

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-532983

(P2005-532983A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int.Cl.⁷**C07D 417/04****A61K 31/4439****A61K 31/444****A61K 31/4709****A61K 31/4725**

F 1

C O 7 D 417/04 C S P

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4725

テーマコード(参考)

4 C O 6 3

4 C O 7 2

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 209 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-530675 (P2003-530675)
 (86) (22) 出願日 平成14年9月26日 (2002. 9. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年5月25日 (2004. 5. 25)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/030483
 (87) 國際公開番号 WO2003/027085
 (87) 國際公開日 平成15年4月3日 (2003. 4. 3)
 (31) 優先権主張番号 60/324, 993
 (32) 優先日 平成13年9月26日 (2001. 9. 26)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 503211596
 バイエル・ファーマシューチカルズ・コー
 ポレーション
 アメリカ合衆国コネチカット州O 6 5 1 6
 ウエストヘブン・モーガンレーン4 0 0
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 葉
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃
 (74) 代理人 100083356
 弁理士 柴田 康夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C 17, 20 リアーゼ阻害剤としての3 - ピリジルもしくは4 - イソキノリニルチアゾール

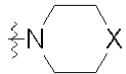
(57) 【要約】

本発明は3 ピリジルもしくは4 イソキノリニル置換基を所有する新規なチアゾール、およびそれらの医薬組成物を提供する。本発明はまたリアーゼ、例えば、17 ヒドロキシラーゼ C 17, 20 酵素の阻害剤として本発明の化合物およびそれらの医薬組成物を用いる方法を提供する。本発明はさらに本発明の化合物もしくはその医薬組成物を対象に投与することを含む、対象においてがんを処置する方法を提供する。がんは、例えば、前立腺がんもしくは乳がんであり得る。

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；

NO_2 ；

【化4】



[式中、Xは CH_2 、O、S、もしくは $\text{N}(\text{R}^1)$ を表す]；

$\text{N}(\text{R}^3)_2$ [式中、 R^3 はH、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{4\sim 6}$ シクロアルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす]；

$(\text{CH}_2)_a \text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^4)$ [式中、 R^4 は $(\text{CH}_2)_a \text{OR}^1$ もしくは $(\text{CH}_2)_a \text{N}(\text{R}^1)_2$ を表す]；および

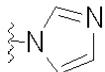
$(\text{CH}_2)_a \text{R}^5$ {式中、 R^5 は

【化5】



；

【化6】



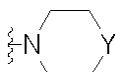
；

【化7】



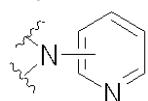
；もしくは

【化8】



[式中、Yは $\text{N}(\text{R}^1)$ 、O、S、もしくは

【化9】

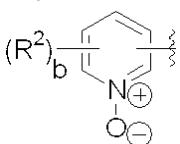


を表す]；

を表す}、から選択される}；

·

【化10】



[GはピリジルもしくはN-オキシド含有基以外であるという条件下である]；

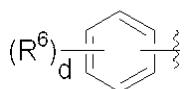
·

20

30

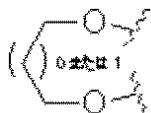
40

【化11】



{式中、
dは0、1、もしくは2であり；
 R^6 は、
 $C_1 \sim _6$ アルキル；
 $C_1 \sim _4$ ハロアルキル；
 $O R^7$ [式中、 R^7 はH、 $C_1 \sim _4$ アルキル、 $C_1 \sim _4$ ハロアルキル、フェニル、ベンジル、もしくは $C_1 \sim _3$ ハロアルキルにより任意に置換されたピリジルを表わす]；
ハロゲン；
 $N O_2$ ；
 $C N$ ；
 $C O_2 R^1$ ；
 $C_1 \sim _4$ アシル；
ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；
ベンジル；
 $N (R_1)_2$ ；

【化12】



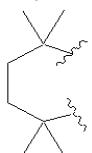
10

20

30

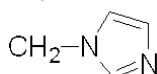
[式中、O原子は隣接する炭素においてフェニル環に結合する]；

【化13】



[式中、末端炭素は隣接する炭素においてフェニル環に結合する]；

【化14】



[ハロゲンにより任意に置換されている]；

【化15】

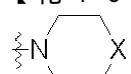


40

；

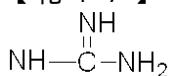
$O C(O)C_6H_5$ ；

【化16】



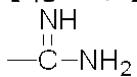
；

【化 1 7】



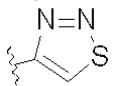
;

【化 1 8】



;

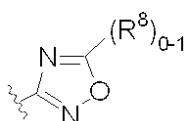
【化 1 9】



10

; および

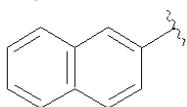
【化 2 0】



[式中、 R^8 は $C_{1 \sim 4}$ アルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす] から選択される} ; 20

.

【化 2 1】



;

- ・ $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル；
- ・ $C_{5 \sim 6}$ シクロアルケニル；
- ・ アダマンチル；
- ・ ノルボルニル；
- ・

30

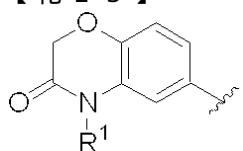
【化 2 2】



;

.

【化 2 3】

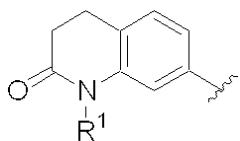


;

.

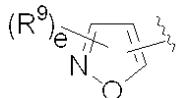
40

【化24】



;
· N (R¹)₂ ;
·

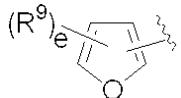
【化25】



[式中、eは0、1、もしくは2であり；R⁹はC₁～₄アルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす]

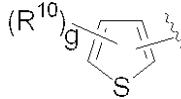
;
·

【化26】



20
;

【化27】

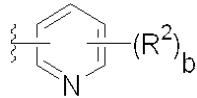


[式中、gは0、1、もしくは2であり；そしてR¹⁰はCN、NO₂、もしくはハロゲンを表す]、
を表し；

2) L²が結合であるときには、Gは

30
·

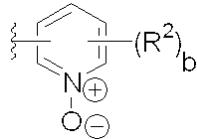
【化28】



もしくは；

·

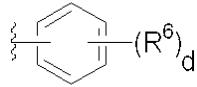
【化29】



[AはピリジルもしくはN-オキシド含有基以外であるという条件下である]；

·

【化30】



；

·

10

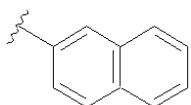
20

30

40

50

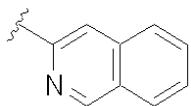
【化3 1】



;

.

【化3 2】

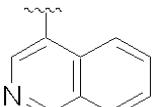


10

;

.

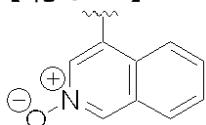
【化3 3】



;

.

【化3 4】

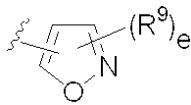


20

[A はピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

.

【化3 5】

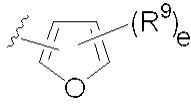


30

;

.

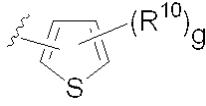
【化3 6】



;

.

【化3 7】

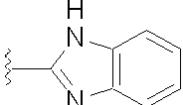


40

;

.

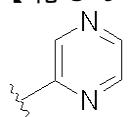
【化3 8】



;

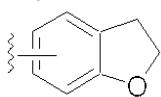
50

【化 3 9】



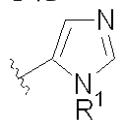
;

【化 4 0】



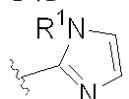
;

【化 4 1】



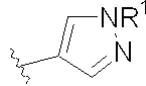
、

【化 4 2】



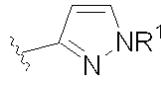
、

【化 4 3】



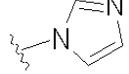
、

【化 4 4】



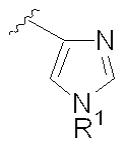
、

【化 4 5】



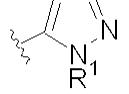
、

【化 4 6】



、

【化 4 7】



10

20

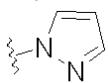
30

40

50

、および

【化48】



、から選択されるジアゾール；または

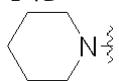
・トリアゾール、

を表し；

3) L¹ がカルボニルであるときには、Aは

・

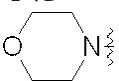
【化49】



；

・

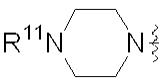
【化50】



；または

・

【化51】



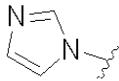
[式中、R^{1~1} はH、C_{1~4} アルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす]、

を表し；

4) L¹ が (CH₂)_a であるときには、Aは

・

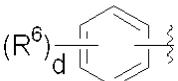
【化52】



；もしくは

・

【化53】

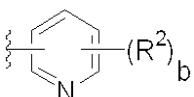


、を表し；

5) L² が (CH₂)_a であるときには、Gは

・

【化54】



；

・

10

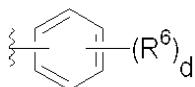
20

30

40

50

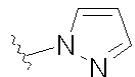
【化55】



;

.

【化56】



10

; もしくは

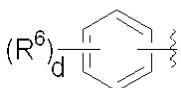
- ・トリアゾール、

を表し；

6) L¹ が CH₂O、OCH₂ もしくは O であるときには、A は

.

【化57】



;

20

- ・C₁ ~ 4 アルキル；

- ・C₃ ~ 8 シクロアルキル； もしくは

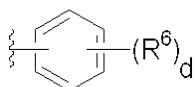
- ・C₆ ~ 7 ピシクロアルキル、

を表し；

7) L² が CH₂O であるときには、G は

.

【化58】

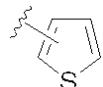


30

; もしくは

.

【化59】

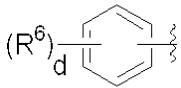


、を表し；

8) L¹ が N(R¹) であるときには、A は

.

【化60】



40

; もしくは

- ・C₅ ~ 6 シクロアルキル、

を表し；

9) L² が N(R¹) もしくは NH(CH₂)_a であるときには、G は

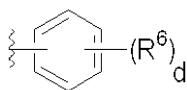
- ・C₁ ~ 6 アルキル；

- ・C₃ ~ 6 シクロアルキル；

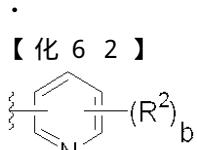
- ・N(R¹)₂；

50

【化6 1】

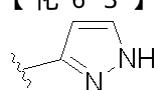


【化6 2】



10

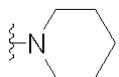
【化6 3】



;

.

【化6 4】

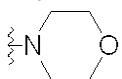


20

;

.

【化6 5】

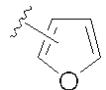


30

;

.

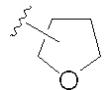
【化6 6】



;

.

【化6 7】

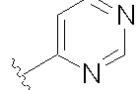


40

; もしくは

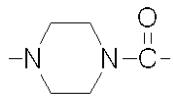
.

【化6 8】



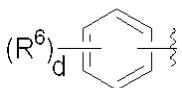
、を表し；
 10 L^{-1} が NHCO(O) 、

【化69】



、もしくは $\text{CH}_2\text{NHCO(O)}$ であるときには、Aは

【化70】

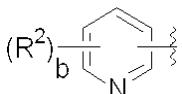


10

;

.

【化71】



;

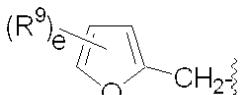
・ $\text{C}_{5\sim 6}$ シクロアルキル；

・ $\text{C}_{7\sim 8}$ ピシクロアルキル；

.

20

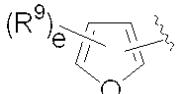
【化72】



;

.

【化73】

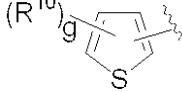


30

; もしくは

.

【化74】



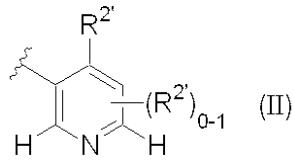
40

、を表し；

11) AおよびGの一つは式(I I)もしくは式(I IA)の3 ピリジル部分であるか、または式(I IB)もしくは式(I IC)の4 イソキノリニル部分であり、

.

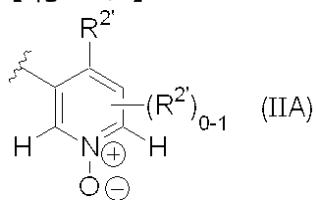
【化75】



;

.

【化76】

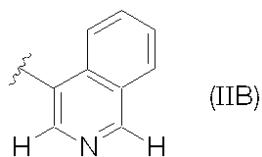


[A および G の他のものはピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

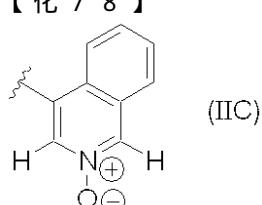
.

10

【化77】



【化78】



[A および G の他のものはピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

そして、それは、化学結合の L¹ もしくは L² をそれぞれ介してチアゾール環に結合し；そして A および G の他のものは上で定義した通りであり；そして

さらに、A および G の他のものが、リンカー L¹ もしくは L² [そこでは、L¹ もしくは L² は化学結合ではない] をそれぞれ介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I I A)の R² ' は R² であるが；A および G のそれぞれが化学結合 L¹ もしくは L² をそれぞれ介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I I A)の R² ' は、

・式(I I)の当該 3 ピリジル部分が A を構成するときには、G はアミドもしくはスルホンアミド基で置換されたフェニル以外であり；そして、式(I I)の当該 3 ピリジル部分が G を構成するときには、A は F で置換されたフェニル以外であるという条件下で、C₂ ~ 6 アルキル；

・C₂ ~ 4 ハロアルキル；

・C₄ ~ 6 アルコキシ；

・C₃ ~ 6 シクロアルキル；

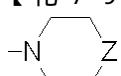
・ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；

.

30

40

【化79】



[式中、Z は C₁H₂ 、 S 、 もしくは N(R¹) を表す]

・N(R³)₂ [式中、R³ ' は H 、 C₃ ~ 4 アルキル、C₄ ~ 6 シクロアルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす] ；

50

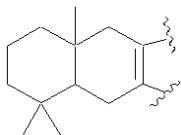
- $(C_2H_a)_a N(R^1)(R^4)$;
- $(C_2H_a)_a R^5$;

からなる群から選択され；

12)これに代えて、 A^L および J は、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、

·

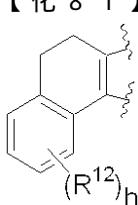
【化80】



10

；

【化81】



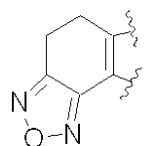
20

[式中、 h は 0、1、もしくは 2 であり；そして

R^{1-2} は C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシを表わす]；

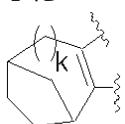
·

【化82】



30

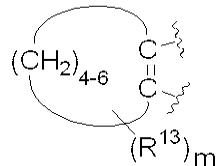
【化83】



[式中、 k は 0 もしくは 1 である]；または

·

【化84】



40

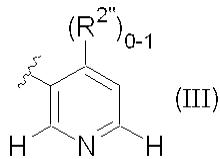
[式中、 m は 0、1、もしくは 2 であり；

R^{1-3} は C_{1-4} アルキルもしくはフェニルを表わす]である]、

からなる群から選択される環部分を形成し得て；

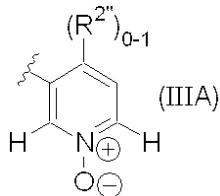
当該環部分は上の部分構造に示される先端を切った原子価により示される位置においてチアゾールと結合して、縮合環チアゾールを形成し；そしてこれらの縮合環チアゾールについて、 L^2 は結合であってそして G は式(I-II)もしくは(I-II-A)の3 ピリジル部分

【化85】



または

【化86】



10

[式中、 $R^{2''}$ は $C_{1\sim 4}$ アルキルである]である、化合物またはこれらの薬学的に許容される塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、

式中、

L^1 は、

化学結合；

カルボニル基；

$(CH_2)_a$ ；

OCH_2 、を表し；

L^2 は、

化学結合；

$(CH_2)_a$ ；もしくは

$N(R^1)$ 、を表し；

J は、

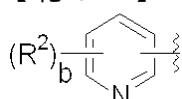
H ；もしくは

$C_{1\sim 4}$ アルキル、を表し；

1) L^1 が化学結合であるときには、 A は

20

【化87】



；[式中、

R^2 は、

$C_{1\sim 6}$ アルキル；

$C_{1\sim 4}$ ハロアルキル；

$C_{3\sim 6}$ シクロアルキル；

ハロゲン；

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；および

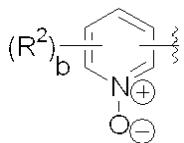
$(CH_2)_a R^5$ 、から選択される]；

30

・

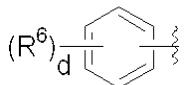
40

【化88】



[G はピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

【化89】



10

{ 式中、

R⁶ は、

C₁ ~ 6 アルキル；

C₁ ~ 4 ハロアルキル；

O R⁷ [式中、R⁷ は C₁ ~ 4 アルキルもしくは C₁ ~ 4 ハロアルキルを表わす] ；

ハロゲン；

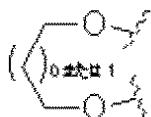
N O₂ ；

C N ；

C O₂ R¹ ；

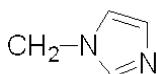
C₁ ~ 4 アシル；

【化90】



；

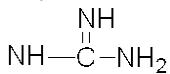
【化91】



30

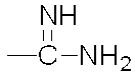
[ハロゲンにより任意に置換されている] ；

【化92】



； および

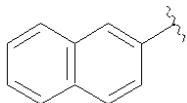
【化93】



、から選択される } ；

40

【化94】



；

- C₃ ~ 8 シクロアルキル；

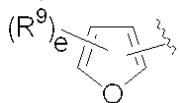
- C₅ ~ 6 シクロアルケニル；

- アダマンチル；

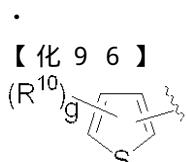
- ノルボルニル；

50

【化95】



【化96】

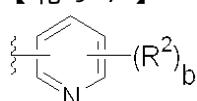


10

、を表し；

2) L² が結合であるときには、G は

【化97】



[式中、

R² は、C₁ ~ 6 アルキル；C₁ ~ 4 ハロアルキル；C₃ ~ 6 シクロアルキル；

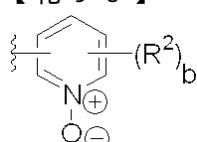
ハロゲン；

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；および

(C H₂)_a R⁵、から選択される]；

20

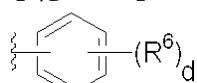
【化98】



30

[A はピリジルもしくはN オキシド 含有基以外であるという条件下である]；

【化99】



40

{式中、

R⁶ は、C₁ ~ 6 アルキル；C₁ ~ 4 ハロアルキル；O R⁷；

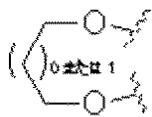
ハロゲン；

N O₂；

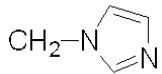
C N；

C O₂ R¹；C₁ ~ 4 アシリル；

【化100】



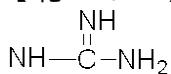
【化101】



10

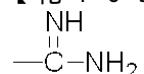
[ハロゲンにより任意に置換されている] ;

【化102】



; および

【化103】

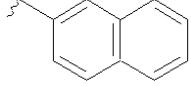


、から選択される} ;

20

.

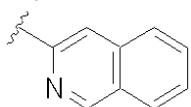
【化104】



;

.

【化105】

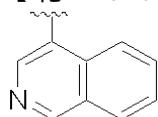


30

;

.

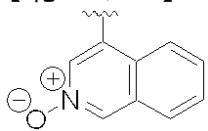
【化106】



;

.

【化107】

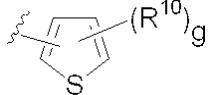


40

[AはピリジルもしくはN-オキシド含有基以外であるという条件下である] ;

.

【化108】

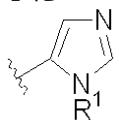


50

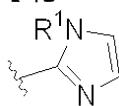
;

.

【化 1 0 9】

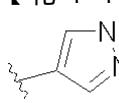


【化 1 1 0】

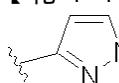


10

【化 1 1 1】

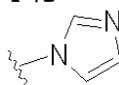


【化 1 1 2】

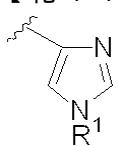


20

【化 1 1 3】

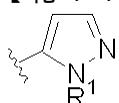


【化 1 1 4】



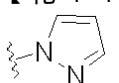
30

【化 1 1 5】



および

【化 1 1 6】



40

、から選択されるジアゾール；または

・トリアゾール、

を表し；

そして

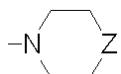
A および G のそれぞれが化学結合 L¹ および L² をそれぞれ介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I I A)の R² は、

・式(I I)の当該 3 ピリジル部分が A を構成するときには、G はアミドもしくはスルホ

50

ンアミド基で置換されたフェニル以外であり；そして、式(I I)の当該3-ピリジル部分がGを構成するときには、AはFで置換されたフェニル以外であるという条件下で、C₂～₆アルキル；
 • C₃～₆シクロアルキル；
 • ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；
 •

【化117】

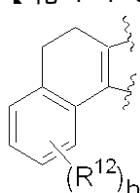


10

；および

- (C H₂)_a R⁵、からなる群から選択され；そして
 12) A L¹ およびJはそれらが結合している炭素原子と一緒に結合して、
 •

【化118】

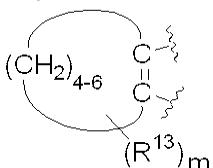


20

；および

•

【化119】



30

、からなる群から選択される環部分を形成し得る、
 化合物。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物であって、
 式中、

L¹は、

化学結合；

(C H₂)_a ；O C H₂ 、を表し；L²は、

化学結合；

(C H₂)_a ；もしくはN(R¹) 、を表し；

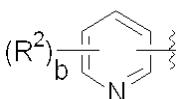
Jは、Hを表し；

1) L¹が化学結合であるときには、Aは

40

•

【化120】



[式中、

50

R^2 は、

$C_1 \sim 6$ アルキル；

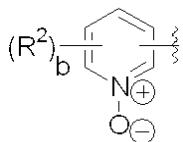
$C_1 \sim 4$ ハロアルキル；

$C_3 \sim 6$ シクロアルキル；および

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、から選択される]；または

・

【化121】

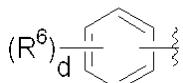


10

[G はピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である]；

・

【化122】



20

{ 式中、

R^6 は、

$C_1 \sim 6$ アルキル；

$C_1 \sim 4$ ハロアルキル；

$O R^7$ [式中、 R^7 は $C_1 \sim 4$ アルキルもしくは $C_1 \sim 4$ ハロアルキルを表す]；

ハロゲン；

NO_2 ；

CN ；

CO_2R^1 ；および

【化123】

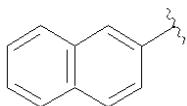


30

、から選択される}；

・

【化124】



；

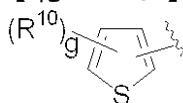
・ $C_3 \sim 8$ シクロアルキル；

・ $C_5 \sim 6$ シクロアルケニル；

・ アダマンチル；または

・

【化125】



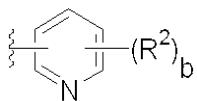
40

、を表し；

2) L^2 が結合であるときには、 G は

・

【化126】



[式中、

R^2 は、

$\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル；

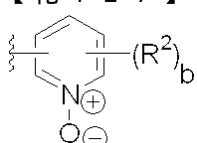
$\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルキル；

$\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル；および

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、から選択される]；または

10

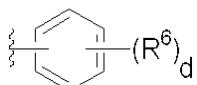
【化127】



[A はピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である]；

・

【化128】



20

; [式中、

R^6 は、

$\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル；

$\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルキル；

O R^7 ；

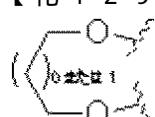
ハロゲン；

NO_2 ；

CN ；

CO_2R^1 ；および

【化129】

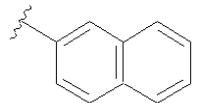


30

、から選択される]；

・

【化130】

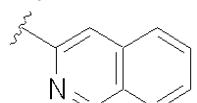


40

；

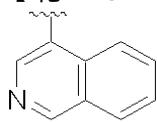
・

【化131】



50

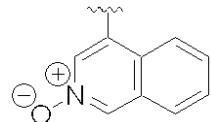
【化 1 3 2】



;

.

【化 1 3 3】

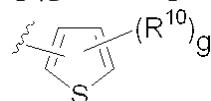


10

[A は ピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ; または

.

【化 1 3 4】



20

、を表し；

そして

A および G のそれぞれが化学結合 L¹ および L² をそれぞれ介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I I A)の R² は、

- ・式(I I)の当該 3 ピリジル部分が A を構成するときには、G はアミドもしくはスルホンアミド基で置換されたフェニル以外であり；そして、式(I I)の当該 3 ピリジル部分が G を構成するときには、A は F で置換されたフェニル以外であるという条件下で、C₂ ~₆ アルキル；
- ・C₃ ~₆ シクロアルキル；
- ・ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、からなる群から選択される、化合物。

【請求項 4】

30

請求項 1 に記載の化合物であって、

式中、

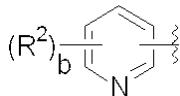
L¹ は、化学結合を表し；L² は、化学結合を表し；

J は、H を表し；

1) A は

.

【化 1 3 5】



40

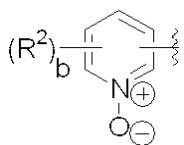
[式中、

R² は、C₁ ~₆ アルキル；C₃ ~₆ シクロアルキル； および

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、から選択される] ; または

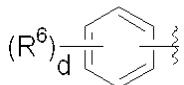
.

【化136】



[G はピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

【化137】



10

{ 式中、

R⁶ は、

C₁ ~₆ アルキル；

C₁ ~₄ ハロアルキル；

O R⁷ [式中、R⁷ は C₁ ~₄ アルキルもしくは C₁ ~₄ ハロアルキルを表す] ；

ハロゲン；

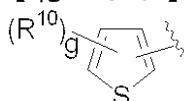
N O₂ ; および

C N、から選択される } ；

または

20

【化138】

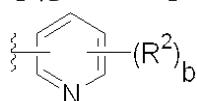


、を表し；

2) G は

.

【化139】



30

[式中、

R² は、

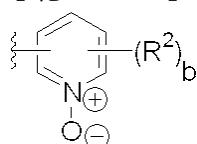
C₁ ~₆ アルキル；

C₃ ~₆ シクロアルキル； および

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、から選択される] ； または

.

【化140】

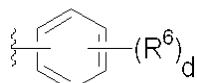


40

[A はピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ；

.

【化141】



50

{ 式中、

R⁶ は、

C₁ ~ ₆ アルキル；

C₁ ~ ₄ ハロアルキル；

O R⁷ [式中、R⁷ は C₁ ~ ₄ アルキルもしくは C₁ ~ ₄ ハロアルキルを表す]；

ハロゲン；

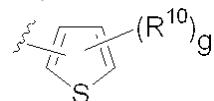
N O₂；

C N、から選択される}；

または

·

【化 1 4 2】



、を表し；

そして

A および G のそれぞれが化学結合 L¹ および L² をそれぞれ介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I I A)の R² は、

· 式(I I)の当該 3 ピリジル部分が A を構成するときには、G はアミドもしくはスルホニアミド基で置換されたフェニル以外であり；そして、式(I I)の当該 3 ピリジル部分が G を構成するときには、A は F で置換されたフェニル以外であるという条件下で、C₂ ~ ₆ アルキル；

ならびに

· C₃ ~ ₆ シクロアルキル、からなる群から選択される、化合物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 6】

当該リアーゼ酵素を請求項 1 に記載の化合物と接触させることを含む、リアーゼ酵素を阻害する方法。

【請求項 7】

17 ヒドロキシラーゼ C₁₇,20 リアーゼを請求項 1 に記載の化合物と接触させることを含む、17 ヒドロキシラーゼ C₁₇,20 リアーゼを阻害する方法。

【請求項 8】

治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を対象に投与することを含む、17 ヒドロキシラーゼ C₁₇,20 リアーゼに関連するがんを有する対象を処置する方法。

【請求項 9】

対象において前立腺がんを処置するように、治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を当該対象に投与することを含む、対象において前立腺がんを処置する方法。

【請求項 10】

対象において乳がんを処置するように、治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を当該対象に投与することを含む、対象において乳がんを処置する方法。

【請求項 11】

当該対象が靈長類、ウマ、イヌもしくはネコである、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

当該対象がヒトである、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

ステロイドの生合成は副腎の細胞中で始まり、そこでは、ステロール生合成の初期生成物であるコレステロールが、一連の P_{450} 仲介ヒドロキシル化工程により、副腎性ステロイドホルモンのアルドステロン、ヒドロコルチゾンおよびコルチコステロンへ変換される。ステロイドホルモンの生合成における最初の工程を表すコレステロールの側鎖切断作用は、 P_{450} 仲介酸化ならびに一対の隣接するメチレン基の二つのカルボニルフラグメントのプレグネノロンおよびイソカプリルアルデヒドへの切断である(Walsh (1979)、「酵素反応機構」; W.H. Freeman and Company, pp. 474-77、を参照)。ステロイド代謝における酵素変換のもう一つの決定的なセットは $C17\alpha$ ヒドロキシラーゼ $C17,20\beta$ リアーゼ($CYP17$ 、 $P_{450}17$)により容易になる。 $CYP17$ は、 $C17,20\beta$ リアーゼ作用および $C17\alpha$ ヒドロキシラーゼ作用の両方を所有する二元機能酵素である。顕著なことには、 $CYP17$ のこれら二つの別の酵素作用は、ステロイド生合成における決定的に異なる中間体の形成をもたらし、そしてそれぞれの作用は、差次的にかつ発生的に調節されているように見える(例えば、I'Allemand et al. (2000) Eur. J. Clin. Invest. 30: 28-33、を参照)。

【0002】

$CYP17$ の $C17,20\beta$ リアーゼ作用は、 $C17\alpha$ ヒドロキシ プレグネノロンおよび $C17\alpha$ ヒドロキシ プロゲステロンのデヒドロエピアルドステロン(DHEA)およびデルタ4 アンドロステンジオン(アンドロステンジオン)への変換に、それぞれ、触媒作用を及ぼす。DHEAならびにアンドロステンジオンのリアーゼ生成物の両方は、アンドロゲンのテストステロンおよびジヒドロテストステロンばかりでなく、エストロゲンの β -ベータ エストラジオールおよびエステロンの合成における重要中間体である。実に、副腎および卵巣のエストロゲンは、閉経後の女性におけるエストロゲンの主要供給源である(例えば、Harris et al. (1988) Br. J. Cancer 58: 493-6、を参照)。対照的に、 $CYP17$ の $C17\alpha$ ヒドロキシラーゼ作用は、共通中間体のプロゲステロンの、コルチゾールの前駆体である $C17\alpha$ ヒドロキシプロゲステロンへの変換に触媒作用を及ぼす。それ故に、 $CYP17$ の第一の作用である $C17\alpha$ ヒドロキシラーゼ作用は、グルココルチコイドの形成を促進する一方で、 $CYP17$ の第二の作用である $C17,20\beta$ リアーゼ作用は、性ホルモン：特にテストステロンを含むアンドロゲンならびにエストロゲン、の形成を促進する。

【0003】

前立腺がんは現在、米国およびヨーロッパの男性において最も頻繁に診断されるがんの型の一つである。前立腺がんは典型的にアンドロゲン依存性であり、したがって、手術のもしくは薬理学的去勢を介するアンドロゲン生産の減少は、この適応症に対する主要な処置選択のままである。しかしながら、部分的よりもむしろ完全なアンドロゲンの離脱は、前立腺がんを処置するのにさらに効果的であり得る(Labrie, F. et al., Prostate, 1983, 4, 579 and Crawford, E.D. et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 419)。 $CYP17$ の薬理学的阻害は、抗アンドロゲンへの有望な別な処置であり、そしてその精巣の、副腎の、および周辺のアンドロゲン生合成におけるLHRHアゴニストは、精巣だけではないアンドロゲン生産を減少させるであろう(Njar V, et al., J. Med. Chem., 1998, 41, 902)。そのような $CYP17$ 阻害剤の一つである、抗真菌剤のケトコナゾール、は以前から前立腺がんの処置に使用されている(Trachtenberg, J., J. Urol., 1984-132, 61 and Williams, G. et al., Br. J. Urol., 1986, 58, 45)。しかしながら、この薬物は、シトクローム $P450$ (CYP)酵素の比較的非選択性の阻害剤であり、弱い $CYP17$ 作用を有し、そして肝障害を含んで、それに関連する数多くの注目すべき副作用を有する(De Coster, R. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1996, 56, 133 and Lake-Bakaar, G. et al., Br. Med. J., 1987, 294, 419)。

【0004】

潜在的な前立腺がんの処置としての $CYP17$ の強力でかつ選択性の阻害剤の重要性は、多数の研究および総説の主題となっている(Njar, V. et al., Curr. Pharm. Design, 1999, 5, 163; Barrie, S.E. et al., Endocr. Relat. Cancer, 1996, 3, 25 and Jarman,

10

20

30

40

50

M. et al., Nat. Prod. Rep., 1998, 495)。5 還元酵素の阻害剤であるフィナステリド(finasteride)は、最小の疾患を示す患者で単に有効であるけれども、良性の前立腺肥大症のための承認された処置である。フィナステリドは、血清のDHTレベルを減少させる一方で、テストステロンレベルを増加して、それ故に前立腺がん処置のためには不十分である(Peters, D. H. et al., Drugs, 1993, 46, 177)。特定の抗 アンドロゲンステロイド、例えば、酢酸シプロテロン(17 αセトキシ 6 クロロ 1 , 2 メチレン 4 , 6 プレグナジエン 3 , 20 ジオン)は、前立腺がんのためのアジュバント処置として試験されている。多くの他のステロイドが、ヒドロキシラーゼ/リアーゼ阻害剤として試験されている。例えば、A環の2, 3位置に縮合したピラゾールもしくはトリアゾール環を有する抗 アンドロゲンステロイドを記述するところのPCT明細書WO 9 10 2 / 0 0 9 9 2 (Schering AG)または17 αシクロプロピルアミノ アンドロスト 5 エン 3 オールもしくは 4 エン 3 オンおよびそれらの誘導体を提案するところの欧州明細書、EP A 2 8 8 0 5 3ならびにEP A 4 1 3 2 7 0 (Merrell Dow)を参照されたい。

【0005】

前立腺がんの処置におけるCYP17阻害剤の使用に加えて、第二の潜在的な適応症は、エストロゲン 依存性乳がんに対してであろう。進行した乳がんを有する閉経後の患者においては、高容量のケトコナゾールによる処置は、テストステロンおよびエステラジオールのレベルの両方の抑制をもたらして、ホルモン療法のための潜在的な標的としてのCYP17を包含する(Harris, A. L. et al., Br. J. Cancer, 1988, 58, 493)。

【0006】

化学療法は通常には、高度に有効ではなくて、老人の患者に特に有害である有害な副作用のために前立腺がんを持つ大抵の患者にとって実用的な選択ではない。しかしながら、大部分の患者は、全てのがん処置について典型的であるように、ホルモン切除療法に対して、結局は再発するけれども、初期には反応する(McGuire, in: Hormones and Cancer, Iacobelli et al. Eds.; Raven Press, New York, 1980, Vol. 15, 337-344)。睾丸摘出術もしくはゴナドトロピン 放出ホルモン(GnRH)アゴニストの投与による現行の処置は、精巣による減少したアンドロゲンの生産をもたらすが、副腎によるアンドロゲン合成を邪魔しない。GnRHアゴニストによる処置の三ヶ月の後に、前立腺中のテストステロンならびにDHPの濃度は、処置前のレベルの、それぞれ、25%および10%で残存した(Forti et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1989, 68, 461)。同様に、再発した去勢患者の約20%は、彼らの前立腺組織中に顕著なレベルのDHTを有した(Geller et al., J. Urol., 1984, 132, 693)。これらの発見は、副腎が前立腺に前駆体アンドロゲンを付与することを示唆する。これは、副腎性アンドロゲンを含む、アンドロゲンの作用を遮断するために、GnRHもしくは睾丸摘出術のいずれかおよび、フルタミドのような、抗アンドロゲンによる併用処置を受けている患者の臨床研究により支持される。そのような患者は、GnRHアゴニストもしくは睾丸摘出術単独により処置された患者に比較して、増加した無進行の生存期間を有する(Crawford et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 419 and Labrie et al., Cancer Suppl., 1993, 71, 1059)。

【0007】

患者はエンドクリン療法に対して初期には反応するけれども、しばしば再発する。エンドクリン療法で処置した患者の再発している腫瘍の30%において、高レベルのアンドロゲン受容体(AR)の増幅が見出されたことが、最近報告された(Visakorpi, et al., Nature Genetics, 1995, 9, 401)。また、フルタミドは突然変異ARと相互作用して前立腺細胞の成長を刺激する傾向がある。これは、ARの増幅は、低アンドロゲン濃度における腫瘍細胞の成長を容易にし得ることを示唆する。かくして、第一線療法としての全体的なアンドロゲンの遮断は、AR増殖をまた防止するところのアンドロゲン濃度の最大の抑制を達成することにより、従来のアンドロゲンのはく奪よりさらに効果的であり得る。異なる薬剤による逐次的処置が初期の療法の恩恵を延長させることができるかどうかは現在は明らかでない。この戦術は乳がんの処置で有効であると見出されている。異なる機構により

10

20

30

40

50

作用する新しい薬剤は一部分の再発患者に第二の反応を生成するかもしれない。第二線のホルモン療法に反応する患者の百分率は比較的低いであろうけれども、かなりの数の患者は、前立腺がんの高発生率のために恩恵を受け得る。さらに、そのどれもアンドロゲンの影響を遮断するのに完全には効果的でないところの現行の療法よりさらに強力な薬剤を開発する潜在性がある。

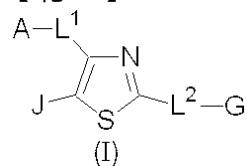
上述の欠陥を克服する C 17,20 リアーゼ阻害剤についての必要が存在する。

(発明の概要)

【 0 0 0 8 】

本発明は、酵素、例えば、17 ヒドロキシラーゼ C 17,20 リアーゼ、のリアーゼ作用を阻害するところの置換 3 ピリジル複素環式化合物を提供する。本発明の化合物は式(Ⅰ) 10

【 化 1 】



を有する。

式(Ⅰ)において、

L^1 は、

20

化学結合；

カルボニル基；

$(\text{C H}_2)_a$ [式中、 a は 1、2、もしくは 3 である]；

$\text{C H}_2 \text{ O}$ ；

O C H_2 ；

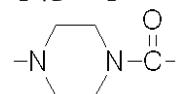
O ；

$\text{N}(\text{R}^1)$ [式中、 R^1 は H もしくは $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキルを表す]；

N H C(O) ；

30

【 化 2 】



；もしくは

$\text{C H}_2 \text{ N H C(O)}$ 、を表す。

L^2 は、

化学結合；

$(\text{C H}_2)_a$ ；

$\text{C H}_2 \text{ O}$ ；

$\text{N}(\text{R}^1)$ ；もしくは

$\text{N H}(\text{C H}_2)_a$ 、を表す。

40

J は、

H；

$\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキル；もしくは

ハロゲン、を表す。

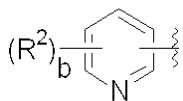
【 0 0 0 9 】

さらに、

1) L^1 が化学結合であるときには、A は

・

【化3】



式中、

bは0、1、もしくは2であり；そして

R²は、

C₁～₆アルキル；

C₁～₄ハロアルキル；

OR¹；

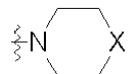
C₃～₆シクロアルキル；

ハロゲン；

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；

NO₂；

【化4】



[式中、XはCH₂、O、S、もしくはN(R¹)を表す]；

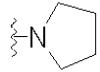
N(R³)₂ [式中、R³はH、C₁～₄アルキル、C₄～₆シクロアルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす]；

(CH₂)_aN(R¹)(R⁴) [式中、R⁴は(CH₂)_aOR¹もしくは(CH₂)_aN(R¹)₂を表す]；および

(CH₂)_aR⁵ {式中、

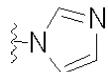
R⁵は

【化5】



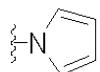
；

【化6】



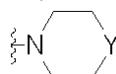
；

【化7】



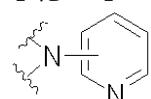
；もしくは

【化8】



[式中、YはN(R¹)、O、S、もしくは

【化9】



を表す]；

10

20

30

40

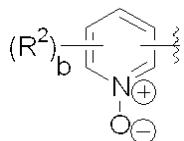
50

を表す}、から選択される。

【0010】

L^1 が結合であるときには、A はまた、

・
【化10】

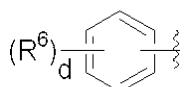


[G はピリジルもしくはN オキシド 含有基以外であるという条件下である]
10
であり得る。

【0011】

L^1 が結合であるときには、A はまた、

・
【化11】



であり得て；式中、

d は 0、1、もしくは 2 であり；そして

R^6 は、

C₁ ~ 6 アルキル；

C₁ ~ 4 ハロアルキル；

O R⁷ [式中、R⁷ は H、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、フェニル、ベンジル、もしくは C₁ ~ 3 ハロアルキルにより任意に置換されたピリジルを表わす]；

ハロゲン；

N O₂；

C N；

C O₂ R¹；

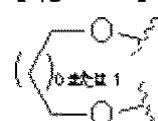
C₁ ~ 4 アシリル；

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；

ベンジル；

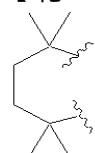
N(R₁)₂；

【化12】



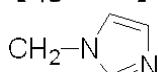
[式中、O 原子は隣接する炭素においてフェニル環に結合する]；

【化13】



[式中、末端炭素は隣接する炭素においてフェニル環に結合する]；

【化14】



10

20

30

40

50

[ハロゲンにより任意に置換されている] ;

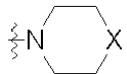
【化15】



;

O C (O) C₆H₅ ;

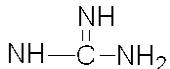
【化16】



10

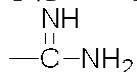
;

【化17】



;

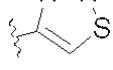
【化18】



20

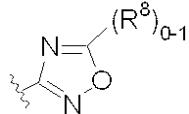
;

【化19】



; および

【化20】



30

[式中、R⁸はC₁～₄アルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす] ;

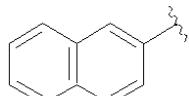
から選択される。

【0012】

L¹が結合であるときには、Aはまた、

.

【化21】



40

;

・C₃～₈シクロアルキル；

・C₅～₆シクロアルケニル；

・アダマンチル；

・ノルボルニル；

.

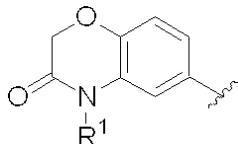
【化22】



;

.

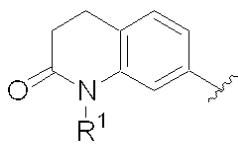
【化23】



;

.

【化24】

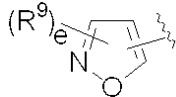


;

· $N(R^1)_2$;

.

【化25】



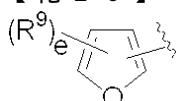
[式中、eは0、1、もしくは2であり；そして]

R⁹はC₁~₄アルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす]

;

.

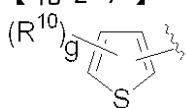
【化26】



;

.

【化27】



[式中、gは0、1、もしくは2であり；そして]

R¹⁰はCN、NO₂、もしくはハロゲンを表す]、
であり得る。

【0013】

さらに、

2)L²が結合であるときには、Gは

.

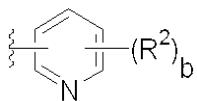
10

20

30

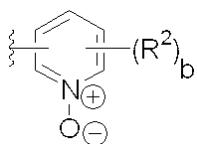
40

【化 2 8】



もしくは；

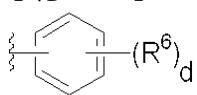
【化 2 9】



10

[A はピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ；

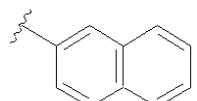
【化 3 0】



；

・

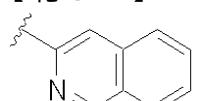
【化 3 1】



；

・

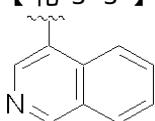
【化 3 2】



；

・

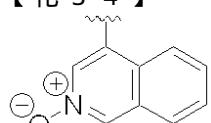
【化 3 3】



；

・

【化 3 4】

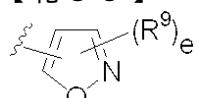


30

[A はピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ；

・

【化 3 5】

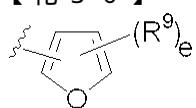


40

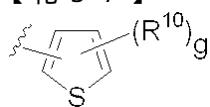
；

50

【化 3 6】

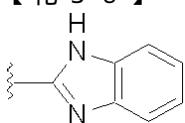


【化 3 7】



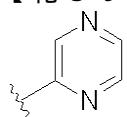
10

【化 3 8】



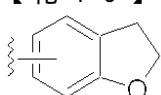
20

【化 3 9】

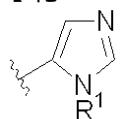


30

【化 4 0】

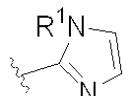


【化 4 1】

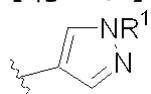


40

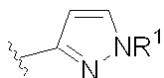
【化 4 2】



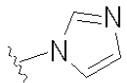
【化 4 3】



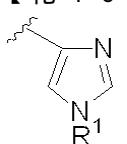
【化44】



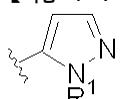
【化45】



【化46】

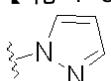


【化47】



、および

【化48】



、から選択されるジアゾール；または

・トリアゾール、

を表す。

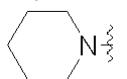
【0014】

さらに、

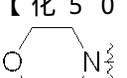
3) L¹ がカルボニルであるときには、A は

・

【化49】



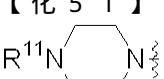
【化50】



; または

・

【化51】



[式中、R¹ は H、C₁ ~ ₄ アルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす]、

10

20

30

40

50

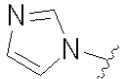
を表す。

【0015】

さらに、

4) L¹ が (C H₂)_a であるときには、A は

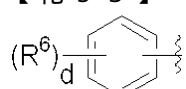
・
【化52】



; もしくは

10

・
【化53】



、を表す。

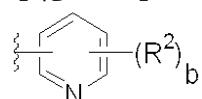
【0016】

さらに、

5) L² が (C H₂)_a であるときには、G は

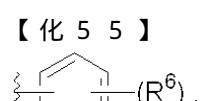
20

・
【化54】



;

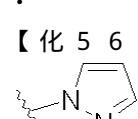
・
【化55】



30

;

・
【化56】



; もしくは

・トリアゾール、

を表す。

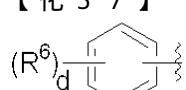
【0017】

さらに、

6) L¹ が C H₂ O、O C H₂ もしくは O であるときには、A は

40

・
【化57】



;

・C₁ ~ 4 アルキル；

・C₃ ~ 8 シクロアルキル；

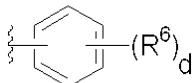
50

・ C₆ ~ 7 ピシクロアルキル、
を表す。

【0018】

さらに、
7) L² が CH₂O であるときには、G は

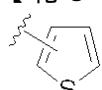
【化58】



10

; もしくは

【化59】



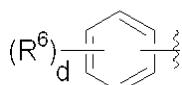
、を表す。

【0019】

さらに、
8) L¹ が N(R¹) であるときには、A は

20

【化60】



; もしくは

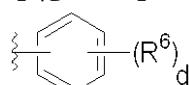
・ C₅ ~ 6 シクロアルキル、
を表す。

【0020】

さらに、
9) L² が N(R¹) もしくは NH(CH₂)_a であるときには、G は
・ C₁ ~ 6 アルキル；
・ C₃ ~ 6 シクロアルキル；
・ N(R¹)₂ ；

30

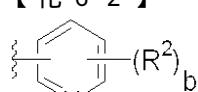
【化61】



;

40

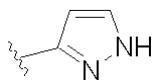
【化62】



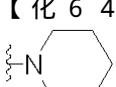
;

.

【化 6 3】

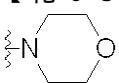


【化 6 4】



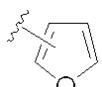
10

【化 6 5】

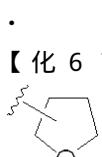


20

【化 6 6】



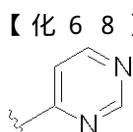
【化 6 7】



30

; もしくは

【化 6 8】



40

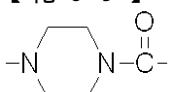
、を表す。

【0 0 2 1】

さらに、

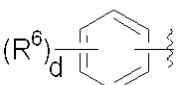
10) L¹ が NH C(O) 、

【化 6 9】

、もしくは CH₂ NH C(O) であるときには、A は

.

【化 7 0】

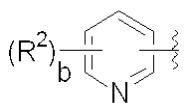


50

;

.

【化7 1】

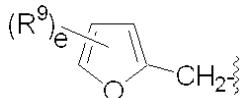


;

・ C₅ ~ 6 シクロアルキル；・ C₇ ~ 8 ピシクロアルキル；

・

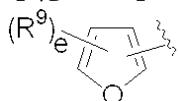
【化7 2】



;

・

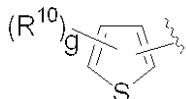
【化7 3】



; もしくは

・

【化7 4】



、を表す。

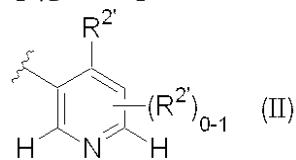
【0 0 2 2】

さらに、

1 1) A および G の一つは、式(II)もしくは式(IIA)の 3 ピリジル部分であるか、または式(IIIB)もしくは式(IIIC)の 4 イソキノリル部分であり、

・

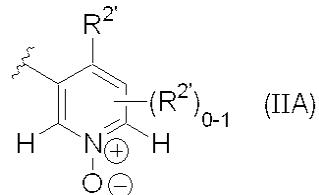
【化7 5】



;

・

【化7 6】



[A および G の他のものはピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

・

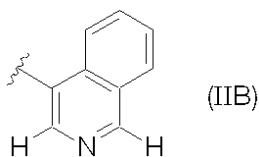
10

20

30

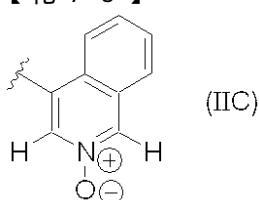
40

【化77】



;

【化78】



10

20

30

[AおよびGの他のものはピリジルもしくはN-オキシド含有基以外であるという条件下である]；

そして、この3ピリジルまたは4イソキノリル部分は、化学結合のL¹もしくはL²を、それぞれ、介してチアゾール環に結合し；そしてAおよびGの他のものは上で定義した通りである。

【0023】

加えて、AおよびGの他のものが、リンカーリンカーリーL¹もしくはL² [そこでは、L¹もしくはL²は化学結合ではない]を、それぞれ、介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I I A)のR²はR²であるが；AおよびGのそれぞれが、化学結合L¹およびL²を、それぞれ、介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I I A)のR²は、

・式(I I)の当該3ピリジル部分がAを構成するときには、Gはアミドもしくはスルホンアミド基で置換されたフェニル以外であり；そして、式(I I)の当該3ピリジル部分がGを構成するときには、AはFで置換されたフェニル以外であるという条件下で、C₂～₆アルキル；

・C₂～₄ハロアルキル；

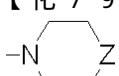
・C₄～₆アルコキシ；

・C₃～₆シクロアルキル；

・ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；

・

【化79】



[式中、ZはCH₂、S、もしくはN(R¹)を表す]

・N(R³)₂ [式中、R³はH、C₃～₄アルキル、C₄～₆シクロアルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす]；

・(CH₂)_aN(R¹)(R⁴)；

・(CH₂)_aR⁵、からなる群から選択される。

【0024】

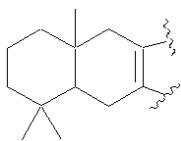
これに代えて、

12) A-L¹およびJは、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、

・

40

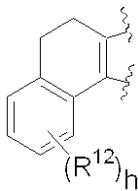
【化80】



;

.

【化81】



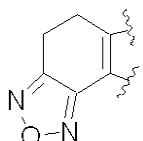
10

[式中、hは0、1、もしくは2であり；そして]

R¹²はC₁～₄アルキルもしくはC₁～₄アルコキシを表わす]；

.

【化82】

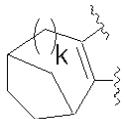


20

;

.

【化83】

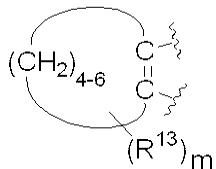


30

[式中、kは0もしくは1である]；または

.

【化84】



40

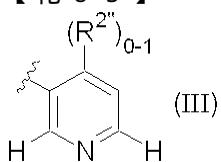
[式中、mは0、1、もしくは2であり；

R¹³はC₁～₄アルキルもしくはフェニルを表わす]]、

からなる群から選択される環部分を形成し得て；

当該環部分は、上の部分構造に示される先端を切った原子価により示される位置においてチアゾールと結合して、縮合環チアゾールを形成し；そして、これらの縮合環チアゾールについて、L²は結合であって、Gは式(I I I)もしくは(I I I A)

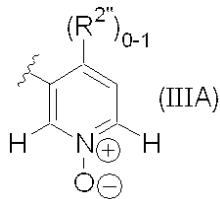
【化85】



50

または

【化86】



[式中、 $R^{2''}$ はC₁～₄アルキルである]、の3ピリジル部分である。

これらの化合物の薬学的に許容される塩はまた、本発明の範囲内にある。

【0025】

本発明はまた、本発明の化合物プラス薬学的に許容される担体を含む、リアーゼ作用を阻害する医薬組成物を提供する。

本発明はまた、リアーゼを本発明の化合物と接触させることを含む、リアーゼを阻害する方法を提供する。特に、本発明は、17ヒドロキシラーゼ C17,20リアーゼを本発明の化合物と接触させることを含む、17ヒドロキシラーゼ C17,20リアーゼを阻害する方法を提供する。

【0026】

本発明はさらに、リアーゼ酵素の阻害から恩恵を受けることができるところの疾患を処置する方法を提供する。例示的な疾患は、リアーゼに関連する疾患、例えば、アンドロゲンもしくはエストロゲンの過剰から生じる疾患、である。例えば、本発明は、がんを処置するように、薬学的に有効な量の本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象においてがんを処置する方法を提供する。

【0027】

処置方法は、対象がウマ、イヌ、ネコもしくは靈長類、特に、ヒトである場合に適用され得る。

がんは、例えば、前立腺がんもしくは乳がんであり得る。したがって、対象において前立腺がんを処置する方法は、対象において前立腺がんを処置するように、治療的に有効な量の本発明の化合物を対象に投与することを含む。同様に、対象において乳がんを処置する方法は、対象において乳がんを処置するように、治療的に有効な量の本発明の化合物を対象に投与することを含む。

(発明の詳細な説明)

【0028】

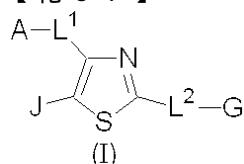
本発明は、置換3ピリジル複素環化合物が酵素17ヒドロキシラーゼ C17,20リアーゼを阻害するという発見に少なくとも部分的に基づく。

最も広い実施態様において、本発明の化合物は、その中で幾つかの置換部分が請求項1および上の発明の概要に説明されたようであるところの式(I)を有する。

【0029】

好みしい実施態様において、本発明の化合物は式(I)

【化87】



を有する。

式(I)において、

L^1 は好みしくは、

化学結合；

カルボニル基；

(CH₂)_a [式中、aは1、2、もしくは3である]；もしくは

10

20

30

40

50

$O C H_2$ 、を表し；
 L^2 は好ましくは、

化学結合；

$(C H_2)_a$ ；

$C H_2 O$ ；もしくは

$N(R^1)$ [式中、 R^1 は H もしくは $C_{1 \sim 4}$ アルキルを表す]、を表し；

J は好ましくは、

H ；もしくは

$C_{1 \sim 4}$ アルキル、を表す。

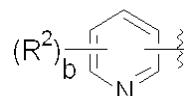
【0030】

さらに、この好ましい実施態様において、

1) L^1 が化学結合であるときには、 A は

・

【化88】



を表し；

式中、

b は 0、1、もしくは 2 であり；そして

R^2 は、

$C_{1 \sim 6}$ アルキル；

$C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル；

$O R^1$ ；

$C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル；

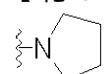
ハロゲン；

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；および

$(C H_2)_a R^5$ {式中、

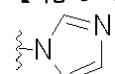
R^5 は

【化89】



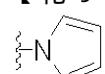
；

【化90】



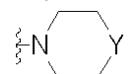
；

【化91】



；もしくは

【化92】



[式中、 Y は $N(R^1)$ 、 O 、 S 、もしくは

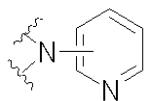
10

20

30

40

【化93】



を表す] ;

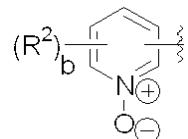
を表す}、から選択される。

【0031】

L^1 が結合であるときには、A はまた、

.

【化94】



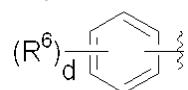
[G はピリジルもしくはN オキシド 含有基以外であるという条件下である]
であり得る。

【0032】

L^1 が結合であるときには、A はまた、

.

【化95】



であり得て；式中、

d は 0、1、もしくは 2 であり；そして

R^6 は、

$C_{1\sim 6}$ アルキル；

$C_{1\sim 4}$ ハロアルキル；

OR^7 [式中、 R^7 は $C_{1\sim 4}$ アルキルもしくは $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルを表わす]；

ハロゲン；

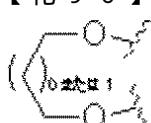
NO_2 ；

CN ；

CO_2R^1 ；

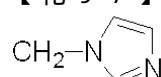
$C_{1\sim 4}$ アシル；

【化96】



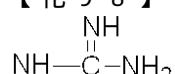
[式中、O 原子は隣接する炭素においてフェニル環に結合する]；

【化97】



[ハロゲンにより任意に置換されている]；

【化98】



；および

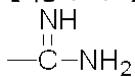
10

20

30

40

【化99】



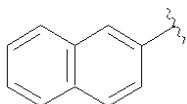
、から選択される。

【0033】

L^1 が結合であるときには、A はまた、

・

【化100】

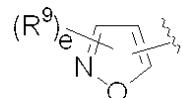


10

；

- ・ $C_3 \sim _8$ シクロアルキル；
- ・ $C_5 \sim _6$ シクロアルケニル；
- ・ アダマンチル；
- ・ ノルボルニル；
- ・

【化101】



20

[式中、e は 0、1、もしくは 2 であり；そして

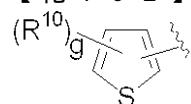
R^9 は $C_1 \sim _4$ アルキル、もしくはハロゲンにより任意に置換されたフェニルを表わす]

；

または

・

【化102】



30

[式中、g は 0、1、もしくは 2 であり；そして

R^{10} は CN 、 NO_2 、もしくはハロゲンを表す]、

であり得る。

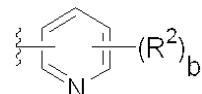
【0034】

さらに、

2) L^2 が結合であるときには、G は好ましくは

・

【化103】



40

{式中、

R^2 は、

$C_1 \sim _6$ アルキル；

$C_1 \sim _4$ ハロアルキル；

OR^1 ；

$C_3 \sim _6$ シクロアルキル；

ハロゲン；

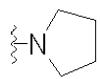
ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；および

$(CH_2)_a R^5$ {式中、

50

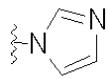
R⁵ は

【化104】



;

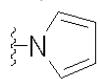
【化105】



10

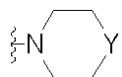
;

【化106】



; または

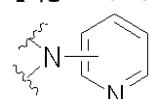
【化107】



20

[式中、YはN(R1)、O、S、もしくは

【化108】



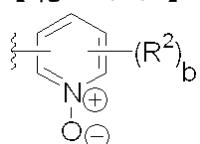
を表す] ;

を表す}、から選択される}、

または；

.

【化109】

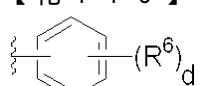


30

[AはピリジルもしくはN-オキシド含有基以外であるという条件下である] ;

.

【化110】



40

{式中、

R⁶は、

C₁~₆アルキル；

C₁~₄ハロアルキル；

O R⁷ [式中、R⁷はC₁~₄アルキルもしくはC₁~₄ハロアルキルを表わす]；

ハロゲン；

N O₂；

C N；

C O₂ R¹；

C₁~₄アシル；

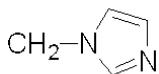
50

【化 1 1 1】



[式中、O原子は隣接する炭素においてフェニル環に結合する] ;

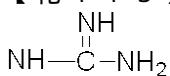
【化 1 1 2】



10

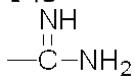
[ハロゲンにより任意に置換されている] ;

【化 1 1 3】



; および

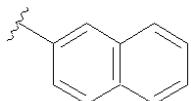
【化 1 1 4】



、から選択される}、

・

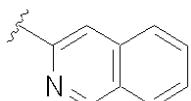
【化 1 1 5】



;

・

【化 1 1 6】

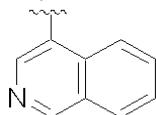


30

;

・

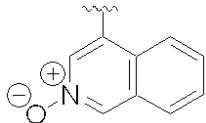
【化 1 1 7】



;

・

【化 1 1 8】

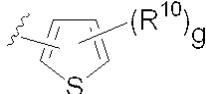


40

[AはピリジルもしくはN-オキシド含有基以外であるという条件下である] ;

・

【化 1 1 9】

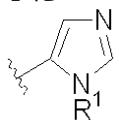


50

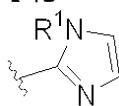
;

.

【化 1 2 0】

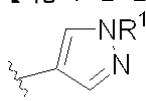


【化 1 2 1】

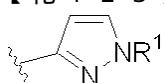


10

【化 1 2 2】

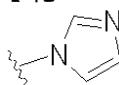


【化 1 2 3】

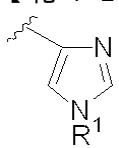


20

【化 1 2 4】

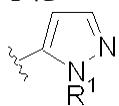


【化 1 2 5】



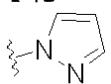
30

【化 1 2 6】



および

【化 1 2 7】



40

、から選択されるジアゾール；または

・トリアゾール、

を表す。

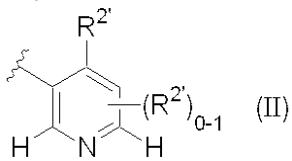
【0 0 3 5】

さらに、

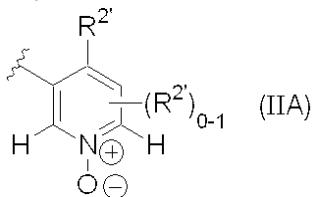
1 1) A および G の一つは、式(I I)もしくは式(I I A)の 3 ピリジル部分であるか、
または式(I I B)もしくは式(I I C)の 4 イソキノリル部分であり、

50

【化 1 2 8】



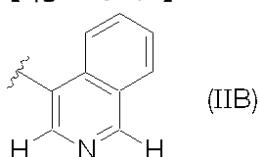
【化 1 2 9】



10

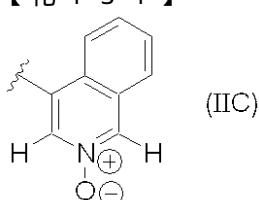
[A および G の他のものはピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

【化 1 3 0】



20

【化 1 3 1】



30

[A および G の他のものはピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

そして、この 3 ピリジルまたは 4 イソキノリル部分は、化学結合の L¹ もしくは L² を、それぞれ、介してチアゾール環に結合し；そして A および G の他のものは上で定義した通りである。

【0 0 3 6】

加えて、A および G の他のものが、リンカーレ L¹ もしくは L² [そこでは、L¹ もしくは L² は化学結合ではない] を、それぞれ、介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I IA)の R² ' は R² であるが； A および G のそれぞれが、化学結合 L¹ や L² を、それぞれ、介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I IA)の R² ' は、

- ・式(I I)の当該 3 ピリジル部分が A を構成するときには、G はアミドもしくはスルホンアミド基で置換されたフェニル以外であり；そして、式(I I)の当該 3 ピリジル部分が G を構成するときには、A は F で置換されたフェニル以外であるという条件下で、C₂ ~ C₆ アルキル；

- ・C₃ ~ C₆ シクロアルキル；

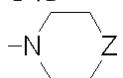
40

50

・ハロゲンにより任意に置換されたフェニル；

・

【化132】



[式中、ZはCH₂、S、もしくはN(R¹)を表す]；および

・(CH₂)_aR⁵、からなる群から選択される。

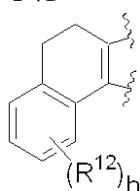
【0037】

これに代えて、

12)A L¹ およびJは、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、

・

【化133】

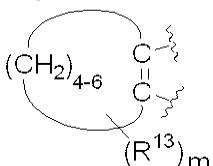


[式中、hは0、1、もしくは2であり；そして

R¹⁻²はC₁₋₄アルキルもしくはC₁₋₄アルコキシを表わす]；および

・

【化134】



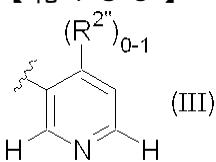
[式中、mは0、1、もしくは2であり；

R¹⁻³はC₁₋₄アルキルもしくはフェニルを表わす]；

からなる群から選択される環部分を形成し得て；

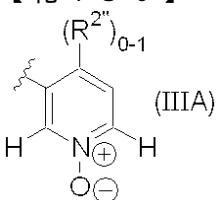
当該環部分は、上の部分構造に示される先端を切った原子価により示される位置においてチアゾールと結合して、縮合環チアゾールを形成し；そして、これらの縮合環チアゾールについて、L²は結合であって、Gは式(I II)もしくは(I III A)

【化135】



または

【化136】



[式中、R²はC₁₋₄アルキルである]、の3 ピリジル部分である。

【0038】

10

20

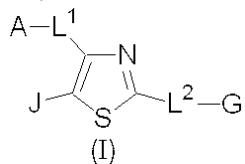
30

40

50

さらに好ましい実施態様において、本発明の化合物は式(I)

【化137】



を有する。

式(I)において、

L^1 はさらに好ましくは、

10

化学結合；

カルボニル基；

$(\text{C H}_2)_a$ [式中、 a は1、2、もしくは3である]；もしくは

O C H_2 、を表し；

L^2 はさらに好ましくは、

化学結合；

$(\text{C H}_2)_a$ ；

$\text{C H}_2 \text{ O}$ ；もしくは

$\text{N}(\text{R}^1)$ [式中、 R^1 はHもしくは $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルを表す]、を表し；そして
Jはさらに好ましくは、Hを表す。

20

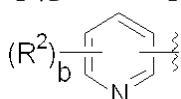
【0039】

さらに、このさらに好ましい実施態様において、

1) L^1 が化学結合であるときには、Aは

・

【化138】



を表し；

式中、

30

b は0、1、もしくは2であり；そして

R^2 は、

$\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル；

$\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルキル；

$\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル；および

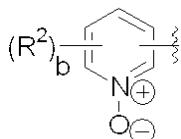
ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、から選択される。

【0040】

L^1 が結合であるときには、Aはまた、

・

【化139】



[GはピリジルもしくはN オキシド 含有基以外であるという条件下である]、
であり得る。

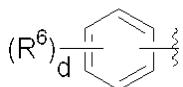
【0041】

L^1 が結合であるときには、Aはまた、

・

40

【化140】



であり得て；式中、

d は 0、1、もしくは 2 であり；そして

R^6 は、

$C_1 \sim _6$ アルキル；

$C_1 \sim _4$ ハロアルキル；

OR^7 [式中、 R^7 は $C_1 \sim _4$ アルキルもしくは $C_1 \sim _4$ ハロアルキルを表わす]；

10

ハロゲン；

NO_2 ；

CN ；

CO_2R^1 ；および

【化141】



[式中、O 原子は隣接する炭素においてフェニル環に結合する]、から選択される。

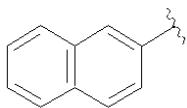
20

【0042】

L^1 が結合であるときには、A はまた、

・

【化142】



；

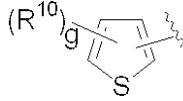
・ $C_3 \sim _8$ シクロアルキル；

・ $C_5 \sim _6$ シクロアルケニル；

・ アダマンチル；または

・

【化143】



[式中、g は 0、1、もしくは 2 であり；そして

R^{10} は CN 、 NO_2 、もしくはハロゲンを表す]、

であり得る。

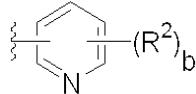
【0043】

さらに、

2) L^2 が結合であるときには、G はさらに好ましくは、

・

【化144】



[式中、

R^2 は、

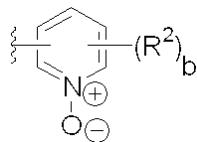
$C_1 \sim _6$ アルキル；

40

50

C₁ ~ C₄ ハロアルキル；
 C₃ ~ C₆ シクロアルキル；および
 ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、から選択される]；
 または；
 ·

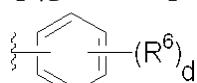
【化145】



10

[AはピリジルもしくはN-オキシド含有基以外であるという条件下である]；
 ·

【化146】



20

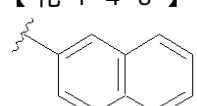
{式中、
 R⁶は、
 C₁ ~ C₆ アルキル；
 C₁ ~ C₄ ハロアルキル；
 OR⁷ [式中、R⁷はC₁ ~ C₄ アルキルもしくはC₁ ~ C₄ ハロアルキルを表わす]；
 ハロゲン；
 NO₂；
 CN；
 CO₂R¹；および
 【化147】



30

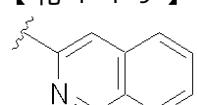
[式中、O原子は隣接する炭素においてフェニル環に結合する]、から選択される}；
 ·

【化148】



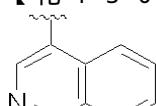
；

【化149】



40

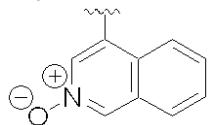
【化150】



；

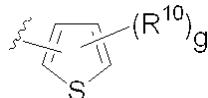
50

【化 1 5 1】



[A はピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ; または

【化 1 5 2】



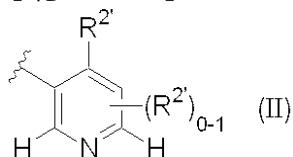
、を表す。

【0 0 4 4】

さらに、

1 1) A および G の一つは、式(II)もしくは式(IIA)の 3 ピリジル部分であるか、または式(IIIB)もしくは式(IIIC)の 4 イソキノリル部分であり、

【化 1 5 3】

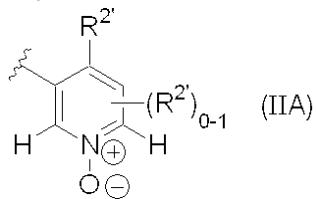


20

;

.

【化 1 5 4】

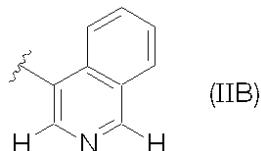


30

[A および G の他のものはピリジルもしくは N オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

.

【化 1 5 5】

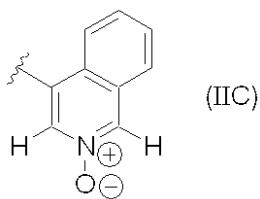


40

;

.

【化156】



[AおよびGの他のものはピリジルもしくはN-オキシド含有基以外であるという条件下である]；

そして、この3-ピリジルまたは4-イソキノリル部分は、化学結合のL¹もしくはL²を、それぞれ、介してチアゾール環に結合し；そしてAおよびGの他のものは上で定義した通りである。 10

【0045】

加えて、AおよびGの他のものが、リンカーレベル¹もしくはL² [そこでは、L¹もしくはL²は化学結合ではない]を、それぞれ、介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I IA)のR²はR²であるが；AおよびGのそれぞれが、化学結合L¹およびL²を、それぞれ、介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I IA)のR²は、

・式(I I)の当該3-ピリジル部分がAを構成するときには、Gはアミドもしくはスルホンアミド基で置換されたフェニル以外であり；そして、式(I I)の当該3-ピリジル部分がGを構成するときには、AはFで置換されたフェニル以外であるという条件下で、C₂~₆アルキル； 20

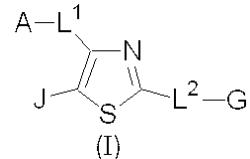
・C₃~₆シクロアルキル；および

・ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、からなる群から選択される。

【0046】

最も好ましい実施態様において、本発明の化合物は式(I)

【化157】



を有する。

式(I)において、

L¹は最も好ましくは、化学結合を表し；

L²は最も好ましくは、化学結合を表し；そして

Jは最も好ましくは、Hを表す。 30

【0047】

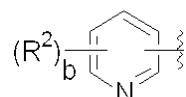
さらに、この最も好ましい実施態様において、

1) L¹が化学結合であるときには、Aは

40

・

【化158】



を表し；式中、

bは0、1、もしくは2であり；そして

R²は、

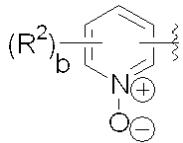
C₁~₆アルキル；；および

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、から選択される。 50

【0048】

L^1 が結合であるときには、A はまた、

【化159】

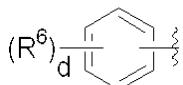


[G はピリジルもしくはN オキシド 含有基以外であるという条件下である]、
であり得る。

【0049】

L^1 が結合であるときには、A はまた、

【化160】



{式中、

d は 0、1、もしくは 2 であり；そして

R^6 は、

$C_{1 \sim 6}$ アルキル；

$C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル；

$O R^7$ [式中、 R^7 は $C_{1 \sim 4}$ アルキルもしくは $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルを表わす]；

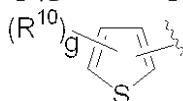
ハロゲン；

NO_2 ；および

CN 、から選択される}；

または

【化161】



[式中、g は 0、1、もしくは 2 であり；そして

R^{10} は CN 、 NO_2 、もしくはハロゲンを表す]、

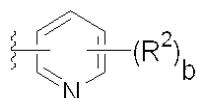
であり得る。

【0050】

さらに、

2) G は最も好ましくは

【化162】



{式中、

R^2 は、

$C_{1 \sim 6}$ アルキル；

$C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル；および

ハロゲンにより任意に置換されたフェニル、から選択される]；

または

10

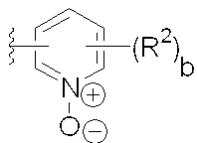
20

30

40

50

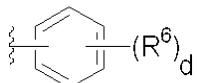
【化163】



[AはピリジルもしくはN オキシド 含有基以外であるという条件下である] ;

.

【化164】



10

{式中、

R⁶は、

C₁ ~ 6 アルキル；

C₁ ~ 4 ハロアルキル；

O R⁷ [式中、R⁷はC₁ ~ 4 アルキルもしくはC₁ ~ 4 ハロアルキルを表わす]；

ハロゲン；

N O₂；

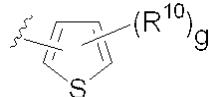
C N、から選択される}；

または

20

.

【化165】



、を表す。

【0051】

さらに、

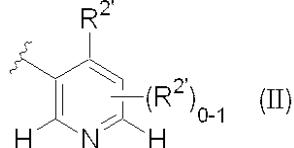
11) AおよびGの一つは、式(IIA)もしくは式(IIA)の3 ピリジル部分であるか、

または式(IIIB)もしくは式(IIIC)の4 イソキノリル部分であり、

30

.

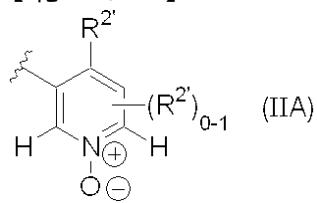
【化166】



；

.

【化167】

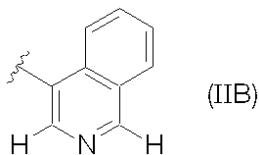


40

[AおよびGの他のものはピリジルもしくはN オキシド 含有基以外であるという条件下である]；

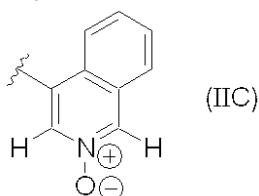
.

【化168】



;

【化169】



[AおよびGの他のものはピリジルもしくはN-オキシド含有基以外であるという条件下である]；

そして、この3ピリジルまたは4イソキノリル部分は、化学結合のL¹もしくはL²を、それぞれ、介してチアゾール環に結合し；そしてAおよびGの他のものは上で定義した通りである。

【0052】

加えて、AおよびGの他のものが、リンカーレ¹もしくはL² [そこでは、L¹もしくはL²は化学結合ではない]を、それぞれ、介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I I A)のR²はR²であるが；AおよびGのそれぞれが、化学結合L¹およびL²を、それぞれ、介してチアゾール環に結合するときには、式(I I)および(I I A)のR²は、

- ・式(I I)の当該3ピリジル部分がAを構成するときには、Gはアミドもしくはスルホンアミド基で置換されたフェニル以外であり；そして、式(I I)の当該3ピリジル部分がGを構成するときには、AはFで置換されたフェニル以外であるという条件下で、C₂～₆アルキル；および

- ・C₃～₆シクロアルキル、からなる群から選択される。

(定義)

【0053】

便宜上、本明細書、実施例および添付した請求項において使用される特定の用語をここに収集する。

用語酵素の“アゴニスト”とは、酵素に結合して、天然起源の酵素の作用を刺激するところの化合物、もしくは天然起源の酵素の作用を模倣する化合物を指す。

用語酵素の“アンタゴニスト”とは、酵素に結合して、天然起源の酵素の作用を阻害するところの化合物を指す。

【0054】

用語化合物の“類似体”とは、特別な化合物に或る構造類似性を有してかつ化合物として本質的に同一のタイプの生物作用を有する化合物を指す。

用語“CYP17基質”は、CYP17もしくはCYP17様P₄₅₀酵素により作用される種々のステロイドホルモンのいずれかを含む。例には、プレグネノロン、プロゲステロンおよびそれらの17ヒドロキシル化型が含まれる。プレグネノロンは、CYP17C17,20リアーゼ反応を介してDHEAに変換されるが、またC17,20リアーゼ作用を介する17ヒドロキシル化を受ける。プロゲステロンは、CYP17C17,20リアーゼ反応を介してデルタ4アンドロスタンジオンに変換されるが、またC17ヒドロキシラーゼ作用を介する17アルファヒドロキシル化を受けて、ヒドロコルチゾン(即ち、コルチゾール)への前駆体である17ヒドロキシプロゲステロンを形成す

10

20

30

40

50

る。

【0055】

用語“CYP17代謝物”とは、C17ヒドロキシラーゼ反応もしくはC17,20リアーゼ反応のような、CYP17仲介反応を介してコレステロール前駆体から合成されるところのステロイドホルモンのいずれかを指す。CYP17代謝物の例には、プレグネノロン(CYP17C17,20リアーゼ作用を介してDHEAに変換される)およびプロゲステロン(CYP17C17,20リアーゼ作用を介してデルタ4アンドロスタンジオンに変換される)のようなCYP17基質前駆体からCYP17C17,20リアーゼ反応を介して合成されるところの、テストステロンのような、アンドロゲンが含まれる。プロゲステロンのような黄体ホルモン物質は、主として黄体中で合成される。アンドロゲンは、他のものの中でも、男性の第二の性特性の発達に責任があって、主として睾丸中で合成される。他の例には、CYP17仲介反応を介してコレステロール前駆体からまた合成されるところのエストロゲンが含まれる。エストロゲンは、他のものの中でも、女性の第二の性特性の発達に責任があり、そしてそれらはまた卵巣周期に関与して、主として卵巣中で合成される。他の群のCYP17代謝物は、CYP17仲介反応を介してプロゲステロンから合成されるところの、ヒドロコルチゾン(即ち、コルチゾール)のような、グルココルチコイドである。グルココルチコイドは、他の機能の中で、糖新生およびグリコーゲンの形成を促進し、そしてまた、脂肪の分解を強化する。グルココルチコイドは主として副腎中で合成される。

10

20

30

40

【0056】

用語“CYP17代謝物”は、CYP17仲介反応により必ずしも合成されないけれども、それにもかかわらず、CYP17仲介作用における変化により容易に影響されると当業者により理解され得るところの他のステロイドホルモンを含むことをさらに意味する。例えば、アルドステロンのようなミネラルコルチコイドは、プロゲステロン中間体を介してコレステロールから誘導される。プロゲステロンは、CYP17仲介反応を介してグルココルチコイドおよび性ステロイドにまた変換されるので、CYP17作用の変化は、アルドステロンへの変換に利用可能なプロゲステロンの量を変え得る。例えば、CYP17作用の阻害は、アルドステロンへの変換に利用可能なプロゲステロンの量を増加し得る。それ故に、CYP17の阻害は、アルドステロンのレベルの増加に至り得る。ミネラルコルチコイドは、他のものの中で、ナトリウムイオン、塩化物イオンおよび重炭酸塩イオンの腎臓による再吸収を増加させるように機能し、それは血液容量および血圧の増加に至る。ミネラルコルチコイドは主として副腎中で合成される。

【0057】

用語“CYP17代謝物関連疾患もしくは障害”とは、一つもしくはそれ以上のCYP17代謝物のレベルの変化により処置し得るところの疾患もしくは障害を指す。例には、CYP17仲介アンドロゲン合成を阻害することにより処置し得る、アンドロゲン依存性前立腺がん、およびCYP17仲介エストロゲン合成を阻害することにより処置し得る、エストロゲン依存性乳がんもしくは卵巣がんのような、ホルモン依存性がんが含まれる。“CYP17代謝物関連疾患もしくは障害”的の例は、クッシング病、高血圧、前立腺肥大およびグルココルチコイド欠損症である。クッシング症候群を持つ患者は、グルココルチコイドフィードバックに比較的鈍感であって、概日サイクルを欠いているコルチゾールの過剰分泌を示す(例えば、Newell-Price & Grossman (2001) Ann. Endocrinol. 62:173-9、を参照)。もう一つのCYP17代謝物関連疾患もしくは障害は高血圧である。ミネラルコルチコイドの過剰は、尿細管におけるナトリウムの保留を容易にすることにより高血圧を引き起こす。

【0058】

用語化合物の“誘導体”とは、元の化合物から、例えば、化学合成により、誘導され得るもう一つの化合物を指す。かくして、化合物の誘導体は、元の化合物と特定の構造的類似性を有する。

“リアーゼの異常な作用もしくはレベルに関連する疾患”とは、その中でリアーゼの異

50

常な作用もしくはタンパク質レベルが特定の細胞に存在し、そしてその中でリアーゼの異常な作用もしくはタンパク質レベルが疾患に少なくとも部分的に責任があるところの疾患を指す。

【0059】

“リアーゼに関連する疾患”とは、本明細書中で開示された化合物のような、リアーゼ阻害剤で処置し得るところの疾患を指す。

“リアーゼ”とは、リアーゼ作用を有する酵素を指す。

【0060】

“リアーゼ作用”とは、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)およびデルタ4アンドロステンジオンを、それぞれ、形成するように17ヒドロキシプレグネノロンならびに17ヒドロキシプロゲステロンにおける結合C17-C20の開裂に触媒作用を及ぼす酵素の作用を指す。リアーゼ作用はまた、関係する化合物における同様な結合の開裂を指す。

【0061】

“リアーゼ阻害剤”は、細胞においてリアーゼの作用の少なくとも部分を阻害するところの化合物である。阻害は、リアーゼの作用の、少なくとも約20%、好ましくは少なくとも約40%、なおさらには少なくとも約50%、70%、80%、90%、95%、そして最も好ましくは少なくとも約98%であり得る。

主題の方法により処置されるべき“患者”または“対象”はヒトもしくは非ヒト動物のいずれかを意味し得る。

疾患を“処置すること”とは、疾患の少なくとも一つの症状を防止すること、治癒することもしくは改善することを指す。

【0062】

以下の定義は、化合物の化学構造に関係する。

本明細書中で使用される際には、用語“ヘテロ原子”とは、窒素、酸素もしくは硫黄の原子を意味する。

用語“アルキル”とは、直鎖アルキル基および枝分かれ鎖アルキル基を含む、飽和脂肪族基のラジカルを指す。

【0063】

用語“シクロアルキル”(脂環式)とは、シクロアルキル化合物のラジカルを指して、例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ等である。

本明細書中で使用される際には、用語“アラルキル”とは、アリール基(例えば、芳香族のもしくは複素環式芳香族の基)で置換されたアルキル基を指す。

【0064】

用語“アルケニル”および“アルキニル”とは、少なくとも一つの二重もしくは三重結合を、それぞれ、含む、不飽和脂肪族基を指す。

炭素数を特に規定しない限り、本明細書中で使用される際には、“低級アルキル”は、そのバックボーン構造において1~6個の炭素、好ましくは1~4個の炭素原子を有するだけのアルキル基を意味する。同様に、“低級アルケニル”および“低級アルキニル”は、同様な鎖長を有する。好ましいアルキル基は低級アルキルである。

【0065】

本明細書中で使用される際には、用語“アリール”は、環(複数を含む)にある6~14個の炭素原子の芳香族基、例えば、フェニルおよびナフチル、を意味する。示されるように、用語“アリール”には、少なくとも一つの環が芳香族である、二つの隣接する環(環は“縮合環”である)に二つもしくはそれ以上の炭素が共通であるところの二つもしくはそれ以上の環を有する多環式環システムが含まれる。

【0066】

本明細書中で使用される際には、用語“ヘテロアリール”は、少なくとも一つの環中に少なくとも一つヘテロ原子を含有するところの芳香族基を意味する。典型的な例には1~4個のヘテロ原子を含み得るところの5、6および7員の単環芳香族基が含まれる

10

20

30

40

50

。例には、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジン等が含まれる。これらのアリール基はまた、“アリール複素環”もしくは“複素環式芳香族”と呼ばれ得る。

用語オールト、メタおよびパラは、1,2、1,3 および 1,4 二置換ベンゼンに、それぞれ、適用する。例えば、名称の 1,2-ジメチルベンゼンおよびオルト-ジメチルベンゼンは同義である。

【0067】

本明細書中で使用される際には、用語“アルコキシリ”もしくは“アルコキシ”とは、その中でアルキル基は酸素原子に結合して、それは次に分子の残りに結合されるところの部分を指す。例は、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブтокシ等である。
10

本明細書中で使用される際には、用語“ニトロ”とは、NO₂を意味し；用語“ハロゲン”とは、F、Cl、BrもしくはIを示し；用語“スルフヒドリル”とは、SHを意味し；用語“ヒドロキシリ”とは、OHを意味し；そして用語“スルホニル”とは、SO₂を意味する。

【0068】

トリフリル、トシリル、メシリルおよびノナフリルの用語は、技術的に認識され、各々、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニルおよびノナフルオロブタンスルホニル基を意味する。トリフレート、トシレート、メシレートおよびノナフレートは、技術的に認識され、各々、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステルおよびノナフルオロブタンスルホン酸エステル官能基および該基を含有する分子を意味する。
20

【0069】

略語Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Msは、各々、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびメタンスルホニルを表す。当業者である有機化学者により利用される略語のより包括的なリストは、Journal of Organic Chemistry の各巻の第1号（即ち、J. Org. Chem. 2002, 67(1), 24A）に載っている。該リストに含まれる略語および当業者である有機化学者により利用される全ての略語を、出典明示により本明細書の一部とする。
30

本明細書中で使用される際には、それぞれの表現、例えば、アルキル、m、n等の定義は、それが任意の構造で二回以上現れるときには、同一の構造のどこにおいてもその定義と独立していることを意図する。

【0070】

“置換”もしくは“で置換された”は、そのような置換は置換される原子および置換基の許容原子価に適合するという、ならびに置換は安定な、例えば、転位、環化、脱離等によるような変換を自然に受けない、化合物をもたらすという暗黙条件を含むことが理解されるであろう。

【0071】

本明細書中で使用される際には、用語“置換された”は、有機化合物の全ての許容し得る置換基を含むことを意図する。広い態様において、許容し得る置換基には、有機化合物の非環式のおよび環式の、枝分かれしたおよび枝分かれしていない、炭素環式のおよび複素環式の、芳香族のおよび非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基には、例えば、本明細書中の上で説明されたものが含まれる。許容し得る置換基は、適切な有機化合物について一つもしくはそれ以上でそして同一でもしくは異なってあり得る。本発明の目的のためにには、窒素のようなヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満足する、水素置換基および/もしくは本明細書中で説明された有機化合物の任意の許容し得る置換基を有し得る。
40

【0072】

本明細書中で使用される際には、語句“保護基”は、潜在的に反応性の官能基を望ましくない化学変換から保護するところの一時的な置換基を意味する。そのような保護基の例
50

には、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテルならびにアルデヒドおよびケトンの、それぞれ、アセタールおよびケタールが含まれる。保護基化学の領域はレビューされている(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.、「有機合成における保護基、第3版」、; Wiley: New York, 1999)。

(略語および頭字語)

【0073】

以下の略語が本開示を通して使用されるときには、それらは以下の意味を有する:

A	オングストローム	
A c O H	酢酸	
a m u	原子質量単位	10
A n a l . C a l c d	分析: 計算値	
A r	アルゴン	
B S A	ウシ血清アルブミン	
n B u L i	ブチルリチウム	
C D C l ₃	クロロホルム d	
C D ₃ O D	メタノール d ₄	
C H C l ₃	クロロホルム	
C H ₂ C l ₂	塩化メチレン	
C H ₃ C N	アセトニトリル	
C I	化学イオン化(質量分析法における)	20
C u I	ヨウ化銅	
C s ₂ C O ₃	炭酸セシウム	
C P M	カウント/分	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D M S O d ₆	ジメチルスルホキシド d ₆	
E D C I		
E I	電子衝撃(質量スペクトル法における)	
E P A	環境保護庁(EPAバイアルにおけるように)	
E S	電気スプレーイオン化(質量分析法における)	30
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t O A c	酢酸エチル	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O H	エタノール	
E T P B	臭化エチルトリフェニルホスホニウム	
g	グラム	
G C E I	ガスクロマトグラフィー 電子衝撃質量分析法	
G C M S	ガスクロマトグラフィー/質量分析法	
h	時間(複数を含む)	
H ₂	水素ガス	40
H B r	臭化水素	
H C l	塩酸	
¹ H N M R	プロトン核磁気共鳴	
H E P E S	4(2ヒドロキシエチル)ピペラジン 1 エタンスルホン酸	
H O A c	酢酸	
H O A t	n ヒドロキシアザトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトマトグラフィー	
H ₂ S	硫化水素	
H z	ヘルツ	
K H M D S	ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム	50

K O H	水酸化カリウム	
L	リットル(複数を含む)	
L C M S	液体クロマトグラフィー/質量分析法	
L D A	イソプロピルアミドリチウム	
M	モル	
M C P B A	m クロロ過安息香酸	10
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
μ g	マイクログラム	
m g	ミリグラム	
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	
μ L	マイクロリットル	
μ m	マイクロメートル	
μ M	マイクロモル	
m m	ミリメートル	
m m o l	ミリモル	
m L	ミリリットル	
m m	ミリメートル	
m o l	モル	20
m p	融点	
M S	質量分析法	
m / z	質量対電荷比	
M T B E	メチルtert-ブチルエーテル	
N	規定	
N a H C	重炭酸ナトリウム	
N a H M D	ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム	
N a O H	水酸化ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	30
N C S	n クロロスクシンイミド	
N H ₄ C l	塩化アンモニウム	
N H ₄ O H	水酸化アンモニウム	
N M R	核磁気共鳴	
n M	ナノモル	
P C C	クロロクロム酸ピリジニウム	
P d / C	パラジウム炭素	
P O C l ₃	オキシ塩化リン	
P ₂ O ₅	五酸化リン	
p s i	ポンド/平方インチ	
R f	TLC保持係数	40
r t	室温	
S P A	シンチレーション近接アッセイ	
T H F	テトラヒドロフラン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T M S	テトラメチルシラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
t _R	HPLC保持時間	
【0074】		
本発明の化合物		
本発明は、17	ヒドロキシラーゼ C17,20リアーゼを阻害する化合物を指向	50

する。

本発明の例示的な化合物を下の表1に示す。表1の例示的な化合物は、既知の化合物から(もしくは、次には、既知の化合物から生産可能である出発原料から)、実施例に説明される一般的な作成方法を通して、生産可能である。化合物は、実施例に説明されるように、それらの合成に用いられる方法にしたがって表中にグループ分けされている。

【0075】

【表1】

表1. 本発明の例示的化合物

例#	化合物名	
1	安息香酸2-(2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル)フェニル	10
2	6-(2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]モルホリン-3-オン	
3	安息香酸3-(2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル)フェニル	
4	5-メチル-4-フェニル-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
5	4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
6	2-(4-メチル(3-ピリジル))-4-フェニル-1,3-チアゾール	20
7	4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	
8	4-メトキシ-1-[2-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール4-イル)]ベンゼン	
9	4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
10	4-[(4-メチルフェニル)メチル]-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
11	4-[(3-メチルフェニル)メチル]-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	30
12	4-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
13	4-[(3-ニトロフェニル)メチル]-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
14	4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
15	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
16	4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	40
17	4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
18	4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	

【0076】

【表2】

例#	化合物名
1 9	4 - アダマンタニル - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
2 0	4 - (tert - ブチル) - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
2 1	4 - シクロブチル - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
2 2	4 - シクロペンチル - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
2 3	(5 - メチル - 2 - (3 - ピリジル)(1, 3 - チアゾール - 4 - イル))フェニルアミン
2 4	3 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)]ベンゼン
2 5	4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
2 6	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
2 7	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
2 8	4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
2 9	4 - (5 - クロロ(2 - チエニル)) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
3 0	3 - メチル - 3 - (2 - (3 - ピリジル)(1, 3 - チアゾール - 4 - イル))酪酸エチル
3 1	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - チアゾール
3 2	4 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
3 3	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 1, 3 - チアゾール
3 4	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩
3 5	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール
3 6	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
3 7	4 - メトキシ - 1 - {2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)}ベンゼン
3 8	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
3 9	1 - [2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 4 - メトキシベンゼン
4 0	4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール

【0077】

【表3】

例#	化合物名	
4 1	ジエチル(2-(3-ピリジル)(1,3-チアゾール-4-イル))アミン	
4 2	4-シクロヘキシル-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	
4 3	4-アダマンタニル-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	
4 4	4-(tert-ブチル)-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	
4 5	3-[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-4-オール	10
4 6	4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩	
4 7	4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フェニル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	
4 8	4-フェニル-2-(4-フェニル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	
4 9	4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール、臭化物	
5 0	2-(4-メチル(3-ピリジル))-4-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
5 1	4-メトキシ-1-[2-(4-フェニル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-4-イル)]ベンゼン	
5 2	4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-フェニル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	
5 3	4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-[4-(メチルエチル)(3-ピリジル)]-1,3-チアゾール	
5 4	シクロヘキシルメチル[2-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-4-イル)]アミン	20
5 5	4-シクロペント-1-エニル-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール	
5 6	4-シクロペント-1-エニル-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	
5 7	4-シクロヘキシル-2-[4-(メチルエチル)(3-ピリジル)]-1,3-チアゾール	
5 8	4-アダマンタニル-2-[4-(メチルエチル)(3-ピリジル)]-1,3-チアゾール	
5 9	4-(tert-ブチル)-2-[4-(メチルエチル)(3-ピリジル)]-1,3-チアゾール	30
6 0	4-シクロヘプチル-2-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	40

【0078】

【表4】

例#	化合物名
6 1	2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
6 2	4 - (3 - ピリジル) - 2 - (2 - チエニル) - 1, 3 - チアゾール
6 3	1, 3 - ジメトキシ - 2 - {2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)} ベンゼン
6 4	4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
6 5	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール
6 6	4 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩
6 7	4, 5 - ジメチル - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
6 8	4 - エチル - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
6 9	4 - エトキシ - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
7 0	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (メチルエトキシ) - 1, 3 - チアゾール
7 1	(3, 5 - ジクロロフェニル) [2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] アミン
7 2	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
7 3	4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
7 4	4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
7 5	2 - メトキシ - 1 - {2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)} ベンゼン
7 6	1, 4 - ジメトキシ - 2 - {2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)} ベンゼン
7 7	4 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
7 8	4 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
7 9	4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
8 0	4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール

【0079】

10

20

30

40

50

【表5】

例#	化合物名	
8 1	4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール	
8 2	4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール	
8 3	4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール	
8 4	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - チアゾール	10
8 5	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール	
8 6	2, 4 - ジ(3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール	
8 7	6 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 1, 3, 4 - トリヒドロキノリン - 2 - オン	
8 8	2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチル	
8 9	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール	20
9 0	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
9 1	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
9 2	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
9 3	4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
9 4	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール	30
9 5	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
9 6	4 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
9 7	4 - (4 a, 9 b - ジヒドロベンゾ[b]ベンゾ[1, 2 - d]フラン - 8 - イル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
9 8	4 - シクロヘプチル - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール	
9 9	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール	40
1 0 0	4 - {2 - [4 - (メチルエチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} ベンゼンカルボニトリル	

【0080】

【表6】

例#	化合物名
101	3 - { 2 - [4 - (メチルエチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } ベンゼンカルボニトリル
102	トリフルオロ(4 - { 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) } フェノキシ)メタン
103	ジフルオロ(4 - { 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) } フェノキシ)メタン
104	4 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
105	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - ピロリジニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール
106	安息香酸 3 - { 2 - [4 - (メチルエチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } フェニル
107	4 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
108	4 - シクロペンチルオキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
109	4 - (メチルエトキシ) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
110	(3, 5 - ジクロロフェニル) { 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) } アミン
111	4 - (3 - クロロ(2 - チエニル)) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
112	4 - (3 - ブロモ(2 - チエニル)) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
113	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
114	2 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] ベンゼン、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
115	2, 4 - ジメトキシ - 1 - [2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] ベンゼン、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
116	4 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル
117	4 - シクロヘキシルオキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
118	4 - シクロペント - 1 - エニル - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
119	4 - シクロペンチル - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
120	4 - シクロペンチル - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール

【0081】

10

20

30

40

50

【表7】

121	4 - シクロペンチルオキシ - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
122	4 - シクロヘキシリオキシ - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
123	4 - アダマンタニル - 2 - (5 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	10
124	2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
125	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
126	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
127	2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
128	1 - [2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 4 - メトキシベンゼン	20
129	2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール	
130	4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
131	4 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
132	3 - [2 - (4 - シクロペンチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル	
133	2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	30
134	2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
135	2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
136	4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
137	4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
138	3 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル	40
139	4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
140	4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	

【0082】

(71)

JP 2005-532983 A 2005.11.4

【表8】

例#	化合物名
141	4 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
142	4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
143	4 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
144	ジフルオロ {4 - [2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フエノキシ} メタン 10
145	トリフルオロ {4 - [2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フエノキシ} メタン
146	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (2 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
147	2 - (3 - ピリジル) - 4 - (4 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
148	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 20
149	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
150	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
151	4 - シクロヘキシル - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
152	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール
153	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
154	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
155	4 - [2 - (4 - エチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル
156	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール
157	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール
158	1 - [2 - (4 - エチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 4 - メトキシベンゼン 40
159	{4 - [2 - (4 - エチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フエノキシ} ジフルオロメタン
160	{4 - [2 - (4 - エチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フエノキシ} トリフルオロメタン

【0083】

【表9】

例#	化合物名	
161	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
162	4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
163	4 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
164	3 - [2 - (4 - エチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル	10
165	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
166	4 - シクロブトキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール	
167	4 - シクロブトキシ - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
168	4 - シクロヘプチルオキシ - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
169	4 - シクロヘプチルオキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール	
170	4 - ((2S)ビシクロ[2.2-1]ヘプト - 2 - イルオキシ) - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール	20
171	4 - ((2S)ビシクロ[2.2-1]ヘプト - 2 - イルオキシ) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
172	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (フェニルメトキシ) - 1, 3 - チアゾール	
173	4 - (フェニルメトキシ) - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール	
174	4 - (ビシクロ[2.2-1]ヘプト - 2 - イルメトキシ) - 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール	
175	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	30
176	4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
177	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
178	1 - [2 - (4 - エチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 2 - メトキシベンゼン	
179	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - チアゾール	
180	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール	40

【0084】

【表10】

例#	化合物名
181	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール
182	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール
183	4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
184	1 - [2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 4 - メトキシベンゼン
185	3 - [4 - (4 - クロロフェニル)(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] - 4 - メトキシピリジン
186	2 - (4 - クロロ(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩
187	4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
188	2 - [2 - (4 - エチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 1, 4 - ジメトキシベンゼン
189	4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
190	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール
191	{4 - [2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フェノキシ} ジフルオロメタン
192	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール
193	{4 - [2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フェノキシ} トリフルオロメタン
194	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール
195	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール
196	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール
197	1 - [2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 4 - メトキシベンゼン
198	4 - [2 - (4 - シクロプロピル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル
199	4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
200	4 - シクロヘキシル - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール

【0085】

10

20

30

40

50

【表11】

例#	化合物名
201	4 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
202	4 - シクロヘキシル - 5 - ヨード - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
203	4 - シクロヘキシル - 2 - [4 - (2 - メチルプロピル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
204	4 - (ビシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イルメトキシ) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
205	4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ヨード - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
206	4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - ヨード - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
207	4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
208	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [4 - (2 - メチルプロピル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
209	2 - (4 - ブチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - プロピル - 1, 3 - チアゾール
210	4 - アダマンタニル - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
211	4 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
212	3 - [2 - (4 - シクロプロピル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル
213	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
214	4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
215	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - チアゾール
216	1 - [2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 2 - メトキシベンゼン
217	4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
218	2 - [2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 1, 4 - ジメトキシベンゼン
219	4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
220	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール

【0086】

【表12】

例#	化合物名
221	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
222	4 - (5 - クロロ(2 - チエニル)) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩
223	4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
224	4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
225	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール
226	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
227	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール
228	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
229	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
230	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
231	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
232	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
233	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
234	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
235	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
236	4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、臭化物
237	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
238	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール
239	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
240	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール

(77)

JP 2005-532983 A 2005.11.4

【表13】

例#	化合物名
241	4 - (2H, 3H - ベンゾ [3, 4 - e] 1, 4 - ジオキサン - 6 - イル) - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
242	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 4 - [4 - (2 - メチルプロピル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール
243	4 - アダマンタニル - 2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
244	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ピペリジル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
245	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
246	2 - (4 - ブチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
247	4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
248	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 5 - プロピル - 1, 3 - チアゾール
249	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
250	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミン、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
251	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ピペラジニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
252	{3 - [4 - (4 - クロロフェニル)(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] (4 - ピリジル)} シクロブチルアミン
253	{3 - [4 - (4 - クロロフェニル)(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] (4 - ピリジル)} プロピルアミン
254	{3 - [4 - (4 - クロロフェニル)(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] (4 - ピリジル)} (メチルプロピル)アミン
255	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - モルホリン - 4 - イル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
256	{3 - [4 - (4 - クロロフェニル)(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] (4 - ピリジル)} (4 - フルオロフェニル)アミン
257	4 - {3 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 4 - ピリジル} - 1, 4 - チアザパーヒドロイン
258	{3 - [4 - (4 - クロロフェニル)(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] (4 - ピリジル)} フェニルアミン
259	2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール
260	4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール

【0088】

10

20

30

40

50

【表14】

例#	化合物名
261	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール
262	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール
263	2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
264	4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
265	2 - [2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 1, 4 - ジメトキシベンゼン
266	4 - (2H, 3H, 4H - ベンゾ [b] 1, 4 - ジオキセパン - 7 - イル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
267	4 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、C
268	4 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、C
269	4 - (2H, 3H, 4H - ベンゾ [b] 1, 4 - ジオキセピン - 7 - イル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
270	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール
271	1 - [2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 2 - メトキシベンゼン
272	{4 - [2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フェノキシ} ジフルオロメタン
273	{4 - [2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フェノキシ} トリフルオロメタン
274	2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
275	4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
276	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - チアゾール
277	4 - メトキシ - 1 - {5 - メチル - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)} ベンゼン
278	1 - [2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 5 - メチル(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 4 - メトキシベンゼン
279	4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
280	4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (4 - シクロペンチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール

【0089】

10

20

30

40

50

【表15】

例#	化合物名	
281	2 - (4 - シクロヘキシル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - チアゾール	
282	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - {4 - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] (3 - ピリジル)} - 1, 3 - チアゾール	
283	[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - N - (4 - メチルフェニル)カルボキサミド	10
284	N - シクロヘキシル[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)]カルボキサミド	
285	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル) モルホリン - 4 - イル ケトン	
286	[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - N - ベンザミド	
287	N - (4 - メトキシフェニル)[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)]カルボキサミド	
288	[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - N - (4 - ピリジル)カルボキサミド	20
289	N - ビシクロ[2. 2 - 1]ヘプト - 2 - イル[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)]カルボキサミド	
290	N - (3, 4 - ジフルオロフェニル)[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)]カルボキサミド、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	
291	N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)]カルボキサミド、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	30
292	4 - (4 - {[2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル]カルボニル}ピペラジニル)ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	
293	4 - (4 - クロロフェニル)ピペラジニル 2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)ケトン、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	
294	N - (3 - シアノフェニル)[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)]カルボキサミド、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	
295	N - (2 - フリルメチル)[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)]カルボキサミド、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	40

【0090】

【表16】

例#	化合物名	
296	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピペリジルケトン	
297	N - (4 - フルオロフェニル) [2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] カルボキサミド	
298	[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - N - (3 - ピリジル) カルボキサミド	10
299	N - (4 - クロロフェニル) [2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] カルボキサミド	
300	4 - [2 - (4 - フェニル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル	
301	ジフルオロ {4 - [2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フエノキシ} メタン	
302	4 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
303	4 - (4 - メチルフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	20
304	2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ピロリジニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
305	4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
306	4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
307	3 - [2 - (4 - フェニル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル	
308	4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	30
309	4 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
310	4 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
311	4 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
312	4 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
313	2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール	40
314	4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
315	2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール	

【0091】

【表17】

例#	化合物名
316	4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
317	2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 4 - (2 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
318	2 - (4 - フェニル(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
319	4 - {2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} ベンゼンカルボニトリル
320	4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
321	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
322	2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
323	ジフルオロ(4 - {2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)}) フェノキシメタン
324	2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)(3 - ピリジル)] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール
325	4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
326	4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
327	3 - {2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} ベンゼンカルボニトリル
328	4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
329	4 - [2 - (4 - シクロプロピル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル、塩化水素酸塩
330	4 - (tert - ブチル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
331	2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール
332	4 - (2 - ナフチル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
333	4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
334	4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
335	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール

【表18】

例#	化合物名	
336	4 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	10
337	4 - フェニル - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
338	4 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
339	トリフルオロ {4 - [2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フェノキシ} メタン	
340	4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
341	4 - (4 - フェニルフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
342	3 - [2 - (4 - プロピル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル	20
343	4 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] ベンゼン	
344	4 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
345	4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
346	4 - (4 - メチルフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
347	ジフルオロ {4 - [2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] フェノキシ} メタン	30
348	2 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] ベンゼン	
349	4 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
350	4 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
351	4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	40
352	4 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] 安息香酸、N、塩化水素酸塩	
353	4 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル、4 - メチルベンゼンスルホン酸塩	
354	4 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル、メタンスルホン酸塩	
355	4 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル、(1Z)エテン - 1, 2 - ジカルボン酸塩	

【 0 0 9 3 】

【表19】

例#	化合物名	
356	4 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル、塩化水素酸塩	
357	4 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボキサミジン	
358	5 - [2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] チオフェン - 2 - カルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	10
359	2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) (3 - ピリジル)] - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
360	4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) (3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール	
361	安息香酸 3 - [2 - (4 - プロピル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] フェニル	
362	4 - [2 - (4 - プロピル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル	
363	4 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
364	4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 2 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	20
365	4 - {2 - [4 - (tert - ブチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} ベンゼンカルボニトリル	
366	3 - {2 - [4 - (tert - ブチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} ベンゼンカルボニトリル	
367	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
368	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
369	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	30
370	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
371	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
372	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
373	4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール	40
374	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
375	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (3 - ブロモフェニル) - 1, 3 - チアゾール	

【0094】

【表20】

例#	化合物名	
376	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール	
377	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
378	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
379	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール	10
380	(4 - {2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)} フェノキシ)ジフルオロメタン	
381	(4 - {2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)} フェノキシ)トリフルオロメタン	
382	1 - {2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)} - 4 - メトキシベンゼン	
383	1 - {2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)} - 2 - メトキシベンゼン	
384	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - ピロリジニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール	20
385	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール	
386	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
387	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
388	[2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - N - ピペリジルカルボキサミド、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	30
389	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (3 - チエニル) - 1, 3 - チアゾール、臭化物	
390	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - チエニル) - 1, 3 - チアゾール、臭化物	
391	4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	
392	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (5, 5, 8, 8 - テトラメチル(2 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	40

【0095】

【表21】

例#	化合物名	
393	4 - [3 - (3, 4 - ジクロロフェニル)イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	
394	2 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - チエニル) - 1, 3 - チアゾール、臭化物	
395	4 - (3 - フリル) - 2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	10
396	2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
397	2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
398	4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール	
399	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (2 - ブロモフェニル) - 1, 3 - チアゾール	
400	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール	20

【0096】

【表22】

例#	化合物名
401	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
402	4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
403	1 - {2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 5 - メチル(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)} - 4 - メトキシベンゼン
404	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 5 - メチル - 4 - [4 - (2 - メチルプロピル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール
405	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 4 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール
406	4 - (tert - ブチル) - 2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
407	2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール
408	2 - [4 - (tert - ブチル)(3 - ピリジル)] - 5 - メチル - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール
409	4 - (2 - {4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - ピリジル} - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル)ベンゼンカルボニトリル
410	4 - (2 - {4 - [(4 - メチルピペラジニル)メチル] - 3 - ピリジル} - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル)ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
411	4 - [2 - (4 - {[4 - (メチルエチル)ピペラジニル]メチル} - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル]ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
412	4 - [2 - (4 - エチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル]ベンゼンカルボニトリル、メタンスルホン酸塩
413	4 - [2 - (4 - シクロプロピル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル]ベンゼンカルボニトリル、メタンスルホン酸塩
414	ジエチル {3 - [2 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)]フェニル}アミン
415	4 - {2 - [4 - (ピロリジニルメチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル}ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

【0097】

10

20

30

40

50

【表23】

例#	化合物名
416	4 - { 2 - [4 - (イミダゾリルメチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
417	4 - { 2 - [4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
418	4 - (2 - { 4 - [(4 - (4 - ピリジル)ピペラジニル)メチル] - 3 - ピリジル} - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
419	4 - [2 - (4 - { [(2 - メトキシエチル)アミノ] メチル} - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル
420	4 - { 2 - [4 - ({ [2 - (ジメチルアミノ)エチル] アミノ} メチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル} ベンゼンカルボニトリル
421	4 - (2 - { 4 - [(メチルアミノ)メチル] - 3 - ピリジル} - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゼンカルボニトリル
422	4 - (2 - { 4 - [(エチルアミノ)メチル] - 3 - ピリジル} - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゼンカルボニトリル
423	4 - [2 - (4 - { [(メチルエチル)アミノ] メチル} - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル
424	2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩
425	2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩
426	3 - メトキシ - 1 - [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] ベンゼン、塩化水素酸塩
427	2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩
428	4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩
429	2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩
430	2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩

【0098】

【表24】

例#	化合物名
431	2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
432	2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-4-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
433	2-(2,3-ジクロロフェニル)-4-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
434	4-(4-メチル(3-ピリジル))-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
435	2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
436	2-[4-(tert-ブチル)フェニル]-4-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール
437	2-メトキシ-1-[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]ベンゼン、塩化水素酸塩
438	4-(4-メチル(3-ピリジル))-2-(2-ナフチル)-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
439	(4-フルオロフェニル)[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン、塩化水素酸塩
440	(4-クロロフェニル)[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン、塩化水素酸塩
441	(4-メトキシフェニル)[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン、塩化水素酸塩
442	[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]-3-ピリジルアミン、塩化水素酸塩
443	(2-フルオロフェニル)[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン、塩化水素酸塩
444	(2-クロロフェニル)[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン、塩化水素酸塩
445	(3-クロロフェニル)[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン、塩化水素酸塩
446	4-{[4-(4-メチル-3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}安息香酸エチル、塩化水素酸塩
447	4-(4-メチル(3-ピリジル))-2-(2-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
448	4-(4-メチル(3-ピリジル))-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
449	4-(4-メチル(3-ピリジル))-2-(4-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
450	(3-フルオロフェニル)[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン、塩化水素酸塩

10

20

30

40

50

(91)

JP 2005-532983 A 2005.11.4

【 0 0 9 9 】

【表25】

例#	化合物名
451	(2-メトキシフェニル) [4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] アミン、塩化水素酸塩
452	メチル [4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] フェニルアミン、塩化水素酸塩
453	ジメチル(4-{[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] アミノ}フェニル)アミン、塩化水素酸塩
454	[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] (4-メチルフェニル)アミン、塩化水素酸塩
455	4-クロロ-1-{[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] メトキシ}ベンゼン、塩化水素酸塩
456	4-{[4-(4-メチル-3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] アミノ}ベンゼンカルボニトリル、塩化水素酸塩
457	[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] フェニルアミン、塩化水素酸塩
458	(3,5-ジクロロフェニル) [4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] アミン、塩化水素酸塩
459	4-{[4-(4-メチル-3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] アミノ}安息香酸、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩
460	2-クロロ-1-{[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] メトキシ}ベンゼン、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩
461	1-メトキシ-4-[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]-2-ニトロベンゼン、塩化水素酸塩
462	2-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
463	4-(4-メチル(3-ピリジル))-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
464	2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
465	2-イソキサゾール-5-イル-4-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
466	4-(4-メチル(3-ピリジル))-2-(4-フェニルフェニル)-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩
467	(2,4-ジメトキシフェニル) [4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] アミン、塩化水素酸塩
468	(2,5-ジメトキシフェニル) [4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] アミン、塩化水素酸塩
469	(3-メトキシフェニル) [4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] アミン、塩化水素酸塩
470	[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)] (3-メチルチオフェニル)アミン、塩化水素酸塩

【0100】

10

20

30

40

50

【表26】

例#	化合物名	
471	3 - { [4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ} 安息香酸エチル、塩化水素酸塩	
472	3 - { [4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ} ベンゼンカルボニトリル、塩化水素酸塩	
473	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] [4 - (フェニルメトキシ)フェニル] アミン、塩化水素酸塩	
474	2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 - [4 - (メチルエチル)フェニル] イミダゾール - 4 - カルボン酸	10
475	4 - メトキシ - 1 - [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] ベンゼン、塩化水素酸塩	
476	2 - {4 - [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] フェノキシ} - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩	
477	2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩	
478	4 - {4 - [4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] フェニル} - 1, 2, 3 - チアジアゾール、塩化水素酸塩	20
479	2 - {4 - [(4, 5 - ジクロロイミダゾリル)メチル] フェニル} - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩	
480	2, 4 - ビス(4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール、塩化水素酸塩、塩化水素酸塩	
481	(4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン、塩化水素酸塩	
482	(5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン、塩化水素酸塩	
483	(2, 4 - ジクロロフェニル) [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン、塩化水素酸塩	30
484	(2, 4 - ジフルオロフェニル) [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン、塩化水素酸塩	
485	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] アミン、塩化水素酸塩	
486	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] アミン、塩化水素酸塩	
487	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] [2 - (トリフルオロメチル)フェニル] アミン、塩化水素酸塩	
488	1 - (4 - { [4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ} フェニル)エタン - 1 - オン、塩化水素酸塩	40
489	4 - [4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンカルボニトリル、塩化水素酸塩	
490	4 - [4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンカルボニトリル	

【0101】

【表27】

例#	化合物名
491	2 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
492	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] (4 - ニトロフェニル)アミン、塩化水素酸塩
493	(2 - フルオロフェニル) [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン
494	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] フェニルアミン
495	メチル [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] フェニルアミン
496	(4 - フルオロフェニル) [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン
497	2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
498	4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール
499	2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
500	2 - メトキシ - 1 - [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] ベンゼン
501	4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 2 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - チアゾール
502	(4 - クロロフェニル) [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン
503	(4 - メトキシフェニル) [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン
504	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] - 3 - ピリジルアミン
505	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] ベンジルアミン
506	[(4 - メトキシフェニル)メチル] [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン
507	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] [(4 - メチルフェニル)メチル] アミン
508	[(4 - クロロフェニル)メチル] [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン
509	(ジフェニルメチル) [4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] アミン
510	[4 - (4 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] (2 - フェニルエチル)アミン

【0102】

10

20

30

40

50

(95)

JP 2005-532983 A 2005.11.4

【表28】

例#	化合物名
511	シクロヘキシル[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン
512	[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミン
513	[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)](2-ピペリジルエチル)アミン
514	ブチル[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩
515	(2-フリルメチル)[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミン、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩
516	[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)](オキソラン-2-イルメチル)アミン、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩
517	[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)](2-モルホリン-4-イルエチル)アミン、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩
518	ジメチル(3-{[4-(4-メチル(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-2-イル)]アミノ}プロピル)アミン、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩
519	2-(4-クロロフェニル)-5-エチル-4-(4-プロピル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール
520	2-(4-クロロフェニル)-5-[4-(2-メチルプロピル)(3-ピリジル)]-1,3-チアゾール
521	5-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-4-(4-メチル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール
522	[6-(2,6-ジフルオロフェニル)(3a-ヒドロイミダゾロ[1,2-e]ピリミジン-4-イル)](3-メトキシフェニル)アミン
523	4-(4-プロピル(3-ピリジル))-2-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール
524	2-(4-ニトロフェニル)-4-(4-プロピル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール
525	2-(3-ニトロフェニル)-4-(4-プロピル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール
526	4-[4-(4-プロピル-3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンゼンカルボニトリル
527	2-フェニル-4-(4-プロピル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール
528	2-(4-クロロフェニル)-4-(4-プロピル(3-ピリジル))-1,3-チアゾール
529	4-(4-プロピル(3-ピリジル))-2-(3-チエニル)-1,3-チアゾール
530	4-(4-プロピル(3-ピリジル))-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール

【0103】

【表29】

例#	化合物名
531	2 - (5 - ニトロ(3 - チエニル)) - 4 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
532	4 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1, 3 - チアゾール
533	4 - (4 - プロピル(3 - ピリジル)) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール
534	3 - [4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
535	4 - [4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンカルボキサミジン
536	4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1, 3 - チアゾール
537	4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 2 - (2 - チエニル) - 1, 3 - チアゾール
538	4 - (5, 5, 8, 8 - テトラメチル(2 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチル)) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
539	4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミン、塩化水素酸塩
540	4 - [4 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンカルボニトリル、メタンスルホン酸塩
541	4 - {4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} ベンゼンカルボニトリル
542	2 - イソキノリル - 4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
543	2 - (2, 6 - ジクロロ(4 - ピリジル)) - 4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
544	2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
545	2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
546	2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
547	4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
548	4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
549	2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
550	2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

【0104】

10

20

30

40

50

【表30】

例#	化合物名
551	4 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 2 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
552	2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
553	4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 2 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
554	4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 2 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
555	3 - [4 - (4 - エチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
556	3 - {4 - [4 - (メチルエチル) - 3 - ピリジル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
557	3 - [4 - (4 - シクロプロピル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンカルボニトリル、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
558	4 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
559	4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
560	4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
561	3 - [4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] - 6 - メチルピリジン - 2 - オール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
562	6 - メチル - 3 - {4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)} ピリジン - 2 - オール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
563	4 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 2 - (6 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
564	4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 2 - (6 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
565	2 - (6 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
566	4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
567	4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
568	1 - [4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] - 4 - メトキシベンゼン、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
569	4 - メトキシ - 1 - {4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)} ベンゼン、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

50

【0105】

【表31】

例#	化合物名
570	4 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
571	4 - (4 - シクロプロピル(3 - ピリジル)) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
572	2 - (3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロベンゾ[e]ベンゾチアゾール
573	7 - メトキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロベンゾ[e]ベンゾチアゾール
574	8 - メトキシ - 2 - (3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロベンゾ[e]ベンゾチアゾール
575	(1R) - 6 - アザ - 1, 10, 10 - トリメチル - 5 - (3 - ピリジル) - 4 - チアトリシクロ[7.4.0.0<3,7>]トリデカ - 3(7), 5 - ジエン
576	5 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 2 - (3 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - チアゾロ[5,4-c]ピリジン
577	2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロベンゾ[e]ベンゾチアゾール
578	2 - (3 - ピリジル) - 4, 6, 7 - トリヒドロ - 1, 3 - チアゾロ[4,5-d]ピリミジン - 5 - オン
579	6 - メチル - 2 - (3 - ピリジル) - 4, 6, 7 - トリヒドロ - 1, 3 - チアゾロ[4,5-d]ピリミジン - 5 - オン
580	4 - フェニル - 2 - (3 - ピリジル) - 2 - ピロリノ[2,3-d]1,3 - チアゾール
581	3 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 1 - オール
582	3 - [4 - (4 - クロロフェニル)(1, 3 - チアゾール - 2 - イル)] - 4 - メチルピリジン - 1 - オール
583	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - メチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
584	2 - (3 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾール
585	2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7, 8 - ペンタヒドロシクロヘプタ[1, 2 - d]1, 3 - チアゾール
586	2 - (3 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7, 8 - ペンタヒドロシクロヘプタ[1, 2 - d]1, 3 - チアゾール
587	1, 3 - ジメトキシ - 2 - [2 - (5 - メチル(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] ベンゼン
588	2 - (3 - ピリジル) - 4, 5, 6 - トリヒドロシクロヘプタ[1, 2 - d]1, 3 - チアゾール
589	2 - (4 - イソキノリル) - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール
590	4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール

【0106】

10

20

30

40

50

【表32】

例#	化合物名
591	2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾール
592	2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4, 5, 6 - トリヒドロシクロペンタ [1, 2 - d] 1, 3 - チアゾール
593	2 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 4 - フェニル - 4, 5, 6, 7, 8 - ペンタヒドロシクロヘプタ [1, 2 - d] 1, 3 - チアゾール
594	2 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 4 - フェニル - 4, 5, 6, 7, 8 - ペンタヒドロシクロヘプタ [1, 2 - d] 1, 3 - チアゾール
595	4 - フェニル - 2 - (3 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7, 8 - ペンタヒドロシクロヘプタ [1, 2 - d] 1, 3 - チアゾール
596	7 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 5 - オキサジアゾロ [3, 4 - e] ベンゾチアゾール
597	7 - (3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 5 - オキサジアゾロ [3, 4 - e] ベンゾチアゾール
598	2 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 6, 7 - ジヒドロベンゾチアゾール - 4, 5 - ジイミン
599	4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
600	4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
601	3 - (2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゼンカルボニトリル
602	2 - (4 - イソキノリル) - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
603	4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
604	4 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
605	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
606	2 - (4 - イソキノリル) - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
607	2 - (4 - イソキノリル) - 4 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール
608	1 - (2 - (4 - イソキノリル)(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)) - 4 - メトキシベンゼン
609	ジフルオロ [4 - (2 - (4 - イソキノリル)(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)) フエノキシ] メタン
610	トリフルオロ [4 - (2 - (4 - イソキノリル)(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)) フエノキシ] メタン

【0107】

【表33】

例#	化合物名
611	4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール
612	3 - アザ - 4 - (3 - ピリジル) - 5 - チアトリシクロ [6, 2, 1, 0 < 2, 6 >] ウンデカ - 2 (6), 3 - ジエン
613	3 - アザ - 4 - (4 - メチル(3 - ピリジル)) - 5 - チアトリシクロ [6, 2, 1, 0 < 2, 6 >] ウンデカ - 2 (6), 3 - ジエン
614	3 - アザ - 4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 5 - チアトリシクロ [6, 2, 1, 0 < 2, 6 >] ウンデカ - 2 (6), 3 - ジエン
615	4 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
616	4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
617	1 - (2 - (4 - イソキノリル)(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)) - 2 - メトキシベンゼン
618	2 - (4 - イソキノリル) - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール
619	4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
620	4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
621	1 - (2 - (4 - イソキノリル)(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)) - 2, 4 - ジメトキシベンゼン
622	4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
623	2 - (4 - イソキノリル) - 4 - (2 - ナフチル) - 1, 3 - チアゾール
624	4 - シクロヘキシル - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
625	2 - (4 - イソキノリル) - 4 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
626	4 - アダマンタニル - 2 - (4 - イソキノリル) - 1, 3 - チアゾール
627	4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - (3 - ピリジルメチル) - 1, 3 - チアゾール
628	4 - フェニル - 2 - (3 - ピリジルメチル) - 1, 3 - チアゾール
629	3 - メトキシ - 1 - [2 - (3 - ピリジルメチル)(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] ベンゼン
630	4 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - (3 - ピリジルメチル) - 1, 3 - チアゾール

【0108】

10

20

30

40

50

(102)

JP 2005-532983 A 2005.11.4

【表34】

例#	化合物名	
631	4-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジルメチル)-1,3-チアゾール	
632	2-ピラジン-2-イル-4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール、 2,2-ジフルオロプロパン酸塩、2,2-ジフルオロプロパン酸塩、2, 2,2-トリフルオロ酢酸塩、フッ化物、フッ化物	
633	4-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチルイミダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール	
634	2-(4-クロロ(3-ピリジル))-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール、塩化水素酸塩	10
635	4-(4-クロロフェニル)-2-(イミダゾール-2-イルメチル)-1,3-チアゾール	
636	2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール	
637	2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール	
638	2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-4-(3-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール	
639	2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール	20
640	2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-4-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール	
641	4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-1,3-チアゾール	
642	2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-4-(4-ブロモフェニル)-1,3-チアゾール	
643	2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-4-(3-ブロモフェニル)-1,3-チアゾール	30
644	2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-4-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール	
645	2-(5-ブロモ(3-ピリジル))-4-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール	
646	{4-[2-(5-ブロモ(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-4-イル)]フェノキシ}ジフルオロメタン	
647	{4-[2-(5-ブロモ(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-4-イル)]フェノキシ}トリフルオロメタン	
648	1-[2-(5-ブロモ(3-ピリジル))(1,3-チアゾール-4-イル)]-4-メトキシベンゼン	40
649	4-[2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゼンカルボニトリル	
650	3-[2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゼンカルボニトリル	

【0109】

【表35】

例#	化合物名
651	2 - [5 - ブロモ(3 - ピリジル)] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3 - チアゾール
652	1 - [2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 2 - メトキシベンゼン
653	2 - [2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル))(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 1, 4 - ジメトキシベンゼン
654	2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール
655	2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 5 - メチル - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール
656	1 - [2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 5 - メチル(1, 3 - チアゾール - 4 - イル)] - 4 - メトキシベンゼン
657	2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 1, 3 - チアゾール
658	4 - (2H, 3H, 4H - ベンゾ[b]1, 4 - ジオキセパン - 7 - イル) - 2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール
659	4 - [2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゼンカルボニトリル
660	4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ベンゼンカルボニトリル
661	2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 4 - (4 - エチル(3 - ピリジル)) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
662	2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 4 - [4 - (メチルエチル)(3 - ピリジル)] - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩
663	2 - (5 - ブロモ(3 - ピリジル)) - 4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - チアゾール、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

【0110】

本発明の特定の化合物は、特別な幾何化学的なもしくは立体化学的な型で存在し得る。本発明は、シスおよびトランス異性体、RおよびS鏡像異性体、ジアステレオマー、(D)異性体、(L)異性体、それらのラセミ混合物ならびにそれらの他の混合物を含む、全てのそのような化合物を、本発明の範囲内に含むように、意図する。さらに別な不斉炭素原子がアルキル基のような置換基の中に存在し得る。全てのそのような異性体、ならびにそれらの混合物は、本発明に含まれると意図される。

【0111】

もし、例えば、本発明の化合物の特別な鏡像異性体が望まれるならば、それは不斉合成によるか、もしくはカイラルな補助基との誘導化により作成され得るが、そこでは、そこで得られたジアステレオマーの混合物が分離されて、補助基が開裂されて、純粋な望ましい鏡像異性体を与える。これに代えて、分子が、アミノのような、塩基性の機能基か、もしくはカルボキシルのような、酸性の機能基を含む場合には、ジアステレオマーの塩を適切な光学活性な酸もしくは塩基で形成して、引き続いてかくして形成したジアステレオマーの当分野で周知の分別結晶化またはクロマトグラフィー的手段による分割およびそれに続く純粋な鏡像異性体の回収を行う。

【0112】

化合物は、アミノもしくはアルキルアミノのような、塩基性の機能基を含有し得て、か

10

20

30

40

50

くして、薬学的に許容される酸と薬学的に許容される塩を形成する能力がある。この点において、用語“薬学的に許容される塩”とは、本発明の化合物の比較的無毒の無機および有機の酸付加塩を指す。これらの塩は、本発明の化合物の分離および精製の間にインシツで、または遊離塩基型の本発明の精製した化合物を適当な有機もしくは無機の酸と別に反応させることならびにかくして形成した塩を分離することにより作成されることができる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、リン酸塩、トシリ酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、スマール酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩およびラウリル硫酸塩等が含まれる(例えば、Berge et al. (1977)、「医薬塩」、J. Pharm. Sci. 66:1-19、を参照)。

10

【0113】

本題の化合物の薬学的に許容される塩には、例えば、無毒の有機もしくは無機の酸からの、化合物の従来の無毒の塩または第4級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような従来の無毒の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸、等のような無機酸から誘導されるもの；ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、酪酸、マリン酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サルチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、スマール酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シウ酸、イソチオン酸、等のような有機酸から作成される塩が含まれる。

20

【0114】

他の場合には、本発明の化合物は、一つもしくはそれ以上の酸性の機能基を含有し得て、かくして、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成する能力がある。これらの塩は、化合物の最終の分離および精製の間にインシツ(*in situ*)で、または遊離酸型の精製した化合物を、薬学的に許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸物もしくは重炭酸物のような、適当な塩基と、アンモニアと、または塩薬学的に許容される有機の第一級、第二級もしくは第三級のアミンと別に反応させることにより作成されることができる。代表的なアルカリもしくはアルカリ土塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウムの塩等が含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等が含まれる(例えば、Berge et al., supra, を参照)。

30

【0115】

上で説明した化合物の意図される同等物には、そうでなければそれに対応し、そしてその同一的一般的な性質(例えば、17-ヒドロキシラーゼ C17,20リアーゼ阻害剤として機能する)を有するところの化合物が含まれるが、そこでは、化合物が17-ヒドロキシラーゼ C17,20リアーゼ受容体に結合する効率に不利に影響しないところの置換基の一つもしくはそれ以上の簡単な変更がなされる。一般に、本発明の化合物は、例えば、下で説明されるような、一般的な反応式において例示される方法によるか、もしくはそれらの修飾法により、容易入手可能な出発原料、試薬および従来の合成手順を用いて作成され得る。これらの反応において、それ自身は既知であるがここに記述されない変型を使用することがまた可能である。

40

【0116】

本発明の化合物で処置されることができる疾患

本発明は、リアーゼを本発明の化合物と接触させることを含む、リアーゼ、例えば、17-ヒドロキシラーゼ C17,20リアーゼ、を阻害する方法を提供する。作用は、少なくとも約20%、好ましくは少なくとも約50%、なおさらに好ましくは少なくとも約60%、70%、80%、90%、95%、そして最も好ましくは少なくとも約98%だけ阻害され得る。一つの実施態様において、本発明は、リアーゼをインピトロで阻害す

50

る方法を提供する。好ましい実施態様において、リアーゼはインビボもしくはエクスピボにある。例えば、本発明は、細胞を本発明の化合物と、リアーゼの作用を阻害するよう¹⁰に、接触させることを含む、細胞中でリアーゼを阻害する方法を提供する。細胞は、細胞の中に化合物の取り込みを刺激する組成物、例えば、リポソーム、とさらに接触させ得る。一つの実施態様において、本発明は、リアーゼが対象の細胞中で阻害されるように、本発明の化合物もしくは本発明の化合物を含む製剤の治療的に有効な量を対象に投与することを含む、リアーゼを対象の細胞中で阻害する方法を提供する。対象は、リアーゼに関連する疾患、例えば、がんを有するものであり得る。本発明にしたがって処置され得るがんの好ましいタイプには、前立腺がんおよび乳がんが含まれる。処置され得る他の疾患には、その中でアンドロゲンのテストステロンおよびジヒドロテストステロン(DHT)ならびにエストロゲンの17α-エステラジオールおよびエストロンからなる群から選択されるホルモンの形成を防止するかもしくは阻害することが望まれる疾患が含まれる。一般的に、リアーゼ、例えば、17α-ヒドロキシラーゼ C17,20リアーゼ、の作用を阻害することにより処置し得る任意の疾患を本発明の化合物で処置することができる。

【0117】

一般に、本発明は、CYP17代謝物 関連疾患および障害を処置するための方法および組成物を提供する。例には、CYP17 仲介性アンドロゲン合成を阻害することにより処置されえるところの、アンドロゲン 依存性の前立腺がんおよびCYP17 仲介エストロゲン合成を阻害することにより処置されえるところの、エストロゲン 依存性の乳がんもしくは卵巣がんのような、性ステロイドホルモン依存性がん、が特に含まれる。²⁰

【0118】

例えば、前立腺の副腎がん腫は、成人男子人口における顕著な罹病率および死亡率を引き起こす共通な疾患である(Han and Nelson (2000) Expert Opin. Pharmacother. 1: 443-9、を参照)。患者が、根治的前立腺切除術もしくは根治的放射線療法のような、初期の治療的療法に失敗するとき、または患者が進行性疾患を持つと見出されるならば、前立腺がんに対してホルモン療法が考えられる。ホルモン薬剤は、前立腺がんの成長はアンドロゲンに依存するという事実を利用するように開発されてきた。非ステロイド性の抗アンドロゲン(NSAA)は、細胞レベルでアンドロゲンを遮断する。去勢術は、前立腺がんを処置するかもしくは防止するためにアンドロゲンレベルを減少させる過激であるけれどももう一つの手段である。本発明の方法および組成物は、CYP17のC17,20リアーゼ作用を阻害して、それによりアンドロゲン生産のレベルおよび前立腺がんのようなアンドロゲン 依存性がんの関連する成長を減少させるのに有用である。³⁰

【0119】

もう一つの例において、乳がん、特に閉経後の女性の乳がんは、副腎および卵巣のアンドロゲンはホルモン依存性乳がんの成長を刺激するエストロゲンの主要な前駆体であるので、本発明のC17,20リアーゼ阻害剤の投与により処置されることがある。加えて、乳がんは、エストロゲンならびに副腎および卵巣のアンドロゲンの相互変換を防止するアロマターゼの阻害剤により処置されることがある(Harris et al. (1983) Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 19: 11、を参照)。アロマターゼ阻害剤に反応しない患者は、アロマターゼ阻害剤の処置に反応してアンドロゲンの高められたレベルを示す(Harris et al. (1988) Br. J. Cancer 58: 493-6、を参照)。したがって、アンドロゲン生産を阻害するならびにアロマターゼを阻害する逐次的な遮断は、さらに大きいエストロゲンの抑制ならびに乳がんおよび他のエストロゲンホルモン依存性型のがんを処置するのに増強した治療効果を生成し得る。それ故に、本発明の阻害剤を単独でもしくは他の薬物と組合せて用いて、乳がんおよび前立腺がんのようなホルモン 依存性がんを処置するかまたは防止し得る。⁴⁰

【0120】

さらに、前立腺がんおよび乳がんへの感受性は、CYP17遺伝子の特別な多形対立遺伝子と関連している(例えば、McKean-Cowdin (2001) Cancer Res. 61: 848-9; Haiman et al. (2001) Cancer Epidemiol. Biomarkers 10: 743-8; Huang et al. (2001) Cancer ⁵⁰

Res. 59: 4870-5、を参照)。したがって、本発明の組成物は、そのようながんに遺伝的にかかりやすい個人、特に C Y P 1 7 遺伝子における変化に因りかかりやすいもの、におけるホルモン 依存性がんを処置するかもしくは防止するのに特に適している。

【 0 1 2 1 】

本発明の組成物および方法による処置に適用できる C Y P 1 7 代謝物 関連疾患もしくは障害のもう一つの群には、尿細管におけるナトリウムの保留により引き起こされる高血圧のようなミネラルコルチコイド過剰に関連するものが含まれる。高血圧には、原発性高アルドステロン症および先天性副腎過形成の或る型のような機構が機能する。最近、アルドステロン標的器官における欠損したコルチゾール代謝が、明らかなミネラルコルチコイド過剰として知られる高血圧の新規な型として認識されている。ミネラルコルチコイド合成に関連する障害には、電解質および水のバランスならびに血圧の調節に深く影響するところのミネラルコルチコイドの合成ならびに / もしくは代謝の異常が含まれる(例えば、Connell et al. (2001) Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 15:43-60、を参照)。細胞外のカリウム、ナトリウムおよび水素のイオン濃度における特徴的な変化は通常、そのような障害に診断的である。重大な欠損は、例えば、アジソン病において獲得されて、遺伝される。大抵の遺伝性症候群において、特定のステロイド原酵素における正確な分子的变化が確認されている。ミネラルコルチコイド過剰は、標的組織におけるコルチゾールの 11 - デヒドロキシステロイドの 2 型デヒドログナーゼによるコルチゾンへの不適切な変換による、グルココルチコイド受容体欠損による、もしくは腎臓のナトリウムチャネルの構成的活性化による、アルドステロンまたは 11 - デオキシコルチコステロンによって引き起こされ得る。電解質バランスおよびレニンにおける変化ならびにコルチコステロイド代謝の異常なパターンが通常、診断的である。これらの異常(例えば、11ベータ もしくは 17 アルファ ヒドロキシラーゼ欠損症、グルココルチコイドで治療できる高アルドステロン症(G R A)、受容体欠陥、リドル症候群)が遺伝される場合には、分子的根拠が再び通常知られて、或る場合には、最も簡単な診断的試験を提供し得る。原発的高アルドステロン症は、容易に認識可能であるけれども、差次的な診断の問題を提示して、適切な処置がそれぞれの変異について異なるので、重要である。最後に、本質的な高血圧を持つ患者の顕著な割合が、弱いミネラルコルチコイド過剰、例えば、低レニンレベル、の特色を示す。上で説明したように、C Y P 1 7 作用の減少は、ミネラルコルチコイド(例えば、アルドステロン)の生合成における変化をもたらし得る。したがって、本発明の“ C Y P 1 7 代謝物 関連疾患もしくは障害”には、アルドステロン生産の変化したレベルに関連するもの(例えば、高血圧、原発性副腎過形成)が含まれるであろう。

【 0 1 2 2 】

“ C Y P 1 7 代謝物 関連疾患もしくは障害 ” のなお他の例は、クッシング病、前立腺肥大、グルココルチコイド欠損症、および子宮体がんである。

本発明によって処置し得る対象は、哺乳動物、例えば、靈長類、ウマ、イヌ、ウシ、ヒツジ、ブタ、もしくはネコであり得る。この方法の好ましい実施態様において、哺乳動物はヒトである。他の実施態様において、本発明は、哺乳動物以外の生物、例えば、酵母および真菌、例えば、白かび、に存在する酵素のリアーゼ作用を阻害する方法を提供する。本発明の特定の化合物は、抗真菌性の化合物として機能し得る。

【 0 1 2 3 】

本発明の化合物を投与する方法

本発明の治療方法は一般的に、それを必要とする対象に、本発明の化合物もしくは塩、プロドラッグまたはそれらの組成物の薬学的に有効な量を投与することを含む。本発明の化合物は、17 - ヒドロキシラーゼ C 17 , 20 リアーゼの作用を阻害するのに有効な量で投与されることができる。本発明の化合物は、哺乳動物、好ましくはヒト、に、単独でまたは、好ましくは、薬学的に許容される担体、添加物もしくは賦形剤と組合せて、医薬組成物で、標準的な医療にしたがって、投与され得る。化合物は、経口的に、もしくは静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下の、直腸のおよび局所の投与ルートを含んで、非経口的

10

20

30

40

50

に投与されることができる。

【0124】

化合物の毒性および治療効果は、例えば、LD₅₀(集団の50%に致命的な容量)ならびにED₅₀(集団の50%で治療的に有効な容量)を測定するための、細胞培養もしくは実験動物における標準的な薬学的手順により測定されることがある。毒性的および治療的効果の間の容量比率は、治療係数であって、比率LD₅₀/ED₅₀として示され得る。大きい治療係数を示す化合物が好ましい。有毒な副作用を示す化合物が使用され得る一方で、正常な細胞への潜在的傷害を最小にして、それにより副作用を減少させるために、患部組織の部位へそのような試薬を標的化する送達システムをデザインするように注意をしなければならない。

10

【0125】

細胞培養アッセイおよび動物実験から得られたデータを、ヒトに使用する投与量の範囲を処方するのに使うことができる。そのような化合物の投与量は好ましくは、殆どもしくは全く毒性が無いED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。投与量は、使用される剤型および利用される投与ルートに依存してこの範囲内で変わり得る。本発明の方法で用いられる任意の化合物について、治療的に有効な容量は、細胞培養アッセイから始めに評価され得る。容量は、細胞培養で測定されるように、IC₅₀(即ち、作用の半極大阻害を達成する試験化合物の濃度)を含むところの循環血清濃度を達成するように動物モデルで処方され得る。そのような情報を用いて、ヒトに於ける有用な容量をさらに正確に決定することができる。本発明の化合物は、本明細書中で説明される生化学的なもしくは細胞のアッセイにより測定されるように、10 μM以下のIC₅₀を有する。本発明の或る化合物は、10 nM、100 nM、もしくは1 μMの濃度で有効である。これらの数値に基づいて、対象への投与のための適切な投与量を誘導することが可能である。

20

【0126】

プロドラッグの形成は、親化合物の性質を強化するために当分野で周知である。そのような性質には、溶解、吸収、生体安定性および放出時間が含まれる(「医薬製剤および薬物伝達システム」(第六版)、edited by Ansel et al., publ. by Williams & Wilkins, pgs. 27-29, (1995)、を参照)。開示された化合物の普通に用いられるプロドラッグは、主要な生物変換反応を利用するようにデザインされ得て、また、本発明の範囲内であると考えられる。主要な生物変換反応には、N-脱アルキル化、O-脱アルキル化、脂肪族ヒドロキシル化、芳香族ヒドロキシル化、N-酸化、S-酸化、脱アミノ化、加水分解反応、グルクロン酸抱合、硫酸化およびアセチル化が含まれる(Goodman and Gilmanの「治療の薬理学的根拠(第九版)」、editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 11-13, (1996)、を参照)。

30

【0127】

医薬組成物は、それらが経口的に、経皮的に、非経口的に、経鼻的に、点眼的に、耳内に(otically)、舌下的に、直腸的にもしくは腔内的に投与され得るように、調製され得る。経皮的投与には、局所的塗布および経皮投与が含まれる。非経口的投与には、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内および皮下の注射、ならびに輸液技法が含まれる。一つもしくはそれ以上の本発明の化合物が、一つもしくはそれ以上の非毒性の薬学的に許容される成分および任意に、他の活性な抗増殖薬剤と関連して存在して、医薬組成物を形成し得る。これらの組成物は、Remingtonの「薬科学」(第14版)、Managing Editor, John E. Hoover, Mack Publishing Co., (1970)、もしくは「医薬製剤および薬物伝達システム」(第六版)、edited by Ansel et al., publ. by Williams & Wilkins, (1995)、に教示されるように、当分野で公知の技法を適用することにより調製され得る。

40

【0128】

上で示したように、本発明の化合物を含有する医薬組成物は、経口使用に適當な型、例えば、錠剤、トローチ、薬用ドロップ、水性もしくは油性の懸濁液、分散性の粉剤もしくは顆粒剤、乳液、硬もしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤、であり得る。経口使用に意図された組成物は、医薬組成物の製造に当分野で知られた任意の方法

50

により調製され得て、そしてそのような組成物は、薬学的に許容される製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される一つもしくはそれ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適するところの無毒な薬学的に許容される添加剤と混合して有効成分を含有する。これらの添加剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムのような不活性な賦形剤；顆粒化および崩壊剤、例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターーチもしくはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンもしくはアカシア；ならびに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルク、であり得る。錠剤は、コートされ得ないか、または既知の技法でコートされて、薬物の不愉快な味をマスクするかもしくは胃腸管における崩壊および吸收を遅延させて、それによって長期間にわたり徐放作用を提供し得る。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルセルロースのような水溶性の味をマスクする物質、またはエチルセルロース、セルロースアセテートブチレートのような時間遅延物質を使用し得る。

10

【0129】

経口使用のための製剤はまた、有効成分が不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合される、硬ゼラチンカプセルとしてか、または有効成分がポリエチレングリコールのような水溶性担体または油性媒体、例えば、ビーナツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油、と混合される、軟ゼラチンカプセルとして提供され得る。

20

【0130】

水性の懸濁液は、水性の懸濁液の製造に適した添加物と混合して有効成分を含有する。そのような添加物は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガムおよびアカシアガムであり；分散化もしくは湿潤化剤は、天然起源のリン脂質、例えば、レシチン；またはエチレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン；またはアルキレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール；またはモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールのような、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、；またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。水性の懸濁液はまた、一つもしくはそれ以上の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル、一つもしくはそれ以上の着色剤、一つもしくはそれ以上の着香剤、およびショ糖、サッカリンまたはアスパートームのような一つもしくはそれ以上の甘味剤を含有し得る。

30

【0131】

油性の懸濁液は、有効成分を植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油、の中にか、または液体パラフィンのような鉱物油の中に懸濁することにより処方され得る。油性の懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蠍、硬パラフィンもしくはセチルアルコール、を含有し得る。上に示したような甘味剤、および着香剤を加えて、美味な経口製剤を提供し得る。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソールもしくはアルファトコフェロールのような抗酸化剤の添加により保存され得る。

40

【0132】

水の添加により水性の懸濁液の調製に適する分散性の粉剤および顆粒剤は、分散化もしくは湿潤化剤、懸濁化剤および一つもしくはそれ以上の保存剤と混合して本発明の化合物を提供する。適当な分散化もしくは湿潤化剤および懸濁化剤は、すでに上で記述したものにより例示される。さらに別な添加剤、例えば、甘味、着香および着色の薬剤、がまた存在し得る。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により保存され得る。

【0133】

50

本発明の医薬組成物はまた、水中油乳化液の型にあり得る。油層は、植物油、例えば、オリーブ油もしくは落花生油、または鉱物油、例えば液体パラフィン、またはそれらの混合物であり得る。適当な乳化剤は、天然起源のリン脂質、例えば、ダイズレシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルもしくは部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、ならびにエチレンオキシドと当該部分エステルとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。乳化液はまた、甘味、着香剤、保存剤および抗酸化剤を含有し得る。

【0134】

シロップおよびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールもしくはショ糖と共に処方され得る。そのような調剤は、緩和剤、保存、着香および着色剤、ならびに抗酸化剤を含有し得る。10

医薬組成物は、無菌の注射水溶液の型であり得る。使用されるところの許容されるビークルおよび溶媒の中には、水、リングル溶液ならびに等張性塩化ナトリウム溶液がある。。

【0135】

無菌の注射製剤はまた、本発明の化合物が油層に溶解される、無菌の注射水中油微細乳化液であり得る。例えば、有効成分は、先ずダイズ油およびレシチンの混合液に溶解される。次いで、油性溶液は、水およびグリセロールの混合液の中に導入され、加工されて、微細乳化液を形成する。

【0136】

注射溶液もしくは微細乳化液は、局所のボーラス注射により患者の血流中に導入され得る。これに代えて、溶液もしくは微細乳化液を、有効化合物の一定な循環濃度を維持するような方式で投与することが有利であり得る。そのような一定濃度を維持するためには、連続的静脈内伝達装置を利用し得る。そのような装置の例は、Deltec CADD-PLUS [登録商標] 5400型静脈ポンプである。20

【0137】

医薬組成物は、筋肉内および皮下投与のための無菌の注射水性もしくは油脂性懸濁液の型であり得る。この懸濁液は、上述されているこれらの適当な分散化もしくは湿潤化剤および懸濁化剤を用いる既知の技術にしたがって処方され得る。無菌の注射製剤はまた、無毒の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中で、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、無菌の注射溶液または懸濁液であり得る。加えて、無菌の脂肪油が、溶媒もしくは懸濁化媒体として従来から使用されている。この目的のためには、合成のモノもしくはジグリセリドを含む、任意の無刺激性脂肪油を使用し得る。加えて、オレイン酸のような脂肪酸が注射剤の調製に使用を見出す。30

【0138】

本発明の化合物はまた、薬物の直腸投与のために坐薬の型で投与され得る。これらの組成物は、常温で固体であるが直腸の温度で液体であり、それ故に、直腸で融解して、薬物を放出するであろうところの適当な非刺激性添加物と薬物を混合することにより調剤され得る。そのような物質には、ココアバター、グリセロゼラチン、硬化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが含まれる。40

局所的使用には、本発明の化合物を含有する、クリーム、軟膏、ゼリー、溶液もしくは懸濁液等を使用し得る。この適用の目的のためには、局所的塗布はうがい液およびうがい剤を含むであろう。

【0139】

本発明のための化合物は、適当な鼻腔内ビークルおよび伝達器具の局所的使用を介して、もしくは当業者に周知の鼻腔内皮膚パッチのそれらの型を用いる経皮ルートを介して、鼻腔内型で投与され得る。鼻腔内伝達システムの型で投与されるためには、投与量の投与は好ましくは、投与量のレジメンを通して間欠的よりむしろ連続的であるであろう。

【0140】

10

20

30

40

50

本発明の化合物はまた、処置される異常に対して特別な有用性のために選択されるところの他の周知の治療剤と共に共 投与され得る。化合物は同時にもしくは逐次的に投与され得る。例えば、有効な化合物は、既知の抗がん剤および細胞毒剤と組合せて有用であり得る。同様に、有効な化合物は、骨粗しょう症、炎症、神経線維腫症、再狭窄(restinosis)およびウイルス性感染の処置ならびに防止に効果的である、薬剤と組合せて有用であり得る。有効な化合物はまた、細胞表面成長因子受容体のシグナル伝達経路の他の成分の阻害剤と組合せて有用であり得る。

【0141】

本発明の化合物で処置される対象に共 投与され得る薬物には、ビンカアルカロイド、エピボドフィロトキシン、アントラサイクリン抗生物質、アクチノマイシンD、プリカマイシン、ピューロマイシン、グラミジシンD、タキソール、コルヒチン、サイトカラシンB、エメチン、メイタンシンもしくはアムサクリンから選択される抗腫瘍薬剤が含まれる。これらの化学療法剤の大部分の安全かつ効果的な投与方法は当業者に公知である。加えて、それらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与は、「医師の机上文献」(PDR)、1996年版(Medical Economics Company, Montvale, N.J. 07645-1742, USA)に記載されている。

【0142】

体外照射ビームもしくは小さい放射性供給源の埋め込みによるかのいずれかから送達されるところのX-線またはガンマ線を含む、放射線療法を本発明の化合物との組み合わせでまた用いて、疾患、例えば、がんを処置し得る。

本発明にしたがう組成物をヒトの対象の中に投与するときには、一日投与量は、通常には処方する医師により決定されるであろうが、投与量は一般的に年齢、体重、および個々の患者の反応、ならびに患者の症状の重篤度にしたがって変わる。

【0143】

本発明のキット

一つの実施態様において、本発明の化合物を投与するために必要である本発明の化合物、物質および/もしくは試薬は、キット中に一緒にアセンブルされ得る。キットの成分が一つもしくはそれ以上の液体溶液で与えられるときには、液体溶液は好ましくは水溶液であり、無菌の水溶液が特に好ましい。

【0144】

キットはさらに、一つもしくはそれ以上の他の薬物、例えば、化学 もしくは放射療法剤を含み得る。これらは通常、別の調剤であろうが、単一の薬学的に許容される組成物の中に処方され得る。吸入器、注射器、ピペット、点眼器、もしくは他のそのような似た器具のような容器手段は、それ自身で投与に適合させ得て、それから調剤が、肺のような、身体の感染区域に適用されるか、または動物の中に注射されるか、またはキットの他の成分に加えてかつ混合さえされ得る。

【0145】

これらのキットの組成物はまた、乾燥したかもしくは凍結乾燥した型で提供され得る。薬剤もしくは成分が乾燥した型で提供されるときには、再溶解は一般的に、適当な溶媒の添加による。溶媒はまた、もう一つの容器手段で提供され得ることが予見される。本発明のキットは、薬剤の投与を規定する指示シートをまた含み得る。キットは、検出するリアーゼについて表示した、本発明の化合物をまた含み得る。

【0146】

本発明のキットはまた、例えば、その中で望ましいバイアルを保持するところの射出のもしくはブロー成形のプラスチック容器のような商売用に厳重に閉じ込めたバイアルを含有する手段を典型的に含むであろう。容器の数もしくはタイプに関係なく、本発明のキットはまた、動物の体内に最終の複雑な組成物の注射 / 投与もしくは配置を助けるための別の機器を含むかまたはそれと共に包装され得る。そのような機器は、吸入器、注射器、ピペット、ピンセット、測量スプーン、点眼器、もしくは任意のそのような医薬品として認可された送達ビークルであり得る。他の計器は、反応または化合物もしくはポリペプチド

10

20

30

40

50

の量の読み取りまたはモニタリングを許容する装置を含む。

【0147】

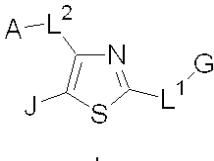
本発明は、決して限定するとして解釈されるべきでないところの以下の実施例によりさらに例示される。全ての引用した参考資料の内容(この出願を通して引用されたような文献、発行特許、公開特許出願を含み)は、出展明示により特に本明細書の一部とする。

【0148】

式Iの化合物を作成するための一般的方法

式I [式中、A、L¹、J、L²およびGは請求項1で説明される通りである]

【化170】



|

の3 ピリジルチアゾールは、以下に説明される方法にしたがって、もしくは当分野で普通に使用される方法にしたがって、以下に説明される一般的方法により作成される。式Iの化合物は反応式1にしたがって作成され、それによってハロケトンIII [式中、XはC1、Br、Iもしくは当分野で普通に使用される他の脱離基である]は、アルコール性溶媒のような極性溶媒中、40～120 の間の温度で、チオアミドVIで処理される。最も好ましくは、極性溶媒は、エタノール、1プロパノールもしくは2プロパノールのようなアルコールである。最も好ましくは、式Iの化合物は、一般的方法M、N、O、T、UおよびVにしたがって作成される。これに代えてかつ最も好ましくは、式Iの化合物を、方法G、H、I、J、K、L、P、Q、R、SおよびWにしたがって作成することができる。ハロケトンIIIは、市販されているか、または臭素、Nクロロスクシンイミド、Nプロモスクシンイミドもしくは三臭化フェニルトリメチルアンモニウムのような親電子的ハロゲン試薬を用い、一般的な方法もしくは以下に説明される特定の例または当分野において普通に使用される他の方法を用いて、作成され得る。

【0149】

これに代えて、アルコール官能基をハロゲンもしくは当分野において普通に使用される他の脱離基に変換するために当分野において使用される標準的な条件を用いて、対応するアルファヒドロキシケトンをIIIに変換することができる。ケトンIIは、市販されているか、以下に特異的に説明される方法にしたがって作成されるか、もしくは以下の参考文献中に記載された方法にしたがって作成される: Comins, D. L., Smith, R., Stroud, E., *Heterocycles*, Vol. 22, No. 2, 1984, 339; Leete, E.; Leete, S. A. S., *J. Org. Chem.* Vol. 43, No. 11, 1978, 2122; Kim, J. G.; Yu, D. S.; Moon, S. H.; Park, J.; Park, W. W. *J. Korean Chem. Soc.* Vol. 37, No. 9, 1993, 826。これに代えて、必要なケトンIIを、カルボン酸官能基をケトンに変換するために当分野において使用される標準的な条件を用いて対応するカルボン酸から、作成することができる。チオアミドVIは、ニトリルVから、以下に説明される手順を用いて硫化水素での処理にて、作成することができる。

【0150】

これに代えて、VIを、アミドIVから、Lawessons試薬もしくはP₄S₁₀での処理にて作成することができる。ニトリルVは、市販されているか、もしくは中間体A～Hについて以下で説明される方法にしたがって作成され得るか、またはそれらは以下の参考文献中に記載される方法にしたがって作成され得る: Comins, D. L., Smith, R., Stroud, E., *Heterocycles*, Vol. 22, No. 2, 1984, 339; Leete, E.; Leete, S. A. S., *J. Org. Chem.* Vol. 43, No. 11, 1978, 2122; Kim, J. G.; Yu, D. S.; Moon, S. H.; Park, J.; Park, W. W. *J. Korean Chem. Soc.* Vol. 37, No. 9, 1993, 826。当分野で普通に使用される他の方法をまた使用して、Vを作成し得る。アミドIVは、市販されているか、もしくはそれらはカルボン酸官能基からアミド官能基を作成するために当分野において普通

10

20

30

40

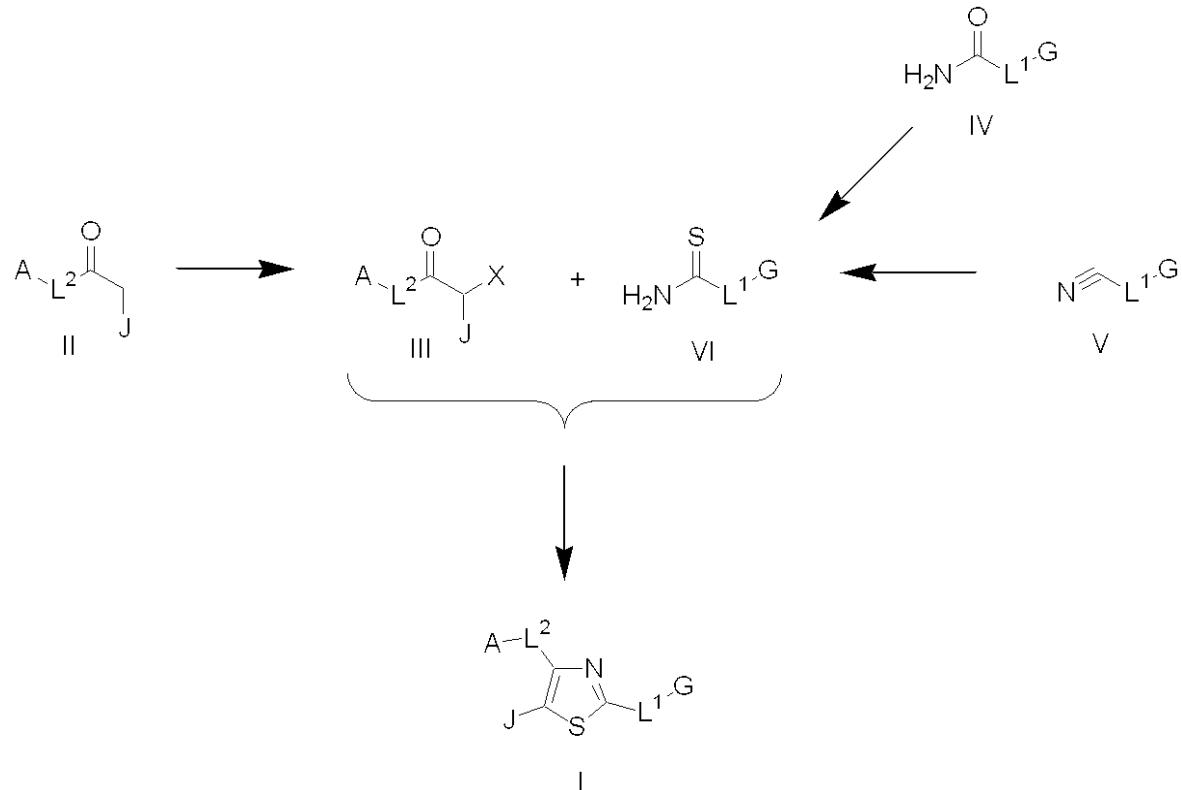
50

に使用される方法により作成されることができて、そこでは、必要なカルボン酸は市販されているか、もしくは以下の参考文献にしたがって作成されることができる：Comins, D. L., Smith, R., Stroud, E., *Heterocycles*, Vol. 22, No. 2, 1984, 339。

【0151】

反応式 1

【化171】

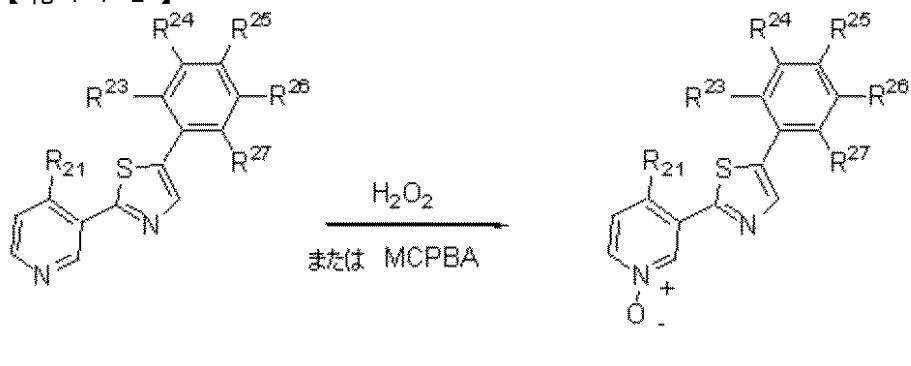


式 I の化合物は、A もしくは G がピリジルであるときには、反応式 2 に示されるように、酢酸のような酸性溶媒中で、過酸化水素もしくは M C P B A のような過酸化物で処理すると、N-オキシドに変換されることができる。

【0152】

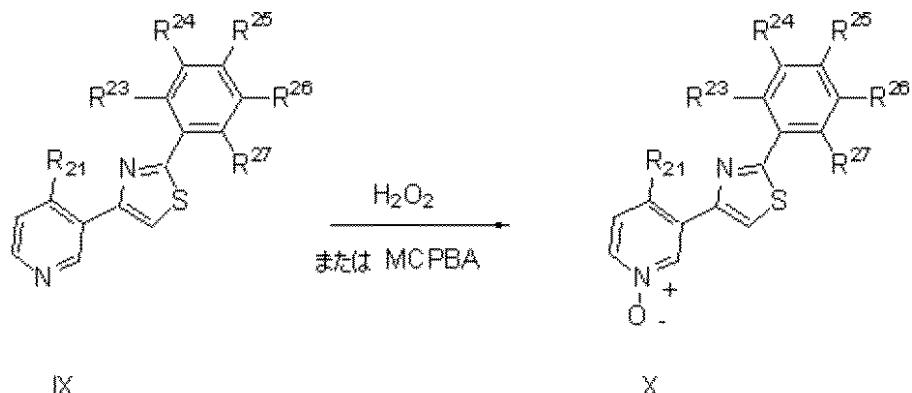
反応式 2

【化172】



VII

VIII



IX

X

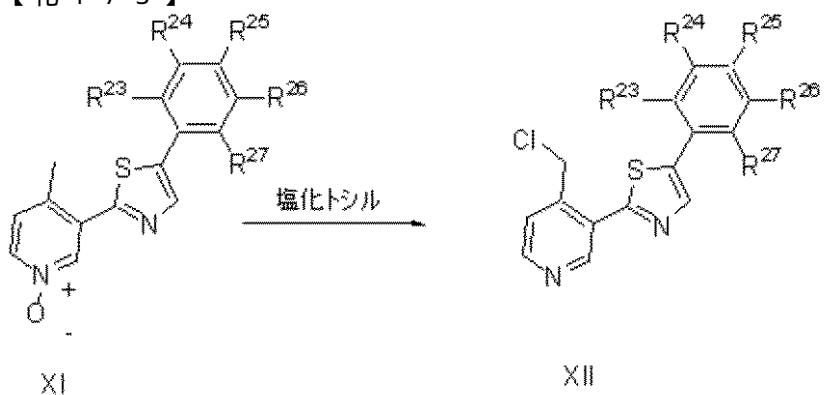
AもしくはGが4-メチルピリジルであるときには、そのような化合物は、反応式2で示されるように、H₂OもしくはMCPBAで処理されて4-メチルピリジンN-オキシドを生成し、それらは、反応式3で示されるように、任意にクロロ誘導体XIIおよびXVIに変換され得る。N-オキシドXIもしくはXVは、高温にて塩化トシリルで処理することによって、塩化物XIIおよびXVIに変換される。塩化物XIIもしくはXVの式XIIのアミンでの処理は、式XIVおよびXVIの4-アミノピリジンの生成をもたらす。

30

【0153】

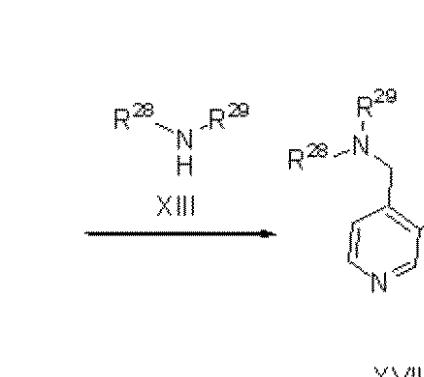
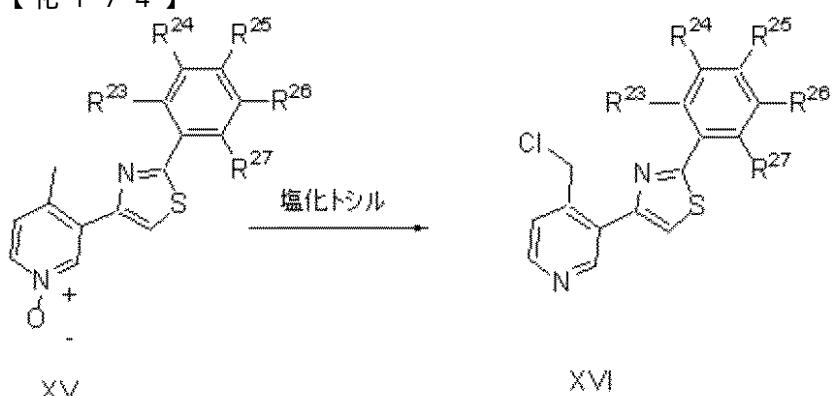
反応式3

【化 1 7 3】



【0 1 5 4】

【化 1 7 4】



式 I の化合物は、A もしくは G が 4 メチルピリジルであるときには、反応式 4 で示さ 50

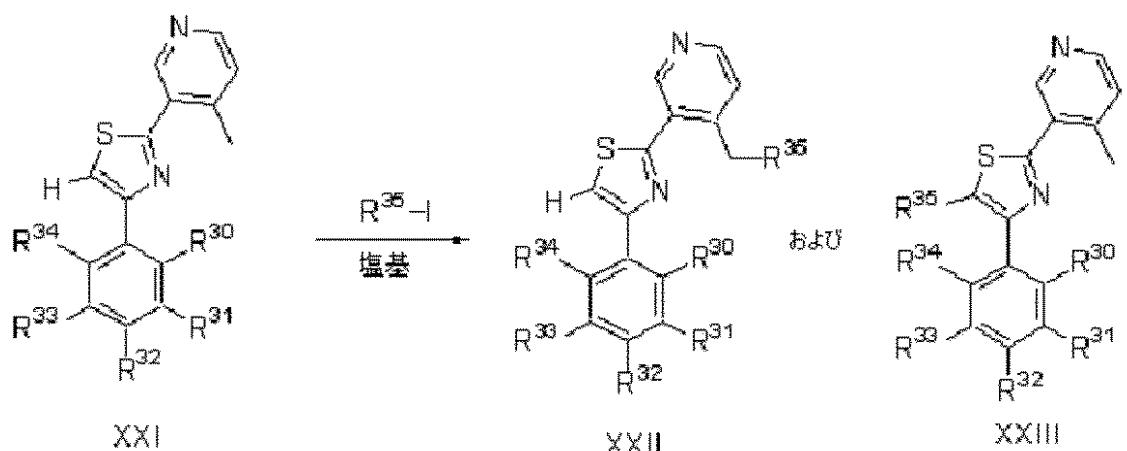
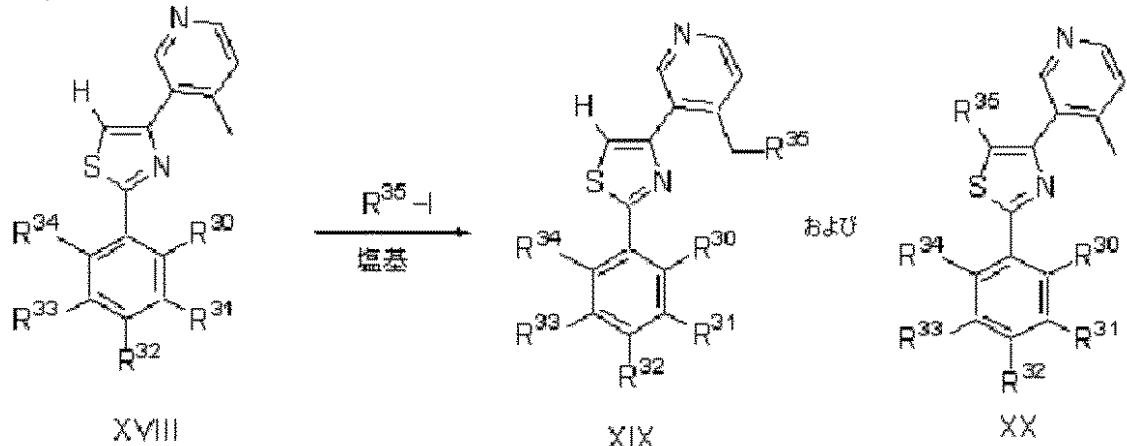
れるように、LDAのような塩基を用い、引き続いてヨウ化アルキルのような親電子的試薬で処理することによって、アルキル化され得る。N-ブチルリチウムもしくはtert-

ブチルリチウムのような、当分野で普通に使用される他の塩基および臭化アルキル、塩化アルキル、アルキルトシレート、もしくはアルキルトリフレートのような、当分野で普通に使用される他の親電子的試薬がまた、利用され得る。クロマトグラフィー(カラムクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、分取TLC、もしくはHPLC)による分離は、式XIXおよびXIIのアルキル化されたチアゾールを与える。

【 0 1 5 5 】

反應式 4

【化 1 7 5 】

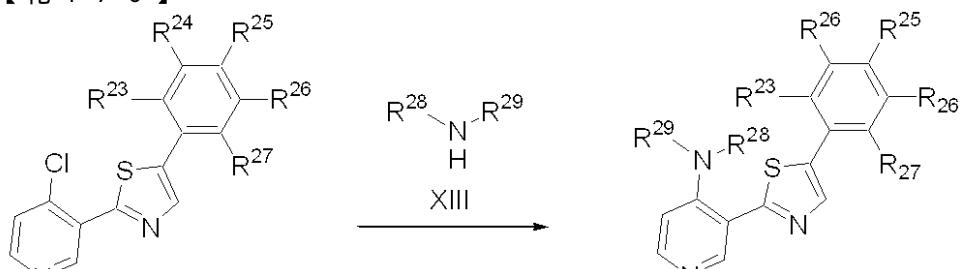


式 I の化合物は、A もしくは G が 4-クロロピリジルであるときには、反応式 5 で示されるようにアミンで処理されて、式 X XV および X X VI の 4-アミノピリジンを形成されることができる。

【 0 1 5 6 】

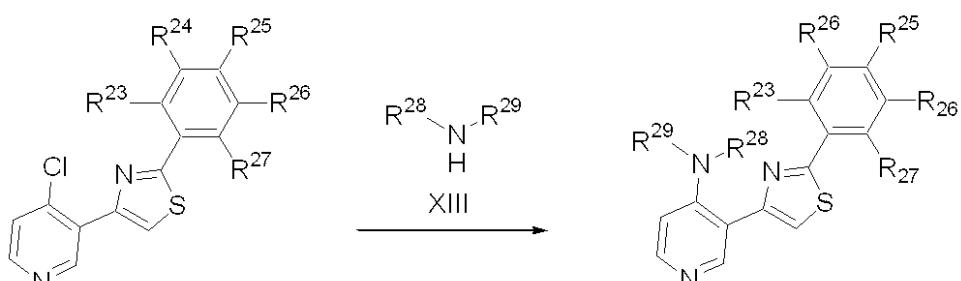
反應式 5

【化176】



XXIV

XXV



XXVI

XXVII

【0157】

本発明は、決して限定するとして解釈されるべきでないところの以下の実施例によりさらに例示される。全ての引用した参考資料の内容(この出願を通して引用されたような文献、発行特許、公開特許出願を含み)は、出展明示により特に本明細書の一部とする。。

【0158】

実施例

本発明の化合物の作成

一般：全ての試薬は、別に特定されない限り、市販されている。試薬は、別に特定されない限り、受領されたままで用いられた。プロトンNMRデータは、TMSからの下方磁場で記録され；カップリング定数は、ヘルツである。LCMS質量スペクトルデータは、四極ポンプ、254nmに設定された可変波長検出器、YMCプロC 18カラム(2×23mm、120)および電気スプレーイオン化を持つFinnigan LCQイオントラップ質量分析計、を装備したHewlett-Packard 1100 HPLCを用いて得られた。スペクトルは、供給源中のイオン数にしたがって可変イオン時間用い、120~1200amuの間スキャンされた。溶出液は、A:0.02%TFA含有の水中の2%アセトニトリルおよびB:0.018%TFA含有のアセトニトリル中の2%水であった。1.0mL/分の流速にて、10%B~95%Bへの3.5分にわたるグラジエント溶出を、0.5分間の初期保持および0.5分間の95%Bにおける最終保持と共に、用いた。全実施時間は、6.5分であった。HPLCによる精製は、Gilson HPLCシステム(UV/VIS 155検出器、215液体操作器具、306ポンプ、819注入バルブおよび811Cミキサー)を用いて実施され、カラムはYMCプロC 18(75×30、5μm、120A)であり；溶出液は、A:0.1%TFA含有水およびB:0.1%TFA含有アセトニトリル、であり；グラジエント溶出は2分間の90%Bにおける最終保持を伴う10%B~90%Bの、12分にわたるものであり；流速は毎分25mLであった。NMRデータは、全ての作成された化合物の構造と合致する。元素分析は、Robertson Microlit Laboratories, Madison NJ、で得られた。融点は、未補正である。

【0159】

中間体A:4メチル3シアノピリジンの作成

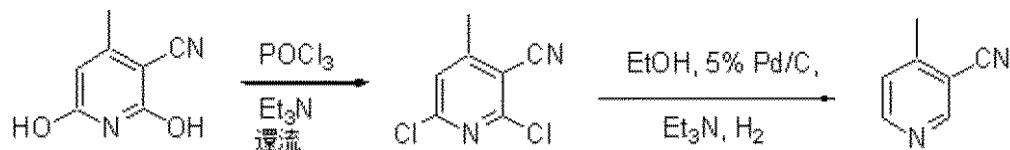
30

40

40

50

【化177】



第1工程 . 2,6-ジヒドロキシ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリル(150 g、1 mol)およびオキシ塩化リン(600 mL、6.4 mol)を、Ar雰囲気下で攪拌して、トリエチルアミン(300 mL、2.1 mol)を加えた。16時間還流後、混合液を真空中で濃縮して、残渣を氷水(6 L)とジクロロメタン(2 L)の間で分配した。有機相を重炭酸ナトリウム水溶液、次いで、食塩水で洗浄し、乾燥して(Na₂SO₄)、次いで、焼結ガラスフィルター上のシリカゲル(465 g)のパッドを通してろ過した。ジクロロメタンでの溶出およびろ液の真空中での濃縮は、無色の結晶性固体として2,6-ジクロロ-4-メチル-3-シアノピリジン109.6 g(58.6%)を与えた、mp 108~110 : TLC Rf 0.23(1:1ヘキサン:ジクロロメタン、Rf 0.31(3:1ヘキサン:EtOAc); ¹H NMR(CDCl₃) 7.3(d, 1H), 2.3(s, 3H); GCMS 187(M+H⁺)。

10

【0160】

第2工程 . 2,6-ジクロロ-4-メチル-3-シアノピリジン(40.8 g、0.22 mol)を、加温することにより無水エタノール(680 mL)およびトリエチルアミン(120 mL)中に溶解し、溶液を10psiの水素にて5%パラジウム炭素で水素添加した。反応が完結すると、触媒をろ過により除去した。ろ液を真空中で濃縮した。ここで得られた固体をエーテルで粉末化し、ろ過して、次いで、真空中で濃縮すると無色の針状晶として4-メチル-3-シアノピリジン16.3 g(63.1%)を与えた: mp(40~45、徐々に溶融); ¹H NMR(CDCl₃) 8.8(s, 1H), 8.5(d, 1H, J = 5 Hz), 7.3(d, 1H, J = 5 Hz), 2.6(s, 3H); GCMS 118(M⁺)。

20

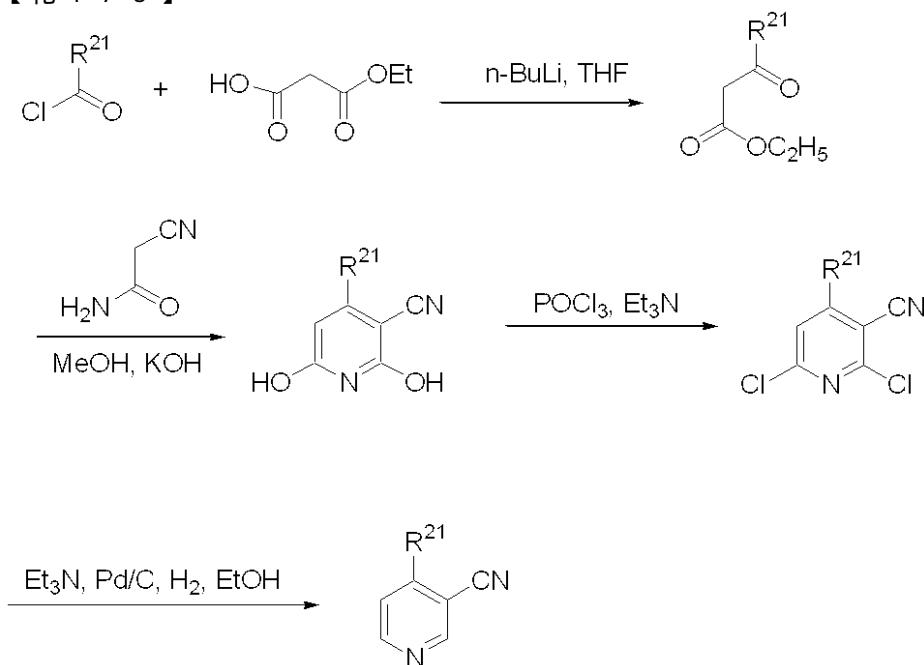
【0161】

一般的方法A: 4 置換 3 シアノピリジンの作成

30

40

【化178】



第1工程. マロン酸モノエチル(35.0 g、265 mmol)およびTHF(300 mL)を500 mL丸底フラスコに入れ、Ar下で-70℃に冷却した。この溶液に1.6M n-BuLi(330 mL(2.0当量、530 mmol))をゆっくりと加えて、溶液を-70℃で10分間攪拌させた。酸塩化物を溶液にゆっくりと加え、-70℃でさらに1時間攪拌して、次いで、反応温度を終夜にて室温に至らした。溶液を真空中で濃縮して、残渣を1N HCl(200 mL)とEt₂O(2×300 mL)間に分配した。有機層を順次飽和NaHCO₃溶液(200 mL)およびH₂O(200 mL)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥した。ろ液を濃縮し、粗製生成物を、ヘキサン/EtOAc(95:5)を用いて、クロマトグラフィーにより精製した。ベータ-ケトエステルの平均収率は、30~50%であった。

【0162】

第2工程. ベータ-ケトエステル(347 mmol)および2-シアノアセトアミド(347 mmol)を500 mL丸底フラスコに入れ、Ar下でTHF 100 mLに溶解した。この溶液に、MeOH 150 mL中のKOH(1.1当量、25.2 g、382 mmol)の溶液を、ゆっくり加えた。溶液を70℃で8時間攪拌させると、その時間中に固体がゆっくりと形成した。反応混合液を室温にまで冷却して、固体をろ過した。固体を温水(250 mL)中に溶解して、濃縮した。HClを、pHが1~2となるまで、ゆっくりと加えた。ここで得られた固体をろ過して、乾燥すると、4置換2,6ジヒドロキシ3シアノピリジンを与えた。4置換2,6ジヒドロキシ3シアノピリジンの平均収率は、30~90%であった。

【0163】

第3工程. 500 mL丸底フラスコ中にAr下で、4置換2,6ジヒドロキシ3シアノピリジン(314 mmol)およびPOCl₃(3.3当量、1035 mmol、95.3 mL)を入れた。冷却するため氷浴を用いて、トリエチルアミン(471 mmol、65.5 mL)を非常にゆっくりと加えた。添加終了後、反応混合液をAr下で、130℃まで8時間加熱した。室温にまで冷却した後、反応混合液を真空中で濃縮して、氷(150 g)中に注いだ。残渣をCH₂Cl₂(3×200 mL)と氷水の間で分配した。分離した有機層を、順次NaHCO₃(飽和200 mL)およびH₂O(200 mL)で洗浄して、次いで、Na₂SO₄上で乾燥した。ろ液を濃縮して、ヘキサン/EtOAc(80:20)を溶出液として用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製した。4置換2,6ジクロロ3シアノピリジンの平均収率は、35~50%であった。

10

20

30

40

50

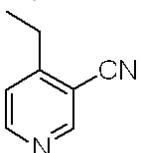
【0164】

第4工程 . 500 mL 丸底フラスコの中に、4 置換 2,6 ジクロロ 3 シアノピリジン(232 mmol)、10% Pd/C(2.0 g)、Et₃N(927 mmol)、130 mL)およびEtOH(300 mL)を入れた。混合液を、大気圧で、室温にて24~48時間水素添加した。触媒をろ過により除去して、ろ液を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(3×200 mL)とH₂O間(200 mL)に分配して、次いで、分離した有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。濃縮およびヘキサン/EtOAc(95:5)を用いてカラムクロマトグラフィーによる精製は、4 置換 3 シアノピリジンを85~95%の平均収率で与えた。

【0165】

中間体B : 4 エチル 3 シアノピリジンの作成

【化179】

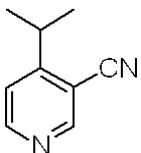


4 エチル 3 シアノピリジンは、一般的方法Aにしたがって作成された : TLC Rf 0.50 (70:30ヘキサン/EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (d, 1 H)、8.62 (d, 1 H)、7.26 (dd, 1 H)、2.84 (q, 2 H)、1.30 (t, 3 H); MS 133.1 (M + H⁺)。

【0166】

中間体C : 4 (2 プロピル) 3 シアノピリジンの作成

【化180】



4 プロピル 3 シアノピリジンは、一般的方法Aにしたがって作成された : TLC Rf 0.40 (70:30ヘキサン/EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (d, 1 H)、8.75 (d, 1 H)、7.26 (dd, 1 H)、3.32 (q, 2 H)、1.30 (t, 6 H); MS 146 (M + H⁺)。

【0167】

中間体D : 4 (2 シアノペンチル) 3 シアノピリジンの作成

【化181】



4 シクロペンチル 3 シアノピリジンは、一般的方法Aにしたがって作成された : TLC Rf 0.70 (70:30ヘキサン/EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.72 (s, 1 H)、8.60 (d, 1 H)、7.24 (d, 1 H)、3.36 (t, 1 H)、2.18 (m, 2 H)、1.80 (t, 6 H); MS 173 (M + H⁺)。

【0168】

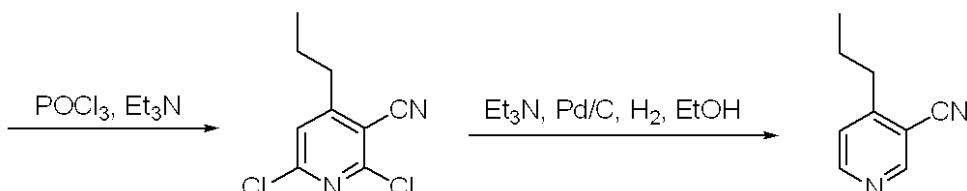
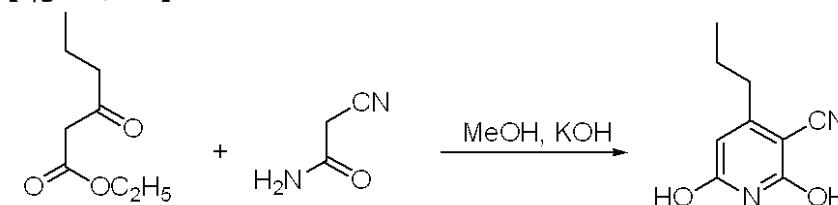
中間体E : 4 (1 プロピル) 3 シアノピリジンの作成

10

30

40

【化182】



第1工程 . 3 オキソヘキサン酸エチル(50 g、0.32 mol)および2シアノアセトアミド(26.6 g、0.32 mol)を、メタノール(100 mL)中に溶解した。KOH(20.7 g、0.37 mol)のメタノール(150 mL)中の溶液を、滴下ロートを用いてゆっくりと加えた。ここで得られた混合液を、70で、終夜還流した。反応後、形成した白色の沈殿をろ過して、収集した。粗製生成物を、温水(250 mL、50~60)中に溶解した。濃HClを、pHが1~2になるまで攪拌しながら滴下した。HClの付加において形成したところの白色の沈殿をろ過して、収集し、氷水で洗浄して、真空乾燥器中で終夜乾燥した。2,6ジヒドロキシ4プロピル3シアノピリジン(33.1 g)が、白色の固体として生産された。

【0169】

第2工程 . Ar下で、2,6ジヒドロキシ4プロピル3ピリジンカルボニトリル(33.1 g、0.186 mol)を含有する、冰浴で冷却された三口丸底フラスコ中に、 POCl_3 (56.5 mL、0.614 mol)を滴下した。次いで、 Et_3N (38.86 mL、0.279 mol)を、冷却しながら非常にゆっくりと混合液の中に加えた。付加が終了した後、混合液を室温にまで加温し、次いで、140で還流下、終夜加熱した。室温にまで冷却後、過剰の POCl_3 を留去した。残った褐色の残渣を、攪拌しながら破碎した冰500 gの中にゆっくりと加えた。次いで、濃NaOH溶液を、pHが8に到達するまで攪拌しながら滴下した。水溶液を、 CH_2Cl_2 (3×500 mL)で抽出した。有機抽出液を合併して、蒸発させると褐色の固体を与えた。粗製生成物を、溶出液として2% $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、淡黄色の固体として2,6ジクロロ4プロピル3シアノピリジン(24.1 g)を与えた。

【0170】

第3工程 . 2,6ジクロロ4プロピル3ピリジンカルボニトリル(24.1 g、0.112 mol)および10% Pd炭素(3.5 g)を、500 mL丸底フラスコ中で混合した。次いで、変性 EtOH (300 mL)および Et_3N (62.4 mL、0.448 mol)を加えた。反応混合液を脱気し、Arを充填して、次いで、再び脱気した。この工程を3回繰り返した後、水素風船を用いてフラスコに H_2 を充填した。水素風船に連結して、反応混合液を終夜、攪拌した。反応後、混合液を再び脱気した。 Pd/C をろ過して、ろ液を中に淡黄色の沈殿が形成するまで蒸発させた。濁ったろ液を冰浴中で約10分間冷却して、次いで、ろ過した。ろ液を濃縮して、残った褐色の油を、溶出液として20% $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。淡黄色の油として、4(1プロピル)3シアノピリジン(4.24 g)が、9.1%通算収率(3工程)にて生産された: LCMS $t_{\text{R}} = 2.11$ 分、147.2($M + \text{H}^+$)； $^1\text{H NMR}$ 9.00(s、1H)、8.50(d、1H)、7.33(d、1H)、2.84(t、2H)、1.77(m、2H)、1.00(t、3H)。

【0171】

10

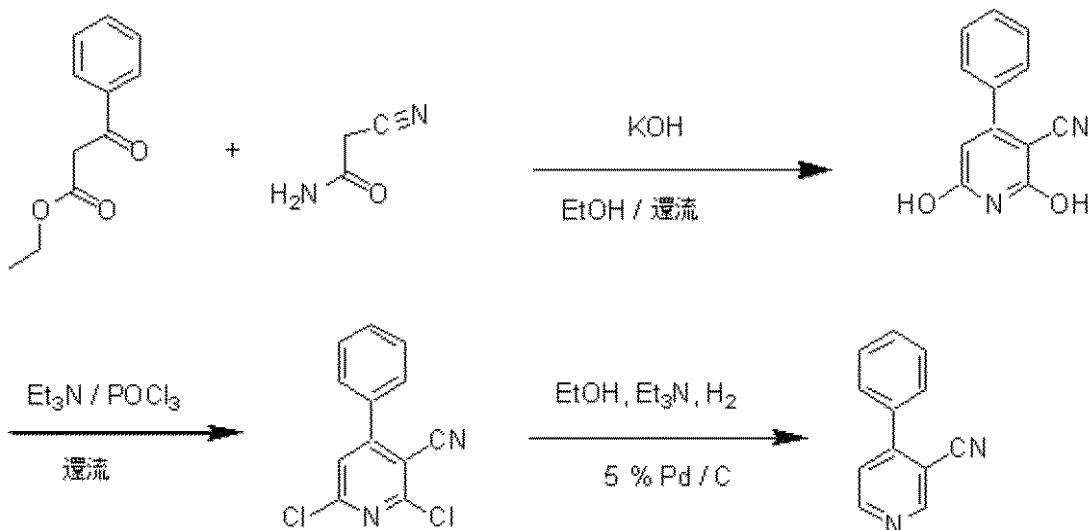
20

30

40

50

中間体 F : 4 フェニル 3 シアノピリジンの作成
【化 1 8 3】



10

20

30

40

50

第1工程 . 3 オキソ 3 フェニルプロパン酸エチル(51.9 mL、0.300 mol)および2 シアノアセトアミド(25.2 g、0.300 mol)を、エタノール(100 mL)中に溶解した。混合液を Ar 下で 50 °C に加熱した。この反応混合液に、KOH(21.8 g、0.330 mol)のエタノール(100 mL)中の溶液を、滴下ロートを介してゆっくりと加えた。反応液を、およそ 17 時間還流した。室温にまで冷却した後、反応混合液をろ過した。固体生成物をエタノールで洗浄して、真空中、45 °C で終夜乾燥すると、白色の固体として 2,6-ジヒドロキシ 4 フェニル 3 シアノピリジン 12.5 g (19.6 %) を与えた。

【0172】

第2工程 . 2,6-ジヒドロキシ 4 フェニル 3 シアノピリジン(6.0 g、28.2 mol)およびトリエチルアミン(4.2 mL、30.6 mmol)を、丸底フラスコの中に一緒に仕込んだ。これに注射器を介してオキシ塩化リン(8.2 mL、90.4 mmol)を加えた。反応混合液を、Ar 下で 17 時間還流し、次いで、減圧下で油にまで濃縮して、過剰の POCl₃ を除去した。次いで、この油を、冰水を入れたビーカーの中にゆっくりと注いだ。形成した褐色の沈殿をろ過し、多量の水で洗浄し、次いで、真空中、45 °C で終夜乾燥した。固体を、シリカゲルクロマトグラフィー(移動相: ジクロロメタン)で精製すると、灰白色の固体として 2,6-ジクロロ 4 フェニル 3 シアノピリジン 3.83 g (54.5 %) を与えた。

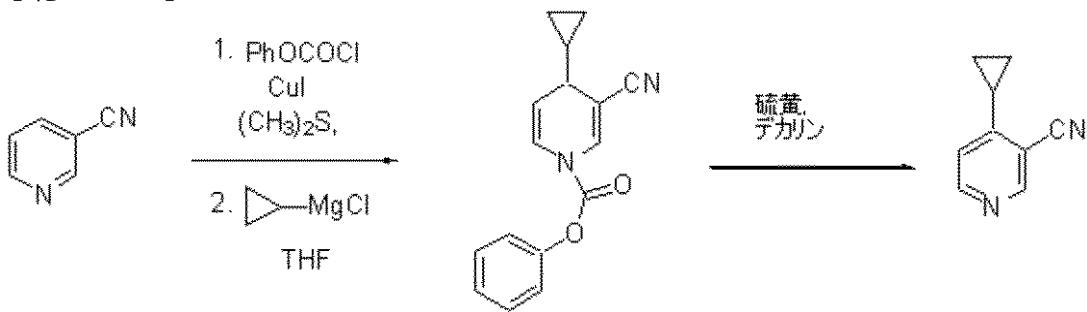
【0173】

第3工程 . 乾燥した丸底フラスコの中に、5 % Pd 炭素(0.38 g)および無水エタノール(5 mL)を仕込んだ。もう一つのフラスコの中に、2,6-ジクロロ 4 フェニル 3 シアノピリジン(3.83 g、15.4 mmol)、トリエチルアミン(8.57 mL、61.5 mmol)および無水エタノール(80 mL)を仕込んだ。この溶液を反応フラスコに移して、次いで、このフラスコを Ar でバージした。フラスコを排気して、次いで、Ar でバージした; この方法をさらに二回繰り返した。H₂ 風船をフラスコに取り付けて、次いで、反応液を水素でバージして、次いで、排気した。H₂ を反応フラスコ中に放出して、反応混合液を 48 時間水素添加した。反応混合液をろ過して、エタノールで洗浄した。ろ液を濃縮して、ここで得られた油をカラムクロマトグラフィー(移動相: 20 % EtOAc / ヘキサン)で精製すると、白色の固体として 4 フェニル 3 シアノピリジン 2.0 g (72 %) を与えた。TLC R_f = 0.1618 (20 % EtOAc / Hex); ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.50 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 7.58 ~ 7.55 (m, 3 H), 7.63 ~ 7.62 (m, 3 H), 8.80 (d, 1 H, J = 5.3 Hz), 8.94 (s, 1 H); GCMS m/z 180 (M⁺), t_R = 8.0 分。

【0174】

中間体 G : 4 シクロプロピル 3 シアノピリジンの作成

【化184】



第1工程. 無水THF(390mL)中のCuI(1.37、0.00072mol)、硫化ジメチル(33.5mL、0.46mol)および3シアノピリジン(15.0g、0.144mol)の混合液に-25~-20において、クロロギ酸フェニル(23.9mL、0.19mol)を加え、混合液をこの温度で15~20分間攪拌した。この懸濁液に-25~-20において、臭化シクロプロピルマグネシウム(126mL、0.173mol)を20~30分かけて加えた。混合液を-25~-20で15分間攪拌し、次いで、45~50分かけて室温にまでゆっくりと加温した。反応混合液を20%NH₄Cl(105mL)でクエンチし、引き続いてジエチルエーテル(300mL)で水層を抽出した。有機層を、1:1 20%NH₄Cl/NH₄OH(2×45mL)、水(75mL)、10%HCl(2×75mL)、水(75mL)および食塩水(125mL)で順次洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥した。溶液を濃縮乾固すると、粗製の3シアノ4シクロプロピル1フェノキシカルボニル1,4ジヒドロピリジンを与えた。

20

【0175】

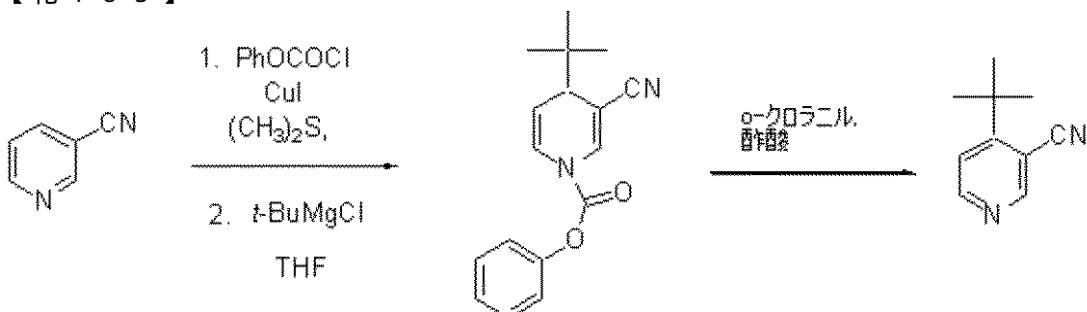
第2工程. 粗製のジヒドロピリジンおよび硫黄(3.9g、0.144mol)の混合物をデカライン(250mL)中で3時間の期間加熱した。反応混合液を室温にまで冷却して、真空蒸留すると、4シクロプロピル3シアノピリジン1.73g(8.5%)を与えた: R_f 0.24(25%EtOAc/ヘキサン); LCMS t_r = 1.50分、145.10(M+H⁺); ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.75(1H, s)、8.60(1H, d)、6.80(1H, d)、2.30(1H, m)、1.32(2H, m)、0.97(2H, m)。

30

【0176】

中間体 H : 4 (tert ブチル) 3 シアノピリジンの作成

【化185】



第1工程. オーバーヘッド攪拌器を装備した2000mL、三口フラスコ中にAr下で、3シアノピリジン(20.8g、0.2mol)、CuI(1.9g、0.01mol)、硫化メチル(48mL)およびTHF 600mLを入れた。溶液を-40に冷却し、クロロギ酸フェニル(25.1mL、0.2mol)を、攪拌しながら滴下ロートを介して加えた。25分後、THF中の塩化tertブチルマグネシウムの0.1M溶液(200mL、0.2mol)を、1時間かけて滴下した。混合液を-40で2時間、次いで、室温で終夜攪拌した。20%NH₄Cl水溶液(300mL)およびエーテル(400mL)を混合液

50

に加えた。5分間攪拌後、有機層を収集して、次いで、 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (50/50)200mLで2回、水200mLで1回、10%HCl200mLで2回、水200mLで1回、次いで、食塩水200mLで1回、順次洗浄した。 MgSO_4 上で乾燥後、溶液をろ過して、濃縮すると褐色の油を生じた。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%EtOAc/ヘキサン)により精製すると、褐色の油として中間体ジヒドロピリジン10gを与えた。

【0177】

第2工程。中間体ジヒドロピリジン(10g)を、乾燥トルエン(100mL)中に溶解した。酢酸70mL中のo-クロラニル(12.3g、0.5mol)の溶液を滴下した。混合液を室温で8時間攪拌して、次いで、濃縮した。次いで、トルエン(100mL)、エーテル(100mL)、セライト(10g)および10%NaOH溶液(200mL)を加えた。混合液を15分間攪拌して、セライトを通してろ過した。暗ずんだ有機層を、100mL部分の10%NaOHおよび水で洗浄して、次いで、10%HCl(4×100mL)で抽出した。合併した有機抽出液をおよそ100mLに濃縮し、冷却し、20%NaOHで塩基性化して、次いで、 CH_2Cl_2 (3×100mL)で抽出した。合併した有機層を食塩水で洗浄し、 K_2CO_3 で乾燥して、次いで、濃縮すると黄色の油として4(t_r=2.23分、161.2(M+H⁺); ¹H NMR δ 8.80(s, 1H), 8.65(d, 1H), 7.40(d, 1H), 1.50(s, 9H))。

【0178】

中間体I: 4-(4-フルオロフェニル)-3-シアノピリジンの作成

【化186】

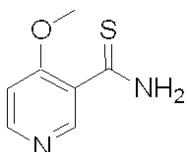


4-(4-フルオロフェニル)-3-シアノピリジンは、3-ピリジンカルボニトリル(3.12g、0.03mol)から中間体Hについて説明された方法にしたがって作成され、白色の固体として4-(4-フルオロフェニル)-3-シアノピリジン1.08g(通算収率18.2%)を与えた: LCMS t_r =2.33分、199.3(M+H⁺)。

【0179】

中間体J: 4-メトキシ-3-シアノピリジンの作成

【化187】



第1工程。(1-エトキシリデン)マロノニトリル(50g、0.36mol)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(84.9mL、0.6mol)および無水メタノール(110mL)の攪拌した混合液を、Ar下で1時間還流し、次いで、冷却させて、室温にて終夜放置した。真空中で濃縮後、ここで得られた固体を冰冷メタノールで粉末化し、ろ過して、次いで、乾燥すると赤桃色の結晶として1,1-ジシアノ-2-メトキシ-4-ジメチルアミノ-1,3-ブタジエン41.78g(65.5%)を与えた、mp 131~132; TLC Rf 0.24(ジクロロメタン)、Rf 0.31(2:1ヘキサン/アセトン); ¹H NMR(CD₂Cl₂) δ 7.6(d, 1H), 5.1(d, 1H), 4.1(s, 3H), 3.2(s, 3H), 2.9(s, 3H); LCMS 178(M+H⁺)。

10

20

30

40

50

【0180】

第2工程. 無水メタノール(178mL)中の1,1ジシアノ2メトキシ4ジメチルアミノ1,3ブタジエンの攪拌した懸濁液の中に、塩化水素ガスを、その日の間に2回、5分間の期間激しく吹き込んで、次いで、室温で週末にかけて攪拌放置した。黄色の溶液を真空中で濃縮して、ここで得られた固体を、ガスの発生が終了し、桃赤色の液体がpH試験紙で塩基性となるまで重炭酸ナトリウムを注意深く加えながら、メタノール中で攪拌した。反応混合液を固体に濃縮し、ジクロロメタンで粉末化して、次いで、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮すると、桃色の固体(7.0g、89%)として2クロロ3シアノ4メトキシピリジンを与えた。生成物は、メタノールから、微細な、パステル黄色の針状晶として、再結晶され得た、mp 168.5~171 : ¹H NMR(CDCl₃) 8.4(d, 1H), 6.9(d, 1H), 4.0(s, 3H); LCMS 169(M+H⁺)。元素分析: C₇H₅C₁N₂Oとしての理論値: C, 49.87; H, 2.99; N, 16.62; C₁, 21.03。実測値: C, 49.87; H, 2.97; N, 16.63; C₁, 20.95。

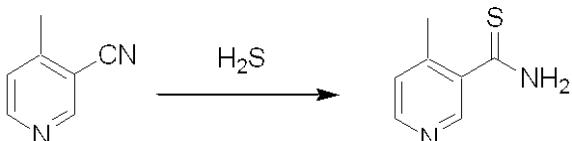
【0181】

第3工程. 無水メタノール(75mL)中の2クロロ3シアノ4メトキシピリジン(3.4g、20.0mmol)の溶液を、5%Pd/C(340mg)上で10psiにて水素添加した。反応が終了すると、触媒をろ過により除去した。ろ液を、真空中におくと、無色の固体として4メトキシ3シアノピリジン2.54g(94.7%)を与えた。試料を、ジクロロメタン/ヘキサンから再結晶した、mp 124.5~126(無色の針状晶): TLC Rf 0.2(2%メタノール/ジクロロメタン); TLC Rf 0.1(1:1/ヘキサン:EtOAc); ¹H NMR(CDCl₃) 8.7(s, 1H), 8.6(d, 1H), 6.9(d, 1H), 4.0(s, 3H); GCMS 134(M⁺)。元素分析: C₇H₆N₂Oとしての理論値: C, 62.68; H, 4.51; N, 20.88。実測値: C, 62.43; H, 4.48; N, 20.75。

【0182】

中間体K: 4メチルピリジン3チオカルボキサミドの作成

【化188】

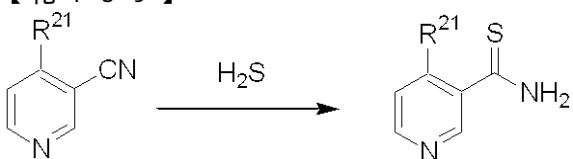


硫化水素ガスを、無水エタノール(680mL)およびトリエチルアミン(0.33mol)中の4メチル3シアノピリジン(40.8g、0.346mol)の溶液の中に、氷冷しながら1時間泡立たせた。反応混合液を終夜攪拌して、次いで、溶媒を真空中で除去した。残渣をEtOAc(500mL)中に溶解し、溶液を50~55で4.0~4.5時間加熱し、次いで、室温に冷却させた。混合液をろ過し、固体を粉末化し、さらなるEtOAcで洗浄して、次いで、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮すると、粗製生成物を与えた。粗製生成物をジクロロメタン(100mL)の中に戻し、混合液を還流するまで加熱し、次いで、攪拌しつつ冷却させることによって、精製した。固体をろ過し、ジクロロメタンで洗浄して、次いで、乾燥すると、砂色の固体として4メチルピリジン3チオカルボキサミド24.1g(72%)を与えた、mp 104.5~106: TLC Rf 0.08(5%メタノール/ジクロロメタン); TLC Rf 0.18(EtOAc); ¹H NMR(DMSO-d₆) 10.1(幅広いs, 1H), 9.6(幅広いs, 1H), 8.4(d, 1H), 8.3(s, 1H), 7.2(d, 1H), 2.3(s, 3H); LCMS 153(M+H⁺)。

【0183】

一般的方法B: 4置換ピリジン3チオカルボキサミドの作成

【化189】

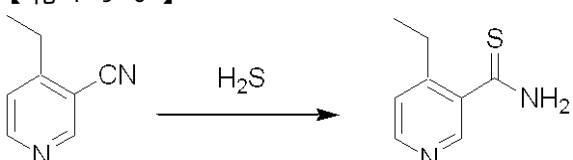


硫化水素ガスを、D M F (300 mL) 中で 4 アルキル 3 シアノピリジン (178 mmol) を含有する溶液の中に、30 分間泡立たせた。ジエチルアミン (1.5 当量) を加えて、混合液を 60 °C で 1 時間加熱した。反応混合液を濃縮して、残渣を C H₂ C l₂ (3 × 200 mL) および H₂ O (200 mL) の間で分配した。有機層を乾燥 (N a₂ S O₄) して、60 : 40 ヘキサン / E t O A c を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製すると、ピリジンチオカルボキサミドを与えた。平均収率は、80 ~ 95 % であった。

【0184】

中間体 L : 4 エチルピリジン 3 チオカルボキサミドの作成

【化190】



10

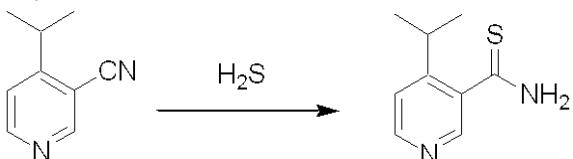
20

4 エチルピリジン 3 チオカルボキサミドは、一般的方法 B にしたがって作成された : T L C R f 0.55 (E t O A c) ; L C M S 167.1 (M + H⁺) ; ¹ H N M R (C D C l₃) 8.50 (s, 1 H)、8.46 (d, 2 H)、7.96 (b s, 1 H)、7.66 (b s, 1 H)、2.86 (q, 2 H)、1.30 (t, 3 H)。

【0185】

中間体 M : 4-(2-プロピル)ピリジン 3 チオカルボキサミドの作成

【化191】



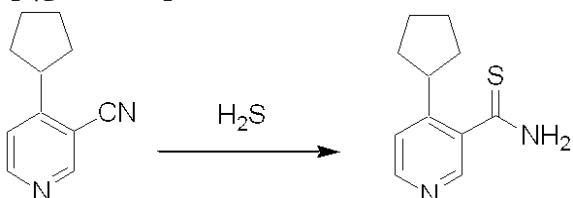
30

4-(2-プロピル)ピリジン 3 チオカルボキサミドは、一般的方法 B にしたがって作成された : T L C R f 0.10 (50% E t O A c / ヘキサン) ; L C M S 181 (M + H⁺) ; ¹ H N M R (C D C l₃) 8.48 (d, 1 H)、7.24 (s, 1 H)、7.20 (d, 1 H)、3.46 (m, 1 H)、1.26 (d, 6 H)。

【0186】

中間体 N : 4-(2-シクロペンチル)ピリジン 3 チオカルボキサミドの作成

【化192】



40

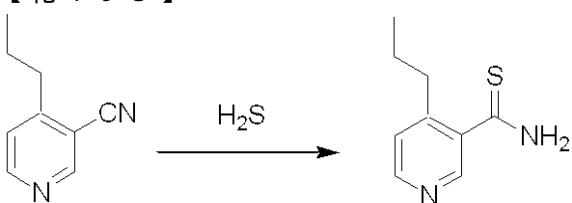
4-(シクロペンチル)ピリジン 3 チオカルボキサミドは、一般的方法 B にしたがって作成された : T L C R f 0.30 (60 / 40 ヘキサン / E t O A c) ; L C M S 206.8 (M + H⁺) ; ¹ H N M R (C D C l₃) 8.75 (s, 1 H)、8.40 (d, 2 H)、7.30 (d, 1 H)、3.38 (t, 1 H)、2.08 (m, 2 H)；1.70 (m, 6 H)。

【0187】

50

中間体O : 4 (1プロピル)ピリジン 3 チオカルボキサミドの作成

【化193】

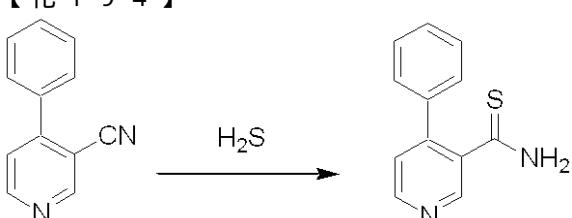


4 (1プロピル)ピリジン 3 チオカルボキサミドは、一般的な方法Bにしたがって作成された: LCMS $t_R = 1.05$ 分、181.1 ($M + H^+$) ; 1H NMR (CDCl₃) 8.05 (s, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.15 (d, 1H)、2.80 (t, 2H)、1.66 (m, 2H) ; 0.98 (t, 3H)。

【0188】

中間体P : 4 フェニルピリジン 3 チオカルボキサミドの作成

【化194】

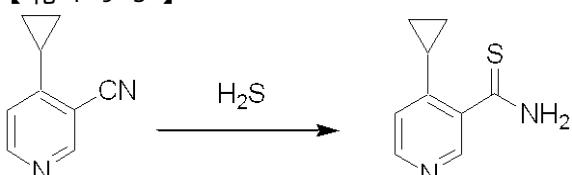


4 フェニル 3 シアノピリジン(2.0 g、11 mmol)を、DMF(40 mL)の中に溶解した。反応フラスコをスクラバー(漂白)に取付けた。反応液を氷水浴中で冷却して、硫化水素(過剰)を、針を介して40分間泡立たせた。混合液にジエチルアミン(1.72 mL、16.6 mmol)を加えた。混合液を、60まで45分間加熱した。次いで、反応液を減圧下で濃縮して、カラムクロマトグラフィー(移動相: 30% EtOAc/ヘキサン~60% EtOAc/ヘキサン)により精製した。これは、黄色の固体として4フェニルピリジン 3 チオカルボキサミド 1.85 g (77.8%)を与えた: TLC Rf 0.05 (40% EtOAc/ヘキサン); $t_R = 1.37$; 1H NMR (CDCl₃) 6.57~6.50 (m, 2H)、7.45~7.44 (m, 4H)、7.52 (m, 2H)、8.63 (d, 1H)、9.01 (s, 1H); LCMS (ES)m/z 215.1 ($M + H^+$)。

【0189】

中間体Q : 4 シクロプロピルピリジン 3 チオカルボキサミドの作成

【化195】



無水エタノール(100 mL)中の4 シクロプロピル 3 シアノピリジン(4.83 g、34 mmol)の溶液に冷却しながら、硫化水素ガスを1時間の期間パージした。この溶液にジエチルアミン(5.3 mL、51 mmol)を加えて、混合液を50~55にまで4.0~4.5時間の期間加熱した。次いで、反応混合液を、残存する量の出発原料を消費するために、室温で16~18時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮して、20~100% EtOAc ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと、4 シクロプロピルピリジン 3 チオカルボキサミド 5.01 g (82%)を与えた: LCMS $t_R = 0.70$ 分、179 ($M + H^+$) ; 1H NMR (DMSO-d₆) 10.21 (幅広いs, 1H)、9.75 (幅広いs, 1H)、8.32 (d, 1H)、8.26 (s, 1H)、6.83 (d, 1H)、2.12 (m, 1H)、1.04 (m, 2H)、0.80 (m, 2H)。

【0190】

10

20

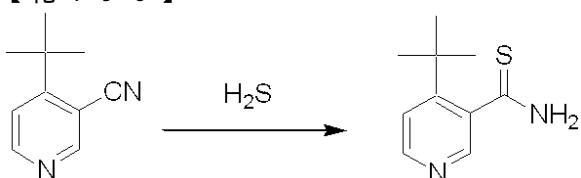
30

40

50

中間体 R : 4 (tert ブチル)ピリジン 3 チオカルボキサミドの作成

【化 196】

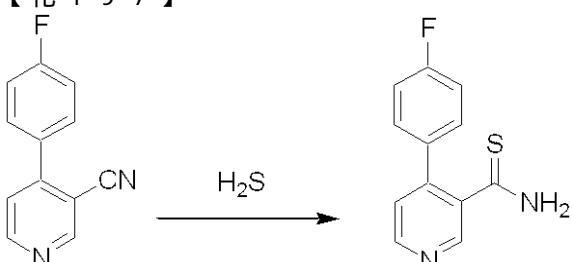


4 (tert ブチル)ピリジン 3 チオカルボキサミドは、一般的な方法 B によって作成された : LCMS $t_R = 0.91$ 分、195.2 ($M + H^+$) ; 1H NMR (CDCl₃) 8.38 (d, 1 H)、8.26 (s, 1 H)、8.00 (幅広い s, 1 H)、7.60 (幅広い s, 1 H)、7.35 (d, 1 H) ; 1.50 (s, 9 H)。

【0191】

中間体 S : 4 (4 フルオロフェニル)ピリジン 3 チオカルボキサミドの作成

【化 197】

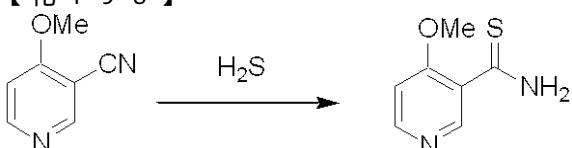


4 (4 フルオロフェニル)ピリジン 3 チオカルボキサミドは、一般的な方法 B によって作成された : LCMS $t_R = 1.52$ 分、233.2 ($M + H^+$)。

【0192】

中間体 T : 4 メトキシピリジン 3 チオカルボキサミドの作成

【化 198】



硫化水素ガスを、無水エタノール(270 mL)およびトリエチルアミン(130 mmol)中の3シアノ 4メトキシピリジン(14.7 g、87.1 mmol)の溶液の中に、氷冷しながら1時間泡立てた。反応混合液を終夜攪拌して、次いで、溶媒を真空中で除去した。残渣をEtOAc(200 mL)中に溶解して、50~55 °Cにて4.0~4.5時間加熱し、次いで、室温に冷却させた。混合液をろ過して、固体をさらなるEtOAcで粉末化して、次いで、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮すると、粗製生成物を与えた。これをジクロロメタン(100 mL)中に戻し、混合液を還流するまで加熱し、次いで、それを攪拌しつつ冷却させることによって、精製した。固体をろ過し、ジクロロメタンで洗浄して、次いで、乾燥すると微黄色の固体として4メトキシピリジン 3 チオカルボキサミド 9.6 g (65.3 %)を与えた : TLC Rf 0.21 (5%メタノール/ジクロロメタン) ; TLC Rf 0.12 (EtOAc) ; 1H NMR (DMSO-d₆) 10.1 (幅広い s, 1 H)、9.4 (幅広い s, 1 H)、8.6 (s, 1 H)、8.4 (d, 1 H)、7.1 (d, 1 H)、3.9 (s, 3 H) ; LCMS 153 ($M + H^+$)。

【0193】

中間体 U : 2 (3 ピリジル)チオアセトアミドの作成

【化 199】



10

20

30

40

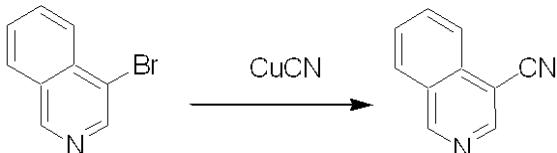
50

硫化水素ガスを、無水DMF 100 mL 中の 3-ピリジルアセトニトリル 6.0 g (5.1 mmol) の溶液の中に、Ar 下で室温にて、適度の速度で 20 分間泡立てた。反応液を 60 °C に加温し、次いで、DMF 10 mL 中のジエチルアミン (7.88 mL, 76.5 mmol) の溶液を一度に加えた。1.5 時間後、反応混合液を冷却して、Ar を、反応液を通じて 1 時間泡立てた。DMF を留去した。残渣を EtOAc に溶解して、溶出液として EtOAc を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR および MS データは、生成物と一致した。

【0194】

中間体 V : 4-シアノイソキノリンの作成

【化200】

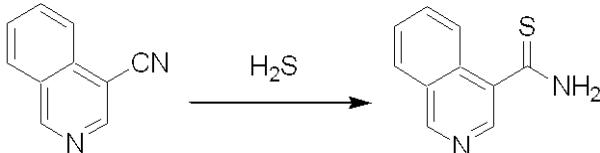


250 mL 丸底フラスコの中に Ar 下で、4-ブロモイソキノリン (50.0 mmol, 10.4 g)、CuCN (100.0 mmol, 9.0 g) および DMF (150 mL)を入れた。溶液を 140 °C で 12 時間加熱した。反応混合液をセライト上でろ過して、ろ液を濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) および H₂O (100 mL) の間で分配して、次いで、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) した。濃縮および粗製生成物の 80 : 20 ヘキサン / EtOAc を用いるカラムクロマトグラフィーによる精製は、4-シアノイソキノリン (45%) を与えた。

【0195】

中間体 W : イソキノリン-4-チオカルボキサミドの作成

【化201】

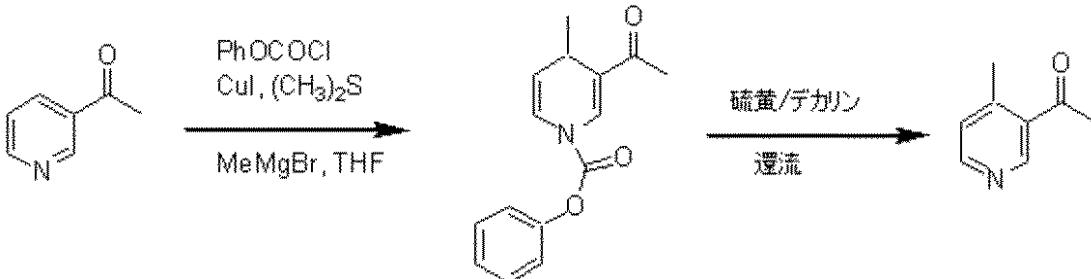


イソキノリン-4-チオカルボキサミドは、一般的方法 B にしたがって作成された： TLC Rf 0.60 (EtOAc)；¹H NMR (DMSO-d₆) 10.4 (s, 1H)、9.9 (s, 1H)、8.6 (s, 1H)、9.3 (s, 1H)、8.4 (s, 1H)、8.2 (d, 1H)、7.8 (dd, 1H)、7.6 (dd, 1H)；LCMS 189.1 (M + H⁺)、t_R 1.08 分。

【0196】

中間体 X : 4-メチル-3-アセチルピリジンの作成

【化202】



第 1 工程、無水 THF (2 L) 中の 3-アセチルピリジン (100 g, 0.82 mol)、硫化ジメチル (400 mL, 5.4 mol) およびヨウ化銅(I) (7.94 g, 0.041 mol) の溶液を、室温にて、Ar 下で攪拌した。次いで、クロロギ酸フェニル (0.4 mL,

10

20

30

40

50

0.82 mol)を加えると、暗褐色の沈殿を生成した。30分後、混合液を-21以下に冷却して、臭化メチルマグネシウム(3:1トルエン THF 中で1.4M、586mL、0.82mol)を50分かけて、反応温度を-15以下に保って加えた。混合液が溶液になるにつれて、色は明るくなつた; 黄緑色の沈殿が、添加の終了付近で形成されるが、終了すると再溶解した。混合液を攪拌して、ゆっくりと加温させた; 2時間後、それを8.8にまで加温した。飽和塩化アンモニウム水溶液(500mL)を加えた。10分間攪拌後、混合液を、水(500mL)を含有する分液ロートの中に注いだ。有機相を分離し、食塩水(500mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過して、次いで、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン EtOAc グラジエントを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、中間体ジヒドロピリジン 134.3g (63.7%)を与えた。

10

【0197】

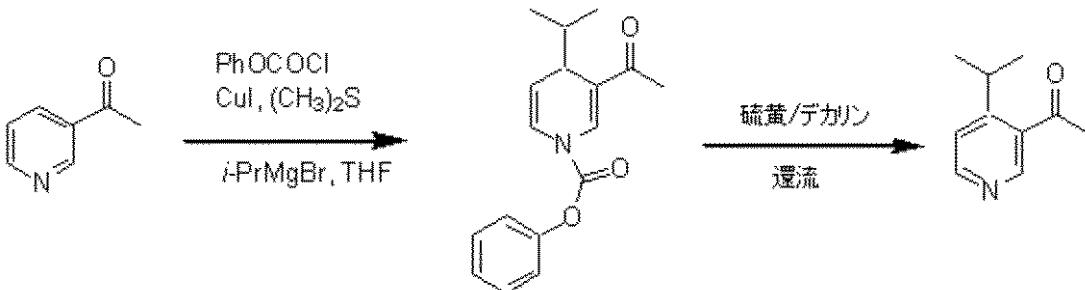
第2工程. ジクロロメタン(100mL)中の中間体ジヒドロピリジン(134.3g、0.52mol)の溶液を、デカリニン中の攪拌した硫黄(16.67g、0.52mol)の懸濁液に加えて、Ar拭き付け下でゆっくり加熱、還流した。1時間還流後、反応混合液を室温にまで冷却させて、次いで、シリカゲルのパッドを通してろ過した。デカリニンをヘキサンで溶出した後、ヘキサン ジエチルエーテルのグラジエントでの溶出は、赤褐色の油として4メチル 3 アセチルピリジン 49.4g (70.3%)を与えた: TLC Rf 0.19 (ジエチルエーテル); TLC Rf 0.14 (1:1 ヘキサン/EtOAc); ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.9 (s, 1H)、8.5 (d, 1H)、7.2 (dd, 1H)、2.6 (s, 3H); GCMS m/z 135 (M⁺)。

20

【0198】

中間体Y: 4 (2 プロピル) 3 アセチルピリジンの作成

【化203】



30

第1工程. 無水THF(1100mL)中のCuI(78.5g、0.412mol)、硫化ジメチル(203mL、2.76mol)および3 アセチルピリジン(50.0g、0.412mol)の混合液に室温において、クロロギ酸フェニル(55.2mL、0.44mol)を加えて、混合液を40~50分間攪拌した。この懸濁液に-25~-20において、塩化イソプロピルマグネシウム(220mL、0.44mol、2.0M THF溶液)を30~40分かけて加えた。混合液をこの温度で30分間攪拌し、次いで、1.0~1.5時間かけて室温にまでゆっくりと加温した。反応混合液を20%NH₄Cl(350mL)でクエンチし、引き続いてEtOAc(700mL)で水層を抽出した。有機層を20%NH₄Cl(350mL)、次いで、食塩水(250mL)で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥した。3~10%EtOAc ヘキサングラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーは、粗製の3 アセチル 4 イソプロピル 1 フェノキシカルボニル 1,4 ジヒドロピリジン 43.5g を与えた。

40

【0199】

第2工程. 粗製のジヒドロピリジン(43.5g、0.153mol)および硫黄(4.9g、0.153mol)の混合物を、デカリニン(175mL)中で3時間の期間還流下で加熱し、次いで、室温にまで冷却した。最初ヘキサンで、次いで、5~30%EtOAc ヘキサングラジエントで溶出する、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製は、表題化合物 19.3g (78%)を与えた: TLC Rf 0.19 (25%EtOAc/ヘキサン); GC

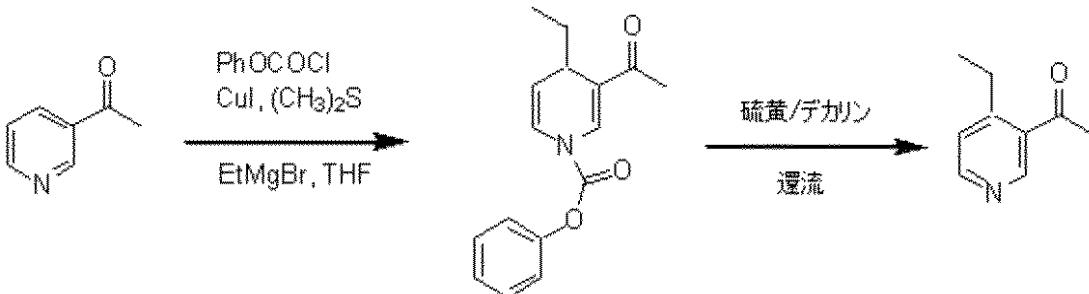
50

M S (E I) $t_r = 6.2$ 分 ; 1 6 3 (M^+) ; 1H N M R (C D C l ₃) 8.76 (s , 1 H) , 8.57 (d , 1 H) , 7.30 (d , 1 H) , 3.55 (m , 1 H) , 2.60 (s , 3 H) , 1.22 (d , 6 H) 。

【 0 2 0 0 】

中間体 Z : 4 エチル 3 アセチルピリジンの作成

【 化 2 0 4 】



10

20

30

第1工程 . 3 アセチルピリジン (5.0 g , 0.0413 mol) 、ヨウ化銅 (7.86 g , 0.0413 mol) および硫化ジメチル (20.0 mL , 0.272 mol) を、 T H F (100 mL , 無水) 中に溶解した。これを、室温で 15 分間攪拌した。反応液に、クロロギ酸フェニル (5.5 mL , 0.0441 mol) を 10 分かけて滴下した。次いで、この反応液を、 Ar 下で 1 時間攪拌した。反応液を -25 に冷却し、臭化工チルマグネシウム (T H F 中で 1 M , 44.1 mL , 0.0441 mol) を 40 分かけて滴下した。反応液を -25 で 30 分間攪拌し、次いで、室温にまで加温して、 20% NH₄ Cl (35 mL) でクエンチした。混合液を E t O A c で抽出し、 20% NH₄ Cl 、食塩水で洗浄して、次いで、硫酸ナトリウム上で乾燥した。レギオ異性体が、 2 : 1 (望ましい : 望ましくない) の比率で生産された。有機層を濃縮乾固し、粗製の油をカラムクロマトグラフィー (移動相 : 5% E t O A c / ヘキサン) で精製した。3 アセチル 4 エチル 1 (4 H) ピリジンカルボン酸フェニルを、だいだい色の油として、 40.6% (4.55 g) の収率で得た。

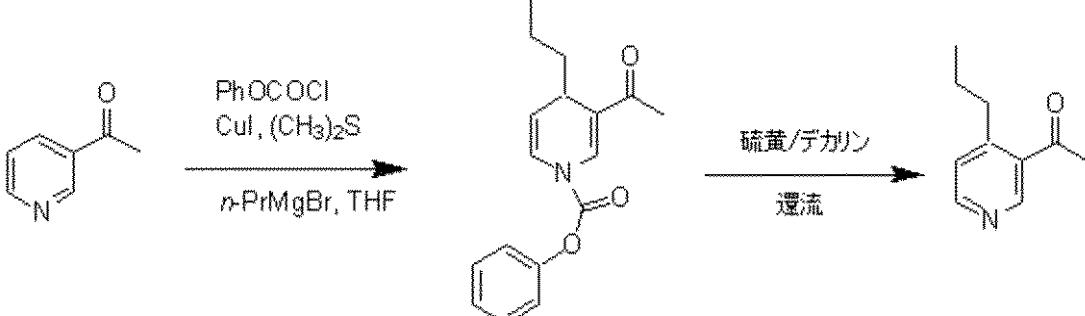
【 0 2 0 1 】

第2工程 . 3 アセチル 4 エチル 1 (4 H) ピリジンカルボン酸フェニル (3.26 g , 0.0120 mol) および硫黄 (0.385 g , 0.0120 mol) をデカリン (15 mL) の中に溶解した。反応混合液を Ar 下で 17 時間加熱し、還流させ、次いで、シリカゲルカラム上に注いで、多量のヘキサンで洗浄した。次いで、生成物を、グラジエントな移動相 (5% E t O A c / ヘキサン ~ 30% E t O A c / ヘキサン) で溶出した。生成物を含有するフラクションを濃縮乾固すると、だいだい色の油 1.16 g (64.8%) をえた : R f 0.12 (20% E t O A c / ヘキサン) 。

【 0 2 0 2 】

中間体 AA : 4 (1 プロピル) 3 アセチルピリジンの作成

【 化 2 0 5 】



40

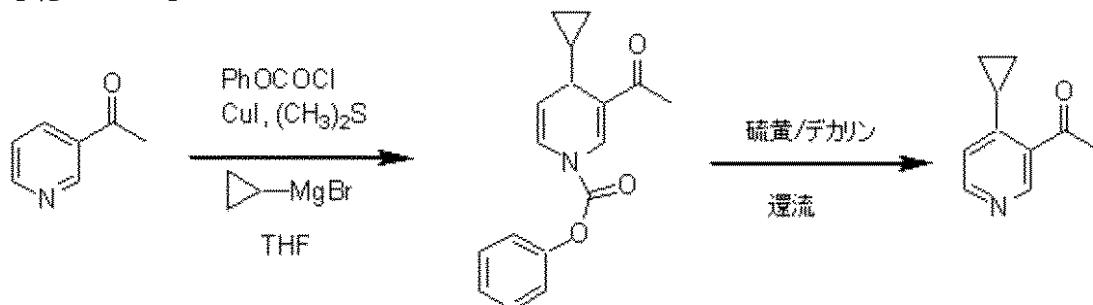
4 (1 プロピル) 3 アセチルピリジンは、 4 エチル 3 アセチルピリジンを 50

作成するために用いられた方法にしたがって、作成された： L C M S $t_R = 0.82$ 分 ; 164 ($M + H^+$) ; 1H N M R (C D C l₃) 8.86 (s, 1 H)、8.56 (d, J = 5 Hz, 1 H)、7.20 (d, J = 5 Hz, 1 H)、2.85 (t, J = 8 Hz, 2 H)、2.63 (s, 3 H)、1.61 (m, 2 H)、0.97 (t, J = 7 Hz, 3 H)。

【0203】

中間体 A B : 4 シクロプロピル 3 アセチルピリジンの作成

【化206】



第1工程 . 臭化シクロプロピル (50.0 g, 413 mmol) を無水 T H F 500 mL 中に溶解した。乾燥マグネシウム (10.0 g, 411 mmol) を、触媒量のヨウ素を含有する丸底フラスコに仕込んだ。次いで、臭化シクロプロピル溶液の 20 % の溶液をフラスコに仕込んだ。気泡の形成を観察した後、残りの臭化シクロプロピル溶液を、15分かけて加え、それによって反応混合液を還流させた。30分後、反応混合液の 5.0 mL アリコートを取り、グリニヤール試薬の濃度を測定した。この分析は、以下の手順にしたがって実施された： 1,10 フェナンスロリン 2 mg を、ベンゼン 10 mL を入れた 50 mL フラスコに加えた；次いで、5.0 mL のアリコートを加えた；そしてここで得られた混合液を、p-キシリレン中の 1.0 M ブタン 2 オール 2.4 mL でもって、赤紫色の終点にいたるまで滴定した。濃度は、かくして 0.48 M であって、それは望ましいグリニヤール試薬に対して 58 % の変換率を意味した。

【0204】

第2工程 . C u I 780 mg (4.10 mmol) を、不活性な (A r) 条件下で丸底フラスコに加えた。次いで、T H F 100 mL の添加により、懸濁液を形成した。硫化ジメチル 40 mL を加えると、澄明な黄色の溶液を生じた。次いで、3 アセチルピリジン (10.0 g, 82.7 mmol) を、T H F 70 mL 中に溶解して、黄色の溶液に加えた。最後に、クロロギ酸フェニル 13.6 g (86.8 mmol) を、T H F 50 mL 中に溶解して、ここで得られた溶液をゆっくりと加えると、沈殿の形成をもたらした。次いで、混合液を、フラスコをドライアイス中に包むことにより、-20 に冷却した。次いで、上からのグリニヤール溶液 172 mL を、温度を -5 以下に保ちながら、20分かけて滴下した。反応混合液を室温にまで加温して、次いで、20 % 塩化アンモニウム水溶液 400 mL でクエンチした。酢酸エチル (200 mL) を加えた。有機層を収集して、水層を酢酸エチル 400 mL で洗浄した。有機層を合併し、食塩水で洗浄して、次いで、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン中に溶解して、Biotage Flash 75 L カラムを用い、最初に 10 % E t O A c ヘキサン 2 L、次いで、15 % E t O A c ヘキサン 4 L で溶出して、シリカゲル上でのクロマトグラフィーを行った。望ましい化合物を含有するフラクションを合併して、真空中で濃縮すると、油 12.2 g を与えた : 1H N M R (C D C l₃) 7.98 (s, 1 H、幅広い)、7.44 (t, 2 H)、7.31 (t, 1 H)、7.21 (d, 2 H)、6.99 (s, 1 H、幅広い)、5.20 (s, 1 H、幅広い)、3.23 (t, 1 H、幅広い)、2.40 (s, 3 H)、0.91 (m, 1 H)、0.53 ~ 0.33 (m, 3 H)、0.20 (m, 1 H) ; L C M S (E S)m/z 284.0 ($M + H^+$)。

【0205】

第3工程 . ジヒドロピリジン 12.2 g (43.0 mmol) を、デカヒドロナフタレン 143 mL を含有する丸底フラスコに移した。硫黄 (1.38 g, 43.0 mmol) を加えて

10

20

30

40

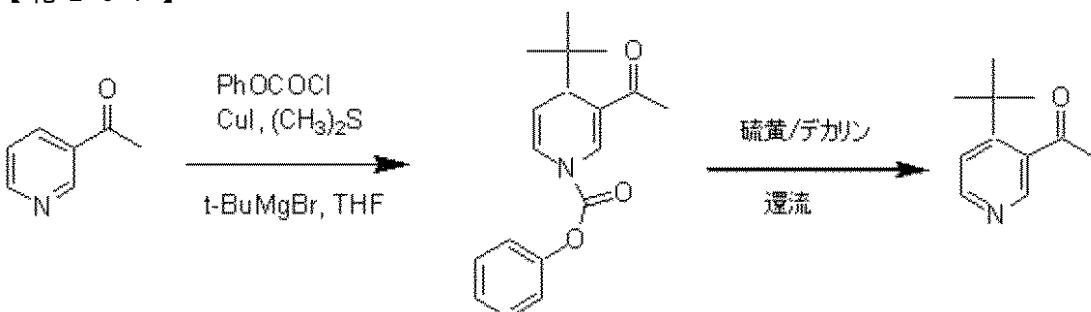
50

、フラスコを油浴中 180 度加熱した。4 時間かけて、追加の硫黄 1.38 g を加えた。次いで、加熱を停止し、反応液を M T B E 500 mL で希釈した。有機層を、250 mL 部分の 1.0 N HCl で 2 回抽出した。ジクロロメタン 500 mL を水層に加え、次いで、それを 1.0 N NaOH で塩基性にした。次いで、有機層を、食塩水 250 mL で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮すると、油 2.13 g を得た。酸性の水層を、再びジクロロメタン 500 mL で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、上で得られた油中にろ過し、真空中で濃縮すると、合計 3.63 g (3 アセチルピリジンから 27 %) を得た: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.28 (d, 2H)、0.92 (d, 2H); LCMS (ES)m/z 162.1 (M + H⁺); GCMS (CI)m/z 162 (M + H⁺)。

【0206】

中間体 A C : 4 (tert ブチル) 3 アセチルピリジンの作成

【化207】



10

20

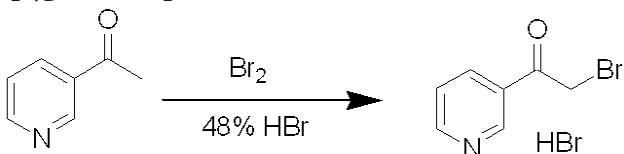
4 (tert ブチル) 3 アセチルピリジンは、4 エチル 3 アセチル 4 tert ブチル 1(4 H) ピリジンカルボン酸フェニル [HPLC t_R = 3.32 分; TLC R_f = 0.51 (5% EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (CD₂Cl₂) 0.82 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 3.44 (d, 1H), 5.36 ~ 5.32 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.48 ~ 7.19 (m, 5H), 8.02 (s, 1H); LCMS (ES)m/z 300.3 (M + H⁺)] を与え、次いで、それを硫黄で芳香族化して望ましい生成物 4 (tert ブチル) 3 アセチルピリジンを与えた: HPLC t_R = 0.28; TLC R_f = 0.31 (EtOAc); LCMS (ES)m/z 177.92 (M + H⁺)。

30

【0207】

中間体 A D : 3 (2 プロモアセチル)ピリジン臭化水素酸塩の作成

【化208】



40

3 アセチルピリジン (4 g, 3.6 mL, 33 mmol) を、注射器を介して、冷却器、等圧滴下ロートおよび Ar 導入管を装備するところの三口丸底フラスコに加えた。4.8% HBr 水溶液 (5.5 mL) を加えて、溶液を 70 の油浴中に置いた。臭素 (5.3 g, 1.7 mL) を滴下ロートに加えた。次いで、臭素を 4.8% HBr 水溶液 (1 mL) で希釈して、次いで、臭素溶液を反応液の中に 30 分かけて滴下した。2 時間後に取られた TLC は、反応が完結していることを明らかにした。反応混合液を室温にまで冷却し、その時間の間に結晶が反応溶液から析出した。結晶をろ過して、2.4% HBr 水溶液ですすぎ洗いした。粗製収率は、7.19 g (77%) であった。その物質を 2.4% HBr 水溶液から再結晶すると、表題化合物 5.18 g (56%) を与えた。

50

【0208】

中間体 A E : 2 (2 プロモアセチル)ピリジン臭化水素酸塩の作成

【化209】



2 (2 プロモアセチル)ピリジン臭化水素酸塩は、3 (2 プロモアセチル)ピリジン臭化水素酸塩について用いられた方法にしたがって、2 アセチルピリジンから作成された、23 % 収率。

10

【0209】

中間体 A F : 4 (2 プロモアセチル)ピリジン臭化水素酸塩の作成

【化210】



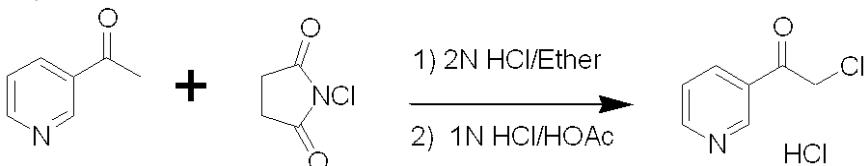
4 (2 プロモアセチル)ピリジン臭化水素酸塩は、3 (2 プロモアセチル)ピリジン臭化水素酸塩について用いられた方法にしたがって、4 アセチルピリジンから作成された、44 % 収率。

20

【0210】

中間体 A G : 3 (2 クロロアセチル)ピリジン塩化水素酸塩の作成

【化211】



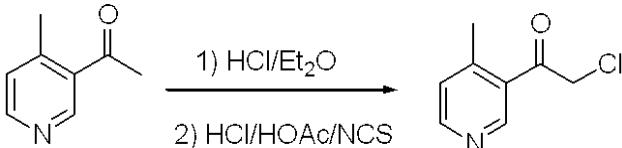
3 アセチルピリジン(5 g、4.3 mL、41.3 mmol)をエーテルに溶解して、溶液を Ar 下で、0 まで冷却した。2 N HCl / エーテル(1.2 当量、2.5 mL)の溶液を加えると、白色の固体が沈殿した。固体をエーテルですすぎ洗って、乾燥すると、塩酸塩 5.98 g (92%) を生じた。次いで、3 アセチルピリジニウム塩酸塩を、1 当量の 1 N HCl 中に溶解した。当量の N クロロスクシンイミドを加えて、反応液を終夜還流した。エーテルを反応混合液に加えた；固体が沈殿した。固体をエーテルで洗浄して、真空下で乾燥すると、表題化合物 6.52 g (83%) を与えた。生成物は、さらに精製することなく用いられた。

30

【0211】

中間体 A H : 4 メチル 3 (2 クロロアセチル)ピリジンの作成

【化212】



40

500 mL の丸底フラスコの中に、Et₂O 90 mL 中の 4 メチル 3 アセチルピリジン(10.0 g、74.1 mmol)を入れた。この溶液に、Et₂O 中の 1 M HCl 188.9 mL (1.2 当量、88.9 mmol) を加えて、溶液を室温にて 1 時間攪拌させて、その時点で沈殿をろ過して、Et₂O で洗浄した。次いで、固体を 60 で真空中に乾燥した。次いで、4 メチル 3 アセチルピリジン(12.0 g、70.0 mmol) の HCl 塩を、酢酸中の 1 M HCl 170.0 mL に溶解した。次いで、N クロロスク

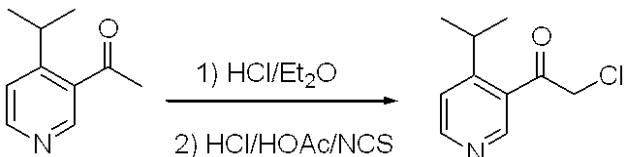
50

シンイミド(NCS)9.34g(1当量、70.0mmol)を加えて、反応液をAr下で室温にて終夜攪拌させた。この時点では、Et₂O300mLを加え、灰白色の沈殿を生じさせた。これを1時間攪拌させて、次いで、ろ過して、Et₂Oですすぎ洗いすると、4-メチル-3-(2-クロロアセチル)ピリジン11.9g(83%)を与えた: GCMS t_R=6.60分、169(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆) 2.51(s, 3H)、5.15(s, 2H)、7.68(d, 1H)、8.68(d, 1H)、9.06(s, 1H)。

【0212】

中間体A I : 4-(2-プロピル)-3-(2-クロロアセチル)ピリジンの作成

【化213】



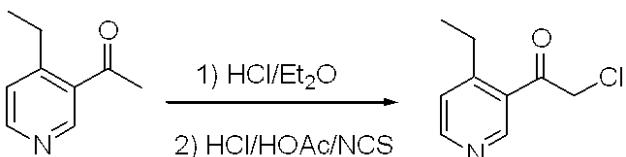
10

4-(2-プロピル)-3-(2-クロロアセチル)ピリジンは、4-メチル-3-(2-クロロアセチル)ピリジンを作成するために用いられた方法にしたがって、4-(2-プロピル)-3-アセチルピリジンから作成された。MSおよびNMRデータは構造と一致して、生成物はさらに精製することなく用いられた。

【0213】

中間体A J : 4-エチル-3-(2-クロロアセチル)ピリジンの作成

【化214】



20

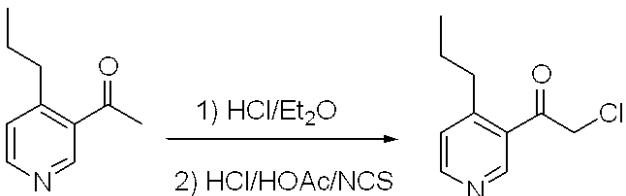
4-(2-エチル)-3-(2-クロロアセチル)ピリジンは、4-メチル-3-(2-クロロアセチル)ピリジンを作成するために用いられた方法にしたがって、4-(2-エチル)-3-アセチルピリジンから作成された。MSおよびNMRデータは構造と一致して、生成物はさらに精製することなく用いられた。

30

【0214】

中間体A K : 4-(1-プロピル)-3-(2-クロロアセチル)ピリジンの作成

【化215】



30

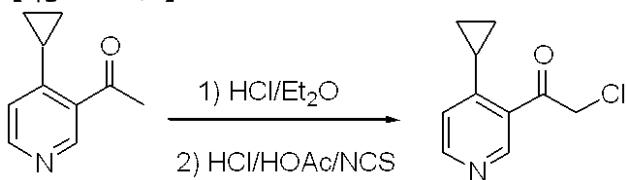
4-(1-プロピル)-3-(2-クロロアセチル)ピリジンは、4-メチル-3-(2-クロロアセチル)ピリジンを作成するために用いられた方法にしたがって、4-(1-プロピル)-3-アセチルピリジンから作成された。MSおよびNMRデータは構造と一致して、生成物はさらに精製することなく用いられた。

40

【0215】

中間体A L : 4-シクロプロピル-3-(2-クロロアセチル)ピリジンの作成

【化216】



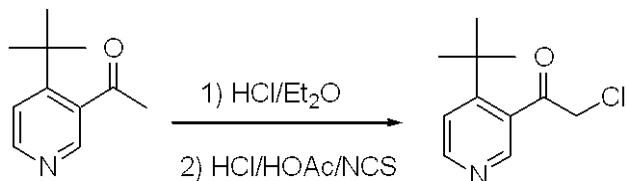
4 シクロプロピル 3 (2 クロロアセチル)ピリジンは、4 メチル 3 (2 クロロアセチル)ピリジンを作成するために用いられた方法にしたがって、4 (シクロプロピル) 3 アセチルピリジンから作成された。MS および NMR データは構造と一致して、生成物はさらに精製することなく用いられた。

10

【0216】

中間体 A M : 4 (tert ブチル) 3 (2 クロロアセチル)ピリジンの作成

【化217】



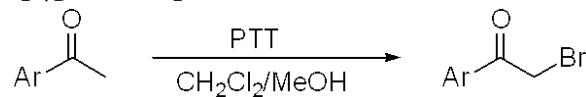
4 (tert ブチル) 3 (2 クロロアセチル)ピリジンは、4 メチル 3 (2 クロロアセチル)ピリジンを作成するために用いられた方法にしたがって、4 (tert ブチル) 3 アセチルピリジンから作成された。MS および NMR データは構造と一致して、生成物はさらに精製することなく用いられた。

20

【0217】

一般的方法 C : 市販されていない プロモアリールケトンの合成

【化218】



ジクロロメタン(20 mL)およびメタノール(2 mL)中のアリールケトン(12 mmol)の溶液に、ジクロロメタン(20 mL)およびメタノール(2 mL)中の三臭化フェニルトリメチルアンモニウム(PTT)(4.68 g、12 mmol)の溶液を滴下した。赤く着色した反応液を、室温で4時間攪拌すると、その時間後には、色は淡黄色に変化した。溶媒を真空中で留去して、残渣を EtOAc(75 mL)およびH₂O(50 mL)の間で分配した。分離された有機相を、H₂O(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄して、次いで、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を真空中で留去すると、望ましいアルファプロモケトン中間体を与え、それは精製することなく次の工程で用いられた。NMR および MS スペクトルデータは構造と一致した。

30

【0218】

一般的方法 C にしたがって以下のアルファプロモアリールケトンが作成された：

中間体 A N : 2 (プロモアセチル) 5 クロロチオフェンは、2 アセチル 5 クロロチオフェンから合成された(87%)。

中間体 A O : 2 (プロモアセチル) 5 メチルフランは、2 アセチル 5 メチルフランから合成された(93%)。

中間体 A P : 2 プロモ 4' クロロプロピオフェノンは、4' クロロプロピオフェノンから合成された(86%)。

中間体 A Q : 2 (プロモアセチル) 4 フェノキシベンゼンは、4 フェノキシアセトフェノンから合成された(62%)。

中間体 A R : 2 プロモ 4 (4 クロロフェニル)アセトフェノンは、4 (4 クロロフェニル)アセトフェノンから合成された(69%)。

中間体 A S : 2 (2 プロモアセチル) 5 メチルフランは、2 アセチル 5 メチル

40

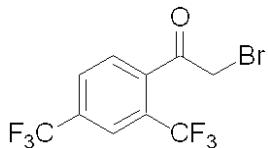
50

フランから合成された(51%)。

【0219】

中間体AT：2'プロモ2',4'ジ(トリフルオロメチル)アセトフェノンの作成

【化219】

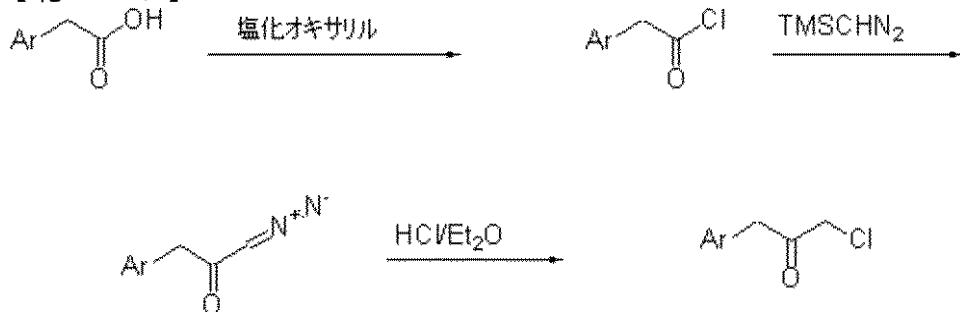


無水テトラヒドロフラン中の2',4'ジ(トリフルオロメチル)アセトフェノン(5.0 g、19.52 mmol)の溶液をAr下で、0°にて三臭化フェニルトリメチルアンモニウム(7.34 g、19.52 mmol、1.0当量)で処理した。反応混合液を、環境温度で17時間攪拌して、次いで、濃縮した。粗製の物質を、EtOAc(250 mL)中に再溶解した。有機層を水(2×250 mL)および食塩水(1×150 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過して、次いで、真空中で留去した。0°にてヘキサンからの結晶化は、白色の結晶性固体を与えた。生成物をろ過し、ヘキサンでよくすすぎ洗いすると(3回)、白色の結晶3.78 g(57.8%)を与えた: GCMS m/z 333(M⁺)、335(M⁺²⁺)。

【0220】

一般的方法D：市販されていない3'アリール1'クロロ2'プロパノンの合成

【化220】



CH₂C₁₂(30 mL)中のアリール酢酸(13 mmol)の溶液を、注射器を介してCH₂C₁₂中の2.0 M 塩化オキサリル(14 mmol)で処理した。これを、2滴のDMFで処理すると、激しいガス発生を引き起した。反応液を3時間攪拌し、次いで、CH₂C₁₂を真空中で留去した。残渣をTHF(15 mL)およびアセトニトリル(15 mL)に溶解し、0°に冷却して、次いで、ヘキサン(27 mmol)中の2.0 M(トリメチルシリル)ジアゾメタンで滴下処理した。混合液を、終夜、室温にまで加温しながら攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣をジエチルエーテル(30 mL)に溶解し、0°に冷却して、次いで、エーテル中の2.0 M HCl(27 mmol)で滴下処理すると、それは激しいガス発生を引き起した。反応液を30分間攪拌し、溶媒を真空中で除去して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~1% EtOAc/ヘキサン)を介して精製すると、望ましい3'アリール1'クロロ2'プロパノン中間体を与えた。NMRおよびMSスペクトルデータは構造と一致した。或る場合には、必要な中間体の酸塩化物は、市販されており、アリール酢酸からのその作成を不必要とした。

【0221】

以下の中間体は、方法Dを用いて作成された:

中間体AU: 1'-(4'メチルフェニル)3'クロロ2'プロパノンは、1'メチルフェニル酢酸から合成された(90%)。

中間体AV: 1'-(4'クロロフェニル)3'クロロ2'プロパノンは、塩化4'クロロフェニルアセチルから合成された(82%)。

中間体AW: 1'-(3'クロロフェニル)3'クロロ2'プロパノンは、3'クロロフ

10

20

30

40

50

エニル酢酸から合成された(70%)。

中間体AX : 1 (3メチルフェニル) 3 クロロ 2 プロパノンは、3メチルフェニル酢酸から合成された(58%)。

中間体AY : 1 (4フルオロフェニル) 3 クロロ 2 プロパノンは、4フルオロフェニル酢酸から合成された(79%)。

中間体AZ : 1 (3,4ジクロロフェニル) 3 クロロ 2 プロパノンは、3,4ジクロロフェニル酢酸から合成された(45%)。

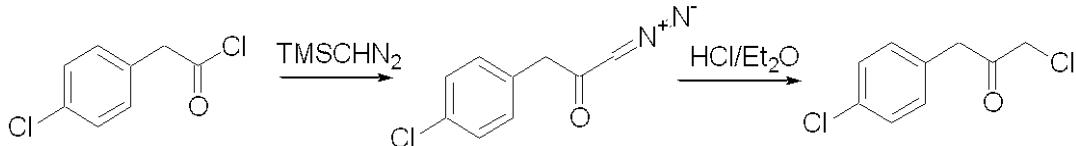
中間体BA : 1 (3ニトロフェニル) 3 クロロ 2 プロパノンは、3ニトロフェニル酢酸から合成された(62%)。

中間体BB : 1 (4プロモフェニル) 3 クロロ 2 プロパノンは、4プロモフェニル酢酸から合成された。 10

【0222】

中間体BC : 1 (4クロロフェニル) 3 クロロ 2 プロパノンの作成

【化221】

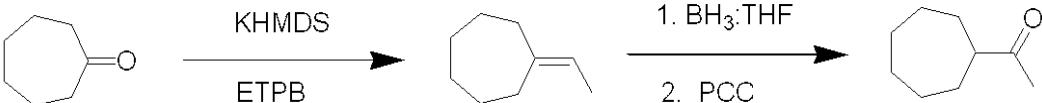


ヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタンの溶液(2.0M、23mL、46.1mmol)を、Ar下で0に保たれたところの無水アセトニトリル(135mL)および無水THF(135mL)の混合液中の塩化4クロロフェニルアセチル(8.89g、46.1mmol)の溶液に、9分間かけて滴下した。室温にて終夜搅拌した後、真空中の濃縮は、微黄色の油を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンジクロロメタン溶媒グラジエント)により精製すると、微黄色の固体中間体8.44g(94.2%)を与えた。ジエチルエーテル(240mL)中のジアゾ中間体(8.4g、43.4mmol)の搅拌した溶液を、10分間の期間をかけてエーテル中の塩化水素(2M)で滴下処理した。穏やかな泡立ちならびに反応温度の緩やかな上昇が観測された。終夜、室温にて搅拌した後、TLCは残存する中間体を示さなかった。混合液を真空中で濃縮すると、淡褐色の、不透明な結晶として表題化合物4.73g(53.7%)を与えた: mp 40.5~45.5°C: ¹H NMR(CDCl₃) 7.3(d, 2H), 7.2(d, 2H), 4.1(s, 2H), 3.9(s, 2H); GCMS m/z 202(M⁺)。 20

【0223】

一般的方法E: アセチルシクロヘプタン(中間体BD)の作成で例示されるようなシクロアルキルおよびビシクロアルキルメチルケトンの合成。

【化222】



第1工程. 無水THF(80mL)中の臭化エチルトリフェニルホスホニウム(ETPB)(25.0g、67.34mmol)の搅拌した懸濁液に0において、KHMDS(0.5M)トルエン溶液135mL、67.34mmol)を30分かけて滴下して加えた。赤色の懸濁液を、0にて15分間搅拌し、次いで、THF(10mL)中のシクロヘプタノン(6.87g、61.22mmol)の溶液を30分かけて加えた。だいだい色の懸濁液を、氷浴を取り除き室温になるまで3時間、次いで、室温にて16時間搅拌した。反応液を水(200mL)でクエンチし、ヘキサン(2×400mL)で抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)して、真空中で濃縮すると固体(酸化トリフェニルホスホニウム)を伴った油を与えた。油をヘキサン中で粉末化して、ろ過して、黄色の油が残るまで繰り返し固体を除去した。これを、シリカゲルプラグ(ヘキサン)によって精製すると、澄明な油として生成物を22%収率(1.68g、13.55mmol)で与えた: ¹H NMR(CDCl₃) 4.96(1H, m), 1.95(4H, m), 1.18~1.37(11H, m)。 40

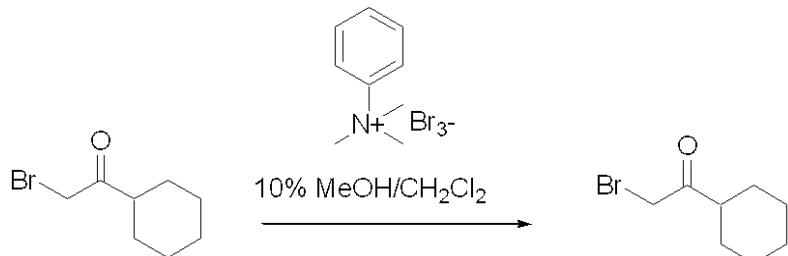
【0224】

第2工程. 乾燥 THF (75 mL) 中のシクロヘキシリエチリデン (1.60 g, 12.8 mmol) の溶液に 0 において、 BH₃ : THF 複合体 (1.5 M THF / エーテル溶液 9.02 mL, 13.52 mmol) を、 5 分間かけて加えた。溶液を 0 で 1 時間攪拌して、次いで、ゆっくりと水を滴下 (H₂ 発生) することによりクエンチした。クエンチされた反応液をさらに水 (100 mL) で希釈して、 Et₂O (2 × 250 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) して、濃縮して、残渣を真空中、 P₂O₅ 下に乾燥した。粗製の中間体を、 CH₂Cl₂ (100 mL) に溶解して、 PCC (5.55 g, 25.76 mmol) に引き続いて 4 モレキュラーシーブ活性化粉末 (5.55 g) を加えた。これを 3 時間激しく還流した。さらなる CH₂Cl₂ (50 mL)、PCC (14.0 g, 64.95 mmol) および 4 モレキュラーシーブ粉末 (11 g) を加えて、反応液を 16 時間還流した。反応液をさらなる水 (200 mL) で希釈して、 CH₂Cl₂ (3 × 300 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) して、シリカゲルのプラグを通して直接にろ過すると、澄明な油として生成物を 83% 収率 (1.66 g, 10.70 mmol) で与えた : TLC Rf 0.18 (5% EtOAc / ヘキサン); GCMS (EI) m/z 140 (M)⁺, t_R = 5.30 分。

【0225】

一般的方法 F : 2 プロモアセチルシクロヘキサン (中間体 BE) の作成で例示されるような 2 プロモメチルシクロアルキルケトンおよび 2 プロモメチルビシクロアルキルケトンの合成。

【化223】

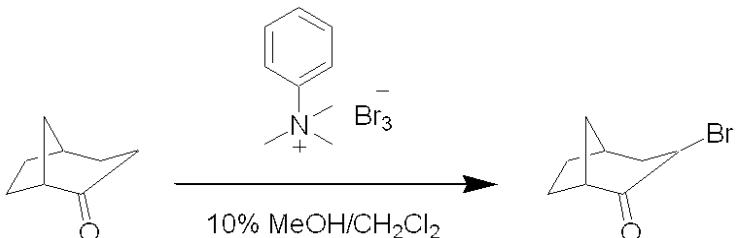


乾燥 CH₂Cl₂ (20 mL) および MeOH (2 mL) 中のシクロヘキシリメチルケトン (2.50 g, 19.8 mmol) の溶液を、乾燥 CH₂Cl₂ (20 mL) および MeOH (2 mL) 中の三臭化フェニルトリメチルアンモニウム (7.45 g, 19.8 mmol) 溶液でもって室温にて、2時間かけて滴下処理した。反応液を、室温にてさらに2時間攪拌し、次いで、反応液を濃縮して、 Et₂O (200 mL) に再溶解した。これを水 (2 × 100 mL) で洗浄して、乾燥 (Na₂SO₄) した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、澄明な油として生成物を 32% 収率 (1.29 g, 6.31 mmol) で与えた : TLC Rf 0.35 (5% EtOAc / ヘキサン); GCMS (CI) 205 m/z (M + H)⁺, t_R = 6.08 分。

【0226】

中間体 BF : 3 プロモビシクロ [3.2.1] オクタン 2 オンの作成

【化224】



3 プロモビシクロ [3.2.1] オクタン 2 オンは、ビシクロ [3.2.1] オクタノンから、一般的な方法 F にしたがって作成された : TLC Rf 0.30 (10% EtOAc

10

20

30

40

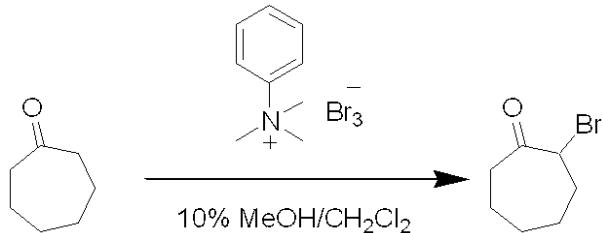
50

c / ヘキサン) ; G C M S (E I) m/z 202 (M + H)⁺、t_R = 7.00 分。

【0227】

中間体 B G : 2 ブロモシクロヘプタノンの作成

【化225】



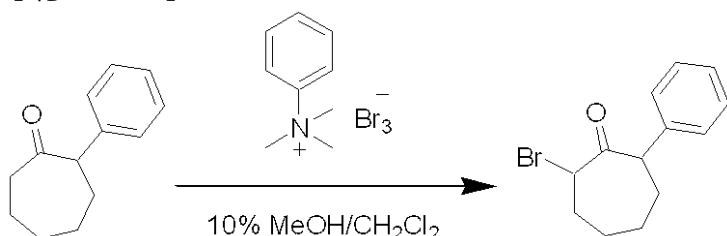
10

2 ブロモシクロヘプタノンは、シクロヘプタノンから、一般的方法 F にしたがって作成された : T L C R f 0.25 (100% ヘキサン) ; G C M S (E I) m/z 190 (M)⁺、t_R = 5.91 分。

【0228】

中間体 B H : 2 ブロモ 7 フェニルシクロヘプタノンの作成

【化226】



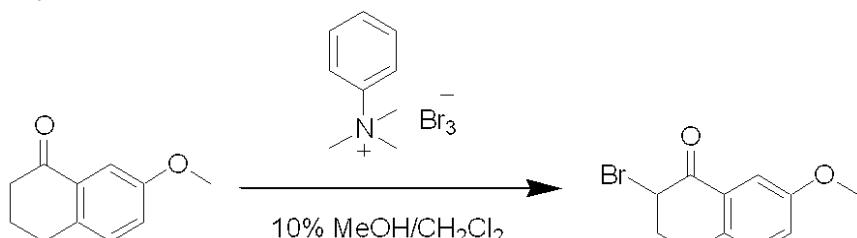
20

2 ブロモ 7 フェニルシクロヘプタノンは、2 フェニルシクロヘプタノンから、一般的方法 F にしたがって作成された : T L C R f 0.33 (5% EtOAc / ヘキサン) ; G C M S (E I) m/z 266 (M)⁺、t_R = 8.82 分。

【0229】

中間体 B I : 2 ブロモ 7 メトキシ 1 テトラロンの作成

【化227】



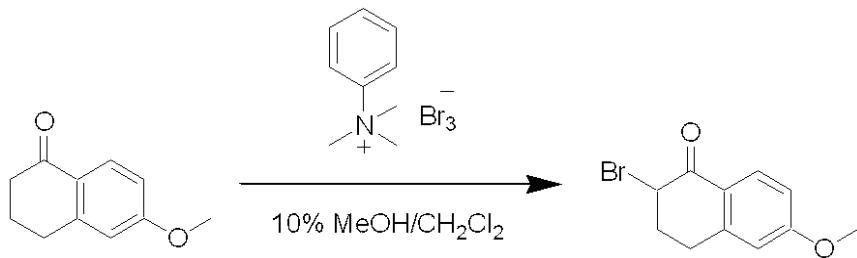
30

2 ブロモ 7 メトキシ 1 テトラロンは、7 メトキシ 1 テトラロンから、一般的方法 F にしたがって作成された : T L C R f 0.55 (15% EtOAc / ヘキサン) ; G C M S (E I) m/z 254 / 255 (M)⁺、t_R = 8.50 分。

【0230】

中間体 B J : 2 ブロモ 6 メトキシ 1 テトラロンの作成

【化228】



40

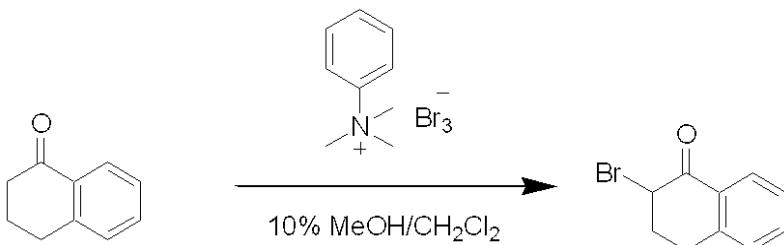
50

2 ブロモ 6 メトキシ 1 テトラロンは、6 メトキシ 1 テトラロンから、一般的な方法 F にしたがって作成された：TLC R_f 0.20 (40% CH₂Cl₂/ヘキサン)；GCMS (EI)m/z 254/255 (M)⁺、t_R = 9.05 分。

【0231】

中間体 BK : 2 ブロモ 1 テトラロンの作成

【化229】



2 ブロモ 1 テトラロンは、テトラロンから、一般的な方法 F にしたがって作成された：TLC R_f 0.50 (5% EtOAc/ヘキサン)；GCMS (EI)m/z 224/225 (M)⁺、t_R = 8.00 分。

【実施例 1】

【0232】

2 (4 メチル 3 ピリジル) 4 (4 クロロフェニル)チアゾール臭化水素酸塩の作成

【化230】



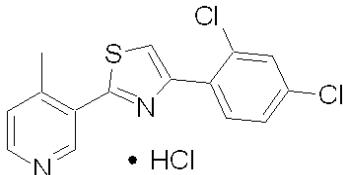
4 メチルピリジン 3 チオカルボキサミド (2.0 g、13.1 mmol)、臭化 4 クロロフェナシル (3.12 g、13.1 mmol) および無水エタノール (100 mL) の混合液を、Ar 霧囲気下で終夜還流した。氷水中で冷却した後、固体をろ過し、エタノールおよびヘキサンで順次洗浄して、次いで、乾燥すると微黄色の固体 4.26 g (88.4%) を与えた。1.0 g 部分を蒸留水から再結晶すると、微黄色の結晶 0.37 g を与えた、mp 279.5 ~ 286°C；TLC R_f 0.45 (5% メタノール/ジクロロメタン)；TLC R_f 0.41 (EtOAc)；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.2 (s, 1H)、8.7 (d, 1H)、8.5 (s, 1H)、8.1 (dd, 2H)、7.9 (d, 1H)、7.5 (dd, 2H)；5.2 (幅広く交換可能, 1H)；2.8 (s, 3H)；LCMS 287 (M + H⁺)、289 (M + H⁺ 2⁺)。元素分析：C₁₅H₁₁ClN₂S · HBr としての理論値：C、49.00；H、3.29；N、7.62；Br、21.73；Cl、9.64；S、8.72。実測値：C、49.73；H、3.24；N、7.6；Br、20.38；Cl、9.84；S、8.8。

【0233】

実施例 2

2 (4 メチル 3 ピリジル) 4 (2,4-ジクロロフェニル)チアゾール塩化水素酸塩の作成

【化231】



40

40

50

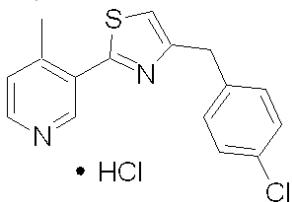
2 (4 メチル 3 ピリジル) 4 (2,4 ジクロロフェニル)チアゾール塩化水素酸塩は、実施例1で用いられた手順にしたがって、4 メチル ピリジン 3 チオカルボキサミドおよび2,2',4' トリクロロアセトフェノンから作成されて、表題化合物 1.78 g (61.1%)を与えた：TLC Rf 0.42 (5%メタノール/ジクロロメタン)；TLC Rf 0.43 (EtOAc)；¹H NMR (DMSO-d₆) 9.2 (s, 1H)、8.7 (d, 1H)、8.4 (s, 1H)、8.0 (d, 1H)、7.9 (d, 1H)、7.8 (d, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.0 (幅広く交換可能, 1H)、2.8 (s, 3H)；LCMS 321 (M+H⁺)；323 (M+2+H⁺)。元素分析：C₁₅H₁₀Cl₂N₂S・HClとしての理論値：C、50.37；H、3.1%；N、7.83；C1、29.74；S、8.96。実測値：C、50.43；H、3.1；N、7.85；C1、29.5；S、8.99。

【0234】

実施例3

2 (4 メチル 3 ピリジル) 4 (4 クロロフェニルメチル)チアゾール塩化水素酸塩の作成

【化232】



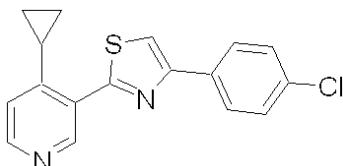
2 (4 メチル 3 ピリジル) 4 (4 クロロフェニルメチル)チアゾールは、実施例1で用いられた手順にしたがって、4 メチル ピリジン 3 チオカルボキサミドおよび1 クロロ 3 (4 クロロフェニル) 2 プロパンノンから作成されて、クロマトグラフィーの後、1.88 g (47.7%)を与えた。この物質をジクロロメタンに溶解し、ろ過して、次いで、ろ液を、塩化水素(ジエチルエーテル中で2M)を加えながら攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、固体をエーテルで粉末化し、ろ過して、洗浄すると、淡褐色～褐色の固体として、2 (4 メチル 3 ピリジル) 4 (4 クロロフェニルメチル)チアゾール塩化水素酸塩 1.60 g (36.9%)を与えた、mp 165.5～170.0 °C : TLC Rf 0.12 (ジクロロメタン中の2%メタノール)；TLC Rf 0.39 (EtOAc)；¹H NMR (DMSO-d₆) 9.1 (s, 1H)、8.7 (d, 1H)、7.9 (d, 1H)、7.7 (s, 1H)、7.3 (s, 4H)、4.2 (s, 2H)、2.7 (s, 3H)；LCMS 301 (M+H⁺)；303 (M+H+2⁺)。元素分析：C₁₆H₁₃ClN₂S・HClとしての理論値：C、56.98；H、4.18；N、8.31；C1、21.02；S、9.51。実測値：C、56.86；H、4.18；N、8.02；C1、21.28；S、9.11。

【0235】

実施例4

2 (4 シクロプロピル 3 ピリジル) 4 (4 クロロフェニル)チアゾールの作成

【化233】



無水エタノール(30 mL)中の4 シクロプロピル 3 ピリジンカルボチオアミド(1.53 g、8.6 mmol)、臭化4 クロロフェナシル(2.25 g、9.5 mmol)の溶液を、16～18時間加熱、還流した。ここで得られた沈殿を氷浴中で2～2.5時間

20

30

40

50

冷却し、ろ過して、次いで、冷無水エタノール(5 mL)で洗浄した。そのようにして得られた塩酸塩を、重炭酸ナトリウムで遊離塩基に変換し、次いで、ジクロロメタンで抽出して、濃縮した。5~20% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーは、純粋な生成物1.5 g(56%)を与えた: LCMS t_R 2.65分、313(M+H⁺); ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.95(1H, s), 8.52(1H, d), 7.92(2H, d), 7.64(1H, s), 7.43(2H, d), 6.94(1H, d), 2.68(1H, m), 1.23(2H, m), 0.94(2H, m)。元素分析: C₁₇H₁₃N₂C₁Sとしての理論値: C, 65.27; H, 4.19; N, 8.96。実測値: C, 65.02; H, 4.35; N, 8.85。

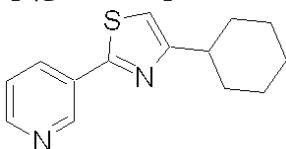
【0236】

10

実施例5

2(3-ピリジル)-4-(シクロヘキシル)チアゾールの作成によって例示されるような、一般的方法G

【化234】



無水エタノール(10 mL)中のチオニコチニアミド(202 mg、1.46 mmol)の溶液に、2プロモアセチルシクロヘキサン(300 mg、1.46 mmol)を加えて、溶液を2.5時間還流した。反応液を真空中で濃縮して、残渣をCH₂Cl₂中に懸濁した。粗製生成物をトリエチルアミン(0.24 mL)で遊離塩基化して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、澄明な油として表題化合物256 mg(72%)を72%収率で与えた: TLC Rf 0.24(25% EtOAc/ヘキサン); LCMS(ES)245(M+H)⁺、 t_R = 2.46分。

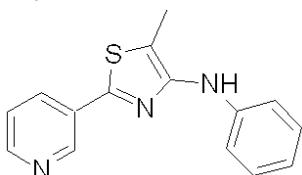
20

【0237】

実施例6

2(3-ピリジル)-4-(フェニルアミノ)-5-メチルチアゾールの作成によって例示されるような、一般的方法H

【化235】



チオニコチニアミド(1.00 g、7.236 mmol)と2プロモ-N-フェニルプロピオアミド(1.65 g、7.24 mmol)の均一混合物を、110°で20時間溶融した。溶融物を、CH₂Cl₂(50 mL)中に懸濁して、トリエチルアミン(1.01 mL)で遊離塩基化した。懸濁液をろ過して出発物質を除去して、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、淡黄色の結晶として、生成物を3%収率(53 mg、0.20 mmol)で与えた: TLC Rf 0.33(50% EtOAc/ヘキサン); LCMS(ES)268(M+H)⁺、 t_R = 2.29分。

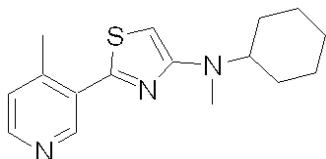
40

【0238】

実施例7

2(4-メチル-3-ピリジル)-4-(N-メチルシクロヘキシルアミノ)チアゾールの作成

【化236】



4 メチルチオニコチニアミド(602 mg、3.95 mmol)の乾燥DMF(15 mL)中の溶液に100 において、2 クロロ N シクロヘキシリル N メチルアセトアミド(600 mg、3.16 mmol)を、乾燥DMF(5 mL)中の溶液として、10分かけて滴下した。反応液を100 で1.5時間攪拌し、次いで、水(100 mL)で希釈して、Et₂O(2 × 200 mL)で抽出した。有機層を水(50 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、油として生成物を0.5%収率(4 mg、0.014 mmol)で与えた：TLC Rf 0.52(50% EtOAc/ヘキサン)；LCMS(ES)288(M+H)⁺、t_R = 2.59分。

10

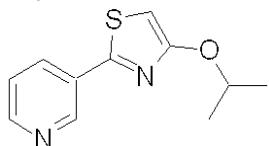
【0239】

実施例8

2 (3 ピリジル) 4 (イソプロポキシ)チアゾールの作成によって例示されるような、一般的方法 I

20

【化237】



イソプロパノール(30 mL)中のチオニコチニアミド(977 mg、7.07 mmol)およびN (プロモアセチル) 3,5 ジクロロアニリン(1.00 g、3.53 mmol)の懸濁液を、16時間還流した。次いで、溶媒を留去して、固体残渣をCH₂Cl₂(20 mL)に懸濁した。粗製の懸濁液を、トリエチルアミン(0.985 mL)で遊離塩基化して、ろ過して純粋な4 (3,5 ジクロロフェニル)アミノチアゾール副産物を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製は、澄明な油として生成物を19%収率(146 mg、0.663 mmol)で与えた：TLC Rf 0.28(25% EtOAc/ヘキサン)；LCMS(ES)221(M+H)⁺、t_R = 1.96分。

30

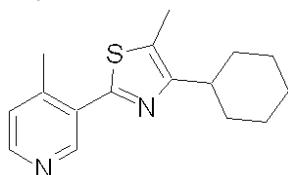
【0240】

実施例9

2 (4 メチル 3 ピリジル) 4 (シクロヘキシリル) 5 メチルチアゾールの作成によって例示されるような、一般的方法 J

40

【化238】



乾燥THF(5 mL)中のLDA溶液(0.581 mmol)に -78 において、2 (4 メチルピリジル) 4 シクロヘキシリルチアゾール(100 mg、0.387 mmol)を、乾燥THF(5 mL)中の溶液として、10分かけて滴下した。赤色の懸濁液を -78 で30分間攪拌して、次いで、ヨウ化メチル(549 mg、3.87 mmol)を加えた。氷浴を取り除き、反応液を室温にまで1時間かけて加温した。次いで、澄明な反応液を真空中で濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、琥珀色の油として生成物を91%収率(96 mg、0.355 mmol)で与えた：TLC Rf 0.63(50% EtOAc/ヘキサン)；LCMS(ES)273(M+H)⁺、t_R = 2.6

50

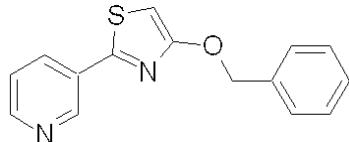
5分。

【0241】

実施例10

2-(3-ピリジル)-4-(ベンジルオキシ)チアゾールの作成によって例示されるような、一般的な方法K

【化239】



10

チオニコチニアミド(1.00g、7.236mmol)を、ニートなプロモ酢酸ベンジル(8.29g、36.2mmol)中で、90°で1時間加熱した。反応液をCH₂Cl₂(30mL)で希釈して、トリエチルアミン(2.02mL)でクエンチした。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、だいだい色の固体として生成物を3%収率(51mg)で与えた: R_f 0.40(50% EtOAc/ヘキサン); LCMS(ES) 269(M+H)⁺、t_R = 3.10分。

【0242】

実施例11

2-(4-クロロ-3-ピリジル)-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(中間体BF)の作成

【化240】



20

第1工程. エタノール(40mL)中の4-メトキシピリジン-5-チオカルボキサミド(0.50g、3mmol)および2-プロモ-4'-クロロアセトフェノン(0.69g、3mmol)の混合液を終夜還流すると、その時間の間に黄色の沈殿が形成した。反応混合液を冷却して、溶媒を真空中で留去した。残渣をCH₂Cl₂で粉末化し、ろ過して、次いで、CH₂Cl₂(2×50mL)で洗浄した。物質を、CH₂Cl₂中の20%MeOHで二回目の粉末化をし、ろ過して、CH₂Cl₂で洗浄した。真空下の乾燥は、淡褐色の固体として2-(3-ピリジン-4-オン)-4-(4-クロロフェニル)チアゾール0.47g(54%)を与えた。

【0243】

第2工程. 2-(3-ピリジン-4-オン)-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(4.06g、14.1mmol)およびオキシ塩化リン(6.6mL、70.3mmol)の攪拌した混合液を、Ar雰囲気下で加熱して、16.5時間還流させた。混合液を室温にまで冷却させた後、固体をろ過して、ロート上でジクロロメタンで2回粉末化した。乾燥後、表題化合物4.6gを、微黄色の固体として得た、mp 176.5~183.5°C: TLC R_f 0.33(ジクロロメタン中の2%メタノール); TLC R_f 0.45(1:1ヘキサン/EtOAc); ¹H NMR(DMSO-d₆) 9.4(s、1H)、8.6(d、1H)、8.5(s、1H)、8.1(d、2H)、7.8(d、1H)、7.5(d、2H)、7.2(幅広く交換可能、1H); LCMS 307(M+H⁺)、309(M+2+H⁺)。元素分析: C₁₄H₈C₁₂N₂Sとしての理論値: C、48.93; H、2.64; N、8.15; C、130.95; S、9.33。実測値: C、48.75; H、2.43; N、7.73; C、131.44; S、8.98。

【0244】

実施例12

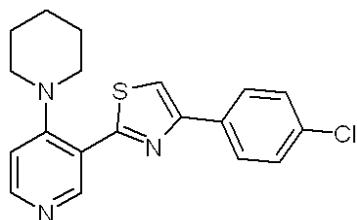
3-[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-(1-ピペリジニル)ピリジンの作成によって例示されるような、一般的な方法L

30

40

50

【化241】

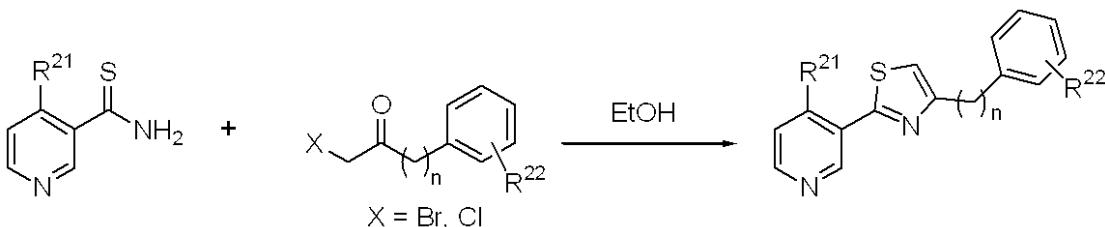


4 クロロ 3 [4 (4 クロロフェニル) 1,3 チアゾール 2 イル] ピリジン (70.0 mg、0.2 mmol) およびピペリジン (80.6 μL、0.8 mmol) を THF (4 mL) 中に溶解した。この溶液に、1% v/v HCl (0.1 mL) を加えた。反応液を終夜還流した。混合液を減圧下で濃縮した。化合物を、Gilson HPLC により精製すると、微黄色の油 58.0 mg (81.5%) を与えた。
10

【0245】

一般的方法M: 2 (3 ピリジル)チアゾールの合成

【化242】



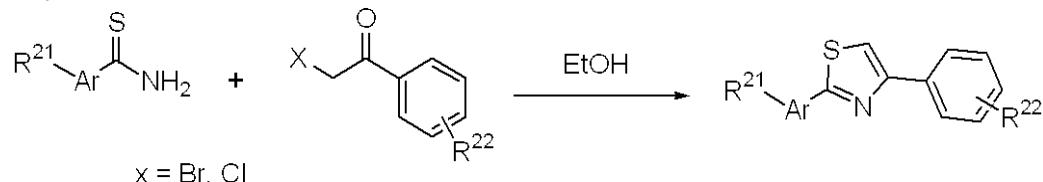
20

エタノール (15 mL) 中のピリジンチオカルボキサミド (1 mmol) およびアルファプロモもしくはアルファ クロロケトン (1 mmol) の混合液を、一緒に終夜還流した。反応液を冷却して、溶媒を真空中で留去した。残渣をトリエチルアミンで処理して、生成物の遊離塩基を遊離させて、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10~20% EtOAc / ヘキサン) により精製すると、望ましい 2 (3 ピリジル)チアゾール誘導体を与えた。収率は、45~90% の範囲であった。

【0246】

一般的方法N: 2 (3 ピリジル)チアゾールおよび 2 (4 イソキノリニル)チアゾールの合成
30

【化243】



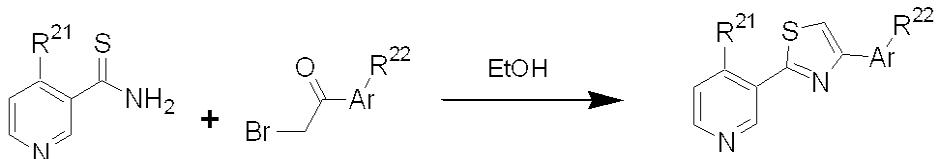
30

250 mL 丸底フラスコ中に、EtOH 100 mL 中のピリジンチオカルボキサミド (18.0 mmol) および必要なプロモケトン (1.1 当量、19.9 mmol) を入れた。反応混合液を、Ar 下で 70 °C にて 8 時間加熱して、次いで、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL)、H₂O (100 mL) および Et₃N (5 mL) の間で分配した。有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥して、濃縮した。80/20 ヘキサン/EtOAc を用いるクロマトグラフィーによる精製は、標的のチアゾール誘導体を与えた。収率は、50~85% の範囲であった。
40

【0247】

一般的方法O: パラレル法による 2 (3 ピリジル)チアゾールの合成

【化244】

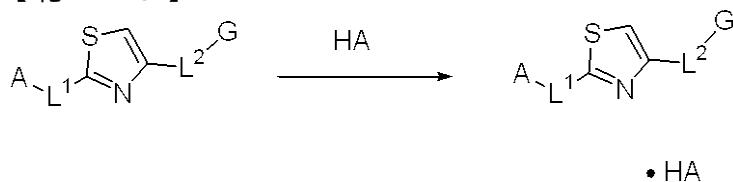


EPAバイアルに4シクロプロピル3ピリジンカルボチオアミド(11.2mmol)およびハロケトン(13.5mmol、1.20当量)を仕込んだ。これに、無水エタノール15mLを加えた。ハロケトンが塩である場合には、次いで、ピリジン(1.2当量)をまたバイアルに加えた。バイアルを気密にキャップして、加熱ブロック中で、82で終夜振とうした。反応混合液を濃縮して、ジクロロメタン2mLおよび水2mL中に取り入れた。それをトリエチルアミン(~10滴)で塩基性化して、ジクロロメタンで二回抽出した。有機層を合併して、濃縮乾固して、粗製の残渣を熱いDMSOに溶解した。化合物を、クロマトグラフィー、再結晶によるかもしくはGilson HPLCにより任意に精製すると、望ましいチアゾール誘導体を与えた。

【0248】

一般的方法P：塩形成

【化245】



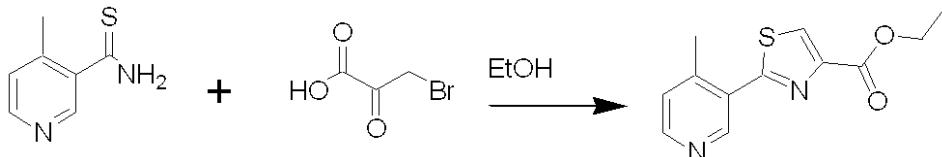
Et₂O(50mL)中のピリジルチアゾール誘導体(3.5mmol)の溶液を、室温にてプロトトン酸(4.4mmol)のエーテル溶液で滴下処理した。固体が即座に形成して、反応液を1.5時間攪拌した。固体を、ろ過により収集して、Et₂O(2×50mL)で洗浄した。真空下で乾燥すると、望ましい塩を与えた。

【0249】

実施例13

4メチル3[4(1ピペリジニルカルボニル)1,3チアゾール2イ
ル]ピリジンの作成

【化246】

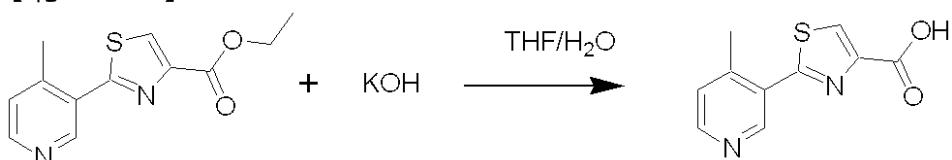


第1工程. 2 (4メチル3ピリジニル)1,3チアゾール4カルボン酸エチルの作成：

プロモピルビン酸4.09g(0.0245mmol)を、エタノール(100mL)で希釈した。固体の4メチル3ピリジンカルボチオアミド(2.86g、18.8mmol)を加えて、反応混合液を、82で終夜加熱した。室温にまで冷却した後、トリエチルアミン(2.47g、2.45mmol)を加えた。反応混合液を、シリカゲル上に吸着させて、ジクロロメタン中の2%メタノールを用いて、クロマトグラフィーにより精製すると、灰白色の固体として表題化合物3.33g(55%)を与えた：LCMS 249(M+H⁺)、t_R=0.75分。

【0250】

【化247】

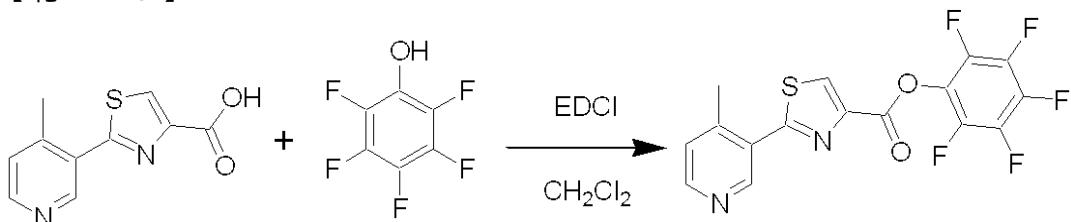


第2工程 . 2 (4 メチル 3 ピリジニル) 1 , 3 チアゾール カルボン酸の作成 :

2 (4 メチル 3 ピリジニル) 1 , 3 チアゾール 4 カルボン酸エチル 1 . 4 4 g (5 . 5 mmol) を、テトラヒドロフラン 4 0 mL 中に溶解した。水 (1 0 mL) 中の水酸化カリウム (0 . 9 6 2 g、1 6 . 5 mmol) の溶液を加えて、反応混合液を、A r 下で 7 0 °C にて 1 . 5 時間加熱した。反応混合液を冷却し、水を加え、次いで、真空下で T H F を除去した。次いで、残渣をジクロロメタンと水の間で分配した。痕跡の未反応出発物質を含有すると推定される有機層を廃棄した。水層を、5 % H C l 水溶液を用い pH 2 とした。物質は、酢酸エチルもしくはジクロロメタン中には抽出しなかった。生成物を、エーテルを用いて水層から沈殿させて、次いで、ろ過により収集した。得られた物質は、約三当量の K C l を含有した：収率 1 . 4 9 g (6 3 %)；白色の固体；L C M S (M + H⁺) 2 2 1 、t_R = 0 . 6 9 分。

【0251】

【化248】

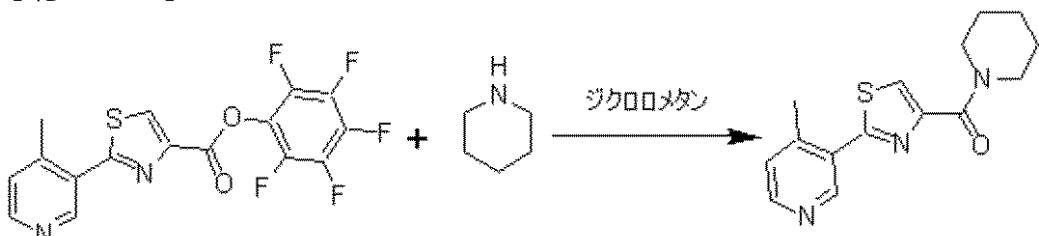


第3工程 . 2 (4 メチル 3 ピリジニル) 1 , 3 チアゾール 4 カルボン酸 2 , 3 , 4 , 5 , 6 ペンタフルオロフェニルの作成 :

2 (4 メチル 3 ピリジニル) 1 , 3 チアゾール 4 カルボン酸 * 3 K C l 1 . 9 2 g (4 . 3 mmol) を、ジクロロメタン (2 0 mL) 中に懸濁した。次いで、ペンタフルオロフェノール (1 . 4 0 g、7 . 5 mmol) および E D C I (1 . 4 4 g、8 . 2 5 mmol) を加えた。反応混合液は、トリエチルアミン (2 . 3 g、2 . 2 5 mmol) を加えると均一になった。A r 下で室温にて終夜攪拌した後、ジクロロメタンおよび水を加えた。物質を二層の間で分配した。分離した有機層を、炭酸ナトリウム水溶液で 3 回、引き続いて食塩水で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過および濃縮は、白色の固体 1 0 0 mg (3 . 4 %) を与えた：L C M S (M + H⁺) 3 8 7 、t_R = 2 . 6 0 分。

【0252】

【化249】



第4工程 . 4 メチル 3 [4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 , 3 チアゾール 2 イル] ピリジンの作成 :

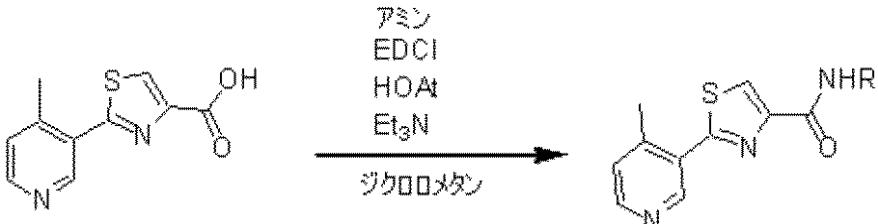
2 (4 メチル 3 ピリジニル) 1 , 3 チアゾール 4 カルボン酸 2 , 3 , 4 , 5 , 6 ペンタフルオロフェニル (9 7 mg、0 . 2 5 mmol) をジクロロメタン中に溶解し

た。ピペリジン(6.4 mg、0.5 mmol)を加えて、反応混合液を、Ar下で室温にて2時間攪拌した。次いで、反応混合液を濃縮して、溶出液として5%(メタノール中の2Nアンモニア)/ジクロロメタンを用いて、分取TLCにより精製した：収率7%；褐色の油；R_f 0.16(70% EtOAc/ヘキサン)、LCMS(M+H⁺)288、t_R=1.10分。

【0253】

一般的方法Q：2-(4-メチル-3-ピリジニル)-1,3-チアゾール-4-カルボキサミドの作成：

【化250】



10

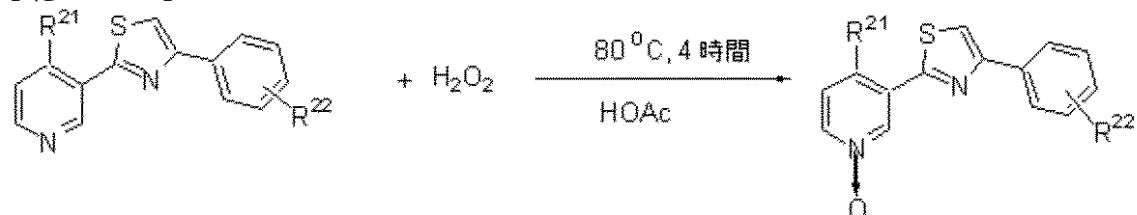
アミン(1.5 mmol)を、EPAバイアル中に秤量した。4-メチル-3-ピリジニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸*3KCL(8.01 mg、約1.8 mmol)の懸濁液原液は、それをジクロロメタン(6.0 mL)中に懸濁することにより作成された。N-ヒドロキシアザトリアゾール(0.280 g、21.6 mmol)を、それぞれのバイアルに加え、引き続いてEDCI(0.438 g、21.6 mmol)およびトリエチルアミン(0.55 g、5.4 mmol)を加えた。室温で、30分間攪拌した後、原液5 mLを、それぞれのバイアルに加えた。反応混合液を、室温で30分間攪拌した。生成物を、分取TLC、Biotageを用いるフラッシュクロマトグラフィーもしくはGilson HPLCを含む、種々の方法によって精製した。

20

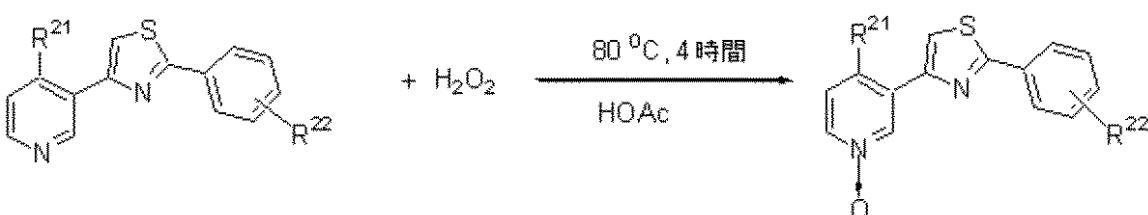
【0254】

一般的方法R：ピリジンN-オキシドの合成：

【化251】



30



40

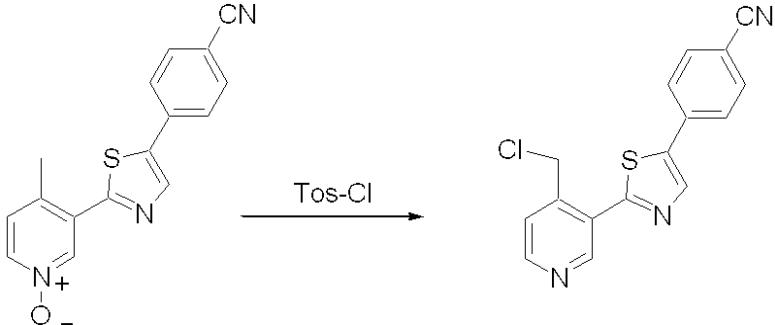
25 mLフラスコ中にて、チアゾール1.39 g(0.005 mol)を、HOAc 1.0 mLと混合した。混合液を氷浴中で冷却した後、H₂O₂ 1 mL(約0.017 mol)を、注射器でゆっくりと加えた。添加後、混合液を80°にて4時間加熱し、次いで、室温に冷却した。蒸留水を、反応混合液の中に、多量の灰色の沈殿が溶液内部に形成されるまで徐々に加えた。沈殿をろ過により収集して、少量の冷水で洗浄した。生成物を、真空乾燥器中で乾燥すると、標的のピリジンN-オキシドを与えた。収率は、平均約80%であった。

50

【0255】

実施例 14

2 (4 クロロメチル 3 ピリジル) 4 (4 シアノフェニル)チアゾールの作成
【化252】



10

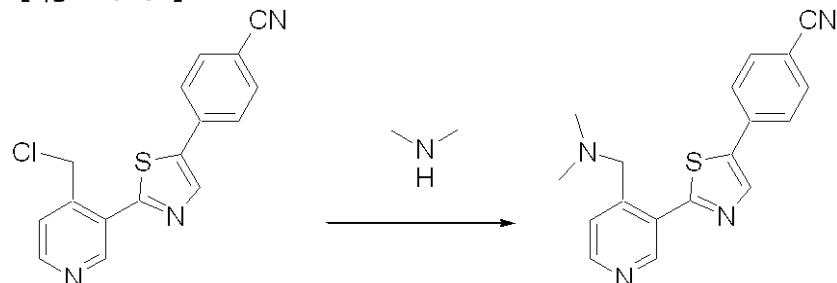
ジオキサン(5 mL)中のN-オキシド(0.24 mmol)および塩化トシリル(0.26 mmol)の混合液を、80℃に加熱して、3時間攪拌した。反応混合液を、蒸発乾固して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。LCMSおよび¹H NMRは、表題化合物(0.14 mmol、58%)の形成と一致した。

【0256】

実施例 15

2 (4 ((ジメチルアミノ) 3 ピリジル) 4 (4 シアノフェニル)チアゾール 20 の作成によって例示されるような、一般的方法S

【化253】



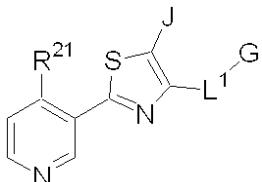
30

THF中の2 (4 クロロメチル 3 ピリジル) 4 (4 シアノフェニル)チアゾール(0.052 mmol)およびジメチルアミン(0.70 mmol)の混合液を、50℃に8時間加熱した。混合液を蒸発乾固して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物0.021 mmol(40%)を与えた: R_f 0.15(60% EtOAc/ヘキサン); LCMS(M+H)⁺ 321.4。¹H NMRは、帰属した構造と一致した。

【0257】

表II 2 (3 ピリジル)チアゾール

【化254】



40

【表36】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t ₁ ^{a,b} 分	MS ^{a,b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
16	4-t-Bu	H	結合	4-NO ₂ Ph				0.80 (EtOAc)	0
17	4-iPr	H	結合	3-NO ₂ Ph			326.2	0.60 (50 % EtOAc / Hex)	N
18	4-Et	H	結合	3-CN Ph			292.2	0.50 (50 % EtOAc / Hex)	N
19	4-Et	H	結合	2-NO ₂ Ph			312.2	0.50 (50 % EtOAc / Hex)	N
20	4-Et	H	結合	3-NO ₂ Ph			312.1	0.50 (50 % EtOAc / Hex)	N
21	4-Me	H	結合	3-NO ₂ Ph		2.44	298.1	0.18 (50 % EtOAc / Hex)	0
22	4-Et	H	結合	3-チエニル	HBr	2.45			0
23	4-Me	H	結合	2-チオフェンカルボニトリル	TFA	2.22	284	0.13 (40 % EtOAc / Hex)	0
24	4-CyPr	H	結合	3-NO ₂ Ph		2.48	324.2	0.06 (20 % EtOAc / Hex)	0
25	4-Me	H	結合	2,4-diMeO Ph	TFA	3.05	313.2	0.34 (40 % EtOAc / Hex)	0
26	4-Me	H	結合	2-NO ₂ Ph		2.12	298.1	0.15 (40 % EtOAc / Hex)	0
27	4-CyPr	H	結合	4-Cl-3-N ₂ Ph			358.2	0.50 (50 % EtOAc / Hex)	N
28	4-Me	H	結合	3,4-difPh		2.57	289.2	0.24 (40 % EtOAc / Hex)	0
29	4-Me	H	結合	3-MeO Ph		2.38	283.2	0.26 (30 % EtOAc / Hex)	0
30	4-iPr	H	結合	3-ピリジニル		1.32	282.3	0.25 3% (2M NH ₃ in MeO H)/CH ₂ Cl ₂	0

10

20

30

40

【0258】

【表37】

実施例番号	R ^{11c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _p ^{a,b} 分	MS ^{a,b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的 方法
3 1	4-Me	H	結合	5-Cl チ エン-2- イル	HCl	2.70	293.3	0.40 (40 % EtOA c/ Hex)	0
3 2	4-Me	H	CH ₃	4-Me Ph				0.32 (40 % EtOA c/ Hex)	M
3 3	4-Me	H	結合	3-CN Ph		2.25	278.29	0.24 (50 % EtOA c/ Hex)	0
3 4	4-Pr	H	結合	2-F Ph				0.79 (50 % EtOA c/ Hex)	0
3 5	4-Pr	H	結合	Ph				0.77 (50 % EtOA c/ Hex)	0
3 6	4-Me	H	結合	4-Cl Ph	HCl		287	0.33 (25 % EtOA c/ Hex)	0
3 7	4-CyPr	H	結合	Ph		2.35	279.2	0.14 (20 % EtOA c/ Hex)	0
3 8	4-CyPr	H	結合	2-NO ₂ Ph			324.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
3 9	4-Me	H	結合	4-Br Ph				0.30 (40 % EtOA c/ Hex)	0
4 0	4-Et	H	結合	4-Me Ph			281.3	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
4 1	4-Pr	H	結合	2-NO ₂ Ph				0.70 (50 % EtOA c/ Hex)	0
4 2	4-CyPr	H	結合	4-F Ph			297.3	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
4 3	4-Pr	H	結合	4-F Ph				0.77 (50 % EtOA c/ Hex)	0
4 4	4-Et	H	結合	3-F Ph			285.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
4 5	4-Et	H	結合	2,3-ジヒ ドロ-1, 4-ベンゾ ジオキシ ン-6-イ			339.3	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N

10

20

30

40

【0259】

【表38】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a,b} 分	MS ^{a,b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
ル)									
4 6	4-Me	H	結合	Ph		2.36	253.3	0.36 (25 % EtOA c/ Hex)	0
4 7	4-Me	H	結合	2, 4-diMe Ph	HBr	2.62	281.3	0.39 (40 % EtOA c/ Hex)	0
4 8	4-Me	H	結合	4-F Ph		2.43	271.2	0.18 (40 % EtOA c/ Hex)	0
4 9	4-Me	H	結合	5-Cl チエン-2-イル		2.73	293.1	0.29 (40 % EtOA c/ Hex)	0
5 0	4-Me	H	0	シクロヘンチル		2.21	261	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	K
5 1	4-Pr	H	結合	3-CN Ph				0.53 (10 0% EtOAc)	0
5 2	4-Et	H	結合	4-Cl-3-N ₂ Ph			346.1	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
5 3	4-Me	H	結合	4-MeO Ph			283	0.30 (25 % EtOA c/ Hex)	0
5 4	4-iPr	H	結合	2-NO ₂ Ph			326.3	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
5 5	4-Et	H	結合	4-Cl Ph	MSA	2.84	301.2	--	0/X
5 6	4-Et	Me	結合	Ph			281.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
5 7	4-Et	H	結合	Ph			267.2	0.65 (50 % EtOA c/ Hex)	N
5 8	4-Me	H	結合	4-Cl Ph			287	0.33 (25 % EtOA c/ Hex)	0
5 9	4-Me	H	結合	t-Bu		2.31	233	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	G
6 0	4-CyPr	H	結合	3-ビリジニル		0.81	280.2	0.36 (10 0% EtOAc)	0
6 1	4-Me	H	0	シクロヘキシリル		2.47	275	0.6 (50% EtOAc / Hex)	K

10

20

30

40

【0260】

【表39】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
6 2	4-CyPr	H	結合	4-NO ₂ Ph		2.51	324.2	0.06 (20 % EtOA c/ Hex)	O
6 3	4-CyPr	H	結合	2, 4-diMe Ph			307.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
6 4	4-Et	H	結合	2-MeO Ph			297.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
6 5	4-Pr	H	結合	4-Me Ph				0.78 (10 % EtO Ac)	O
6 6	4-Et	H	結合	シクロヘキシリル			273.3	0.65 (50 % EtOA c/ Hex)	N
6 7	4-iPr	H	結合	Ph			281.2	0.40 (30 % EtOA c/ Hex)	N
6 8	4-Me	H	OCH ₂	Ph		2.29	283	0.35 (50 % EtOA c/ Hex)	K
6 9	4-Me	H	結合	1-シクロペンテシ-1-イル		2.39	243	0.5 (50 % EtOA c/ Hex)	G
7 0	4-Me	H	結合	シクロヘプチル		2.72	273	0.29 (25 % EtOA c/ Hex)	G
7 1	4-Me	H	O	(2R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル		2.53	287	0.5 (50 % EtOA c/ Hex)	K
7 2	4-CyPr	H	結合	2-MeO Ph			309.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
7 3 w1f	4-Pr	H	結合	4-CF ₃ Ph				0.75 (10 % EtO Ac)	O
7 4	4-CyPr	H	結合	3-F Ph		2.48	297.2	0.11 (20 % EtOA c/ Hex)	O
7 5	4-Et	H	結合	2-Cl Ph			301.2	0.60 (50 % EtO Ac/ Hex)	N
7 6	4-Me	H	O	iPr		1.99	235	0.28 (25 % EtOA)	I

10

20

30

40

【0261】

【表40】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
								c/ Hex)	
7 7	4-Me	H	結合	3-Brチエ ン-2-イ ル	TFA	2.62	339.6	0.34 (40 % EtOA c/ Hex)	O
7 8	4-Me	H	結合	シクロペ ンチル		2.29	245	0.11 (20 % EtOA c/ Hex)	G
7 9	4-Me	H	CH ₂	4-Cl Ph		2.56	301.3	0.24 (40 % EtOA c/ Hex)	M
8 0	4- <i>i</i> Pr	H	結合	3-F Ph			299.5	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
8 1	4- <i>i</i> Pr	H	結合	4-Me ピ リジン- 3-イ ル	² T FA	2.70		0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	O
8 2	4-Me	H	O	シクロヘ プチル		2.57	289	0.66 (50 % EtOA c/ Hex)	K
8 3	4- <i>i</i> Pr	H	結合	4-NO ₂ Ph			326.3	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
8 4	4-Pr	H	結合	3-NO ₂ Ph				0.69 (10 0% EtO Ac)	O
8 5	4-Me	H	結合	4-NO ₂ Ph	TFA	2.38	298.3	0.17 (40 % EtOA c/ Hex)	O
8 6	4-Et	H	結合	2,4-diMe Ph			294.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
8 7	4-Me	H	結合	シクロヘ キシリ		2.63	259	0.33 (33 % EtOA c/ Hex)	G
8 8	4-Et	H	結合	4-F Ph			285.2	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
8 9	4-Me	H	結合	4-NO ₂ Ph		2.34	298.2	0.20 (40 % EtOA c/ Hex)	O
9 0	4-CyPr	H	結合	3-チエニ ル	HBr	2.29		0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	O
9 1	4-Et	H	結合	4-NO ₂ Ph			312.2	0.45 (50	N

10

20

30

40

【0262】

【表41】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
								% EtOA c/ Hex)	
9 2	4-Me	H	結合	3-Cl Ph		2.66	287.29	0.32 (50 % EtOA c/ Hex)	0
9 3	4-t-Bu	H	結合	4-F Ph				0.80 (50 % EtOA c/ Hex)	0
9 4	4-iPr	H	結合	3-Cl Ph			315.6	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
9 5	4-Me	H	結合	3-Cl チ エノ-2- イル	TFA		256	0.34 (40 % EtOA c/ Hex)	0
9 6	4-Me	H	結合	3-F Ph		2.44	271.27	0.23 (50 % EtOA c/ Hex)	0
9 7	4-Pr	H	結合	2-ナフチ ル				0.75 (10 0% EtO Ac)	0
9 8	4-Et	H	結合	4-MeO Ph			297.2	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
9 9	4-t-Bu	H	結合	4-Me Ph				0.83 (10 0% EtO Ac)	0
100	4-Me	H	結合	3-ピリジ ニル		0.64	254.4	0.13 (3% MeOH/ CH ₂ Cl ₂)	0
101	4-t-Bu	H	結合	4-MeO Ph				0.83 (10 0% EtO Ac)	0
102	4-Et	H	結合	3-Cl Ph			301.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
103	4-Pr	H	結合	3-Cl Ph				0.74 (10 0% EtO Ac)	0
104	4-Et	H	結合	3-Br Ph			345.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
105	4-t-Bu	H	結合	3-NO ₂ Ph				0.74 (10 0% EtO Ac)	0
106	4-iPr	H	結合	2-MeO Ph			311.3	0.55 (50 % EtOA)	N

10

20

30

40

【0263】

【表42】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的 方法
								c/ Hex)	
107	4-iPr	H	結合	3, 4-diF Ph			317. 5	0. 50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
108	4-t-Bu	H	結合	Ph		2. 96	295. 1	0. 82 (10 0% EtO Ac)	0
109	4-Pr	H	結合	4-Cl Ph		3. 15	315	0. 74 (10 0% EtO Ac)	N
110	4-Et	H	結合	2, 5-diMe O Ph			327. 2	0. 50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
111	4-Me	H	結合	4-ピリジニル	2 T FA	0. 77	254	0. 19 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	0
112	4-Pr	H	結合	3-Br Ph		2. 05	361. 2	0. 77 (10 0% EtO Ac)	0
113	4-t-Bu	H	結合	4-Cl-3-N ₂ O ₂ Ph		3. 22	374. 2	0. 78 (10 0% EtO Ac)	0
114	4-iPr	H	結合	2, 4-diMe Ph			309. 7	0. 50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
115	4-Me	H	結合	4-COOH P h	NH ₄ C ₁	2. 30	295. 97	0. 48 (10% MeO H/ CH ₂ Cl ₂)	0
116	4-Me	H	結合	3-Br Ph		2. 73	331. 28	0. 25 (50 % EtOA c/ Hex)	0
117	4-Me	H	OCH ₂	エキソ/ エンドノ ルボルニ ル		2. 74	301	0. 54 (50 % EtOA c/ Hex)	K
118	4-t-Bu	H	結合	2-Br Ph		3. 07	312. 9	0. 78 (10 0% EtO Ac)	0
119	4-iPr	H	結合	4-ピリジニル	2 T FA	0. 99	282	0. 27 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	0
120	4-iPr	H	結合	3-CN Ph			306. 6	0. 50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
121	4-iPr	H	結合	7-ヘプチ ル		3. 03	301	0. 65 (50 % EtOA c/ Hex)	N

10

20

30

40

【0264】

【表43】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _g ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
122	4-CyPr	H	結合	4-Cl Ph			313.6	0.40 (30 % EtOA c/ Hex)	N
123	4-Pr	H	結合	4-MeO Ph		1.29	311.3	0.76 (10 0% EtOA Ac)	0
124	4-iPr	H	結合	4-Cl-3-N ₂ Ph			360.8	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
125	4-CyPr	H	結合	4-シクロヘキシリル			285.2	0.65 (50 % EtOA c/ Hex)	
126	4-t-Bu	H	結合	2-Cl Ph		3.14	328.9	0.84 (10 0% EtOA Ac)	0
127	4-iPr	H	結合	3-チエニル	HBr	2.61			0
128	4-Pr	H	結合	5-Me-3-P _h -4-イソキサゾリル		1.33	362.3	0.72 (10 0% EtOA Ac)	0
129	4-iPr	H	結合	4-MeO Ph			311.2	0.40 (30 % EtOA c/ Hex)	N
130	4-t-Bu	H	結合	3-CN Ph		3.00	319.9	0.77 (10 0% EtOA Ac)	0
131	4-Pr	H	結合	2-MeO Ph		1.33	311.3	0.78 (10 0% EtOA Ac)	0
132	4-CyPr	H	結合	4-MeO Ph			309.2	0.40 (30 % EtOA c/ Hex)	N
133	4-Me	H	結合	2-MeO Ph	TFA	3.02	283.3	0.29 (40 % EtOA c/ Hex)	0
134	4-iPr	H	結合	4-F Ph			299.3	0.60 (30 % EtOA c/ Hex)	N
135	4-Me	H	0	シクロブチル		1.94	247	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	I
136	4-Pr	H	結合	4-(diFMeO) Ph		1.28	347.3	0.78 (10 0% EtOA Ac)	0
137	4-t-Bu	H	結合	4-CN Ph		2.96	319.9	0.77 (10 0% EtOA Ac)	0

10

20

30

40

【0265】

【表44】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _g ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
138	4-Et	H	結合	4-CN Ph			292.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
139	4-Et	H	結合	4-(diFMe O) Ph			333.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
140	4-CyPr	H	結合	2-F Ph			297.2	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
141	4-t-Bu	H	結合	3-F Ph		3.11	312.9	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	O
142	4-t-Bu	H	結合	2, 4-diMe Ph		3.55	323	0.83 (10 0% EtO Ac)	O
143	4-t-Bu	Me	結合	Ph		3.00	308.5	0.79 (10 0% EtO Ac)	J
144	4-Me	Me	結合	4-Cl Ph			301	0.33 (25 % EtOA c/ Hex)	J
145	4-iPr	H	結合	2, 5-diMe O Ph			341.6	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
146	4-iPr	H	結合	4-Me Ph			295.3	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
147	4-Pr	H	結合	4-Br Ph		3.18	361.2	0.76 (10 0% EtO Ac)	O
148	4-Pr	H	結合	2-Cl Ph		3.00	315.3	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	O
149	4-t-Bu	H	結合	4-(diFMe O) Ph		3.11	361.3	0.83 (10 0% EtO Ac)	O
150	4-t-Bu	H	結合	2-MeO Ph		3.00	325	0.83 (10 0% EtO Ac)	O
151	4-t-Bu	H	結合	3, 4-diCl Ph		3.51	363.2	0.77 (10 0% EtO Ac)	O
152	4-Et	H	結合	4-CF ₃ Ph			335.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
153	4-iPr	H	結合	シクロヘキシル		2.88	287	0.48 (25 % EtOA	G

10

20

30

40

【0266】

【表45】

実施例番号	R ^{a),c)}	J	L ^{b)}	G ^{c)}	塩	t _R ^{a),b)} 分	MS ^{a),b)} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的 方法
								c/ Hex)	
154	4-Et	H	結合	4-Cl Ph			301.2	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
155	4-Et	H	結合	2-F Ph			285.2	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
156	4-iBu	H	結合	4-Cl Ph		3.37	329	0.45 (50 % EtOA c/ Hex)	N
157	4-Pr	H	結合	2,4-diMe Ph		1.36	309.3	0.77 (10 0% EtO Ac)	O
158	4-iPr	H	結合	シクロペンチル		2.66	273	0.63 (50 % EtOA c/ Hex)	G
159	4-t-Bu	H	結合	3-Cl Ph		3.55	329	0.81 (10 0% EtO Ac)	O
160	4-Me	H	結合	4-Cl-3-N ₂ O ₂ Ph		2.62	332.2	0.35 (50 % EtOA c/ Hex)	O
161	4-Et	Me	結合	4-Cl Ph			315.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
162	4-CyPr	H	結合	3-Br Ph				0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
163	4-iPr	H	O	iPr		2.29	263	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	I
164	4-Me	H	結合	2-ナフチル		2.81	303.2	0.32 (40 % EtOA c/ Hex)	O
165	4-Me	H	結合	2-Cl Ph		2.43	287.3	0.48 (50 % EtOA c/ Hex)	O
166	4-Et	H	結合	4-Br Ph			245.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
167	4-Me	H	結合	4-(diFMe O) Ph		2.49	319.3	0.20 (50 % EtOA c/ Hex)	O
168	4-CyPr	Me	結合	Ph			293.2	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
169	4-Me	H	結合	3,5-diCF ₃ Ph				0.30 (40 % EtOA	O

10

20

30

40

【0267】

【表46】

実施例番号	R ²¹ ^c	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
								c/ Hex)	
170	4-CyPr	H	結合	4-Me Ph		2.56	293.2	0.15 (20 % EtOA c/ Hex)	O
171	4-iPr	H	結合	4-Cl Ph			315.6	0.50 (30 % EtOA c/ Hex)	N
172	4-CyPr	H	結合	2, 5-diMe O Ph			339.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
173	4-CyPr	H	結合	3-Cl Ph		2.69	313.1	0.12 (20 % EtOA c/ Hex)	O
174	4-CyPe n	H	結合	3-NO ₂ Ph			352.3	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
175	4-Me	H	結合	2, 4-diCl Ph		2.73	321	0.35 (50 % EtOA c/ Hex)	O
176	4-iPr	H	結合	2-Cl Ph			315.6	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
177	4-CyPr	H	結合	4-ピリジニル		0.75	280.2	0.34 (50 % EtOA c/ Hex)	O
178	H	H	CH ₂	4-Cl Ph			287	0.27 (25 % EtOA c/ Hex)	M
179	4-Pr	H	結合	4-NO ₂ Ph		1.31	326.2	0.70 (10 0% EtO Ac)	O
180	4-Et	H	結合	1-アダマンチル			325.4	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
181	4-iPr	H	結合	3, 4-diCl Ph			349.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
182	4-Me	H	結合	2, 4-diCl Ph	HCl		321	0.42 (5% MeO H/ CH ₂ Cl ₂)	O
183	4-Me	H	結合	N, N-ジエチル-3-アニリン				0.65 (10 0% EtO Ac)	Y
184	4-Bu	H	結合	4-Cl Ph		3.24	329	0.38 (10 % EtOA	N

10

20

30

40

【0268】

【表47】

実施例番号	R ^{2i c}	J	L ¹	G °	塩	t _p ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
								c/ CH ₂ Cl ₂)	
185	H	H	CH ₂	4-Me Ph			267	0.41 (25 % EtOA c/ Hex)	M
186	4-Me	H	結合	2-F Ph		2.48	271.27	0.45 (50 % EtOA c/ Hex)	O
187	4-t-Bu	H	結合	4-Cl Ph		3.25	328.9	0.82 (10 0% EtO Ac)	O
188	4-t-Bu	H	結合	4-CF ₃ Ph		3.36	363.2	0.83 (10 0% EtO Ac)	O
189	4-CyPe n	H	結合	3-F Ph			325.3	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
190	4-Ph	H	結合	4-F Ph			333.4	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
191	H	H	CH ₂	4-Br Ph			330	0.36 (25 % EtOA c/ Hex)	M
192	4-t-Bu	H	結合	4-Br Ph		3.29	373.2	0.83 (10 0% EtO Ac)	O
193	4-CyPr	H	結合	4-Me-3-ビリジニル		0.79	294.2	0.30 (10 0% EtO Ac)	O
194	4-Pr	H	結合	t-Bu		1.38	261.3	0.90 (10 0% EtO Ac)	G
195	4-t-Bu	H	結合	3-Br Ph		3.29	373.2	0.83 (10 0% EtO Ac)	O
196	4-t-Bu	Me	結合	4-Br Ph		3.25	387.2	0.82 (10 0% EtO Ac)	W
197	4-iPr	H	結合	4-Br Ph			359.2	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
198	H	H	結合	CyBu		2.75	231	0.24 (25 % EtOA c/ Hex)	G
199	4-Et	H	結合	2,4-diCl Ph			335.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N

10

20

30

40

【0269】

【表48】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
200	4-Pr	H	結合	4-CN Ph		1.37	357.3	0.71 (10 0% EtO Ac)	O
201	4-CyPe n	H	結合	2-N ₂ Ph				0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
202	4-Me	H	結合	4-CN Ph		2.89	278.3	0.17 (40 % EtOA c/ Hex)	O
203	4-Me	H	結合	1-アダマ ンチル		3.16	311	0.47 (50 % EtOA c/ Hex)	G
204	4-Et	Me	結合	4-MeO Ph			311.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
205	4-t-Bu	H	結合	2-N ₂ Ph		2.81	339.9	0.71 (10 0% EtO Ac)	O
206	4-iPr	H	結合	t-Bu		2.76	261	0.50 (25 % EtOA c/ Hex)	G
207	H	H	CH ₂	3-Cl Ph			287	0.32 (25 % EtOA c/ Hex)	M
208	ビペリ ジニル	H	結合	3-Cl Ph		2.31	356.3	0.06 (20 % EtOA c/ Hex)	L
209	4-Me	H	結合	4-(トリ フルオロ メトキシ)Ph		2.8	337.3	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O
210	4-Et	H	結合	3,4-diCl Ph			335.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
211	4-CyPe n	H	結合	3-CN Ph			332.2	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
212	4-iBu	H	結合	CyHex		3.75	301	0.70 (50 % EtOA c/ Hex)	W
213	4-iPr	H	結合	4-CN Ph			306.6	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
214	4-iPr	H	結合	4-(diFMe O) Ph			347.7	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
215	4-t-Bu	Me	結合	4-MeO Ph		2.96	339	0.75 (10 0% EtO	W

10

20

30

40

【0270】

【表49】

実施例番号	R ^{21-c}	J	L ¹	G °	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
								Ac)	
216	4-F Ph	H	結合	3-NO ₂ Ph		3.26	378.2	0.81 (10 0% EtO Ac)	0
217	H	H	CH ₂	3-Me Ph			267	0.39 (25 % EtOA c/ Hex)	M
218	4-iPr	H	結合	2-ナフチル			331.6	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
219	4-F Ph	H	結合	3-Cl Ph		3.49	367.3	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	0
220	4-CyPr	H	結合	2-ナフチル			329.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
221	4-Et	H	結合	4-(トリ フルオロ メトキシ)Ph			351.2	0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
222	4-iPr	H	結合	2-ビリジ ニル	2 T FA	1.8	282.2	0.27 (3% MeOH/ CH ₂ Cl ₂)	0
223	4-t-Bu	H	結合	2,4-diCl Ph		3.47	363.1	0.83 (10 0% EtO Ac)	0
224	4-iPr	H	結合	1-シクロ ペンテ ン-1-イ ル		2.76	270	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	G
225	4-Ph	H	結合	3-NO ₂ Ph		3.16	360.2	0.68 (50 % EtOA c/ Hex)	0
226	4-CyPr	H	結合	4-Br Ph		2.82	357.1	0.15 (20 % EtOA c/ Hex)	0
227	4-F Ph	H	結合	3-CN Ph		3.13	358.3	0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	0
228	H	H	O	シクロヘ プチル		2.89	275	0.66 (50 % EtOA c/ Hex)	K
229	4-iPr	H	結合	2-F Ph			299.7	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N

10

20

30

40

【0271】

【表50】

実施例番号	R ^{21 c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
230	4-Me	H	結合	4-CN Ph	MSA			0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O/P
231	4-Ph	H	結合	4-Me Ph		3.24	329.3	0.74 (10 0% EtO Ac)	O
232	4-Me	I	結合	4-Cl Ph		3.23	413	0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	X
233	4-F Ph	H	結合	3-F Ph		3.3	351.3	0.73 (50 % EtOA c/ Hex)	O
234	4-CyPe n	H	結合	4-NO ₂ Ph		3.11	352.3	0.53 (50 % EtOA c/ Hex)	N
235	4-モルホリニルMe	H	結合	4-CN Ph				0.76 (10 % 2M NH ₃ in MeOH/ EtOAc)	S
236	4-Ph	H	結合	Ph				0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
237	H	H	O	エキゾ-ノルボルン-2-イール				0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	K
238	4-CyPr	H	結合	4-(diFMe O) Ph				0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N
239	H	H	結合	t-Bu				0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	G
240	4-t-Bu	H	結合	2-Me-3-ピリジニル				0.15 (10 0% EtO Ac)	O
241	4-Me	H	結合	2-ピリジニル				0.50 (5% MeO H/ CH ₂ Cl ₂)	O
242	4-CyPr	H	結合	4-CN Ph				0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
243	4-Et	Me	結合	4-Br Ph				0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
244	4-Me	H	カルボキシア	N-ピペリジン-1-				0.17 (3% MeOH)	Q

10

20

30

40

【0272】

【表 5 1】

実施例番号	R ²¹ ^c	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
			ミド	イル				/ CH ₂ Cl ₂)	
245	4-Pr	Me	結合	4-Br Ph			0.77 (10 0% EtOA Ac)	0	
246	4-CyPr	H	結合	4-CF ₃ Ph			0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N	
247	H	H	O	シクロヘキシリル			0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	K	
248	4-CyPr	Me	結合	4-Cl Ph			0.60 (50 % EtOA c/ Hex)	N	
249	H	H	結合	3-メチルブタン酸エチル			0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	G	
250	4-Me	H	結合	4-CN Ph	MSA		0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O/X	
251	4-Ph	H	結合	3-CN Ph			0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O	
252	4-Me	H	結合	4-CN Ph	HCl		0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O/X	
253	4-Et	H	結合	3-ピリジニル			0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N	
254	4-Pr	H	結合	安息香酸3-フェニル		1.34	401.3	0.80 (10 0% EtOA Ac)	O
255	4-Me	I	結合	シクロヘキシリル				0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	X
256	4-CyPen	H	結合	3-Cl Ph				0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N
257	4-Et	H	結合	2-ナフチル				0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	N
258	4-t-Bu	H	結合	4-(トリフルオロメトキシ)Ph				0.83 (10 0% EtOA Ac)	O
259	H	H	O	CyPen				0.50 (50 % EtOA	K

10

20

30

40

【0273】

【表52】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法	
								c/ Hex)		
260	4-CyPr	H	結合	3, 4-diCl Ph			0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N	10	
261	H	H	結合	1-アダマ ンチル			0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	G		
262	H	Me	結合	Ph			0.44 (25 % EtOA c/ Hex)	O		
263	4-iPr	H	結合	3-フラン ル	TFA		0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O		
264	4-Me	H	結合	4-CN Ph	マ レ イ ン 酸 塩		0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O/P	20	
265	4-Me	H	結合	3, 4-diCl Ph			0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O		
266	4-CyPr	H	結合	4-CN Ph	MSA		0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O/X		
267	H	H	OCH ₂	エンド/ エキソ/ ノルボルニ ル			0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	K		
268	4-CyPr	H	結合	2-Cl Ph			0.13 (20 % EtOA c/ Hex)	O		
269	4-Ph	H	結合	3-F Ph			0.50 (50 % EtOA c/ Hex)	O	30	
270	H	Me	結合	4-Cl Ph			0.34 (25 % EtOA c/ Hex)	J		
271	4-CyPr	Me	結合	4-MeO Ph			0.55 (50 % EtOA c/ Hex)	N		
272	4-t-Bu	Me	結合	3-Cl-4-M e Ph			0.75 (10 0% EtO Ac)	O		
273	4-Me	H	カルボ ニル	エンド/ エキソN- ノルボル ニルアミ		2.25	314	0.25 (3% MeOH/ C H ₂ Cl ₂)	Q	40

【0274】

【表53】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _{1/2} ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
				ン					
274	4-F Ph	H	結合	4-F Ph				0.66 (50 % EtOAc / Hex)	0
275	4-F Ph	H	結合	3, 4-diCl Ph				0.50 (50 % EtOAc / Hex)	0
276	4-CyPe n	H	結合	4-F Ph				0.60 (50 % EtOAc / Hex)	N
277	4-CyPe n	H	結合	3-Br Ph				0.55 (50 % EtOAc / Hex)	N
278	4-チオモルホリン	H	結合	4-Cl Ph		3.21	333.3	0.59 (50 % EtOAc / Hex)	L
279	H	H	CH ₂	3, 4-diCl Ph				0.27 (25 % EtOAc / Hex)	M
280	4-Me	H	結合	2-ピリジニル	TFA	0.94	254.2	0.49 (5% 2M NH ₃ in MeOH / CH ₂ Cl ₂)	0
281	4-Me	I	結合	3, 4-diF Ph		3.1	415	0.54 (50 % EtOAc / Hex)	
282	4-Me	H	NH	3, 5-diCl Ph		2.9	336	0.63 (10 % EtOAc / Ac)	H
283	4-N-モルホリノ	H	結合	4-Cl Ph		2.07	358.3	0.36 (50 % EtOAc / Hex)	L
284	4-CyPe n	H	結合	4-MeO Ph				0.55 (50 % EtOAc / Hex)	N
285	4-iPr	Me	結合	4-Br Ph					N
286	4-iPr	H	結合	2, 4-diCl Ph				0.40 (30 % EtOAc / Hex)	N
287	4-iPr	H	結合	安息香酸3-Ph					N
288	4-iPr	H	結合	5-Me-3-P h-4-イソキサゾリル				0.53 (50 % EtOAc / Hex)	N
289	4-Ph	H	結合	3-ピリジニル		1.91	316.09	0.22 (50 % EtOAc / Hex)	0

10

20

30

40

【0275】

【表54】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
290	4-iPr	Me	結合	4-Cl Ph				0.60 (50 % EtOAc/ Hex)	N
291	4-Pr	Et	結合	4-Cl Ph		344			W
292	4-(4-F Ph)	H	結合	4-NO ₂ Ph		3.29	378.2	0.42 (50 % EtOAc/ Hex)	O
293	H	H	CH ₂	4-F Ph				0.32 (25 % EtOAc/ Hex)	M
294	4-CyPe n	H	結合	4-Me Ph				0.55 (50 % EtOAc/ Hex)	N
295	4-CyPe n	H	結合	4-CF ₃ Ph				0.55 (50 % EtOAc/ Hex)	N
296	H	H	結合	4-ピリジニル	2 T FA			0.45 (3% MeOH/ CH ₂ Cl ₂)	O
297	4-F Ph	H	結合	4-diFMeO Ph				0.62 (50 % EtOAc/ Hex)	O
298	4-CyPr	H	結合	2-ピリジニル		1.04	280.2	0.31 (Et OAc)	O
299	4-Pr	H	結合	4-CF ₃ O P h		1.32	365.3	0.77 (Et OAc)	O
300	H	H	CH ₂	3-NO ₂ Ph				0.16 (25 % EtOAc/ Hex)	M
301	4-Me	H	O	Et			221		I
302	4-(4-F Ph)	H	結合	4-Cl Ph		3.48	367.3	0.69 (50 % EtOAc/ Hex)	O
303	H	H	結合	N,N-diEt N			234		H
304	4-Ph	H	結合	2-NO ₂ Ph		2.92	360.08	0.65 (50 % EtOAc/ Hex)	O
305	4-iPr	H	CH ₂	4-Cl Ph					N
306	H	H	結合	2H-1, 4-ベンズオキサジン-3(4H)-オン			310	0.11 (50 % EtOAc/ Hex)	M
307	H	H	結合	安息香酸 2-Ph			359	0.26 (25 % EtOAc/ Hex)	O

10

20

30

40

【0276】

【表55】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
308	4-CyPr	H	結合	4-CN Ph	HCl			0.08 (20 % EtOAc/ Hex)	O
309	4-CyPr	Me	結合	4-Br Ph				0.60 (50 % EtOAc/ Hex)	N
310	4-Ph	H	結合	4-Cl Ph					N
311	4-Bu	Pr	結合	4-Cl Ph					N
312	4-CyPr	H	結合	1-アダマンチル				0.55 (50 % EtOAc/ Hex)	N
313	H	H	結合	3-ピリジニル				0.50 (5% MeOH/ CH ₂ Cl ₂)	O
314	4-(4-F Ph)	H	結合	4-CF ₃ Ph				0.69 (50 % EtOAc/ Hex)	O
315	H	H	結合	3-ピリジニル				0.50 (5% MeOH/ CH ₂ Cl ₂)	O
316	4-(4-F Ph)	H	結合	4-CF ₃ Ph				0.69 (50 % EtOAc/ Hex)	O
317	4-Ph	H	結合	4-iPr ピリジン-3-イル				0.21 (50 % EtOAc/ Hex)	O
318	3-Me	H	結合	1-アダマンチル		311			G
319	4-(4-F Ph)	H	結合	4-CN Ph				0.49 (50 % EtOAc/ Hex)	O
320	4-iPr	H	結合	1-アダマンチル		339			G
321	H	H	結合	1-CyPen-1-yl					G
322	4-CyPe-n	H	結合	4-Br Ph				0.55 (50 % EtOAc/ Hex)	N
323	4-CyPe-n	H	結合	4-Cl Ph				0.55 (50 % EtOAc/ Hex)	N
324	4-Ph	H	結合	4-ピリジニル					O
325	4-(4-ピリジニル)-1-ピペラジニ	H	結合	4-CN Ph	4 T FA			0.53 (10 % 2M NH ₃ in MeOH/ EtOAc)	S

10

20

30

40

【0277】

【表 5 6】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
	ル								
326	4-iPr	H	1結合	2, 6-diMe 0 Ph					N
327	4-Ph	H	結合	4-NO ₂ Ph			0.67 (50 % EtOAc/ Hex)	0	
328	H	H	結合	CyBu	--	2.14	217	0.22 (25 % EtOAc/ Hex)	G
329	4-CyPe n	H	結合	Ph		3.01	307.3	0.65 (50 % EtOAc/ Hex)	N
330	4-Me	Et	結合	4-Cl Ph		2.94	315	0.65 (50 % EtOAc/ Hex)	W
331	4-iPr	H	結合	4-(トリ フルオロ メトキシ)Ph			365.7	0.50 (50 % EtOAc/ Hex)	N
332	H	H	0	CyBu		2.17	233	0.56 (50 % EtOAc/ Hex)	I
333	4-CyPe n	H	結合	2-Cl Ph		3.16	341.3	0.63 (50% EtOAc/ Hex)	N
334	4-iPr	H	結合	2H, 3H, 4H-ベン ゾ-[b] 1 , 4-ジオ キセビ ン-7-イ ル				0.55 (50 % EtOAc/ Hex)	N
335	4-Ph	H	結合	3-Br Ph		3.46	393	0.79 (50% EtOAc/ Hex)	O
336	4-CyPe n	H	結合	2, 4-(ジ メチル) Ph		3.27	335.3	0.55 (50% EtOAc/ Hex)	N
337	4-Ph	H	結合	4-Me-3- ピリジル		1.81	330.1	0.14 (50% EtOAc/ Hex)	O

10

20

30

40

【0 2 7 8】

【表57】

実施例番号	R ^{21-c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
338	4-CyPr	H	結合	4-(トリフルオロメトキシ)Ph			363.2	0.60 (50% EtOAc/Hex)	N
339	4-CyPen	H	結合	2,5-(ジメトキシ)Ph		3.06	367.3	0.55 (50% EtOAc/Hex)	N
340	4-iPr	H	NH	3,5-diClPh					H
341	4-n-Prアミノ	H	結合	4-Cl Ph		2.52	330.3	0.57 (5% MeOH/EtOAc)	L
342	4-n-Pr	H	結合	4-Ph Ph		1.37	357.3	0.58 (100% EtOAc)	O
343	4-(2-メチル)Prアミノ	H	結合	4-Cl Ph		2.62	344.2	0.60 (5% MeOH/EtOAc)	L
344	4-CyPen	H	結合	2-メトキシPh		3.05	337.3	0.60 (50% EtOAc/Hex)	N
345	4-Ph	H	結合	3-Cl Ph		3.4	349	0.72 (50% EtOAc/Hex)	O
346	4-CyPen	H	結合	2-ナフチル		3.41	357.3	0.50 (50% EtOAc/Hex)	N
347	4-Ph	H	結合	2-F Ph		3.24	333.1	0.77 (50% EtOAc/Hex)	O
348	4-Me	H	結合	1, 3, 4-トリヒドロキノリン-2-オシ-6-イール				0.14 (40% EtOAc/Hex)	N

10

20

30

40

【0279】

【表58】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法	
349	4-Ph	H	結合	2, 4-diCl Ph			0.50 (40% E tOAc/ He x)	N		
350	4-iPr	Me	結合	4-メトキ シ Ph			0.58 (50% E tOAc/ He x)	N	10	
351	4-Me	H	カルボ ニル	2-フラニ ルメチル アミノ			0.25 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q		
352	4-(4- メチル ピペラ ジン-1 -ylMe)	H	結合	4-CN Ph	3TF A		0.45 (10% 2M NH ₃ in Me OH/ CH ₂ Cl ₂)	S		
353	4-CyPe n	H	結合	3-N ₂ O ₂ -4- Cl Ph		3.30	386.2	0.53 (50% E tOAc/ He x)	N	20
354	4-t-Bu	H	結合	1-ピロリ ジニル		3.29	364.3	0.85 (100 % E tOAc)	O	
355	4-CyPe n	H	結合	2H, 3H, 4H-ベン ゾ-[b] 1, 4-ジ オキセビ ン-7-イ ル		2.99	379.3	0.55 (50% E tOAc/ He x)	N	30
356	4-(2- メトキ シエチ ルアミ ノ)	H	結合	4-CN Ph			0.375 (10% 2M NH ₃ in Me OH/ CH ₂ Cl ₂)	S		
357	4-Ph	H	結合	2-ピリジ ル		2.17	316.1	0.48 (50% E tOAc/ He x)	O	

【0280】

【表59】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
358	4-Me	H	カルボニル	4-F-Ph				0.29 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
359	4-Ph	H	結合	4-(ジフルオロメトキシ)Ph		3.24	381.1	0.72 (50% EtOAc/ Hex)	O
360	4-Me	n-Pr	結合	4-Cl Ph		3.12	329	0.25 (10% EtOAc/ CH ₂ Cl ₂)	W
361	4-(4-F) Ph	H	結合	2, 4-diCl Ph		3.73	401.3	0.84 (100% EtOAc)	O
362	4-CyPe n	H	結合	3, 4-diCl Ph		3.60	375.2	0.58 (50% EtOAc/ Hex)	N
363	4-CyPe n	H	結合	4-(ジフルオロメトキシ)Ph		3.15	373.3	0.60 (50% EtOAc/ Hex)	N
364	4-CyPe n	H	結合	3, 5-(ジフルオロメチル)Ph		3.79	443.2	0.55 (50% EtOAc/ Hex)	N
365	4-iPr	H	結合		TFA			0.45 (40%) EtOAc / Hex)	N
366	4-(ジメチルアミノ)メチル	H	結合	4-CN Ph				0.15 (60% EtOAc/ Hex)	S
367	4-iPr	H	結合	4-(ピロリジン)Ph			350.7	0.5 (50% EtOAc/ Hex)	N
368	4-CyPe n	Me	結合	4-Br Ph		3.38	401.2	0.61 (50% EtOAc/ Hex)	N

10

20

30

40

【0281】

【表60】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
369	5-Br	H	結合	3-ビリジル		2.23	318.2	0.45 (100% EtOAc)	0
370	5-Br	H	結合	3-F Ph		3.58	366.7	0.92 (100% EtOAc)	0
371	4-(N-ビロリノメチル)	H	結合	4-CN Ph				0.72 (10% 2M NH ₃ in MeOH/ EtOAc)	S
372	4-Ph	H	結合	4-(トリフルオロメチル) Ph		3.51	383.1	0.78 (50% EtOAc/ Hex)	0
373	5-Br	H	結合	t-Bu		4.06	298.9	0.92 (100% EtOAc)	0
374	4-Et	H	結合	4-フェニルPh			343.3	0.50 (50% EtOAc/ Hex)	N
375	4-CyPEn	H	結合	4-(トリフルオロメトキシ) Ph		3.46	391.3	0.60 (50% EtOAc/ Hex)	N
376	4-Ph	H	結合	2-Cl Ph		3.27	349	0.69 (50% EtOAc/ Hex)	0
377	4-Ph	H	結合	4-メトキシPh				0.50 (40% EtOAc/ Hex)	0
378	5-Br	H	結合	2, 4-ジメチル Ph		3.77	345.1	0.91 (100% EtOAc)	0
379	4-Et	Me	結合	4-jBu Ph			337.3	0.50 (50% EtOAc/ Hex)	N
380	5-Br	H	結合	3-Cl Ph		3.77	353	0.91 (100% EtOAc)	0

10

20

30

40

【0282】

【表61】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
381	4-Cy ブチル アミノ	H	結合	4-Cl Ph		2.59	342.2	0.56 (5% MeOH / EtOAc)	L
382	4-CyPe n	H	結合	4-フェニ ルPh			383.4	0.50 (50% E tOAc/ He x)	N
383	4- <i>t</i> Pr	H	結合	3, 5-(ジ トリメチ ル) Ph		3.61	417.2	0.55 (50% E tOAc/ He x)	N
384	4-CyPe n	Me	結合	4-メトキ シ Ph		2.98	351.3	0.58 (50% E tOAc/ He x)	N
385	4-CyPe n	Me	結合	4-Cl Ph		3.34	355.2	0.63 (50% E tOAc/ He x)	N
386	4-Me	H	カルボ ニル	4-(4-ClP h) ピペ ラジン- 1-イル		2.51	399	0.18 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
387	4- CyPen	H	結合	2, 4-ジク ロ Ph		3.56	375.2	0.58 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	N
388	4- <i>t</i> Pr	H	結合	3-Br Ph			359.7	0.55 (50% E tOAc/ He x)	N
389	4-Me	H	結合	Et					G
390	4-Me	H	結合	4-フェニ ル Ph				0.33 (40% E tOAc/ He x)	N
391	4- <i>t</i> Pr	H	結合	4-トリフ ルオロメ チル Ph		3.24	349.2	0.60 (50% E tOAc/ He x)	N
392	4-Ph	H	結合	4-CN Ph		3.03	340.1	0.68 (50% E tOAc/ He x)	O
393	4-Ph	H	結合	4-(N-ビ ニル) Ph		3.36	384.1	0.43	O

10

20

30

40

【0283】

【表 6 2】

実施例番号	R ^{21c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
				ロリジノ Ph)				(50% E tOAc/ He x)	
394	4-Me	H	カルボ ニル	(CylHex) アミノ		2.15	302.2	0.58 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
395	4-Me	H	カルボ ニル	4-アミノ ピリジル		0.81	297.1	0.17 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
396	4-Me	H	カルボ ニル	Phアミノ		2.13	296.2	0.34 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
397	4-Me	H	カルボ ニル	3-アミノ ピリジル				0.17 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
398	4-CyPr	H	結合	4-フェニ ル Ph			355.2	0.50 (50% E tOAc/ He x)	N
399	4-Me	H	カルボ ニル	3, 4-di F Ph ア ミノ		2.45	332	0.32 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
400	4-Me	H	カルボ ニル	1-モルホ リノ		0.83	290.2	0.25 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
401	4-Me	Me	結合	Me					G
402	4-iPr	H	結合	4-フェニ ル Ph			357.6	0.55 (50% E tOAc/ He x)	N
403	4-(ビ ペラジ ン-1- イル)	H	結合	4-Cl Ph		1.11	357.3	0.10 (5% MeOH/ CH ₂ Cl ₂)	L
404	4-(4- フルオ ロフェ ニルア ミノ)	H	結合	4-Cl Ph		2.63	382.4	0.49 (50% E tOAc/ He x)	L
405	4-(フ エニル)	H	結合	4-Cl Ph		2.62	364.4	0.55 (50% E	L

10

20

30

40

【0 2 8 4】

【表 6 3】

実施例番号	R ^{21 c}	J	L ¹	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
	アミノ)							tOAc / He x)	
406	4-Me	H	カルボニル	4-(Me Ph アミノ)		2.37	310.2	0.25 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
407	4-Me	H	カルボニル	4-(Meo P hアミノ)		2.14	326.2	0.25 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
408	4-Me	H	カルボニル	3-Cl-4-F Ph アミノ	TFA	2.6	348	0.29 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
409	4-Me	H	カルボニル	4-(N-(4-CN Ph) ビペラジン-1-イル		2.19	390	0.25 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
410	4-Me	H	カルボニル	4-Cl Ph アミノ		2.52	330	0.38 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
411	4-(1-イミダゾリル メチル)	H	結合	4-CN Ph				0.60 (10% 2M NH ₃ in Me OH/ EtOA c)	S
412	4-Me	H	結合	4-(アミジン) Ph		1.82	295	0.10 (20% NH ₃ in EtOH/ 80% CH ₂ Cl ₂)	O
413	4-nPr	4-Me p h	結合	4-Cl Ph		1.45	405.3	0.83 (100% Et OAc)	O
414	4-CyPr	H	結合	3-CN Ph			304.2	0.55 (50% Et OAc / He x)	N
415	4-Me	H	結合	4-ピリジル				0.31 (3% MeOH /)	O

10

20

30

40

【0 2 8 5】

【表 6 4】

実施例番号	R ^a	J	L ^b	G ^c	塩	t _R ^{a, b} 分	MS ^{a, b} (M+H ⁺)	TLC R _f d(溶媒)	一般的方法
							CH ₂ Cl ₂)		
416	4-Me	H	カルボニル	3-CN Ph アミノ	TFA	2.22	321	0.25 (3% MeOH / CH ₂ Cl ₂)	Q
417	4-CyPr	H	結合	3-(3, 4-dic1 Ph) イソキサゾール-5-イル				0.20 (40% EtOAc / HeX)	0
418	4-t-Bu	Me	結合	4-i-Bu		3.69	365.3	0.79 (100% EtOAc)	0
419	4-(4-i-Pr ピペラジン-1-イルメチル)	H	結合	4-CN Ph	3TF A			0.32 (10% 2M NH ₃ in MeOH / CH ₂ Cl ₂)	S
420	4-(ジMe アミノエチルアミノメチル)	H	結合	4-CN Ph				0.13 (10% 2M NH ₃ in MeOH / CH ₂ Cl ₂)	S
421	4-(Meアミノメチル)	H	結合	4-CN Ph				0.25 (10% 2M NH ₃ in MeOH / CH ₂ Cl ₂)	S
422	4-(Etアミノメチル)	H	結合	4-CN Ph				0.30 (10% 2M NH ₃ in MeOH / CH ₂ Cl ₂)	S
423	4-(iPrアミノ)Me	H	結合	4-CN Ph				0.35 (10% 2M NH ₃ in MeOH / CH ₂ Cl ₂)	S

注^a - HPLC 電気スプレー質量スペクトル(HPLC ESI MS)は、四極ポンプ、254 nmに設定された可変波長検出器、YMCプロC 18カラム(2×23 mm、120)および電気スプレーイオン化を持つFinnigan LCQイオントラップ質量分析計、を装備したHewlett-Packard 1100 HPLCを用いて得られた。スペクトルは、供給源中のイオン数にしたがって可変イオン時間を用い、120~1200 amuの間スキヤンされた。溶出液は、A: 0.02% TFA含有の水中の2%アセトニトリルおよびB: 0.018% TFA含有のアセトニトリル中の2%水であった。1.0 mL/分の流速にて、10% B~95% Bの3.5分にわたるグラジエント溶出を、0.5分間の初期保持および0.5分間の95% Bにおける最終保持と共に、用いた。全実施時間は、6.5分であった。

注^b - 電気スプレーイオン化を介して得られた分子イオンデータ

注^c - 以下の略語が用いられた; Ac アセチル、Cl クロロ、CF₃ トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル、C N シアノ、C O O H カルボン酸、C O O E t エチルエステル、C y P e n シクロペンチル、C y P r シクロプロピル、d i C l ジクロロ、d i C F₃ ジトリフルオロメチル、d i F ジフルオロ、E t エチル、F フルオロ、i B u イソブチル、i P r イソプロピル、M e メチル、M e O メトキシ、n B u n ブチル、N M e₂ ジメチルアミン、N O₂ ニトロ、P h フェニル、P r プロピル、t B u t ブチル

注^d - 以下の略語が用いられた: H e x ヘキサン

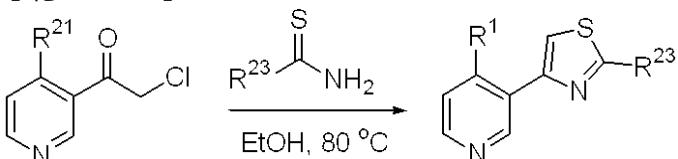
注^e - N M R データは、帰属した構造と一致した。

【0286】

一般的方法T: パラレル方法による4-(3-ピリジル)チアゾールの合成

10

【化255】



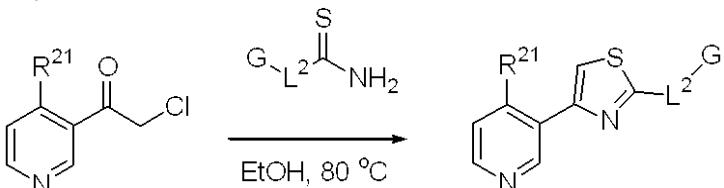
7 mL褐色バイアル中に、無水E t O H 3 mL中のクロロケトン(1.0 mmol)およびチオアミド(1当量、1mmol)を入れた。バイアルを、A r下でキャップして、80で終夜振とうした。冷却すると、幾つかの実施例では、望ましい生成物が溶液から結晶として析出して、簡単にろ過により取り出せた。結晶が出現しないかもしくは不純物が残存するところの他の場合には、E t O Hを除去して、望ましい固体を最少量のC H₃C N中で加熱して、ろ過すると、純粋な生成物を与えた。この反応の収率は、典型的にはH C l塩の60~90%であった。次いで、幾つかの実施例化合物は、飽和N a H C O₃中に懸濁され、C H₂C l₂で抽出されて、遊離塩基を与えた。

20

【0287】

一般的方法U: パラレル方法による4-(3-ピリジル)-2-アミノチアゾールの合成

【化256】



30

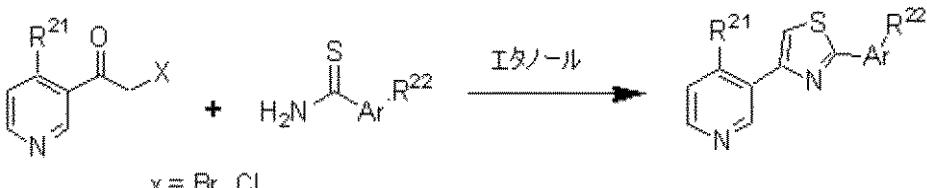
7 mL褐色バイアル中に、無水E t O H 3 mL中のクロロケトン(1.0 mmol)およびチオ尿素(1当量、1mmol)を入れた。バイアルを、A r下でキャップして、80で終夜振とうした。冷却すると、幾つかの実施例では、望ましい生成物が溶液から結晶として析出して、簡単にろ過により取り出せた。結晶が出現しないかもしくは不純物が残存するところの他の場合には、E t O Hを除去して、望ましい固体を、最少量のC H₃C N中で加熱し、ろ過すると、純粋な生成物を与えた。この反応の収率は、典型的にはH C l塩の60~90%であった。次いで、幾つかの実施例化合物は、飽和N a H C O₃中に懸濁され、C H₂C l₂で抽出されて、遊離塩基を与えた。

40

【0288】

一般的方法V: パラレル方法による4-(3-ピリジル)チアゾールの合成

【化257】



50

EPAバイアル中に、チオアミド(11.2 mmol)およびハロケトン(13.5 mmol、1.20当量)を仕込んだ。これに、無水エタノール15mLを加えた。ハロケトンが塩である場合には、次いで、ピリジン(1.2当量)をまたバイアルに加えた。バイアルを、気密にキャップして、加熱ブロック中にて82°で終夜振とうした。反応混合液を濃縮して、ジクロロメタン2mLおよび水2mL中に取り入れた。それをトリエチルアミン(~10滴)で塩基性化して、ジクロロメタンで二回抽出した。有機層を合併して、濃縮乾固して、粗製の残渣を熱いDMSO中に溶解した。化合物をGilson HPLCにより精製すると、望ましいチアゾール誘導体を与えた。

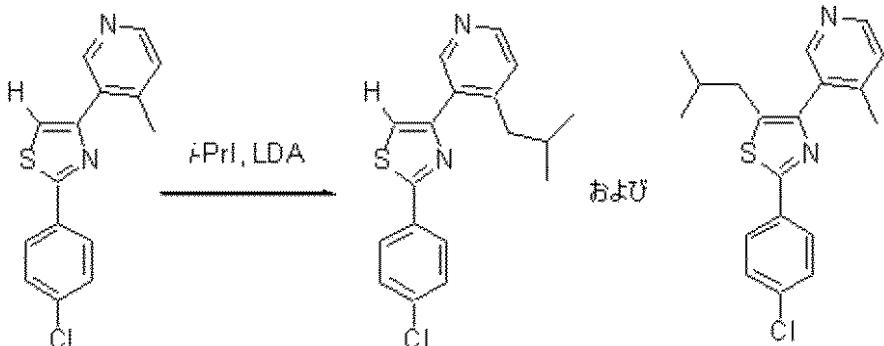
【0289】

実施例424

10

一般的方法W: 4-(4-(2-メチル-1-プロピル)-3-ピリジル)-2-(4-クロロフェニル)チアゾールおよび4-(4-メチル-3-ピリジル)-5-(2-メチル-1-プロピル)-2-(4-クロロフェニル)チアゾールの作成によって例示されるような、4-メチルピリジン含有チアゾールのアルキル化

【化258】



20

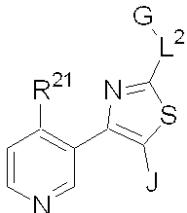
THF中のLDA(1.05mmol)の溶液に、-78°にて、4-メチルピリジン含有チアゾール(0.70mmol)に引き続いでヨウ化イソプロピルを加えた。混合液を、-78°で1時間、0°で1時間、次いで、室温で2時間攪拌した。次いで、MeOHを反応液に加えて、混合液を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、アルキル化されたピリジン含有チアゾール(0.062mmol)を与えた。NMRおよびMSは、帰属した構造と一致する。

30

【0290】

表III 4-(3-ピリジル)チアゾール

【化259】



40

【表65】

実施 例番 号	R ²¹	J	L ¹	G ¹	塩	t ₁ 分	MS ^{1,3} (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ⁴	一般的 方法 ¹
587	4-Me	H	NH	2-Me-5-F Ph	HCl	2.08	300.3		U
587	4-Me	H	NH	Ph		1.86	268.2		U
587	4-Me	H	結合	2-F Ph		1.91	271.2		T
587	4-Me	H	NH	2-CF ₃ Ph	HCl	2.06	336.2		U
587	4-Me	H	NH	4-F Ph	HCl	1.91	286.3 [M+2] ⁺		U
587	4-Me	H	結合	4-Me Ph	HCl	2.16	267.3		T
587	4-Me	H	結合	2-MeO Ph	HCl	2.01	282.9		T
587	4-Me	H	NH	3-F Ph	HCl	1.96	286.2		U
587	4-Me	H	結合	3-F Ph	HCl	2.00	271.3		T
587	4-Me	H	NH	2-F Ph		1.90	286.2		U
587	4-Me	H	結合	3-NO ₂ Ph	HCl	2.00	298.2		T
587	4-Me	H	結合	3-CF ₃ Ph	HCl	2.36	321.2		T
587	4-Me	H	結合	5-NO ₂ チ エン-2- イル	HCl	2.48	324.2	0.70 (4% 2M NH ₃ -Me OH/ CH ,CL ₁)	V
587	4-Me	H	NH	4-Me Ph	HCl	2.70	282.3		U
587	4-Me	H	NH	2,4-diF Ph	HCl	1.96	304.3		U
587	4-Me	H	NH	4-F Ph		1.94	286.2		U
587	4-Me	H	結合	3-MeO Ph	HCl	2.00	283.3		T
587	4-Me	H	結合	4-[(4,5- diCl-1H- イミダゾ ール-1- イル)Me] Ph	HCl	2.18	401.1[M] ⁺		T
587	4-Me	H	NH	2-Cl Ph	HCl	2.02	302.2		U
587	4-Me	H	NH	Ph	HCl	2.38	268.3		U
587	4-Me	H	NH	2-MeO-4- Cl Ph	HCl	2.14	332.2		U
587	4-Me	H	NHCH ₂ CH ₃	Ph		1.99	296.3		U
587	4-Me	H	NH	N-n-Bu	TFA	1.54	248.2		U

10

20

30

【0291】

【表66】

実施例番号	R ¹¹	J	L ¹	G ¹	塩	t ₁₁ 分	MS ¹¹ (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ¹¹	一般的方法 ¹
587	4-Me	H	結合	4-Me ピ リジン- 3-イル	2-HCl 1	0.77	268.2	0.40 (4% 2M NH ₃ -Me OH/ CH ₃ Cl ₁)	V
587	4-Me	H	NH	3-MeO Ph	HCl	1.90	298.2		U
587	4-Me	H	NH	2-F Ph	HCl	1.83	286.2		U
587	4-Me	H	結合	2,3-ジヒ ドロ-1- ベンゾフ ラン-5- イル	HCl	2.01	295.3		T
587	4-Me	H	結合	2-Cl Ph	HCl	2.15	287.1		T
587	4-Me	H	結合	2-MeO Ph		2.06.	283.2		T
587	4-Me	H	結合	4-MeO Ph	HCl	1.92	283.3		T
587	4-Me	H	NH	3-Cl Ph	HCl	2.16	302.2		U
587	4-Me	H	結合	3-Cl Ph	HCl	2.22	287.1		T
587	4-Me	H	結合	2-NO ₂ Ph	HCl	1.80	298.2		T
587	4-Me	H	NH	2-MeO Ph	HCl	1.96	286.2		U
587	4-Me	H	NH	4-Cl Ph	HCl	2.14	302.2 [M+2] ¹		U
587	4-Me	H	NH	ピリジ ン-3-イ ル	HCl	0.72	269.3		U
587	4-Pr	H	結合	チエン- 2-イル		2.2	287.3	0.68 (EtOAc)	V
587	4-Me	H	NH	N-ベンジ ル		1.85	282.2		U
587	4-Me	H	NH	3-CN Ph	HCl	1.86	293.3		U
587	4-Me	H	結合	2,3-diCl Ph	HCl	2.40	321.3		T
587	4-Me	H	結合	ナフト- 2-イル	HCl				T
587	4-Pr	H	結合	5-NO ₂ チ エン-3- イル		2.31	332.3	0.61 (EtOAc)	V
587	4-Me	H	結合	3-F-4-Me Ph	HCl	2.25	285.3		T
587	4-Me	H	結合	4-Cl Ph	HCl	2.22	287.2	0.50 (4% 2M NH ₃ -Me OH/ CH ₃ Cl ₁)	V
587	4-Me	H	結合	4-NO ₂	HCl	2.04	298.2		T
587	4-Pr	H	結合	6-CF ₃ ピ リジン- 3-イル		1.75	283.3	0.22 (EtOAc)	V

10

20

30

40

【0292】

【表67】

実施例番号	R ¹¹	J	L ¹	G ¹	塩	t ₁₁ 分	MS ¹¹ (H+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ¹¹	一般的 方法 ¹¹
587	4-Me	H	結合	ナフト-2-イル		2.34	303.2		T
587	4-Me	H	NH	シクロヘキシリル		1.86	274.2		U
587	4-Me	H	NHCH ₃	2-フリル	TFA	0.66	272.2		U
587	4-Me	H	結合	3-CN Ph	TFA			0.34 (50% EtOAc c/Hex)	V
587	4-Pr	H	結合	3-NO ₂ Ph		2.35	326.3	0.6 (EtOAc)	V
587	4-Me	H	NH	2,4-diCl Ph	HCl	2.30	336.2 [M] ¹¹		U
587	4-Me	H	結合	3-Cl-4-F Ph	HCl	2.30	305.3		T
587	4-Me	H	Nme	Ph	HCl	1.99	282.3		U
587	4-Me	H	結合	6-Me ピリジン-3-イル	2HCl			0.50 (4% 2MN H ₃ -Me OH/CH ₂ Cl ₂)	V
587	4-Me	H	NH	2,5-diMe O Ph	HCl	1.97	328.2		U
587	4-Me	H	結合	2-F Ph	HCl	2.00	271.3		T
587	4-Me	H	Nme	Ph		2.02	282.2		U
587	4-Pr	H	結合	Ph		2.28	281.3	0.68 (EtOAc)	V
587	4-Pr	H	結合	ピリジン-3-イル				0.45 (EtOAc)	V
587	4-Pr	H	結合	チエン-3-イル		2.16	287.3	0.66 (EtOAc)	V
587	4-Me	H	NH	N-[3-(Meスルファニル)Ph]	HCl	2.16	314.2		U
587	4-Me	H	結合	4-CF ₃ Ph	HCl	2.40	321.7		T
587	4-Me	H	結合	2,4-diCl Ph	HCl	2.40	321.7		T
587	4-Me	H	結合	チエン-2-イル				0.49 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)	V
587	4-Me	H	NH	N-4-Meベンジル		2.06	296.2		U
587	4-Pr	H	結合	ピリジン-4-イ		0.91	282.3	0.21 (EtOAc)	V

10

20

30

40

【0293】

【表 6 8】

実施例番号	R ²¹	J	L ¹	G ¹	塩	t ₁ ^a 分	MS ^{a,b} (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ^c	一般的方法 ^d
				ル					
587	4-Me	H	NH	3,5-diCl Ph	HCl	3.06	336.3		U
587	4-Pr	H	結合	4-CN Ph		2.23	306.4	0.64 (EtOAc)	V
587	4-Pr	H	結合	4-NO ₂ Ph		2.36	326.3	0.62 (EtOAc)	V
587	4-Pr	H	結合	4-Cl Ph		2.55	315.5	0.65 (EtOAc)	V
587	4-Me	H	結合	4-CF ₃ Ph		2.33	321.2		T
587	4-Me	H	NH	3-CF ₃ Ph	HCl	2.26	336.3		U
587	4-Me	H	NH	ピリジ ン-3-イ ル		0.68	269.2		U
587	4-Me	H	結合	3-NO ₂ -4-M eO Ph	HCl	2.06	328.1		T
587	4-Me	H	NH	4-CF ₃ Ph	HCl	2.28	336.3		U
587	4-Me	H	結合	4-CN Ph	HCl	1.85	278.2		T
587	4-Me	H	NH	4-Cl Ph		1.91	302.2		U
587	4-Me	H	CH ₂ O	2-Cl Ph	TFA	2.19	317.2		T
587	4-Me	H	NH	N-ベンズ ヒドリル		2.36	358.2		U
587	4-Me	H	結合	3,5-diCF ₃ Ph	HCl	2.65	389.2		T
587	4-Me	H	結合	4-CN Ph		1.85	278.2		T
587	4-Me	H	NH	4-MeO Ph	HCl	1.83	298.2 [M+2] ⁺		U
587	4-Me	H	結合	4-CN Ph	MSA				V
587	4-Pr	H	結合	2-ピラジ ン		1.75	283.3	0.55 (EtOAc)	V
587	4-Me	H	NH	N-4-Cl ベンジル		2.12	316.2 [M] ⁺		U
587	4-Me	Cl	結合	4-Cl Ph				0.20 (33% Et OAc/Hex)	V
587	4-Me	H	NHCH ₃	2-テトラ ヒドロフ ラニル	TFA	0.64	276.2		U
587	4-Is oBu	H	結合	4-Cl Ph				0.21 (33% Et OAc/Hex)	W
587	4-Me	H	NH	2,4-diMe O Ph	HCl	1.95	328.2		U
587	4-Me	H	NH	4-diMeN	HCl	0.18	311.3		U

10

20

30

40

【0294】

【表69】

実施例番号	R ¹¹	J	L'	G'	塩	t _r ^a 分	MS ^{a,b} (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ^c	一般的方法 ^d
				Ph					
587	4-Me	H	NH	4-CN Ph	HCl	2.35	293.3		U
587	4-Me	H	結合	2-ピラジン			0.38 (5% 2N NH ₃ Me OH/CH ₂ Cl ₂)	V	
587	4-Me	H	NH	4-MeO Ph		1.85	298.2		U
587	4-Me	H	結合	4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)Ph	HCl	2.03	337.1		T
587	4-Me	H	結合	イソキサゾール-5-イル	HCl	0.96	244.1		T
587	4-Me	H	NHCH ₂ CH ₃	N-ビペラジニル		0.64	303.2		U
587	4-Me	H	CH ₃ O	4-Cl Ph	HCl	2.26	317.1		T
587	4-Me	H	NHCH ₂ CH ₃	N-モルボリノ	2 TF A	0.65	305.1		U
587	4-Me	H	NHCH ₃	4-MeO Ph		1.92	312.2		U
587	4-Me	H	結合	4-t-Bu P _h		2.59	309.4		T
587	4-Me	H	NHCH ₂ CH ₃	NMe ₂	2 TF A	0.65	277.2		U
587	4-Me	H	NH	4-Ac Ph	HCl	1.79	310.3		U
587	4-Me	H	NH	3-CO ₂ Et P _h	HCl	2.15	340.2		U
587	4-Me	H	NH	4-NO ₂ Ph	HCl	1.96	313.2		U
587	4-Me	H	NH	4-CO ₂ Et P _h	HCl	2.14	340.2		U
587	4-Me	H	NHCH ₂ CH ₃	N-モルボリン		0.66	319.2		U
587	4-Me	H	結合	2,6-diC _l -4-CF ₃ P _h	HCl	2.52	389.2		T
587	4-Me	H	結合	ベンゼン-4-カルボキシイミダミド		0.85	295	0.01 (15% 2M NH ₃ /EtOAc)	V
587	4-Me	H	結合	1,1'-ビフェニル	HCl	2.54	329.3		T
587	4-Pr	Et	結合	4-Cl Ph			0.36 (20% Et OAc/H)	W	

10

20

30

40

【0295】

【表70】

実施例番号	R ¹¹	J	L ¹	G ¹	塩	t ₁ ¹¹ 分	MS ¹¹ (M+H ⁺) ¹	TLC R _f (溶媒) ¹	一般的方法 ¹
								ex)	
587	4-Me	H	NH	4-(ベンジルオキシ)Ph	HCl	2.43	374.2		U
587	4-Me	H	NH	4-COOH Ph	TFA	1.51	312.3		U
587	4-Me	H	結合	4-(5-CF ₃ -2-ピリジニル-2-オキシ)Ph	2-TFA	2.53	414.3		T
587	4-Me	H	NH ₃	-----	HCl				U
587	4-Me	H	結合	2,4-diCl Ph		2.41	321.2[M] ⁺		T
587	4-Me	H	結合	4-COOH Ph	HCl	2.59			V
587	4-CF ₃	H	結合	4-CN Ph		3.08			V
587	4-iPr	H	結合	1-イソキノリン	TFA			0.1571 (20% EtOAc/ Hex)	V
587	4-iPr	H	結合	2,6-diC1-4-ピリジン	TFA			0.1440 (20% EtOAc/ Hex)	V
587	4-Et	H	結合	3-Cl Ph	TFA			0.18 (20% EtOAc/ Hex)	V
587	4-CyPr	H	結合	3-Cl Ph	TFA			0.17 (20% EtOAc/ Hex)	V
587	4-iPr	H	結合	3-Cl-Ph	TFA			0.17 (20% EtOAc/ Hex)	V
587	4-CyPr	H	結合	Ph	TFA			0.16 (20% EtOAc/ Hex)	R
587	4-iPr	H	結合	Ph	TFA			0.20 (20% EtOAc/ Hex)	R
587	4-Et	H	結合	4-Cl Ph	TFA			0.16 (R)	

10

20

30

40

【0296】

【表71】

実施例番号	R ¹¹	J	L ¹	G ¹	塩	t ₁₁ 分	MS ¹¹ (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ¹¹	一般的方法 ¹
								20% EtOAc/Hex)	
587	4-iPr	H	結合	4-Cl Ph	TFA			0.16 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-Et	H	結合	3-NO ₂ Ph	TFA			0.10 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-CyPr	H	結合	4-Cl Ph	TFA			0.14 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-CyPr	H	結合	3-NO ₂ Ph	TFA			0.08 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-iPr	H	結合	3-NO ₂ Ph	TFA			0.10 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-Et	H	結合	3-CN Ph	TFA			0.07 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-iPr	H	結合	3-CN Ph	TFA			0.03 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-CyPr	H	結合	3-CN Ph	TFA			0.03 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-Et	H	結合	4-NO ₂ Ph	TFA			0.05 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-CyPr	H	結合	4-NO ₂ Ph	TFA			0.04 (20% EtOAc/Hex)	V
587	4-iPr	H	結合	4-NO ₂ Ph	TFA			0.06 (20% EtOAc/Hex)	V

10

20

30

40

【0297】

【表72】

実施例番号	R ¹¹	J	L ¹	G ¹	塩	t ₁ ¹¹ 分	MS ¹¹ (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ¹¹	一般的方法 ¹
587	4-Cy Pr	H	結合	3-(6-Me ピリジ ン-2-オ ール)	TFA			0.0 (2 0% EtO Ac/ He x)	V
587	4-iP r	H	結合	3-(6-Me ピリジ ン-2-オ ール)	TFA			0.0 (2 0% EtO Ac/ He x)	V
587	4-Et	H	結合	2-Me ピ リジン- 5-イル	TFA			0.05 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Cy Pr	H	結合	2-Me ピリ ジン-5-イル	TFA			0.038 (20% Et OAc/ Hex)	V
587	4-iP r	H	結合	2-Me ピ リジン- 5-イル	TFA			0.04 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Cy Pr	H	結合	4-Me Ph	TFA			0.09 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-iP r	H	結合	4-Me Ph	TFA			0.11 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Cy Pr	H	結合	4-MeO Ph	TFA			0.06 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-iP r	H	結合	4-MeO Ph	TFA			0.08 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Et	H	結合	4-CF ₃ Ph	TFA			0.09 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Cy Pr	H	結合	4-CF ₃ Ph	TFA			0.08 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-iP r	H	結合	4-CF ₃ Ph	TFA			0.09 (20% Et OAc/ H ex)	V

10

20

30

40

【0298】

【表73】

実施例番号 ^a	R ^b	J	L ^c	G ^d	塩	t ₁ ^e 分	MS ^f (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ^g	一般的方法 ^h
587	4-Cy Pr	H	結合	2-MeO ピ リジン- 5-イル	TFA			0.07 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-iP r	H	結合	2-MeO ピ リジン- 5-イル	TFA			0.09 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Et	H	結合	3,4-diCl Ph	TFA			0.09 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Cy Pr	H	結合	3,4-diCl Ph	TFA			0.07 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-iP r	H	結合	3,4-diCl Ph	TFA			0.07 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Et	H	結合	4-CN Ph	TFA			0.04 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Cy Pr	H	結合	4-CN Ph	TFA			0.034 (20% Et OAc/ Hex)	V
587	4-iP r	H	結合	4-CN Ph	TFA			0.05 (20% Et OAc/ H ex)	V
587	4-Me	H	結合	5-Br ピ リジン- 3-イル				0.31 (100% Et OAc)	V
587	4-Me	H	結合	4-ピリジ ニル				0.35 (5% 2N NH ₃ Me OH/CH ₂ Cl ₂)	V

「注^a - HPLC 電気スプレー質量スペクトル(HPLC E S M S)は、四極ポンプ、254 nmに設定された可変波長検出器、YMCプロC 18カラム(2×23 mm、120)および電気スプレーイオン化を持つFinnigan LCQイオントラップ質量分析計、を装備したHewlett-Packard 1100 HPLCを用いて得られた。スペクトルは、供給源中のイオン数にしたがって可変イオン時間を用い、120~1200 amuの間スキャンされた。溶出液は、A: 0.02% TFA含有の水中の2%アセトニトリルおよびB: 0.018% TFA含有のアセトニトリル中の2%水であった。1.0 mL/分の流速にて、10% B~95% Bの3.5分にわたるグラジエント溶出を、0.5分間の初期保持および0.5分間の95% Bにおける最終保持と共に、用いた。全実施時間は、6.5分であった。

注^b - 電気スプレーイオン化を介して得られた分子イオンデータ

注^c - 以下の略語が用いられた; Ac アセチル、Cl クロロ、CF₃ トリフルオロメチル、CN シアノ、COOH カルボン酸、COOEt エチルエステル、CyPr シクロプロピル、diCl ジクロロ、diCF₃ ジトリフルオロメチル、diF

10

20

30

40

50

ジフルオロ、E t エチル、F フルオロ、i P r イソプロピル、M e メチル、M e O メトキシ、n B u n ブチル N M e₂ ジメチルアミン、N O₂ ニトロ、P h フェニル、P r プロピル、t B u t ブチル

注^d - 以下の略語が用いられた: H e x ヘキサン

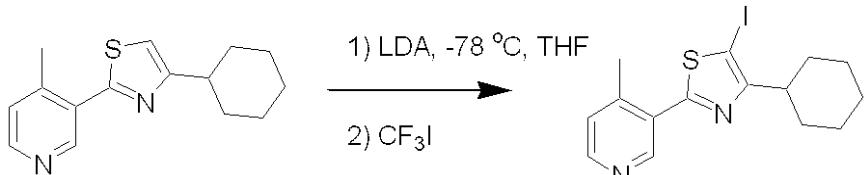
注^e - N M R データは、帰属した構造と一致した。

【0299】

実施例 584

3 (4 シクロヘキシル 5 ヨード 1,3 チアゾール 2 イル) 4 メチルピリジンの作成によって例示されるような、一般的方法 X

【化260】



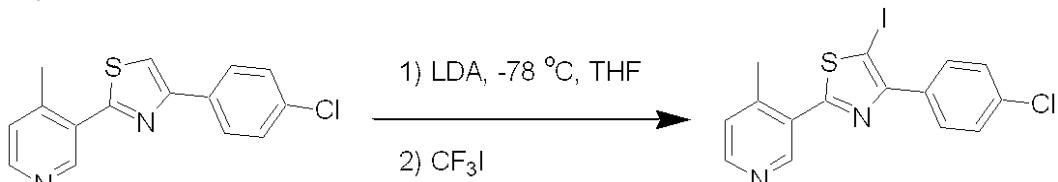
乾燥 T H F (5 m L) 中の L D A (0.581 m m o l) の溶液に - 7 8 において、乾燥 T H F (2 m L) 中の溶液として 3 (4 シクロヘキシル 1,3 チアゾール 2 イル) 4 - メチルピリジン (100 m g、0.387 m m o l) を 10 分かけて加えた。赤色の溶液を、- 7 8 で 30 分間攪拌した。過剰の C F₃ I ガスを、反応液中に、反応液が澄明に変わるまでゆっくりとフリットした気泡器で凝縮させた。反応液を、- 7 8 で 5 分間攪拌し、次いで、25 に加温して、25 分間攪拌した。次いで、反応液を、氷浴を取り除き室温にまで 1 時間かけて加温させた。反応混合液を、真空中で濃縮して、粗製のだいだい色の油を、シリカゲルクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン) により直接精製した。生成物を、黄色の固体として 68 % 収率 (86 m g、0.263 m m o l) で単離した: T L C R_f 0.54 (50 % E t O A c / ヘキサン); L C M S (M + H)⁺ 385、t_R = 3.26 分。¹ H N M R (D M S O d₆) 8.81 (s, 1 H)、8.48 (d, 1 H, J = 5 H z)、7.39 (d, 1 H, J = 5 H z)、2.80 (m, 1 H)、2.52 (s, 3 H)、1.74 (m, 5 H)、1.58 (m, 2 H)、1.2 ~ 1.42 (m, 3 H)。

【0300】

実施例 585

3 [4 (4 クロロフェニル) 5 ヨード 1,3 チアゾール 2 イル] 4 メチルピリジンの作成

【化261】



3 [4 (4 クロロフェニル) 5 ヨード 1,3 チアゾール 2 イル] 4 メチルピリジンは、3 [4 (4 クロロフェニル) 1,3 チアゾール 2 イル] 4 メチルピリジンから一般的方法 X にしたがって作成された: T L C R_f 0.50 (50 % E t O A c / ヘキサン); L C M S (M + H)⁺ = 413、t_R = 3.23 分。

【0301】

実施例 586

3 [4 (3,4 ジフルオロフェニル) 5 ヨード 1,3 チアゾール 2 イル] 4 メチルピリジンの作成

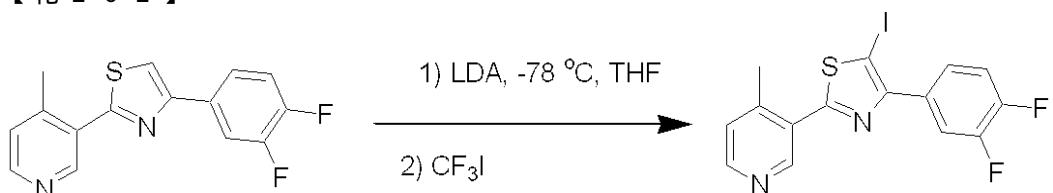
10

20

30

40

【化262】



3 [4 (3,4-ジフルオロフェニル) 5 ヨード 1,3 チアゾール 2 イル] 4 メチルピリジン (BAY 65-6863) は、3 [4 (3,4-ジフルオロフェニル) 1,3 チアゾール 2 イル] 4 メチルピリジンから、一般的方法 X にしたがって作成された： TLC R_f 0.54 (50% EtOAc / ヘキサン)；LCMS 415 ($M + H^+$)、 $t_R = 3.10$ 分。
10

【0302】

表IV その他のチアゾール

【表74】

実施例番号	構造 ^a	塩	t_R ^b 分	MS ^{c,d} ($M + H^+$)	TLC R_f (溶媒) ^e	一般的な方法
587				334.2	0.55 (50% EtOAc/hex)	N
588				368.2	0.50 (50% EtOAc/hex)	N
589				367.3	0.55 (50% EtOAc/hex)	N
590				334.2	0.50 (50% EtOAc/hex)	N
591				357.3	0.55 (50% EtOAc/hex)	N
592				307.3	0.60 (50% EtOAc/hex)	N

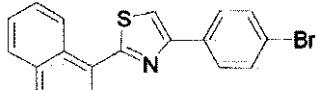
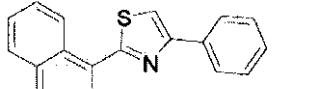
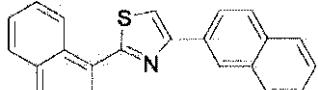
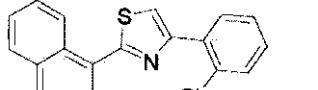
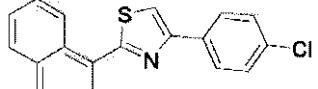
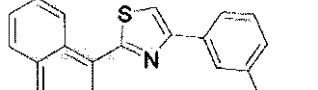
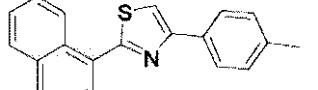
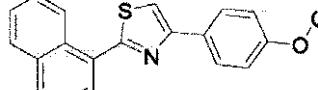
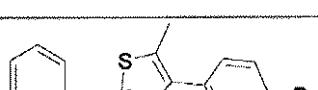
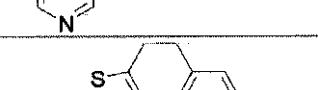
20

30

40

【0303】

【表75】

実施例番号	構造 ^a	塩	t ₁ ^b 分	MS ^{c,d} (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ^e	一般的 方法
593				367.2	0.55 (50% EtOAc/hex)	N
594				289.3	0.55 (50% EtOAc/hex)	N
595				337.3	0.50 (50% EtOAc/hex)	N
596				323.3	0.55 (50% EtOAc/hex)	N
597				323.3	0.60 (40% EtOAc/hex)	N
598				307.3	0.60 (50% EtOAc/hex)	N
599				303.3	0.50 (50% EtOAc/hex)	N
600						0
601						0
602				295	0.27 (25% EtOAc/hex)	M

10

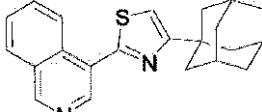
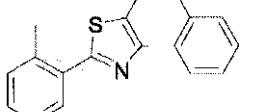
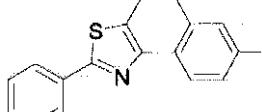
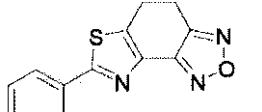
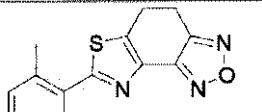
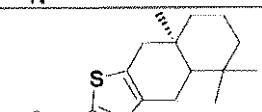
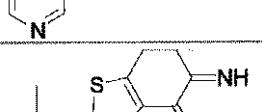
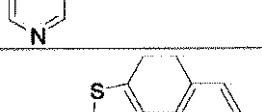
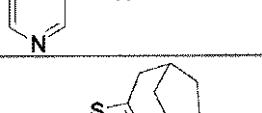
20

30

40

【0304】

【表76】

実施例番号	構造 ^a	塩	t ₁ ^b 分	MS ^{c,d} (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ^e	一般的方法
603			3.68	347	0.63 (50% EtOAc/hex)	G
604			2.49	279.2	0.32 (40% EtOAc/hex)	O
605			2.73	295	0.37 (25% EtOAc/hex)	N
606			1.91	257	0.38 (100% EtOAc)	G
607			1.65	271	0.42 (100% EtOAc)	G
608			3.38	313	0.48 (50% EtOAc/hex)	G
609			2.29	263	0.50 (50% EtOAc/hex)	G
610			2.81	265	0.45 (25% EtOAc/hex)	M
611			2.31	243	0.38 (50% EtOAc/hex)	G

10

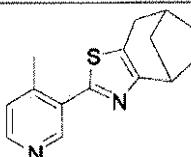
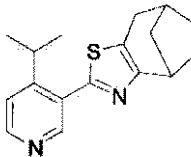
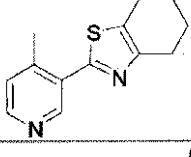
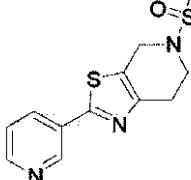
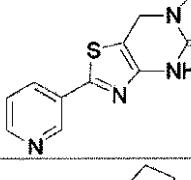
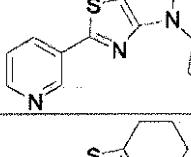
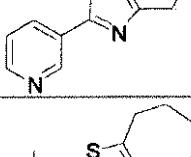
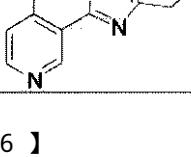
20

30

40

【0305】

【表77】

実施例番号	構造 ^a	塩	t ₁ ^b 分	MS ^{c,d} (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ^e	一般的方法
612			2.10	257	0.33 (50% EtOAc/hex)	G
613			2.63	285	0.50 (50% EtOAc/hex)	G
614			1.80	231	0.55 (50% EtOAc/hex)	G
615			2.44	372	0.43 (100% EtOAc)	G
616			0.64	233	0.25 (10% MeOH/EtOAc)	G
617			0.80	247	0.46 (10% MeOH/EtOAc)	G
618			2.80	280	0.40 (33% EtOAc/hex)	G
619			2.02	217	0.20 (50% EtOAc/hex)	G
620			217	245	0.29 (50% EtOAc/hex)	G

10

20

30

40

【0306】

【表78】

実施例番号	構造 ⁴	塩	t ₁ ^a 分	MS ^b (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ^c	一般的 の方法
621			2.36	231	0.47 (50% EtOAc/hex)	G
622			2.93	307	0.60 (50% EtOAc/hex)	G
623			2.64	321	0.63 (50% EtOAc/hex)	G
624			2.98	349	0.53 (50% EtOAc/hex)	G
625					0.08 (50% EtOAc/hex)	0
626					0.10 (50% EtOAc/hex)	0
627					0.05 (50% EtOAc/hex)	0
628					0.09 (50% EtOAc/hex)	0
629					0.09 (50% EtOAc/hex)	0
630		TFA			0.27 (3% MeOH/CH ₂ Cl ₂)	0

10

20

30

40

【0307】

【表 7 9】

実施例番号	構造 ⁴	塩	t ₁ ¹¹ 分	MS ¹² (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ¹³	一般的 方法 ¹⁴
631					0.43 (6% MeOH/CH ₂ Cl ₂)	R
632			2.89	294.33	0.11 (10% MeOH/EtOAc)	R
633			3.18	294.33	0.13 (10% MeOH/EtOAc)	R
634			2.54	289.2	0.43 (6% MeOH/CH ₂ Cl ₂)	R
635				313		N
636					0.60 (50% EtOAc/hex)	N
637			1.76	203	0.67 (EtOAc)	G
638			1.51	217	0.56 (EtOAc)	G
639					0.91 (EtOAc)	O
640					0.91 (EtOAc)	O

10

20

30

40

【0308】

【表 80】

実施例番号	構造 ⁴	塩	t ₁ 分	MS ^{5,6} (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ⁷	一般的 方法
641					0.91 (EtOA c)	0
642					0.86 (EtOA c)	0
643					0.92 (EtOA c)	0
644					0.87 (EtOA c)	0
645					0.92 (EtOA c)	0
646					0.93 (EtOA c)	0
647					0.88 (EtOA c)	0
648					0.91 (EtOA c)	0
649					0.90 (EtOA c)	0
650					0.91 (EtOA c)	0
651					0.91 (EtOA c)	0

10

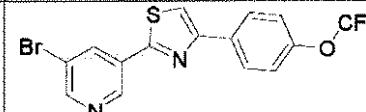
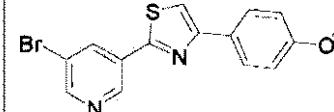
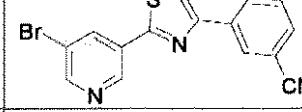
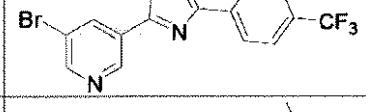
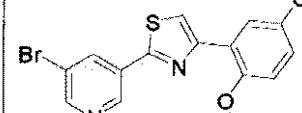
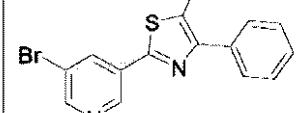
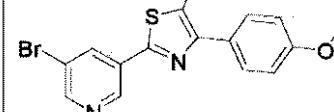
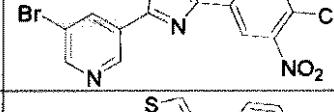
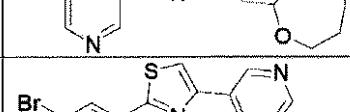
20

30

40

【0309】

【表 8 1】

実施例番号	構造 ^a	塩	t ₁ ^b 分	MS ^{c,d} (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ^e	一般的方法
652					0.91 (EtOA c)	0
653					0.90 (EtOA c)	0
654					0.87 (EtOA c)	0
655					0.92 (EtOA c)	0
656					0.90 (EtOA c)	0
657					0.90 (EtOA c)	0
658					0.90 (EtOA c)	0
659					0.85 (EtOA c)	0
660					0.88 (EtOA c)	0
661		TFA			0.14 (20% EtOAc/hex)	0

10

20

30

40

【0 3 1 0】

【表82】

実施例番号	構造 ^d	塩	t ₁ ^a 分	MS ^{a,b} (M+H ⁺)	TLC R _f (溶媒) ^c	一般的 の方法
662		TFA			0.15 (20% EtOAc/hex)	0
663		TFA			0.25 (20% EtOAc/hex)	0

注^a - HPLC 電気スプレー質量スペクトル(HPLC ESI MS)は、四極ポンプ、254 nmに設定された可変波長検出器、YMCプロロC 18カラム(2×23 mm、120)および電気スプレーイオン化を持つFinnigan LCQイオントラップ質量分析計、を装備したHewlett-Packard 1100 HPLCを用いて得られた。スペクトルは、供給源中のイオン数にしたがって可変イオン時間を使い、120~1200 amuの間スキヤンされた。溶出液は、A: 0.02% TFA含有の水中の2%アセトニトリルおよびB: 0.018% TFA含有のアセトニトリル中の2%水であった。1.0 mL/分の流速にて、10% B~95% Bの3.5分にわたるグラジエント溶出を、0.5分間の初期保持および0.5分間の95% Bにおける最終保持と共に、用いた。全実施時間は、6.5分であった。

注^b - 電気スプレーイオン化を介して得られた分子イオンデータ

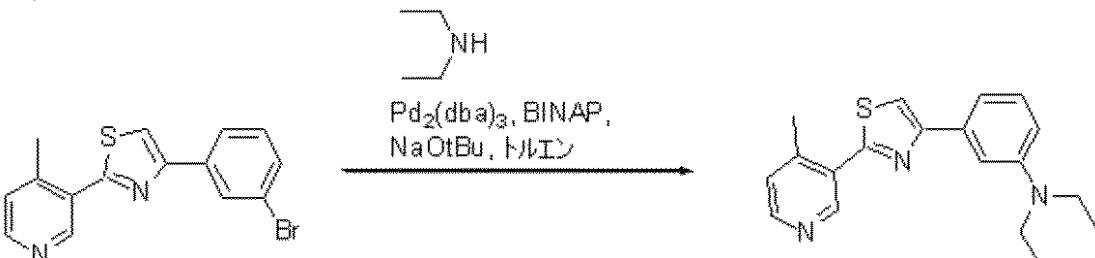
注^c - 以下の略語が用いられた: Hex ヘキサン

注^d - NMRデータは、帰属した構造と一致した。

【0311】

2-(4-メチル-3-ピリジル)-4-(3-(ジエチルアミノ)フェニル)チアゾールの作成によって例示されるような、一般的な方法Y

【化263】



トルエン(5 mL)中の2-(4-メチル-3-ピリジル)-4-(3-プロモフェニル)チアゾール(0.06 mmol)の溶液に、ジエチルアミン(0.25 mmol)、NaOtBu(0.09 mmol)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)(0.0054 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.0018 mmol)を、アルゴン下で加えた。混合液を24時間加熱還流した。EtOAcおよびH₂Oを加えて、有機相および水相を分離した。有機相を、MgSO₄上で乾燥し、ろ過して、蒸発乾固した。混合物を、Gilson HPLCにより精製すると、表題化合物4 mg(25%)を与えた: TLC R_f 0.65(100% EtOAc)。NMRおよびMSは、帰属した構造と一致した。

【0312】

本発明の化合物の作用の測定

10

20

30

40

50

化合物のC17,20リアーゼ阻害作用を、例えば、実施例中に示された生化学的もしくは細胞アッセイを用いて、測定することができる。当業者は、これらのアッセイの変法もまた使用し得ることを理解するであろう。

本発明の化合物は、動物モデル、例えば、前立腺がんもしくは乳がんの動物モデル、でまた試験され得る。

本発明のそれぞれの化合物を、生化学的アッセイおよび細胞アッセイに付して、C17,20リアーゼ阻害作用を測定した。

【0313】

ヒトおよびネズミのC17,20リアーゼ生化学的アッセイ

組換えヒトのC17,20リアーゼ(hリアーゼ)は、(Sf9)細胞中に発現されて、hリアーゼ富化ミクロソームが、以下の参考文献：「Sf9細胞中でのウシP₄₅₀のバキュロウイルス発現ならびに酵母、哺乳類細胞および大腸菌中での発現との比較」、Barnes H. J.; Jenkins, C. M.; Waterman, M. R., Archives of Biochemistry and Biophysics (1994) 315(2) 489-494、に記載されるような培養物から、作成された。組換えネズミのC17,20リアーゼ(mリアーゼ)は、類似の様式で作成された。hリアーゼおよびmリアーゼ標本を、アッセイ条件を用いて滴定して、アッセイで使用されるべきタンパク質濃度を測定した。mリアーゼおよびhリアーゼのアッセイの両者は、ネズミのアッセイでチトクロムb₅が省かれることを除き、同一な様式で行われた。

【0314】

試験化合物を、標準曲線の作成用に最初の2つのカラムを保存して、800μMから出発して51.2nMに到る、6段階にて順次に、100%DMSOで1:4希釈した。100%DMSO中のこれらの化合物の溶液のそれぞれを、さらにH₂Oで20倍に希釈して、5%DMSO中の40μM～2.56nMの範囲にわたる化合物濃度を得た。デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)の標準品を、100%DMSO中、400μMから下方へ120nMまで、半10g希釈で順次希釈した。それぞれの希釈液を、さらにH₂Oで20倍に希釈して、最初の2カラムを用いて5%DMSO中の20μM～6nμMの溶液を得た。これらの5%DMSO希釈液の5μlを、アッセイで用いた。

【0315】

澄明な底の不透明な96ウェルアッセイプレートを、50μLのアッセイ緩衝液(50mM Na₃PO₄、pH 7.5)で負荷して、5μLの希釈された化合物をウェルに加えた。30μLの基質溶液(50mMリン酸ナトリウムpH 7.5緩衝液中の、7mM NADPH(Sigma N1630)、3.35μM 17-OH プレグネノロン(Steraloids Q4710)、3.35μg/mlヒトチトクロムb₅(Panvera P2252))を、全てのウェルに加えた。反応は、10μLのhリアーゼもしくはmリアーゼの添加により、開始された。

【0316】

酵素反応は、確かに攪拌しながら室温で2時間、実施させた。反応は、強力なC17,20リアーゼ阻害剤のYM116の50μM(最終濃度)の添加により停止された。hリアーゼによって生成したDHEAの濃度は、以下に説明されるように、ラジオイムノアッセイ(RIA)により測定された。

【0317】

シンチレーション近接アッセイ(SPA)緩衝液(100mM Tris HCl、pH 7.5、50mM NaCl、0.5%BSA(Sigma A9647)、0.2%Tween20)中の0.08μCi³H DHEA(1.6μCi/ml)(NEN(NET814))を、それぞれのウェルに加えた。SPA緩衝液中の抗ウサギSPAビーズを持つDHEAウサギ抗血清50μLを、全てのウェルに加えた。抗DHEAウサギ抗血清は、Endocrine Sciences(D7421)(バイアルにH₂O 1mL)から得られ、抗ウサギSPAビーズは、Amersham(RPNQ 0016)(瓶にSPA緩衝液6mL)から得られた。混合液を、1時間確かに攪拌させて、引き続いて攪拌なしに終夜平衡により、平衡にした。SPAビーズに結合された³H DHEAは、シンチレーション計数によって測定された。

【0318】

それぞれの反応で生成するDHEAの濃度は、生データ(CPM)および標準曲線から算出された。それぞれの化合物のリアーゼ阻害作用は、試験化合物の存在下で生成するDHEAの濃度として測定され、試験化合物の不存在下で生成するDHEA濃度と比較したパーセント阻害として表された(1-(試験化合物の存在下で形成されるnM DHEA / 試験化合物の不存在下で形成されるnM DHEA) × 100)。

【0319】

ヒトC17,20細胞アッセイ：

ヒト293リアーゼ細胞は、Sf9細胞に対して上で説明したように作成された[「Sf9細胞中のウシP₄₅₀のバキュロウイルス発現ならびに酵母、哺乳類細胞および大腸菌中の発現との比較」、Barnes H. J.; Jenkins, C. M.; Waterman, M. R., *Archives of Biochemistry and Biophysics* (1994) 315(2) 489-494]。細胞は、Dulbecco修飾Eagle培地(DMEM)/10% FBS/1% S/P/1% L-Glu/0.8mg/ml LG418/HEPES中で培養された。

【0320】

一日目に、ヒト293リアーゼ細胞は、96ウェル組織培養プレート(Falcon 3075)のカラム2~12中にて、10,000細胞/ウェル/100μLで平板培養され、終夜付着させた(それぞれの母プレートは、二つの細胞プレートを必要とする)。

二日目に、H₂O100μLを、娘プレート(一つの母プレート一つの娘プレートCostar 3365)の全てのウェルに加えた。DHEA標準品は、RPMIで希釈された(RPMI 3mLの中への500μM 4.5μL、次いで、1:3順次希釈)。細胞プレートのカラム2~12からの培地を除去して、フェノールレッド無しでRPMI 100μLで置換した。750、250、83.3、27.7、9.2、3.1および0.3nMの濃度の希釈されたDHEA標準品(100μL)を、細胞プレートのカラム1に加えた。100%DMSO 50μLを、母プレートのカラム1および2に加えた。化合物5μLを、ロボットを用いて母プレートから娘プレートに、次いで、娘プレートから細胞プレートに、移した。細胞プレートを室温で10分間インキュベートした。15μLの10mM 17-OH プレグネノロン(Steraloids(Q4710)(100%DMSO中の10mM原液))を、RPMI 30mLで希釈して、5μM 17-OH プレグネノロンの溶液を得た。この溶液の10μLを、DMSOのみを入れたそのカラムを除き、細胞プレートの全てのウェルに加えた。

【0321】

生産されたDHEA量は、以下のように測定された。培地90μLを、細胞プレートのそれぞれのウェルから除去して、SPAアッセイプレート(Wallac Isoplate #1450)に入れた。50μLの³H-DHEA(1.6μCi/mL、New England Nuclear(カタログ#NET814))を、SPAアッセイプレートのそれぞれのウェルに加えた。次いで、50μLの抗-DHEA/抗ウサギSPAビーズ(10mg/mL SPAビーズを持つ20μL/mL AB)を、プレートのそれぞれのウェルに加えた。プレートを終夜インキュベートして、放射活性を上で説明したように計数した。プレートの最初の二つのカラムは、DHEAの標準曲線用および無化合物対照用に保存された。

【0322】

生データ(CPM)は、標準曲線の使用により、形成されたDHEAの濃度(nM)に換算された。化合物のリアーゼ阻害作用は、化合物の不存在下で形成する量と比較した化合物の存在下で形成されるDHEAの量として、パーセント阻害の形式(1-(化合物有りで形成されるnM DHEA / 化合物無しで形成されるnM DHEA) × 100)で測定された。

【0323】

試験化合物は、もしヒトC17,20生化学的アッセイもしくはヒトC17,20細胞アッセイにおけるIC₅₀が10μM以下であるならば、作用があると考えられた。全ての試験された化合物が、ヒトC17,20生化学的アッセイもしくはヒトC17,20細胞ア

10

20

30

40

50

ツセイにおいて $10 \mu M$ 以下のIC₅₀を有する。

【0324】

比較試験

2-[4-メチル-3-ピリジル]-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールの阻害作用が、EP 411,718で記述されている2-(3-ピリジル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールのそれと比較された。C17,20ヒトリアーゼに対して、4-メチル置換ピリジンは、一貫して4-未置換ピリジンよりもさらに多く作用があった。本場合では、2-[4-メチル-3-ピリジル]-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールは、15nMの阻害IC₅₀を有するが、一方では2-(3-ピリジル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールは、406nMの阻害IC₅₀を有する。驚くべきことにおよび予期しないことに、両方の化合物が、EP 411,718で同定されている真菌種のうどん粉病菌に対して試験されたときには、2-(3-ピリジル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールは、80%阻害を示したが、一方では2-[4-メチル-3-ピリジル]-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールは、作用が無かった。

10

20

30

* 統計的に無意味

【0325】

表V 比較試験データ

【表83】

構造	ヒトリアーゼ IC50	マウスリアー ゼ IC50	うどん粉病菌 に対する阻害%
	1.51E-08	3.97E-08	10%*
	4.06E-07	1.40E-06	80%

【0326】

均等物

当業者は、日常的に他ならぬ実験を用いて、本明細書中で説明された本発明の特定の実施態様に対する多くの均等物を認識するか、もしくは確認することができるであろう。そのような均等物は、付記の請求項により包含されることが意図される。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/30483															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/14 C07D417/04 A61P35/00 // (C07D417/04, 277:00, 213:00), (C07D417/14, 277:00, 265:00, 213:00), (C07D417/14, 333:00, 277:00, 213:00)																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 01 64674 A (BRABANDER MARC DE ; VANDERMAESEN NELE (BE); WAUWE JEAN PIERRE FRANS) 7 September 2001 (2001-09-07) tables 1-12 ---</td> <td style="padding: 2px;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">EP 0 790 057 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 20 August 1997 (1997-08-20) examples 117-121 ---</td> <td style="padding: 2px;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 99 58511 A (AMERICAN HOME PROD) 18 November 1999 (1999-11-18) claim 1 ---</td> <td style="padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">PATENT ABSTRACTS OF JAPAN & JP 04 154773 A (GREEN CROSS CORP:THE), 27 May 1992 (1992-05-27) abstract --- -/-</td> <td style="padding: 2px;">1</td> </tr> </tbody> </table>			Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 01 64674 A (BRABANDER MARC DE ; VANDERMAESEN NELE (BE); WAUWE JEAN PIERRE FRANS) 7 September 2001 (2001-09-07) tables 1-12 ---	1-5	X	EP 0 790 057 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 20 August 1997 (1997-08-20) examples 117-121 ---	1-5	X	WO 99 58511 A (AMERICAN HOME PROD) 18 November 1999 (1999-11-18) claim 1 ---	1	X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN & JP 04 154773 A (GREEN CROSS CORP:THE), 27 May 1992 (1992-05-27) abstract --- -/-	1
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 01 64674 A (BRABANDER MARC DE ; VANDERMAESEN NELE (BE); WAUWE JEAN PIERRE FRANS) 7 September 2001 (2001-09-07) tables 1-12 ---	1-5															
X	EP 0 790 057 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 20 August 1997 (1997-08-20) examples 117-121 ---	1-5															
X	WO 99 58511 A (AMERICAN HOME PROD) 18 November 1999 (1999-11-18) claim 1 ---	1															
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN & JP 04 154773 A (GREEN CROSS CORP:THE), 27 May 1992 (1992-05-27) abstract --- -/-	1															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.															
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 30 September 2003		Date of mailing of the international search report 08/10/2003															
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer GOSS, I															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/30483

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN & JP 55 133366 A (OTSUKA PHARMACEUT FACTORY INC.;), 17 October 1980 (1980-10-17) abstract ----	1
X	GB 2 022 085 A (PFIZER) 12 December 1979 (1979-12-12) examples 5,6 ----	1
A	DN GRIGORYEV, BJ LONG, IP NANE, VCO NJAR, Y LIU AND AMH BRODIE: "Effects of new 17alpha-hydroxylase/C17,20-lyase inhibitors on LNCaP prostate cancer cell growth in vitro and in vivo" BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 81, no. 4, 1999, pages 622-630, XP009001303 the whole document ----	1-12
A	YAN ZHUANG AND ROLF W. HARTMANN: "Synthesis and Evaluation of Azole-substituted 2-Aryl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalenes and -naphthalenes as Inhibitors of 17 alpha-Hydroxylase-C17,20-Lyase (P450 17)" ARCH. PHARM. PHARM. MED. CHEM., vol. 332, 1999, pages 25-30, XP002222972 Summary, Introduction, Results and discussion ----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/30483

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0164674	A	07-09-2001	AU CA WO EP JP	3740101 A 2397661 A1 0164674 A1 1261607 A1 2003525291 T		12-09-2001 07-09-2001 07-09-2001 04-12-2002 26-08-2003
EP 0790057	A	20-08-1997	AU AU DE DE EP JP US CA WO TW	689972 B2 3880995 A 69526958 D1 69526958 T2 0790057 A1 3023178 B2 5856347 A 2206315 A1 9616650 A1 414708 B		09-04-1998 19-06-1996 11-07-2002 16-01-2003 20-08-1997 21-03-2000 05-01-1999 06-06-1996 06-06-1996 11-12-2000
WO 9958511	A	18-11-1999	AU CA CN EP JP WO	4073299 A 2331118 A1 1308618 T 1077958 A1 2002514631 T 9958511 A1		29-11-1999 18-11-1999 15-08-2001 28-02-2001 21-05-2002 18-11-1999
JP 04154773	A	27-05-1992		NONE		
JP 55133366	A	17-10-1980	JP JP	1351434 C 61016274 B		28-11-1986 28-04-1986
GB 2022085	A	12-12-1979	AR AT AT AU AU BE CA CH CS DD DE DK EG ES FI FR GR HK HU IE IL IT JP JP KE LU MY NL	226285 A1 373248 B 401679 A 511242 B2 4763479 A 876732 A1 1117949 A1 639653 A5 216927 B2 144055 A5 2922523 A1 177679 A ,B, 14354 A 481220 A1 791754 A ,B, 2427333 A1 73142 A1 66487 A 180045 B 48426 B1 57450 A 1121238 B 1261864 C 54160369 A 59036988 B 3459 A 81349 A1 31885 A 7904337 A ,B,		30-06-1982 27-12-1983 15-05-1983 07-08-1980 06-12-1979 03-12-1979 09-02-1982 30-11-1983 31-12-1982 24-09-1980 06-12-1979 03-12-1979 30-06-1984 01-09-1980 26-11-1979 28-12-1979 09-02-1984 25-09-1987 28-01-1983 23-01-1985 30-11-1982 26-03-1986 25-04-1985 19-12-1979 06-09-1984 12-10-1984 07-12-1979 31-12-1985 04-12-1979

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/30483

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2022085	A	NO 791831 A ,B, NZ 190623 A PH 17020 A PL 216030 A1 PT 69718 A SE 438333 B SE 7904798 A SG 56184 G SU 843746 A3 US 4307106 A YU 128879 A1 ZA 7902729 A	04-12-1979 06-07-1984 11-05-1984 10-03-1980 01-07-1979 15-04-1985 03-12-1979 08-03-1985 30-06-1981 22-12-1981 31-10-1982 25-03-1981

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 513/04	C 0 7 D 513/04	3 0 1
	C 0 7 D 513/04	3 2 5
	C 0 7 D 513/04	3 4 3
	C 0 7 D 513/04	3 5 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ドナルド・ビーラー
アメリカ合衆国0 6 5 2 4 コネチカット州ベサニ、ヒルトップ・ロード4 6番
- (72)発明者 アンドレア・マックルラー
アメリカ合衆国0 6 5 1 6 コネチカット州ウエスト・ヘイブン、ミルトン・アベニュー1 5 6番
- (72)発明者 フ・ウェンラン
アメリカ合衆国0 6 5 1 8 コネチカット州ハムデン、タウン・ウォーク・ドライブ1 2 1 3 3番
- (72)発明者 フラヒ・アチェベ
アメリカ合衆国0 6 5 1 6 コネチカット州ウエスト・ヘイブン、ウッドランド・ストリート1 0番
- (72)発明者 ゲータン・アッシュ・ラドウスール
アメリカ合衆国0 6 4 3 7 コネチカット州ギルフォード、ゴールデン・ヒル・ドライブ1 0 3番
- (72)発明者 マイケル・ジェイ・パーク
アメリカ合衆国0 6 5 1 1 コネチカット州ニュー・ヘイブン、アパートメント3 0 9、ビショップ・ストリート2 1 6番
- (72)発明者 チェン・ビ
アメリカ合衆国0 6 5 1 6 コネチカット州ウエスト・ヘイブン、ビッグ・スプルース・レイン1 2番
- (72)発明者 バリー・ハート
アメリカ合衆国9 4 3 0 1 カリフォルニア州パロ・アルト、リットン・アベニュー5 1 5番
- (72)発明者 ジャック・ドウマ
アメリカ合衆国0 6 5 2 4 コネチカット州ベサニ、ファームビュー・ロード9 8番
- (72)発明者 ロバート・シブレー
アメリカ合衆国0 6 4 7 3 コネチカット州ノース・ヘイブン、マウント・カーメル・アベニュー1 1 8 7番
- (72)発明者 ウィリアム・ジェイ・スコット
アメリカ合衆国0 6 4 3 7 コネチカット州ギルフォード、サドル・ヒル・ドライブ2 1 0番
- (72)発明者 ジェフリー・ジョンソン
アメリカ合衆国0 6 4 0 5 コネチカット州プランフォード、ゴールド・レイン5 8番
- (72)発明者 ダヴォード・アスガリ
アメリカ合衆国1 8 9 4 0 ペンシルベニア州ニュータウン、ナザン・コート5 6番

F ターク(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 CC62 CC75 CC82 CC83 CC92 DD12 DD62
EE01
4C072 AA01 AA06 AA07 BB02 CC03 CC11 CC16 EE16 FF03 FF07
FF09 FF11 GG07 HH07
4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 BC82 BC85 CB27 GA02 GA04 GA07
GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 NA14 ZB26 ZC20