

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7407171号
(P7407171)

(45)発行日 令和5年12月28日(2023.12.28)

(24)登録日 令和5年12月20日(2023.12.20)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 277/62 (2006.01)

C 0 7 D 277/62

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12

C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

請求項の数 18 (全81頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-509145(P2021-509145)

(86)(22)出願日 令和1年8月22日(2019.8.22)

(65)公表番号 特表2021-535103(P2021-535103
A)

(43)公表日 令和3年12月16日(2021.12.16)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/072474

(87)国際公開番号 WO2020/039030

(87)国際公開日 令和2年2月27日(2020.2.27)

審査請求日 令和4年8月15日(2022.8.15)

(31)優先権主張番号 18190155.4

(32)優先日 平成30年8月22日(2018.8.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 517065910

エースニューロン・ソシエテ・アノニム
スイス国、1 0 1 5・ローザンヌ、パテ
イモン・ペー、ウーペーエフエル・イノ
ベーション・パーク

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

最終頁に続く

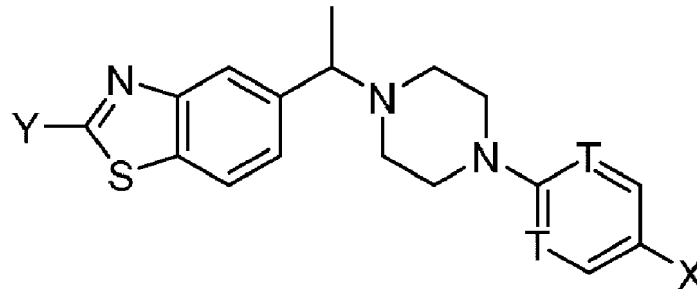
(54)【発明の名称】 グリコンダーゼ阻害剤として有用なピペラジン誘導体のコハク酸付加塩及びフマル酸付加塩

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

コハク酸又はフマル酸と、式(I)

【化1】



(I)

〔式中、

Y は、H 又は C H₃ を表し；

Tは、N又はCHを表し；

Xは、以下のスルホキシミン基のうちの1つを表し：

$S(O)(NR^{3'})CH_3$ 、 $S(O)(NR^{3'})CH_2CH_3$ 、 $S(O)(NR^{3'})CH_2CH_2OH$ 、又は、 $S(O)(NR^{3'})CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NS(O)(R^{3'})CH_3$ 、 $NS(O)(R^{3'})CH_2CH_3$ 、 $NS(O)(R^{3'})CH_2CH_2OH$ 、又は、 $NS(O)(R^{3'})CH_2CH_2OCH_3$ ；そして、

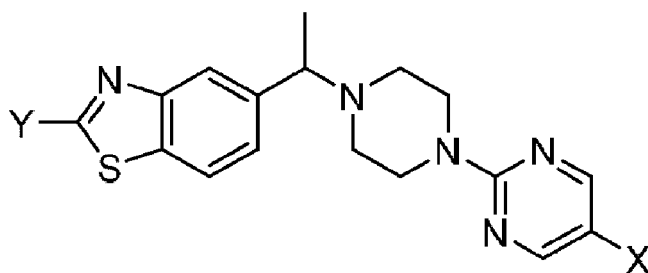
$R^{3'}$ は、Hを表すか、又は、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖のアルキル基（ここで、1～3の CH_2 基は、 SO_2 、CO及びOから選択される基で置き換えられることができ、そしてここで、1～5個の水素原子は、F、Cl、Br又はIで置き換えられてもよい）を表す]

の化合物との酸付加塩、並びに、その立体異性体。

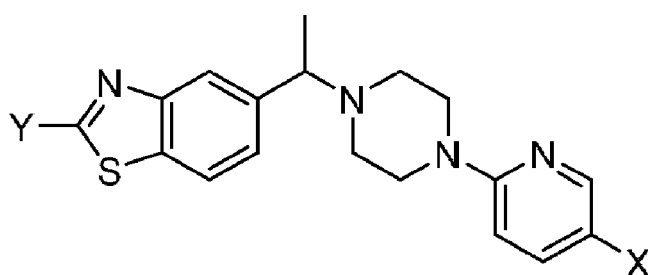
【請求項2】

コハク酸又はフマル酸と、式(I1)、式(I2)又は式(I3)：

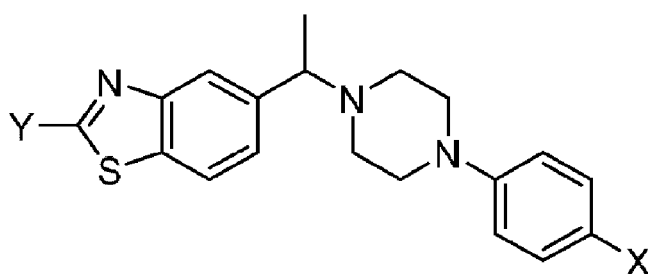
【化2】



(I1)



(I2)



(I3)

〔式中、

Yは、H又は CH_3 を表し；

Xは、以下のスルホキシミン基のうちの1つを表し：

$S(O)(NR^{3'})CH_3$ 、 $S(O)(NR^{3'})CH_2CH_3$ 、 $S(O)(NR^{3'})CH_2CH_2OH$ 、又は、 $S(O)(NR^{3'})CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NS(O)(R^{3'})CH_3$ 、 $NS(O)(R^{3'})CH_2CH_3$ 、 $NS(O)(R^{3'})CH_2CH_2OH$ 、又は、 $NS(O)(R^{3'})CH_2CH_2OCH_3$ ；そして、

$R^{3'}$ は、Hを表すか、又は、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖のアルキル基（ここで、1～3の CH_2 基は、 SO_2 、CO及びOから選択される基で置き換えられることができ、そしてここで、1～5個の水素原子は、F、Cl、Br又はIで置き換えられてもよい）を表す]

10

20

30

40

50

3、NS(O)(R^{3'})CH₂CH₃、NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OH、又は、NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OCH₃；そして、

R^{3'}は、Hを表すか、又は、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖のアルキル基（ここで、1～3のCH₂基は、SO₂、CO及びOから選択される基で置き換えられることができ、そしてここで、1～5個の水素原子は、F、Cl、Br又はIで置き換えられてもよい）を表す]

の化合物との酸付加塩。

【請求項3】

コハク酸又はフマル酸と、式(I 1 a)、式(I 1 b)、式(I 2 a)、式(I 2 b)、式(I 3 a)又は式(I 3 b)：

10

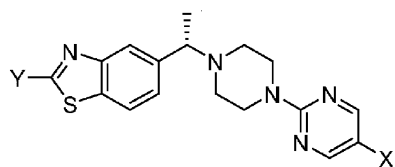
20

30

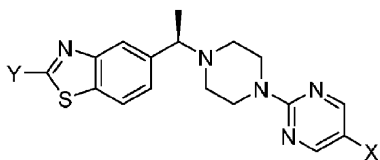
40

50

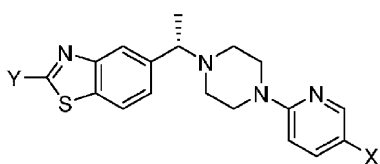
【化 3】



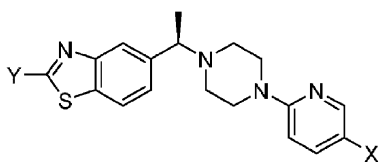
(I1a)



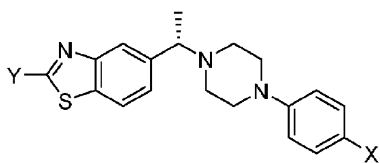
(I1b)



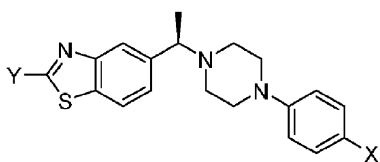
(I2a)



(I2b)



(I3a)



(I3b)

〔式中、

Yは、H又はCH₃を表し；

Xは、以下のスルホキシミン基のうちの1つを表し；

S(O)(NR^{3'})CH₃、S(O)(NR^{3'})CH₂CH₃、S(O)(NR^{3'})CH₂CH₂OH、又は、S(O)(NR^{3'})CH₂CH₂OCH₃、NS(O)(R^{3'})CH₃、NS(O)(R^{3'})CH₂CH₃、NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OH、又は、NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OCH₃；そして、

R^{3'}は、Hを表すか、又は、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖のアルキル基（ここで、1～3のCH₂基は、SO₂、CO及びOから選択される基で置き換えら

10

20

30

40

50

れることができ、そしてここで、1～5個の水素原子は、F、Cl、Br又はIで置き換えられてもよい)を表す]

の化合物との酸付加塩。

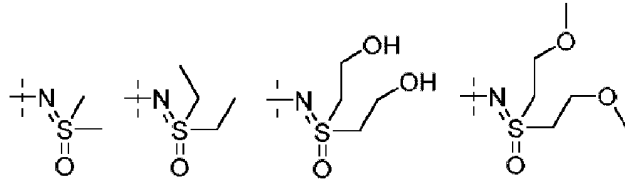
【請求項4】

固体形態である、請求項1～3のいずれか1項に記載の酸付加塩。

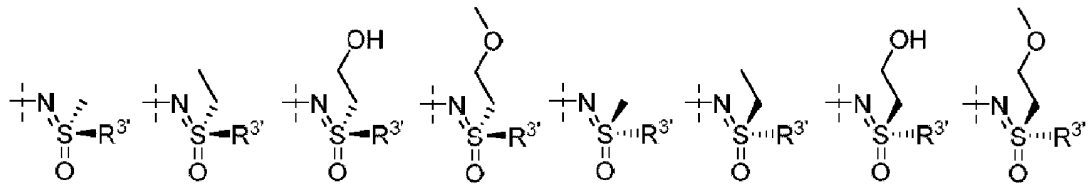
【請求項5】

Xが、群

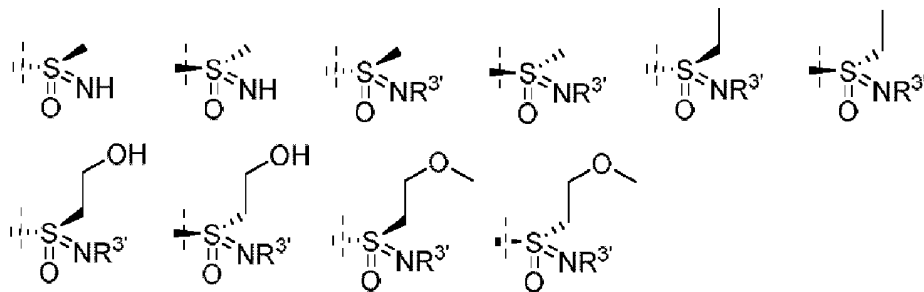
【化4】



10



20



から選択され、そしてここで、

$R^{3'}$ が、Hを表すか、又は、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖のアルキル基(ここで、1～3の CH_2 基は、 SO_2 、CO及びOから選択される基で置き換えられることができ、そしてここで、1～5個の水素原子は、F、Cl、Br又はIで置き換えられてもよい)を表す、請求項1～3のいずれか1項に記載の酸付加塩。

30

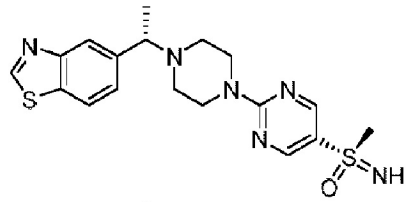
【請求項6】

コハク酸又はフマル酸と、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ik)又は式(IL)：

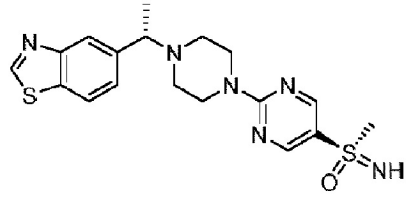
40

50

【化 5】

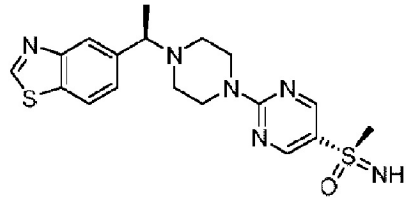


(1a)

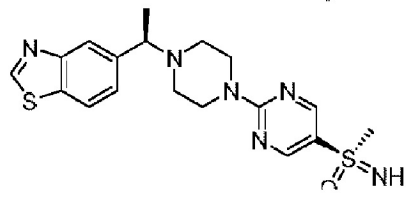


(1b)

10



(1c)



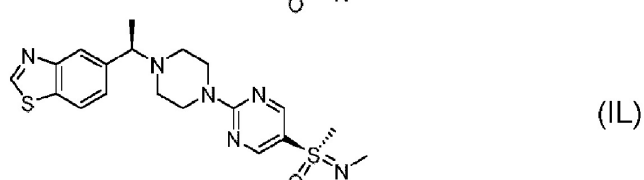
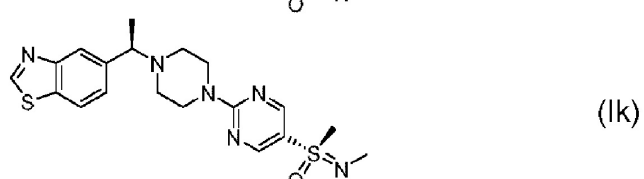
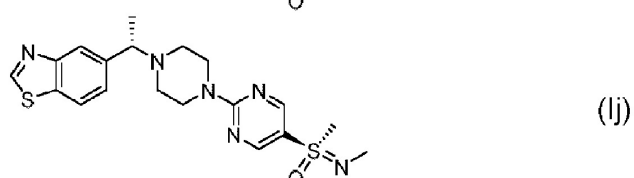
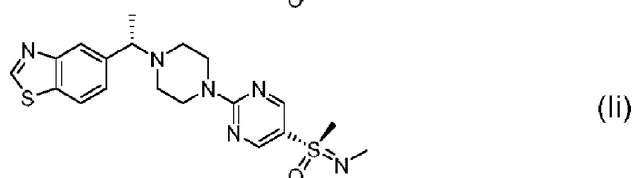
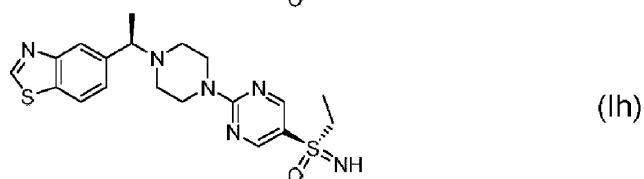
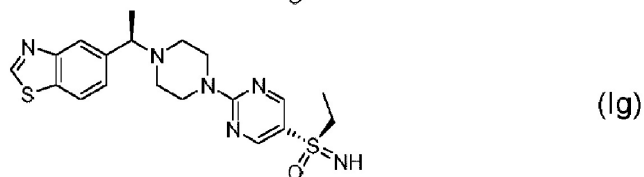
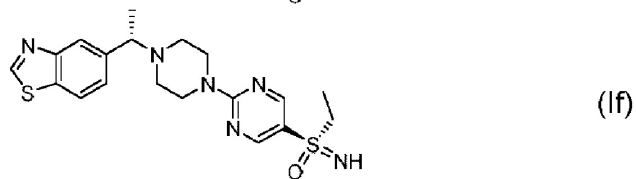
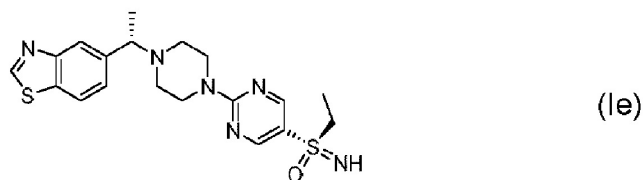
(1d)

20

30

40

50



の化合物との酸付加塩。

【請求項 7】

固体形態である、請求項 6 に記載の酸付加塩。

【請求項 8】

式 (I)、式 (I a)、式 (I b)、式 (I c)、式 (I d)、式 (I e)、式 (I f)、式 (I g)、式 (I h)、式 (I i)、式 (I j)、式 (I k)、式 (I L)、式 (I 1 a)、式 (I 1 b)、式 (I 2 a)、式 (I 2 b)、式 (I 3 a)、式 (I 3 b)、式 (I 1)、式 (I 2) 又は式 (I 3) の化合物と酸とのモル比が 1 : 1 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のコハク酸付加塩又はフマル酸付加塩。

10

20

30

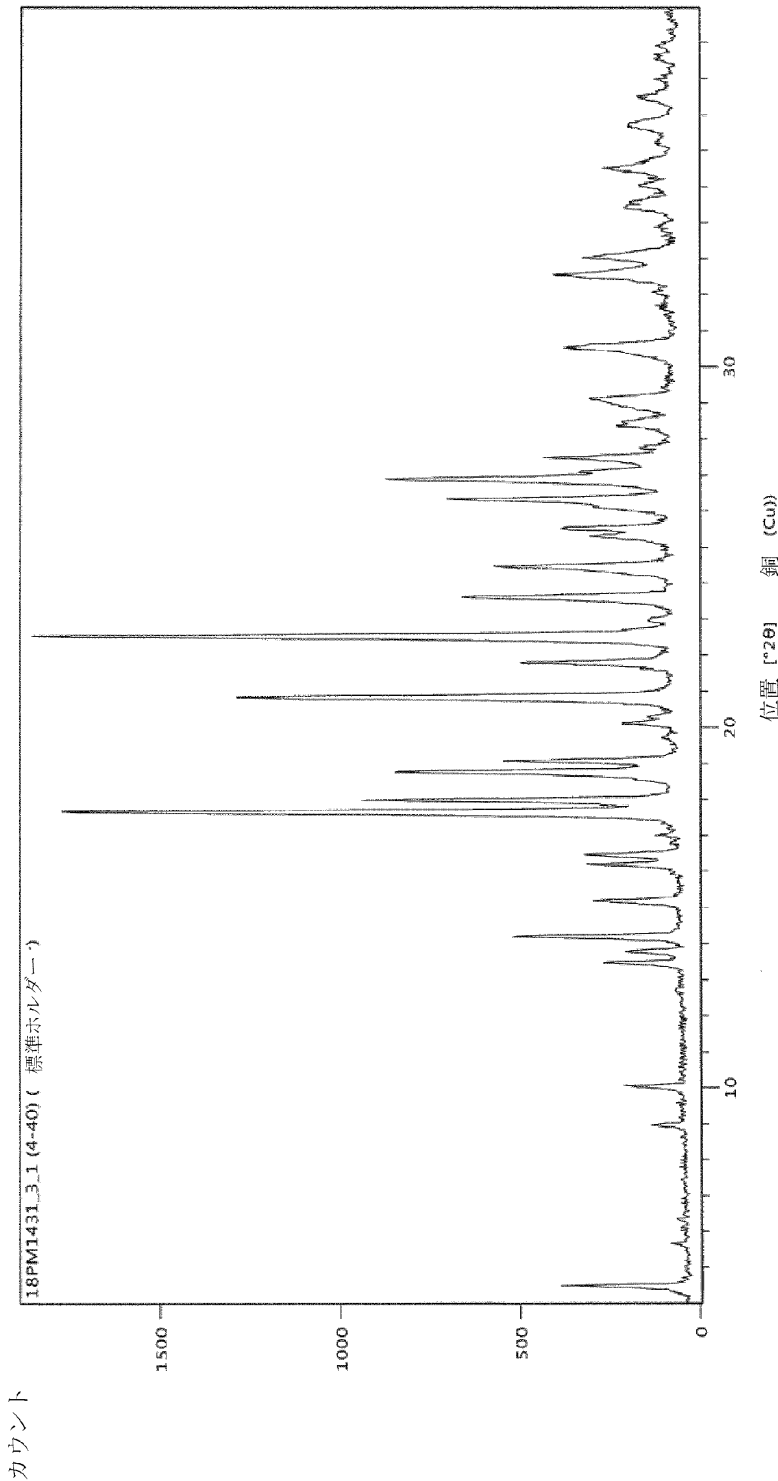
40

50

【請求項 9】

図 1 に示されている特徴的な X 線粉末回折パターンを有する固体形態である、請求項 6 に記載の化合物 (I a)、化合物 (I b)、化合物 (I c)、化合物 (I d) のうちの 1 つのモノコハク酸塩。

図 1 : 結晶質の実施例 3 5 コハク酸塩、形態 1 の特徴的な X 線粉末回折パターン



10

20

30

40

【請求項 10】

図 4 に示されている特徴的な X 線粉末回折パターンを有する固体形態である、請求項 6 に記載の化合物 (I a)、化合物 (I b)、化合物 (I c)、化合物 (I d) のうちの 1 つのモノマル酸塩。

50

図4： 結晶質の実施例35フマル酸塩の特征的なX線粉末回折パターン

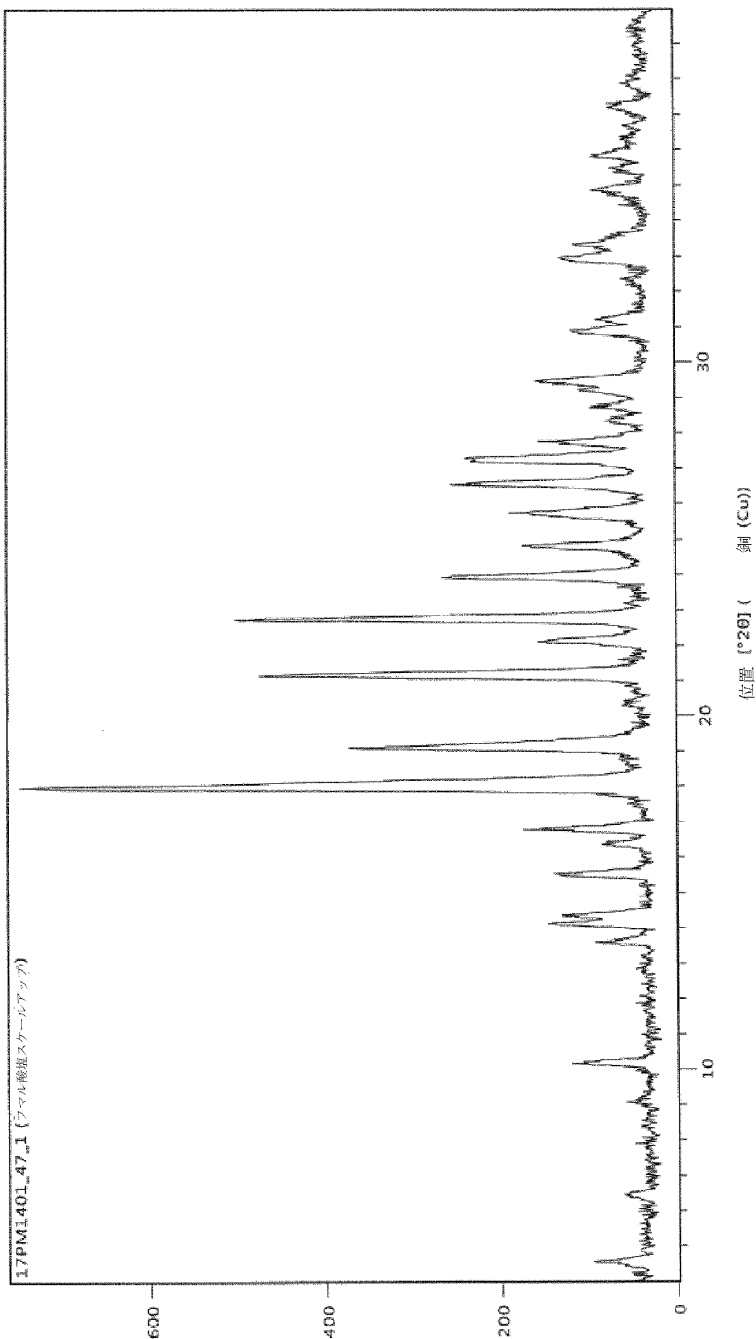


図4：
カウント

【請求項11】

コハク酸又はフマル酸と式(I)の化合物

10

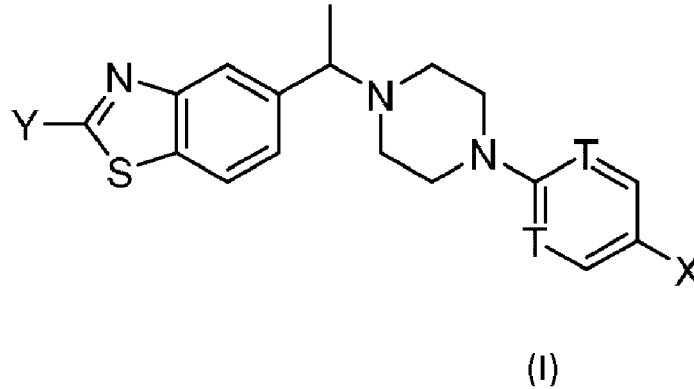
20

30

40

50

【化6】



10

〔式中、

Yは、H又はCH₃を表し；

Tは、N又はCHを表し；

Xは、以下のスルホキシミン基のうちの1つを表し；

S(O)(NR^{3'})CH₃、S(O)(NR^{3'})CH₂CH₃、S(O)(NR^{3'})CH₂CH₂OH、又は、S(O)(NR^{3'})CH₂CH₂OCH₃、NS(O)(R^{3'})CH₃、NS(O)(R^{3'})CH₂CH₃、NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OH、又は、NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OCH₃；そして、

20

R^{3'}は、Hを表すか、又は、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖のアルキル基（ここで、1～3のCH₂基は、SO₂、CO及びOから選択される基で置き換えられることができ、そしてここで、1～5個の水素原子は、F、Cl、Br又はIで置き換えられてもよい）を表す〕

又はそれらの立体異性体との酸付加塩を調製する方法であって、以下の工程：

(a) 式(I)の選択された化合物及びそれぞれの酸を適切な溶媒又は溶媒混合物に懸濁又は溶解させ；

(b) 工程(a)で得られた混合物を、30～選択された溶媒又は溶媒混合物の沸点の温度に加熱し、そして、混合物を室温まで冷却させ；

30

(c) 場合により、工程(b)を数回繰り返す；

(d) このようにして得られた固体を分離し、乾燥させる；

工程を含む、方法。

【請求項12】

請求項1～10のいずれか1項に記載のコハク酸付加塩又はフマル酸付加塩を含む、固体経口投与形態。

【請求項13】

医薬として使用するための、請求項1～10のいずれか1項に記載のコハク酸付加塩又はフマル酸付加塩。

40

【請求項14】

神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び脳卒中からなる群から選択される症状を治療する方法において使用するための、請求項1～10のいずれか1項に記載のコハク酸付加塩又はフマル酸付加塩。

【請求項15】

請求項14に記載の症状の治療において使用するための請求項1～10のいずれか1項に記載のコハク酸付加塩又はフマル酸付加塩であって、前記症状が、1以上のタウオパシー及びアルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS ci)、嗜銀顆粒病、行動異常型前頭側頭型認知症(BvFTD)、ブルーイト病(Bluit disease)、慢性外傷性脳症、大脳皮質基底核変

50

性症（CBP）、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体17と関連したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症（FTDP-17）、前頭側頭葉変性症（FTLD）、神経節腫、神経節細胞腫、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、球状グリアタウオパシー（Globular glia tauopathy）、グアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデン・スパッツ病（脳内の鉄蓄積1型を伴う神経変性）、鉛脳症、リポフスチン沈着症、髄膜血管腫症、多系統萎縮症、筋強直性ジストロフィー、ニーマン・ピック病（C型）、淡蒼球・橋脳・黒質変性症（Pallido-ponto-nigral degeneration）、グアムのパーキンソン認知症症候群、ピック病（PiD）、パーキンソン病認知症、脳炎後パーキンソニズム（PEP）、原発性進行性失語、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）を包含する）、進行性非流暢性失語、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、致死性家族性不眠症、クーラー病、進行性超皮質性グリオシス（Progressive superecortical gliosis）、進行性核上麻痺（PSP）、意味性認知症、スティール・リチャードソン・オルスゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、結節硬化症、ハンチントン病及びパーキンソン病の群から選択される、前記コハク酸付加塩又はフマル酸付加塩。

10

【請求項16】

前記症状が、タウオパシー及びアルツハイマー病の群から選択される、請求項15に記載の、コハク酸付加塩又はフマル酸付加塩。

20

【請求項17】

タウオパシーを治療するための、請求項1～10のいずれか1項に記載の酸付加塩を含む医薬組成物。

【請求項18】

グリコシダーゼを阻害する方法であって、グリコシダーゼを発現する系を、グリコシダーゼが阻害されるように、インビトロ条件下で、請求項1～10のいずれか1項に記載の酸付加塩と接触させる、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

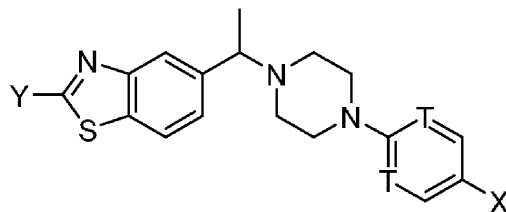
本発明は、医薬成分として、特にグリコシダーゼ阻害剤として有用な、ピペラジン誘導体のコハク酸又はフマル酸の酸付加塩、並びに、多形態のようなそれらの固体形態に関する。

【背景技術】

【0002】

式（I）

【化1】



40

(I)

【0003】

〔式中、X、Y及びTは、下記で定義されている〕

のピペラジン誘導体は、医薬成分として有用であり、グリコシダーゼ阻害剤として高い活性を示す。類似した化合物は、例えば、PCT/EP2015/069598に開示され

50

ている。

【0004】

式(I)の化合物は、遊離塩基として極めて有用な薬学的活性を有しているが、それらは、それらの好ましくない溶解挙動及び安定性又は反応性及び固体状態における別の特性に起因して、医薬品製造に関して理想的なものではなく、そして、それら自体、特定の投与形態(特に、経口投与形態)には適さない可能性がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】PCT/EP2015/069598

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、改善された特性を示し、固体投与形態又は別の医薬投与形態に容易に製造することが可能であり、そして、改善された溶解挙動及び安定性を示し、及び/又は、固体状態で反応性がより低い、式(I)の化合物を含む改善された固体形態を提供することが求められている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

式(I)の化合物は、コハク酸又はフマル酸の酸付加塩に変換された後で、固体状態における改善された特性を示すことが見いだされた。特に、該酸付加塩は、固体投与形態又は別の医薬投与形態に容易に製造することが可能であり、そして、改善された溶解挙動及び安定性を示し、および/又は、固体状態で反応性がより低い。本発明の酸付加塩は、低い吸湿性も示す。

20

【0008】

酸付加塩の特定の多形形態がさらに改善された特性を示し、それによって、特に固体経口投与形態に関して、医薬品の製造に理想的であることも分かった。さらに、式(I)の化合物とそれぞれの酸のモル比が1対1である本発明の酸付加塩は、特に安定であり、可溶性であり、及び/又は、別の改善された特性を示す。

【0009】

本発明について、添付図面を参照してさらに例証する。

30

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】結晶質の実施例35のコハク酸塩形態1の特徴的なX線粉末回折パターンを示す図である。

【図2】結晶質の実施例35のコハク酸塩形態1の特徴的な¹H NMRスペクトルを示す図である。

【図3】結晶質の実施例35のコハク酸塩形態1の特徴的なS T Aサーモグラムを示す図である。

【図4】結晶質の実施例35のフマル酸塩の特徴的なX線粉末回折パターンを示す図である。

40

【図5】結晶質の実施例35のフマル酸塩の特徴的な¹H NMRスペクトルを示す図である。

【図6】結晶質の実施例35のフマル酸塩の特徴的なS T Aサーモグラムを示す図である。

【図7】結晶質の実施例35のコハク酸塩形態2の特徴的なX線粉末回折パターンを示す図である。

【図8】結晶質の実施例35のコハク酸塩形態2の特徴的な¹H NMRスペクトルを示す図である。

【図9】結晶質の実施例35の塩酸塩の特徴的なX線粉末回折パターンを示す図である。

【図10】結晶質の実施例35の塩酸塩の特徴的なS T Aサーモグラムを示す図である。

50

【図 1 1】結晶質の実施例 3 5 の安息香酸塩の特徴的な X 線粉末回折パターンを示す図である。

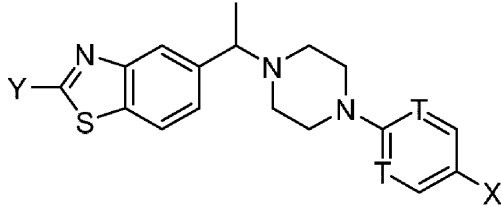
【図 1 2】結晶質の実施例 3 5 の安息香酸塩の特徴的な ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、コハク酸又はフマル酸と、式 (I)

【化 2】



(I)

10

【0012】

〔式中、

Y は、H 又は CH_3 を表し；

T は、N 又は CH を表し；

X は、以下のスルホキシミン基のうちの 1 つを表し：

$\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{3'})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{3'})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{3'})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{3'})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{NS}(\text{O})(\text{R}^{3'})\text{CH}_3$ 、 $\text{NS}(\text{O})(\text{R}^{3'})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NS}(\text{O})(\text{R}^{3'})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、又は、 $\text{NS}(\text{O})(\text{R}^{3'})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ；

そして、

$\text{R}^{3'}$ は、H を表すか、又は、1 ~ 12 個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖のアルキル基（ここで、1 ~ 3 の CH_2 基は、 SO_2 、CO、O から選択される基で置き換えられることができ、そしてここで、1 ~ 5 個の水素原子は、F、Cl、Br 又は I で置き換えられることができる）を表す]

の化合物との酸付加塩、並びに、その立体異性体、固体形態（例えば、溶媒和物及び多形形態）に関する。

【0013】

本発明による「固体形態」は、好ましくは、化合物及び/又はその塩及び/又はその溶媒和物の任意の固体状態、好ましくは、多形形態を包含する結晶形態のみではなく、非晶質形態も概して包含する用語である（以下のものを参照されたい：Aitipamula, S.ら、Cryst. Growth Des., 2012, 12(5), pp 2147-2152）。

【0014】

多形性は、単一化合物の異なる固体形態又は結晶形態の存在を記載し、そして、それは、特定の化合物及び複合体の特性である。従って、多形体又は多形形態は、同じ分子式を共有する異なる固体であるが、各多形体又は多形形態は、異なった物理的特性を有し得る。従って、単一化合物から、各形態が異なる別個の物理特性（例えば、異なる溶解度プロファイル、異なる融点温度、及び/又は、異なる X 線回折ピーク）を有するさまざまな多形形態が生じ得る。

【0015】

多形形態の生成は、結晶化の条件、例えば、溶媒（類）の選択、溶媒の添加速度、温度、攪拌速度、過飽和のレベル及び不純物のレベルによって決定され得る。従って、異なる結晶化プロセスによって、異なる多形体が生じ得る。多形体は、さらにまた、異なる安定

20

30

40

50

性を有し、そして、1つの形態から別の形態に自発的に変換し得る。

【0016】

どのような形態でも見いだされ得るという不確実性と新たな形態を調製するための標準的な方法が欠如していることの両方に関する多形性の予測不可能性については、例えば、「A. Goho, "Tricky Business," Science News, Vol. 166 (8), August 21, 2004」及び「A. M. Rouhi, "The Right Stuff," Chemical and Engineering News, February 24, 2003, pages 32 - 35」の中で論じられている。

【0017】

多形体は、さまざまな分析技術によって互いに識別することができる。多形体は異なる分光学的特性を示し、そして、赤外分光法、ラマン分光法及び ^{13}C -NMR分光法を用いて識別することができる。各結晶形態が異なる方法でX線を回折するという事実によって、2種類の多形形態を識別及び差別化するためにX線粉末回折法(XRPD)を使用することもできる。さらに、示差走査熱量測定(DSC)、同時熱分析(STA)及び熱重量分析(TGA)のような熱的方法は、特定の多形体に固有の情報を提供することができる。化合物の多形形態は、赤外分光法のような別の方法によっても識別することが可能である。多形体の一般的な概説及び多形体の医薬用途に関しては、以下のものを参照されたい:「G. M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986)」、「J. Haleblian and W. McCrone, J. Pharm. Sci., 58, 911 (1969)」、及び、「J. Haleblian, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975)」。

【0018】

その物理化学特性は、個々の多形形態の間で著しく異なり得る。例えば、溶解度及び溶解速度は多形体の間で異なり得るが、それによって、生物学的利用能が潜在的に異なり得る。さらに、化合物の加工特性に影響を及ぼす流動性及びコンパクトビリティ(compactibility)のような機械特性も異なり得る。化合物又はその投与形態の安定性、蒸気不透過性及び貯蔵寿命も、選択された多形体に依存し得る。

【0019】

同一の医薬活性成分の多形形態の間の潜在的な相違を考慮して、多形成を制御するために規制医薬品承認機関(regulatory drug approval authorities)によって定められた広範な要件がある。特に、所与の医薬品の中に同一の再現可能な単一の多形形態のみが設定されていること、又は、多形形態の混合物が一貫して再現可能に得られ、それによって、当該医薬品が全ての点で常に同一であり続けること、が通常求められている(ICH Topic Q6A, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, May 2000 CPMP/ICH/367/96)。

【0020】

所与の薬物の多形形態の混合物は、不安定で医薬品の一貫性に影響を与える多形形態で構成され得るか又はそのような多形形態を含み得るので、医薬の開発には多くの場合適していない。

【0021】

従って、製薬業界は、医薬品の開発に適した単一の安定な多形形態及び単一の安定な多形体の特定の再現可能な製造プロセスを見いだすために、多大な資源を投資している。

【0022】

本発明の溶媒和物を包含する多形形態は、望ましい加工特性(例えば、取り扱いの容易性、加工の容易性、貯蔵安定性及び精製の容易性)を有する材料、又は、改善された特性を有する別の多形形態への変換を促進する望ましい中間体結晶形態としての材料を提供する。さらに、本発明は、好ましくは熱力学的安定性、増強された溶解度、作用の迅速な開

10

20

30

40

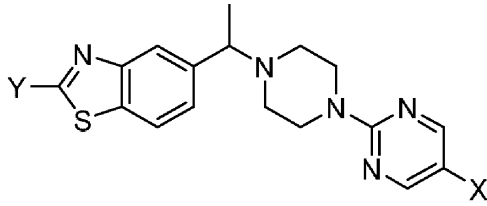
50

始及び増強された生物学的利用能を示す薬物物質の安定した形態を提供する。本発明の好ましい酸付加塩は、前記特性のうちの少なくとも1つが改善されている。

【0023】

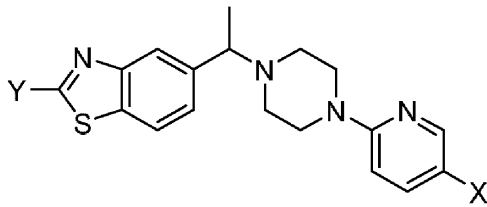
好ましい実施形態では、本発明は、式(I1)、式(I2)及び式(I3)：

【化3】



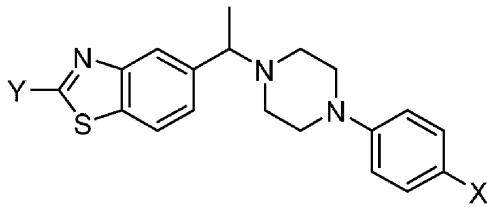
(I1)

10



(I2)

20



(I3)

【0024】

〔式中、X及びYは、上記で与えられている意味を有する〕

の化合物の酸付加塩及びその固体形態（例えば、溶媒和物及び多形形態）に関する。

【0025】

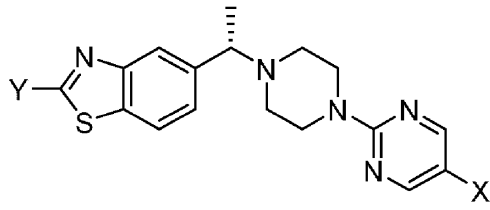
さらに好ましい実施形態では、本発明は、式(I1a)及び式(I1b)、式(I2a)及び式(I2b)、並びに、式(I3a)及び式(I3b)：

30

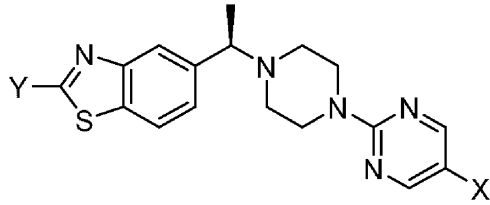
40

50

【化 4】



(11a)



10

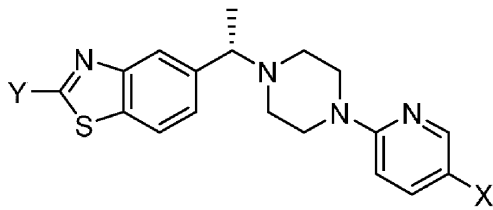
20

30

40

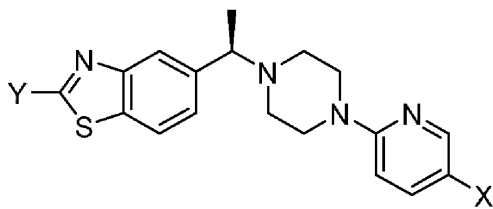
50

(11b)

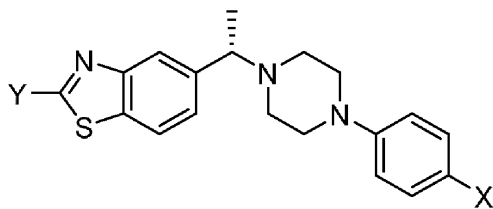


10

(12a)

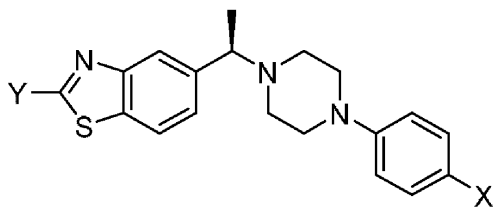


(12b)



20

(13a)



30

(13b)

【 0 0 2 6 】

〔 式中、X 及び Y は、上記で与えられている意味を有する 〕

の化合物の酸付加塩及びその固体形態（例えば、溶媒和物及び多形形態）に関する。

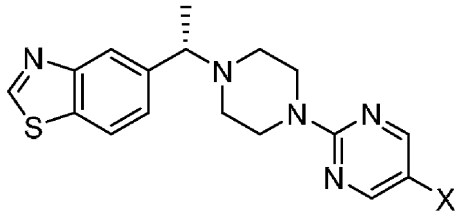
【 0 0 2 7 】

特に好ましいのは、式（I）〔 式中、Y は H であり、及び、T は N である 〕の化合物である。一層さらに好ましいのは、下記式（I 1 a 1）、式（I 2 a 1）及び式（I 3 a 1）：

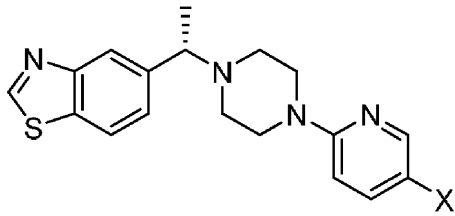
40

50

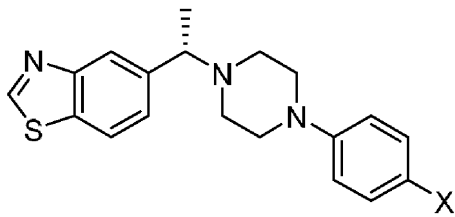
【化5】



(I1a1)



(I2a1)



(I3a1)

10

20

【0028】

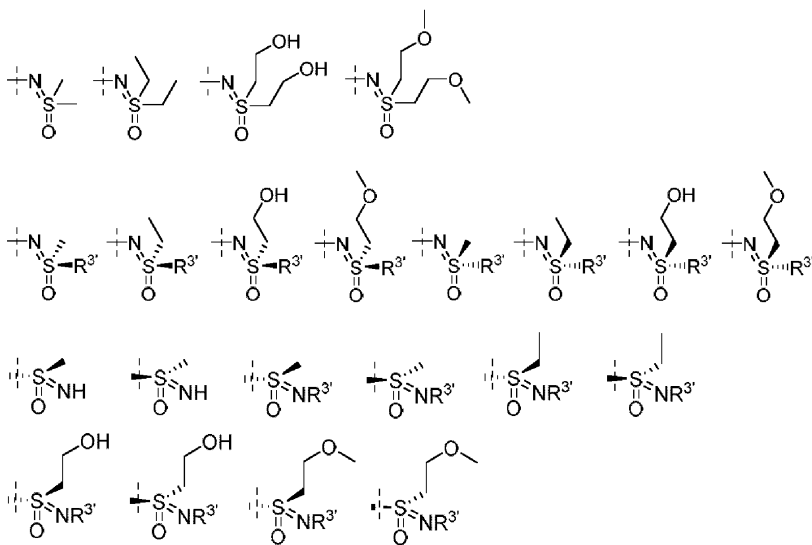
〔式中、Xは、上記で与えられている意味を有する〕の化合物である。

【0029】

さらに好ましくは、本発明は、式(I)〔式中、Xは、

30

【化6】



40

【0030】

〔ここで、R^{3'}は、上記で与えられている意味を有する〕の群から選択される〕の化合物の酸付加塩に関する。

50

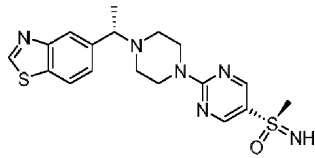
【0031】

好ましい実施形態では、本発明は、式(I)の化合物の酸付加塩及びその固体形態(例えば、多形形態)に関し、ここで、 $R^{3'}$ は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ から選択される。

【0032】

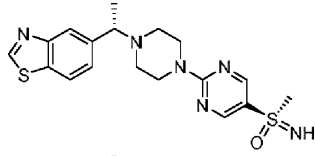
極めて好ましいのは、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(I f)、式(I g)、式(I h)、式(I i)、式(I j)、式(I k)、式(I L) :

【化7】

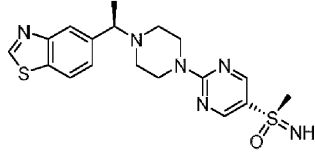


(Ia)

10

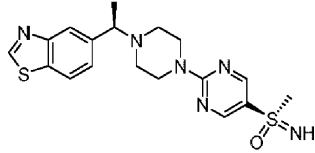


(Ib)

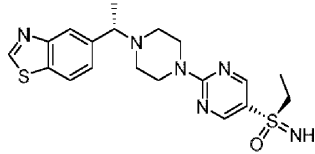


(Ic)

20

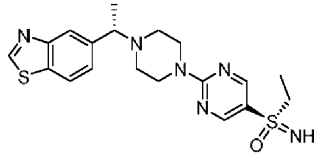


(Id)

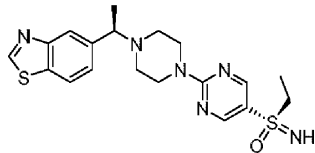


(Ie)

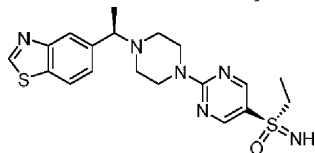
30



(If)

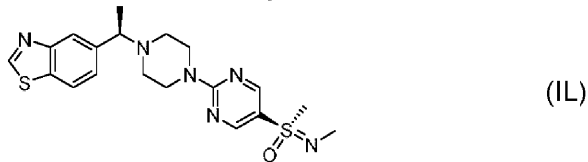
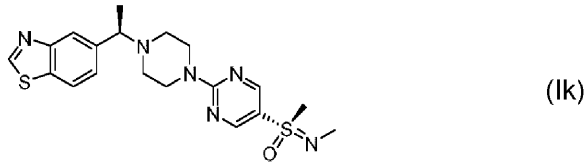
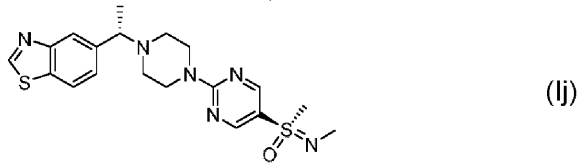
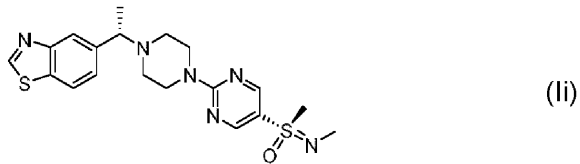


(I g)



(Ih)

40



10

20

【 0 0 3 3 】

の化合物のコハク酸又はフマル酸の酸付加塩及びその固体形態（例えば、多形形態）である。

【 0 0 3 4 】

化合物（I a）及びその固体形態が最も好ましい。

【 0 0 3 5 】

式（I）の化合物は、好ましくは、単一のジアステレオマーとして使用するか、及び/又は、当業者にはよく知られている方法で測定した場合に、10%以上、好ましくは50%以上、及び、さらに好ましくは95%を超える、96%を超える、98%を超える若しくは99%を超えるエナンチオマー過剰であるエナンチオマーとして使用する。

30

【 0 0 3 6 】

化合物（特に、本発明による化合物）を定義するために本明細書中で使用される命名法は、概して、化合物及び特に有機化合物に関するIUPAC機構の規則に基づいている。本発明の化合物は、プログラム「AutoNom 2000」又は「ACD Lab Version 12.01」又は「Instant JChem Version: 15.12.7.0」で使用される基準に従って命名されている。

【 0 0 3 7 】

本発明のコハク酸付加塩及びフマル酸付加塩は、異なるモル比で得ることができる。本発明のモノ酸付加塩、即ち、式（I）の化合物とそれぞれの酸のモル比が1:1であるコハク酸付加塩及びフマル酸付加塩が特に好ましく、そして、安定であり、可溶性であり、及び/又は、別の改善された特性を示すことが分かった。

40

【 0 0 3 8 】

本発明による式（I）の化合物の酸付加塩の好ましい調製方法は、以下の工程を含む：
 (a) 式（I）の化合物及びコハク酸又はフマル酸を、適切な溶媒又は溶媒混合物に懸濁又は溶解させ；
 (b) 工程（a）で得られた混合物を、約30 ~ 選択された溶媒の沸点付近の温度、好ましくは、約50 ~ 約100 の温度、最も好ましくは、約60、約70 又は約80 に加熱し、そして、その混合物を室温まで冷却させ；
 (c) 場合により、工程（b）を数回繰り返す；
 (d) このようにして得られた固体を分離し、乾燥させる。

50

【 0 0 3 9 】

本発明の酸付加塩を調製する方法に適している溶媒は、好ましくは：水、又は、アルコール類、例えば、メタノール（MeOH）、エタノール（EtOH）、1-プロパノール、2-プロパノール（IPA）、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール、1-ペンタノール、3-メチル-1-ブタノール、2,2-ジメチル-1-プロパノール、シクロペンタノール、1-ヘキサノール、シクロヘキサノール、1-ヘプタノール、1-オクタノール、1-ノナノール、1-デカノール、2-プロペン-1-オール、ケトン類、例えば、アセトン、エステル類、例えば、酢酸エチル、アセトニトリル、エーテル類、例えば、テトラヒドロフラン（THF）、芳香族炭化水素類、例えば、トルエン、及び、上記溶媒の均一混合物、例えば、MeOH/水（例えば、50/50（v/v）混合物として）、又は、IPA/水（例えば、90/10（v/v）混合物として）、又は、MeCN/水（例えば、95/5（v/v）混合物として）である。

10

【 0 0 4 0 】

医薬製剤は、投与単位当たり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で投与することができる。該製剤の中の予防的に又は治療的に活性な成分の濃度は、約0.1～100重量%で変動し得る。好ましくは、式（I）の化合物の酸付加塩又はその薬学的に許容されるものは、それぞれの塩基に基づいて計算して、用量単位当たり、約0.5～1000mg、さらに好ましくは、1～700mg、最も好ましくは、5～100mgの用量で投与される。一般に、そのような用量範囲は、1日の合計摂取量に適している。言い換えれば、1日用量は、好ましくは、体重1kg当たり約0.02～100mgである。

20

【 0 0 4 1 】

好ましくは、式（I）〔好ましくは、式（Ia）〕の化合物の1日用量、即ち、所与の日の間に患者に与えられる全用量の和は、それぞれの塩基に基づいて計算して、約20mg～約300mg、さらに好ましくは、約100mg～300mgであり、例えば1日1回与えられる約200mg、225mg若しくは270mgであるか、又は、1日2回与えられる約50mg、70mg若しくは100mgであり、これらは、好ましくは経口投与される。本発明の酸付加塩は、好ましくは、経口投与される。

【 0 0 4 2 】

以下の実施形態は、本発明の酸付加塩の使用に関する。

30

【 0 0 4 3 】

1. 神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び脳卒中から選択される症状の治療において使用するための、本発明による酸付加塩。

【 0 0 4 4 】

2. 症状の治療において使用するための実施形態1に記載の酸付加塩であって、前記症状が、1以上のタウオパシー及びアルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS_{ci}）、嗜銀顆粒病、行動異常型前頭側頭型認知症（bvFTD）、ブルーイト病（Bluit disease）、慢性外傷性脳症、大脳皮質基底核変性症（CBP）、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体17と関連したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症（FTDP-17）、前頭側頭葉変性症（FTLD）、神経節膠腫、神経節細胞腫、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、球状グリアタウオパシー（Globular glia tauopathy）、グアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデン・スパッツ病（脳内の鉄蓄積1型を伴う神経変性）、鉛脳症、リポフスチン沈着症、髄膜血管腫症、多系統萎縮症、筋強直性ジストロフィー、ニーマン・ピック病（C型）、淡蒼球・橋脳・黒質変性症（Pallido-ponto-nigral degeneration）、グアムのパーキンソン認知症症候群、ピック病（PiD）、パーキンソン病認知症、脳炎後パーキンソニズム（PEP）、原発性進行性失語、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）を包含する）、進行性非流暢性失語、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）

40

50

、致死性家族性不眠症、クーラー病、進行性超皮質性グリオシス (Progressive supracortical gliosis)、進行性核上麻痺 (PSP)、意味性認知症、スティール・リチャードソン・オスゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、結節硬化症、ハンチントン病及びパーキンソン病の群から選択され、好ましくは、1以上のタウオパシー及びアルツハイマー病の群から選択される、前記酸付加塩。

【0045】

3. タウオパシーを治療する方法であって、ここで、そのような本発明による酸付加塩を、治療を必要とする哺乳動物に投与する、方法。

【0046】

4. グリコシダーゼを阻害する方法であって、ここで、グリコシダーゼを発現する系を、グリコシダーゼが阻害されるように、インビトロ条件下で、塩酸、マレイン酸又は酒石酸の酸付加塩と本発明による酸付加塩と接触させる、方法。

【0047】

式(I)の化合物の調製

本発明の酸付加塩の好ましい形態は、薬物として使用するのに十分な特性を示す。特に、そのような好ましい化合物は、高い固体状態安定性、肝臓ミクロソームの存在下での高い安定性、高い酸化安定性及び適切な浸透性を示す。さらに好ましい本発明の化合物は、強力な生物学的活性、例えば、脳抽出物で測定される総タンパク質のO-GlcNAc化レベルによって、薬物としての適合性を示す。そのようなパラメータを測定するための関連する試験は、当業者には知られており、例えば、固体状態安定性 (Waterman K. C. (2007) Pharm Res 24(4); 780-790)、肝臓ミクロソーム存在下での安定性 (Obach R. S. (1999) Drug Metab Dispos 27(11); 1350-1355) 及び浸透性 (例えば、Caco-2 permeability assay, Calcagno A. M. (2006) Mol Pharm 3(1); 87-93) である。OGA阻害アッセイにおける高い効力及び上記特性のうちの1以上を示す本発明の化合物は、本明細書で挙げられた適応症に関する薬物として特に適している。

【0048】

式(I)の化合物及びそれを調製するための出発物質は、それぞれ、それ自体が文献に記載されている既知の方法によって、即ち、既知であって反応に適している反応条件下で製造される。

【0049】

自体既知であるが本明細書中であまり詳細には言及されていない変形形態も使用することができる。必要に応じて、出発物質は、粗反応混合物中で単離しない状態で放置するが、直ちに本発明による化合物に変換させることで、イン・サイトで形成させることもできる。他方、該反応を段階的に実施することも可能である。

【0050】

以下の略語は、それぞれ、下記定義を意味する：

Ac (アセチル)、aq (水性)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、mg (ミリグラム)、MHz (メガヘルツ)、 μ M (マイクロモル濃度)、min (分)、mm (ミリメートル)、mmol (ミリモル)、mM (ミリモル濃度)、m.p. (融点)、equiv (当量)、mL (ミリリットル)、 μ L (マイクロリットル)、ACN (アセトニトリル)、AcOH (酢酸)、BINAP (2, 2'-ビス(ジスフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン)、BOC (tert-ブトキシ-カルボニル)、CBZ (カルボベンゾキシ)、CDCl₃ (重クロロホルム)、CD₃OD (重メタノール)、CH₃CN (アセトニトリル)、c-hex (シクロヘキサン)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM (ジクロロメタン)、dppf (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、DIEA (ジイソプロピルエチル-アミン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスル

10

20

30

40

50

ホキシド)、DMSO-d₆(重ジメチルスルホキシド)、EDC(1-(3-ジメチル-アミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド)、ESI(エレクトロスプレーイオン化)、EtOAc(酢酸エチル)、Et₂O(ジエチルエーテル)、EtOH(エタノール)、Fmoc(フルオレニルメチルオキシカルボニル)、HATU(ジメチルアミノ-[[1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - メチレン] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスフェート)、HPLC(高性能液体クロマトグラフィー)、i-PrOH(2-プロパノール)、K₂CO₃(炭酸カリウム)、LC(液体クロマトグラフィー)、MD Autoprep(質量分離 Autoprep)、MeOH(メタノール)、MgSO₄(硫酸マグネシウム)、MS(質量分析)、MTBE(メチル tert - ブチルエーテル)、Mtr.(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル)、MW(マイクロ波)、NBS(N-ブロモスクシンイミド)、NaHCO₃(重炭酸ナトリウム)、NaBH₄(水素化ホウ素ナトリウム)、NMM(N-メチルモルホリン)、NMR(核磁気共鳴)、POA(フェノキシアセテート)、Py(ピリジン)、PyBOP(登録商標)(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、RT(室温)、Rt(保持時間)、SFC(超臨界流体クロマトグラフィー)、SPE(固相抽出)、T₃P(プロピルホスホン酸無水物)、TBAF(テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド)、TBTU(2-(1-H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、TEA(トリエチルアミン)、TFA(トリフルオロ酢酸)、THF(テトラヒドロフラン)、TLC(薄層クロマトグラフィー)、UV(紫外線)。

10

20

【0051】

概して、本発明の式(I)及び関連する式の化合物は、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。そのような出発物質が市販されていない場合、それらは、標準的な合成技術によって調製することができる。概して、式(I)及び関連する式の個々の化合物についての合成経路は、各分子の具体的な置換基に依存し、そのような要素は当業者には理解されている。下記で実施例中に記載されている以下の一般的方法及び手順を用いて、式(I)及び関連する式の化合物を調製することができる。温度、溶媒又は共試薬のような下記スキームに記載されている反応条件は、例としてのみ与えられているものであり、限定的なものではない。典型的な又は好ましい実験条件(即ち、反応温度、時間、試薬モル数、溶媒など)が与えられている場合、別途示されていない限り、別の実験条件も用いることが可能であることは理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応体又は溶媒に応じて変わり得るが、そのような条件は、当業者が通常の最適化手順を用いて決定することができる。全ての保護方法及び脱保護方法に関しては、「Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994」及び「Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999」を参照されたい。

30

40

【0052】

「脱離基」LGは、除去すること又は別の化学基で置き換えることが可能な化学部分を表す。本明細書を通して、用語「脱離基」は、好ましくは、Cl、Br、Iを表すか、又は、反応的に修飾されたOH基、例えば、活性化されたエステル、イミダゾリド若しくは1~6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ(好ましくは、メチルスルホニルオキシ又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ)若しくは6~10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ(好ましくは、フェニルスルホニルオキシ又はp-トリルスルホニルオキシ)を表す。脱離基LGが芳香族環又はヘテロ芳香族環に結合している場合、LGは、さらに、SO₂-アルキル又はFを表すこともできる。典型的なアシル化反応におけるカルボキシル基の活性化に関するこの種のラジカルが、文献に記載されている(

50

例えば、「Houben - Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg - Thieme - Verlag, Stuttgart」などの標準的な著作に記載されている)。活性化エステルは、有利には、例えば、HOBt、N - ヒドロキシスクシンイミド又はHATUを添加することによって、イン・サイトで形成させる。

【0053】

式(I)の化合物は、キラルクロマトグラフィーによって、又は、キラル分割、光学的に活性な酸を使用する再結晶によって、その対応する別のエナンチオマーと分離させることができる。

【0054】

式(I)の化合物のキラル分割に使用される好ましいキラル酸は、限定するものではないが選択される。望ましいジアステレオマー塩が結晶化するので、好ましくは、これらの酸が使用される。選択的な結晶化のために、好ましくは、約0.5~約2当量のキラル酸が使用される。キラル酸を用いたキラル分割に好ましく使用される溶媒及び溶媒混合物は、H₂O、MeCN(アセトニトリル)、EtOH(エタノール)中の約2~約50% H₂O、EtOH、MeOH(メタノール)中の2~50% H₂O、MeOH、IPA(イソプロピルアルコール)中の2~50% H₂O、IPA、MEK(メチルエチルケトン、2-ブタノン)中の2~50% MeOH、MEK、iPrOAc(酢酸イソプロピル)中の2~50% MeOH、iPrOAc、ジオキサンである。別途示されていない場合、溶媒混合物に関する全ての百分率は、体積パーセントで与えられている。

【0055】

当該調製において、好ましくは、当業者に既知の方法が使用される。さらなる調製方法は、実施例において以下に記載されている通りである。Y、T及びXの性質に応じて、式(I)の化合物を合成するために、異なる合成戦略を選択することができる。下記スキームに示されている調製方法において、Y、T及びXは、別途示されていない限り、本明細書中において上記で定義されているとおりである。

【0056】

式(I)〔式中、Y、T及びXは、上記のように定義される〕の化合物は、適切な相互変換手順(例えば、実施例において後述されている手順)又は当業者にはよく知られている慣習的な相互変換手順を用いて、式(I)の別の化合物から調製することができる。

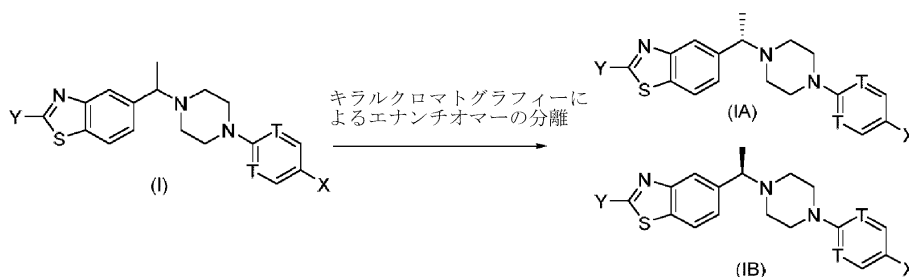
【0057】

当業者には既知の方法を使用して、及び、実施例において以下に記載されているようにして、キラルクロマトグラフィーまたはキラル分割によって、又は、光学的に活性な酸を用いる再結晶によって、式(I)の化合物を式(IA)及び式(IB)の化合物に分離させることができる(スキーム1)。

【0058】

スキーム1

【化8】



【0059】

式(I)〔式中、Y、T及びXは、上記のように定義される〕の化合物は、式(II)のアミンを式(III)〔式中、LGは、上記で定義されている脱離基である〕のヘテロ

10

20

30

40

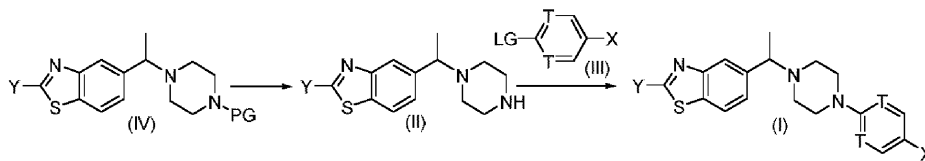
50

環に付加させることによって調製することができる。この付加は、極性溶媒（例えば、DMF、DMA又はNMP）の中で、塩基（例えば、限定するものではないが、TEA、DIEA、 K_2CO_3 又は Cs_2CO_3 ）の存在下、通常の加熱又はマイクロ波照射を用いて、両方の化合物を50～200の温度で加熱する加熱条件下で実施することができる。あるいは、この付加は、適切な溶媒又は溶媒混合物（例えば、ジオキサン、トルエン/MeOH）の中で、リガンド（例えば、BINAP、*o*-Tol₃P、X-Phos）及び塩基（例えば、NaOtBu、 Cs_2CO_3 又は K_2CO_3 ）の存在下、室温～150の温度で（好ましくは、室温で）、数時間（例えば、1時間～24時間）にわたり金属錯体（例えば、限定するものではないが、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ ）によって触媒することができる（スキーム2）。化合物(IVa)を脱保護した後で、式(II)のアミンが得られる。PGは、下記に記載されている化学と適合する適切な保護基（例えば、限定するものではないが、BOC）である。それは、酸性条件下（例えば、限定するものではないが、MeOH若しくはジオキサン中のHCl、又は、DCM中のTFA）で除去して、アミン(II)を単離させることができる。

【0060】

スキーム2

【化9】



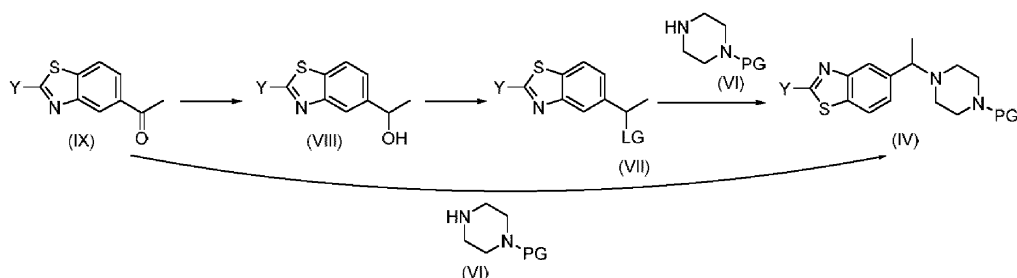
【0061】

式(IV)〔式中、PGは、保護基である〕の化合物は、対応するケトン(IX)から、当業者に既知の条件を用いて、例えば、限定するものではないが、還元剤としての $NaBH(OAc)_3$ を使用し、DCEの中の1当量のAcOHの存在下、アミン(VI)を用いた還元的アミノ化によって調製することができる。あるいは、還元的アミノ化は、2段階で実施することが可能であり、第1に、イミン形成（これは、 $Ti(OiPr)_4$ によって触媒することができる）であり、続いて、適切な還元剤（例えば、限定するものではないが、MeOHの中の $NaBH_4$ ）を用いた還元である（Abdel-Magid, A.F.ら、J.Org.Chem. 1996, 61, 3849-3862）。あるいは、ケトン(IX)は、MeOHのようなアルコール性溶媒中、 $NaBH_4$ のような通常の還元剤を用いて還元して対応するアルコール(VIII)とすることができる。アルコール官能性を、次いで、当業者には既知の条件を用いて、適切な脱離基（例えば、限定するものではないが、Cl又はOMs）に変換させることができる。アミン(VI)を中間体(VII)に付加させることによって、化合物(IV)が形成されるであろう。

【0062】

スキーム3

【化10】



【0063】

10

20

30

40

50

あるいは、式 (X) [式中、 P G は、適切な保護基 (例えば、限定するものではないが、 B O C) である] の化合物は、アミン (X I) を式 (I I I) [式中、 L G は、上記で定義されている脱離基である] のヘテロ環に付加させることによって調製することができる。この付加は、加熱条件下で行うことができ、又は、当業者に既知である条件を使用して及び実施例において以下に記載されているようにして、金属錯体によって触媒することができる (スキーム 4) 。

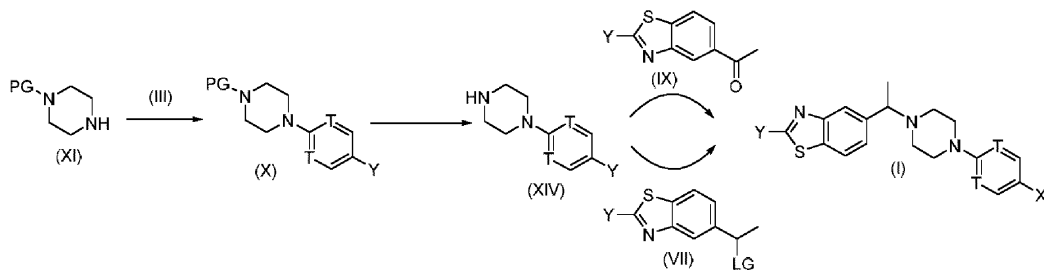
【 0 0 6 4 】

P G は、上記に記載されている化学と適合する適切な保護基 (例えば、限定するものではないが、 B O C) である。それは、酸性条件下 (例えば、限定するものではないが、 M e O H 若しくはジオキサンの中の H C l 、又は、 D C M の中の T F A) で除去でき、アミン (X I V) を単離させることができる。それは、実施例に記載されているような当業者によく知られている条件に従って、式 (I X) のケトンを用いた還元的アルキル化によって、式 (I) の化合物にさらに変換させることができる (A b d e l - M a g i d , A . F . ら、 J . O r g . C h e m . 1 9 9 6 , 6 1 , 3 8 4 9 - 3 8 6 2) 。あるいは、上記及び実施例において記載されているようにして調製した化合物 (V I I) にアミン (X I V) を付加させることによって、式 (I) の化合物が形成されるであろう。

【 0 0 6 5 】

スキーム 4

【 化 1 1 】



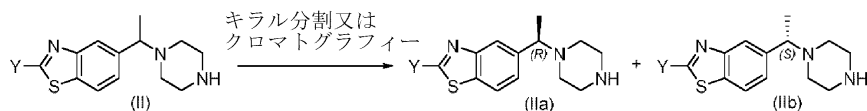
【 0 0 6 6 】

式 (I I) のアミンは、当業者には既知の方法を使用して、及び、実施例において以下に記載されているようにして、キラルクロマトグラフィーによって、又は、光学的に活性な酸を用いる再結晶によるキラル分割によって式 (I I a) 及び式 (I I b) のアミンに分割させることができる (スキーム 5) 。

【 0 0 6 7 】

スキーム 5

【 化 1 2 】



【 0 0 6 8 】

別の調製方法では、式 (I X) のケトンは、室温 ~ 1 1 0 の範囲の温度でトルエン中、限定するものではないが P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ のような触媒の存在下、ハロゲン化アリール (X X) とトリブチル (1 - エトキシビニル) スズの間のスティール (S t i l l e) クロスカップリング反応によって得ることができる (スキーム 6) 。

【 0 0 6 9 】

スキーム 6

10

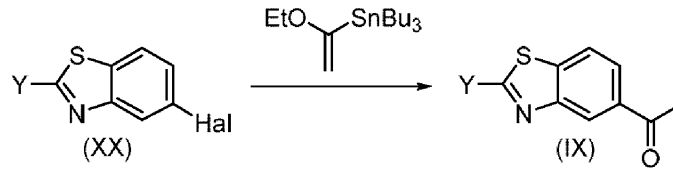
20

30

40

50

【化13】



【0070】

Xの定義において示されているスルホキシイミン基は、実施例において以下に記載されているように、式(I)の化合物の合成の任意の段階で導入又は生成させることができる。

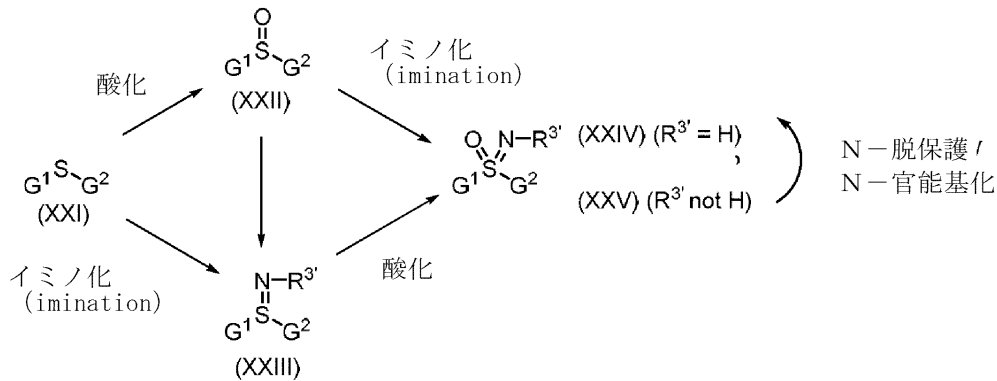
【0071】

スルホキシイミン類を調製するための一般的な合成経路は、スキーム7に記載されており、ここで、 G^1 及び G^2 は、一緒に、式(I)の化合物の残部を表している。

【0072】

スキーム7

【化14】



【0073】

スルホキシイミン類の典型的な合成は、スルフィド(XXI)の酸化で開始し、続いて、得られたスルホキシド(XXII)をイミノ化(imination)する。ロジウムが触媒するイミノ化によって、通常、N-保護スルホキシイミン(XXV)($R^{3'}$ =保護基)が生じ、次いで、これを脱保護することができ、それによって、遊離NH-スルホキシイミン(XXIV)($R^{3'}$ =H)が生成される。スルホキシド(XXII)又はスルフィド(XXI)の金属が触媒するイミノ化は、代替的な金属(例えば、限定するものではないが、銅、鉄、マンガン又はルテニウム錯体)を用いて実施することも可能である。ジアセトキシオードベンゼン[PhI(OAc)₂]の存在下、イン・サイトで生成されたアジ化水素酸、活性化された試薬、例えば、O-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン(MSH)又はO-(2,4-ジニトロフェニル)-ヒドロキシルアミン(DPH)又はカルバミン酸アンモニウムを使用してスルホキシド(XXII)をイミノ化することによって、遊離スルホキシイミン(XXIV)($R^{3'}$ =H)が直接得られる。N-官能基化スルホキシイミン(XXV)($R^{3'}$ =H)は、遊離NH-スルホキシイミン(XXIV)($R^{3'}$ =H)から、Cuが触媒するアリール化、求核置換反応又は還元的アルキルのような方法によって調製することができる。あるいは、スルホキシイミン(XXV)($R^{3'}$ =H)は、スルフィド(XXI)のイミノ化又はスルホキシド(XXII)の変換によって得ることが可能なスルフィルイミン(XXIII)を酸化することによって得られることもできる(「Frings, M.ら、Eur. J. Med. Chem. 2017, 126, 225-245」及び引用されている参考文献)。

10

20

30

40

50

【0074】

スルホキシミン (XXIV) 又は (XXV) は、当業者に既知の方法を使用して、及び、実施例において以下に記載されているようにして、キラルクロマトグラフィーによって、又は、キラル分割によって、光学的に活性な酸を用いる再結晶によって、式 (XXIVa) 及び式 (XXIVb) の化合物又は、式 (XXVa) 及び式 (XXVb) の化合物に分割させることができる (スキーム 8)。

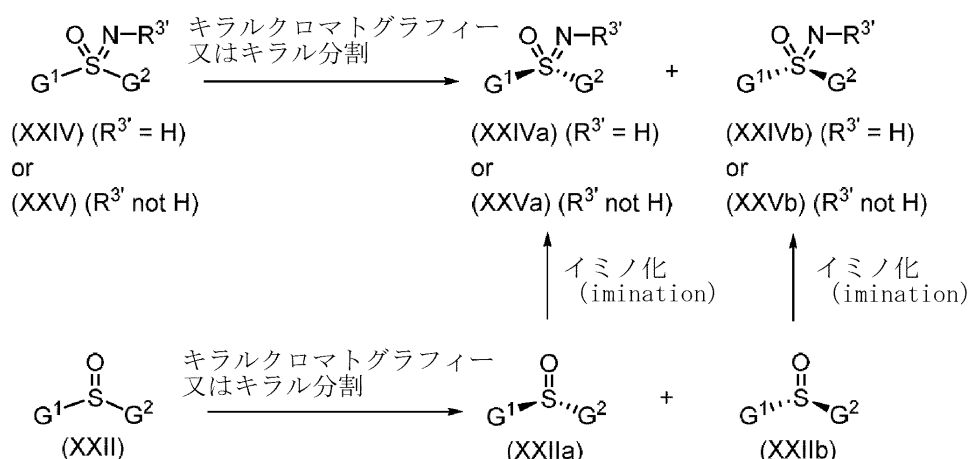
【0075】

あるいは、スルホキシド (XXII) は、当業者には既知の方法を使用して、及び、実施例において以下に記載されているようにして、キラルクロマトグラフィーによって又はキラル分割によって、式 (XXIIa) 及び式 (XXIIb) の化合物に分割させることができる (スキーム 8)。

【0076】

スキーム 8

【化 15】



【0077】

式 (XXIIa) 及び式 (XXIIb) のキラルスルホキシドは、それぞれ、式 (XXIVa) 及び式 (XXIVb) のキラルスルホキシミンに、又は、それぞれ、式 (XXVa) 及び式 (XXVb) のキラルスルホキシミンに、変換させることができる。立体配置を保持しながらの立体特異的変換は、ロジウムが触媒するイミノ化及びそれに続く脱保護によって (H. Okamura ら、Organic Letters 2004, 6, 1305 - 1307)、又は、MeOH の中でカルバミン酸アンモニウム及び PhI(OAc)₂ を用いたイミノ化によって、実施することが可能であり、それによって、直接、(XXIVa) 及び (XXIVb) が得られる (M. Zenzola ら、Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 7203 - 7207)。

【0078】

キラルスルホキシドへの主要な経路がスキーム 9 に示されている。ラセミ混合物の分割 (経路 i) は、化学的アプローチ又は酵素的反応のいずれかによるキラルスルホキシドを製造するために使用される 1 つの可能な方法である。ジアステレオ化学的に純粋なスルフィネートの変換は、高いエナンチオマー過剰率 (ee) 値を有するスルホキシドを生成させる代替的な経路である (経路 ii)。酵素的な又は非酵素的な方法によるプロキラルなスルフィド (XXI) のエナンチオ選択的酸化は、エナンチオ富化されたスルホキシドを調製するための比較的直接的な方法を表している (経路 iii)。別の調製方法 (経路 iv) は、硫黄原子における立体化学を失うことなく、一部のキラルスルホキシドの構造を修飾することである (Organosulfur chemistry in asymmetric synthesis, Takeshi Toru; 2008)。

【0079】

10

20

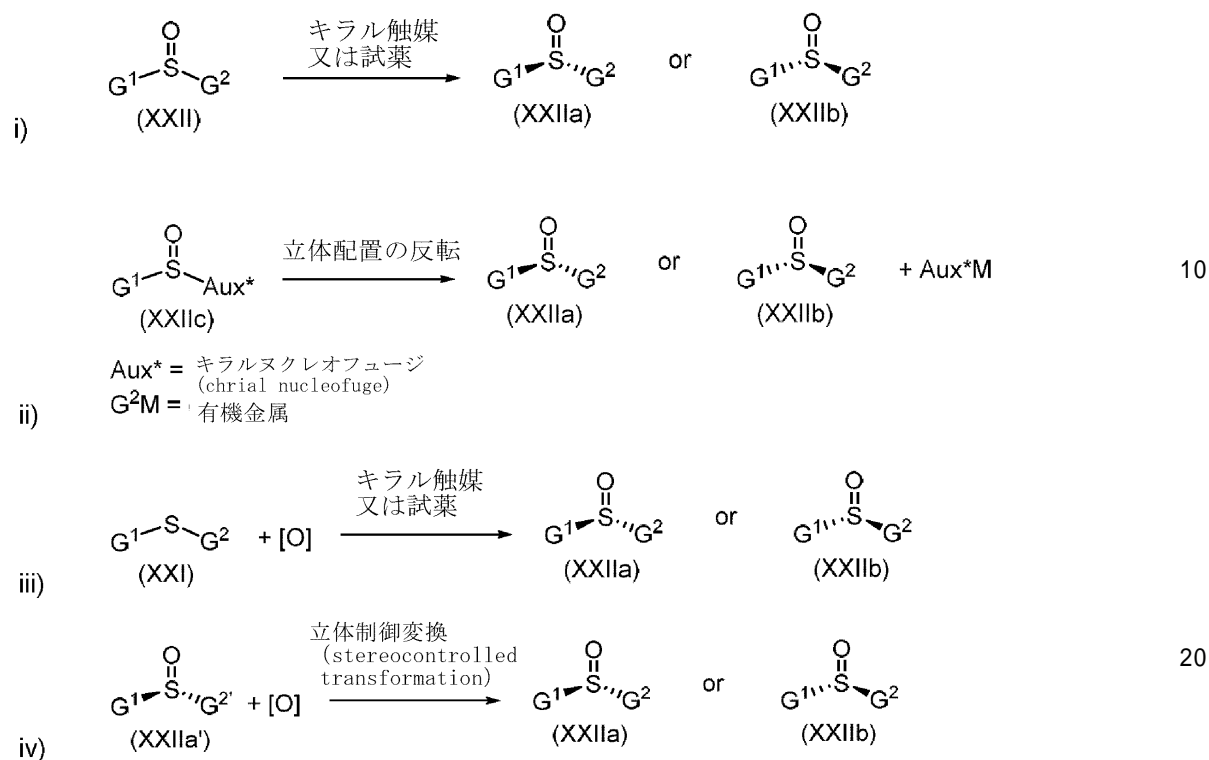
30

40

50

スキーム 9

【化 1 6】



【 0 0 8 0】

プロキラルなスルフィド (XXI) の式 (XXIIa) 又は式 (XXIIb) のキラルスルホキシドへのエナンチオ選択的酸化に関する 1 つのアプローチは、酸化剤と組み合わせるキラル遷移金属錯体を使用することである (経路 ii)。典型的には、それは、限定するものではないが、化学量論的又は触媒量の Ti (i-PrO)₄ のような金属、酒石酸ジエチル、マンデル酸 (mandelic acid)、ピナフトール、ジプロモ-ピナフトール、ヒドロベンゾイン又は当業者に知られている別のリガンドから選択されるキラルリガンド、例えば、限定するものではないがクメンヒドロペルオキシド、tert-ブチルヒドロペルオキシド、H₂O₂ のような酸化剤を含み、そして、場合により、水、又は、第 3 級アミン、例えば、i-Pr₂NEt、N-メチルモルホリン又は 1,4-ジメチル-ピペラジンを添加する (G. E. O' Mahony ら、Arkivoc 2011 (i) 1-110; J. Legros ら、Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 19-31)。キラルリガンドの存在下で、代替的な金属 (例えば、限定するものではないが、Mn、V、Fe 又は W) を使用することもできる (G. E. O' Mahony ら、Arkivoc 2011 (i) 1-110; J. Legros ら、Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 19-31)。ヘテロ芳香族スルフィド類の化学選択的及びエナンチオ選択的な接触酸化は、カルボン酸、例えば、アダマンチンカルボン酸、及び、例えば、限定するものではないが、H₂O₂ のような酸化剤の存在下で、キラルリガンド、例えば、ポルフィリン様リガンドを有するマンガン錯体を用いて、さまざまな程度の選択性で達成することができる (Dai, W. ら、ACS catal. 2017, 7, 4890-4895)。さらに精製して、適切なエナンチオマー的純度を達成することができる。

【 0 0 8 1】

あるいは、式 (XXI) のスルホキシドのスルホン (XXVI) への速度論的分割は、同様の条件下及びよく知られている方法に従って達成することができ、変化していない

1種類のエナンチオ富化されたスルホキシドが残る (G. E. O' Mahonyら、Arkivoc 2011 (i) 1-110)。

【0082】

反応を好ましくは塩基性条件下で行う場合、適切な塩基は、金属酸化物、例えば、酸化アルミニウム、アルカリ金属水酸化物 (特に、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化リチウム)、アルカリ土類金属水酸化物 (特に、水酸化バリウム及び水酸化カリウム)、アルカリ金属アルコラート類 (特に、カリウムエタノラート及びナトリウムプロパノラート)、アルカリ金属炭酸塩 (例えば、重炭酸ナトリウム) 及びいくつかの有機塩基 (例えば、特に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン又はジエタノールアミン) から選択し得る。

10

【0083】

その反応は、通常、不活性溶媒中で行う。適切な不活性溶媒は、例えば、以下のものである: 炭化水素、例えば、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン又はキシレン; 塩素化炭化水素、例えば、トリクロロエチレン、1, 2 - ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム又はジクロロメタン; アルコール類、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、n - ブタノール又はtert - ブタノール; エーテル類、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF) 又はジオキサン; グリコールエーテル類、例えば、エチレングリコールモノメチル若しくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム); ケトン類、例えば、アセトン又はブタノン; アミド類、例えば、アセトアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルホルムアミド (DMF); ニトリル類、例えば、アセトニトリル; スルホキシド類、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO); 二硫化炭素; カルボン酸類、例えば、ギ酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸 (TFA); ニトロ化合物、例えば、ニトロメタン又はニトロベンゼン; エステル類、例えば、酢酸エチル; 又は、前記溶媒の混合物。特に好ましいのは、TFA、DMF、ジクロロメタン、THF、H₂O、メタノール、tert - ブタノール、tert - アミルアルコール、トリエチルアミン又はジオキサンである。

20

【0084】

使用する条件に応じて、反応時間は、数分 ~ 14日間であり、反応温度は、約 - 80 ~ 140 であり、通常は、- 50 ~ 120 であり、好ましくは、- 20 ~ 100 である。

30

【0085】

実験部分

化合物の調製

式 (I) に従う化合物は、液相及び固相の両方の化学プロトコル又は混合液相及び固相プロトコルを用いて、容易に入手可能な出発物質から幾つかの合成アプローチによって調製することができる。合成経路の例は、実施例において以下に記載されている。報告されている全ての収率は、最適化されていない収率である。別途示されていない限り、ラセミ混合物として得られる式 (I) 及び関連する式の化合物は、分離して、エナンチオマー的に富化された混合物又は純粋なエナンチオマーを提供することができる。

40

【0086】

以下の実験的記載において使用した市販の出発物質は、別途記載されていない限り、Aldrich、Sigma、ACROS、ABCR、Combi - Blocks、Matrix、Apollo scientific、Alfa Aesarなどから購入した。

【0087】

下記実施例において提供されているHPLCデータ、MSデータ及びNMRデータは、以下のようにして得られる。

【0088】

¹H NMR分析は、BRUKER NMR、モデルAV - II及びAV - III 400 MHz FT - NMRを用いて実施した。重水素化溶媒の残留シグナルを内部基準として

50

用いた。化学シフト () は、残留溶媒シグナルに対する ppm で報告される (DMSO - d₆ での ¹H NMR の場合は、 = 2.50、及び、CDCl₃ の場合、7.26)。s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、br (広幅線)、quint (五重線)。

【0089】

LCMS分析条件:

機器名: Agilent Technologies 1290 infinity 11 ;
方法A: 方法: A - H₂O中0.1% TFA、B - ACN中0.1% TFA ; 流速: 2.0 mL / 分 ; カラム: XBridge C8 (50 × 4.6 mm、3.5 μm)、+veモード ;

10

方法B: 方法: A - H₂O中10 mM NH₄HCO₃、B - ACN ; 流速: 1.0 mL / 分 ; カラム: XBridge C8 (50 × 4.6 mm、3.5 μm)、+veモード ;

方法C: 方法: A - H₂O中0.1% HCOOH、B - ACN ; 流速: 1.5 mL / 分 ; カラム: ZORBAX Eclipse XDB - C18 (50 × 4.6 mm、3.5 μm)、+veモード。

【0090】

HPLC分析条件:

機器名: Agilent 1200 Series instruments ; 以下のよう
に、UV検出による%を使用 (maxplot) ;

方法A: 方法: A - H₂O中0.1% TFA、B - ACN中0.1% TFA ; 流速: 2.0 mL / 分 ; カラム: XBridge C8 (50 × 4.6 mm、3.5 μm) ;

20

方法B: 方法: A - H₂O中10 mM NH₄HCO₃、B - ACN ; 流速: 1.0 mL / 分 ; カラム: XBridge C8 (50 × 4.6 mm、3.5 μm)。

【0091】

キラルHPLC分析条件:

機器名: Agilent 1260 infinity II ;

方法A: 移動相: n - ヘキサン: EtOH (60 : 40) 中の0.1% DEA ; 流速: 1.0 mL / 分 ; カラム: Chiralcell OD - H (250 × 4.6 mm、5 μm)。

30

【0092】

キラルSFC分析条件:

機器名: THAR - SFC 80、及び、THAR - SFC 200 (分析的)
CO₂と共溶媒の間の比率は、60 : 40 ~ 80 : 20の範囲である ;

方法A: 移動相: IPA中20 mM アンモニア、流速: 4 mL / 分 ; カラム: Chiralpak ADH (250 × 4.6 mm、5 μm) ;

方法B: 移動相: メタノール20 mM アンモニア、流速: 10 mL / 分 ; カラム: YMC Cellulose C (250 × 4.6 mm、5 μm) ;

方法C: 移動相: IPA中20 mM アンモニア、流速: 4 mL / 分 ; カラム: Lux A1 (250 × 4.6 mm、5 μm) ;

方法D: 移動相: MeOH中20 mM アンモニア、流速: 4 mL / 分 ; カラム: Chiralpak ADH (250 × 4.6 mm、5 μm) ;

40

方法E: 移動相: IPA、流速: 3 mL / 分 ; カラム: Lux A1 (250 × 4.6 mm、5 μm)。

【0093】

分取HPLC分析条件:

方法A: A - H₂O中0.1% TFA、B - MeOH又はCAN ; カラム: Sunfire C8 (19 × 250 mm、5 μm)、又は、Sunfire C18 (30 × 250 mm、10 μm) ;

方法B: A - H₂O中10 mM NH₄HCO₃、B - MeOH又はACN、カラム: Sunfire C8 (19 × 250 mm、5 μm)、又は、Sunfire C18 (30

50

× 250 mm、10 μm)。

【0094】

キラル分取SFC分析条件：

機器名：THAR-SFC 80、THAR-SFC 200、及び、PIC SFC 10-150

CO₂と共溶媒の間の比率は、60：40～80：20の範囲である；

方法A：移動相：IPA中20mMアンモニア；流速：3mL/分；カラム：Chiralpak ADH (250×30mm、5μm)；

方法B：移動相：メタノール中20mMアンモニア；流速：5mL/分；カラム：YMCCellulose C (250×30mm、5μm)；

方法C：移動相：IPA中20mMアンモニア；流速：5mL/分；カラム：Lux A1 (250×30mm、5μm)；

方法D：移動相：MeOH中20mMアンモニア；流速：4mL/分；カラム：Chiralpak ADH (250×30mm、5μm)；

方法E：移動相：IPA、流速：100mL/分；カラム：Phenomenex Lux Amylose-1 (250×30mm、5μm)。

【0095】

一般的なフラッシュクロマトグラフィー条件（中間体又は式(I)の化合物の精製に使用される）：シリカゲル230-400メッシュ；溶離液として使用される勾配：石油エーテル中の10%から80%までのEtOAc、又は、DCM中の1%から15%までのMeOH。

【0096】

マイクロ波化学は、Biotage製の単一モードマイクロ波リアクター「InitiatorTM Sixty」で実施した。

【0097】

比旋光度

機器名：Autopol VI (供給元：Rudolph Research Analytical, Hackettstown, NJ, USA)。

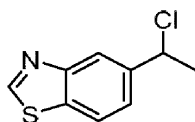
【実施例】

【0098】

合成：

中間体1：5-(1-クロロエチル)ベンゾ[d]チアゾール

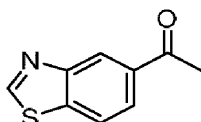
【化17】



【0099】

段階1：1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エタン-1-オン：

【化18】



【0100】

5-ブロモベンゾチアゾール (Combi-Blocks、750g、3.51mol

の乾燥トルエン (6 L) 中の脱ガスした溶液に、室温で、1 - エトキシビニルトリブチルスズ (1.42 L, 4.21 mol) を添加し、続いて、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (105.6 g, 150.7 mmol) を添加し、得られた混合物を 90 ° で 16 時間加熱した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、EtOAc (1 L) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗混合物に 5 N HCl 溶液 (2.5 L) を添加した。得られた淡褐色の溶液を室温で 1.5 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ (12 L) 溶液を 0 ° で 1 時間かけてゆっくりと添加することによって中和し、EtOAc (2 × 5 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (2.5 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で蒸発させた。得られた粗物質を DCM (750 mL) に溶解させ、それにヘキサン (3 L) を添加し、生じた固体を濾過し、固体を MTBE (4 L) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc (2.5 L) に溶解させた。得られた溶液に木炭 (35 g) を添加した。有機層を室温で 6 時間攪拌し、濾過し、固体を EtOAc (1 L) で洗浄した。有機層を濃縮して、標題化合物が得られた。収率: 79% (475 g、淡褐色の固体)。

10

【0101】

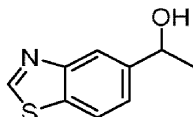
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.53 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). LCMS: (方法 C) 178.0 (M+H), Rt. 1.4 分, 98.5% (Max). HPLC: (方法 A) Rt 2.6 分, 97.2% (Max).

【0102】

段階 2: 1 - (ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エタン-1-オール:

20

【化19】



【0103】

1 - (ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エタン-1-オン (475 g, 2.68 mol) の MeOH (4.75 L) 中の攪拌溶液に、0 ° で、NaBH₄ (152.28 g, 4.03 mol) を少量ずつ添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターした。次いで、反応混合物を 0 ° の氷水 (400 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。得られた粗混合物に水 (2.5 L) を添加し、水層を EtOAc (2 × 2.5 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗固体をヘキサン: ジエチルエーテル (8:2) を用いて摩砕し、デカントして標題化合物が得られた。収率: 93% 粗物 (440 g、薄茶色の粘着性の固体)。

30

【0104】

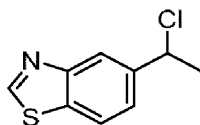
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 C) 180.1 (M+H), Rt. 1.2 分, 98.7% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.2 分, 99.5% (Max).

40

【0105】

段階 3: 5 - (1-クロロエチル)ベンゾ[d]チアゾール:

【化20】



【0106】

50

1 - (ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エタン-1-オール(440 g、2.46 mol)のDCM(4.4 L)中の攪拌溶液に、0 で、塩化チオニル(534 mL、7.37 mol)を30分間かけて滴下して加え、反応混合物を0-10 で1時間攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターした。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させた。得られた粗物質を乾燥DCM(3×400 mL)と共蒸留し、減圧下で乾燥させて標題化合物が得られ、これは、それ以上精製することなく次の段階で使用した。収率：100%粗物(488 g、黄色の固体)。

【0107】

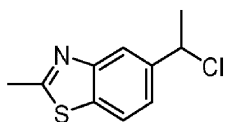
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 1.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 C) 198.1 (M+H), Rt. 2.0 分, 50.1% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 3.9 分, 66.8% (Max).

10

【0108】

中間体 2 : 5 - (1 - クロロエチル) - 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール

【化 2 1】

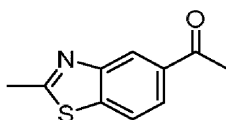


20

【0109】

段階 1 : 1 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エタン - 1 - オン

【化 2 2】



【0110】

5 - ブロモ - 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール (10 g、43.85 mmol、Combi block) の乾燥トルエン (40 mL) 中の脱ガスした溶液に、Pd (P Ph₃)₂Cl₂ (3.07 g、4.3 mmol) を添加し、続いて、1 - エトキシビニルトリブチルスズ (16.2 mL、48.2 mmol) を添加し、そして、反応混合物を 90 で 16 時間加熱した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を 0 まで冷却し、セライトを通して濾過した。得られた濾液を減圧下で蒸発させ、次いで、粗物質に、6 N HCl 溶液 (80 mL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、NaHCO₃ を用いて中和し、水層を EtOAc (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で蒸発させた。得られた粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：ヘキサン中 60 - 80 % EtOAc) で精製した。収率：72% (6 g、黄色の固体)。

30

40

【0111】

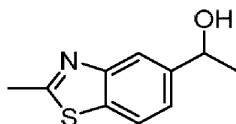
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). LCMS: (方法 A) 192.3 (M+H), Rt. 2.9 分, 96.8% (Max).

【0112】

段階 2 : 1 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エタン - 1 - オール

50

【化23】



【0113】

1 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エタン - 1 - オン (6 g、31 . 31 mmol) の MeOH (30 mL) 中の攪拌溶液に、0 で、NaBH₄ (2 . 3 7 g、62 . 74 mmol) を少量ずつ添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を氷で2回クエンチし、減圧下で蒸発させた。得られた反応混合物に水 (10 mL) を添加し、EtOAc (2 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で蒸発させた。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：ヘキサン中70 - 90% EtOAc) で精製した。収率：87% (5 . 3 g、褐色の固体) 。

10

【0114】

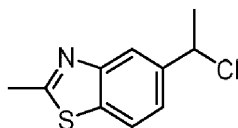
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 194.2 (M+H), Rt. 2.5 分, 98.9% (Max).

20

【0115】

段階3：5 - (1 - クロロエチル) - 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール

【化24】



30

【0116】

1 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エタン - 1 - オール (5 . 3 g、27 . 4 mmol) の乾燥DCM (50 mL) 中の攪拌溶液に、0 で、塩化チオニル (4 mL、54 . 8 mmol) を滴下して加え、25 で1時間攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン (10 mL) と共蒸留した。得られた粗物質を高真空下で乾燥させて、標題化合物が得られ、これは、それ以上精製することなく次の段階で使用した。収率：5 . 5 g (粗物)、褐色の油状物。

【0117】

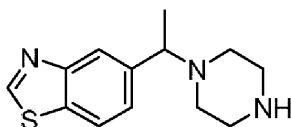
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.05-8.01 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 212.2 (M+H), Rt. 4.26 分, 36.1% (Max).

40

【0118】

中間体6：5 - (1 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] チアゾール

【化25】

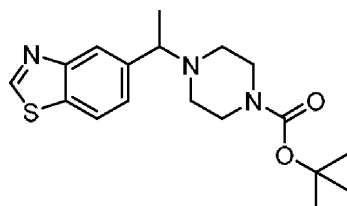


50

【0119】

段階1： 4 - (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル :

【化26】



10

【0120】

ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (522 g、2.97 mol) と TEA (2.5 L、17.34 mol) の DMF (2 L) 中の攪拌溶液に、N₂ 雰囲気下、室温で、DMF (3 L) 中の中間体 1 (488 g、2.48 mol) を滴下して加え、反応混合物を 60 に 24 時間加熱した。反応が完了したことを TLC でモニターした。次いで、反応混合物を室温まで冷却した。得られた混合物に水 (10 L) を添加し、水層を EtOAc (6 × 2 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2.5 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル : 60 - 120 メッシュ、溶離液 : 石油エーテル (pet - ether) 中 40 % EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。収率 : 81 % (700 g、薄茶色の粘着性の固体) 。

20

【0121】

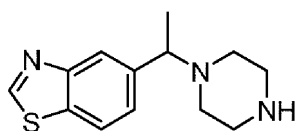
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 4H), 2.37-2.27 (m, 4H), 1.41-1.18 (m, 12H). LCMS: (方法 A) 348.1 (M+H), Rt. 1.6 分, 85.6% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.89 分, 81.5% (Max).

【0122】

段階5： 5 - (1 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] チアゾール

30

【化27】



【0123】

4 - (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (700 g、2.02 mol) の 1, 4 - ジオキサン (3 L) 中の攪拌溶液に、0 で、ジオキサン中 HCl 溶液 (3.50 L、4 M) を滴下して加え、得られた溶液を室温で 6 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗物質を EtOAc (2 × 1 L) を用いて摩砕した。塩酸塩を水 (2.5 L) に溶解させ、水層を EtOAc (3 × 2 L) 及び DCM (3 × 2 L) で洗浄した。得られた水層を 6 N NaOH (pH 約 12) を用いて塩基性化し、EtOAc (3 × 2 L) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (500 mL)、水 (500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、そして、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。収率 : 70 % (350 g、薄茶色の粘着性の固体) 。

40

【0124】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98

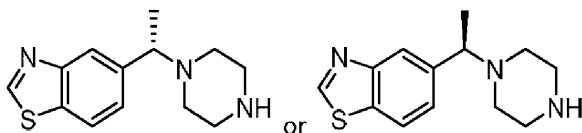
50

(s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.58 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.71-2.68 (m, 4H), 2.37-2.27 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 248.1 (M+H), Rt. 0.88 分, 97.3% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.6 分, 99.1% (Max).

【0125】

中間体7: (S)-5-(1-(ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール、又は、(R)-5-(1-(ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール

【化28】



10

【0126】

EtOH (2 L, 20 V) 中の中間体6 (100 g, 405.0 mmol) の攪拌混合物に、室温で、D-ジ-p-アニソイル酒石酸 (42.31 g, 101.2 mmol) を添加し、90 で20分間加熱した。(注記: D-ジ-p-アニソイル酒石酸を添加してから3~5分後、塩の形成がゆっくりと観察された)。次いで、反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを、EtOH (2 x 250 mL, 5 V)、ジエチルエーテル (250 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させた。eeを増大させるために、その塩 (66 g, 79% ee) を、さらに、EtOH (1 L, 10 V) 中で24時間環流し、そして、室温で一晩攪拌した。得られた塩を濾過し、EtOH (200 mL, 2 V)、ジエチルエーテル (200 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させた。同じ手順を繰り返して、96.1% (21.2 g) のeeを達成した。このステップを300 gスケールで繰り返して、塩 (113.2 g) が得られた。

20

【0127】

上記で得られた塩 (134.4 g) を水 (300 mL) に溶解させ、6N NaOH溶液 (350 mL) を用いて塩基性化してpH約14とし、水層をEtOAc (2 x 1 L) で抽出した。合わせたEtOAc層を、ブライン溶液 (2 x 1 L)、水 (300 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、そして、減圧下で濃縮して、標題化合物 (エナンチオマー比 97.41 : 2.58%) が得られた。収率: 85% (63.0 g、薄茶色の粘着性の固体)。

30

【0128】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.34-2.25 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 248.2 (M+H), Rt. 1.5 分, 98.5% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.6 分, 98.7% (Max). キラル HPLC: (方法 A) Rt. 11.1 分, 97.4% (Max).

【0129】

キラル分割剤D-ジ-p-アニソイル酒石酸を、D-ジ-p-トルイル酒石酸又は(R)-(+)-クロシホスと交換して、同じ生成物を得ることができる。

40

【0130】

中間体6、二塩酸塩 (15.57 g, 48.60 mmol) を、酢酸ナトリウム三水合物 (26.45 g, 194.4 mmol, 400 mol%)、R-(+)-クロシホス (8.11 g, 29.32 mmol, 99% ee, 60.3 mol%)、水 (120 mL) 及びエタノール (16 mL) と混合させた。混合物は攪拌後に濃厚な懸濁液になったが、混合物を昇温させ、環流温度に達したときに透明な溶液が得られた。溶液を攪拌しながら冷却し、結晶化が始まるまで、約5~10分毎にいくつかの種結晶 (小さなスパチュラ、約10~20 mg) を加えた (5~10回)。塩の結晶化は、約45 で始まった。懸濁液を20で一晩攪拌し、次いで、濾過し、固体を水/エタノール (10/1) (55 m

50

L) 及び水 (20 mL) で洗浄した。それを 20 で 2 日間乾燥させた (11.12 g、21.22 mmol、44%)。e e は、97.5% であった。

【0131】

この塩を、水 (90 mL) 及びエタノール (10 mL) と一緒に穏やかに還流しながら加熱した。さらにエタノール (2 mL) を加え、溶液を 20 まで冷却し、6 時間撹拌した。得られた固体を濾過し、水 (50 mL) で洗浄した。20 で 3 日間乾燥させた後、クロシホス塩を単離した (9.50 g、18.13 mmol、37%)。e e は、100% であった。

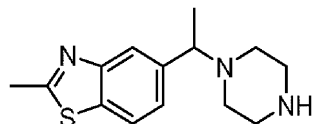
【0132】

上記で得られた 100% e e のクロシホス塩 (8.50 g、16.22 mmol) を、トルエン (100 mL) と水 (50 mL) と水酸化ナトリウム (4.04 g、101 mmol) の混合物中で 1.5 時間撹拌した。塩化ナトリウム (20 g) を添加し、混合物を 15 分間撹拌し、次いで、濾過した。濾液層を分離した。フィルター上及び水層中の単離された固体をトルエン (125 mL) と一緒に撹拌した。それを濾過し、濾液層を再び分離した。合わせたトルエン層を乾燥させ、60 で蒸発させて、所望の遊離アミンが固化油 (3.60 g、14.55 mmol、90%、NMR による純度) として、99.6% e e で得られた。

【0133】

中間体 8 : 2 - メチル - 5 - (1 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] チアゾール

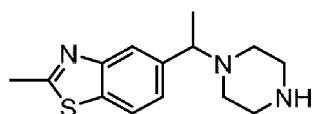
【化 29】



【0134】

段階 4 : 2 - メチル - 5 - (1 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] チアゾール

【化 30】



【0135】

ピペラジン (13.6 g、15.9 mmol) の乾燥 DCM (80 mL) 中の撹拌溶液に、中間体 2 (4.2 g、19.8 mmol) を 20 分間かけて滴下して加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、得られた混合物に水 (50 mL) を添加し、10 分間撹拌した。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液 : DCM 中 18 - 20% メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率 : 16% (870 mg、薄茶色の粘着性の固体)。

【0136】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.44-2.24 (m, 4H), 1.33 (d, J = 8.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 262.2 (M+H), Rt. 1.8 分, 97.3% (Max).

【0137】

10

20

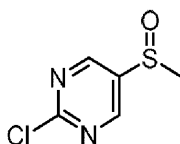
30

40

50

中間体 9 : 2 - クロロ - 5 - (メチルスルフィニル)ピリミジン

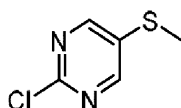
【化 3 1】



【 0 1 3 8】

段階 1 : 2 - クロロ - 5 - (メチルチオ)ピリミジン

【化 3 2】



【 0 1 3 9】

5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン (5 g、25.8 mmol) と 1, 2 - ジメチルジ
スルファン (2.92 g、31.02 mmol) の THF (15 mL) 中の攪拌溶液に、
- 78 °C で、n - BuLi (16.0 mL、25.8 mmol、ヘキサン中 1.6 M) を
添加し、同温度で 1 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、次
いで、反応物を、飽和 NH₄Cl (15 mL) を添加してクエンチし、水層を EtOAc
(50 mL) で抽出した。有機層を、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、
無水 Na₂SO₄ で脱水した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ
ゲル : 60 - 120 メッシュ、溶離液 : 石油エーテル中 15 % EtOAc) で精製して、
標題化合物が得られた。収率 : 13 % (0.6 g、白色の固体)。

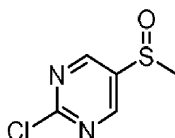
【 0 1 4 0】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.50 (s, 2H), 2.56 (s, 3H). LCMS : (方法 A) 161.1
(M+H), Rt. 2.1 分, 95.2 % (Max). HPLC : (方法 A) Rt. 2.4 分, 98.5 % (Max).

【 0 1 4 1】

段階 2 : 2 - クロロ - 5 - (メチルスルフィニル)ピリミジン

【化 3 3】



【 0 1 4 2】

2 - クロロ - 5 - (メチルチオ)ピリミジン (0.6 g、2.49 mmol) の DCM
(2 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、0 °C で、m - CPBA (0.644 g、3.23 m
mol) を 30 分間かけて少量ずつ添加した。反応が完了したことを TLC でモニターし
、次いで、反応混合物を 10 % NaHCO₃ 溶液でクエンチし、DCM (2 x 100 mL)
で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱
水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Bio ta
ge Isolera、溶離液 : 石油エーテル中 10 - 12 % EtOAc) で精製して、
標題化合物が得られた。収率 : 33 % (330 mg、オフホワイト色の固体)。

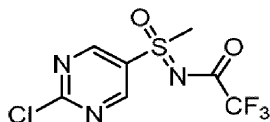
【 0 1 4 3】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.88 (s, 2H), 2.92 (s, 3H). LCMS : (方法 A) 17
7.1 (M+H), Rt. 0.8 分, 99.1 % (Max). HPLC : (方法 A) Rt. 1.9 分, 99.6 % (Max).

【0144】

中間体10: N - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) (メチル) (オキシ)) - ⁶ - スルファニリデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

【化34】



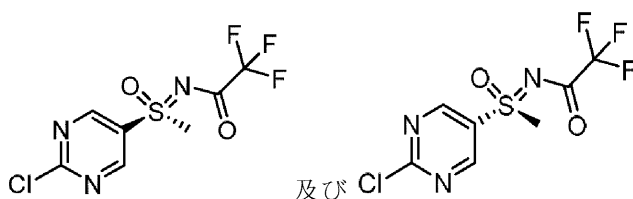
【0145】

中間体9 (0 . 9 g , 5 . 0 9 m m o l) の D C M (1 8 . 0 m L , 2 0 V) 中の攪拌溶液に、トリフルオロアセトアミド (1 . 1 5 g , 1 0 . 1 9 m m o l) 、 M g O (0 . 8 g , 2 0 . 3 8 m m o l) 、 R h ₂ (O A c) ₄ (0 . 1 2 g , 0 . 2 5 m m o l) 及び P h I (O A C) ₂ (2 . 4 6 g , 7 . 6 4 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 溶離液 : 石油エーテル中 1 6 - 1 8 % E t O A c) で精製して、標題化合物が得られた。収率 : 7 4 % (1 . 1 g 、 白色の固体) 。
LCMS: (方法 A) 288.0 (M+H), Rt. 3.8 分, 71.1% (Max).

【0146】

中間体11及び中間体12: N - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - (R) - (メチル) (オキシ)) - ⁶ - スルファニリデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド、及び、N - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - (S) - (メチル) (オキシ)) - ⁶ - スルファニリデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

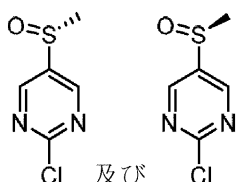
【化35】



【0147】

段階1: 2 - クロロ - 5 - (メチルスルフィニル) ピリミジン :

【化36】



【0148】

中間体9 (5 0 2 g , 2 . 8 4 m o l) を、SFC分析 (P i c S F C 1 0 - 1 5 0 ; C O ₂ : I P A (7 0 : 3 0) ; カラム : L u x A 1 (2 5 0 x 3 0) ; 流速 : 1 0 0 m L / 分 ; 波長 : 2 1 0 n m ; サイクル時間 : 5 分 ; 背圧 : 1 0 0 b a r 、 方法 E) によって分離させた。最初の溶出ピーク (2 5 0 . 0 L の I P A) を 4 0 で濃縮した。収率 : 4 0 % (2 0 1 . 0 g 、 白色の固体) 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.05 (s, 2H), 2.98 (s, 3H). LCMS: (方法 A) 17

7.0 (M+H), Rt. 0.7 分, 99.9% (Max). HPLC: (方法 B) Rt. 2.04 分, 99.8% (Max).
キラル SFC: (方法 E) Rt 2.1 分, 100% (Max).

【0149】

2 番目の溶出ピーク (250.0 L の IPA) を 40 で濃縮した。収率: 36% (180.0 g、白色の固体)。

【0150】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.04 (s, 2H), 2.98 (s, 3H). LCMS: (方法 A) 17
7.0 (M+H), Rt. 0.8 分, 99.8% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.02 分, 98.8% (Max).
キラル SFC: (方法 E) Rt 4.6 分, 99.7%.

【0151】

段階 2: N - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - (S) - (メチル) (オキシ) -
- ⁶ - スルファニリデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド、及び、N - ((2 -
クロロピリミジン - 5 - イル) - (R) - (メチル) (オキシ) - ⁶ - スルファニ
リデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

段階 1 で単離された最初に溶出した化合物 (0.5 g、2.8 mmol) の DCM (5
mL) 中の攪拌溶液に、トリフルオロアセトアミド (0.64 g、5.66 mmol)、
MgO (0.45 g、11.3 mmol)、Rh₂(OAc)₄ (0.062 g、0.1
4 mmol) 及び PhI(OAc)₂ (1.36 g、4.20 mmol) を添加し、反応
混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターした。次いで、反
応混合物をセライトを通して濾過し、DCM で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、得ら
れた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液
: 石油エーテル中 25 - 28% EtOAc) で精製して、中間体 11 が得られた。収率:
86% (0.69 g、白色の固体)。

【0152】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). LCMS: (方法 A) 19
1.9 (M - COCF₃+H), Rt. 3.8 分, 73.8%.

【0153】

段階 1 で単離された 2 番目に溶出した化合物 (2.0 g、0.01 mmol) の DCM
(20 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、トリフルオロアセトアミド (2.56 g、0.2
26 mol)、MgO (1.825 g、0.045 mol)、Rh₂(OAc)₄ (25
0 mg、0.56 mol) 及び PhI(OAc)₂ (5.49 g、0.016 mol) を
添加し、室温で一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応
混合物をセライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた粗物質をフラッ
シュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液: 石油エーテル中 15
- 25% EtOAc) で精製して、中間体 12 が得られた。収率: 62% (2.0 g、白
色の固体)。

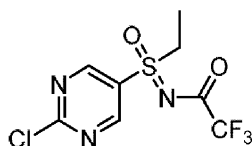
【0154】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 2H), 4.04 (s, 3H). LCMS: (方法 A) 28
8.0 (M+H), Rt. 1.9 分, 92.8% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 3.8 分, 96.1% (Max).

【0155】

中間体 13: N - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) (エチル) (オキシ) - ⁶ -
- スルファニリデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

【化 37】



【0156】

10

20

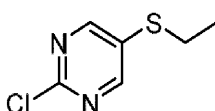
30

40

50

段階 1 : 2 - クロロ - 5 - (エチルチオ) ピリミジン

【化 3 8】



【0157】

亜硝酸 t - ブチル (5 . 9 9 g、5 8 . 1 3 m m o l) と 1 , 2 - ジエチルジスルファ
ン (9 . 4 g、7 7 . 5 1 m m o l) の D C M (2 0 0 m L) 中の攪拌溶液に、2 - クロ
ロピリミジン - 5 - アミン (5 g、3 8 . 7 5 m m o l) を室温で 3 0 分間で少量ずつ添
加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後 (T L C によるモニタリング
)、反応混合物を濃縮して粗物質が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリ
カゲル : 6 0 - 1 2 0 メッシュ、溶離液 : 石油エーテル中 5 % E t O A c) で精製して、
標題化合物が得られた。収率 : 2 4 % (1 . 6 g、白色の固体)。

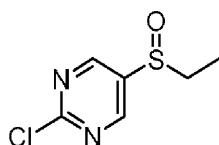
10

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 7 4 (s , 2 H) , 3 . 1 2 - 3 . 0 8 (m , 2 H) , 1 . 2 6 - 1 . 2 2 (m , 3 H) .

【0158】

段階 2 : 2 - クロロ - 5 - (エチルスルフィニル) ピリミジン

【化 3 9】



20

【0159】

2 - クロロ - 5 - (エチルチオ) ピリミジン (1 . 6 g、9 . 1 6 m m o l) の D C M
(3 2 . 0 m L、2 0 V) 中の 0 まで冷却した攪拌溶液に、m - C P B A (2 . 0 5 g
、1 1 . 9 0 m m o l) を少量ずつ添加し、得られた混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。
反応が完了したことを T L C でモニターし、次いで、反応混合物を 1 0 % N a H C O ₃ 溶
液でクエンチし、D C M (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3
0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフ
ラッシュクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a、溶離液 : 石油エーテル
中 1 0 - 1 2 % E t O A c) で精製して、標題化合物が得られた。収率 : 5 8 % (1 . 0
g、オフホワイト色の固体)。

30

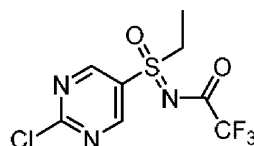
$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 9 9 (s , 2 H) , 3 . 3 1 (q , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 1 . 1 1 (t , J = 8 . 6 H z , 3 H) . L C M S : (方法 A) 1 9 1 . 2 (M + H) , R t . 1 . 3 分 , 9 8 . 7 % (M a x) .

【0160】

段階 3 : N - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) (エチル) (オキシ)) - 6 - ス
ルファニリデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

40

【化 4 0】



【0161】

2 - クロロ - 5 - (エチルスルフィニル) ピリミジン (0 . 9 5 g、5 . 0 0 m m o l

50

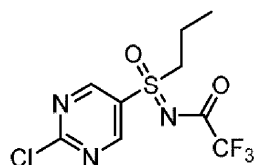
)のDCM(18.0mL、20V)中の攪拌溶液に、トリフルオロアセトアミド(1.13g、10.0mmol)、MgO(0.8g、20.0mmol)、Rh₂(OAc)₄(0.11g、0.25mmol)及びPhI(OAc)₂(2.41g、7.5mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中16-18%EtOAc)で精製して、標題化合物が得られた。収率：63%(1.1g、白色の固体)。

【0162】

中間体14：N-(2-クロロピリミジン-5-イル)(オキソ)(プロピル)-6-スルファニリデン)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

10

【化41】

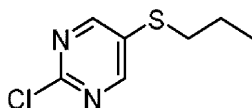


【0163】

20

段階1：2-クロロ-5-(プロピルチオ)ピリミジン

【化42】



【0164】

亜硝酸t-ブチル(6.9mL、57.91mmol)と1,2-ジプロピルジスルファン(12mL、77.2mmol)のDCE(200mL)中の攪拌溶液に、2-クロロピリミジン-5-アミン(5.0g、38.61mmol、Angene)を室温で30分間で少量ずつ添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中20%EtOAc)で精製して、標題化合物が得られた。収率：25%(2.0g、淡黄色の固体)。

30

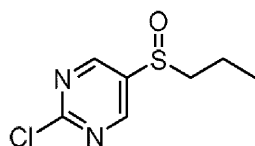
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.72 (s, 2H), 2.68 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.81-1.54 (m, 2H), 1.14-0.90 (m, 3H). LCMS: (方法 A) 189 (M+H), Rt. 3.7 分, 94.5 (Max).

【0165】

段階2：2-クロロ-5-(プロピルスルフィニル)ピリミジン

40

【化43】



【0166】

2-クロロ-5-(プロピルチオ)ピリミジン(2.3g、12.7mmol)のDCM(23mL、10V)中の攪拌溶液に、0 で、m-CPBA(Spectroche

50

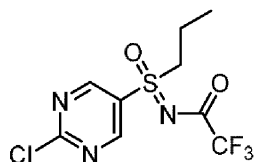
m、1.89 g、10.97 mmol)を少量ずつ添加し、0 で60分間撹拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を10% NaHCO₃溶液でクエンチし、DCM(2×50 mL)で抽出した。合わせたDCM層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中60-70% EtOAc)で精製して、標題化合物が得られた。収率：43%(0.9 g、淡黄色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.01 (s, 2H), 3.19-3.00 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.0 Hz, 3H).

【0167】

段階3：N - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) (オキシ) (プロピル) - 6 -
スルファニリデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

【化44】



【0168】

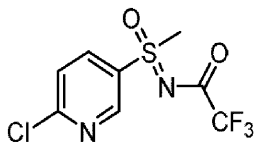
2-クロロ-5-(プロピルスルフィニル)ピリミジン(0.9 g、4.07 mmol)のDCM(20 mL、10 V)中の撹拌溶液に、室温で、トリフルオロアセトアミド(0.92 g、8.10 mmol)、MgO(1.56 g、16.30 mmol)、Rh₂(OAc)₄(90.11 mg、0.20 mmol)及びPhI(OAc)₂(1.97 g、6.11 mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中16-18% EtOAc)で精製して、標題化合物が得られた。収率：78%(1.0 g、オフホワイト色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.36 (s, 2H), 3.19-3.00 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.0 Hz, 3H).

【0169】

中間体15：N - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) (メチル) (オキシ) - 6 -
スルファニリデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

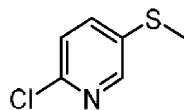
【化45】



【0170】

段階1：2 - クロロ - 5 - (メチルチオ) ピリジン

【化46】



【0171】

10

20

30

40

50

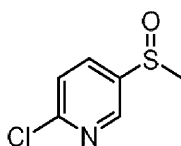
亜硝酸 *t*-ブチル (6.01 g、58.33 mmol) とジメチルジスルファン (7.32 mL、77.78 mmol) の DCE (50 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、6-クロロピリジン-3-アミン (5.0 g、38.89 mmol) を 30 分間で少量ずつ添加し、室温で一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を水に注ぎ入れ、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中 50% EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。収率：73% (4.5 g、無色の液体)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 2.54 (s, 3H). LCMS: (方法 A) 160.2 (M+H), Rt. 2.3 分, 95.4% (Max).

10

【0172】

段階 2 : 2-クロロ-5-(メチルスルフィニル)ピリジン

【化47】



20

【0173】

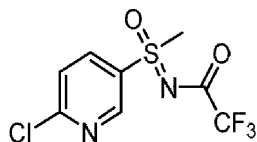
2-クロロ-5-(メチルチオ)ピリジン (4.5 g、28.19 mmol) の DCM (45 mL、10 V) 中の 0 に冷却した攪拌溶液に、*m*-CPBA (6.32 g、36.64 mmol) を少量ずつ添加し、0 で 60 分間攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を 10% NaHCO₃ 溶液でクエンチし、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中 60-70% EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。収率：72% (3.5 g、淡黄色の固体)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 2.89 (s, 3H). LCMS: (方法 A) 176.2 (M+H), Rt. 1.4 分, 96.3% (Max).

30

【0174】

段階 3 : N-((6-クロロピリジン-3-イル) (メチル) (オキシ)) -6-スルファニリデン) -2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【化48】



40

【0175】

2-クロロ-5-(メチルスルフィニル)ピリジン (2.0 g、11.42 mmol) の DCM (20 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、トリフルオロアセトアミド (2.58 g、22.85 mmol)、MgO (1.84 g、45.68 mmol)、Rh₂(OAc)₄ (252 mg、0.57 mmol) 及び PhI(OAc)₂ (5.52 g、17.13 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中 16-18% EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。収

50

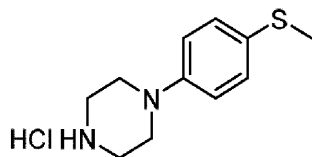
率：86% (2.8g、オフホワイト色の固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.03 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H). LCMS: (方法 B) 190.9 (M - CF_3CO), Rt. 2.6 分, 96.4% (Max).

【0176】

中間体 18 : 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピペラジン塩酸塩

【化49】

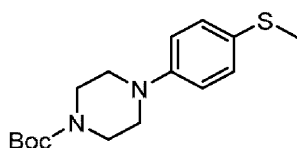


10

【0177】

段階 1 : 4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化50】



20

【0178】

(4-プロモフェニル)(メチル)スルファン(5.0g、24.6mmol)と1-Bocピペラジン(4.6g、24.6mmol)とDavephos(2.63g、6.66mmol、Combi-blocks)とKOBu(4.7g、49.0mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中の脱ガスした攪拌溶液に、室温で、Pd(dba)₃(0.45g、0.4mmol)を添加した。反応混合物をマイクロ波を照射しながら、120 で15分間加熱した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下に50 で蒸発させた。得られた粗混合物に水(10mL)を添加し、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中50%EtOAc)で精製して、標題化合物が得られた。収率：88%(6.0g、オフホワイト色の固体)。

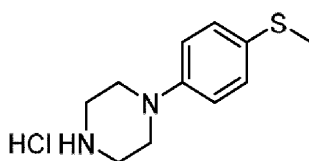
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.25-7.23 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 3.58-3.57 (m, 4H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LCMS: (方法 A) 309.2 (M+H), Rt. 4.3 分, 98.7% (Max).

【0179】

段階 2 : 1 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピペラジン塩酸塩

【化51】



40

【0180】

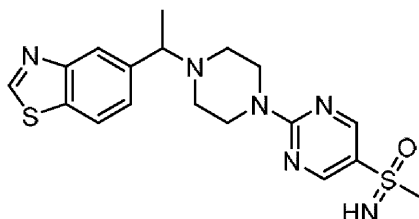
4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6.0g、19.41mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (20mL) 中の攪拌溶液に、0 で、ジオキサン中HCl溶液(4M、20mL)を添加し、反応混合物を室温で4時間

50

撈拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させて、標題化合物が得られた。収率：89%（4.8g、オフホワイト色の固体）。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.5 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.06-6.93 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.51-2.38 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).

【0181】

実施例22：(2-(4-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(イミノ)(メチル)-6-スルファノン
 【化52】



10

【0182】

中間体6（0.12g、0.51mmol）のDMF（1.2mL、10V）中の撈拌溶液に、TEA（0.23mL、1.68mmol）及び中間体10（0.16g、5.60mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩撈拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中40% EtOAc）で精製して、純粋な中間体N-（2-(4-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)(オキシ)-6-スルファニリデン)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドが得られた。収率：87%（0.21g、オフホワイト色の固体）。

20

【0183】

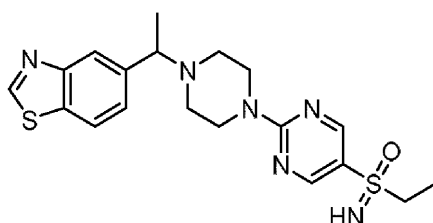
この中間体に、メタノール（2.2mL、20V）及び K_2CO_3 （0.21g、1.68mmol）を添加し、得られた混合物を20分間撈拌した。20分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水（50mL）を添加し、水層をDCM（ $2 \times 100\text{mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（Biotage Isolera、勾配：EtOAc中1-2%メタノール）で精製して、標題化合物が得られた。収率：15%（30mg、白色の固体）。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.38 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.52-2.32 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 403.3 (M+H), Rt. 1.8 分, 97.5% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.9 分, 95.9% (Max).

【0184】

実施例23：(2-(4-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(エチル)(イミノ)-6-スルファノン
 【化53】



50

【0185】

中間体6 (0.25 g、1.01 mmol) のDMF (2.50 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、TEA (0.4 mL、3.03 mmol) 及び中間体13 (0.30 g、1.01 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中40% EtOAc) で精製して、純粋な中間体N - ((2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (エチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) が得られた。収率：88% (0.45 g、オフホワイト色の固体)。

10

【0186】

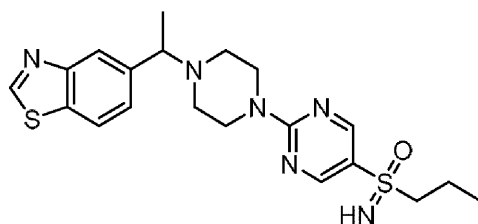
この中間体に、メタノール (2.5 mL、20 V) 及びK₂CO₃ (0.40 g、3.23 mmol) を添加し、得られた混合物を20分間攪拌した。20分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (50 mL) を添加し、水層をDCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配：EtOAc中1 - 2%メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率：18% (60 mg、白色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49-2.39 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.40 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 417.3 (M+H), Rt. 2.2 分, 99.6% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.0 分, 97.1% (Max).

20

【0187】

実施例24：(2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (プロピル) - 6 - スルファノン
【化54】



30

【0188】

中間体6 (235 mg、9.50 mmol) のDMF (2.5 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、室温で、TEA (0.5 mL、3.8 mmol) 及び中間体14 (235 mg、0.95 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下に50 °Cで蒸発させた。得られた混合物に水 (2 mL) を添加し、水層をEtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル：230 - 400メッシュ、溶離液：石油エーテル中50% EtOAc) で精製して、純粋な中間体N - ((2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (オキソ) (プロピル) - 6 - スルファニリデン) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) が得られた。収率：28% (140 mg、オフホワイト色の固体)。

40

【0189】

この中間体に、メタノール (7 mL、20 V) 及びK₂CO₃ (414 mg、4.53 mmol) を添加し、室温で20分間攪拌した。20分後、反応混合物をセライトを通し

50

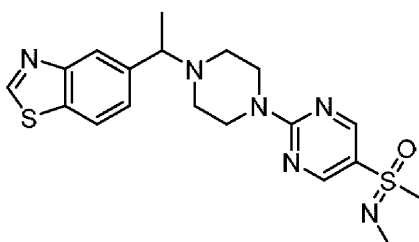
て濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (20 mL) を添加し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 1 - 2 % メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 21 % (35 mg、オフホワイト色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 4H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.40 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 431.3 (M+H), Rt. 2.4 分, 97.2% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.2 分, 97.6% (Max).

【0190】

実施例 25: (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (メチル) (メチルイミノ) - 6 - スルファノン

【化 5 5】



【0191】

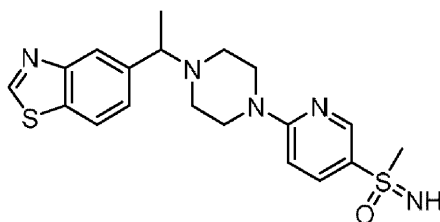
実施例 22 (0.1 g、0.25 mmol) の THF (1.0 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、0 で、NaH (60%) (18 mg、0.37 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、密閉された管の中で反応混合物に MeI (0.04 mL、0.62 mmol) を添加し、90 で一晩加熱した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 5 - 6 % MeOH) で精製し、そして、分取 HPLC (方法 B) でさらに精製して、標題化合物が得られた。収率: 23 % (23 mg、オフホワイト色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 4H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 5H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 416.8 (M+H), Rt. 1.94 分, 98.9% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.9 分, 99.7% (Max).

【0192】

実施例 26: (6 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン

【化 5 6】



【0193】

10

20

30

40

50

中間体 6 (350 mg、1.41 mmol) の DMF (3.5 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、TEA (0.6 mL、4.25 mmol) 及び中間体 15 (446 mg、1.56 mmol) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下に 50 で蒸発させた。得られた混合物に水 (10 mL) を添加し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル: 230 - 400 メッシュ、溶離液: 石油エーテル中 50% EtOAc) で精製して、純粋な中間体 N - ((6 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) が得られた。収率: 41% (252 mg、オフホワイト色の固体)。

10

【0194】

この中間体に、メタノール (7 mL、20 V) 及び K₂CO₃ (414 mg、4.53 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した。20 分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (50 mL) を添加し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 1 - 2% メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 30% (168.89 mg、オフホワイト色の固体)。

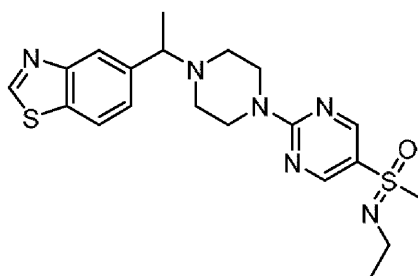
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.67-3.62 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.67-2.33 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.40 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 402.0 (M+H), Rt. 1.8 分, 97.7% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.8 分, 97.6% (Max).

20

【0195】

実施例 27: ((2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (エチルイミノ) (メチル) - 6 - スルファノン

【化 57】



30

【0196】

実施例 22 (0.12 g、0.51 mmol) の DMF (1.2 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、0 で、NaH (60%) (0.23 mg、1.68 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、反応混合物に臭化エチル (0.16 g、5.6 mmol) を添加し、それを室温で一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を分取 HPLC (方法 B) で精製した。収率: 15% (30 mg、白色の固体)。

40

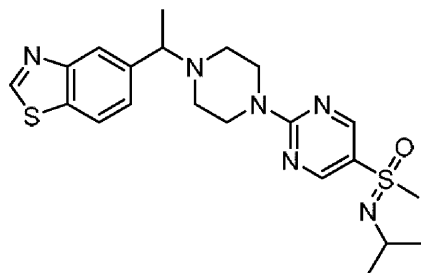
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.68 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.80 Hz, 3H) 1.08 (t, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 431.3 (M+H), Rt. 2.1 分, 99.7% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.9 分, 95.9% (Max).

50

【 0 1 9 7 】

実施例 28 : (2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イソプロピルイミノ) (メチル) - 6 - スルファノン

【 化 5 8 】



10

【 0 1 9 8 】

実施例 22 (0 . 1 5 g , 0 . 3 7 m m o l) の DMF (3 . 0 m L , 1 0 V) 中の攪拌溶液に、0 で、NaH (6 0 %) (1 7 m g , 0 . 7 4 6 m m o l) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、反応混合物に臭化イソプロピル (9 1 m g , 0 . 7 4 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物を分取 HPLC (条件方法 B) で精製した。収率 : 8 % (1 2 . 5 m g , 白色の固体) 。

20

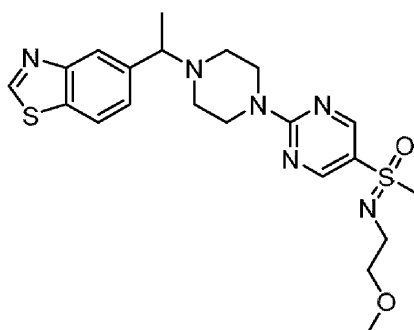
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.11-4.10 (m, 4H), 3.85 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.18-3.09 (m, 4H), 2.52-2.33 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H). LCMS: (方法 A) 445.0 (M+H), Rt. 2.2 分, 96.5% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.3 分, 97.4% (Max).

【 0 1 9 9 】

実施例 29 : (2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ((2 - メトキシエチル) イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン

30

【 化 5 9 】



40

【 0 2 0 0 】

実施例 22 (0 . 1 5 g , 0 . 5 1 m m o l) の DMF (3 . 0 m L , 1 0 V) 中の攪拌溶液に、0 で、NaH (6 0 %) (0 . 1 3 m g , 0 . 5 5 m m o l) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、臭化メトキシメチル (1 0 3 m g , 0 . 7 4 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物を分取 HPLC (方法 B) で精製した。収率 : 8 % (1 4 . 3 m g , 白色の固体) 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.38 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.68 (

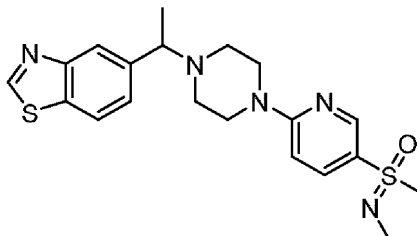
50

d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 460.9 (M+H), Rt. 2.1 分, 99.1% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.1 分, 99.1% (Max).

【0201】

実施例30: (6-(4-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)(メチル)(メチルイミノ)-6-スルファノン

【化60】



10

【0202】

実施例26(0.11g、0.27mmol)のTHF(2mL)中の攪拌溶液に、0で、NaH(60%)(0.03g、0.55mmol)を添加し、15分間攪拌した。次いで、反応混合物にMeI(0.05mL、0.87mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。反応が完了した後(TLCによるモニタリング)、得られた反応混合物を氷冷水(2mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で蒸発させた。得られた粗物質を分取HPLC(方法B)で精製して、標題化合物が得られた。収率:23%(27mg、オフホワイト色の固体)。

20

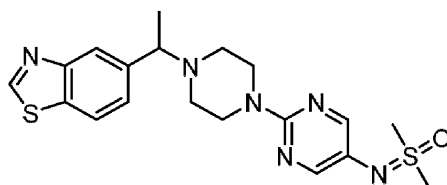
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 7H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 415.8 (M+H), Rt. 1.9 分, 97.5% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.1 分, 97.3% (Max).

30

【0203】

実施例31: ((2-(4-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)イミノ)ジメチル-6-スルファノン

【化61】



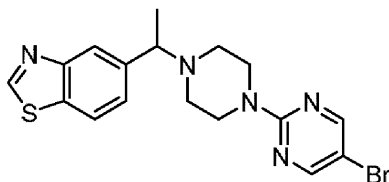
40

【0204】

段階1: 5-(1-(4-(5-プロモピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール

50

【化62】



【0205】

中間体6 (0.5 g、2.02 mmol) のDMF (10 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、TEA (0.84 mL、6.06 mmol) 及び5-プロモ-2-クロロピリミジン (0.469 g、2.42 mmol) を添加し、90 で一晩攪拌した。反応が完了した後 (TLCによるモニタリング)、反応混合物を減圧下に45 で蒸発させ、得られた混合物をDCM (10 mL) に溶解させた。有機層を、水 (5 mL)、ブライン溶液 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で蒸発させた。得られた粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、石油エーテル中60% EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。収率：61% (500 mg、白色の固体)。

10

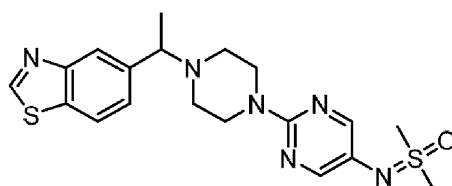
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 5H), 2.40-2.33 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 406.2 (M + H), Rt. 3.0 分, 99.9% (Max).

20

【0206】

段階2：((2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) イミノ) ジメチル - 6 - スルファノン

【化63】



30

【0207】

5 - (1 - (4 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ベンゾ [d] チアゾール (300 mg、0.74 mmol) の乾燥トルエン (6 mL) 中の攪拌溶液に、Pd(OAc)₂ (6.6 mg、0.03 mmol)、Ru-phos (27.7 mg、0.06 mmol)、炭酸セシウム (727 mg、2.23 mmol) 及びS,S-ジメチルスルフィミド (83.2 mg、0.9 mmol) を添加し、110 で一晩加熱した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：CHCl₃中8-10%メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率：4% (10.7 mg、褐色の固体)。

40

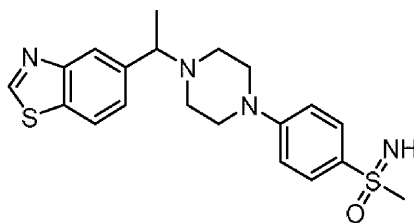
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 4H), 3.37-3.36 (m, 1H), 3.18 (s, 6H), 2.42-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 417.0 (M + H), Rt. 2.1 分, 98.5% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.1 分, 98.8 (Max).

【0208】

実施例33：(4 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペ

50

ラジン - 1 - イル) フェニル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン
【化 6 4】

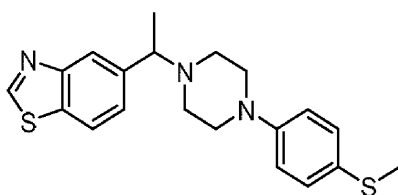


10

【0209】

段階 1 : 5 - (1 - (4 - (4 - (メチルチオ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール

【化 6 5】



20

【0210】

中間体 18 (1.6 g、6.56 mmol) と TEA (2.76 mL、19.67 mmol) の DMF (10 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、中間体 1 (1.29 g、6.56 mmol) を添加し、70 °C で一晩加熱した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下に 50 °C で蒸発させた。得られた混合物に水 (10 mL) を添加し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 1 - 2 % MeOH) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 25% (600 mg、オフホワイト色の固体)。

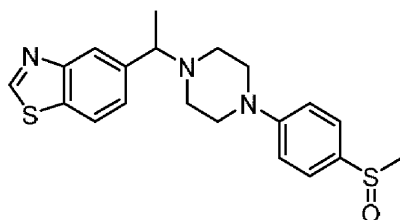
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.94 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 369.9 (M + H), Rt. 2.3 分, 83.3% (Max).

【0211】

段階 2 : 5 - (1 - (4 - (4 - (メチルスルフィニル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール

【化 6 6】



40

【0212】

5 - (1 - (4 - (4 - (メチルチオ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール (700 mg、1.90 mmol) の DCM (7 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、0 °C で、m-CPBA (722 mg、2.09 mmol) を少量ずつ添加し、0 °C で 1 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合

50

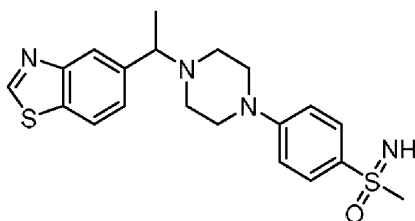
物を10% NaHCO₃溶液でクエンチし、水層をDCM(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、溶離液:石油エーテル中60-70% EtOAc)で精製して、標題化合物が得られた。収率:34%(250mg、淡黄色の粘着性の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.94 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 386.5 (M +H), Rt. 1.7 分, 83.3% (Max).

【0213】

段階3: (4-(4-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)(イミノ)(メチル)-⁶-スルファノン

【化67】



【0214】

5-(1-(4-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール(250mg、0.65mmol)のDCM(5mL、20V)中の攪拌溶液に、トリフルオロアセトアミド(146mg、1.30mmol)、MgO(118mg、2.59mmol)、Rh₂(OAc)₄(14.32mg、0.03mmol)及びPhI(OAc)₂(166mg、0.97mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、溶離液:石油エーテル中55-60% EtOAc)で精製して、純粋な中間体N-((4-(4-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)(メチル)(オキシ))-⁶-スルファニリデン)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドが得られた。収率:8%(25mg、オフホワイト色の固体)。

【0215】

この中間体に、メタノール(10mL、20V)及びK₂CO₃(89mg、0.648mmol)を添加し、20分間攪拌した。20分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水(50mL)を添加し、水層をDCM(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、勾配:DCM中1-2%メタノール)で精製して、標題化合物が得られた。収率:6%(4.86mg、オフホワイト色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.94 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 401.0 (M +H), Rt. 1.9 分, 98.2% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.8 分, 96.9% (Max).

【0216】

実施例34: (2-(4-((S)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(イミノ)(メチル)-⁶-スル

10

20

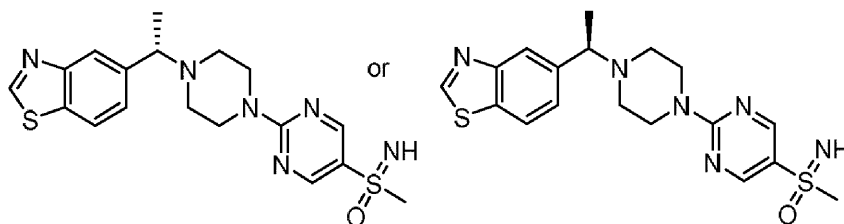
30

40

50

ファノン、又は、(2-(4-(R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(イミノ)(メチル)-⁶-スルファノン

【化68】



10

【0217】

中間体7(400mg、1.41mmol)のACN(5mL)中の攪拌溶液に、室温で、TEA(0.6mL、4.23mmol)及び中間体10(445mg、1.54mmol)を添加し、一晩攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下に50で蒸発させた。得られた混合物に水(10mL)を添加し、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル:230-400メッシュ、溶離液:石油エーテル中50%EtOAc)で精製して、純粋な中間体N-(6-(4-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)(メチル)(オキソ)-⁶-スルファニリデン)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドが得られた。収率:39%(273mg、オフホワイト色の固体)。

20

【0218】

この中間体に、メタノール(7mL、20V)及びK₂CO₃(414mg、4.53mmol)を添加し、室温で20分間攪拌した。20分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水(50mL)を添加し、水層をDCM(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、勾配:DCM中1-2%メタノール)で精製して、標題化合物が得られた。収率:34%(190mg、オフホワイト色の固体)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.54-2.39 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 402.8 (M+H), Rt. 1.8 分, 99.7% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.8 分, 99.8% (Max).

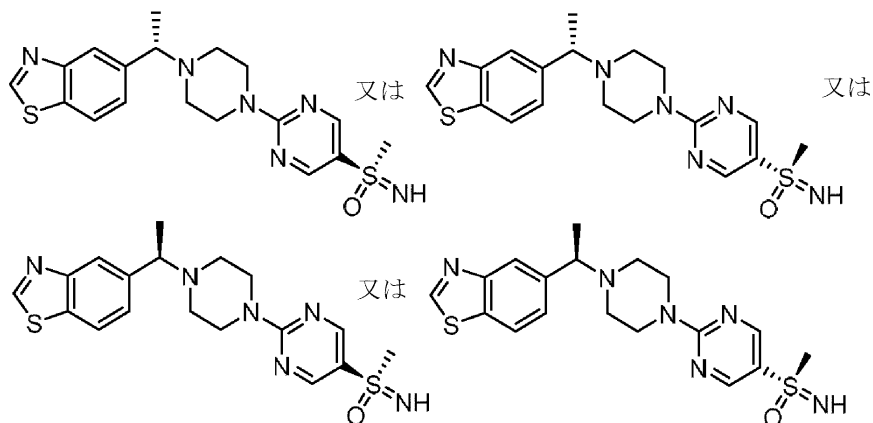
【0219】

実施例35: (S)-(2-(4-(S)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(イミノ)(メチル)-⁶-スルファノン、又は、(R)-(2-(4-(S)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(イミノ)(メチル)-⁶-スルファノン、又は、(S)-(2-(4-(R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(イミノ)(メチル)-⁶-スルファノン、又は、(R)-(2-(4-(R)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(イミノ)(メチル)-⁶-スルファノン

40

50

【化 6 9】



10

【0220】

中間体 7 (400 mg、1.41 mmol) の ACN (5 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、TEA (0.6 mL、4.23 mmol) 及び中間体 11 (445 mg、1.54 mmol) を添加し、一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下に 50 で蒸発させた。得られた混合物に水 (10 mL) を添加し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル: 230 - 400 メッシュ、溶離液: 石油エーテル中 50% EtOAc) で精製して、純粋な中間体が得られた。収率: 39% (273 mg、オフホワイト色の固体)。

20

【0221】

この中間体に、メタノール (7 mL、20 V) 及び K₂CO₃ (414 mg、4.53 mmol) を添加し、室温で 20 分間攪拌した。20 分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (50 mL) を添加し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 1 - 2% メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 10% (15 mg、オフホワイト色の固体)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.54-2.39 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 403.3 (M + H), Rt. 1.8 分, 99.6% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.8 分, 99.2% (Max). キラル SFC: (方法 B) Rt 9.3 分, 99.9% (Max). [α]_D²⁵ = -107.69, c 0.104 (MeOH).

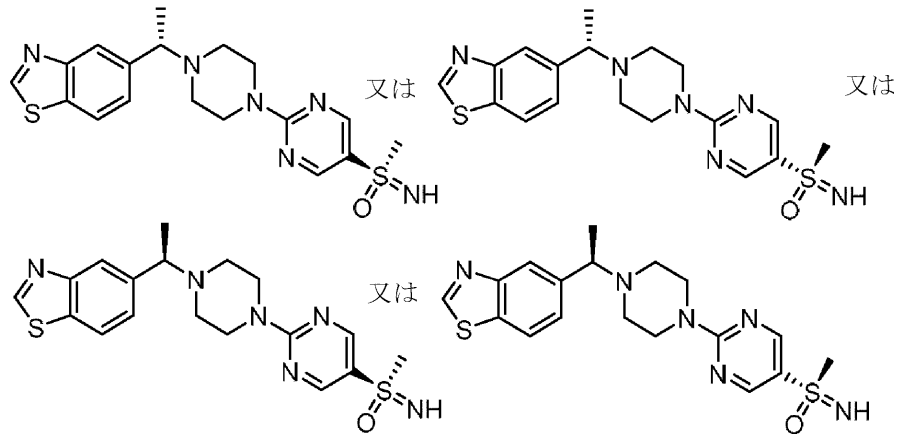
【0222】

実施例 36: (S) - (2 - (4 - ((S) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(R) - (2 - (4 - ((S) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(S) - (2 - (4 - ((R) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(R) - (2 - (4 - ((R) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン

40

50

【化 7 0】



10

【0 2 2 3】

中間体 7 (400 mg、1.41 mmol) の ACN (5 mL) 中の攪拌溶液に、TEA (0.6 mL、4.23 mmol) 及び中間体 12 (445 mg、1.54 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下に 50 で蒸発させた。得られた混合物に水 (10 mL) を添加し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル: 230 - 400 メッシュ、溶離液: 石油エーテル中 50% EtOAc) で精製して、純粋な中間体が得られた。収率: 39% (273 mg、オフホワイト色の固体)。

20

【0 2 2 4】

この中間体に、メタノール (7 mL、20 V) 及び K₂CO₃ (414 mg、4.53 mmol) を添加し、20 分間攪拌した。20 分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (50 mL) を添加し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 1 - 2% メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 14% (22 mg、オフホワイト色の固体)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.84-3.82 (m, 4H), 3.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.51-2.34 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 403.3 (M+H), Rt. 1.8 分, 93.9% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.9 分, 94.5% (Max). キラル SFC: (方法 B) Rt 10.2 分, 98.8% (Max). [α]_D²⁵ = -18.64, c 0.103 (MeOH).

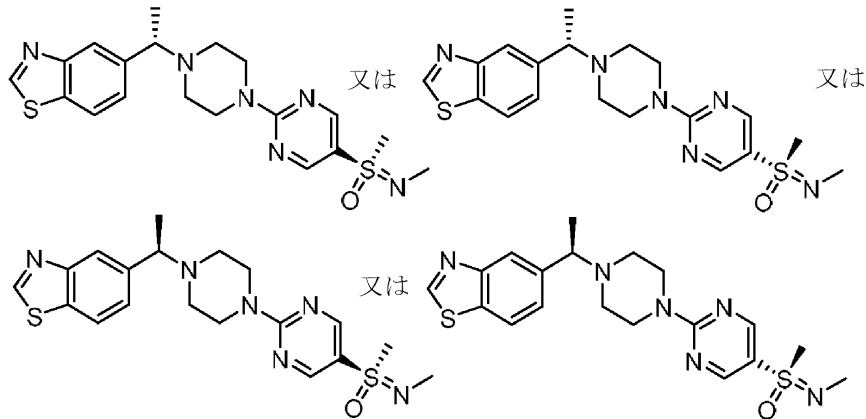
【0 2 2 5】

実施例 37: (S) - (2 - (4 - ((S) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (メチル) (メチルイミノ) - 6 - スルファノン、又は、(R) - (2 - (4 - ((S) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (メチル) (メチルイミノ) - 6 - スルファノン、又は、(S) - (2 - (4 - ((R) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (メチル) (メチルイミノ) - 6 - スルファノン、又は、(R) - (2 - (4 - ((R) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (メチル) (メチルイミノ) - 6 - スルファノン

40

50

【化 7 1】



10

【 0 2 2 6】

実施例 35 (150 mg、0.372 mmol) の DMF (5 mL) 中の攪拌溶液に、
0 で、NaH (60%) (35.79 mg、0.74 mmol) を添加し、15 分間攪
拌した。次いで、反応混合物にヨードメタン (0.05 mL、0.74 mmol) を添加
し、室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合
物を氷冷水 (10 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。
合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラ
ッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 1 - 2 %
メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 27% (41.2 mg、オフホ
ワイト色の固体)。

20

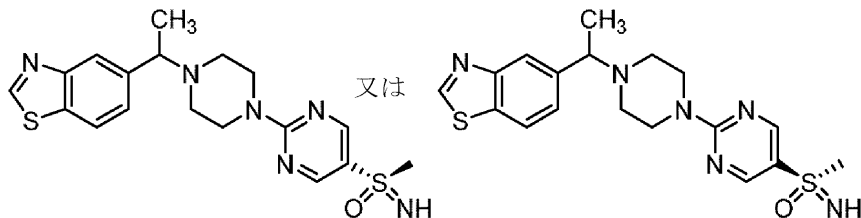
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 3.87-3.84 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.56-2.42 (m, 7H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 417.0 (M+H), Rt. 1.9 分, 98.1% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.9 分, 98.5% (Max).

【 0 2 2 7】

実施例 38: (R) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - ⁶-スルファノン、又は、(S) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - ⁶-スルファノン

30

【化 7 2】



40

【 0 2 2 8】

段階 1: N - ((R) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - イル) (メチル) (オキシ) - ⁶-スルファニリデン) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド、又は、N - ((S) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - イル) (メチル) (オキシ) - ⁶-スルファニリデン) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド

中間体 6 (0.47 g、1.46 mmol) の ACN (2.0 mL,) 中の攪拌溶液に

50

、TEA (0.88 mL、5.8 mmol) 及び中間体 12 (464 mg、1.6 mmol) を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、石油エーテル中60-80% EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。収率：44% (320 mg、白色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.58-2.43 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 268.0 (M+H), Rt. 1.9 分, 92.8% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 3.8 分, 96.1% (Max).

【0229】

段階2: (R) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(S) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン

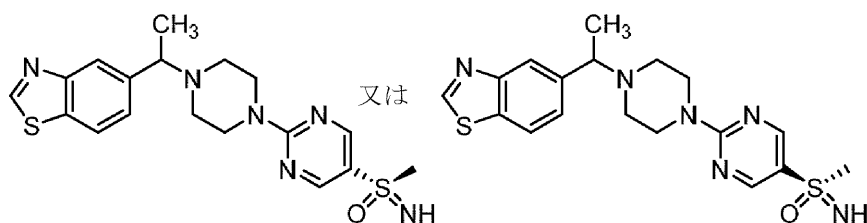
段階1の生成物 (310 mg、0.62 mmol) のMeOH (2 mL) とDCM (1 mL) 中の攪拌溶液に、K₂CO₃ (200 mg、1.0 mmol) を添加し、1時間攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配：DCM中3-4%メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率：84% (210 mg、白色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 403.1 (M+H), Rt. 1.6 分, 99.9% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.9 分, 99.7% (Max).

【0230】

実施例39: (R) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(S) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン

【化73】



【0231】

中間体 6 (0.47 g、1.46 mmol) のACN (2.0 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、TEA (0.88 mL、5.80 mmol) 及び中間体 11 (464 mg、1.60 mmol) を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、石油エーテル中60-80% EtOAc) で精製して、純粋な中間体 N - ((R) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミ

10

20

30

40

50

ド又はN - ((S) - (2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (メチル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミドが得られた。収率：44% (320 mg、白色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.39 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.58-2.43 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 403.1.0 (M+H), Rt. 1.9 分, 92.8% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 3.8 分, 96.1% (Max).

【0232】

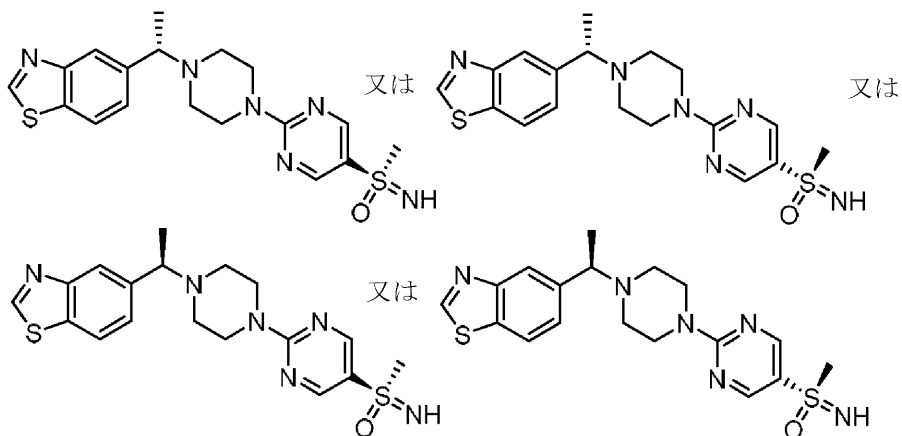
この中間体 (310 mg、0.62 mol) の MeOH (2 mL) と DCM (1 mL) 中の攪拌溶液に、K₂CO₃ (200 mg、1.0 mol) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配：DCM 中 3 - 4 % メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率：84% (210 mg、白色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.38 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 403.1 (M+H), Rt. 1.6 分, 99.9% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 1.9 分, 99.7% (Max).

【0233】

実施例 40 : (S) - (2 - (4 - ((R) - 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(R) - (2 - (4 - ((R) - 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(S) - (2 - (4 - ((S) - 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(R) - (2 - (4 - ((S) - 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン

【化74】



【0234】

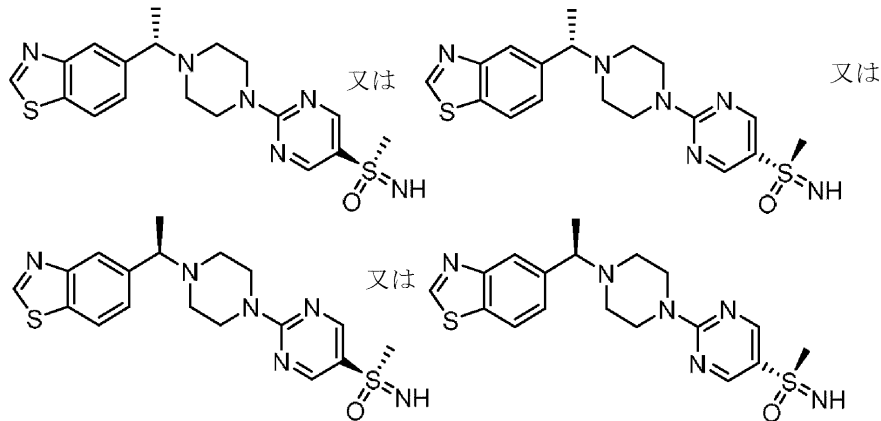
実施例 39 から得られた 2 種類のエナンチオマーの混合物を、SFC (方法 H : メタノール中 20 mM アンモニア、カラム：YMC Cellulose C) で分離させた。1 番目に溶出したピークを濃縮して、標題化合物が得られた。収率：21% (35 mg、オフホワイト色の固体)。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): 9.38 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.84 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.40$ Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 403.1 (M+H), Rt 1.6 分, 99.3% (Max). HPLC: (方法 A) Rt 1.8 分, 98.9% (Max). キラル SFC: (方法 B) Rt. 8.1 分, 100% (Max).

【0235】

実施例 41: (S) - (2 - (4 - ((R) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(R) - (2 - (4 - ((R) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(S) - (2 - (4 - ((S) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン、又は、(R) - (2 - (4 - ((S) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - イル) (イミノ) (メチル) - 6 - スルファノン

【化75】



【0236】

実施例 38 の 2 種類のエナンチオマーの混合物を SFC (方法 H: メタノール中 2.0 mM アンモニア、カラム: YMC Cellulose C) で分離させた。1 番目に溶出したピークを濃縮して、標題化合物が得られた。収率: 28% (46 mg、オフホワイト色の固体)。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): 9.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 8.13 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.40$ Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 403.1 (M+H), Rt 1.6 分, 99.7% (Max). HPLC: (方法 A), Rt 1.9 分, 99.5% (Max). キラル SFC: (方法 B) Rt. 9.33 分, 100% (Max).

【0237】

実施例 42: イミノ (メチル) (2 - (4 - (1 - (2 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) プリミジン - 5 - イル) - 6 - スルファノン

10

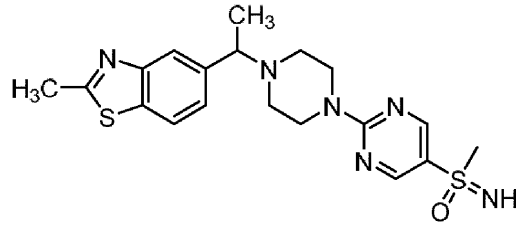
20

30

40

50

【化76】



【0238】

10

中間体8 (0.88 g、3.80 mmol) のDMF (11.0 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、TEA (1.6 mL、11.41 mmol) 及び中間体10 (1.1 g、3.80 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中60% EtOAc) で精製して、純粋な中間体2, 2, 2-トリフルオロ-N-(メチル(2-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(オキソ)-6-スルファニリデン)アセトアミドが得られた。収率：22% (246 mg、白色の固体)。

【0239】

20

この中間体に、メタノール (22.0 mL、20 V) 及びK₂CO₃ (1.46 g、11.41 mmol) を添加し、20分間攪拌した。20分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (50 mL) を添加し、水層をDCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配：EtOAc中1-2%メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率：23% (15 mg、白色の固体)。

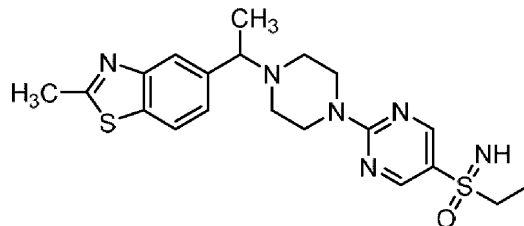
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.65 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.43-2.39 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 417.3 (M+H), Rt. 2.1 分, 97.3% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.2 分, 97.1% (Max).

30

【0240】

実施例43：エチル(イミノ)(2-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-6-スルファノン

【化77】



40

【0241】

中間体8 (0.25 g、1.01 mmol) のDMF (2.50 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、室温で、TEA (0.4 mL、3.03 mmol) 及び中間体13 (0.30 g、1.01 mmol) を添加し、一晩攪拌した。反応が完了したことをTLCでモニターし、次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグ

50

ラフィー (Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中40% EtOAc) で精製して、中間体 N - (エチル (2 - (4 - (1 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (オキソ) - 6 - スルファニリデン) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) が得られた。収率：94% (0.48 g、淡黄色の粘着性の固体)。

【0242】

この中間体に、メタノール (2.5 mL、20 V) 及び K_2CO_3 (0.40 g、3.23 mmol) を添加し、室温で20分間攪拌した。20分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (50 mL) を添加し、水層を DCM (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配：EtOAc 中 1 - 2% メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率：5% (20 mg、白色の固体)。

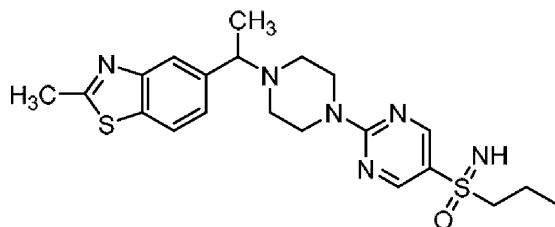
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.58 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.83 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.52-2.32 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 431.3 (M+H), Rt. 2.5 分, 98.2% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.2 分, 98.3% (Max).

【0243】

実施例 44 : イミノ (2 - (4 - (1 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (プロピル) - 6 - スル

ファノン

【化78】



【0244】

中間体 8 (249 mg、9.50 mmol) の DMF (2.5 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、TEA (0.5 mL、3.80 mmol) 及び中間体 14 (300 mg、9.50 mmol) を添加し、一晩攪拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下に 50 で蒸発させた。得られた混合物に水 (2 mL) を添加し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル：230 - 400 メッシュ、溶離液：石油エーテル中 50% EtOAc) で精製して、純粋な中間体 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ((2 - (4 - (1 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) (オキソ) (プロピル) - 6 - スルファニリデン) アセトアミド) が得られた。収率：27% (136 mg、オフホワイト色の固体)。

【0245】

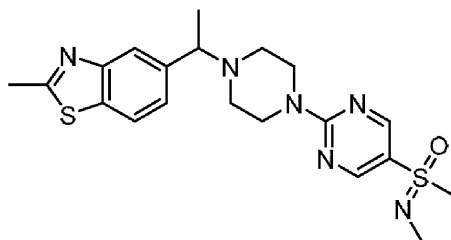
この中間体に、メタノール (7 mL、20 V) 及び K_2CO_3 (414 mg、4.53 mmol) を添加し、20分間攪拌した。20分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (20 mL) を添加し、水層を DCM (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配：DCM 中 1 - 2% メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率：18

% (26.5 mg、オフホワイト色の固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.59 (s, 2H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.49-2.39 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.40$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 445.2 (M+H), Rt. 2.2 分, 99.7% (Max). HPLC: (方法 A) Rt 2.4 分, 99.7% (Max).

【0246】

実施例45: メチル(2-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(メチルイミノ)-6-スルファノン
【化79】



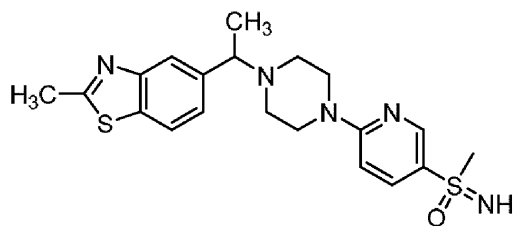
【0247】

実施例42 (0.15 g、0.36 mmol) の THF (1.5 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、0 で、NaH (60%) (26 mg、0.54 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、密閉管中で、反応混合物に MeI (0.05 mL、0.9 mmol) を添加し、90 で一晩加熱した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biota Isolera、溶離液: DCM 中 5-6% メタノール) で精製した。得られた物質を、分取 HPLC (方法 B) でさらに精製して、標題化合物が得られた。収率: 9% (13 mg、オフホワイト色の固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (s, 2H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.54-2.53 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 430.8 (M+H), Rt. 2.2 分, 98.7% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.1 分, 99.3% (Max).

【0248】

実施例46: イミノ(メチル)(6-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-スルファノン
【化80】



【0249】

中間体8 (350 mg、1.34 mmol) の DMF (3.5 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、TEA (0.6 mL、4.02 mmol) 及び中間体15 (422 mg、1.4

7 mmol) を添加し、一晚撹拌した。反応が完了したことを TLC でモニターし、次いで、反応混合物を減圧下に 50 で蒸発させた。得られた混合物に水 (10 mL) を添加し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル: 230-400 メッシュ、溶離液: 石油エーテル中 50% EtOAc) で精製して、純粋な中間体 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(メチル(6-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)(オキソ)-6-スルファニリデン)アセトアミドが得られた。収率: 40% (241 mg、オフホワイト色の固体)。

【0250】

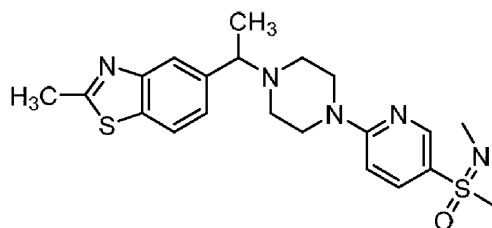
この中間体に、メタノール (7 mL、20 V) 及び K₂CO₃ (414 mg、4.53 mmol) を添加し、20 分間撹拌した。20 分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (50 mL) を添加し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 1-2% メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 30% (163.7 mg、オフホワイト色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 415.8 (M+H), Rt. 2.1 分, 99.0% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.1 分, 99.2% (Max).

【0251】

実施例 47: メチル(6-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)(メチルイミノ)-6-スルファノン

【化 81】



【0252】

実施例 46 (0.11 g、0.26 mmol) の THF (2 mL) 中の撹拌溶液に、0 で、NaH (60%) (0.03 g、0.52 mmol) を添加し、15 分間撹拌した。次いで、反応混合物に MeI (0.05 mL、0.79 mmol) を添加し、室温で一晚撹拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合物を氷冷水 (2 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で蒸発させた。得られた粗物質を分取 HPLC (方法 B) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 15% (17 mg、オフホワイト色の固体)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 429.8 (M+H), Rt. 2.2 分, 96.2% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.1 分, 99.6% (Max).

【0253】

10

20

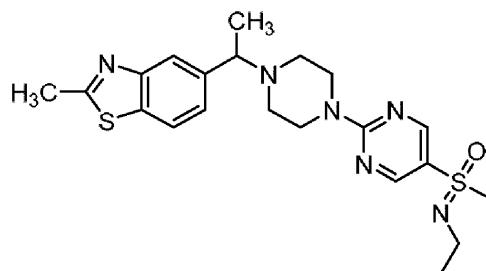
30

40

50

実施例 48 : (エチルイミノ)(メチル)(2-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-6-スルファノン

【化 8 2】



10

【0254】

実施例 42 (150 mg、0.35 mmol) の THF (1.5 mL) 中の攪拌溶液に、0 で、NaH (60%) (19 mg、0.39 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、EtI (0.18 mL、0.54 mmol、THF 中 3.0 M) を添加し、室温で一晩攪拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、得られた反応混合物を氷冷水 (2 x 50 mL) に注ぎ入れ、水層を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 3% MeOH) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 19% (30 mg、淡黄色の固体)。

20

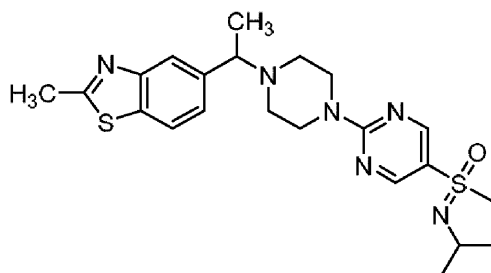
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.84-2.73 (m, 5H), 2.55-2.39 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.20 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 445.0 (M+H), Rt. 2.3 分, 91.3% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.2 分, 92.0% (Max).

【0255】

実施例 49 : (イソプロピルイミノ)(メチル)(2-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-6-スルファノン

30

【化 8 3】



40

【0256】

実施例 42 (150 mg、0.35 mmol) の DMF (1.5 mL) 中の攪拌溶液に、0 で、NaH (60%) (19 mg、0.39 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、ヨウ化イソプロピル (0.1 mL、1.05 mmol) を添加し、60 で一晩攪拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応物を氷冷水 (2 x 50 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を分取 HPLC (方法 A) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 8

50

% (11 mg、淡黄色の固体)。

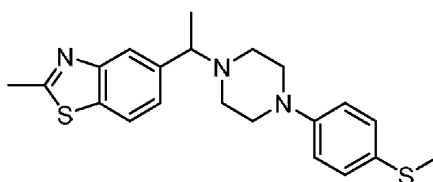
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.58 (s, 2H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 459.0 (M+H), Rt. 2.4 分, 99.3% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.5 分, 99.3% (Max).

【0257】

実施例 50 : イミノ(メチル)(4-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-⁶-スルファノン

段階 1 : 2-メチル-5-(1-(4-(4-(メチルチオ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール

【化 8 4】



【0258】

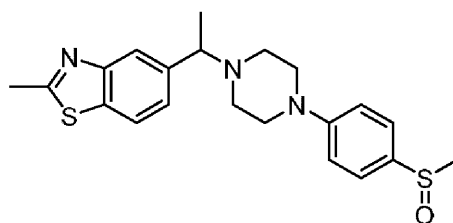
中間体 18 (1.72 g, 6.12 mmol) の DMF (10 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、TEA (3.45 mL, 24.4 mmol) 及び中間体 2 (1.30 g, 6.12 mmol) を添加し、70 で一晩攪拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合物を減圧下に 50 で蒸発させた。得られた混合物に水 (10 mL) を添加し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配: DCM 中 1-2% MeOH) で精製して、標題化合物が得られた。収率: 39% (900 mg、オフホワイト色の固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 384.3 (M+H), Rt. 2.3 分, 83.3% (Max).

【0259】

段階 2 : 2-メチル-5-(1-(4-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール

【化 8 5】



【0260】

2-メチル-5-(1-(4-(4-(メチルチオ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール (850 mg, 2.21 mmol) の DCM (7 mL、10 V) 中の攪拌溶液に、0 で、m-CPBA (0.5 g, 2.88 mmol) を 60 分間で少量ずつ添加した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合物を 10% NaHCO_3 溶液でクエンチし、水層を DCM (2 x 100 mL) で抽出した

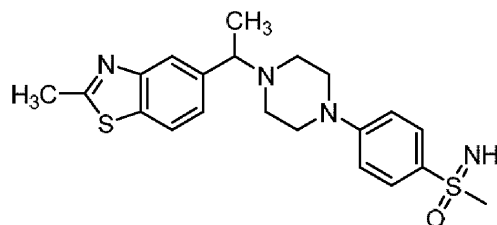
。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中 60 - 70 % EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。収率：51% (450 mg、淡黄色の固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 400.3 (M+H), Rt. 1.7 分, 83.3% (Max).

【0261】

段階3：イミノ(メチル)(4-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-⁶-スルファノン

【化86】



【0262】

2-メチル-5-(1-(4-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール (420 mg、1.05 mmol) の DCM (8 mL、20 V) 中の攪拌溶液に、室温で、トリフルオロアセトアミド (240 mg、2.1 mmol)、MgO (404 mg、4.2 mmol)、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (24 mg、0.05 mmol) 及び PhI(OAc) $_2$ (507 mg、1.5 mmol) を添加し、同温度で一晩攪拌した。反応が完了した後 (TLC によるモニタリング)、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、溶離液：石油エーテル中 55 - 60 % EtOAc) で精製して、純粋な中間体 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(メチル(4-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)(オキシ)-⁶-スルファニリデン)アセトアミドが得られた。収率：40% (210 mg、オフホワイト色の固体)。

【0263】

この中間体に、メタノール (10 mL、20 V) 及び K_2CO_3 (300 mg、2.30 mmol) を添加し、20 分間攪拌した。20 分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物に水 (50 mL) を添加し、水層を DCM (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配：DCM 中 1 - 2 % メタノール) で精製して、標題化合物が得られた。収率：4% (16 mg、オフホワイト色の固体)。

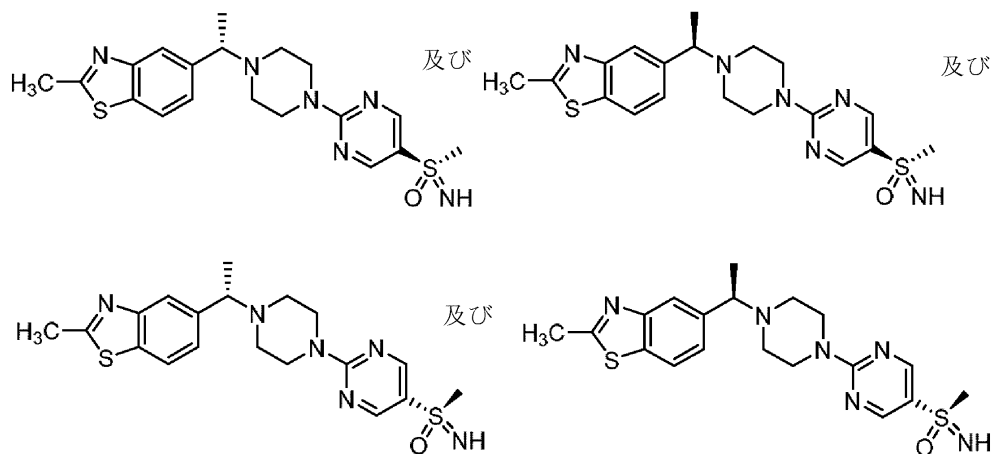
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.61 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.34-3.28 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.59-2.46 (m, 4H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 415.2 (M+H), Rt. 2.2 分, 96.5% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.2 分, 96.0% (Max).

【0264】

実施例 5 1、実施例 5 2、実施例 5 3 及び実施例 5 4：(S)-イミノ(メチル)(2-(4-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-⁶-スルファノン、及び、(R)-イミノ(メチル)(2-(4-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イ

ル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-⁶-スルファノン、及び、(S)-イミノ(メチル)(2-(4-(R)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-⁶-スルファノン、及び、(R)-イミノ(メチル)(2-(4-(R)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-⁶-スルファノン

【化87】



10

20

【0265】

中間体8(1.10g、4.20mmol)のACN(11mL)中の攪拌溶液に、室温で、TEA(1.6mL、11.5mmol)及び中間体10(1.10g、4.00mmol)を添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。反応が完了した後(TLCによるモニタリング)、得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、溶離液:石油エーテル中90-95%EtOAc)で精製して、純粋な中間体2,2,2-トリフルオロ-N-(メチル(2-(4-(1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)(オキシ)-⁶-スルファニリデン)アセトアミド

30

【0266】

この中間体に、メタノール(2.5mL)及びK₂CO₃(500mg、.3.1mmol)を添加し、15分間攪拌した。15分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Isolera、溶離液:DCM中3-4%メタノール)で精製して、標題化合物がラセミ形態として得られた。このラセミ化合物の4種類のエナンチオマーを、SFC(方法I:Chiral精製移動相:IPA中40%20mMアンモニア、カラム:LUX A1、流速:4.0mL)で分離させた。

【0267】

1番目に溶出したフラクション(実施例51)の分析;収率:12%(55mg、オフホワイト色の固体)。

40

【0268】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.65(s, 2H), 7.97(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.39(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23(s, 1H), 3.85-3.84(m, 4H), 3.66-3.64(m, 1H), 3.07(s, 3H), 2.79(s, 3H), 2.50-2.43(m, 4H), 1.39(d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS:(方法A)416.8(M+H), Rt. 2.1分, 99.4%(Max). HPLC:(方法A) Rt. 2.0分, 99.7%(Max). キラル SFC:(方法C) Rt. 3.8分, 100%(Max).

【0269】

2番目に溶出したフラクション(実施例52)の分析;収率:11%(46mg、オフ

50

ホワイト色の固体)。

【0270】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.65 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 416.8 (M+H), Rt. 2.1 分, 99.2% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.0 分, 99.7% (Max). キラル SFC: (方法 C) Rt. 4.5 分, 97.6% (Max).

【0271】

3番目に溶出したフラクション(実施例53)の分析; 収率: 15% (65 mg、オフホワイト色の固体)。

【0272】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.65 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 416.8 (M+H), Rt. 2.1 分, 99.4% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.0 分, 99.4% (Max). キラル SFC: (方法 C) Rt. 4.9 分, 97.4% (Max).

【0273】

4番目に溶出したフラクション(実施例54)の分析; 収率: 17% (75 mg、オフホワイト色の固体)。

【0274】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.65 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.80 Hz, 3H). LCMS: (方法 A) 416.8 (M+H), Rt. 2.1 分, 98.2% (Max). HPLC: (方法 A) Rt. 2.0 分, 97.9% (Max). キラル SFC: (方法 C) Rt. 8.5 分, 98.9% (Max).

【0275】

実施例 B 0 1 : 医薬調製物

(A) 注射用バイアル: 100 gの本発明による活性成分及び5 gのリン酸水素二ナトリウムの3 Lの2回蒸留水中の溶液を、2 N塩酸を用いてpH 6.5に調節し、滅菌濾過し、注射用バイアルに移し入れ、無菌条件下で凍結乾燥させ、そして、無菌条件下で密閉した。各注射用バイアルは、5 mgの活性成分を含んでいた。

【0276】

(B) 坐剤: 20 gの本発明による活性成分の混合物を、100 gのダイズレシチン及び1400 gのカカオバターと一緒に溶解させ、鋳型の中に注ぎ入れ、冷却した。各坐剤は、20 mgの活性成分を含んでいた。

【0277】

(C) 溶液剤: 940 mLの2回蒸留水中の1 gの本発明による活性成分、9.38 gのNaH₂PO₄・2H₂O、28.48 gのNa₂HPO₄・12H₂O及び0.1 gの塩化ベンザルコニウムから溶液剤を調製した。pHを6.8に調節し、溶液剤を1 Lとし、放射線照射によって滅菌した。この溶液剤は、点眼液の形態で使用可能であった。

【0278】

(D) 軟膏剤: 500 mgの本発明による活性成分を、無菌条件下で、99.5 gのワセリンと混合させた。

【0279】

(E) 錠剤: 各錠剤が10 mgの活性成分を含むように、1 kgの本発明による活性成分、4 kgのラクトース、1.2 kgのジャガイモデンプン、0.2 kgのタルク及び0.1 kgのステアリン酸マグネシウムの混合物を圧縮して、慣習的な方法で錠剤を製造した。

【0280】

(F) コーティング錠剤: 錠剤を(E)と同様に圧縮し、その後、スクロース、ジャ

10

20

30

40

50

ガイモデンブロン、タルク、トラガカント及び染料のコーティングを用いて、慣習的な方法で被覆した。

【0281】

(G) カプセル剤： 各カプセルが20mgの本発明による活性成分を含むように、2kgの本発明による活性成分を慣習的な方法で硬質ゼラチンカプセルに導入した。

【0282】

(H) アンブル剤： 60Lの2回蒸留水中の1kgの本発明による活性成分溶液を滅菌濾過し、アンブルの中に移し入れ、無菌条件下で凍結乾燥させ、そして、無菌条件下で密封した。各アンブルは、10mgの活性成分を含んでいた。

【0283】

(I) 吸入噴霧剤： 14gの本発明による活性成分を10Lの等張NaCl溶液に溶解させ、溶液を、ポンプ機構を有する市販の噴霧容器に移し入れた。該溶液は、口又は鼻の中に噴霧することが可能であった。1回分の噴霧(約0.1mL)は、約0.14mgの用量に相当した。

【0284】

実施例C01： 物理特性の評価方法

X線粉末回折(XRPD)

約5~10mgのサンプルを、XRPDゼロバックグラウンド単一斜め切断シリカサンプルホルダー上で穏やかに圧縮した。次いで、サンプルを「Philips X-Perf PRO」回折計に装入し、以下の実験条件を用いて分析した。

【0285】

管陽極： Cu

発生装置電圧： 40kV

管電流： 40mA

波長 1： 1.5406

波長 2： 1.5444

開始角度[2θ]： 5

終了角度[2θ]： 50

連続走査

【0286】

疑わしい新規塩に関しては、4-40°2θの範囲にわたって、より遅い走査速度も使用した。

【0287】

ラマン分光法

サンプルを、ラマンスペクトルについて、以下の条件を使用して「Nicolet Almega DXR Dispersive Raman Microscope」によって分析した：

露光時間： 1.0秒

取得数： 10

分光器開口部： 50μmピンホール

格子： 600ライン/mm

レーザー： He-Ne 633nm 100%パワー

【0288】

次いで、測定されたラマンスペクトルを、ソフトウェア「OMNIC™ v9」を使用してベースライン減算を行うことによって補正した。

【0289】

核磁気共鳴(NMR)

化合物を7mg/mLの濃度で重水素化DMSOに溶解させた。¹H NMRスペクトルは、「Bruker Avance 400」(Bruker, Coventry, UK)によって得た。FIDファイルは、NMRソフトウェア「MestReNova

10

20

30

40

50

V 8 . 0」で処理した。化学シフト及びピークの積分を解析した。

【 0 2 9 0 】

同時熱分析 (S T A)

約 5 m g のサンプルをセラミック製るつぼの中に正確に秤量し、それを周囲温度の「 P e r k i n - E l m e r S T A 6 0 0 0 T G A / D T A 」分析装置のチャンパーの中に入れた。次いで、サンプルを 1 0 / 分の速度で、典型的には 3 0 から 3 0 0 の温度まで加熱し、その間に、重量の変化及び D T A シグナルをモニターした。使用したパージガスは、 2 0 c m ³ / 分の流速の窒素であった。

【 0 2 9 1 】

重量測定蒸気収着 (G V S)

約 1 0 m g のサンプルをワイヤーメッシュの蒸気収着バランSPANに入れ、「 I g a S o r p 」蒸気収着バランス (H i d e n A n a l y t i c a l I n s t r u m e n t s) にロードした。次いで、サンプルを、それ以上の重量変化が記録されなくなるまで、湿度 0 % の環境を維持することによって乾燥させた。次いで、サンプルを 1 0 % R H 増分で 0 - 9 0 % R H の傾斜プロフィールに付し、平衡化が達成されるまで (9 9 % 段階完了) 各段階でサンプルを維持した。平衡に達したら、当該装置内の % R H を次の段階まで上昇させ、そして、平衡化手順を繰り返した。収着サイクルの完了後、当該サンプルを同じ手順を使用して乾燥させた。吸着 / 脱着サイクルは、通常、最初のサイクルでサンプルが変化した場合、2 回目を繰り返した。次いで、収着 / 脱着サイクル中の重量変化をモニターし、それによって、サンプルの吸湿性を測定した。

【 0 2 9 2 】

実施例 C 0 2 : 実施例 3 5 のコハク酸塩を調製する方法

コハク酸塩を調製する好ましい方法は、以下のとおりであった :

実施例 3 5 の化合物 (3 . 0 g) 及びコハク酸 (0 . 9 7 g) を量って 2 0 m L 容ガラス製バイアルの中に入れ、物理的固体混合物にエタノール (1 0 m L) を加えた。得られた懸濁液を透明な溶液が得られるまで加熱し、次いで、それを 4 0 と周囲温度の間で 1 8 時間にわたって一晩温度サイクルに付した。この間に結晶が沈澱し、蓄積した。追加のエタノール (2 m L) を加えて駆り集め、生成物を周囲温度で濾過し、エタノール (2 × 5 m L) で洗浄し、真空オープンの中で 5 0 で 2 4 時間乾燥させて恒量にした (収量 3 . 1 g) 。

【 0 2 9 3 】

実施例 C 0 3 : 視覚的水溶性

コハク酸塩を量ってガラス製バイアルの中に入れ、水を 1 0 0 μ L ずつ 1 m L まで加え、その後、 0 . 5 m L ずつ加えた。コハク酸塩は溶解度が高く、 0 . 8 m L の水に完全に溶解した (> 1 2 . 5 m g / m L) 。

【 0 2 9 4 】

コハク酸塩に関する特性評価データを以下に要約する :

- ・ X R P D パターンは、図 1 に示されている ;
- ・ N M R データは、化学量論的な単塩と一致した (図 2) ;
- ・ S T A は、約 1 2 5 . 5 で開始する溶融に至るまで重量損失を示さなかった。サンプルは、水和も溶媒和もされていなかった (図 3) ;
- ・ G V S は、サンプルがわずかに吸湿性であり、 1 . 8 % から 8 0 % R H までの可逆的な重量増加を示した ;
- ・ 1 0 m g / 2 0 0 μ L で水にスラリー化させた後、X R P D に変化はなかった ;
- ・ I P A / 水の中にスラリー化させた後、X 線パターンに変化はなかった ;
- ・ この塩は、視覚的に約 1 2 . 5 m g / m L と推定される非常に良好な水溶性を示した ;
- ・ 水和物を形成する傾向の証拠はない ;
- ・ これら観察を組み合わせることによって、実施例 3 5 の化合物のコハク酸塩がさらなる研究及び開発のための適切な候補となるであろう。

10

20

30

40

50

【0295】

実施例C04：実施例35の化合物のフマル酸塩

実施例35の化合物(300mg)を、固体を溶解させるためにエタノール(2mL)中で温めた。その温かい溶液にフマル酸(95mg)を加え、混合物を効率的に攪拌した。追加のエタノール(1mL)を添加した。最初は透明な溶液が観察されたが、混合物が周囲温度に冷却されるにつれて固体が徐々に沈澱した。得られた懸濁液を40℃と周囲温度の間で一晩(18~24時間)温度サイクルに付した。生成物を濾過し、エタノール(2×1mL)で洗浄し、真空オープンの中で45℃で乾燥させて恒量にした(収量350mg、91%)。

【0296】

実施例C05：視覚的水溶性

フマル酸塩を量ってガラス製バイアルの中に入れ、水を100μLずつ1mLまで加え、その後、0.5mLずつ加えた。フマル酸塩は、3mLの水に完全に溶解した(>3.3mg/mL)。

【0297】

フマル酸塩に関する特性評価データを以下に要約する：

- ・ XRPDパターンは、図4に示されている。多形形態は、見られなかった；
- ・ NMRデータは、化学量論的な単塩と一致した(図5)；
- ・ STAは、約169℃で開始する溶融に至るまで重量損失を示さなかった。サンプルは、水和も溶媒和もされていなかった(図6)；
- ・ GVSは、サンプルがわずかに吸湿性であり、2.1%から80%RHまでの可逆的な限界重量増加を示した；
- ・ 10mg/200μLで水にスラリー化させた後、XRPDに変化はなかった；
- ・ IPA/水の中にスラリー化させた後、X線パターンに変化はなかった；
- ・ フマル酸塩の水溶性は、約3.3mg/mLと測定された。

【0298】

実施例C06：比較実施例比較実施例C06-1：実施例35の化合物のコハク酸塩形態2の調製

実施例C02で調製した実施例35のコハク酸塩(200mg)(形態1)を、2-プロパノール(2mL)に懸濁させ、加熱して溶解させた。2-プロパノール又はテトラヒドロフランからのゆっくりとした結晶化の後に得られた少量の結晶を前記温かい溶液に加え、混合物を周囲温度に冷却するにつれて結晶が沈澱した。過剰の溶媒を窒素流下で蒸発させ、生成物を真空下50℃で約24時間さらに乾燥させて、恒量にした。

【0299】

- ・ XRPDパターンは、図7に示されている；
- ・ NMRデータは、化学量論的な単塩と一致した(図8)；
- ・ GVSは、サンプルがわずかに吸湿性であり、1.25%から80%RHまでの可逆的な重量増加を示した。さらにまた、GVS後に得られたX線パターンで明らかな形態1に、部分的な変換があった。このことは、形態2の熱力学的不安定性を示している；
- ・ エタノール、2-プロパノール/水(90/10)、2-プロパノール及びテトラヒドロフランの中にそれぞれの塩の形態1及び形態2を含むスラリーは、全て、周囲温度及び40℃で、形態1に完全に変換した。このことも、形態2の熱力学的不安定性を示している
- ・ 従って、形態2は、医薬品開発に関する現在の規制要件を満たしていない。

【0300】

比較実施例C06-2：実施例35の化合物の塩酸塩の調製

実施例35の化合物(300mg)をアセトン(3mL)の中で温めて、固体を溶解させた。その温かい溶液に、濃塩酸を2倍に希釈することで調製した塩酸(5.825M、135μL)を加え、よく混合させた。油状物が最初に分離し、それをスパチュラを使用して引っかいた結果、生成物が5~10分以内に固化した。得られた懸濁液を40℃と周

10

20

30

40

50

囲温度の間で一晩（18～24時間）温度サイクルに付した。生成物を濾過し、アセトン（2×1mL）で洗浄し、真空オープンの中で45℃で乾燥させて恒量にした（収量194mg、57%）。

【0301】

塩酸塩に関する特性評価データを以下に要約する：

- ・ XRPDパターンは、図9に示されている；
- ・ STAは、50℃と150℃の間で約3.6%の重量減少を示した。これは、当該塩の水和バージョンに関する理論値と一致した（図10）；
- ・ GVSは、さらにまた、サンプルが明らかに吸湿性であり、3.6%から70%RHまで及び4%から80%RHまでの可逆的な重量増加を示した；
- ・ 塩は、水にスラリー化させた後、油状物質に変わった；
- ・ 上記で記載した負の特性のため、この塩酸塩は医薬品開発に関する現在の規制要件を満たしていない。

10

【0302】

比較実施例C06-3：実施例35の化合物の安息香酸塩

実施例35の化合物（300mg）をアセトン（2mL）の中で加熱還流した。固体は完全には溶解しなかったが、その温かい混合物に安息香酸（100mg）を加え、追加のアセトン（1mL）を加えた。混合物を再び加熱還流して、透明な溶液が得られた。この溶液を40℃と周囲温度の間で一晩（18時間）温度サイクルに付したが、透明なままであった。約半分の体積の溶媒を蒸発させ、固体を約24時間かけて分離させた。生成物を濾過し、アセトン（2×1mL）で洗浄し、真空オープンの中で45℃で乾燥させて恒量にした（収量290mg、74%）。

20

【0303】

安息香酸塩に関する特性評価データを以下に要約する：

- ・ XRPDパターンは、図11に示されている；
- ・ NMRデータは、化学量論的なモノ塩と一致した（図12）；
- ・ 水の中及びIPA/水の中にスラリー化させた後、XRPDが変化し、このことは、この塩の多形形態が熱力学的に安定ではなく、従って、医薬品開発には適していないことを示している。

30

【0304】

比較実施例C06-4：実施例35の化合物のメシル酸塩

実施例35の化合物（300mg）をアセトン（3mL）の中で温めて、固体を溶解させた。その温かい混合物にメタンスルホン酸（27μ）を加え、その結果、油状凝集物が最初に形成された。混合物を約1分間超音波処理に付し、一部の固体が分離したように見えた。混合物を40℃と周囲温度との間で一晩（18時間）温度サイクルに付し、そして、約半分の体積の溶媒を蒸発させた。固体生成物が得られ、それを濾過し、真空オープンの中で45℃で乾燥させて恒量にした（収量95mg）。

【0305】

メシル酸塩に関する特性評価データを以下に要約する：

- ・ 生成物のX線パターンは、親遊離塩基とアモルファス塩の混合物と一致しており、このことは、メシル酸塩を固体形態として再現可能に分離することができないことを示している。従って、実施例35のメシル酸塩は、医薬品開発には適していない。

40

【0306】

比較実施例C06-5：実施例35の遊離塩基を用いた比較視覚的水溶性

遊離塩基実施例35（10mg）を量ってガラス製バイアルの中に入れ、水を100μLずつ1mLまで加え、その後、0.5mLずつ加えた。溶解度は、短時間平衡化した後で視覚的に評価した。当該遊離塩基は、8mLの水に溶解し得ることを全く示さなかった（<<1.25mg/mL）。

【0307】

式（I）の化合物とコハク酸及びフマル酸以外のさまざまな酸との塩は、適切な薬学的

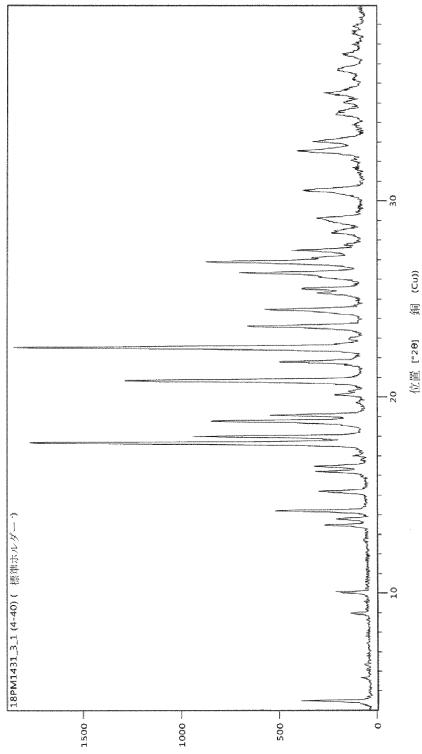
50

特性をもたらさず、即ち、可溶性でなく、安定でなく若しくは固体ではなく、又は、医薬の開発に適していない別の特性、特に、固形経口投与形態（例えば、錠剤、例えば、圧縮錠剤）に適していない別の特性を有している。

【図面】

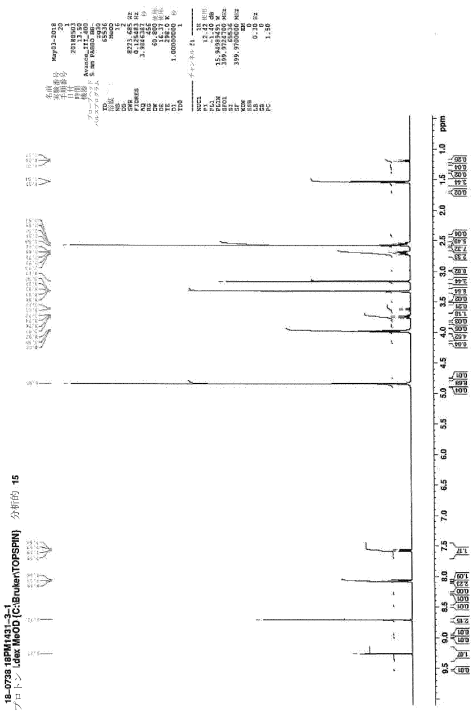
【図 1】

図 1：結晶質の実施例 3.5 コハク酸塩、形態 1 の特徴的な X 線粉末回折パターン
カウント



【図 2】

図 2：結晶質の実施例 3.5 コハク酸塩、形態 1 の特徴的な 1H NMR スペクトル



10

20

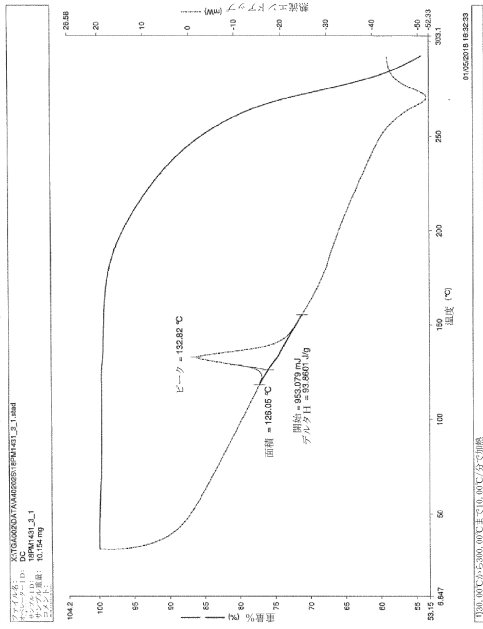
30

40

50

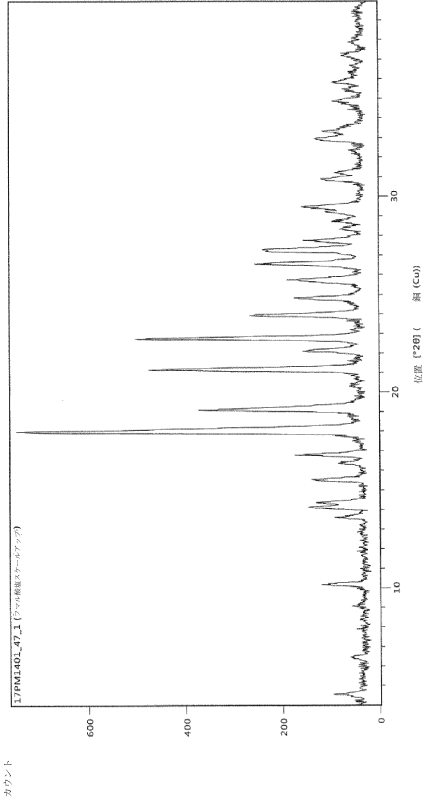
【 図 3 】

図 3： 結晶質の実施例 3-5 コハク酸塩、形態 1 の特徴的な S T A サーモグラム



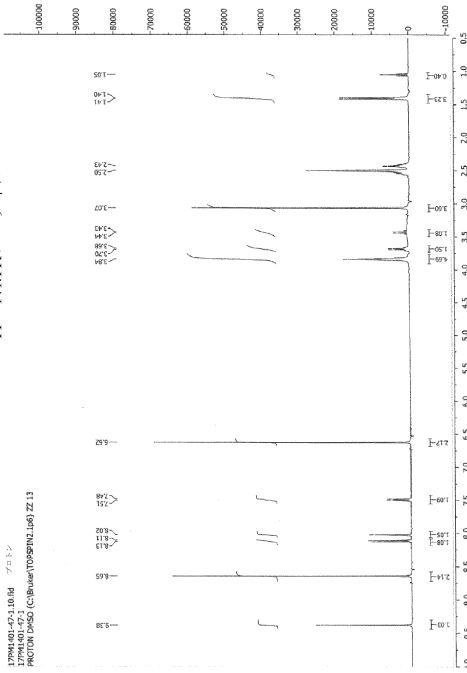
【 図 4 】

図 4： 結晶質の実施例 3-5 フマル酸塩の特徴的な X 線粉末回折パターン



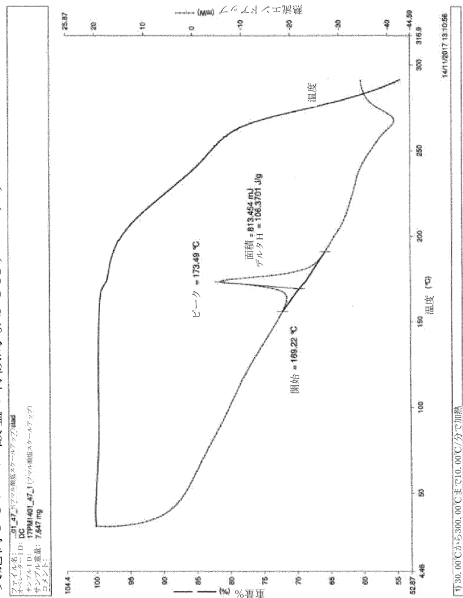
【 図 5 】

図 5： 結晶質の実施例 3-5 フマル酸塩の特徴的な ¹H NMR スペクトル



【 図 6 】

図 6： 結晶質の実施例 3-5 フマル酸塩の特徴的な S T A サーモグラム



10

20

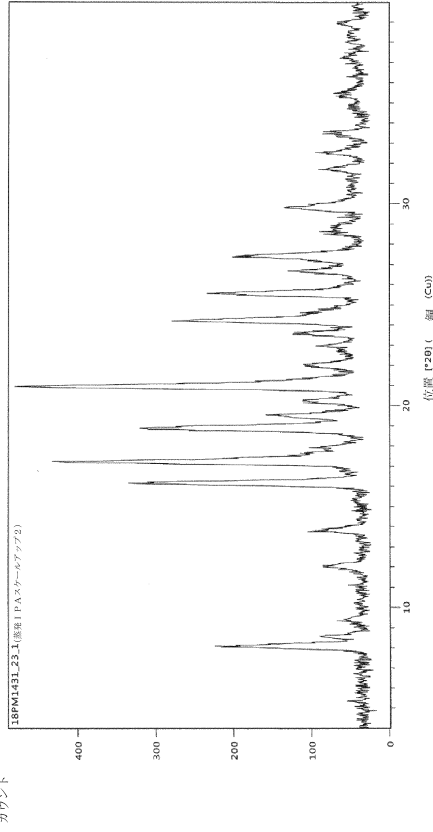
30

40

50

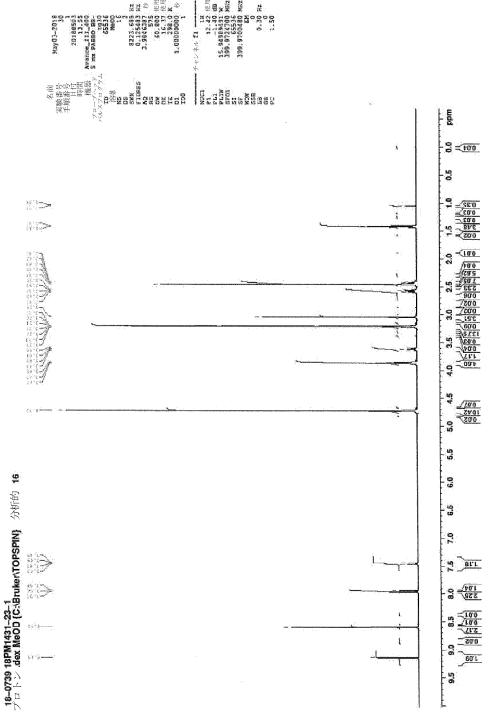
【 図 7 】

図 7 : 結晶質の実施例 3-5 コノハク酸塩、形態 2 の特徴的な X 線粉末回折パターン



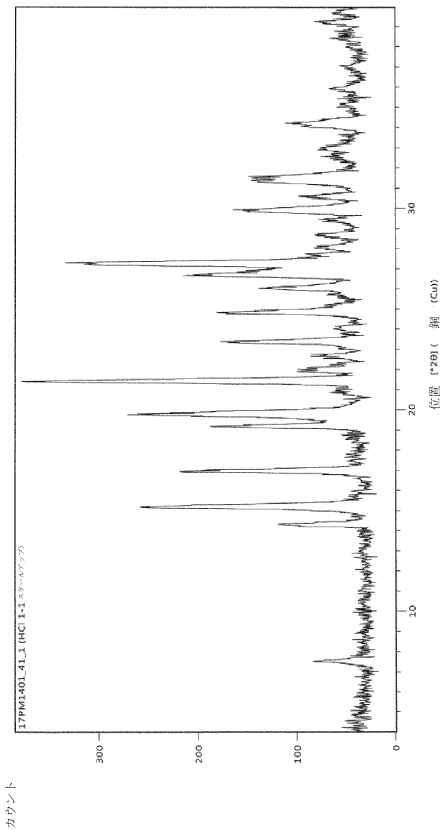
【 図 8 】

図 8 : 結晶質の実施例 3-5 コノハク酸塩、形態 2 の特徴的な 1H NMR スペクトル



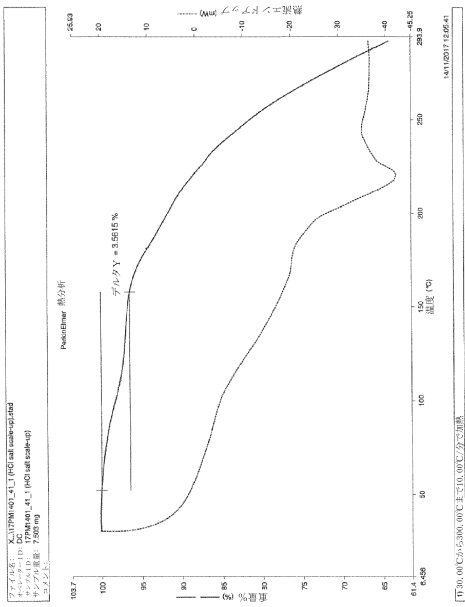
【 図 9 】

図 9 : 結晶質の実施例 3-5 塩酸塩の特徴的な X 線粉末回折パターン



【 図 10 】

図 10 : 結晶質の実施例 3-5 塩酸塩の特徴的な STA サーマーグラム



10

20

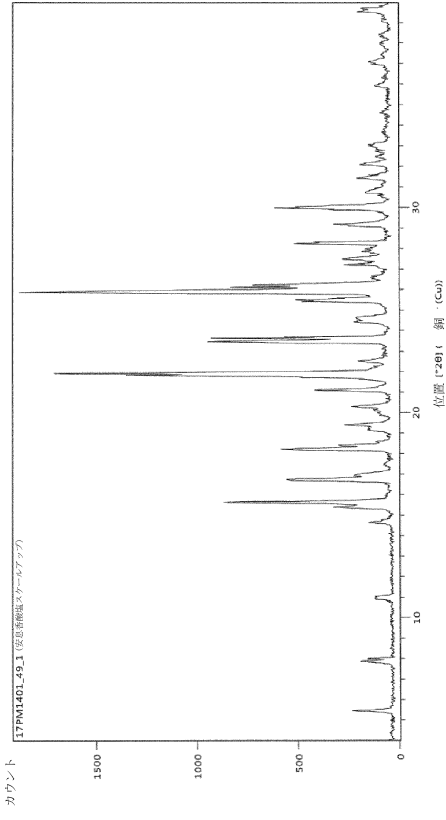
30

40

50

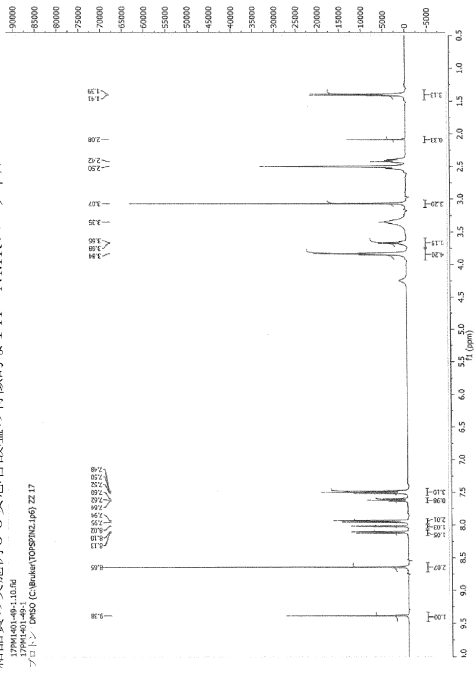
【 1 1 】

結晶質の実施例 3 5 安息香酸塩の特徴的な X線粉末回折パターン



【 1 2 】

図 1 2 : 結晶質の実施例 3 5 安息香酸塩の特徴的な ¹H NMR スペクトル



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
		A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035

弁理士 五味淵 琢也

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 クアットロパーニ, アンナ

スイス国、1 1 8 0・ロール、グランリュ・5

(72)発明者 クルカルニ, サントシュ・エス

インド国、5 6 0 0 7 8・パンガロール、カナカブラ・メイン・ロード、ジェイピー・ナガー・シックス・フェーズ、テンプル・ツリーズ・アパートメント、エー 2 0 6

(72)発明者 ギリ, アワダット・ガジェンドラ

インド国、5 6 0 0 8 1・パンガロール、チャンダブラ、スーリヤ・シティ・フェーズ・1、フラット・ナンバー・5 0 2・エムビー 2

(72)発明者 ヘット, ロバート

スイス国、4 1 3 2・ムッテンツ、シュテットブルネンヴェーク 6 4

(72)発明者 クロウ, デイビッド・マルコム

イギリス国、アールジー 2・0 エヌエイチ・レディング、ボルトン・ロード・5、ファーマテリアルズ・リミテッド

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 4 4 6 3 3 (WO, A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 2 5 7 7 5 (JP, A)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 4 4 6 3 9 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 4 4 6 3 7 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)