

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7158464号
(P7158464)

(45)発行日 令和4年10月21日(2022.10.21)

(24)登録日 令和4年10月13日(2022.10.13)

| | |
|--------------------------|------------------------|
| (51)国際特許分類 | F I |
| C 0 7 D 235/30 (2006.01) | C 0 7 D 235/30 A C S P |
| A 6 1 K 31/4184(2006.01) | A 6 1 K 31/4184 |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01) | A 6 1 P 9/00 |
| A 6 1 P 9/06 (2006.01) | A 6 1 P 9/06 |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 |

請求項の数 37 (全77頁) 最終頁に続く

| | | | |
|-------------------|----------------------------------|----------|--|
| (21)出願番号 | 特願2020-508323(P2020-508323) | (73)特許権者 | 518301729 アセシオン ファーマ エイピーエス デンマーク国 2 2 0 0 コペンハーゲン エヌ、オーレ マーローズ ヴェイ 3 |
| (86)(22)出願日 | 平成30年8月13日(2018.8.13) | (74)代理人 | 110000855弁理士法人浅村特許事務所 |
| (65)公表番号 | 特表2020-530479(P2020-530479 A) | (72)発明者 | ソレンセン、ウルリク スパーネ デンマーク王国、コペンハーゲン、オー レ マーローズ ベイ 3 |
| (43)公表日 | 令和2年10月22日(2020.10.22) | (72)発明者 | メテ、アントニオ デンマーク王国、コペンハーゲン、オー レ マーローズ ベイ 3 |
| (86)国際出願番号 | PCT/EP2018/071911 | 審査官 | 谷尾 忍 |
| (87)国際公開番号 | WO2019/034603 | | |
| (87)国際公開日 | 平成31年2月21日(2019.2.21) | | |
| 審査請求日 | 令和3年6月8日(2021.6.8) | | |
| (31)優先権主張番号 | 17020353.3 | | |
| (32)優先日 | 平成29年8月14日(2017.8.14) | | |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 欧州特許庁(EP) | | |

最終頁に続く

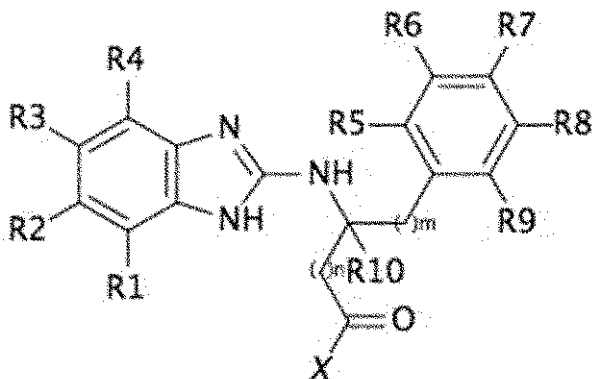
(54)【発明の名称】 カリウムチャンネル阻害剤としての置換ベンゾイミダゾール

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



(式中、

nは、0、1及び2からなる群から選択される整数であり、

mは、0、1及び2からなる群から選択される整数であり、

R1～R4は、独立して、H、ハロゲン、CN、C1～6アルキル、C1～6アルキレン-OH、C1～6アルコキシ、OCF3、C1～6アルキレン-O-C1～6アルキル、C1

C_{1-6} アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $NR^cC(=O) - C_{1-6}$ アルキル (式中、 R^c は、H及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される)、及び
 C_{1-6} アルキレン - NR^aR^b (式中、 R^a 及び R^b は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - OH、 C_{1-6} アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 $C(=O) - C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O) - C_{1-6}$ アルコキシ、 $C(=O) - C_{1-6}$ アルキル - CN、 $C(=O) - C_{1-6}$ アルキル - OH、 $C(=O) - C_{1-6}$ アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 $C(=O) - O - C_{1-6}$ アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 $C(=O) - O - C_{1-6}$ アルキル - CN、 $C(=O) - O - C_{1-6}$ アルキル - OH、 $C(=O) - O - C_{1-6}$ アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 $C(=O) - NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(=O) - NHC_{1-6}$ アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 $C(=O) - NHC_{1-6}$ アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 $C(=O) - NHC_{1-6}$ アルキル - CN、 $C(=O) - NHC_{1-6}$ アルキル - OH、 $C(=O) - N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキル、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキル - CN、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキル - OH、及び $SO_2 - C_{1-6}$ アルキル - $N(C_{1-6}アルキル)_2$ からなる群から選択される基である) からなる群から選択される基であり、

10

$R_5 \sim R_9$ は、独立して、H、ハロゲン、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - OH、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(=O) - O - C_{1-6}$ アルキル、S - C_{1-6} アルキル、 SCF_3 、 OCF_3 、 OCF_2H 、 $OCFH_2$ 、 OC_{3-7} シクロアルキル、及び SC_{3-7} シクロアルキルからなる群から選択される基であり、

20

R_{10} は、H、 C_{1-6} アルキル、1から3個のフッ素原子で置換されている C_{1-6} アルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルからなる群から選択される基であり

Xは、

a) OR_{11} (式中、 R_{11} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - OH、 C_{1-6} アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - CN及び C_{1-6} アルキレン - CF_3 からなる群から選択される基である) 並びに

b) $NR_{12}R_{13}$ (式中、 R_{12} は、H及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される基であり、 R_{13} は、H、 C_{1-6} アルキル、OH、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ及び C_{2-6} アルケニルからなる群から選択される基である) からなる群から選択される)、

30

又は医薬として許容できるその塩

(但し、エチル 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - フェニルプロパノアート、2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - tert - ブチル - 2 - フェニルアセトアミド、メチル 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 2 - フェニルアセタート、メチル 3 - {[4 - (メタンスルホンアミドメチル) - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ} - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート、tert - ブチル N - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル - L - フェニルアラニナート、及びメチル 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアートからなる化合物を除く)。

40

【請求項 2】

mが、0及び1からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

nが1である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

nが0である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

50

n が 2 である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R 1 が、H、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキレン-OH、ハロゲン、C₁~6 アルキレン-O-C₁~6 アルキル及び NR^cC(=O)-C₁~6 アルキル(式中、R^cは、H 及び C₁~6 アルキルからなる群から選択される)からなる群から選択される、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R 1 が、H、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、Cl、CH₂-O-CH₃ 及び NH-C(=O)-CH₃ からなる群から選択される、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 8】

R 2 が、H、C₁~6 アルキル、ハロゲン、OCF₃ 及び CN からなる群から選択される、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R 2 が、H、F、OCF₃、CH₃ 及び CN からなる群から選択される、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R 3 が、H、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキレン-OH、ハロゲン、C₁~6 アルキレン-O-C₁~6 アルキル及び NR^cC(=O)-C₁~6 アルキル(式中、R^cは、H 及び C₁~6 アルキルからなる群から選択される)からなる群から選択される、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R 3 が、H、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、Cl、CH₂-O-CH₃ 及び NH-C(=O)-CH₃ からなる群から選択される、請求項 1 から 10 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R 4 が、H、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキレン-OH、ハロゲン、C₁~6 アルキレン-O-C₁~6 アルキル及び NR^cC(=O)-C₁~6 アルキル(式中、R^cは、H 及び C₁~6 アルキルからなる群から選択される)からなる群から選択される、請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 13】

R 4 が、H、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、Cl、CH₂-O-CH₃ 及び NH-C(=O)-CH₃ からなる群から選択される、請求項 1 から 12 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R 5 が、H から選択される、請求項 1 から 13 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R 6 が、H、ハロゲン、CF₃、C(=O)-O-C₁~3 アルキル、CN、OCF₃、S-C₁~3 アルキル、SCF₃ 及び C₁~6 アルキルからなる群から選択される、請求項 1 から 14 までのいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 16】

R 6 が、H、Cl、F、CF₃、CH₃、C(=O)-O-CH₃、CN、OCF₃、S-CH₃ 及び SCF₃ からなる群から選択される、請求項 1 から 15 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R 7 が、H、ハロゲン及び C₁~6 アルキルからなる群から選択される、請求項 1 から 16 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R 7 が、H、Cl、Br、F 及び CH₃ からなる群から選択される、請求項 1 から 17 までのいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 19】

R 8 が、H、ハロゲン、 CF_3 、 $C(=O)-O-C_{1-3}$ アルキル、 $S-C_{1-3}$ アルキル、 OCF_3 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される、請求項 1 から 18 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R 8 が、H、Cl、F、 CF_3 、 CH_3 、 $C(=O)-O-CH_3$ 、 $S-CH_3$ 及び OCF_3 からなる群から選択される、請求項 1 から 19 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R 9 が、H から選択される、請求項 1 から 20 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R 10 が、H 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される、請求項 1 から 21 までのいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 23】

X が、OR 11 から選択される、請求項 1 から 22 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R 11 が、 C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

前記 C_{1-6} アルキルが、 CH_3 又はイソプロピルである、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

X が、NR 12 R 13 から選択される、請求項 1 から 22 までのいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 27】

R 12 が、H 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

前記 C_{1-6} アルキルが、 CH_3 である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R 13 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ及び C_{2-6} アルケニルからなる群から選択される、請求項 26 又は 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

R 13 が、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 OCH_3 及びプロペニルからなる群から選択される、請求項 26 から 29 までのいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 31】

2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N, N - ジメチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド、
 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 3 - [(5 - フルオロ - 4 - メチル - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 N - メチル - 3 - [(4 - メチル - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 3 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ} - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 メチル 2 - [(4 - アセトアミド - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、

40

50

- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) - N - メチルプロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフエニル) - N - メチルプロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メトキシ - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (メチルスルファニル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(5 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - (2 - メチルプロピル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド、
- 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - シクロプロピル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド、
- 3 - [(5 - フルオロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- N - メチル - 3 - { [5 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(4 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - メチルプロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (3 - シアノフェニル) - N - メチルプロパンアミド、
- メチル 3 - { 1 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 2 - (メチルカルバモイル) エチル } ベンゾアート、
- 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミド、
- (-) - 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミド、
- (+) - 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミド、
- 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- (+) - 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、及び
- (-) - 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

からなる群から選択される、請求項 1 から 30 までのいずれか一項に記載の化合物、又は医薬として許容できるその塩。

【請求項 32】

薬として使用するための、請求項 1 から 31 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

請求項 1 から 3 2 までのいずれか一項に記載の化合物、及び任意選択で、担体又は賦形剤を含む医薬として許容できる添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 3 4】

哺乳動物における心臓疾患、障害又は状態を処置するための、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記心臓疾患、障害又は状態が、心臓の調律異常、又は異型狭心症及び労作性狭心症に関連する、心臓疾患、障害又は状態を処置するための、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

心不整脈、心房性不整脈、心室性不整脈、心房細動、心室細動、頻脈性不整脈、心房性頻脈性不整脈、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈、及び心臓手術又は心臓アブレーション手順後に生じる調律異常からなる群から選択される、心臓疾患、障害又は状態を処置するための、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 7】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な化合物、前記化合物の医薬としての使用、及び、哺乳動物における心臓疾患、障害又は状態を処置するための医薬を製造するための使用に関する。本発明は、前記新規な化合物を含む医薬組成物にも関する。

20

【背景技術】

【0002】

心臓は、1秒当たり1～3回収縮することにより循環に血液を送り出す筋肉である。心臓の拍動は、個々の心筋の細胞（心筋細胞）が同時に収縮することによって引き起こされる。細胞収縮の同期は、心臓の電氣的インパルス（心臓活動電位）により支配され、刺激は、洞房結節のペースメーカー細胞で生じ、特定の伝導系を介して心臓全体に急速に広がる。

【0003】

インパルスの生成及びインパルスの伝導における乱れが、疾患、薬物処置又は電解質平衡異常の結果として発生し得る。インパルスにおけるそのような障害は、不整脈又は調律異常と呼ばれ、これらは、不安感、塞栓、卒倒又は急死を引き起こすおそれがある。その最も簡単な形態として、不整脈は、通常的心臓の洞調律と異なるものすべてをカバーする。乱れは、単なる動悸から、徐脈及び頻脈を含む重篤な心室細動まであらゆるものをカバーし得る。

30

【0004】

分子レベルでは、イオンチャネルと呼ばれるタンパク質の一群は、細胞膜を通して電流を伝導できるので、心臓における電氣的事象の根底をなす。したがって、様々なタイプのイオンチャネルが、心臓の活動電位の生成及び伝導、自律神経系による心拍の制御、並びに個々の心細胞における収縮プロセスに関与する。したがって、様々なタイプのイオンチャネルが、抗不整脈心臓薬の明白な標的であり、市場の多くの抗不整脈薬が、イオンチャネルとの相互反応により、やはり効果を発揮している。

40

【0005】

抗不整脈薬は、通常、いわゆる Singh Vaughan Williams 分類に従って主に4つの分類に分けられ、分類 I は、すべての化合物が、心臓の電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する。分類 I の化合物のいくつかは、心臓の活動電位に影響を及ぼす追加効果も有し、これは、3つの下位分類にさらに細分化される根拠となる。分類 I A の化合物は、活動電位を延長するナトリウムチャネル阻害剤、例えばキニジン、プロカインアミド又はジソピラミドであり、分類 I B の化合物は、活動電位を短縮するナトリウムチャネル阻害剤、例えばリドカイン

50

、メキシレチン、トカイニド又はフェニトインであり、
分類 I C の化合物は、活動電位の持続時間を変化させないナトリウムチャンネル阻害剤、例えばフレカイニド、モリシジン又はプロパフェノンである。

【 0 0 0 6 】

分類 I の化合物は、ナトリウムチャンネルと、開口状態又は不活化状態中に相互作用し、チャンネルから、閉鎖状態中（拡張期中）に解離する。解離の速度から、化合物は、頻度依存性チャンネル阻害を示すか否かが判定される。分類 I 化合物のいくつかは、ナトリウムチャンネルを阻害する効果に加え、チャンネルを透過できるカリウム又はカルシウムの亜型も阻害する。

【 0 0 0 7 】

分類 I I の化合物は、 β -アドレナリン受容体阻害剤であり、アテノロール、メトプロロール、チモロール又はプロプラノロールのような薬物を含む。 β -アドレナリン受容体阻害剤は、心臓の β_1 -受容体に選択的であり得、又は、 β_1 -並びに β_2 -受容体に親和性を有し得る。化合物のいくつかは、内因性 β -刺激効果も有する。

【 0 0 0 8 】

分類 I I I の化合物は、活動電位を延長するカリウムチャンネル阻害剤、例えばアミオダロン、ドロネダロン、ソタロール、イブチリド及びドフェチリドである。

【 0 0 0 9 】

分類 I V の化合物は、L-型カルシウムチャンネルの阻害剤、例えばベラパミルである。

【 0 0 1 0 】

小コンダクタンスカルシウム活性化カリウム (SK) チャンネルは、 Ca^{2+} 活性化 K^+ チャンネルのファミリーに属する。SK チャンネルの亜型 3 つ、SK 1、SK 2 及び SK 3 (ゲノム命名法を使用すると KCNN 1 ~ 3 に対応する) がクローン化されている。これらのチャンネルの活性は、カルモジュリンを経由してチャンネルに構造的に結合している細胞内遊離カルシウム ($[Ca^{2+}]_i$) の濃度により判定される。SK チャンネルは、生理学的範囲において、 $[Ca^{2+}]_i$ により厳密に調節され、およそ $0.1 \mu M$ までの $[Ca^{2+}]_i$ で閉鎖されるが、 $1 \mu M$ の $[Ca^{2+}]_i$ で完全に活性化される。カリウム、開口又は活性 SK チャンネルに対して選択的であることは、細胞の膜電位に過分極性の影響を及ぼす。SK チャンネルは、中枢神経系 (CNS) 及び心臓を含む末梢組織において幅広く発現する。

【 0 0 1 1 】

活性 SK チャンネルの過分極性作用は、興奮細胞の発火パターン及び興奮のコントロールにおいて重要な役割を果たす。SK チャンネル阻害剤、例えばアパミン及び N-メチルピククリンは、興奮を亢進させることが実証されている一方、SK チャンネル開口薬 1-EBIO は、電気活性を抑制することができる。非興奮細胞では、電位非依存性経路を経由した Ca^{2+} 流入量が、膜電位に高度に感受性である場合、SK チャンネルの活性化により駆動力が増加する一方、SK チャンネルの阻害剤は、脱分極効果を有するので、カルシウムに対する駆動力を減少させる。

【 0 0 1 2 】

SK チャンネル阻害剤は、 Ca^{2+} 活性化小コンダクタンス K^+ チャンネルを通じたカリウムイオン (K^+) の伝導を妨げる医薬品である。この妨げは、例えば、 Ca^{2+} 結合の防止に対するイオン伝導の直接阻害、すなわちチャンネル活性化に必須の要求から生じる電流の一定の減少、又はカルシウム感受性の低下により達成され得る。

【 0 0 1 3 】

SK チャンネル及び SK チャンネルモジュレーターの概説は、Wulff H ら：「小又は中間コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネルのモジュレーター及びその治療指標 (Modulators of Small- and Intermediate-Conductance Calcium-Activated Potassium Channels and their Therapeutic Indications)」、Current Medicinal Chemistry 2007 年、14、1

10

20

30

40

50

437~1457頁及びLiegeois J-Fら：「小コンダクタンスカルシウム活性化カリウム(SK)チャンネルのモジュレーター：医薬品化学における新たな課題(Modulation of small conductance calcium-activated potassium(SK) channels: a new challenge in medicinal chemistry)」, Current Medicinal Chemistry, 2003年、10、625~647頁で見出される。

【0014】

[Ca²⁺]_i及び膜電位のつながりにおけるSKチャンネルの重要な役割に基づいて、SKチャンネルは、新規な治療剤を開発するための興味深い標的であり、抗不整脈処置において使用するためのSKチャンネル阻害剤の有望さが、最近立証されている、例えばNattel S; J. Physiol. 2009年、587、1385~1386頁; Diness JG, Srensen US, Nissen JD, Al-Shahib B, Jespersen T, Grunnet M, Hansen RS; Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2010年、3、380~90頁;及びDinessら; Hypertension 2011年、57、1129~1135頁を参照されたい。

10

【0015】

WO2006/013210は、ある2-アミノベンゾイミダゾール誘導体、及び、小コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネルモジュレーターとしてのその使用について記載している。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明の化合物は、小コンダクタンスカルシウム活性化カリウム(SK)チャンネルの阻害剤又はネガティブモジュレーターであり、本明細書に記載されている自動パッチクランプシステムで実証されているように1000µM未満のIC50値を有し、有望な薬物候補と考えられる。これらの化合物のいくつかは、原薬に好適な物理化学的性質も有し、医薬製剤を作るのに重要である。さらに、これらの化合物のいくつかは、調合薬としての使用に好適になる薬物動態学的性質を有する。

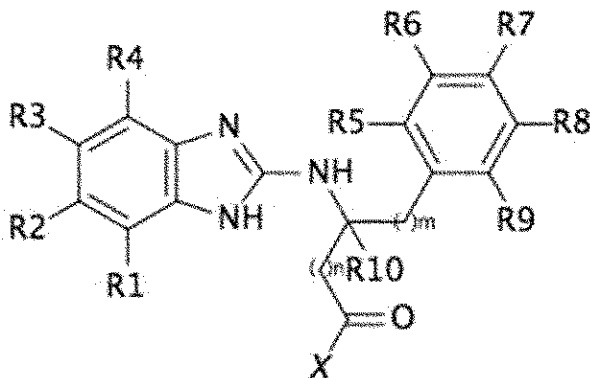
【課題を解決するための手段】

30

【0017】

広範な態様では、本発明は、式(I)

【化1】



40

(式中、

nは、0、1及び2から選択される整数であり、

mは、0、1及び2から選択される整数であり、

R1~R4は、独立して、H、ハロゲン、CN、C₁~6アルキル、C₁~6アルキレン-OH、C₁~6アルコキシ、OCF₃、C₁~6アルキレン-O-C₁~6アルキル、C₁~6アルキレン-S-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、NR^cC(=O)-C₁~

50

6アルキル(式中、 R^c は、H及び C_{1-6} アルキルから選択される)、及び C_{1-6} アルキレン-N R^aR^b (式中、 R^a 及び R^b は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン-OH、 C_{1-6} アルキレン-O- C_{1-6} アルキル、 $C(=O)$ - C_{1-6} アルキル、 $C(=O)$ - C_{1-6} アルコキシ、 $C(=O)$ - C_{1-6} アルキル-CN、 $C(=O)$ - C_{1-6} アルキル-OH、 $C(=O)$ - C_{1-6} アルキレン-S- C_{1-6} アルキル、 $C(=O)$ -O- C_{1-6} アルキレン-O- C_{1-6} アルキル、 $C(=O)$ -O- C_{1-6} アルキル-CN、 $C(=O)$ -O- C_{1-6} アルキル-OH、 $C(=O)$ -O- C_{1-6} アルキレン-S- C_{1-6} アルキル、 $C(=O)$ -NHC $_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)$ -NHC $_{1-6}$ アルキレン-O- C_{1-6} アルキル、 $C(=O)$ -NHC $_{1-6}$ アルキレン-S- C_{1-6} アルキル、 $C(=O)$ -NHC $_{1-6}$ アルキル-CN、 $C(=O)$ -NHC $_{1-6}$ アルキル-OH、 $C(=O)$ -N(C_{1-6} アルキル) $_2$ 、 SO_2 - C_{1-6} アルキル、 SO_2 - C_{1-6} アルキレン-O- C_{1-6} アルキル、 SO_2 - C_{1-6} アルキレン-S- C_{1-6} アルキル、 SO_2 - C_{1-6} アルキル-CN、 SO_2 - C_{1-6} アルキル-OH、及び SO_2 - C_{1-6} アルキル-N(C_{1-6} アルキル) $_2$ から選択される基である)から選択される基であり、

10

R5~R9は、独立して、H、ハロゲン、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン-OH、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン-O- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン-S- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(=O)$ -O- C_{1-6} アルキル、S- C_{1-6} アルキル、 SCF_3 、 OCF_3 、 OCF_2H 、 $OCFH_2$ 、 OC_{3-7} シクロアルキル、 SC_{3-7} シクロアルキルから選択される基であり、

20

R10は、H及び C_{1-6} アルキル、1から3個のフッ素原子で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキルから選択される基であり、

Xは、

a) OR11(式中、R11は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン-OH、 C_{1-6} アルキレン-O- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン-S- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン-CN及び C_{1-6} アルキレン- CF_3 から選択される基である)及び

b) NR12R13(式中、R12は、H及び C_{1-6} アルキルから選択される基であり、R13は、H、 C_{1-6} アルキル、OH、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ及び C_{2-6} アルケニルから選択される基である)から選択される)の化合物、又は医薬として許容できるその塩に関する。

30

【0018】

一実施形態では、mは0である。

【0019】

別の実施形態では、nは1である。

【0020】

さらなる実施形態では、nは0である。

【0021】

別の実施形態では、nは2である。

【0022】

なおさらなる実施形態では、mは1である。

40

【0023】

さらなる実施形態では、R1は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン-OH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキレン-O- C_{1-6} アルキル及びNR c C(=O)- C_{1-6} アルキル(式中、 R^c は、H及び C_{1-6} アルキルから選択される)から選択される。

【0024】

なおさらなる実施形態では、R1は、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 Cl 、 CH_2-O-CH_3 及びNH-C(=O)- CH_3 から選択される。

【0025】

さらなる実施形態では、R2は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 OCF_3 及びCNか

50

ら選択される。

【0026】

なおさらなる実施形態では、R₂は、H、F、OCF₃、CH₃及びCNから選択される。

【0027】

さらなる実施形態では、R₃は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレン-OH、ハロゲン、C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキル及びNR^cC(=O)-C₁₋₆アルキル(式中、R^cは、H及びC₁₋₆アルキルから選択される)から選択される。

【0028】

なおさらなる実施形態では、R₃は、H、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、Cl、CH₂-O-CH₃及びNH-C(=O)-CH₃から選択される。 10

【0029】

さらなる実施形態では、R₄は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレン-OH、ハロゲン、C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキル及びNR^cC(=O)-C₁₋₆アルキル(式中、R^cは、H及びC₁₋₆アルキルから選択される)から選択される。

【0030】

なおさらなる実施形態では、R₄は、H、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、Cl、CH₂-O-CH₃及びNH-C(=O)-CH₃から選択される。

【0031】

さらなる実施形態では、R₅は、Hから選択される。 20

【0032】

なおさらなる実施形態では、R₆は、H、ハロゲン、CN、OCF₃、CF₃、C(=O)-O-C₁₋₃アルキル、S-C₁₋₃アルキル、SCF₃及びC₁₋₆アルキルから選択される。

【0033】

さらなる実施形態では、R₆は、H、Cl、F、CF₃、CN、OCF₃、CH₃、C(=O)-O-CH₃、S-CH₃及びSCF₃から選択される。

【0034】

なおさらなる実施形態では、R₇は、H、ハロゲン及びC₁₋₆アルキルから選択される。 30

【0035】

さらなる実施形態では、R₇は、H、Cl、Br、F及びCH₃から選択される。

【0036】

なおさらなる実施形態では、R₈は、H、ハロゲン、CF₃、C(=O)-O-C₁₋₃アルキル、S-C₁₋₃アルキル、OCF₃及びC₁₋₆アルキルから選択される。

【0037】

さらなる実施形態では、R₈は、H、Cl、F、CF₃、CH₃、C(=O)-O-CH₃、S-CH₃及びOCF₃から選択される。

【0038】

なおさらなる実施形態では、R₉は、Hから選択される。 40

【0039】

さらなる実施形態では、R₁₀は、Hから選択される。別の実施形態では、R₁₀は、C₁₋₆アルキル、例えばCH₃から選択される。

【0040】

なおさらなる実施形態では、Xは、OR₁₁から選択される。ある実施形態では、R₁₁は、C₁₋₆アルキルから選択される。さらなる実施形態では、R₁₁は、CH₃及びイソプロピルから選択される。

【0041】

さらなる実施形態では、Xは、NR₁₂R₁₃から選択される。ある実施形態では、R₁₂は、H及びC₁₋₆アルキルから選択される。さらなる実施形態では、R₁₂は、H及 50

び C_3H_7 から選択される。ある実施形態では、 R_1 は、 H 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ及び $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニルから選択される。さらなる実施形態では、 R_1 は、 H 、 C_3H_7 、 C_2H_5 、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 OCH_3 及びプロペニルから選択される。

【0042】

なおさらなる実施形態では、式 (I) の化合物は、

- 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(5 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- N - メチル - 3 - [(4 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- メチル 2 - [(4 - アセトアミド - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - N - メチルプロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - N - メチルプロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メトキシ - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (メチルスルファニル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(5 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - (2 - メチルプロピル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド、
- 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - シクロプロピル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド、
- 3 - [(5 - フルオロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- N - メチル - 3 - { [5 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - [(4 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
- 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパンアミド、
- 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (3 , 4 - ジク

ロロフェニル) - N - メチルプロパンアミド、
 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (3 - シアノフェニル) - N - メチルプロパンアミド、
 メチル 3 - { 1 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 2 - (メチルカルバモイル) エチル } ベンゾアート
 から選択される、又は医薬として許容できるその塩である。

【 0 0 4 3 】

さらなる実施形態では、式 (I) の化合物は、

4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミド、
 (-) - 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミド、
 (+) - 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミド、
 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (+) - 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、
 (-) - 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド
 から選択される、又は医薬として許容できるその塩である。

【 0 0 4 4 】

さらなる態様では、本発明は、薬として使用するための、上で定義されている式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 4 5 】

なおさらなる態様では、本発明は、上で定義されている式 (I) の化合物、及び任意選択で、医薬として許容できる添加剤、例えば担体又は賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 4 6 】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物、例えばヒトにおける心臓疾患、障害又は状態を処置するための方法に使用する、上で定義されている式 (I) の化合物に関する。ある実施形態では、心臓疾患、障害又は状態は、疾患、障害又は状態が、心臓の調律異常、又は異型狭心症及び労作性狭心症に関連する心臓疾患、障害又は状態から選択される。別の実施形態では、心臓疾患、障害又は状態は、心不整脈、心房性不整脈、心室性不整脈、心房細動、心室細動、頻脈性不整脈、心房性頻脈性不整脈、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈、及び心臓手術又は心臓アブレーション手順後に生じる調律異常からなる群から選択される。

【 0 0 4 7 】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物、例えばヒトにおける心臓疾患、障害又は状態を処置するための方法に関し、治療有効量の少なくとも1つの上で定義されている式 (I) の化合物が、前記処置を必要とする哺乳動物に投与される。ある実施形態では、哺乳動物における心臓疾患、障害又は状態は、心不整脈、心房性不整脈、心室性不整脈、心房細動、心室細動、頻脈性不整脈、心房性頻脈性不整脈、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈、及び心臓手術又は心臓アブレーション手順後に生じる調律異常からなる群から選択される。

【 0 0 4 8 】

なおさらなる態様では、本発明は、以下のステップを含む、式 I の化合物、又は医薬として許容できるその塩若しくは溶媒和物を調製するプロセスに関する。

10

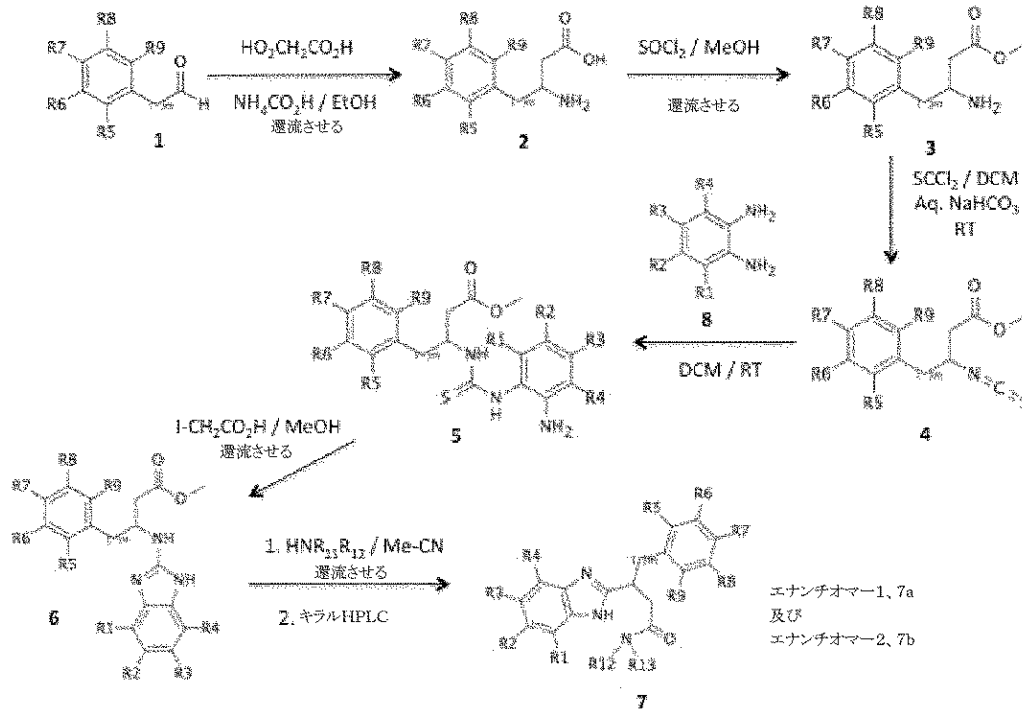
20

30

40

50

【化2】

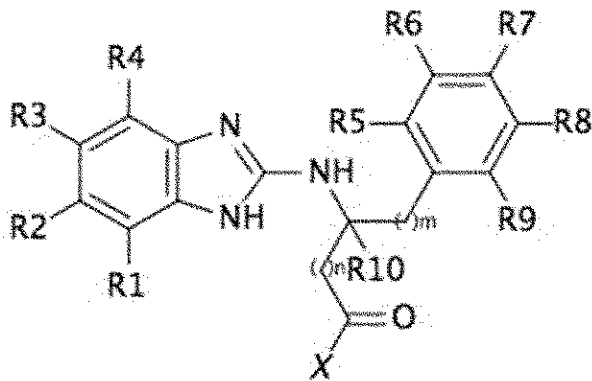


【発明を実施するための形態】

【0049】

広範な態様では、本発明は、式(I)

【化3】



(式中、

nは、0、1及び2から選択される整数であり、

mは、0、1及び2から選択される整数であり、

R1~R4は、独立して、H、ハロゲン、CN、C₁~6アルキル、C₁~6アルキレン-OH、C₁~6アルコキシ、OCF₃、C₁~6アルキレン-O-C₁~6アルキル、C₁~6アルキレン-S-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、NR^cC(=O)-C₁~6アルキル(式中、R^cは、H及びC₁~6アルキルから選択される)、及びC₁~6アルキレン-NR^aR^b(式中、R^a及びR^bは、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6アルキレン-OH、C₁~6アルキレン-O-C₁~6アルキル、C(=O)-C₁~6アルキル、C(=O)-C₁~6アルコキシ、C(=O)-C₁~6アルキル-CN、C(=O)-C₁~6アルキル-OH、C(=O)-C₁~6アルキレン-S-C₁~6アルキル、C(=O)-O-C₁~6アルキレン-O-C₁~6アルキル、C(=O)-O-C₁~6アルキル-CN、C(=O)-O-C₁~6アルキル-OH、C(=O)-O-C₁~6アルキレン-S-C₁~6アルキル、C(=O)-NHC₁~6アルキル、C(=O)-NH

40

50

C_{1-6} アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 $C(=O) - NHC_{1-6}$ アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 $C(=O) - NHC_{1-6}$ アルキル - CN、 $C(=O) - NHC_{1-6}$ アルキル - OH、 $C(=O) - N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキル、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキル - CN、 $SO_2 - C_{1-6}$ アルキル - OH、及び $SO_2 - C_{1-6}$ アルキル - $N(C_{1-6}$ アルキル)₂ から選択される基である) から選択される基であり、

R5 ~ R9 は、独立して、H、ハロゲン、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - OH、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(=O) - O - C_{1-6}$ アルキル、S - C_{1-6} アルキル、 SCF_3 、 OCF_3 、 OCF_2H 、 $OCFH_2$ 、 OC_{3-7} シクロアルキル、 SC_{3-7} シクロアルキルから選択される基であり、

R10 は、H 及び C_{1-6} アルキル、1 から 3 個のフッ素原子で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキルから選択される基であり、

X は、

a) OR11 (式中、R11 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - OH、 C_{1-6} アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - S - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン - CN 及び C_{1-6} アルキレン - CF_3 から選択される基である) 及び、

b) NR12R13 (式中、R12 は、H 及び C_{1-6} アルキルから選択される基であり、R13 は、H、 C_{1-6} アルキル、OH、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ及び C_{2-6} アルケニルから選択される基である) から選択される) の化合物、又は医薬として許容できるその塩に関する。

一実施形態では、n 及び m は、0 である。別の実施形態では、m は 0 であり、n は 1 である。

【0050】

なおさらなる実施形態では、n は 0 であり、m は 1 である。

【0051】

さらなる実施形態では、n は 2 であり、m は 0 である。さらなる実施形態では、R1 は、H から選択される。

【0052】

さらなる実施形態では、R1 は、 C_{1-6} アルキル、例えばメチルから選択される。

【0053】

なおさらなる実施形態では、R1 は、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2 - O - CH_3$ 及び $NH - C(=O) - CH_3$ から選択される。

【0054】

さらなる実施形態では、R1 は、 C_{1-6} アルキレン - OH、例えば CH_2OH 及び CH_2CH_2OH から選択される。

【0055】

なおさらなる実施形態では、R1 は、 $NR^C C(=O) - C_{1-6}$ アルキル (式中、 R^C は、H 及び C_{1-6} アルキルから選択される)、例えば $NH - C(=O) - CH_3$ から選択される。

【0056】

さらなる実施形態では、R1 は、 C_{1-6} アルキレン - O - C_{1-6} アルキル、例えば $CH_2 - O - CH_3$ から選択される。

【0057】

さらなる実施形態では、R1 は、ハロゲン、例えば Cl から選択される。

【0058】

さらなる実施形態では、R2 は、H から選択される。

【0059】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、R₂は、H、C₁~6アルキル、ハロゲン、OCF₃及びCNから選択される。

【0060】

なおさらなる実施形態では、R₂は、H、F、OCF₃、CH₃及びCNから選択される。

【0061】

さらなる実施形態では、R₂は、ハロゲン、例えばFから選択される。

【0062】

なおさらなる実施形態では、R₂は、OCF₃から選択される。

【0063】

さらなる実施形態では、R₃は、Hから選択される。

【0064】

さらなる実施形態では、R₃は、H、C₁~6アルキル、C₁~6アルキレン-OH、ハロゲン、C₁~6アルキレン-O-C₁~6アルキル及びNR^cC(=O)-C₁~6アルキル(式中、R^cは、H及びC₁~6アルキルから選択される)から選択される。

【0065】

なおさらなる実施形態では、R₃は、H、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、Cl、CH₂-O-CH₃及びNH-C(=O)-CH₃から選択される。

【0066】

さらなる実施形態では、R₄は、Hから選択される。

【0067】

さらなる実施形態では、R₄は、H、C₁~6アルキル、C₁~6アルキレン-OH、ハロゲン、C₁~6アルキレン-O-C₁~6アルキル及びNR^cC(=O)-C₁~6アルキル(式中、R^cは、H及びC₁~6アルキルから選択される)から選択される。

【0068】

なおさらなる実施形態では、R₄は、H、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、Cl、CH₂-O-CH₃及びNH-C(=O)-CH₃から選択される。

【0069】

さらなる実施形態は、上に記載されているR₁~R₄の任意の組合せに関わり、例えば、ある実施形態では、R₁~R₄は、すべてHであり、又は別の実施形態では、R₁~R₄のうち3つがHであり、1つが、Hを除く、R₁~R₄のいずれか1つについて上で定義されている基から選択されることは、理解されるべきである。例えば、R₂~R₄は、すべてHであり、R₁は、C₁~6アルキレン-OHである。さらなる実施形態では、R₂、R₃及びR₄は、すべてHであり、R₁は、NR^cC(=O)-C₁~6アルキル(式中、R^cは、H及びC₁~6アルキルから選択される)、例えばNH-C(=O)-CH₃から選択される基である。さらなる実施形態では、R₂、R₃及びR₄は、すべてHであり、R₁は、C₁~6アルキレン-O-C₁~6アルキル、例えばCH₂-O-CH₃から選択される基である。さらなる実施形態では、R₁、R₃及びR₄は、すべてHであり、R₂は、OCF₃から選択される基である。

【0070】

さらなる実施形態では、R₅は、Hから選択される。

【0071】

なおさらなる実施形態では、R₆は、H、ハロゲン、CN、OCF₃、CF₃、C(=O)-O-C₁~3アルキル、S-C₁~3アルキル、SCF₃及びC₁~6アルキルから選択される。

【0072】

さらなる実施形態では、R₆は、H、Cl、F、CF₃、CN、OCF₃、CH₃、C(=O)-O-CH₃、S-CH₃及びSCF₃から選択される。

【0073】

なおさらなる実施形態では、R₆は、C₁~6アルキル、ハロゲン、CN、SCF₃、O

10

20

30

40

50

CF_3 、 $C(=O)-O-CH_3$ 及び CF_3 、例えばメチル、 Cl 、 CN 、 SCF_3 、 OCF_3 、 $C(=O)-O-CH_3$ 及び CF_3 から選択される。

【0074】

さらなる実施形態では、 R_7 は、 H から選択される。

【0075】

なおさらなる実施形態では、 R_7 は、 H 及びハロゲンから選択される。

【0076】

さらなる実施形態では、 R_7 は、 H 、 Cl 及び F から選択される。

【0077】

さらなる実施形態では、 R_8 は、 H から選択される。

10

【0078】

なおさらなる実施形態では、 R_8 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 $C(=O)-O-C_{1-3}$ アルキル、 $S-C_{1-3}$ アルキル、 OCF_3 及び C_{1-6} アルキルから選択される。

【0079】

さらなる実施形態では、 R_8 は、 H 、 Cl 、 F 、 CF_3 、 CH_3 、 $C(=O)-O-CH_3$ 、 $S-CH_3$ 及び OCF_3 から選択される。

【0080】

なおさらなる実施形態では、 R_9 は、 H から選択される。

【0081】

さらなる実施形態では、 R_{10} は、 H 及び C_{1-6} アルキルから選択される。

20

【0082】

なおさらなる実施形態では、 R_{10} は、 H から選択される。

【0083】

さらなる実施形態では、 R_{10} は、 CH_3 から選択される。

【0084】

なおさらなる実施形態では、 X は、 OR_{11} から選択される。ある実施形態では、 R_{11} は、 C_{1-6} アルキルから選択される。さらなる実施形態では、 R_{11} は、 CH_3 から選択される。

【0085】

さらなる実施形態では、 X は、 $NR_{12}R_{13}$ から選択される。ある実施形態では、 R_{12} は、 H 及び C_{1-6} アルキルから選択される。さらなる実施形態では、 R_{12} は、 H から選択される。さらなる実施形態では、 R_{12} は、 H 及び C_{1-6} アルキルから選択される。さらなる実施形態では、 R_{12} は、 CH_3 から選択される。ある実施形態では、 R_{13} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ及び C_{2-6} アルケニルから選択される。さらなる実施形態では、 R_{13} は、 H から選択される。さらなる実施形態では、 R_{13} は、 CH_3 から選択される。さらなる実施形態では、 R_{13} は、プロペニルから選択される。さらなる実施形態では、 R_{13} は、 OCH_3 から選択される。さらなる実施形態では、 R_{13} は、イソブチルから選択される。さらなる実施形態では、 R_{13} は、シクロプロピルから選択される。

30

【0086】

さらなる実施形態は、上に記載されている $R_5 \sim R_9$ の任意の組合せに関わり、例えば、 $R_5 \sim R_9$ のうち4つが H であり、1つが、 H を除く、 $R_5 \sim R_9$ のいずれか1つについて上で定義されている基から選択されることは理解されるべきである。例えば、 R_5 、 $R_7 \sim R_9$ は、すべて H であり、 R_6 は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、 Cl 、 CN 、 $C(=O)-O-CH_3$ 及び C_{1-6} アルキルから選択される基である。さらなる実施形態では、 R_5 、 $R_7 \sim R_9$ は、すべて H であり、 R_6 は、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCF_3 、 Cl 、 CN 、 $C(=O)-O-CH_3$ 及び CH_3 から選択される基である。

40

【0087】

心臓疾患

50

本発明に関して、心臓疾患、障害又は状態は、心臓の調律異常、又は異型狭心症及び労作性狭心症を含むが、それらに限定されない、ある心臓疾患、障害又は状態である。

【0088】

より具体的な実施形態では、心臓疾患、障害又は状態は、心臓の調律異常、又は異型狭心症及び労作性狭心症に関連する、ある疾患、障害又は状態である。

【0089】

より具体的な実施形態では、心臓疾患、障害又は状態は、心臓の調律異常に関連する、ある疾患、障害又は状態である。

【0090】

より具体的な実施形態では、心臓の調律異常に関連する心臓疾患、障害又は状態は、心不整脈、心房性不整脈、心室性不整脈、心房細動、心室細動、頻脈性不整脈、心房性頻脈性不整脈、心室性頻脈性不整脈及び徐脈性不整脈から選択される。

10

【0091】

別の実施形態では、本発明の心臓疾患、障害又は状態は、心筋虚血、心筋梗塞、心臓肥大又は心筋症によって引き起こされる調律異常である。

【0092】

別の実施形態では、本発明の心臓疾患、障害又は状態は、心臓手術又は心臓アブレーション手順後に生じる調律異常である。

【0093】

さらなる特定の実施形態では、心臓の調律異常に関連する心臓疾患、障害又は状態は、遺伝性疾患によって引き起こされる心不整脈である。

20

【0094】

なおさらなる好ましい実施形態では、心臓の調律異常に関連する心臓疾患、障害又は状態は、心不整脈である。

【0095】

好ましい実施形態では、心臓の調律異常に関連する心臓疾患、障害又は状態は、心房細動である。

【0096】

特定の実施形態では、本発明の式(I)の化合物は、正常洞調律への迅速な電氣的除細動による心房細動の処置に有用である。

30

【0097】

別の詳細な実施形態では、本発明の式(I)の化合物は、正常洞調律を維持すること、及び心房細動の新たなエピソードの発生を避ける、又は低下させることにより、心房細動の処置に有用である。

【0098】

心房細動の薬理的処置

本発明に関して、また、当業者により理解されるように、心房細動の処置は、迅速な電氣的除細動、又は洞調律の維持、又はその両方である。迅速な変換は、心房細動を通常的心臓の洞調律に変換する能力を有する化合物の適用と定義される。正常洞調律は、標準12誘導心電図で通常の規則的なp波を示す成人において、安静時に40から100回の間の拍動数で、規則的な安定した心臓拍動と定義される。洞調律の維持は、非処置対照と比較して、心房細動の再発なしで、通常安定した洞調律を長期間にわたって保つ化合物の能力、又は、心房細動から正常洞調律までに、再発を有意に減少させる化合物の能力と定義される。

40

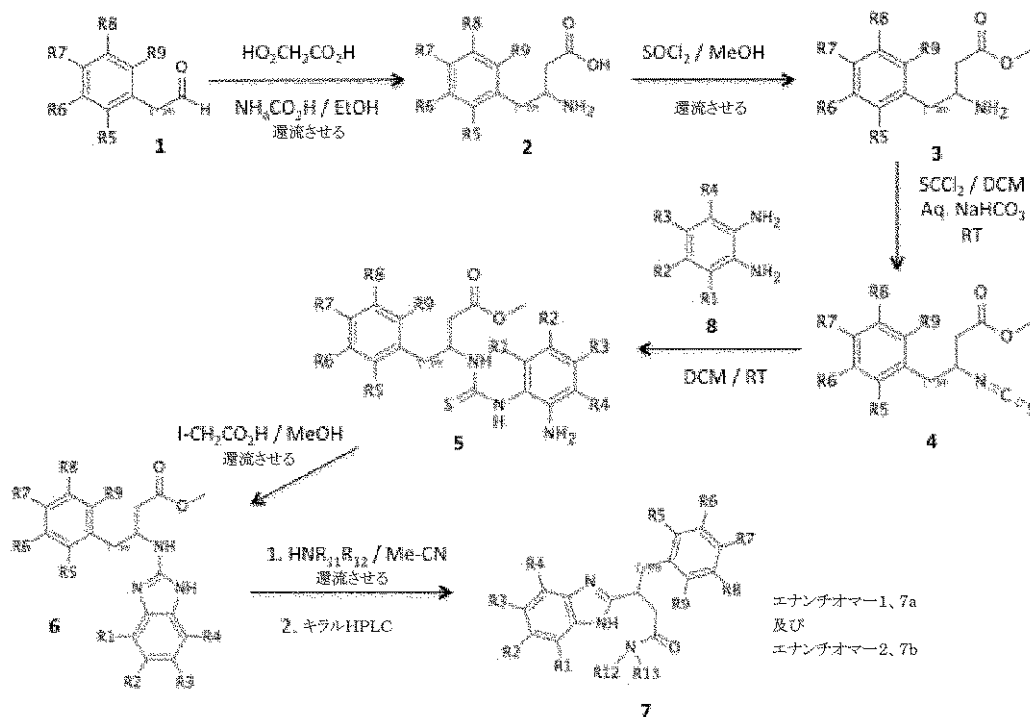
【0099】

一般的なプロセスの説明

スキーム1は、一般式(I)の化合物を調製するために使用できる合成アプローチの1つを要約する。

50

【化4】



10

20

【0100】

多数のアルデヒド(1)が市販されている、又は、文献に記載されている多くの経路により容易に調製できる。アルデヒド(1)は、幅広い方法により、例えば、アンモニウム塩(例えばギ酸アンモニウム)の影響下で、(2)とマロン酸誘導体の反応、続いてその後加熱時の脱炭酸により、 α -アミノ酸(2)に変換できる。さらに、多数の α -アミノ酸(2)及び誘導体(例えばそのエステル及びアミド)も、商用供給源から入手できる。

α -アミノ酸(2)は、強酸(例えば塩酸、硫酸)の影響下で、アルコール(例えばメタノール、エタノール)との反応により、又は、最初に試薬、そのような塩化チオニルでの酸塩化物への活性化、次いでアルコールとの反応により、そのエステル誘導体(3)に変換できる。酸を、文献に記載されているエステルに変換するための十分に確立された方法が他に多く存在する。 α -アミノエステル(3)は、塩基(例えば炭酸水素ナトリウム)の影響下で、好適な溶媒(例えばジクロロメタン)中のチオホスゲンとの反応により、イソチオシアナート誘導体(4)に変換できる。イソチオシアナート(4)は、好適な溶媒(例えばジクロロメタン)中の幅広いベンゼン-1,2-ジアミン誘導体(8)と反応させて、チオ尿素生成物(5)を得ることができる。幅広いベンゼン-1,2-ジアミン誘導体(8)は、市販されている、又は、文献に記載されている十分に確立された方法により(例えば商用の置換ベンゼン出発材料のニトロ化及び後続の還元により)容易に調製できる。チオ尿素誘導体(5)は、好適な溶媒(例えばメタノール又はアセトニトリル)中のヨード酢酸の影響下及び加熱下で発生する環形成反応により、2-アミノベンゾイミダゾール誘導体(6)に変換できる。(6)を得るための(5)の環化は、好適な溶媒(例えばアセトニトリル)中において、加熱しながらの水銀塩(例えば酸化水銀)の影響下でも発生し得る。2-アミノベンゾイミダゾールエステル誘導体(6)は、幅広い商用のアミンと反応させて、アミド誘導体(7)を得ることができる。この反応は、好適な溶媒(例えばアセトニトリル)中の(6)及びアミンの混合物に、加熱(還流)を施すことにより、又は、マイクロ波で照射を施す(加熱しながら)ことにより、行うことができる。2-アミノベンゾイミダゾール誘導体(7)は、キラル固定相を使用したクロマトグラフィーを含む様々な方法により2つのエナンチオマー(7a)及び(7b)に分離できるラセミ混合物であり得る。これは、順相又は逆相クロマトグラフィーであり得、好適な溶媒混合物(例えばクロロホルム、ジクロロメタン、エタノール、酢酸エチル、メタノール、エ

30

40

50

タノール)を、場合により添加剤(例えばアンモニア、トリエチルアミン、トリフルオロ酢酸、酢酸)と共に、溶離液として使用する。

【0101】

上記のプロセスは、適切な開始アルデヒド(1)で開始することにより、一般式(1)の化合物(式中、 $m = 0, 1$ 又は 2 である)を調製するのに適用可能である。多数のアルデヒド(1)($m = 0, 1$ 又は 2)が市販されている、又は文献に記載されている十分に確立された多くの方法により容易に調製できる。

【0102】

一般式(I)の化合物(式中、 $n = 0$ である)は、 α -アミノ酸(2)($n = 0$)で開始することで、上記の一般的なプロセスによっても作ることができる。多数の α -アミノ酸が市販されている、又は、文献に記載されている十分に確立された多くの方法により容易に調製できる。

【0103】

このプロセスは、多彩な R_1 から R_9 基を保有する幅広い誘導体に好適である。いくつかのケースでは、 R_1 から R_9 基は、化学的保護基(例えば R_1 から R_9 が置換基、例えば $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 NHR 、 $-SH$ 、 $-CO_2H$ を保有する場合)をもつ必要がある可能性がある。保護基は、好適な脱保護ステップにより除去できる。

【0104】

当業者は、上記のプロセスにおけるステップの順序を調整又は変化させることが必要になり得、そのような順序の変化は、反応スキームにおいて上に記載したプロセスの態様、及び、添付のプロセスステップの説明に包含されることを理解する。

【0105】

さらに、当業者は、上記、及び以下のプロセスの中間体化合物の官能基は、保護基により保護されることが必要になり得ると理解する。

【0106】

保護することが望ましい官能基は、ヒドロキシ、アミノ及びカルボン酸を含む。ヒドロキシに好適な保護基は、任意選択で、置換及び/又は不飽和アルキル基(例えばメチル、アリル、ベンジル又は $tert$ -ブチル)、トリアルキルシリル又はジアルキルアルキルシリル基(例えば t -ブチルジメチルシリル、 t -ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル)、 AcO (アセトキシ)、 TBS (t -ブチルジメチルシリル)、 TMS (トリメチルシリル)、 PMB (p -メトキシベンジル)及びテトラヒドロピラニルを含む。カルボン酸に好適な保護基は、($C_1 - C_6$)-アルキル又はベンジルエステルを含む。アミノに好適な保護基は、 t -ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 2 -($trimethylsilyl$)-エトキシ-メチル又は 2 -トリメチルシリルエトキシカルボニル($Teoc$)を含む。 S に好適な保護基は、 $S-C(=N)NH_2$ 、 $TIPS$ を含む。

【0107】

官能基の保護及び脱保護は、上で言及されているプロセスにおける、ある反応の前後で起こり得る。

【0108】

さらに当業者は、代替案で、また、場合によってより都合のよい手段で本発明の化合物を得るために、本明細書で以前に言及された個別のプロセスステップが異なる順番で行われ得、且つ/又は、個別の反応が経路全体において異なる段階で行われ得る(すなわち置換基が、特定の反応と共に、本明細書で以前に言及されたものと異なる中間体に添加され得る、及び/又は、化学変換が行われ得る)ことを認識する。これにより、保護基の必要性が取り消されることもあれば、又は必須になることもある。

【0109】

式(I)の化合物は、少なくとも1つの不斉中心を有し、さらなる不斉中心を有し得、任意の光学的異性体(すなわちエナンチオマー又はジアステレオ異性体)は、分離された、純粋又は部分的に精製した光学的異性体、及び、ラセミ混合物、すなわち立体異性体の混合物を含む、それらのいずれかの混合物の形態で、本発明の範囲内に含まれることが意

10

20

30

40

50

図される。特に、式 (I) の炭素原子では、4つの原子価結合が、R 1 0、NH、(C)_n及び(C)_mに連結し、2つの光学的異性体、R形態及びS形態を生じさせる不斉中心である。一実施形態では、本発明の化合物は、S形態を有する。別の実施形態では、本発明の化合物は、R形態を有する。さらなる実施形態では、本発明の化合物は、ラセミ混合物である。

【0110】

本文脈では、エナンチオマー形態を特定する場合、その結果、化合物が、例えば本質的に純粋な単一のエナンチオマー形態でエナンチオマー過剰であることは理解される。したがって、本発明の一実施形態は、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも96%、好ましくは少なくとも98%のエナンチオマー過剰を有する本発明の化合物に関する。

10

【0111】

ラセミ体は、公知の方法により、例えば、光学活性酸を用いた、そのジアステレオ異性体塩の分離により、及び、塩基を用いた処理による光学活性アミン化合物の遊離により、光学対掌体に分割できる。ラセミ化合物を光学的对掌体に分割する別の方法は、光学活性マトリックスのクロマトグラフィーに基づく。本発明の化合物は、ジアステレオ異性体誘導体の形成によっても分割できる。当業者に公知である、光学的異性体を分割するためのさらなる方法も使用してよい。そのような方法は、J. Jacques, A. Collet及びS. Wilen「エナンチオマー、ラセミ体及び分割(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)」John Wiley and Sons, New York (1981年)により論じられているものを含む。光学活性化合物は、光学活性出発材料からも調製できる。

20

【0112】

さらに、二重結合、又は完全に、若しくは部分的に飽和した環系が、分子に存在する場合、幾何異性体が形成され得る。分離された、純粋な、又は部分的に精製された幾何異性体又はそれらの混合物のある幾何異性体が、本発明の範囲内に含まれることが意図される。同じく、回転が制限された結合を有する分子も幾何異性体を形成し得る。これらも、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。

【0113】

さらに、本発明の化合物のいくつかは、異なる互変異性型として存在し得、化合物を形成できる任意の互変異性型が、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。

30

【0114】

なおさらなる実施形態では、化合物Iは、遊離形態である。一実施形態では、遊離形態は、無水物である。別の実施形態では、遊離形態は、溶媒和物、例えば水和物である。

【0115】

さらなる実施形態では、化合物は、結晶形態である。当業者は、多形体を見出すためにテストを実行してよく、そのような多形体は、本明細書で使用されている「結晶形態」という用語に包含されることが意図されている。

【0116】

本明細書で開示されている化合物及び医薬組成物が、上の処置に使用される場合、治療有効量の少なくとも1つの化合物が、前記処置を必要とする哺乳動物に投与される。

40

【0117】

本明細書で使用されている「遊離形態」という用語は、遊離塩基又は遊離酸であり、場合によっては、いかなる塩形態でもない式 (I) の化合物を意味する。

【0118】

本明細書で使用されている「C_{1-x}アルキル」という用語は、1からx個の炭素原子を含有するアルキル基、例えばC₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₅又はC₁₋₆、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルを意味し、分岐C₃₋₆アルキル、例えばイソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル、

50

2, 3 - ジメチルブチルも含む。C₁ ~ x アルキル、例えば C₁ ~ 6 アルキルが、基、例えばハロゲン、例として F で置換されている場合、そのような F、例えば 3 つの F が、1 個の炭素 (C F₃) 又は 2 個の炭素 (C F₂ - C F) 又は 3 個の炭素 (C F - C F - C F) にさえ結合することを意味する。

【0119】

本明細書で使用されている「C₁ ~ x アルキレン」という用語は、1 から x 個の炭素原子を含有するアルキレン基、例えば C₁ ~ 3、C₁ ~ 4、C₁ ~ 5 又は C₁ ~ 6、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン又はヘキシレンを意味し、分岐 C₃ ~ 6 アルキレン、例えばイソプロピレン、イソブチレン、tert - ブチレン、イソペンチレン、3 - メチルブチレン、2, 2 - ジメチルプロピレン、n - ヘキシレン、2 - メチルペンチレン、2, 2 - ジメチルブチレン、2, 3 - ジメチルブチレンも含む。

10

【0120】

本明細書で使用されている「C₂ ~ 6 アルケニル」という用語は、2 から 6 個の炭素原子、例えば C₂ ~ 3、C₂ ~ 4、C₂ ~ 5 又は C₂ ~ 6、及び二重結合、例えば 1 個の二重結合を含有するアルケニル基、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル又はヘキセニルを意味し、分岐 C₃ ~ 6 アルケニル、例えばイソプロペニル、イソブテニル、tert - ブテニル、イソペンテニルも含む。

【0121】

本明細書で使用されている「C₁ ~ x アルコキシ」又は「O - C₁ ~ 6 アルキル」という用語 (互換的に使用される) は、1 から x 個の炭素原子を含有するアルキル基、例えば C₁ ~ 5 又は C₁ ~ 6 に共有結合で連結する 1 個の酸素原子、例えばメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブチルオキシ、n - ペンチルオキシ又は n - ヘキシルオキシを意味する。

20

【0122】

本明細書で使用されている「C₃ ~ 7 シクロアルキル」という用語は、3 ~ 7 個の炭素原子を含有する環状アルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル及び 1 - メチルシクロプロピルを意味する。

【0123】

本明細書で使用されている「オキソ」という用語は、二重結合を有する酸素原子を意味し、= O とも指し示される。

30

【0124】

本明細書で使用されている「CN」という用語は、ニトリル (三重結合により連結する C 及び N) を意味する。

【0125】

本明細書で使用されている「C (= O)」という用語は、カルボニル基を意味する。

【0126】

「C₁ ~ 6 アルキル」又は「C₁ ~ 6 アルキレン」が、別の基又は原子に連結している場合、例えば C₁ ~ 6 アルキレン - OH、C₁ ~ 6 アルキレン - CN、C₁ ~ 6 アルキレン - C F₃、C₁ ~ 6 アルキレン - O - C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキレン - S - C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキレン - N R^a R^b、C (= O) - C₁ ~ 6 アルキル、C (= O) - C₁ ~ 6 アルコキシ、C (= O) - C₁ ~ 6 アルキル - CN、C (= O) - C₁ ~ 6 アルキル - OH、C (= O) - C₁ ~ 6 アルキレン - S - C₁ ~ 6 アルキル、C (= O) - O - C₁ ~ 6 アルキレン - O - C₁ ~ 6 アルキル、C (= O) - O - C₁ ~ 6 アルキル - CN、C (= O) - O - C₁ ~ 6 アルキル - OH、C (= O) - O - C₁ ~ 6 アルキレン - S - C₁ ~ 6 アルキル、C (= O) - N H C₁ ~ 6 アルキル、C (= O) - N H C₁ ~ 6 アルキレン - O - C₁ ~ 6 アルキル、C (= O) - N H C₁ ~ 6 アルキレン - S - C₁ ~ 6 アルキル、C (= O) - N H C₁ ~ 6 アルキル - CN、C (= O) - N H C₁ ~ 6 アルキル - OH、C (= O) - N (C₁ ~ 6 アルキル)₂、S O₂ - C₁ ~ 6 アルキル、S O₂ - C₁ ~ 6 アルキレン - O - C₁ ~ 6 アルキル、S O₂ - C₁ ~ 6 アルキレン - S - C₁ ~ 6 アルキル、S O₂ - C₁ ~ 6 アルキル - CN、S O₂ - C₁ ~ 6 アルキル - OH、S O₂ - C₁ ~ 6 アルキル -

40

50

$N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $S-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $O-C_{3-7}\text{シクロアルキル}$ 、 $SC_{3-7}\text{シクロアルキル}$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-C(=O)-O-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-O-C(=O)-NH-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-NH-C(=O)-C_{1-6}\text{アルキレン}-O-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-NH-SO_2-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-NH-SO_2-C_{1-6}\text{アルキレン}-フェニル$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-NR^cR^d$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-C(=O)-NR^eR^f$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-R^g$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-R^h$ 、 $C_{1-6}\text{アルキレン}-R^j$ において、そのような基又は原子1個は、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 又は $C_{1-6}\text{アルキレン}$ の任意の炭素原子1個に共有結合し得ることを意味する。

【0127】

本明細書で使用されている「ハロゲン」という用語は、クロロ(Cl)、フルオロ(F)、ヨード(I)及びブromo(Br)から選択される原子を意味する。

【0128】

本明細書で使用されている「処置」及び「処置すること」という用語は、状態、例えば疾患又は障害に対処する目的での患者の管理及びケアを意味する。この用語は、患者が罹患した所定の状態に対するあらゆる処置、例えば、症状若しくは合併症を緩和する、疾患、障害若しくは状態の進展を遅延させる、症状及び合併症を緩和若しくは軽減する、並びに/又は疾患、障害若しくは状態を治癒する、若しくは取り除く、また、状態を防止するための活性化化合物の投与を含むことを意図されており、防止は、疾患、状態又は障害に対処する目的での患者の管理及びケアと理解されるべきであり、症状又は合併症の発症を防止する活性化化合物の投与を含む。処置は、短期的又は長期的手法で行われ得る。処置される患者は、好ましくは、哺乳動物、詳細にはヒトであるが、動物、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ及びブタも含み得る。

【0129】

本明細書で使用されている、「治療有効量」の本発明の式(I)の化合物という用語は、所定の疾患及びその合併症の臨床的発現を治癒する、緩和する又は部分的に停止させる十分な量を意味する。これを完遂するのに十分な量が、「治療有効量」と定義される。それぞれの目的のための有効量は、疾患又は怪我の重症度、並びに、対象の質量及び全身状態によって決まる。適切な投与量の判定は、値のマトリックスを構築すること、及び、マトリックスにおける異なる点をテストすることにより、日常の実験を使用して達成され得、これは、経験のある医師又は獣医師の通常の技術の範囲内であることが理解される。

【0130】

なおさらなる態様では、本発明は、式(I)の化合物、及び任意選択で、医薬として許容できる添加剤、例えば担体又は賦形剤を含む、医薬組成物に関する。

【0131】

本明細書で使用されている「医薬として許容できる添加剤」は、医薬組成物を作るために本発明の化合物を製剤化する場合、以下に限定されないが、当業者が使用を考慮する担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、着色料、芳香剤、防腐剤などを含むことが意図されている。

【0132】

本発明の組成物に使用できるアジュバント、希釈剤、賦形剤及び/又は担体は、式(1)の化合物、及び医薬組成物の他の原料と適合し、それらの受容個体に有害ではないという意味で、医薬として許容できなければならない。組成物は、副作用、例えばアレルギー性反応を引き起こすおそれがあるいかなる材料も含有しないものとすることが好ましい。本発明の医薬組成物に使用され得るアジュバント、希釈剤、賦形剤及び担体は、当業者に周知である。

【0133】

上で言及されているように、本明細書で開示されている組成物、特に医薬組成物は、本明細書で開示されている化合物に加えて、少なくとも1つの医薬として許容できるアジュバント、希釈剤、賦形剤及び/又は担体をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組

10

20

30

40

50

成物は、1 から 99 重量%の前記少なくとも1つの医薬として許容できるアジュバント、希釈剤、賦形剤及び/又は担体、並びに、1 から 99 重量%の本明細書で開示されている化合物を含む。活性成分、並びに医薬として許容できるアジュバント、希釈剤、賦形剤及び/又は担体の合わせた量は、100重量%を超えて組成物、特に医薬組成物を構成し得ない。

【0134】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されている化合物の1つのみが、上で論じられている目的のために使用される。

【0135】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されている化合物の2つ以上が、上で論じられている目的のための組合せに使用される。

10

【0136】

本明細書で明記されている化合物を含む組成物、特に医薬組成物は、経口、静脈内、局所、腹腔内、経鼻、バツカル、舌下若しくは皮下投与、又は、例えばエーロゾル若しくは空気懸濁微細粉末の形態で気道を経由する投与に適し得る。したがって、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、ナノ粒子、結晶、非晶質物質、液剤、経皮パッチ剤また坐剤の形態であり得る。

【0137】

このプロセスのさらなる実施形態は、本明細書の実験セクションに記載されており、個別プロセスのそれぞれ、並びに出発材料のそれぞれは、実施形態の一部を形成し得る実施形態を構成する。

20

【0138】

上の実施形態は、実施形態が本発明のある態様(単数又は複数)に関する限り、本明細書に記載されている態様(例えば「処置するための方法」、「医薬組成物」、「医薬として使用するための化合物」、又は「方法に使用するための化合物」)のいずれか1つ、並びに、本明細書に記載されている実施形態のいずれか1つとみるべきである。

【0139】

本明細書で引用される公報、特許出願及び特許を含むすべての参考文献は、各参考文献が個々に、且つ具体的に、参照により組み込まれると指し示され、その全体が本明細書で明記されているのと同じ規模まで、参照により本明細書によって組み込まれる。

30

【0140】

すべての表題及び副題は、便宜上のために本明細書で使用されるにすぎず、決して本発明の限定として解釈されるべきではない。

【0141】

それらの考えられる変形すべてにおける、上に記載されている要素の任意の組合せは、本明細書で別段指示がない限り、又は文脈に明らかに矛盾しない限り、本発明に含まれる。

【0142】

「a」及び「an」及び「the」という用語、並びに、本発明の説明に関連して使用されている類似した指示対象は、本明細書において別段指示がない限り、又は、文脈に明らかに矛盾しない限り、単数形及び複数形の両方をカバーすると解釈されるべきである。

40

【0143】

本明細書における値の範囲の列挙は、本明細書において別段指示がない限り、ある範囲内に該当する別々の各値を個々に指す略記法としての役割を果たすことしか意図されておらず、別々の各値は、本明細書で個々に引用されているように明細書に組み込まれる。特に規定のない限り、本明細書において示される正確な値はいずれも、対応する近似値の代表である(例えば、特定の要因又は測定に関して示される正確な例示的値のすべては、適切な場合は「約」により修飾されている、対応する近似測定値も示すと考えられ得る)。

【0144】

50

本明細書に記載されている方法はいずれも、本明細書において別段指示がない限り、又は文脈に明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順番で行ってもよい。

【0145】

例のいずれか、及びすべての使用、又は本明細書で示されている例示的な言葉（例えば「例えば（such as）」）は、本発明をさらに明瞭にし、別段指示がない限り、本発明の範囲に限定を課さないことが意図されているにすぎない。明細書におけるどの言葉も、明白に規定されていない限り、ある要素が、本発明の実践に不可欠であることを指し示すと解釈されるべきではない。

【0146】

本明細書における特許文書の引用及び組込みは、便宜上行われているにすぎず、そのよ

10

【0147】

要素（単数又は複数）への言及に関する用語、例えば「含む（comprising）」、「有する（having）」、「含む（including）」又は「含有する（containing）」を使用した、本発明のいずれかの態様又は実施形態の本明細書における説明は、特に規定のない限り、又は文脈に明らかに矛盾しない限り、その特定の要素（単数又は複数）「からなる（consists of）」、「から本質的になる（consists essentially of）」又は「を本質的に含む（substantially comprises）」本発明の類似した態様又は実施形態を裏付けることが意図されている（例えば、特定の要素を含むと本明細書に記載されている組成物は、特に規定のない限り、又は文脈に明らかに矛盾しない限り、その要素からなる組成物も記載していると理解すべきである）。

20

【0148】

本発明は、適用法により認められる最大限まで、本明細書で提示されている態様又は特許請求の範囲で列挙されている主題の改変及び等価物すべてを含む。

【0149】

本発明は、以下の例によりさらに例証されるが、例は、保護の範囲を限定すると解釈されるべきではない。先述の説明及び以下の例で開示されている特徴は、いずれも別々に、また、それらの任意の組合せで、本発明をその多様な形態で実現するための材料であり得る。

30

【0150】

実験手順

自動パッチクランプ

自動全細胞パッチクランプの記録は、ヒトSK3チャネル（hKca2.3）を安定的に発現するHEK-293細胞に対して、QPatch 16 HTシステム及びシングルホールQplates（BioLin Scientific, Sophion, Denmark）を使用して行った。細胞を培養し、正常細胞培養手順を使用して、実験のために調製した。合計4～500万個の細胞を実験ごとに使用した。QPatchは、ギガシール、ホールセル形成、化合物適用及び電流の記録を自動的に生成する。hKca2.3電流を、以下mM単位で：KCl 108、KOH/EGTA（エチレンジグリコール-ビス（2-アミノエチルエーテル）-N,N,N',N'-四酢酸）31.25/10、CaCl₂ 8.1、MgCl₂ 1.2、HEPES（2-[4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸）10、KOH 15、pHをHClで、pH = 7.2に調整からなる細胞内溶液を用いて、対称K⁺溶液中で記録した。遊離カルシウム濃度を400nMまで計算した。細胞外溶液は、以下mM単位で：KCl 150、CaCl₂ 0.1、MgCl₂ 3、HEPES 10、グルコース 10、KOHでpH = 7.4からなっていた。細胞は、0mVで保持し、hKca2.3電流は、5秒ごとに印加される-80mVから+80mVの線形電圧ランプ（持続時間200ms）により誘導した。化合物適用プロトコールは、50～200s続く12の記録期間からなっていた。1）細胞外溶液におけるベースライン記録、2）十分な効き目、速い結合及び解離速度

40

50

により特徴付けられる陽性対照 N - メチルピククリン (1 0 0 μ M) の適用、 3 ~ 4) 洗い出し、 5 ~ 9) I C 5 0 値を確立するためのテスト化合物の濃度の上昇、 1 0 ~ 1 1) 洗い出し、 1 2) 化合物 NS 8 5 9 3 (N - [(1 R) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン) (1 μ M) を用いた陽性対照。データを、 1 0 k H z 、 4 次ベッセルフィルター、カットオフ周波数 3 k H z でサンプリングした。電流は、減衰に備え補償した。効力は、 S K チャネル活性を半分阻害するのに必要とされる濃度として定量し、 I C 5 0 値として報告した。テストされた本発明の化合物の効果はすべて、 N - メチルピククリンの観察された阻害効果に対して正規化した。

【 0 1 5 1 】

結果

記載されている例は、 S K 3 チャネルの有望な阻害剤であり、上記の自動パッチクランプアッセイにおいて、以下の I C 5 0 を示した。

例： 1、 1 a、 1 b、 2、 2 a、 2 b、 3、 4、 5、 7、 9、 1 0、 1 1、 1 2、 1 3、 1 4、 1 5、 1 6、 1 7、 1 8、 1 9、 2 0、 2 1、 2 2、 2 4、 2 5、 2 5 a、 2 5 b、 2 6、 2 6 a、 2 6 b は、いずれも 1 0 μ M 未満の I C 5 0 を有する。

例： 6、 8 は、いずれも 1 0 0 μ M 未満の I C 5 0 を有する。

【 0 1 5 2 】

材料及び方法

商用の試薬は、特に規定のない限り、さらなる精製なしで使用した。分析 T L C は、蛍光及び K M n O 4 溶液 [K M n O 4 溶液の処方： 1 . 5 g K M n O 4、 1 0 g K 2 C O 3 及び 1 . 2 5 m L 1 0 % N a O H を水 2 0 0 m L 中に溶解] 中の浸漬、続いてチャーリングによる検出で、シリカゲル 6 0 - F 2 5 4 (M e r c k) 上で行った。化合物の精製は、シリカゲル (6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、 S w a m b e C h e m i c a l s、 I n d i a) 上で、カラムクロマトグラフィーにより実行した。NMR スペクトル、例えば ¹H、¹³C 及び 2 D C O S Y は、重水素化 D M S O - d 6、C D C l 3、又は C D 3 O D を、NMR の溶媒として使用することにより、周囲温度にて、B r u k e r A V 4 0 0 M H z 分光計 (¹H で 4 0 0 M H z、¹³C で 1 0 0 M H z) で記録した。化学シフトは、百万分率 (p p m) で報告されている。E S I - M S は、A g i l e n t L C 1 2 0 0 シリーズ M S 単一四重極 6 1 3 0 質量分析計で記録した。

【 0 1 5 3 】

実験セクションで使用される略語

B O P = (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

P y B O P = (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

E D C . H C l = N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩

H B T U = N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート。

【 0 1 5 4 】

G r a c e フラッシュクロマトグラフィーシステム

G r a c e R E V E L E R I S (登録商標) P r e p P u r i f i c a t i o n S y s t e m を使用して、シリカをプレパックしたフラッシュカートリッジを使用し、フラッシュクロマトグラフィーによる試料精製を行った。

使用されるカラム：

高純度フラッシュカラムシリカ (順相)

1 2 g、 6 0 A、最大圧力 3 5 0 p s i (2 4 b a r)、

2 4 g、 6 0 A、最大圧力 3 5 0 p s i (2 4 b a r)、

4 0 g、 6 0 A、最大圧力 3 5 0 p s i (2 4 b a r)、

10

20

30

40

50

80 g、60 A、最大圧力350 psi (24 bar)。

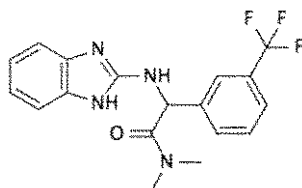
溶媒：ヘキサン、EtOAc、CHCl₃及びMeOH。

【実施例】

【0155】

(例1) 2 - [(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ] - N,N-ジメチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの調製。

【化5】

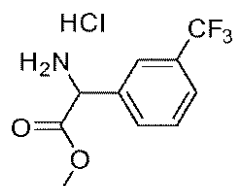


10

【0156】

ステップ1 メチル2-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸塩酸塩の合成。

【化6】



20

メタノール(70 mL)中の2-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(7 g、32 mmol)の十分に攪拌した溶液に、0 にて塩化チオニル(4.6 mL、64 mmol)を添加し、16 h 還流させた。反応混合物を濃縮した。残渣をジエチルエーテル(3 x 100 mL)で洗浄して、メチル2-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸塩酸塩を塩酸塩(7 g)として得た。

【数1】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.98-7.80 (m, 2H), 7.71 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.48 (d, 1H, J = 4.40 Hz), 3.71 (s, 3H);

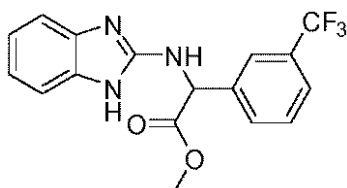
30

MS: m/z 234.0 (M+1).

【0157】

ステップ2 メチル2-[(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセタートの合成。

【化7】



40

アセトニトリル(160 mL)中のメチル2-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセタート(ステップ1から)(10 g、66 mmol)及び2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール(15.3 g、66 mmol)の混合物を、マイクロ波オーブン中で145 にて3 h 照射した。粗混合物を、シリカゲル(クロロホルム中3%メタノールで溶出される)上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、望ましい生成物を

50

オフホワイト固体 (1 2 g) として得た。

【数 2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 7.68$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 7.60$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 7.64$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.36$ Hz), 6.90 (s, 2H), 5.78 (d, 1H, $J = 7.80$ Hz), 3.67 (s, 3H);

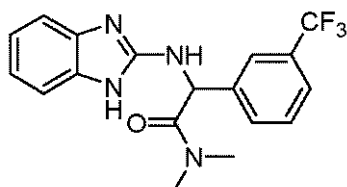
MS: m/z 350.0 (M+1).

【0158】

10

ステップ 3 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドの調製。

【化 8】



THF (1 0 m L) 中のメチルメチル 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセタート (ステップ 2 から) (0 . 8 g , 2 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (4 6 m m o l) 、続いてジメチルアミン塩酸塩 (4 6 m m o l) を添加した。次いで、反応混合物を 7 0 にて加熱した。4 h 後、反応混合物を、水で希釈し、クロロホルム (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、粗生成物 (1 g) を褐色がかったガムとして得た。粗生成物を、クロロホルム中 3 % メタノールを溶離液として使用したシリカゲル (6 0 ~ 1 2 0 メッシュ) により精製して、2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド (2 7 0 m g) をオフホワイト固体として得た。

20

【数 3】

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 (s, 1H), 9.75 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 7.64$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 7.80$ Hz), 7.71 (t, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.4 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.04 (s, 3H), 2.91 (s, 3H);

MS: M/z 363 (M+1).

【0159】

40

上の生成物 (2 7 0 m g) を、キラル H P L C により、その 2 つの異性体に分割した。方法の情報：カラム：Chiral PAK AD-H (2 5 0 x 4 . 6) m m 5 u 、移動相「A」：ヘキサン：エタノール (5 0 : 5 0) 、流量：1 . 0 m l / 分。

【0160】

(例 1 a) (-) 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド。

(-) エナンチオマー (7 0 m g) は、カラムから流出した最初のものであった。

【数 4】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 7.84$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 7.88$ Hz), 7.71 (t, 1H, $J = 7.80$ Hz), 7.45 (dd, 2H, $J = 3.20, 5.80$ Hz), 7.25 (dd, 2H, $J = 3.24, 5.86$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 8.60$ Hz), 3.02 (s, 3H), 2.92 (s, 3H);

MS: M/z 363 ($M+1$); $[\alpha]_D^{25.0} = -111.82$ (MeOH, $c = 0.110$).

【 0 1 6 1 】

10

(例 1 b) (+) 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N , N - ジメチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド。

(+) エナンチオマー (8 0 m g) は、カラムから流出した 2 番目のものであった。

【 数 5 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.0 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 8.04$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 7.28$ Hz), 7.71 (t, 1H, $J = 7.52$ Hz), 7.45 (dd, 2H, $J = 3.12, 5.80$ Hz), 7.25 (dd, 2H, $J = 3.24, 5.84$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J = 8.36$ Hz), 3.02 (s, 3H), 2.92 (s, 3H);

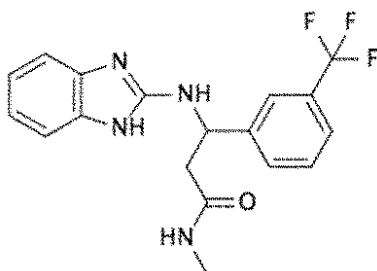
20

MS: M/z 363 ($M+1$); $[\alpha]_D^{25.0} = +100.0$ (MeOH, $c = 0.115$).

【 0 1 6 2 】

(例 2) 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド。

【 化 9 】



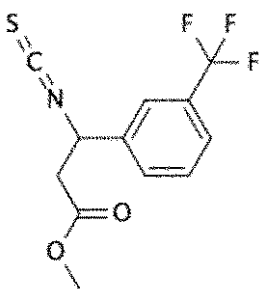
30

【 0 1 6 3 】

ステップ 1 メチル 3 - イソチオシアナート - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアートの調製

【 化 1 0 】

40



0 にて、ジクロロメタン (1 5 0 m L) 中のメチル 3 - アミノ - 3 - [3 - (トリフ

50

ルオロメチル)フェニル]プロパノアート塩酸塩(65g、230mmol)の懸濁液に、チオホスゲン(35.4mL、 $d = 1.5 \text{ g/mL}$ 、461mmol)、続いて10%重炭酸ナトリウム水溶液(150mL)を添加した。反応混合物を、次いで周囲温度にて攪拌した。1h後、反応混合物を10%重炭酸ナトリウム水溶液(75mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固させて、メチル3-イソチオシアナート-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート(60g)を赤色ガムとして得た。

【数6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.54 (m, 4H), 5.38 (q, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 3.77 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, $J = 8.8, 8.8 \text{ Hz}$), 2.86 (dd, 1H, $J = 5.2, 5.2 \text{ Hz}$);

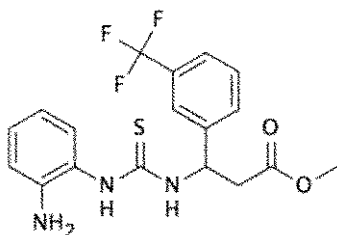
MS: m/z 289.1 (M^+).

10

【0164】

ステップ2 メチル3-{(2-アミノフェニル)カルバモチオイル}アミノ}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアートの調製。

【化11】



20

ジクロロメタン(200mL)中のメチル3-イソチオシアナート-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート(ステップ1から)(60g、207mmol)及び1,2-フェニレンジアミン(22.43g、207mmol)の混合物を、周囲温度にて12h攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物(85g)を褐色がかったガムとして得、これを、クロロホルム中7%メタノールで溶出するシリカゲル(60~120メッシュ)カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル3-{(2-アミノフェニル)カルバモチオイル}アミノ}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート(55g)を褐色がかったガムとして得た。

30

【数7】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 6.78-6.71 (m, 2H), 6.53 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.34 (t, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 5.69 (bs, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.83 (dd, 1H, $J = 16.0, 8.0 \text{ Hz}$), 2.70 (dd, 1H, $J = 16.0, 6.4 \text{ Hz}$);

MS: m/z 398 ($\text{M}+1$).

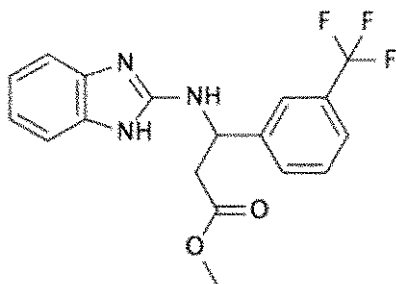
40

【0165】

ステップ3 メチル3-[(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアートの調製

50

【化 1 2】



10

メタノール (550 mL) 中のメチル 3 - { [(2 - アミノフェニル)カルバモチオイル]アミノ} - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート (ステップ 2 から) (55 g, 134 mmol) の溶液に、ヨード酢酸 (32.19 g, 174 mmol) を添加し、混合物を 2 h 還流させた。反応混合物を蒸発させて、粗生成物 (90 g) を得、これを、クロロホルム中 7%メタノールを溶離液として使用したシリカゲル (60 ~ 120メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート (37 g) をオフホワイト固体として得た。

【数 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.83-7.78 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 5.39 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.14(d, 2H, $J = 8.0$ Hz);

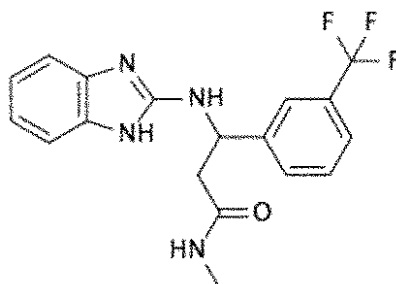
20

MS: m/z 364.0 (M+1).

【0 1 6 6】

(例 2) ステップ 4 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド。

【化 1 3】



30

THF (100 mL) 中のメチル 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート (ステップ 3 から) (25 g, 69 mmol) の溶液に、0 にてメチルアミン水溶液 (水中 40% 溶液、75 mL, 6881 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度に温め、1 h 撪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド (20 g) をオフホワイト固体として得た。

40

【数 9】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.78 (d, 1H, $J = 0.36$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 7.04$ Hz), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 5.36 (t, 1H, $J = 6.76$ Hz), 2.79 (dd, 2H, $J = 5.52, 7.08$ Hz), 2.65 (s, 3H);

MS: m/z 363.0 (M+1).

【 0 1 6 7 】

上の生成物 (2 0 g) を、キラル S F C により、その 2 つの異性体に分割した。方法：カラム：Y M C C e l l u l o s e C、移動相「A」：メタノール中 2 0 m M アンモニア、流量：1 . 0 m l / 分。

10

【 0 1 6 8 】

(例 2 a) (-) 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド。

(-) エナンチオマー (8 . 5 g) は、カラムから流出した最初のものであった。

【 数 1 0 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, $J = 6.80$ Hz), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.18 (dd, 2H, $J = 3.20, 6.00$ Hz), 6.97 (dd, 2H, $J = 3.20, 6.40$ Hz), 5.36 (t, 1H, $J = 6.40$ Hz), 2.80 (td, 2H, $J = 5.20, 7.20$ Hz), 2.67 (s, 3H);

20

MS: m/z 363.0 (M+1); $[\alpha]_D^{24.6} = -36.6$ (MeOH, $c = 0.10$).

【 0 1 6 9 】

(例 2 b) (+) 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド。

(+) エナンチオマー (8 g) は、カラムから流出した 2 番目のものであった。

【 数 1 1 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.78 (d, 1H, $J = 0.36$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 7.12$ Hz), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.18 (dd, 2H, $J = 3.20, 5.88$ Hz), 6.97 (dd, 2H, $J = 3.20, 5.88$ Hz), 5.36 (t, 1H, $J = 6.76$ Hz), 2.80 (dd, 2H, $J = 5.36, 7.08$ Hz), 2.65 (s, 3H);

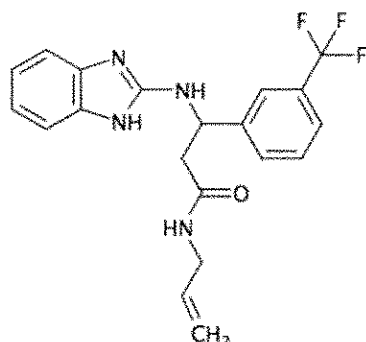
30

MS: m/z 363.0 (M+1); $[\alpha]_D^{27.3} = +38.4$ (MeOH, $c = 0.13$).

【 0 1 7 0 】

(例 3) 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド。

【 化 1 4 】



40

アセトニトリル (1 0 m L) 中のメチル 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2

50

-イル)アミノ]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート(例2、ステップ3から)(0.30g、0.825mmol)及びプロパ-2-エン-1-アミン(0.118g、2.0mmol)の懸濁液を、マイクロ波条件下で140℃にて3h照射した。粗生成物を、クロロホルム中3%メタノールを溶離液として使用したシリカゲル(60~120メッシュ)カラムクロマトグラフィーにより精製して、3-[(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ]-N-(プロパ-2-エン-1-イル)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド(0.150g)をオフホワイト固体として得た。

【数12】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.09 (t, 1H, $J = 5.72$ Hz), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J = 7.08$ Hz), 7.57 (dd, 3H, $J = 7.68, 9.94$ Hz), 7.11 (t, 2H, $J = 4.52$ Hz), 6.86 (dd, 2H, $J = 3.00, 5.52$ Hz), 5.68-5.63 (m, 1H), 5.39 (q, 1H, $J = 8.60$ Hz), 4.93-4.89 (m, 2H), 3.63 (dd, 2H, $J = 5.08, 10.42$ Hz), 2.79-2.68 (m, 2H);

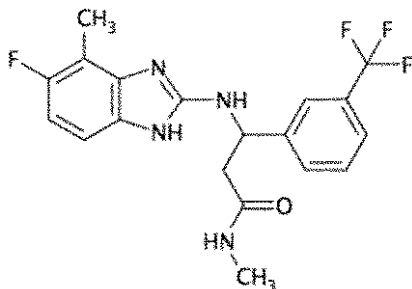
MS: M/z 389 (M+1).

10

【0171】

(例4) 3-[(5-フルオロ-4-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ]-N-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミドの調製。

【化15】



30

例2、ステップ2から4に記載されている手順は、4-フルオロ-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミンを用いて適用して、3-[(5-フルオロ-4-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ]-N-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミドを得た。

【数13】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, $J = 7.20$ Hz), 7.56 (t, 2H, $J = 2.00$ Hz), 6.93 (dd, 1H, $J = 4.40, 8.40$ Hz), 6.68 (t, 1H, $J = 1.60$ Hz), 5.37 (t, 1H, $J = 6.40$ Hz), 2.80 (d, 2H, $J = 6.40$ Hz), 2.64 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);

MS: M/z 395 (M+1).

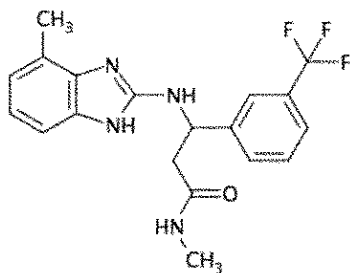
40

【0172】

(例5) N-メチル-3-[(4-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミドの調製。

50

【化 1 6】



例 2、ステップ 2 から 4 に記載されている手順は、3 - メチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミンを用いて適用して、N - メチル - 3 - [(4 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドを得た。

10

【数 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, $J = 6.40$ Hz), 7.53 (dd, 2H, $J = 7.60, 15.40$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 6.80$ Hz), 6.86 (t, 1H, $J = 7.60$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J = 7.20$ Hz), 5.39 (t, 1H, $J = 6.40$ Hz), 2.80 (d, 2H, $J = 6.00$ Hz), 2.64 (s, 3H), 2.41 (s, 3H);

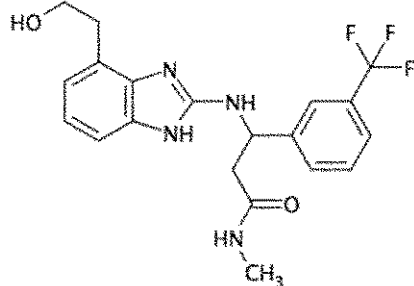
20

MS: M/z 377 ($M+1$).

【 0 1 7 3】

(例 6) 3 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドの合成。

【化 1 7】



30

例 2、ステップ 2 から 4 に記載されている手順は、2 - (2 , 3 - ジアミノフェニル) エタン - 1 - オールを用いて適用して、3 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドを得た。

40

【数 1 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, $J = 7.20$ Hz), 7.53 (dd, 2H, $J = 7.20, \text{ Hz}$), 7.05 (d, 1H, $J = 7.60$ Hz), 6.90 (t, 1H, $J = 7.60$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 7.20$ Hz), 5.37 (t, 1H, $J = 6.40$ Hz), 3.82 (t, 2H, $J = 6.80$ Hz), 3.00 (t, 2H, $J = 6.80$ Hz), 2.80 (dd, 2H, $J = 2.40, 6.60$ Hz), 2.64 (s, 3H);

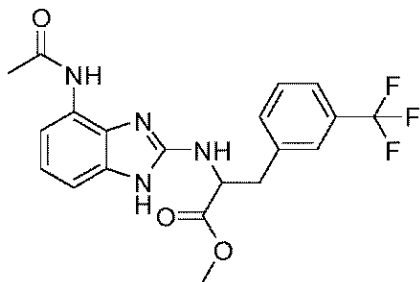
MS: M/z 407 ($M+1$).

50

【 0 1 7 4 】

(例 7) メチル 2 - [(4 - アセトアミド - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアートの調製。

【 化 1 8 】

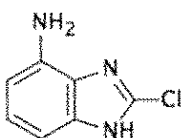


10

【 0 1 7 5 】

ステップ 1 2 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 4 - アミンの調製

【 化 1 9 】



20

濃塩酸 (1 0 0 m L) 及び SnCl_2 (1 8 . 2 7 g , 8 1 m m o l) の混合物に、0 にて 2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール (4 g , 2 m o l) を添加した。反応混合物を周囲温度に温め、攪拌した。反応混合物を氷冷水中に注ぎ、重炭酸ナトリウムで塩基性化し、クロロホルム中 3 0 % メタノール混合物 (7 x 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、2 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 4 - アミン (3 g) を褐色がかった半固体として得た。

【 数 1 6 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , DMSO-d_6) δ 12.83 (s , 1 H) , 6.92 (t , 1 H , $J = 7.16$ H z) , 6.58 (d , 1 H , $J = 7.96$ H z) , 6.36 (d , 1 H , $J = 7.80$ H z) , 5.2 (s , 2 H) ;

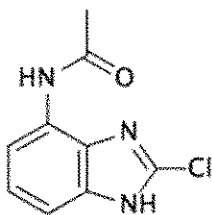
30

MS: M/z 168 ($M+1$).

【 0 1 7 6 】

ステップ 2 N - (2 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 4 - イル) アセトアミドの調製。

【 化 2 0 】



40

アセトニトリル (7 5 m L) 中の 2 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 4 - アミン (ステップ 1 から) (2 g , 1 2 m m o l) の溶液に、0 にて塩化アセチル (1 . 0 3 g , 1 3 m m o l) を添加し、3 0 分間攪拌した。3 0 分後、形成された固体を濾過し、乾燥させて、N - (2 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 4 - イル) ア

50

セトアミド (1.5 g) をオフホワイト固体として得た。

【数 1 7】

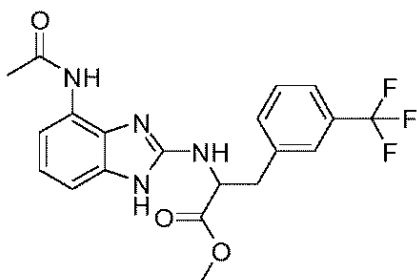
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 7.44$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J = 7.96$ Hz), 5.16 (bs, 1H), 2.13 (s, 3H);

MS: M/z 210 ($M+1$).

【0 1 7 7】

ステップ 3 メチル 2 - [(4 - アセトアミド - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアートの調製。 10

【化 2 1】



20

アセトニトリル (15 mL) 中の N - (2 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 4 - イル) アセトアミド (ステップ 2 から) (0.4 g, 2.0 mmol) 及びメチル 2 - アミノ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート (0.566 g, 2.4 mmol) の懸濁液を、マイクロ波オーブン中で 120 にて照射した。5 h 後、反応混合物をそのまま蒸発させて、粗生成物 (350 mg) を褐色ガムとして得た。粗生成物を、クロロホルム中 3% メタノールを溶離液として使用したシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 2 - [(4 - アセトアミド - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート (0.140 g) をオフホワイト固体として得た。 30

【数 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.25 (d, 1H, $J = 7.44$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 7.12$ Hz), 6.87 (t, 2H, $J = 7.72$ Hz), 4.75-4.70 (m, 1H), 3.65 (d, 3H, $J = 7.84$ Hz), 3.28 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J = 3.60$, 5.20 Hz), 2.10 (s, 3H);

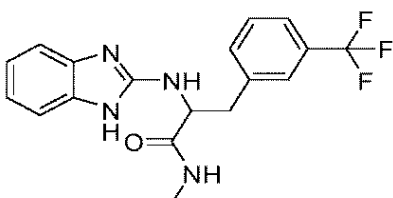
MS: M/z 421 ($M+1$).

40

【0 1 7 8】

(例 8) 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドの調製。

【化 2 2】

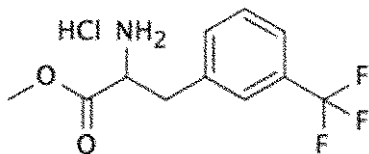


50

【0179】

ステップ1 メチル2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート塩酸塩の調製。

【化23】



メタノール(50 mL)中の2-アミノ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸(2.5 g, 11 mmol)の十分に攪拌した溶液に、0 にて塩化チオニル(2.0 mL, 27 mmol)を添加し、次いで20 h 還流させた。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテル(20 x mL)で洗浄して、メチル2-アミノ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート塩酸塩を白色固体(2.5 g)として得た。

【数19】

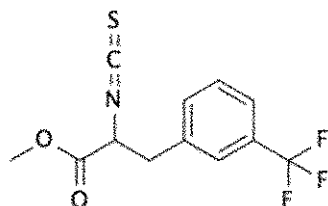
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 & D_2O) δ 7.66 (d, 2H, $J = 7.52$ Hz), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.38 (t, 1H, $J = 6.64$ Hz), 3.68 (s, 3H), 3.22 (dd, 2H, $J = 2.28, 6.72$ Hz);

MS: m/z 248 (M+1) (遊離塩基).

【0180】

ステップ2 メチル2-イソチオシアナート-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアートの調製

【化24】



ジクロロメタン(50 mL)中のメチル2-アミノ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート塩酸塩(ステップ1から)(1.5 g, 0.61 mmol)の懸濁液に、0 にてチオホスゲン(0.7 mL, 0.91 mmol)、続いて重炭酸ナトリウム水溶液(10%、30 mL)を添加し、反応混合物を、周囲温度にて1 h 攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン(3 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、メチル2-イソチオシアナート-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート(1.5 g)を黄色ガムとして得た。

【数20】

MS: m/z 289.9 (M+1)

【0181】

ステップ3 メチル2-{[(2-アミノフェニル)カルバモチオイル]アミノ}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアートの調製。

10

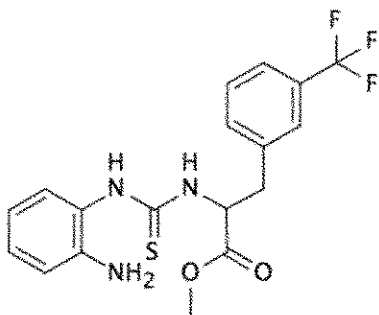
20

30

40

50

【化 2 5】



10

ジクロロメタン (50 mL) 中のメチル 2 - イソチオシアナート - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート (ステップ 2 から) (1.2 g, 4.1 mmol) 及び 1, 2 - フェニレンジアミン (0.56 g, 5.0 mmol) の混合物を、周囲温度にて 12 h 撹拌した。反応混合物を濃縮し、クロロホルム中 3% メタノールを溶離液として使用し、シリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、望ましい生成物メチル 2 - { [(2 - アミノフェニル)カルバモチオイル]アミノ} - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアートを黄色ガム (1 g) として得た。

【数 2 1】

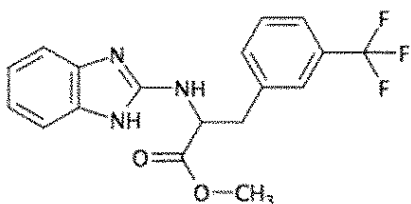
20

MS: m/z 398.2 (M+1)

【0182】

ステップ 4 メチル 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアートの調製。

【化 2 6】



30

メタノール (10 mL) 中のメチル 2 - { [(2 - アミノフェニル)カルバモチオイル]アミノ} - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート (ステップ 3 から) (0.3 g, 0.73 mmol) の溶液に、ヨード酢酸 (0.14 g, 0.73 mmol) を添加し、反応混合物を 2 h 還流させた。反応混合物を蒸発させ、粗製物を、prep. HPLC により精製して、望ましい生成物 (0.15 g) をオフホワイト固体として得た。

40

【数 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.63 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 4.76 (dd, 1H, $J = 5.20, 9.20$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.54 (dd, 1H, $J = 5.20, 14.40$ Hz), 3.31-3.25 (m, 1H);

MS: m/z 364 (M+1).

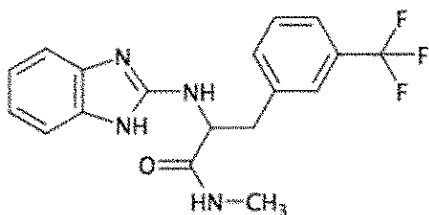
【0183】

(例 8) ステップ 5 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] -

50

N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドの調製。

【化 2 7】



T H F (5 m L) 中のメチル 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート (ステップ 4 から) (0 . 1 g 、 2 7 9 m m o l) の溶液に、0 にてメチルアミン水溶液 (水中 4 0 % 溶液、 5 m L) を添加し、反応混合物を周囲温度に温め、 1 h 攪拌した。反応混合物を水 (2 5 m L) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド (0 . 0 5 g) をオフホワイト固体として得た。

10

【数 2 3】

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 7.60 Hz), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.99 (dd, 2H, J = 3.20, 6.00 Hz), 4.62 (dd, 1H, J = 6.40, 7.60 Hz), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H, J = 8.00, 13.80 Hz), 2.72 (s, 3H);

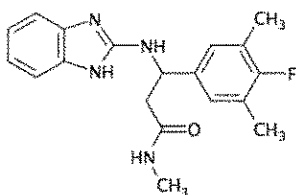
20

MS: m/z 363 (M+1).

【 0 1 8 4 】

(例 9) 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - N - メチルプロパンアミドの調製。

【化 2 8】

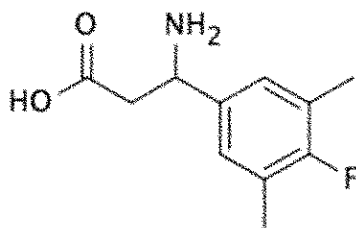


30

【 0 1 8 5 】

ステップ 1 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパン酸の調製

【化 2 9】



40

エタノール (1 0 m L) 中のマロン酸 (1 . 0 2 6 g 、 1 0 m m o l) 、ギ酸アンモニウム (1 . 2 4 3 g 、 2 0 m m o l) 及び 4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒド (1 . 5 g 、 1 0 m m o l) の混合物を、 2 4 h 還流させた。反応混合物を蒸発させて、エタノールを除去し、残渣をアセトン (2 × 2 5 0 m L) で粉碎した。固体を濾過し

50

、乾燥させて、3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパン酸 (1 . 1 g) を白色固体として得た。

【数 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 2H, D_2O 交換可能), 7.14 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.17 (dd, 1H, $J = 8.8, 4.6$ Hz), 2.33 (t, 2H, $J = 9.9$ Hz), 2.20 (s, 6H);

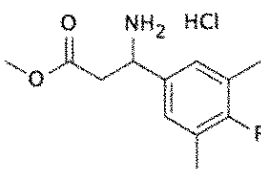
MS: m/z 212 (M+1).

10

【 0 1 8 6】

ステップ 2 メチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパノアート塩酸塩の調製

【化 3 0】



20

メタノール (5 0 m L) 中の 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパン酸 (ステップ 1 から) (1 . 1 g , 5 m m o l) の攪拌した懸濁液に、0 にて塩化チオニル (0 . 7 5 m L , $d = 1 . 6 4$ g / m L , 1 0 m m o l) を 1 5 m の期間にわたって滴下添加した。添加が完了した後で、反応混合物を 8 0 にて加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮して、2 . 0 g のメチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパノアート塩酸塩を黄色がかったガムとして得た。これを、ジクロロメタン (2 x 2 0 0 m L) で粉碎し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパノアート塩酸塩 (1 . 8 g) をオフホワイト固体として得た。

【数 2 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (bs, 2H, D_2O 交換可能), 7.14 (s, 2H), 4.50 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 3.56 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H, $J = 9.4, 7.48$ Hz), 2.98 (dd, 1H, $J = 16.36, 8.64$ Hz), 2.21 (d, 6H, $J = 1.7$ Hz);

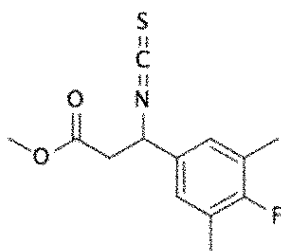
MS: m/z 226 (M+1).

30

【 0 1 8 7】

ステップ 3 メチル 3 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - イソチオシアネートプロパノアートの調製

【化 3 1】



40

50

0にて冷却したジクロロメタン(50 mL)中のメチル3-アミノ-3-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)プロパノアート塩酸塩(ステップ2から)(1.2 g、5 mmol)の懸濁液に、チオホスゲン(1.05 mL、 $d = 1.5 \text{ g/mL}$)、14 mmol)、続いて10%重炭酸ナトリウム水溶液(10 mL)を添加した。反応混合物を次いで周囲温度にて攪拌した。2 h後、反応混合物を10%重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固させて、メチル3-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-イソチオシアナートプロパノアート(1.1 g)を赤色ガムとして得た。

【数26】

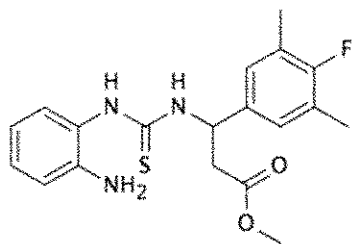
10

MS: m/z 268 (M+1).

【0188】

ステップ4 メチル3-{(2-アミノフェニル)カルバモチオイル}アミノ}-3-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)プロパノアートの調製

【化32】



20

ジクロロメタン(25 mL)中のメチル3-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-イソチオシアナートプロパノアート(ステップ3から)(0.98 g、4 mmol)及び1,2-フェニレンジアミン(0.4 g、4 mmol)の混合物を、周囲温度にて12 h攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物(1.5 g)を褐色がかったガムとして得、これを、クロロホルム中3%メタノールで溶出するシリカゲル(60~120メッシュ)カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル3-{(2-アミノフェニル)カルバモチオイル}アミノ}-3-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)プロパノアート(0.8 g)を褐色がかったガムとして得た。

30

【数27】

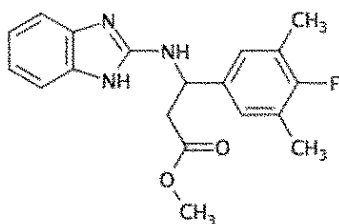
MS: m/z 376 (M+1).

【0189】

ステップ5 メチル3-[(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ]-3-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)プロパノアートの調製。

40

【化33】



メタノール(25 mL)中の、得られたメチル3-{(2-アミノフェニル)カルバモチオイル}アミノ}-3-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)プロパノア-

50

ト (ステップ 4 から) (0.4 g、1 mmol) の溶液に、酸化水銀 (II) (0.50 g、2 mmol) 及び硫黄 (0.007 g、0.21 mmol) を添加し、混合物を 2 h 還流させた。反応混合物を蒸発させて、粗生成物 (0.38 g) を得、これを、クロロホルム中 4 % メタノールを溶離液として使用したシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 3 - [(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ] - 3 - (4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) プロパノアート (0.15 g) をオフホワイト固体として得た。

【数 28】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (dd, 2H, $J = 6.0, 3.2$ Hz), 7.24-7.20 (m, 4 H), 5.19 (dd, 1H, $J = 15.6, 7.2$ Hz), 3.59 (s, 3H), 3.04 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.20 (d, 6H, $J = 1.6$ Hz);

10

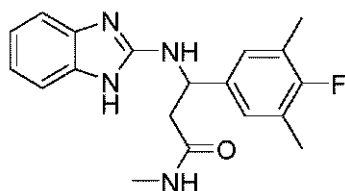
MS: m/z 342 (M+1).

【0190】

(例 9) ステップ 6 3 - [(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ] - 3 - (4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) - N - メチルプロパンアミドの調製。

【化 34】

20



THF (10 mL) 中のメチル 3 - [(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ] - 3 - (4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) プロパノアート (ステップ 5 から) (0.075 g、0.21 mmol) 及びメチルアミン (2 mL、40% 水溶液) の溶液を、周囲温度にて 2 h 攪拌した。反応物を濃縮し、クロロホルム中 5 % メタノールを溶離液として使用したシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、望ましい生成物 3 - [(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ] - 3 - (4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) - N - メチルプロパンアミド (0.045 g) を、オフホワイト固体として得た。

30

【数 29】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (bs, 1H, D_2O 交換可能), 9.52 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, D_2O 交換可能), 7.95 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, D_2O 交換可能), 7.38 (dd, 2H, $J = 6.0, 3.2$ Hz), 7.24 (t, 2H, 3.2 Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 5.20 (q, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.11 (q, 1H, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 2.76 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 2.55 (d, 3H, $J = 4.4$ Hz), 2.20 (s, 6H);

40

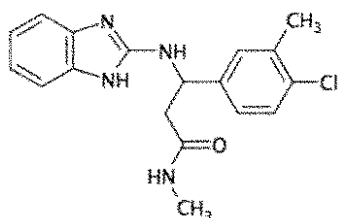
MS: m/z 341 (M+1).

【0191】

(例 10) 3 - [(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)アミノ] - 3 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - N - メチルプロパンアミド。

50

【化 3 5】



4 - クロロ - 3 - メチルベンズアルデヒドから開始する、例 9、ステップ 1 から 6 に記載されている手順を適用して、3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - N - メチルプロパンアミドをオフホワイト固体として得た。

10

【数 3 0】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, $J = 8.12$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.36$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 3.40$ Hz), 6.96 (q, 2H, $J = 4.00$ Hz), 5.21 (t, 1H, $J = 6.80$ Hz), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);

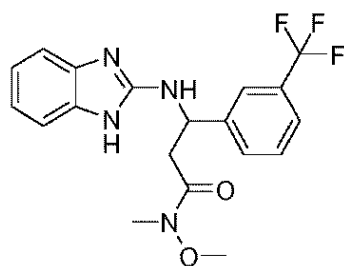
MS: m/z 343.2 (M+1).

20

【0 1 9 2】

(例 1 1) 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メトキシ - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド。

【化 3 6】

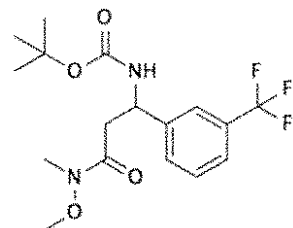


30

【0 1 9 3】

ステップ 1 tert - ブチル N - { 2 - [メトキシ(メチル)カルバモイル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバマートの調製

【化 3 7】



40

0 にて、DMF (10 mL) 中の 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸 (0.5 g, 2 mmol) の溶液に、HBTU (0.68 g, 2 mmol) 及び DIEA (0.78 mL, $d = 0.74$ g/mL, 5 mmol)、続いて N - メトキシメタンアミン (0.11 g, 2 mmol) を添加し、周囲温度にて 16 h 攪拌した。反応混合物を氷水 (250 mL) 中に注ぎ、2 h

50

撈拌して、沈殿物を形成した。このように形成された沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、tert-ブチルN-{2-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバマート(0.35g)をオフホワイト固体として得た。

【数31】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62-7.48 (m, 4H), 5.01 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 3.58 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H, $J = 16.6, 9.36$ Hz), 2.79 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 1.34 (s, 9H);

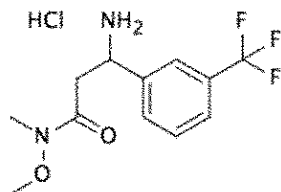
10

MS: m/z 377(M+1);

【0194】

ステップ2 3-アミノ-N-メトキシ-N-メチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド塩酸塩の調製

【化38】



20

1,4-ジオキサン(50mL)中のtert-ブチル(3-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)カルバマート(ステップ1から)(0.35g, 0.92mmol)の溶液に、0にて1,4-ジオキサン(10mL)中の4.5M HClを添加した。反応混合物を周囲温度にゆっくり温め、16h撈拌した。反応混合物を濾過し、乾燥させて、3-アミノ-N-メトキシ-N-メチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド塩酸塩(0.28g)をオフホワイト固体として得た。

30

【数32】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (bs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.76 (bs, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.20 (dd, 2H, $J = 11.2, 6.4$ Hz), 3.06 (s, 3H);

MS: m/z 277(M+1).

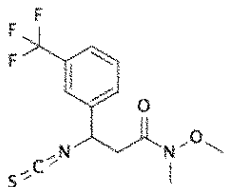
40

【0195】

ステップ3 3-イソチオシアナート-N-メトキシ-N-メチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミドの調製

50

【化 3 9】



0 にて冷却したジクロロメタン (10 mL) 中の 3 - アミノ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド塩酸塩 (ステップ 2 から) (0.3 g, 0.95 mmol) の懸濁液に、チオホスゲン (0.22 mL, d = 1.5 g/mL, 2.87 mmol)、続いて 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を添加した。反応混合物を次いで周囲温度にて攪拌した。1 h 後、反応混合物を 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固させて、3 - イソチオシアナート - N - メトキシ - N - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド (0.30 g) を赤色ガムとして得た。

10

【数 3 3】

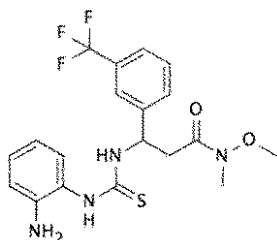
MS: m/z 319(M+1).

20

【0 1 9 6】

ステップ 4 3 - { [(2 - アミノフェニル)カルバモチオイル]アミノ} - N - メトキシ - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミドの調製

【化 4 0】



30

ジクロロメタン (25 mL) 中の 3 - イソチオシアナート - N - メトキシ - N - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド (ステップ 3 から) (0.25 g, 0.78 mmol) 及び 1, 2 - フェニレンジアミン (0.085 g, 0.78 mmol) の混合物を、周囲温度にて 12 h 攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物 (0.35 g) を褐色がかったガムとして得、これを、クロロホルム中 3% メタノールで溶出するシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - { [(2 - アミノフェニル)カルバモチオイル]アミノ} - N - メトキシ - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド (0.1 g) を褐色がかったガムとして得た。

40

【数 3 4】

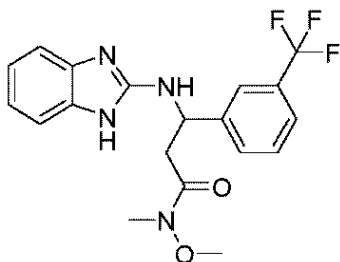
MS: m/z 427(M+1).

【0 1 9 7】

(例 1 1) ステップ 5 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - N - メトキシ - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド。

50

【化 4 1】



メタノール (25 mL) 中の 3 - { [(2 - アミノフェニル)カルバモチオイル]アミノ } - N - メトキシ - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド (ステップ 4 から) (0.4 g, 0.93 mmol) の溶液に、酸化水銀 (II) (0.49 g, 1.8 mmol) 及び硫黄 (0.006 g, 0.18 mmol) を添加し、混合物を 2 h 還流させた。反応混合物を蒸発させて、粗生成物 (0.12 g) を得、これを、クロロホルム中 4 %メタノールを溶離液として使用したシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - N - メトキシ - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド (0.02 g) を褐色固体として得た。

【数 3 5】

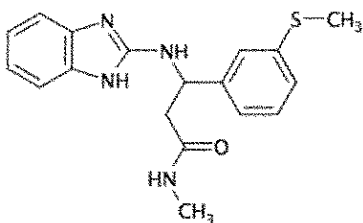
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (bs, 1H, D_2O 交換可能), 7.83(s, 1H), 7.76(d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.55 (dd, 2H, $J = 16.0, 8.9$ Hz), 7.53 (bs, 1H, D_2O 交換可能), 7.11 (dd, 2H, $J = 5.7, 3.3$ Hz), 6.87 (dd, 2H, $J = 5.8, 3.2$ Hz), 5.40 (dd, 1H, $J = 14.4, 7.6$ Hz), 3.62 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H, $J = 14.8, 6.8$ Hz), 3.04 (s, 3H), 3.94 (dd, 1H, $J = 16.4, 5.2$ Hz);

MS: m/z 393(M+1).

【0198】

(例 12) 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (メチルスルファニル)フェニル]プロパンアミドの調製。

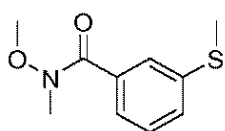
【化 4 2】



【0199】

ステップ 1 N - メトキシ - N - メチル - 3 - (メチルチオ)ベンズアミドの調製

【化 4 3】



0にて、DMF (20 mL) 中の 3 - (メチルチオ)安息香酸 (2 g, 11.88 m

10

20

30

40

50

mol) の懸濁液に、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン (1.45 g、23.77 mol)、HOBt (2.18 g、14.26 mmol)、EDC·HCl (2.73 g、14.26 mmol) 及びトリエチルアミン (2.40 g、23.77 mmol) を添加した。反応混合物を次いで周囲温度にて攪拌した。12 h 後、反応混合物を 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固させて、N - メトキシ - N - メチル - 3 - (メチルチオ) ベンズアミド (2.1 g) をオフホワイト固体として得た。

【数 36】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.43 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.35-7.27 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.50 (s, 3H);

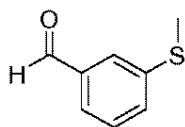
MS: m/z 212.2 (M+1).

10

【0200】

ステップ 2 3 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドの調製

【化 44】



20

- 78 にて、THF (50 mL) 中の得られた N - メトキシ - N - メチル - 3 - (メチルチオ) ベンズアミド (ステップ 1 から) (5 g、23 mmol) の懸濁液に、DIABAL - H (47 mL、トルエン溶液 1 M、47 mmol) を添加した。反応混合物を、次いで周囲温度にて攪拌した。12 h 後、反応混合物を 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 (250 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固させて、3 - (メチルチオ) ベンズアルデヒド (3.5 g) をオフホワイト固体として得た。

【数 37】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 7.74 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 2.55 (s, 3H);

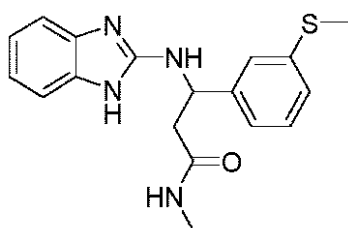
MS: m/z 153.03 (M+1).

30

【0201】

(例 12) ステップ 3 から 8 3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (メチルスルファニル) フェニル] プロパンアミドの調製。

【化 45】



40

例 9、ステップ 1 から 6 について記載されている手順におけるステップ 2 の生成物を使用して、3 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル -

50

3 - [3 - (メチルスルファニル)フェニル] プロパンアミドをオフホワイト固体として得た。

【数 3 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, , DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 5.12$, Hz), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.17 (d, 1H, $J = 7.52$ Hz), 7.08 (d, 3H, $J = 7.4$ Hz), 6.87-6.78 (m, 2H), 5.22 (q, 1H, $J = 8.12$ Hz), 2.67-2.58 (m, 5H), 2.44 (s, 3H);

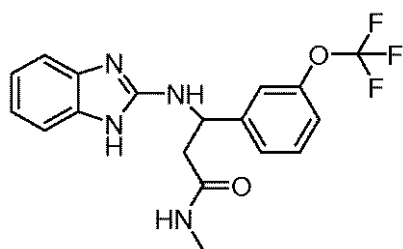
MS: m/z 341.0 (M+1).

10

【 0 2 0 2】

(例 1 3) 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパンアミドの調製

【化 4 6】



20

3 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドから開始する、例 9、ステップ 1 から 6 に記載されている手順を適用して、3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパンアミドをオフホワイト固体として得た。

【数 3 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.48-7.45 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 2H), 5.32 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 2.79 (q, 2H, $J = 2.80$ Hz), 2.66 (s, 3H);

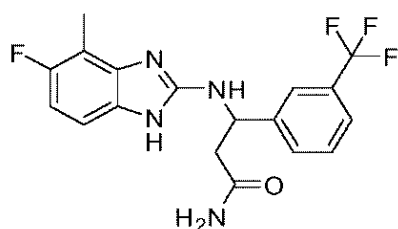
MS: m/z 379.0 (M+1).

30

【 0 2 0 3】

(例 1 4) 3 - [(5 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドの調製。

【化 4 7】



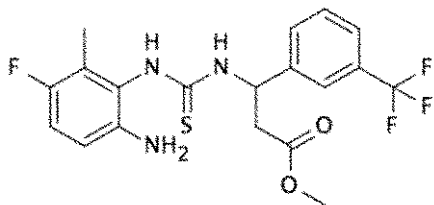
40

【 0 2 0 4】

ステップ 1 メチル 3 - { [(6 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) カルバモチオイル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアートの調製

50

【化48】



ジクロロメタン (3.5 mL) 中のメチル 3 - イソチオシアナート - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート (例 2、ステップ 1 から) (0.35 g、0.12 mmol) 及び 4 - フルオロ - 3 - メチルベンゼン - 1, 2 - ジアミン (0.17 g、0.12 mmol) の混合物を、周囲温度にて 12 h 撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物 (0.45 g) を褐色がかったガムとして得、これを、クロロホルム中 7% メタノールで溶出するシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 3 - { [(6 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) カルバモチオイル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート (0.32 g) を褐色がかったガムとして得た。

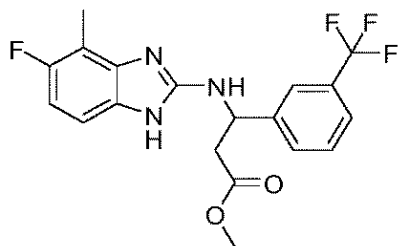
【数40】

MS: m/z 430 (M+1).

【0205】

ステップ 2 メチル 3 - [(6 - フルオロ - 7 - メチル - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアートの調製

【化49】



メタノール (4 mL) 中のメチル 3 - { [(6 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) カルバモチオイル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート (ステップ 1 から) (0.4 g、0.093 mmol) の溶液に、ヨード酢酸 (0.173 g、0.0934 mmol) を添加し、混合物を 2 h 還流させた。反応混合物を蒸発させて、粗生成物 (0.4 g) を得、これを、クロロホルム中 4% メタノールを溶離液として使用したシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 3 - [(6 - フルオロ - 7 - メチル - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート (0.25 g) をオフホワイト固体として得た。

【数41】

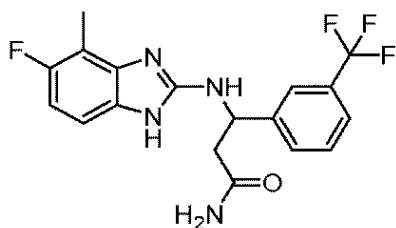
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.83 (d, 2H, $J = 11.92$ Hz), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.98 (t, 1H, $J = 10.04$ Hz), 5.46 (t, 1H, $J = 7.68$ Hz), 3.69 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, $J = 16.92, 8.4$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 16.96, 5.56$ Hz), 2.37 (s, 3H);

MS: m/z 396.1 (M+1).

【 0 2 0 6 】

(例 1 4) ステップ 3 3 - [(5 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドの調製。

【 化 5 0 】



アセトニトリル (4 m L) 中のメチル 3 - [(6 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート (ステップ 2 から) (0 . 1 g , 0 . 0 2 5 m m o l) の溶液に、封管中のアンモニア水溶液 (0 . 0 8 9 g , 0 . 0 0 3 m m o l) を添加し、反応混合物を周囲温度にて攪拌した。1 2 h 後、反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、粗生成物 (0 . 1 g) を得、これを、クロロホルム中 5 % メタノールを溶離液として使用したシリカゲル (6 0 ~ 1 2 0 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - [(5 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド (0 . 0 6 g) をオフホワイト固体として得た。

【 数 4 2 】

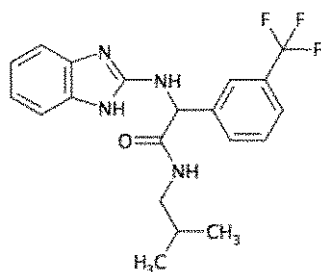
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 & D_2O) δ 7.84-7.74 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 5.32 (br. s, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.23 (s, 3H);

MS: m/z 381.1 (M+1).

【 0 2 0 7 】

(例 1 5) 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - (2 - メチルプロピル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドの調製。

【 化 5 1 】



アセトニトリル (5 m L) 中のメチル 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセタート (例 1 , ステップ 2 から) (3 5 0 m g , 1 m m o l) 及びイソブチルアミン (2 2 0 m g , 3 m m o l) の混合物を、マイクロ波オープン中で 1 3 0 にて 3 h 照射した。粗混合物を、分取 H P L C により精製して、2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - (2 - メチルプロピル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド (7 0 m g) をオフホワイト固体として得た。

【数 4 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.54 (t, 1H, $J = 5.24$ Hz), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, $J = 7.32$ Hz), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, $J = 7.16$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 7.16$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J = 7.04$ Hz), 6.87 (t, 2H, $J = 8.16$ Hz), 5.73 (d, 1H, $J = 8.56$ Hz), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 0.75 (d, 6H, $J = 6.60$ Hz);

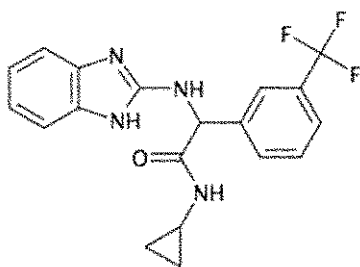
MS: m/z 391.2 (M+1).

10

【0 2 0 8】

(例 1 6) 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - シクロプロピル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドの調製。

【化 5 2】



20

アセトニトリル (3 mL) 中のメチル 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセタート (例 1、ステップ 2 から) (250 mg、0.72 mmol) 及びシクロプロピルアミン (49 mg、0.86 mmol) の混合物を、マイクロ波オーブン中で 130 にて 3 h 照射した。粗生成物を、クロロホルム中 4% メタノールで溶出するシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - シクロプロピル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド (135 mg) をオフホワイト固体として得た。

30

【数 4 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, $J = 4.16$ Hz), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 7.60$ Hz), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, $J = 8.68$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 6.84$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 7.28$ Hz), 6.87 (t, 2H, $J = 8.56$ Hz), 5.63 (d, 1H, $J = 8.68$ Hz), 2.67-2.63 (m, 1H), 0.67-0.59 (m, 2H), 0.46-0.43 (m, 1H), 0.34-0.30 (m, 1H);

40

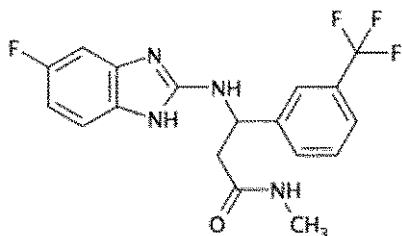
MS: m/z 375.2 (M+1).

【0 2 0 9】

(例 1 7) 3 - [(5 - フルオロ - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド。

50

【化 5 3】



例 2、ステップ 2 から 4 に記載されている手順を、4 - フルオロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンで適用して、3 - [(5 - フルオロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドをオフホワイト固体として得た。

10

【数 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 7.60$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 8.00$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 7.60$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 4.40, 8.80$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 8.40$ Hz), 6.99 (dt, 1H, $J = 2.40, 12.80$ Hz), 5.54 (q, 1H, $J = 5.20$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 9.60, 14.80$ Hz), 2.97 (dd, 1H, $J = 4.80, 14.60$ Hz), 2.74 (s, 3H);

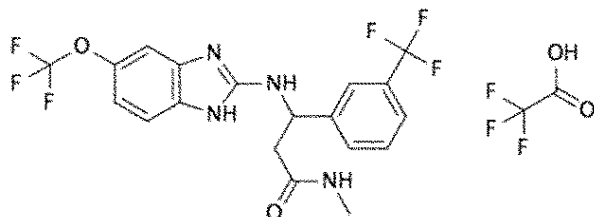
20

MS: m/z 381.2 (M+1).

【 0 2 1 0】

(例 1 8) N - メチル - 3 - { [5 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、トリフルオロ酢酸。

【化 5 4】

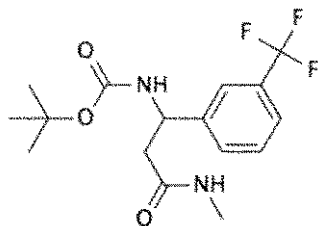


30

【 0 2 1 1】

ステップ 1 tert - ブチル N - [2 - (メチルカルバモイル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] カルバマートの調製。

【化 5 5】



40

アセトニトリル (2 0 mL) 中のメチル 3 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート (1 . 0 g , 3 mmol) の溶液に、0 にて水 (1 5 mL) 中の 4 0 % メチルアミンを添加し、次いで温め、周囲温度にて攪拌した。1 6 h 後、反応混合物を、クロロホルム (2 x 1 0 0 mL

50

)で抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を白色固体として得た。粗製物を、クロロホルム中6%メタノールを溶離液として使用した「GRACE」により精製して、tert-ブチルN-[2-(メチルカルバモイル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバマート(0.95g)をオフホワイト固体として得た。

【数46】

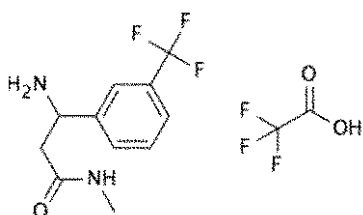
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 & D_2O) δ 7.61-7.56 (m, 4H), 4.99 (d, 1H, $J = 7.48$ Hz), 2.80 (q, 2H, $J = 3.88$ Hz), 2.49 (s, 3H), 1.36 (s, 9H);

MS: m/z 346 (M^+).

【0212】

ステップ2 3-アミノ-N-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸の調製

【化56】



ジクロロメタン(25mL)中のtert-ブチルN-[2-(メチルカルバモイル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバマート(0.95g、3mmol)(ステップ1から)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1.87g、16mmol)を添加し、周囲温度にて攪拌した。16h後、反応混合物を濃縮して、3-アミノ-N-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸(1.2g)を赤みがかったガムとして得た。

【数47】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 & D_2O) δ 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, $J = 7.52$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J = 7.80$ Hz), 4.77 (d, 1H, $J = 5.64$ Hz), 2.80 (q, 2H, $J = 3.88$ Hz), 2.52 (s, 3H);

MS: m/z 246 (M^+).

【0213】

ステップ3 3-イソチオシアナート-N-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミドの調製。

10

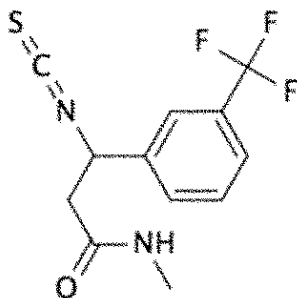
20

30

40

50

【化 5 7】



ジクロロメタン (30 mL) 中の 3 - アミノ - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロパンアミド、トリフルオロ酢酸 (1.2 g、3 mmol) (ステップ 2 から) の攪拌した溶液に、チオホスゲン (0.957 g、8 mmol) を添加し、次いで 0 にて重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (20 mL) を添加した。混合物を周囲温度にゆっくり温めた。3 h 後、上の反応混合物を、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (30 mL) で希釈した。水性層を、ジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、3 - イソチオシアナート - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロパンアミド (0.95 g) をオフホワイト固体として得た。

【数 4 8】

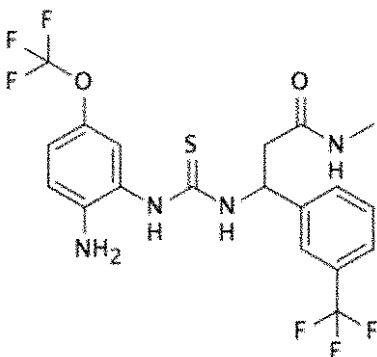
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 4H), 5.61 (q, 1H, $J = 4.88$ Hz), 2.88 (q, 1H, $J = 9.52$ Hz), 2.73 (q, 1H, $J = 8.16$ Hz), 2.60 (s, 3H);

MS: m/z 288 (M^+).

【 0 2 1 4】

ステップ 4 3 - ({ [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] カルバモチオイル } アミノ) - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロパンアミドの調製。

【化 5 8】



ジクロロメタン (100 mL) 中の 3 - イソチオシアナート - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロパンアミド (0.3 g、1 mmol) (ステップ 3 から) 及び 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (0.2 g、1 mmol) の混合物を、周囲温度にて攪拌した。4 h 後、反応混合物を濃縮して、粗生成物 (0.50 g) を黄色ガムとして得た。これを、230 ~ 400 シリカゲルを使用したフラッシュカラムにより精製し、ヘキサン中 40% 酢酸エチルを使用し、生成物分画を溶出して、3 - ({ [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] カルバモチオ

イル}アミノ)-N-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド(0.4g)をオフホワイト固体として得た。

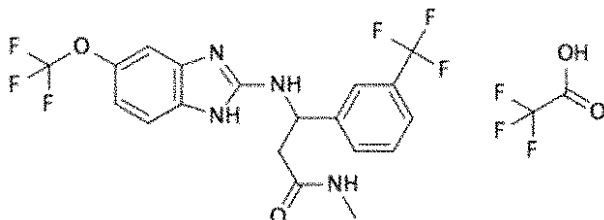
【数49】

MS: m/z 481 (M+1).

【0215】

(例18)ステップ5 N-メチル-3-{[5-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]アミノ}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸の調製。

【化59】



メタノール(10mL)中の3-{[2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバモチオイル}アミノ)-N-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド(0.2g、0.43mmol)(ステップ4から)の攪拌した溶液に、ヨード酢酸(0.093g、0.5mmol)を添加し、65℃にて加熱した。4h後、反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶解し、10%重炭酸ナトリウム水溶液(30mL)で洗浄した。有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、粗生成物(0.15g)を黄色ガムとして得た。これを、分取HPLCにより精製し、望ましい分画を濃縮して、N-メチル-3-{[5-(トリフルオロメトキシ)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]アミノ}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸(30.0mg)を黄色固体として得た。

【数50】

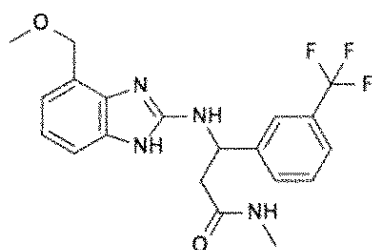
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 7.40$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 7.56$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J = 7.80$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 8.60$ Hz), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.52$ Hz), 5.59 (q, 1H, $J = 4.84$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J = 9.44, 15.04$ Hz), 3.02 (dd, 1H, $J = 4.92, 15.00$ Hz), 2.75 (s, 3H);

MS: m/z 447 (M+1).

【0216】

(例19)3-{[4-(メトキシメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]アミノ}-N-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミドの調製。

【化60】



10

20

30

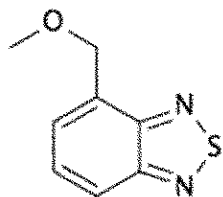
40

50

【0217】

ステップ1 4-(メトキシメチル)-2,1,3-ベンゾチアジアゾールの調製

【化61】



テトラヒドロフラン中の4-(プロモメチル)-2,1,3-ベンゾチアジアゾール(4.5g、20mmol)の攪拌した溶液に、0℃にてメタノール中25%ナトリウムメトキシド(2.12g、39mmol)を添加した。この反応物を周囲温度にゆっくり温めた。12h後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、次いで、NaHCO₃(20mL)の飽和水溶液で希釈した。水性層を、EtOAc(3×50mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、4-(メトキシメチル)-2,1,3-ベンゾチアジアゾール(3.5g)を黄色ガムとして得た。

10

【数51】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.93 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.57 (s, 3H);

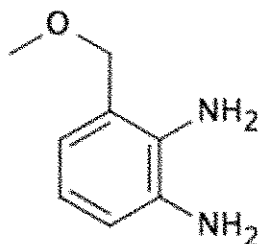
20

MS: m/z 181 (M+1).

【0218】

ステップ2 3-(メトキシメチル)ベンゼン-1,2-ジアミンの調製

【化62】



30

メタノール(50mL)中の4-(メトキシメチル)-2,1,3-ベンゾチアジアゾール(4g、22mmol)(ステップ1から)の攪拌した溶液に、ラネーニッケル(100%w/w、メタノールで5回洗浄した)を添加し、これを、周囲温度にて、水素ガスのバルーン圧力下で水素化した。反応混合物は、セライトベッドを通して濾過し、残渣をメタノール(5×100mL)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、3-(メトキシメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(2.5g)を青色ガムとして得た。

40

【数52】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ & D₂O) δ 7.15 (d, 1H, J = 7.76 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.16 Hz), 6.71 (t, 1H, J = 7.64 Hz), 4.40 (s, 2H), 3.27 (s, 3H);

MS: m/z 153 (M+1).

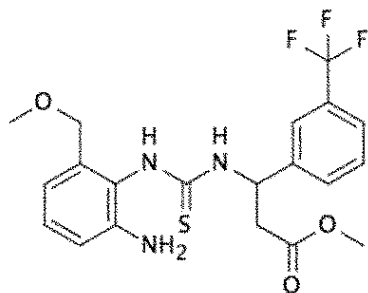
【0219】

ステップ3 メチル3-({[2-アミノ-6-(メトキシメチル)フェニル]カルバモ

50

チオイル}アミノ)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノートの調製。

【化63】



10

ジクロロメタン(50 mL)中の3-(メトキシメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(2.0 g、13 mmol)(ステップ2から)及びメチル3-イソチオシアナート-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノート(4.5 g、16 mmol)(例2、ステップ1から)の混合物を、周囲温度にて攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物(3.0 g)を褐色がかったガムとして得た。これを、カラムクロマトグラフィー(230~400メッシュシリカゲル)により精製し、生成物分画を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用して溶出して、3-({[2-アミノ-6-(メトキシメチル)フェニル]カルバモチオイル}アミノ)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノート(2.5 g)を褐色がかったガムとして得た。

20

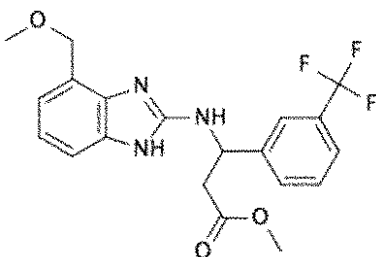
【数53】

MS: m/z 442 (M+1).

【0220】

ステップ4 メチル3-{[4-(メトキシメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]アミノ}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノートの調製

【化64】



30

メタノール(50 mL)中の3-({[2-アミノ-6-(メトキシメチル)フェニル]カルバモチオイル}アミノ)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノート(4 g、9 mmol)(ステップ3から)の攪拌した溶液に、ヨード酢酸(4.2 g、23 mmol)を添加し、65にて加熱した。16 h後、反応混合物を濃縮して、粗生成物(2.5 g)を黄色がかったガムとして得た。これを、ヘキサン中80%酢酸エチルを使用したgraceカラムにより精製して、望ましい生成物(2.2 g)を黄色固体として得た。0.2 gの化合物を、分取薄層クロマトグラフィー(TLC)により精製した。固体をメタノールに溶解し、濾過し、濾液を濃縮して、メチル3-{[4-(メトキシメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]アミノ}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノート(0.1 g)を白色固体として得た。

40

【数54】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 & D_2O) δ 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 7.20$ Hz), 7.60 (q, 2H, $J = 7.60$ Hz), 7.12 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.59 (q, 2H, $J = 12.40$ Hz), 3.63 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.11-3.01 (m, 2H);

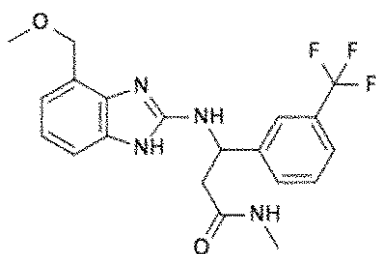
MS: m/z 408 (M+1).

【 0 2 2 1 】

(例 19) ステップ 5 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドの調製。

10

【 化 6 5 】



20

テトラヒドロフラン (5 mL) 中のメチル 3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド (0.3 g, 0.7 mmol) (ステップ 4 から) の攪拌した溶液に、40%メチルアミン水溶液 (20 mL) を添加し、周囲温度にて攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物 (0.15 g) を無色ガムとして得た。これを、10% NaHCO_3 水溶液 (20 mL) を使用して塩基性化し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、望ましい生成物 (0.1 g) を白色固体として得た。0.09 g の化合物を、分取 TLC により精製した。固体をメタノールに溶解し、濾過し、濾液を濃縮して、3 - { [4 - (メトキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド (0.08 g) を白色固体として得た。

30

【 数 5 5 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 7.64$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 7.44$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 7.52$ Hz), 7.24 (t, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 7.52$ Hz), 5.68 (s, 1H), 4.75 (d, 2H, $J = 13.12$ Hz), 3.43 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, $J = 9.08, 14.90$ Hz), 3.01 (dd, 1H, $J = 5.12, 14.42$ Hz), 2.74 (s, 3H);

MS: m/z 407 (M+1).

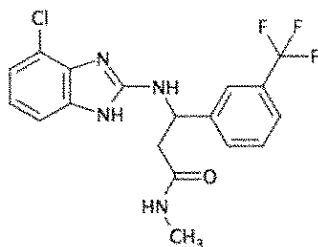
40

【 0 2 2 2 】

(例 20) 3 - [(4 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドの調製。

50

【化 6 6】



例 2、ステップ 2 から 4 に記載されている手順を、3 - クロロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンで適用して、3 - [(4 - クロロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドをオフホワイト固体として得た。

【数 5 6】

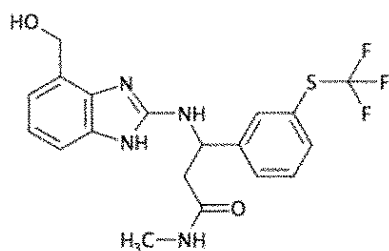
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.25-7.18 (m, 2H), 5.70 (dd, 1H, $J = 8.8, 4.4$ Hz), 3.11 (dd, 1H, $J = 14.8, 9.6$ Hz), 2.97 (dd, 1H, $J = 14.8, 5.2$ Hz), 2.74 (s, 3H);

MS: m/z 397 (M+1).

【 0 2 2 3】

(例 2 1) 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパンアミドの調製。

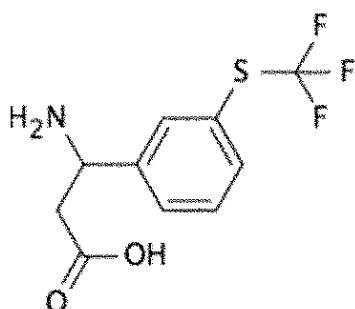
【化 6 7】



【 0 2 2 4】

ステップ 1 3 - アミノ - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパン酸の調製

【化 6 8】



エタノール (1 0 m L) 中のマロン酸 (1 g 、 1 0 m m o l) 、 ギ酸アンモニウム (1

. 2 g、19 mmol) 及び 3 - ((トリフルオロメチル)チオ)ベンズアルデヒド (2 g、10 mmol) の混合物を 12 h 還流させた。反応混合物を蒸発させて、エタノールを除去し、残渣をアセトン (2 × 50 mL) で粉砕した。固体を濾過し、乾燥させて、3 - アミノ - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル } プロパン酸 (1.3 g) を白色固体として得た。

【数 57】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.61 (dd, 2H, $J = 7.6, 13.6$ Hz), 7.50 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.30 (bs, 1H), 2.36 (t, 2H, $J = 1.6$ Hz);

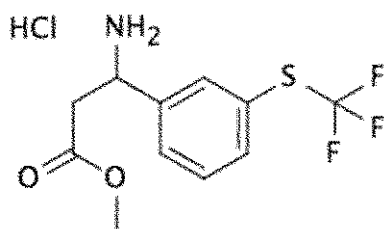
MS: m/z 266.04 (M+1).

10

【0225】

ステップ 2 メチル 3 - アミノ - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル } プロパノアート塩酸塩の調製

【化 69】



20

0 に冷却したメタノール (15 mL) 中の 3 - アミノ - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル } プロパン酸 (ステップ 1 から) (1.3 g、4.9 mmol) の懸濁液に、塩化チオニル (0.9 mL、12.2 mmol) を添加し、混合物を次いで周囲温度に温め、12 h 還流させた。反応混合物を蒸発乾固させて、メチル 3 - アミノ - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル } プロパノアート塩酸塩 (1.3 g) をオフホワイト固体として得た。

【数 58】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (br.s, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, $J = 7.76$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 7.84$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.71 (q, 1H, $J = 6.2$ Hz), 3.54 (s, 3H), 3.20 (dd, 1H, $J = 5.9, 5.9$ Hz), 3.03 (dd, 1H, $J = 8.64, 8.6$ Hz);

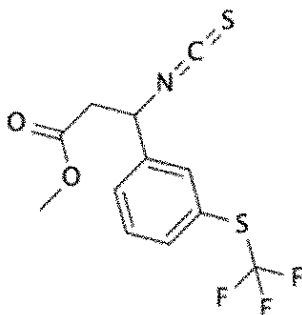
MS: m/z 280.0 (M+1).

30

【0226】

ステップ 3 メチル 3 - イソチオシアナート - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル } プロパノアートの調製

【化 70】



40

50

0にて冷却したジクロロメタン(15 mL)中のメチル3-アミノ-3-{3-[(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル}プロパノアート塩酸塩(ステップ2から)(1.3 g、4 mmol)の懸濁液に、チオホスゲン(0.5 mL、d = 1.5 g/mL、6.2 mmol)、続いて10%重炭酸ナトリウム水溶液(150 mL)を添加した。反応混合物を次いで周囲温度にて攪拌した。1 h後、反応混合物を10%重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固させて、メチル3-イソチオシアナート-3-{3-[(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル}プロパノアート(0.7 g)を黄色液体として得た。

【数59】

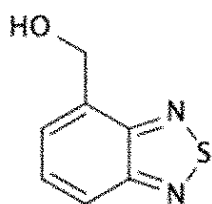
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.58 (dd, 1H, J = 4.8, 8.8 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H, J = 9.2, 16.8 Hz), 3.05 (dd, 1H, J = 4.8, 16.4 Hz);

10

【0227】

ステップ4 2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イルメタノールの調製

【化71】



20

ジオキサン：水 1：1混合物(60 mL)中の4-(プロモメチル)-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール(5 g、22 mmol)の攪拌した溶液に、固体K₂CO₃(15 g、109 mmol)を添加し、還流させた。16 h後、上の反応混合物を水(25 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3 × 150 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、望ましい生成物(3.0 g)を黄色液体として得た。これを、フラッシュカラム(230 ~ 400 メッシュシリカゲル)により精製し、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用し、生成物分画を溶出して、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イルメタノール(2.5 g)を黄色固体として得た。

【数60】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, 1H, J = 8.40 Hz), 7.75-7.68 (m, 2H), 5.51 (t, 1H, J = 5.60 Hz), 5.02 (d, 2H, J = 5.20 Hz);

MS: m/z 166 (M⁺).

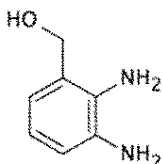
30

40

【0228】

ステップ5 (2, 3-ジアミノフェニル)メタノールの調製

【化72】



50

メタノール (150 mL) 中の 2, 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4 - イルメタノール (2.5 g, 15 mmol) (ステップ 4 から) の攪拌した溶液に、ラネーニッケル (100% w/w、メタノールで 5 回洗浄した) を添加し、これを、周囲温度にて、水素ガスのバルーン圧力下で水素化した。16 h 後、反応混合物は、セライトベッドを通して濾過し、残渣をメタノール (3 × 250 mL) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、(2, 3 - ジアミノフェニル)メタノール (1.6 g) を青色ガムとして得た。

【数 6 1】

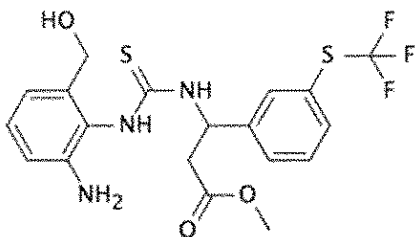
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.48 (d, 1H, J = 7.20 Hz), 6.42 (d, 1H, J = 7.20 Hz), 6.36 (t, 1H, J = 7.20 Hz), 4.92 (bs, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.35 (d, 4H, J = 14.80 Hz);

10

【0229】

ステップ 6 メチル 3 - ({ [2 - アミノ - 6 - (ヒドロキシメチル) フェニル] カルバモチオイル } アミノ) - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパノートの調製

【化 7 3】



20

ジクロロメタン (50 mL) 中のメチル 3 - イソチオシアナート - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパノート (ステップ 3 から) (1.3 g, 4 mmol) 及び (2, 3 - ジアミノフェニル)メタノール (ステップ 5) (0.48 g, 3.47 mmol) の混合物を、周囲温度にて 12 h 攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物 (1.8 g) を褐色がかったガムとして得、これを、クロロホルム中 7% メタノールで溶出するシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 3 - (3 - (2 - アミノ - 6 - (ヒドロキシメチル) フェニル) チオウレイド) - 3 - (3 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) プロパノート (1.3 g) を褐色がかった固体として得た。

30

【数 6 2】

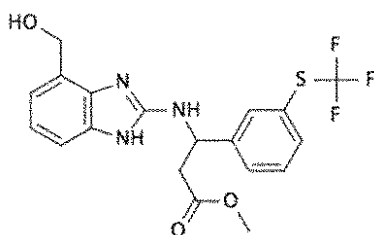
MS: m/z 460.0 (M+1).

【0230】

ステップ 7 メチル 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパノートの調製

40

【化 7 4】



メタノール (50 mL) 中のメチル 3 - (3 - (2 - アミノ - 6 - (ヒドロキシメチル) フェニル) チオウレイド) - 3 - (3 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) プ

50

ロパノアート (ステップ 6 から) (1 g、2 mmol) の溶液に、ヨード酢酸 (0.33 g、2 mmol) を添加し、混合物を 2 h 還流させた。反応混合物を蒸発させて、さらなる精製なしで、次のステップにおいて使用され、必要とされる生成物を得、メチル 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパノアート (1.4 g) を褐色固体として得た。

【数 6 3】

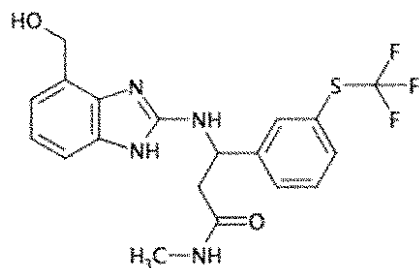
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.27 (t, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 0.4$ Hz), 5.43 (dd, 2H, $J = 7.2, 15.2$ Hz), 4.72 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.16 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz);

MS: m/z 426.0 (M+1).

【 0 2 3 1】

(例 2 1) ステップ 8 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパンアミドの調製。

【化 7 5】



メタノール (10 mL) 中のメチル 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパノアート (ステップ 7 から) (1 g、2.35 mmol) の溶液に、メチルアミン水溶液 (40%、10 mL、7 mmol) を添加し、混合物を RT にて 2 h 攪拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物 (1.2 g) を得た。粗生成物を、クロロホルム中 5% メタノールを溶離液として使用したシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、望ましい生成物 3 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アミノ } - N - メチル - 3 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル } プロパンアミド (0.38 g) をオフホワイト固体として得た。

【数 6 4】

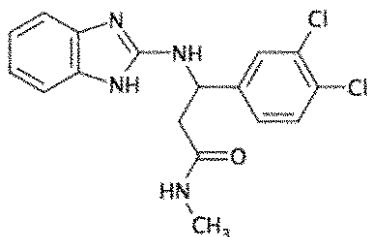
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 7.22 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 5.63 (dd, 1H, $J = 5.2, 8.8$ Hz), 4.91 (s, 2H), 3.10 (dd, 1H, $J = 9.6, 14.8$ Hz), 2.97 (dd, 1H, $J = 5.2, 8.9$ Hz), 2.72 (s, 3H);

MS: m/z 425.2 (M+1).

【 0 2 3 2】

(例 2 2) 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - メチルプロパンアミドの調製。

【化 7 6】



10

3, 4 - ジクロロベンズアルデヒドから開始する、例 9、ステップ 1 から 6 に記載されている手順を適用して、3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - メチルプロパンアミドをオフホワイト固体として得た。

【数 6 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.68 (d, 1H, $J = 1.76$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 8.36$ Hz), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.44 (q, 1H, $J = 5.00$ Hz), 3.09 (dd, 1H, $J = 9.64, 14.74$ Hz), 2.93 (dd, 1H, $J = 5.36, 12.60$ Hz), 2.75 (s, 3H);

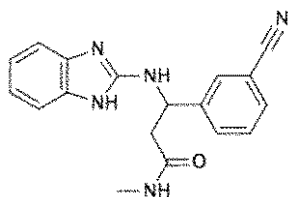
20

MS: m/z 364.2 (M+1).

【0 2 3 3】

(例 2 3) 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (3 - シアノフェニル) - N - メチルプロパンアミドの調製

【化 7 7】



30

3 - ホルミルベンズニトリルから開始する、例 9、ステップ 1 から 6 に記載されている手順を適用して、3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (3 - シアノフェニル) - N - メチルプロパンアミドをオフホワイト固体として得た。

【数 6 6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 7.84 (t, 2H, $J = 5.56$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 7.92$ Hz), 7.67 (td, 1H, $J = 1.16, 4.44$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.92$ Hz), 7.09 (d, 2H, $J = 8.92$ Hz), 6.84 (br s, 2H), 5.30 (q, 1H, $J = 7.08$ Hz), 2.70 (dd, 1H, $J = 7.28, 14.56$ Hz), 2.62 (dd, 1H, $J = 6.56, 14.54$ Hz), 2.52 (s, 3H);

40

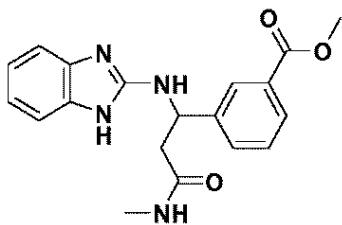
MS: m/z 321.2 (M+1).

【0 2 3 4】

(例 2 4) メチル 3 - { 1 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 2 - (メチルカルバモイル) エチル } ベンゾアートの調製。

50

【化 7 8】



メタノール中の 3 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - (3 - シアノフェニル) - N - メチルプロパンアミド (例 2 3) (0 . 7 g 、 2 m m o l) の冷却した (0) 溶液に、H C l ガスを 4 5 分間パージした、次いで反応混合物を周囲温度にゆっくり温めた。1 6 h 後、反応混合物を濃縮して、メタノールを除去し、残渣を 1 0 % N a O H (p H 約 8) で塩基性化し、酢酸エチルで抽出して、メチル 3 - { 1 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 2 - (メチルカルバモイル) エチル } ベンゾアート (0 . 6 3 g) をオフホワイト固体として得た。

10

【数 6 7】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, $J = 6.80$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 7.60$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J = 8.00$ Hz), 7.40 (dd, 2H, $J = 2.80, 5.80$ Hz), 7.24 (dd, 2H, $J = 3.20, 6.00$ Hz), 5.52 (dd, 1H, $J = 4.40, 9.60$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, $J = 10.00, 14.40$ Hz), 2.95 (dd, 1H, $J = 4.40, 14.60$ Hz), 2.75 (s, 3H);

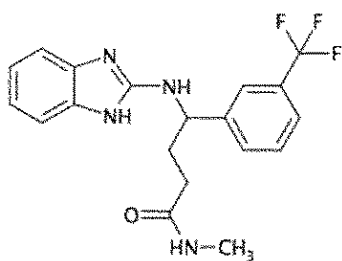
20

MS: m/z 353.2 (M+1).

【 0 2 3 5】

(例 2 5) 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミドの調製

【化 7 9】

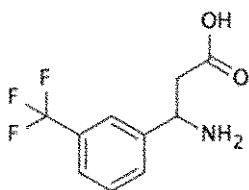


30

【 0 2 3 6】

ステップ 1 3 - アミノ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン酸の調製

【化 8 0】



40

エタノール (1 0 0 0 m L) 中のマロン酸 (2 9 8 . 8 2 g 、 2 8 7 2 m m o l) 、ギ酸アンモニウム (3 6 2 . 1 4 g 、 5 7 4 3 m m o l) 及び 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (市販) (5 0 0 g 、 2 8 7 3 m m o l) の混合物を 1 2 h 還流させた。反応混合物を蒸発させて、エタノールを除去し、残渣をアセトン (2 5 0 0 m L) で粉

50

砕した。固体を濾過し、乾燥させて、3 - アミノ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロパン酸 (2 5 5 g) を白色固体として得た。

【数 6 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.87-7.81 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.66-7.62 (m, 1H), 4.98 (br. s, 1H), 3.36 (dd, 1H, $J = 16.0, 8.0$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 17.6, 5.6$ Hz);

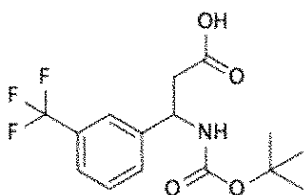
MS: m/z 234 (M+1).

10

【 0 2 3 7】

ステップ 2 3 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロパン酸の調製

【化 8 1】



20

0 に冷却した t - B u O H (2 5 0 0 m L) 中の 3 - アミノ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロパン酸 (ステップ 1 から) (5 0 0 g 、 2 1 4 4 m m o l) の懸濁液に、NaOH (1 7 1 . 5 2 g 、 4 2 8 8 m m o l) 溶液を水 (1 2 5 0 m L) と添加した。この溶液を 1 0 分間攪拌し、Boc 無水物 (5 6 1 . 5 6 g 、 2 5 7 3 m m o l) を滴下添加し、混合物を次いで周囲温度に温め、1 8 h 攪拌した。反応を乾燥させ、水で希釈し、混合物の pH をクエン酸で 6 に調整し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、3 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロパン酸 (5 9 5 g) を無色ガムとして得た。

30

【数 6 9】

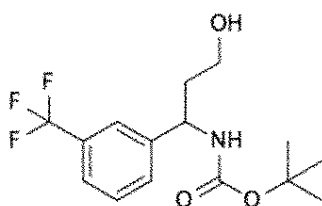
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (br.s, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 6.14 (br.s, 1H), 4.90 (bs, 1H), 2.50 (s, 2H), 1.35 (s, 9H);

MS: m/z 332 (M-1).

【 0 2 3 8】

ステップ 3 tert - ブチル N - { 3 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロピル } カルバマートの調製

【化 8 2】



40

【 0 2 3 9】

THF (1 5 0 m L) 中の 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (

50

3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸(ステップ2から)(50g、150.01mmol)の懸濁液に、0にてTEA(24.61mL、d=0.72g/mL、180.01mmol)及びクロロギ酸イソブチル(19.51mL、d=1.053g/cm³、150.01mmol)を添加し、0にて4h撹拌した。形成された固体を0にて濾別し、残渣をTHF(50mL)で洗浄した。合わせた濾液を、水(100mL)中のNaBH₄(14.19g、375.02mmol)の冷却した混合物に添加した。反応混合物をRTにゆっくり温め、30h撹拌した。反応混合物を氷冷水(500mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×500mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、黄色がかった液体(41g)を得、これを、石油エーテル中35%酢酸エチルを溶離液として使用して、カラムクロマト

10

【数70】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63-7.50 (m, 5H), 4.70 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.56 (s, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.28 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 1.83 (dd, 1H, J = 12.0, 6.0 Hz), 1.72 (dd, 1H, J = 12.8, 6.4 Hz), 1.38 (s, 9H);

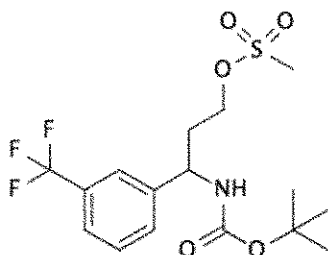
MS: m/z 220.1 [(M+1)-Boc].

20

【0240】

ステップ4 tert-ブチルN-[3-(メタンスルホニルオキシ)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]カルバマートの調製

【化83】



30

ジクロロメタン(1000mL)中のtert-ブチルN-[3-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]カルバマート(ステップ3から)(100g、313.16mmol)の溶液に、0にてTEA(132.04mL、939.49mmol)、続いて塩化メシル(31.50mL、d=1.48g/mL、407.11mmol)を添加した。反応混合物をRTに到達させ、2h撹拌した。反応混合物を、水(500mL)で希釈し、ジクロロメタン(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、tert-ブチルN-[3-(メタンスルホニルオキシ)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]カルバマート(112g)を褐色液体として得、これを、さらなる精製なしで、次のステップに使用した。

40

【数71】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68-7.57 (m, 5H), 4.73 (q, 1H, $J = 8.48$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $J = 9.88, 6.92$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J = 11.0, 5.72$ Hz), 3.16 (s, 3H), 2.07 (q, 2H, $J = 5.76$ Hz), 1.35 (s, 9H);

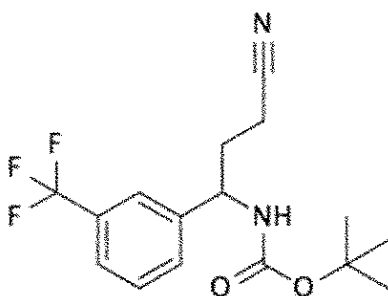
MS: m/z 298.0 [(M+1)-Boc].

【0241】

ステップ5 tert-ブチルN- { 3 - シアノ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } カルバマートの調製

10

【化84】



20

N, N - ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の tert - ブチル N - [3 - (メタンスルホニルオキシ) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] カルバマート (ステップ4から) (11.0 g, 23.5 mmol) の攪拌した溶液に、シアン化ナトリウム (1.15 g, 23.5 mmol) を添加し、反応を70 °Cにて16 h加熱した。反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 250 mL) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗生成物 (7.72 g) を黄色ガムとして得、これを、ヘキサン中10%酢酸エチルを溶離液として使用した、230 ~ 400メッシュシリカゲル越しのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル N - { 3 - シアノ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } カルバマート (4 g) を無色ガムとして得た。

30

【数72】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (s, 1H, 交換可能), 7.62 (dd, 4H, $J = 15.2, 8.0$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 2.51 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.94 (dd, 2H, $J = 14.4, 7.2$ Hz), 1.37 (s, 9H);

MS: m/z 229.1 [(M+1)-Boc].

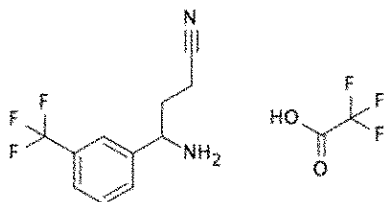
40

【0242】

ステップ6 4 - アミノ - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンニトリル、トリフルオロ酢酸の調製

50

【化 8 5】



ジクロロメタン (20.0 mL) 中の tert - ブチル N - { 3 - シアノ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } カルバマート (ステップ 5 から) (2.0 g、6.09 mmol) の攪拌した溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.7 mL、d = 1.49 g / cm³、9.14 mmol) を添加し、反応を、周囲温度にて 6 h 攪拌した。反応混合物を濃縮して、4 - アミノ - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンニトリル、トリフルオロ酢酸 (0.9 g) を褐色ガム状物質として得、これを、さらなる精製なしで、次のステップに使用した。

10

【数 7 3】

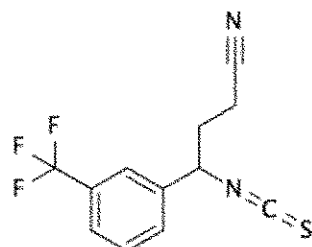
MS: m/z 229.2 (M+1).

【 0 2 4 3】

ステップ 7 4 - イソチオシアナート - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンニトリルの調製

20

【化 8 6】



30

ジクロロメタン (50.0 mL) 中の 4 - アミノ - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンニトリル、トリフルオロ酢酸 (ステップ 6 から) (2.0 g、5.85 mmol) の冷却した溶液に、チオホスゲン (0.62 mL、d = 1.5 g / cm³、11.70 mmol) を滴下添加した。20分後、10% NaHCO₃ 水溶液 (50.0 mL) を少しずつ添加し、混合物を、周囲温度にて 16 h 攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン (3 × 150 mL) で抽出し、合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物 (1.6 g) を黄色液体として得、これを、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを溶離液として使用した 60 ~ 120 ムッシュシリカゲル越しの重力カラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - イソチオシアナート - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンニトリル (0.9 g) を黄色ガムとして得た。

40

【数 7 4】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 5.36 (dd, 1H, J = 8.8, 4.8 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H).

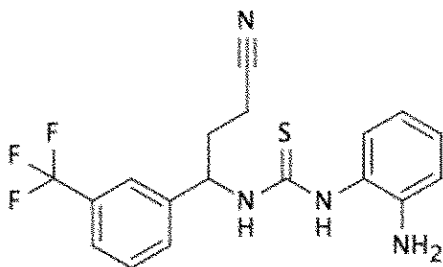
【 0 2 4 4】

ステップ 8 1 - (2 - アミノフェニル) - 3 - { 3 - シアノ - 1 - [3 - (トリフルオ

50

ロメチル)フェニル]プロピル}チオ尿素の調製

【化87】



10

ジクロロメタン中のベンゼン - 1, 2 - ジアミン (市販) (0.36 g、3.33 mmol) の攪拌した溶液に、4 - イソチオシアナート - 4 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ブタンニトリル (ステップ7から) (0.9 g、3.33 mmol) を添加し、反応物を、周囲温度にて4 h 攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物 (1.26 g) を黄色ガムとして得、これを、クロロホルム中3%メタノールを溶離液として使用した、230 ~ 400メッシュシリカゲル越しのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - (2 - アミノフェニル) - 3 - {3 - シアノ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}チオ尿素 (0.6 g) をオフホワイト固体として得た。

【数75】

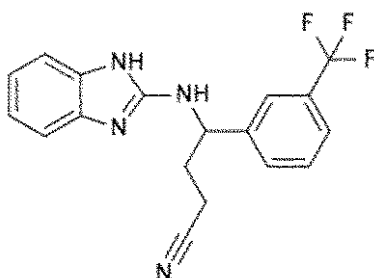
MS: m/z 379.6 (M+1).

20

【0245】

ステップ9 4 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - 4 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ブタンニトリルの調製

【化88】



30

メタノール (20 mL) 中の 1 - (2 - アミノフェニル) - 3 - {3 - シアノ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}チオ尿素 (ステップ8から) (0.6 g、1.59 mmol) の攪拌した溶液に、ヨード酢酸 (0.663 g、3.57 mmol) を添加し、反応物を65 °Cにて3 h 加熱した。反応混合物を濃縮して、粗生成物 (0.546 g) を黄色ガムとして得、これを、クロロホルム中4%メタノールを溶離液として使用した、塩基性アルミナ越しのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - 4 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ブタンニトリル (0.35 g) をオフホワイト固体として得た。

40

【数76】

50

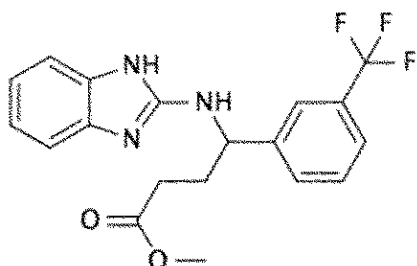
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 5.04 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 2.65 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.24 (dd, 2H, $J = 14.8, 7.2$ Hz);

MS: m/z 345.1 (M+1).

【 0 2 4 6 】

ステップ 10 メチル 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタノアートの調製

【 化 8 9 】



メタノール (1 0 . 0 m L) 中の 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンニトリル (ステップ 9 から) (0 . 3 g , 0 . 8 7 1 m m o l) の攪拌した溶液に、 HCl ガスを 0 にて 2 0 分間バブリングし、反応物を 0 にて 2 h 維持した。反応を濃縮し、ヘキサン ($2 \times 5 0$ m L) で粉砕した。上澄み層をデカントし、固体を収集して、メチル 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタノアート (0 . 2 g) をオフホワイト固体として得、これを、さらなる精製なしで、次のステップに使用した。

【 数 7 7 】

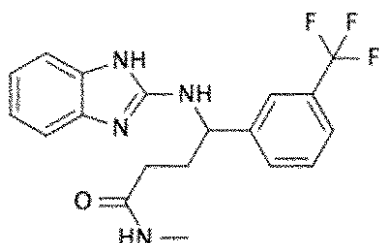
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , D_2O) δ 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.66 (dd, 2H, $J = 14.4, 7.6$ Hz), 7.39 (dd, 2H, $J = 6.0, 3.2$ Hz), 7.23 (dd, 2H, $J = 6.0, 3.2$ Hz), 5.04 (dd, 1H, $J = 8.4, 5.6$ Hz), 3.57 (s, 3H), 2.47 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz) 2.19 (dd, 2H, $J = 18.0, 7.2$ Hz);

MS: m/z 378.1 (M+1).

【 0 2 4 7 】

(例 2 5) ステップ 1 1 4 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミドの調製

【 化 9 0 】



10

20

30

40

50

アセトニトリル (10.0 mL) 中のメチル 4 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタノアート (ステップ 10 から) (0.48 g, 1.27 mmol) の攪拌した溶液に、0 にてメチルアミン (0.42 mL, $d = 0.9 \text{ g/cm}^3$, 12.7 mmol, 40% 水溶液) を添加し、次いで反応混合物を周囲温度に 4 h ゆっくり温めた。反応混合物を濃縮して、粗生成物 (0.48 g) を黄色ガムとして得、これを、クロロホルム中 4% メタノールを溶離液として使用した、230 ~ 400 メッシュシリカゲル越しのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 4 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタノアート (0.270 g) を無色ガムとして得た。

10

【数 78】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (bs, 1H), 7.76 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.55 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 7.45 (bs, 1H), 7.08 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz), 6.84 (bs, 2H), 4.89 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.54 (d, 3H, $J = 4.4$ Hz), 2.16 (dd, 2H, $J = 13.6, 6.4$ Hz), 2.03 (dd, 2H, $J = 14.8, 8.0$ Hz);

MS: m/z 377.0 (M+1).

20

【0248】

上の生成物を、カラム: Chiralcel OZH、流量: 3 mL/分、共溶媒: 30%、共溶媒名: イソプロピルアルコール中 0.5% ジエチルアミン、出口圧力: 100 bar、注入体積: 15.0 μL 、温度: 35、 CO_2 を使用したキラル SFC により、その 2 つの異性体に分割した。

【0249】

(例 25a) (-) - 4 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミド

(-) エナンチオマーは、カラムから流出した最初の異性体であった。

30

【数 79】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.78 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H, $J = 6.0, 3.6$ Hz), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.09 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 2.76 (s, 3H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.33 (dd, 2H, $J = 14.0, 7.6$ Hz);

MS: m/z 377.2 (M+1);

$[\alpha]_D^{24.2}$ (-) 57.00, (MeOH, $C = 0.1$).

40

【0250】

(例 25b) (+) - 4 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタンアミド

(+) エナンチオマーは、カラムから流出した 2 番目の異性体であった。

【数 80】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7.78 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H, $J = 5.6, 2.8$ Hz), 7.26-7.22 (m, 2H), 5.09 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 2.76 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.34 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz);

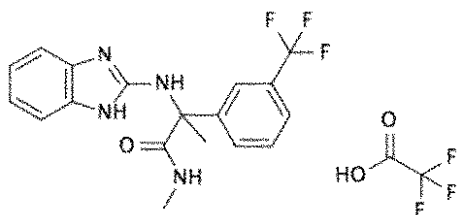
MS: m/z 377.2 (M+1);

$[\alpha]_D^{24.6}$ (+) 65.00, (MeOH, $C = 0.1$).

10

【 0 2 5 1 】

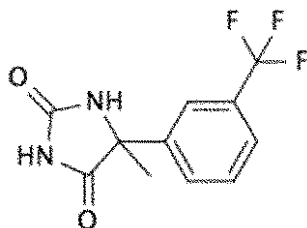
(例 2 6) 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド、トリフルオロ酢酸の調製
【化 9 1】



20

【 0 2 5 2 】

ステップ 1 5 - メチル - 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの調製
【化 9 2】



30

エタノール/水混合物 (1 : 1 、 6 0 0 mL) 中の 3 - トリフルオロメチルアセトフェノン (市販) (4 5 . 0 g 、 2 3 9 mmol) の攪拌した溶液に、炭酸アンモニウム (1 1 5 g 、 1 2 0 0 mmol) 、続いてシアン化カリウム (1 8 . 7 g 、 2 8 7 mmol) を添加し、混合物を 6 0 にて 1 6 h 攪拌した。反応混合物を氷冷水 (1 5 0 0 mL) 中に注ぎ、これを 3 0 分攪拌した。形成された固体を濾別し、乾燥させて、5 - メチル - 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (5 6 . 0 g) をオフホワイト固体として得、これを、さらなる精製なしで、次のステップに使用した。

40

【 数 8 1 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 1.69 (s, 3H);

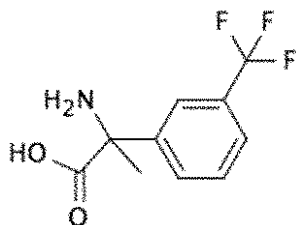
MS: m/z 259 (M+1).

【 0 2 5 3 】

ステップ 2 2 - アミノ - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン酸の調製

50

【化 9 3】



5 - メチル - 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (ステップ 1 から) (50 . 0 g 、 194 mmol) を、 10 % 水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) 中で懸濁し、混合物を 48 h 還流させた。反応混合物を 6 . 0 N HCl (150 mL) で中性化 (pH = 7 に調整) し、形成された固体を濾過し、乾燥させて、2 - アミノ - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン酸 (40 . 0 g) を白色固体として得、これを、さらなる精製なしで、次のステップに使用した。

【数 8 2】

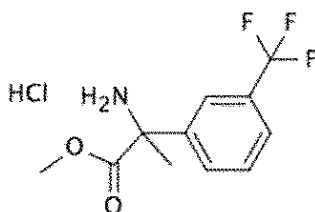
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 : D $_2$ O) δ 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, $J = 7.64$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 7.36$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 7.72$ Hz), 1.67 (s, 3H);

MS: m/z 234.1 (M+1).

【 0 2 5 4】

ステップ 3 メチル 2 - アミノ - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート塩酸塩の調製

【化 9 4】



メタノール (50 . 0 mL) 中の 2 - アミノ - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン酸 (ステップ 2 から) (6 . 0 g 、 25 . 7 mmol) の攪拌した溶液に、0 にて塩化チオニル (5 . 6 mL 、 $d = 1 . 64$ g / cm^3 、 77 . 2 mmol) を添加した。添加が完了した後で、反応混合物を周囲温度に温め、次いで 16 h 還流させた。反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル 2 - アミノ - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアート塩酸塩 (7 . 3 g) をオフホワイト固体として得、これを、さらなる精製なしで、次のステップに使用した。

【数 8 3】

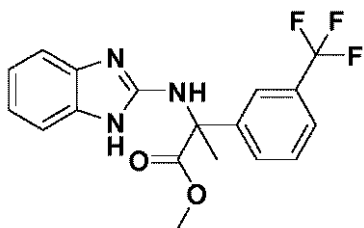
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (bs, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz), 3.76 (s, 3H), 1.97 (s, 3H);

MS: m/z 248.1 (M+1).

【 0 2 5 5】

ステップ 4 メチル 2 - イソチオシアナート - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノアートの調製

【化 9 7】



メタノール (30 mL) 中のメチル 2 - { [(2 - アミノフェニル)カルバモチオイル]アミノ} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート (ステップ 5 から) (1.37 g, 3.45 mmol) の攪拌した溶液に、ヨード酢酸 (0.77 g, 4.14 mmol) を添加し、反応混合物を 75 °C にて 2 h 加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物 (1.3 g) を褐色ガムとして得、これを、プレパック 24.0 g カートリッジ上の GRACE 機器で精製し、クロロホルム中 1 ~ 2 % メタノールを溶離液として使用し、生成物分画を溶出して、メチル 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート (0.43 g) を黄色固体として得た。

10

【数 8 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 7.84 (t, 2H, $J = 9.64$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 7.84$ Hz), 7.63 (t, 1H, $J = 7.80$ Hz) 7.49 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H, $J = 4.12, 1.64$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 4.84, 2.64$ Hz) 6.91-6.85 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.06 (s, 3H);

20

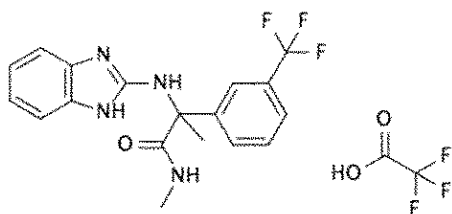
MS: m/z 364.1 (M+1).

【0 2 5 8】

(例 26) ステップ 7 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸の調製

30

【化 9 8】



アセトニトリル (10.0 mL) 中のメチル 2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパノアート (ステップ 6 から) (0.6 g, 1.65 mmol) の溶液に、0 °C にてメチルアミン水溶液 (1.3 g, 16.5 mmol, 水中 40 %) を添加し、反応混合物を、周囲温度にて 5 h 攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物 (0.600 g) を褐色ガムとして得、これを、prep. HPLC により精製した。prep. HPLC から得られた望ましい生成物分画 (TFA 法により精製した) を減圧下で濃縮して、2 - [(1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル)アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸 (0.580 g) を黄色がかったガムとして得た。

40

【数 8 6】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (bs, 2H), 9.53 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 4.52$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 12.32$ Hz), 7.70 (t, 2H, $J = 7.92$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 7.88$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 6.72, 3.25$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 3.84$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J = 2.76$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 3.16$ Hz), 2.67 (d, 3H, $J = 4.4$ Hz), 2.09 (s, 3H);

MS: m/z 363.1 (M+1).

【 0 2 5 9 】

10

上の生成物を、カラム：Lux A1、流量：3.0 mL / 分、共溶媒：30%、共溶媒名：メタノール中0.5%イソプロピルアミン、出口圧力：100 bar、注入体積：3.0 μL 、温度：35、 CO_2 を使用したキラルSFCにより、その2つの異性体に分割した。

【 0 2 6 0 】

(例26a) (+) - 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

(+) エナンチオマーは、カラムから流出した最初の異性体であった。

【 数 8 7 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 4.28$ Hz), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J = 7.52$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.40$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 7.68$ Hz), 7.31 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (t, 2H, $J = 2.80$ Hz), 2.59 (t, 3H, $J = 4.44$ Hz), 2.11 (s, 3H);

20

MS: m/z 363.1 (M+1);

$[\alpha]_D^{24.9}$ (+) 68.15, (MeOH, $C = 1.060$).

30

【 0 2 6 1 】

(例26b) (-) - 2 - [(1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アミノ] - N - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

(-) エナンチオマーは、カラムから流出した2番目のものであった。

【 数 8 8 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 4.48$ Hz), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J = 7.68$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 7.68$ Hz), 7.32 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.85 (t, 1H, $J = 4.00$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 3.12$ Hz), 2.59 (d, 3H, $J = 4.44$ Hz), 2.11 (s, 3H);

40

MS: m/z 363.1 (M+1);

$[\alpha]_D^{24.9}$ (-) 62.45, (MeOH, $C = 1.055$).

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1

(56)参考文献

特表 2 0 1 9 - 5 0 6 4 4 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 3 / 1 0 4 5 7 7 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 1 1 3 7 4 7 (W O , A 1)

特表 2 0 0 8 - 5 0 9 1 1 1 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 2 6 8 1 5 (J P , A)

KRASIKOVSA, et al. , Iodoacetic acid is an efficient reagent for the synthesis of amino acid derived 2-aminobenzimidazoles , Synthesis , 2013年 , Vol.45, No.5 , p.683-693

AJAY L CHANDGUDE , DIRECT AMINATION OF -HYDROXY AMIDES , ASIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , ドイツ , 2017年06月14日 , VOL:6, NR:8 , PAGE(S):981 - 983 , <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.201700277> , <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajoc.201700277>SRIRAM R , RETRACTED : MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF TRIFLUORO SUBSTITUTED 2-以下備考 , JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY , 米国 , 2017年07月 , VOL:54, NR:4 , PAGE(S):2440 - 2446 , <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.2841> , AMINOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES VIA IODOACETIC ACID MEDIATED ONE-POT CONDENSATIONFLOCH L , 2-AMINO-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF BENZIMIDAZOLES FROM 2-ISOTHIOCYANATO CARBOXYLATES , COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS , 1989年 , VOL:54 , PAGE(S):206 - 214 , <http://cccc.uochb.cas.cz/54/1/0206/>

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 2 3 5 / 3 0

A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)