

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5529746号
(P5529746)

(45) 発行日 平成26年6月25日 (2014. 6. 25)

(24) 登録日 平成26年4月25日 (2014. 4. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 263/56 (2006. 01) C O 7 D 263/56 C S P
C O 7 D 277/82 (2006. 01) C O 7 D 277/82
C O 7 D 417/06 (2006. 01) C O 7 D 417/06
C O 7 D 417/04 (2006. 01) C O 7 D 417/04
C O 7 D 417/14 (2006. 01) C O 7 D 417/14

請求項の数 32 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-535068 (P2010-535068)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月20日 (2008. 11. 20)
 (65) 公表番号 特表2011-504183 (P2011-504183A)
 (43) 公表日 平成23年2月3日 (2011. 2. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/084199
 (87) 国際公開番号 W02009/067604
 (87) 国際公開日 平成21年5月28日 (2009. 5. 28)
 審査請求日 平成23年11月18日 (2011. 11. 18)
 (31) 優先権主張番号 60/989, 557
 (32) 優先日 平成19年11月21日 (2007. 11. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 307047494
 デコード ジェネティクス イーエイチエフ
 アイスランド国, レイキャビク 101,
 ストゥルルガータ 8
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎
 (72) 発明者 シング, ジャスパー
 アメリカ合衆国, イリノイ州 60564
 , ネイパーヴィル, コルデュラ サークル
 1156

最終頁に続く

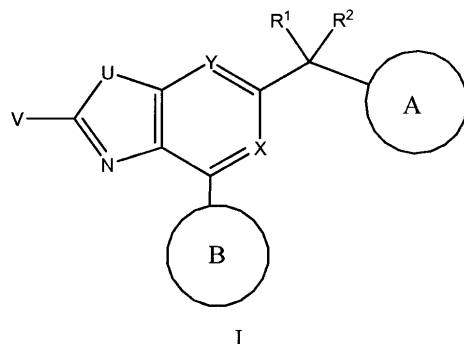
(54) 【発明の名称】 炎症性疾患、心臓血管疾患及び中枢神経系障害を治療するための置換されたベンゾアゾール P D E 4 阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(式中、

U は、- S - 及び - O - からなる群から選択され；

V は、H、CH₃、NH₂、及び CF₃ からなる群から選択され；X は、CH、C - F、C - Cl、C - Br、C - I、C - NH₂、C - OH、C - OCH₃、N、及び N - O からなる群から選択され；

Y は、N、CH、CF 及び C - 低級アルキル基からなる群から選択され；

R¹ は、H 又は低級アルキル基であり；

R^2 は、H、アルキル基、OH、 NH_2 、及び OCH_3 からなる群から選択され；
 B は、場合により置換されていることのある単環式又は二環式のアリール基又はヘテロアリール基であり；並びに
 A は、場合により置換されていることのある複素環基又は場合により置換されていることのある炭素環基であるものとする）
 で表される化合物又はその塩。

【請求項 2】

Y が N である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 3】

Y が CH である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 4】

U が S である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

U が O である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 6】

V が、H、 CH_3 及び NH_2 から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

B が、3 位で、4 位で、又は 3 位及び 4 位の両方で置換基を有するフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

20

B が、3 - クロロフェニル基、3 - ニトロフェニル基、3 - シアノフェニル基、3 - ブロモフェニル基、3 - アセチルフェニル基、3 - トリフルオロメチルフェニル基、及び 3 - メチルチオフェニル基から選択される、請求項 7 に記載の化合物又は塩。

【請求項 9】

B が、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 5 - イル基又はベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル基である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 10】

R^1 が H であり、且つ R^2 が H 及び OH から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 11】

30

A が場合により置換されていることのあるフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 12】

A が、場合により置換されていることのある 5 及び 6 員環の窒素複素環基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 13】

A が、場合により置換されていることのあるピリジニル基、モルホリン - 4 - イル基、ピペラジン - 1 - イル基、ピペリジン 1 - イル基、イミダゾール - 1 - イル基、ピラゾール - 1 - イル基、及びピラゾール - 5 - イル基からなる群から選択される、請求項 12 に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 14】

X が、CH、C - F、C - OH 及び N からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 15】

X が、CH、C - F、C - OH 及び N からなる群から選択され；

Y が、N 又は CH であり；

U が、O であり；

V が、H、 CH_3 及び NH_2 から選択され；

B が、3 位で、4 位で、又は 3 位及び 4 位の両方で置換基を有するフェニル基又はベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 5 - イル基であり；

50

R^1 が、H であり；

R^2 が、H 及び OH から選択され；並びに

A が、場合により置換されていることのあるフェニル基及び場合により置換されていることのある 5 及び 6 員環の窒素複素環基からなる群から選択される；

請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 16】

X が、CH、C - F、C - OH 及び N からなる群から選択され；

Y が、N 又は CH であり；

U が、S であり；

V が、H、CH₃ 及び NH₂ から選択され；

10

B が、3 位で、4 位で、又は 3 位及び 4 位の両方で置換基を有するフェニル基又はベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 5 - イル基であり；

R^1 が、H であり；

R^2 が、H 及び OH から選択され；並びに

A が、場合により置換されていることのあるフェニル基及び場合により置換されていることのある 5 及び 6 員環の窒素複素環基からなる群から選択される；

請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 17】

B が、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル基、3 - クロロフェニル基、3 - ニトロフェニル基、3 - シアノフェニル基、3 - ブロモフェニル基、3 - アセチルフェニル基、3 - トリフルオロメチルフェニル基、及び 3 - メチルチオフェニル基から選択される、請求項 14 又は 15 に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 18】

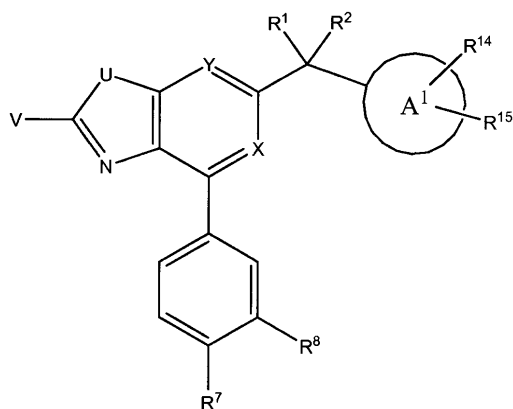
A が、場合により置換されていることのあるピリジニル基、モルホリン - 4 - イル基、ピペラジン - 1 - イル基、ピペリジン - 1 - イル基、イミダゾール - 1 - イル基、ピラゾール - 1 - イル基、及びピラゾール - 5 - イル基からなる群から選択される、請求項 17 に記載の化合物又は塩。

【請求項 19】

式：

【化 2】

30



40

(式中、

A^1 は、フェニル基、5 員のヘテロアリール基、6 員のヘテロアリール基、4 ~ 7 員の非アリール複素環基又は縮合二環基であり；

R^7 は、H 又は F であり；

R^8 は、ハロゲン原子、ニトロ基、アセチル基、ヒドロキシエチル基、アミノ基、メチルチオ基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基、メトキシカルボニル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基及び 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル基から選択されるか、又は R^7 と R^8 とが一緒になって、メチレンジオキシ基、= N - O - N =、- NH - CH = N -、又はジフルオロメチレンジオキシ基であり；

50

R^{1-4} は、H、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基、アシル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボニル基、フェニル基、ヘテロアリール基、ベンゼンスルホニル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、オキサアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルボキシアルキルカルボニルアミノ基、カルボキサミド基、アミノカルボニルオキシ基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニルアルキル基、シアノ基、アセトキシ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノアルキル基、(アルキル)(アリール)アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルコキシ基、アルキル(ヒドロキシアルキル)アミノ基、ヘテロシクリルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルアミノ基、アリールスルフィニル基、アシルアミノアルキル基、アシルアミノアルコキシ基、アシルアミノ基、アミジノ基、アリール基、ベンジル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロシクリルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノスルホニル基、トリチル基、アミジノ基、グアニジノ基、ウレイド基、 $-NH-C(=O)-NH$ アルキル、 $-NH-C(=O)-NH$ -ヘテロシクリル、 $-$ アルキル $-NH-C(=O)-N$ (アルキル) $_2$ 、ヘテロシクリルアルキルカルボニルアミノ基、ベンジルオキシフェニル基、ベンジルオキシ基、アミノ酸残基、アミノ酸アミド残基、保護されたアミノ酸残基、保護されたアミノ酸アミド残基、N-メチル化アミノ酸及びN-メチル化アミノ酸アミドから選択され；

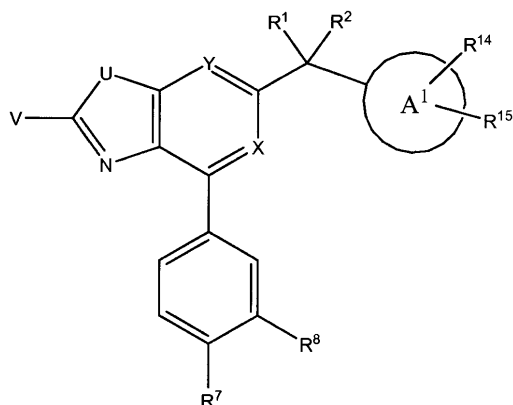
R^{1-5} は、H、 NO_2 、OH、 NH_2 、及び $-NH-SO_2-NH_2$ から選択され；あるいは R^{1-5} が R^{1-4} と一緒に、メチレンジオキシ基を形成するものとする）

で表される、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項20】

式：

【化3】



(式中、

A^1 は、フェニル基、5員のヘテロアリール基、6員のヘテロアリール基、4～7員の非アリール複素環基又は縮合二環基であり；

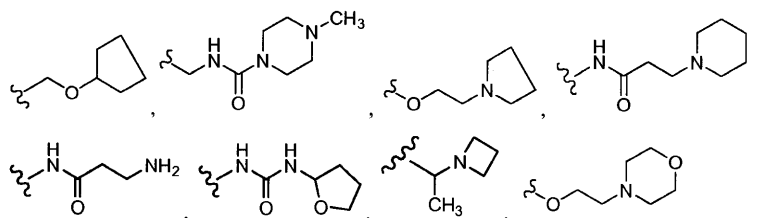
R^7 は、H又はFであり；

R^8 は、ハロゲン原子、ニトロ基、アセチル基、ヒドロキシエチル基、アミノ基、メチルチオ基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基、メトキシカルボニル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、及び1,3,4-チアジアゾール-2-イル基から選択されるか、又は R^7 と R^8 とが一緒になって、メチレンジオキシ基、 $=N-O-N=$ 、 $-NH-CH=N-$ 、又はジフルオロメチレンジオキシ基であり；

R^{1-4} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-OEt$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHEt$ 、 $-C$ (

$=O)NMe_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-COOEt$ 、 $-CH_2NHC(=O)NH_2$ 、 $-CH(CH_3)NHC(=O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(=O)H$ 、 $-CH_2NHC(=O)CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2COOEt$ 、 $-CH_2NHC(=O)OEt$ 、 $-CH_2NHC(=O)O-C_6H_5$ 、 $-CH_2NHC(=O)C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(=O)NHEt$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2NHC(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHC(=O)NHCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)NH_2$ 、 $-C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH SO_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(=O)NHEt$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHEt$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHEt$ 、 $-NH(tBoc)$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-N(CH_3)CH_2COOH$ 、 $-NHC(=O)NHC$
 H_2CH_2Cl 、 $-NH SO_2NH_2$ 、 $-NHEt$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)C(=O)NH_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-N(SO_2CH_3)_2$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NHC(=O)OtBu$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_2COOH$ 、 $-NHC(=O)NHCH_2COOH$ 、 $-CH_2NHCHO$ 、 $-NHC(=O)NHCH_2COOEt$ 、 $-NHC(=O)NH(CH_2)_3COOEt$ 、 $-NHC(=O)NH(CH_2)_2COOEt$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、 $-NHC(=O)OEt$ 、 $-N(Et)C(=O)OEt$ 、 $-NHC(=O)NH(CH_2)_2COOH$ 、 $-NHC(=O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(CH_2)_3COOH$ 、 $-NHC(=O)CH_2NH_2$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHC(=O)CH_2NH(tBoc)$ 、

【化 4】



及び、上記のいずれかで置換されている単環式複素環基から選択され；

R^{15} は、 H 、 NO_2 、 OH 、 NH_2 、及び $-NH SO_2NH_2$ から選択され；あるいは
 R^{15} が R^{14} と一緒になってメチレンジオキシ基を形成するものとする）

で表される、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 1】

塩が、薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 1 6、1 9 又は 2 0 のいずれか一項に記載の化合物の塩。

【請求項 2 2】

薬学的に許容可能な担体及び請求項 1 ~ 1 6、1 9 又は 2 0 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

(a) 薬学的に許容可能な担体；
 (b) 請求項 1 ~ 1 6、1 9 又は 2 0 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能な塩；及び
 (c) コリンエステラーゼ阻害薬、NMDA 拮抗薬、カルパイン阻害薬及び抗酸化剤から選択される第 2 の薬剤；
 を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記第 2 の薬剤が、タクリン、フペルジン、ドネペジル、ラニセミン、レマセミド、ネラメキサン、メマンチン、ビタミン E 及び補酵素 Q 1 0 から選択される、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

10

20

30

40

50

末梢性ホスホジエステラーゼ 4 が介在する疾患又は病態の治療又は予防のための、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記疾患又は病態が、脳卒中、心筋梗塞、及び心臓血管炎症性病態から選択される、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記疾患又は病態が、癌である、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記疾患又は病態が、喘息及び C O P D から選択される、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

骨量減少の治療又は予防のための、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

膀胱炎症、膀胱過活動、及び膀胱炎症から生じる痛みを治療するための、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

末梢性ホスホジエステラーゼ 4 の阻害に反応性の障害の治療、予防又は改善のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 6、1 9 又は 2 0 のいずれか一項に記載の化合物又は塩の使用。

【請求項 3 2】

脳卒中、心筋梗塞、心臓血管炎症性病態、癌、喘息、C O P D、骨量減少、膀胱炎症、膀胱過活動又は膀胱炎症から生じる痛みから選択される障害の治療、予防又は改善のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 6、1 9 又は 2 0 のいずれか一項に記載の化合物又は塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

《技術分野》

本発明は、脳卒中、心筋梗塞、及び心臓血管炎症性疾患の治療に有用な置換されたベンゾチアゾール類及びベンゾオキサゾール類、並びに前記ベンゼン環と置換したピリジン環及びピリミジン環を有するそれらの対応化合物類 (counterparts) と、これらの化合物を含む医薬組成物と、哺乳類での脳卒中、心筋梗塞、及び心臓血管炎症性疾患を治療するための方法とに関する。

【0 0 0 2】

《発明の背景》

P D E 4 は、炎症性細胞及び免疫細胞に見出される主要な c A M P 代謝酵素である。P D E 4 阻害薬は、特に、喘息、C O P D 及び鼻炎などの炎症性肺疾患において、抗炎症薬として証明された可能性を有する。前記阻害薬は、サイトカイン及びその他の炎症性シグナルの放出を抑制して、活性酸素種の産生を阻害する。多数の P D E 4 阻害薬が、種々の臨床適応に対して開発されてきた (T o r p h y a n d P a g e . 2 0 0 0 . T I P S 2 1 , 1 5 7 - 1 5 9 ; B u r n o u f a n d P r u n i a u x . 2 0 0 2 . C u r r . P h a r m . D e s i g n 8 , 1 2 5 5 - 1 2 9 6 ; L i p w o r t h . 2 0 0 5 . L a n c e t 3 6 5 , 1 6 7 - 1 7 5) 。 B r i t i s h J o u r n a l o f P h a r m a c o l o g y の最近の論文を引用すれば、「P D E 4 阻害薬は、1 9 8 0 年代以来、喘息及び慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) を主要適応症とする新規な抗炎症療法として開発中の状態にあった。最初の楽観主義にもかかわらず、まだ市場に到達したものは無い。最も多くの場合、シロミラスト、フィラミナスト、リリミラスト、ピクラミラスト、トフィミラスト... を含む種々の構造区分の P D E 4 阻害薬の開発は、効能不足のために中止されている。主要な問題は、これらの化合物の治療比が低いことであり、それ

10

20

30

40

50

が投与できる用量を厳しく制限する。実際、これらの化合物の多くについて、最大許容投与量が治療効果をあげるのに足りないか又は効能用量 - 反応曲線の極めて底部に存在するかいずれかであるという可能性がある。従って、課題は、この限界を克服することである」[Giembycz, Brit. J. Pharmacol. 155, 288 - 290 (2008)]。先行技術のPDE4阻害薬の多くは、嘔吐の副作用のために、市場に到達しなかった(Giembycz 2005, Curr. Opin. Pharm. 5, 238 - 244)。周知のすべてのPDE4阻害薬の分析により、前記阻害薬はcAMPと競合的であり、活性部位内に結合することが示唆される(Houslay et al. 2005, DDT 10, 1503 - 1519)；このことにより、前記阻害薬の治癒比が狭いことを説明することができる。本発明の化合物は、遺伝子特異的阻害薬(PDE4D)でありながら、cAMPについて非競合的な阻害薬である。目標原理とインビトロの効力に基づき、当業者なら、本化合物が炎症性疾患及びそれから生じる合併症の治療、改善又は予防のための抗炎症剤として有用であること、並びに、アルツハイマー病の認知低下の改善、パーキンソン病の改善、統合失調症及び鬱病の治療のためのCNS剤として、並びにハンチントン病の神経保護薬として、有用であることを予想するであろう。

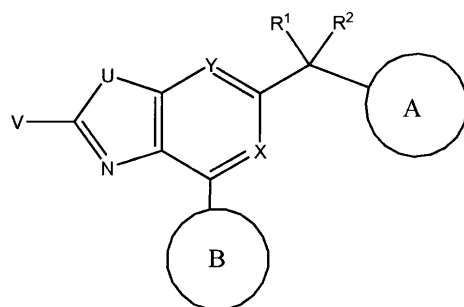
10

【0003】

《発明の要約》

本発明は、一般式I：

【化1】



20

(式中、

Uは、-S-及び-O-からなる群から選択され；

Vは、H、CH₃、NH₂、及びCF₃からなる群から選択され；

30

Xは、CH、C-F、C-Cl、C-Br、C-I、C-NH₂、C-OH、C-OCH₃、N、及びN-Oからなる群から選択され；

Yは、N、CH、CF及びC-低級アルキル基からなる群から選択され；

R¹は、H又は低級アルキル基であり；

R²は、H、アルキル基、OH、NH₂、及びOCH₃からなる群から選択され；

Bは、場合により置換されていることのある単環式又は二環式のアリール基又はヘテロアリール基であり；並びに

Aは、場合により置換されていることのある複素環基又は場合により置換されていることのある炭素環基であるものとする)

を有する、PDE4酵素阻害を示す化合物に関する。

40

【0004】

本発明の実施態様によると、本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物、及び、そのための薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤も提供される。化合物が塩として存在するとき、前記塩は薬学的に許容可能な塩であるべきである。

【0005】

第3の観点においては、本発明は、ホスホジエステラーゼ4が介在する疾患又は病態の治療又は予防(prophylaxis)のための方法にも関する。前記方法は、治療的有效量の一般式Iを有する化合物を哺乳動物に投与することを含む。前記疾患又は病態は、アレルギー性、急性又は慢性の炎症に関与することがある。疾患は、例えば、アテローム性動脈硬化症、血栓症、脳卒中、急性冠症候群、安定狭心症、末梢血管疾患、重症下肢虚血、間欠性

50

跛行、腹部大動脈瘤又は心筋梗塞であることができる。

【0006】

本発明の選択的PDE4阻害薬は、認知の改善に有用であることができ、従って、学習障害、記憶喪失及びその他の認知機能障害の治療に有用であることができる。本発明の選択的PDE4阻害薬はまた、喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療にも有用である。本発明の化合物はまた、腫瘍増殖及び転移を阻害するので、食道癌、脳腫瘍(brain cancer)、膵臓癌、及び結腸癌を含む癌の治療及び予防においても有用性が見出される。

【0007】

本発明のこれらの及びその他の実施態様は、あとに続く説明及び特許請求の範囲と併せて明らかになるであろう。

【0008】

《発明の詳細な説明》

この明細書の全体にわたり、置換基は導入時に定義され、その定義を保持する。

【0009】

特に指定しない限り、アルキル基は、直鎖状、分岐状、又は環状炭化水素構造及びその組み合わせを含むことを意味する。組み合わせは、例えば、シクロプロピルメチル基であろう。低級アルキル基は、炭素原子1～6個のアルキル基を指す。低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、s-及びt-ブチル基などが挙げられる。好ましいアルキル基は、C₂₋₆又はそれ未満のアルキル基であり、C₁₋₆がより好ましい。シクロアルキル基はアルキル基の下位集合であり、シクロアルキル基としては炭素原子3～8個の環状炭化水素基が挙げられる。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル基、c-ブチル基、c-ペンチル基、及びノルボルニル基などが挙げられる。

【0010】

C₁₋₂₀炭化水素基としては、アルキル基、シクロアルキル基、ポリシクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基及びその組み合わせが挙げられる。例としては、ベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基、カンホリル基及びナフチルエチル基が挙げられる。炭化水素基は、元素成分として水素原子と炭素原子とだけからなる任意の置換基を指す。

【0011】

特に指定しない限り、用語「炭素環」は、環の原子が、任意の酸化状態にあることを除いて、すべて炭素原子である環系を含むことを意味する。従って、(C₃₋₁₀)炭素環は、非芳香族系と芳香族系との両方を指し、例えば、シクロプロパン、ベンゼン、シクロペンテン及びシクロヘキセンのような系が挙げられる；(C₈₋₁₂)炭素多環は、ノルボルナン、デカリン、インダン及びナフタレンのような系を指す。炭素環は、特に限定しない限り、単環、二環及び多環を指す。

【0012】

アルコキシ基又はアルコキシル基は、酸素原子を介して親構造に結合している炭素原子1～8個の直鎖状、分岐状又は環状の構造及びその組み合わせの基を指す。例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基、イソプロボキシ基、シクロプロピルオキシ基、及びシクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。低級アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を含有する基を指す。本出願の目的では、アルコキシ基及び低級アルコキシ基としては、メチレンジオキシ基及びエチレンジオキシ基が挙げられる。アルコキシアルキル基は、アルキル基を介して親構造に結合している原子3～8個の直鎖状、分岐状、環状の構造及びその組み合わせのエーテル基を指す。例としては、メトキシメチル基、メトキシエチル基、及びエトキシプロピル基などが挙げられる。アルコキシアリール基は、アリール基が親構造に結合している、アリール基に結合しているアルコキシ置換基を指す。アリールアルコキシ基は、酸素原子が親構造に結合している、酸素原子に結合しているアリール置換基を指す。置換されたアリールアルコキシ基は、酸素原子が親構造に結合している、酸素原子に結合している置換されたアリール置換基を指す。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 3 】

オキサアルキル基は、1個以上の炭素原子（及びそれに付随する水素原子）が酸素原子により置き換えられているアルキル残基を指す。例としては、メトキシプロポキシ基；3，6，9 - トリオキサデシル基；及び2，6，7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタンなどが挙げられる。オキサアルキル基という用語は、当該技術分野で理解されている通りの意味である[Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, published by the American Chemical Society, 196を参照のこと。但し、127(a)の制限はしない]。すなわち、それは、酸素原子が隣接原子に単結合により結合して（エーテル結合を形成して）いる化合物を指し；カルボニル基に見られるような二重結合した酸素原子を指すものではない。同様に、チアアルキル基及びアザアルキル基は、1個以上の炭素原子がそれぞれ硫黄原子又は窒素原子により置き換えられているアルキル残基を指す。例としては、エチルアミノエチル基及びメチルチオプロピル基が挙げられる。

10

【 0 0 1 4 】

特に指定しない限り、アシル基は、ホルミル基並びにカルボニル官能基を介して親構造に結合している炭素原子1、2、3、4、5、6、7及び8個の直鎖状、分岐状、環状の構造、飽和、不飽和、芳香族及びその組み合わせの基を指す。親への結合点がカルボニル基にとどまる限り、アシル残基の1個以上の炭素原子を、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子により置き換えることができる。例としては、アセチル基、ベンゾイル基、プロピオニル基、イソブチリル基、t - ブトキシカルボニル基、及びベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。低級アシル基は、1～4個の炭素原子を含有する基を指す。二重結合した酸素原子は、置換基それ自身として言及するとき、「オキソ基」と呼ばれる。

20

【 0 0 1 5 】

アリール基及びヘテロアリール基は、(i)フェニル基（すなわちベンゼン）又はO、N、もしくはSから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する単環式5もしくは6員の芳香族複素環系基；(ii)二環式9もしくは10員の芳香族環系基又はO、N、もしくはSから選択されるヘテロ原子を0～4個含有する二環式9もしくは10員の芳香族複素環系基；あるいは(iii)三環式13もしくは14員の芳香族環系基又はO、N、もしくはSから選択されるヘテロ原子を0～5個含有する三環式13もしくは14員の芳香族複素環系基を意味する。アリール基としては、本明細書の理解では、1つ以上の環が芳香族であるが、すべてが芳香族である必要のない残基が挙げられる。従って、芳香族6～14員の炭素環式環としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、及びフルオレンが挙げられ、5～10員の芳香族複素環式環としては、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール及びピラゾールが挙げられる。

30

【 0 0 1 6 】

アリールアルキル基は、アリール残基がアルキル基を介して親構造に結合している置換基を指す。例としては、ベンジル基、及びフェネチル基などが挙げられる。ヘテロアリールアルキル基は、ヘテロアリール残基がアルキル基を介して親構造に結合している置換基を指す。或る実施態様においては、アリールアルキル基又はヘテロアリールアルキル基のアルキル基は、炭素原子1～6個のアルキル基である。例としては、例えば、ピリジニルメチル基、及びピリミジニルエチル基などが挙げられる。

40

【 0 0 1 7 】

複素環系基は、1～3個の炭素原子がN、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子により置き換えられているシクロアルキル基又はアリール炭素環残基を意味する。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化することがあり、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化することができる。特に指定しない限り、複素環系基は、非芳香族又は芳香族であることができる。ヘテロアリール基は、複素環系基が芳香族である、複素環系基の下位集合である

50

ことに注意すべきである。本発明の範囲内に入る複素環式残基の例としては、ピラゾール、ピロール、インドール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール（置換基として存在するときは、一般にメチレンジオキシフェニル基という）、モルホリン、チアゾール、ピリジン（2 - オキソピリジンを含む）、ピリジン N - オキシド、ピリミジン、チオフエン（すなわち、チエン）、フラン、オキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、イソオキサゾール、ジオキサン、アゼチジン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、ピリダジン、アゼピン、ピラゾリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イミダゾロピリジン、ピラジン、チアゾリジン、イソチアゾール、1, 2 - チアジン - 1, 1 - ジオキシド、キヌクリジン、イソチアゾリジン、ベンゾイミダゾール、チアジアゾール、ベンゾピラン、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ベンゾチエン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、オキサジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、イサチン（ジオキソインドール）、フタルイミド（ジオキソイソインドール）、ピロロピリジン、トリアゾロピリジン並びに上記の化合物うちの完全不飽和環系のジヒドロ及びテトラヒドロ同族体（congeners）が挙げられる。

【0018】

酸素複素環基は、環中に少なくとも1個の酸素原子を含有する複素環基であり；更に酸素原子及び他のヘテロ原子を含有することができる。本発明の例に見られる酸素複素環基としては、テトラヒドロフラン、ベンゾジオキソール、モルホリン、イソオキサゾール及び2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[2.2.2]オクタンが挙げられる。硫黄複素環基は、環中に少なくとも1個の硫黄原子を含有する複素環基であり；更に硫黄原子及び他のヘテロ原子を含有することができる。窒素複素環基は、環中に少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環基であり；更に窒素原子及び他のヘテロ原子を含有することができる。

【0019】

本明細書で使用する用語「場合により置換されていることのある」は、「置換されていない又は置換された」と交換可能に使用することができる。用語「置換された」は、特定の基（group）中の1個以上の水素原子を特定の基（radical）で置き換えることを指す。例えば、置換されたアルキル基、置換されたアリール基、置換されたシクロアルキル基、及び置換されたヘテロシクリル基などは、アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、又はヘテロシクリル基において、各残基中の3個以下のH原子が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基、アシル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボニル基（すなわち、オキシ基）、フェニル基、ヘテロアリール基、ベンゼンスルホニル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、オキサアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基[- C(=O)O - アルキル]、アルコキシカルボニルアミノ基[- NH C(=O)O - アルキル]、アルコキシカルボニルアミノアルキル基[- アルキル - NH C(=O)O - アルキル]、カルボキシアルキルカルボニルアミノ基[- NH C(=O) - アルキル - COOH]、カルボキサミド基[- C(=O)NH₂]、アミノカルボニルオキシ基[- OC(=O)NH₂]、アルキルアミノカルボニル基[- C(=O)NH - アルキル]、ジアルキルアミノカルボニル基[- C(=O)N(アルキル)₂]、アミノカルボニルアルキル基[- アルキル - C(=O)NH₂]、シアノ基、アセトキシ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノアルキル基、(アルキル)(アリール)アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル(シクロアルキルアミノアルキルを含む)、ジアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルコキシ基、アルキル(ヒドロキシアルキル)アミノ基、ヘテロシクリルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルアミノ基、アリールスルフィニル基、アシルアミノアルキル基、アシルアミノアルコキシ基、アシルアミノ基、アミジノ基、アリール基、ベンジル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロシク

リルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノスルホニル基、トリチル基、アミジノ基、グアニジノ基、ウレイド基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ アルキル、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ -ヘテロシクリル、 $-\text{アルキル}-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、ヘテロシクリルアルキルカルボニルアミノ基、ベンジルオキシフェニル基、及びベンジルオキシ基で置き換えられている、アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、又はヘテロシクリル基を指す。「場合により置換されていることのある」において言及される置換基の一つにオキソ基が含まれているけれども、オキソ基は二価の基であるので、置換基としては適切でない状況が存在すること（例えば、フェニル基上で）は、当業者なら理解するであろう。この用語の範囲内にあると見なされる更なる置換基は、特に R^1 については、アミノ酸残基、アミノ酸アミド残基、アミノ酸及びそのアミドの保護された残基、並びに N -メチル化（必要に応じて、モノメチル又はジメチル）アミノ酸及びアミノ酸アミドである。

10

【0020】

環 A 又は A^1 の目的では、置換基であるアルキル基、アシル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基、ベンゼンスルホニル基、低級アルコキシ基、ハロアルコキシ基、オキサアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキサミド基、アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、 $(\text{アルキル})(\text{アリール})$ アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、ヘテロシクリルアルコキシ基、アルキルチオ基、スルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アシルアミノアルキル基、アシルアミノアルコキシ基、アシルアミノ基、アミジノ基、アリール基、ベンジル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロシクリルアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロシクリルアミノ基、アミノスルホニル基、アミジノ基、グアニジノ基、ウレイド基、ベンジルオキシフェニル基、及びベンジルオキシ基は、前記置換基のリストからの 1 又は 2 の置換基で更に置換することができる。この用語の範囲内と見なされる置換基は、特に A については、アミノ酸残基、アミノ酸アミド残基、並びに、アミノ酸及びそのアミドの保護された残基、並びに以下の特定の残基：すなわち

$-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{COOEt}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOEt}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHEt}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NHEt}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHEt}$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHEt}$ 、 $-\text{NH}(\text{tBoc})$ 、 $-\text{NHC}\text{H}_2\text{COOH}$ （「グリシンの残基」）、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOH}$ （「 N -メチルグリシンの残基」）、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHEt}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OtBu}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCHO}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{COOEt}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{COOEt}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $-\text{N}(\text{Et})\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}$

20

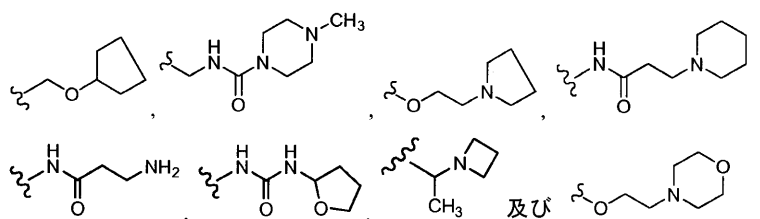
30

40

50

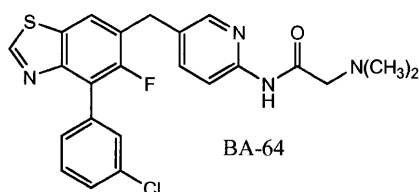
$2 \text{ NH}(\text{tBoc})$ 、

【化 2】



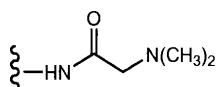
である。用語「アミノ酸残基、アミノ酸アミド残基」などは、アミノ酸などから親構造への結合の一部と見なされる官能基を差し引いたものを指す。例えば、下記に示す分子 BA-64 :

【化 3】



においては、N, N - ジメチルグリシンアミドをフェニル環に結合している水素原子を差し引いたあと、残存する A の構造は :

【化 4】



である。これは、C 末端アミド上の水素原子を欠くので、厳密な意味で N - メチルアミノ酸アミドではない。結合点の原子（例えば、COOH の OH、又は NH₂ の H）を欠くこれ及び同様の構造を、本明細書ではそのそれぞれの親の「残基」と言う。

【0021】

用語「ハロアルキル基」及び「ハロアルコキシ基」は、それぞれ、1 個以上のハロゲン原子で置換されているアルキル基又はアルコキシ基を意味する。用語「アルキルカルボニル基」及び「アルコキシカルボニル基」は、それぞれ、- C(=O) アルキル又は - C(=O) アルコキシを意味する。

【0022】

用語「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。或る実施態様においては、ハロゲン原子は、フッ素原子又は塩素原子であることができる。

【0023】

置換基 Rⁿ は、一般に、導入時に定義され、その定義を明細書全体にわたり、またすべての独立クレームにおいて保持する。

【0024】

置換基の一部のキャラクタリゼーションにおいては、特定の置換基（複数）が一緒になって環を形成し得ることが説明される。特に明記しない限り、前記環は、様々な程度の不飽和度（完全飽和から完全不飽和まで）を示すことができ、ヘテロ原子を含むことができ、低級アルキル基又はアルコキシ基で置換することができることを意味する。

【0025】

本発明の化合物が放射能標識した形態で存在することができること、すなわち本化合物が通常天然に見出される原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を含有する原子を 1 個以上含有することができることは認識されるであろう。水素、炭素、リン、フッ素、及び塩素の放射性同位元素としては、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、³⁵S、¹⁸F、及び ³⁶Cl が挙げられる。これらの放射性同位元素及び / 又は他の原子の他の放射性同位元素を含有する化合物は、本発明の範囲内にある。トリチウム化した

10

20

30

40

50

、すなわち ^3H 放射性同位元素、及び炭素 14、すなわち ^{14}C 放射性同位元素は、その調製と検出の容易性のため特に好ましいものである。同位元素 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 及び ^{18}F を含有する化合物は、陽電子放出断層撮影法によく適している。放射能標識した本発明の式 I で表される化合物及びそのプロドラッグは、一般に当業者によく知られている方法により製造することができる。便利には、前記放射能標識化合物は、容易に入手可能な放射能標識試薬を非放射能標識試薬の代わりに用いることにより、実施例及び反応工程式に開示した手順を実施することにより製造することができる。

【0026】

本明細書で（特に特許請求の範囲で）使用するように、及び当業者なら理解するものであるように、「化合物」という記述は、その化合物の塩、溶媒和物、共結晶及び包接錯体並びに任意の立体異性体形態、又は、その化合物の任意の前記形態の任意の割合での混合物を含むことを意味する。従って、本発明のある実施態様によれば、本明細書で記載する化合物は、例えば医薬組成物、治療方法、及び化合物それ自体との関連で、塩形態として提供される。従って、例えば、上に描くように、 R^1 がイミダゾリル基である、「式 I で表される化合物」という記述は、イミダゾリウム塩を含むものである。特定の実施態様においては、用語「式 I で表される化合物」は、その化合物又は薬学的に許容可能なその塩を指す。

【0027】

本明細書に記載する化合物は、不斉中心を含有することができ、それにより鏡像異性体、ジアステレオマー、及びその他の立体異性体形態を生じることができる。各キラル中心は、絶対立体化学の用語で、(R) - 又は (S) - として定義することができる。本発明は、ラセミ体から光学的に純粋な形態まで任意の割合で、すべての前記の可能な異性体を含むことを意味する。光学的に活性な (R) - 及び (S) - 異性体は、キラルシントムもしくはキラル試薬を用いて製造することができ、又は従来技術を用いて分割することができる。接頭辞「rac」は、ラセミ体を指す。本明細書に記載する化合物がオレフィンの二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含有する場合、特に指定のない限り、化合物は E 及び Z 幾何異性体を両方とも含むことを意味する。本明細書に出現する任意の炭素 - 炭素二重結合の立体配置の表示は、便宜上にのみ選択され、明記されない限り、特定の立体配置を示すことを意味しない。従って、E として任意に描かれた炭素 - 炭素二重結合は、Z、E、又は二者の任意の割合の混合物であり得る。同様に、すべての互変異性体形態も含まれることを意味する。

【0028】

用語「溶媒和物」は、適当な溶媒分子が結晶格子に組み込まれている、固体状態にある式 I で表される化合物を指す。治療的投与に適した溶媒は、投与用量において生理学的に許容可能なものである。治療的投与に適した溶媒の例は、エタノール及び水である。水が溶媒であるとき、溶媒和物は、水和物と言われる。一般に、溶媒和物は、化合物を適当な溶媒に溶解し、冷却して又は反溶媒 (antisolvent) を用いて溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は、典型的には周囲条件下に乾燥されるか又は共沸される。包接錯体は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. (1995) volume 1, page 176 - 177 に記載されている。前記文献は参照することにより本明細書に組み込まれる。最も一般的に用いられる包接錯体は、シクロデキストリンとの包接錯体であり、天然及び合成のすべてのシクロデキストリン錯体が、特に特許請求の範囲内に包含される。

【0029】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、無機の酸及び塩基並びに有機の酸及び塩基を含む、薬学的に許容可能な非毒性の酸又は塩基から調製される塩を指す。本発明の化合物が塩基性であるとき、塩は、無機酸及び有機酸を含む薬学的に許容可能な非毒性の酸から調製することができる。本発明の化合物に適した薬学的に許容可能なアニオンとしては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシレート）、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、炭酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、

10

20

30

40

50

グルタミン酸塩、グリコール酸塩、臭化物、塩化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、粘液酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アセトアミド安息香酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アミノサリチル酸塩、アンヒドロメチレンクエン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、エデト酸カルシウム、ショウノウ酸塩、カンシル酸塩、カプリン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ケイ皮酸塩、シクラミン酸塩、ジクロロ酢酸塩、エデト酸塩 (EDTA)、エジシル酸塩、エンボン酸塩、エストレート、エシレート、フッ化物、ギ酸塩、ゲンチシン酸塩、グルセプテート、グルクロン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、馬尿酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、ラクトビオン酸塩、マロン酸塩、メシレート、ナパジシル酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、オレイン酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、オキシグルタル酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、ペクチネートポリマー、フェニルエチルバルビツル酸塩、ピクリン酸塩、ピドレート、プロピオン酸塩、ロダン化物、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、タンニン酸塩、テオクレート、及びトシレートなどが挙げられる。所望の塩は、クォート (quat) の合成において得られるどのような対イオンのイオン交換によっても得ることができる。これらの方法は、当業者によく知られている。薬学的に許容可能な対イオンが医薬製剤を製造するのに好ましいものであるうけれども、他のアニオンは合成中間体として全く許容可能である。化合物が酸性の側鎖を含有するとき、本発明の化合物に適した薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛からつくられる金属塩、又はリシン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N-メチルグルカミン) 及びプロカインからつくられる有機塩が挙げられる。

【0030】

本明細書で使用するラセミ体化合物、アンビスケールミック (ambiscalemic) 化合物及びスケールミック (scalemic) 化合物又は鏡像異性的に純粋な化合物の図式的表示は、Maeher J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985) を引用している：楔形の実線及び破線は、キラルな要素の絶対配置を示すために使用され；波線及び単一の細線は、それが表す結合が生み出す立体化学的意味合いを何も示さず；実線及び破線の太線は、ラセミ体の性格を示すほかは図示されている相対配置を示す幾何学的記述子であり；並びに楔形の輪郭線及び点線又は破線は、不定の絶対配置の鏡像異性的に純粋な化合物を示す。

【0031】

「保護」、「脱保護」及び「保護された」官能基に関する用語は、本出願中至る所に出現する。前記用語は当業者によく理解されており、一連の試薬を用いる逐次的処理を含むプロセスの文脈において使用される。その文脈では、保護基は、保護しなければ官能基が反応するであろうがその反応が望ましくないようなプロセスの工程の間、官能基をマスクするために使用される基を指す。保護基は、その工程での反応を妨害するが、そのあとで除去して元の官能基を露出することができる。その除去、すなわち「脱保護」は、官能基が妨害するであろう反応 (単数) 又は反応 (複数) の完結後に行なわれる。従って、本発明のプロセスにおいて指定されるように、一連の試薬が指定されるとき、当業者は、「保護基」として適しているような基を容易に想定することができる。その目的に適した基は、化学分野の標準的教科書、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991] において論じられている。前記教科書は参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0032】

有機化学者により使用される略語の包括的リストは、Journal of Organic Chemistry の各巻の第1号に出ている。「Standard List

of Abbreviations」と題する表に典型的に提示されているリストは、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0033】

一般に、本発明の化合物は、例えば、下記の一般反応の反応工程式に説明する方法により、又はその修正形態により、容易に入手可能な出発物質、試薬及び従来の合成手順を用いて、製造することができる。これらの反応においては、それ自身知られているが、本明細書に記載しない変形形態を利用することも可能である。出発物質は、市販のものであるか、実施例に記載するようにして合成されるか、又は当業者によく知られている方法により得ることができるかいずれかである。

【0034】

PDE4阻害薬は、臨床研究において効果的な治療剤であることが示されてきた。例えば、シロミラスト及びロフルミラスト(PDE4阻害薬)を喘息及びCOPDを病む患者に投与することにより、当初は優れた結果が示された。とはいえ、シロミラストの効果は長期間の試験で消失した[Lipworth, Lancet 365, 167-175(2005)]。遺伝学研究では、PDE4Dと虚血性脳卒中との間の関連性が明瞭に実証された(Gretarsdottir et al., 2003, Nature Genetics 35, 1-8)。L-454,560は、選択的PDE4阻害薬であるが、インビボのラットモデルにおいて学習を改善することが示されている[Huang et al., Biochemical Pharmacology 73, 1971-1981(2007)]。このことは、選択的PDE4阻害薬が学習障害、記憶喪失(例えば、アルツハイマー病)及びその他の認知機能障害を治療するのに有用であろうということを示唆する。ロリプラムは、もう一つの選択的PDE4阻害薬であるが、複数のげっ歯動物モデルにおいて[Blokkland et al., Current Pharmaceutical Design 12, 2511-2523(2006)]、並びに霊長類動物において[Rutten et al., 2008, Psychopharmacology 196, 643-648(2008)]、認知を向上させることが示されている。ロリプラムはまた、当業者により統合失調症の予測モデルとして有用であることが認められているモデルにおいて、インビボのマウスにおける二つの別個の研究で、転帰を改善する[Kanes et al., Neuroscience 144, 239-246(2007); Davis and Gould, Behav. Neurosci. 119, 595-602(2005)]。ロリプラムはまた、ハンチントン病のラットモデルにおいて神経保護効果を示すことも明らかにされている[DeMarch et al., Neurobiol. Dis. 25, 266-273(2007)]。このことは、PDE4モジュレーターが多くのCNS障害を治療するのに有用であろうということを示唆するものである。選択的PDE4阻害薬(例えば、ロリプラム)はまた、骨量減少を治療するのにも有用である[Yao et al., J. Musculoskeletal. Neuronal Interact. 7, 119-130(2007)]。

【0035】

加えて、PDE4阻害薬であるYM976は、ラットに実験的に誘発した間質性膀胱炎の影響を改善することが示され、その結果、排尿頻度の減少と各排尿時の尿量の増加が得られた[Kitt et al., BJU Int. 102, 1472-1476(2008)]。もう一つのPDE4阻害薬であるIC485は、閉塞性膀胱のげっ歯動物モデルにおいて、過活動膀胱を治療する市販薬であるトルテラジン酒石酸塩と等しく有効であることが示された[Kaiho et al., BJU Int. 101, 615-20(2008)]。これらの研究結果は、PDE4阻害薬が、膀胱の過活動、炎症及び痛みの諸症状を治療するのに有用であろうということを示唆する。

【0036】

インビボモデルで有用性を実証する上記の研究に加えて、多数の著者らが、PDE4阻害薬と、抗鬱薬として想定される有用性との間の関連を示唆し[Houslay et al., Drug Discov Today 10, 1503-1519(2005)]

10

20

30

40

50

; Polesskaya et al., Biol. Psychiatr. 61, 56-64 (2007); anon. Current Opin. Invest. Drugs 5, 34-39 (2004)]、並びにPDE4阻害薬と、抗不安薬として想定される有用性との間の関連を示唆している[Zhang et al., Neuropsychopharmacology Aug 15, 2007 Epub; Cherry et al., Biochim. Biophys. Acta 1518, 27-35 (2001)]。ロリプラムは、ヒトの臨床試験において、鬱病を改善することが示されている[Hebenstreit et al., Pharmacopsychiat. 22, 156-160 (1989)]。その他の可能な有用性としては、ピック病及び癲癇を挙げることができる。

10

【0037】

更に、本発明の化合物、組成物及び方法は、癌の治療に有用であり得る。ホスホジエステラーゼ活性は、血液悪性疾患と関連することが示されている[Lerner et al., Biochem. J. 393, 21-41 (2006); Ogawa et al., Blood 99, 3390-3397 (2002)]。本化合物はまた、1つ以上の以下の薬剤、すなわち、アルコール、アンフェタミン、抗精神病薬、抗レトロウイルス療法、MDMA (3, 4-メチレンジオキシ-N-メチルアンフェタミン)、大麻、コカイン、デルタ-9テトラヒドロカンナビノール、デクスアンフェタミン、ハロペリドール、ヘロイン及びその他のオピエート、ケタミン及びメタンフェタミン、により誘発される認知機能障害を克服するために投与することができる。

20

【0038】

更に、本発明の化合物、組成物及び方法は、特に上記のように放射能標識するとき、又は当該技術分野でよく知られた方法で蛍光及びスピンラベルを用いて標識するとき、造影剤として使用することができ、他の方法で診断及び/又は治療のために使用することができる。更に、本発明の化合物を固体支持体上に固定化することにより、アフィニティー精製のために有用であることができるであろうし、本発明の化合物を化学的に活性な基で修飾することにより、タンパク質標識のために使用することができる。

【0039】

上に概説した多くの有用性については、一般式Iで表される化合物を、コリンエステラーゼ阻害薬(例えば、タクリン、フペルジン、ドネペジル); NMDA拮抗薬(例えば、ラニセミン、レマセミド、ネラメキサン、メマンチン); カルパイン阻害薬(例えば、CEP-3122); 抗酸化剤(例えば、ビタミンE、補酵素Q10)及び臨床効能を示したがそのメカニズムが不明瞭である薬剤(例えば、ジメボン)と一緒に投与することが有利であることがある。式Iで表される化合物はまた、認知を改善するために1つ以上の以下の薬剤: すなわち、アミスルプリド、アトモキセチン、プロモクリプチン、ブスピロン、カフェイン、クロルプロマジン、クロニジン、クロザピン、ジアゼパム、フルマゼニル、フルオキセチン、ガラントミン、グアンファシン、メチルフェニデート、イダゾキサン、モダフィニル、オランザピン、パロキセチン、ペルゴリド、フェンセリン、ケチアピン、リスペリドン、リバスチグミン、SGS742及びスルピリド、と一緒に投与することもできる。

30

40

【0040】

用語「治療又は予防の方法」は、障害と関連する症状及び/又は効果の改善、予防又は軽減を意味する。本明細書に使用する用語「予防」は、急性のエピソードを未然に防ぐか又は緩和するために薬物を事前に投与することを指す。医術分野の当業者(本方法クレームの対象である)は、用語「予防する」が絶対的な用語ではないことを認識している。医術分野においては、病態の可能性又は重症度を実質的に減少させるための薬物の予防的投与(prophylactic administration)を指すことは理解されるし、これが出願人の特許請求の範囲で意図する意味である。本明細書に使用する、患者の「治療」への言及は、予防(prophylaxis)を含むことを意味する。

【0041】

50

用語「哺乳動物」は、その辞書的意味で使用される。哺乳動物の群にはヒトが含まれ、ヒトは本方法の好ましい対象であろう。

【 0 0 4 2 】

治療すべき認知機能障害は、それ自身は必ずしも P D E 4 異常と関連し得ない、1つ以上の以下の障害：すなわち、急性の痛み、A D / H D - 注意欠陥多動性障害、A I D S 認知症複合症、アルコール症、アンフェタミン嗜癖、扁桃体海馬切除術、拒食症、前頭頂葉損傷 (anterior parietal damage)、反社会的行動、非社会性人格障害、不安、自閉症、大脳基底核病変、双極性障害、境界性人格障害、前屈症、カプグラ症候群、カルチノイド症候群、頸動脈血管内膜切除術、慢性薬物誤用、慢性疲労症候群、慢性職業性溶媒脳症 (chronic occupational solvent encephalopathy)、慢性の痛み、脳虚血、冠状動脈バイパス術、集中治療を要する重症疾患、アルツハイマー型認知症 (D A T)、レビー小体型認知症、前頭型認知症、虚血により起こる認知症、歯痛、発達性失読症、糖尿病、背外側前頭皮質圧迫症、ダウン症候群、薬物乱用、遂行機能障害症候群、線維筋痛症、前頭葉損傷、前頭葉切除、前頭葉異型性前頭側頭型認知症、グルテン運動失調、幻覚症、頭部外傷、聴力損失、心臓疾患、心不全、社交上の多量飲酒、肝性脳症、ヘロイン嗜癖、ヘルペス脳炎、海馬萎縮症、H I V / A I D S、ハンチントン病、水頭症、高コルチゾール血症 (hypercortisolemia)、内前頭骨過骨症、高血圧症、突発性の痛み、不眠症、コルサコフ症候群、遅発性パラフレニー、鉛暴露、左心室の収縮機能障害、眼窩前頭皮質病変、肝不全、潜水による長期的健康影響、マシャド - ジョセフ病、マッドハッター病 (mad hatter's disease)、躁鬱病、メランコリー、水銀中毒、軽度認知機能障害 (M C I)、加齢 (aging) による軽度認知機能障害 (M C I)、運動ニューロン疾患、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、ニューロン移動障害、正常圧水頭症、強迫性障害、有機リン系農薬暴露、パニック障害、パラフレニー、パーキンソン病、脳室周囲脳損傷 (periventricular brain insult)、人格障害、ガソリン吸嗅、フェニルケトン尿症、脳震盪後症候群、集中治療を要する未熟児出産、月経前不快気分障害、進行性核上性麻痺、精神病質、精神病、不確かな認知症、腎癌、ロイフマン (Roifman) 症候群、統合失調感情障害、統合失調症、季節性情動障害、自傷、意味認知症、特異的言語障害、統合失調症における引きこもり、溶媒脳症 (solvent encephalopathy)、二分脊椎、スティーラー - リチャードソン - オルズゼフスキー症候群、全身硬直症候群、線条体内包梗塞 (striatocapsular infarct)、クモ膜下出血、物質乱用、遅発性ジスキネジア、側頭葉切除、側頭葉損傷、耳鳴、ツレット症候群、一過性脳虚血、外傷性脳損傷、抜毛癖、結節硬化症、及び白質病変、から生じることがある。

【 0 0 4 3 】

式 I で表される化合物をそのままの化学物質 (raw chemical) として投与することが可能であるものの、それらの化合物を医薬組成物の一部として与えることがしばしば好ましいであろう。本発明の実施態様によれば、式 I で表される化合物又は薬学的に許容可能なその塩を、1つ以上のその薬学的担体及び場合により1つ以上の他の治療成分と一緒に含む、医薬組成物が提供される。担体 (単数又は複数) は、他の製剤成分と適合性がよく、その受容者 (recipient) に有害でないという意味で「許容可能な」ものでなければならない。更に、独立クレームにおいて、化合物又は薬学的に許容可能なその塩に言及するとき、前記化合物に言及するその独立クレームに従属するクレームは、たとえ独立クレームの塩について明示的に言及しないとしても、その化合物の薬学的に許容可能な塩をも含むことは理解されるであろう。

【 0 0 4 4 】

剤形としては、経口、非経口 (皮下、皮内、筋肉内、静脈内、及び関節内を含む)、直腸及び局所 (皮膚、頬側、舌下及び眼内を含む) 投与に適した剤形が挙げられる。もっとも適した経路は、受容者の病態と障害によって決めることができる。製剤は、便利には、単位投薬形態で提供することができ、製薬学技術でよく知られた方法のいずれかにより製造することができる。前記方法は、一般式 I で表される化合物又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物 (「活性成分」) を、1つ以上の補助的な成分を構成する担体

とともに配合する工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体若しくは細粒状固体担体又は両者とともに、均等に十分に配合し、次いで、必要な場合には、その生成物を所望の剤形に成形することにより製造される。

【 0 0 4 5 】

経口投与に適した剤形は、それぞれ所定の量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤のような個別単位として；散剤若しくは顆粒剤として；水性液体若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として；又は水中油型液体乳剤若しくは油中水型液体乳剤として提供することができる。活性成分はまた、ポーラス、舐剤又はパスタ剤として提供することができる。

【 0 0 4 6 】

錠剤は、場合により1つ以上の補助的成分とともに、圧縮又は成形により製造することができる。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒のような流動性の形態にある活性成分を、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤又は分散剤とともに混合し、適当な機械の中で圧縮することにより製造することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末コンパウンドの混合物を適当な機械の中で成形することにより製造することができる。錠剤は、場合によりコーティングしたり刻み目をつけたりすることがあり、錠剤中の活性成分の持続放出、遅延放出又は制御放出を提供するように剤形化することができる。医薬組成物は、「薬学的に許容可能な不活性担体」を含むことができ、この表現は、1つ以上の不活性賦形剤を含むことを意味する。前記不活性賦形剤としては、デンプン、ポリオール、造粒剤、微結晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤などが挙げられる。必要な場合には、開示する組成物の錠剤調剤は、標準的な水性又は非水性技術によりコーティングすることができ、「薬学的に許容可能な担体」はまた、制御放出手段をも包含する。

【 0 0 4 7 】

医薬組成物はまた、場合により他の治療成分、アンチケーキング剤、保存剤、甘味剤、着色料、香味剤、乾燥剤、可塑剤、及び染料なども含むことができる。任意の前記任意選択の成分は、製剤の安定度を保証するために、式Iで表される化合物と適合性がなければならない。組成物は、必要に応じ他の添加剤を、例えばラクトース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、トレハロース、スクロース、マルトース、ラフィノース、マルチトール、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチナイト (palatinit)、デンプン、キシリトール、マンニトール、及びミオイノシトールなど、並びにその水和物、並びにアミノ酸、例えば、アラニン、グリシン及びベタイン、並びにペプチド及びタンパク質、例えば、卵白を含めて、含有することができる。

【 0 0 4 8 】

薬学的に許容可能な担体及び薬学的に許容可能な不活性担体並びに上記の更なる成分として使用する賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、抗菌剤、及びコーティング剤を挙げることができるがこれに限定されるものではない。

【 0 0 4 9 】

成人に対する投与量範囲は、一般に、経口で0.005 mg ~ 10 g / 日である。錠剤又は個別単位で提供される他の投薬形態は、便利には、前記投与量で、又は例えば、5 mg ~ 500 mg、通常約10 mg ~ 200 mgを含有する複数の同じ単位として、有効な量の式Iで表される化合物を含有することができる。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の責任であろう。しかしながら、用いる投与量は、患者の年齢及び性別、治療される正確な障害、及びその重症度を含む多数の因子に依存するものである。

【 0 0 5 0 】

投薬単位 (例えば経口投薬単位) は、本明細書に記載する化合物を、例えば、1 ~ 30 mg、1 ~ 40 mg、1 ~ 100 mg、1 ~ 300 mg、1 ~ 500 mg、2 ~ 500 mg、3 ~ 100 mg、5 ~ 20 mg、5 ~ 100 mg (例えば、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、

25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg) 含むことができる。

【0051】

医薬組成物及びその剤形に関する追加情報については、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000を参照のこと。薬剤は、例えば、静脈注射、筋肉注射、皮下注射、腹腔内注射、局所、舌下、関節内（関節中）、皮内、頬側、眼（眼内を含む）、鼻腔内（カニューレ使用を含む）、又はその他の経路により投与することができる。薬剤は、経口投与することができ、例えば、所定の量の活性成分を含有する錠剤もしくはカプセル、散剤、顆粒剤として、水性液体又は非水性液体中の液剤又は懸濁剤として、水中油型液体乳剤又は油注水型液体乳剤として、ミセル製剤によって（例えば、WO97/11682を参照のこと）、リボソーム製剤によって（例えば、EP736299、WO99/59550及びWO97/13500を参照のこと）、WO03/094886に記載された剤形によって、あるいは、いくつかの他の形態で経口投与することができる。薬剤はまた、経皮投与することもできる（すなわち、リザーバ型貼付剤又はマトリックス型貼付剤、顕微針、熱穿孔法、皮下注射針、イオン導入法、電気穿孔法、超音波又はその他の超音波導入形態、ジェット式注射、あるいは先行方法のいずれかの組み合わせによる（P 20
rausnitz et al. 2004, Nature Reviews Drug Discovery 3:115））。薬剤は、局所投与することができ、例えば、損傷部位において損傷した血管へ局所投与することができる。薬剤は、ステント上にコーティングすることができる。薬剤は、米国特許出願公開第20020061336号明細書に記載されるヒドロゲル粒子製剤を用いる経皮的な高速粒子注入法を用いて投与することができる。更なる粒子製剤は、WO00/45792、WO00/53160、及びWO02/19989に記載されている。硬膏剤及び吸収促進剤ジメチルイソソルビドを含有する経皮製剤の例は、WO89/04179に見出し得る。WO96/11705は、経皮投与に適した剤形を提供する。薬剤は、坐剤の形態で、又はその他の腔もしくは直腸手段により投与することができる。薬剤は、WO90/07923に記載される膜貫通型製剤で 30
投与することができる。薬剤は、米国特許第6,485,706号明細書に記載される乾燥粒子（dehydrated particles）によって非侵襲性に投与することができる。薬剤は、WO02/49621に記載される腸溶性剤形で投与することができる。薬剤は、米国特許第5,179,079号明細書に記載される剤形を用いて、鼻腔内投与することができる。非経口注射に適した製剤は、WO00/62759に記載されている。薬剤は、米国特許出願公開第20030206939号明細書及びWO00/06108に記載されるカゼイン剤形を用いて投与することができる。薬剤は、米国特許出願公開第20020034536号明細書に記載される粒状剤形を用いて投与することができる。

【0052】

薬剤は、単独で又は他の適切な成分との組み合わせで、気管内点滴注入法（注射器による肺中への溶液送達法）、気管内リボソーム送達法、ガス注入法（注射器又は任意の他の類似デバイスによる肺中への粉末製剤の投与）及びエロゾル吸入法を含むがこれに限定されるものではないいくつかの技術を利用する肺経路により投与することができる。エロゾル（例えば、ジェット又は超音波噴霧器、定量吸入器（MDIs）、及びドライパウダー式吸入器（DPIs））はまた、鼻腔内付与において使用することもできる。エロゾル製剤は、ガス媒体中固体材料と液体液滴の安定な分散剤又は懸濁剤であり、ヒドロフルオロアルカン（HFAs、すなわち、HFA-134a及びHFA-227、又はその混合物）、ジクロロジフルオロメタン（又はプロペラント11、12、及び/又は114の混合物などの他のクロロフルオロカーボン噴射剤）、プロパン、及び窒素などのような加圧可能噴射剤中に収納することができる。肺剤形は、脂肪酸、及び糖類、キレート化剤 50

、酵素阻害薬（例えば、プロテアーゼ阻害薬）、補助薬（例えば、グリココーレート、サーファクチン、スパン 85、及びナファモスタット）、保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム又はクロロブタノール）、及びエタノール（重量で通常 5 % 以下だがことによると 20 % 以下）などの浸透促進剤を含むことができる。エタノールは、絞り弁機能を改善することができるし、またある場合には分散剤の安定度を改善することもできるので、一般に、エーロゾル組成物中に含まれる。肺製剤はまた、胆汁酸塩を含むがこれに限定されるものではない界面活性剤並びに米国特許第 6,524,557 号明細書及びその引用文献に記載される界面活性剤をも含むことができる。米国特許第 6,524,557 号明細書に記載される界面活性剤、例えば、 $C_8 \sim C_{16}$ 脂肪酸塩、胆汁酸塩、リン脂質、又はアルキル糖類は、報告によれば、それらのあるものがまた製剤中の化合物の吸収を高めもするという点で、好都合である。更に本発明に適しているのは、適当な担体とブレンドした治療的有効量の活性化化合物を含み、ドライパウダー式吸入器と共に使用するのに適合した乾燥粉末製剤である。本発明の乾燥粉末製剤に添加することができる吸収促進剤は、米国特許第 6,632,456 号明細書に記載される吸収促進剤を含む。WO 02/080884 には、粉末の表面改質のための新規な方法が記載されている。エーロゾル剤形としては、米国特許第 5,230,884 号明細書、米国特許第 5,292,499 号明細書、WO 017/8694、WO 01/78696、米国特許出願公開第 2003019437 号明細書、米国特許出願公開第 20030165436 号明細書、及び WO 96/40089（これは植物油を含む）を挙げることができる。吸入法に適した持続放出製剤は、米国特許出願公開第 20010036481A1 号明細書、第 20030232019A1 号明細書及び米国特許出願公開第 20040018243A1 号明細書に、並びに WO 01/13891、WO 02/067902、WO 03/072080、及び WO 03/079885 に記載されている。微粒子を含有する肺剤形は、WO 03/015750、米国特許出願公開第 20030008013 号明細書、及び WO 00/00176 に記載されている。安定なガラス状粉末を含有する肺剤形は、米国特許出願公開第 20020141945 号明細書及び米国特許第 6,309,671 号明細書に記載されている。その他のエーロゾル剤形は、EP 1338272A1、WO 90/09781、米国特許第 5,348,730 号明細書、米国特許第 6,436,367 号明細書、WO 91/04011、及び米国特許第 6,294,153 号明細書に記載されているし、米国特許第 6,290,987 号明細書には、エーロゾル又はその他の手段により投与することができるリポソームベースの製剤が記載されている。吸入法のための粉末製剤は、米国特許出願公開第 200300053960 号明細書及び WO 01/60341 に記載されている。薬剤は、米国特許出願公開第 20010038824 号明細書に記載されるように鼻腔内投与をすることができる。

【0053】

緩衝化生理食塩水及び類似賦形剤中の薬物の溶液は、一般に、噴霧器中でエーロゾルを発生させるのに用いられる。簡単な噴霧器は、ベルヌーイの法則で作動し、噴霧粒子を発生させるために空気又は酸素気流を使用する。より複雑な噴霧器は、噴霧粒子を作り出すために超音波を使用する。当該技術分野では両方の型がよく知られており、Sprolls' American Pharmacy 及び Remington's The Science and Practice of Pharmacy などの薬剤学の標準的教科書に記載されている。エーロゾルを発生させるための他のデバイスでは、加圧型容器中で薬物及び任意の必要な賦形剤と混合する圧縮ガス、通常はヒドロフルオロカーボン及びクロロフルオロカーボンが使用される。これらのデバイスは同様に Sprolls 及び Remington などの標準的教科書に記載されている。

【0054】

半減期を改善するために、薬剤をリポソームに組み込むことができる。薬剤はまた、ポリエチレングリコール（PEG）鎖に結合することもできる。PEG 付加の方法及び PEG 結合体（すなわち PEG ベースのヒドロゲル、PEG 修飾したリポソーム）を含有する更なる剤形は、Harris and Chess, Nature Reviews D

10

20

30

40

50

rug Discovery 2:214-221 及びその引用文献中に見出すことができる。薬剤は、ナノ渦巻型又は渦巻型送達賦形剤 (nanocochleate or cochleate delivery vehicle) (BioDelivery Sciences International) により投与することができる。薬剤は、米国特許第5,204,108号明細書に記載される剤形などの諸剤形を用いて、経粘膜的に(すなわち、膺、眼又は鼻の粘膜表面を横切って)送達することができる。薬剤は、WO88/01165に記載されるマイクロカプセル中に剤形化することができる。薬剤は、米国特許出願公開第20020055496号明細書、WO00/47203、及び米国特許第6,495,120号明細書に記載される剤形を用いて、口内投与することができる。薬剤は、WO01/91728A2に記載されるナノエマルジョン剤形を用いて送達することができる。

10

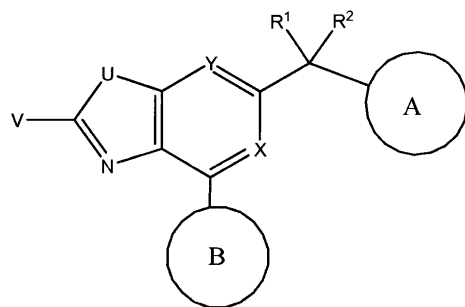
【0055】

一般に、式Iで表される化合物は、例えば、下記の一般反応の反応工程式に説明する方法により、又はその修正形態により、容易に入手可能な出発物質、試薬及び従来の合成手順を用いて製造することができる。これらの反応においては、それ自身知られているが本明細書には記載しないような変形形態を利用することも可能である。

【0056】

本発明は、式I：

【化5】



20

で表される前記化合物に関する。

【0057】

本発明のいくつかの実施態様によると、YはCHである。その他の実施態様によると、YはNである。

30

【0058】

本発明のいくつかの実施態様によると、UはSである。その他の実施態様によると、UはOである。

【0059】

本発明のいくつかの実施態様によると、Vは、H、CH₃及びNH₂から選択される。いくつかの実施態様によると、VはHである。いくつかの実施態様によると、VはCH₃である。いくつかの実施態様によると、VはNH₂である。

【0060】

本発明のいくつかの実施態様によると、Bは、3位で、4位で、又は3位及び4位の両方で置換基を有するフェニル基である。いくつかの実施態様によると、Bは、3-クロロフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-シアノフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-アセチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、及び3-メチルチオフェニル基から選択される。いくつかの実施態様によると、Bは、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル基又はベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル基である。

40

【0061】

本発明のいくつかの実施態様によると、R¹及びR²の両方は、Hである。いくつかの実施態様において、R¹がHであり、R²がOHである。

【0062】

本発明のいくつかの実施態様によると、Aは場合により置換されていることのあるフェ

50

ニル基であり；その他の実施態様において、Aは、場合により置換されていることのある5及び6員環の窒素複素環基からなる群から選択される。本発明のいくつかの実施例によると、Aは、場合により置換されていることのあるピリジニル基、フェニル基、モルホリン-4-イル基、ピペラジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、イミダゾール-1-イル基、ピラゾール-1-イル基、及びピラゾール-5-イル基からなる群から選択される。

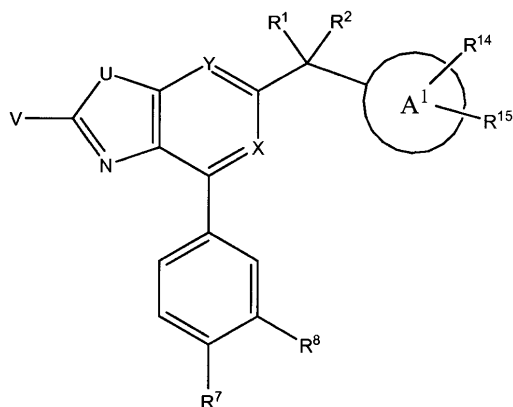
【0063】

本発明のいくつかの実施態様によると、Xが、CH、C-F、C-OH及びNからなる群から選択される。

【0064】

本発明のいくつかの実施態様によると、化合物は、式：

【化6】



(式中、

A¹は、フェニル基、5員のヘテロアリール基、6員のヘテロアリール基、4～7員の非アリール複素環基又は縮合二環基であり；

R⁷は、H又はFであり；

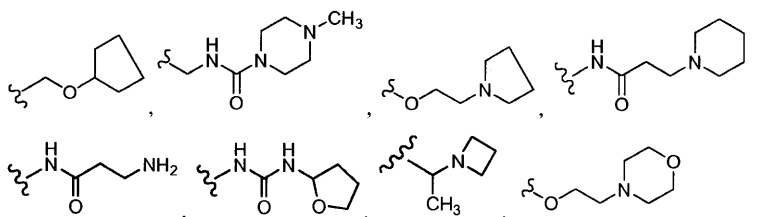
R⁸は、ハロゲン原子、ニトロ基、アセチル基、ヒドロキシエチル基、アミノ基、メチルチオ基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基、メトキシカルボニル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基及び1,3,4-チアジアゾール-2-イル基から選択されるか、又はR⁷とR⁸とが一緒になって、メチレンジオキシ基、=N-O-N=、-NH-CH=N-、又はジフルオロメチレンジオキシ基であり；

R¹⁴は、H、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基、アシル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボニル基、フェニル基、ヘテロアリール基、ベンゼンスルホニル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、オキサアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルボキシアルキルカルボニルアミノ基、カルボキサミド基、アミノカルボニルオキシ基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニルアルキル基、シアノ基、アセトキシ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノアルキル基、(アルキル)(アリール)アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルコキシ基、アルキル(ヒドロキシアルキル)アミノ基、ヘテロシクリルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルフィニル基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルアミノ基、アリールスルフィニル基、アシルアミノアルキル基、アシルアミノアルコキシ基、アシルアミノ基、アミジノ基、アリール基、ベンジル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロシクリルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノスルホニル基、トリチル基、アミジノ基、グアニジノ基、ウレイド基、-NH-C(=O)-NHアルキル、-NH-C(=O)-N

H - ヘテロシクリル、- アルキル - NHC(=O)N(アルキル)₂、ヘテロシクリルアルキルカルボニルアミノ基、ベンジルオキシフェニル基、ベンジルオキシ基、アミノ酸残基、アミノ酸アミド残基、保護されたアミノ酸残基、保護されたアミノ酸アミド残基、N - メチル化アミノ酸及びN - メチル化アミノ酸アミドから選択され；

あるいは、R^{1 4} は、H、- CH₃、- CH₂CF₃、- CF₃、- CHO、- COOH、- CN、ハロゲン原子、- OH、- OEt、- C(=O)NH₂、- C(=O)NH₂、- C(=O)NMe₂、- COOCH₃、- COOEt、- CH₂NHC(=O)NH₂、- CH(CH₃)NHC(=O)NH₂、- CH₂NHC(=O)H、- CH₂NHC(=O)CH₃、- CH₂C(=O)NH₂、- CH₂COOH、- CH₂COOEt、- CH₂NHC(=O)OEt、- CH₂NHC(=O)O-C₆H₅、- CH₂NHC(=O)C(=O)NH₂、- CH₂NHC(=O)NH₂、- C(CH₃)₂OH、- CH₂NHC(=O)N(CH₃)₂、- CH₂NHC(=O)NHCH₃、- CH₂NH₂、- CH(CH₃)NH₂、- C(CH₃)₂NH₂、- CH₂OH、- CH₂CH₂OH、- CH₂NHSO₂CH₃、- CH₂OC(=O)NH₂、- OCH₃、- OC(=O)NH₂、- OCH₂CH₂N(CH₃)₂、- OCH₂CH₂OCH₃、- NHC(=O)NH₂、- NHC(=O)NH₂、- NHCH₃、- NH₂、- NH(tBoc)、- NHCH₂COOH、- N(CH₃)CH₂COOH、- NHC(=O)NHCH₂CH₂Cl、- NHSO₂NH₂、- NH₂、- N(CH₃)₂、- NH₂、- NH(CH₃)C(=O)NH₂、- NHSO₂CH₃、- N(SO₂CH₃)₂、- NHC(=O)OCH₃、- NHC(=O)OtBu、- NHC(=O)CH₃、- SO₂NH₂、- NHC(=O)CH₂CH₂COOH、- NHC(=O)NHCH₂COOH、- CH₂NHCHO、- NHC(=O)NHCH₂COOEt、- NHC(=O)NH(CH₂)₃COOEt、- NHC(=O)NH(CH₂)₂COOEt、- N(CH₃)CH₂CH₂OH、- NHC(=O)OEt、- N(Et)C(=O)OEt、- NHC(=O)NH(CH₂)₂COOH、- NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂、- NHC(=O)NH(CH₂)₃COOH、- NHC(=O)CH₂NH₂、- NHC(=O)CH₂CH₂NH₂、- NHC(=O)CH₂NH(tBoc)、

【化 7】



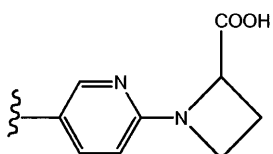
及び、上記のいずれかで置換されている単環式複素環基から選択され；

R^{1 5} は、H、NO₂、OH、NH₂、及び - NHSO₂NH₂ から選択され；あるいは R^{1 5} が R^{1 4} と一緒になってメチレンジオキシ基を形成するものとする）で表される。

【0065】

カルボン酸で置換されている単環式複素環基へ結合している単環式複素環基である A¹ の実施態様の例は、以下の実施例 BB - 01：

【化 8】



において見出すことができる。模範的なカルボキシアルコキシ基及びカルボキシアルキルチオ基は、それぞれ乳酸とチオグリコール酸である。模範的なアミノ酸は、グリシン、アラニン、及びプロリンである。

【0066】

10

20

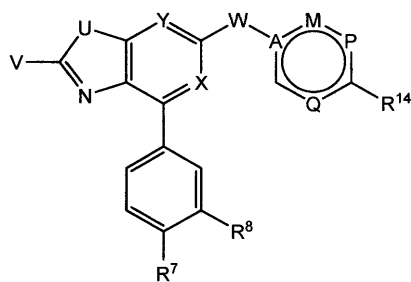
30

40

50

本発明のいくつかの実施態様において、化合物は以下から選択される。

【表 1】



化合物番号	V	U	X	Y	W	A	M	P	Q	R ¹⁴	R ³	R ⁴
BA-01	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	F	NO ₂	H
BA-02	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	N	CH	N	-	H	NO ₂	H
BA-03	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	F	N-O-N	
BA-04	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	F	O-CH ₂ -O	
BA-05	NH ₂	S	CH	CH	CH(OH)	C	CH	CH	CH	F	O-CH ₂ -O	
BA-06	NH ₂	S	CH	CH	CH(OH)	C	NMe	N	-	H	O-CH ₂ -O	
BA-07	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	F	CF ₃	H
BA-08	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	C	NMe	N	-	H	O-CH ₂ -O	
BA-09	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	N	N	CH	-	H	O-CH ₂ -O	
BA-11	NH ₂	S	N	N	CH ₂	C	CH	CH	CH	F	O-CH ₂ -O	
BA-10	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	N	N	CH	-	H	NO ₂	H
BA-12	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	N	N	CH	-	H	COCH ₃	H
BA-13	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	F	Br	H
BA-14	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	N	N	CH	-	H	SCH ₃	H
BA-15	NH ₂	S	C-OH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NH ₂	NO ₂	H
BA-16	NH ₂	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NH ₂	Cl	H
BA-18	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H
BA-19	NH ₂	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H
BA-20	NH ₂	O	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H
BA-21	NH ₂	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NHCONH ₂	Cl	H
BA-22	NH ₂	O	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NH ₂	Cl	H
BA-23	H	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NH ₂	Cl	H
BA-25	H	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NH ₂	Cl	H
BA-26	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NH ₂	Cl	H
BA-27	NH ₂	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NHCONH ₂	Cl	H
BA-28	H	S	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NHCONH ₂	Cl	H
BA-24	CH ₃	O	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NHCONH ₂	Cl	H
BA-29	NH ₂	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NHCONH-Et	Cl	H
BA-30	H	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NHCONH-Et	Cl	H
BA-32	NH ₂	O	CH	CH	CH ₂	C	CH	CH	CH	NH ₂	Cl	H
BA-33	H	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	N	CH	NHCONH-Et	Cl	H
BA-38	H	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	N	CH	OCH ₃	Cl	H
BA-39	H	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	C(OH)	CH	H	Cl	H
BA-40	H	S	CF	CH	CH ₂	C	CH	N	CH	NHCOO-Et	Cl	H

10

20

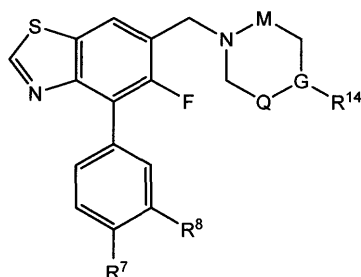
30

40

BA-51	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	CH	CH	NHCONH2	Cl	H
BA-53	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	N	CH	NHCONHEt	CN	H
BA-55	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	CH	CH	NMe2	Cl	H
BA-57	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	CH	CH	N-ピロリジン	Cl	H
BA-58	H	S	CH	CH	CH2	C	CH	CH	CH	NMe2	Cl	H
BA-59	H	S	CH	CH	CH2	C	CH	CH	CH	N-ピロリジン	Cl	H
BA-60	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	CH	CH	CN	Cl	H
BA-61	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	CH	CH	N-アゼチジン	Cl	H
BA-63	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	CH	CH	NH2	Cl	H
BA-64	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	CH	CH	NHCO-CH2-NMe2	Cl	H
BA-66	CH3	S	CH	CH	CH2	C	CH	CH	CH	NH2	Cl	H
BA-67	CH3	S	CH	CH	CH2	C	CH	CH	CH	NHCO-CH2-NMe2	Cl	H
BA-74	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	CH	CH	N-アゼチジン-(R)-2-カルボキサミド	Cl	H
BA-75	H	S	CF	CH	CH2	C	CH	CH	CH	N-アゼチジン-(S)-2-カルボキサミド	Cl	H

【 0 0 6 7 】

【表 2】



化合物番号	M	Q	L	G	R ¹⁴	R ⁸	R ⁷
BA-31	CH2	CH2	CH2	N	CONH2	Cl	H
BA-43	CH2	CH2	CH2	O	-	Cl	H
BA-44	CH2	CH2	CH2	N	COCH3	Cl	H
BA-45	CH2	CH2	CH2	CH	NH-CO2-Et	Cl	H
BA-46	CH2	CH2	CH2	CH	NCONH2	Cl	H
BA-47	CH2	CH2	CH2	CH	NH2	Cl	H
BA-48	CH2	CH2	CH2	N	H	Cl	H
BA-49	CH2	CH2	CH2	N	CO2Et	Cl	H
BA-50	CH2	CH2	CH2	N	CH3	Cl	H
BA-52	CH2	CH2	CH2	N	CO-NHEt	Cl	H
BA-54	CH2	-	CH2	CH	H	Cl	H
BA-71	CH2	CO	CH2	N	H	Cl	H
BA-72	CO	CH2	CH2	N	CONH-Et	Cl	H
BA-73	CO	CH2	CH2	N	H	Cl	H

【 0 0 6 8 】

上記の親の属 I 及びその垂属の範囲に入るすべての化合物は、PDE 4 阻害薬として有用である。審査の結果、先行文献により、現在除外されていない種及び属が本出願の発明者に対して特許可能ではないことも見出されるかもしれない。この場合には、出願人の特許請求の範囲中の種及び属の除外は、特許審査手続の人為的結果と見なされるべきであり、発明者の発明の概念又は発明の説明の反映によると見なされるべきではない。本発明は、組成物の観点においては、公共の所有にある化合物を除く式 I で表されるすべての活性化合物である。

【 0 0 6 9 】

一般に、式 I で表される化合物は、例えば、下記の一般反応工程式で説明される方法によって、又はその修正形態によって、容易に入手可能な出発物質、試薬及び従来の合成手順を用いて、調製することができる。これらの反応では、それ自体が公知であるが本明細

10

20

30

40

50

書に記載されていない変異体を使用することも可能である。

【0070】

上記の表1及び2は、本発明の実施態様の典型的な化合物を一覧表にしたものである。式Iの化合物を得る過程を以下に示す。式Iのその他の化合物は、類似の方法（その合成は本明細書中に例示される）において調製することができる。そのような方法を、以下の過程により説明する。更に、本明細書に記載される合成が、特定の立体化学を有する光学異性体の生成をもたらすことができるけれども、任意の立体異性体における式Iの化合物、及び、本明細書に記載されているもの以外の立体異性体における式Iの化合物の調製が、本発明の範囲として含まれるということは、本明細書中に示される過程に基づき当業者には明らかである。

【0071】

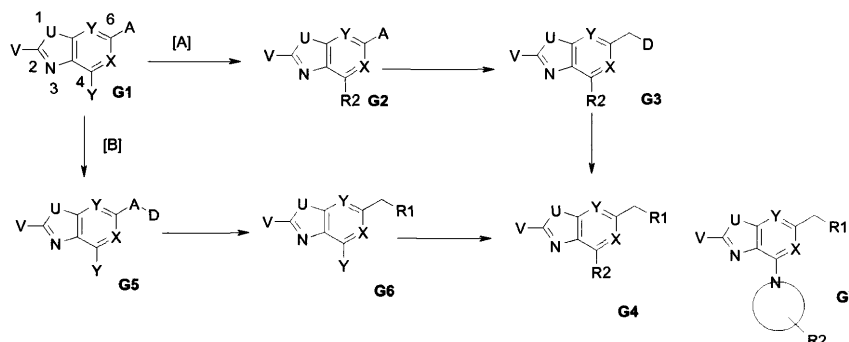
《合成法》

一般に、式Iで表される化合物は、ベンゾアゾール類の4位及び6位に置換基を逐次的に導入することにより製造することができる。C-C結合を形成するためのC4位への置換基導入は、有機金属カップリングプロトコル（例えば、鈴木、スチール反応）により、あるいは金属介助置換を用い、ハロゲン原子を環式又は複素環式NH化合物で置換してベンゾアゾールのC4位にC-N結合を形成することにより、達成することができる。この項で参照される原子位置番号のつけ方を、G1（反応工程式1）に示す。これらの反応は、C-2に様々な官能基を有するベンゾアゾール誘導体を用いて実施することができる。前記官能基としては、V=H、CH₃、保護された若しくは誘導体化されたアミン又はエーテルが挙げられ得る。ベンゾアゾールの2-アミノ基（V=NH₂）は、ジアゾ（-N⁺=N）基の媒介により変換して、V=H（例えば）を形成することができる。C-6位の置換基は、様々なアプローチにより導入することができる。採用されるこれらの化学反応は、C-6位に存在する炭素1個の官能基（CH₃、CHO、COOR'、及びCNなど）によって決まる。標準的な官能基相互変換を受け入れ易い様々な官能基、例えば、アルコール、ハロゲン化アルキルを生じ得るアルキル基、エステル、ニトリルを有するベンゾアゾール類は、標準的に取り扱うことができ、これらの官能基としては、アルデヒド、ニトリル及びエステルを挙げることができる。これらの官能基により、カーボネート又はハロゲン化アルキルに変換することができるアルコールの生成が可能となる。これらの官能基により、C-C形成化学反応によるアリール基、ヘテロアリール置換基の導入が可能となる。あるいは、ハロゲン化アルキル、OTs、及びOTfなどの求核置換により、C-N結合形成アプローチによる置換基の組み込みが可能となり、環式、非環式のアミンに由来する官能基を導入することが可能となる（G7）。この戦略により、非環式置換基、複素環式置換基又はヘテロアリール基に由来する置換基をベンゾアゾール核のC6位に組み込むことが可能となる。

【0072】

反応工程式A1

【化9】



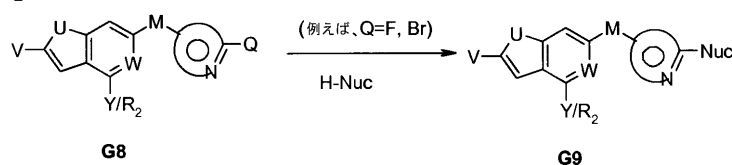
更に、C6又はC4への置換基の導入は、次のいずれかの順序で実施することができる。すなわち、C4置換基の形成に続いてC6置換基の形成（ルートA、G1→G2）又はその逆（ルートB、G1→G5）である。これらの置換基のいずれかは、更なる官能基を

持つことができ、これを更に、当該技術分野でよく知られている標準的な官能基変換化学反応により誘導体化することができる。これらのうちのいくつかには、適切なアミン、カルボン酸、アルコール又はフェノールの基からのアミド、スルホンアミド、尿素、イミダゾロン、オキサゾロン、及びカルバメートの形成が含まれる。更に、R 1 基がオルト - ハロ N - 複素環（例えば、2 - ハロピリジン又は2 - ハロピリミジン）を含有する場合は（G 8）、ハロ（又はピリジン - 2 - オンに由来する - O T f、O N f）基の求核置換を実施することができる。これらの求核試薬の例としては、アミン（第一級、第二級、第三級；非環式又は環式を含めて）又はN H - 含有ヘテロアリール（例えば、置換されたイミダゾール又はピラゾール）；又はアルコール / チオールが挙げられ、これにより更に、 - O、 - S又は - N 連結置換基の組み込みが可能となり、G 9を生じる。あるいは、適切に官能基化されたピリジンを、相当する2 - O T f又は2 - O N fに変換することができ、これを、次いで、類似の化学反応に関与させることができる。

【 0 0 7 3 】

反応工程式 A 2

【 化 1 0 】



R 1 基はまた、非環式中間体から組立られて（反応工程式 A 3）、複素環式環又は芳香族複素環を形成することができる。これらの化学反応の例としては、アシルヒドラジド（G 1 1）からオキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールなどの5員環ヘテロアリール（G 1 2）の形成；2 - ハロ - ケトンからチアゾールの形成、あるいは、C 4又はC 6置換基がオレフィン又はアセチル基である場合は、双極性環状付加反応（G 1 0 G 1 3）が挙げられる。あるいは、C 4位又はC 6位にジエノフィル又はジエンのいずれかを持つ適切に置換されたアルキルアリールエーテルを用いるディールス・アルダー又はヘテロディールス・アルダー化学反応を用いて、6員環ヘテロアリール又は複素環式環を形成することができる。

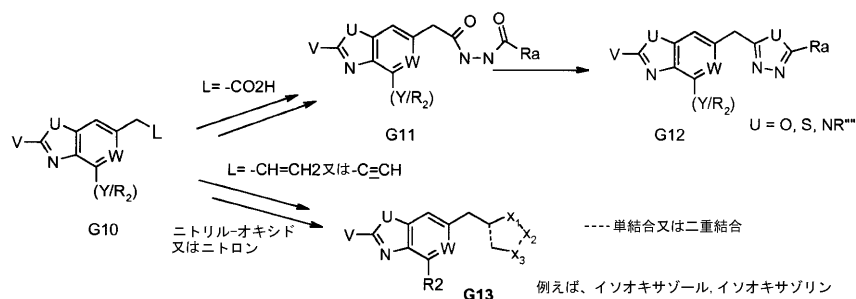
【 化 1 1 】



【 0 0 7 4 】

反応工程式 A 3

【 化 1 2 】



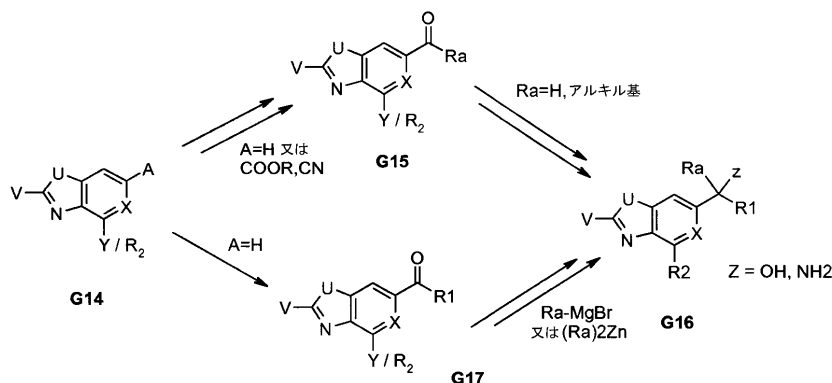
R a又はR bがヘテロ原子を持つ場合、C 6にあるアルデヒド、ケトン、ニトリル又はエステルを用いて、有機金属（グリニャール試薬又は有機亜鉛試薬）の付加により、ヘテロ原子含有置換基の形成が可能となる。あるいは、C 6がC - Hであるとき、フリーデル・クラフツアシル化により、ケトン（G 1 7）が得られ、これが、その後、第二級アルコール（還元による）、第三級アルコール（R M g X又はR 2 Z nを用いるアルキル基 / アリール基の付加による）、又は、イミン / オキシムの媒介により第二級若しくは第三級アミンへ変換される；あるいは、 - C H 2 - へ変換されて、リンカー位置に変形形態を与

る (G 1 6)。

【 0 0 7 5 】

反応工程式 A 4

【 化 1 3 】



10

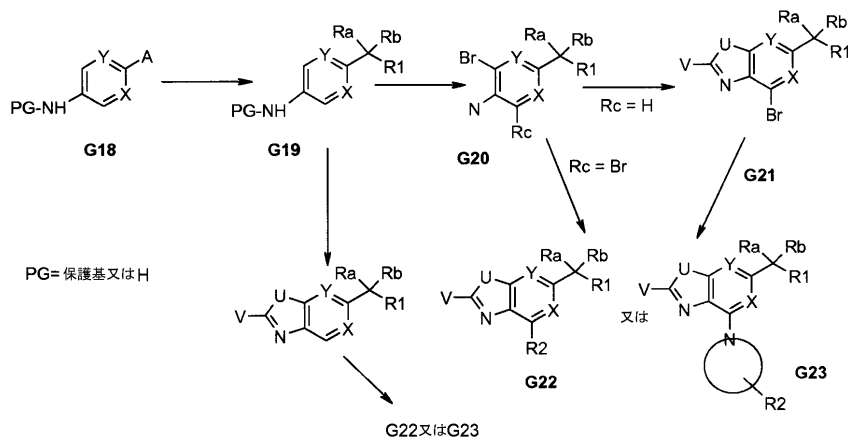
上記諸アプローチは、ベンゾアゾール核を修飾する (decorate) 諸手段を記載する。一方、1, 3 位が官能基化されたフェニル基又はヘテロアリアル基 (G 2 0 又は G 2 2) から始めることもできるかもしれない。そしてこれを、次いで、縮合 5 員環の構築により仕上げて、属 I に相当する類似体の合成の後の段階で、ベンゾアゾール核を組み立てるのである。このアプローチを反応工程式 A 5 に示す。この戦略の例はまた、後の項で、いくつかの非限定的特定の例においても与えられる。

20

【 0 0 7 6 】

反応工程式 A 5

【 化 1 4 】



30

R 1 に存在する多様な選択の置換基は、当該技術分野でよく知られている標準的な官能基変換により形成することができる。これらのうちのいくつかとしては、アルコキシピアリアル基関係並びに適切なアミン、カルボン酸、アルコール又はフェノールの基からのアミド、スルホンアミド、尿素、イミダゾロン、オキサゾロン、カルバメートの形成が挙げられる。R 1 基が、例えば、オルト - ハロピリジン又はピリジンを含有するときは、ハロ (又はピリドンに由来する - O T f , O N f) 基の求核置換を実施することができる。求核試薬の例としては、アミン (第一級、第二級、第三級 ; 非環式又は環式を含めて)、アルコール又は H N - 含有複素環式群 (例えば、置換されたイミダゾール又はピラゾール) が挙げられる。これらの置換反応は、アルカリ又は第三級アミン塩基を用いて実施することができるか ; あるいは、P d 又は A l 試薬などの有機金属試薬の使用により媒介することができる。

40

【 0 0 7 7 】

反応工程式 1 は、実施例 1 の合成の概要を提供する。

【 0 0 7 8 】

《 合成法 》

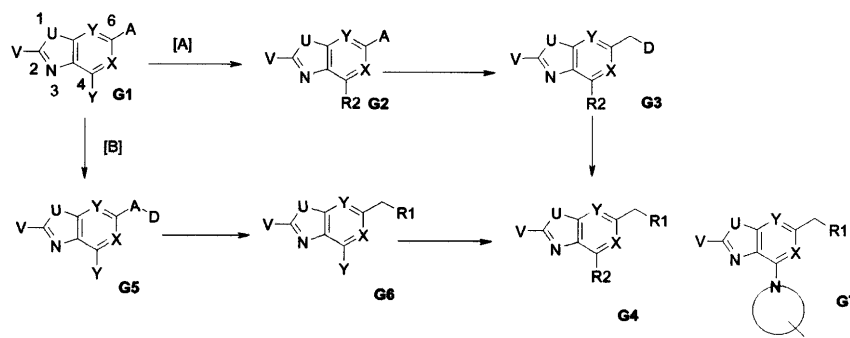
50

一般に、式 I で表される化合物は、ベンゾアゾール類の 4 位及び 6 位に置換基を逐次的に導入することにより製造することができる。C - C 結合を形成するための C 4 位への置換基導入は、有機金属カップリングプロトコル（例えば、鈴木、スチール反応）により、あるいは金属助置換を用い、ハロゲン原子を環式又は複素環式 NH 化合物で置換してベンゾアゾールの C 4 位に C - N 結合を形成することにより、達成することができる。この項で参照される原子位置番号のつけ方を、G 1（反応工程式 1）に示す。これらの反応は、C - 2 に様々な官能基を有するベンゾアゾール誘導体を用いて実施することができる。前記官能基としては、V = H、CH₃、保護された若しくは誘導体化されたアミン又はエーテルが挙げられ得る。ベンゾアゾールの 2 - アミノ基（V = NH₂）は、ジアゾ（- N⁺ = N）基の媒介により変換して、V = H（例えば）を形成することができる。C - 6 位の置換基は、様々なアプローチにより導入することができる。採用されるこれらの化学反応は、C - 6 位に存在する炭素 1 個の官能基（CH₃、CHO、COOR'、及び CN など）によって決まる。標準的な官能基相互変換を受け入れ易い様々な官能基、例えば、アルコール、ハロゲン化アルキルを生じ得るアルキル基、エステル、ニトリルを有するベンゾアゾール類は、標準的に取り扱うことができ、これらの官能基としては、アルデヒド、ニトリル及びエステルを挙げることができる。これらの官能基により、カーボネート又はハロゲン化アルキルに変換することができるアルコールの生成が可能となる。これらの官能基により、C - C 形成化学反応によるアリール基、ヘテロアリール置換基の導入が可能となる。あるいは、ハロゲン化アルキル、OTs、及び OTf などの求核置換により、C - N 結合形成アプローチによる置換基の組み込みが可能となり、環式、非環式のアミンに由来する官能基を導入することが可能となる（G 7）。この戦略により、非環式置換基、複素環式置換基又はヘテロアリール基に由来する置換基をベンゾアゾール核の C 6 位に組み込むことが可能となる。

【 0 0 7 9 】

反応工程式 A 1

【 化 1 5 】

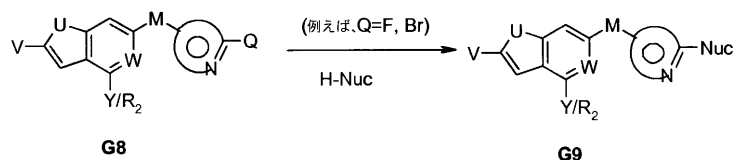


更に、C 6 又は C 4 への置換基の導入は、次のいずれかの順序で実施することができる。すなわち、C 4 置換基の形成に続いて C 6 置換基の形成（ルート A、G 1 → G 2）又はその逆（ルート B、G 1 → G 5）である。これらの置換基のいずれかは、更なる官能基を持つことができ、これを更に、当該技術分野でよく知られている標準的な官能基変換化学反応により誘導体化することができる。これらのうちのいくつかには、適切なアミン、カルボン酸、アルコール又はフェノールの基からのアミド、スルホンアミド、尿素、イミダゾロン、オキサゾロン、及びカルバメートの形成が含まれる。更に、R 1 基がオルト - ハロ N - 複素環（例えば、2 - ハロピリジン又は 2 - ハロピリミジン）を含有する場合は（G 8）、ハロ（又はピリジン - 2 - オンに由来する - OTf、ONf）基の求核置換を実施することができる。これらの求核試薬の例としては、アミン（第一級、第二級、第三級；非環式又は環式を含めて）又は NH - 含有ヘテロアリール（例えば、置換されたイミダゾール又はピラゾール）；又はアルコール / チオールが挙げられ、これにより更に、- O、- S 又は - N 連結置換基の組み込みが可能となり、G 9 を生じる。あるいは、適切に官能基化されたピリジンを、相当する 2 - OTf 又は 2 - ONf に変換することができ、これを、次いで、類似の化学反応に関与させることができる。

【 0 0 8 0 】

反応工程式 A 2

【 化 1 6 】



R 1 基はまた、非環式中間体から組立られて（反応工程式 A 3）、複素環式環又は芳香族複素環を形成することができる。これらの化学反応の例としては、アシルヒドラジド（G 1 1）からオキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールなどの 5 員環ヘテロアリアル（G 1 2）の形成；2 - ハロ - ケトンからチアゾールの形成、あるいは、C 4 又は C 6 置換基がオレフィン又はアセチル基である場合は、双極性環状付加反応（G 1 0 G 1 3）が挙げられる。あるいは、C 4 位又は C 6 位にジエノフィル又はジエンのいずれかを持つ適切に置換されたアルキルアリアルエーテルを用いるディールス・アルダー又はヘテロディールス・アルダー化学反応を用いて、6 員環ヘテロアリアル又は複素環式環を形成することができる。

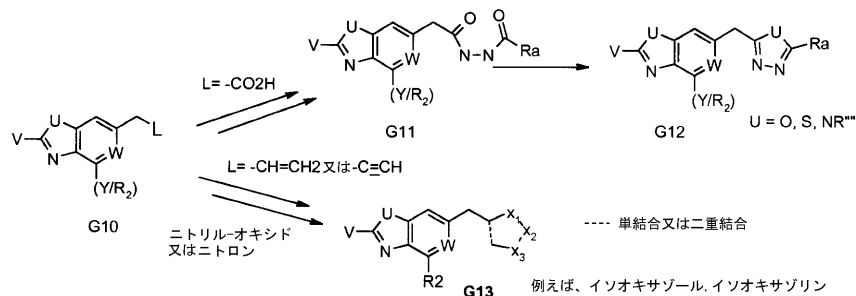
【 化 1 7 】



【 0 0 8 1 】

反応工程式 A 3

【 化 1 8 】



R a 又は R b がヘテロ原子を持つ場合、C 6 にあるアルデヒド、ケトン、ニトリル又はエステルを用いて、有機金属（グリニャール試薬又は有機亜鉛試薬）の付加により、ヘテロ原子含有置換基の形成が可能となる。あるいは、C 6 が C - H であるとき、フリーデル・クラフツアシル化により、ケトン（G 1 7）が得られ、これが、その後、第二級アルコール（還元による）、第三級アルコール（R M g X 又は R 2 Z n を用いるアルキル基 / アリアル基の付加による）、又は、イミン / オキシムの媒介により第二級若しくは第三級アミンへ変換される；あるいは、- C H 2 - へ変換されて、リンカー位置に変形形態を与える（G 1 6）。

【 0 0 8 2 】

反応工程式 A 4

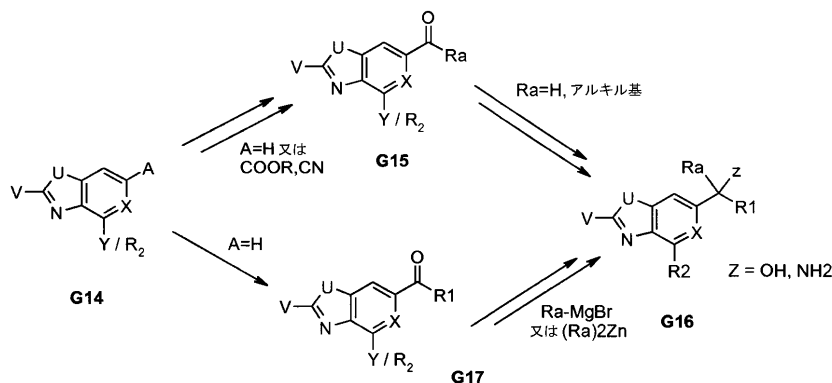
10

20

30

40

【化 19】



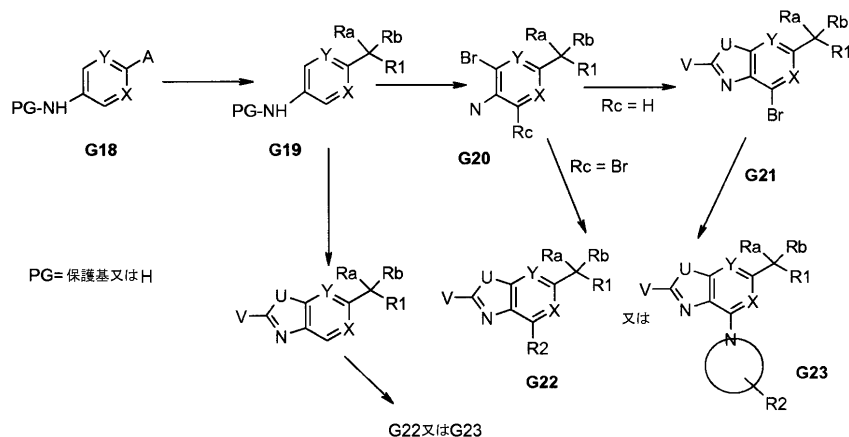
10

上記諸アプローチは、ベンゾアゾール核を修飾する (decorate) 諸手段を記載する。一方、1, 3 位が官能基化されたフェニル基又はヘテロアリール基 (G 20 又は G 22) から始めることもできるかもしれない。そしてこれを、次いで、縮合 5 員環の構築により仕上げて、属 I に相当する類似体の合成の後の段階で、ベンゾアゾール核を組み立てるのである。このアプローチを反応工程式 A 5 に示す。この戦略の例はまた、後の項で、いくつかの非限定的特定の例においても与えられる。

【 0 0 8 3 】

反応工程式 A 5

【化 20】



20

30

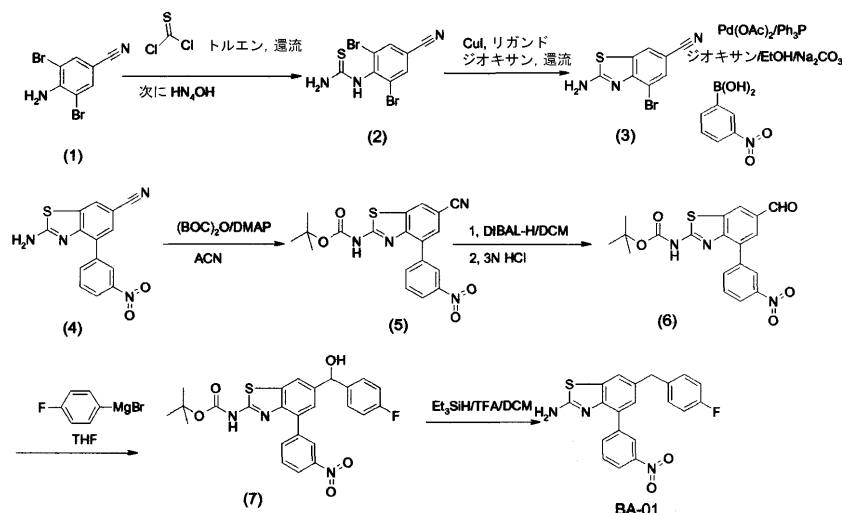
R 1 に存在する多様な選択の置換基は、当該技術分野でよく知られている標準的な官能基変換により形成することができる。これらのうちのいくつかとしては、アルコキシピアリール基関係並びに適切なアミン、カルボン酸、アルコール又はフェノールの基からのアミド、スルホンアミド、尿素、イミダゾロン、オキサゾロン、カルバメートの形成が挙げられる。R 1 基が、例えば、オルト - ハロピリジン又はピリミジンを含むときは、ハロ (又はピリドンに由来する - O T f, O N f) 基の求核置換を実施することができる。求核試薬の例としては、アミン (第一級、第二級、第三級; 非環式又は環式を含めて)、アルコール又は H N - 含有複素環式群 (例えば、置換されたイミダゾール又はピラゾール) が挙げられる。これらの置換反応は、アルカリ又は第三級アミン塩基を用いて実施することができるか; あるいは、P d 又は A l 試薬などの有機金属試薬の使用により媒介することができる。

40

【 0 0 8 4 】

反応工程式 I は、実施例 1 の合成の概要を提供する。

【化 2 1】



10

【0085】

BA-01

【0086】

(2, 6 - ジブromo - 4 - シアノ - フェニル) - チオ尿素 (2)。トルエン (80 mL) 中の 4 - アミノ - 3, 5 - ジブromoベンゾニトリル (11 g, 4 mmol) の懸濁液に、チオホスゲン (5.06 g, 44 mmol, 1.1 当量) を添加した。反応混合物を還流下で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、揮発性物質を真空下に除去し、残基をジオキサン (80 mL) に懸濁し、室温で攪拌しながらアンモニウム (27 w/w%, 9.85 g) で処理した。30 分後、ジオキサンを真空下に除去した。得られた固体をエーテル (50 mL)、水 (50 mL) 及びエーテル (50 mL) で洗浄し、真空下に乾燥させて 9.6 g (収率 70%) の標題化合物 (2) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ - (400 MHz, CDCl_3)

20

【0087】

2 - アミノ - 4 - ブromo - ベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル (3)。ジオキサン (20 mL) 中の (2) 化合物 (1.3 g, 3.66 mmol)、CuI (70 mg, 0.366 mmol, 0.1 当量)、1, 10 - フェナントリン (70 mg, 0.366 mmol)、及び Cs_2CO_3 (1.8 g, 5.5 mmol, 1.5 当量) の反応混合物を、Ar 下の還流下で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水 (100 mL) を添加し、固体を濾過し、水 (100 mL \times 3)、それに続いてエーテル (50 mL \times 3) で洗浄した。固体を室温にて一晩真空下に乾燥させて、1 g (定量的収率) の目的生成物 (3) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ - (400 MHz, CDCl_3)

30

【0088】

2 - アミノ - 4 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル (4)。ジオキサン (30 mL)、エタノール (9 mL) 及び (水性) 1N Na_2CO_3 (9 mL, 3 当量) 中の化合物 (3) (750 mg, 3 mmol)、3 - ニトロフェニル - ボロン酸 (752 mg, 4.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (470 mg, 1.8 mmol, 0.6 当量)、 Pd(OAc)_2 (130 mg, 0.6 mmol, 0.2 当量) の、混合物をアルゴン下の還流下で一晩攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 \times 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を濾過漏斗に通した。溶媒の蒸発により残渣が得られ、それをジクロロメタン (3 \times 20 mL) で処理して目的生成物 (4) 530 mg を得た (収率 45%)。 $^1\text{H-NMR}$ - (400 MHz, DMSO-d_6)。MS (ESI+) : 301.7 (M+1)。LC-MS : 90%。

40

【0089】

[6 - シアノ - 4 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5)。MeCN (10 mL) 中の化合物 (4) (2

50

30 mg, 0.77 mmol)、(Boc)₂O (220 mg, 1 mmol, 1.3 当量) 及び DMAP (15 mg, 0.08 mmol, 0.1 当量) の反応混合物を室温にて 48 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、300 mg (収率 98%) の目的生成物 (5) を黄色固体として得た。

【0090】

[6-ホルミル-4-(3-ニトロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (6)。ジクロロメタン (8 mL) 中の化合物 (5) (150 mg, 0.38 mmol) の溶液に、DIBAL-H (1 mL, ヘキサン中 1 N) を -60 のシリンジで添加した。添加が完了した後、反応混合物を、2 時間にわたって放置して室温まで温めた。次に、1 mL の 3 N HCl 水溶液を添加し、混合物を室温にて 20 分間攪拌した後更なる 1 mL の 3 N HCl 水溶液を添加した。得られる混合物を 30 分間攪拌した後、ジクロロメタン (20 mL)、それに続いて水 (20 mL) を添加した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させることにより、120 mg (収率 79%) の粗生成物 (6) を得た。このようにして得た生成物は、更なる精製を行わずに次の段階に送った。

【0091】

[6-[4-フルオロフェニル]-ヒドロキシメチル]-4-(3-ニトロフェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (7)。THF (4 mL) 中のアルデヒド (6) (120 mg, 0.3 mmol) の溶液に、4-フルオロフェニル臭化マグネシウム (1 mL, THF 中 1 N) を -78 のシリンジで滴下させた。この混合物を放置して室温まで温め、TLC 分析により反応をモニターした。出発アルデヒドが消費された後、飽和 NH₄Cl (水溶液) に続いて 3 N HCl 水溶液を添加することにより反応物をクエンチして、混合物を pH = 3 にした。混合物を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒の除去により残渣を得、その残渣をヘキサン/ジクロロメタン (1:2)、それに続いてジクロロメタンを溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して 65 mg (収率 44%) の生成物 (7) を得た。

【0092】

6-(4-フルオロベンジル)-4-(3-ニトロフェニル)-ベンゾチアゾール-2-イルアミン。BA-01。化合物 (7) (32.5 mg, 0.066 mmol) の溶液を Et₃SiH (500 µL, 3 mmol, 47 当量) で処理した。この混合物を室温にて出発物質 XM-17 が消費されるまで 130 分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出し、乾燥させた。蒸発により残渣が得られ、これをジクロロメタン/ヘキサン (1:1、2:1、3:1、4:1、各々 20 mL)、それに続いてジクロロメタンを溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、不純物を含む 21 mg の生成物を得た。このようにして得た生成物をヘキサンでトリチュレートして 7.6 mg の目的生成物、BA-01 を得た。¹H NMR、LCMS: 99%。

【0093】

同様の方式で、以下のスキームにより実施例に適用される合成の概要を提供する。

【0094】

BA-02

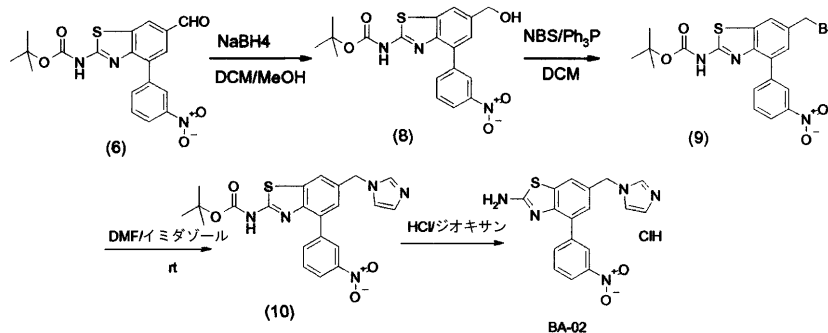
10

20

30

40

【化 2 2】



10

【 0 0 9 5】

〔6-ヒドロキシメチル-4-(3-ニトロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル(8)。DCM(20ml)及びMeOH(10ml)の混合物中のアルデヒド(6)(2g, 4.3mmol, 1当量)の溶液に、NaBH₄(760mg, 20mmol, 5当量)を0℃にて少量ずつ添加した。この混合物を0℃から室温まで出発物質が消費されるまで攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液(200ml)に添加し、EtOAc(20ml×3)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して残渣を得、その残渣を、DCM、それに続いてDCM/MeOHを溶出剤として100:1の比で用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、500mgのアルコール(8)を収率29%で得た。

20

【 0 0 9 6】

〔6-ブロモメチル-4-(3-ニトロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(9)。DCM(12ml)中の(8)(500mg, 1.25mmol, 1当量)の溶液に、Ph₃P(340mg, 1.25mmol, 1当量)を添加した。この混合物を室温で20分間攪拌した後、NBS(230mg, 1.25mmol, 1当量)を一度に添加した。(8)が消費されるまで混合物を室温で攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣をヘキサン/DCM(1:1、次いで1:1.5)を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、126mgの所望の臭化物(9)を収率22%で得た。

30

【 0 0 9 7】

〔6-イミダゾール-1-イルメチル-4-(3-ニトロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル(10)。DMF(5mL)中の(9)(46mg, 0.13mmol)を含有する20mLバイアルに、イミダゾール(200mg, 過剰)を0℃にて添加した。反応混合物を放置して室温まで温め、室温にて16時間攪拌した。この混合物を30mLの水に注ぎ、それを酢酸エチルで抽出し(3×20mL)、水(2×20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残渣を酢酸エチル/ヘキサンを溶出剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、28mgの生成物(10)を収率60%で得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

40

【 0 0 9 8】

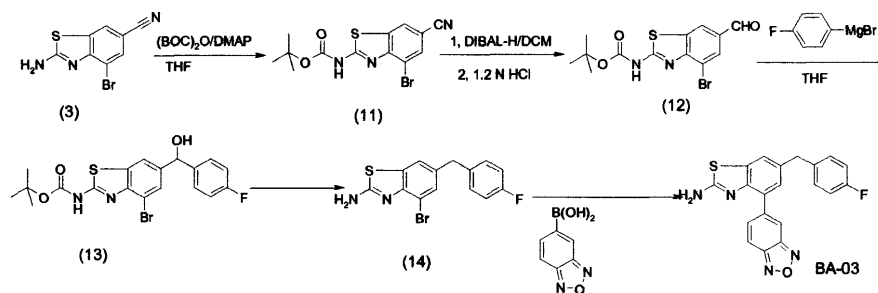
6-イミダゾール-1-イルメチル-4-(3-ニトロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イルアミンHCl塩。BA-02。(10)(28mg, 0.07mmol)を含有する20mLバイアルに、HCl(ジオキサン中4N, 1mL)を室温にて添加した。この混合物を室温にて16時間攪拌させた。ジエチルエーテル(20mL)を添加し、形成される固体を濾去し、ジエチルエーテル(20mL)で洗浄し、乾燥させて収量23mg(70%)の標題生成物BA-02を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)

【 0 0 9 9】

BA-03

50

【化 2 3】



【 0 1 0 0 】

(4 - ブロモ - 6 - シアノ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (11)。THF (260 mL) 中の化合物 (3) (25 g, 100 mmol)、(BOC)₂O (26.8 g, 123 mmol, 1.23 当量) 及び DMAP (352 mg, 2.9 mmol, 0.03 当量) の反応混合物を室温にて一晩攪拌した。5 g の追加の (BOC)₂O 及び 350 mg の DMAP を添加し、得られる混合物を 48 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を Hex / DCM (2 : 1、次いで 1 : 1) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィー (300 g, レギュラー) によって精製して生成物 (24 g) を得、それを更にヘキサンでトリチュレートして目的生成物 (11) (20 g, 収率 56%) を淡黄色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

【 0 1 0 1 】

(4 - ブロモ - 6 - ホルミル - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (12)。ジクロロメタン (200 mL) 中の化合物 (11) (10 g, 28 mmol) の溶液に、温度を約 0℃ に保持しながら添加漏斗を用いて DIBAL-H (84 mL, ヘキサン中 1 N, 3 当量) を滴下した。添加が完了した後、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を攪拌しながら 1.2 N HCl (200 mL) に注入した。黄色沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄した (3.65 g の脱 BOC 生成物を得た)。母液を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去により、粗目的生成物 (12) を得た (4.5 g, 収率 45%)。このようにして得た化合物は更なる精製を行わずに次の段階で使用した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) MS (ESI⁺) : 301.7 (M + 1)

【 0 1 0 2 】

{ 4 - ブロモ - 6 - [(4 - フルオロ - フェニル) - ヒドロキシ - メチル] - ベンゾチアゾール - 2 - イル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (13)。無水 THF (200 mL) 中のアルデヒド (12) (4.5 g, 10 mmol) の溶液に、THF (30 mL, 1 N) 中の - 50℃ の 4 - フルオロフェニル臭化マグネシウムの溶液を滴下した。添加が完了した後、得られる混合物を一晩放置して室温まで温めた。次に、飽和 NH₄Cl 水溶液を添加した。この混合物を EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去により残渣を得、その残渣を DCM / ヘキサン (1 : 2 ~ 3 : 1) を用い、それに続いて DCM を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィー (100 g, レギュラー) によって精製して回収した出発アルデヒド (12) (1.7 g) 及び目的生成物 (13) (0.82 g, 収率 25%) を得た。

【 0 1 0 3 】

4 - ブロモ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン (14)。TFA (3 mL) 中の化合物 (13) (205 mg, 0.45 mmol) の溶液に、Et₃SiH (1 mL, 6.25 mmol, 14 当量) を一度に添加した。この混合物を室温にて一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を DCM / ヘキサン (1 : 5) でトリチュレートした。乾燥後、目的生成物 (14) を淡黄色固体として得た (145 mg, 収率 96%)。

【0104】

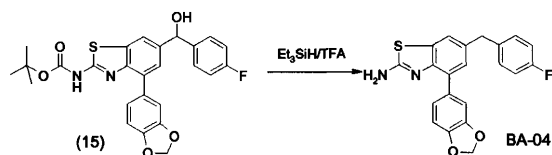
4 - ベンゾール [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル - 6 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン。BA - 03。ジオキサン (4 mL) 及び (水性) 1 N Na_2CO_3 (1 mL , 3 当量) 中の化合物 (14) (118 mg , 0.35 mmol)、ボロン酸 (86 mg , 0.52 mmol , 1.5 当量)、トリフェニルホスフィン (70 mg , 0.26 mmol , 0.6 当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg , 0.09 mmol , 0.2 当量) の混合物を、Ar 下の還流下で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣をDCM / ヘキサン (1 : 1) を用い、それに続いてDCMを溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して生成物 (20 mg) を得、その生成物を更にDCM / ヘキサン (1 : 1) でトリチュレートして目的生成物BA - 03を得た (13.5 mg , 収率10%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 301.7 ($\text{M} + 1$) LC-MS : 96.8% .

10

【0105】

BA - 04 ,

【化24】



20

【0106】

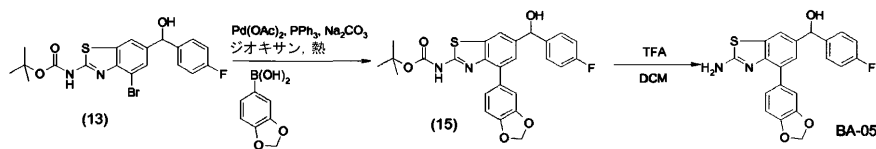
4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 6 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン。BA - 04。TFA (2 mL) 中の化合物 (15) (100 mg , 0.2 mmol) の混合物に、シリンジによって Et_3SiH (0.5 mL , 1.5 当量) を一度に添加した。この混合物を室温にて一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をヘキサンで洗浄し、次いで、ジクロロメタンを用い、それに続いてジクロロメタン / メタノール (200 : 1) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して目的生成物を得、その生成物をヘキサン / ジクロロメタン (10 : 1) でトリチュレートして目的生成物BA - 04を得た (31 mg , 収率41%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: ($\text{M} + 1$) LC-MS : 99% .

30

【0107】

BA - 05 ,

【化25】



【0108】

[4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 6 - [(4 - フルオロ - フェニル) - ヒドロキシ - エチル] - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル。 (15)。ジオキサン (9 mL) 及び (水性) 1 N Na_2CO_3 (3 mL , 3 当量) 中の化合物 (13) (316 mg , 0.7 mmol)、ボロン酸 (175 mg , 1.05 mmol , 1.5 当量)、トリフェニルホスフィン (120 mg , 0.42 mmol , 0.6 当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg , 0.14 mmol , 0.2 当量) の混合物を、Ar 下の還流下で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣をヘキサン / ジクロロメタン (2 : 1 ~ 1 : 5) を用い、それに続いてDCMを溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して生成物 (15) を得た (236 mg , 収率68%)。

40

【0109】

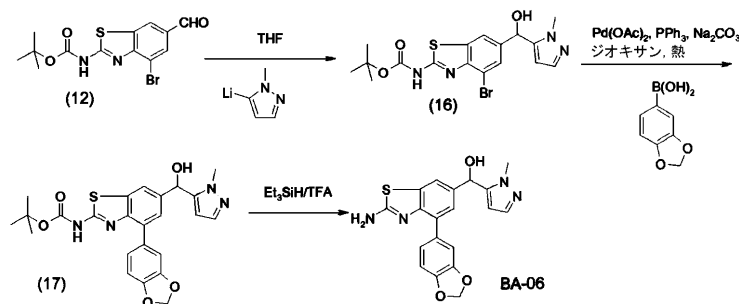
50

(2-アミノ-4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-ベンゾチアゾール-6-イル)-(4-フルオロ-フェニル)-メタノール。BA-05。ジクロロメタン(1 ml)中の化合物(15)(70 mg, 0.14 mmol)をTFA(0.6 ml)に添加した。この混合物を室温にて一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタンを用い、それに続いてジクロロメタン/メタノール(100:1)を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して目的生成物BA-05(18.5 mg, 収率34%)を灰色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) MS(E⁺SI): (M+1) LC-MS: 95%.

【0110】

BA-06

【化26】



【0111】

{4-ブromo-6-[ヒドロキシ-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-メチル]-ベンゾチアゾール-2-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(16)。THF(20 ml)中の1-メチルピラゾール(1.13 g, 13.8 mmol)の-78の溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5 N, 4 ml)をシリンジによって滴下した。得られる混合物を、-78から室温にて1.5時間にわたって攪拌した。この溶液は更なる使用のために冷蔵庫で保存した。THF(10 ml)中のアルデヒド(12)(357 mg, 1 mmol)の溶液に、上で調製したリチウム試薬(8 ml, 3.2 mmol, 1.6当量)を攪拌しながら-58にてシリンジで滴下した。添加が完了した後、混合物を2時間にわたり放置して室温まで温めた。混合物をNH₄Cl水溶液に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒の除去により残渣を得、その残渣を、DCM/MeOH(100:1)を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して目的生成物(16)を得た(416 mg, 収率95%)。

【0112】

{4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6-[ヒドロキシ-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-メチル]-ベンゾチアゾール-2-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(17)。1N Na₂CO₃(2 ml)及びジオキサン(6 ml)中の(16)(206 mg, 0.47 mmol)、ボロン酸(120 mg, 0.705 mmol, 1.5当量)、Pd(OAc)₂(21 mg, 0.098 mmol, 0.2当量)、PPh₃(75 mg, 0.282 mmol, 0.6当量)の混合物を100(油浴)にてAr下で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、揮発性物質を除去し、残渣を酢酸エチルと水とに分液した。EA層を分離し、MgSO₄のプラグを通して濾過した。溶媒を除去して粗生成物(17)を得た(260 mg, 収率115%)。更なる精製は行わなかった。

【0113】

(2-アミノ-4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-ベンゾチアゾール-6-イル)-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-メタノール。BA-06。TFA(1 ml)中の化合物(17)(260 mg, 0.47 mmol)の溶液に、Et₃SiH(1 ml, 6 mmol, 30当量)をシリンジによって一度に添加した。この混合物を室温にて一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をヘキサンで洗浄し、

10

20

30

40

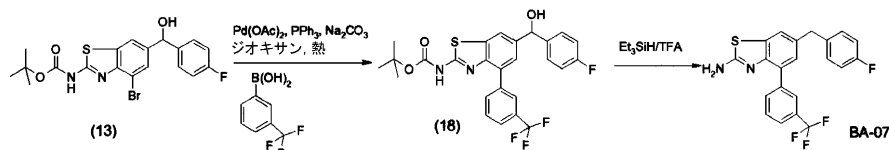
50

次いでジクロロメタン/メタノール(100:1)を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して目的生成物BA-06を得た(43mg, 収率25%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); MS(ESI⁺): (M+1), LC-MS: 97%.

【0114】

BA-07

【化27】



10

【0115】

[6-[(4-フルオロ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(18)。ジオキサン(6mL)、及び(水性)1N Na₂CO₃(2mL, 3当量)中の化合物(13)(170mg, 0.375mmol)、ボロン酸(110mg, 0.563mmol, 1.5当量)、トリフェニルホスフィン(60mg, 0.225mmol, 0.6当量)、Pd(OAc)₂(20mg, 0.075mmol, 0.2当量)の混合物を、Ar下の還流で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣をジクロロメタン/メタノールを100:1の比で溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して生成物(18)を得た(136mg, 収率70%)。

20

【0116】

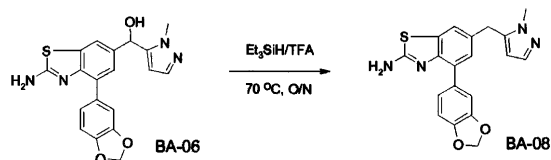
6-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イルアミン。BA-07。TFA(0.5mL)中の化合物(18)(91mg, 0.17mmol)の溶液に、Et₃SiH(0.5mL)を添加した。この混合物を室温にて一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をヘキサンでトリチュレートした。固形物を濾過し、ヘキサンで洗浄した。乾燥後、60mgの目的生成物が得られた。このようにして得た生成物を、ジクロロメタン/メタノール(100:1)を溶出剤として用いるシリカゲルのプラグに通して目的生成物BA-07を得た(50mg, 収率73%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); MS(ESI⁺): (M+1), LC-MS: 100%.

30

【0117】

BA-08

【化28】

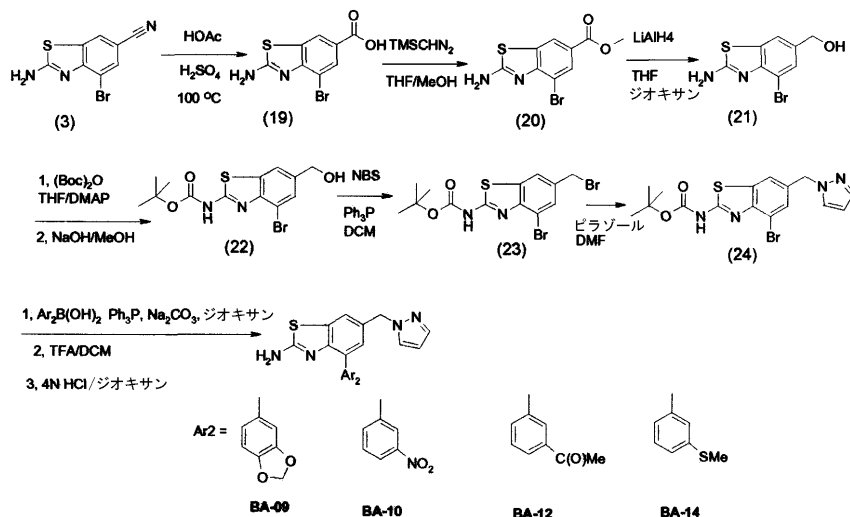


40

【0118】

4-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-6-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-ベンゾチアゾール-2-イルアミン。BA-08。化合物BA-06(20mg, 0.05mmol)を、TFA(mL)及びEt₃SiH(1mL)の混合物を用いて70℃にて一晩攪拌しながら処理した。室温まで冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣をジクロロメタン/メタノールを100:1の比で溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して目的生成物BA-08を得た(15mg, 収率76%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); MS(ESI⁺): (M+1) LC-MS: 93%.

【化 29】



10

【0119】

BA-09,

【0120】

BA-10,

【0121】

BA-12,

【0122】

BA-14,

【0123】

合成 2 - アミノ - 4 - ブロモ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸。(19)

酢酸 (5 ml) 中の化合物 (3) (2.54 g, 10 mmol) の懸濁液に、硫酸 (5 ml) 及び水 (5 ml) を添加した。得られる混合物を 100 にて一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を 500 ml までの水に添加した。沈殿物を濾過により回収し、洗液が中性 (pH = 7) になるまで水で洗浄した。空气中で乾燥させた後、1.93 g (収率 71%) の目的生成物 (19) をオフホワイト色固体として得た。

30

【0124】

2 - アミノ - 4 - ブロモ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル。(24)

化合物 (19) (1.48 g, 5.4 mmol) を、テトラヒドロフラン (THF, 160 ml) 及びメタノール (MeOH, 40 ml) の混合物に懸濁した。この混合物に、 TMSCHN_2 (エーテル中 2 M) をシリンジで滴下した。添加が完了した後、混合物を室温にて 1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して粗生成物 (24) を得た (1.6 g, 収率 100%)。このようにして得た生成物は、更なる精製を行わずに次の段階に送った。

40

【0125】

(2 - アミノ - 4 - ブロモ - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - メタノール。(21)

THF (120 ml) 中の (20) (1.6 g, 5.4 mmol) の懸濁液に水素化リチウムアルミニウム (0.93 g, 24.5 mmol, 4.5 当量) を添加した。この混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、 H_2O (0.93 ml)、 NaOH (0.93 ml, 12.5%) 及び H_2O (0.93 ml \times 3) を連続して添加した。この混合物を 10 分間攪拌した後、不溶性物質を濾過し、テトラヒドロフラン (20 ml \times 3) で洗浄した。有機層を蒸発させて粗生成物 (21) を得 (2.24 g, 収率 100%)、それを更なる精製を行わずに次の段階に送った。

【0126】

(4 - ブロモ - 6 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸

50

tert - ブチルエステル。(22)。THF (50 ml) 中の(21) (2.2 g, 8.5 mmol) の溶液に、(Boc)₂O (5.7 g, 25.5 mmol, 3 当量) を添加した。この混合物を室温にて一晩攪拌した。次に、1 N NaOH 溶液 (50 ml) 及びメタノール (20 ml) を添加した。この混合物を室温にて一晩攪拌した。揮発性物質を除去し、1 N HCl の添加により水層を中性化して pH = 7 とした。沈殿物を濾過し、水で洗浄した。空气中で乾燥させ、0.394 g の目的生成物 (22) を得た (収率 13%)。この化合物は、その対応するアルデヒドを DCM / MeOH 中の NaBH₄ で還元することによっても調製した。1.2 g の規模の反応で 1.2 g の (22) を得た。

【0127】

(4 - ブロモ - 6 - ブロモメチル - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル。(23)。ジクロロメタン (DCM, 10 ml) 中の(22) (394 mg, 1.1 mmol, 1 当量) の懸濁液に、トリフェニルホスフィン (390 mg, 1.1 mmol, 1 当量) を添加し、それに続いて NBS (200 mg, 1.1 mmol, 1.0 当量) を一度に添加した。この混合物を 0 °C にて 2 時間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣を DCM / メタノール (200 : 1) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して 200 mg の目的生成物 (23) (収率 43%) を、100 mg の回収した出発物質 (22) (25%) とともに得た。上記の同じ条件下の 1.2 の規模の反応では、936 mg の目的生成物 (23) を収率 67% で単離した。MCLS 1277 - 159 - 1)。

【0128】

(4 - ブロモ - 6 - ピラゾール - 1 - イルメチル - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (24)。DMF (8 ml) 中の(23) (1.5 g, 3.6 mmol, 1 当量) の溶液に、ピラゾール (1.5 g, 21 mmol, 6 当量) を添加した。得られる混合物を室温にて SM が消費されるまで攪拌した。混合物を水に注ぎ、沈殿物を濾過し、水で洗浄した。生成物を N₂ 流下で一晩乾燥させ、その固体を、DCM を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、925 mg の生成物 (24) を収率 63% で得た。

【0129】

一般的手順 A : (24) とボロン酸との鈴木カップリング : 実施例 BA - 09、BA - 10、BA - 12 及び BA - 14。

ジオキサン (6 X mL) 及び (水性) 1 N Na₂CO₃ (X mL, 3 当量) 中の化合物 (24) (1 当量)、ボロン酸 (1.5 当量)、トリフェニルホスフィン (0.6 当量)、Pd(OAc)₂ (0.2 当量) の混合物を Ar 下で 80 °C にて一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を濾過漏斗に通した。溶媒の蒸発により残渣を得、その残渣を、DCM / MeOH (100 : 1) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して所望のカップリング生成物を得た。Boc 基の除去は、鈴木カップリング生成物を TFA / DCM (1 : 1) で処理することにより達成した。揮発性物質を除去し、残渣をエーテル中 2 N HCl で処理して標的化合物である、実施例 003、011、012 及び 014 を HCl 塩として得た。

【0130】

BA - 09。4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 6 - ピラゾール - 1 - イルメチル - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン。70 mg の (24) で出発し、34.7 mg の BA - 09 を得た。LC - MS : 97.6%。

【0131】

BA - 10。4 - (3 - ニトロ - フェニル) - 6 - ピラゾール - 1 - イルメチル - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン。90 mg の (24) で出発し、35 mg の BA - 10 を得た。LC - MS : 93%。

【0132】

BA - 12。1 - [3 - (2 - アミノ - 6 - ピラゾール - 1 - イルメチル - ベンゾチアゾール - 4 - イル) - フェニル] - エタノン。120 mg の (24) で出発し、93.7

10

20

30

40

50

mg の BA - 12 を得た。LC - MS : 94 % .

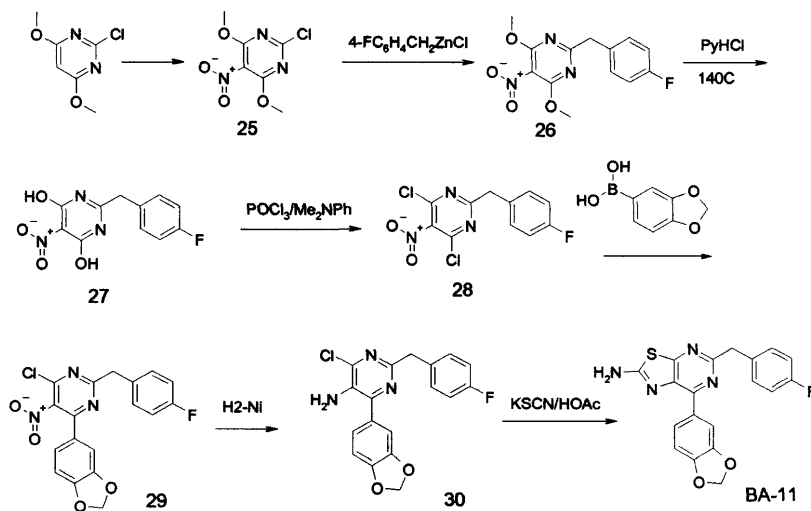
【 0133 】

BA - 14。4 - (3 - メチルスルファニル - フェニル) - 6 - ピラゾール - 1 - イル
メチル - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン。120 mg の (24) で出発し、60 mg
の BA - 14 を得た。LC - MS : 99 % .

【 0134 】

BA - 11

【 化 30 】



10

20

【 0135 】

2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - ピリミジン (25) 。

塩化メチレン (100 mL) 中に懸濁したテトラメチル - アンモニウム硝酸塩 (11 .
2 g , 39 . 5 mmol) に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5 . 4 g , 39 .
5 mmol) を添加し、室温にて2時間攪拌した。その結果得られる物質を - 78 ° に冷
却した後、塩化メチレン (50 mL) 中の 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシピリミジン (5 . 0 g , 36 . 0 mmol) の溶液を - 78 ° で添加し、室温にて24時間攪拌を継続
した。反応物をブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄
で乾燥させ、濃縮させて2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - ピリミジン (25) を得た (6 . 0 g , 76 %) 。¹H NMR (DMSO - d₆)

30

【 0136 】

2 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 , 6 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - ピリミジン。 (26) 。

THF (50 mL) 中の化合物 (25) (1 . 2 g , 5 . 5 mmol) 、4 - フルオロ
ベンジル塩化亜鉛 (13 . 1 mL , THF 中 0 . 5 M , 6 . 6 mmol) 、テトラキス (トリ
フェニルホスフィン) パラジウム (0 . 13 g , 0 . 1 mmol) の溶液を、窒素下
で3時間還流まで加熱した。室温まで冷却した後、THF を真空除去した。残渣を酢酸エ
チルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮後、ヘキサン
中 5 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製
して2 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 , 6 - ジメトキシ - 5 - ニトロ - ピリミジン (26) を得た (1 . 1 g , 63 %) 。¹H NMR (CDCl₃)

40

【 0137 】

2 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 , 6 - ジオール (27) 。

化合物 (26) (1 . 0 g , 3 . 4 mmol) 及びピリジン塩酸塩 (3 . 9 g , 34 mmol) の混合物を 140 ° まで1時間加熱した。室温まで冷却した後、その結果得られ
る物質を水で希釈した。生成物を濾過で回収し、真空乾燥させた。2 - (4 - フルオロ -
ベンジル) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 , 6 - ジオール (27) を 62 % の収率で得た

50

(1 . 1 g) 。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

【 0 1 3 8 】

4 , 6 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ニトロ - ピリミジン 。 (2 8) 。

オキシ塩化リン (3 mL) 中の化合物 (2 7) (0 . 7 g , 2 . 6 mmol) の混合物に、 N,N -ジメチルアニリン (0 . 4 2 g , 3 . 4 mmol) を添加し、2 時間還流加熱した。室温まで冷却した後、結果として得られる反応物 (reaction resultant) を氷水に注ぎ、5 分間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して (2 8) を得た (0 . 5 g , 6 2 %) 。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

【 0 1 3 9 】

4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - ニトロ - ピリミジン 。 (2 9) 。

トルエン / 水 (1 : 1 , 4 mL) 中の化合物 (2 8) (0 . 1 g , 3 . 3 mmol) 、 3 , 4 - メチレンジオキシフェニル - ボロン酸 (4 9 mg , 0 . 2 9 mmol) 、 炭酸ナトリウム (0 . 1 1 g , 0 . 1 mmol) 及びテトラキス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム (0 . 1 3 g , 0 . 1 mmol) の溶液を、窒素下で 3 時間還流まで加熱した。室温まで冷却した後、THF を真空下に除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮後、ヘキサン中 5 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して (2 9) を得た (0 . 1 2 g , 9 0 %) 。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

【 0 1 4 0 】

4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピリミジン - 5 - イルアミン (3 0) 。

エタノール (5 mL) 中の化合物 (2 9) (0 . 1 2 g , 0 . 3 1 mmol) の混合物を、ラネーニッケル (0 . 0 5 g) に添加し、5 0 P s i 下で 2 時間水素化した。触媒を濾去した後、溶液を濃縮して (3 0) を得た (0 . 1 g , 9 0 %) 。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

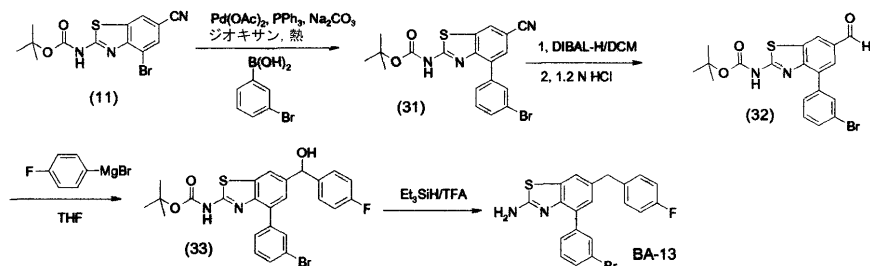
7 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 5 - (4 - フルオロベンジル) - チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミン。BA - 1 1 。

酢酸 (1 mL) 中の化合物 (3 0) (0 . 1 g , 0 . 2 8 mmol) の溶液に、チオシアン酸カリウム (potassium thiocyanate) (2 7 mg , 0 . 2 9 mmol) を添加した。この混合物を 6 0 で 1 6 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮後、ヘキサン中 2 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して BA - 1 1 を得た (3 3 mg , 3 0 %) 。
 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) . LC / MS : 9 9 %

【 0 1 4 1 】

BA - 1 3

【 化 3 1 】



【 0 1 4 2 】

(4 - プロモ - 6 - シアノ - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル。 (1 1) 。 BA - 0 3 参照。

【 0 1 4 3 】

[4 - (3 - ブロモ - フェニル) - 6 - シアノ - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (3 1) 。

ジオキサン (2 0 m L) 及び (水性) 1 N Na_2CO_3 (6 m L , 6 当量) 中の化合物 (1 1) (1 . 2 3 g , 3 m m o l , 3 当量) 、 ボロン酸 (2 0 0 m g , 1 m m o l , 1 当量) 、 トリフェニルホスフィン (8 0 m g , 0 . 3 m m o l , 0 . 3 当量) 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 2 m g , 0 . 1 m m o l , 0 . 1 当量) の反応混合物を、 Ar 下の還流で一晩攪拌した。非常にごく少量の極性の低い生成物が生じた。0 . 2 当量の更なる $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 4 m g) 及び 0 . 6 当量の Ph_3P (1 6 0 m g) を添加した。得られる混合物を 8 5 にて 6 時間攪拌した。室温まで冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣を、 DCM / ヘキサン (3 : 1) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して生成物 (3 1) (2 6 2 m g , 収率 6 1 %) を (1 1) (5 6 0 m g) とともに得た。 ^1H - NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 。

10

【 0 1 4 4 】

[4 - (3 - ブロモ - フェニル) - 6 - ホルミル - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (3 2) 。

ジクロロメタン (1 0 m L) 中の化合物 (3 1) (2 4 2 m g , 0 . 5 6 m m o l , 1 当量) の溶液に、 DIBAL-H (2 m L , ヘキサン中 1 N , 3 当量) を - 7 8 のシリンジで滴下させた。添加が完了した後、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を 0 にて攪拌しながら 1 N HCl (5 m l) に注入した。混合物を DCM で抽出した。 DCM 層を分離し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒の除去により残渣を得、その残渣を、 DCM / ヘキサンを溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して目的生成物 (3 2) を得た (5 4 . 8 m g , 収率 2 3 %) 。 ^1H - NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) . $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 3 0 1 . 7 ($\text{M} + 1$)

20

【 0 1 4 5 】

[4 - (3 - ブロモ - フェニル) - 6 - [(4 - フルオロ - フェニル) - ヒドロキシ - メチル] - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (3 3) 。

無水 THF (4 m L) 中のアルデヒド (3 2) (5 5 m g , 0 . 1 3 m m o l , 1 当量) の溶液に、 - 7 8 の THF (0 . 8 m l , 1 N , 3 当量) 中の 4 - フルオロフェニル臭化マグネシウムの溶液を滴下した。添加が完了した後、得られる混合物を一晩放置して室温まで温めた。次に、飽和 NH_4Cl 水溶液を添加した。この混合物を EtOAc (3 \times 5 m l) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒の除去により残渣を得、その残渣を、 DCM / MeOH (2 0 0 : 1) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して目的生成物 (3 3) を得た (2 4 m g , 収率 3 5 %) 。

30

【 0 1 4 6 】

4 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミン。 $\text{BA} - 13$ 。

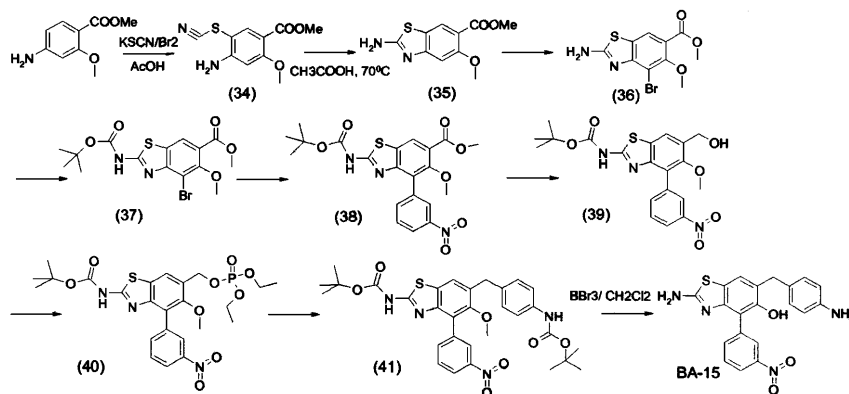
化合物 (3 3) (2 4 m g , 0 . 0 4 5 m m o l) を TFA (0 . 8 m l) 中の Et_3SiH (0 . 8 m L , 3 m m o l , 1 0 0 当量) で処理した。この混合物を室温にて出発物質 $\text{XM} - 45$ が消費されるまで 1 3 0 分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、 EtOAc で抽出し (3 \times 1 5 m L) 、乾燥させた。蒸発により残渣が得られ、これを、ジクロロメタン / ヘキサン (1 : 1) を展開系として用いる分取 TLC プレートでのクロマトグラフィーにより精製して 2 0 m g の $\text{XM} - 46$ を得、それを DCM / ヘキサン (1 : 1) 、それに続いてジクロロメタンを溶出剤として用いてシリカゲルのプラグに通して $\text{BA} - 13$ を得た (1 2 m g , 収率 6 5 %) 。 ^1H NMR . LCMS : 9 9 % .

40

【 0 1 4 7 】

$\text{BA} - 15$

【化 3 2】



10

【 0 1 4 8 】

2 - アミノ - 5 - メトキシ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル。(3 5)。

30 ml の酢酸中のメチル - 4 - アミノ - 2 - メトキシ安息香酸塩 (3 g , 16.55 mmol)、チオシアン酸カリウム (6.45 g , 66.23 mmol) の懸濁液に、臭素 (2.65 g , 16.55 mmol) を室温にて添加した。臭素添加の間、懸濁液は溶液となり、その後沈殿が生じた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。サンプル (1 ml) を採取して濃縮し、 ^1H -NMR に供した。これにより中間体 (34) が示された。次に、懸濁液を 60°C で一晩加熱した。懸濁液を濃縮し、固体を 50% 飽和 NaHCO_3 溶液 / 水の混合物 (50 ml) にとり、30 分間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を水で洗浄し、乾燥させて (35) 3.2 g を得た (収率 82%)。 ^1H -NMR - (400 MHz , DMSO)

20

【 0 1 4 9 】

2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - メトキシ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル。(36)

15 ml の酢酸中の (35) (1.1 g , 4.62 mmol) の懸濁液を 70 で加熱し、その時に 5 ml の酢酸中の臭素 (1.3 g , 8.08 mmol) の溶液を添加した。懸濁液は臭素添加の間に溶液となり、その後固体が析出した。反応混合物を 70 で 4 時間加熱した。この混合物を濃縮乾固し、残渣を 1 : 1 = 飽和 NaHCO_3 / 水の 50 ml の混合物にとり、1 時間攪拌し、懸濁液を濾過し、固体を水で洗浄し、乾燥させて 1.4 g の生成物 (36) を得た。 ^1H -NMR - (400 MHz , DMSO)

30

【 0 1 5 0 】

4 - ブロモ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - メトキシ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル。(37)。

40 ml の塩化メチレン中の (36) (1.3 g , 4.1 mmol)、DMAP (500 mg , 4.1 mmol) の懸濁液に、室温にて $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.075 g , 4.92 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮させ、100 ml 酢酸エチルで希釈し、水、10% HCl 溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して 1.5 g の褐色固体を得た。5% メタノール / エーテルの混合物でトリチュレートして 1.3 g の (37) を得た。 ^1H -NMR - (400 MHz , DMSO)

40

【 0 1 5 1 】

2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - メトキシ - 4 - (3 - ニトロ - フェニル) - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル (38)。50 ml の無水ジオキサン中の (37) (1.3 g , 3.11 mmol)、炭酸ナトリウム (990 mg , 9.33 mmol)、3 - ニトロフェニルボロン酸 (778 mg , 4.665 mmol) の懸濁液を、アルゴンを用いて 10 分間脱気し、次に酢酸パラジウム (140 mg , 0.622 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (490 mg , 1.86 mmol) を添加し

50

、混合物を95 で24時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、50mlの水で希釈し、酢酸エチル(3×60ml)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ヘキサン中10%~15%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、330mgの生成物(38)及び452mgの未反応物質(37)を得た。¹H-NMR-(400MHz, CDCl₃)

【0152】

[6-ヒドロキシメチル-5-メトキシ-4-(3-ニトロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(39)。

8mlの無水THF中の(38)(326mg, 0.71mmol)の溶液に、0 にて1.1mlの水素化ホウ素リチウム(THF中2M溶液)を添加した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、0.5% HCl溶液でpH=6にクエンチし、次に酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮して粗物質を得、それを20%~30%の酢酸エチル/ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、180mgの(39)を得た。¹H-NMR-(400MHz, CDCl₃)

【0153】

[6-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-5-メトキシ-4-(3-ニトロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(40)。

2mlの無水THF中の(39)(140mg, 0.325mmol)の溶液に、トリエチルアミン(50mg, 0.48mmol)、DMAP(4mg, 0.01当量)及びジエチルクロロリン酸塩(58mg, 0.325mmol)を添加した。その結果得られる懸濁液を室温にて一晩攪拌した。この混合物を濃縮させ、5mlの水で希釈し、次に5% HCl溶液を添加してpH=6とし、酢酸エチル3×5mlで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させた。粗物質を分取TLC及び10%アセトン/塩化メチレンを用いて精製して110mgの生成物(40)を得た。¹H-NMR-(400MHz, CDCl₃)

【0154】

[6-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンジル)-5-メトキシ-4-(3-ニトロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(41)。

1.5mlの無水トルエン中の(40)(110mg, 0.194mmol)、リン酸カリウム(46mg, 0.194mmol)、ボロン酸(51mg, 0.213mmol)の懸濁液を、アルゴンを用いて10分間脱気し、次に酢酸パラジウム(4.5mg, 0.1当量)及びトリフェニルホスフィン(20mg, 0.2当量)を添加し、混合物を90 で7時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、2mlの水で希釈し、酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させた。4% MeOH/塩化メチレンを用いる分取TLCにより残渣を精製して55mgの生成物(41)を得た。¹H-NMR-(400MHz, CDCl₃)

【0155】

2-アミノ-6-(4-アミノ-ベンジル)-4-(3-ニトロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-5-オール。BA-015。

1mlの無水塩化メチレン中の(41)(50mg, 0.082mmol)の溶液に、0 にて塩化メチレン中のBBR3の1M溶液(0.2ml, 2当量)を添加した。反応混合物を室温にて24時間攪拌させた。混合物を濃縮し、5mlのMeOHで希釈し、濃縮した後、2mlの水を残渣に添加し、30%水酸化アンモニウムで中性化し、酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して40mgの粗物質を得た。分取TLCによる精製により、13mgの目的生

10

20

30

40

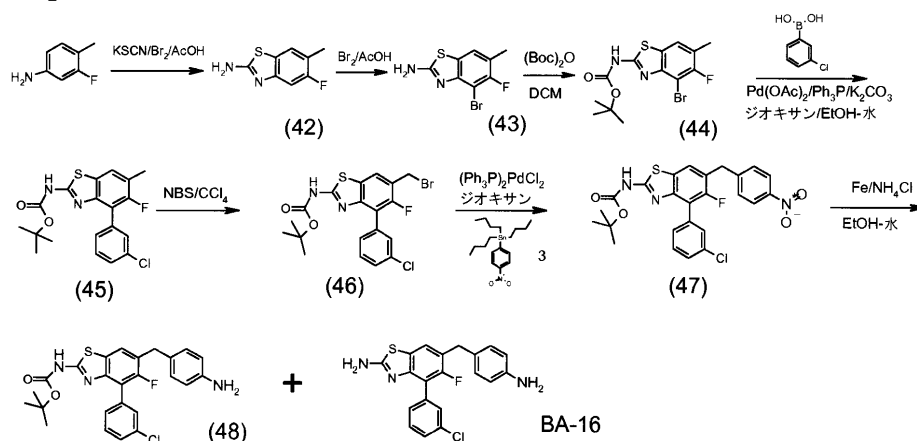
50

成物、BA-15を得た。 $^1\text{H-NMR}$ -(400MHz, CDCl_3)・LCMS(APCI+): 393(M+1), 85%.

【0156】

BA-16

【化33】



10

【0157】

5-フルオロ-6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イルアミン。(42)。

酢酸(130mL)中の3-フルオロ-4-メチル-フェニルアミン(10.0g, 79.9mmol)及びカリウムチオシアン化物(31.06g, 319.62mmol)の攪拌溶液に、酢酸(20mL)中の臭素(12.77g, 79.9mmol)の溶液を20分にわたり添加した。反応混合物を室温にて20時間攪拌し、碎氷水(800mL)に注いだ。水酸化アンモニウム溶液(28%)を添加してpH8とし、2時間攪拌した。濾過し、水で洗浄し、乾燥させて(42)14.27g(98%)を淡黄色固体として得た。

20

【0158】

4-プロモ-5-フルオロ-6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イルアミン。(43)。

酢酸(210mL)中の(42)(10.0g, 54.88mmol)の、加熱(80)し且つ攪拌した溶液に、酢酸(40mL)中の臭素(17.54g, 109.76mmol)の溶液を30分にわたり添加した。反応混合物を80にて20時間攪拌し、室温まで冷却し、その後に碎氷水(400mL)に注いだ。水酸化アンモニウム溶液(28%)を添加してpH8とし、2時間攪拌した。濾過し、水で洗浄し、乾燥させて(43)12.08g(84%)を淡橙褐色固体として得た。

30

【0159】

(4-プロモ-5-フルオロ-6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(44)。

ジクロロメタン(350mL)中の(43)(3.0g, 11.49mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(2.5g, 11.49mmol)の攪拌溶液に、DMAP(0.2g, 1.64mmol)を添加した。反応物を室温にて20時間攪拌し、その後に(than)濃縮した。1:1のヘキサン中ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して(44)3.45g(73%)をオフホワイト色固体として得た。

40

【0160】

[4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(45)。(44)(3.3g, 9.14mmol)、3-クロロフェニル硼酸(2)(2.14g, 13.7mmol)、 PPh_3 (1.17g, 4.48mmol)、 K_2CO_3 (0.49g, 3.56mmol)及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.25g, 1.1mmol)の混合物に、ジオキサン

50

(90 mL)、及び EtOH - H₂O (1 : 1, 45 mL) を添加した。Ag ガスを攪拌した反応物に 15 分間連続的に通した。反応物を Ar 下 80 にて 20 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮し、H₂O (60 mL) 及びジクロロメタン (80 mL) を添加した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。1 : 1 のジクロロメタン - ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して (45) 2.8 g (78%) をオフホワイト色固体として得た。

【0161】

[6 - ブロモメチル - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル。 (46)。

10

CCl₄ (50 mL) 中の (45) (1.0 g, 2.54 mmol) 及び NBS (0.5 g, 2.8 mmol) の混合物に、過酸化ベンゾイル (0.1 g, 0.41 mmol) を添加した。反応物を N₂ 下 80 にて 18 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。残渣をジクロロメタン及びヘキサンの混合物 (1 : 1, 8 mL) に溶解させ、1 : 1 のジクロロメタン・ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (46) 0.63 g (53%) を淡褐色固体として得た。

【0162】

[4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル。 (47)。

ジオキサン (10 mL) 中の (46) (0.3 g, 0.64 mmol) 及びトリブチル - (4 - ニトロ - フェニル) - スタンナン (3) (0.39 g, 0.95 mmol) の混合物に、ビス - トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (0.02 g, 0.03 mmol) を添加した。攪拌した反応物に Ar ガスを 2 分間通した。反応物を Ar 下 80 にて 10 時間攪拌した。反応を室温まで冷却し、濃縮させた。1 : 1 のジクロロメタン - ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して (47) 0.21 g (64%) を淡黄色固体として得た。

20

【0163】

6 - (4 - アミノ - ベンジル) - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミンヒドロクロリド。

【0164】

30

BA - 16。

エタノール (10 mL) 中の (47) (0.19 g, 0.36 mmol)、Fe (0.08 g, 1.44 mmol) 及び塩化アンモニウム (0.12 g, 2.16 mmol) の混合物に、水 (3.3 mL) を添加した。反応物を 80 にて 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、濃縮させた。ヘキサン中の 40% 酢酸エチルを用いる分取 TLC により残渣を精製して 0.48 g (28%) の (48) [MCLS 1427 - 056 - 1] をオフホワイト色固体 (極性の低い化合物 R_f 0.45) として、及び 0.085 g (62%) の BA - 16 オフホワイト色固体 (極性化合物 R_f 0.21) として得た。¹H NMR - (400 MHz, CDCl₃) ; Y_{es} MS (APCI+) : 384.0 (M + 1), LC - MS : > 99%.

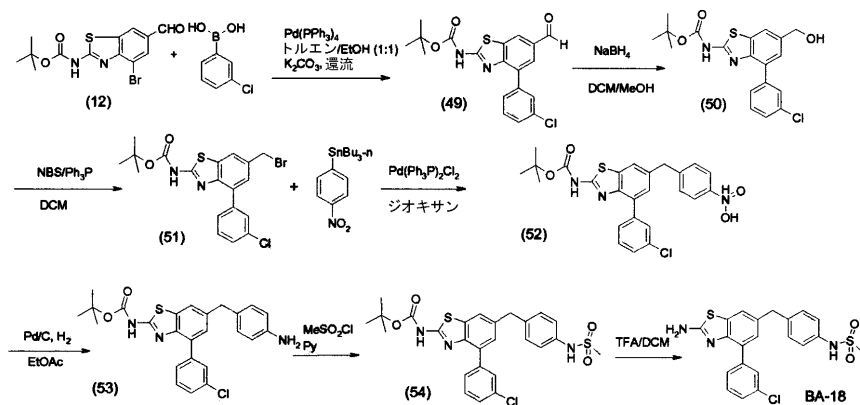
40

エーテル (1.0 mL) 中の BA - 16 (0.02 g, 0.05 mmol) に、エーテル (0.5 mL) 中の 2 M HCl を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。エーテル層をデカントし、エーテル (2 × 2 mL) でトリチュレートし、乾燥させて 0.017 g (78%) BA - 16、HCl 塩を淡黄色固体として得た。¹H NMR - (400 MHz, CDCl₃) ; Y_{es}, MS (APCI+) : 384.0 (M + 1), LC - MS : 79%.

【0165】

BA - 18

【化 3 4】



10

【 0 1 6 6】

〔 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - ホルミル - ベンゾチアゾール - 2 - イル 〕 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル。 (4 9) 。 ボロン酸 (8 0 0 m g , 5 m m o l , 1 . 1 当量) 、 パラジウム触媒 (5 0 0 m g , 0 . 4 3 m m o l , 0 . 1 当量) 、 K_2CO_3 (4 . 7 g , 3 5 m m o l , 8 当量) 及び (1 2) (1 . 5 4 g , 4 . 3 m m o l , 1 当量) の混合物に、トルエン (3 0 m l) 及び $EtOH$ (3 0 m l) を添加した。この混合物を Ar 下 9 5 にて一晩攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加した。この混合物を $EtOAc$ (2 5 m l \times 3) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して残渣を得、その残渣を、ヘキサン / DCM (1 . 5 : 1 ~ 1 : 2) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して (4 9) 9 6 0 m g を 5 7 % の収率で得た。 ^1H-NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$)

20

【 0 1 6 7】

〔 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 2 - イル 〕 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル。 (5 0) 。 ジクロロメタン (8 m l) 及び $MeOH$ (6 m l) 中の化合物 (4 9) (5 4 0 m g , 1 . 3 8 m m o l) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (8 0 m g , 2 . 1 m m o l , 1 . 5 当量) を一度に 0 にて添加した。この混合物を 0 から室温まで 1 時間攪拌した。その後、水を添加し、それに続いて 1 N HCl 水溶液を添加して混合物を $pH = 3$ とした。固体を濾過し、水で洗浄した。空气中で乾燥させた後、 4 7 5 m g の生成物 (5 0) を 8 8 % の収率で得た。 ^1H-NMR (4 0 0 M H z) 。

30

【 0 1 6 8】

〔 6 - プロモメチル - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - ベンゾチアゾール - 2 - イル 〕 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル。 (5 1) 。 DCM (1 2 m l) 中のアルコール (5 0) (3 6 0 m g , 0 . 9 2 m m o l , 1 当量) の懸濁液に、 Ph_3P (3 4 0 m g , 1 . 3 m m o l , 1 . 4 当量) を添加した。この混合物を室温で 5 分間攪拌した後、 0 に冷却した。 NBS (2 3 0 m g , 1 . 3 m m o l , 1 . 4 当量) を一度に添加した。得られる混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、 DCM / ヘキサン (1 : 2) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより残渣を精製して生成物 (5 1) 3 0 5 m g を収率 7 3 % で得た。

40

【 0 1 6 9】

〔 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ベンゾチアゾール - 2 - イル 〕 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル。 (5 2) 。 化合物 (5 1) (2 0 0 m g , 0 . 4 4 m m o l) 、 トリブチル - (4 - ニトロ - フェニル) - スタンナン (3 6 3 m g , 0 . 8 8 m m o l , 2 当量) 、 及びパラジウム触媒 ($Pd(Ph_3P)_2Cl_2$, 7 0 m g , 0 . 1 m m o l , 0 . 2 当量) の混合物に、ジオキサン (8 m l) を添加した。得られる混合物を Ar 下で 4 時間還流した。室温まで冷却後、揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣を、 DCM / ヘキサン (1 : 1 . 5) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して 8 2 m g の化合物 (5 2) を収率

50

38%で得た。

【0170】

[6-(4-アミノ-ベンジル)-4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(53)。EtOAc(5ml)中の化合物(52)(82mg, 0.165mmol)、Pd/C(105mg)の混合物を1気圧のH₂下で1時間攪拌した。反応混合物をセライトのプラグに通し、EtOAcで洗浄した。有機物質を減圧下で蒸発させて76mgの化合物(53)を定量的収量で得た。

【0171】

[4-(3-クロロ-フェニル)-6-(4-メタンスルホニルアミノ-ベンジル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル。(54)。ピリジン(1ml)中の化合物(53)(76mg, 0.163mmol, 1当量)の溶液に、MeSO₂Cl(0.014ml, 0.17mmol, 1.05当量)を0のシリンジで添加した。得られる混合物を0から室温まで1時間攪拌した。次に、混合物を水に注入し、EtOAcで抽出した。EtOAc層を1N HCl水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒の除去により残渣を得、その残渣を、DCM/ヘキサン(1:1)を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して83mgの(54)を収率94%で得た。

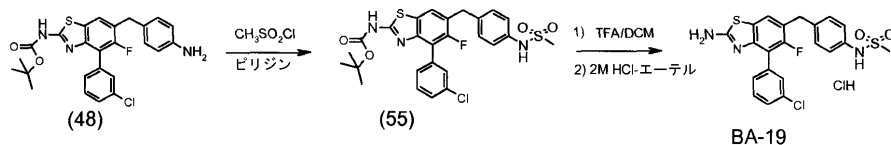
【0172】

N-{4-[2-アミノ-4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-フェニル}-メタンスルホンアミド。BA-18。DCM(1ml)中の(54)(84mg, 0.153mmol)の溶液に、TFA(1ml)を添加した。混合物を室温にて1時間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣を溶出剤としてEtOAc/ヘキサンを1:1.5の比で、それに続いて1:1の比で用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して62mgの目的生成物を得、それを更にDCM(1ml)及びヘキサン(7ml)の混合物でトリチュレートして59mgの生成物BA-18を収率87%で得た。LCMS: 100%, ¹H NMR.

【0173】

BA-19

【化35】



【0174】

N-{4-[2-アミノ-4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-フェニル}-メタンスルホンアミド塩酸塩。BA-19。ピリジン(1.5mL)中の(48)(0.044g, 0.09mmol)に、塩化メタンスルホニル(0.31g, 0.27mmol)を添加した。この反応混合物を1時間攪拌し、濃縮させた。水(20mL)及びエーテル(20mL)を添加した。有機層を分離し、水層をエーテル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して0.05g(98%)の(55)をオフホワイト色固体として得た。ジクロロメタン(1mL)中の(55)(0.05g, 0.09mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。この反応混合物を1.5時間攪拌し、濃縮させた。水(2mL)及び飽和Na₂HCO₃(3mL)を添加し、エーテルで(2×20mL)抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。残渣をエーテル(1mL)及びジオキサン(1mL)中に懸濁し、エーテル(0.5mL)中の2M HClを添加した。反応混合物を1時間攪拌した。エーテル層をデカン

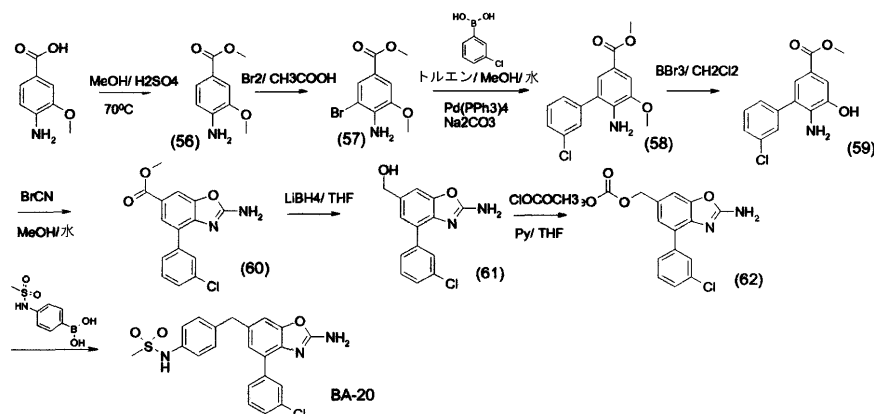
トし、エーテル(2×2mL)でトリチュレートし、乾燥させて0.03g(70%)のBA-19をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR-(400MHz, CDCl₃)

3) ; MS (APCI+) : (M+1) LC-MS : > 98% .

【0175】

BA-20

【化36】



10

【0176】

4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル。(56)。15 ml のメタノール及び4.8 ml の95~98%硫酸中の、4 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸(1.5 g, 8.97 mmol)の溶液を、70 にて24時間加熱した。完了すると、混合物を濃縮させ、2N NaOH溶液でpH = 8に塩基性化させた。固体が析出した。懸濁液を濾去し、固体を水で洗浄し、乾燥させて1.62 g の黄褐色固体(56)を得た、収率100%。¹H-NMR(400 MHz, DMSO)

20

【0177】

4 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル。(57)。15 ml メタノール中の(56)(1.6 g, 8.83 mmol)の溶液に、4 ml 酢酸中の臭素(0.45 ml, 8.83 mmol)の溶液を室温にてゆっくりと添加した。反応混合物を室温にて7時間攪拌した。反応混合物を濃縮させて、固体残渣とした。残渣をNaHCO₃の50 ml 飽和溶液にとり、3 x 100 ml の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して2.1 g の褐色固体(57)を得た、収率95.1%。¹H-NMR(400 MHz, DMSO)

30

【0178】

6 - アミノ - 3' - クロロ - 5 - メトキシ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル。(58)。70 ml のトルエンと、12 ml のエタノールと、30 ml の水との溶媒混合物中の、(57)(2.14 g, 8.26 mmol)、3 - クロロフェニルボロン酸(1.95 g, 12.39 mmol)、炭酸ナトリウム(2.63 g, 24.78 mmol)の懸濁液を、触媒の添加の前に10分間脱気した。触媒Pd(PPh₃)₄(960 mg, 0.826 mmol)を添加した後、反応混合物を7時間還流した。反応混合物を濃縮させ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して3.8 g の粗物質を得た。塩化メチレン/ヘキサン = 1 : 1 の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーによる精製により、2.1 g の生成物(58)を得た、収率88.3%。¹H-NMR(400 MHz, DMSO)

40

【0179】

6 - アミノ - 3' - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル。(59)。75 ml の無水塩化メチレン中の(58)(2.12 g, 7.27 mmol)の溶液に、-70 のニートのBBr₃(2.22 mL, 21.81 mmol)を添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで暖め、5時間攪拌した。混合物を0 まで冷却し、100 ml のメタノールをゆっくり添加することにより希釈した。混合物を室温にて一晩攪拌した後、濃縮させ、50 ml の水で希釈し、30%水酸化アンモニウムの添加によりpH = 6に中性化した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブ

50

ラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して2.1 gの粗生成物(59)を、定量的収率で、次に使用するために十分な純度で得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO)

【0180】

2-アミノ-4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-6-カルボン酸メチルエステル。(60)。メタノール/水=7:3(12 mL)の混合物中の臭化シアン(920 mg, 8.7 mmol)の溶液に、12 mLのメタノール中の(59)(2.1 g, 7.56 mmol)の溶液を添加した。反応混合物を室温にて24時間攪拌した。より多くの臭化シアン(100 mg)を添加し、混合物を更に1日間攪拌した。混合物を濃縮させ、15 mLの2N NaOH溶液で希釈し、20分間攪拌し、濾去した。固体を水で洗浄し、5% MeOH/エーテルでトリチュレートして1.45 gの淡桃色固体(60)を得た、収率57%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO)

10

【0181】

[2-アミノ-4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-6-イル]-メタノール。(61)。0の10 mLの無水THF中の(60)(260 mg, 0.86 mmol)の溶液に、 LiBH_4 (THF中2 M, 1.75 mL, 4当量)を添加した。反応混合物を室温にて3日間攪拌した。反応物を NH_4Cl の5 mL飽和溶液でクエンチし、5 mLの水で希釈し、2 x 20 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して200 mgの粗物質を得た。エーテル/ヘキサン=1:1でトリチュレートして140 mgのオフホワイト色固体(61)を得た、収率59%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO)

20

【0182】

炭酸2-アミノ-4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-6-イルメチルエステルメチルエステル。(62)。0の2 mLの無水THF中の(61)(140 mg, 0.51 mmol)、ピリジン(0.103 mL, 2.5当量)の溶液に、メチルクロロホルメート(102 mg, 1.071 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて24時間攪拌した。反応物を1.5 mLの水で希釈し、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して196 mgの粗物質(62)を得た。これは次の段階にとって十分に純粋であった。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO)

30

【0183】

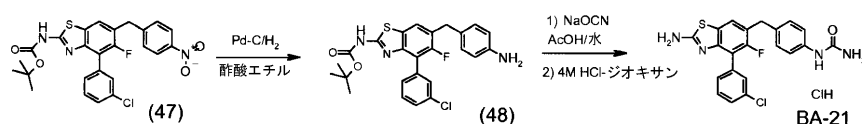
N-{4-[2-アミノ-4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾオキサゾール-6-イルメチル]-フェニル}-メタンスルホンアミド。BA-20。1.5 mLの無水DMF中の(62)(190 mg, 0.48 mmol)、3-クロロフェニル硼酸(157 mg, 0.73 mmol)、 K_2CO_3 (153 mg, 1.1 mmol)、 $[\text{Pd}(\text{n}^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (9 mg, 0.024 mmol)、1,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン(22 mg, 0.048 mmol)の溶液を80にて24時間加熱した。反応物を5 mLの水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して200 mgの粗物質を得た。シリカゲル分取プレートによる精製により、10 mgの白色固体BA-20を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO)

40

【0184】

BA-21

【化37】



【0185】

[6-(4-アミノ-ベンジル)-4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-ベ

50

{ 4 - [2 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - フェニル } - 尿素塩酸塩。BA - 21。酢酸 - 水 (1 : 2 , 1 mL) 中の (48) (0 . 1 g , 0 . 19 mmol) に、シアン酸ナトリウム (0 . 05 g , 0 . 77 mmol) を添加した。反応混合物を 72 時間室温にて攪拌した。水 (4 mL) を添加し、28 % NH_4OH 溶液で pH 8 に塩基性化し、酢酸エチル (3 × 6 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。残渣を 1 : 1 ジクロロメタン - ヘキサン (2 × 2 mL) でトリチュレートし、その後に 80 のジオキサン中の 4 M 塩酸で 40 分間処理した。反応物を濃縮し、エーテルでトリチュレートし (2 × 2 mL) 、乾燥させて、0 . 03 g (33 %) の BA - 21 を淡灰褐色固体として得た。 ^1H NMR - (400 MHz , CDCl_3) . MS (APCI +) : 427 . 0 (M + 1) , LC - MS : 84 % .

BA - 22、及び

BA - 24.

1 mL のオルト蟻酸トリエチル中の (59) (150 mg, 0.54 mmol) の溶液を 100 にて 4 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮させて 160 mg の粗物質を得た。ヘキサン中 50 % エーテルでトリチュレートした後、130 mg の (63) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO)

0 の 5 mL の無水 THF 中の (63) (125 mg, 0.414 mmol) の溶液に、LiBH₄ (THF 中 2 M, 0.62 mL, 3 当量) を添加した。反応混合物を室温にて 3 日間攪拌した。反応物を 5 N HCl でクエンチし、水で希釈し、3 × 10 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、130 mg の粗物質を得た。シリカゲル分取 TLC による精製により 98 mg (64) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

6 - (ブロモメチル) - 4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾ
キサゾール。 (65) 。 (64) (90 mg , 0 . 33 mmol) 、トリフェニルホスフ
イン (87 mg , 0 . 33 mmol) の溶液に、0 の NBS (59 mg , 0 . 33 mmol)

o 1) を添加した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し、ヘキサン中の 50% 塩化メチレンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、55 mg の (65) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

【0191】

4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンジル)-1,3-ベンゾオキサゾール。(66)。2 mL の無水ジオキサン中の (65) (50 mg, 0.148 mmol)、3-ニトロフェニルトリブチルスタンナン (91 mg, 0.22 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロリド (11 mg, 10%) の溶液を、90 10
にて 24 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、2 mL の塩化メチレンで希釈し、シリカゲル分取プレートにより精製し、40 mg (66) の黄色固体を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO)

【0192】

4-{[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル]メチル}アニリン。BA-22。

3 mL の酢酸エチル中の (66) (40 mg, 0.102 mmol)、10% Pd/C (12 mg, 10%) の懸濁液を H₂ (1 気圧) 下で 5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、濾去した。溶媒の蒸発後、40 mg の粗物質を得た。シリカゲル分取 TLC による精製により 30 mg の生成物 BA-22 を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO). HPLC 97%

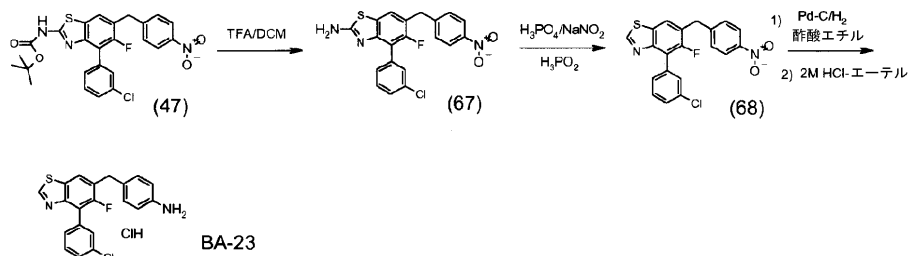
【0193】

N-(4-{[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル]メチル}フェニル)尿素。BA-24。酢酸/水 = 1:2 (2 mL) の混合物中の BA-22 (20 mg, 0.057 mmol)、シアン酸ナトリウム (15 mg, 0.23 mmol) の懸濁液を室温にて 3 日間攪拌した。混合物を濃縮させ、水で希釈し、酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。粗物質をシリカゲル分取 TLC により精製して 11 mg の BA-24 を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO). 2.63 (s, 3H), 4.028 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.155 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.47 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 4 Hz, 2 Hz, 8.41 (s, 1H). 30

【0194】

BA-23

【化39】



【0195】

4-(3-クロロフェニル)-5-フルオロ-6-(4-ニトロベンジル)-ベンゾチアゾール-2-イルアミン。(67)。

ジクロロメタン (1 mL) 中の (47) (0.05 g, 0.09 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、濃縮させた。水 (2 mL) を添加し、28% NH₄OH 溶液で pH 8 に塩基性化し、ジクロロメタン (2 x 3 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して 0.035 g (97%) の (67) を黄色固体として得た。 50

【 0 1 9 6 】

4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ベンゾチアゾール。 (6 8) 。

冷却した (- 8) リン酸 (0 . 8 m L , 8 5 重量 % 溶液) 中の (6 7) (0 . 0 3 5 g , 0 . 0 8 m m o l) の溶液に、水 (0 . 1 m L) 中の亜硝酸ナトリウム (0 . 0 3 5 g , 0 . 5 1 m m o l) の溶液を 5 分にわたり添加した。反応混合物を - 4 にて 5 分間攪拌し、その後に次亜リン酸 (0 . 6 m L) を添加し、室温まで加温した。水 (5 m L) を添加し、 Na_2CO_3 溶液で pH 8 に塩基性化し、ジクロロメタン (2×20 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタンを用いる分取 TLC により残渣を精製して、0 . 0 1 8 g (5 3 %) の (6 8) を淡黄色がかった褐色固体として得た。

10

【 0 1 9 7 】

4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - フェニルアミン塩酸塩。 B A - 2 3 。

酢酸エチル (2 . 5 m L) 中の (6 8) (0 . 0 1 8 g , 0 . 0 4 5 m m o l) に、Pd - C (0 . 0 8 g , 1 0 % , 湿分 5 0 %) を添加した。反応混合物を H_2 雰囲気下で 5 時間攪拌し、セライトで濾過し、濃縮させた。残渣をエーテル (0 . 5 m L) に溶解し、その後にエーテル (0 . 5 m L) 中の 2 M H C l を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。エーテル層をデカントし、エーテルでトリチュレートし (2×1 m L) 、乾燥させて、0 . 0 0 7 g (3 8 %) の B A - 2 3 をオフホワイト色固体として得た。 ^1H NMR - (4 0 0 M H z , CDCl_3) ; MS (A P C I +) : 3 6 9 . 0 (M + 1) , LC - MS : 9 2 % .

20

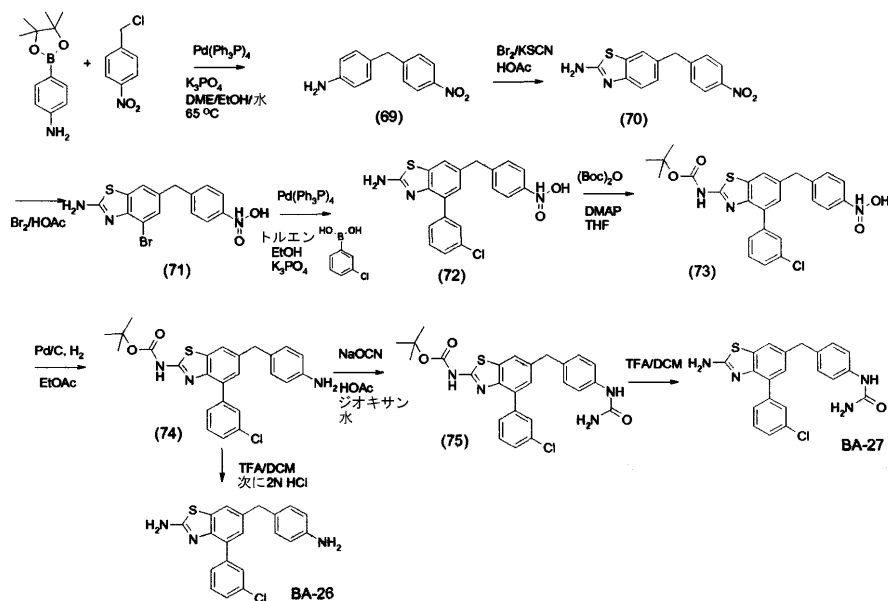
【 0 1 9 8 】

B A - 2 6

【 0 1 9 9 】

B A - 2 7

【 化 4 0 】



30

40

【 0 2 0 0 】

4 - (4 - ニトロ - ベンジル) - フェニルアミン。 (6 9) 。 D M E (1 0 0 m L) 、 E t O H (3 0 m l) 及び水 (3 0 m l) 中の 4 - ニトロ塩化ベンジル (2 . 4 4 g , 2 0 m m o l , 1 当量) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニルアミン (5 g , 2 2 . 8 m m o l , 1 . 1 4 当量) 、 P d (P P h ₃) ₄ (2 . 3 1 g , 2 . 2 m m o l , 0 . 1 当量) K ₃ P O ₄ (8 . 5 g , 4 5 m m o l , 2 当量) の、反応混合物を、 6 5 にて 3 時間攪拌した。室温まで冷却し

50

た後、揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣を E t O A c と水とに分液した。有機層を分離し、乾燥させた。溶媒を除去し、粗生成物を、D C M / ヘキサン (1 : 1) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (6 9) を得た (1 . 4 g , 収率 3 0 %) 。

【 0 2 0 1 】

6 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン。 (7 0) 。

酢酸 (1 0 m l) 中の化合物 (6 9) (0 . 7 g , 3 . 1 m m o l) 、 K S C N (6 0 0 m g , 6 . 2 m m o l , 2 当量) の反応混合物に、0 のシリンジで臭素を攪拌しながら滴下した。添加が完了した後、得られる混合物を室温にて出発物質が消費されるまで攪拌した (T L C によりモニターした) 。混合物を水で希釈した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、N₂ 流下で乾燥させて、目的生成物 (7 0) を得た (5 2 6 m g , 収率 6 0 %) 。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃)

10

【 0 2 0 2 】

4 - ブロモ - 6 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン。 (7 1) 。

化合物 (7 0) (9 0 6 m g , 3 m m o l) を酢酸 (1 0 m L) に懸濁し、室温にて臭素をシリンジで滴下した。添加が完了した後、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を水に注入し、固体を濾過により回収し、乾燥させた。8 7 0 m g の (7 1) を 7 9 % の収率で得た。

【 0 2 0 3 】

20

4 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン。 (7 2) 。

ジオキサン (4 m L) 及び 2 N N a₂ C O₃ 水溶液 (2 . 5 m L , 6 当量) 中の、化合物 (7 1) (4 3 5 m g , 1 . 2 m m o l) 、ボロン酸 (2 3 0 m g , 1 . 4 4 m m o l , 1 . 2 当量) 、 P d (P P h₃)₄ (1 4 0 m g , 0 . 7 1 m m o l , 0 . 1 当量) の反応混合物を、A r 下の還流下で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去して残渣を得、その残渣を水 (1 5 m L) と酢酸エチル (1 5 m L) とに分液した。有機層を分離した。水層を酢酸エチル (1 0 m x 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、溶媒の蒸発により残渣を得、その残渣を、D C M / ヘキサン (1 : 1) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (7 2) を得た (4 8 8 m g , 収率 7 3 %) 。

30

【 0 2 0 4 】

[4 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル。 (7 3) 。化合物 (7 2) (3 7 9 m g , 0 . 9 5 m m o l) を T H F (5 m L) に溶解させた。 (B o c)₂ O (2 3 0 m g , 1 . 1 m m o l , 1 . 1 当量) を添加し、それに続いて D M A P (1 2 m g , 0 . 1 m m o l , 0 . 1 当量) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。次に、更に 0 . 5 当量の (B o c)₂ O を添加した。得られる混合物を 4 時間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で除去した。ジクロロメタン / ヘキサン (1 : 1) を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより残渣を精製して、ビス - B o c 生成物を含む、2 8 1 m g の (7 3) を得た。

40

【 0 2 0 5 】

[6 - (4 - アミノ - ベンジル) - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - ベンゾチアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル。 (7 4) 。ビス - B o c 保護された対応物を含有する化合物 (7 3) (2 1 1 m g , 0 . 9 5 m m o l) を、酢酸エチル (1 0 m L) に溶解させた。P d / C (3 0 0 m g , 1 0 % , 湿潤) を添加し、混合物を H₂ (1 気圧) 下で 3 時間攪拌した。触媒を濾過し、酢酸エチル (1 0 m L x 3) で洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、2 0 0 m g の所望の (7 4) を定量的収量で得た。

【 0 2 0 6 】

6 - (4 - アミノ - ベンジル) - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - ベンゾチアゾール -

50

2 - イルアミン。BA - 26。

化合物(74)(30mg, 0.06mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解させた。トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣を酢酸エチル(EA)と重炭酸ナトリウムとに分液した。EA層を分離し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒の除去により残渣を得、その残渣をエーテル中2N HClで処理した。沈殿物を濾過により回収した。20mgの目的生成物BA-26を、白色固体であるHCl塩として得た(収率83%)。LCMS: 97.8%, ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)

【0207】

[4-(3-クロロ-フェニル)-6-(4-ウレイド-ベンジル)-ベンゾチアゾール-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(75)。HOAc(0.2mL)及び水(0.2mL)中の化合物(74)(33mg, 0.06mmol)、NaOCN(36mg, 0.13mmol, 2当量)の混合物を室温にて一晩攪拌した。次に、この混合物を更なる水の添加によって希釈した。固体を濾過により回収し、DCM/MeOH(30:1)を展開系として用いる分取TLCプレートにより精製して、18mgの生成物(75)を収率59%で得た。

【0208】

{4-[2-アミノ-4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-フェニル}-尿素。BA-27。化合物(75)(18mg, 0.036mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解させた。トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣を酢酸エチル(EA)と重炭酸ナトリウムとに分液した。EA層を分離し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒の除去により残渣を得、その残渣をエーテル中2N HClで処理した。沈殿物を濾過により回収した。20mgの目的生成物BA-27を、白色固体であるHCl塩として得た(収率100%)。LCMS: 97.6%, ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)

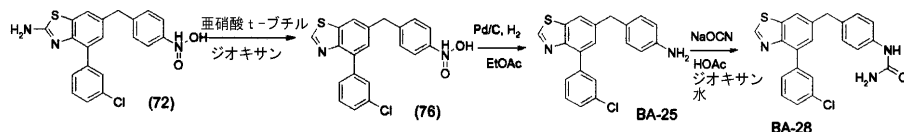
【0209】

BA-25

【0210】

BA-28

【化41】



【0211】

4-(3-クロロ-フェニル)-6-(4-ニトロ-ベンジル)-ベンゾチアゾール。(76)。

化合物(72)(109mg, 0.27mmol)をジオキサン(1mL)に溶解した。この溶液に、亜硝酸t-ブチル(60mg, 0.55mmol, 2当量)を添加した。この混合物を60℃にて30分間攪拌した。室温まで冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去した。ジクロロメタン/ヘキサン(1:1次に1.5:1)を溶出剤として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより残渣を精製して40mgの(76)を収率39%で得た。

【0212】

4-[4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-フェニルアミン。BA-25。

化合物(76)(40mg, 0.1mmol)を酢酸エチル(5mL)に溶解した。Pd/C(100mg, 10%, 湿潤)を添加し、混合物をH₂(1気圧)下で2時間攪拌した(反応は完了しない)。触媒を濾過し、酢酸エチル(5mL×3)で洗浄した。溶媒を減圧下で除去して残渣を得、その残渣を、DCM/ヘキサン(1:1)を溶出剤として

10

20

30

40

50

用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、10 mg の所望の BA - 25 を得た（収率 31 %）。この生成物をエーテル中の 2 N HCl で処理することによりその HCl 塩に変換した。LCMS : 98 % , ^1H NMR

【0213】

{ 4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - フェニル } - 尿素。BA - 28。

HOAc (0.1 mL) 及び水 (0.1 mL) 中の化合物 BA - 25 (8 mg , 0.02 mmol , HCl 塩)、NaOCN (10 mg , 0.15 mmol , 7 当量) の混合物を室温にて一晩攪拌した。次に、水を添加してこの混合物を希釈した。固体を濾過により回収し、DCM / MeOH (30 : 1) を展開系として用いる分取 TLC プレートにより精製して、3.6 mg の生成物 BA - 28 を収率 40 % で得た。 ^1H - NMR (400 MHz , DMSO - d_6) .

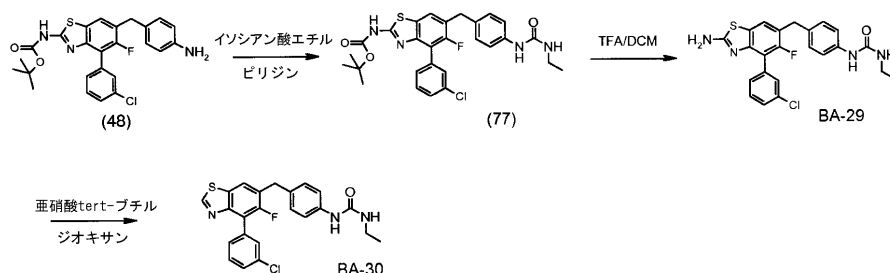
【0214】

BA - 29

【0215】

BA - 30

【化 42】



【0216】

4 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - [4 - (3 - エチル - ウレイド) - ベンジル] - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル。(77)。

ピリジン (1.5 mL) 中の (48) (0.06 g , 0.13 mmol) に、イソシアヌ酸エチル (0.1 mL) を添加した。反応混合物を室温にて 72 時間攪拌した後、濃縮させた。水 (20 mL) を添加し、0.5 時間攪拌し、濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。粗白色固体を、1 : 1 のヘキサン中酢酸エチルを用いる分取 TLC により精製して、0.057 g (80 %) の (77) をオフホワイト色固体として得た。

【0217】

1 - { 4 - [2 - アミノ - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - フェニル } - 3 - エチル - 尿素。BA - 29。

ジクロロメタン (0.5 mL) 中の (77) (0.055 g , 0.1 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加した。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、濃縮させた。水 (2 mL) を添加し、28 % NH_4OH 溶液で pH 8 に塩基性化し、1 時間攪拌し、濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、0.038 g (85 %) の BA - 29 をオフホワイト色固体として得た。 ^1H NMR - (400 MHz , CDCl_3) ; Y es MS (APC I +) : 455.1 (M + 1) , LC - MS : > 99 % .

【0218】

1 - { 4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - フェニル } - 3 - エチル - 尿素。BA - 30。

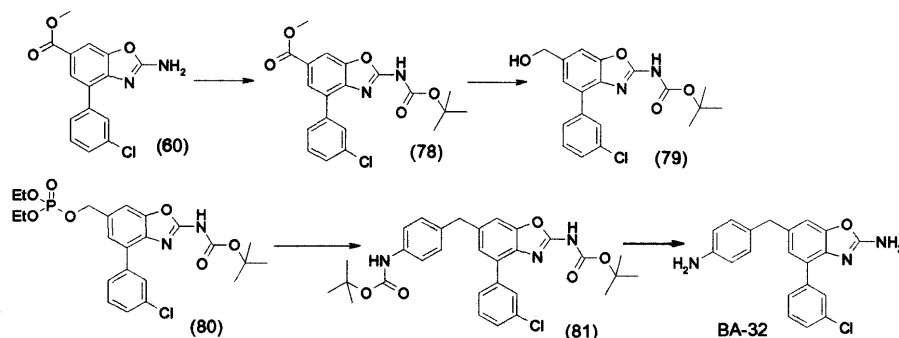
ジオキサン (1.5 mL) 中の BA - 29 (0.016 g , 0.035 mmol) に、亜硝酸 tert - ブチル (0.007 g , 0.07 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、60 にて 1.0 時間加熱し、濃縮させた。ジクロロメタンを用いる分取 TLC により残渣を精製して、0.0082 g (53 %) の BA - 30 を淡黄色固体として得た

。 ^1H NMR - (400 MHz , CDCl_3) ; MS (ESI +) : 441 . 1 (M + 1) LC - MS : > 99 % .

【 0 2 1 9 】

BA - 3 2

【 化 4 3 】



10

【 0 2 2 0 】

メチル 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - カルボン酸塩。 (7 8) 。

35 mL の塩化メチレン中の (6 0) (1 . 43 g , 4 . 72 mmol) の懸濁液に、DMA P (60 mg , 10 %) 及び BOC 無水物 (1 . 08 g , 4 . 956 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 24 時間攪拌した。TLC により 40 % の変換が示された。より多くの DMA P (500 mg) 及び BOC 無水物 (250 mg) を添加し、反応混合物をもう 1 日間攪拌した。懸濁液を濾去し、固体を塩化メチレンで洗浄した。695 mg の出発物質を回収した。濾液を濃縮し、20 % ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、755 mg の生成物 (7 8) を得た。 ^1H - NMR (400 MHz , DMSO)

20

【 0 2 2 1 】

tert - ブチル 4 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルカルバメート。 (7 9) 。

0 の 15 mL の無水 THF 中の (7 8) (560 mg , 1 . 39 mmol) の溶液に、LiBH₄ (THF 中の 2 M , 2 mL , 3 当量) を添加した。反応混合物を室温にて 3 日間攪拌した。TLC により 40 % の変換が示された。より多くの LiBH₄ (2 mL) を添加し、反応混合物を室温にてもう 1 日間攪拌した。反応物を NH₄Cl の飽和溶液でクエンチし、5 mL の水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、790 mg の粗物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、400 mg 生成物 (7 9) 及び 110 mg の出発物質 (7 8) を得た。 ^1H - NMR (400 MHz , DMSO)

30

【 0 2 2 2 】

[4 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - (ジエトキシ - ホスホリルオキシメチル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル。 (8 0) 。

0 の 1 mL の無水 THF 中の (7 9) (100 mg , 0 . 266 mmol) 、TEA (0 . 055 mL , 1 . 5 当量) 及び DMA P (4 mg , 10 %) の溶液に、ジエチルクロロリン酸塩 (46 mg , 0 . 266 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 3 日間攪拌した。反応物を 5 % HCl で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、200 mg の粗物質 (8 0) を得た。これを次の段階に使用した。 ^1H - NMR (400 MHz , DMSO)

40

【 0 2 2 3 】

[6 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ベンジル) - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル。 (8 1) 。

50

4 mL の無水トルエン中の (80) (200 mg, 0.39 mmol)、リン酸カリウム (91 mg, 0.429 mmol)、ボロン酸 (102 mg, 0.429 mmol) の懸濁液を、アルゴンを用いて 10 分間脱気した後、酢酸パラジウム (5 mg, 5% 当量) 及びトリフェニルホスフィン (21 mg, 20% 当量) を添加し、混合物を 5 時間 90 に加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮させた。5% MeOH / 塩化メチレンを用いる分取 TLC により残渣を精製して、120 mg の生成物 (81) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

【0224】

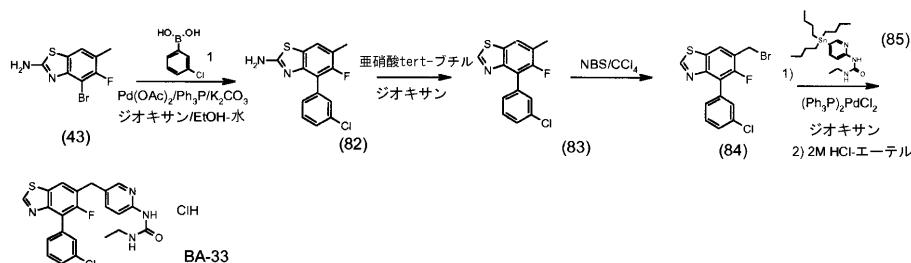
6 - (4 - アミノベンジル) - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - アミン。BA - 32。

1.5 mL の塩化メチレン中の (81) (100 mg, 0.22 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 0.55 mL の HCl 4 N を添加した。溶液は懸濁液となり、これを室温にて一晩攪拌した。この混合物をジエチルエーテルで希釈し、濾去した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過後に 35 mg の BA - 32 を HCl 塩として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) : LCMS (APCI+) : 350 (M+1), 87 %

【0225】

BA - 33

【化44】



【0226】

4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチル - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン。(82)。

(43) (0.4 g, 1.53 mmol)、3 - クロロフェニルボロン酸 (1) (0.29 g, 1.84 mmol)、PPh₃ (0.2 g, 0.79 mmol)、K₂CO₃ (0.08 g, 0.6 mmol) 及び Pd(OAc)₂ (0.04 g, 0.181 mmol) に、ジオキサン (8 mL) 及び EtOH - H₂O (1:1, 4 mL) を添加した。攪拌した反応物に Ar ガスを 15 分間通した。マイクロ波オープン (Biotage Initiator II) を用いて反応物を 180 にて 15 分間攪拌した。更に 3 回の運転 (0.5 g 規模の MR - 49, 合計 1.9 g) を同様の条件下で行った。全 4 回の運転から得た反応混合物を濃縮させた。水 (80 mL) 及びジクロロメタン (80 mL) を添加した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。30% 酢酸エチル - ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、1.18 g (55%) の (82) を粘性液体として得た。

【0227】

4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルベンゾチアゾール (83)

ジオキサン (40 mL) 中の (82) (0.986 g, 3.35 mmol) に、亜硝酸 tert - ブチル (0.52 g, 5.02 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、60 にて 1.0 時間加熱し、濃縮させた。1:1 のジクロロメタン - ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して 0.57 g (61%) の (83) を淡橙色固体として得た。

【 0 2 2 8 】

6 - プロモメチル - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール
。(8 4) 。

【 0 2 2 9 】

CCl₄ (3 0 m L) 中の (8 3) (0 . 5 7 g , 2 . 0 5 m m o l) 及び N B S (0 . 3 7 g , 2 . 0 5 m m o l) に、過酸化ベンゾイル (0 . 0 1 g , 0 . 0 4 m m o l) を添加した。この反応物を N₂ 下 8 0 ° にて 1 8 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。残渣をジクロロメタン及びヘキサン混合物 (1 : 1 , 8 m L) に溶解させ、1 0 % 酢酸エチル - ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して 0 . 4 4 g (4 9 %) の (8 4) を淡黄色固体として得た。

10

【 0 2 3 0 】

1 - [5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル] - 3 - エチル - 尿素塩酸塩。B A - 3 3 。

【 0 2 3 1 】

工程 - 1。5 - トリブチルスタンナニル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素。(8 5)

ピリジン (2 . 5 m L) 中の 5 - ヨード - ピリジン - 2 - イルアミン (0 . 5 g , 2 . 2 7 m m o l) に、イソシアン酸エチル (0 . 2 4 g , 3 . 4 m m o l) を添加した。反応混合物を室温にて 7 2 時間攪拌し、濃縮させた。水 (4 0 m L) を添加し、0 . 5 時間攪拌し、濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、0 . 6 1 g (9 2 %) の 1 - エチル - 3 - (5 - ヨード - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、M R - 6 6 を、白色固体として得た。ジオキサン (2 5 m L) 中の M R - 6 6 (0 . 5 g , 1 . 7 2 m m o l) 及びビス - トリブチル錫 (5 . 6 g , 9 . 6 4 m m o l) に、ビス - トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (0 . 2 8 g , 0 . 4 m m o l) を添加した。攪拌した反応物に A r ガスを 5 分間通した。この反応物を A r 下で 9 0 ° にて 2 0 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。ヘキサン中の 3 0 % 酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0 . 4 1 g (5 3 %) の (8 5) を粘性液体として得た。

20

【 0 2 3 2 】

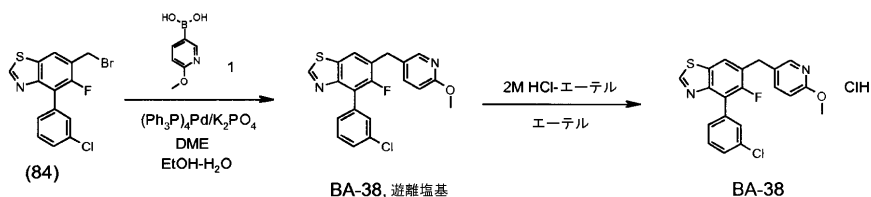
工程 - 2。B A - 3 3。ジメトキシエタン (2 m L) 中の (8 4) (0 . 0 6 5 g , 0 . 1 8 m m o l) 及び (8 5) (0 . 0 8 g , 0 . 2 2 m m o l) に、ビス - トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (0 . 0 0 6 g , 0 . 0 0 9 m m o l) を添加した。攪拌した反応物に A r ガスを 2 分間通した。マイクロ波オーブン (B i o t a g e I n t i a t o r I I) を用いてこの反応物を 1 2 0 ° にて 1 5 分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。ヘキサン中の 3 0 % 酢酸エチル - ジクロロメタン - ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して 0 . 0 4 2 g の淡橙色固体を得た。この固体をエーテル (1 . 5 m L) に懸濁し、その後にエーテル (0 . 7 m L) 中の 2 M H C l を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。エーテル層をデカン トし、エーテル (2 × 1 m L) でトリチュレートし、乾燥させて 0 . 0 2 2 g (2 5 %) の B A - 3 3 を黄色固体として得た。¹ H N M R - (4 0 0 M H z , C D C l₃) ; M S (A P C I +) : 4 4 1 . 0 0 (M + 1) , L C - M S : 9 7 % 。

30

【 0 2 3 3 】

B A - 3 8

【 化 4 5 】



【 0 2 3 4 】

4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 -

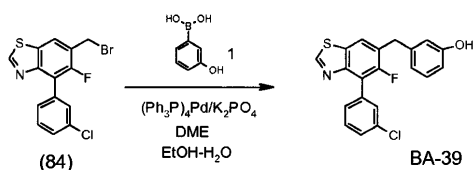
50

イルメチル) - ベンゾチアゾール塩酸塩。(BA-38)。(84)(0.06g, 0.17mmol)、2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸(1)(0.04g, 0.25mmol)、 $(PPh_3)_4Pd$ (0.02g, 0.017mmol)及び K_2PO_4 (0.07g, 0.034mmol)に、DME(1.5mL)、及びEtOH-H₂O(1:1, 0.5mL)を添加した。攪拌した反応物にArガスを5分間通した。マイクロ波オープン(Biotage Initiator II)を用いて、反応物を150で15分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して0.036g(56%)の目的化合物(BA-38, 遊離塩基)を粘性液体として得た。このエーテル(2.0mL)中の遊離塩基(0.034g, 0.088mmol)に、エーテル中の2M HCl(0.5mL)を添加した。反応混合物を1時間攪拌した。エーテル層をデカントし、エーテル(2×2mL)でトリチュレートし、乾燥させて0.035g(94%)のBA-38、HCl塩をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR-(400MHz, CDCl₃); MS(APCI+): 385.0(M+1), LC-MS: 96%.

【0235】

BA-39

【化46】



【0236】

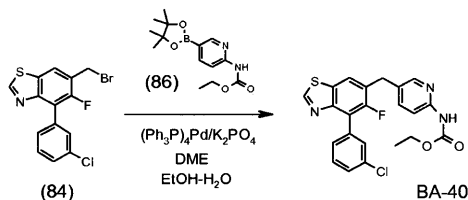
3-[4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-フェノール。BA-39。

(84)(0.08g, 0.22mmol)、3-ヒドロキシフェニルボロン酸(1)(0.046g, 0.34mmol)、 $(PPh_3)_4Pd$ (0.026g, 0.02mmol)及び K_2PO_4 (0.095g, 0.045mmol)に、DME(3mL)及びEtOH-H₂O(1:1, 1.0mL)を添加した。攪拌した反応物にArガスを5分間通した。マイクロ波オープン(Biotage Initiator II)を用いて、この反応物を160にて20分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して0.056g(68%)のBA-39を粘性液体として得た。¹H NMR-(400MHz, CDCl₃); MS(APCI+): 371.1(M+1), LC-MS: >99%.

【0237】

BA-40

【化47】



【0238】

{5-[4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-カルバミン酸エチルエステル、BA-40。

工程-1(86)。ピリジン(2.5mL)中の5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.2g, 0.91mmol)に、クロロ蟻酸エチル(0.15g, 1.36mmol)を添加した。反応混合物を室温にて18時間攪拌し、濃縮させた。水(1.0mL)及び飽和NaH

CO₃ 溶液 (1 . 0 m L) を添加し、 1 . 0 時間攪拌し、濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、 0 . 1 6 g (6 0 %) の (8 6) を白色固体として得た。

BA - 4 0 : (8 4) (0 . 0 8 g , 0 . 2 2 m m o l) 、 MR - 7 5 (0 . 1 g , 0 . 3 4 m m o l) 、 (P P h ₃) ₄ P d (0 . 0 2 6 g , 0 . 0 2 m m o l) 及び K₂ P O₄ (0 . 0 9 5 g , 0 . 4 5 m m o l) に、 D M E (3 . 0 m L) 、 及び E t O H - H₂ O (1 : 1 , 1 . 0 m L) を添加した。攪拌した反応物に A r ガスを 5 分間通した。マイクロ波オーブン (B i o t a g e I n i t i a t o r I I) を用いて反応物を 1 6 0 にて 2 0 分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、それに続いてメタノールでトリチュレートして 0 . 0 3 g (3 0 %) の BA - 4 0 をオフホワイト色固体として得た。 ¹ H N M R - (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ; M S (A P C I +) : 4 4 2 . 0 (M + 1) , L C - M S : 8 6 % .

10

【 0 2 3 9 】

(8 4) を用いて BA - 4 0 と同じ手順に従った。

【 0 2 4 0 】

スキーム . ピペラジン類似体

【 0 2 4 1 】

BA - 3 1

【 0 2 4 2 】

BA - 4 3

20

【 0 2 4 3 】

BA - 4 4

【 0 2 4 4 】

BA - 4 5

【 0 2 4 5 】

BA - 4 6

【 0 2 4 6 】

BA - 4 7

【 0 2 4 7 】

BA - 4 8

30

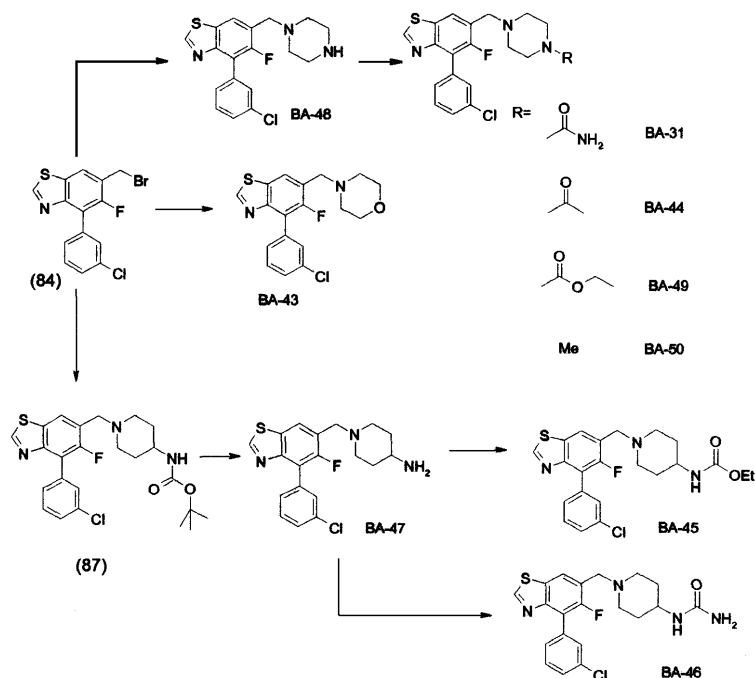
【 0 2 4 8 】

BA - 4 9

【 0 2 4 9 】

BA - 5 0

【化 4 8】



10

【 0 2 5 0 】

B A - 4 8

4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - ピペラジン - 1 - イルメチル - ベンゾチアゾール。B A - 4 8。

1 5 m L の無水 T H F 中のピペラジン (8 2 1 m g , 9 . 5 3 m m o l , 1 0 当量) の溶液に、室温にて 5 m L の無水 T H F 中の (8 4) (3 4 0 m g , 0 . 9 5 3 m m o l) の溶液を添加した。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌した。混合物を濃縮させ、水で希釈し、濾過して固体の粗物質を得た。これを 5 m L のエーテルでトリチュレートし、濾過及び乾燥の後、2 8 0 m g (8 1 . 4 %) の B A - 4 8 を白色固体として得た。¹ H - N M R - (4 0 0 M H z , D M S O) . L C M S (A P C I +) : 3 6 2 (M + 1) , 9 9 %

20

30

【 0 2 5 1 】

B A - 4 9

4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル。B A - 4 9。

1 . 5 m L の無水 T H F 中の B A - 4 8 (9 8 0 m g , 0 . 2 2 m m o l) の溶液に、室温にてピリジン (3 5 m g , 3 6 μ L , 2 当量) を添加した。この混合物を 0 °C まで冷却し、エチルクロロホルメート (4 8 m g , 0 . 4 4 m m o l) を添加した。反応混合物を室温にて 2 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水で希釈し、塩化メチレンで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、約 1 0 0 m g の粗物質を得た。シリカゲル分取プレートによる精製により、8 0 m g (8 4 . 2 1 %) の B A - 4 9 を白色泡沫として得た。¹ H - N M R - (4 0 0 M H z , D M S O) . L C M S (A P C I +) : 4 3 4 (M + 1) , 1 0 0 %

40

【 0 2 5 2 】

B A - 3 1

4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸アミド。B A - 3 1。

1 . 5 m L の塩化メチレン中の B A - 4 8 (7 0 m g , 0 . 2 m m o l) の溶液に、0 °C のトリメチルシリルイソシアネート (4 6 m g , 0 . 4 m m o l) を添加した。反応混合物を室温にて 2 4 時間攪拌した。混合物を、NaHCO₃の飽和溶液を徐々に添加することによりクエンチし、塩化メチレンで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄

50

し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、約100mgの粗物質を得た。シリカゲル分取プレートによる精製により、20mg (25.6%)のBA-31を白色固体として得た、25. $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, DMSO) . LCMS (APCI+) : 405 (M+1), 92% .

【0253】

BA-43

4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 4 - イルメチル - ベンゾチアゾール。BA-43。

1.5mLの塩化メチレン中のBA-48 (45mg, 0.126mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (25mg, 0.19mmol) 及びモルホリン (12mg, 0.138mmol) を添加した。反応混合物を室温にて24時間攪拌した。混合物を濃縮させ、酢酸エチルに再び溶解させ、水で洗浄した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、約50mgの固体のBA-43を得た。 $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, CDCl_3) . LCMS (APCI+) : 363 (M+1), 97% .

【0254】

BA-44

1 - { 4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノン。BA-44。

1.5mLの塩化メチレン中のBA-48 (80mg, 0.22mmol)の溶液に、0 のピリジン (26mg, 0.33mmol) を添加し、それに続いて塩化アセチル (26mg, 0.33mmol) を添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、約80mgの粗物質を得た。5%メタノール/塩化メチレンを用いるシリカゲル分取プレートによる精製により、40mg (45%)のBA-44を得た。 $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, DMSO) . LCMS (APCI+) : 405 (M+1), 100% .

【0255】

BA-50

4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ベンゾチアゾール。BA-50。

BA-48 (60mg, 0.165mmol)、0.1mLの蟻酸及び0.1mLのホルムアルデヒドを含有する小型のバイアルを密封し、マイクロ波のBiota_ge Initiatorを用いて160 にて40分加熱した。 NaHCO_3 の飽和溶液を用いて反応混合物をpH = 8に塩基性化し、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、約60mgの粗物質を得た。5%メタノール/塩化メチレンを用いるシリカゲル分取プレートによる精製によって50mg (79%)のBA-50を得た。 $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, CDCl_3) . LCMS (APCI+) : 376 (M+1), 92.5% .

【0256】

BA-47

工程 - 1 : [1 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル。(87)。

3mLの塩化メチレン中の(84) (114mg, 0.32mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (62mg, 0.48mmol) 及び4 (N - BOCアミノ) ピペリジン (68mg, 0.32mmol) を添加した。反応混合物を室温にて24時間攪拌した。混合物を濃縮させて、200mgの泡沫状の粗物質(87)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, CDCl_3)

【0257】

10

20

30

40

50

工程 - 2 : [1 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル。BA - 47。

2 mL の塩化メチレン中の (87) (195 mg , 0.41 mmol) の溶液に、0 にてジオキサン中の 4 N の HCl 1.1 mL を添加した。反応混合物を室温にて 8 時間攪拌した。混合物を濃縮させ、固体の残渣を 5 mL のエーテルでトリチュレートして 190 mg の目的生成物 BA - 47 を HCl 塩として得た。飽和 NaHCO₃ を用いて少量を遊離塩基に変換した。¹H - NMR - (400 MHz , CDCl₃) . LCMS (APCI +) : 376 (M + 1) , 100 % .

【 0258 】

BA - 45

{ 1 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸エチルエステル。BA - 45。1.5 mL の無水 THF 中の BA - 47 (100 mg , 0.25 mmol) の溶液に、ピリジン (60 mg , 0.75 mmol) 及び 0 のエチルクロロホルメート (60 mg , 0.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 24 時間攪拌した。混合物を濃縮させ、水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。粗物質をエーテルでトリチュレートすることにより、30 mg の固体の BA - 45 を得た。¹H - NMR - (400 MHz , CDCl₃) . LCMS (APCI +) : 448 (M + 1) , 100 % .

【 0259 】

BA - 46

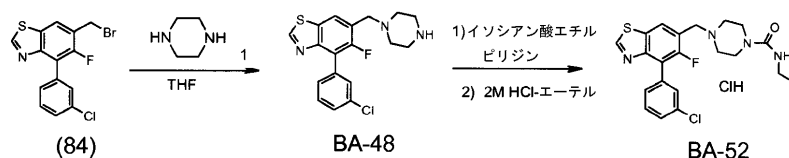
[1 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル] - 尿素。BA - 46。

1.5 mL の塩化メチレン中の BA - 47 (60 mg , 0.145 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (30 mg , 0.29 mmol) 及び 0 のトリメチルシリルイソシアネート (50 mg , 0.435 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 24 時間攪拌した。NaHCO₃ の飽和溶液をゆっくり添加することにより混合物をクエンチし、塩化メチレンで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。シリカゲル分取プレートによる精製により 15 mg の生成物 BA - 46 を白色固体として得た。¹H - NMR - (400 MHz , CDCl₃) . LCMS (APCI +) : 419 (M + 1) , 100 % .

【 0260 】

BA - 52

【 化 49 】



4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - ピペラジン - 1 - イルメチル - ベンゾチアゾール : BA - 48。

テトラヒドロフラン (7.0 mL) 中の (84) (0.1 g , 0.28 mmol) に、テトラヒドロフラン (1.0 mL) 中のピペラジン (1) (0.24 g , 2.8 mmol) の溶液を 10 分にわたり添加した。反応物を室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (2 mL)、水 (2 × 2 mL) その後エーテル (2 × 2 mL) で洗浄した。残渣をジクロロメタンに溶解し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、0.086 g (85 %) の BA - 48 を淡黄色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) .

【 0261 】

10

20

30

40

50

4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルアミド塩酸塩。BA - 52。

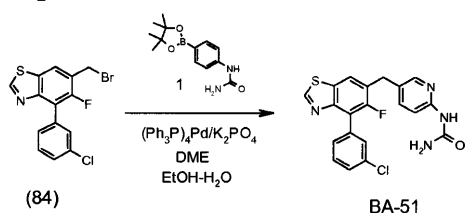
ピリジン (1 . 5 m L) 中の BA - 48 (0 . 0 8 g , 0 . 2 2 m m o l) に、イソシアン酸エチル (0 . 0 5 m L) を添加した。反応混合物を室温にて 1 8 時間攪拌し、濃縮させた。水 (1 0 m L) を添加し、0 . 5 時間攪拌し、濾過し、水 (5 m L) で洗浄した。残渣をジクロロメタンに溶解し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮させた。粗黄色固体を、ジクロロメタン中 5 % メタノールを用いる分取 TLC により精製して、0 . 0 6 g の淡黄色固体を得た。淡黄色固体をエーテル (2 . 0 m L) に溶解し、エーテル中の 2 M HCl (1 . 0 m L) を添加した。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌し、 N_2 流下で濃縮させ、その後に真空乾燥させて、0 . 0 6 g (6 3 %) の BA - 52 をオフホワイト色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) ; MS (APCI +) : 4 3 3 . 1 ($\text{M} + 1$) , LC - MS : 8 8 % .

10

【 0 2 6 2 】

BA - 51

【 化 5 0 】



20

【 0 2 6 3 】

(MR 7 7) [M C L S 1 4 8 6 - 0 0 6 - 1] 。 { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - カルバミン酸エチルエステルの合成：臭化ベンジル (8 4) (0 . 0 8 g , 0 . 2 2 m m o l) 、 [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 (1) (0 . 0 7 g , 0 . 2 7 m m o l) 、 $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (0 . 0 2 6 g , 0 . 0 2 m m o l) 及び K_2PO_4 (0 . 0 9 5 g , 0 . 4 5 m m o l) に、DME (3 . 0 m L) 、 及び EtOH - H_2O (1 : 1 , 1 . 5 m L) を添加した。攪拌した反応物に Ar ガスを 5 分間通した。マイクロ波オープン (B i o t a g e I n t i a t o r I I) を用いて、反応物を 1 2 0 にて 2 0 分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。ジクロロメタン中 5 % メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、それに続いてジクロロメタン中 5 % メタノールを用いる分取 TLC により残渣を精製して、0 . 0 1 5 g (1 6 %) の BA - 51 を淡褐色固体として得た。 ^1H NMR (DMSO - d_6 , 4 0 0 M H z) : 9 . 3 9 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 1 (d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 5 - 7 . 5 9 (m , 4 H) , 7 . 3 2 (d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 1 4 (d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 2 H) , 5 . 7 7 (s , 2 H) , 4 . 0 6 p p m (s , 2 H) ; MS (APCI +) : 4 1 2 . 0 ($\text{M} + 1$) , LC - MS : 9 7 % .

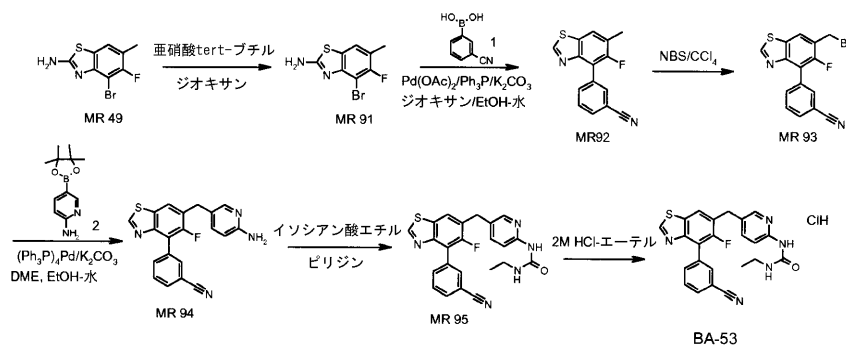
30

【 0 2 6 4 】

BA - 53

40

【化 5 1】



10

【 0 2 6 5】

(MR 91) 5 - フルオロ - 6 - メチル - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミンの合成：
ジオキサン中 (30 mL) のMR 49 (1.0 g, 3.83 mmol) に、亜硝酸tert-ブチル (0.59 g, 5.12 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、60
にて1.5時間加熱し、濃縮させた。1:1のジクロロメタン - ヘキサンを用いるシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.45 g (47%) のMR 9
1を赤味がかった橙色固体として得た。

【 0 2 6 6】

(MR 92) 3 - (5 - フルオロ - 6 - メチル - ベンゾチアゾール - 4 - イル) - ベン
ゾニトリルの合成：

20

MR 91 (0.44 g, 1.79 mmol)、3 - シアノフェニルボロン酸 (1) (0.32 g, 2.15 mmol)、PPh₃ (0.23 g, 0.89 mmol)、K₂CO₃ (0.1 g, 0.72 mmol) 及びPd(OAc)₂ (0.05 g, 0.21 mmol) に、ジオキサン (8 mL) 及びEtOH - H₂O (1:1, 4 mL) を添加した。攪拌した反応物にArガスを15分間通した。マイクロ波オーブン (Biotage Initiator II) を用いて、反応物を180 にて15分間攪拌した。反応混合物を濃縮させた。水 (50 mL) 及びジクロロメタン (50 mL) を添加した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。1:1のジクロロメタン - ヘキサン、その後80%ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.39 g (81%) のMR 92をオフホワイト色固体として得た。

30

【 0 2 6 7】

(MR 93) 3 - (6 - ブロモメチル - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 4 - イル) - ベン
ゾニトリルの合成：

CCl₄ (20 mL) 中のMR 92 (0.39 g, 1.45 mmol) 及びNBS (0.27 g, 1.53 mmol) に、過酸化ベンゾイル (0.04 g, 0.14 mmol) を添加した。反応物をN₂下80 にて5時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。残渣をジクロロメタン及びヘキサンの混合物 (1:1, 8 mL) に溶解し、20%酢酸エチル - ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.21 g (41%) のMR 93を白色固体として得た。

40

【 0 2 6 8】

(MR 94) 3 - [6 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロベン
ゾチアゾール - 4 - イル] - ベンゾニトリルの合成：

MR 93 (0.2 g, 0.58 mmol)、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミン (2) (0.15 g, 0.7 mmol)、(PPh₃)₄Pd (0.07 g, 0.06 mmol) 及びK₃PO₄ (0.24 g, 1.15 mmol) に、DME (8.0 mL)、及びEtOH - H₂O (1:1, 4.0 mL) を添加した。攪拌した反応物にArガスを5分間通した。マイクロ波オーブン (Biotage Initiator II) を用いて、反応物を120 にて20分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。ジクロロメタン中

50

5 % メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、それに続いてジクロロメタン中 6 % メタノールを用いる分取 TLC により残渣を精製して、0.08 g (39 %) の MR 94 をオフホワイト色固体として得た。

【0269】

(MR 95) 1 - { 5 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - 3 - エチル - 尿素の合成：

ピリジン (1.5 mL) 中の MR 94 (0.075 g , 0.21 mmol) に、イソシアヌ酸エチル (0.044 mL) を添加した。反応混合物を室温にて 18 時間攪拌し、濃縮させた。水 (10 mL) を添加し、0.5 時間攪拌し、濾過し、水 (5 mL) 、酢酸エチル (2 × 5 mL) 、その後にエーテル (10 mL) で洗浄し、乾燥させて、0.036 g (40 %) の MR 95 を白色固体として得た。

10

【0270】

(MR 96)。1 - { 5 - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - 3 - エチル - 尿素塩酸塩 (BA - 53) の合成：

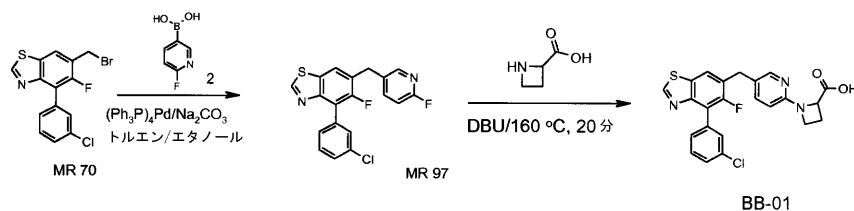
エーテル (1.0 mL) 中の MR 95 (0.032 g , 0.07 mmol) に、エーテル中の 2 M HCl (0.2 mL , 0.4 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌し、N₂ 流下で濃縮させ、その後に真空乾燥させて 0.036 g (98 %) の MR 96 をオフホワイト色固体として得た。1H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 9.44 (s , 1H) , 8.16 - 8.2 (m , 2H) , 8.09 (s , 1H) , 7.92 - 7.98 (m , 3H) , 7.78 - 7.86 (m , 2H) , 7.7 - 7.76 (m , 2H) , 7.32 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 4.15 (s , 2H) , 3.14 - 3.22 (m , 2H) , 1.08 ppm (t , J = 7.2 Hz , 3H) ; MS (APCI +) : 432.0 (M + 1) , LC - MS : 92 % .

20

【0271】

BB - 01

【化52】



30

【0272】

(MR 97) 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - ベンゾチアゾールの合成：

MR 70 (0.6 g , 1.68 mmol) 、 2 - フルオロ - 5 - ピリジンボロン酸 (2) (0.24 g , 1.68 mmol) 及び (PPh₃)₄ Pd (0.1 g , 0.08 mmol) に、トルエン (20.0 mL) 、及び EtOH (5.0 mL) を添加した。反応混合物を 5 分間攪拌し、その後に Na₂CO₃ (2 M 溶液 , 1.7 mL , 3.36 mmol) を添加した。攪拌した反応物に Ar ガスを 15 分間通した。その後、反応物を 80 °C にて 18 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。残渣を水 (40 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出し (2 × 30 mL) 、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.48 g (76 %) の MR 97 をオフホワイト色固体として得た。

40

【0273】

(MR 98)。1 - { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (BB - 01) の合成：

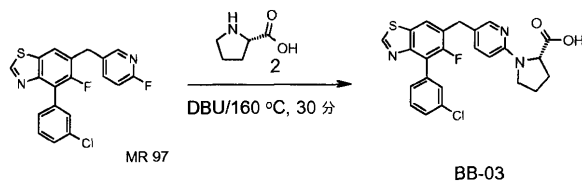
50

MR 97 (0.07 g, 0.19 mmol) 及び D, L - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (2) (0.06 g, 0.56 mmol) に、1, 8 - ジアザピシクロ [5.4.0] ウンデク - 7 - エン (DBU) (0.14 g, 0.94 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、160 にて20分間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタン (6 mL) で希釈し、0.5 N HCl (2 × 2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中5%メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.022 g (23%) の BB - 01 を淡黄色固体として得た。1H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 9.35 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 - 7.59 (m, 4H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8, 6.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.72 - 3.8 (m, 2H), 2.3 - 2.41 (m, 2H); MS (APCI+) : 454.1 (M + 1), LC - MS : 99%.

【0274】

BB - 03

【化53】



【0275】

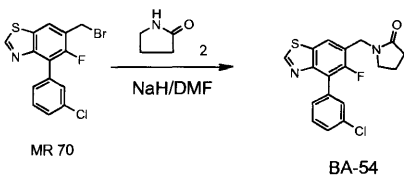
(MR 100)。 (S) - 1 - { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (BB - 03) の合成 :

MR 97 (0.15 g, 0.4 mmol) 及び (S) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2) (0.1 g, 0.8 mmol) に、1, 8 - ジアザピシクロ [5.4.0] ウンデク - 7 - エン (DBU) (0.31 g, 2.01 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、160 にて30分間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタン (10 mL) で希釈し、0.5 N HCl (2 × 4 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、0.18 g (94%) の BB - 03 を淡い黄色がかった褐色固体として得た。1H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 9.42 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.72 - 7.82 (brs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.5 - 7.59 (m, 4H), 6.8 - 6.88 (brs, 1H), 4.64 (brs, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.4 - 3.65 (m, 2H), 1.88 - 2.3 (m, 4H); MS (APCI+) : 468.1 (M + 1), LC - MS : 99%

【0276】

BA - 54

【化54】



【0277】

(MR 101)。 1 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピロリジン - 2 - オン (BA - 54) の合成 :

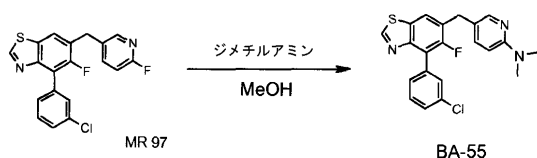
冷却し (0)、攪拌した、DMF (2.0 mL) 中の NaH (0.034 g, 0.84 mmol) の懸濁液に、DMF (0.5 mL) 中のピロリジン - 2 - オン (0.07 g

、0.84 mmol)の溶液を添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで加温し、0.5時間攪拌した。再び冷却し(0)、その後にDMF(0.5 mL)中のMR70(0.15 g, 0.42 mmol)の溶液を5分にわたり添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで加温し、2時間攪拌した。碎氷水に注入し、酢酸エチル(2×40 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中1%メタノールを用いる分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.087 g(58%)のBA-54を粘性液体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 9.44(s, 1H), 8.11(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.5-7.62(m, 4H), 4.6(s, 2H), 3.37(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95-2.06(m, 2H); MS(APCI+): 361.0(M+1), LC-MS: 100%.

【0278】

BA-55

【化55】



【0279】

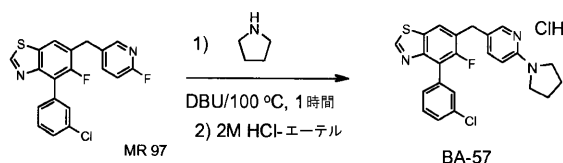
(MR102)。{5-[4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミン(BA-55)の合成:

MR97(0.1 g, 0.27 mmol)に、メタノール中のジメチルアミンの2M溶液(2 mL, 4 mmol)を添加した。バイアルを密封し、Biotage initiator IIマイクロ波オープンを用いて140℃にて40分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン中5%メタノールを用いる分取薄層クロマトグラフィーにより残基を精製して0.06 g(56%)のBA-55をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 9.39(s, 1H), 8.11(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.05(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.6(s, 1H), 7.5-7.59(m, 3H), 7.41(dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.59(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.0(s, 2H), 2.97(s, 6H); MS(APCI+): 398.1(M+1), LC-MS: 100%.

【0280】

BA-57

【化56】



【0281】

(MR103)。4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-6-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-ベンゾチアゾール塩酸塩(BA-57)の合成:

MR97(0.13 g, 0.35 mmol)及びピロリジン(0.07 g, 1.05 mmol)に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)(0.27 g, 1.74 mmol)を添加した。反応混合物を攪拌し、100℃にて1時間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタン(6 mL)で希釈し、0.5N HCl(2×

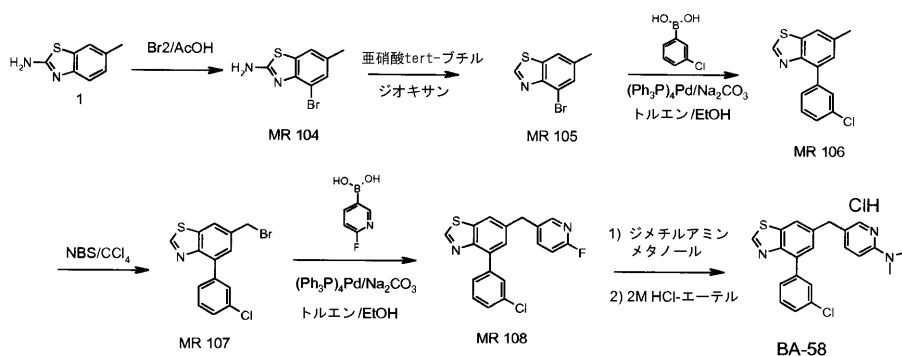
4 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中 3 % メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.06 g (41 %) の泡沫状の固体を得た。固体をエーテル (2 mL) に懸濁し、その後に (than) 2 M HCl - エーテル (0.5 mL, 1.0 mmol) を添加し、1 時間攪拌し、その後に濃縮し、再びエーテル (2 mL) でトリチュレートし、乾燥させて 0.6 g (98 %) の BA-57 をオフホワイト色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 13.27 (brs, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.48 - 3.56 (m, 4H), 1.92 - 2.7 (m, 4H); MS (APCI+): 424.1 ($M+1$), LC-MS: 87.4 %.

10

【0282】

BA-58

【化57】



20

【0283】

(MR 104) 4 - ブロモ - 6 - メチル - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミンの合成：
酢酸 (210 mL) 中の 6 - メチル - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミン (10.0 g, 60.89 mmol) の加熱し (80 °C) 攪拌した溶液に、酢酸 (40 mL) 中の臭素 (19.46 g, 121.78 mmol) の溶液を 30 分にわたり添加した。反応混合物を 80 °C にて 20 時間攪拌して、室温まで冷却し、その後に碎氷水 (400 mL) に注入した。水酸化アンモニウム溶液 (28 %) を添加して pH 8 とし、2 時間攪拌した。濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、13.5 g (91 %) の MR 104 を褐色固体として得た。

30

【0284】

(MR 105) 4 - ブロモ - 6 - メチル - ベンゾチアゾールの合成：

ジオキサン (150 mL) 中の MR 104 (13.4 g, 55.11 mmol) に、亜硝酸 tert - ブチル (6.25 g, 60.63 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、60 °C にて 1.0 時間加熱し、濃縮させた。1 : 1 のジクロロメタン - ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、4.45 g (34 %) の MR 105 を橙色固体として得た。

40

【0285】

(MR 106) 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - メチル - ベンゾチアゾールの合成：

MR 105 (2.03 g, 8.77 mmol)、3 - クロロフェニルボロン酸 (2) (1.51 g, 9.64 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.51 g, 0.44 mmol) に、トルエン (80 mL)、EtOH (20 mL) 及び 2 M Na_2CO_3 溶液 (8.8 mL, 17.54 mmol) を添加した。攪拌した反応物に Ar ガスを 15 分間通した。反応物を Ar 下 80 °C にて 20 分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、 H_2O (60 mL) 及び酢酸エチル (80 mL) を添加した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮させ

50

た。ヘキサン中の20%酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、2.23 g (98%)のMR106を褐色粘性液体として得た。

【0286】

(MR107) 6-ブロモメチル-4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾチアゾールの合成:

CCl₄ (50 mL) 中のMR106 (2.2 g, 8.47 mmol) 及びNBS (1.54 g, 8.55 mmol) に、過酸化ベンゾイル (0.1 g, 0.41 mmol) を添加した。反応物をN₂下80℃にて18時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。残渣をヘキサン中の20%酢酸エチルでトリチュレートして、2.9 g (99%)のMR107を淡褐色固体として得た。

10

【0287】

(MR108) 4-(4-(3-クロロ-フェニル)-6-(6-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-ベンゾチアゾールの合成:

MR107 (2.8 g, 8.27 mmol)、2-フルオロ-5-ピリジルボロン酸 (1.28 g, 9.09 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (0.48 g, 0.41 mmol) に、トルエン (60 mL)、EtOH (10 mL) 及び2M NaCO₃ 溶液 (8.3 mL, 16.54 mmol) を添加した。攪拌した反応物にArガスを15分間通した。反応物をAr下80℃にて3時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、H₂O (60 mL) 及び酢酸エチル (80 mL) を添加した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、1.53 g (53%)のMR108を淡黄色固体として得た。

20

【0288】

(MR109)。{5-[4-(3-クロロ-フェニル)-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミン塩酸塩 (BA-58) の合成:

MR108 (0.15 g, 0.42 mmol) に、メタノール中のジメチルアミンの2M溶液を添加した (2.2 mL, 4.4 mmol)。バイアルを密封し、150℃にて1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.116 g (75%)のゴム状の固体を得た。この固体をエーテル (2 mL) に懸濁し、その後に2M HCl-エーテル (0.8 mL, 1.6 mmol) を添加し、1時間攪拌し、その後に濃縮し、再びエーテルでトリチュレートし (2 mL)、乾燥させて0.118 g (98%)のBA-58を白色固体として得た。1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 13.4 (br s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92-8.0 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.24 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.19 (s, 6H); MS (APCI+): 380.0 (M+1), LC-MS: 95.7%; HPLC 93.61%純度。

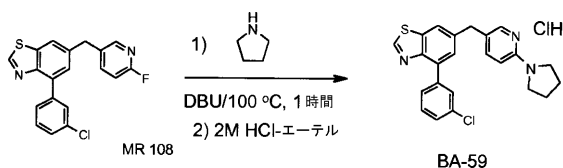
30

【0289】

BA-59

40

【化58】



【0290】

(MR110) 4-(3-クロロ-フェニル)-6-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメチル)-ベンゾチアゾール塩酸塩 (BA-59) の合成:

MR108 (0.15 g, 0.42 mmol) 及びピロリジン (0.09 g, 1.27

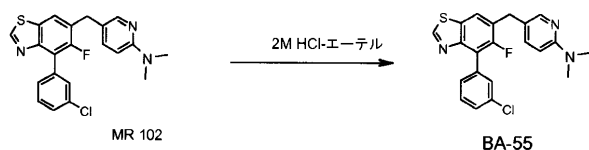
50

mmol) に、1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (DBU) (0 . 3 2 g , 2 . 1 1 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、100 にて1時間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタン (6 mL) で希釈し、0 . 5 N HCl で洗浄し (2 × 4 mL) 、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中 2 % メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0 . 1 0 3 g (6 0 %) の粘性液体を得た。この粘性液体 (0 . 0 9 g , 0 . 2 3 mmol) をエーテル (2 mL) に懸濁し、その後に 2 M HCl - エーテル (0 . 5 mL , 1 . 0 mmol) を添加し、1時間攪拌し、その後に濃縮し、再びエーテルでトリチュレートし (2 mL) 、乾燥させて、0 . 9 g (9 4 %) の BA - 5 9 を白色固体として得た。1 H NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 MHz) : 1 3 . 2 5 (br s , 1 H) , 9 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 1 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 0 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 9 - 7 . 9 5 (m , 2 H) , 7 . 8 1 (dt , J = 7 . 2 , 1 . 6 Hz 1 H) , 7 . 6 7 (d , J = 1 . 2 Hz) , 7 . 4 8 1 - 7 . 5 6 (m , 2 H) , 7 . 0 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 1 1 (s , 2 H) , 3 . 4 - 3 . 5 6 (m , 4 H) , 1 . 9 5 - 2 . 1 7 (m , 4 H) ; MS (APCI +) : 4 0 6 . 1 (M + 1) , LC - MS : 9 8 . 1 % .

【 0 2 9 1 】

BA - 5 5

【 化 5 9 】



【 0 2 9 2 】

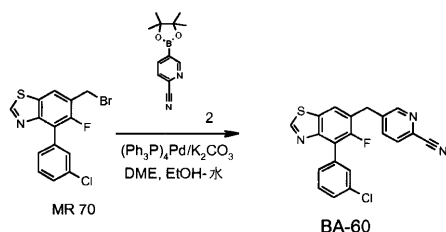
(MR 1 0 2) 。 { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - ジメチル - アミン塩酸塩 (BA - 5 5) の合成 :

エーテル (2 mL) 中の MR 1 0 2 (0 . 1 g , 0 . 2 6 mmol) に、その後に、2 M HCl - エーテル (1 . 0 mL , 2 . 0 mmol) を添加し、1時間攪拌し、その後に濃縮し、再びエーテルでトリチュレートし (2 mL) 、乾燥させて、0 . 1 1 g (9 8 %) の BA - 5 5 を白色固体として得た。1 H NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 MHz) : 9 . 3 9 (s , 1 H) , 8 . 1 1 (d , J = 6 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 6 (s , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 5 9 (m , 3 H) , 7 . 4 5 (d , J = 6 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 6 3 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 0 1 (s , 2 H) , 2 . 9 9 (s , 6 H) ; MS (APCI +) : 3 9 8 . 1 (M + 1) , LC - MS : 9 8 . 9 % ; HPLC 9 8 . 5 % 純度 .

【 0 2 9 3 】

BA - 6 0

【 化 6 0 】



【 0 2 9 4 】

(MR 1 1 2) 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - カルボニトリル (BA - 6 0) の合成 :

MR 7 0 (0 . 8 g , 2 . 2 4 mmol) 、 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - カルボニトリル (2) (0

10

20

30

40

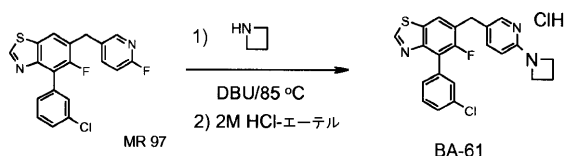
50

． 57 g , 2 . 47 mmol) 及び (P P h ₃)₄ P d (0 . 13 g , 0 . 11 mmol) に、トルエン (30 . 0 mL)、及び E t O H (10 . 0 mL) を添加した。反応混合物を 5 分間攪拌し、その後に N a₂ C O₃ (2 M 溶液 , 2 . 5 mL , 5 . 0 mmol) を添加した。攪拌した反応物に A r ガスを 15 分間通した。その後に、反応物を 80 にて 1 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。残渣を水で希釈し (40 mL)、酢酸エチルで抽出し (2 × 30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0 . 62 g (73 %) の B A - 60 を淡褐色固体として得た。1 H N M R (D M S O - d₆ , 400 M H z) : 9 . 43 (s , 1 H) , 8 . 76 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 21 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 92 - 7 . 81 (m , 2 H) , 7 . 66 (s , 1 H) , 7 . 5 - 7 . 59 (m , 3 H) , 4 . 32 (s , 2 H) ; M S (A P C I -) : 378 . 0 (M - 1) , L C - M S : 100 % .

【 0295 】

B A - 61

【 化 61 】



【 0296 】

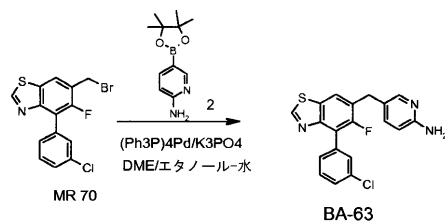
(M R 113) 6 - (6 - アゼチジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール塩酸塩 (B A - 61) の合成 :

M R 97 (0 . 15 g , 0 . 45 mmol) 及びアゼチジン (0 . 07 g , 1 . 21 mmol) に、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (D B U) (0 . 31 g , 2 . 01 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、85 にて 15 分間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタン (6 mL) で希釈し、0 . 5 N H C l (2 × 4 mL) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中 5 % メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、それに続いて 1 : 1 のヘキサン中の酢酸エチルを用いる分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製して、0 . 022 g (13 %) のオフホワイト色固体を得た。この固体をエーテル (2 mL) に懸濁し、その後に 2 M H C l - エーテル (0 . 5 mL , 1 . 0 mmol) を添加し、1 時間攪拌し、その後に濃縮し、再びエーテルでトリチュレートし (2 mL)、乾燥させて、0 . 023 g (98 %) の B A - 61 をオフホワイト色固体として得た。1 H N M R (D M S O - d₆ , 400 M H z) : 9 . 44 (s , 1 H) , 8 . 15 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 95 (s , 1 H) , 7 . 8 - 7 . 9 (m , 1 H) , 7 . 66 (s , 1 H) , 7 . 44 - 7 . 59 (m , 3 H) , 6 . 8 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 18 - 4 . 28 (m , 4 H) , 4 . 11 (s , 2 H) , 2 . 38 - 2 . 46 (m , 2 H) ; M S (A P C I +) : 410 . 0 (M + 1) , L C - M S : 87 % .

【 0297 】

B A - 63

【 化 62 】



【 0298 】

(M R 114) 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾー

10

20

30

40

50

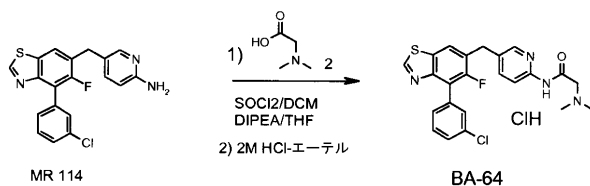
ル - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イルアミン (BA - 63) の合成:

MR 70 (0.81 g, 2.27 mmol)、2 - アミノ - 5 - ピリジンボロン酸ピナコールエステル (2) (0.56 g, 2.5 mmol) 及び (PPh₃)₄Pd (0.13 g, 0.11 mmol) 及び K₃PO₄ (0.96 g, 4.54 mmol) に、DME (20.0 mL)、及び EtOH - H₂O (1:1, 10.0 mL) を添加した。攪拌した反応物に Ar ガスを 5 分間通した。反応物を攪拌し、80 °C にて 4 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。ジクロロメタン (60 mL) で希釈し、水 (2 × 50 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中の 5 % メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.31 g (37 %) の BA - 63 を淡褐色固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 9.39 (s, 1H), 8.1 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.5 - 7.59 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.95 (s, 2H); MS (APCI⁺): 370.2 (M + 1), LC - MS: 98 %.

【0299】

BA - 64

【化63】



【0300】

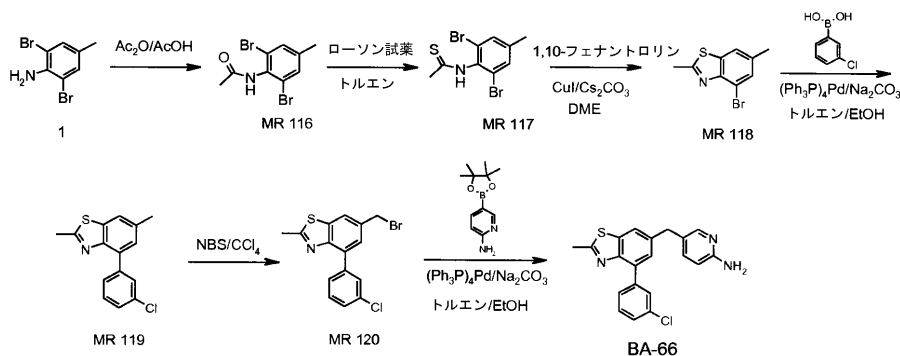
(MR 114)。N - {5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル} - 2 - ジメチルアミノ - アセトアミド塩酸塩 (BA - 64) の合成:

ジクロロメタン (2 mL) 中のジメチルアミノ - 酢酸 (0.04 g, 0.41 mmol) に、塩化チオニル (0.1 g, 0.81 mmol) を添加した。反応混合物を 3 時間攪拌し、濃縮させた。THF (1 mL) を窒素雰囲気下で添加し、その後に THF (1 mL) 中の MR 114 (0.1 g, 0.27 mmol) の溶液を添加し、それに続いてジイソプロピルエチルアミン (0.14 g, 1.08 mmol) を添加した。3 時間攪拌し、その後に水 (4 mL) 及び酢酸エチル (10 mL) を添加した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (5 mL) で再び洗浄した。合わせた有機層をブライン (4 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中 5 % メタノールを用いる分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.027 g (22 %) のオフホワイト色固体を得た。固体 (0.026 g, 0.06 mmol) をエーテル (2 mL) に懸濁し、その後に 2 M HCl - エーテル (0.5 mL, 1.0 mmol) を添加し、1 時間攪拌し、その後に濃縮し、再びエーテル (2 mL) でトリチュレートし、乾燥させて、0.029 g (98 %) の BA - 64 をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 11.13 (s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.2 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.5 - 7.59 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.86 - 2.9 s, 6H; MS (APCI⁻): 411.2 (M - 1), LC - MS: 96 %.

【0301】

BA - 66

【化 6 4】



10

【0302】

(MR 116) N - (2, 6 - ジブロモ - 4 - メチル - フェニル) - アセトアミドの合成:

酢酸 (20 mL) 中の 2, 6 - ジブロモ - 4 - メチル - フェニルアミン (10.0 g, 37.74 mmol) に、無水酢酸 (5.0 g, 48.98 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、90 °C にて 30 分間加熱し、室温まで冷却し、その後に碎氷水 (300 mL) に注入した。白色固形物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、12.0 g (99%) の MR 116 を白色固体として得た。

【0303】

(MR 117) N - (2, 6 - ジブロモ - 4 - メチル - フェニル) - チオアセトアミドの合成:

トルエン (20 mL) 中の MR 116 (1.0 g, 3.26 mmol) に、ローソン試薬 (0.66 g, 1.63 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、還流にて 2.5 時間加熱し、濃縮させた。1:1 のジクロロメタン - ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.98 g (93%) の MR 117 を白色固体として得た。

【0304】

(MR 118) 4 - ブロモ - 2, 6 - ジメチル - ベンゾチアゾールの合成:

DME (8 mL) 中の MR 117 (0.63 g, 1.93 mmol) に、ヨウ化銅 (I) (0.02 g, 0.1 mmol)、1, 10 - フェナントロリン (0.04 g, 0.2 mmol) 及び炭酸セシウム (0.95 g, 2.9 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、85 °C にて 20 時間加熱し、セライトで濾過し、濃縮させた。ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.41 g (87%) の MR 118 を淡黄色粘性液体として得た。

【0305】

(MR 119) 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 2, 6 - ジメチル - ベンゾチアゾールの合成:

MR 118 (0.65 g, 2.68 mmol)、3 - クロロフェニルボロン酸 (2) (0.46 g, 2.954 mmol) 及び Pd (Ph - ₃ P) ₄ (0.16 g, 0.13 mmol) に、トルエン (40 mL)、EtOH (10 mL) 及び 2 M NaCO₃ 溶液 (2.7 mL, 5.4 mmol) を添加した。攪拌した反応物に Ar ガスを 15 分間通した。反応物を Ar 下 85 °C にて 3 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、H₂O (60 mL) 及び酢酸エチル (80 mL) を添加した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。1:1 のヘキサン中ジクロロメタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.7 g (98%) の MR 119 を粘性液体として得た。

【0306】

(MR 120) 6 - ブロモメチル - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - ベンゾチアゾールの合成:

50

CCl₄ (30 mL) 中の MR 119 (0.3 g, 1.1 mmol) 及び NBS (0.2 g, 1.1 mmol) に、過酸化ベンゾイル (0.02 g, 0.08 mmol) を添加した。反応物を N₂ 下 80 °C にて 1 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮させた。残渣を 1 : 1 のヘキサン中ジクロロメタンでトリチュレートし、濃縮して、0.4 g (98%) の MR 120 を淡褐色固体として得た。

【0307】

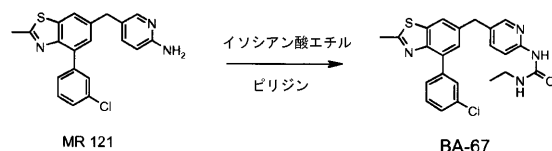
(MR 121)。5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イルアミン (BA - 66) の合成：

MR 120 (0.4 g, 1.1 mmol)、2 - アミノ - 5 - ピリジンボロン酸ピナコールエステル (2) (0.19 g, 1.2 mmol) 及び (PPh₃)₄Pd (0.06 g, 0.05 mmol) 及び Na₂CO₃ 溶液 (2 M, 1.1 mL, 2.2 mmol) に、トルエン (40.0 mL)、及び EtOH (10.0 mL) を添加した。攪拌した反応物に Ar ガスを 15 分間通した。反応物を攪拌し、80 °C にて 3 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、H₂O (50 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) を添加した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン中の 5% メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、その後にジクロロメタン中の 5% メタノールを用いる分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製して 0.26 g (63%) の BA - 66 を淡黄色ゴム状の液体として得た。1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.0 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.8 (m, 1H), 7.66 - 7.7 (m, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.41 (m, 4H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.4 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.82 (s, 3H); MS (APCI+) : 366.1 (M + 1), LC - MS : 96.5%.

【0308】

BA - 67

【化 65】



【0309】

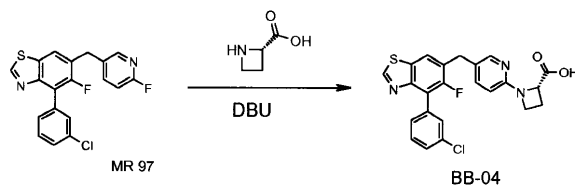
(MR 122)。1 - {5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル} - 3 - エチル - 尿素 (BA - 67) の合成：

ピリジン (2.5 mL) 中の MR 121 (0.25 g, 0.68 mmol) に、イソシアヌ酸エチル (0.15 g, 2.05 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 72 時間攪拌し、濃縮させた。水 (10 mL) を添加し、0.5 時間攪拌し、濾過し、水 (5 mL)、その後にエーテル (10 mL) で洗浄し、乾燥させた。熱酢酸エチルから再び再結晶させて、0.083 g (28%) の BA - 67 を淡黄色結晶性固体として得た。1H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 9.08 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.12 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.78 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.12 - 3.4 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H); MS (APCI+) : 437.1 (M + 1), LC - MS : 100%; HPLC 98.7% 純度。

【0310】

BB - 04

【化 6 6】



【 0 3 1 1】

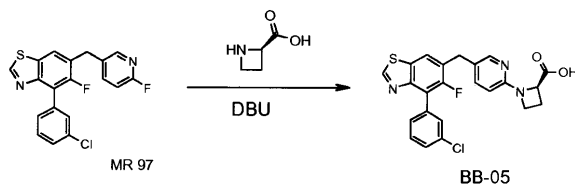
(MR 1 2 4)。(S) - 1 - { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (BB - 0 4) の合成 :

MR 9 7 (0 . 3 g , 0 . 8 m m o l) 及び L - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (2) (0 . 1 6 g , 1 . 6 1 m m o l) に、1 , 8 - ジアザビスクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (DBU) (0 . 6 1 g , 4 . 0 2 m m o l) を添加した。反応混合物を攪拌し、1 5 0 にて 3 0 分間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタン (8 m L) で希釈し、0 . 5 N H C l (2 × 4 m L) で洗浄し、Na₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中の 5 % メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0 . 0 5 7 g (1 6 %) の BB - 0 4 を淡黄色固体として得た。1 H NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 M H z) : 9 . 4 (s , 1 H) , 8 . 1 3 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 5 - 7 . 5 9 (m , 4 H) , 6 . 4 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 6 - 4 . 7 (m , 1 H) , 4 . 0 4 (s , 2 H) , 3 . 8 - 3 . 9 6 (m , 2 H) , 2 . 3 - 2 . 6 (m , 2 H) ; MS (A P C I +) : 4 5 4 . 0 (M + 1) , LC - MS : 1 0 0 % .

【 0 3 1 2】

BB - 0 5

【化 6 7】



【 0 3 1 3】

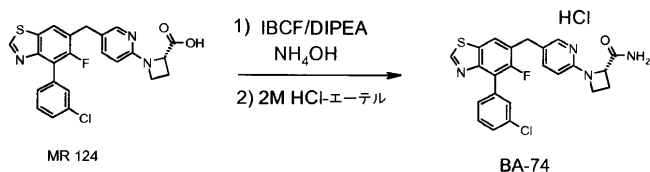
(MR 1 2 5)。(R) - 1 - { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (BB - 0 5) の合成 :

MR 9 7 (0 . 3 g , 0 . 8 m m o l) 及び D - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (2) (0 . 1 6 g , 1 . 6 1 m m o l) に、1 , 8 - ジアザビスクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (DBU) (0 . 6 1 g , 4 . 0 2 m m o l) を添加した。反応混合物を攪拌し、1 0 0 にて 3 0 分間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタン (8 m L) で希釈し、0 . 5 N H C l (2 × 4 m L) で洗浄し、Na₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中の 5 % メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0 . 0 7 4 g (2 0 %) の BB - 0 5 をオフホワイト色固体として得た。1 H NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 M H z) : 1 2 . 9 8 (s , 1 H) , 9 . 4 (s , 1 H) , 8 . 1 2 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 5 8 (m , 4 H) , 6 . 4 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 5 2 - 4 . 6 3 (m , 1 H) , H) , 4 . 0 3 (s , 2 H) , 3 . 7 5 - 3 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 3 - 2 . 5 8 (m , 2 H) ; MS (A P C I +) : 4 5 4 . 0 (M + 1) , LC - MS : 1 0 0 % ; HPLC 9 7 . 5 % 純度 .

【 0 3 1 4】

BA - 7 4

【化 6 8】



【 0 3 1 5】

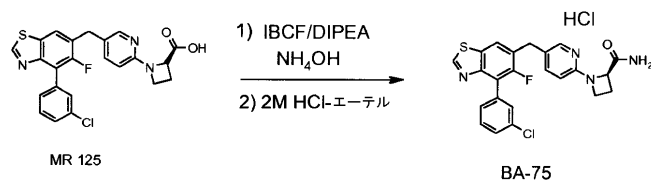
(MR 126)。(S)-1-{5-[4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-アゼチジン-2-カルボン酸アミド塩酸塩(BA-74)の合成:

THF(4 mL)中のMR 124(0.28 g, 0.62 mmol)の冷却した0 の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.16 g, 1.23 mmol)を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、その後にイソブチルクロロホルメート(0.1 g, 0.74 mmol)を添加し、0 にて30分間攪拌した。水酸化アンモニウム(28%, 2.0 mL)を添加し、室温まで加温し、18時間攪拌した。有機層を分離し、水層をエーテル(6 mL)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中の5%メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、その後にジクロロメタン中の5%メタノールを用いる分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.059 gの白色固体を得た。この固体をエーテル(2.0 mL)に懸濁し、エーテル中の2M HCl(0.5 mL, 1.0 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて2時間攪拌し、N₂流下で濃縮し、その後に真空乾燥させて、0.06 g(21%)のBA-74を白色固体として得た。1H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 9.43(s, 1H), 8.16(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85(brs, 1H), 7.66(s, 1H), 7.5-7.58(m, 4H), 7.36(brs, 1H), 6.7(brs, 1H), 4.82(brs, 1H), 4.11(s, 2H), 3.89-4.05(m, 2H), 2.3-2.58(m, 2H); MS(APCI+): 453.0(M+1), LC-MS: 99.50%; HPLC 98.7%純度。

【 0 3 1 6】

BA-75

【化 6 9】



【 0 3 1 7】

(MR 128)。(R)-1-{5-[4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-アゼチジン-2-カルボン酸アミド塩酸塩(BA-75)の合成:

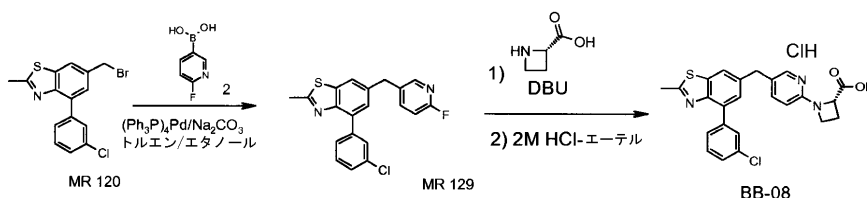
THF(10 mL)中のMR 125(0.5 g, 1.1 mmol)の冷却した0 の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.28 g, 2.2 mmol)を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、その後にイソブチルクロロホルメート(0.18 g, 1.3 mmol)を添加し、0 にて45分間攪拌した。水酸化アンモニウム(28%, 4.0 mL)を添加し、室温まで加温し、1.5時間攪拌した。反応混合物を水(5 mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(2 x 20 mL)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。純粋な酢酸エチルに対して1:1のヘキサン中酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、その後にジクロロメタン中の5%メタノールを用いる分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.17 gの白色固体を得た。この固体をエーテル(3.0 mL)に懸濁し、エーテル中の

2 M HCl (1.0 mL, 2.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌し、N₂ 流下で濃縮し、その後に真空乾燥させて、0.18 g (36%) の BA-75 を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.5 - 7.58 (m, 3H), 7.38 (brs, 1H), 6.7 (brs, 1H), 4.86 (brs, 1H), 4.121 (s, 2H), 4.0 - 4.25 (m, 2H), 2.6 - 2.75 (m, 1H), 2.25 - 2.38 (m, 12H); MS (APCI+): 453.0 (M + 1), LC-MS: 97.8%; HPLC 97.4% 純度。

【0318】

BB-08

【化70】



【0319】

(MR129) 4-(3-クロロ-フェニル)-6-(6-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-2-メチル-ベンゾチアゾールの合成:

反応工程式17に記載される手順に従って調製する。

【0320】

(MR130)。(S)-1-{5-[4-(3-クロロ-フェニル)-2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-アゼチジン-2-カルボン酸塩酸塩 (BB-08) の合成:

MR129 (0.28 g, 0.76 mmol) 及び L-アゼチジン-2-カルボン酸 (2) (0.15 g, 1.52 mmol) に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン (DBU) (0.58 g, 3.8 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、150 °C にて15分間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタン (8 mL) で希釈し、0.5 N HCl (2 × 4 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中の5%メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、0.22 g の白色固体を得た。この固体をエーテル (4.0 mL) に懸濁し、エーテル中の2 M HCl (1.8 mL, 3.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌し、N₂ 流下で濃縮し、その後に真空乾燥させて、0.22 g (64%) の BB-08 を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 4H), 6.76 (brs, 1H), 4.86 - 5.07 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.98 - 4.2 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.65 - 2.75 (m, 1H), 2.36 - 2.45 (m, 1H); MS (APCI+): 450.0 (M + 1), LC-MS: 98.3%.

【0321】

BB-09

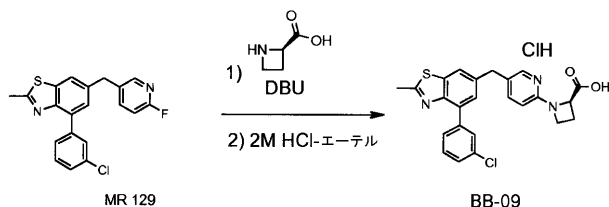
10

20

30

40

【化 7 1】



【 0 3 2 2 】

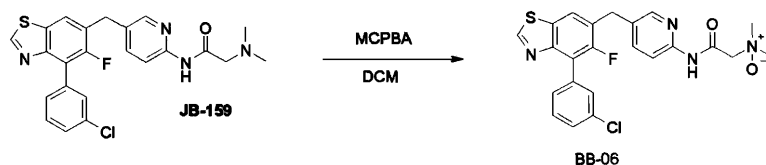
(R) - 1 - { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - アゼチジン - 2 - カルボン酸塩酸塩 (B B - 0 9) の合成 :

MR 1 2 9 (0 . 3 7 g , 1 . 0 m m o l) 及び D - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (2) (0 . 2 g , 2 . 0 1 m m o l) に、 1 , 8 - ジアザビスクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (DBU) (0 . 7 6 g , 5 . 0 2 m m o l) を添加した。反応混合物を攪拌し、 1 5 0 にて 1 5 分間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し (8 m L) 、 0 . 5 N H C l (2 × 4 m L) で洗浄し、 Na ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中の 3 % メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、 0 . 2 1 4 g の白色固体を得た。この固体をエーテル (4 . 0 m L) に懸濁し、エーテル中の 2 M H C l (1 . 8 m L , 3 . 6 m m o l) を添加した。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、 N ₂ 流下で濃縮し、その後に真空乾燥させて、 0 . 2 1 g (4 7 %) の B B - 0 9 を白色固体として得た。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 8 . 0 8 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 4 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (b r s , 1 H) , 7 . 7 5 - 7 . 7 9 (m , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 5 8 (m 4 H) , 6 . 7 7 (b r s , 1 H) , 4 . 8 6 - 5 . 0 7 (m , 1 H) , 4 . 0 5 (s , 2 H) , 3 . 9 - 4 . 2 5 (m , 2 H) , 2 . 7 9 (s , 3 H) , 2 . 6 5 - 2 . 7 5 (m , 1 H) , 2 . 3 6 - 2 . 4 5 (m , 1 H) ; M S (A P C I +) : 4 5 0 . 0 (M + 1) , L C - M S : 9 8 . 3 %

【 0 3 2 3 】

B B - 0 6

【化 7 2】



【 0 3 2 4 】

(J B - 1 5 9) - M u n a g a l a R a o により既に合成された (実験の項参照) 。注記 - 本発明者は、右側部分全体をボロン酸エステルとして合成し、その後に最終工程として P d カップリングを行うことを伴う、より高い収率の手順を有する。

【 0 3 2 5 】

(J B - 1 6 0) 。 N - { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - ジメチルアミノ - アセトアミド (B B - 0 6) の N - 酸化物の合成 :

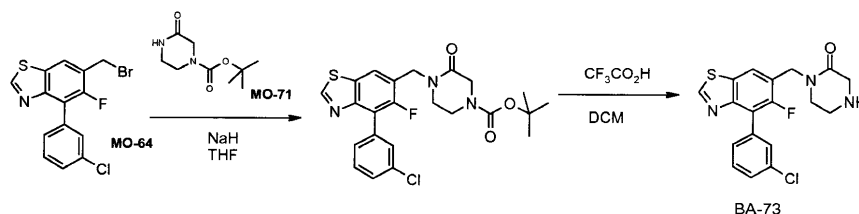
攪拌棒を装備した 8 m L バイアルの中に、 J B - 1 5 9 (5 0 m g , 0 . 1 1 0 m m o l) 及びジクロロメタン (1 . 1 m L) を入れた。この溶液を 0 に冷却し、その後 3 - クロロ過安息香酸 (最大 7 7 %) (1 2 . 3 m g , 0 . 0 5 5 0 m m o l) を添加し、溶液を室温まで 2 時間加温した。 5 % 炭酸カリウム水溶液 (3 m L) で反応をクエンチし、層を分離した。水性部分をジクロロメタン (4 m L) で抽出し、有機部分を合わせて、ブライン (4 m L) で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、濃縮させた。 1 0 % メタノール /

DCMを溶出剤として用いる分取TLC(20×20cm、1500ミクロン)により粗物質を精製して、10mgのBB-06を黄色固体として収率19%で生成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 3.17(s, 6H), 4.02(s, 2H), 4.15(s, 2H), 7.52-7.58(m, 4H), 7.67(s, 1H), 7.70(dd, J=9, 4Hz, 1H), 8.01(d, J=9Hz, 1H), 8.17(d, J=7Hz, 1H), 8.29(d, J=2Hz, 1H), 9.41(s, 1H). MS(APCI+): 471.0(M+1) LC/MS: 95%

【0326】

BA-73

【化73】



【0327】

BOC保護された中間体の合成:

0~5 の2mLのテトラヒドロフラン中の水素化ナトリウム(1.8mmol, 1.2当量)の懸濁液に、MO-64(1.57mmol, 1.05当量)、及びMO-71(1.50mmol, 1.0当量)の懸濁液を添加した。結果として得られる溶液を0~5 にて20分間攪拌し、それらを周囲温度で4時間攪拌した。反応物を10mLの15%塩化アンモニウムで希釈し、水性部分を2部の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を水及びブラインの一部で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、BOC保護された中間体を収率82%で得た。¹H NMR, CDCl₃; 400MHz): 1.46(s, 9H), 3.46(dd, J=5.6, 5.2Hz, 2H), 3.66(dd, J=5.6, 5.2Hz, 2H), 4.17(s, 2H), 4.84(s, 2H), 7.41-7.48(M, 2H), 7.54-7.57(M, 1H), 7.66(d, J=1.2Hz, 1H), 8.01(d, J=6.4Hz, 1H)

【0328】

1-[4-(3-クロロ-フェニル)-5-フルオロ-ベンゾチアゾール-6-イルメチル]-ピペラジン-2-オン(BA-73)の合成:

BOC保護された中間体(1.24mmol)をジクロロメタン中の過剰なトリフルオロ酢酸で周囲温度にて2.5時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチルにとり、水溶液(the aqueous)のpHが8~9となるまで飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。合わせた有機物を水及びブラインの一部で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を油状物質として収率63%で得た。¹H NMR, DMSO-d₆; 400MHz): 3.11(dd, J=5.6, 5.2Hz, 2H), 3.43(dd, J=5.6, 5.2Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 4.83(s, 2H), 7.41-7.48(M, 2H), 7.56(m, 1H), 7.66(d, J=1.6Hz, 1H), 7.17(d, J=6.4Hz, 1H), 9.03(s, 1H) LC/MS(84.4%) APCI⁺-found: 376.0 calc'd: 375.9 m/z

【0329】

BA-72

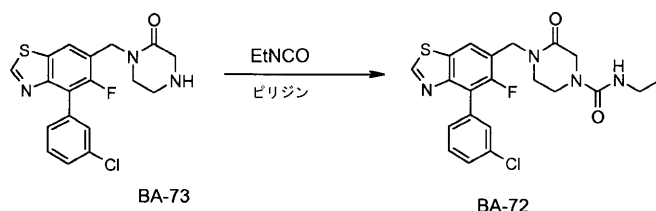
10

20

30

40

【化 7 4】



【 0 3 3 0】

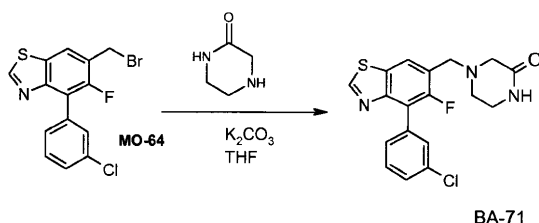
4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - 3 - オキシ - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルアミド (B A - 7 2) の合成 :

周囲温度の 0 . 7 m L のピリジン中の B A - 7 3 (0 . 1 9 m m o l , 1 当量) の溶液に、イソシアン酸エチル (0 . 5 8 m m o l , 3 当量) を添加し、得られる混合物を周囲温度にて 1 8 時間攪拌した。反応物を水 (1 0 m L) に注入し、固体を濾過し、2 部の水で洗浄し、酢酸エチル蒸気の上で真空乾燥させて、標題化合物 B A - 7 2 を固体として収率 5 0 % で得た。 $^1\text{H NMR}$, DMSO - d_6 ; 4 0 0 M H z) : 1 . 0 1 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 3 . 0 6 (d d , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 3 . 3 8 (d d , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 3 . 6 (t , J = 5 . 6 , 5 . 2 H z , 2 H) , 4 . 0 3 (s , 2 H) , 4 . 7 5 (s , 2 H) , 6 . 6 2 (d d , J = 5 . 6 , 5 . 2 H z , 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 6 0 (M , 3 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 8 . 1 2 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 9 . 4 4 (s , 1 H) . L C / M S (8 7 . 8 %) : A P C I $^+$ found : 4 4 7 . 1 calc ' d : 4 4 6 . 9 m / z

【 0 3 3 1】

B A - 7 1

【化 7 5】



【 0 3 3 2】

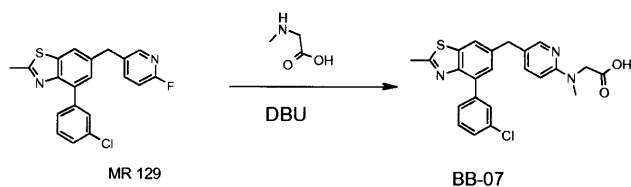
4 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピペラジン - 2 - オン (B A - 7 1) の合成 :

2 m L のテトラヒドロフラン中の M O - 6 4 (0 . 3 2 m m o l , 1 . 0 当量) 、炭酸カリウム (1 . 8 m m o l , 5 . 6 当量) 及び 2 - オキシ - ピペラジン (0 . 9 6 m m o l , 3 当量) の混合物を周囲温度にて 4 時間攪拌した。反応混合物を 5 0 m L の水で希釈し、2 0 分間攪拌した。固体を濾過により回収し、2 部の水、2 部のヘキサンで洗浄し、3 5 ~ 4 0 にて 1 8 時間真空乾燥させて、標題化合物 B A - 7 1 を固体として収率 6 2 % で得た。 $^1\text{H NMR}$, DMSO - d_6 ; 4 0 0 M H z) : 2 . 8 0 (d d , J = 5 . 6 , 5 . 2 H z , 2 H) , 3 . 4 0 - 3 . 4 4 (M , 2 H) , 3 . 8 5 (d , 0 . 8 H z , 2 H) , 5 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 4 7 (M , 2 H) , 7 . 5 6 (d d , J = 7 . 2 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 7 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 0 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 9 . 0 4 (s , 1 H) . L C / M S (9 2 . 8 %) : A P C I $^+$ found : 3 7 6 . 0 calc ' d : 3 7 5 . 9 m / z

【 0 3 3 3】

B B - 0 7

【化 7 6】



【 0 3 3 4 】

({ 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル } - メチル - アミノ) - 酢酸 (B B - 0 7) の合成 :

MR 1 2 9 (0 . 2 3 g , 0 . 6 2 m m o l) 及びメチルアミノ - 酢酸 (2) (0 . 1 1 g , 1 . 2 4 m m o l) に、1 , 8 - ジアザビスクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (DBU) (0 . 4 4 m l , 5 当量) を添加した。反応混合物を攪拌し、1 5 0 にて2 0 分間加熱した。室温まで冷却し、ジクロロメタン (8 m l) で希釈し、0 . 1 N H C l (2 × 4 m l) で洗浄し、Na₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。ジクロロメタン中の7 . 5 % メタノールを用いるシリカゲル分取プレートにより残渣を精製して、BB - 0 7 (0 . 1 6 g) を粘着性の固体として得た。これを2 5 % エーテル / ヘプタン (4 . 0 m l) でトリチュレートして1 0 0 m g の生成物を得た。1 H N M R (C D C l₃ , 4 0 0 M H z) : 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (t , J = 4 H z , 1 H) , 7 . 6 8 (d d , J = 8 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 8 (s , 1 H) , 7 . 4 6 (d d , J = 8 . 8 , 2 H z , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 2 8 (s , 1 H) , 6 . 6 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 1 5 (b s , 2 H) , 4 . 0 2 (s , 2 H) , 3 . 1 2 5 (s , 3 H) , 2 . 8 2 (s , 3 H) ; M S (A P C I +) : 4 3 8 (M + 1) , L C - M S : 9 8 % .

《表》

化合物番号	31. NMR
BA-01	¹ H NMR (クロロホルム-d ₄ , 400MHz): d = 8.67 (s, 2 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 7.41 (d, J=1.6 Hz, 2 H), 7.26 (s, 6 H), 7.24 (d, J=1.7 Hz, 2 H), 7.17 (s, 4 H), 7.00 (t, J=8.7 Hz, 4 H), 5.18 (s, 3 H), 4.06 (s, 4 H), 1.56 ppm (s, 22 H)
BA-02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): d = 9.30 (s, 1H), 8.64 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.86 (brs, 3 H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.69 (brs, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 5.48 ppm (s, 2 H)
BA-03	¹ H NMR (クロロホルム-d ₄ , 400MHz): d = 8.13 (s, 3 H), 7.83 - 7.94 (m, 6 H), 7.45 (d, J=1.2 Hz, 3 H), 7.28 (d, J=1.3 Hz, 3 H), 7.26 (s, 3 H), 7.19 (dd, J=8.4, 5.4 Hz, 6 H), 6.95 - 7.06 (m, 6 H), 5.22 (s, 6 H), 4.06 (s, 6 H), 1.58 (s, 6 H), 1.26 ppm (s, 2 H)
BA-04	¹ H NMR (クロロホルム-d ₄ , 400MHz): d = 7.25 - 7.28 (m, 11 H), 7.13 - 7.21 (m, 9 H), 6.97 - 7.04 (m, 6 H), 6.89 - 6.97 (m, 10 H), 6.01 (s, 7 H), 4.03 ppm (s, 7 H)
BA-05	¹ H NMR (クロロホルム-d ₄ , 400MHz): d = 7.56 (d, J=1.5 Hz, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 6 H), 7.25 - 7.30 (m, 9 H), 7.05 (s, 4 H), 6.90 (s, 6 H), 6.01 (s, 4 H), 5.91 (s, 2 H), 5.29 - 5.31 ppm (m, 3 H)
BA-07	¹ H NMR (クロロホルム-d ₄ , 400MHz): d = 7.80 (s, 7 H), 7.59 (s, 3 H), 7.35 (s, 2 H), 7.26 (s, 4 H), 7.22 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 7.17 (dd, J=8.4, 5.4 Hz, 5 H), 7.00 (t, J=8.7 Hz, 5 H), 4.05 (s, 5 H), 2.73 (br. s., 11 H), 1.25 ppm (s, 4 H)
BA-08	¹ H NMR (クロロホルム-d ₄ , 400MHz): d = 7.42 (s, 1 H), 7.26 (d, J=0.7 Hz, 7 H), 7.28 (s, 2 H), 7.15 (dt, J=2.3, 1.2 Hz, 3 H), 6.89 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 6.08 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 6.00 (d, J=0.7 Hz, 3 H), 5.16 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 3.75 (d, J=0.7 Hz, 5 H), 1.57 (s, 15 H), 0.00 ppm (s, 5 H)
BA-09	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): d = 7.86 (d, J=2.1 Hz, 4 H), 7.60 (s, 4 H), 7.46 (d, J=1.6 Hz, 4 H), 7.27 (s, 8 H), 7.09 (d, J=1.5 Hz, 5 H), 7.00 - 7.06 (m, 4 H), 6.27 (t, J=1.9 Hz, 4 H), 6.07 (s, 8 H), 5.37 ppm (s, 8 H)
BA-10	¹ H NMR (クロロホルム-d ₄ , 400MHz): d = 8.65 - 8.68 (m, 2 H), 8.18 - 8.22 (m, 2 H), 8.07 (dd, J=7.7, 0.8 Hz, 3 H), 7.52 - 7.63 (m, 5 H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 5 H), 7.21 - 7.32 (m, 6 H), 6.28 - 6.33 (m, 2 H), 5.42 (s, 5 H), 5.30 (s, 4 H), 1.60 (s, 13 H), 0.00 ppm (s, 3 H)
BA-11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.32 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=1.5 Hz, 2 H), 7.39 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 2 H), 6.95 - 7.22 (m, 3 H), 6.11 (s, 2 H), 4.20 (s, 2 H)
BA-12	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): d = 8.23 (s, 4 H), 7.87 (s, 4 H), 7.62 (s, 7 H), 7.46 (s, 4 H), 7.34 (s, 3 H), 6.26 (s, 3 H), 5.39 (s, 7 H), 2.64 ppm (s, 11 H)
BA-13	¹ H NMR (クロロホルム-d ₄ , 400MHz): d = 7.88 (t, J=1.7 Hz, 3 H), 7.62 - 7.67 (m, 3 H), 7.44 - 7.50 (m, 3 H), 7.25 - 7.37 (m, 8 H), 7.14 - 7.22 (m, 8 H), 6.95 - 7.02 (m, 5 H), 5.23 - 5.34 (m, 6 H), 4.02 (s, 6 H), 1.57 (s, 6 H), 1.19 - 1.30 (m, 2 H), 0.00 ppm (s, 1 H)
BA-14	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): d = 7.86 (s, 4 H), 7.64 (s, 5 H), 7.46 (s, 9 H), 7.40 (s, 7 H), 7.30 (d, J=1.6 Hz, 7 H), 6.27 (t, J=2.0 Hz, 4 H), 5.76 (s, 6 H), 5.39 ppm (s, 7 H)
BA-15	(DMSO-d ₆ , 400MHz), 3.81 (s, 2H), 4.84 (bs, 2H), 6.49 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.89(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.37 (bs, 2H), 7.68 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H)
BA-16	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 10.13 (br s, 2 H), 7.82 (br s, 1 H), 7.64 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.4-7.5 (m, 3 H), 7.36 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.3 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 4.48 (br s, 2 H), 4.03 (s, 2H);

10

20

30

40

BA-18	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): d = 9.58 (s, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.53 (s, 4 H), 7.45 (s, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 5 H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 3.57 (br. s., 24 H), 2.93 (s, 5 H), 0.00 ppm (s, 2 H)
BA-19	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.62 (s, 1 H), 7.76 (br s, 2 H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.4-7.5 (m, 3 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.95 (s, 2H), 2.94 (s, 3 H);
BA-20	(DMSO-d ₆ , 400MHz), 3.05 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.68 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.39 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.47 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.64 (bs, 2H), 7.8 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)
BA-21	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 8.46 (s, 1 H), 7.69 (br s, 2 H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.4-7.5 (m, 4 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.9 (s, 2H);
BA-22	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): d = 8.13 (s, 1 H), 7.99 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 4 H), 6.97 - 7.09 (m, J=8.2 Hz, 2 H), 6.52 - 6.61 (m, J=8.2 Hz, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 2.68 - 2.69 (m, 3 H), 2.69 ppm (s, 3 H)
BA-23	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.42 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 3 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.16 (s, 2H);
BA-24	(DMSO-d ₆ , 400MHz), 2.63 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.16 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44- 7.47 (m, 1H), 7.51- 7.55 (s, 3H), 7.93 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 2Hz, 1H), 8.41 (s, 1H)
BA-25	¹ H NMR (メタノール-d ₄ , 400MHz): d = 9.19 (s, 3 H), 7.95 (s, 3 H), 7.79 (s, 3 H), 7.66 (s, 3 H), 7.40 - 7.51 (m, 14 H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 7 H), 4.26 ppm (s, 6 H)
BA-26	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): d = 7.79 (s, 3 H), 7.59 (s, 3 H), 7.40 (s, 13 H), 7.29 (d, J=8.2 Hz, 10 H), 4.03 (s, 6 H), 3.25 (s, 4 H), 1.03 ppm (s, 4 H)
BA-27	¹ H NMR (メタノール-d ₄ , 400MHz): d = 7.52 (s, 5 H), 7.32 (s, 4 H), 7.17 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 2.66 ppm (br. s., 19 H)
BA-28	¹ H NMR (アセトン, 400MHz): d = 9.23 (s, 1 H), 7.98 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.81 (t, J=1.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 6 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 3 H), 5.36 (br. s., 3 H), 4.15 (s, 3 H), 2.81 (s, 8 H), 2.09 (s, 1 H), 2.05 (dt, J=4.4, 2.2 Hz, 17 H), 1.29 ppm (s, 1 H)
BA-29	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 8.31 (s, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.4-7.48 (m, 3 H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.0-6.05 (m, 1 H), 3.89 (s, 2H), 3.2-3.6 (m, 2 H), 1.03 (t, J = 7.24 Hz, 3 H);
BA-30	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 10.59 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.5-7.6 (m, 3 H), 7.3 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.15 (s, 2H), 3.82 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 0.98 (t, J = 6.8 Hz, 3 H);
BA-31	(CDCl ₃ , 400MHz), 2.57 (t, 6H), 3.45 (t, 6H), 3.78 (s, 2H), 4.44 (bs, 2H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 8 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)
BA-32	(DMSO-d ₆ , 400MHz), 4.05 (bs, 2H), 6.85 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J= 7.2Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.37- 7.45 (m, 3H), 7.47 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.9 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)
BA-33	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 10.4 (br s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (br s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.5-7.6 (m, 3 H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.15-3.24 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3 H);
BA-38	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.41 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.5-7.59 (m, 3 H), 6.78 (d, J = 8.48 Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H);
BA-39	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.98 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.56 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.38-7.46 (m, 2 H), 7.2 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.7-6.76 (m, 2 H), 5.3 (s, 1 H), 4.13 (s, 2 H);

10

20

30

40

BA-40	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 10.04 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.64-7.69 (m, 2 H), 7.5-7.58 (m, 3 H), 4.13 (s, 2 H), 4.09-4.16 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H);
BA-43	(CDCl ₃ , 400MHz), 2.57 (t, 6H), 3.68- 3.75 (overlap, 8H), 7.41- 7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)
BA-44	(CDCl ₃ , 400MHz), 2.53- 2.57 (m, 4H), 3.5 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.41- 7.47(m, 2H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.0 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)
BA-45	(DMSO-d ₆ , 400MHz), 1.13 (t, 3H), 1.69- 1.97 (m, 4H), 3.15 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.98 (m, 3H), 4.48 (d, 2H), 7.32(d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.02 (bs, 1H)
BA-46	(CDCl ₃ , 400MHz), 1.45- 1.55 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 2.25- 2.31 (t, 2H), 2.9 (d, 2H), 3.58-3.6 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 7.39- 7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H)
BA-47	(CDCl ₃ , 400MHz), 1.46- 1.56 (m, 2H), 1.87 (d, 2H), 2.16- 2.21 (overlap, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.93 (d, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.39- 7.46(m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9 (s, 1H)
BA-48	(CDCl ₃ , 400MHz), 2.55 (t, 4H), 2.94 (t, 4H), 3.75 (s, 2H), 7.39- 7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H)
BA-49	(CDCl ₃ , 400MHz), 1.25 (t, 3H), 2.53 (t, 4H), 3.52 (t, 4H), 3.77 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.41- 7.47(m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 8 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)
BA-50	(CDCl ₃ , 400MHz), 2.31 (s, 3H), 2.51 (t, 4H), 2.61 (t, 4H), 3.77 (s, 2H), 7.39- 7.46(m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 8 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H)
BA-51	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 9.39 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.1 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.5-7.59 (m, 4 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 4.06 ppm (s, 2 H);
BA-52	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): 10.78 (s, 1H), 9.58 (s, 1 H), 8.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.54-7.68 (m, 3 H), 6.73 (s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.47 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 6 H), 1.01 ppm (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H);

10

20

【 0 3 3 5 】

本発明の方法は組成物及び剤形に平行する。本方法は、治療を必要とする患者に治療上有効な量の本発明に従う化合物を投与することを含む。本発明はまた、ホスホジエステラーゼ4を阻害するための方法を提供する。

【 0 3 3 6 】

PDE4酵素のためのインビトロアッセイ。PDE4酵素のインビトロでの活性及び本発明に記載する治療薬のインビトロでの効力は、実時間の酵素共役分光学的アッセイを用いて測定した。3つの異なる共役酵素を用いることにより、PDE4反応産物を、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)の酸化と共役させ、その散逸を340nmで分光学的にモニターすることができる。

30

【 0 3 3 7 】

アッセイの説明。50mMトリス(pH8.0)、16mM MgCl₂及び80mM KClを含有する緩衝液Aを調製して室温で保存する。50mMトリス(pH8.0)を含有する緩衝液Bを調製して、室温で保存する。以下の試薬：すなわち、アデノシン-5'-三リン酸(ATP)、サイクリックアデノシン-5'-一リン酸(cAMP)、ホスホエノールピルビン酸(PEP)及びNADH、の原液を緩衝液B中に調製して-20℃で保存する。アッセイミックスは、緩衝液A、トリクロロエチルホスフィン(TCEP)、ATP、PEP、NADH、ミオキナーゼ(MK)、ピルビン酸キナーゼ(PK)、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)及びPDE4を混合して最終容積20mL(これは単回の96-ウェルアッセイプレートには十分である)とすることにより調製する。1:1 DMSO/H₂O混合物中のアッセイミックス(180μL)及び被験物質(10μL)を、室温で10分間プレインキュベートする。cAMP(10μL)添加により酵素反応を開始する。アッセイ(200μL/ウェル)中の全成分の最終濃度は次のとおりである：10mM MgCl₂、50mM KCl、5mM TCEP、2.5% DMSO、0.4mM NADH、1mM PEP、0.04mM ATP、5ユニットMK、1ユニットPK、1ユニットLDH及び適当量のPDE4。反応プログ्रेस曲線は、340nmの吸光度を測定できるプレートリーダーでモニターする。340nmの吸光度の減少は、NADHの酸化によるものである。被験物質を含有しない陽性対照と、被験物質もcAMP

40

50

Pも含有しない陰性対照とを、すべてのアッセイプレート上に含める。反応速度は、プログレス曲線の直線部分の傾きから決定する。全データは、対照に関して正規化したパーセントであり、阻害パーセントとして示す。

【 0 3 3 8 】

代表的な種の試験結果を下に示す：

【表 3】

実施例番号	合成方法	h4D7	h4B1
		A < 1uM, B1-10 uM, C=10-20 uM, D > 30uM	A < 1uM, B1-10 uM, C=10-20 uM, D > 30uM
1	A	A	B
2	その他	A	A
3		A	B
4		A	B
5		B	ND
6		B	C
7		A	B
8		A	B
9		B	B
11		A	B
10		A	C
12		A	B
13		A	B
14		A	B
15		A	A
16		A	ND
17		B	B
18		A	B
19		B	B
20		A	B
21		A	A
22		A	A
27		A	A
23		A	A
24		A	A
25		A	A
26		A	A
28		A	A
30		A	A
37		A	B
31		A	A
32		A	A
33		A	A
34		A	A
35		A	A
38		A	B
39		A	B
40		A	D
41		B	C
42		B	C
44		B	C
45		A	B
46		B	ND
36		A	A
47		B	ND

【 0 3 3 9 】

本発明に記載する P D E 4 阻害薬の活性はまた、セファデックス刺激後に、ヒト全血中のロイコトリエン E 4 (L T E 4) を測定するエクスピボアッセイを用いても測定した。本発明の治療薬の抗炎症活性は、ヒト全血中のセファデックスビーズ刺激による L T E 4 産生により測定される、好酸球活性化の阻害により実証される。各試料について、356 μ l のヘパリン添加ヒト全血 (バキュティナー管 # 6 4 8 0) を、96 ウェルプレートの

ウェルに添加する。次いで、 $4\ \mu\text{L}$ の一連の化合物希釈液(DMSO中)を、3連で(in triplicates)添加し、懸濁液を混合して、ゆるやかに振盪しながら、 37°C で15分間インキュベートしておく。そのあと、 $40\ \mu\text{L}$ のセファデックスG-15ビーズ(Sigma-Aldrich, Sweden)を添加することにより、血液試料を刺激する。ビーズは、PBSに予め溶解する($0.16\ \text{g/mL}$ PBS)。混合後、懸濁液を、 37°C で90分間インキュベートする。次いで、 $8\ \mu\text{L}$ の15% EDTA/PBSを、各試料に添加し、混合して、プレートを 21°C で $115\times\text{g}$ で5分間遠心分離して、上澄み液を取り出す。各プレートにおいては、化合物溶液の代わりにDMSOを含有する10個の陽性対照と10個の陰性対照を使用する。陽性対照は、試料について記載するようにセファデックスで刺激され、陰性対照(刺激しない)においては、セファデックス溶液をPBSにより置き換える。得られた血漿試料中のLTE₄レベルは、製造業者の使用説明書に従い、市販の酵素結合免疫測定法(Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI)を用いて測定する。表4及び5は、一部の代表的な実施例のデータを提供する：

【0340】

【表4】

ヒトPDE4Dアイソザイムに対するIC50
A < 5uM, B=5-20 uM, C = 20-40uM

化合物番号	hPDE4D	化合物番号	hPDE4D	化合物番号	hPDE4D
BA-01	A	BA-22	A	BA-48	A
BA-02	A	BA-23	A	BA-49	A
BA-03	A	BA-24	A	BA-50	A
BA-04	A	BA-25	A	BA-51	A
BA-05	A	BA-26	A	BA-52	A
BA-06	A	BA-27	A	BA-53	A
BA-07	A	BA-28	A	BA-54	A
BA-08	A	BA-29	A	BA-55	A
BA-09	A	BA-30	A	BA-57	A
BA-10	A	BA-31	A	BA-58	A
BA-11	A	BA-32	A	BA-59	A
BA-12	A	BA-33	A	BA-60	A
BA-13	A	BA-38	A	BA-61	A
BA-14	A	BA-39	A	BA-63	A
BA-15	A	BA-40	A	BA-64	A
BA-16	A	BA-43	A	BA-66	A
BA-18	A	BA-44	A	BA-67	A
BA-19	A	BA-45	A	BA-71	A
BA-20	A	BA-46	A	BA-72	A
BA-21	A	BA-47	A	BA-73	A
BA-74	A	BA-75	A		

【0341】

【表 5】

ヒトPDE4Bアイソザイムに対するIC50
 A < 5uM, B=5-20 uM, C = 20-40uM

化合物番号	hPDE4B	化合物番号	hPDE4B	化合物番号	hPDE4B
BA-01	A	BA-22	A	BA-48	B
BA-02	A	BA-23	A	BA-49	A
BA-03	A	BA-24	A	BA-51	A
BA-04	A	BA-25	A	BA-52	C
BA-05	A	BA-26	A	BA-53	A
BA-06	A	BA-27	A	BA-54	A
BA-07	A	BA-28	A	BA-55	A
BA-08	A	BA-29	A	BA-58	A
BA-09	A	BA-30	A	BA-59	C
BA-10	A	BA-31	A	BA-60	A
BA-11	A	BA-32	A	BA-61	A
BA-12	A	BA-33	A	BA-63	A
BA-13	A	BA-38	A	BA-64	A
BA-14	A	BA-39	A	BA-67	A
BA-15	A	BA-40	A	BA-71	A
BA-16	A	BA-43	A	BA-72	A
BA-18	B	BA-44	B	BA-73	A
BA-19	B	BA-45	B	BA-74	A
BA-20	A	BA-46	B	BA-75	A
BA-21	A	BA-47	B		

10

20

【 0 3 4 2 】

当業者は、PDE4モデルにおける陽性結果が上述の治療上の有用性を予測することを認める。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
C 0 7 D	513/04 (2006.01)	C 0 7 D	513/04 3 5 1
C 0 7 D	263/58 (2006.01)	C 0 7 D	263/58
C 0 7 D	277/62 (2006.01)	C 0 7 D	277/62
A 6 1 K	31/428 (2006.01)	A 6 1 K	31/428
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/423 (2006.01)	A 6 1 K	31/423
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00

- (72)発明者 ガーネイ, マーク
アメリカ合衆国, ミシガン州 4 9 5 0 6, グランド ラピッズ, サウスイースト, ローズウッド
アヴェニュー 9 1 0
- (72)発明者 バージン, アレックス
アメリカ合衆国, ワシントン州 9 8 3 4 6, キングストン, ノースイースト, タッカーマン ア
ヴェニュー 2 6 2 3 3
- (72)発明者 サンダナヤカ, ヴィンセント
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 5 3 2, ノースボロ, ローレル アヴェニュー 1 0
- (72)発明者 キセリョフ, アレクサンダー
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 3 0, サンディエゴ, ショアポイント ウェイ 4 2
0 3
- (72)発明者 ラオ, ムナガラ
アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 5 5 9, ウェストモント, ミーガン コート 8 0 0

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表平10-510513(JP, A)
特表2002-519423(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C 0 7 D 2 6 3 / 5 6 ~ 5 8
C 0 7 D 2 7 7 / 6 2 ~ 8 2
C 0 7 D 4 1 7 / 0 4 ~ 1 4
C 0 7 D 5 1 3 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 4 2 3 ~ 5 3 7 7
A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 9 / 0 0 ~ 1 0

A 6 1 P 1 1 / 0 0 ~ 0 6

A 6 1 P 1 3 / 1 0

A 6 1 P 1 9 / 1 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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