

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5769326号
(P5769326)

(45) 発行日 平成27年8月26日 (2015. 8. 26)

(24) 登録日 平成27年7月3日 (2015. 7. 3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/60 (2006. 01)

C O 7 D 277/60 C S P

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

C O 7 D 513/04 3 4 3

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/12

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

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

請求項の数 13 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-534982 (P2013-534982)
 (86) (22) 出願日 平成23年10月17日 (2011. 10. 17)
 (65) 公表番号 特表2013-544797 (P2013-544797A)
 (43) 公表日 平成25年12月19日 (2013. 12. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/056505
 (87) 国際公開番号 W02012/054367
 (87) 国際公開日 平成24年4月26日 (2012. 4. 26)
 審査請求日 平成26年10月17日 (2014. 10. 17)
 (31) 優先権主張番号 61/394, 414
 (32) 優先日 平成22年10月19日 (2010. 10. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

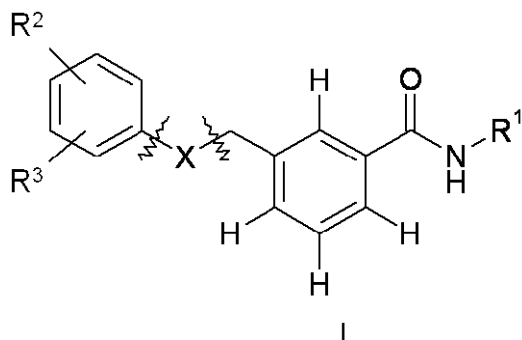
(54) 【発明の名称】 R h o キナーゼ阻害薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

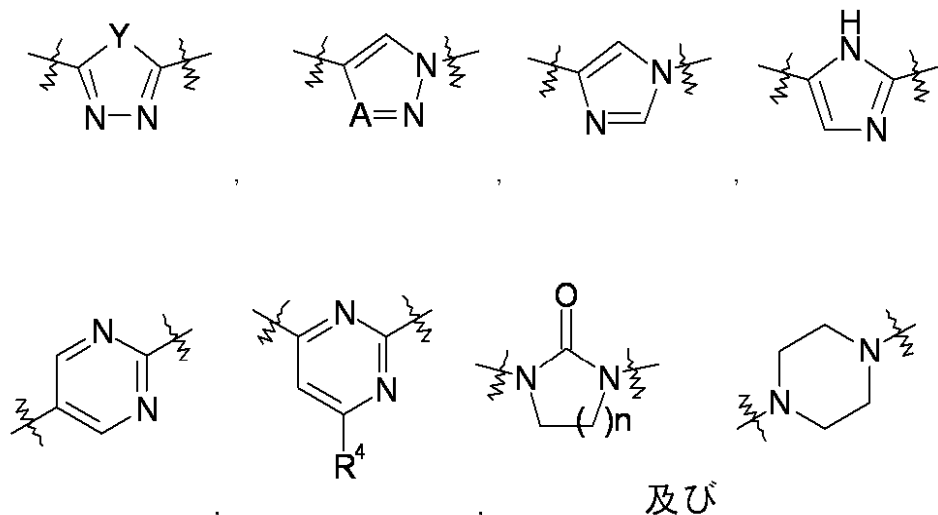
下記式 I

【化 1】



(式中：
 Xは下記

【化2】



10

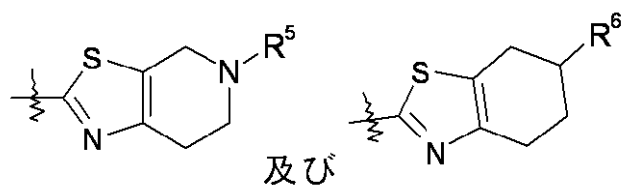
から成る群 X^a より選択され；

AはC又はNであり；

YはO又はSであり；

R^1 は下記

【化3】



20

から成る群 R^{1a} より選択され；

R^2 及び R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-CN$ から独立に選択され（但し、 R^2 と R^3 が両方Hではない）；

R^4 はH又は $-CH_3$ であり；

R^5 は C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、2,3-ジヒドロインドリル及びピロリジニルから選択されるヘテロシクリル基、並びに
 $-N(R^7)(R^8)$

から選択され

（ここで、前記ヘテロシクリル基は、ハロゲン、オキソ、 C_{1-3} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される1～3個の基で置換されていてもよい）；

R^7 及び R^8 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及び CO_2C_{1-4} アルキルから独立に選択され（ここで、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルは任意に $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CN$ で置換されていてもよい）；かつ

nは1又は2である）

の化合物

又はその塩。

【請求項2】

R^2 は3-CN及び4-CNから選択され；

R^3 はHであり；かつ

R^5 は $-CH_3$ である、請求項1に記載の化合物

又はその塩。

【請求項3】

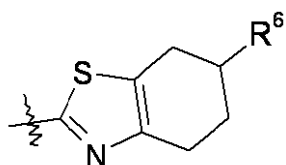
R^1 は

30

40

50

【化 4】



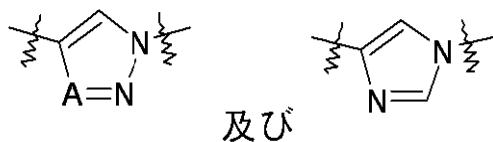
である、請求項1に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 4】

Xは下記

10

【化 5】



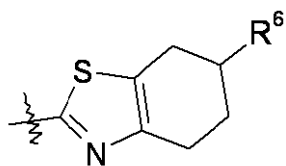
から成る群X^bより選択される、請求項1に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 5】

R¹は

20

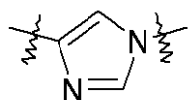
【化 6】



であり；かつ

Xは

【化 7】



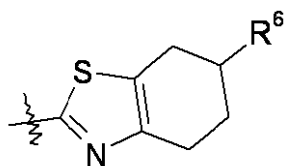
30

である、請求項2に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 6】

R¹は

【化 8】

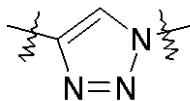


40

であり；かつ

Xは

【化 9】



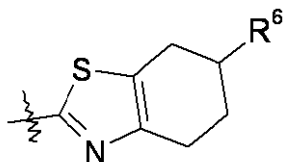
である、請求項2に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 7】

R¹は

10

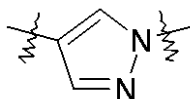
【化 1 0】



であり；かつ

Xは

【化 1 1】



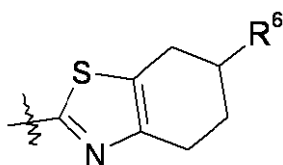
20

である、請求項2に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 8】

R¹は

【化 1 2】

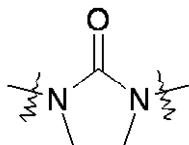


30

であり；かつ

Xは

【化 1 3】



40

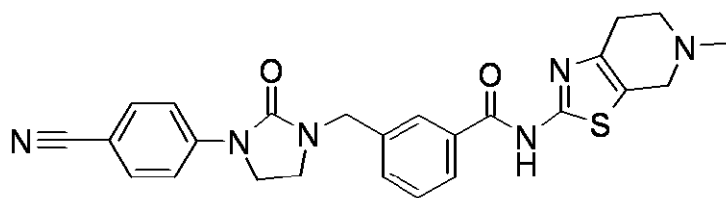
である、請求項2に記載の化合物
又はその塩。

【請求項 9】

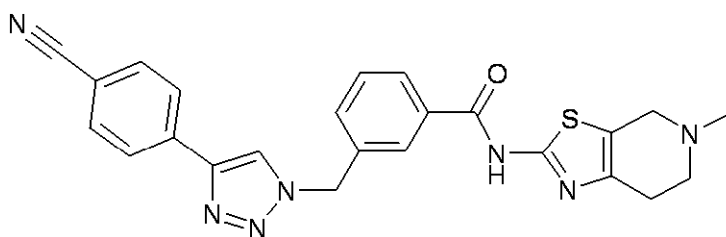
下記化合物

【化 1 4】

1

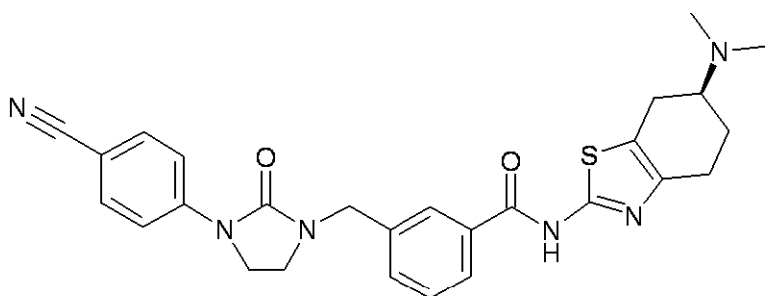


2



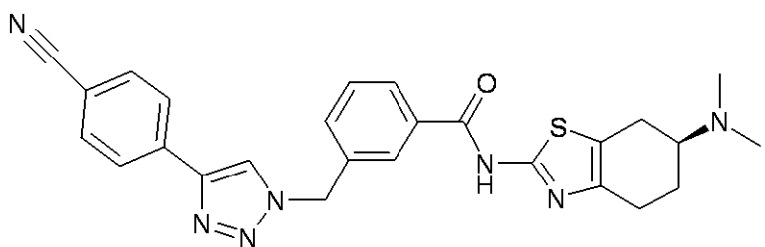
10

3

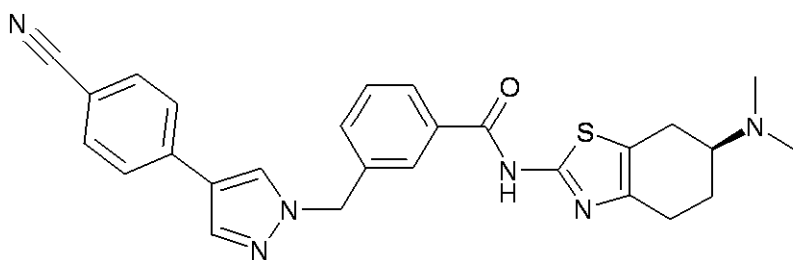


20

4

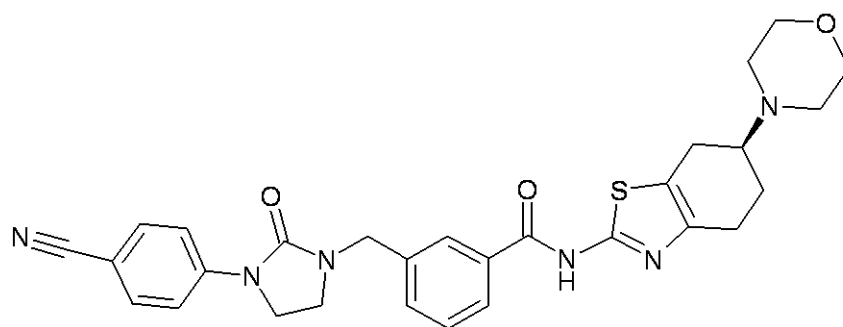


5

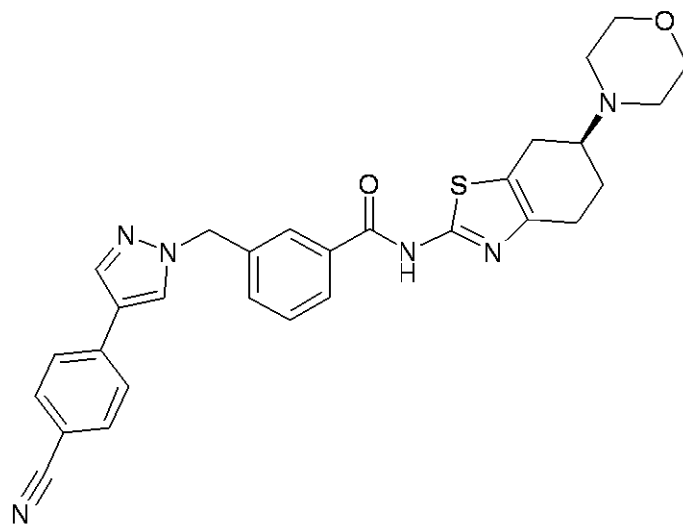


30

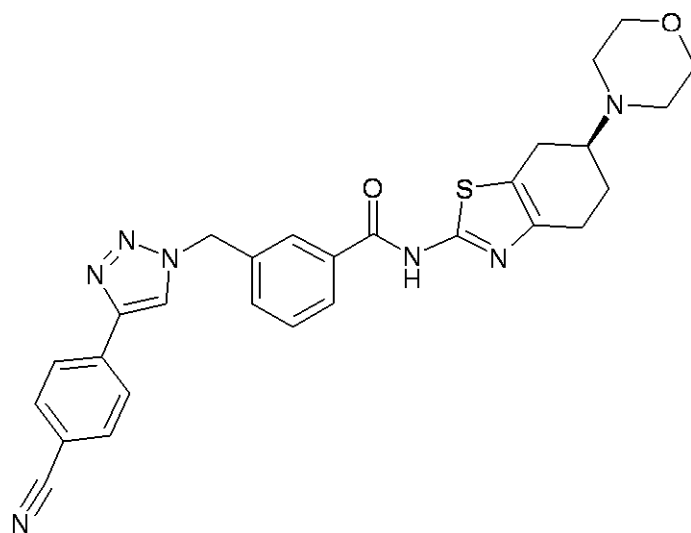
6



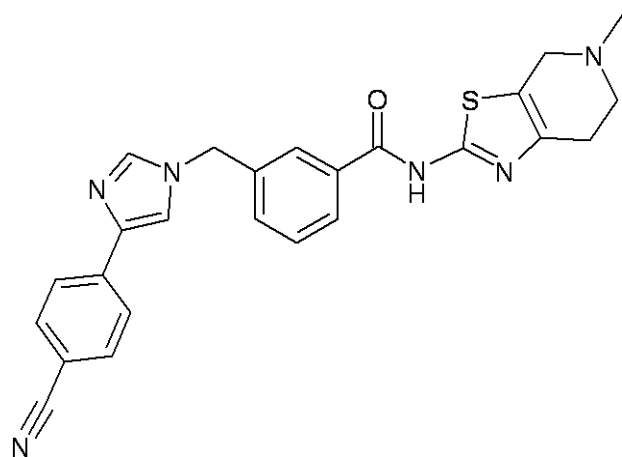
7



8

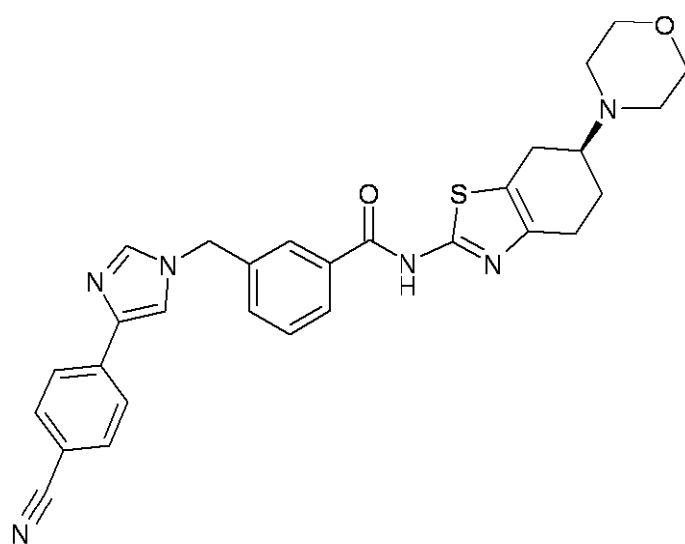


9



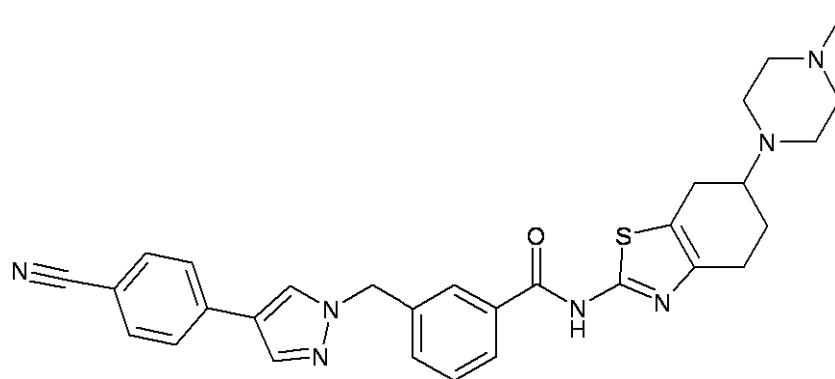
10

10



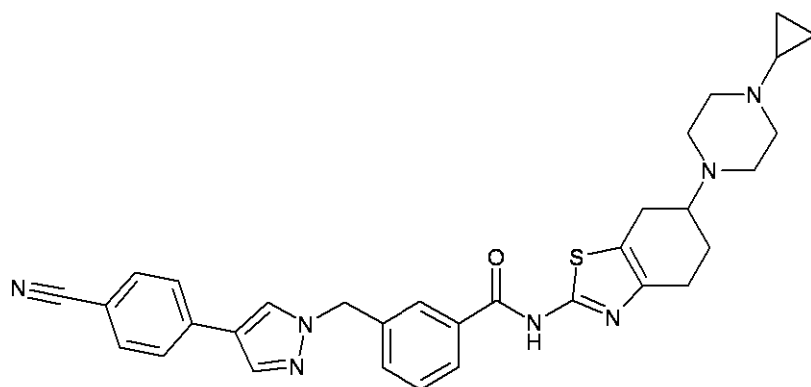
20

11



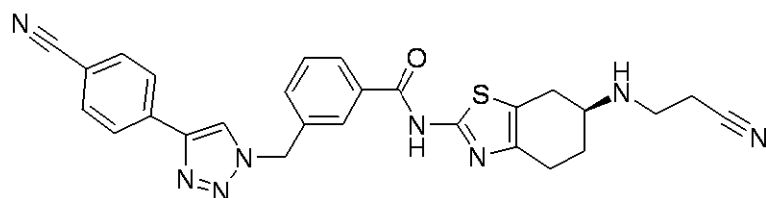
30

12

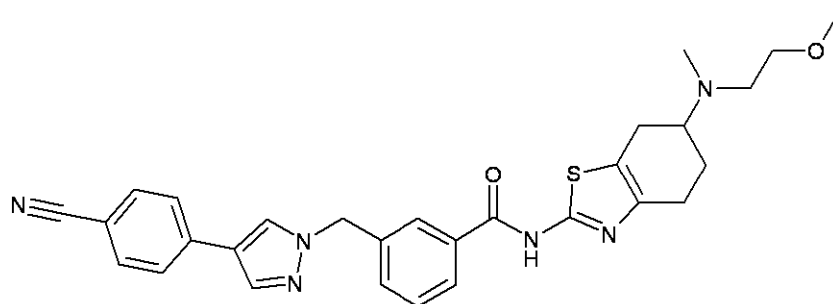


10

13

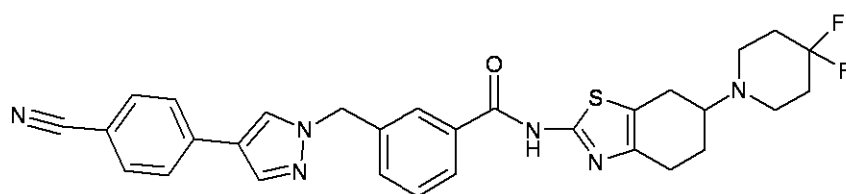


14



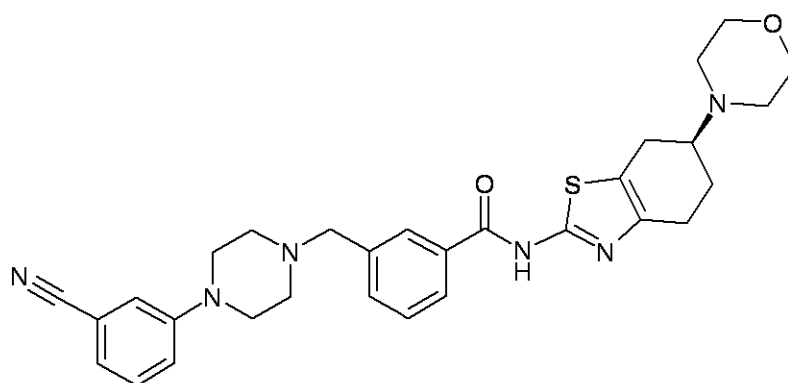
20

15



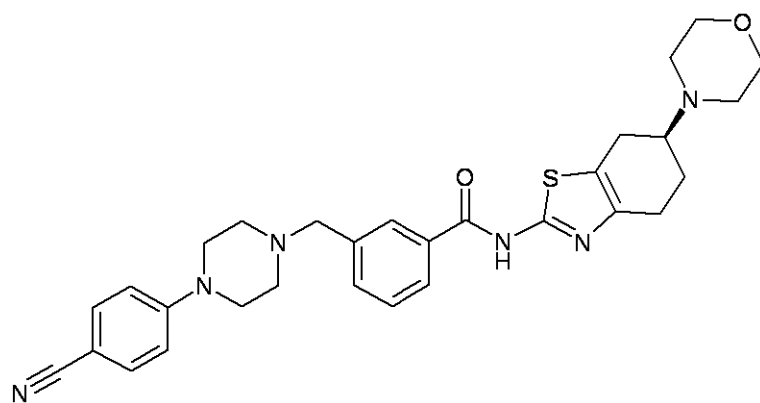
30

16



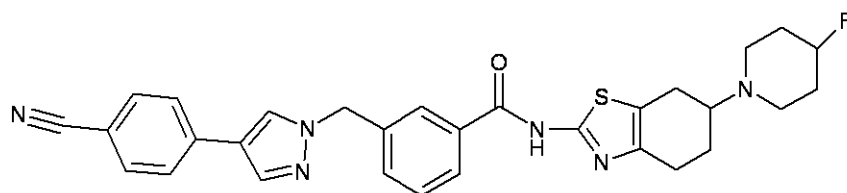
40

17

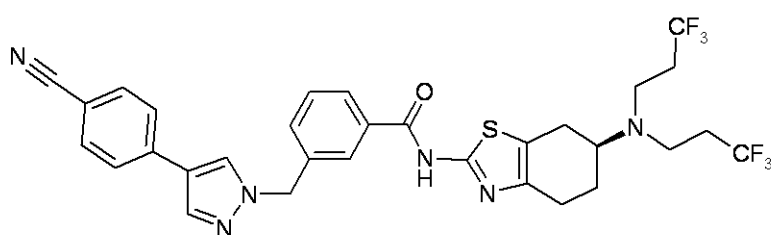


10

18

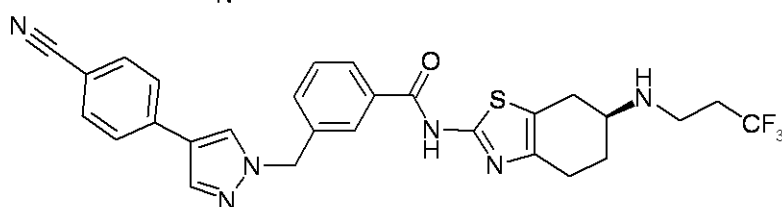


19

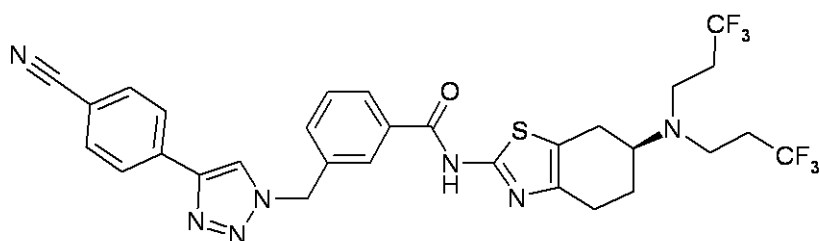


20

20

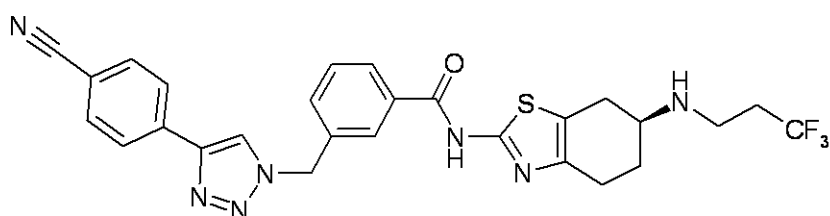


21



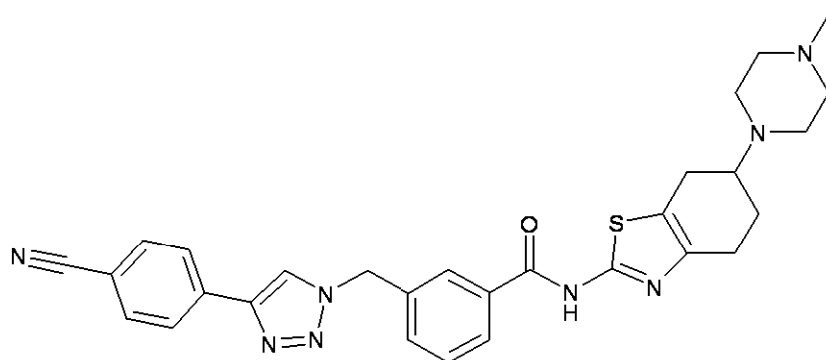
30

22

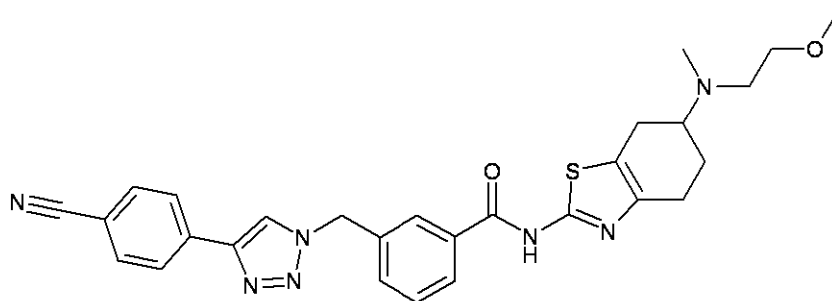


40

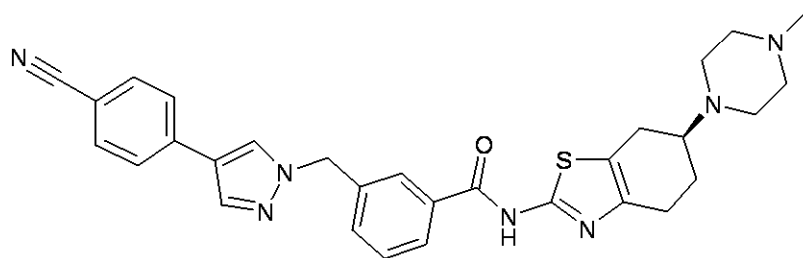
23



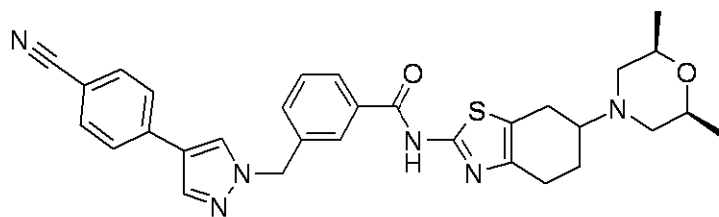
24



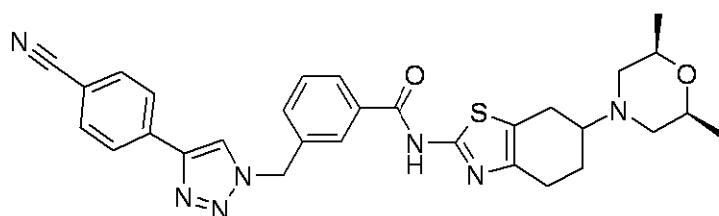
25



26



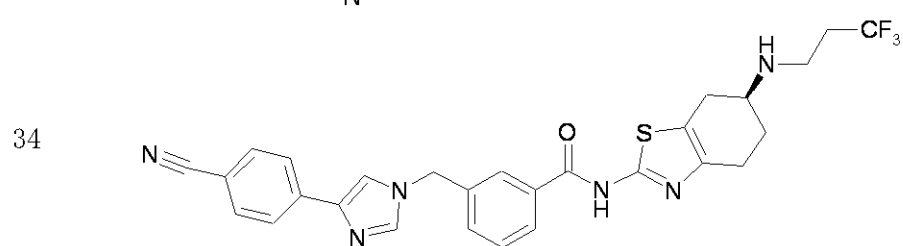
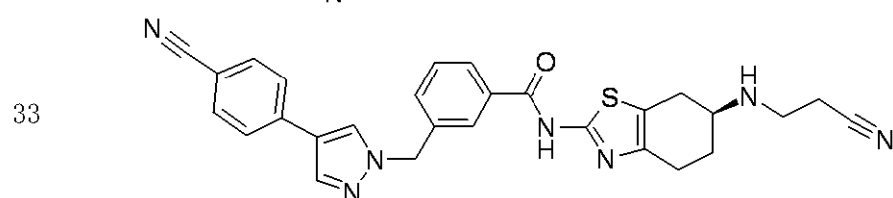
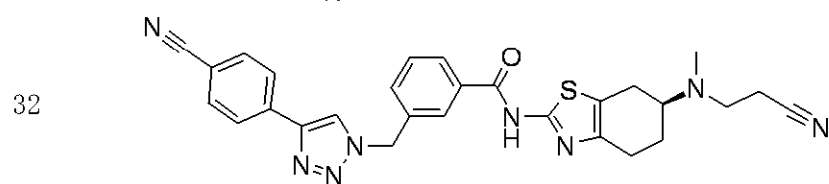
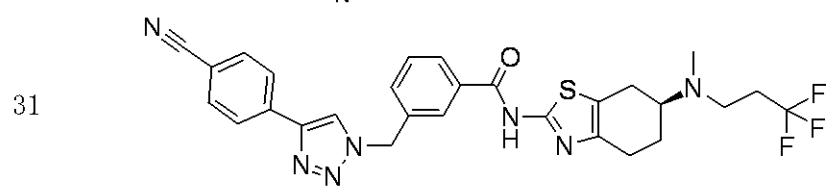
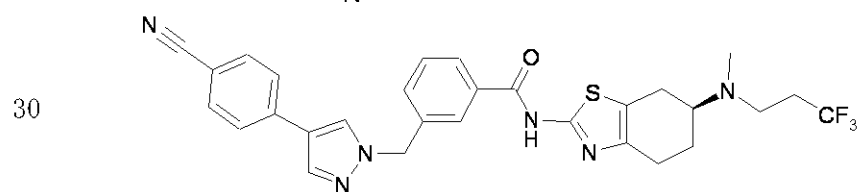
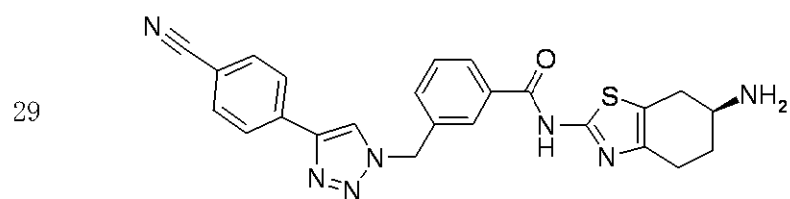
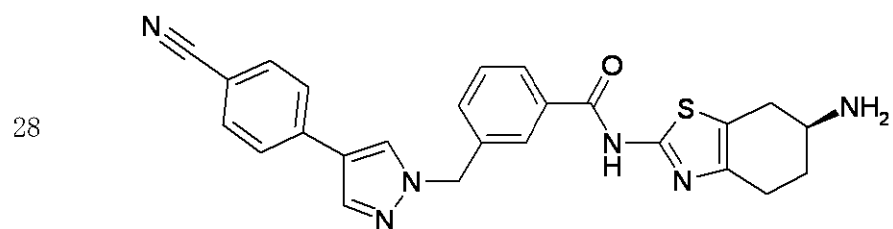
27



10

20

30

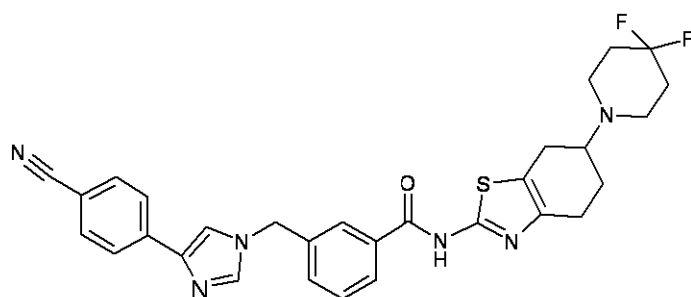


10

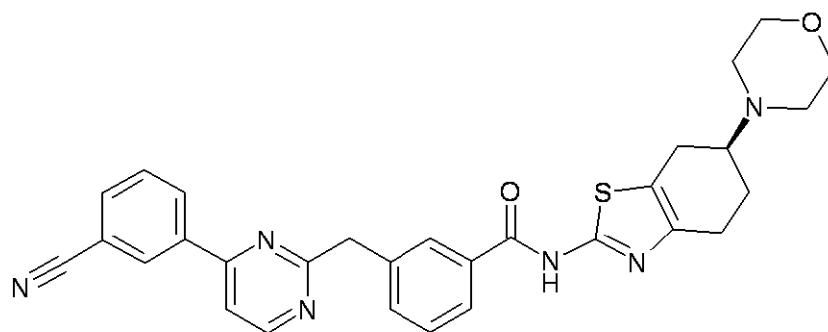
20

30

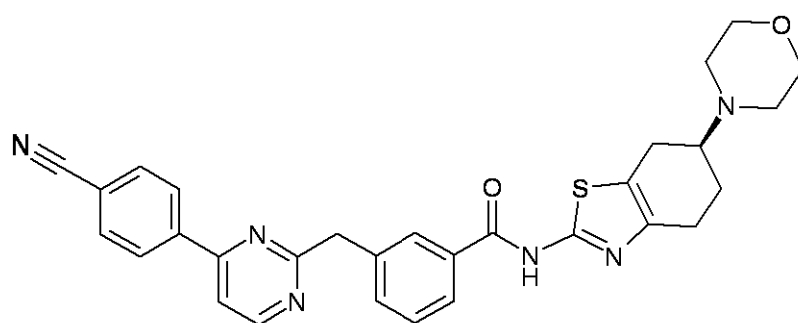
35



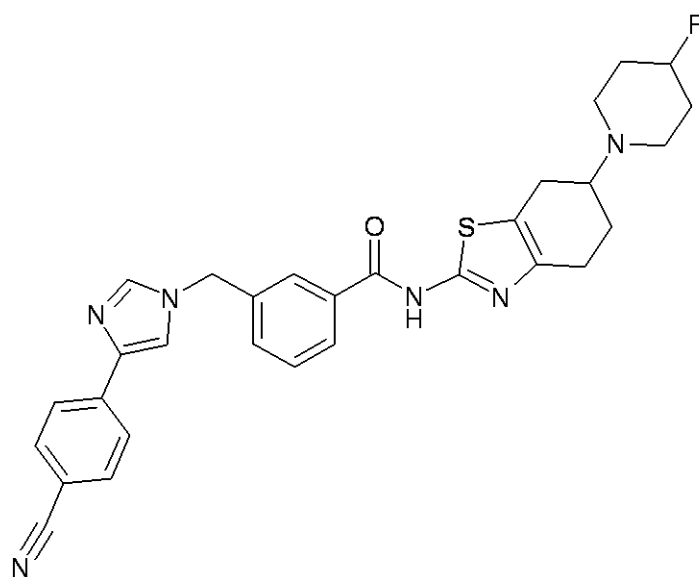
36



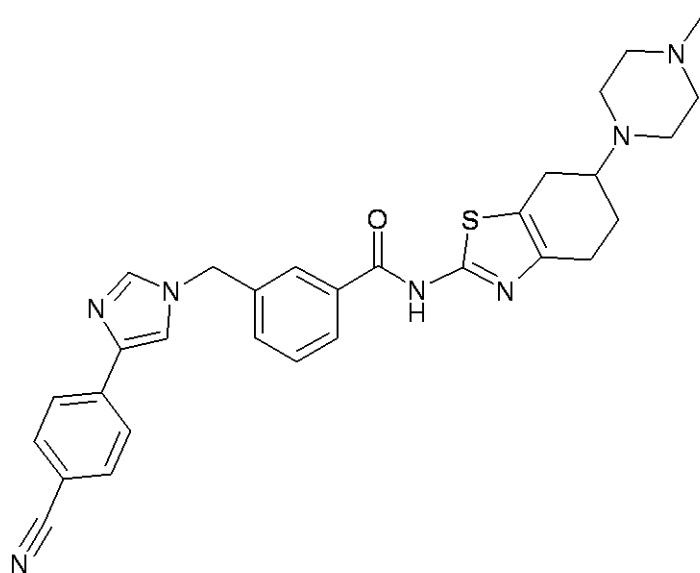
37



38

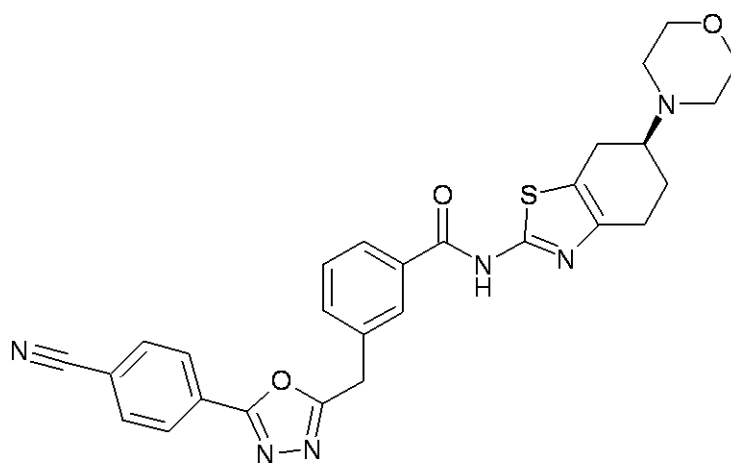


39



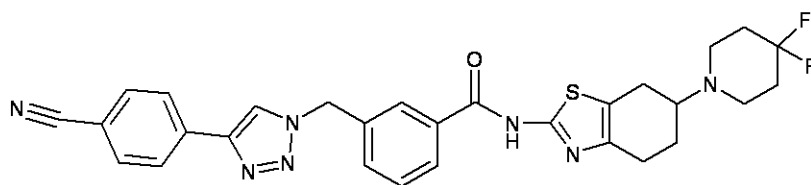
10

40



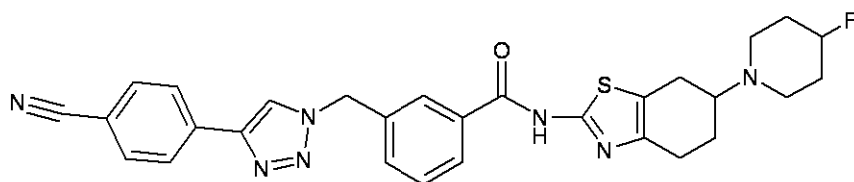
20

41



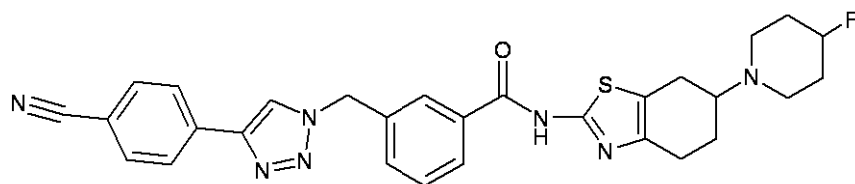
30

42

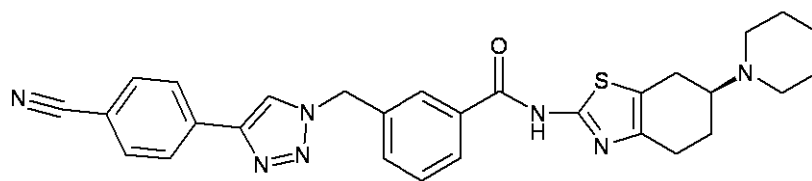


40

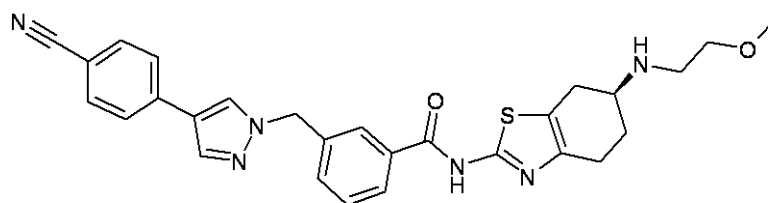
43



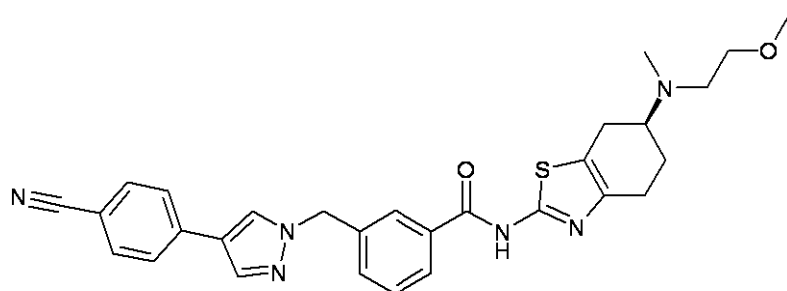
44



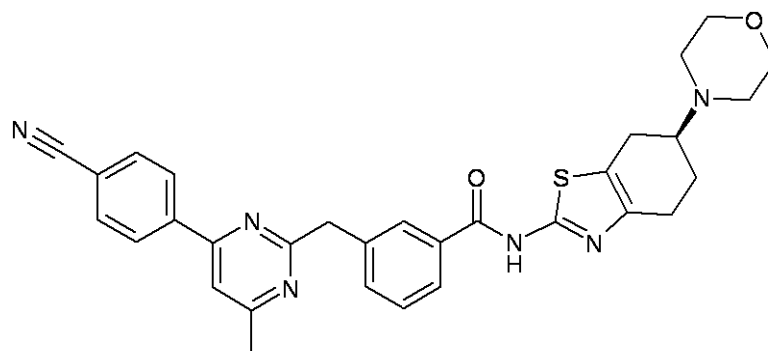
45



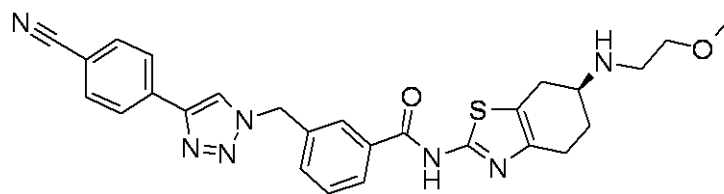
46



47



48



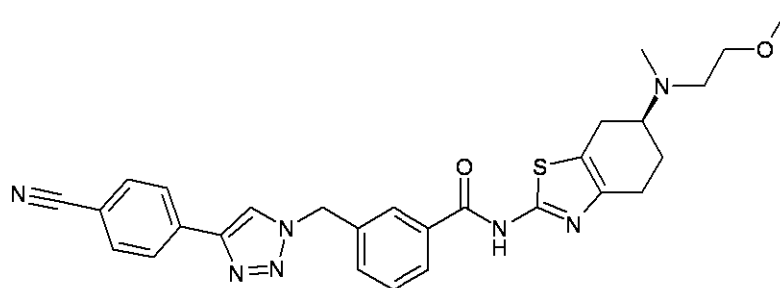
10

20

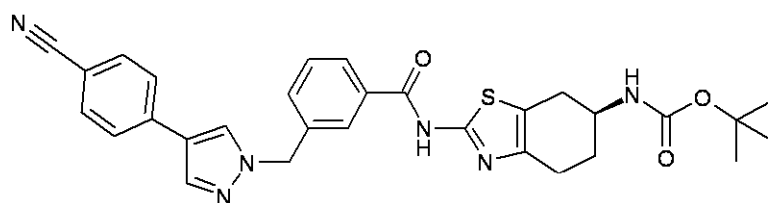
30

40

49

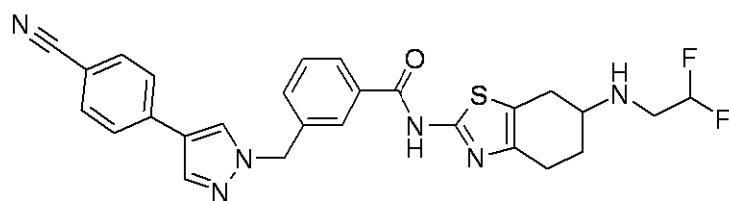


50

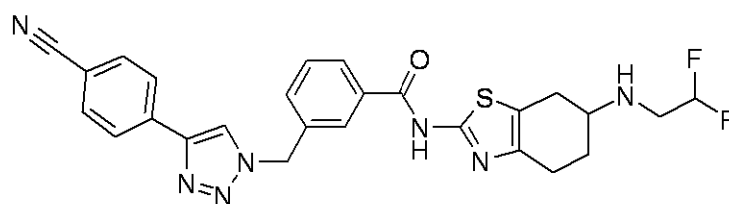


10

51

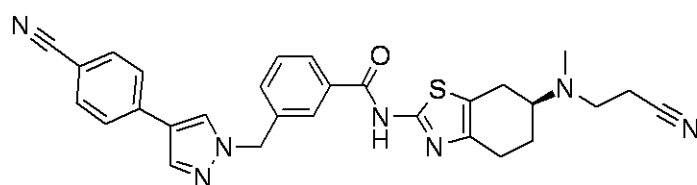


52

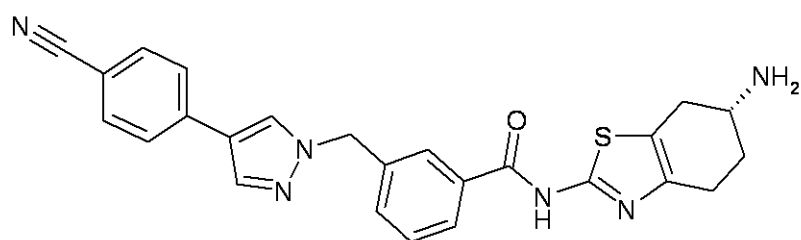


20

53

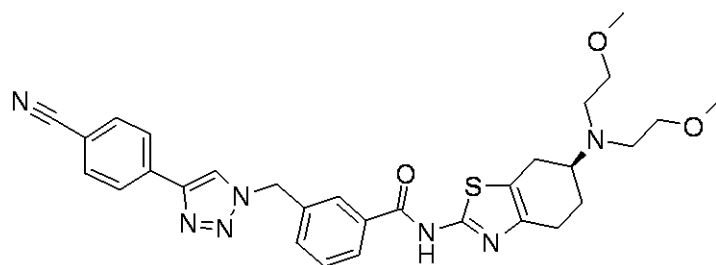


54

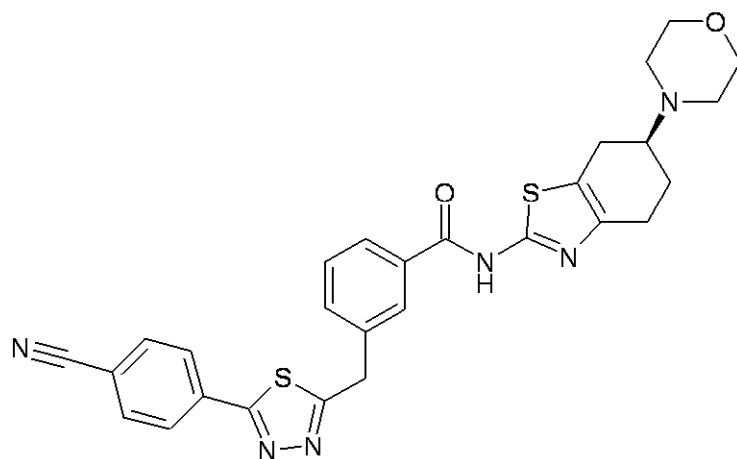


30

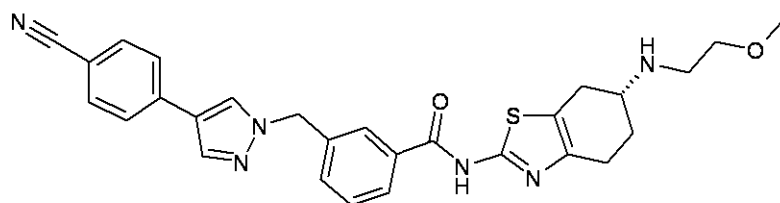
55



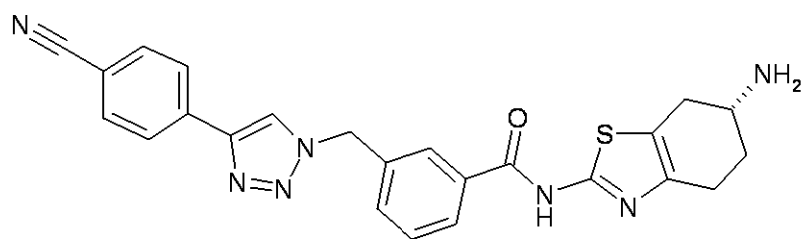
56



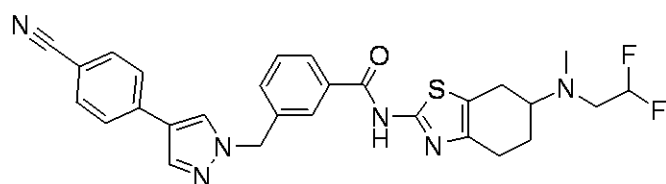
57



58



59

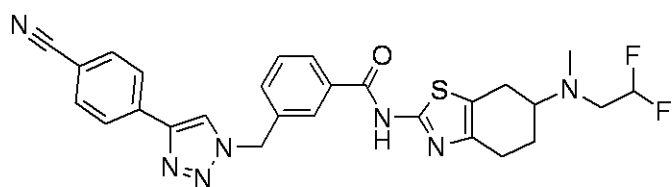


10

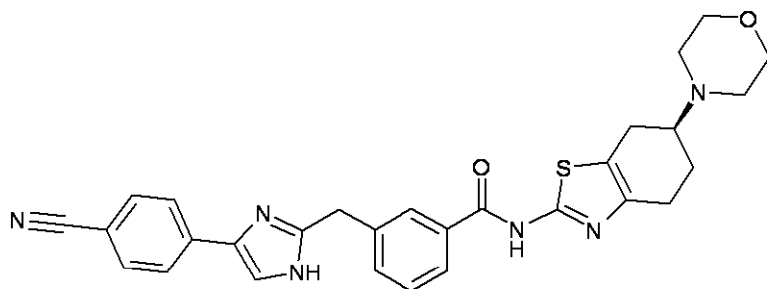
20

30

60

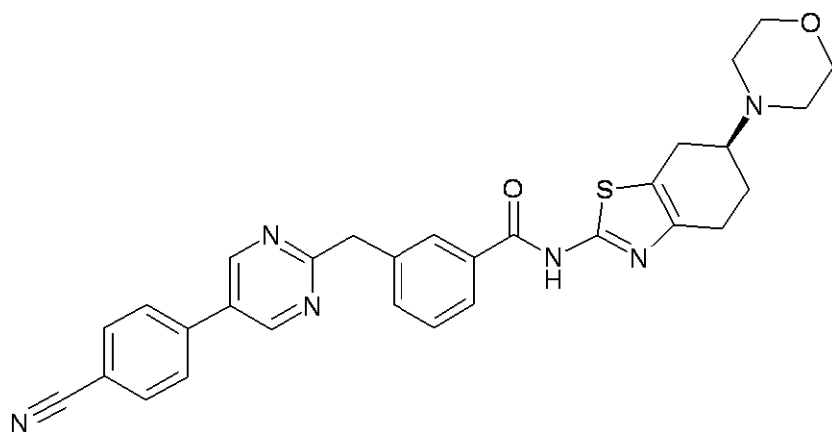


61



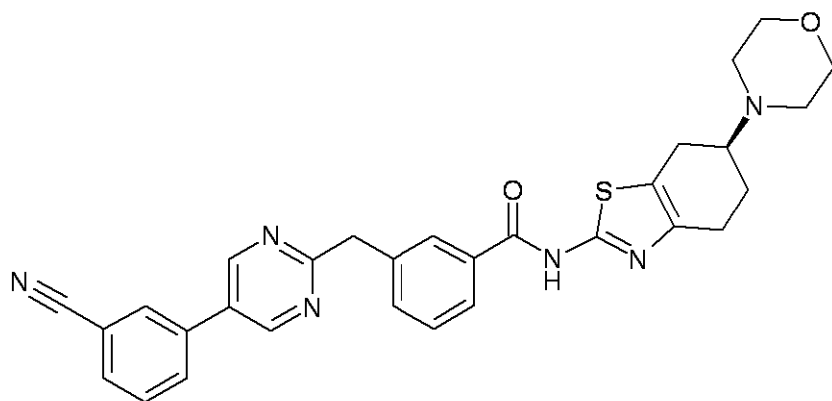
10

62



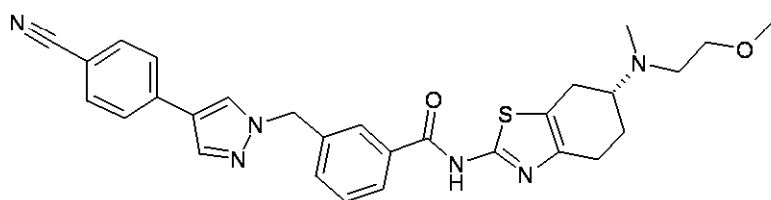
20

63

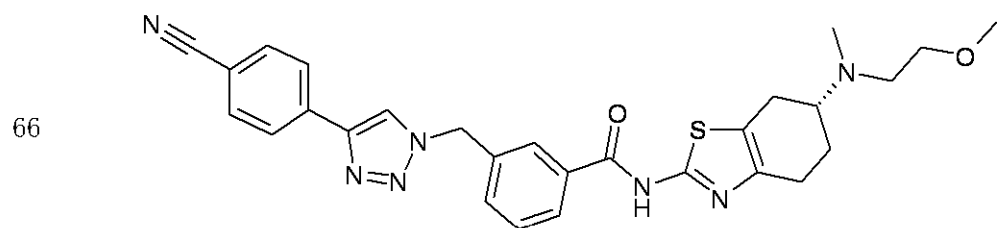
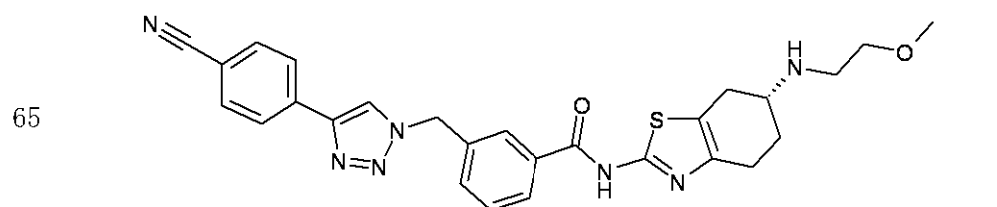


30

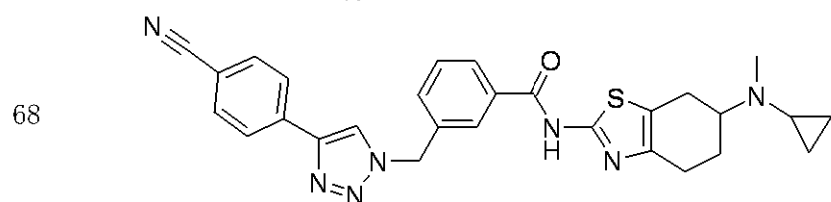
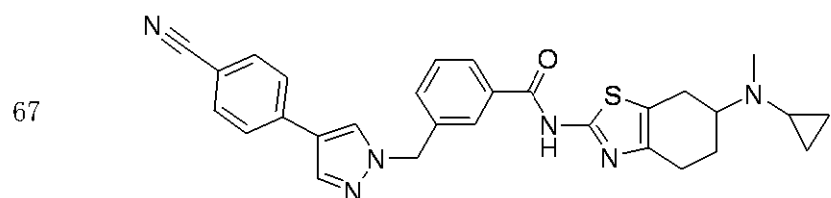
64



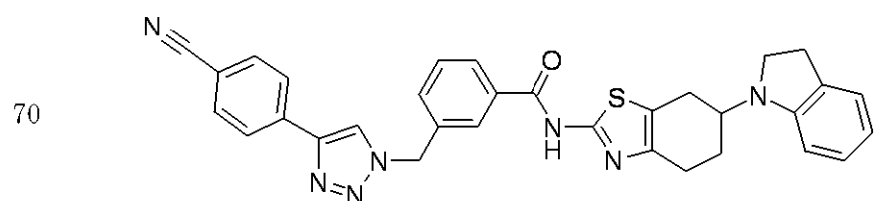
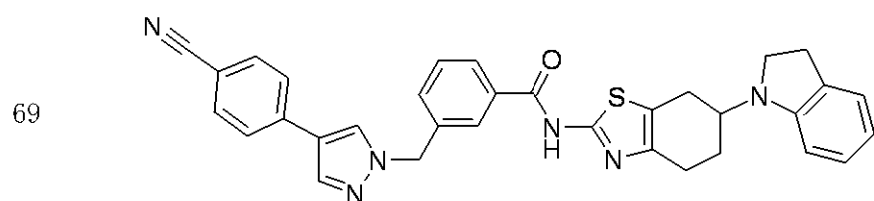
40



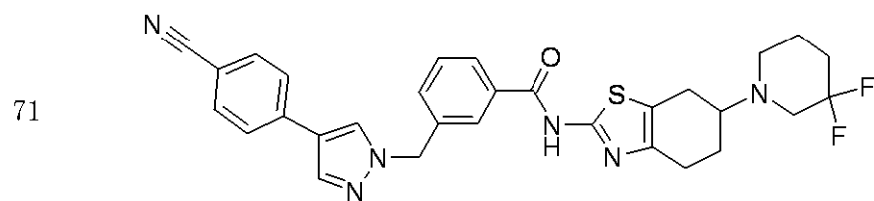
10



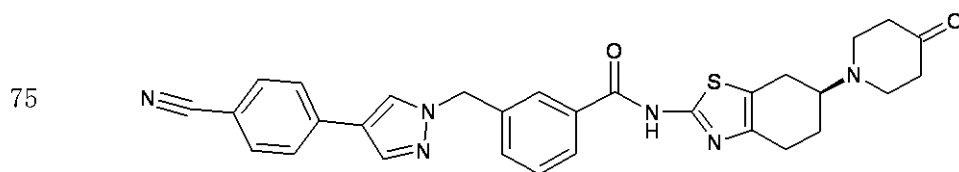
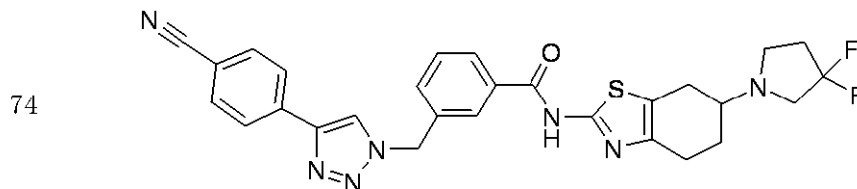
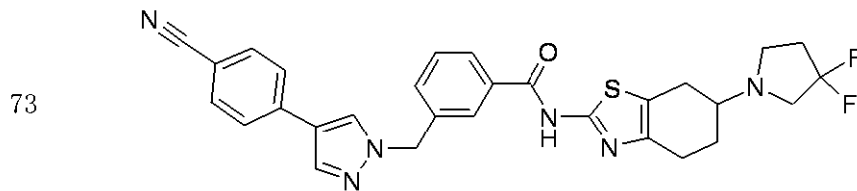
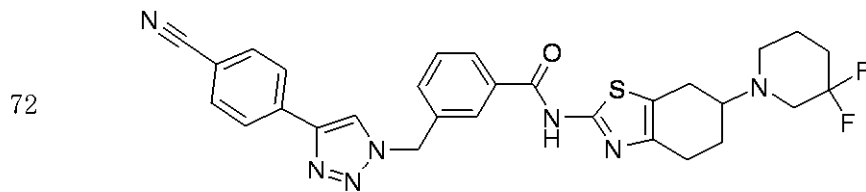
20



30



40



から成る群より選択される化合物
及びその医薬的に許容できる塩。

【請求項 1 0】

化合物番号1～8、10、11、13～15、18、20、22～33、36、40～46、48、49、51～53、55～59、64～68、71及び73から成る群より選択される、請求項9に記載の化合物及びその医薬的に許容できる塩。

【請求項 1 1】

請求項1に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

温血動物のRhoキナーゼ媒介障害の治療のための、請求項 1 1 の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記Rhoキナーゼ媒介障害が、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、脳卒中、心筋梗塞、心不全、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、冠血管攣縮、脳血管攣縮、虚血／再灌流障害、肺高血圧症、狭心症、勃起不全、腎疾患、臓器不全、喘息、緑内障、癌、アルツハイマー病、多発性硬化症、脊髄損傷、神経障害性疼痛、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、及び該障害の組合せである、請求項12に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、Rhoキナーゼの阻害薬として有用であり、ひいてはRhoキナーゼの活性を通じて媒介又は持続される種々の疾患及び障害、例えば心血管疾患、癌、神経疾患、腎疾患、気管支喘息、勃起不全、及び緑内障等の治療に有用な置換アミド誘導体に関する。本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、種々の疾患及び障害の治療におけるこれらの化合物の使用法、これらの化合物の調製方法及びこれらの製法で有用な中間体にも関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

Rhoキナーゼ(ROCK)は、セリン-スレオニンタンパク質キナーゼファミリーのメンバーで

10

20

30

40

50

ある。ROCKは2つのイソ型、ROCK1及びROCK2で存在する(T. Ishizaki et al., EMBO J., 1996, 15, 1885-1893)。ROCKは、RhoAのエフェクター分子、すなわち複数の細胞内シグナル伝達経路で重要な役割を果たす小GTP結合タンパク質(Gタンパク質)であると同定されている。ROCK及びRhoAは、組織を越えて普遍的に発現される。RhoA/ROCKシグナル伝達経路は、アクチン組織化、細胞接着、細胞遊走、及び細胞質分裂等のいくつかの細胞機能に関与する(K. Riento and A. J. Ridley, Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4, 446-56)。それは平滑筋収縮の調節にも直接関与する(A.P. Somlyo, Nature, 1997, 389, 908-911)。その受容体の活性化によって、RhoAが活性化され、次に、RhoAがROCKを活性化する。活性化されたROCKは、ミオシン軽鎖ホスファターゼのミオシン結合サブユニットをリン酸化し、これがホスファターゼの活性を阻害し、収縮をもたらす。脈管構造における平滑筋の収縮は血圧を高め、高血圧症を引き起こす。

10

【 0 0 0 3 】

文献には、RhoA/ROCKシグナル伝達経路はいくつかの血管作動性因子、例えばアンジオテンシンII(T. Yamakawa et al., Hypertension, 2000, 35, 313 -318)、ウロテンシンII(V. Sauzeau et al., Circ. Res., 2001, 88, 1102-1104)、エンドセリン-1(P. Tangkijvanich et al., Hepatology, 2001, 33, 74-80)、セロトニン(H. Shimokawa, Jpn. Circ. J., 2000, 64, 1-12)、ノルエピネフリン(M.C. Martinez, et al., Am. J. Physiol., 2000, 279, H1228-H1238)及び血小板由来増殖因子(PDGF)(H. Kishi et al., J. Biochem., 2000, 128, 719-722)によって惹起されるシグナル伝達で重要な役割を果たすというかなりの証拠がある。これらの因子の多くは、心血管疾患の病因に関係している。

20

文献上のさらなる研究は、一部は既知のROCK阻害薬ファスジル(T. Asano et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 241, 1033-1040)又はY-27632(M. Uehata et al., Nature, 1997, 389, 990-994)を用いてさらにROCKと心血管疾患の関連を説明している。例えば、ROCKの発現と活性は自然発症高血圧ラットで上昇することが示され、これらの動物の高血圧の発症への関連を示唆している(Y. Mukai et al., FASEB J., 2001, 15, 1062-1064)。ROCK阻害薬Y-27632(M. Uehata et al., Nature, 同上)は、自然発症高血圧ラット、腎性高血圧ラット及びデオキシコルチソン酢酸塩高血圧ラットモデルを含めた3種の高血圧ラットモデルの血圧を有意に下げるが、コントロールラットの血圧には少ししか効果がないことが分かった。このことはROCKと高血圧の関連を強固にする。

【 0 0 0 4 】

30

他の研究はROCKとアテローム性動脈硬化症の関連を示唆する。例えば、ROCKのドミナントネガティブ型の遺伝子導入はブタ大腿動脈のバルーン傷害後の新生内膜形成を抑制した(Y. Eto et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2000, 278, H1744-H1750)。類似モデルで、ROCK阻害薬Y-27632もラットの新生内膜形成を阻害した(N. Sawada et al., Circulation, 2000, 101, 2030-2033)。IL-1 誘発冠動脈狭窄のブタモデルでは、ROCK阻害薬ファスジルを用いた長期治療は、冠動脈狭窄を漸進的に減少させるのみならず、冠血管収縮の再構築の退行を促進することが示された(H. Shimokawa et al., Cardiovascular Res., 2001, 51, 169-177)。

さらなる調査は、ROCK阻害薬が他の心血管疾患の治療に役立つであろうと示唆する。例えば、ラット脳卒中モデルでは、ファスジルは梗塞サイズも神経脱落も減少させることが示された(Y. Tushima, Stroke, 2000, 31, 2245-2250)。ROCK阻害薬Y-27632は、ダール食塩感受性高血圧ラットのうっ血性心不全モデルの心室肥大及び機能を改善することが示された(N. Kobayashi et al., Cardiovascular Res., 2002, 55, 757-767)。

40

他の動物又は臨床研究は、冠血管攣縮(H. Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., 1999, 43, 1029-1039)、脳血管攣縮(M. Sato et al., Circ. Res., 2000, 87, 195-200)、虚血/再灌流障害(T. Yada et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2005, 45, 599-607)、肺高血圧症(Y. Fukumoto et al., Heart, 2005, 91, 391-392)、狭心症(H. Shimokawa et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 2002, 39, 319-327)、腎疾患(S. Satoh et al., Eur. J. Pharmacol., 2002, 455, 169-174)及び勃起不全(N.F. Gonzalez-Cadavid and J. Rajifer, Endocrine, 2004, 23, 167-176)を含めたさらなる疾患にROCKを関係づけた。

50

別の研究では、RhoA/ROCKシグナル伝達経路の障害は、単球の増殖性遊走を妨害する複数の競合葉状仮足の形成を可能にすることが実証された(R. A. Worthylake et al. The Journal of Biol. Chem., 2003, 278, 13578-13584)。Rhoキナーゼの小分子阻害薬は、in vitroでMCP-1媒介走化性を阻害できることも報告されている(H. Iijima, Biorganic and Medicinal Chemistry, 2007, 15, 1022-1033)。免疫細胞遊走のRhoA / ROCKシグナル伝達経路への依存性のため、Rhoキナーゼの障害は関節リウマチ、乾癬、及び炎症性腸疾患等の疾患にも利益をもたらすと予測される。

【 0 0 0 5 】

上記研究は、ROCKと、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、脳卒中、心不全、冠血管攣縮、脳血管攣縮、虚血 / 再灌流障害、肺高血圧症及び狭心症、並びに腎疾患及び勃起不全を含めた心血管疾患との関連についての証拠を提供する。平滑筋に対して実証されたROCKの作用を考えると、ROCK阻害薬は、平滑筋反応性亢進に関わる他の疾患、例えば喘息及び緑内障等にも役立ち得る(H. Shimokawa et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2005, 25, 1767-1775)。さらに、Rhoキナーゼは、気道の炎症及び反応性亢進(P. J. Henry et al., Pulm Pharmacol Ther., 2005, 18, 67-74)、癌(R. Rattan et al., J Neurosci. Res., 2006, 83, 243-55. D. Lepley et al., Cancer Res., 2005, 65, 3788-95)、並びに神経障害、例えば脊髄損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中及び神経障害性疼痛等(B.K. Mueller et al., Nat Rev Drug Disc, 2005, 4, 387-398; X. Sun et al., J. Neuroimmunology, 2006, 180, 126-134)を含めた種々の他の疾患の治療用の薬剤標的として指摘されている。

【 0 0 0 6 】

心血管疾患を治療するための新薬に対して満たされていない医学的必要性がある。2003年に公表された研究により、1999～2000年で米国の成人人口の大体29%が高血圧であると推定された(I. Hajjar et al., JAMA, 2003, 290, 199-206)。さらに、この期間に研究された高血圧の個体の69%は、自身の血圧を測定した当時、血圧をコントロールしていなかった。この数値は糖尿病及び高血圧症の患者ではさらに悪く、研究された当該患者の75%が自身の血圧を目標レベルへコントロールしていなかった。さらに最近の別の研究は同様の結果、すなわち、研究された高血圧症患者の1/3未満しか目標レベルへ血圧をコントロールしていないことを示した(V. Andros, Am. J. Manag. Care, 2005, 11, S215-S219)。従って、利尿薬、遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン遮断薬及びカルシウムチャネル遮断薬を含め、高血圧を治療するために利用可能な薬物の数にもかかわらず、高血圧は十分にコントロールされないままであるか又は現在の薬物は多くの患者に効かない。十分に治療しなければ、高血圧は、冠動脈疾患、脳卒中、心筋梗塞、心不全、腎不全及び末梢動脈疾患を含めた他の心血管疾患及び臓器不全を引き起こす恐れがある。

開発中のROCK阻害薬の多くの報告があるが(例えば、U.S. 20100041645 A1、U.S. 20080161297 A1及びE. Hu and D. Lee, Expert Opin. Ther. Targets, 2005, 9, 715-736参照)、現時点ではファスジルが唯一の市販されているROCK阻害薬である。静脈内製剤が日本国で脳血管攣縮の治療用に認可された。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

ROCK阻害薬を含め、心血管疾患、癌、神経疾患、腎疾患、気管支喘息、勃起不全、及び緑内障の治療用の新しい治療薬が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

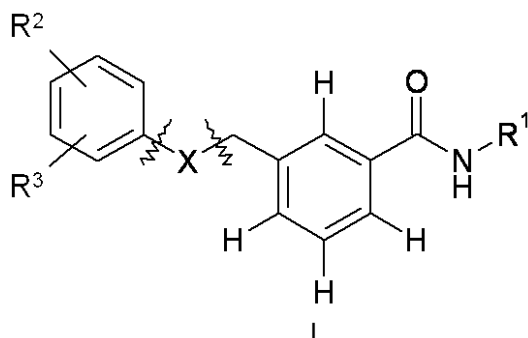
【 0 0 0 8 】

発明の概要

一般態様では、本発明は下記式I:

【 0 0 0 9 】

【化 1】



10

【 0 0 1 0 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びXは本明細書の定義どおり)

の化合物、並びにその互変異性体及び医薬的に許容できる塩に関する。式Iの化合物は、特にRhoキナーゼの活性の阻害に関して有益な薬理学的特性を有することが分かった。

別の態様では、本発明は、患者のRhoキナーゼ活性の阻害方法であって、患者に上記本発明の化合物を投与する工程を含む方法に関する。

別の態様では、Rhoキナーゼの活性化に関連する疾患又は障害の治療方法であって、該治療が必要な患者に上記本発明の化合物を投与する工程を含む方法に関する。

別の態様では、心血管疾患又は関連疾患の治療方法であって、該治療が必要な患者に上記本発明の化合物を投与する工程を含む方法に関する。このような治療し得る疾患の例としては、例えば、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、脳卒中、心不全、心臓麻痺、腎不全、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、冠血管攣縮、脳血管攣縮、虚血/再灌流傷害、肺高血圧症、狭心症、勃起不全及び腎疾患が挙げられる。

20

別の態様では、本発明は、喘息及び緑内障を含め、平滑筋反応性亢進に係る疾患の治療方法であって、該治療が必要な患者に上記本発明の化合物を投与する工程を含む方法に関する。

別の態様では、本発明は、脊髄損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中、神経障害性疼痛、関節リウマチ、乾癬及び炎症性腸疾患を含め、少なくとも部分的にRhoキナーゼによって媒介される疾患の治療方法であって、該治療が必要な患者に上記本発明の化合物を投与する工程を含む方法に関する。

30

なおさらなる態様では、本発明は、上記化合物を含む医薬組成物、上記化合物の調製方法及びこれらの製法で使用する中間体に関する。

【発明を実施するための形態】

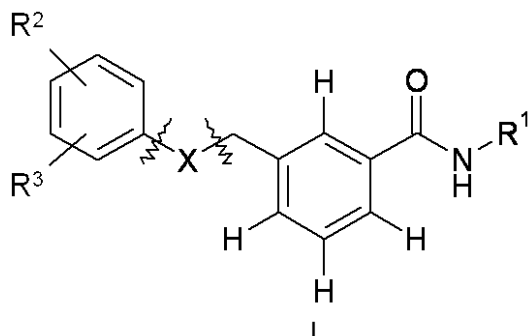
【 0 0 1 1 】

発明の詳細な説明

一実施形態では、下記式I

【 0 0 1 2 】

【化 2】



40

【 0 0 1 3 】

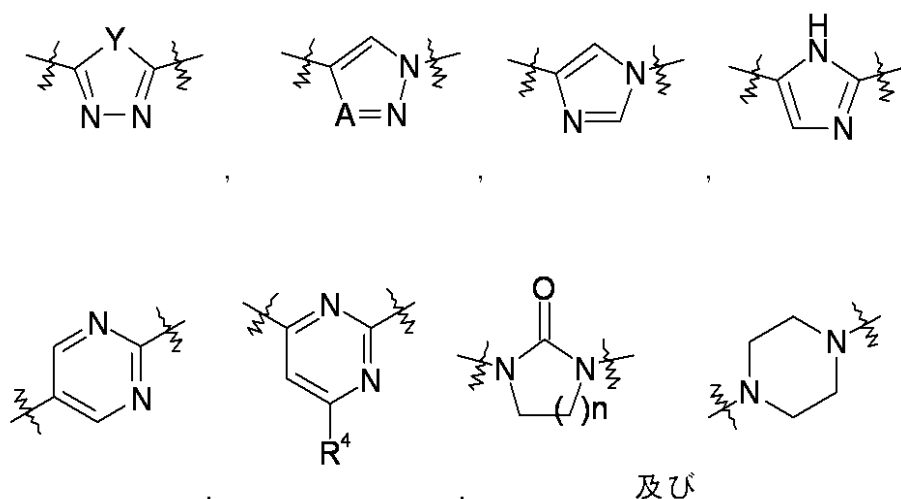
(式中：

Xは下記

50

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



10

【 0 0 1 5 】

から成る群 X^a より選択され；

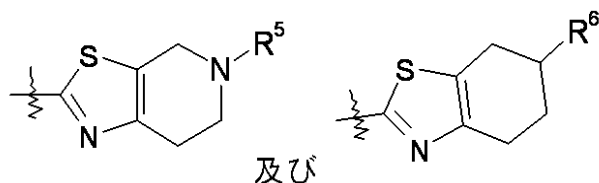
AはC又はNであり；

YはO又はSであり；

 R^1 は下記

【 0 0 1 6 】

【 化 4 】



【 0 0 1 7 】

から成る群 R^{1a} より選択され； R^2 及び R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-CN$ から独立に選択され（但し、 R^2 と R^3 が両方Hではない）； R^4 はH又は $-CH_3$ であり； R^5 は C_{1-6} アルキルであり； R^6 は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、2,3-ジヒドロインドリル及びピロリジニルから選択されるヘテロシクリル基、並びに
 $-N(R^7)(R^8)$

から選択され

（ここで、前記ヘテロシクリル基は、ハロゲン、オキソ、 C_{1-3} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される1～3個の基で置換されていてもよい）； R^7 及び R^8 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及び CO_2C_{1-4} アルキルから独立に選択され（ここで、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルは任意に $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CN$ で置換されていてもよい）；かつ

nは1又は2である）

の化合物

又はその塩

を提供する。

【 0 0 1 8 】

別の実施形態では、1番目の実施形態に記載の式Iの化合物であって、式中：

30

40

50

R^2 は3-CN及び4-CNから選択され；

R^3 はHであり；かつ

R^5 は-CH₃である

化合物

又はその塩

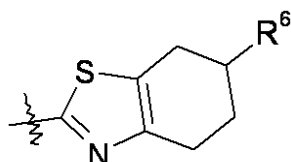
を提供する。

別の実施形態では、1番目の実施形態に記載の式Iの化合物であって、式中：

R^1 は下記

【0019】

【化5】



【0020】

から成る群 R^{1b} より選択される

化合物

又はその塩

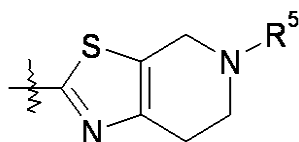
を提供する。

別の実施形態では、1番目の実施形態に記載の式Iの化合物であって、式中：

R^1 は下記

【0021】

【化6】



【0022】

から成る群 R^{1c} より選択される

化合物

又はその塩

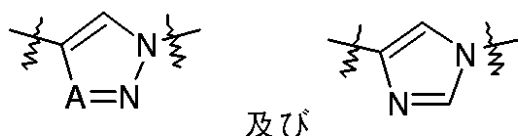
を提供する。

別の実施形態では、1番目の実施形態に記載の式Iの化合物であって、式中：

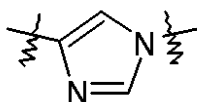
Xは下記

【0023】

【化7】



及び



【0024】

から成る群 X^b より選択される

化合物

又はその塩

を提供する。

別の実施形態では、1番目の実施形態に記載の式Iの化合物であって、式中：

Xは下記

【0025】

10

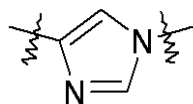
20

30

40

50

【化 8】



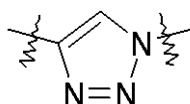
から成る群 X^c より選択される
化合物
又はその塩
を提供する。

10

別の実施形態では、1番目の実施形態に記載の式Iの化合物であって、式中：
Xは下記

【 0 0 2 6 】

【化 9】



【 0 0 2 7 】

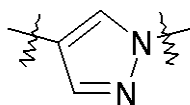
20

から成る群 X^d より選択される
化合物
又はその塩
を提供する。

別の実施形態では、1番目の実施形態に記載の式Iの化合物であって、式中：
Xは下記

【 0 0 2 8 】

【化 1 0】



30

【 0 0 2 9 】

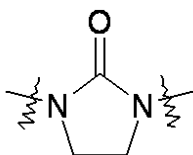
から成る群 X^e より選択される
化合物
又はその塩
を提供する。

別の実施形態では、1番目の実施形態に記載の式Iの化合物であって、式中：
Xは下記

40

【 0 0 3 0 】

【化 1 1】



【 0 0 3 1 】

から成る群 X^f より選択される
化合物

50

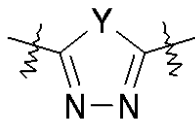
又はその塩
を提供する。

別の実施形態では、1番目の実施形態に記載の式Iの化合物であって、式中：

Xは下記

【 0 0 3 2 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 3 3 】

から成る群 X^g より選択される

化合物

又はその塩

を提供する。

【 0 0 3 4 】

基 R^1 及びXを組み合わせることでさらなる実施形態を形成することができる。例えばさらなる実施形態として、 R^1 及びXが下表に示すとおりである1番目の実施形態に記載の式Iの化合物又はその塩が挙げられる。

【 0 0 3 5 】

20

実施形態	R^1	X
I-a	R^{1b}	X^c
I-b	R^{1b}	X^d
I-c	R^{1b}	X^e
I-d	R^{1b}	X^f
I-e	R^{1b}	X^g
I-f	R^{1c}	X^c
I-g	R^{1c}	X^d
I-h	R^{1c}	X^e
I-i	R^{1c}	X^f
I-j	R^{1c}	X^g

30

【 0 0 3 6 】

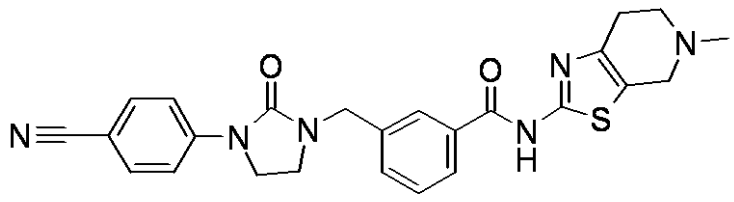
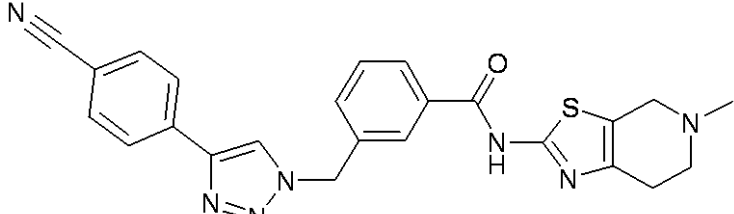
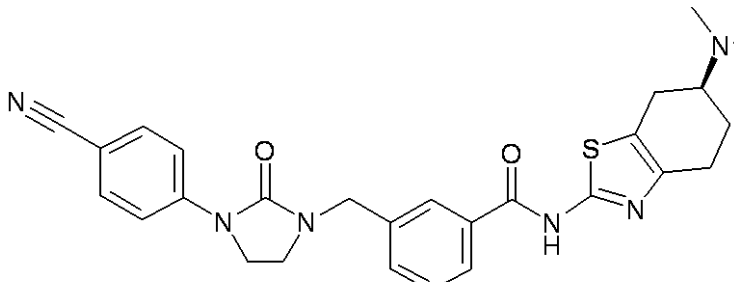
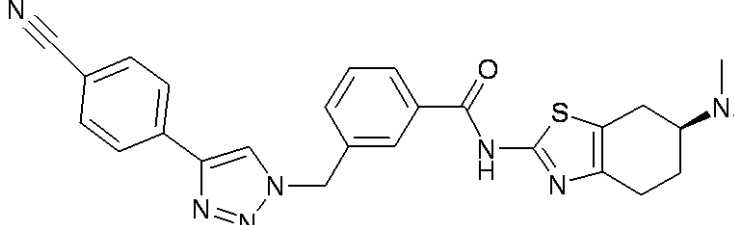
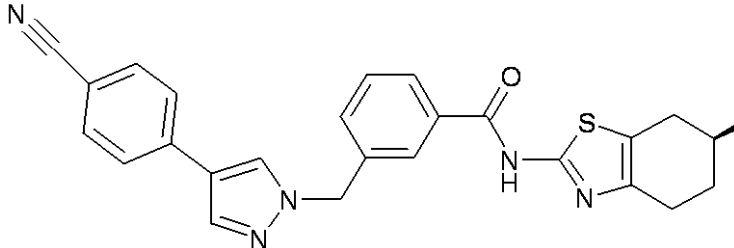
なおさらなる実施形態としては、 R^1 及びXが上表に示すとおりである2番目の実施形態に記載の式Iの化合物又はその塩が挙げられる。

下記は、一般的合成スキーム、実施例、及び技術上周知の方法で作製できる本発明の代表化合物である。

【 0 0 3 7 】

40

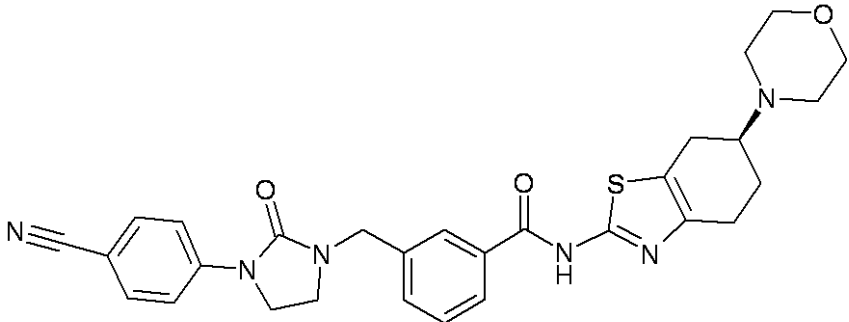
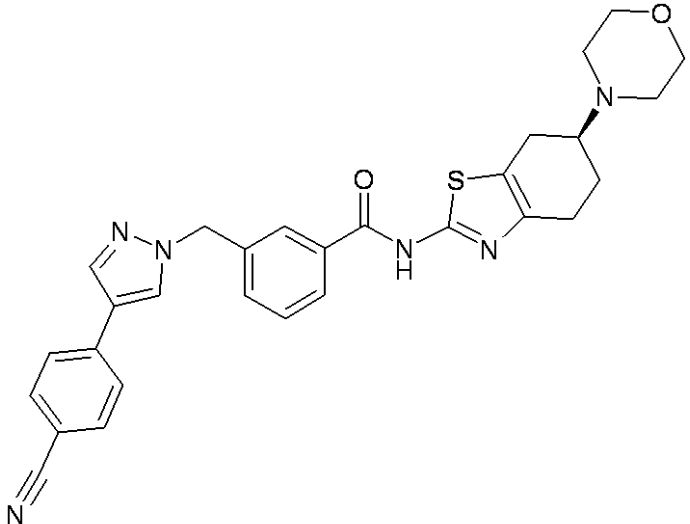
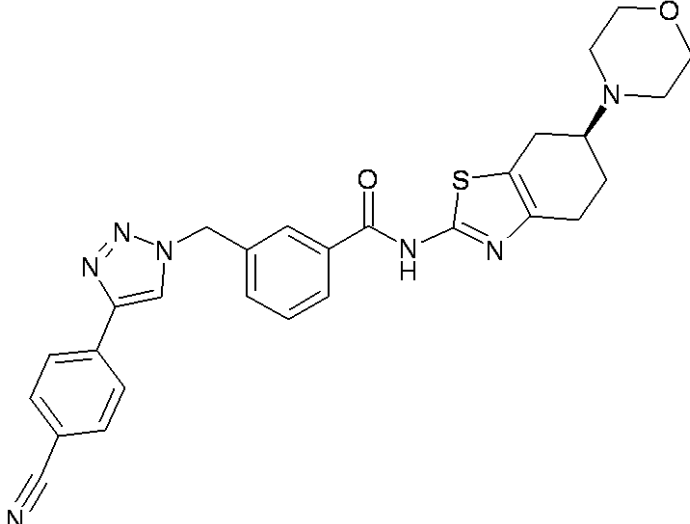
表1

化合物 番号	構造
1	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)N2CC(=O)N(Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4nc5c(s4)CCN(C)CC5)c2</chem>
2	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)c2nn[nH]2N(Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4nc5c(s4)CCN(C)CC5)c3</chem>
3	 <chem>C[C@H]1CCc2nc(s2)NC(=O)c3ccc(cc3)CN4CC(=O)N(Cc5ccc(cc5)C#N)c4</chem>
4	 <chem>C[C@H]1CCc2nc(s2)NC(=O)c3ccc(cc3)CN4C=CN(C4)c5ccc(cc5)C#N</chem>
5	 <chem>C[C@H]1CCc2nc(s2)NC(=O)c3ccc(cc3)NN4C=CC(C4)c5ccc(cc5)C#N</chem>

10

20

30

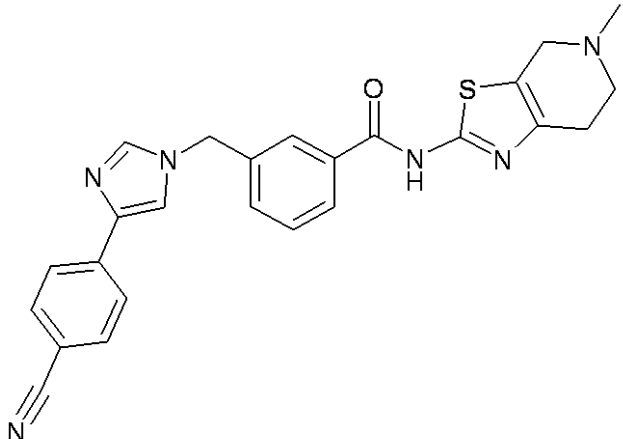
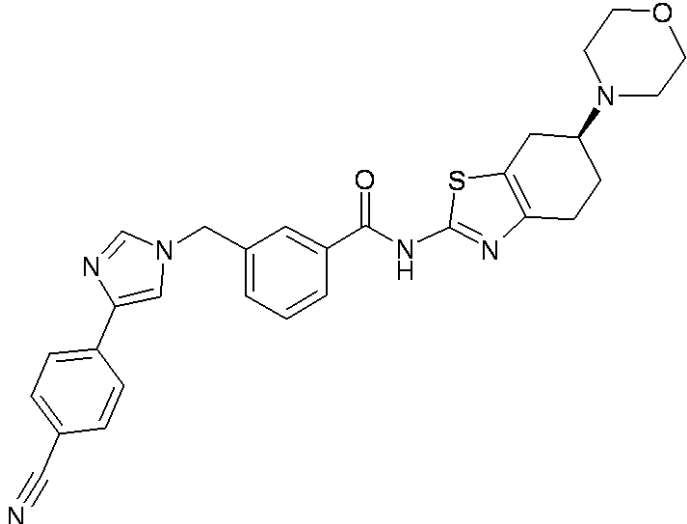
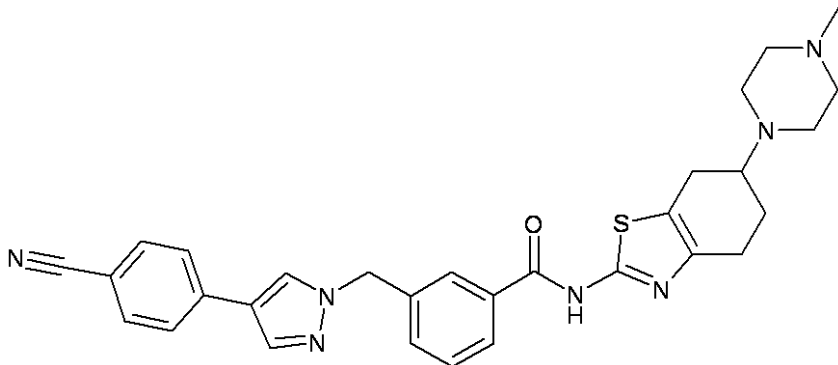
6	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)N2CC(=O)N(Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4nc5c(s4)CCCC5N2CCO)c2</chem>
7	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)c2nc(Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4nc5c(s4)CCCC5N2CCO)cn2</chem>
8	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)c2nc3nnc(Cc4ccc(cc4)C(=O)Nc5nc6c(s5)CCCC6N2CCO)n3</chem>

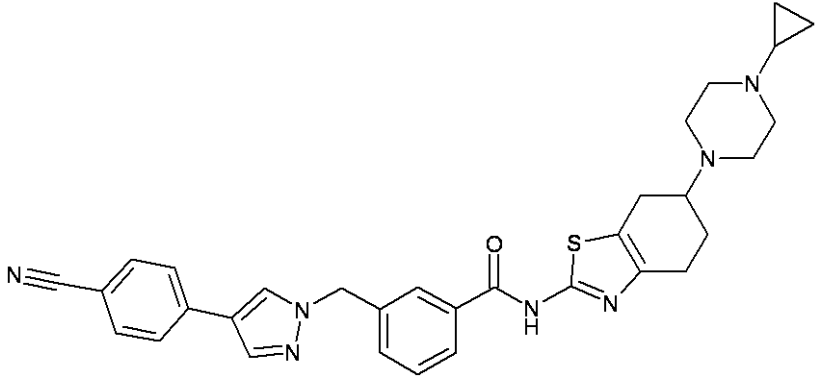
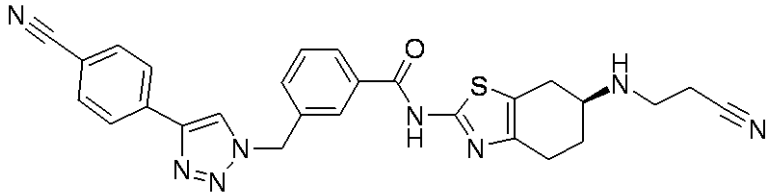
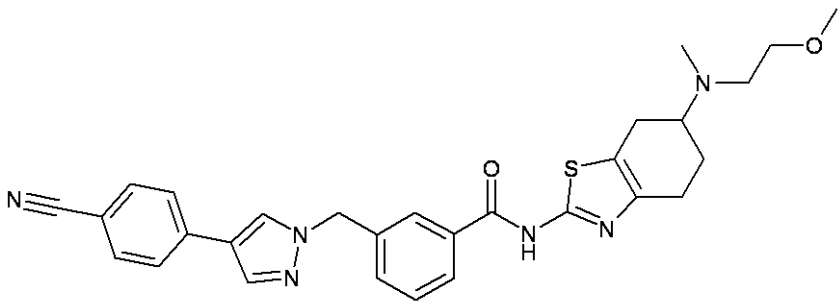
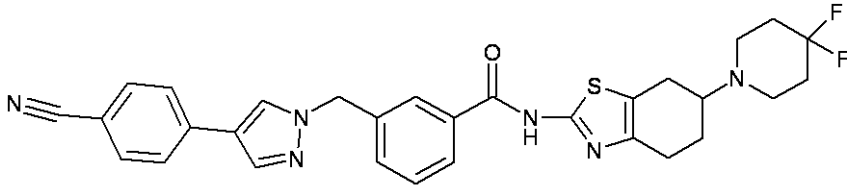
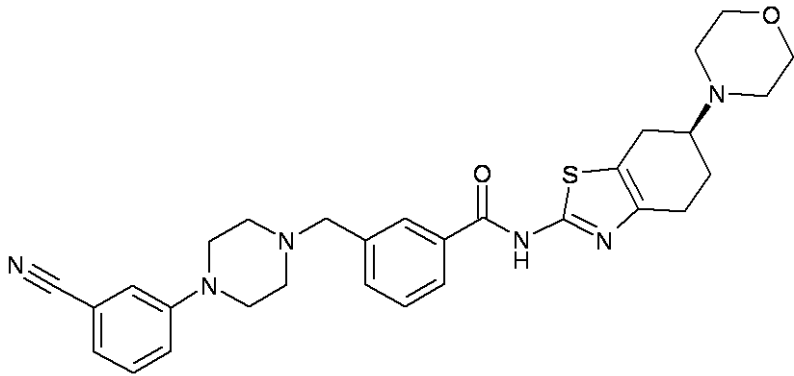
10

20

30

40

9		10
10		20
11		30

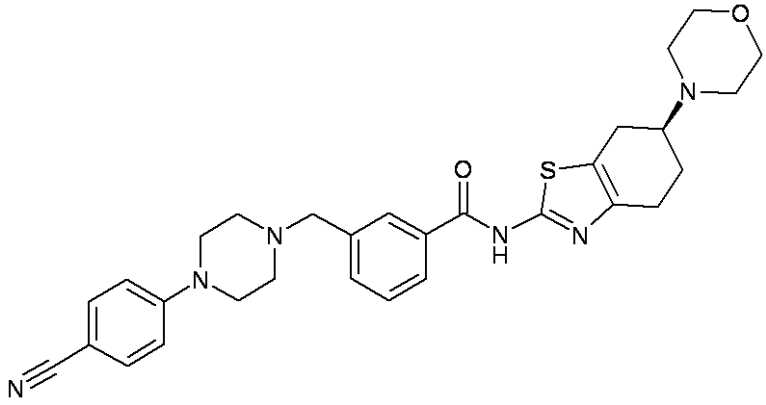
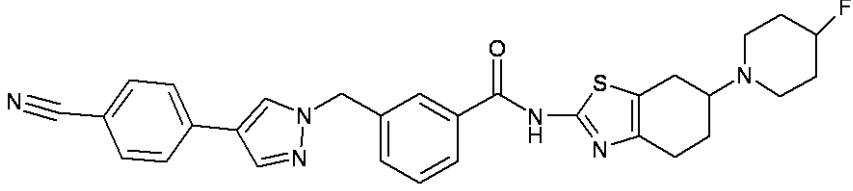
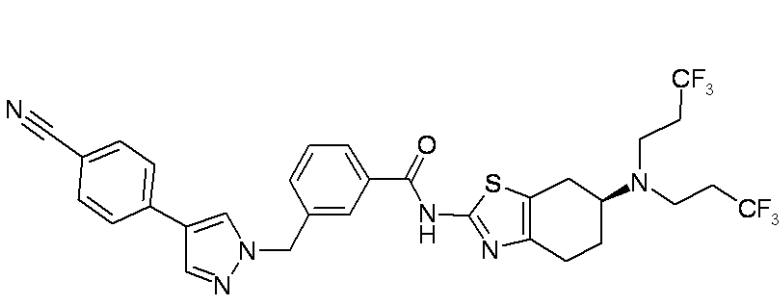
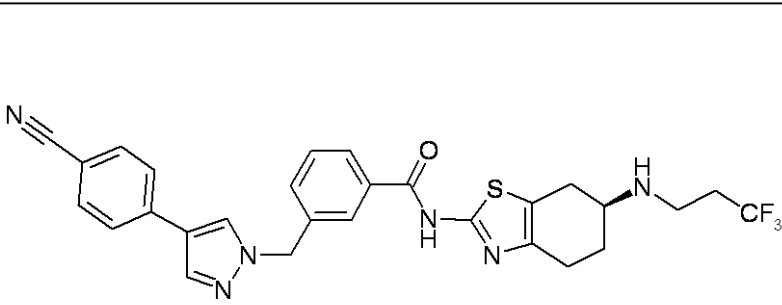
12	
13	
14	
15	
16	

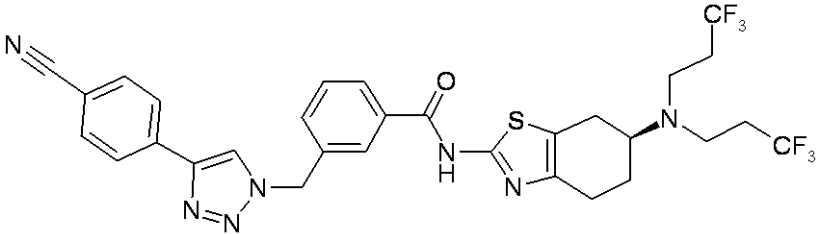
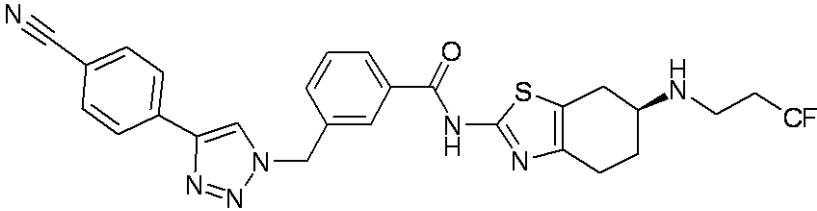
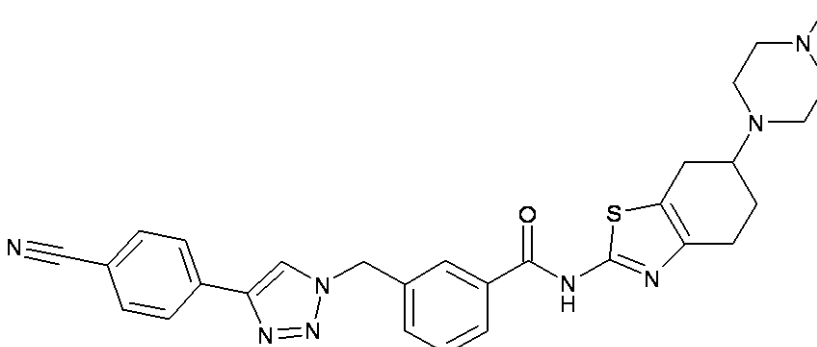
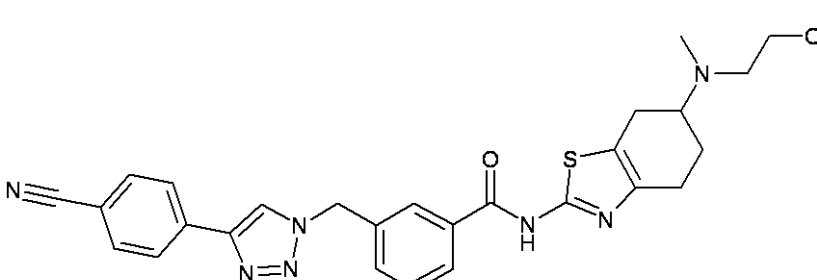
10

20

30

40

17	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)N2CCN(CC2)Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4nc5c(s4)CCN(C5)CO</chem>	10
18	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2cc[nH]n2Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4nc5c(s4)CCN(C5)C6=CC=CC=C6F</chem>	
19	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2cc[nH]n2Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4nc5c(s4)CCN(C5)CC(C)C(F)(F)F</chem>	20
20	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2cc[nH]n2Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4nc5c(s4)CCN(C5)CC(C)C(F)(F)F</chem>	30

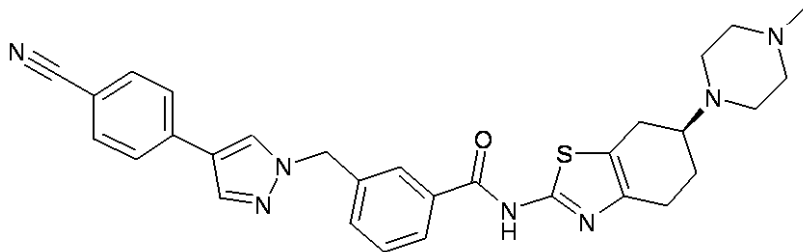
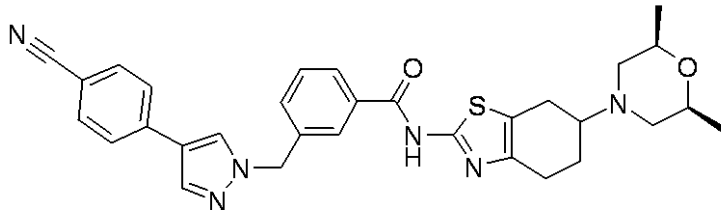
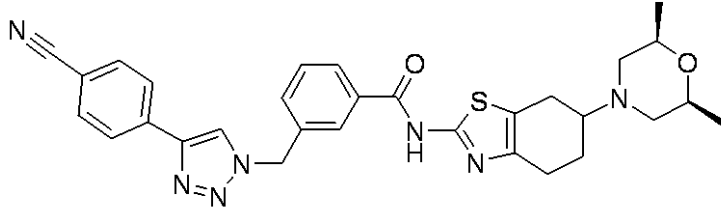
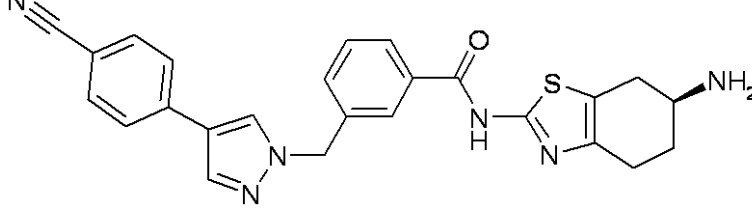
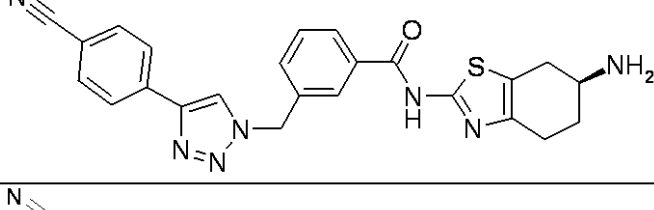
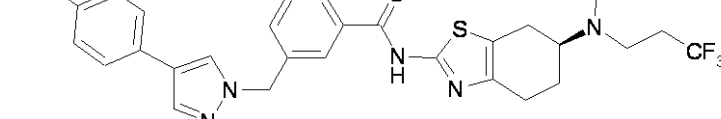
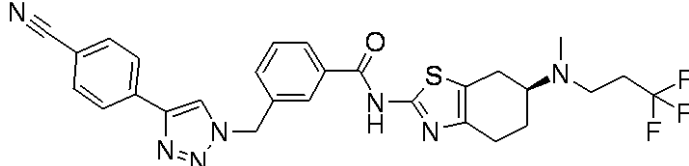
21	
22	
23	
24	

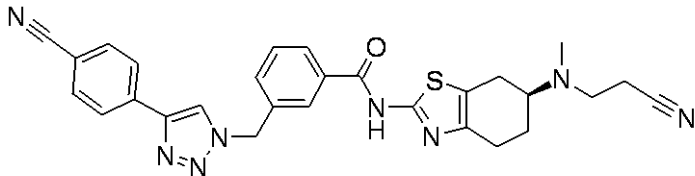
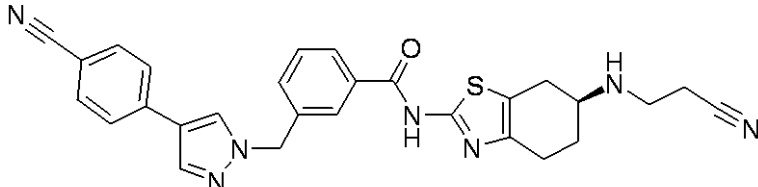
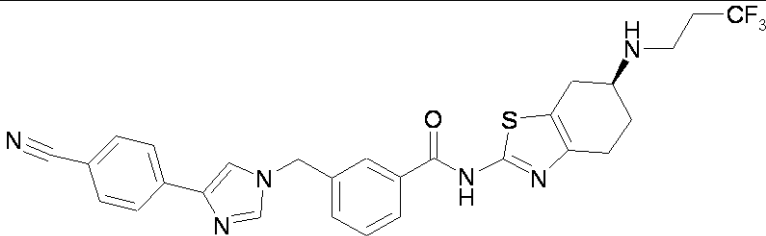
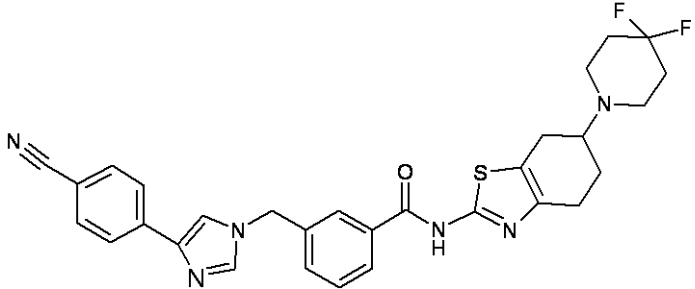
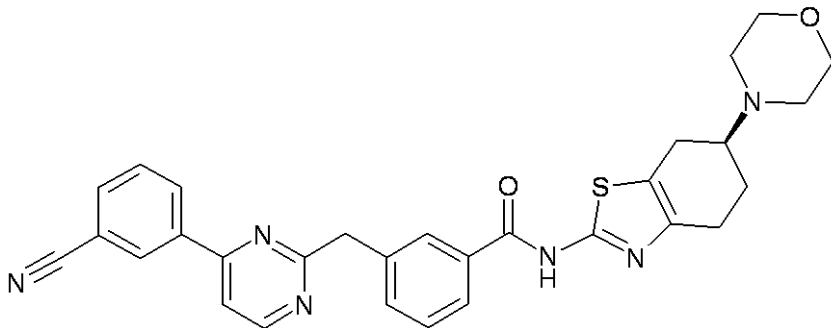
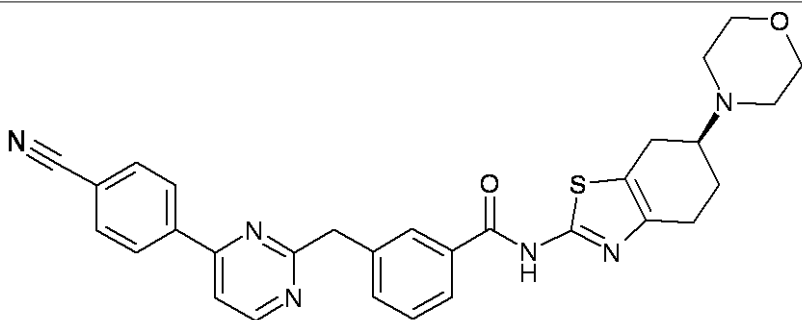
10

20

30

40

25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

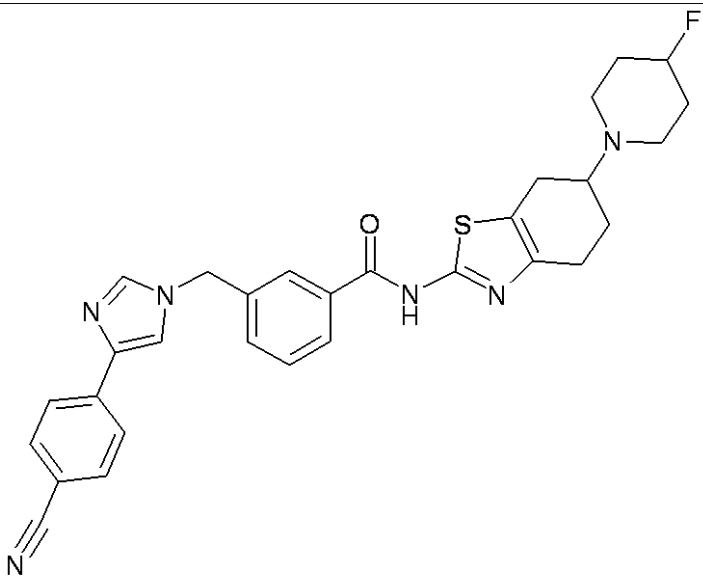
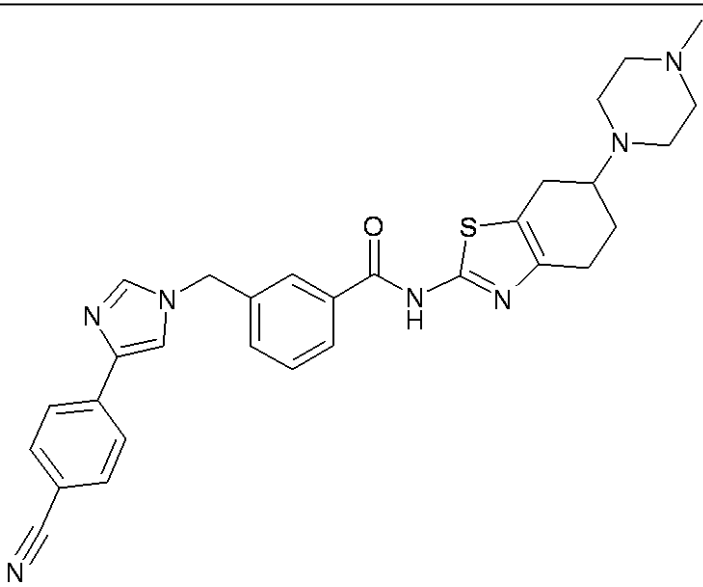
32	
33	
34	
35	
36	
37	

10

20

30

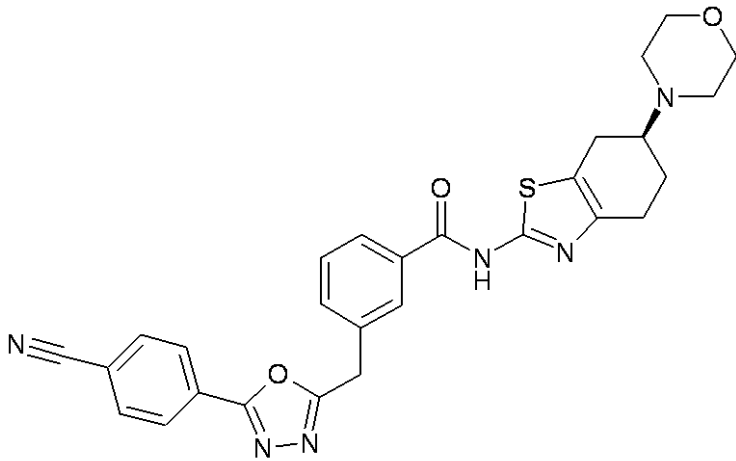
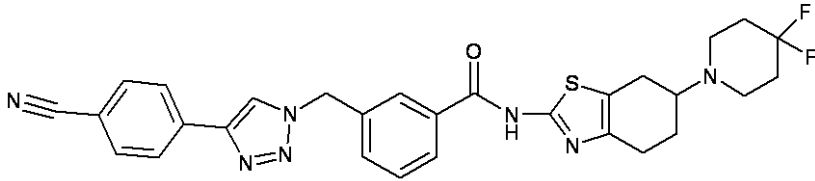
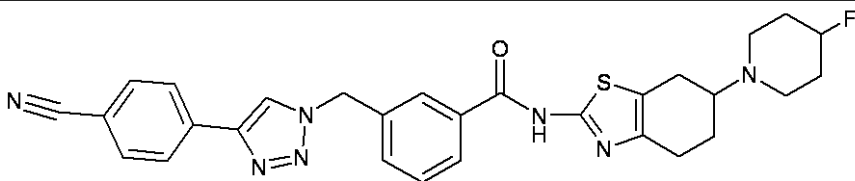
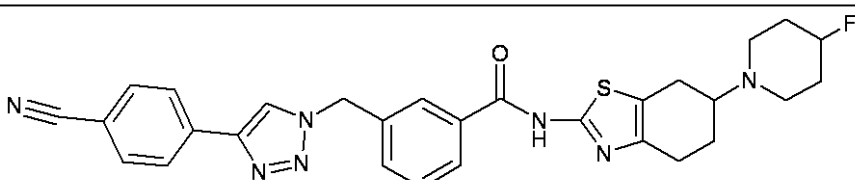
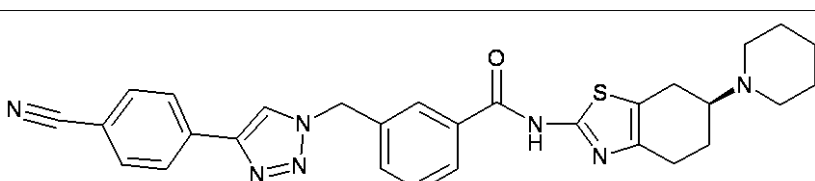
40

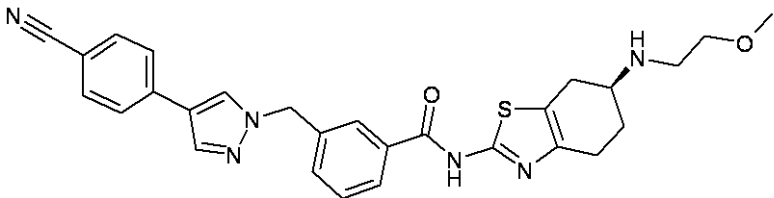
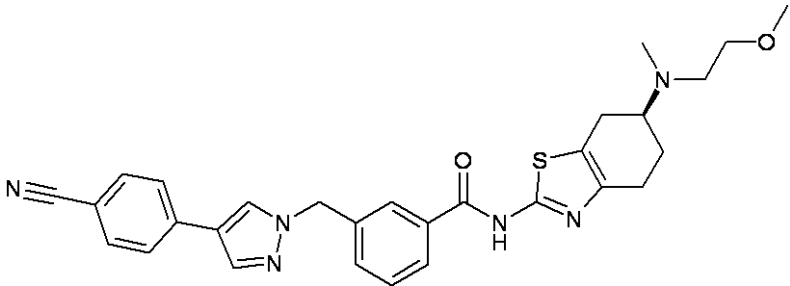
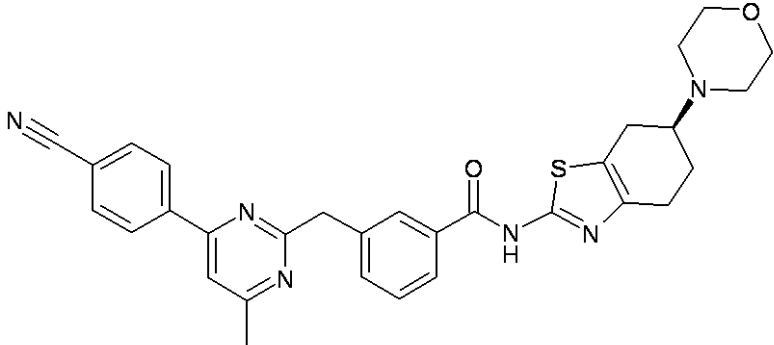
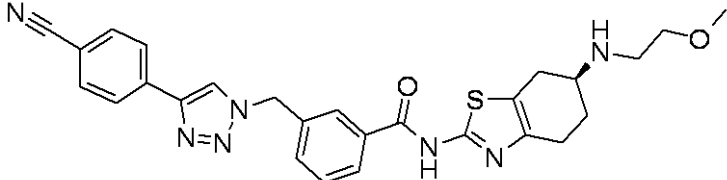
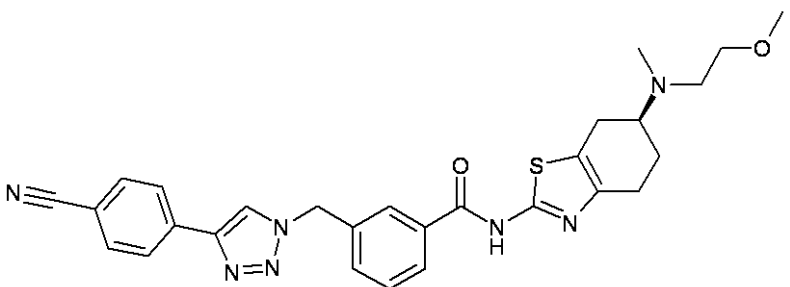
38	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)c2ncn(Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4nc5c(cc4)C6CCN(C6)CC5)c2</chem>
39	 <chem>CN1CCN(C1)C2CC3C(C2)N=C(NC(=O)c4ccc(cc4)C5C=CN(C5)c6ccc(cc6)C#N)S3</chem>

10

20

30

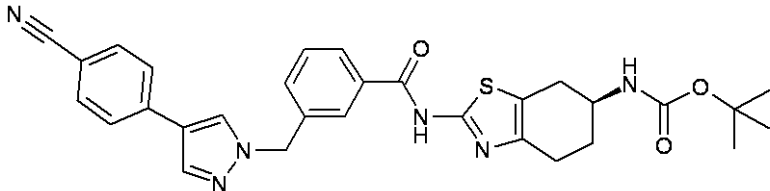
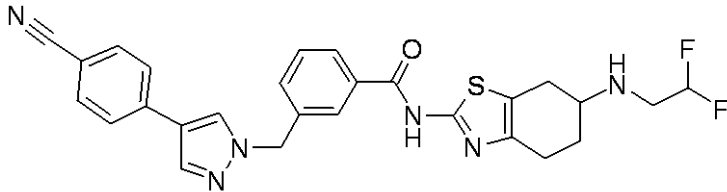
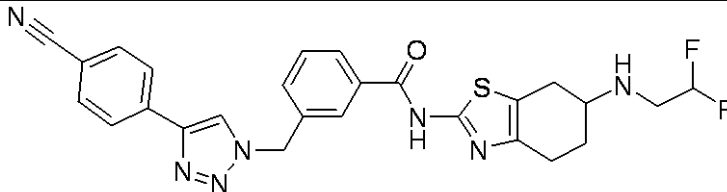
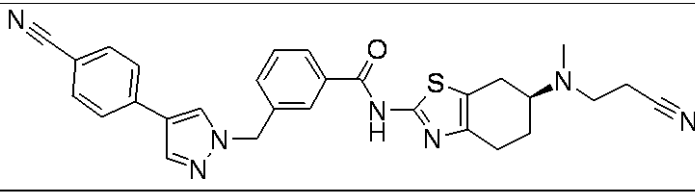
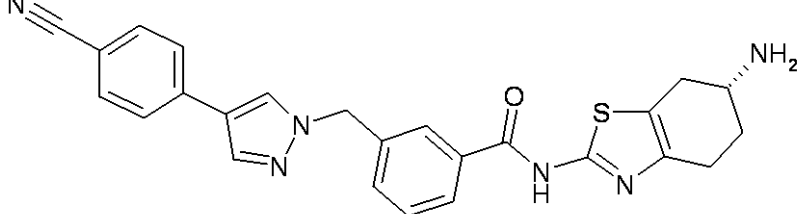
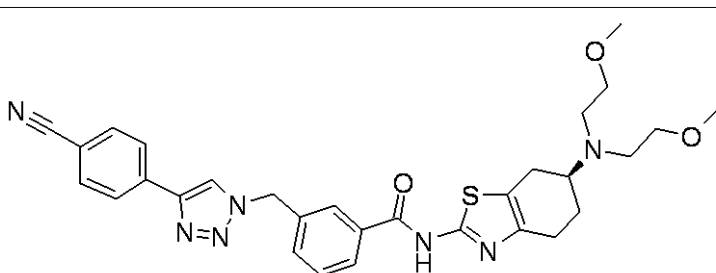
40		10
41		20
42		
43		
44		30

45	
46	
47	
48	
49	

10

20

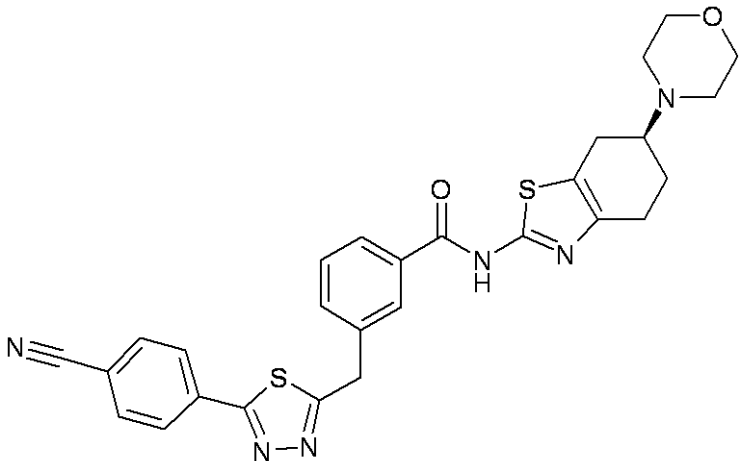
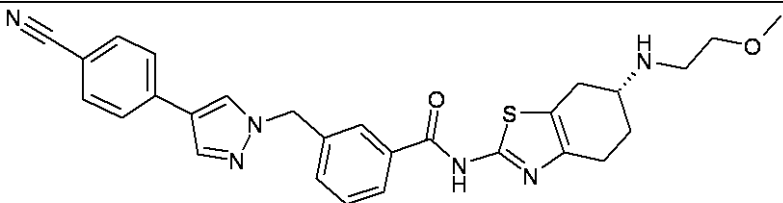
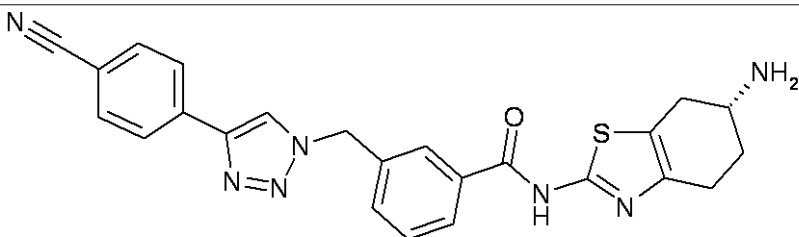
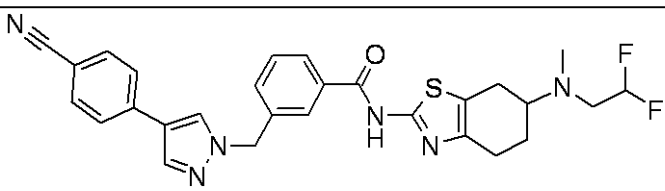
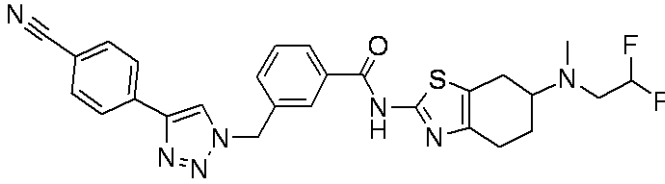
30

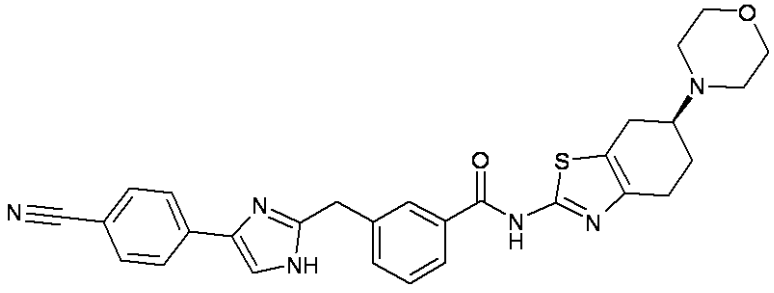
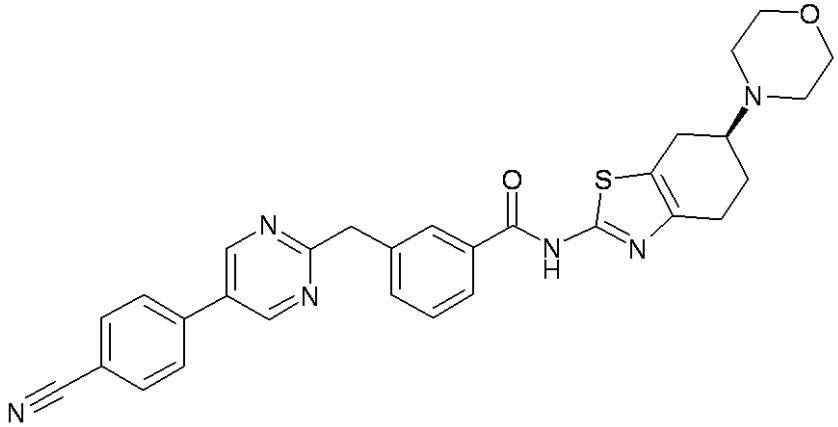
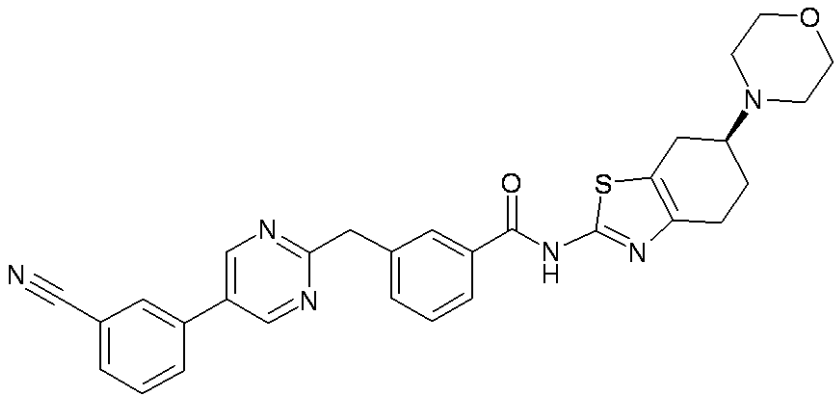
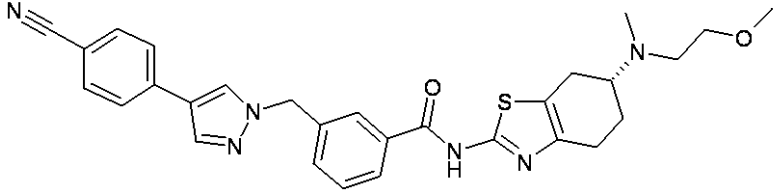
50	
51	
52	
53	
54	
55	

10

20

30

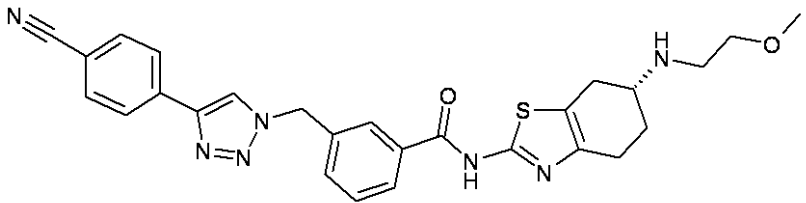
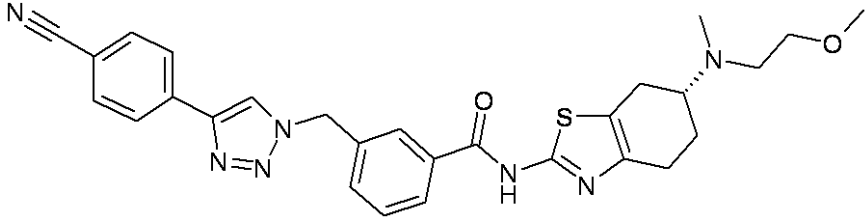
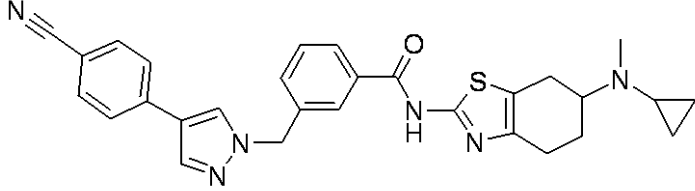
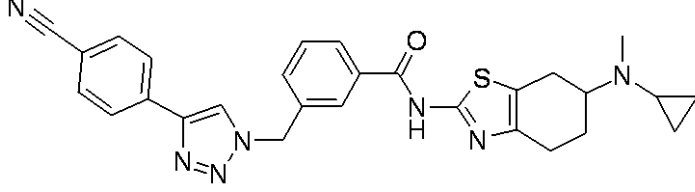
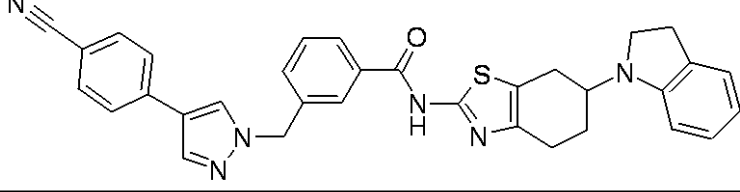
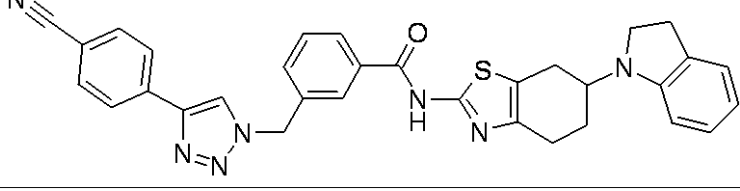
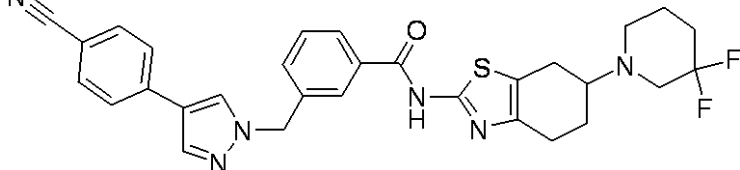
56		10
57		
58		20
59		
60		30

61	
62	
63	
64	

10

20

30

65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

10

20

30

40

72	
73	
74	
75	

10

20

【0038】

一実施形態では、本発明は、上表1に示すいずれかの化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、化合物1～8、10、11、13-15、18、20、22～33、36、40～46、48、49、51～53、55～59、64～68、71及び73から選択される化合物又はその医薬的に許容できる塩に関する。

特に指定のない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲全体を通じて、与えられた化学式又は化学名はその互変異性体並びに全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体(例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等)及びラセミ体のみならず、別々のエナンチオマーの異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又は該異性体及びエナンチオマーが存在する前記いずれかの形態の混合物、並びにその医薬的に許容できる塩を含めた塩及び遊離化合物の溶媒和物又は化合物の塩の溶媒和物を含めたその溶媒和物、例えば水和物を包含するものとする。

30

複数の互変異性形で存在し得る式(1)の化合物もある。本発明は、このような全ての互変異性体の使用方法を包含する。

【0039】

本発明は、式(1)の化合物の医薬的に許容できる誘導体を包含する。「医薬的に許容できる誘導体」は、いずれの医薬的に許容できる塩又はエステルをも意味し、或いは患者に投与されると、本発明に役立つ化合物、又はその薬理学的に活性な代謝物若しくは薬理学的に活性な残基をもたらし得る(直接又は間接的に)いずれの他の化合物をも意味する。薬理学的に活性な代謝物は、酵素的又は化学的に代謝され得る本発明のいずれの化合物をも意味するものと解釈する。これには、例えば、式(1)の化合物のヒドロキシル化又は酸化誘導体が含まれる。

40

本出願では、「医薬的に許容できる塩」は、親化合物が、その酸性塩又は塩基性塩を作ることによって改変されている開示化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容できる塩の例としては、限定するものではないが、アミン等の塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩；カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩又は有機塩などが挙げられる。例えば、該塩として、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素

50

塩、酒石酸水素塩、臭化物/臭化水素酸塩、エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタン二硫酸塩、エストラート エシラート、フマル酸塩、グルセプタート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルスニラート(glycollylarsnilate)、ヘキシルレゾルシナート(resorcinate)、ヒドラバミン(hydrabamine)、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、臭化メチル、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩(mucate)、ナプシラート、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトソ酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオジド(triethiodide)、アンモニウム塩、ベンザチン及びプロカインが挙げられる。アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の金属由来カチオンとさらなる医薬的に許容できる塩を形成することができる(Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19をも参照されたい)。

10

塩基性又は酸性部分を含む親化合物から通常の化学的方法で本発明の医薬的に許容できる塩を合成することができる。一般的に、該塩は、水中或いはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、若しくはアセトニトリル、又はその混合物のような有機希釈剤中でこれらの化合物の遊離酸形又は遊離塩基形を十分な量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製可能である。

20

上述した酸以外の酸、例えば本発明の化合物を精製又は単離するのに有用な酸の塩(例えばトリフルオロ酢酸塩)も本発明の一部を構成する。

【0040】

さらに、式(1)の化合物のプロドラッグの使用は本発明の範囲内である。プロドラッグには、簡単な化学変換によって、改変されて本発明の化合物を生じさせる当該化合物が含まれる。簡単な化学変換としては加水分解、酸化及び還元が挙げられる。詳細には、プロドラッグを患者に投与すると、プロドラッグは上記開示化合物に変換され、それによって所望の薬理作用を与え得る。

本発明の化合物は、当業者には分かるように、「化学的に安定」と考えられる化合物のみである。例えば、「ダングリング原子価」、又は「カルボアニオン」を有するであろう化合物は本出願で開示される発明方法が企図する化合物ではない。

30

この出願で上述した全ての開示化合物について、命名法が構造と矛盾する場合、化合物は構造により定義されると解釈するものとする。

この明細書で使用する全ての用語は、特に指定のない限り、当技術分野で周知のようにそれらの通常の意味で解釈するものとする。例えば、「 C_{1-4} アルキル」は、1~4個の炭素を含む飽和脂肪族炭化水素一価基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、*n*-ブチル又は*t*-ブチル等であり；「 C_{1-4} アルコキシ」は、末端酸素を有する C_{1-4} アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等である。全てのアルキル、アルケニル及びアルキニル基は、構造的に可能であり、特に指定のない限り、分岐又は非分岐、環化又は非環化であると解釈するものとする。他のさらに具体的な定義は以下のとおりである。

40

【0041】

単独又は別の基と組み合わせた用語「 C_{1-n} -アルキル」(*n*は2~*n*の整数である)は、1~*n*個のC原子を有する非環式飽和分岐又は直鎖炭化水素基を表す。例えば用語 C_{1-5} -アルキルは、基 H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 及び $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ を包含する。

単独又は別の基と組み合わせた用語「 C_{1-n} -アルキレン」(*n*は整数1~*n*である)は、1~*n*個の炭素原子を含む非環式直鎖又は分岐鎖二価アルキル基を表す。例えば用語 C_{1-4} -ア

50

ルキレンには、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$ 及び $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ が含まれる。

単独又は別の基と組み合わせた用語「 C_{3-n} -シクロアルキル」(n は整数4~ n である)は、3~ n 個のC原子を有する環式飽和非分岐炭化水素基である。例えば用語 C_{3-7} -シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれる。

本出願では用語「ヘテロ原子」は、炭素以外の原子、例えばO、N、S及びPを意味すると解釈するものとする。

10

全てのアルキル基又は炭素鎖中、1個以上の炭素原子がヘテロ原子：O、S又はNと任意に置き換わっていてもよく、Nが置換されていない場合はNHであると解釈するものとし、また、ヘテロ原子は分岐又は非分岐炭素鎖内の末端炭素原子とも内部炭素原子とも置き換わり得ると解釈するものとする。該基は、オキソ等の基で上述したように置換されて、限定するものではないが、アルコキシカルボニル、アシル、アミド及びチオキソ等の定義をもたらし得る。

本出願では、「窒素」又はN及び「イオウ」又はSには、窒素及びイオウのいずれの酸化形並びにいずれの塩基性窒素の四級化形も含まれる。例えば、 $-S-C_{1-6}$ アルキル基については、特に指定のない限り、これは $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル及び $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルを包含し、同様に、 $-S-R_a$ は、フェニル- $S(O)_m-$ (R_a はフェニルであり、 m は0、1又は2である)として表されることがある。

20

【0042】

一般的合成方法

本発明の化合物は、以下に示す一般的合成方法及び実施例、並びに当業者に周知の方法により調製可能である。最適の反応条件及び反応時間は、使用する個々の反応物質に応じて異なり得る。特に指定のない限り、当業者は溶媒、温度、圧力、及び他の反応条件を容易に選択することができる。合成例セクションで具体的手順を提供する。技術上周知(例えば、参照によってその全体をここに援用するM. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis (Springer-Verlag: 1984)参照)の標準的カップリング条件により例えば、カルボン酸とアミンを1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で反応させることによってアミド結合の形成を行なうことができる。下記合成で使用する中間体は商業的に入手可能であるか又は当業者に周知の方法で容易に調製可能である。反応の進行を通常の方法、例えば薄層クロマトグラフィー(TLC)又は高速液体クロマトグラフィー-質量分析(HPLC-MS)でモニターすることができる。カラムクロマトグラフィー、HPLC、分取TLC又は再結晶を含め、技術上周知の方法で中間体及び生成物を精製することができる。

30

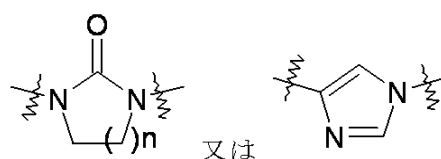
下記及び合成例セクションに記載の方法を利用して式Iの化合物を調製し得る。

【0043】

X=

40

【化13】



【0044】

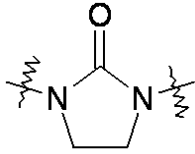
を有する式Iの化合物は、

下記

【0045】

50

【化14】



【0046】

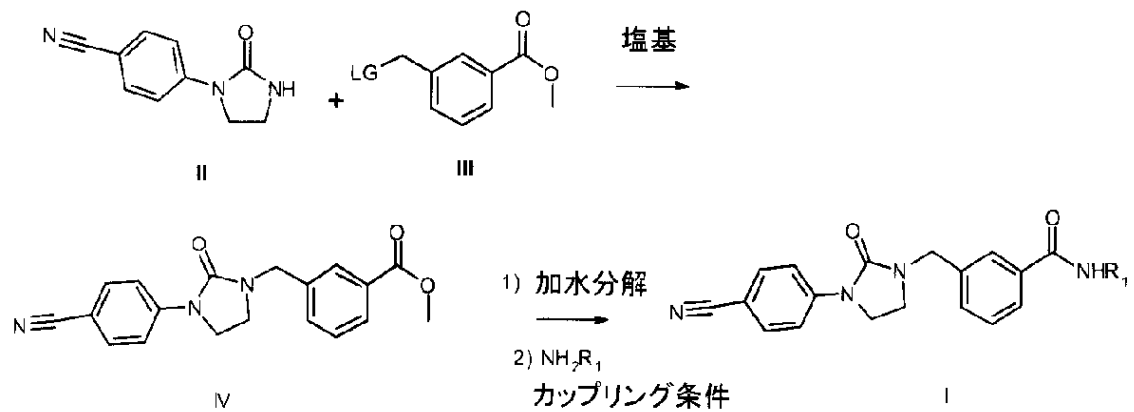
についてスキーム1に示すように調製し得る。

スキーム1

【0047】

10

【化15】



20

【0048】

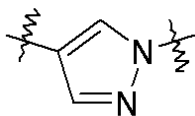
スキーム1に示すように、N-4-シアノフェニル尿素IIをNaH等の塩基で処理する。結果として生じるアニオンを塩基性条件下、Br又はCl等の脱離基LGを含む安息香酸メチルエステル3-メチル置換基IIIと反応させてベンジリック尿素IVを得る。エステルを塩基性条件下で加水分解した後、結果として生じる酸をDMFのような適切な溶媒中でアミン NH_2R_1 及び適切なカップリング剤、例えばEDCと反応させて式(I)の所望化合物を得る。

30

【0049】

X=

【化16】



【0050】

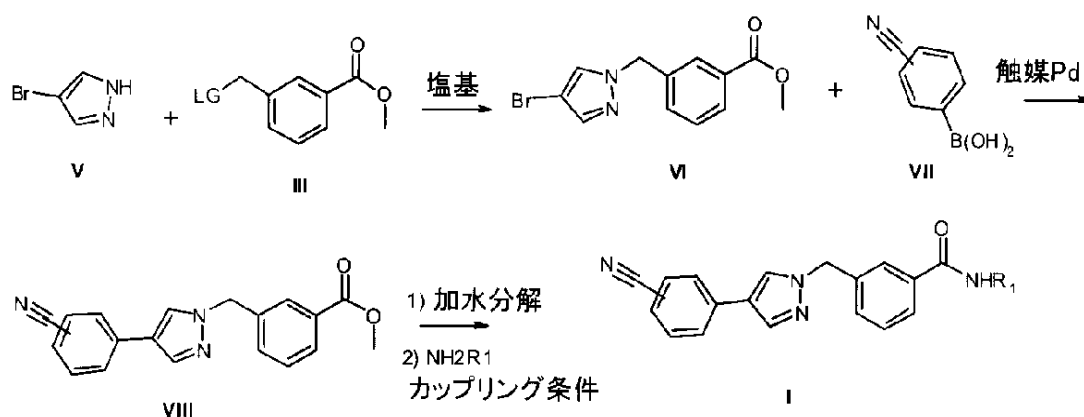
を有する式Iの化合物はスキーム2に記載どおりに調製可能である。

スキーム2

40

【0051】

【化17】



10

【0052】

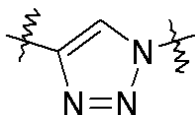
スキーム2に示すように、3-プロモピラゾールVをNaH等の塩基で処理する。結果として生じるアニオンを塩基性条件下でBr又はCl等の脱離基LGを含む中間体IIIと反応させてN-ベンジリックピラゾールVIを得る。この中間体をパラジウム触媒下でシアノフェニルボロン酸VIIと反応させてクロスカップリング生成物VIIIを得る。エステルを塩基性水溶液条件下で加水分解した後、結果として生じる酸をDMFのような適切な溶媒中でアミンNH₂R₁及び適切なカップリング剤、例えばEDCと反応させて式Iの所望化合物を得る。

20

【0053】

X=

【化18】



【0054】

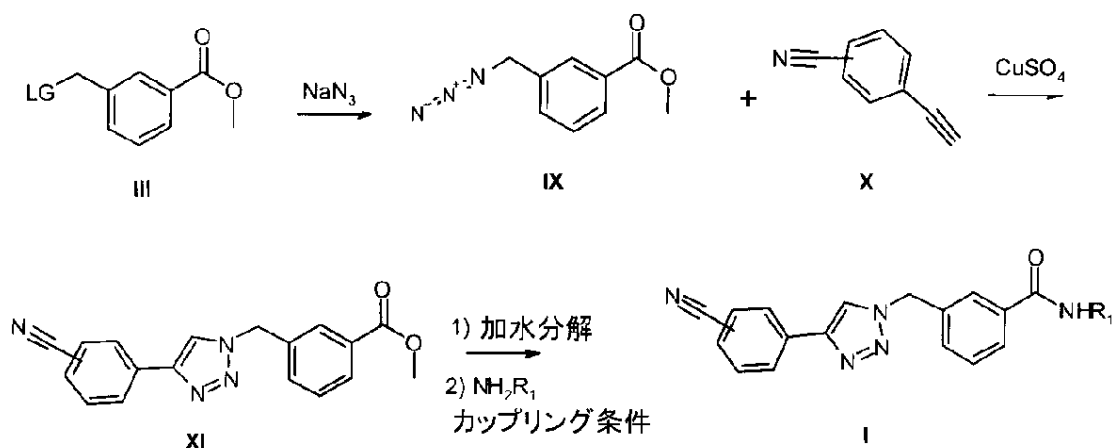
である式Iの化合物はスキーム3に記載どおりに調製可能である。

30

スキーム3

【0055】

【化19】



40

【0056】

スキーム3に示すように、Br又はCl等の脱離基を含む中間体IIIをアジ化ナトリウムと反応させてベンジリックアジドIXを得る。この化合物をCuSO₄と共にシアノフェニルアルキ

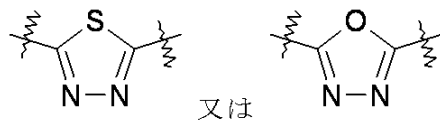
50

ンXと反応させてトリアゾールXIを得る。エステルを塩基性水溶液条件下で加水分解した後、結果として生じる酸をDMFのような適切な溶媒中でアミン NH_2R_1 及び適切なカップリング剤、例えばEDCと反応させて式Iの所望化合物を得る。

【0057】

X=

【化20】



10

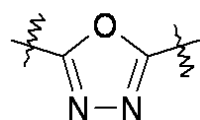
【0058】

である式Iの化合物は、

下記

【0059】

【化21】



【0060】

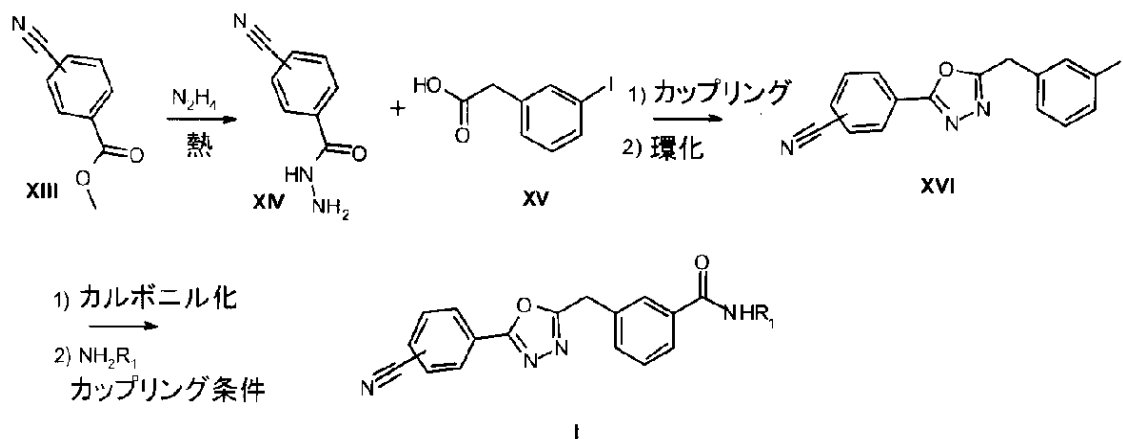
20

についてのスキーム4に記載どおりに調製可能である。

スキーム4

【0061】

【化22】



30

【0062】

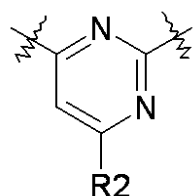
スキーム4に示すように、加熱しながらシアノ安息香酸メチルエステルXIIIをヒドラジンで処理してヒドラジドXIVを得る。この中間体を3-ヨードフェニル酢酸XVに結合させ、例えば POCl_3 との処理等の縮合条件下で処理してオキサジアゾールXVIを得る。このヨウ化物をカルボニル化条件下でモリブデンヘキサカルボニルと反応させ、結果として生じるカルボン酸をDMFのような適切な溶媒中でアミン NH_2R_1 及び適切なカップリング剤、例えばEDCと反応させて式Iの所望化合物を得る。

40

【0063】

X=

【化23】



R2 = H, CH3

【0064】

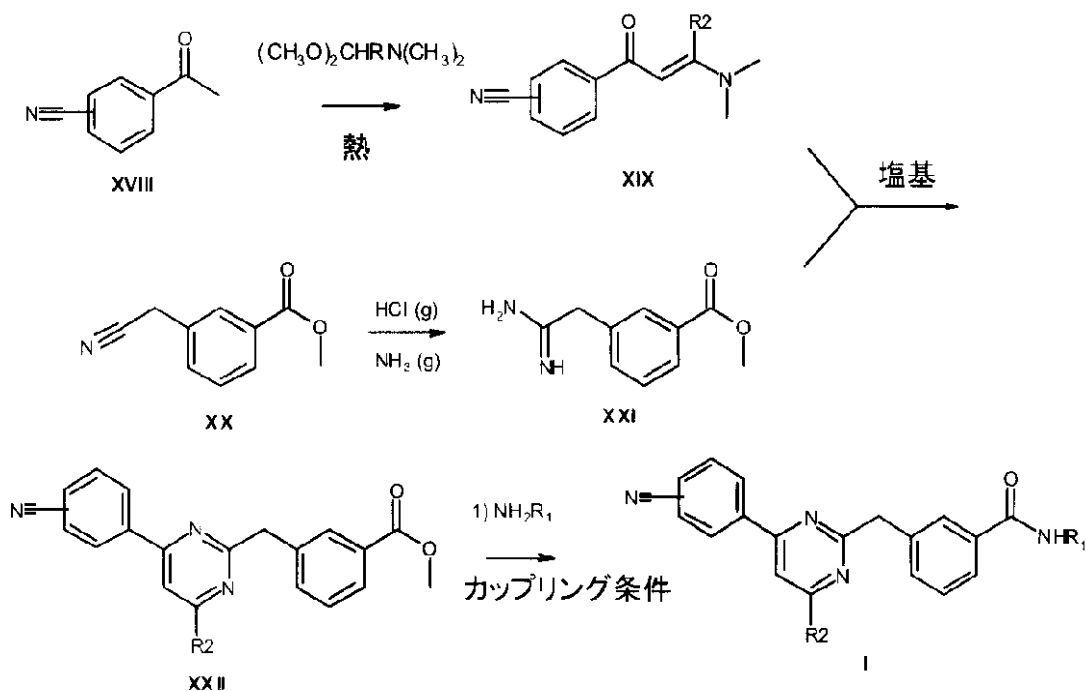
である式Iの化合物はスキーム5に記載どおりに調製可能である。

10

スキーム5

【0065】

【化24】



20

30

【0066】

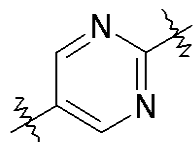
スキーム5に示すように、シアノアセトフェノンXVIIIをN-ジメチルアミノ-ジメトキシメタンと加熱しながら反応させてジメチルアミノ付加体XIXを得る。並行して、シアノメチル安息香酸メチルエステルXXを無水HClガスで処理した後、無水アンモニアガスで処理して粗製アミジンXXIを得る。アミジンXXIと中間体XIXを塩基性加水分解条件下で反応させてピリジジニトリル安息香酸XXIIを得る。エステルを塩基性水溶液条件下で加水分解した後、結果として生じるカルボン酸をDMFのような適切な溶媒中でアミンNH₂R₁及び適切なカップリング剤、例えばEDCと反応させて式Iの所望化合物を得る。

40

【0067】

X=

【化25】



50

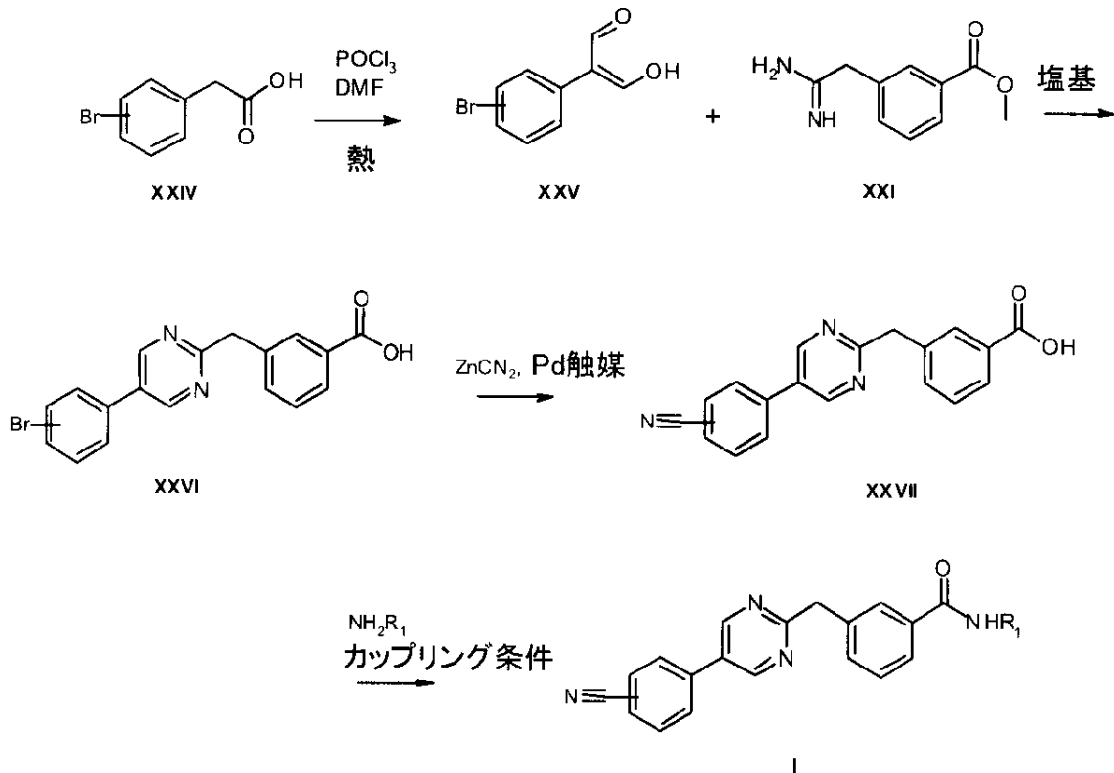
【 0 0 6 8 】

である式Iの化合物はスキーム6に記載どおりに調製可能である。

スキーム6

【 0 0 6 9 】

【 化 2 6 】



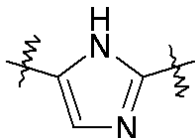
【 0 0 7 0 】

スキーム6に示すように、ブロモフェニル酢酸XXIVを POCl_3 及びDMFと加熱しながら反応させて中間体XXVを得る。この生成物を前述したアミジンXXIと塩基性加水分解条件下で反応させてピリジニルブロモ安息香酸XXVIを得る。この中間体を触媒条件下で ZnCN_2 と反応させてアリールニトリル中間体XXVIIを得る。中間体XXVIIをDMFのような適切な溶媒中でアミン NH_2R_1 及び適切なカップリング剤、例えばEDCと反応させて式Iの所望化合物を得る。

【 0 0 7 1 】

X=

【 化 2 7 】



【 0 0 7 2 】

である式Iの化合物はスキーム7に記載どおりに調製可能である。

スキーム7

【 0 0 7 3 】

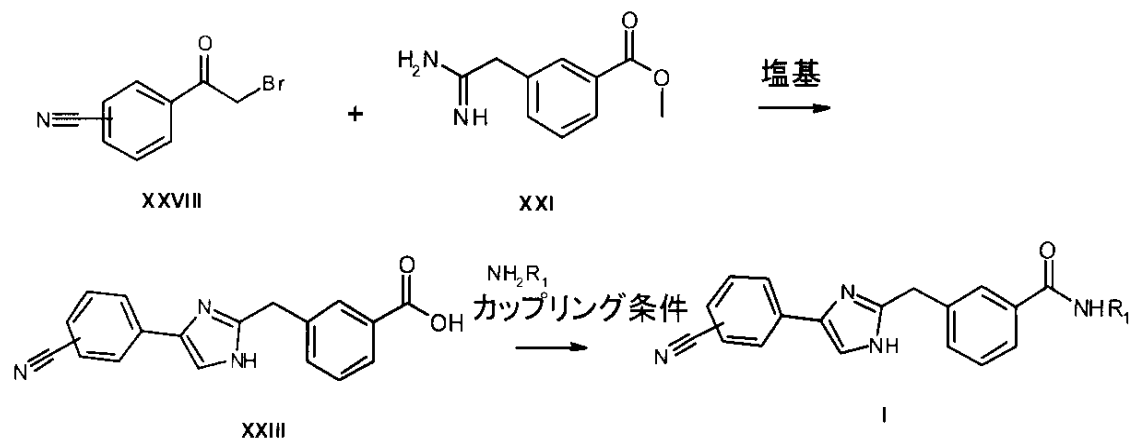
10

20

30

40

【化28】



10

【0074】

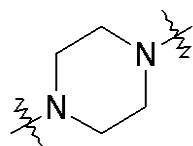
スキーム7に示すように、プロモシアノアセトフェノンXXVIIIを塩基性加水分解条件下、前述したアミジンXXIと化合させて中間体XXIIIを得、次にこれをDMFのような適切な溶媒中でアミン NH_2R_1 及び適切なカップリング剤、例えばEDCと反応させて式Iの所望化合物を得る。

【0075】

20

X=

【化29】



【0076】

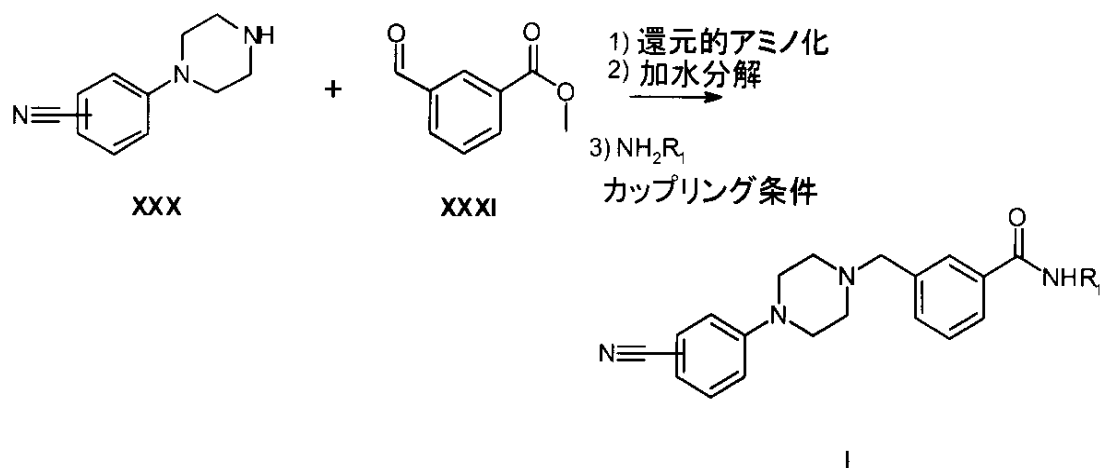
である式Iの化合物はスキーム8に記載どおりに調製可能である。

スキーム8

30

【0077】

【化30】



40

【0078】

スキーム8に示すように、加熱しながらAcOH等の酸性条件下での反応のような還元的アミノ化条件下でN-シアノフェニルピペラジンXXXを3-ホルミル安息香酸メチルエステルで処理した後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 等の還元剤で処理してベンジルピペラジニルエステルを得る。こ

50

のエステルを塩基性水溶液条件下で加水分解した後、結果として生じる酸をDMFのような適切な溶媒中でアミン NH_2R_1 及び適切なカップリング剤、例えばEDCと反応させて式Iの所望化合物を得る。

上記及び下記合成例セクションに示す方法で表I中の全ての化合物を調製した。

合成例セクションの化合物について報告した保持時間(RT)は、下記方法の1つを利用して得られた。

【 0 0 7 9 】

HPLC 方法	時間 (分)	移動相		流量 (mL/分)	カラム
		H ₂ O (0.1%FA)	CH ₃ CN (0.1%FA)		
A1	0	95	5	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mmカートリッジ
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	95	5	2.5	
	2.3	95	5	2.5	
B1	0	70	30	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mmカートリッジ
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	70	30	2.5	
	2.3	70	30	2.5	
C1	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mmカートリッジ
	1.7	50	50	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	5	95	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
D1	0	95	5	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB- C8 5um 4.6x150mm
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	95	5	1.5	
	10	95	5	1.5	
C2	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mmカートリッジ
	1.6	80	20	2.5	
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	99	1	2.5	
	2.3	99	1	2.5	

10

20

30

40

D2	0	99	1	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5um 4.6x150mmカラム
	2	80	20	1.5	
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	99	1	1.5	
	10	99	1	1.5	
A3	0	88	12	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3x50mmカラム
	0.25	70	30	1.5	
	0.3	60	40	1.5	
	1.19	5	95	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
B3	0	60	40	1.5	Agilent Eclipse C8 1.8um 3x50mmカラム
	1.19	15	85	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
C3	0	95	5	1.5	Agilent SB-AQ 1.8um 3x50mmカラム
	0.25	50	50	1.5	
	0.3	70	30	1.5	
	1.3	10	90	1.5	
	1.7	0	100	1.5	
D3	0	95	5	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3x50mmカラム
	3.8	10	90	1.5	
	4.5	0	100	1.5	

10

20

【 0 0 8 0 】

HPLC 方法	時間 (分)	移動相		流量 (mL/分)	カラム
		95% H ₂ O + 5% C H ₃ CN (0.05%ギ酸)	CH ₃ CN (0.05% ギ酸)		
E	0	90	10	0.8	BEH 2.1x50mm C18, 1.7 um 粒径
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	

30

【 0 0 8 1 】

合成例

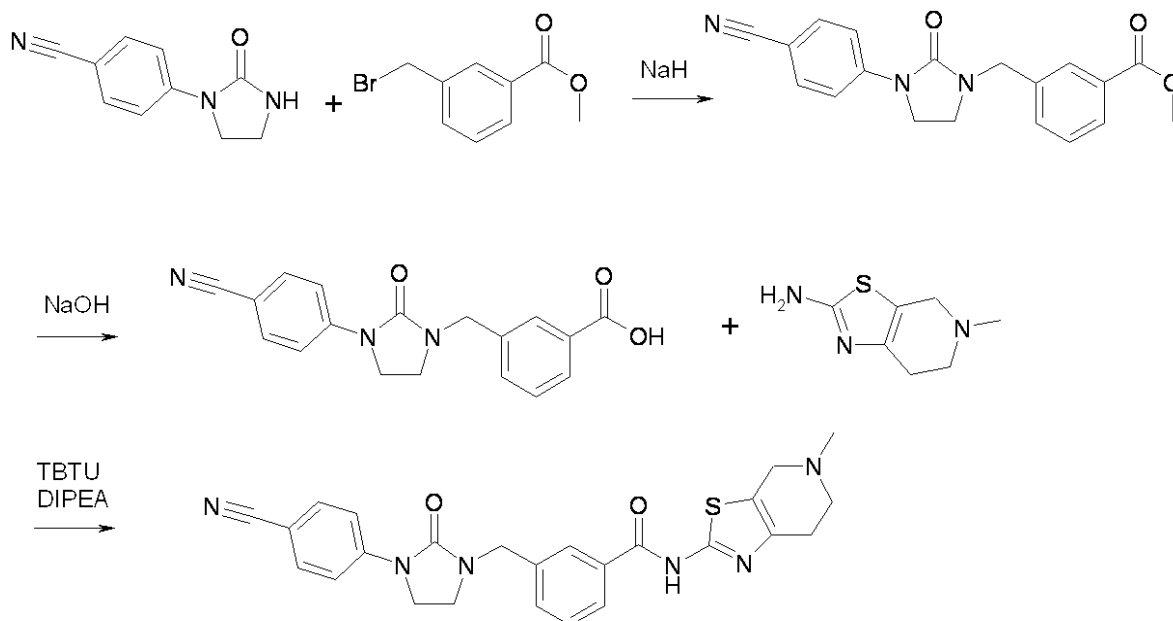
下記実施例中の化合物番号は、表1中の化合物番号を表す。

実施例1：3-[3-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド(化合物1)の合成

【 0 0 8 2 】

40

【化 3 1】



1

【 0 0 8 3 】

4-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ベンズニトリル(0.20g, 1.07mmol)を1mLのDMFに溶かし、0℃に冷却し、1mLのDMF中のNaH 60%(0.05g, 1.18mmol)を加える。この溶液を30分間攪拌し、3-ブロモメチル-安息香酸メチルエステル(0.34g, 1.50mmol)を加える。反応を室温に温めて一晩攪拌する。混合物にH₂Oを加えると白色固体が沈殿する。固体をろ過し、H₂Oで洗浄し、乾燥させて0.33g、収率92%の3-[3-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルを得る。

3-[3-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(0.10g, 0.30mmol)を2mLのTHFに溶かす。この溶液にNaOH(10N, 2mL, 20mmol)を加えて室温で一晩激しく攪拌する。この混合物をほとんど乾固するまで濃縮し、20mLのH₂Oに懸濁させる。AcOHを添加してpHを4.0に調整する。固体を収集し、乾燥させて0.10g、収率100%の3-[3-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸を得る。

3-[3-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-安息香酸(0.10g, 0.31mmol)、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン(0.05g, 0.31mmol)、TBTU(0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)(0.15g, 0.47mmol)及びDIPEA(0.26mL, 1.40mmol)を乾燥DMF(3mL)を含有するフラスコに入れる。混合物を室温で一晩N₂下で攪拌する。

混合物を分取HPLC(AcCN:H₂O 1:1, 0.1%TFA)で精製して0.09g、収率48%の3-[3-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-N-((S)-6-ジメチルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミドトリフルオロ酢酸を固体として得る。MS, ES- 471.25 (M-H), rt 0.54分。

下記化合物を類似して(実施例1)作製した。

化合物3: 3-[3-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-N-((S)-6-ジメチルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+ 501.03 (M+H), rt 0.57分。

化合物6: 3-[3-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+ 543.4 (M+H), rt 1.19分。

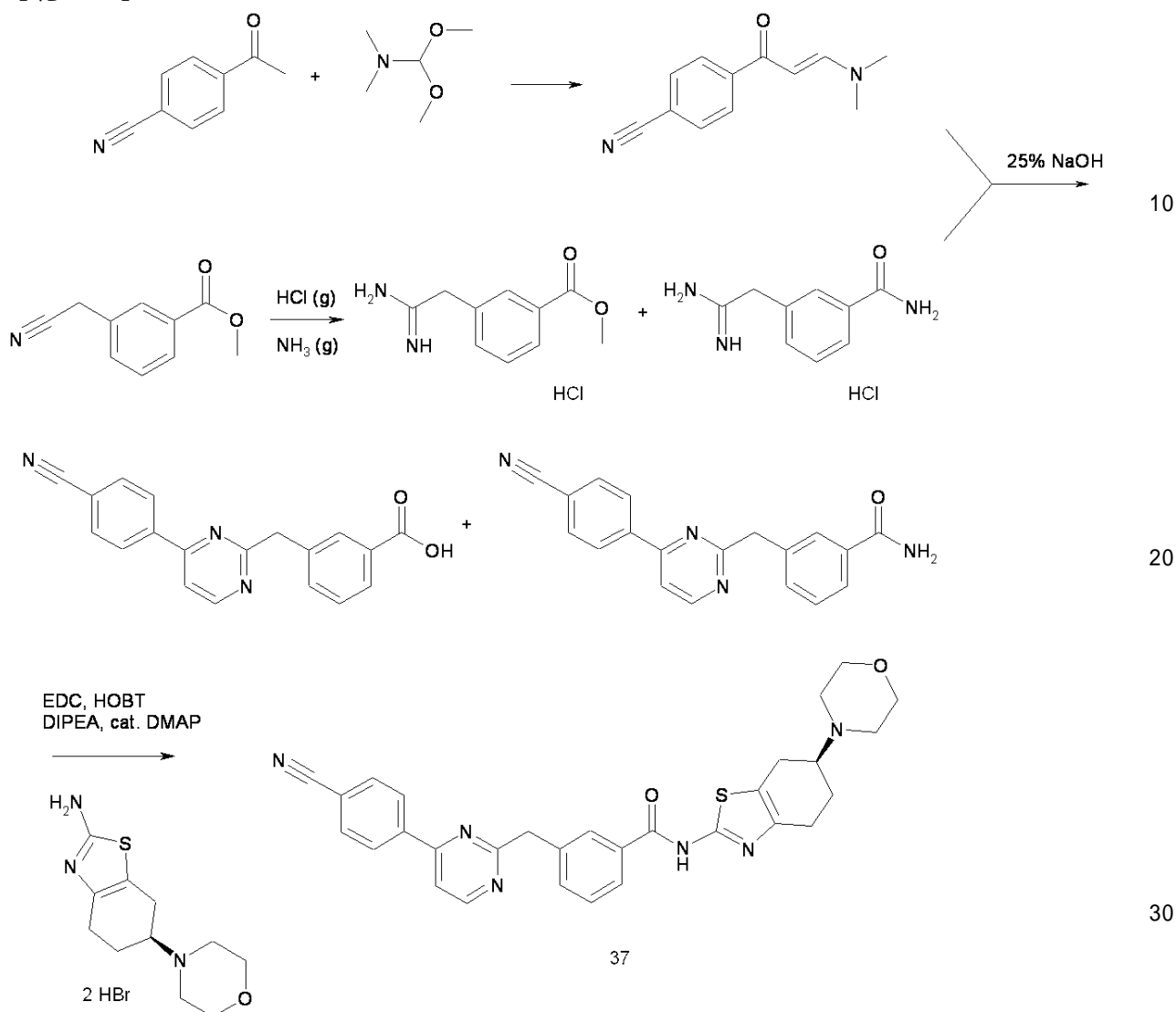
【 0 0 8 4 】

実施例2: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン

-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(化合物37)の合成

【 0 0 8 5 】

【 化 3 2 】



【 0 0 8 6 】

ジメトキシメチルアミン(2.66mL,20.0mmol)と4-アセチルベンゾニトリル(1.45g,10.0mmol)を丸底フラスコ内で混ぜ合わせる。混合物を110℃で1時間加熱する。不均一混合物を室温に冷まし、濃縮乾固させ、Et₂O/ヘキサンで再結晶させて1.59g、収率79%の4-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-ベンゾニトリルを固体として得る。

3-シアノメチル-安息香酸メチルエステル(2.55g,14.6mmol)を40mLの無水MeOHに溶かす。フラスコを4℃に冷却し、攪拌しながらHCl(g)を中で20分間泡立てる。フラスコに蓋をして-4℃のフリーザーで36時間保存する。混合物を4℃で濃縮する。固体を即座に100mLの乾性MeOHに溶かし、中でNH₃(g)を20分間泡立てる。フラスコを封鎖し、50℃で18時間加熱する。結果として生じる黄色混合物を濃縮して3.51gの固体を得る。LC-MS及び¹H NMRは、3-カルバミドイルメチル-安息香酸メチルエステル塩酸塩と3-カルバミドイルメチル-ベンズアミド塩酸塩の2:1混合物であることを示す。

上記混合物(0.17g)と4-(3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-ベンゾニトリル(0.10g,0.50mmol)を2.5mLのMeOHにマイクロ波管内で懸濁させる。1mLの25%NaOMe(MeOH中)を加え、封管し、120℃に10分間加熱する。混合物を濃縮乾固させ、残渣を20mLのH₂Oに懸濁させる。pHが酸性になるまで5%HClを滴下様式で加える。水相を3×20mLのCH₂Cl₂で抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して0.16gの粗製3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピリミ

ジン-2-イルメチル]-安息香酸/3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-ベンズアミドを粉末として得る。

3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-安息香酸/3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-ベンズアミド(0.16g)を3mLのDMFに溶かす。EDC(0.19g, 0.88mmol)とHOBT水和物(0.14g, 0.88mmol)を加えて混合物を1時間攪拌する。(S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンジヒドロブロミド(0.30g, 0.75mmol)、DIPEA(0.37mL, 2.00mmol)及び触媒DMAPを加える。混合物を60℃の浴にAr流下で入れて14時間攪拌する。分取HPLC(10%-70% CH₃CN/H₂O)で精製して0.07g、収率79%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩を得る。MS, ES+ 537.20 (M+H), rt 1.08分。

10

下記化合物を類似して(実施例2)調製した。

化合物36: 3-[4-(3-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+ 537.20 (M+H), rt 1.05分。

化合物47: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+ 551.20(M+H), rt 1.11分。

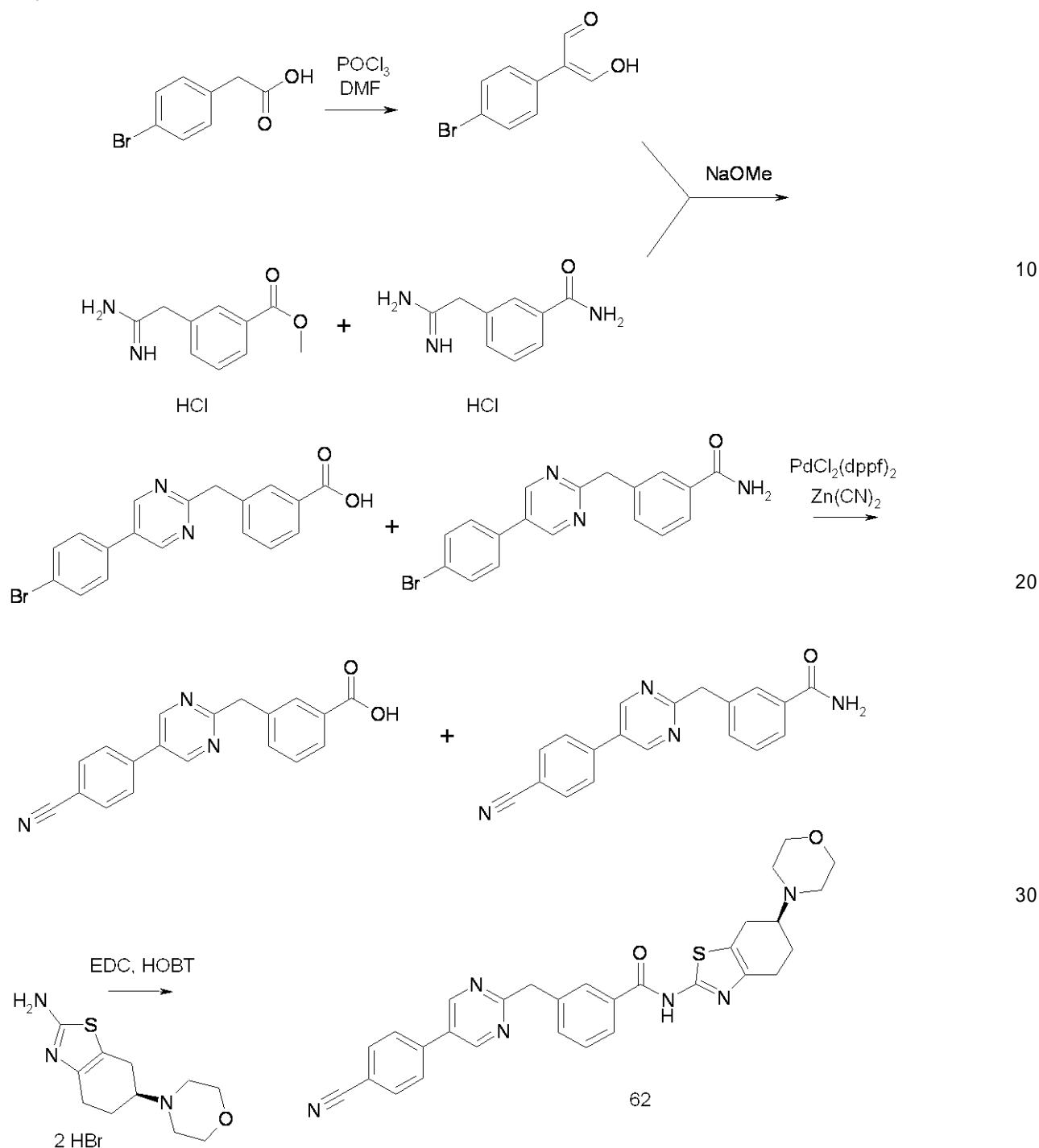
【0087】

実施例3: 3-[5-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(化合物62)の合成

20

【0088】

【化 3 3】



【0089】

100mLのフラスコ中のオキシ塩化リン(2.34mL, 26.0mmol)を4 に冷却する。これに5mLのDMFを加えて混合物を5分間攪拌する。冷浴からフラスコを取り除いて75 で加熱する。一度に(4-プロモフェニル)酢酸(2.00g, 9.30mmol)を追加の5mLのDMFと共に加えて混合物をAr下75 で16時間攪拌する。混合物を氷中に注ぎ、 K_2CO_3 をゆっくり添加して中和する。この溶液を75 で加熱し、50%NaOH水溶液を添加して強塩基性になると油が生じる。油を水相から2×70mLの CH_2Cl_2 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して2.10g、収率99%の2-(4-プロモ-フェニル)-3-ヒドロキシ-プロペナールを得る。

3-カルバミミドイルメチル-安息香酸メチルエステル塩酸塩/3-カルバミミドイルメチル-ベンズアミド塩酸塩の2:1混合物(0.18g)及び2-(4-プロモ-フェニル)-3-ヒドロキシ-プロペナール(0.18g, 0.8mmol)をマイクロ波管内で2.5mLのMeOHに懸濁させる。1mLの25%NaOMe(MeOH中)を加え、封管し、120 に10分間加熱する。混合物を濃縮乾固させ、残渣を20mLの

10

20

30

40

50

H₂Oに懸濁させる。pHが酸性になるまで5%HClを滴下様式に加える。3×20mLのCH₂Cl₂で水相を抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して0.19gの3-[5-(4-プロモ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-安息香酸/3-[5-(4-プロモ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-ベンズアミドの粗製混合物を粉末として得る。

PdCl₂(dppf)₂(0.04g, 0.05mmol)とZn(CN)₂(0.17g, 1.00mmol)を3-[5-(4-プロモ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-安息香酸/3-[5-(4-プロモ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-ベンズアミドの混合物(0.18g)にマイクロ波管内で加える。混合物を1.5mLのDMF及び0.15mLのH₂Oに溶かす。封管を180℃に10分間加熱する。20mLの5%HClを慎重に加えて混合物をクエンチし、3×20mLのEtOAcで抽出する。有機フラクションを混ぜ合わせ、MgSO₄で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して0.18gの3-[5-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-安息香酸/3-[5-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-ベンズアミドの混合物を橙色固体として得る。さらに精製せずに混合物を処理する。

実施例2の手順に従って粗製3-[5-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-安息香酸を反応させて0.07gの3-[5-(4-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミドを得る。MS, ES+ 537.20(M+H), rt 1.06分。

下記化合物を類似して(実施例3)調製した。

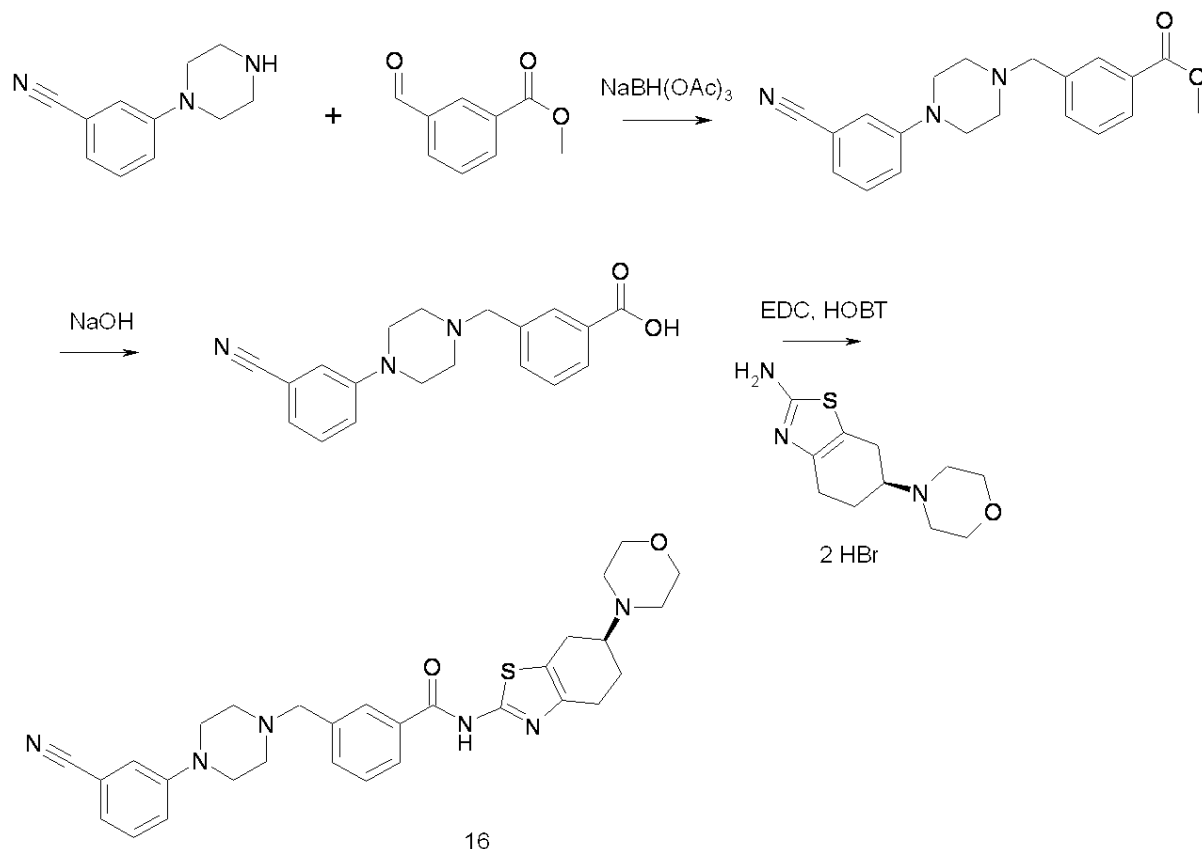
化合物63; 3-[5-(3-シアノ-フェニル)-ピリミジン-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+ 537.20(M+H), rt 1.07分。

【0090】

実施例4: 3-[4-(3-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(化合物16)の合成

【0091】

【化34】



【0092】

3-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル(0.19g, 1.00mmol)、3-ホルミル-安息香酸メチル

エステル(0.33g, 2.00mmol)及びAcOH(0.64mL, 10.0mmol)を5mLのジクロロエタンに溶かす。NaBH(OAc)₃(0.42g, 2.00mmol)を加えて混合物を一晩撹拌する。別分量のNaBH(OAc)₃(0.42g, 2.00mmol)を加えて混合物をさらに24時間撹拌する。粗製反応混合物をN₂流下で濃縮する。残渣を5%HClに溶かしてDowexカラムにかける。カラムを1×50mLの5%HCl、2×50mLのH₂O、2×50mLのMeOH及び2×50mLのジクロロメタンで洗浄する。樹脂を3×30mLの10%NH₃/MeOH及び2×20mLのジクロロメタンで洗浄することによって塩基性残渣を遊離させる。塩基性洗液を濃縮して0.27gの3-[4-(3-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルを清澄油として得る。¹H NMRは、出発アミンがいくらか混入していることを示す。混合物をさらに精製せずに処理する。

3-[4-(3-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルを10mLの1:1 THF/MeOHに溶かして2mLの15%NaOHを加える。混合物を一晩撹拌し、濃縮乾固させる。残渣を5%HClに溶かしてDowexカラムにかける。樹脂を2×20mLのH₂O、2×20mLのMeOH及び2×20mLのジクロロメタンですすぐ。樹脂を3×20mLの10%NH₃/MeOHで洗浄することによって塩基性残渣を遊離させて0.26gの3-[4-(3-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-安息香酸を白色固体として得る。¹H NMRは、出発アミンがいくらか混入していることを示す。この粗製中間体をさらに精製せずに処理する。

粗製3-[4-(3-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-安息香酸を実施例1に従って反応させて0.13gの3-[4-(3-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミドを得る。MS, ES+ 543.77 (M+H), rt 0.96分。

下記化合物を類似して(実施例4)調製した。

化合物17; 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド: MS, ES+ 543.75 (M+H), rt 0.92分。

【0093】

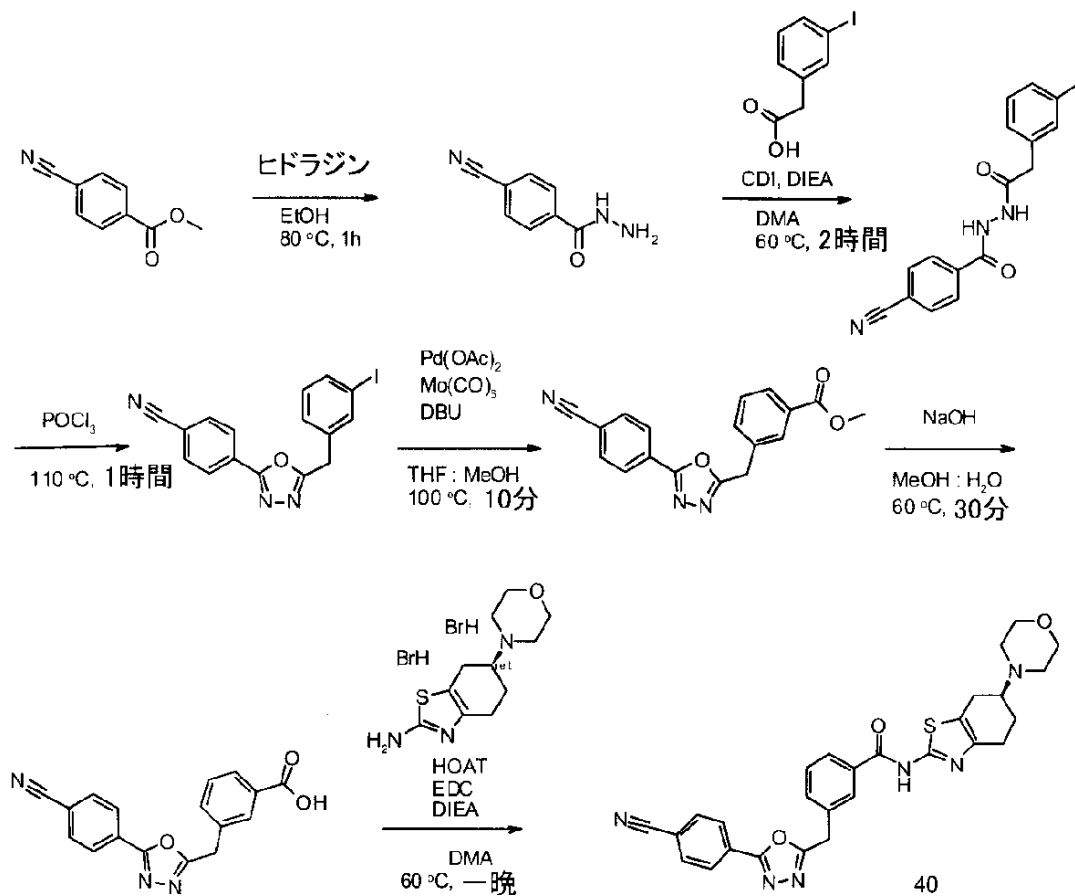
実施例5: 3-[5-(4-シアノ-フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(化合物40)の合成

【0094】

10

20

【化 3 5】



【 0 0 9 5 】

ヒドラジン-水和物 (5.50mL, 110mmol) を 20mL の EtOH 中の 4-シアノ安息香酸メチル (3.30g, 20.5mmol) の溶液に加える。混合物を 80 で 1 時間加熱すると溶液になる。この混合物を室温に冷まして溶液から固体を沈殿させる。ろ過で沈殿物を収集し、冷 EtOH、次にジエチルエーテルで洗浄して 1.90g、収率 58% の 4-シアノ-安息香酸ヒドラジドを淡黄色固体として得る。

1,1-カルボニルジイミダゾール (0.72g, 4.40mmol) を 40mL の N,N-ジメチルアセトアミド中の 3-ヨード-フェニル酢酸 (1.20g, 4.6mmol) の溶液に添加した後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.79mL, 4.40mmol) を加える。混合物を室温で 2 時間攪拌し、4-シアノ-安息香酸ヒドラジド (0.64g, 4.0mmol) を加えて混合物を 60 に 2 時間加熱する。混合物を室温に冷まし、H₂O で希釈して溶液から固体を沈殿させる。ろ過で沈殿物を収集し、H₂O 及びジエチルエーテルドライで洗浄する。ろ液から結晶化し得るいずれのさらなる物質をも収集する。ろ液を CH₂Cl₂ で抽出し、混ぜ合わせた有機相を濃縮して清澄液を得る。この混合物を H₂O で希釈すると第 3 作物の物質が溶液から沈殿する。全ての固体を収集し、合わせて 1.31g、収率 71% の 4-シアノ-安息香酸 N'-[2-(3-ヨード-フェニル)-アセチル]-ヒドラジドを粉末として得る。

4-シアノ-安息香酸 N'-[2-(3-ヨード-フェニル)-アセチル]-ヒドラジド (0.50g, 1.23mmol) をオキシ塩化リン (2.00mL, 21.0mmol) に懸濁させて 110 で 1 時間加熱して完全に溶解させる。混合物を室温に冷まし、氷水中に注ぎ、全ての氷が融けるまで攪拌すると固体が沈殿する。生じた固体をろ過で収集し、H₂O で洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させて 0.37g、収率 77% の 4-[5-(3-ヨード-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-ベンゾニトリルを粉末として得る。

マイクロ波圧力管内でモリブデンヘキサカルボニル (0.07g, 0.26mmol) をテトラヒドロフランと MeOH の 1:1 混合物 2mL 中の 4-[5-(3-ヨード-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-

イル]-ベンゾニトリル(0.10g,0.26mmol)に加える。DBU(0.11mL,0.74mmol)を加えると溶液が黒くなる。混合物に酢酸パラジウム(0.006g,0.030mmol)を加え、封管し、マイクロ波反応器内で100℃にて10分間加熱する。混合物を室温に冷まし、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して0.04g、収率48%の3-[5-(4-シアノ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル]-安息香酸メチルエステルを固体として得る。

H₂O:MeOHの1:1混合物4mLに3-[5-(4-シアノ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(0.120g,0.376mmol)を懸濁させる。混合物を60℃に加熱し、NaOHの10%水溶液(0.28mL,0.70mmol)を加える。60℃で30分間攪拌し、室温に冷まし、HClの2N溶液を添加してpHを5に調整する。空気流下で混合物を一晩濃縮し、粗製残渣をH₂Oで希釈し、塩化メチレンで抽出する。混ぜ合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して0.11g、収率4%の3-[5-(4-シアノ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル]-安息香酸を白色固体として得る。

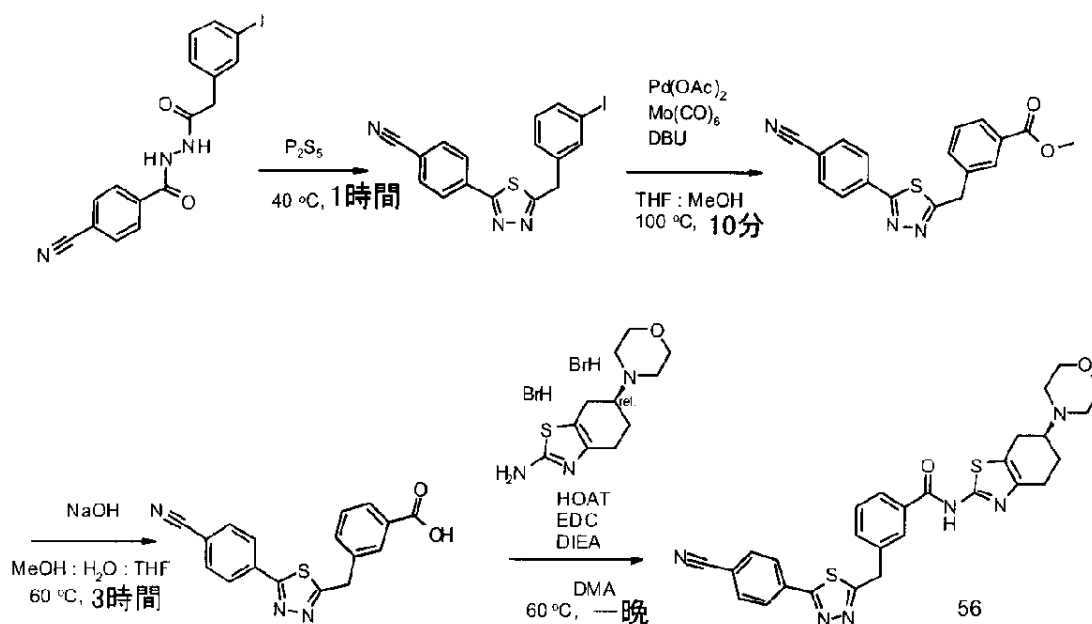
N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL,0.95mmol)、7-アザ-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.040g,0.29mmol)及びEDC(0.06g,0.31mmol)を3mLのN,N-ジメチルアセトアミド中の3-[5-(4-シアノ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル]-安息香酸(0.106g,0.24mmol)の溶液に加える。混合物を室温で1時間攪拌してから(S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミン ジヒドロブromid(0.12g,0.30mmol)を一度に加えて一晩60℃で加熱する。反応混合物を室温に冷まし、H₂Oで希釈する。溶液のpHがアルカリ性になるまで炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して、溶液から固体を沈殿させる。固体をろ過で収集し、H₂Oで洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させる。単離物質を分取逆相HPLCで精製して0.02g、収率13%の3-[5-(4-シアノ-フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミドを白色粉末として得る。MS, ES⁺ 527.67 (M+H), rt 1.24分。

【0096】

実施例6：3-[5-(4-シアノ-フェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(化合物56)の合成

【0097】

【化36】



【0098】

4-シアノ-安息香酸N'-[2-(3-ヨード-フェニル)-アセチル]-ヒドラジド(0.50g,1.23mmol)

)を10mLの1,4-ジオキサンに懸濁させる。五硫化リン(0.55g, 2.5mmol)を一度に加える。混合物を室温で15分間攪拌してから40℃に1時間加熱する。混合物を室温に冷まし、氷水中に注ぎ、全ての氷が融けるまで攪拌する。混合物をCH₂Cl₂で抽出し、混ぜ合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して0.34g、収率61%の4-[5-(3-ヨード-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-ベンズニトリルを固体として得る。

マイクロ波圧力管内で4-[5-(3-ヨード-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-ベンズニトリル(0.34g, 0.75mmol)をTHF:MeOHの1:1混合物8mLに溶かす。モリブデンヘキサカルボニル(0.25g, 0.95mmol)及びDBU(0.32mL, 2.10mmol)を添加すると溶液が黒くなる。酢酸パラジウム(0.03g, 0.11mmol)を加え、封管し、マイクロ波反応器内で100℃にて10分間加熱する。混合物をシリカゲル上で濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して0.150g、収率60%の3-[5-(4-シアノ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-安息香酸メチルエステルを固体として得る。

10

3-[5-(4-シアノ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(0.15g, 0.45mmol)をH₂O:MeOHの1:1混合物10mLに懸濁させ、NaOHの10%水溶液(0.48mL, 1.20mmol)を加えて60℃に加熱する。3時間の攪拌後、5mLのTHFを反応混合物に添加して全ての固体を溶液に溶かす。混合物を60℃でさらに2時間加熱してから室温に冷ます。HClの2N溶液を添加してpHを調整して弱酸性にする。混合物をH₂Oで希釈し、CH₂Cl₂で洗浄する。混ぜ合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して0.13g、収率57%の3-[5-(4-シアノ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-安息香酸を固体として得る。

20

3-[5-(4-シアノ-フェニル)-[1,3,4]-チアジアゾール-2-イルメチル]-安息香酸(0.13g, 0.28mmol)を3mLのジメチルアセトアミドに溶かす。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL, 0.95mmol)、7-アザ-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.05g, 0.37mmol)及びEDC(0.07, 0.36mmol)を加える。混合物を室温で1時間攪拌し、(S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアジアゾール-2-イルアミンジヒドロブromid(0.14g, 0.35mmol)を一度に加える。混合物を60℃で15時間加熱する。室温に冷ましてH₂Oで希釈する。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を溶液のpHがアルカリ性になるまで加えて溶液から固体を沈殿させる。固体をろ過で収集し、H₂Oで洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させる。この物質を分取逆相HPLC(CH₃CN:H₂O + 0.1%トリフルオロ酢酸)で精製して0.025g、収率14%の3-[5-(4-シアノ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアジアゾール-2-イル)-ベンズアミドを固体として得る。MS, ES⁺ 543.62 (M+H), rt 1.50分。

30

【0099】

実施例7: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド(化合物2)の合成

【0100】

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 2. The reaction involves 4-(4-cyanophenyl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylic acid and 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-methyl-1H-benzothiazine. The product, compound 2, is 2-(4-(4-cyanophenyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzothiazine-5-carboxamide.

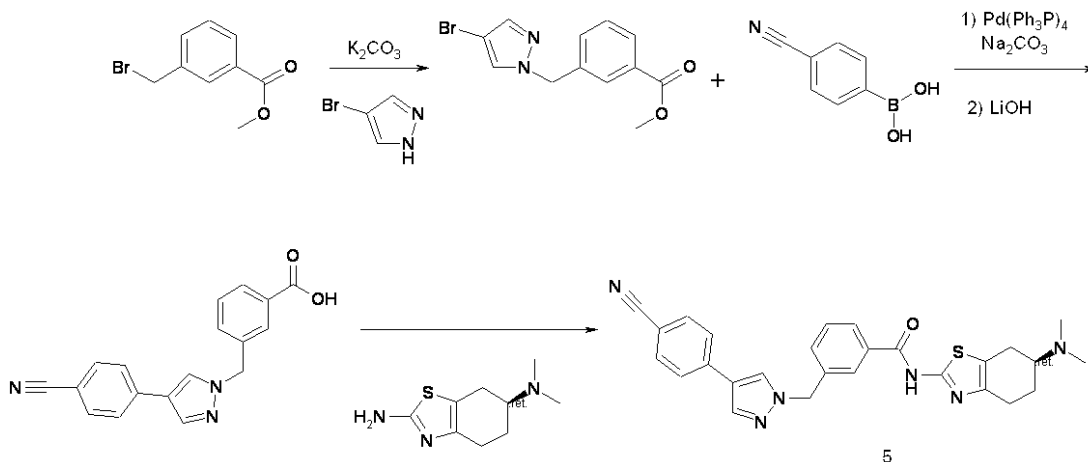
化合物8: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+ 525.80 (M+H), rt 1.29分。

【 0 1 0 2 】

実施例8：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-ジメチルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(化合物5)の合成

【 0 1 0 3 】

【化 3 8】



10

【 0 1 0 4 】

炭酸ナトリウム(5.80g, 41.7mmol)を40mLのジメチルアセトアミド中の4-プロモピラゾール(3.10g, 20.9mmol)と3-プロモメチル安息香酸メチル(4.8g, 20.9mmol)の溶液に加える。混合物を60 で一晩撹拌する。反応を室温に冷まして300mLの氷水に注ぐ。結果として生じる固体をろ過で収集し、乾燥させて6.0g、収率98%の3-(4-プロモ-ピラゾール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステルを得る。

20

マイクロ波バイアルに3-(4-プロモ-ピラゾール-1-イルメチル)-安息香酸メチルエステル(0.60g, 2.00mmol)、4-シアノフェニルボロン酸(0.35g, 2.40mmol)、炭酸カリウム(0.50g, 4.80mmol)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.23g, 0.2mmol)を入れる。容器に不活性ガスを流し、密封する。バイアルの中身を10mLの4:1ジオキサン-水混合物に溶かし、150 で5分間マイクロ波加熱する。反応混合物をEtOAcで希釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して油を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィーで0~50%のEtOAc/ヘキサンの勾配を用いて精製して0.20g、収率32%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルを固体として得る。

30

LiOH-水和物(0.03g, 0.8mmol)を5mLの4:1 MeOH-水混合物中の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(0.2g, 0.6mmol)の懸濁液に加え、反応を室温で一晩撹拌する。反応を濃縮してほとんどのMeOHを除去し、さらなるH₂Oで洗浄し、1N HCl水溶液を添加して中和する。結果として生じる固体をろ過で単離し、乾燥させて0.15g、収率71%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-安息香酸を得る。

実施例1に記載のとおり3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-安息香酸と5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミンをHATU条件下で反応させて0.04g、収率51%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-ジメチルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩を得る。MS, ES+ 483.80 (M+H), rt 1.30分。

40

下記化合物を類似して(実施例8)作製した。

化合物7：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+ 525.38 (M+H), rt 1.30分。3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-安息香酸と(S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンを実施例2に記載の条件下で反応させる。

化合物10：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+

50

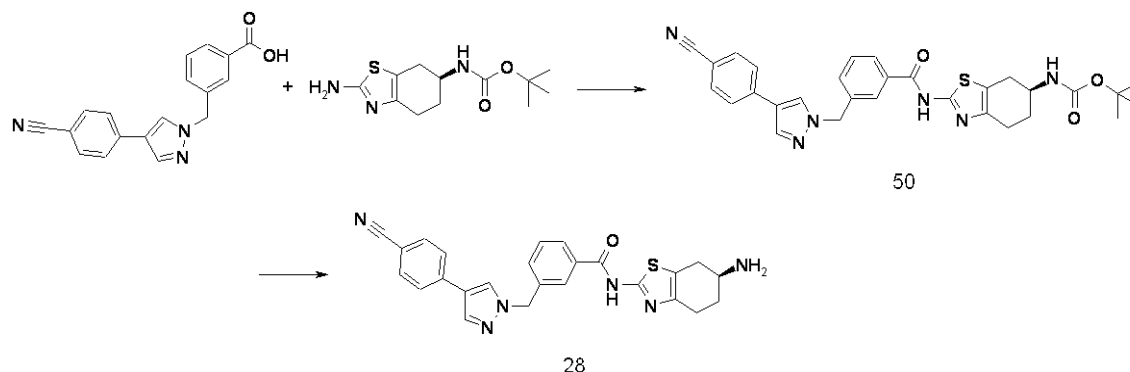
525.75 (M+H), rt 1.28分。3-[4-(4-シアノ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-イミダゾール-1-イルメチル]-安息香酸と(S)-6-モルフォリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンを実施例2に記載の条件下で反応させる。

【0105】

実施例9: ((S)-2-{3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンゾイルアミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物50)及びN-((S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド(化合物28)の合成

【0106】

【化39】



10

20

【0107】

3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-安息香酸(0.25g, 0.82mmol)及び((S)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.22g, 0.82mmol)及びTBTU(0.40g, 1.24mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.40ml, 2.47mmol)を1.5mLの乾燥DMFに溶かしてAr下で室温にて一晩撹拌する。反応をH₂Oに注ぎ、沈殿物を得る。この固体をろ過し、H₂Oで洗浄し、乾燥させる。ろ液をEtOAcで3回抽出し、H₂Oで4回、NH₄Cl水溶液で3回、Na₂CO₃で1回洗浄する。有機相を乾燥させ、濃縮して油を得る。両作物を混ぜ合わせ、3%MeOH/CH₂Cl₂で溶出する分取プレートクロマトグラフィーにより精製して清澄硬質樹脂として0.42g、収率92%の((S)-2-{3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンゾイルアミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得る。

30

MS, ES+ 555.62 (M+H), rt 1.95分。

2mLのCH₂Cl₂と2mLのTFA中の((S)-2-{3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンゾイルアミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.38g, 0.69mmol)を蓋をしたフラスコ内で3時間撹拌する。反応を濃縮し、Na₂CO₃水溶液でアルカリ性pHにする。残渣をCH₂Cl₂と摩砕し、生成物をろ過して0.23g、収率75%のN-((S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミドをベージュ色固体として得る。MS, ES+ 455.73 (M+H), rt 1.39分。

下記化合物を類似して(実施例9)調製する。

40

化合物29: N-((S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 456.70 (M+H), rt 1.35分。

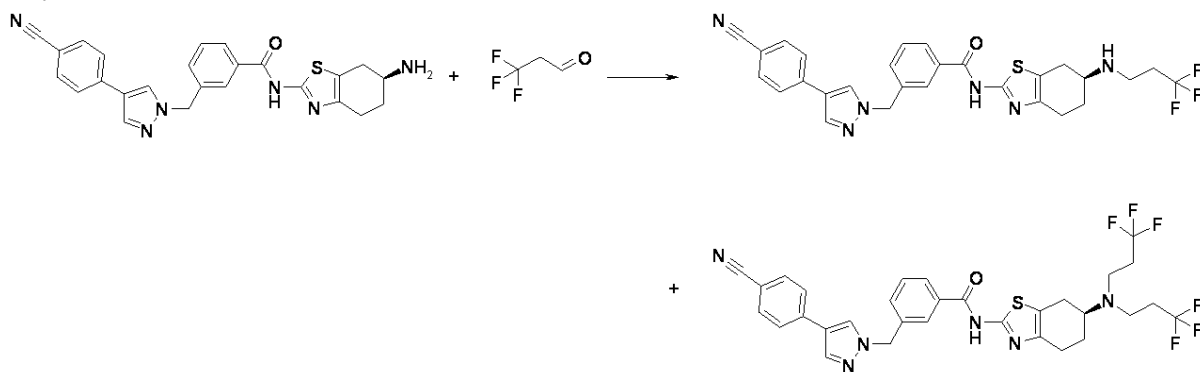
【0108】

実施例10: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[(S)-6-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物20)及びN-{(S)-6-[ビス-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル}-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド(化合物19)の合成

【0109】

50

【化40】



【0110】

N-((S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド(0.22g, 0.48mmol)及び3,3,3-トリフルオロプロピオンアルデヒド(0.22g, 1.94mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.12g, 1.94mmol)を5mLの20%MeOH/CH₂Cl₂に溶かす。250 μ Lの酢酸を加えて室温で一晩攪拌する。混合物を濃縮し、Na₂CO₃水溶液を加える。EtOAcで4回抽出し、Na₂CO₃水溶液で2回、H₂Oで1回洗浄する。有機相を乾燥させ、濃縮して清澄油を得る。6%MeOH/CH₂Cl₂/0.5%NH₄OHで溶出するSiO₂分取プレートクロマトグラフィーにより精製して0.013g、収率4%のN-((S)-6-[ビス-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミドを油として(MS, エレクトロスプレー 647.8 (M+H), rt 2.11分)及び147.6mg、収率55%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミドを泡状樹脂として得る。MS, エレクトロスプレー 551.69 (M+H), rt 1.58分。

下記化合物を類似して(実施例10)調製する。

化合物21: N-((S)-6-[ビス-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 648.55 (M+H), rt 2.07分。

化合物22: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 552.39 (M+H), rt 1.52分。

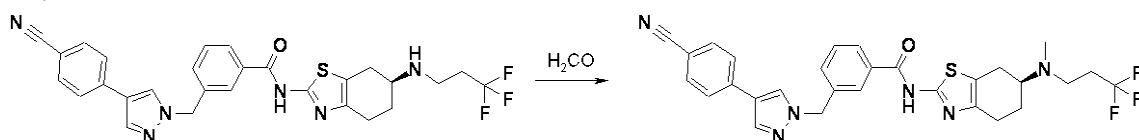
化合物34: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 549.83 (M+H), rt 1.18分。

【0111】

実施例11: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(化合物30)

【0112】

【化41】



【0113】

1mLの20%MeOH/CH₂Cl₂中の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(0.063g, 0.11mmol)及びホルムアルデヒド溶液(0.08mL, 1.14mmol, H₂O

中37wt%)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.014g, 0.23mmol)の溶液を蓋をしたフラスコ内で室温にて一晩撹拌する。混合物を濃縮し、H₂Oを加え、生成物を4×EtOAcで抽出し、3×H₂Oで洗浄する。混合物を乾燥剤で乾燥させ、濃縮する。生成物を5%MeOH/CH₂Cl₂で溶出する分取プレートで精製して0.052g、収率80%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[(S)-6-[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミドを清澄樹脂として得る。MS, エレクトロスプレー 565.71 (M+H), 室温 1.60分。

下記化合物を類似して(実施例11)調製する。

化合物31: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[(S)-6-[メチル-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 566.71 (M+H), rt 1.48分。

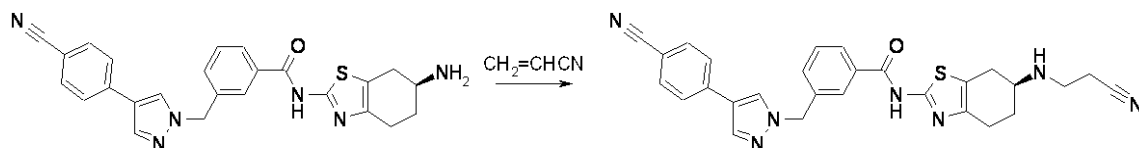
10

【0114】

実施例12: N-[(S)-6-(2-シアノ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド(化合物33)

【0115】

【化42】



20

33

【0116】

5mLのアルコール中のN-[(S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド(0.22g, 0.48mmol)とアクリロニトリル(0.32mL, 4.84mmol)の溶液を75℃で一晩加熱してガラス上にいくらかの沈殿物といくらかの暗色残渣を得る。さらに10当量のアクリロニトリル(0.319mL)を加えて加熱をさらに24時間続ける。混合物を室温に冷ます。沈殿物をろ過して0.060gの固体を得、ろ液を濃縮してさらに0.26gの褐色樹脂を得る。これらの粗製物質を混ぜ合わせ、8%MeOH/CH₂Cl₂/0.5%NH₄OHで溶出する分取プレート上で精製して0.04gの不純生成物を得る。分取プレート上4%MeOH中で精製を繰り返して0.03gの不純物質を得る。60%アセトン/ヘキサンで溶出する分取プレート精製を繰り返して0.021g、収率9%のN-[(S)-6-(2-シアノ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミドを清澄油として得る。MS, エレクトロスプレー 508.64 (M+H), rt 1.41分。

30

下記化合物を上記(実施例12)に類似して調製する。

化合物53: N-[(S)-6-[(2-シアノ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 522.68 (M+H), rt 1.51分。

40

化合物13: N-[(S)-6-(2-シアノ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 509.66 (M+H), rt 1.38分。

化合物32: N-[(S)-6-[(2-シアノ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 523.69 (M+H), rt 1.3分。

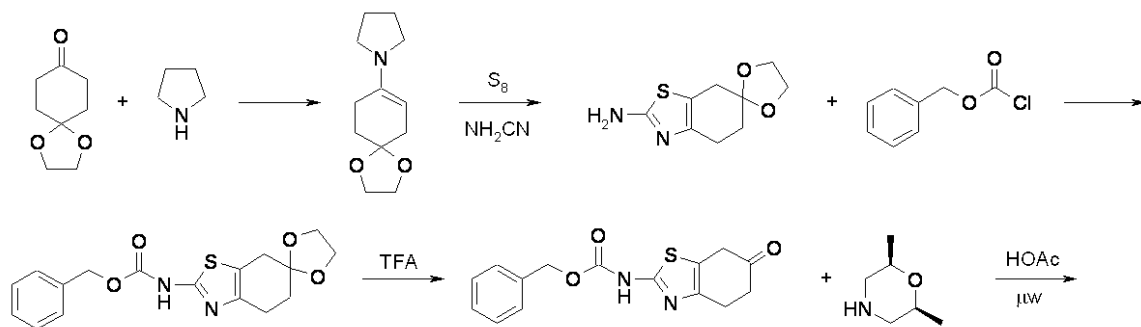
【0117】

実施例13: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-((2R,6S)-2,6-ジメチル-モルフォリン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物26)

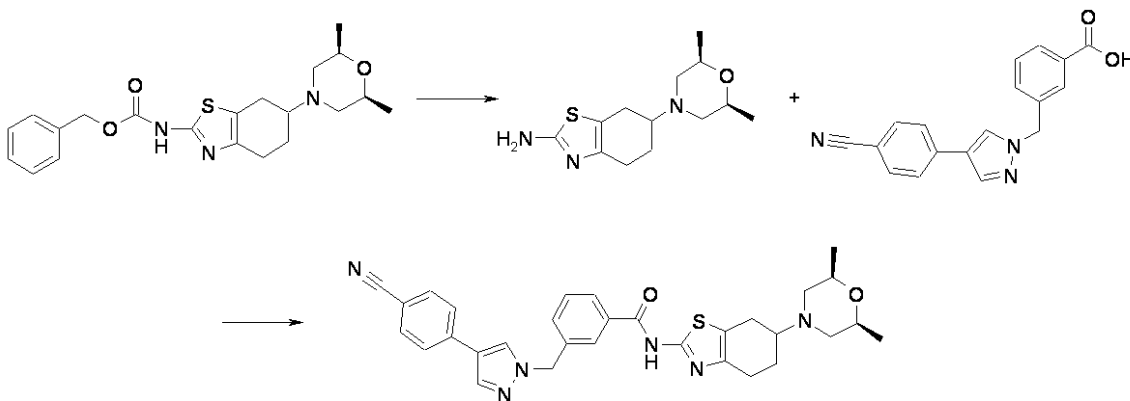
50

【 0 1 1 8 】

【 化 4 3 】



10



20

26

【 0 1 1 9 】

50mLのシクロヘキサン中の1,4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール(10.4g, 66.5mmol)及びピロリジン(4.96g, 69.8mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.13g, 0.66mmol)の溶液をディーン・スターク・トラップ及び乾燥管を用いて一晩還流させる。混合物をろ過し、Et₂Oで洗浄し、褐色ろ液を濃縮して4.20gの1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-ピロリジンを褐色油として得る。

30

3mLのMeOH中のシアナミド(2.80g, 66.5mmol)の溶液及び15mLのMeOH中の1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-ピロリジン(4.20g, 66.5mmol)とイオウ(2.13g, 8.31mmol)の溶液を室温で一晩攪拌する。混合物を濃縮し、EtOAcに溶かしてH₂Oで洗浄する。水相を2×EtOAcで抽出し、H₂Oで洗浄する。有機物を混ぜ合わせて3×NH₄Cl水溶液及び1×H₂Oで洗浄する。水相をEtOAcで再抽出し、NH₄Cl水溶液及びH₂Oで洗浄する。有機物を混ぜ合わせ、乾燥剤で乾燥させ、濃縮して暗色樹脂を得る。Et₂Oと摩砕して7.83g、収率56%の2-アミノ-6-(1,4-ジオキサ-スピロ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾールを固体として得る。

クロロギ酸ベンジル(4.25mL, 39.3mmol)を115mLのTHF中の2-アミノ-6-(1,4-ジオキサ-スピロ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール(7.59g, 35.8mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.85mL, 39.3mmol)の溶液に4 で滴加する。混合物を冷却状態で0.5時間攪拌し、Ar下に於て一晩で室温に戻す。混合物を濃縮し、残渣をEtOAcに溶かす。1×H₂O及び3×NH₄Cl水溶液で洗浄する。水相を2×EtOAcで再抽出する。混ぜ合わせた有機物をNa₂CO₃水溶液で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濃縮して11.0gの暗褐色樹脂を得る。CH₂Cl₂で溶出するフラッシュ-クロマトグラフィーで精製して13.4gの不純生成物を得る。アセトンと摩砕し、ろ過して8.90g、収率39%の(6-(1,4-ジオキサ-スピロ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルを固体として得る。

40

40mLのTFA/8mLのH₂O中の(6-(1,4-ジオキサ-スピロ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル(8.88g, 25.6mmol)の溶液を65 で2.5時間攪拌する。混合物を濃縮し、Na₂CO₃水溶液を加え、生成物をろ過する。H₂O及びEt₂Oで洗

50

浄し、真空中50℃で一晩乾燥させて6.76g、収率87%の(6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルを固体として得る。

10mLの1,2-ジクロロエタンと0.2mLのAcOH中の(6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル(0.25g, 0.83mmol)とcis-2,6-ジメチルモルフォリン(0.48g, 4.14mmol)の濃厚懸濁液をN₂でパージする。マイクロ波反応器内で混合物を120℃で15分間加熱して溶液にする。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.10g, 1.65mmol)を加えて1時間撹拌する。混合物をNa₂CO₃で洗浄し、3×CH₂Cl₂で抽出し、乾燥剤で乾燥させ、濃縮する。残渣をEtOAcに溶かし、3×NH₄Cl水溶液、及び1×Na₂CO₃水溶液で洗浄し、乾燥剤で乾燥させ、濃縮して0.55gの油を得る。5%MeOH/CH₂Cl₂で溶出する分取プレート上で精製して0.19g、収率58%の[6-((2S,6R)-2,6-ジメチル-モルフォリン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルを得る。

10

1.5mLの33%HBr/AcOH中の[6-((2S,6R)-2,6-ジメチル-モルフォリン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル(0.16g, 0.40mmol)の溶液を50℃で1時間撹拌する。混合物をEt₂Oで希釈すると沈殿が生じる。沈殿物をろ過し、エーテルで洗浄し、空気乾燥させる。この固体をNa₂CO₃に懸濁させ、6×CH₂Cl₂で抽出し、乾燥剤で乾燥させ、濃縮する。10%MeOH/CH₂Cl₂/1%NH₄OHで溶出する分取プレート上で精製して0.044g、収率41%の6-((2S,6R)-2,6-ジメチル-モルフォリン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンを樹脂として得る。

実施例9で上述したように6-((2S,6R)-2,6-ジメチル-モルフォリン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンを3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-安息香酸と結合させて3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-((2R,6S)-2,6-ジメチル-モルフォリン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミドを得る。MS, エレクトロスプレー 553.78 (M+H), rt 1.56分。

20

下記化合物を類似して(実施例13)調製する。

化合物27: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-((2S,6R)-2,6-ジメチル-モルフォリン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 554.73 (M+H), rt 1.49分。

類似して適切なアミン用いた(6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルの還元的アミノ化、脱保護、カルボン酸とのカップリング、及び場合によっては上述したように(実施例10)還元的メチル化により下記化合物を調製する。

30

化合物51: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(2,2-ジフルオロ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 519.71 (M+H), rt 1.54分。

化合物59: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 533.70 (M+H), rt 1.61分。

化合物52: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-(2,2-ジフルオロ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 520.71 (M+H), rt 1.46分。

40

化合物60: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 534.68 (M+H), rt 1.50分。

化合物67: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 509.74 (M+H), rt 1.52分。

化合物68: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 510.68 (M+H), rt 1.48分。

50

化合物69：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。

MS, エレクトロスプレー 557.53 (M+H), rt 2.12分。

化合物70：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 558.64 (M+H), rt 2.08分。

化合物71：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 559.72 (M+H), rt 1.59分。

化合物72：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 560.68 (M+H), rt 1.52分。

化合物73：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 545.68 (M+H), rt 1.55分。

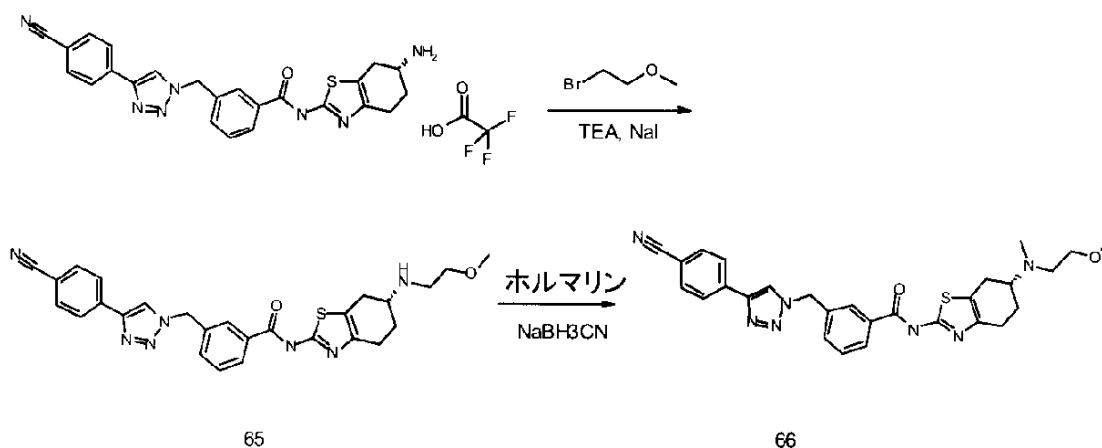
化合物74：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, エレクトロスプレー 546.70 (M+H), rt 1.48分。

【 0 1 2 0 】

実施例14：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[(R)-6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物65)及び3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[(R)-6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物66)の合成

【 0 1 2 1 】

【 化 4 4 】



【 0 1 2 2 】

実施例1に記載どおりにTBTUカップリング条件下で3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-安息香酸と((R)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを反応させて((R)-2-{3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル]-ベンゾイルアミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得る。

実施例9のように((R)-2-{3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル]-ベンゾイルアミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを反応させてN-((R)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル]-ベンズア

ミドトリフルオロ酢酸塩を得る。

8mLのEtOH中のN-((R)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル]-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩(0.92g, 1.61mmol)、プロモエチルメチルエーテル(0.22g, 1.61mmol)、トリエチルアミン(0.33g, 3.22mmol)及びヨウ化ナトリウム(0.02mg, 0.16mmol)の溶液に加える。反応混合物をマイクロ波照射下110℃で5時間加熱する。混合物をろ過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して0.32g、収率39%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[(R)-6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミドを白色泡として得る。MS, ES+ 514.45 (M+H), rt 5.27分。

5mLのMeOH中の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[(R)-6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド(0.13g, 0.20mmol)の溶液にホルマリン(0.3mL)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(51mg, 0.82mmol)を加える。混合物を室温で2時間撹拌する。飽和NH₄Clを混合物に加えていずれの未反応シアノ水素化ホウ素ナトリウムをもクエンチする。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して0.06g、収率58%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[(R)-6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミドを得る。MS, ES+ 528.44 (M+H), rt 5.33分。

下記化合物を類似して(実施例14)調製した。

化合物11: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 538.71 (M+H), rt 1.36分。

化合物12: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 564.71 (M+H), rt 1.49分。

化合物14: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-{6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル}-ベンズアミド。MS, ES+ 527.47 (M+H), rt 5.46分。

化合物23: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 539.36 (M+H), rt 5.07分。

化合物24: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-{6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル}-ベンズアミド。MS, ES+ 528.44 (M+H), rt 5.32分。

化合物25: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[(S)-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 538.46 (M+H), rt 5.26分。

化合物45: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[(S)-6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 513.73 (M+H), rt 1.50分。

化合物46: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-{(S)-6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル}-ベンズアミド。MS, ES+ 527.69 (M+H), rt 1.48分。

化合物48: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-[(S)-6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 514.65 (M+H), rt 1.31分。

化合物49: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-N-{(S)-6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル}-ベンズアミド。MS, ES+ 528.44 (M+H), rt 5.26分。

化合物54: N-((R)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド。MS, ES+ 455.40 (M+H), rt

10

20

30

40

50

5.34分。

化合物55：N-{(S)-6-[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル}-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド。MS, ES+ 572.50 (M+H), rt 5.43分。

化合物57：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[(R)-6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 513.48 (M+H), rt 5.46分。

化合物58：N-[(R)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド。MS, ES+ 456.39 (M+H), rt 5.21分。

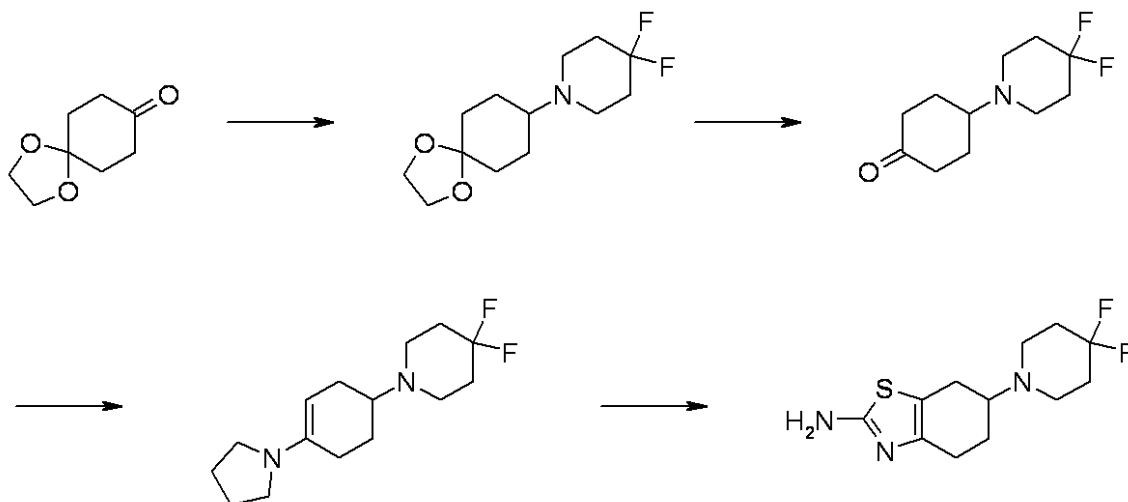
化合物64：3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-{(R)-6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル}-ベンズアミド。MS, ES+ 527.47 (M+H), rt 5.36分。

【0123】

実施例15：6-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンの合成

【0124】

【化45】



【0125】

4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩(1.47g, 9.34mmol)を超音波処理により75mLのCH₂Cl₂に溶かす。AcOH(1.01mL, 17.7mmol)を加えると清澄溶液になる。1,4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール(1.38g, 8.84mmol)及び固体トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.00g, 14.1mmol)を加える。混合物を室温で20時間攪拌する。1M NaOHの添加により混合物のpHを12に調整し、CH₂Cl₂で抽出する。有機層をMgSO₄で乾燥させ、エバポレートして2.41g、収率100%の1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-4,4-ジフルオロ-ピペリジンを得る。

4mLの6M塩酸中の1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-4,4-ジフルオロ-ピペリジン(2.41g, 9.22mmol)の溶液を室温で48時間攪拌する。30%NaOH溶液を添加して混合物を中和し、5×CH₂Cl₂で抽出する。混ぜ合わせた抽出物をMgSO₄で乾燥させ、エバポレートして1.93g、収率96%の4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-シクロヘキサノンが無色液体として得る。

シクロヘキサノン(50mL)中の4-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-シクロヘキサノン(1.93g, 8.88mmol)、ピロリジン(0.89mL, 10.7mmol)及びp-トルエンスルホン酸(1結晶)の溶液を加熱してディーン・スターク・トラップで7時間還流させる。溶液を冷却し、脱脂綿の栓を通してろ過する。エバポレートして2.31g、収率96%の4,4-ジフルオロ-1-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキサ-3-エニル)-ピペリジンを油として得る。

イオウ(0.26g, 8.20mmol)を12mLのMeOH(12mL)中の4,4-ジフルオロ-1-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキサ-3-エニル)-ピペリジン(2.31g, 8.54mmol)の攪拌溶液に室温で加える。15分後にシアナミド(0.40mg, 8.54mmol)を加える。攪拌を4時間続けると、この時までにイオウが溶解する。溶媒を蒸発させ、残渣にCH₂Cl₂を加える。未溶解粒子をろ過し、CH₂Cl₂で洗浄し、乾燥させて0.46g、収率20%の6-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンを得る。ろ液及び洗液をエバポレートし、クロマトグラフィー(CH₂Cl₂/20%MeOH/1%NH₄OH)で精製してさらに所望の生成物0.64g、収率32%を得る。

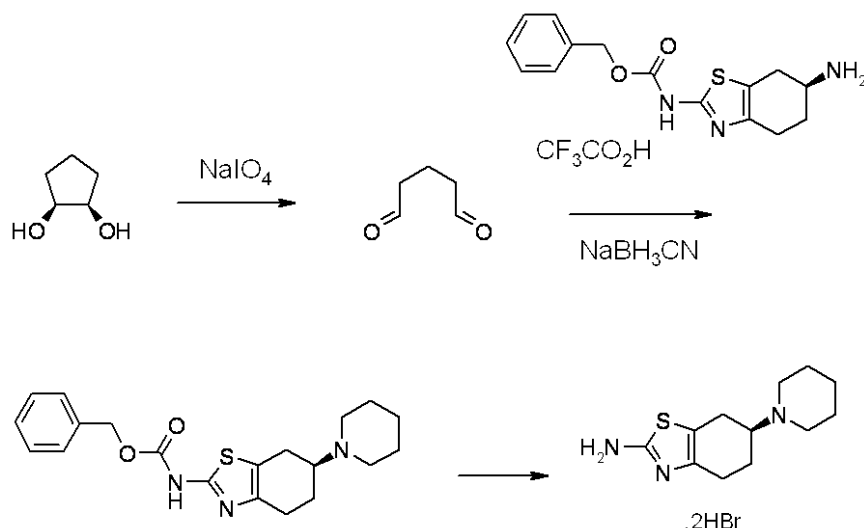
6-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンを同様に(実施例15)調製した。

【0126】

実施例16：(S)-6-ピペリジン-1-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンジヒドロプロミドの合成

【0127】

【化46】



【0128】

固体過ヨウ素酸(0.55g, 2.40mmol)を2mLの水シクロペンタジオール(245mg, 2.40mmol)の溶液に加えると清澄溶液になる。この混合物を室温で3時間攪拌する。2mLのCH₃CNを加え、NaHCO₃飽和溶液を添加して中和すると沈殿が生じる。固体をろ過し、CH₃CNで洗浄する。ジアルデヒドを含む液を即座に次反応で使用する。

(S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルトリフルオロ酢酸塩(0.10g, 0.24mmol)をジアルデヒド溶液に加える。数滴の酢酸を添加して溶液のpHを4に調整し、30分間攪拌する。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.15g, 2.40mmol)を加えて混合物を室温で16時間攪拌する。Na₂CO₃を添加して溶液を中和し、CH₂Cl₂で抽出する。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮する。残渣を5~100%のCH₂Cl₂/20%MeOH/1%NH₄OHで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して(S)-6-ピペリジン-1-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル(0.08g, 0.21mmol)を得る。

(S)-6-ピペリジン-1-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル(117mg, 0.31mmol)をHBrの酢酸中の溶液(33%, 1mL)に加え、結果として生じる溶液を室温で24時間攪拌する。Et₂O(15mL)を加えると沈殿が生じる。固体をろ過して取っておく。残存する半固体残渣を2回分のEt₂Oで洗浄する。残渣をMeOHに溶かし、この溶液をバルク固体と混ぜ合わせる。溶液を濃縮して黄色残渣を残す。これは数日間の放置後に結晶化して0.12g、収率92%の(S)-6-ピペリジン-1-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンジヒドロプロミドをもたらす。

【0129】

実施例17: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩(化合物15)の合成

3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-安息香酸と6-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンを実施例1と同様のTBTU条件下で反応させて0.17g、収率61%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩を得る。MS, ES+ 559.68 (M+H), rt 1.47分。

下記化合物を類似して(実施例17)調製した。

化合物18: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩。MS, ES+ 541.72 (M+H), rt 1.49分。

化合物41: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 560.72 (M+H), rt 1.46分。

化合物42: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 542.68 (M+H), rt 1.39分。

化合物43: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-ピペリジン-1-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+ 523.69 (M+H), rt 1.48分。

化合物44: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル]-N-((S)-6-ピペリジン-1-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド。MS, ES+ 524.71 (M+H), rt 1.42分。

化合物35: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 538.22 (M+H), rt 0.58分。

化合物38: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 541.75 (M+H), rt 1.36分。

化合物39: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-N-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド。MS, ES+ 559.74 (M+H), rt 1.18分。

【0130】

実施例18: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[(S)-6-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物75)の合成

Jung et al, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 6677の方法によって1,5-ジクロロ-3-ペンタノンからジビニルケトンを調製する。

1mLのCH₂Cl₂中のジビニルケトン(0.08g, 1.03mmol)の溶液を10mLのCH₂Cl₂と10mLのMeOH中のN-((S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-ベンズアミド(0.47g, 1.03mmol)の溶液に加える。この溶液を室温で3時間攪拌し、混合物を濃縮する。残渣を1~10%のCH₂Cl₂/MeOHで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して0.16g、収率30%の3-[4-(4-シアノ-フェニル)-ピラゾール-1-イルメチル]-N-[(S)-6-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミドを得る。LC-MSもNMRも生成物がケトンと水和物の混合物として存在することを示す。MS, ES+ 555.70 (M+H₂O+H), rt 1.21分。

【0131】

実施例19: 3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-N-((S)-6-モルフ

10

20

30

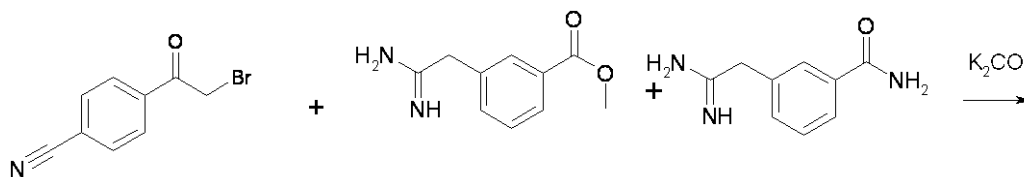
40

50

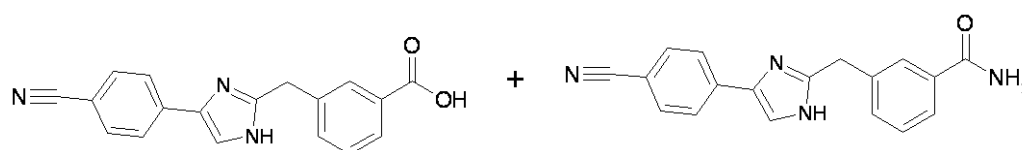
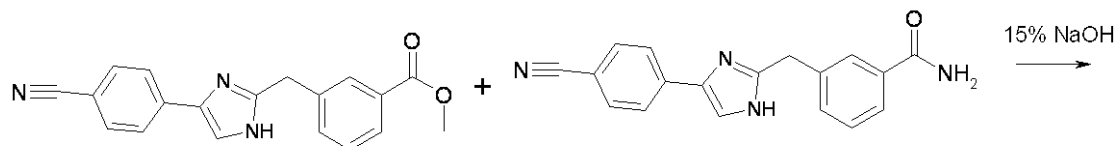
オリン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンズアミド(化合物61)の合成

【 0 1 3 2 】

【 化 4 7 】

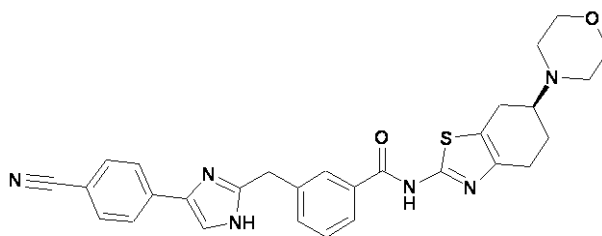
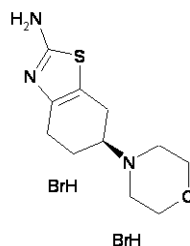


10



20

EDC, HOBT
DIPEA, cat. DMAP



61

30

【 0 1 3 3 】

4-(2-ブロモ-アセチル)-ベンゾニトリル(0.11g, 0.48mmol)、 K_2CO_3 (0.28g, 2.00mmol)及び3-カルバミドイルメチル-安息香酸メチルエステル塩酸塩/3-カルバミドイルメチル-ベンズアミド塩酸塩の2:1混合物(0.14g)を5mLの4:1 THF/ H_2O に懸濁させる。混合物を加熱して2時間還流させる。混合物を濃縮乾固させ、20mLの H_2O に溶かす。5% HCl 水溶液をpHが酸性になるまで添加する。2×20mLの CH_2Cl_2 で抽出する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して0.13gの粗製3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-安息香酸メチルエステル及び3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-ベンズアミドを紫色残渣として得る。

40

粗製3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-安息香酸メチルエステルと3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-ベンズアミドの混合物(0.13g)を5mLの1:1 THF/MeOHに溶かす。これに0.5mLの15% $NaOH$ を加える。混合物を室温で2時間攪拌する。1mLの15% $NaOH$ を加えてさらに2時間攪拌する。濃縮乾固させる。残渣を5mLの H_2O に溶かし、5% HCl を添加して酸性にする。3×10mLの CH_2Cl_2 で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させる。濃縮して0.13gの粗製3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-安息香酸及び3-[4-(4-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-ベンズアミドを紫色残渣として得る。

50

粗製混合物を実施例2に記載どおりに処理して表題化合物61を得た。MS, ES+ 525.13 (M +H), rt 1.13分。

【0134】

生物学的活性の評価

分子アッセイ

本発明の化合物を下記2つのアッセイの一方又は両方で評価することができる。

1. ルシフェリン-ルシフェラーゼアッセイ

Cambrex PKLight ATP検出試薬、ルシフェリン-ルシフェラーゼを用いる均一系アッセイ技術を利用してROCKII(1-543)キナーゼの活性を測定して残存ATPを定量化した。384ウェルの低体積、白色、非結合表面マイクロタイタープレート(Corning)でアッセイを行なった。アッセイ緩衝液は25mM HEPES、pH 7.5、10mM MgCl₂、50mM KCl、0.2% BSA、0.01% CHAPS、100 μM Na₃VO₄及び0.5mM DTTであった。500 μg/mLで純DMSOに溶かした試験化合物を用量反応のため、最終出発濃度が1%DMSOのアッセイ緩衝液中3 μg/mLになるように段階的に希釈した。15 μLの総体積中7.5nMの最終濃度までROCKII(1-543)(62,408Da)をアッセイ緩衝液で希釈した。ポジティブコントロールは試験化合物を含まない反応混合物であり；ネガティブコントロール(ブランク)はキナーゼを含まない反応混合物であった。試験化合物とキナーゼの15分のプレインキュベーション後、アッセイ緩衝液中のATPとペプチド基質(AKRRRLSSLRA)の混合物を各ウェルに添加し、それぞれ最終濃度を750nMのATP及び500nMのペプチドにした。28 °Cの温度でのキナーゼ反応の90分のインキュベーション後、10 μLのPKLight ATP検出試薬(予め室温に温めた)を各ウェルに添加した。アッセイプレートを室温でさらに15分間インキュベートしてから、発光モードのAnalystで解読した。各試験化合物の用量反応実験を4通り行なった。試験化合物のIC₅₀値は、用量反応曲線から得られるポジティブコントロールの50%の反応を表す。

【0135】

2. IMAPアッセイ

このアッセイは、1mMのDTTを含むIMAPキナーゼ反応緩衝液(Tris-HCl、pH 7.2、10mM MgCl₂、0.05% NaN₃、0.1% ホスファートフリーBSA)中でMolecular Devices(Sunnyvale, CA)からのFAM S6基質ペプチド(カタログ番号R7184)及びIMAP FP Screening Express Kit検出試薬を用いて行なわれる。純DMSOに0.3mg/mLで溶かした試験化合物を100%DMSO中の濃度反応に段階的に1~3倍に希釈する。1%DMSO中3 μg/mLという最終最大濃度を得るためDMSOの段階希釈物をキナーゼ反応緩衝液でさらに33.33倍に希釈し、この緩衝液希釈物10 μLをCorningブラック96ウェル半面積NBSプレートに移す。1nMのキナーゼという最終濃度を得るためキナーゼ反応緩衝液で希釈した3nM ROCKII(1-543)の10 μLアリコートを各アッセイウェルに加える。200nMのペプチド及び100 μMのATPという最終濃度を得るためキナーゼ反応緩衝液で希釈した600nMのFAM S6ペプチドと300 μMのATPの混合物10 μLを各ウェルに添加する。キナーゼ反応混合物を室温で60分間インキュベートする。ポジティブコントロールは試験化合物を含まない反応混合物であり、ネガティブコントロール(ブランク)はキナーゼを含まない反応混合物である。1X結合緩衝液Aで400倍に希釈したIMAP漸進的結合試薬(カタログ番号R7284)60 μLを添加してキナーゼ反応を停止させる。室温での30分のインキュベーション後、Analyst Plate ReaderでEx 485nm、Em 530nm、及びFL 505ダイクロイックミラーを用いてプレートを蛍光偏光について解読する。mPシグナルを下記式を用いてコントロールのパーセント(percent of control)(POC)値に変換する。

$$POC=100 \times (\text{シグナル}-BCTRL) \div (PCTRL-BCTRL)$$

シグナルが試験ウェルシグナルの場合、BCTRLはプレート上のバックグラウンド(ネガティブコントロール)ウェルシグナルの平均であり、PCTRLはプレート上のポジティブコントロールウェルシグナルの平均である。濃度反応性化合物では、試験化合物濃度の関数としてのPOCは下記形式の4パラメーターロジスティック方程式に適合する。

$$Y=A+(B-A) / [1+(x/C)^D]$$

式中、A、B、C、及びDは適合パラメーター(パラメーターBはゼロPOCで固定される)であり、x及びyは、それぞれ独立変数及び従属変数である。IC₅₀は、屈曲点パラメーターCと

して決定される。

本発明の代表化合物を上記アッセイの一方又は両方で活性について試験した。これらのアッセイで好ましい化合物は $IC_{50} < 1,000nM$ を有し、さらに好ましい化合物は $IC_{50} < 100nM$ を有する。例として下記化合物について以下のデータを得た。

【 0 1 3 6 】

化合物 番号 (表1)	アッセイ1 IC_{50} (nM)	アッセイ2 IC_{50} (nM)	化合物 番号 (表1)	アッセイ1 IC_{50} (nM)	アッセイ2 IC_{50} (nM)
1	4.8	54	33		0.35
2	2.8	11	36	9.9	
3	2.0	0.67	40	3.2	12
4		0.49	41	7.1	5.8
5		0.20	42	3.4	1.1
6	2.0	1.3	43		0.37
7		0.40	44	2.4	0.53
8		1.0	45	2.1	0.35
10	2.7	0.87	46		0.34
11		0.58	48		0.32
13		1.0	49	1.7	0.73
14		0.41	51	1.8	
15	4.60	2.4	52	9.4	
18	2.2	0.66	53	1.9	
20		0.47	55	2.3	6.5
22	2.2	1.1	56	2.5	4.0
23		1.3	57	1.9	
24	3.1	2.6	58	2.2	
25		0.65	59	7.3	
26	4.3	3.9	64	2.0	
27	3.1	3.9	65	1.9	
28		0.35	66	6.5	
29		0.73	67	4.5	
30	2.1	7.3	68	7.3	
31		3.1	71	7.2	
32	2.9	2.0	73	8.5	

【 0 1 3 7 】

治療的使用方法

本発明に従い、式(1)の新規使用方法を提供する。ここに開示した化合物は効率的にRhoキナーゼを阻害する。Rhoキナーゼの阻害は、Rhoキナーゼの活性化と関連する種々の心血管疾患又は状態の予防及び治療の魅力的手段である。従って、本化合物は、下記状態及び疾患を含め、背景セクションに記載の疾患及び状態の治療に有用である：

高血圧症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、脳卒中、心筋梗塞、心不全、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、冠血管攣縮、脳血管攣縮、虚血／再灌流障害、肺高血圧症、狭心症、勃起不全、腎疾患及び臓器不全。背景セクションで開示したように、本発明の化合物は、平滑筋反応性亢進と関連するか或いは他の病態生理学的状態で活性化Rhoキナーゼと関連する疾患又は状態の治療にも有用であろう。これらの疾患としては、限定するものではないが、喘息、緑内障、癌、アルツハイマー病、多発性硬化症、脊髄損傷、神経障害性疼痛、

関節リウマチ、乾癬及び炎症性腸疾患が挙げられる。

これらの障害はヒトについてよく特徴づけられているが、他の哺乳動物にも同様の病因で存在し、本発明の医薬組成物で治療可能である。

治療的使用のために、いずれの従来方式のいずれの従来医薬剤形の医薬組成物によっても本発明の化合物を投与することができる。従来剤形は典型的に、選択された特定の剤形に適した医薬的に許容できる担体を含む。投与経路としては、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、皮下、滑液嚢内、輸液による、舌下、経皮、経口、局所又は吸入による投与が挙げられる。好ましい投与方法は経口及び静脈内投与である。

【0138】

本発明の化合物を単独で投与してよく、或いは他の活性成分を含め、本阻害薬の安定性を増強し、特定実施形態で本阻害薬を含む医薬組成物の投与を容易にし、溶解若しくは分散を増加させ、阻害活性を高め、補助治療を可能にする等のアジュバントと組み合わせて投与してもよい。一実施形態では、例えば、本発明の複数の化合物を投与することができる。有利には、該併用療法は、より少ない用量の従来治療薬を利用することによって、単剤療法として当該薬剤を使用するときに受ける可能性のある毒性及び有害な副作用を回避する。本発明の化合物を従来治療薬又は他のアジュバントと物理的に混ぜ合わせて単一の医薬組成物としてもよい。その結果、有利なことに、本化合物を単一剤形で一緒に投与することができる。一部の実施形態では、化合物のこのような組合せを含む医薬組成物は少なくとも約5%、さらに好ましくは少なくとも約20%の式(1)の化合物(w/w)又はその組合せを含有する。本発明の化合物の最適パーセンテージ(w/w)は異なってよく、当業者の理解の範囲内である。或いは、本発明の化合物及び従来治療薬又は他のアジュバントを別々に(連続的又は並行して)投与してもよい。別々投与は、投与計画のフレキシビリティをさらに高めることができる。

【0139】

上述したように、本発明の化合物の剤形は、当業者に知られ、かつ該剤形に適した医薬的に許容できる担体及びアジュバントを含む。これらの担体及びアジュバントとしては、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、緩衝物質、水、塩又は電解質及びセルロースに基づいた物質が挙げられる。好ましい剤形としては、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、液剤、溶液、懸濁液、エマルション、ロゼンジ剤、シロップ剤、再構成可能散剤、顆粒剤、座剤及び経皮パッチが挙げられる。該剤形の調製方法は周知である(例えば、H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)参照)。本発明の化合物の用量レベル及び必要性は、個々の患者に利用可能な方法及び好適な技術から当業者が選択可能である。一部の実施形態では、用量レベルは、70kgの患者について約1~1000mg/投与の範囲である。1日1回の投与で十分なこともあるが、1日5回まで投与してよい。経口投与では、2000mg/日までが必要なことがある。当業者には当然のことながら、特定因子によってはより低いか又はより高い用量が必要なことがある。例えば、具体的な投与量及び治療計画は、患者の一般的健康プロファイル、患者の障害の重症度及び経過又は障害に対する素因、並びに治療医師の判断等の要因によって決まるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/45	(2006.01)	A 6 1 K	31/45	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
			A 6 1 P	19/02	
			A 6 1 P	17/06	
			A 6 1 P	1/00	
			A 6 1 P	21/00	

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 カーレーン ジュニア トーマス マーティン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 マーシャル ダニエル リチャード

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 シブリー ロバート

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 スノー ロジャー ジョン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ

- ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ソレイマンザデー ファリバ
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ソルセク ロナルド ジョン
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表2010-514842(JP, A)
国際公開第2004/101529(WO, A1)
特開2003-321472(JP, A)
特表2005-525291(JP, A)
国際公開第2004/076420(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)
MARPAT(STN)