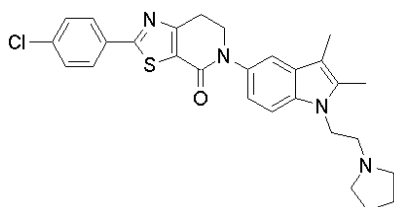
8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.44 (m, 8H), 2.29 (s, 3H)

## 【0203】

## 実施例7

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[2,3-ジメチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化91】



MS (ES+) 505 (M+1)<sup>+</sup>

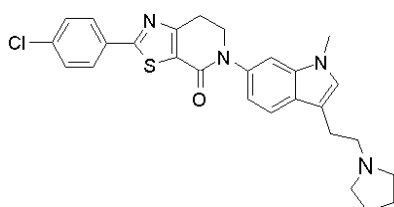
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.94 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.44 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 8.6, 2.0 Hz), 4.24 (brs, 2H), 4.15 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.31 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.77 (brs, 2H), 2.63 (brs, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.85 (brs, 4H)

## 【0204】

## 実施例8

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[1-メチル-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化92】



MS (ES+) 491.1 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.92 (s, 1H), 4.17 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.32 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 2.63 (m, 4H), 1.84 (m, 4H)

## 【0205】

## 実施例9

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル]-6,7-ジヒドロ

10

20

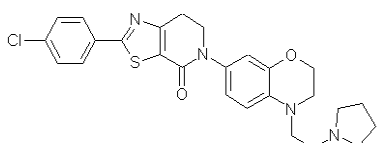
30

40

50

- 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

【化 9 3】



MS (ES+) 495.0 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.03 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.78 (dd, 1H, J=8.6, 2.4 Hz), 6.73-6.67 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, J=4.0 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.22 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.61 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.52-2.47 (m, 4H), 1.68 (s, 4H)

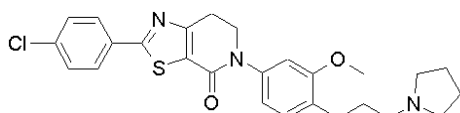
10

【0206】

実施例 10

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化 9 4】



MS (ES+) 482.0 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.45 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.16 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.82 (dd, 1H, J=7.9, 2.2 Hz), 4.12 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.29 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.65 (t, 2H, J=7.7 Hz), 2.54 (s, 6H), 1.87-1.77 (m, 6H)

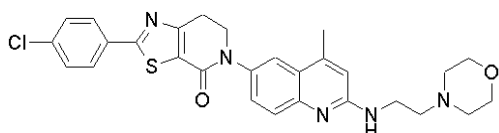
30

【0207】

実施例 11

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-メチル-2-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-キノリン-6-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化 9 5】



MS (ES+) 534.0 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.07 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.49 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.18 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.59 (t, 4H, J=4.4 Hz), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.44 (m, 7H)

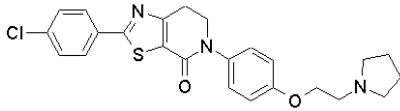
40

50

## 【0208】

## 実施例12

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン  
【化96】



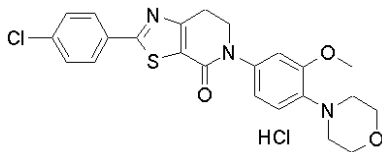
MS (ES+) 454.0 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.15 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.94 (s, 2H), 2.67 (s, 4H), 1.83 (s, 4H)

10

## 【0209】

## 実施例13

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン, 塩酸塩  
【化97】



2-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(273 mg, 0.599 mmol)をMeOH(4 mL)に加えて、1.0M HCl/エーテル(0.7 mL, 0.70 mmol)溶液を加えて、遊離塩基の塩酸塩を調製する。すべての固体が溶解した後、溶液を-20℃で4日間冷却する。濾過して白色沈殿物を収集し、エーテルで洗浄し、真空乾燥させて白色固体の標記化合物(275 mg, 57%)を得る。MS (ES+) 456.0 (M+1)<sup>+</sup>

30

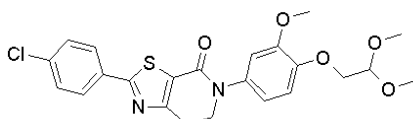
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.10 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.86-3.80 (m, 7H), 3.27 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.20-3.12 (m, 4H)

40

## 【0210】

## 調製99

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン  
【化98】



50

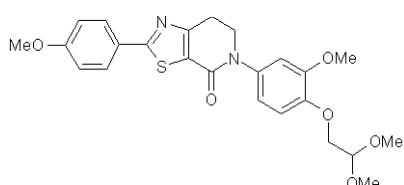
精密質量 = 474.1, MS (ES+) 475.2 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

【0211】

調製100

5 - [4 - (2, 2 - ジメトキシ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン

【化99】



MS (ES+) 471.3 (M+1)<sup>+</sup>

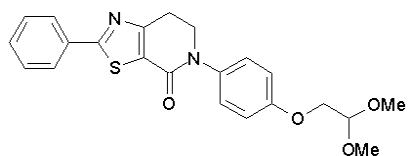
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.96 - 6.99 (m, 2H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 4.76 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

【0212】

調製101

5 - [4 - (2, 2 - ジメトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン

【化100】



MS (ES+) 411.2 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 3H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 6H), 3.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

【0213】

調製102

5 - [4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン

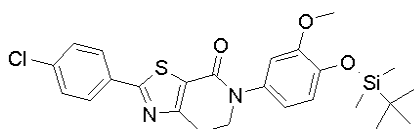
10

20

30

40

## 【化101】



精密質量 = 500.1, MS (ES+) 501.3 (M+1)<sup>+</sup>

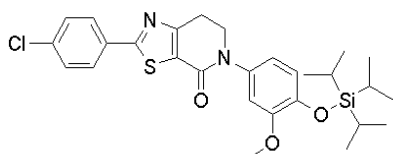
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)

## 【0214】

調製103

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化102】



MS (ES+) 543.4 (M+1)<sup>+</sup>

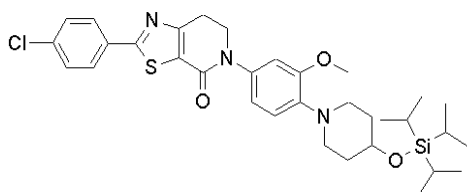
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.86 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H, J = 8.4, 2.6 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.26 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.23 (m, 3H), 1.08 (d, 18H, J = 7.5 Hz)

## 【0215】

調製104

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(4-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化103】



MS (ES+) 626.0 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.84 (dd, 1H, J = 8.4, 2.6 Hz), 4.09 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (t, 4H, J = 7.0 Hz), 2.90-2

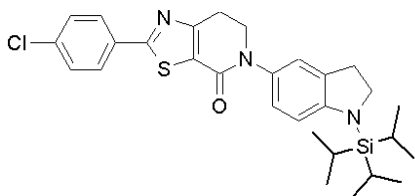
. 83 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.08 - 1.06 (m, 21H)

## 【0216】

調製105

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(1-トリイソプロピルシラニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化104】



10

MS (ES+) 538.0 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.91 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H, J = 8.3, 2.2 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.04 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.74 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 3.23 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.00 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 1.47 - 1.38 (m, 3H), 1.13 (d, 18H, J = 7.5 Hz)

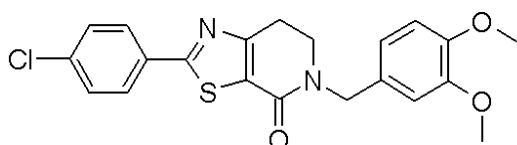
20

## 【0217】

調製106

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化105】



30

MS (ES+) 415.0 (M+1)<sup>+</sup>

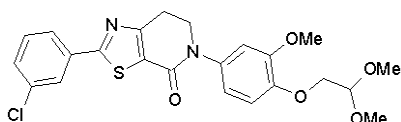
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.66 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.07 (t, 2H, J = 7.0 Hz)

## 【0218】

調製107

2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化106】



40

方法2: 実施例1、方法1に記載されている手順に実質的に従って標記化合物を調製す

50

る。反応物が完了したら、溶媒を減圧除去する。最小量の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に残渣を溶解し、次いで固体が沈殿するまでヘキサンを加える。吸引濾過により固体を収集する。ヘキサンで固体を数回洗浄し、標記化合物を得る。MS (ES+) 475.2 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

10

## 【0219】

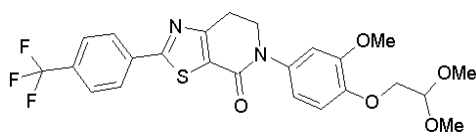
調製107、方法2に記載されている手順に実質的に従って、適切な4-ヒドロキシ-エチル-チアゾール中間体用い、下記の化合物(調製108~110)を調製する。

## 【0220】

## 調製108

5-[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化107】



20

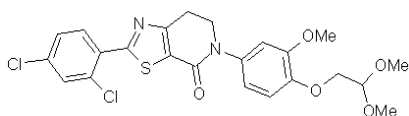
MS (ES+) 509.2 (M+1)<sup>+</sup>

## 【0221】

## 調製109

2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化108】



30

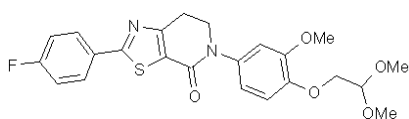
MS (ES+) 509.0 (M+1)<sup>+</sup>

## 【0222】

## 調製110

5-[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化109】



40

MS (ES+) 459.2 (M+1)<sup>+</sup>

## 【0223】

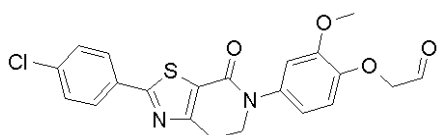
## 調製111

{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-アセトアルデ

50

ヒド

【化110】



方法1：2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(0.695g, 1.46mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.224g, 1.16mmol)、アセトン(10mL)、及び水(2mL)を混合する。還流冷却器を取り付け、70℃で一晩攪拌する。真空濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和させ、EtOAc(3×)で抽出する。混合有機部分をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮して標記化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9.90 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01-6.84 (m, 3H), 4.62 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (t, J = 6.1 Hz, 2H)

10

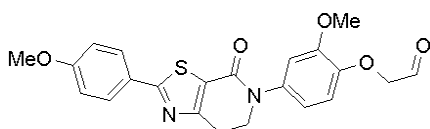
【0224】

調製112

{2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシ-フェニル)-4-オキシ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-フェノキシ}-アセトアルデヒド

20

【化111】



方法2：THF(2ml)及び1N HCl溶液(360μl)に5-[4-(2,2-ジメトキシ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-2-(4-メトキシ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(145mg, 0.309mmol)を溶解する。50-60℃で一晩加熱する(還流冷却器は不要)。反応混合物を冷却し、吸引濾過で固体に濾過し、H<sub>2</sub>Oで固体に洗浄し、標記化合物を得る。MS (ES+) 425.4 (M+1)<sup>+</sup>

30

【0225】

調製112、方法2に記載されている手順に実質的に従って、適切な出発原料のアセタールを用い、下記の表の化合物(調製113~117)を調製する。

【表 8】

調製	化学名	構造式	MS
113	{4-[2-(4-メトキシ-フェニル)-4-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-フェノキシ}-アセトアルデヒド		MS (ES+) 397.2 (M+MeOH) <sup>+</sup> .
114	{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-4-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-アセトアルデヒド		MS (ES+) 429.0 (M+1) <sup>+</sup> .

10

115	メタン含有{2-メトキシ-4-[4-オキソ-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-フェノキシ}-アセトアルデヒド		MS (ES+) 463.3 (M+1) <sup>+</sup> .
116	{4-[2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-アセトアルデヒド		MS (ES+) 463.0 (M+1) <sup>+</sup> .
117	{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-アセトアルデヒド		MS (ES+) 413.3 (M+1) <sup>+</sup> .

20

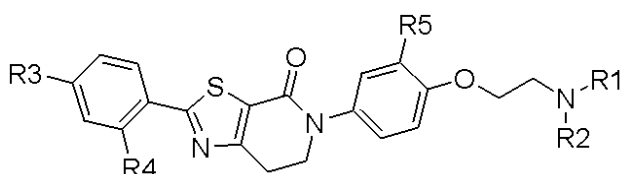
30

## 【0226】

一般手順 1

40

## 【化112】



{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-アセトアルデヒド (0.064 g, 0.15 mmol) が入った丸底フラスコ又はバイアルに、ジクロロエタン (1.5 mL)、第二級アミン (1.2 モル当量)、及びトリアセトキシホウ化

50

水素ナトリウム (1.1モル当量) を加える。室温で一晩攪拌した。飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1x) 及び  $\text{EtOAc}$  (2x) で抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。 $\text{MeOH}$  (2N  $\text{NH}_3$ ) /  $\text{EtOAc}$  (5% ~ 15%) の勾配を用い、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物を得る。

## 【0227】

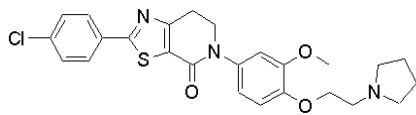
一般手順に記載されている手順に実質的に従って、適切なアミン試薬を用い、実施例 14 ~ 29 を調製する。実施例 28 及び 29 について、アセトンの遊離塩基を溶解し、理論量のクエン酸で処理してクエン酸塩を調製する。

## 【0228】

## 実施例 14

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン

## 【化 113】



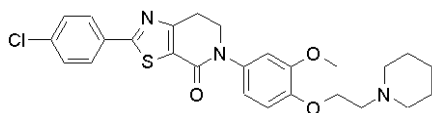
精密質量 = 483.1, MS (ES+) 484.2 (M+1)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.45 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (br s, 4H), 1.81 (m, 4H).

## 【0229】

## 実施例 15

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン

## 【化 114】



精密質量 = 497.1, MS (ES+) 498.3 (M+1)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.58 (br s, 4H), 1.65 (br s, 4H), 1.47 (br s, 2H).

## 【0230】

## 実施例 16

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン

10

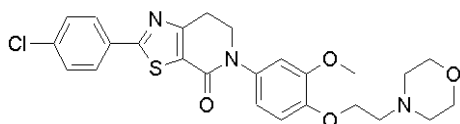
20

30

40

50

## 【化 1 1 5】



精密質量 = 499.1, MS (ES+) 500.3 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 - 6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (ap t, 2H), 2.62 (br s, 4H)

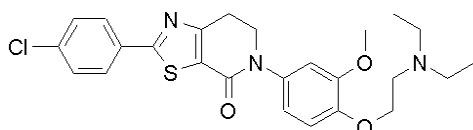
10

## 【0 2 3 1】

## 実施例 17

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン

## 【化 1 1 6】



20

精密質量 = 485.1, MS (ES+) 486.3 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 - 6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (ap d, 2H), 2.67 (ap t, 4H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 6H)

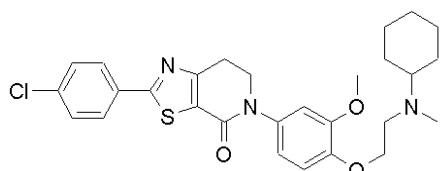
30

## 【0 2 3 2】

## 実施例 18

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - {4 - [2 - (シクロヘキシルメチルアミノ) - エトキシ] - 3 - メトキシ - フェニル} - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン

## 【化 1 1 7】



40

精密質量 = 525.2, MS (ES+) 526.3 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 - 6.90 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.95 (ap t, 2H), 2.45 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.64 (br s, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 4H)

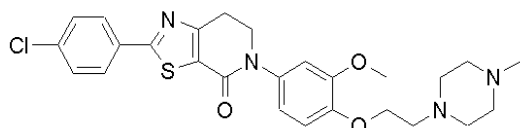
50

## 【0233】

## 実施例19

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - { 3 - メトキシ - 4 - [ 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エトキシ ] - フェニル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

## 【化118】



精密質量 = 512.2, MS (ES+) 513.3 (M+1)<sup>+</sup>

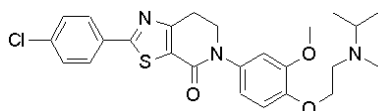
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.50 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H)

## 【0234】

## 実施例20

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - { 4 - [ 2 - (イソプロピルメチルアミノ) - エトキシ ] - 3 - メトキシ - フェニル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

## 【化119】



精密質量 = 485.2, MS (ES+) 486.3 (M+1)<sup>+</sup>

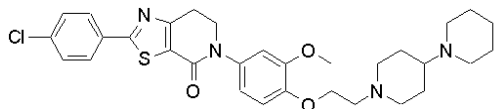
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 - 6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 3H), 2.35 (br s, 3H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

## 【0235】

## 実施例21

5 - [ 4 - ( 2 - [ 1 , 4 ' ] ピペリジニル - 1 ' - イル - エトキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

## 【化120】



精密質量 = 580.2, MS (ES+) 581.4 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 - 6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H),

10

20

30

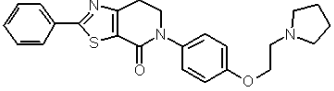
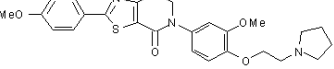
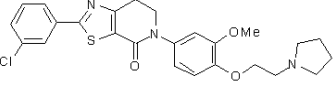
40

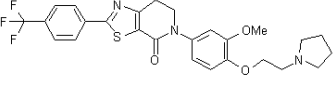
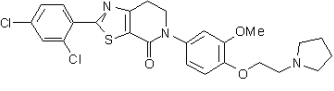
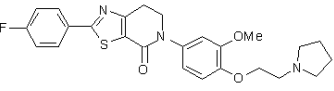
50

4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.12 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.80 (ap d, 2H), 1.70 - 1.52 (m, 7H), 1.43 (br s, 2H)

【0236】

【表9】

実施例	生成物 (化学名)	構造式	物理データ
22	2-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン		MS (ES+) 420.2 (M+1) <sup>+</sup> .
23	2-(4-メトキシ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン		MS (ES+) 480.2 (M+1) <sup>+</sup> .
24	2-(3-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン		MS (ES+) 484.2 (M+1) <sup>+</sup> .

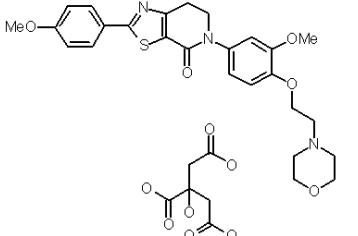
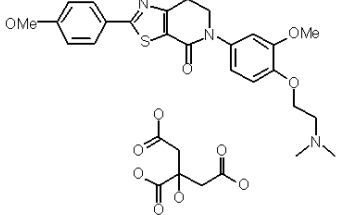
25	5-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン		MS (ES+) 518.2 (M+1) <sup>+</sup> .
26	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン		MS (ES+) 518.2 (M+1) <sup>+</sup> .
27	2-(4-フルオロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン		MS (ES+) 468.2 (M+1) <sup>+</sup> .

10

20

30

40

28	5-[3-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2-(4-メトキシ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン		MS (ES+) 496.0 (M+1) <sup>+</sup> .
29	5-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-2-(4-メトキシ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン		MS (ES+) 454.0 (M+1) <sup>+</sup> .

10

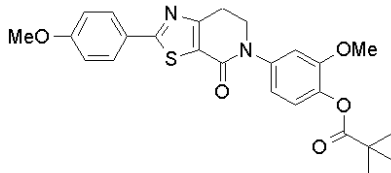
## 【0237】

調製118

2,2-ジメチル-プロピオン酸2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシ-フェニル)-4-オキシ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-フェニルエステル

## 【化121】

20



乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に2,2-ジメチル-プロピオン酸4-{[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-チアゾール-5-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-フェニルエステル(480mg, 0.98mmol)及びNEt<sub>3</sub>(177mL, 1.27mmol)を溶解し、0に冷却する。メタンスルホニルクロリド(98.1mL, 1.27mmol)を滴下し、30分間攪拌する。飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で反応混合物をクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10mL)で抽出する。乾燥し、濾過し、濃縮する。乾燥DMF(6.5mL)に粗物質を再溶解し、0に冷却する。NaH(60%分散、51mg, 1.27mmol)を分割して加え、大気温度に一晩かけて戻す。1N HCl(20mL)を加え、EtOAc(3×10mL)で抽出する。濾過により分離した層から不溶性の固体を収集する。水(40mL)で濾液を洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた物質を収集した固体と混合し、黄色固体の標記化合物(749mg, 99%)を得る。MS (ES+) 467.3 (M+1)<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.96 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 4.15 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.35 (s, 9H)

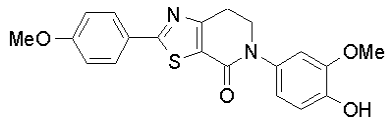
40

## 【0238】

調製119

5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化 1 2 2】



無水エタノール (18 mL) に 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 2 - メトキシ - 4 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 5 - イル] - フェニルエステル (749 mg, 1.61 mmol) を溶解し、NaOMe (183.1 mg, 6.44 mmol) を加える。反応混合物を大気温度で 4 時間攪拌する。1 N HCl 溶液で反応混合物をクエンチして pH = 7 にする。少量の EtOAc (15 mL) を加えて、吸引濾過によって固体の沈殿物を濾過し、黄色固体の標記化合物 (430 mg, 70%) を得る。MS (ES+) 383.3 (M+1)<sup>+</sup>

10

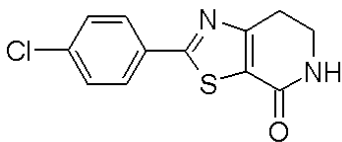
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

## 【0 2 3 9】

調製 1 2 0

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン

## 【化 1 2 3】



トルエン (5.0 mL) に 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン (376 mg, 0.91 mmol) を溶解し、パラ - トルエンスルホン酸 (176 mg, 0.92 mmol) で処理する。2 日間還流しながら溶液を攪拌し、次いで濃縮し、溶離液として 5% MeOH (2 N NH<sub>3</sub>) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して白色固体の標記化合物 (170 mg, 70%) を得る。MS (ES+) 265.0 (M+1)<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.02 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.52 (dt, 2H, J = 7.1, 2.5 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 7.3 Hz)

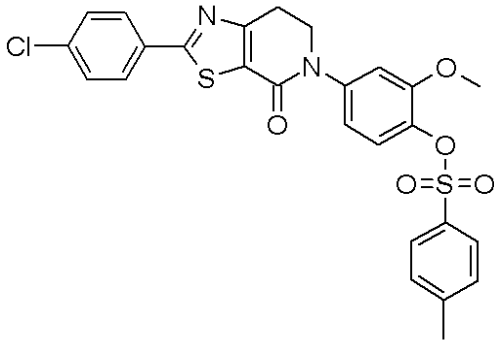
40

## 【0 2 4 0】

調製 1 2 1

トルエン - 4 - スルホン酸 4 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - フェニルエステル

## 【化124】



10

2-(4-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(128mg, 0.48mmol)、トルエン-4-スルホン酸4-プロモ-2-メトキシ-フェニルエステル(218mg, 0.61mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(17.2mg, 0.030mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.123mg, 0.377mmol)をジオキサン(13mL)に加える。溶液を30分間窒素還元し、次いでトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )(6.7mg, 0.0073mmol)を加える。一晚還流させながら混合物を攪拌し、次いで室温まで放冷する。EtOAc(50mL)で混合物を希釈し、水(2×30mL)及びブライン(30mL)で洗浄する。乾燥させ、濾過し、有機溶液を濃縮し、溶離液として100%ヘキサン~80%EtOAc/ヘキサンの線形勾配を用い、フラッシュクロマトグラフィーで精製して淡茶色固体の標記化合物(155mg, 60%)を得る。MS (ES+) 541.0 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.78 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.96 (d, 1H, J=2.6 Hz), 6.82 (dd, 1H, J=8.6, 2.4 Hz), 4.11 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.57 (s, 3H), 3.28 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.44 (s, 3H)

20

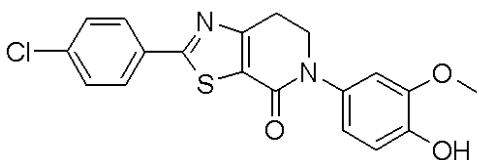
30

## 【0241】

## 調製122

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化125】



40

方法1. ジオキサン(mL)及び水(mL)にトルエン-4-スルホン酸4-[2-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-2-メトキシ-フェニルエステル(110mg, 0.20mmol)を加え、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (44mg, 1.0mmol)で処理する。3時間還流しながら混合物を攪拌し、室温まで放冷し、1N HCl(1.0mL)で中和し、水で更に希釈する。濾過してその固体を収集し、溶離液として5%MeOH(2N NH<sub>3</sub>)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製してオフホワイト色固体の標記化合物(29mg, 37%)を得る。MS (ES+) 387.0 (M+1)<sup>+</sup>, MS (ES-) 385.0 (M-1)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (d, 2H, J=8.4 Hz),

50

7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H, J = 8.6, 2.4 Hz), 5.61 (s, 1H), 4.08 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.28 (t, 2H, J = 7.0 Hz)

## 【0242】

方法2.5 - [4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-2-(4-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(0.92g, 1.84mmol)、THF(10mL)、及びテトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1M、2.0mL、2.0mmol)を混合し、室温で一晩攪拌する。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液で中和し、ジエチルエーテル(1x)及びEtOAc(2x)で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。EtOAc/ヘキサン(20%~45%)の勾配で溶離し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して黄色残渣の標記化合物(0.28g, 40%)を得る。精密質量 = 386.0, MS (ES+) 387.1 (M+1)<sup>+</sup>

10

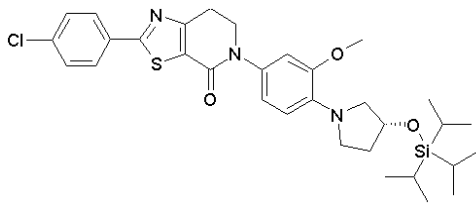
## 【0243】

## 調製123

(R)-2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(3-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化126】

20



以下の他のワークアップを用い、調製118に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(10mL)でクエンチし、EtOAc(3x20mL)で抽出する。水(2x20mL)で有機層を洗浄する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮する。ヘキサン中の0~25%EtOAcで溶離し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を得る。MS (ES+) 612.1 (M+1)<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (bs, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 21H)

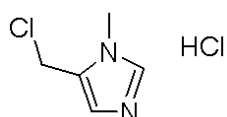
40

## 【0244】

## 調製124

5-クロロメチル-1-メチル-1H-イミダゾール

## 【化127】



塩化チオニル(4.00mL, 53.8mmol)をジクロロエタン(30mL)の(

50

3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - メタノール ( 4 . 0 g , 3 5 . 7 m m o l ) の溶液に加え、室温で 1 8 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、エーテルを残渣に加える。5 分間の音波破碎し、濾過し、乾燥させて標記化合物 ( 5 . 8 g , 9 8 % ) を得る。MS ( ES + ) 1 3 1 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 4 . 9 9 ( s , 1 H ) , 9 . 1 8 ( s , 1 H ) , 7 . 7 5 ( s , 1 H ) , 5 . 0 0 ( s , 2 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H )

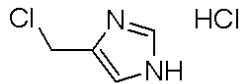
【 0 2 4 5 】

調製 1 2 5

4 - クロロメチル - 1 H - イミダゾール

10

【 化 1 2 8 】

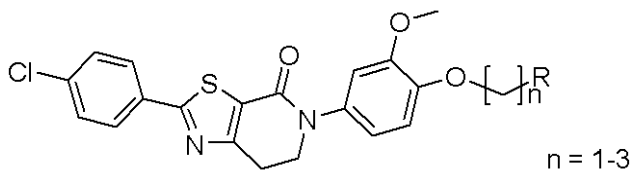


( 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - メタノールを使用し、調製 1 2 4 に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。MS ( ES + ) 1 1 7 . 1 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 5 . 0 3 ( s , 1 H ) , 9 . 1 2 ( d , 1 H , J = 1 . 3 H z ) , 7 . 7 1 ( d , 1 H , J = 1 . 3 H z ) , 4 . 8 5 ( s , 2 H )

20

【 化 1 2 9 】



【 0 2 4 6 】

一般手順 2

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン ( 0 . 0 5 0 g , 0 . 1 3 m m o l ) を含むバイアルに、DMF ( 1 m L ) 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 3 モル当量 ) 、ヨウ化カリウム ( 触媒性 ) 、及びハロゲン化アルキル ( 1 . 2 モル当量 ) を加える。室温で一晩攪拌する。反応物が完了しない場合、マイクロ波反応器において 1 0 0 で 1 0 分間加熱するか、或いは、フェノール出発原料が消費されるまで 1 0 0 油浴中で加熱する。水を加え、EtOAc ( 3 x ) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥管で溶離して乾燥し、真空濃縮する。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物を得る。

30

【 0 2 4 7 】

適切なハロゲン化アルキル試薬を使用し、一般手順に記載されている手順に実質的に従って、実施例 3 0 ~ 3 6 を調製する。

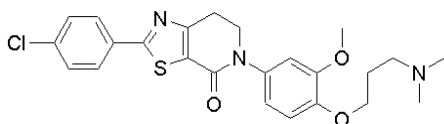
【 0 2 4 8 】

実施例 3 0

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロポキシ ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

40

【 化 1 3 0 】



精密質量 = 4 7 1 . 1 , MS ( ES + ) 4 7 2 . 3 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

50

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.45 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.94 - 6.91 (m, 2 H), 6.84 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1 H), 4.12 - 4.07 (m, 4 H), 3.87 (s, 3 H), 3.29 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 2.57 (br s, 2 H), 2.34 (br s, 6 H), 2.07 (m, 2 H)

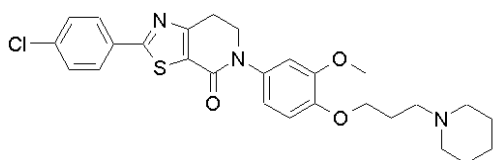
【0249】

実施例 3 1

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン

10

【化 1 3 1】



精密質量 = 511.2, MS (ES+) 512.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.94 - 6.91 (m, 2 H), 6.84 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1 H), 4.11 - 4.06 (m, 4 H), 3.86 (s, 3 H), 3.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.53 (br s, 2 H), 2.45 (br s, 4 H), 2.06 (m, 2 H), 1.62 (br s, 4 H), 1.45 (br s, 2 H)

20

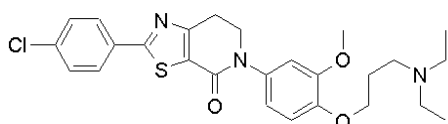
【0250】

実施例 3 2

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - ジエチルアミノ - プロポキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン

30

【化 1 3 2】



精密質量 = 499.2, MS (ES+) 500.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.94 - 6.91 (m, 2 H), 6.84 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1 H), 4.11 - 4.06 (m, 4 H), 3.86 (s, 3 H), 3.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.54 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4 H), 2.02 - 1.94 (m, 2 H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H)

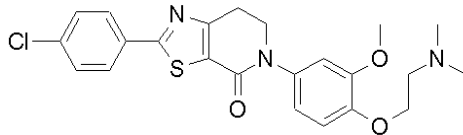
40

【0251】

実施例 3 3

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン

## 【化133】



精密質量 = 457.1, MS (ES+) 458.2 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 - 6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H)

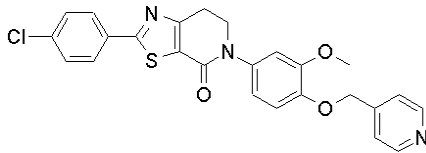
10

## 【0252】

## 実施例34

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化134】



20

精密質量 = 477.1, MS (ES+) 478.2 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.64 (br s, 2H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (ap d, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

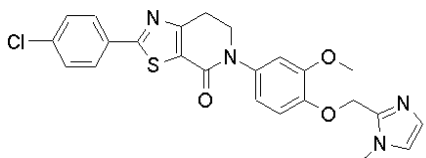
30

## 【0253】

## 実施例35

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化135】



40

精密質量 = 480.1, MS (ES+) 481.2 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (dt, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.44 (dt, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (

50

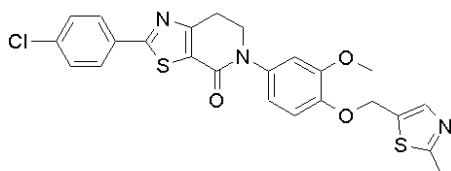
s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

【0254】

実施例36

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(2-メチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化136】



10

精密質量 = 497.1, MS (ES+) 498.2 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (dt, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.45 (dt, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.19 (aps, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.25 (ap d, 2H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H)

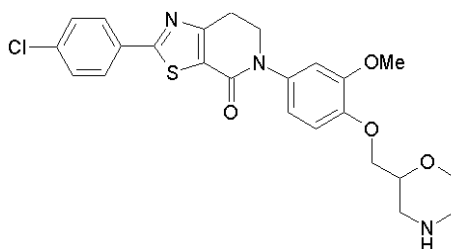
20

【0255】

実施例37

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(モルホリン-2-イルメトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化137】



30

乾燥トルエン(1.2 mL)に、2-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(103 mg, 0.267 mmol)、2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(Pharmacore、CAS: 135065-69-9)(70 mg, 0.324 mmol)。及び P Bu<sub>3</sub>(84 μl、0.324 mmol)を溶解する。0 に冷却し、1,1'-(アゾジカルボニル)ピペリジン(84 μl、0.324 mmol)を加える。0 で10分間攪拌し、次いで大気温度で一晩温める。反応混合物をゲル状に濃縮する。ヘキサンを加え、吸引濾過により固体を収集する。ヘキサンで固体を数回洗浄する。乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500 μl)及びTFA(200 μl)の粗物質を溶解し、一晩攪拌する。反応物がpH=10となるまで1N NaOHを加え、EtOAc(3×10 mL)で抽出する。混合有機部分をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮して標記化合物を得る。MS (ES+) 486.0 (M+1)<sup>+</sup>

40

【0256】

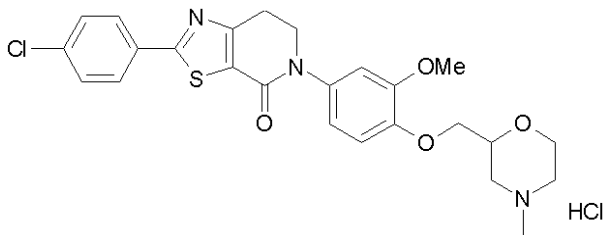
実施例38

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(4-メチル-モルホリン

50

- 2 - イルメトキシ) - フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ]  
ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩

【化 1 3 8】



10

乾燥アセトン ( 3 mL ) に、 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( モルホリン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン ( 460 mg , 0.928 mmol ) を窒素下で溶解する。  $K_2CO_3$  ( 321 mg , 1.11 mmol ) 及び  $NaI$  ( 14 mg , 0.092 mmol ) を加える。真空下で排気し、反応混合物に窒素を加える。よく混合し、次いで  $MeI$  ( 70 mL , 1.11 mmol ) を加える。反応混合物を一晩攪拌する。飽和  $NH_4Cl$  溶液 ( 5 mL ) を加え、  $EtOAc$  ( 3 x 10 mL ) で抽出する。水 ( 10 mL ) で混合有機層を洗浄する、  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮する。0 ~ 10 %  $MeOH/CHCl_3$  で溶離し、シリカゲルクロマトグラフィーで得られた残渣を精製し、標記化合物を得る。最少量の  $CH_2Cl_2$  に化合物を溶解して、  $HCl/Et_2O$  を加え、黄

20

橙色固体の  $HCl$  塩 ( 74 mg , 15 % ) を生成する。  $MS (ES^+) 500.0$

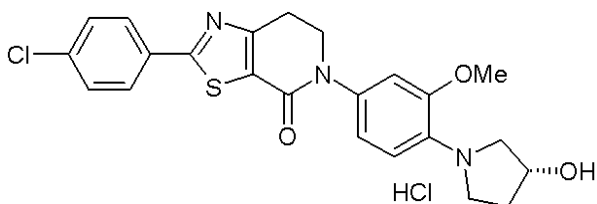
(  $M+1$  ) <sup>+</sup>

【 0 2 5 7】

実施例 39

( R ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩

【化 1 3 9】



30

乾燥  $THF$  ( 2 mL ) に、 ( R ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - トリイソプロピルシランイルオキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン ( 370 mg , 0.610 mmol ) を溶解する。  $TBAF$  (  $THF$  中 1.0 M、610  $\mu$ l、0.610 mmol ) を加え、2時間攪拌する。シリカゲルに反応混合物を吸着させ、有機溶媒を減圧除去する。ヘキサン中の 0 ~ 100 %  $EtOAc$  で溶離し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を得る。最少量の  $CH_2Cl_2$  に化合物を溶解し、  $HCl/Et_2O$  溶液を加え、沈殿生成物を得る。て有機溶媒を減圧除去し、  $MeOH$  で練和し、白色固体の  $HCl$  塩 ( 144 mg , 48 % ) の所望の生成物を得る。  $MS (ES^+) 456.0$  (  $M+1$  ) <sup>+</sup>

40

$^1H NMR (CD_3OD)$ : 8.01 ( d ,  $J = 8.8$  Hz , 2 H ) , 7.71 ( br d ,  $J = 8.8$  Hz , 1 H ) , 7.51 ( d ,  $J = 8.4$  Hz , 2 H ) , 7.35 ( br s , 1 H ) , 7.16 ( br d ,  $J = 8.8$  Hz , 1 H ) , 4.73 - 4.67 ( m , 1 H ) , 4.19 ( br t ,  $J = 6.6$  Hz , 2 H ) , 4.02 ( br s , 3 H ) , 3.97 - 3.85 ( m , 3 H ) , 3.66 ( br d ,

50

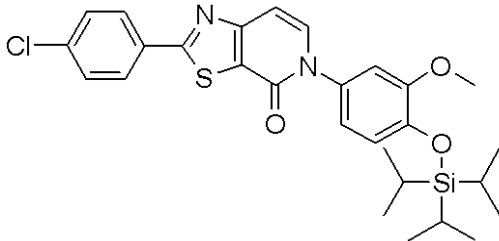
J = 11.0 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H)

【0258】

調製126

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-フェニル)-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化140】



10

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 中の 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 (3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-フェニル)-アミド (1.0 g, 1.79 mmol) 溶液を、Desse-Martin ペルヨージナン (1.13 g, 2.67 mmol) で処理する。室温で 18 時間 20 攪拌し、1N NaOH で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出する (2×)。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0~10% MeOH の勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して標記化合物 (0.47 g, 48%) を得る。MS (ES+) 541.0 (M+1)<sup>+</sup>

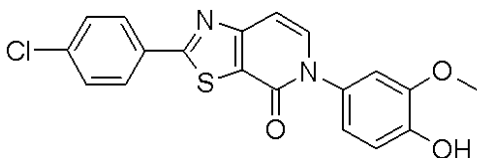
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.01 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.93 (m, 3H), 6.81 (dd, 1H, J = 8.4, 2.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.09 (d, 18H, J = 7.5 Hz)

【0259】

調製127

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化141】



30

THF (5.0 mL) 中の 2-(4-クロロ-フェニル)-5-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-フェニル)-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン (0.47 g, 0.87 mmol) の溶液を、TBAF (1.3 mL の 1N において THF) で処理し、4 時間攪拌する。1N HCl で反応混合物を pH 4 に酸性化する。沈殿物を濾過して、水で数回洗浄し、乾燥して標題化合物 (0.23 g, 69%) を得る。MS (ES+) 385 (M+1)<sup>+</sup>

40

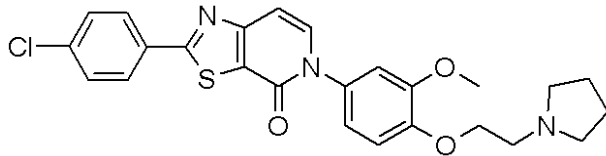
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.33 (s, 1H), 8.11 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 3.74 (s, 3H)

【0260】

50

## 実施例 40

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン  
【化 1 4 2】



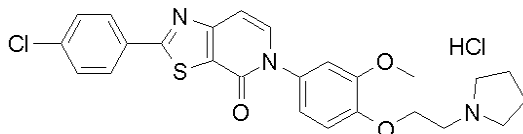
2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 5 - カルボン酸 [3 - メトキシ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド (80 mg, 0.16 mmol) 及び Dess - Martin ペルヨージナン (70 mg, 0.16 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に混合し、室温で 48 時間攪拌する。混合物を 1 N NaOH 水溶液で希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出する。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮する。EtOAc 中の 100% EtOAc ~ 12% 2 N  $\text{NH}_3$  / MeOH の勾配を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して標記化合物 (12 mg, 16%) を得る。MS (ES+) 482.0 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO -  $d_6$ ): 8.01 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.34 (s, 1H), 6.89 - 6.99 (m, 3H), 4.20 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.64 (s, 4H), 1.80 (m, 4H)

【0261】

## 実施例 41

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン塩酸塩  
【化 1 4 3】



NaH (0.7 g, 17.5 mmol) を、DMF (15 mL) の 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン (1.6 g, 4.2 mmol) の溶液に、室温で加える。10 ~ 30 分間攪拌し、1 - (2 - クロロ - エチル) - ピロリジン塩酸塩 (2.1 g, 12.4 mmol) を加え、90 °C で 1 ~ 2 日間温める。反応混合物を冷却し、水で希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) で抽出する。有機部分を混合し、乾燥させ、濃縮する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 0 ~ 10% 2 N  $\text{NH}_3$  / MeOH を用い、フラッシュクロマトグラフィーで精製して遊離アミンを得る。MeOH (10.0 mL) に遊離アミンを溶解し、エーテル (10.0 mL) に 1 N HCl を加え、5 分間音波破碎し、濃縮する。エーテルでその固体を練和して濾過し、乾燥させ、標記化合物 (0.97 g, 45%) を得る。MS (ES+) 481.8 (M+1)<sup>+</sup>; 遊離アミン)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO -  $d_6$ ): 10.76 (s, 1H, HCl), 8.11 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 4.37 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)

## 【0262】

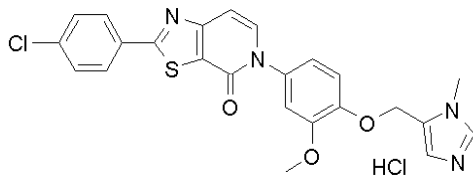
適切なアルキル化試薬を用い、実施例41に記載されている手順に實質的に従って、実施例42～44を調製する。

## 【0263】

## 実施例42

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化144】



10

MS (ES+) 479.0 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 14.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.16 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.86 (d, 1H, J=1.3 Hz), 7.76 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.20 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.06 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)

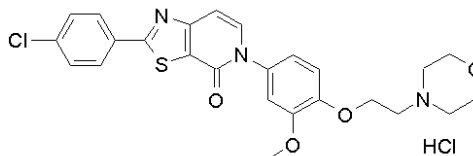
20

## 【0264】

## 実施例43

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン塩酸塩

## 【化145】



30

MS (ES+) 498.0 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.03 (s, 1H), 8.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.71 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.16 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.44 (t, 2H, J=4.9 Hz), 3.96 (d, 2H, J=10.5 Hz), 3.77 (m, 5H), 3.56-3.52 (m, 4H), 3.21 (m, 2H)

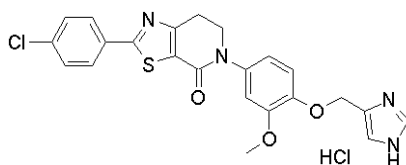
40

## 【0265】

## 実施例44

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(1H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン塩酸塩

## 【化146】



50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.92 (d, 1H,  $J = 1.3$  Hz), 8.00 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.08 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 5.19 (s, 2H), 4.11 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.83 (s, 3H), 3.28 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz)

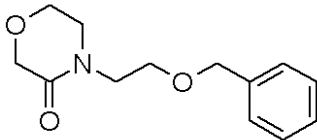
【0266】

調製128

4-(2-ベンジルオキシ-エチル)-モルホリン-3-オン

【化147】

10



NaH (0.47 g, 11.8 mmol) を、DMF (10 ml) 中のモルホリン-3-オン (V Vieles, P.; Seguin, J., Bulletin de la Societe Chimique de France, 1953, 287-9) (1.0 g, 9.9 mmol) の溶液に、室温で加える。30分間攪拌し、(2-ブromo-エトキシメチル)-ベンゼン (2.2 g, 10.2 mmol) を加え、室温で18時間攪拌する。水で希釈し、EtOAc (2x) で抽出する。有機物を混合し、乾燥させ、濃縮する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中0~5% MeOHを用い、フラッシュクロマトグラフィーで精製して油状の生成物 (1.7 g, 74%) を得る。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.28 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (t, 2H,  $J = 5.1$  Hz), 3.65 (m, 2H), 3.59 (dd, 2H,  $J = 7.5, 2.6$  Hz), 3.48 (t, 2H,  $J = 5.1$  Hz)

20

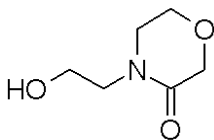
【0267】

調製129

4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン-3-オン

【化148】

30



エタノール (25 mL) に4-(2-ベンジルオキシ-エチル)-モルホリン-3-オン (1.7 g, 7.23 mmol) を溶解し、5% Pd/C (0.30 g) を加える。60 psiで一晩水素化し、Celite (登録商標) で黒色混合物を濾過し、そのCelite (登録商標) をエタノール (約10 mL) で更に洗浄する。濾液を濃縮し、油状の標記化合物 (0.7 g, 70%) を得る。MS (ES+) 146.3 (M+1)

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.11 (s, 2H), 3.83 (t, 2H,  $J = 5.1$  Hz), 3.73 (t, 2H,  $J = 5.3$  Hz), 3.49 (t, 2H,  $J = 5.3$  Hz), 3.43 (t, 2H,  $J = 5.1$  Hz), 3.12 (s, 1H)

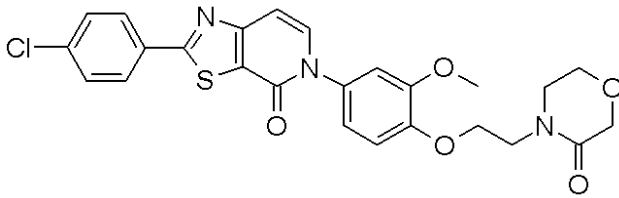
【0268】

実施例45

2-(4-クロロ-フェニル)-5-{3-メトキシ-4-[2-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン

50

- 4 - オン  
【化149】



THF (10.0 mL) に 2-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-ヒドロキシ-3-  
-メトキシ-フェニル)-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン (0.70  
g, 1.82 mmol) 4-(2-ヒドロキシ-エチル)-モルホリン-3-オン (0.  
50 g, 3.45 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.50 g, 1.90 mmol)  
を混合し、10分間攪拌し、DIAD (0.77 g, 3.81 mmol) を加える。  
80 で2日間加熱し、反応混合物を冷却し、水で希釈する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×) で抽  
出し、有機物を混合し、乾燥させ、真空濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中0~10% MeOHを  
用い、フラッシュクロマトグラフィーで生成物を精製して標記化合物 (0.40 g, 43  
%) を得る。MS (ES+) 512.0 (M+1)<sup>+</sup>

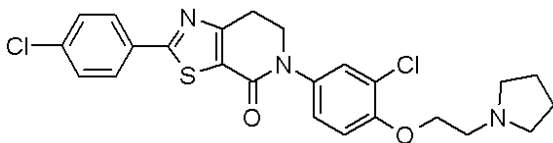
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.01 (d, 2H, J  
= 8.6 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.40 (d,  
1H, J = 7.5 Hz), 6.98 - 6.95 (m, 3H), 6.9  
1 (dd, 1H, J = 8.6, 2.4 Hz), 4.27 (t, 2H,  
J = 5.2 Hz), 4.17 (s, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 7  
H), 3.68 (t, 2H, J = 5.1 Hz)

## 【0269】

## 実施例46

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-  
-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン  
-4-オン

## 【化150】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) に 3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エト  
キシ)-フェニルアミン (0.20 g, 0.83 mmol) を溶解し、トリメチルアルミ  
ニウム (ヘキサン中2.0 M、0.6 mL, 1.20 mmol) で処理する。15分間室  
温で攪拌し、2-(4-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラノ[4,3-d]  
チアゾール-4-オン (0.22 g, 0.83 mmol) を無水状態で加え、反応物を室  
温で2時間攪拌する。ロッシェル塩飽和溶液で混合物を慎重にクエンチし、室温で1時間  
攪拌する。水で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×) で抽出する。有機部分を混合し、乾燥させ  
、濾過し、濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に残渣を溶解し、トリエチルアミン (0.50 mL,  
3.56 mmol)、次いでメタンスルホニルクロリド (0.05 mL, 0.65 mmol)  
で処理する。室温で1時間攪拌し、水で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×) で抽出する。  
有機部分を混合し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。THFに残渣を溶解し、NaH (0.  
03 g, 0.75 mmol) で処理し、室温で18時間攪拌する。水で反応物を希釈し、  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×) で抽出する。有機部分を混合し、乾燥させ、濾過し、濃縮する。C  
H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中0%~10% 2N NH<sub>3</sub>/MeOHの勾配を用い、フラッシュクロマトグ  
ラフィーで粗物質を精製して標記化合物 (180 mg, 37%) を得る。MS (ES+)  
488.0 (M+1)<sup>+</sup>

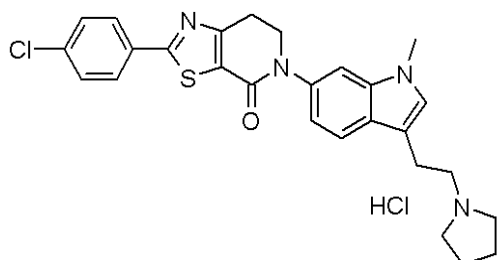
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.93 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.45 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.39 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.22 (dd, 1H,  $J = 8.8, 2.6$  Hz), 6.97 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 4.22 (t, 2H,  $J = 5.9$  Hz), 4.07 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.28 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.01 (t, 2H,  $J = 5.9$  Hz), 2.73 (m, 4H), 1.84 (m, 4H)

【0270】

実施例 47

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[1-メチル-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン塩酸塩

【化151】



THF (20 mL) に 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [1-メチル-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イル]-アミド (0.92 g, 1.81 mmol) を溶解し、溶液をトリブチルホスフィン (1.0 mL, 3.47 mmol) 及びジイソプロピルアゾジカルボン酸 (0.73 mL, 3.61 mmol) で処理する。反応物を、室温で 18 時間攪拌する。濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 0~10% 2N  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して遊離アミンを得る。MeOH (10.0 mL) に遊離アミンを溶解し、エーテル (5.0 mL) に 1N HCl を加え、5 分間音波破碎し、濃縮する。エーテルでその固体を練和して濾過し、乾燥させ、標記化合物 (0.64 g, 69%) を得る。MS (ES+) 491.1 (M+1)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.39 (s, 1H), 8.03 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.63 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 7.59 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.44 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 7.26 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H,  $J = 8.5, 1.6$  Hz), 4.11 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.72 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.27 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 2.97 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)

【0271】

実施例 48

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン、二塩酸塩

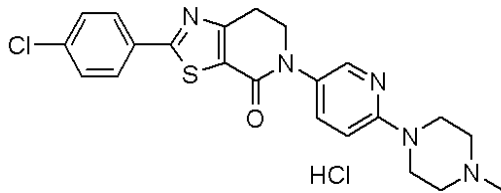
10

20

30

40

## 【化152】



実施例46に記載されている手順に従って、標記化合物を調製し、二塩酸塩として分離する。MS (ES+) 439.8 (M+1)<sup>+</sup>

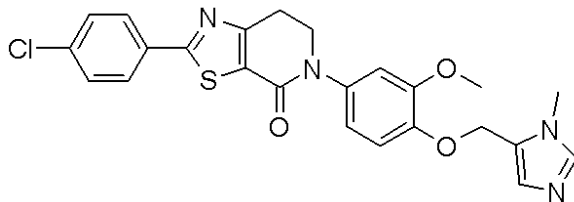
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.38 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=2.6 Hz), 8.01 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.80 (dd, 1H, J=9.1, 2.5 Hz), 7.58 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.14 (d, 1H, J=9.4 Hz), 4.42 (d, 2H, J=13.8 Hz), 4.04 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.42 (m, 4H), 3.24 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.08 (m, 2H), 2.75 (d, 3H, J=4.2 Hz)

## 【0272】

## 実施例49

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化153】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-メタノール(60.0 mg, 0.54 mmol)の溶液を、塩化オキサリル(0.15 g, 1.2 mmol)及びDMF 2滴で処理する。室温で4時間攪拌し、濃縮し、DMF(5.0 mL)に溶解する。この溶液をDMF(5 mL)のNaH(62.5 mg, 1.6 mmol)及び2-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(200.0 mg, 0.5 mmol)の懸濁液に加える。室温で2時間攪拌し、水で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)で抽出する。有機物を混合し、乾燥させ、濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0~10% 2N NH<sub>3</sub>/MeOHを用い、フラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物(100.0 mg, 40%)を得る。MS (ES+) 481.0 (M+1)<sup>+</sup>

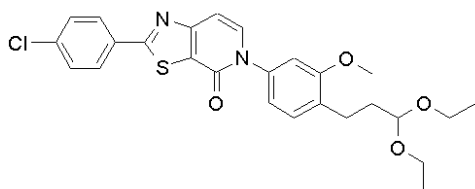
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.90 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.44 (d, 2H, J=4.0 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.94 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.81 (dd, 1H, J=8.6, 2.4 Hz), 5.04 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (t, 2H, J=6.8 Hz)

## 【0273】

## 調製130

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(3,3-ジエトキシ-プロピル)-3-メトキシ-フェニル]-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化154】



調製132に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.02 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.48 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.42 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 7.25 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 6.96 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.54 (t, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 3.83 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.22 (t, 6H,  $J = 7.0$  Hz)

10

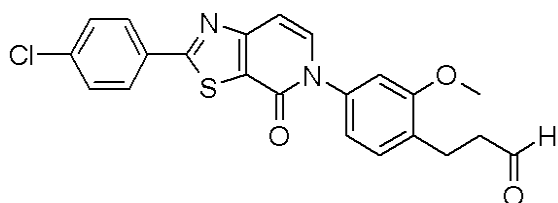
## 【0274】

## 調製131

3 - { 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - オキシ - 4 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 2 - メトキシ - フェニル } - プロピオンアルデヒド

20

## 【化155】



THF (2.0 mL) に 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 , 3 - ジエトキシ - プロピル ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン ( 180 mg , 0.36 mmol ) を溶解し、水 ( 1.0 mL ) 次いで氷酢酸 ( 0.6 mL ) を加える。45 で溶液を一晩攪拌する。EtOAc ( 50 mL ) で溶液を希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  ( 20 mL ) で洗浄し、次いで乾燥させ、濾過し、溶液を濃縮する。100%ヘキサン ~ 80% EtOAc / ヘキサンの線形勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 ( 94 mg , 61% ) を得る。MS ( ES + ) 425.0 (  $M + 1$  )<sup>+</sup>

30

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 9.83 ( s , 1 H ) , 8.03 ( d , 2 H ,  $J = 8.3$  Hz ) , 7.49 ( d , 2 H ,  $J = 8.8$  Hz ) , 7.41 ( d , 1 H ,  $J = 7.5$  Hz ) , 7.26 ( m , 1 H ) , 6.99 - 6.89 ( m , 3 H ) , 3.84 ( s , 3 H ) , 2.99 ( t , 2 H ,  $J = 7.3$  Hz ) , 2.77 ( t , 2 H ,  $J = 7.3$  Hz )

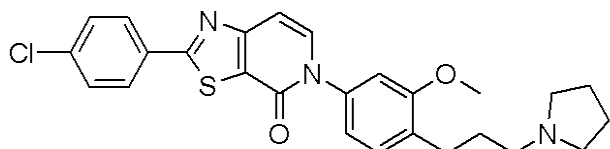
40

## 【0275】

## 実施例50

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - フェニル ] - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

## 【化156】



1, 2 - ジクロロエタン (2.2 mL) に 3 - { 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - オキシ - 4 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 2 - メトキシ - フェニル } - プロピオンアルデヒド (94 mg, 0.22 mmol) を溶解し、ピロリジン (20  $\mu$ L, 0.24 mmol)、酢酸 (19  $\mu$ L, 0.33 mmol)、及び NaHB(OAc)<sub>3</sub> (70 mg, 0.33 mmol) を加える。黄色溶液を室温で1時間攪拌し、次いで1N NaOH (5 mL) を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL) で混合物を抽出する。有機部分を混合し、次いで乾燥させ、濾過し、濃縮する。溶離液として MeOH / CHCl<sub>3</sub> 中 8% 2N NH<sub>3</sub> を用いてフラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製し、標記化合物 (75 mg, 71%) を得る。MS (ES+) 480.1 (M+1)<sup>+</sup>

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.25 (t, 1H, J = 3.7 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.60 (br s, 6H), 1.96 - 1.79 (m, 6H)

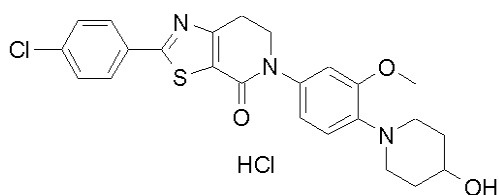
20

## 【0276】

## 実施例 51

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン, 塩酸塩

## 【化157】



30

THF (10 mL) に、2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 4 - トリイソプロピルシランイルオキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン (681 mg, 1.09 mmol) を溶解し、(THF 中 1.0 M 溶液, 1.30 mL, 1.30 mmol) に、tert - ブチルアンモニウムフロリド (THF 中 1.0 M 溶液, 1.30 mL, 1.30 mmol) を加える。室温で溶液を2時間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL) で希釈し、2N NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) で洗浄する。有機溶液を濃縮し、溶離液として MeOH / CHCl<sub>3</sub> 中 8% 2N NH<sub>3</sub> を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製し、半純物質を得る。ジエチルエーテルでその固体を練和し、遊離塩基の標記化合物 (265 mg, 52%) を得る。2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - メトキシ - フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン (53 mg, 0.11 mmol) を混合し、1N HCl (2.0 mL, 2.0 mmol) を加える。すべての固体が溶解するまで、室温で混合物を攪拌し、次いで - 20 °C で一晩冷却する。濾過して沈殿物を収集し、エーテルで洗浄し、真空乾燥させて白色固体の標記化合物 (40 mg, 70%) を得る。MS (ES+) 470.0 (M+1)<sup>+</sup>

40

50

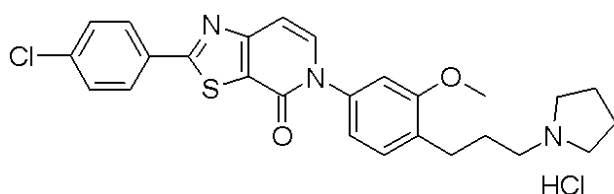
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.69 (s, 1H), 8.06 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.34 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.65 (s, 4H), 4.16 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 3.95 (s, 3H), 3.64-3.32 (m, 2H), 3.29 (t, 2H,  $J=7.0$  Hz), 2.11-1.76 (m, 4H)

【0277】

実施例52

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-フェニル]-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン塩酸塩【化158】

10



MeOH (10 mL) に、2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-フェニル]-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン (833 mg, 1.74 mmol) を入れ、1N HCl (2.0 mL, 2.0 mmol) を加える。すべての固体が溶解するまで、室温で混合物を攪拌し、次いで -20 で一晩冷却する。濾過して沈殿物を収集し、エーテルで洗浄し、真空乾燥させて白色固体の標記化合物 (725 mg, 81%) を得る。MS (ES+) 480.0 (M+1)<sup>+</sup>

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.14 (s, 1H), 8.16 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.77 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.67 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.34 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.15 (d, 1H,  $J=1.8$  Hz), 7.09-7.02 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.68 (t, 2H,  $J=7.7$  Hz), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.90-1.83 (m, 2H)

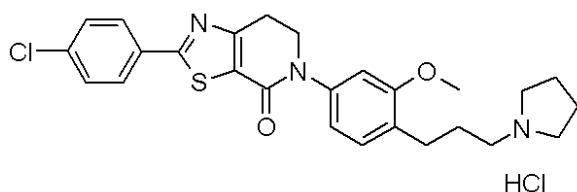
30

【0278】

実施例53

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化159】



40

実施例52に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。MS (ES+) 482.0 (M+1)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.45 (s, 1H), 8.05 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.62 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.05

50

(d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.93 (dd, 1H, J = 7.9, 1.8 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.27 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.02 - 1.81 (m, 6H)

【0279】

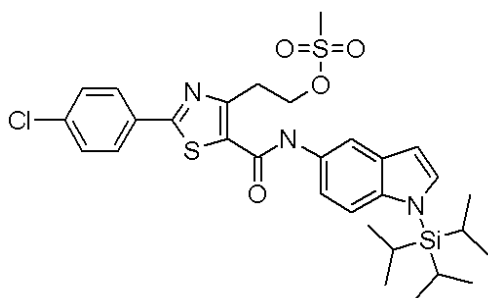
調製132

メタンスルホン酸 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール - 5 - イルカルバモイル ) - チアゾール - 4 - イル ] - エチル

10

エステル

【化160】



20

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) に 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸 ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - アミド ( 1.54 g, 2.77 mmol ) を溶解し、Et<sub>3</sub>N ( 0.33 mL, 2.36 mmol ) 及びメタンスルホニルクロリド ( 0.16 mmol, 2.13 mmol ) を加える。室温で混合物を 2 時間攪拌する、次いで Et<sub>3</sub>N ( 0.33 mL, 2.36 mmol ) 及びメタンスルホニルクロリド ( 0.16 mmol, 2.13 mmol ) を更に加える。混合物を更に 2 時間攪拌し、EtOAc ( 50 mL ) で溶液を希釈し、水 ( 20 mL ) 及びブライン ( 20 mL ) で洗浄する。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮する。100%ヘキサン ~ 50% EtOAc / ヘキサンの線形勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 ( 1.15 g, 100% ) を得る。MS ( ES+ ) 632.1 ( M+1 )<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.96 - 7.84 ( m, 4H ), 7.50 - 7.43 ( m, 3H ), 7.30 - 7.26 ( m, 2H ), 6.62 ( d, 1H, J = 3.1 Hz ), 4.77 ( t, 2H, J = 6.2 Hz ), 3.60 ( t, 2H, J = 6.4 Hz ), 2.99 ( s, 3H ), 1.73 - 1.65 ( m, 3H ), 1.14 ( d, 18H, J = 7.5 Hz )

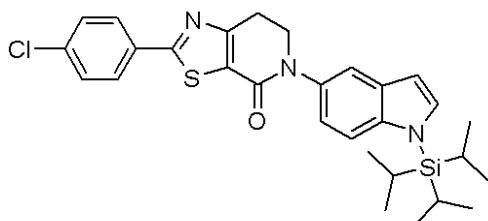
【0280】

調製133

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5,4 - c ] ピリジン - 4 - オン

40

## 【化161】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) に 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸 ( 1 - トリイソプロピルシランイル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - アミドを溶解し、Et<sub>3</sub>N ( 0 . 3 3 mL , 2 . 3 6 mmol ) 及びメタンスルホニルクロリド ( 0 . 1 6 mmol , 2 . 1 3 mmol ) を加える。室温で混合物を 2 時間攪拌する、次いで Et<sub>3</sub>N ( 0 . 3 3 mL , 2 . 3 6 mmol ) 及びメタンスルホニルクロリド ( 0 . 1 6 mmol , 2 . 1 3 mmol ) を更に加える。混合物を更に 2 時間攪拌し、EtOAc ( 5 0 mL ) で溶液を希釈し、水 ( 2 0 mL ) 及びブライン ( 2 0 mL ) で洗浄する。乾燥させ、濾過し、有機溶液を濃縮し、溶離液として 1 0 0 % ヘキサン ~ 5 0 % EtOAc / ヘキサンの線形勾配を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して標記化合物 ( 1 . 1 5 g , 1 0 0 % ) を得る。

MS ( ES + ) 5 3 6 . 1 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

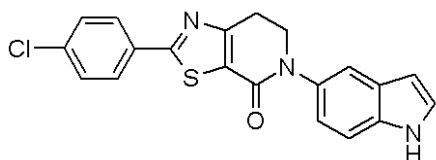
<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 9 3 ( d , 2 H , J = 8 . 3 Hz ) , 7 . 5 6 ( d , 1 H , J = 1 . 8 Hz ) , 7 . 5 0 ( d , 1 H , J = 8 . 8 Hz ) , 7 . 4 4 ( d , 2 H , J = 8 . 3 Hz ) , 7 . 2 7 ( d , 1 H , J = 3 . 1 Hz ) , 7 . 1 4 - 7 . 1 0 ( m , 1 H ) , 6 . 6 1 ( d , 1 H , J = 2 . 6 Hz ) , 4 . 1 6 ( t , 2 H , J = 6 . 8 Hz ) , 3 . 2 9 ( t , 2 H , J = 7 . 0 Hz ) , 1 . 7 3 - 1 . 6 5 ( m , 3 H ) , 1 . 1 4 ( d , 1 8 H , J = 7 . 5 Hz )

## 【0281】

## 調製134

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

## 【化162】



2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - ( 1 - トリイソプロピルシランイル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 4 - オン ( 4 . 2 3 g , 7 . 8 9 mmol ) を THF ( 5 0 mL ) に混合し、フッ化テトラブチルアンモニウム ( THF 中 1 . 0 M , 1 0 mL , 1 0 mmol ) を加える。室温で、赤色溶液を 2 時間攪拌し、次いで 2 M NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 5 0 mL ) でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 x 5 0 mL ) で抽出する。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮する。溶離液として 8 % MeOH ( 2 N NH<sub>3</sub> ) / CHCl<sub>3</sub> を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製し、次いでエーテルで得られる黄色固体を練和して標記化合物 ( 2 . 6 8 g , 8 9 % ) を得る。MS ( ES + ) 3 8 0 . 0 ( M + 1 ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 1 . 2 0 ( s , 1 H ) , 8 . 0 5 ( d , 2 H , J = 8 . 4 Hz ) , 7 . 6 2 ( d , 2 H , J = 8 . 4 Hz ) , 7 . 5 3 ( d , 1 H , J = 1 . 8 Hz ) , 7 . 4 3 - 7 . 3 8 ( m , 2 H ) , 7 . 0 9 ( dd , 1 H , J = 8 . 6 , 2 . 0 Hz )

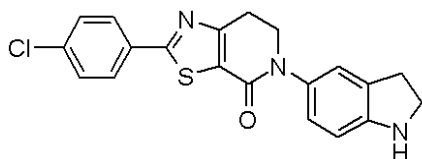
), 6.45 - 6.43 (m, 1H), 4.11 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 7.0 Hz)

## 【0282】

## 調製135

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化163】



10

調製134に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。MS (ES+) 381.9 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.91 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.13 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 8.1, 2.0 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.04 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.64 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 3.26 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.08 (t, 2H, J = 8.3 Hz)

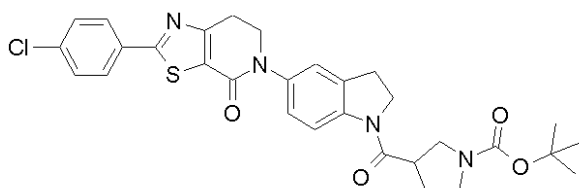
20

## 【0283】

## 調製136

(±)-3-{5-[2-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボニル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

## 【化164】



30

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) に 2-(4-クロロ-フェニル)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン (163 mg, 0.43 mmol) を溶解し、-(±)ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (140 mg, 0.65 mmol) Et<sub>3</sub>N (0.09 mL, 0.64 mmol) 及び [ジメチルアミノ-( [1,2,3] トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-メチレン]-ジメチル-アンモニウムヘキサフルオロホスフェート (246 mg, 0.65 mmol) を加える。溶液を室温で2時間攪拌した。濃縮し、溶離液として8% MeOH (2N NH<sub>3</sub>) / CHCl<sub>3</sub> を用い、フラッシュクロマトグラフィーで精製して標記化合物 (231 mg, 93%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 4.22 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.54 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.47 - 3.36 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.26 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.18 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 2.16 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)

40

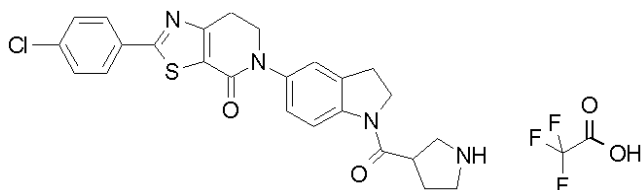
50

## 【0284】

## 実施例54

(±) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [ 1 - (ピロリジン - 3 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オニウムトリフルオロアセテート

## 【化165】



10

TFA (2 mL) に (±) - 3 - { 5 - [ 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - カルボニル } ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (225 mg, 0.39 mmol) を溶解し、室温で1時間攪拌する。溶液を濃縮し、MeOHに粗物質を再溶解する。濾過して淡黄色固体を除去し、エーテルで洗浄する。真空乾燥して標記化合物 (188 mg, 82%) を得る。MS (ES+) 479.0 (M+)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 8.89 (s, 2H), 8.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 4.22 (t, 2H, J = 9.4 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 6H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H)

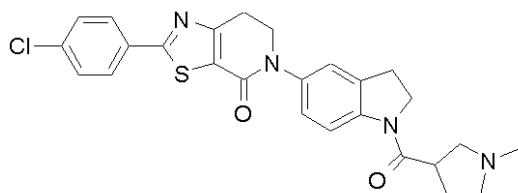
## 【0285】

## 実施例55

(±) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [ 1 - (1 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オン

30

## 【化166】



1, 2 - ジクロロエタン (3.0 mL) に (±) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - [ 1 - (ピロリジン - 3 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] ピリジン - 4 - オニウムトリフルオロアセテート (167 mg, 0.28 mmol) を溶解し、パラホルムアルデヒド (203 mg)、酢酸 (0.02 mL, 0.35 mmol)、及びトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (78 mg, 0.37 mmol) を加える。室温で混合物を4時間攪拌し、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) で希釈し、1N NaOH (10 mL) で洗浄する。乾燥させ、濾過し、有機溶液を濃縮し、次いで溶離液として8% MeOH (2N NH<sub>3</sub>) / CHCl<sub>3</sub> を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して黄色固体の標記化合物 (86 mg, 62%) を得る。MS (ES+) 493.0 (M+)<sup>+</sup>

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 8.30 (d, 1H)

50

, J = 8.8 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.12 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.33 - 3.22 (m, 5H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H)

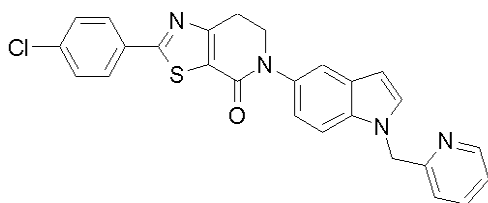
## 【0286】

## 実施例56

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

10

## 【化167】



2-(4-クロロ-フェニル)-5-(1H-インドール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(49mg, 0.13mmol)をDMF(1mL)に溶解し、ハロゲン化ナトリウム(17mg, 0.42mmol)を加える。室温で混合物を30分間攪拌し、2-ブロモメチル-ピリジン臭化水素酸塩(35mg, 0.14mmol)を加える。室温で混合物を5時間攪拌し、次いでEtOAc(30mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(10mL)で洗浄する。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮する。20%~80%EtOAc/ヘキサンの線形勾配を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して標記化合物(32mg, 52%)を得る。MS(ES+) 471.0 (M+1)<sup>+</sup>

20

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.55 - 8.53 (m, 1H), 8.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.73 (dt, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.10 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.27 (t, 2H, J = 7.0 Hz)

30

## 【0287】

適切なハロゲン化アルキルを用い、実施例56に記載されている手順に実質的に従って、実施例57及び58を調製する。

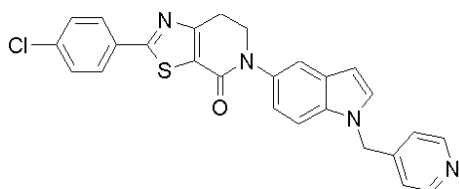
40

## 【0288】

## 実施例57

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化168】



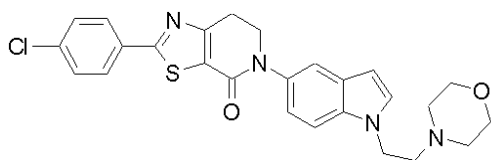
MS (ES+) 471.0 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.50 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 2.6 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.14 - 7.09 (m, 3H), 6.56 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.11 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 7.0 Hz)

## 【0289】

## 実施例58

2-(4-クロロフェニル)-5-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-5-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

## 【化169】



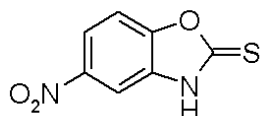
MS (ES+) 493.0 (M+1)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.06 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 4.71 (s, 2H), 4.12 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 4H), 3.29 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.20 - 3.08 (m, 2H)

## 【0290】

## 調製137

5-ニトロ-3H-ベンゾオキサゾール-2-チオン

## 【化170】



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エチルカリウム (18.3 g, 114 mmol) を混合する。反応物を1時間加熱還流する。反応物を室温まで放冷し、濃HCl (100 mL) 及び氷に注ぐ。1N HClでその固体を濾過して洗浄し、過剰量のピリジンを除去する。その固体を50 °Cで2日間真空乾燥させて標記化合物 (15.85 g, 79%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.18 (dd

10

20

30

40

50

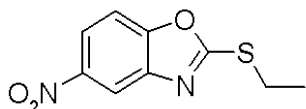
, 1 H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.93 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.73 (d, 1 H, J = 8.8 Hz)

【0291】

調製138

2-エチルスルファニル-5-ニトロベンゾオキサゾール

【化171】



10

THF (300 mL) に 5-ニトロ-3H-ベンゾオキサゾール-2-チオン (10.58 g, 53.9 mmol) を溶解する。氷浴において、混合物を 0 に冷却する。NaH (4.90 g, 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。攪拌混合物にヨードエタン (20.0 mL, 0.250 mmol) を添加する。混合物を室温に暖め、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, 120 g カラム, 10~50% 酢酸エチル/n-ヘキサンでどちらも溶離) を 2 回に分けてかけ、所望の生成物 (4.93 g, 41%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.37 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

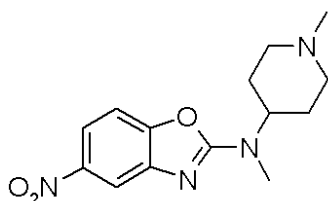
20

【0292】

調製139

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172】



30

反応管において、無水 THF (10 mL) に 2-エチルスルファニル-5-ニトロ-ベンゾオキサゾール (1.17 g, 5.23 mmol) を溶解し、10 秒間容器に窒素を吹き込む。メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン (1.37 mL, 9.42 mmol) を溶液に加える。容器をすばやく密閉し、予加熱された油浴 (100 ) に浸し、24 時間攪拌する。反応混合物を真空濃縮し、1.0 M NaOH (溶液) (2 x 50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。2 N MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 2 N NH<sub>3</sub> で溶離し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに残渣をかけて、所望の生成物 (0.608 g, 40%) を得る。MS (ES+) 291.0 (M+1)<sup>+</sup>

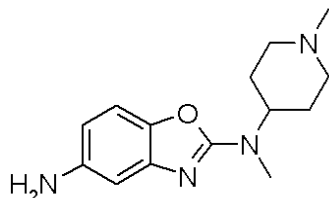
40

【0293】

調製140

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173】



酢酸 (8 mL) にメチル - (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 (0.583 g, 2.01 mmol) を溶解し、溶液に鉄 (1.12 g, 20.1 mmol) を添加する。混合物を 40 °C で 3 時間攪拌する。Celite (登録商標) で反応混合物を濾過し、水 / MeOH で洗浄する。真空内で反応混合物に濃縮する。MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 10% 2 N NH<sub>3</sub> で溶離し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ - 残渣をかけて、所望の生成物 (0.474 g, 91%) を得る。MS (ES+) 261.2 (M+1)<sup>+</sup>

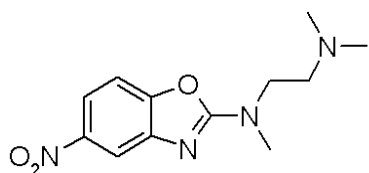
10

## 【0294】

## 調製 141

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174】



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、調製 139 に記載されている手順に従って標記化合物を 140 °C 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 (330 g カラム, MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% 2 N NH<sub>3</sub> で溶離) を用いて精製し、所望の生成物 (2.8 g, 44%) を得る。MS (ES+) 265.3 (M+1)<sup>+</sup>

20

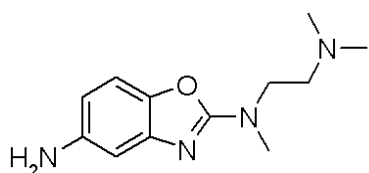
30

## 【0295】

## 調製 142

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175】



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)、及び鉄 (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 時間攪拌して調製する。質量スペクトル (m/e) : 265.3 (M+1)

40

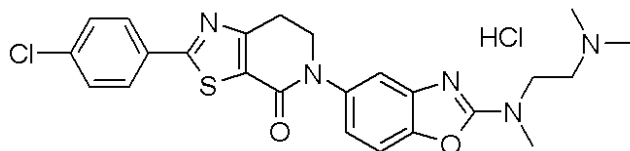
## 【0296】

## 実施例 59

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - {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, 7 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン塩酸塩

50

## 【化176】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) に 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 (0.50 g, 2.14 mmol) を溶解し、ヘキサン (2.0 mL, 4.0 mmol) 中の 2 N アルミニウムトリメチルで処理する。15 分間室温で攪拌し、2 - (4 - クロロ - フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - ピラノ [4, 3 - d] チアゾール - 4 - オン (0.60 g, 2.26 mmol) を無水状態で加え、反応物を室温で 2 時間攪拌する。ロッシェル塩飽和溶液で混合物を慎重にクエンチし、室温で 1 時間攪拌する。水で希釈し、沈殿を濾過し、乾燥させる。その固体 (0.30 g, 0.60 mmol) を溶解し、トリブチルホスフィン (0.26 mL, 0.90 mmol) 及びジイソプロピルアゾジカルボン酸 (0.18 mL, 0.09 mmol) で処理する。反応物を室温で 18 時間攪拌し、濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0 ~ 10 % 2 N NH<sub>3</sub> / MeOH を用い、フラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して遊離アミンを得る。MeOH (2.0 mL) に遊離アミンを溶解し、エーテル (1.0 mL) に 1 N HCl を加え、5 分間音波破碎し、濃縮する。エーテルでその固体を練和し、濾過し、乾燥させ、標記化合物 (0.13 g) を得る。MS (ES<sup>+</sup>) 482 (M + 1)<sup>+</sup>

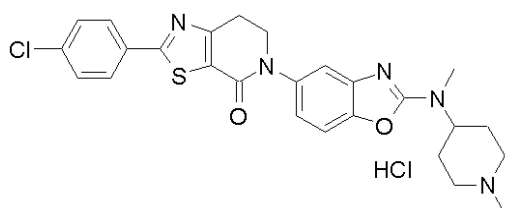
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 10.59 (s, 1 H), 8.01 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.58 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.44 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.30 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.03 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.2 Hz), 4.07 (t, 2 H, J = 6.8 Hz), 3.92 (t, 2 H, J = 5.3 Hz), 3.39 (t, 2 H, J = 5.3 Hz), 3.24 (t, 2 H, J = 6.8 Hz), 3.17 (s, 3 H), 2.81 (d, 6 H, J = 4.8 Hz)

## 【0297】

## 実施例 60

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - {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} - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 4 - オン

## 【化177】



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 - ジアミンを用い、実施例 59 に記載されている手順に実質的に従って、標記化合物を調製する。MS (ES<sup>+</sup>) 508 (M + 1, 遊離アミン)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 10.79 (brs, 1 H), 8.04 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.62 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.45 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.31 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.04 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.2 Hz), 4.39 (m, 1 H), 4.10 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 3.48 (d, 2 H, J = 11.4 Hz), 3.28 (t, 2 H, J = 2.0 Hz), 3.17 (m, 2 H), 3.04

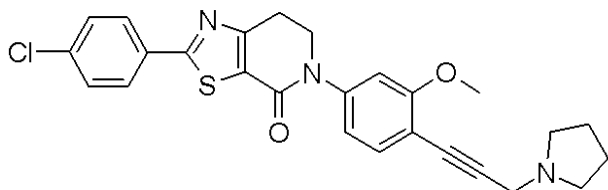
(s, 3H), 2.73 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 2.27 (m, 2H), 1.94 (d, 2H, J = 13.2 Hz)

【0298】

実施例61

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-メトキシ-4-(3-ピロリジン-1-イル-プロパ-1-イニル)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化178】



10

DMF中の5-(4-ブromo-3-メトキシ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(0.25 mg, 0.56 mmol)、1-プロパ-2-イニル-ピロリジン(0.12 g, 1.10 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(12.0 mg, 0.02 mmol)、トリエチルアミン(0.5 mL)の懸濁液をCuI(4.0 mg, 0.02 mmol)で処理する。窒素下において、80 で2日間攪拌する。水で反応物を希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)で抽出する。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0~10% MeOHの勾配を用いてフラッシュクロマトグラフィーで粗物質を精製して標記化合物(30.0 mg, 12%)を得る。MS (ES+) 478.0 (M+)<sup>+</sup>

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.40 (m, 3H), 6.95 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 8.1, 2.0 Hz), 4.10 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.84 (m, 5H), 3.26 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.88 (m, 4H), 1.89 (m, 4H)

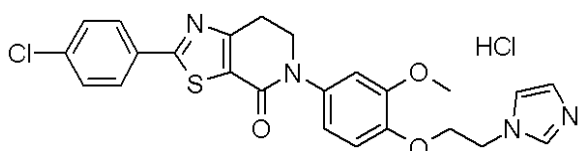
30

【0299】

実施例62

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[4-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン塩酸塩

【化179】



40

2-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(0.20 g, 0.52 mmol)、2-イミダゾール-1-イル-エタノール(0.09 g, 0.80 mmol)、及びトリフェニルホスフィン(0.27 g, 1.03 mmol)の溶液をジイソプロピルアゾジカルボン酸(0.27 g, 1.34 mmol)で処理する。混合物を80 に加熱し、18時間攪拌した。反応物を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0~10% 2N NH<sub>3</sub>/MeOHを用い、フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製して遊離アミンを得る。MeOH(2.0 mL)に遊離アミンを溶解し、エーテル(2.0 mL)に1N HClを加え、5分間音波破碎し、濃縮する。エーテルでその固体を練和し、濾過し、乾燥

50

させ、標記化合物 (0.15 g, 58%) を得る。MS (ES+) 481 (M+1, 遊離アミン)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 14.84 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.79 (t, 1H, J=1.8 Hz), 7.67 (t, 1H, J=1.8 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.00 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H, J=8.6, 2.4 Hz), 4.58 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.35 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.01 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.21 (t, 2H, J=7.0 Hz)

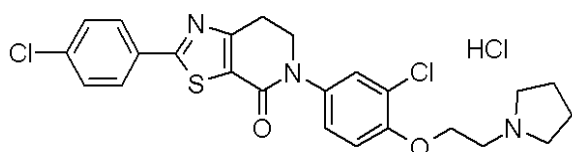
10

【0300】

実施例 63

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン塩酸塩。

【化180】



20

MeOH (2.0 mL) 中の 2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン (60.0 mg, 0.12 mmol) を、エーテル (1.0 mL) 中の 1N HCl で処理する。室温で 15 分間音波破碎し、濃縮し、乾燥させ、標記化合物 (50 mg, 78%) を得る。MS (ES+) 488 (M+1; 遊離アミン)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.44 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.36 (dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.8 Hz), 4.43 (t, 2H, J=4.8 Hz), 4.05 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.62 (m, 4H), 3.24 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.14 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)

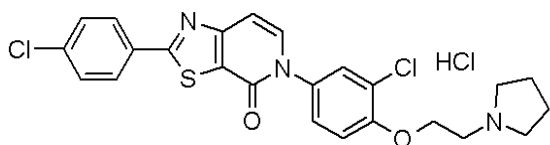
30

【0301】

実施例 64

2-(4-クロロ-フェニル)-5-[3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化181】



40

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 中の 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-5-カルボン酸 [3-クロロ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-アミド (0.15 g, 0.30 mmol) の溶液をピリジニウムジクロマート (0.33 g, 0.88 mmol) で処理して、懸濁液を室温で 3 日間攪拌する。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0~10% 2N NH

50

3 / MeOHを用い、フラッシュクロマトグラフィーで精製して遊離アミンを得る。MeOH (1.0 mL) に遊離アミンを溶解し、エーテル (0.5 mL) に1 N HClを加え、5分間音波破碎し、濃縮する。エーテルでその固体を練和し、濾過し、乾燥させ、標記化合物 (16 mg, 10%) を得る。MS (ES+) 486 (M+1, 遊離アミン)<sup>+</sup>

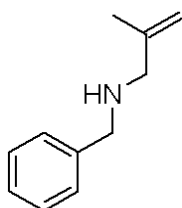
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.59 (s, 1H), 8.13 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.49 (t, 2H, J = 4.9 Hz), 3.62 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 4H)

【0302】

調製143

ベンジル - (2 - メチル - アリル) - アミン

【化182】



ベンズアルデヒド (14.5 mL, 143 mmol) を THF (180 mL) 中のメタリルアミン (9.73 g, 137 mmol) 及び MgSO<sub>4</sub> (15.0 g, 125 mmol) の混合物に加える。混合物を22時間濾過し、混合物を濾過し、濾液を濃縮する。EtOH (200 mL) の残渣を溶解し、NaBH<sub>4</sub> (5.00 g, 132 mmol) で3回に分けて処理する。19時間後、回転蒸発器で溶媒を除去する。残渣を、1 M HCl (200 mL)、次いで5 M HCl (20 mL) で処理する。tert-ブチルジメチルエーテル (250 mL) で溶液を洗浄し、5 M NaOH (50 mL) で処理して塩基性にする。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL 次いで100 mL) で混合物を抽出する。乾燥させ、有機溶液を濾過し、濃縮して無色液体の標記化合物 (20.3 g, 92%) を得る。

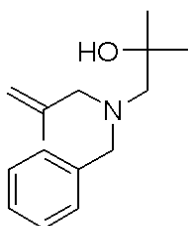
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.2 - 7.4 (5H, m), 4.84 (1H, s), 4.79 (1H, s), 3.63 (2H, s), 3.03 (2H, s), 1.69 (3H, s)

【0303】

調製144

1 - [ベンジル - (2 - メチル - アリル) - アミノ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【化183】



臭化リチウム (955 mg, 11.0 mmol) をイソブチレンオキシド (6.20 mL, 68.8 mmol) 及びベンジル - (2 - メチル - アリル) - アミン (9.51 g, 59.0 mmol) の混合物に加える。混合物を室温で3.5時間攪拌し、エポキシド (

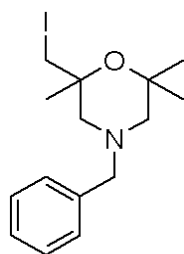
1.5 mL, 16.6 mmol) で更に処理し、60 で1.7時間加熱する。混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) で希釈し、水 (200 mL) で洗浄する。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮する。80 で残渣を真空乾燥させて無色油状の標記化合物 (13.5 g, 98%) を得る。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.2 - 7.4 (5H, m), 4.90 (1H, s), 4.83 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.59 (2H, s), 2.98 (2H, s), 2.27 (2H, s), 1.71 (3H, s), 1.05 (6H, s)

【0304】

調製145

4 - ベンジル - 2 - ヨードメチル - 2, 6, 6 - トリメチル - モルホリン

【化184】



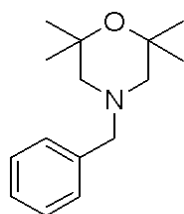
固体の I 2 (21.1 g, 83.1 mmol) を tert - ブチルジメチルエーテル (250 mL) 及び 1M  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) の 1 - [ベンジル - (2 - メチル - アリル) - アミノ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール (17.6 g, 75.4 mmol) の二相混合物に加える。18時間攪拌し、次いで 1M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100 mL) を加える。混合物を tert - ブチルジメチルエーテル (200 mL) で更に希釈し、有機溶液を分離する。1M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100 mL) 及び 1M  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) の混合物で有機溶液を洗浄する。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮する。60 で残渣を真空乾燥させて金色油状の標記化合物 (25.2 g, 93%) を得る。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.2 - 7.4 (5H, m), 3.49 (1H, d), 3.47 (2H, s), 3.41 (1H, s), 2.49 (1H, d), 2.23 (1H, s), 2.20 (1H, s), 2.10 (1H, d), 1.24 (3H, s), 1.22 (3H, s)

【0305】

調製146

4 - ベンジル - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - モルホリン

【化185】



固体の  $\text{NaBH}_4$  (776 mg, 20.5 mmol) を  $\text{DMSO}$  (20 mL) 中の 4 - ベンジル - 2 - ヨードメチル - 2, 6, 6 - トリメチル - モルホリン (6.22 g, 17.3 mmol) の溶液に加え、次いで 100 で混合物を加熱する。2時間後、 $\text{DMSO}$  (10 mL) を更に加える。更に 1.25時間後、過剰量の  $\text{NaBH}_4$  (120 mg, 3.17 mmol) を加える。1.25 h (全反応時間 = 4.5 h) 後に、熱源から外す。5M  $\text{HCl}$  (20 mL) で過剰量の  $\text{NaBH}_4$  をクエンチする。15分後、5M  $\text{NaOH}$  (20 mL) 及び 1M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 mL) を加え、次いで混合物を一晩攪拌する。混合物を tert - ブチルメチルエーテル (250 mL) 及び水 (100 mL)

10

20

30

40

50

で更に希釈する。有機溶液を分離し、水(4 × 100 mL)で更に洗浄する。乾燥し、濾過し、有機溶液を濃縮する。溶離液として、ペンタン中50%~100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配を用い、フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製する。60 で一時的に得られた生成物を真空乾燥させて無色液体の標記化合物(2.43 g, 60%)を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.2 - 7.4 (5H, m), 3.45 (2H, s), 2.12 (4H, s), 1.15 (12H, s)

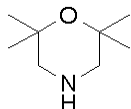
【0306】

調製147

2, 2, 6, 6 - テトラメチルモルホリン

10

【化186】



EtOH(650 mL)に4 - ベンジル - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルモルホリン (Bennett, G.B.; Houlihan, W.J.; Mason, R.B.; Engstrom, R.G. J. Med. Chem. 1976, 19, 709 - 714) (11.0 g, 47.1 mmol)を溶解し、3% Pd/C (8.61 g)を加える。水素(60 psi)下において、混合物を40 で24時間攪拌する。Pd触媒を除去し、混合物を濾過し、濾液をエーテル中の2M HClで処理し、次いで濃縮する。80 で残渣を真空乾燥させて白色固体の標記化合物(6.79 g)を得る。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 9.8 (2H, br s), 2.88 (4H, s), 1.25 (12H, s)

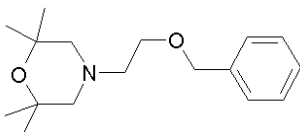
20

【0307】

調製148

4 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - モルホリン

【化187】



30

ジクロロエタン(10 mL)に2, 2, 6, 6 - テトラメチル - モルホリン(500 mg, 2.79 mmol)の500 mg(2.79 mmol)を溶解する。ベンジルオキシ - アセトアルデヒド(470 μl, 3.35 mmol)を加え、室温で20分攪拌する。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(770 mg, 3.63 mmol)を加え、室温で20時間攪拌し続ける。反応混合物を100 mLの1N NaOH(100 mL)に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 × 100 mL)で抽出する。混合有機層をブライン(100 mL)で洗浄する。溶離液として0%~10%(MeOH中2N NH<sub>3</sub>)/CHCl<sub>3</sub>の勾配を用い、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、490 mg(63%)の所望の生成物を得る。MS (ES+) 278.3 (M+1)<sup>+</sup>

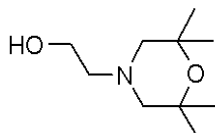
40

【0308】

調製149

2 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - モルホリン - 4 - イル) - エタノール

【化188】



50

4 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - モルホリン (490 mg, 1.77 mmol)、MeOH (40 mL) を溶解する。10% Pd/C (100 mg) のスラリーが入った圧力容器に MeOH (20 mL) を加える。45 psi 水素ガスで加圧する。MS で反応物を監視する。48 時間後、10% Pd/C (100 mg) を更に加え、45 psi 水素に再加圧する。更なる3日を攪拌する。Celite (登録商標) で反応混合物を濾過し、MeOH で溶離する。濃縮して定量的収率の所望の生成物を得る。MS (ES+) 188.3 (M+1)<sup>+</sup>

## 【0309】

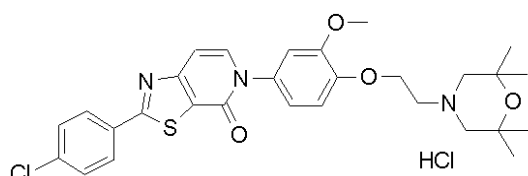
## 実施例 65

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - {3 - メトキシ - 4 - [2 - (2, 2, 6, 6 -

10

テトラメチル - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル} - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン塩酸塩

## 【化189】



2 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - モルホリン - 4 - イル) - エタノール (100 mg, 0.53 mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) を溶解する。トリエチルアミン (96 μL, 0.69 mmol) を加え、次いで 0 に反応物を冷却する。メタンシルホニルクロリド (53 μL, 0.69 mmol) を加え、2 時間攪拌する。メタンシルホニルクロリド (53 μL, 0.69 mmol) を加え、1 時間攪拌する。メタンシルホニルクロリド (53 μL, 0.69 mmol) 及びトリエチルアミン (96 μL, 0.69 mmol) を更に加える。フリーザ (-4 ) 中で一晩貯蔵する。反応混合物を 1N NaOH (100 mL) に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 mL) で抽出する。混合有機物をブライン (100 mL) で洗浄する。有機部分を濃縮し、粗メシル酸塩を得て 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (2 mL) に溶解する。この溶液を 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 5H - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 4 - オン (204 mg, 0.53 mmol) のスラリー及び 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (6 mL) 中の NaH (21 mg, 0.53 mmol) に室温で加える。室温で 2 時間攪拌し、80 で 48 時間加熱する。室温まで放冷し、1N NaOH (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 200 mL) で抽出する。溶離液として 0% ~ 10% (MeOH 中 2N NH<sub>3</sub>) / CHCl<sub>3</sub> の勾配を用い、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、生成物及び回収フェノールの混合物を得る。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) に溶解し、1N NaOH (5 × 100 mL) で抽出する。濃縮し、遊離アミンの純生成物を得る。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) に溶解して、ジオキサン (200 μL) に 4M HCl を加える。濃縮して塩酸塩の生成物を得る。MS (ES+) 554.3 (M+1)<sup>+</sup>,

20

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.11 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.52 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 - 3.54 (m, 4H), 2.95 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.16 (s, 6H)

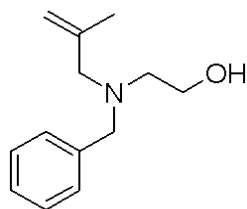
40

## 【0310】

## 調製 150

2 - [ベンジル - (2 - メチル - アリル) - アミノ] - エタノール

## 【化190】



メタリルクロライド (68.8 g, 0.760 mol, Aldrich) を水 (600 mL) 中の N - ベンジルエタノールアミン (100 g, 0.663 mol) 及び炭酸カリウム (139 g, 1.00 mol) の混合物に加える。混合物を 62 で 23 時間加熱し、分液漏斗へ移す。tert - ブチルジメチルエーテル (500 mL) で生成物を抽出する。乾燥させ、濾過し、有機溶液を濃縮して無色液体の標記化合物 (131 g, 96%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz) 7.20 - 7.33 (5H, m), 4.92 (1H, br s), 4.83 (1H, br s), 4.35 (1H, t), 3.53 (2H, s), 3.44 - 3.50 (2H, m), 2.94 (1H, s), 2.42 (2H, t), 1.69 (1H, s)

10

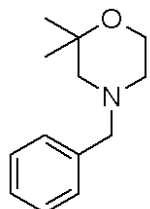
## 【0311】

調製 151

4 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - モルホリン

20

## 【化191】



2 - [ ベンジル - ( 2 - メチル - アリル ) - アミノ ] - エタノール ( 13.0 g, 63.2 mmol ) を水 ( 45 mL ) 及び THF ( 45 mL ) 中の酢酸水銀 ( II ) ( 20.7 g, 65.0 mmol ) のスラリーに加える。3 時間後、混合物を、NaOH ( 25 mL, 2.5 M 水溶液, 125 mmol )、次いで NaBH<sub>4</sub> ( 2.72 g, 71.9 mmol ) で処理する。19 時間後、金属水銀から混合物をデカントし、ジメチルエーテル ( 250 mL ) を tert - ブチルの入った分液漏斗に加える。有機溶液を分離し、水 ( 250 mL ) で洗浄し、シリカプラグで濾過し、濃縮する。溶離液として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 5% ~ 10% tert - ブチルメチルエーテルの勾配を用い、フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製する。生成物を含む画分を収集して濃縮し、ヘキサン ( 100 mL ) に残渣を溶解する。Celite ( 登録商標 ) で濾過し、金属水銀を除去し、次いで濾液を濃縮して無色液体の標記化合物 ( 7.01 g, 54% ) を得る。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz ) 7.20 - 7.40 ( 5H, m ), 3.60 ( 2H, m ), 3.42 ( 2H, s ), 2.29 ( 2H, m ), 2.10 ( 2H, s ), 1.14 ( 6H, s )

30

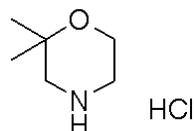
40

## 【0312】

調製 152

2, 2 - ジメチルモルホリン塩酸塩

## 【化192】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 50 mL ) に 4 - ベンジル - 2, 2 - ジメチル - モルホリン ( 5.67

50

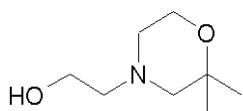
g, 27.6 mmol) を溶解し、室温で攪拌しながら、1-クロロエチルクロロホルメート(4.60 mL, 42.2 mmol) を加える。4時間後、溶液を濃縮し、残渣を MeOH (60 mL) で処理する。60 で混合物を2時間加熱し、次いで再濃縮する。水(125 mL) に残渣を溶解し、tert-ブチルジメチルエーテル(125 mL) で洗浄する。水層を濃縮し、80 で得られた残渣を真空乾燥させて白色固体の標記化合物(3.91 g, 93%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 9.52 (2H, br s), 3.75 (2H, m), 2.89-2.96 (4H, m), 1.25 (6H, s)

【0313】

調製153

2-(2,2-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エタノール

【化193】



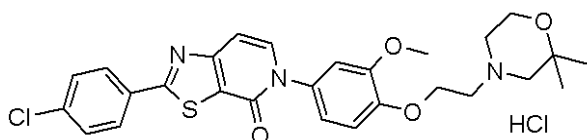
1,2-ジクロロエタン(3 mL) に2,2-ジメチルモルホリン(151 mg, 1.0 mmol) を溶解し、グリコールアルデヒド(60 mg, 1.0 mmol) を加える。室温で30分間攪拌し、次いでNNaBH(OAc)<sub>3</sub> (233 mg, 1.1 mmol) を加える。3時間攪拌し、30 mLの1N NaOHを加えてクエンチする。分液漏斗に注ぎ、EtOAc(2×50 mL) で抽出する。混合有機層をブライン(50 mL) で洗浄する。更に精製を行わない粗アルコールを用いた。MS (ES+) 160.2 (M+1)<sup>+</sup>

【0314】

実施例66

2-(4-クロロ-フェニル)-5-{4-[2-(2,2-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-3-メトキシ-フェニル}-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン

【化194】



4.5 mLのTHF(4.5 mL) に2-(2,2-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エタノール(88 mg, 0.55 mmol) を溶解する。2-(4-クロロ-フェニル)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-5H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-オン(211 mg, 0.55 mmol) を加える。トリフェニルホスフィン(217 mg, 0.83 mmol)、次いで161 μL(0.83 mmol) のジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)を加えてスラリーを生じさせる。次いで、反応物は溶液になる。80 で反応物を16時間加熱する。1N NaOH(200 mL) に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×150 mL) で抽出する。溶離液として0%~10%(MeOH中2N NH<sub>3</sub>)/CHCl<sub>3</sub>の勾配を用い、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、生成物及び出発フェノールの混合物を得る。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL) に溶解し、すべてのフェノールが有機層から除去されるまで5N NaOH(5×100 mL) で抽出する。有機層をブライン(100 mL) で洗浄し、濃縮する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL) に残渣を溶解し、ジオキサン(100 μL)中の4M HClで処理する。溶液が濁るまで、ジエチルエーテルを加える。室温で1.5時間静置し、得られた沈殿物を濾過して所望の18 mg(6%)の生成物を得る。MS (ES+) 526.0 (M+1)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>OD): 8.11

10

20

30

40

50

( d , J = 8 . 5 H z , 2 H ) , 7 . 6 6 ( d , J = 7 . 3 H z ,  
1 H ) , 7 . 5 6 ( d , J = 8 . 5 H z , 2 H ) , 7 . 1 9 ( d ,  
J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 1 7 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H  
) , 7 . 0 9 ( d , J = 7 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d d , J  
= 8 . 5 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 5 1 - 4 . 4 3 ( m , 2 H ) ,  
4 . 0 7 - 4 . 0 0 ( m , 2 H ) , 3 . 9 3 - 3 . 9 0 ( m , 1 H ) , 3 .  
8 9 ( s , 3 H ) , 3 . 7 0 - 3 . 5 6 ( m , 4 H ) , 3 . 2 6 - 3 . 1 9  
( m , 1 H ) , 3 . 0 7 ( d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H ) , 1 . 4  
4 ( s , 3 H ) , 1 . 3 0 ( s , 3 H )

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)		A 6 1 P 5/00
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545
		A 6 1 K 31/444

(74)代理人 100076521

弁理士 坪井 有四郎

(72)発明者 アルバート・クゾビ・アメガジー

アメリカ合衆国 9 3 0 2 1 カリフォルニア州ムーアパーク、ウエストコット・コート 1 3 1 9 8 番

(72)発明者 ジェームズ・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 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 エリック・ジェームズ・ヘンブル

アメリカ合衆国 4 6 2 0 2 インディアナ州インディアナポリス、ノース・ニュージャージー・ストリート 1 3 3 2 番

(72)発明者 ジェームズ・クレイグ・ループル

アメリカ合衆国 4 6 1 4 3 インディアナ州グリーンウッド、トールウッド・レイン 3 5 9 5 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

(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

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 6 1 7 3 ( W O , A 2 )

国際公開第 2 0 0 3 / 0 3 3 4 8 0 ( W O , A 1 )

特開 2 0 0 2 - 3 7 1 0 5 9 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 2 8 4 8 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 4 4 2 1 ( W O , A 1 )

特開平 0 8 - 0 6 7 6 7 8 ( J P , A )

CARPENTER A J, Melanin-concentrating hormone receptor antagonists as potential antiobesity agents, EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, 英国, ASHLEY PUBLICATIONS, 2 0 0 2 年, Vol.12, No.11, p.1639-1646

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/437

A61K 31/496

A61K 31/5377

A61K 31/538

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)